

·论 文 ·

3-取代二碘苯甲酰吲哚衍生物的合成

徐云根 彭司勋 黄枕亚

(药物化学研究室)

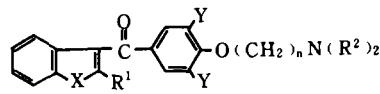
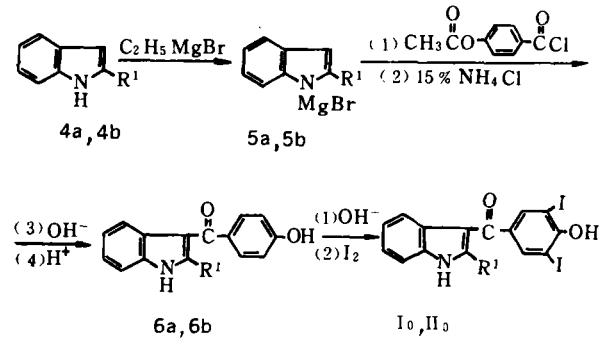
摘要 为了寻找活性高,毒副作用小的抗心律失常药物,设计并合成了3-[3,5-二碘-4-(烷氨基烷氧基)苯甲酰]吲哚和2-甲基-3-[3,5-二碘-4-(烷氨基烷氧基)苯甲酰]吲哚类等12个化合物。初步药理试验表明,它们都有不同程度的抗心律失常活性,其中2-甲基-3-[3,5-二碘-4-(N-吗啡乙氧基)苯甲酰]吲哚对氯仿诱发的小鼠心律失常具有明显的保护作用。

关键词 抗心律失常作用;3-取代二碘苯甲酰吲哚衍生物;胺碘酮类似物

吲哚类化合物具有多方面的生物活性,尤其是它们的抗心律失常作用近年来受到人们的重视。Kornet等^[1]报道,3-甲基-3-(N-四氢吡咯基)-吲哚酮-2的抗心律失常活性与利多卡因相等,而其副作用小于利多卡因;BuuHoi等^[2]合成了一系列3-酰基吲哚衍生物,发现3-对甲氧基苯甲酰吲哚具有解痉和扩张冠脉作用。Vanghan Williams等^[3]对胺碘酮的类似物L₈₄₆₂(1)及生物等排体L₈₄₁₀(2)进行了药理研究,发现它们均能延长心房动作电位时程,L₈₄₆₂对Ouabain诱发的麻醉基尼猪的室性纤颤具有保护作用。Charlier等^[4]对化合物L₈₄₁₂(3)进行了研究,发现它具有与胺碘酮类似的药理作用。

(5a)或2-甲基吲哚镁溴(5b),再与对乙酰氧基苯甲酰氯反应,水解后生成中间体6a或6b,再碘化生成I₀或II₀,最后与胺基卤代烷反应制得化合物I或II(Scheme 1)。

Scheme 1



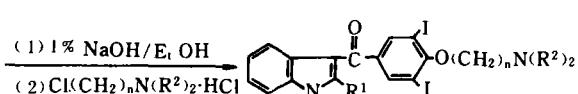
1 X=O, Y=H, R¹=R²=Et, n=2

2 X=S, Y=Br, R¹=Et, R²=Pr, n=2

3 X=O, Y=Me, R¹=Et, R²=Bu, n=3

根据抗心律失常药的构效关系^[5,6],结合吲哚类化合物在心血管方面的作用以及胺碘酮的结构特征,我们合成了一系列3-取代二碘苯甲酰吲哚衍生物I, II。

化合物I和II按下法合成:吲哚(4a)或2-甲基吲哚(4b)与乙基镁溴反应生成吲哚镁溴



R ¹	N(R ²) ₂	n	R ¹	N(R ²) ₂	n
I ₁	H	N(O)	II ₁	CH ₃	N(O)
I ₂	H	N	II ₂	CH ₃	N
I ₃	H	N(CH ₃) ₂	II ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂
I ₄	H	N(CH ₃) ₂	II ₄	CH ₃	N(CH ₃) ₂
I ₅	H	N(C ₂ H ₅) ₂	II ₅	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂
I ₆	H	N	II ₆	CH ₃	N

中间体6a和6b,文献^[7]方法一般以对甲氧

基苯甲酰氯为酰化剂,经两步反应制得,此法的后处理比较麻烦,收率较低。本文改用对乙酰氧基苯甲酰氯作为酰化剂,简化了操作和后处理,并使收率提高近一倍。最后一步反应,*N*-烷胺烃基侧链的引入,参考文献^[8]方法,用1%乙醇钠溶液作为催化剂,副产物较多,收率很低;经过反复试验,采用3%氢氧化钠乙醇溶液作为催化剂,收率较高,达55—80%。

