

# 4取代的 1-[二-(4氟苯基)甲基]哌嗪化合物的合成及生物活性

周 萍, 倪沛洲, 王礼琛, 陆 涛, 江振洲<sup>1</sup>

(中国药科大学有机化学教研室;<sup>1</sup>新中新药研究中心, 南京 210009)

**摘要** 目的 合成 4取代的 1-[二-(4氟苯基)甲基]哌嗪化合物, 寻找优良的抗偏头痛药物。方法 以盐酸洛美利嗪为先导物, 对其哌嗪 4位取代基进行修饰。结果和结论 合成了 11 个未见文献报道的 4取代的 1-[二-(4氟苯基)甲基]哌嗪化合物。结构经 IR <sup>1</sup>H NMR MS 及元素分析确证。初步药理筛选结果显示, 化合物 I <sub>1-2</sub>, I <sub>6-11</sub> 均有不同程度的钙拮抗活性, 其中 I <sub>2</sub> 的活性与阳性对照药盐酸洛美利嗪接近。

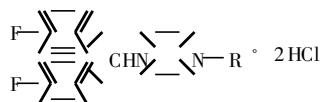
**关键词** 1-[二-(4氟苯基)甲基]哌嗪; 钙通道阻滞剂; 偏头痛; 合成

**中图分类号:** R914.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-5048(2002)06-0473-05

盐酸洛美利嗪 (lomerizine hydrochloride) 是新一代钙通道阻滞剂, 与同类药物相比, 具有选择性扩张脑血管、作用时间长、对脑缺血和脑缺氧有保护作用、无锥体外系副作用等优点, 临幊上用于治疗偏头痛<sup>[1-2]</sup>。根据前人对该药所作的构效关系的研究, 我们保留盐酸洛美利嗪分子中 1-[二-(4氟苯基)甲基]哌

嗪的结构, 并应用药物设计中的电子等排原理以及拼合原理, 对其哌嗪环 4位取代基进行了修饰, 引入了芳杂环及 3, 4二甲氧基苯乙胺等结构片段, 设计并合成了 11 个目标化合物 (I <sub>1-11</sub>, 见表 1), 以求寻找优良的偏头痛治疗药物。

Tab 1. The target compounds (I <sub>1-11</sub>)



Com pd	R	Com pd.	R
I <sub>1</sub>		I <sub>6</sub>	
I <sub>2</sub>		I <sub>7</sub>	
I <sub>3</sub>		I <sub>8</sub>	
I <sub>4</sub>		I <sub>9</sub>	
I <sub>5</sub>		I <sub>10</sub>	
		I <sub>11</sub>	

所合成的 11 个目标化合物的结构均经 IR<sup>1</sup> H N M R M S 及元素分析确证。对这些化合物进行了初步体外钙拮抗活性试验(见表 2),结果表明,

Tab 2. Inhibition effect of the compounds on contraction of rat chest main arteria strip caused by high concentration of K<sup>+</sup>

Compd.	Conc. (mol/L)	Inhibition (%)
Lom	$10^{-5}$	100
	$10^{-6}$	70.83 $\pm$ 4.15
	$10^{-7}$	22.27 $\pm$ 13.20
I <sub>1</sub>	$10^{-5}$	58.33 $\pm$ 11.06
I <sub>2</sub>	$10^{-5}$	82.07 $\pm$ 2.34
	$10^{-6}$	34.00 $\pm$ 3.21
I <sub>3</sub>	$10^{-5}$	0.00 $\pm$ 0.00
I <sub>4</sub>	$10^{-5}$	3.30 $\pm$ 3.58
I <sub>5</sub>	$10^{-5}$	10.13 $\pm$ 2.31
I <sub>6</sub>	$10^{-5}$	34.00 $\pm$ 3.21
I <sub>7</sub>	$10^{-5}$	39.50 $\pm$ 8.93
I <sub>8</sub>	$10^{-5}$	35.73 $\pm$ 11.96
I <sub>9</sub>	$10^{-5}$	13.78 $\pm$ 4.91
I <sub>10</sub>	$10^{-5}$	49.50 $\pm$ 10.25
I <sub>11</sub>	$10^{-5}$	38.88 $\pm$ 6.68

