

(苏)-苯丙二醇胺类化合物的合成及抗心律失常活性

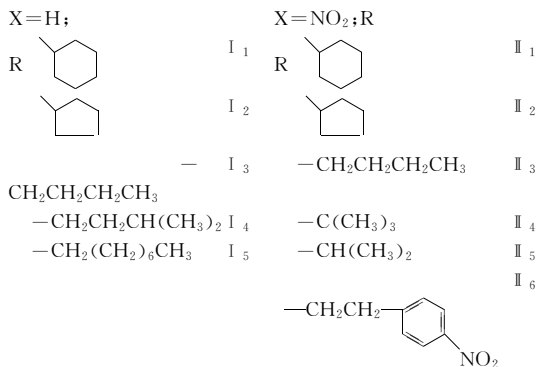
任 勇 华维一 彭司勋 朱东亚

(中国药科大学药物化学研究室, 南京 210009)

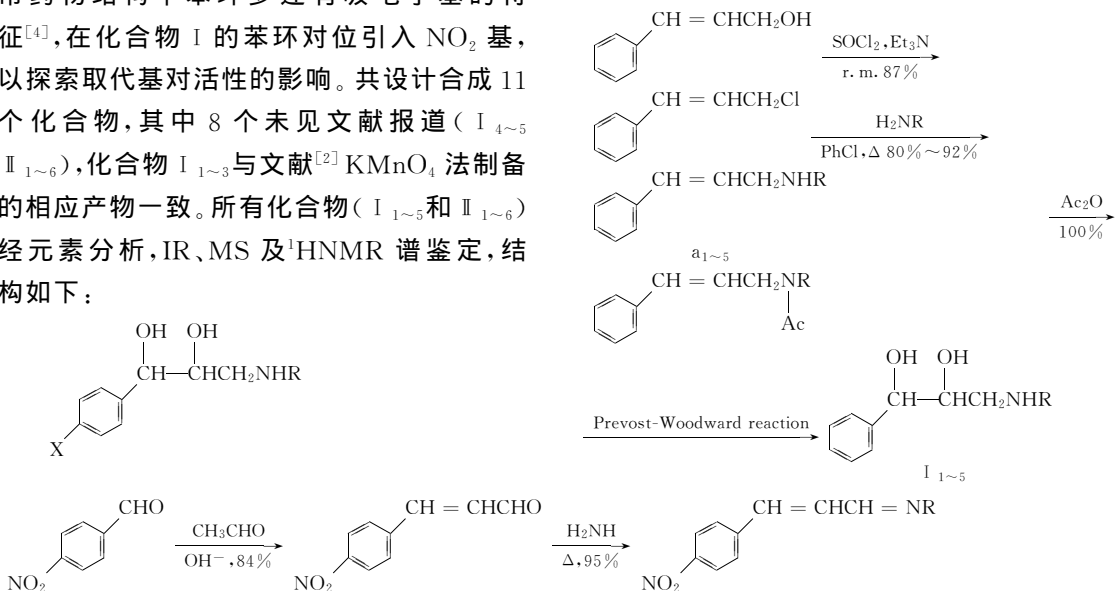
摘 要 根据关附甲素(GFA)结构特点设计合成 11 个(苏)-苯丙二醇胺类化合物(I_{1~5} II_{1~6}), 其中 8 个未见文献报道(I_{4~5} II_{1~6})。经乌头碱诱发大鼠心律失常试验, 筛选出 8 个化合物具有一定的抗心律失常活性, 其中 I₁ 和 I₄ 活性与 GFA 相近。结果显示, 化合物 I 结构中苯环对位引入硝基对抗心律失常活性不利。

