

## 美西律衍生物的合成及其抗惊厥活性

倪沛洲 夏霖 唐伟方 施欣忠 贾丽莎 韩邦媛<sup>1</sup> 刘国卿<sup>1</sup>

(有机化学教研室; <sup>1</sup>药理学教研室)

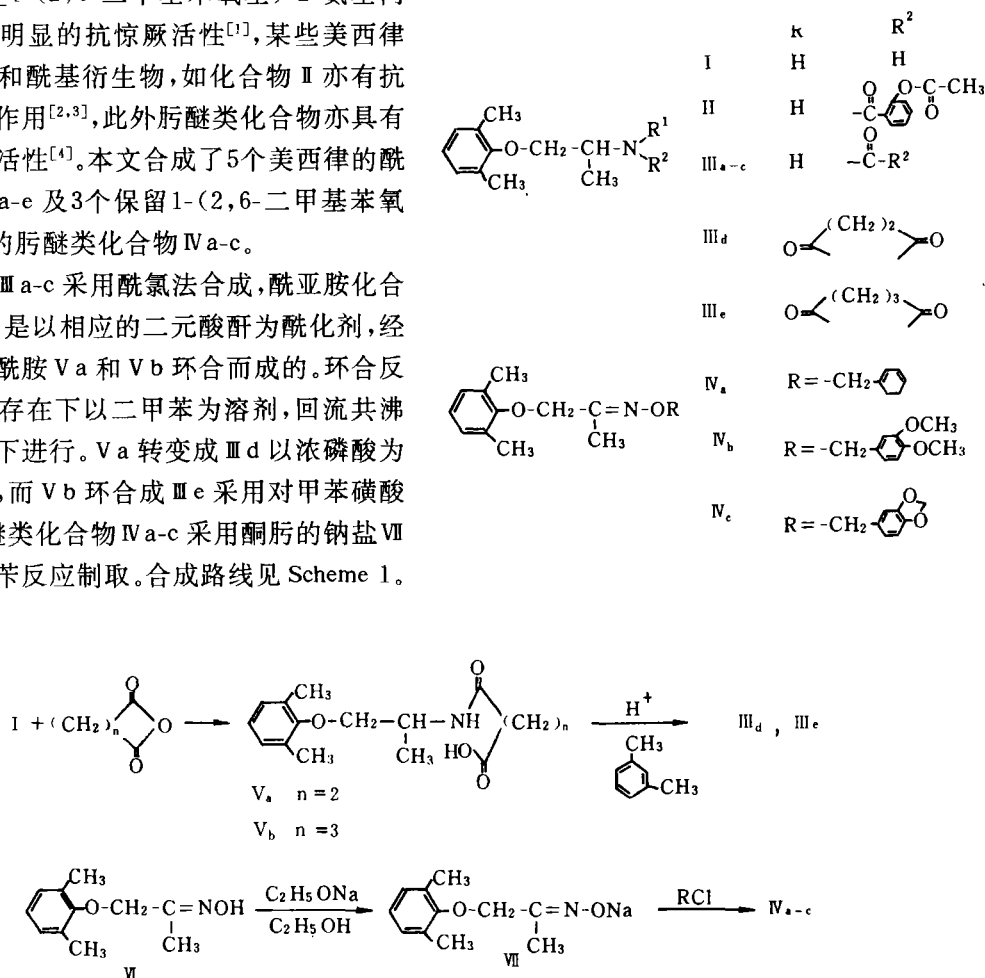
**摘要** 以美西律为先导化合物,合成了5个美西律的氮酰化衍生物Ⅲa-e和3个脲醚类化合物Ⅳa-c。氮酰化物用酰氯法合成,环状的酰亚胺衍生物以相应的二元酸酐为酰化剂,经单酰胺中间体,在适当的催化剂量存在下脱水环合。脲醚类化合物采用脲酐钠盐与相应的氯苄反应制备。所合成的化合物经小鼠抗电惊厥试验,N-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)丁酰亚胺有一定抗惊厥活性,其它化合物无活性。

**关键词** 美西律; 抗惊厥; 脲醚

美西律[1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-氨基丙烷, I]具有明显的抗惊厥活性<sup>[1]</sup>,某些美西律的氮苯甲基和酰基衍生物,如化合物Ⅱ亦有抗小鼠电惊厥作用<sup>[2,3]</sup>,此外脲醚类化合物亦具有较好的抗惊活性<sup>[4]</sup>。本文合成了5个美西律的酰基衍生物Ⅲa-e及3个保留1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-丙基的脲醚类化合物Ⅳa-c。

