

苯并呋喃和二氢呋喃类化合物的合成及降压活性

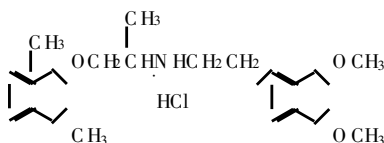
周建明 倪沛洲 傅继华 杜劲松 夏 霖

(中国药科大学有机化学教研室, 南京 210009)

摘 要 设计合成了未见文献报道的 7 个苯并呋喃(I_{a-d})和苯并二氢呋喃(II_{a-c})类化合物。I_{a,b}和I_c分别以香豆素和邻香草醛为起始原料经相应的酰胺还原制备。I_d以邻香草醛为起始原料,经环合、还原、氯化、胺解和成盐合成。II_{a-c}由相应的苯并呋喃类化合物经 Bouveault-Blanc 还原制得。目的化合物的结构经元素分析和波谱分析确证。目的化合物I_d,II_{a-c}有不同程度的降压活性,其中II_b的降压活性大于 DDPH。

关键词 α_1 -受体拮抗剂; 降压活性; 苯并呋喃; 合成

1-(2, 6-二甲基苯氧基)-2-(3, 4-二甲氧基苯乙胺基)丙烷盐酸盐 (DDPH)是近几年来设计合成的一个具有良好降压活性的化合物^[1]。目前,该化合物已完成一期临床试验,受试者对 DDPH 的耐受性很好,未发现明显的毒副作用,现已进行II 期临床试验。



(±) DDPH单晶 X衍射所得的分子立体构象如图 1^[2],从该图可以看出它的 C₈-C₉上的 C-O和 C-N 键部分较折叠,不是处于对位交叉式。

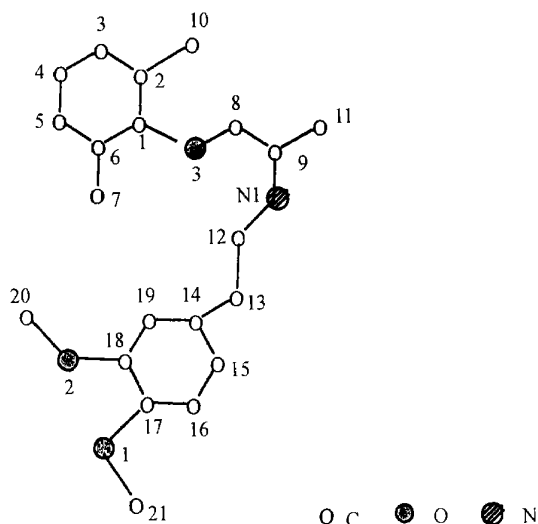
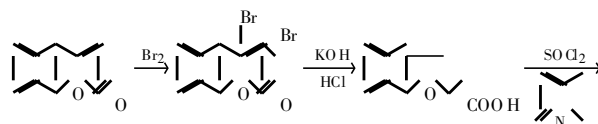


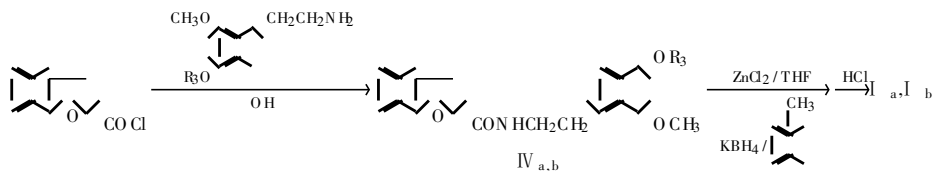
Fig 1. Structure of DDPH

为使这部分的构象固定,本文将 DDPH 的 C₈和 C₁₀处连接起来,设计合成了 2-取代苯并呋喃胺类(I_{a-d})和 2-取代苯并二氢呋喃胺类(II_{a-c})化合物,以观察 DDPH 的 C₈和 C₉部分的立体结构对降压活性的影响。

