

作用于神经系统药物的研究*

1. 4-羟基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2-喹诺酮类似物的合成

顾坤健 钱立刚 嵇汝运

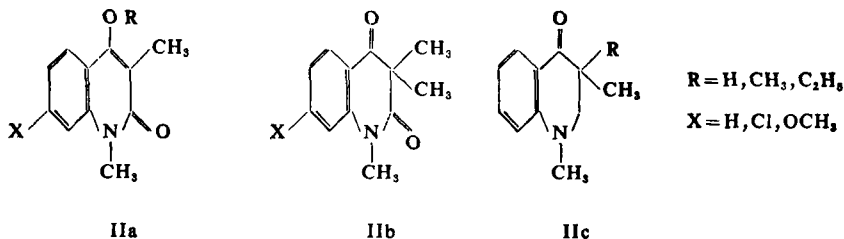
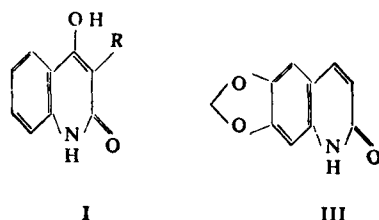
(中国科学院上海药物研究所)

摘要 为了寻找作用于神经系统的活性化合物, 作者通过相应的取代芳胺与2-(3-甲基-2-丁烯基)-丙二酸二乙酯的环合反应, 合成了IV, V两个系列14个4-羟基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2-喹诺酮类似物和5个有关化合物(VI, VII类)。

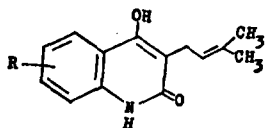
初步药理筛选的结果表明, 除VI类外, 其它类化合物对神经系统均具有一定的镇痛、抗惊厥或中枢抑制作用。深入工作尚在进行中。

关键词 喹诺酮; 中枢抑制作用; 镇痛; 抗惊厥

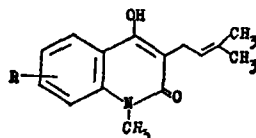
喹诺酮类化合物具有多种药理活性⁽¹⁻³⁾。西村樹温⁽⁴⁾等曾根据3-取代的嘧啶二酮和吡啶二酮对中枢神经系统具有抑制作用, 合成了一系列3-取代的喹诺酮(I), 获得了有一定生物活性的化合物。嗣后, Daruwala⁽⁵⁾等报道了取代喹诺酮IIa~c具有镇静、镇痛和抗惊厥作用。近年, 杨祯祥等⁽⁶⁾亦报道了化合物III具有镇痛作用。



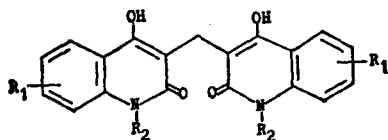
我们用系统药物设计的一种实验性方法⁽⁷⁾, 在芳环上选择不同的取代基, 定向合成了一系列3位不饱和侧链取代的两类喹诺酮化合物IV和V。此外, 为了探讨其它类喹啉酮的生物活性, 还合成了双喹诺酮类VI和3位甲基取代的有关化合物VII。



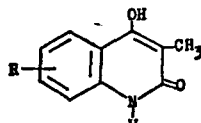
IV



V



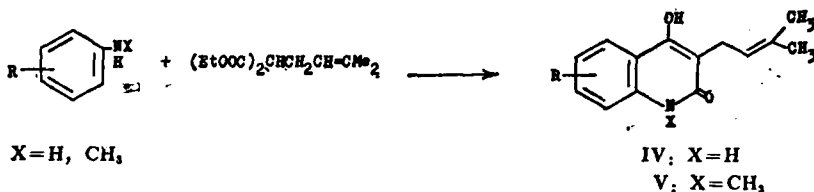
VI

R₁=CH₃

VII

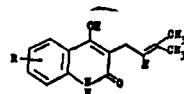
Structures of the titled compounds

化合物 IV, V 均由相应的取代芳胺与 2-(3-甲基-2-丁烯基)-丙二酸二乙酯在二苯醚中回流缩合制得⁽⁸⁾, 合成的化合物列于表 1, 2。芳环上有取代基的 N-甲基苯胺由氢化铝锂还原相应的甲酰胺制备。对甲胺基苯乙酮则由对乙酰胺基苯乙酮在碱性条件下用 10% 的三乙