化合物Ⅲa-c采用酰氯法合成,酰亚胺化合物Ⅲd和Ⅲe是以相应的二元酸酐为酰化剂,经二元酸的单酰胺Ⅴa和Ⅴb环合而成的。环合反应在催化剂存在下以二甲苯为溶剂,回流共沸带水的条件下进行。Ⅴa转变成Ⅲd以浓磷酸为催化剂较好,而Ⅴb环合成Ⅲe采用对甲苯磺酸较理想。脲醚类化合物Ⅳa-c采用脲酐的钠盐Ⅶ与相应的氯苄反应制取。合成路线见 Scheme 1。

Scheme 1



收稿日期 1991-02-07

我们考察了这些新化合物的抗惊活性,将雄性小鼠随机分成三组,生理盐水组,苯妥英钠组和试药组,腹腔注射给药。化合物 IV d 25 mg/kg 抗小鼠电惊厥作用与苯妥英钠 45 mg/kg 的作用接近,20 min 后抗惊率为 100%,1 h 后抗惊率仍达 80%。其余化合物均无抗惊活性。

## 实验部分

毛细管法测定熔点(未校正);红外吸收光谱仪为 PERKIN-EIMER 983;核磁共振仪为 JEOL-90Q;质谱仪为 MICOLEF·T·MS-20000。

*N*-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-3,4-二甲氧基苯乙酰胺(III a)的制备

取 3,4-二甲氧基苯乙酸 4 g (0.02 mol),加氯仿 15 ml 和氯化亚砷 35 ml (0.04 mol),加热回流至无氯化氢气体放出,约 6 h。减压蒸出过量的氯化亚砷,得红棕色的 3,4-二甲氧基苯乙酰胺粗品。

取化合物 I 3.6 g (0.02 mol),加 10% 的氢氧化钠溶液 15 ml,搅拌,冷却至 0℃,慢慢加入 3,4-二甲氧基苯乙酰胺,反应 3 h。冷却,得淡黄色固体。抽滤,水洗至中性,干燥,醋酸乙酯-石油醚重结晶,得白色针状结晶,收率 41.1%。

*N*-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-3,4-二甲氧基桂皮酰胺(III b)的制备

按文献<sup>[6]</sup>制备的 3,4-二甲氧基桂皮酰氯粗品溶于苯,冷却,搅拌,慢慢加入用无水苯稀释的过量 1-(2,6-二甲基苯氧基)-2-丙胺,室温搅拌 18 h。抽滤,用苯洗涤,合并滤液和洗液。将苯液依次用 10% 盐酸、水和饱和碳酸钠溶液洗涤,最后用水洗至中性。分出苯液,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂,得 III b 粗品,无水乙醇-无水乙醚重结晶,得白色结晶,收率 19.6%,mp 115—117℃。*N*-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)-2-丙基戊酰胺(III c)的制备

取化合物 I 2.3 g (0.013 mol),加少量无水吡啶,再加丙戊酰氯 3.4 g (0.021 mol) 和吡啶 20 ml,室温搅拌 10 h。冷却,将反应物倒入水中,乙醚提取,醚层用水洗,无水硫酸镁干燥。蒸出乙醚,得桔黄色油状物,加水研磨,得黄色沉淀,抽滤,95% 乙醇重结晶,得白色针状结晶,产率 66.5%。

*N*-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)丁二酸单酰胺

(V a)的制备

取化合物 I 2.06 g (0.01 mol),丁二酸酐 1 g (0.01 mol),加无水苯 50 ml,加热回流 4 h。反应毕,蒸出苯,得胶状残余物,冷却,研磨固化,用水重结晶,得白色针状结晶 (1.2 g, 58.3%); mp 100—101℃; Anal C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>, C 86.00, H 5.58, N 3.69 (Req C 86.13, H 5.47, N 3.63); IR (KBr)  $\nu$  3260, 1720, 1660, 1210 cm<sup>-1</sup>。

同法制备 V b,粗品用石油醚-醋酸乙酯重结晶,得白色针状结晶 V b (1.7 g, 61%); mp 89—92℃; Anal C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>, C 65.51, H 4.47, N 7.90 (Req C 65.75, H 4.54, N 8.05); IR (KBr)  $\nu$  3300, 1720, 1640, 1200 cm<sup>-1</sup>。