2-取代苯并呋喃甲胺型化合物(I_a,I_b)是以香豆素为原料^[3,4],经相应的酰胺(IV_a和IV_b)还原^[5]合成的。其合成路线如下:

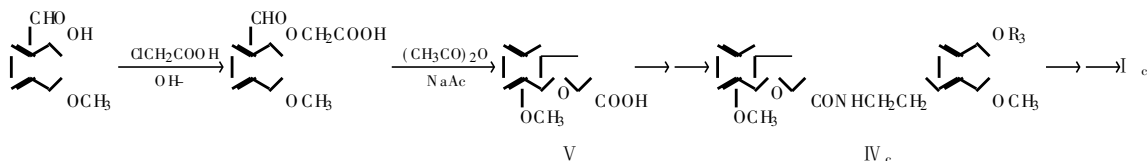


	R ₁	R ₂	R ₃		R ₁	R ₂	R ₃
I _a	H	H	CH ₃	II _a	H	H	CH ₃
I _b	H	H	H	II _b	OCH ₃	H	CH ₃
I _c	OCH ₃	H	CH ₃	II _c	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
I _d	OCH ₃	CH ₃	CH ₃				



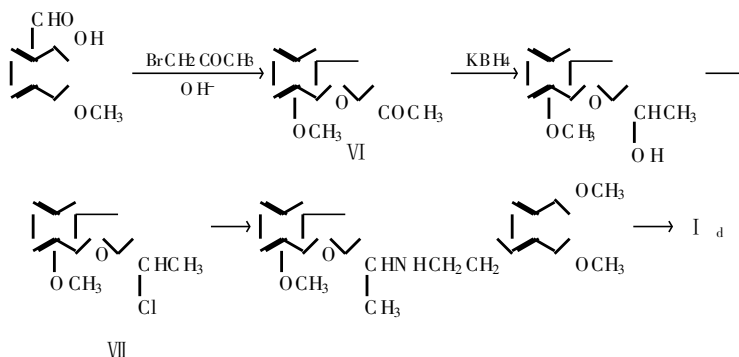
另一个苯并呋喃甲胺型化合物I_c也是用相应的酰胺还原制得,合成该酰胺(IV_c)所需的7-甲氧基苯并呋喃甲酸(V)是未见文献报道的化合物,我

们用邻香草醛为原料制取,然后参照合成I_a和I_b的方法得目的化合物I_c。



2取代苯并呋喃乙胺型化合物I_d是以邻香草醛为起始原料^[6],经氯化物(VII)与3,4-二甲氧基苯

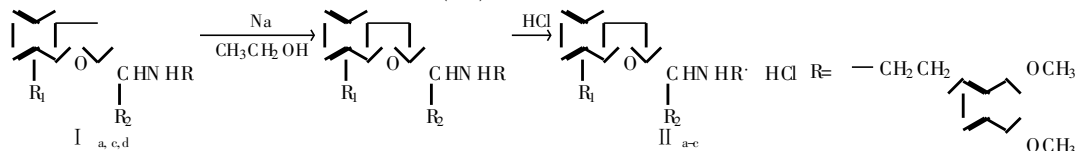
乙胺反应,再成盐合成的。其合成路线如下:



我们曾尝试用2-乙酰基-7-甲氧基苯并呋喃(VI)与3,4-二甲氧基苯乙胺缩合再还原和成盐制得I_d,但未获成功。现采用路线中的氯化物(VII)是

未知化合物,未经分离直接进行下一步反应。

苯并二氢呋喃型化合物II_{a-c}由相应的苯并呋喃型游离碱经Bouveault-Blanc还原法制得。



目的化合物I_{a-c}和II_{a-c}的结构已经元素分析及光谱数据确证(表1)。并对这些化合物进行了急性降压试验(表2),结果表明:除I_a和I_b外,其它化合物都有不同程度的降压活性,但持续时间较短。

其中II_b和II_c的降压活性高于DDPH。2-苯并呋喃甲胺型比2-苯并二氢呋喃甲胺型化合物降压活性差,提示苯氧烷胺部分的刚性较大时降压活性较差。

Tab 1. Elementary analysis and spectra analysis of benzofuran and dihydro benzofuran analogues