吲哚3-位羰基取代化合物存在共振杂化,固态时以双极型(dipolar form)占优势。因此,红外光谱中不出现羰基吸收峰,核磁共振谱中不出现仲胺吸收峰(δ 8.5—5.0),而出现烯亚胺盐吸收峰(δ 12.5—10.5)。

对所合成的化合物进行质谱分析,发现用一般EI和SCI法都得不到分子离子峰,而得到母核I₀或II₀的峰。即使用In Beam法,得到的分子离子峰也很弱;改用激光解吸电离(LDS)法可得到较强的分子离子峰。这可能是该类化合物的醚键极易断裂之缘故。

初步药理试验表明,2个中间体(I₀, II₀)及12个目的化合物均有不同程度的抗心律失常活性,其中化合物II₁对氯仿诱发的小鼠心律失常具有明显的保护作用,进一步的药理试验尚在进行中。

实验部分

化合物熔点在电热熔点仪上测定,温度未校正;红外光谱用IR-300型红外光谱仪测定;核磁共振谱用FT-90型核磁共振仪测定;质谱用Nicolet-FTM 200型和JMS-D 300型质谱仪测定。

3-对羟基苯甲酰吲哚(6a)的制备

取镁粉10 g(0.41 mol),加无水乙醚40 ml,搅拌下滴加溴乙烷(14.7 g,0.41 mol)-乙醚(50 ml)溶液,保持反应液呈微沸状态,约1 h滴完,继续回流2 h,稍冷;滴加吲哚(16.8 g,0.14 mol)-乙醚(50 ml)溶液,1.5 h内滴

完,搅拌回流3 h。于—5—0℃下,滴加对乙酰氧基苯甲酰氯(27.8 g,0.14 mol)-无水苯(60 ml)溶液,1.5 h内滴完,搅拌回流2 h;冰浴冷却下滴加20%氯化铵240 ml,0.5 h内滴完,再搅拌2 h,抽滤得固体A和滤液B。

固体A加1 mol/L氢氧化钠100 ml,室温下搅拌4 h,常压过滤,滤液于搅拌下慢慢滴加1 mol/L盐酸,调节pH至5左右,抽滤,得淡黄色固体(10.5 g,6a的粗品)。

滤液B经分离得有机层和水层。有机层用1 mol/L盐酸100 ml和水100 ml各洗一次,再用1 mol/L氢氧化钠溶液提取三次(100 ml×3);提取液经常压过滤后,用1 mol/L盐酸酸化至pH 5左右,抽滤,得淡黄色固体(10 g,6a的粗品)。

将两次所得的粗品用50%乙醇重结晶,得粉黄色晶体6a(14.4 g,42.4%);mp 283—284℃(文献^[4]285—286℃)。

同法制备2-甲基-3-对羟基苯甲酰吲哚(6b),收率34.2%,mp 239—241℃(文献^[4]241—242℃)。

3-(3,5-二碘-4-羟基苯甲酰)吲哚(I₀)的制备

取6a 6 g(0.025 mol),溶于5%氢氧化钠溶液20 ml中,加水稀释至pH 10.5—11,滴加碘(14.2 g,0.056 mol)-碘化钾(14.2 g)-水(45 ml)溶液,1 h内滴完,用5%氢氧化钠溶液调节反应液pH至8.5—9,搅拌5 h,抽滤得淡黄色固体。将该固体转移入三颈瓶中,加浓盐酸4.5 ml,5%亚硫酸氢钠溶液21 ml,水210 ml,室温下搅拌反应3 h,放置10 h。滤集固体,用水洗涤二次,干燥,用无水乙醇重结晶,得淡粉红色片状晶体(9 g,73%)。

同法制备2-甲基-3-(3,5-二碘-4-羟基苯甲酰)吲哚(II₀),收率69%。

3-[3,5-二碘-4-(β -N-四氢吡咯乙氧基)苯甲酰]吲哚(I₂)的制备

取I₀ 1 g(0.002 mol),加3%氢氧化钠乙醇溶液9 ml,甲苯15 ml,隔绝湿气电磁搅拌使样品溶解,于40—50℃加入 β -四氢吡咯氯乙烷盐酸盐0.52 g(0.003 mol),回流5 h。滤去无机盐,滤液减压蒸除溶媒后,残渣用乙醇15 ml溶解,加入乙醚250 ml,用5%氢氧化钠溶液洗涤数次,再用蒸馏水洗至近中性,分出醚层,浓缩至50 ml左右,冷却,抽滤,得淡黄白色晶体(0.9 g,75%)。