*N*-(1-甲基-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙基)丁二酰亚胺(III d)的制备

取 V a 2 g (0.0072 mol),加二甲苯 60 ml,搅拌下滴加浓磷酸 1 ml,升温 100℃ 反应 2 h,升温回流(油温 160—180℃) 6 h。减压蒸出二甲苯,用乙酸乙酯 40 ml 溶解,5% NaOH 15 ml 洗至碱性,水洗至中性,酯层用无水硫酸镁干燥,减压蒸出大部分醋酸乙酯,加石油醚,析出白色固体。抽滤,将粗品用石油醚-乙酸乙酯重结晶,得白色粉状结晶 III d (1.05 g, 56%)。

III e 的制备与 III d 类似,催化剂用对甲苯磺酸,柱层析分离得 III e 为淡黄色液体 III e (2.8 g, 51%)。

1-(2,6-二甲基苯氧基)丙酮肟苯甲醚(IV a)的制备

将金属钠 1.15 g (0.05 mol) 分批加入无水乙醚 50 ml 中,搅拌至溶解。冷却至室温,加 1-(2,6-二甲基苯氧基)丙酮肟 (VI),室温搅拌 1—2 h,蒸除溶剂,加入氯苯 0.05 ml,继续搅拌 6 h。抽滤,蒸除溶剂,加水搅拌,乙醚提取,乙醚液用 2 mol/L NaOH 溶液充分洗涤,以除去未反应的酮肟,再将乙醚液用水洗至中性,无水硫酸钠干燥,蒸出乙醚,减压分馏,收集 137.5—138℃/6.66 Pa 的馏液。

同法制备 IV b 和 IV c。

合成 IV b 用的 3,4-二甲氧基氯苄是以邻甲氧基苯酚为原料,经甲基化和氯甲基化合成,减压分馏粗产品,收集 74—76℃/931.8 Pa 的馏份(文献<sup>[6]</sup> 88—90℃/1.33 kPa)。

合成 IV c 用的 3,4-二甲氧基氯苄由 3,4-二甲氧基苯甲醛用硼氢化钾还原,然后氯化制取,收集 80—82℃/266.66 Pa 馏份(文献值<sup>[7]</sup> bp 89—91℃/1.33 kPa)。