### Lom Lomerizine Hydrochloride

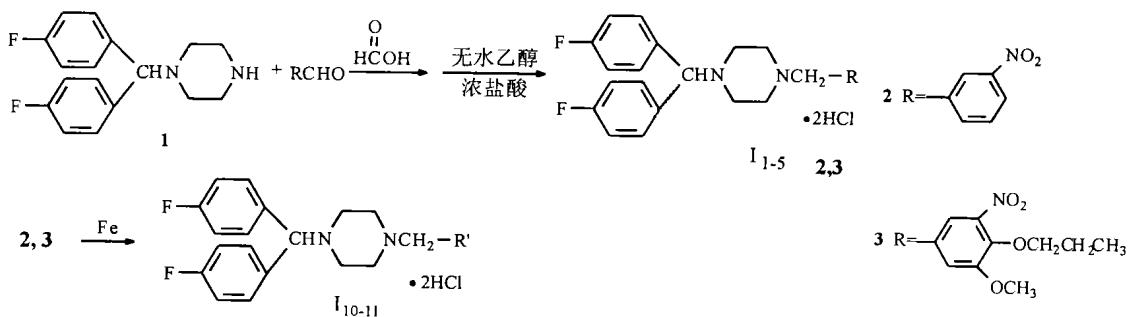
在对抗由  $K^+$  引起的大鼠胸主动脉条收缩的抑制作用中, 化合物 I-1-2, I-6-1 均有不同程度的钙拮抗活性,

其中化合物I-2的活性与盐酸洛美利嗪接近。该类化合物的脑血管扩张活性由于时间的关系尚待研究。  
合成方法

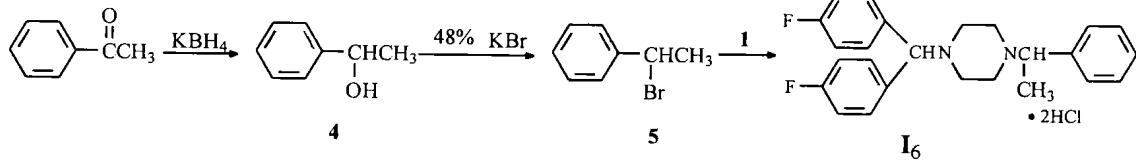
目标化合物I<sub>1-5</sub>和I<sub>10-11</sub>的相应中间体2和3是用Leuckart-Wallach反应合成。2和3经铁粉还原得目标化合物I<sub>10</sub>和I<sub>11</sub>。而在相同的条件下1与苯乙酮难发生Leuckart-Wallach反应,因此将苯乙酮经还原、溴化,再与1氨解,得目标化合物I<sub>6</sub>;由于2呋喃甲醛易氧化,在进行Leuckart-Wallach反应时虽然采用通N<sub>2</sub>保护等措施也未能得到I<sub>7</sub>,因此将2呋喃甲酸经氯化、氨解、还原得目标化合物I<sub>7</sub>,目标化合物I<sub>8-9</sub>也采用此种方法。反应式分别见Scheme 1 2-3。

在制备 I<sub>7-9</sub>中间体酰胺 9-11过程中,摸索三种反应介质: NaOH/H<sub>2</sub>O 吡啶 /DMF 和三乙胺 丙酮采用前两种介质反应,易产生大量粘稠状物质,搅拌经常被迫中止,且后处理繁琐,产品发粘;用三乙胺 /丙酮作反应介质,后处理方便,且产品纯度和外观都较好,不需重结晶可直接进行下步反应。

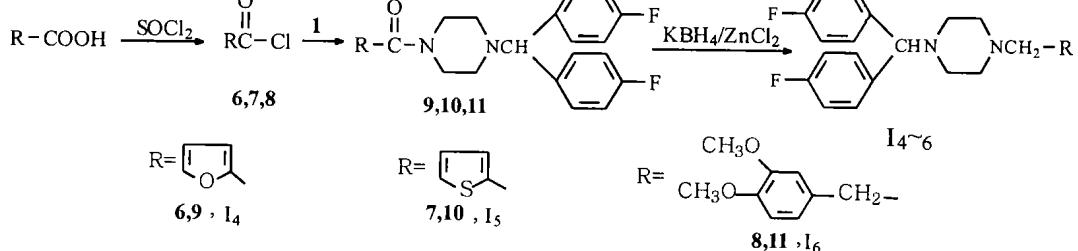
**Scheme 1**



### Scheme 2



### Scheme 3



## 实验部分

熔点用申光数字熔点仪测定, 温度计未经校正, IR光谱用 Nicolet Impact 410型红外光谱仪测定, 固体 KBr压片; <sup>1</sup> HNMR用 Bruker-ACF-300核磁共振仪, TMS为内标测定; 质谱用 Agilent 1100 LC-MSD质谱仪测定; 元素分析用 Carlo Erba 1106型元素分析仪测定; 薄层层析采用 GF<sub>254</sub>(青岛海洋化工厂生产), 紫外 254 nm处荧光显色; 柱层析采用 H60型硅胶。