同法制得化合物I₁,I₃₋₆,II₁₋₆。

上述各化合物的理化数据见表1。

Tab 1. Physical properties and spectral data of compounds

Compd.	Formula	Yield, %	mp, °C	Anal. , %		IR(KBr), cm ⁻¹	¹H NMR, d-DMSO, δ	MS, m/z
				Calcd	Found			
I ₆	C ₁₅ H ₉ I ₂ NO ₂	73	230—232	C 36.84 H 1.86 N 2.86	36.67 1.88 2.93	3448 3228 1593 747	7.15—8.35(m,7H), 11.3(s,1H)	489(M ⁺), 490,235, 144,116
I ₁	C ₂₁ H ₂₀ I ₂ N ₂ O ₃	68	195—197	C 41.89 H 3.35 N 4.65	42.30 3.49 4.69		2.60(t,4H), 2.92(t,2H), 3.62(t,4H), 4.20(t,2H), 7.21—8.25(m,7H), 11.23(s,1H)	
I ₂	C ₂₁ H ₂₀ I ₂ N ₂ O ₂	75	167—168	C 43.03 H 3.44 N 4.78	42.98 3.62 5.02	3170 1606 748	2.51—2.61(m,4H), 2.90—3.66(m,6H), 4.09(t,2H), 7.21—8.24(m,7H), 12.13(s,1H)	586(M ⁺), 489,459, 363,144,84
I ₃	C ₂₀ H ₂₀ I ₂ N ₂ O ₂	39.8	168—170	C 41.84 H 3.51 N 4.88	42.07 3.56 4.91		1.94—2.10(m,2H), 2.19(s,6H), 2.51(t,2H), 4.03(t,2H), 7.21—8.25(m,7H), 12.10(s,1H)	
I ₄	C ₁₉ H ₁₈ I ₂ N ₂ O ₂	35	169—171	C 40.74 H 3.24 N 5.00	40.76 3.28 4.90		2.30(s,6H), 2.82(t,2H), 4.07(t,2H), 7.31—8.21(m,7H), 12.03(s,1H)	
I ₅	C ₂₁ H ₂₂ I ₂ N ₂ O ₂	58	159—160	C 42.88 H 3.77 N 4.76	42.75 3.82 4.78		1.03(t,6H), 2.63(q,4H), 2.98(t,2H), 4.04(t,2H), 7.21—8.26(m,7H), 12.07(s,1H)	
I ₆	C ₂₂ H ₂₂ I ₂ N ₂ O ₂	77	180—182	C 44.02 H 3.70 N 4.67	44.24 3.83 4.79		1.30—1.66(m,6H), 2.45(t,4H), 2.83(t,2H), 4.09(t,2H), 7.21—8.25(m,7H), 12.05(s,1H)	
I ₀	C ₁₆ H ₁₁ I ₂ N ₂ O ₂	69	234—236	C 38.20 H 2.20 N 2.78	37.94 2.22 2.88	3470 3210 1605 745	2.50(s,3H), 6.95—8.10(m,6H), 10.99(s,1H)	503(M ⁺), 502,249, 158,130
I ₁	C ₂₂ H ₂₂ I ₂ N ₂ O ₃	81.6	187—189	C 42.88 H 3.60 N 4.54	42.90 3.84 4.40	3230 1600 750	2.40(s,3H), 2.53(t,4H), 2.85(t,2H), 3.60(t,4H), 4.13(t,2H), 7.01—8.01(m,6H), 11.95(s,1H)	
I ₂	C ₂₂ H ₂₂ I ₂ N ₂ O ₂	75	172—173	C 44.02 H 3.70 N 4.67	44.01 3.94 4.93	3200 1598 748	2.42(s,3H), 2.50—2.60(m,4H), 2.89—3.67(m,6H), 4.09(t,2H), 7.04—8.01(m,6H), 12.08(s,1H)	600(M ⁺), 503,473, 377,158,84
I ₃	C ₂₁ H ₂₂ I ₂ N ₂ O ₂	62.9	165—167	C 42.88 H 3.77 N 4.67	43.21 3.89 4.71		1.93—2.09(m,2H), 2.19(s,6H), 2.44(s,3H), 2.52(t,2H), 4.04(t,2H), 6.97—8.03(m,6H), 12.06(s,1H)	
I ₄	C ₂₀ H ₂₀ I ₂ N ₂ O ₂	55	167.5—169	C 41.84 H 3.51 N 4.88	42.08 3.58 4.88		2.30(s,6H), 2.42(s,3H), 2.82(t,2H), 4.08(t,2H), 7.07—8.02(m,6H), 12.03(s,1H)	
I ₅	C ₂₂ H ₂₄ I ₂ N ₂ O ₂	73	148—150	C 43.88 H 4.02 N 4.65	43.94 4.08 5.07		1.02(t,6H), 2.43(s,3H), 2.63(q,4H), 2.98(t,2H), 4.05(t,2H), 7.05—8.03(m,6H), 12.06(s,1H)	
I ₆	C ₂₃ H ₂₄ I ₂ N ₂ O ₂	84	183—186	C 44.97 H 3.94 N 4.56	45.26 4.13 4.60		1.30—1.60(m,6H), 2.42(s,3H), 2.45(t,4H), 2.82(t,2H), 4.11(t,2H), 7.02—8.01(m,6H), 12.02(s,1H)	