No.	Formula	mp. (°C) Solv.	Yield (%)	Anal. Calcd	Found	¹ HNM R	M S	IR(cm ^{- 1} , KBr)
I a	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ · HCl	170-172 EtOH/ EtOAc	43	C 65. 61 H 6. 04 N 4. 03	65. 16 6. 04 3. 65	2. 92 (t, 2H, ArCH ₂); 3. 19 (t, 2H, NHC H ₂); 3. 73 (m, 6H, OCH ₃ × 2); 4. 45 (s, 2H, Furan-C H ₂); 6. 74-7. 72 (m, 8H, Ar-H+ Furan-H); 9. 59 (s, 2H, -N H ₂); 7. 59 (m, 8H, (ArCH ₂ -(2H); NHC H ₂ -(2H); Furan-C H ₂ (2H); -C H ₂ -(Furan) (2H)); 3. 74 (m, 6H, OCH ₃ × 2); 5. 15 (m, 1H, -OCH (C H ₂) C H ₂ -(Furan)); 6. 76-7. 27 (m, 7H Ar-H+ Furan-H); 9. 17 (s, 2H, -N H ₂)		3455, 3097 2761, 2644 1600, 1450 1031, 751
II a	C ₁₉ H ₂₃ NO ₃ · HCl	190-192 EtOH/ EtOAc	90	C 65. 24 N 6. 58 N 4. 01	65. 52 6. 37 3. 80	2. 92-3. 43 (m, 8H, ArCH ₂ -(2H); NHC H ₂ -(2H); Furan-C H ₂ (2H); -C H ₂ -(Furan) (2H)); 3. 74 (m, 6H, OCH ₃ × 2); 5. 15 (m, 1H, -OCH (C H ₂) C H ₂ -(Furan)); 6. 76-7. 27 (m, 7H Ar-H+ Furan-H); 9. 17 (s, 2H, -N H ₂)		3440, 3097 2768, 2656 1592, 1237 1028, 1025
I b	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ · HCl	178-180 EtOH/ EtOAc	38	C 64. 77 H 5. 70 N 4. 20	64. 49 6. 11 3. 70	2. 76 (t, 2H, ArCH ₂); 3. 16 (t, 2H, NHC H ₂); 3. 75 (s, 3H, OCH ₃); 4. 45 (s, 2H, Furan-CH ₂); 6. 01-7. 72 (m, 8H, Ar-H+ Furan-H); 8. 93 (s, 1H, O H); 9. 48 (s, 2H, N H ₂)		3515, 2939 2649, 1607 1281, 1025
I c	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ · HCl	194-196 EtOH/ EtOAc	37	C 63. 58 H 6. 09 N 3. 71	63. 90 6. 58 3. 69	2. 86 (t, 2H, ArCH ₂); 3. 19 (t, 2H, NHC H ₂); 3. 74 (m, 6H, Ar (OCH ₃) ₂); 3. 93 (s, 3H, Furan-OCH ₃); 4. 61 (s, 2H, Furan-C H ₂); 6. 74-7. 49 (m, 6H, Ar-H+ Furan-H); 6. 59, 9. 53 (s, 1H, s, 1H, N H ₂)	342 (M+ 1) ⁺ 161 (100) 152	3200, 2960 2800, 2600 1600, 1460 1260, 1040 760
II b	C ₂₀ H ₂₅ NO ₄ · HCl	188-190 EtOH/ EtOAc	91	C 63. 24 H 6. 59 N 3. 70	63. 07 6. 87 3. 85	2. 92-3. 43 (m, 8H, ArCH ₂ -(2H); NHC H ₂ -(2H); Furan-C H ₂ (2H); -C H ₂ -(Furan) (2H)); 3. 73-3. 77 (m, 9H, Ar (OCH ₃) ₂ Fuan-OCH ₃); 5. 17 (m, 1H, -OCH (CH ₂) C H ₂ -(Furan)); 6. 75-7. 24 (m, 6H, Ar-H+ Furan-H); 9. 24, 9. 63 (s, 1H, s, 1H, -N H ₂)		3500, 2955 2717, 2467 1592, 1441 1262, 1024 760
I d	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄ · HCl	162-164 EtOH/ EtOAc	33. 8	C 64. 36 H 6. 39 N 3. 580	64. 74 6. 74 3. 24	1. 16 (d, 3H, -CH (CH ₃)); 2. 80-2. 89 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂); 3. 70 (m, 6H, Ar (OCH ₃) ₂); 3. 93 (s, 3H, Furan-OCH ₃); 4. 74 (m, 1H, -CH (C H ₃)); 6. 70-7. 37 (m, 7H, Ar-H furan-H); 9. 58-9. 95 (s, 1H, s, 1H, -N H ₂)		3427, 2955 2711, 2634 1589, 1463 1263, 1026 737
II c	C ₂₁ H ₂₇ NO ₄ · HCl	176-178	90	C 64. 04 H 6. 87 N 3. 56	64. 30 7. 09 3. 14	1. 06 (d, 3H, CH (CH ₃)); 2. 76-3. 47 (m, 6h, -CH ₂ CH ₂ -(4H); -C H ₂ -(Furan) (2H); 3. 53 (m, 1H, -CH (C H ₃)); 4. 85 (m, 1H, -OCH (CH ₂) C H ₂ -(Furan)); 6. 80-7. 26 (m, 6H, Ar-H Furan-H); 8. 87, 9. 22 (s, 1H, s, 1H, -N H ₂)	357 (M ⁺) 208 (100) 175, 165 152	3200, 2980 2760, 2480 1600, 1520 1460, 1260 785