1-[二-(4氟苯基)甲基]-4-(4羟基-3甲氧基苯甲基)哌嗪二盐酸盐(I<sub>1</sub>)

将香兰醛 3.3 g(21.7 mmol)和 1-[二-(4氟苯基)甲基]哌嗪 6.2 g(21.5 mmol)加入反应瓶中, 在搅拌下缓缓加热升温至 120℃, 使反应混合物呈熔融状态。在此温度下滴加甲醇 1.6 ml(36.8 mmol), 约需 30 min滴毕, 保温搅拌 1 h, 得棕红色粘稠状物。反应液稍冷, 加入配好的无水乙醇 20 ml和浓盐酸 2 ml的混合溶液, 搅拌至粘稠物全部溶解。冷至室温, 析出大量固体。抽滤, 固体用乙醇洗涤, 干燥, 得黄色固体, 用无水乙醇重结晶, 得白色晶体 4.9 g, 收率: 45.8%, mp 204~206℃(分解) IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3403, 3276, 3069, 2515, 1606, 1515, 1436, 1287, 1235, 1164, 1031; <sup>1</sup> HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59(brs, 1H, Ar-OH), 3.41~3.45(m, 4H, ArCH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.94(s, 5H, Ar-OCH<sub>3</sub>及 ArCH<sub>2</sub>重叠), 4.17(m, 4H, ArCHN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.16(s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.86(d, 2H, Ar-H), 7.12(t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.65(s, 1H, Ar-H), 7.89(dd, 4H, 2m-F-Ar-H), 13.08~13.74(brd, 2H, 2N<sup>+</sup>); MS(ESI)m/z: 425(M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 60.37, H 5.67, N 5.63. Found: C 60.38, H 5.76, N 5.72

1-[二-(4氟苯基)甲基]-4-(3,4二甲氧基苯甲基)哌嗪二盐酸盐(I<sub>2</sub>)

制备方法同I<sub>1</sub>, 无水乙醇重结晶, 收率: 38.0%, mp 244~245℃(分解) IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3440, 2945, 2407, 1605, 1516, 1436, 1268, 1166, 1024; <sup>1</sup> HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.35~3.40(m, 4H, ArCH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.87(s, 3H, m-Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.95(s, 3H, p-Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.87(s, 1H)及 3.95(s, 1H)(ArCH<sub>2</sub>), 4.05~4.16(m, 4H, Ar<sub>2</sub>CHN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.89(s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.82(d, 1H)及 6.84(d, 1H)(Ar-H), 7.13(t, 4H, 2o-FAr-H), 7.41(s, 1H, Ar-H), 7.84(dd, 4H, 2m-FAr-H), 12.44~14.00(brd, 2H, 2N<sup>+</sup>); MS(ESI)m/z: 439(M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 61.06, H 5.91, N 5.48; Found: C 61.21, H 5.77, N 5.05

1-[二-(4氟苯基)甲基]-4-(3,4二氯苯甲基)哌嗪二盐酸盐(I<sub>3</sub>)

制备方法同I<sub>1</sub>, 无水乙醇重结晶, 收率: 51.6%, mp 241~242℃(分解) IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3435, 2994, 2355, 2210,

1605, 1512, 1433, 1235, 1164, 1035; <sup>1</sup> HNMR(CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O) δ2.71(m, 8H, 哌嗪上的氢), 3.89(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.31(s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.97(t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.30(dd, 4H, 2m-F-Ar-H), 7.47~7.92(m, 3H, ArH); MS(ESI)m/z: 447(M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C 55.41, H 4.65, N 5.38; Found: C 55.05, H 4.87, N 5.23

1-[二-(4氟苯基)甲基]-4-(2氯苯甲基)哌嗪二盐酸盐(I<sub>4</sub>)