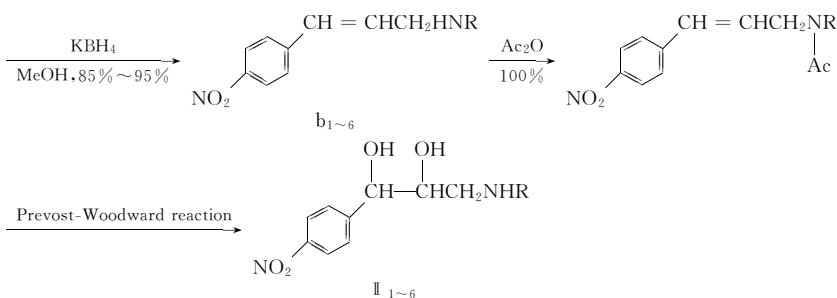
关键词 关附甲素; 抗心律失常; 苯丙二醇胺; Prevost-Woodward 反应

抗心律失常新药关附甲素(Guan-fu base A, GFA)为中草药关白附子中提取的二萜类生物碱^[1], 结构复杂, 合成难度高。为寻找疗效好, 结构简单的新型抗心律失常药, 我们进行了GFA的系统结构改造^[2~3]。初步研究发现, GFA 结构简化物(苏)-苯丙二醇胺(I)对氯仿诱发的小鼠心律失常具有一定的活性^[2]。据此, 本文进一步设计了多个 N 烷基取代的化合物 I, 并依据 III 类抗心律失常药物结构中苯环多连有吸电子基的特征^[4], 在化合物 I 的苯环对位引入 NO₂ 基, 以探索取代基对活性的影响。共设计合成 11 个化合物, 其中 8 个未见文献报道(I_{4~5} II_{1~6}), 化合物 I_{1~3} 与文献^[2] KMnO₄ 法制备的相应产物一致。所有化合物(I_{1~5} 和 II_{1~6})经元素分析, IR、MS 及¹HNMR 谱鉴定, 结构如下:

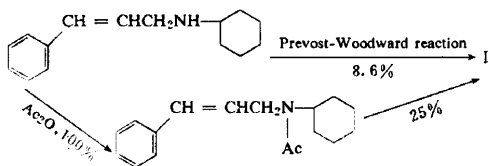


各化合物理化性质见表 1, 合成路线如下:





合成中采用 Prevost-Woodward 反应^[5]立体选择性地对烯烃中间体 a 及 b 进行顺式邻二羟基化制备目标产物,该法选择性高^[6],反应条件温和,操作及后处理方法简便,无需 KMnO_4 氧化法的一 50°C 低温^[2]条件。制备后发现, a 或 b 直接二羟基化产率低,将其乙酰化处理后可显著提高 Prevost-Woodward 反应产率,如由 a_1 合成 I_1 的反应



3-氯-1-苯基丙烯的制备改进以等摩尔 SOCl_2 、 Et_3N 与肉桂醇反应,产率较文献^[7]提高 10% 以上。胺解反应制备 a 时选用 PhCl 为溶剂,缓慢升温进行反应,副反应少,产率高,产物易于纯化,尤其适于低沸点伯胺参与的反应,避免了文献^[2]的封管加压操作。中间体 b 则改用亚胺还原路线进行制备,该路线步骤少,操作简便,产率高,产物易于提纯而无需经柱层析分离,显著优于还原、氯代再胺解的路线^[2]。对一硝基肉桂醛的制备^[8]采取先行蒸除过量反应物(乙醛)再用混酸进行水解的后处理方法,可直接得到纯度高的针状晶体产物,产率提高约 20%。

全部化合物经乌头碱诱发大鼠心律失常模型筛选,所得结果见表 2。化合物 I 的活性及活性化合物数量均优于化合物 II,表明苯环中连接强吸电子性 NO_2 基对活性不利。8 个化合物显示一定的抗心律失常活性,其中

I_1 和 I_4 与 GFA 活性相近。研究结果进一步支持丙二醇胺链可能为 GFA 药效基团的设想。

实验部分

红外光谱仪为 PERKIN-ELMER983,核磁共振仪 JEOLFX-90Q,质谱仪 NICOLET MS-2000,熔点用 Thiele 熔点管测定,温度未经校正。