Tab 2 Effect on blood pressure and heart ratio of compounds in anesthetized rate (iv, $\bar{x} \pm s$)

Compd.	SAP		DAP		HR	
	Duration (min)	Max. range(%)	Duration (min)	Max. range(%)	Duration (min)	Max. range(%)
DDPH	> 79	- 18. 33± 44. 92	> 79	- 3. 19± 4. 81	53	- 28. 0± 10. 79
I a	0	- 0. 74± 0. 79	0	- 15. 60± 11. 50	0	- 2. 52± 4. 43
I ia	39	- 15. 6 ± 6. 90	39	- 24. 56± 10. 23	22	- 10. 63± 11. 47
I b	7	- 4. 48± 7. 03	14	- 9. 37± 22. 02	11	- 2. 92± 9. 89
I c	4	- 4. 16± 3. 35	7	- 11. 79± 11. 14	1	- 5. 97± 11. 46
I ib	39	- 13. 7 ± 9. 93	24	- 20. 99± 21. 34	42	- 25. 67± 5. 14
I d	> 63	- 29. 49± 3. 44	> 64	- 52. 45± 9. 05	> 61	- 47. 26± 9. 95
I ic	31	- 12. 98± 6. 24	19	- 23. 80± 11. 80	13	- 18. 53± 14. 7

实验部分

熔点用毛细管法测定,温度计未经校正。红外光谱仪 Perkin-Elmer 983 型,¹H 核磁共振仪为 Bruker ACF-300(300 MHz)型,TMS 为内标。元素分析仪为 Carlo-Erba Elemental Analyzer MOD1106 型,质谱仪为 Nicolet FTMS-2000 型。

2-甲酰基-6-甲基苯氧乙酸

在 50 ml 三颈瓶中,加入邻香草醛 6.0 g(0.04 mol),氯乙酸 3.8 g(0.04 mol)和水 30 ml,在搅拌下加入溶有氢氧化钠 3.3 g(0.0825 mol)的水溶液 15 ml,加热至沸,继续回流 3 h,冷却,用浓盐酸调 pH 1~2,析出固体,乙酸乙酯 50 ml 溶解,用 10% 氢氧化钠调 pH 9.0~9.2,有机层回收邻香草醛,得 1.8 g,水相用浓盐酸 5.0 ml 调 pH 1~2,析出红棕色晶体 6.3 g,收率 72%,按回收邻香草醛计为 95%,mp 130~133°C。取粗品 0.5 g 用水 10 ml 和活性炭重结晶 2 次,得白色鳞片状晶体 0.3 g,mp 132~134°C。