制备方法同I<sub>1</sub>, 无水乙醇重结晶, 收率: 18.6%, mp 243~245℃(分解) IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3431, 2950, 2515, 2455, 1662, 1607, 1512, 1442, 1231, 1163, 1047; <sup>1</sup> HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.84~3.38(m, 8H, 哌嗪上的氢), 4.36(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.39(s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.97(t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.27~7.45(dd, m, 7H, 2m-F-Ar-H及ArH), 12.83(brs, 2H, 2N<sup>+</sup>); MS(ESI)m/z: 413(M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C 59.33, H 5.18, N 5.77; Found: C 59.64, H 5.04, N 5.95

1-[二-(4氟苯基)甲基]-4-(4氟苯甲基)哌嗪二盐酸盐(I<sub>5</sub>)

制备方法同I<sub>1</sub>, 无水乙醇重结晶, 收率: 28.9%, mp 252~255℃。IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3445, 2995, 2392, 1604, 1514, 1435, 1233, 1165, 1095; <sup>1</sup> HNMR(CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O) δ 2.85~3.36(m, 8H, 哌嗪上的氢), 4.17(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.36(s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.97(t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.11(t, 2H, ArH), 7.30(dd, 4H, 2m-F-Ar-H), 7.67(dd, 2H, ArH); MS(ESI)m/z: 397(M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C 61.42, H 5.37, N 5.97; Found: C 61.36, H 5.01, N 6.06

α-苯基乙醇(4)

将苯乙酮 18.6 ml(159 mmol), 甲醇 54 ml加入反应瓶中, 水浴冷却下分批加入硼氢化钾 8.7 g(159 mmol), 室温下搅拌 4 h, 抽滤, 减压蒸出溶剂, 加乙酸乙酯溶解残留物, 水洗三次, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 先蒸去溶剂, 再减压蒸馏收集 bp 120~125℃/25 mmHg馏分, 得 17.8 g无色液体, 收率: 91.7% (文献: 100℃/18 mmHg)。

α-溴乙苯(5)

将 α-苯基乙醇 17.8 g(146 mmol), 48% 氢溴酸 54 ml(477 mmol)加入反应瓶中, 搅拌下油浴加热, 回流 1 h, 冷至室温, 加乙酸乙酯提取, 分出上层油层, 水洗, 无水 CaCl<sub>2</sub>干燥, 过滤, 滤液先蒸去溶剂, 再减压蒸馏收集 bp 124~126℃/25 mmHg馏分, 得淡黄色液体 20.5 g, 收率: 76.2% (文献: 85℃/13 mmHg)。

1-[二-(4氟苯基)甲基]-4-(1苯基乙基)哌嗪二盐酸盐(I<sub>6</sub>)

将 1-[二-(4氟苯基)甲基]哌嗪 2.5 g(8.7 mmol), α-溴乙苯 1.8 ml(13 mmol), 三乙胺 2.2 g, 苯 50 ml加入反应瓶中, 油浴升温, 加热回流反应 2 h, 冷至室温, 用水洗涤, 油层用无水 MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 残留物中加入无水乙醇 10 ml和浓盐酸 2 ml配成的溶液, 摆匀, 加入乙醚, 冰箱中放置过夜。次日抽滤, 用少量乙醇洗涤, 粗品用无水乙醇重结晶, 得白色固体 1.5 g, 收率 17.1%, mp 208~210℃(分解) IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3390, 2956, 2416, 1605, 1510, 1453, 1227,

1165, 1075;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.92 (d, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.68~3.67 (m, 8H, 味嗪上的氢), 4.16 (q, 1H, PhCH), 4.36 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.94 (t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.28 (dd, 4H, 2m-F-Ar-H), 7.45~7.47 (m, 3H, Ar-H) 7.57~7.60 (m, 2H, ArH); MS (ESI)m/z: 393 (M+ H)<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>: C 64.52, H 6.06, N 6.02; Found C 64.52, H 6.36, N 6.21 2-呋喃甲酰氯 (6), 2-噻吩甲酰氯 (7) 和 3,4-二甲氧基苯乙酰氯 (8) 均按文献<sup>[4]</sup>合成

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(2-呋喃甲酰)味嗪 (9)