1 合成

3-氯-1-苯基丙烯

干燥 Et_2O 90 ml 与 Et_3N 30 ml 混于 150 ml 二口瓶中,滴加肉桂醇 40.0 g,控制水浴温度于 30°C 时搅拌加入 SOCl_2 22.5 ml。然后升温至 35°C 继续搅拌反应 1 h。静置 6~8 h 后过滤,以 Et_2O 洗涤固体物。合并滤液及洗液,水洗至中性后加入固体 Na_2SO_4 干燥过夜。滤除干燥剂,常压蒸除 Et_2O 后减压蒸馏取 $108\sim112^\circ\text{C}/550.0\text{ Pa}$ 馏分得浅黄色油状产物 40.5 g(收率 87.9%)。

N-环己基-3-苯基烯丙胺(a_1)

将 3-氯-1-苯基丙烯 6.0 g 与环己胺 20.0 ml 混于 80 ml 氯苯中,缓慢加热至 100°C ,保持此温下反应 6 h,放置冷却,过滤,用少许氯苯洗涤固体物,合并滤液,水洗至中性后固体 K_2CO_3 干燥。常压蒸除溶剂后减压蒸馏,取 $168\sim172^\circ\text{C}/550.0\text{ Pa}$ 馏份,得淡黄色油状产物 7.8 g(收率 92.2%)。

同法制备 $\text{a}_{2\sim5}$ 。

3-氯-1-苯基-3-环己胺基-1,2-丙二醇(I_1)

取 a_1 2.0 g 溶于 Et_2O 25.0 ml 中,水浴

冷却下加入 Ac_2O 10.0 ml, 搅拌 5 h 后加热缓慢蒸除 Et_2O 及其他低沸点组份。残留油状物倾入水中用 Et_2O 萃取, 水洗 Et_2O 相, Na_2SO_4 干燥后蒸除 Et_2O 得油状乙酰化产物。

用新处理的 HOAc 溶解 a_1 的乙酰化物, 搅拌下加入 AgOAc 3.2 g 及固体碘 2.3 g, 室温搅拌反应 0.5 h 后加入水 0.5 ml, 升温回流反应 0.5 h 后冷却过夜。过滤, 滤液减压蒸除 HOAc 后用 Et_2O 30 ml 溶解, 过滤, 水洗 Et_2O 相, 蒸除 Et_2O 后得红色油状物。加入 EtOH 20 ml 及浓 HCl 20 ml 回流 3 h, 缓慢蒸除 EtOH 后放冷, 以 Et_2O 40 ml 萃取, Et_2O 相水洗, Na_2SO_4 干燥后蒸除 Et_2O 得橙色油状物, 加入 Et_2O 10 ml 于冷冻后析出浅黄色晶体产物 0.6 g (收率 25%, 以 a_1 计)。再以 Et_2O 精制得白色晶体, $\text{mp} 121 \sim 122^\circ\text{C}$, 盐酸盐用丙酮重结晶, $\text{mp} 224^\circ\text{C}$ (分解)。

同法制备 $\text{I}_{2\sim 5}$, 理化性质及收率见表 1。
3-(4-硝基)苯基丙烯醛(对-硝基肉桂醛)

对-硝基苯甲醛 15.0 g 与乙醛 45 ml 混合, 于冰浴搅拌下滴加 20% KOH-MeOH 溶液 2~5 ml, 搅拌反应至固化, 加入 HOAc 1.0 ml, 加热, 加入 Ac_2O 200 ml 并于 100°C 水浴上蒸除过量乙醛。加入水 200 ml 及浓 HCl 100 ml 后加热保温 0.5 h, 趁热加入 30% HOAc 溶液 200 ml, 放置过夜。过滤, 水洗至中性, 干燥得黄色针晶 15.6 g, $\text{mp} 130 \sim 138^\circ\text{C}$, 以 Et_2O -丙酮重结晶得亮黄色晶体, $\text{mp} 139 \sim 141^\circ\text{C}$ (收率 84%)。