7-甲氧基-2-苯并呋喃羧酸

在 50 ml 三颈瓶中,放置 2-甲酰基-6-甲基苯氧乙酸 5.7 g(0.027 mol),乙酸钠 9.7 g(0.12 mol)和新蒸乙醚 24.3 ml,控制外温为 140°C,内温为 125~130°C,加热 7 h,冷却,将反应液倾入冰水和浓盐酸的溶液 40 ml 中,析出棕色固体,乙酸乙酯提取 50 ml,有机层用 10% 氢氧化钠水溶液洗涤,有机层弃去,水层用浓盐酸调节 pH 1~2,析出白色晶体 2.0 g,收率 42%,mp 162~164°C。

N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-(2-苯并呋喃)甲酰胺盐(IV_a)

将苯并呋喃-2-羧酸 3.24 g(0.02 mol),置于 50 ml 反应瓶中,滴加吡啶 1 滴后,升温至 65°C 左右,缓慢加入氯化亚砷 4.5 ml(0.06 mol),回流 1 h,减压抽去过量的 SOCl₂,粗品未经精制,直接用于下步投料。

将 3,4-二甲氧基苯乙胺 9.0 g(0.045 mol)溶于氯仿 20 ml 中,然后缓慢加入上步所制酰氯的氯仿溶液 20 ml,约需 30 min,维持反应温度为 20°C 以下,然后室温下搅拌 3 h 后,反应液用 10% 氢氧化钠水溶液洗涤 10 ml,10% 盐酸洗涤 10 ml,水洗 10 ml,无水硫酸钠干燥,减压蒸干氯仿,得浅黄色油状物,硅胶-H 进行柱层析分离,洗

脱剂:石油醚-乙酸乙酯(4:1),得浅绿色油状物,置于冰箱析出白色固体 4.8 g,收率 73.00%,mp 46~48°C。

(3,4-二甲氧基苯乙基)-(2-苯并呋喃)甲胺酸盐(I_a)

将无水氯化锌 3.2 g(0.024 mol),烘干的硼氢化钾 3.7 g(0.069 mol),新制无水 THF 37.0 ml,在干燥 N₂ 保护下搅拌 1 h,加入 *N*-(3,4-二甲氧基苯乙基)-(2-苯并呋喃)甲酰胺 4.5 g 和甲苯 37.0 ml,回流 35 min 左右出现灰色锌粉,再维持 5 h,冷却至室温,滤除固体,减压蒸干溶剂后用乙酸乙酯 50 ml 溶解,水洗 10 ml,无水硫酸钠干燥,减压浓缩乙酸乙酯,得黄色油状物,硅胶-H 柱层析分离,洗脱剂为石油醚-乙酸乙酯(2:1),得浅黄色油状物 1.8 g,取 0.9 g 溶于无水乙醚中,通入干燥氯化氢气体成盐,抽滤,洗涤,乙醇-乙酸乙酯重结晶,得白色晶体 1.0 g,收率 43.0%,mp 170~172°C。

(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(2,3-二氢苯并呋喃)甲胺盐酸盐(II_a)

将钠 0.6 g(0.026 mol)置于装有回流冷凝管三颈瓶,反应瓶置于冰浴中,加入(3,4-二甲氧基苯乙基)-(2-苯并呋喃)甲胺 0.9 g(0.0026 mol)的无水乙醇溶液 10 ml,待反应缓和后,移去冰水,加热回流,待钠块消失后,减压蒸除乙醇,加水 20 ml 溶解,乙酸乙酯提取 10 ml,无水硫酸钠干燥,减压蒸除乙酸乙酯,残余油状物用无水乙醚 5 ml 溶解,通入干燥氯化氢气体,析出白色固体,抽滤,洗涤,无水乙醇-乙酸乙酯重结晶,得白色片状晶体 0.9 g,收率 90%,mp 190~192°C。