将 1-[二-(4-氟苯基)甲基]味嗪 17.1 g (59 mmol), 丙酮 60 mL, 三乙胺 20 mL 加入反应瓶中, 搅拌下冰浴冷至 0~5°C, 在此温度下滴加 2-呋喃甲酰氯 5.9 mL (5.98 mmol) 与 10 mL 丙酮的混合液, 约 1 h 滴毕, 冰浴中继续搅拌 10 min, 后在室温下搅拌 30 min, 滤去固体, 滤液倒入冰水中, 析出大量黄色固体, 抽滤, 滤饼依次用水洗, 乙醇洗, 得淡黄色固体 16.0 g, 收率: 70.5%, mp 127~129°C。

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(2-噻吩甲酰)味嗪 (10)

制备方法同 9, 收率: 60.0%, mp 140~143°C。

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(3,4-二甲氧基苯乙酰)味嗪 (11)

制备方法同 9, 收率: 58.9%, mp 224~225°C。

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(2-呋喃甲基)味嗪二盐酸盐 (I<sub>7</sub>)

无水四氢呋喃 100 mL, 无水氯化锌 9.2 g (67.5 mmol), 硼氢化钾 7.3 g (135.3 mmol) 混合后, 通入氮气, 于室温下搅拌 1 h, 加入干燥甲燥 100 mL, 9.49 g (12.8 mmol), 缓慢升温, 加热回流 4 h, 冷却, 将反应液倒入冰水中, 抽滤, 分出上层甲苯层, 用水洗三次, 甲苯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸出甲苯, 得黄色油状物, 加乙醚溶解, 通干燥氯化氢, 析出白色固体, 抽滤, 干燥, 粗品用无水乙醇重结晶, 得白色固体 2.2 g, 收率: 38.9%, mp 168~170°C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3420, 2948, 2395, 1604, 1511, 1437, 1231, 1164, 1015;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.42~3.46 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 4.24~4.44 (m, 4H, Ar<sub>2</sub>CHN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.18 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.62 (d, 2H, 味嗪环上的 H), 7.02 (t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.51 (d, 1H, 呋喃环上的 H), 7.68 (dd, 4H, 2m-F-Ar-H), 13.94 (brs, 2H, 2N H); MS (ESI)m/z: 369 (M+ H)<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>O: C 59.87, H 5.48; N 6.35; Found C 59.95, H 5.34, N 6.01

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(2-噻吩甲基)味嗪二盐酸盐 (I<sub>8</sub>)

制备方法同 I<sub>7</sub>, 收率: 70.2%, mp 206~208°C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3420, 2963, 2370, 1604, 1510, 1433, 1228, 1165, 1076;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  2.86~3.35 (m, 8H, 味嗪上的氢), 4.35~4.38 (m, 3H, -CH<sub>2</sub> 及 Ar<sub>2</sub>CH), 6.96 (t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.30 (dd, 4H, 2m-F-Ar-H), 7.11 (t, 1H, 噻吩环上的氢), 7.44 (d, 2H, 噻吩环上的氢); MS (ESI)m/z: 385 [M+ H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>ClN<sub>2</sub>S: C 57.72, H 5.29, N 6.12; Found C 58.04, H 5.27, N 5.83

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(3,4-二甲氧基苯乙基)味嗪 (I<sub>9</sub>)

制备方法同 I<sub>7</sub>, 直接得游离体, 用乙酸乙酯重结晶, 收率 64.0%, mp 144~146°C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2968, 2843, 2387, 1602, 1506, 1460, 1267, 1223, 1157, 1023;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.46 (t, 2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.77~2.83 (m, 4H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)), 2.93 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar), 3.02~3.18 (m, 4H, Ar<sub>2</sub>CHN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.33 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.72~6.82 (m, 3H, ArH), 6.98 (t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.33 (dd, 4H, 2m-F-Ar-H); MS (ESI)m/z: 453 [M+ H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: H 6.85, N 5.95; Found C 69.08, H 6.75, N 6.13

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(3-硝基苯甲基)味嗪二盐酸盐 (2)

制备方法同 I<sub>1</sub>, 收率: 57.9%, mp 242~243°C (分解)

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(3-氨基苯甲基)味嗪二盐酸盐 (3)

制备方法同 I<sub>1</sub>, 收率: 60.2%, mp 220~222°C (分解)

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(3-氨基苯甲基)味嗪 (I<sub>10</sub>)