致谢 研究工作得到陈文浩副研究员和黄文龙博士的热忱帮助; 元素分析, IR, ¹H NMR 和 MS 由本校理化测试中心和南京大学分析中心协助测定; 初步药理试验由本校药理教研室帮助完成。

参 考 文 献

- Kornet MJ, Thio PA, Maiane N, et al. Antiarrhythmic activity of 3-amino-3-methyloxindoles. *J Pharm Sci*, 1975; 64(4):639
- BuuHo NP, Bisagni E, Royer R. Oxygen Heterocycles. Part VII. Spasmolytic ketones in the benzofuran series, and related compounds. *J Chem Soc*, 1957; 625
- Vaughan Williams EM, Polster P. Effect on cardiac muscle of two drugs related to amiodarone L₈₀₄₀ and L₈₄₁₂. *Eur J Pharmacol*, 1974; 25(2):241
- Charlier R, Bauthier J. A new potentially antianginal benzofuran with an amiodarone-like pharmacological profile. *Arzneim-Forsch*, 1973; 23(9):1305
- Morgan PH, Mathison IW. Arrhythmias and antiarrhythmic drugs: Mechanism of action and Structure-Activity Relationships I. *J Pharm Sci*, 1976; 65(4):467
- Morgan PH, Mathison IW. Arrhythmias and antiarrhythmic drugs: Mechanism of action and Structure-Activity Relationships II. *J Pharm Sci*, 1976; 65(5):635
- Societe des laboratoires labaz Substituted indoles. *Bely* 553, 662; *CA*, 1959; 53:22017a
- 黄文龙, 杨桢祥, 彭司勋. 3-[P-ω-取代氨基羟基-苯甲酰]-吲哚衍生物的合成, *药学学报*, 1985; 20(10):737

Synthesis of 3-Substituted Diiodo Benzoylindole Derivatives

Xu Yungen, Peng Sixun, Huang Zhenya

Division of Medicinal Chemistry

In order to search for novel antiarrhythmic drugs possessing higher activities and less side effects, twelve derivatives of 3-[3,5-diiodo-4-(alkylaminoalkoxy) benzoyl] indole (I) and 2-methyl-3-[3,5-diiodo-4-(alkylaminoalkoxy) benzoyl] indole (II) were designed and synthesized. On basis of the Structure-activity relationship of antiarrhythmic drugs and the structural features of indole compounds and amiodarone, indole reacts with ethylmagnesium bromide to give indole magnesium bromide, which then undergoes acylation, hydrolysis, iodination and etherification to yield compound I and II. Preliminary pharmacological tests show that compound II has significant protective effect on arrhythmias induced by chloroform in rats.

Key words Antiarrhythmic activity; 3-Substituted diiodo benzoylindole derivatives; Amiodarone analogue

·快 讯·

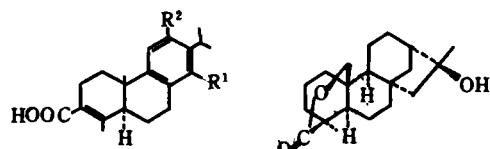
从昆明山海棠根中分得三个新二萜化合物

张 亮 张正行 盛龙生 安登魁

(药物分析研究室)

从昆明山海棠 *Tripterygium hypoleucum* (Lévl.) Hutch 根中分得三个新二萜化合物。化合物 I 分子式为 $C_{21}H_{28}O_4$ ；化合物 II 分子式为 $C_{21}H_{28}O_3$ 。两者均通过 MS, IR, 1H NMR, ^{13}C NMR (DEPT), 1H - 1H COSY, NOESY 和 1H - ^{13}C COSY 鉴定，分别命名为雷酚二萜酸 (triptonoterpenic acid) 和雷藤二萜酸 (triptoditerpenic acid)。化合物 III 分子式为 $C_{20}H_{30}O_3$ ，通过 MS, IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, 1H - 1H COSY, 1H - ^{13}C COSY 鉴定，并进行单晶 X-衍射验证，命名为山海棠二萜内酯 (hypodiolide)，该化合物属贝壳杉型二萜内酯。在此之前，从雷公藤属植物分得的均为松香烷型二萜化合物。

此外，还分得 11 个已知化合物，其中之一为二萜醌 IV，该类化合物在东北雷公藤中普遍存在，但对生长在南方的雷公藤属植物为首次发现。



I R¹=OH, R²=OCH₃

II R¹=OCH₃, R²=H