2-乙酰基-7-甲氧基苯并呋喃(VI)

取邻香草醛 6.08 g(0.004 mol),氢氧化钾 2.3 g(0.004 mol)溶于无水乙醇 20 ml 中,回流 30 min,冷却至室温,缓慢加入用无水乙醇 5 ml 稀释过的溴丙酮 6.0 g(0.004 mol),室温搅拌 1 h 后,缓慢升温至 75°C 左右,回流 2 h,冷却,滤除固体,减压浓缩除去无水乙醇,加水 20 ml 溶解,乙酸乙酯 50 ml,提取,20 ml,水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去乙酸乙酯,得深红色油状物,减压蒸馏 176~178°C/15 mmHg 得 2.4 g 白色固体,收率 20%,mp 92~94°C(文献^[6] mp 94°C)。

1-(7-甲氧基苯并呋喃)氯乙烷(VII)

取 1-(7-甲氧基苯并呋喃)乙醇 1.9 g(0.01

mol)溶于无水乙醚 20 ml中,缓慢通入干燥氯化氢气体, TLC跟踪反应, 3 h后,将反应液倾入水中,乙醚层保留,水层用乙醚 20 mL 2提取,合并乙醚层,水洗 10 mL 3,无水硫酸钠干燥,室温减压抽干无水乙醚,得红色油状物,不分离直接向下投料。

1-(3,4-二甲氧基苯乙基)-1-(7-甲氧基苯并呋喃)乙胺盐酸盐(I_d)

取 3,4-二甲氧基苯乙胺 1.8 g(0.01 mol),碳酸钠 1.1 g(0.01 mol)加入甲苯 20 ml中,滴加上步产物的甲苯溶液 20 ml,加热回流 4 h,冷却,取有机层,10 mL 3水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得红色油状物,用硅胶-H柱层析分离,洗脱剂为石油醚-乙酸乙酯(1:1),得浅黄色油状物 1.2 g,取 0.6 g用无水乙醚溶解,通入干燥氯化氢气体,析出白色固体,抽滤,洗涤,无水乙醇-乙酸乙酯

重结晶,得白色片状晶体 0.66 g,收率 33.80%, mp 162~164°C。

参考文献

- 1 倪西平,钱家庆,胡崇家. 1-(2,6-二甲氧基苯氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯乙氨基)丙烷盐酸盐的降压作用. 中国药理学报, 1988, 9(1): 64
- 2 宋时英,林秀云,倪沛洲等. DDPH X衍射分析. 结构化学, 1997, 16(2): 3
- 3 樊能廷编. 有机合成事典. 北京: 北京理工大学出版社, 1992 538
- 4 樊能廷,编著. 有机合成事典. 北京: 北京理工大学出版社, 1992 754
- 5 倪沛洲,卢建,周萍等. 2-(2-甲氧基苯基)乙胺的合成. 中国药科大学学报, 1996, 27(6): 21
- 6 Bisagni Buu-Hoi M, Royer R. The Reactivity of benzofuran and 2-alkylbenzofurans. JCS, 1955, 3688

Synthesis and Hypotensive Activity of Benzofuran and Dihydrobenzofuran Analogues

Zhou Jianming, Ni Peizhou, Fu Jihua, Du Jinsong, Xia Lin

Department of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Seven unreported benzofuran (I_{a-d}) and dihydrobenzofuran(II_{a-c}) compounds were designed and synthesized, starting with *o*-vanillin and coumarin, I_{a-b} and I_c were prepared by reducing correspondent ammonium, I_d were synthesized via cyclization, reduction, chloridation, amidation and saltion. II_{a-c} were prepared by correspondent benzofuran compounds through Boureault-Blanc reaction. All target compounds' structure was determined by elementary analysis and spectra analysis. I_d, II_{a-c} have some degree of hypotensive activity, and the hypotensive activity of II_b is superior to that of DDPH.

Key words α_1 -Adrenoceptor antagonist; Hypotensive activity; Benzofuran; Synthesis