N -环己基-1-(4-硝基)苯基烯丙胺(b_1)

环己胺 1.4 g (0.014 mol) 加入到 3-(4-硝基)苯基丙烯醛 2.5 g (0.014 mol) 的苯溶液中 100 ml 加热回流带水约 0.5 h, 改蒸馏装置, 蒸除溶剂苯, 得淡黄色固体亚胺产物。固体用 MeOH 100 ml 溶解, 冰浴冷却下加入

KBH_4 0.5 g (0.009 ml) 搅拌 2 h 后滴加浓 HCl 5 ml, 过滤, 滤液倾入 200 ml 水中放置过夜, 析出固体产物, 过滤以 EtOH -水重结晶得针状晶体 3.5 g (收率 84%, 以醛计), $\text{mp} 173 \sim 175^\circ\text{C}$ 。

b. 产物 3.5 g (0.013 mol) 溶于热 EtOH 20 ml 中, 倾入 100 ml 水中, 以 Et_2O 50 ml 萃取, Et_2O 相水洗, Na_2SO_4 干燥, 冷水浴搅拌下滴加新蒸馏的 Ac_2O 8 ml, 搅拌 4 h 后, 缓慢升温蒸除 Et_2O , 再减压蒸除 HOAc 及过量 Ac_2O , 残留油状物用 HOAc 50 ml 溶解, 搅拌下加入 AgOAc 4.0 g (0.026 mol) 及固体碘 3.0 g (0.013 mol), 室温搅拌反应 0.5 h, 加入水 0.5 g (0.028 mol) 加热回流 1 h, 放置冷却。过滤, 滤液加热蒸除 HOAc 后残留油状物用 EtOH 溶解, 过滤, 向 EtOH 溶液中加入浓 HCl 10 ml 加热回流 2 h, 减压蒸除溶剂至半量, 残留物倾入水中, 以 NH_3 调 pH 至碱性, Et_2O 萃取, 水洗 Et_2O 相, Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂得固体产物 0.5 g, 用乙醚-丙酮重结晶得亮黄色片状晶体, $\text{mp} 127 \sim 129^\circ\text{C}$ (收率 14.2%, 以 b_1 计)。

同法制得 $\text{II}_{2\sim 6}$ 结果见表 1。

2 药 理

取 SD 大白鼠称重后用 20% 乌拉坦溶液腹腔注射 (0.6 ml/100 g) 麻醉。四肢皮下插入心电图电极。静脉注射给药 ($\text{I}_{1\sim 5}$, $\text{II}_{1\sim 6}$ 的盐酸盐生理盐水溶液 4 mg/ml), 5 min 后以恒流泵静脉灌注乌头碱溶液 (6×10^{-6} g/ml), 观察心电图, 记录大鼠发生室性早搏 (VP) 及室性心动过速 (VT) 所需的时间。每样品用三只大鼠, 给药量分别为 20 mg/kg, 10 mg/kg 和 5 mg/kg 剂量, 经引起 VP 和 VT 所耗乌头碱量的回归结果计算得 ED_{50} 值, 结果见表 2。