上述目的化合物的理化数据见表 1。

Tab 1. Physical and chemical data of compounds

Compd.	Formula	Yield, %	mp or bp, °C	Anal., %		IR (KBr), $\nu$ cm <sup>-1</sup>	MS, $m/z$	<sup>1</sup> HNMR <sup>a</sup> , $\delta_{ppm}$	Antielectric convulsant, %
				Calcd	Found				
■ a	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	41	117—117.5 (AcOEt-Petro)	C 70.64 H 7.65 N 3.48	70.56 7.61 3.92	3350 1718 1538 1260	357(M <sup>+</sup> ) 236, 151 105	8.04(d, 1H, CONH), 7.98-6.78(m, 6H, Ar-H), 4.11(m, 1H, NCH), 3.26(s, 6H, Ar(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.61(m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.40(s, 2H, COCH <sub>2</sub> ), 1.24(d, 3H, CH <sub>3</sub> )	0
■ b	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	19.6	115—117 (EtOH-Et <sub>2</sub> O)	C 71.38 H 6.35 N 4.31	71.37 6.56 3.91	3270 1650 1532	353(M <sup>+</sup> ) 232, 190 175, 145 117	8.08(d, 1H, NH), 7.37(d, 1H, J = 15.1 Hz, Ar-CH=), 7.76-7.15(m, 6H, Ar-H), 6.52(d, 1H, J = 15.1 Hz, COCH=), 6.06(s, 2H, OCH <sub>2</sub> O), 3.70(d, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 2.24(s, 6H, Ar(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.32(d, 3H, CH <sub>3</sub> )	0
■ c	C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub>	66.5	118—120 (EtOH)	C 74.22 H 10.33 N 4.79	74.71 10.23 4.59	3298 1650 1560 1270	306(M <sup>+</sup> ) 184	6.98(m, 3H, Ar-H), 5.91(d, 1H, NH), 4.40(m, 1H, NCH), 3.75(d, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 2.22(s, 6H, Ar(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.05(m, 1H, COCH), 1.80-1.05(m, 11H, 2CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> and CHCH <sub>3</sub> ), 0.88(t, 6H, 2CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	0
■ d	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	56	48—51 (AcOEt-Petro)	C 68.60 H 7.62 N 5.48	69.98 7.28 5.36	1715 1690 1200	261(M <sup>+</sup> ) 162, 140	6.90-6.85(m, 3H, Ar-H), 4.31(d, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.75(m, 1H, NCH), 2.64(s, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.20(s, 6H, Ar(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.40(d, 3H, CH <sub>3</sub> )	100
■ e	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	51		C 69.63 H 4.93 N 8.10	69.88 5.09 7.70	<sup>b</sup> 1725 1680 1200	277(M <sup>+</sup> ) 214, 151 126, 58	7.05-6.08(m, 3H, Ar-H), 5.33(d, 1H, CHCH <sub>3</sub> ), 4.29-3.75(m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 2.67(t, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.22(s, 6H, Ar(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.14-1.73(m, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1.41(d, 3H, CH <sub>3</sub> )	
IV a	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	51.9	137.5—138/ 6.66 Pa	C 76.59 H 6.98 N 5.27	76.30 7.49 4.94	1660- 1600 1020- 1150	281(M <sup>+</sup> ) 193, 176 162, 121 105, 91	7.24-6.92(m, 8H, Ar-H), 5.10(s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 4.24(s, 2H, NOCH <sub>2</sub> ), 2.24(s, 6H, Ar(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.10(s, 3H, CH <sub>3</sub> )	0
IV b	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	53.9	190/ 6.66 Pa	C 69.94 H 7.18 N 4.53	69.95 7.34 4.08	<sup>b</sup> 1640- 1580 1020- 1150	343(M <sup>+</sup> ) 166, 151 135, 121 105	6.97-6.86(m, 6H, Ar-H), 5.00(s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 4.26(s, 2H, NOCH <sub>2</sub> ), 3.74(s, 6H, Ar(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.19(s, 6H, Ar(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.03(s, 3H, CH <sub>3</sub> )	0
IV c	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	35	172—173/ 1.33 Pa	C 69.83 H 6.25 N 4.41	69.71 6.47 4.78	<sup>b</sup> 1640- 1580 930	327(M <sup>+</sup> ) 135, 121 105	6.96-6.86(m, 6H, Ar-H), 5.97(s, 2H, OCH <sub>2</sub> O), 4.97(s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 4.25(s, 2H, NOCH <sub>2</sub> ), 2.19(s, 6H, Ar(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.01(s, 3H, CH <sub>3</sub> )	0

<sup>a</sup> solvent: CDCl<sub>3</sub>; ■ c, ■ d, ■ e and IV a; DMSO-d<sub>6</sub>; ■ a, ■ b, IV b and IV c. <sup>b</sup> Liquid film

### 参考文献

- 1 王泽民主编. 世界结构药物汇编. 上册. 北京: 北京科学出版社, 1986; 270
- 2 夏霖, 倪沛洲, 吉民. Mexiletine 类似物的合成. 药理学, 1984; 19: 656
- 3 倪沛洲, 夏霖, 唐伟方等. Mexiletine 类似物的合成及其抗惊厥活性的研究. 中国药科大学学报, 1990; 21(16):

321-4

- 4 Gass L, Bope FW. The preparation of some derivatives of oximes. *J Am Pharm Assoc*, 1959; 48: 186
- 5 张晓晖, 李仁利, 蔡孟深. 桂皮酰胺类及其类似物的化学结构与生理活性的关系 I. 抗惊作用的研究. 北京医学院学报, 1980; 12(2): 83
- 6 *Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*. 19 II: 77
- 7 *Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*. 19 II: 241

## Synthesis and Anticonvulsant Activity of Mexiletine Derivatives

Ni Peizhou, Xia Lin, Tang Weifang, Shi Xingzhong, Jia Lisha, <sup>1</sup>Han Bangyuan, <sup>1</sup>Liu Guoqing  
Department of Organic Chemistry; <sup>1</sup>Department of Pharmacology

Eight new *N*-substituted amides ■ a-e and oxime ethers IV a-c of Mexiletine were prepared. Mexiletine was acetylated by acyl chloride to form ■ a-c. Cyclic imides ■ d and ■ e were synthesized at the presence of proper catalyst for dehydration and cyclization, through the intermediates of monoamide of bicarboxylic acid V a and V b. These new synthesized compounds were tested for antielectric convulsant activity in rats. They all have no anticonvulsant activity except ■ d.

**Key words** Mexiletine; Antielectric convulsant; Oxime ether