制备方法同 I<sub>11</sub>, 收率: 50.5%, mp 58~62°C。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3455, 3376, 2958, 2805, 1618, 1602, 1504, 1452, 1222, 1153, 1089, 1005;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.41~2.49 (brd, 8H, 味嗪上的氢), 3.45 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, Ar-NH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.59~6.68 (m, 3H, ArH), 6.95 (t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.08 (t, 1H, ArH), 7.33 (dd, 4H, 2m-F-Ar-H); MS (ESI)m/z: 394 [M+ H]<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: C 73.26, H 6.40, N 10.68; Found C 73.42, H 6.82, N 10.59

1-[二-(4-氟苯基)甲基]-4-(3-甲氧基-4-正丙氧基-5-硝基苯甲基)味嗪 (I<sub>11</sub>)

将水 15 mL, 乙醇 1.5 mL, 氯化铵 1.2 g 加入反应瓶中, 搅拌升温至回流, 在剧烈搅拌下分次加入 4.8 g 洗去油污的铁粉, 15 min 后, 加入 3.12 g (2.0 mmol), 反应至硝基被还原完全为止。冷却, 加入乙酸乙酯, 搅拌 5 min, 抽滤, 滤饼, 用乙酸乙酯及水洗, 滤液分出酯层, 水洗三次, 酯层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥过夜。次日过滤, 滤液减压浓缩至干, 得残留物 0.9 g, 取 0.6 g 用柱层析分离 (硅胶 H, 洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯为 1:1), 得淡黄色泡沫状固体 0.4 g, mp 55~58°C。收率: 60.7%。IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3474, 3376, 2808, 2766, 1602, 1505, 1455, 1354, 1221, 1134, 1092;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1.02 (t, 3H, -C-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1.73~1.81 (m, 2H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C-), 2.42~2.49 (m, 8H, 味嗪上的氢), 3.40 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ar), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.86~3.91 (m, 2H, ArOCH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 6.35 (d, 2H, ArH), 6.95 (t, 4H, 2o-F-Ar-H), 7.30 (dd, 4H, 2m-F-Ar-H); MS (ESI)m/z: 504 [M+ Na]<sup>+</sup>; Anal. Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C 69.83, H 6.91, N 8.73; Found C 70.02, H 7.29, N 8.57

## 参考文献

- [1] Ohtaka H, Kanazawa K, Ito K. benzylpiperazine Derivatives. IV. Synthesis and cerebral vasodilating activities of 1-benzyl-4-diphenylmethyl piperazine derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, **35**(8): 3270-3275.
- [2] KB-2796. *Drugs Fut*, 1988, **13**(4): 312-313.
- [3] US Patent. 1987 4,663,325
- [4] 樊能廷等. 有机合成事典. 北京: 北京理工大学出版社, 1995. 85.

# Synthesis and Bio activity of 4-Substituted 1-[Bis (4-Fluoro-Phenyl)Methyl]Piperazine

ZHOU Ping, NI Pei-Zhou, WANG Li-Chen, JIANG Zhen-Zhou<sup>1</sup>

Department of Organic Chemistry; Center of Drug Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**ABSTRACT** **AIM** The purpose is to search for potent compounds with antimigraine. **METHOD** Lomerizine hydrochloride as a lead compound was modified in structure using different substituents at position 4 of piperazine. **RESULTS and CONCLUSION** Eleven 4-substituted 1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazine compounds were designed and synthesized. These compounds were not reported previously and their structures were identified by IR, <sup>1</sup>H NMR, MS and elemental analysis. The preliminary biological test showed that I<sub>1-2</sub> and I<sub>6-11</sub> have calcium antagonistic activity to different extent.

**KEY WORDS** 1-[Bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazine; Calcium channel blocker; Migraine; Synthesis

。校园信息。

## 我校主办第八次全国药物分析教学研讨会

2002年10月21日,由中国药科大学药学院药物分析教研室主办的第八次全国药物分析教学研讨会在宁举行。著名药物分析专家安登魁教授、药学院尤启冬副院长出席了开幕式。王广基副校长和药学院党政领导到会,并热情看望了来自全国各地从事药物分析教学的教师代表。这次会议的主题是研讨“十五”国家级规划教材《药物分析》第五版的编写思路、各章增修订内容以及重点和难点剖析。与会代表充分地交流了他们在教学、科研中的经验和体会。10月23日全体代表参观了中国药科大学镇江校区。