Tab 1. Physical and chemical data of compounds

Compd.	Formula	mp / ^o C	Yield ^a , %	Anal, %		HNMR, ppm, CDCl ₃	MS, m/z	IR, KBr, cm ⁻¹
				Calcd	Found			
I ₁	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂	121~122	25.0	C 72.25 H 9.30 N 5.61	72.49 9.29 5.46	7.35 (m, 5H, ArH); 4.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H, HCoHAr); 3.75 (q, 1H, HCOHCH ₂); 2.70 (m, 3H, CH ₂ NCH); 2.0 (m, 10H, (CH ₂) ₅)	249(M) 231 112	3430 3310 1130
I ₂	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂	93~94	17.1	C 71.49 H 8.94 N 5.96	71.44 9.10 5.82	7.34 (m, 5H, ArH); 4.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H, HCoHAr); 3.80 (q, 1H, HCOHCH ₂); 2.75 (m, 3H, CH ₂ NCH) ₃ ; 1.70 (m, 8H, (CH ₂) ₄)	235 (M) 217 98	3430 3200 1130
I ₃	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂	84~86	24.0	C 69.95 H 9.42 N 6.28	69.85 9.60 6.24	7.35 (m, 5H, ArH); 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H, HCoHAr); 3.75 (q, 1H, HCOHC); 2.60 (m, 4H, CH ₂ NCH ₂); 1.40 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 0.92 (m, 3H, CH ₃)	223(M) 205 86	3350 3150 1050
I ₄	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂	82~83	20.1	C 70.89 H 9.70 N 5.91	70.80 9.83 5.69	7.30 (m, 5H, ArH); 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H, HCoHAr); 3.80 (q, 1H, HCOHC); 2.60 (m, 4H, CH ₂ NCH ₂); 1.50 (m, 1H, CH<); 0.95 (d, 6H, 2CH ₃)	237(M) 219 100	3200 2950 1050
I ₅	C ₁₇ H ₂₉ NO ₂	70~72	28.1	C 73.12 H 10.39 N 5.02	72.94 10.61 4.89	7.30 (m, 5H, ArH); 4.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H, HCoHAr); 3.70 (q, 1H, HCOHC); 2.61 (m, 4H, CH ₂ NCH ₂); 2.50 (m, 2H, CH ₂); 1.40 (m, 10H (CH ₂) ₅); 0.90 (t, 3H, CH ₃)	279(M) 261 142	3400 3250 1050
II ₁	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₄	127~129	14.1	C 61.22 H 7.48 N 9.52	61.40 7.31 9.29	8.20 (d, 2H, O-NO ₂ PhH); 7.70 (d, 2H, m-NO ₂ PhH); 4.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H, HCOAr); 4.20 (q, 1H, HCOHC); 3.00 (m, 3H, CH ₂ NCH); 1.30 (m-10H, (CH ₂) ₅)	295(M+1) 112	3400 1350 1050
II ₂	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄ ·HCl	210~211	17.1	C 60.00 H 7.14 N 0.00	60.31 7.21 9.79	8.20 (d, 2H, O-NO ₂ PhH); 7.70 (d, 2H, m-NO ₂ PhH); 4.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H, HCOAr); 4.30 (q, 1H, HCOHC); 3.20 (m, 3H, CH ₂ NCH); 1.70 (m, 10H, (CH ₂) ₄)	281(M+1) 98	3350 1350 1050
II ₃	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ ·HCl	179~180	22.3	C 58.21 H 7.46 N 0.45	58.19 7.30 10.29	8.20 (d, 2H, O-NO ₂ PhH); 7.70 (d, 2H, m-NO ₂ PhH); 4.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H, HCOAr); 4.30 (q, 1H, HCOHC); 3.00 (m, 4H, CH ₂ NCH ₂); 1.80 (m, 4H, CH ₂) ₂ ; 0.90 (t, 3H, CH ₃)	269(M+1) 86	3200 1350 1050
II ₄	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ ·HCl	218~219	10.6	C 58.21 H 7.46 N 0.45	58.40 7.52 10.13	8.20 (d, 2H, O-NO ₂ PhH); 7.60 (d, 2H, m-NO ₂ PhH); 4.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H, HCOAr); 4.30 (q, 1H, HCOHC); 3.15 (m, 2H, CH ₂); 1.40 (s, 9H, 3CH ₃)	269(M+1) 235 253 86	3400 1350 1050
II ₅	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄	90~92	20.7	C 56.69 H 7.09 N 1.02	56.53 7.01 11.23	8.20 (d, 2H, O-NO ₂ PhH); 7.70 (d, 2H, m-NO ₂ PhH); 4.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H, HCOAr); 4.40 (q, 1H, HCOHC); 3.50 (m, 1H, HC<); 3.15 (m, 2H, CH ₂); 1.30 (d, 6H, 2CH ₃)	255(M+1) 72	3300 1350 1050
II ₆	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₆	166~167	2.0	C 56.51 H 5.26 N 1.63	56.72 5.09 11.55	8.20 (d, 4H, O-NO ₂ PhH); 7.55 (d, 2H, m-NO ₂ PhH); 4.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H, HCOAr); 4.30 (q, 1H, HCOHC); 3.30 (m, 6H, CH ₂ NCH ₂) ₃	362(M+1) 269	3300 1350 1050

2019-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

a. The yield of the prevost-woodward reaction

Tab 2. Effect of the compounds on aconitine-induced arrhythmia in rats

Compd.	ED ₅₀		Compd.	ED ₅₀	
	VP	VT		VP	VT
GFA	6.5	7.3	Ⅱ ₁	N	N
I ₁	6.0	23.0	Ⅱ ₂	N	N
I ₂	25.0	23.1	Ⅱ ₃	N	41.0
I ₃	17.6	15.2	Ⅱ ₄	N	39.0
I ₄	7.9	10.7	Ⅱ ₅	33.6	35.3
I ₅	32.0	12.0	Ⅱ ₆	N	N

参 考 文 献

1 刘静涵,王洪成,高耀良等. 中国乌头之研究-XⅥ. 关白附子中的新生物碱(2). 中草药,1991,12:87
2 王如斌,彭司勋,华维一. 关附甲素的结构简化及抗心

律失常活性. 药学报,1993,28(8):583
3 任勇,彭司勋,华维一等. (赤)-2-烷基苯丙二醇胺类化合物的合成及抗心律失常活性. 中国药科大学学报,1996,27(5):261
4 戴德哉. 开发抗心律失常药的新概念及其策略. 药学进展,1989,13(2):4
5 闻韧主编. 药物合成反应. 第1版. 北京:化学工业出版社,1988:365
6 Kenneth B. Wiberg and Klaus A. Saegebarth, An O-18 Trancer study of the “Wet”and “Dry” Prevost reactions, *J Am Chem Soc*, 1957,79:6256
7 姚凤鸣,刘素梅. 脑益嗪合成方法的改进. 中国医药工业杂志,1984,4:41
8 Tamio Nishimura. Antituberculous compounds. I. Synthesis of *p*-acetamidocinnamaldehyde thiosemicarbazone. *Bull Chem Soc, Japan*, 1952,25:54

Synthesis of Some(threo)-Phenylpropanediolamine Compounds and Their Antiarrhythmic Activity

Ren Yong, Hua Weiyi, Peng Sixun, Zhu Dongya
Division of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Based on to the structural features of Guan-fu base A(GFA), new-type antiarrhythmic drugs, eleven(threo)-3-phenylpropane-2,3-diolamine compounds, of which 8 compounds (I_{4~5}, Ⅱ_{1~6}) had been reported, were designed and prepared. Among them, 8 compounds showed antiarrhythmic effect on aconitine-induced arrhythmia in rats. ED₅₀ of I₁ and I₄ are comparable with those of GFA.
Key words Guan-fu base A; Antiarrhythmic agents; Prevost-Woorward reaction; Phenylpropane-diolamine

《现代应用药学》征订启事

《现代应用药学》杂志是由中国药学会主办、国内外公开发行的综合性药学科期刊,创刊于1984年,双月出版。面向医药卫生企业、医院、药检所、高校、科研、生产、经营单位的高、中、初级医药卫生科技人员,栏目设有实验研究、中药与天然药、药理、药物化学、药剂学、药品检验与分析、工业药学、医院药学、儿童用药、安全用药、医药企业与新产品介绍、经验交流、论坛等,欢迎订阅。
1997年征订已经开始,请在当地邮局订阅。邮发代号:32—67,每期4.50元,全年27.00元。如当地订阅困难,可直接与编辑部联系:杭州市延安路508号医药大楼9楼“现代应用药学”编辑部,邮编310006。
©1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net