Route of synthesis

Tab 1. Physical and chemical properties and ¹HNMR data of 4-hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-2-quinolones



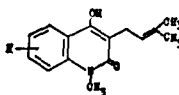
Compd	R	MP ^a °C	Recryst solvent	Formula	Elemental analysis ^b	¹ HNMR	
						Solvent	Signal (δ, ppm)
IVa	H	179~180	C ₂ H ₅ OH	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂	C, H, N	DMSO-D ₆	1.62, 1.68(6H, 2s, 2×CH ₃); 3.02(2H, d, CH ₂ , J=8Hz); 5.14(1H, t, CH=); 7.28~7.80(3H, m, 6,7,8 Ar-H); 7.96(1H, d, 5-ArH, J=8Hz); 12.88, 13.48(2H, 2br s, OH, NH, D ₂ O exchangeable)
IVb	6-CH ₃	188	C ₂ H ₅ OH -H ₂ O	C ₁₅ H ₇ NO ₂	C, H, N	CDCl ₃	2.24(3H, s, ArCH ₃); 7.9~8.1(3H, m, ArH)
IVc	6-Cl	192~194	C ₂ H ₅ OH	C ₁₄ H ₉ ClNO ₂	C, H, N	CDCl ₃	7.0~7.4(3H, m, ArH)
IVd	6-OCH ₃	190	CH ₃ OH	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	C, H, N	CD ₃ OD	3.80(3H, s, OCH ₃); 7.0~7.4(3H, m, ArH)
IVe	6,8-Cl ₂	284	C ₂ H ₅ OH -H ₂ O	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ NO ₂ ·H ₂ O	C, H, N	CDCl ₃ and CD ₃ OD	7.12(H, d, 7-ArH, J=8 Hz); 8.04(1H, d, 5-ArH)

a. Melting points uncorrected

b. Deviations from the theoretical values are ≤0.3%

Tab 2. Physical and chemical properties and ¹H-NMR data of 1-methyl-4-hydroxy-3-(3-

methyl-2-butenyl)-2-quinolones



Compd	R	MP ^a °C	Recryst. solvent	Formula	Elemental analysis ^b or MS	¹ H-NMR	
						Solvent	Signals (ppm)
Va	H	163	C ₂ H ₅ OH -H ₂ O	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	C, H, N	DMSO-D ₆	1.56, 1.58(6H, 2s, 2×CH ₃); 3.26(2H, d, CH ₂ , J=6 Hz), 3.54 (3H, s, NCH ₃), 5.14(1H, t, CH=); 7.12~7.60(3H, m, 6, 7, 8-ArH); 7.96(1H, d, 5-ArH, J=12Hz); 10.4(1H, s, OH, D ₂ O exchangeable)
Vb	6-CH ₃	168~170	C ₂ H ₅ OH	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	C, H, N	CDCl ₃	2.44(3H, s, ArCH ₃); 7.16(1H, d, 8-ArH, J=8Hz); 7.32(1H, d, 7-ArH); 7.78(1H, s, 5-ArH)
Vc	6-OCH ₃	171	C ₂ H ₅ OH	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃	C, H, N	CDCl ₃	3.68(3H, s, OCH ₃); 6.7~7.0(4H, m, ArH, OH, decrease to 3 H when D ₂ O exchanged)
Vd	6-Cl	189	C ₂ H ₅ OH -H ₂ O	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₂	C, H, N	CDCl ₃	7.16(1H, d, 8-ArH, J=12Hz); 7.39(1H, dd, 7-ArH, J=2Hz, J=12 Hz); 7.80(1H, d, 5-ArH, J=2Hz)
Ve	6-Br	194~195	C ₂ H ₅ OH -H ₂ O	C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₂	C, H, N	CDCl ₃	7.22(1H, br d, 8-ArH, J=8Hz); 7.62(1H, br d, 7-ArH); 7.94(1H, br s, 5-ArH)
Vf	6,7-Cl ₂	230~231	C ₂ H ₅ OH	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ NO ₂	C, H, N	CDCl ₃	7.35(1H, s, 8-ArH) 7.92(1H, s, 5-ArH)
Vg	6-C(=O)CH ₃	187~188	C ₂ H ₅ OH -H ₂ O	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	C, H, N	CDCl ₃	2.68(3H, s, -C(=O)CH ₃); 7.32(1H, d, 8-ArH, J=8Hz); 8.12(1H, br d, 7-ArH, J=8Hz); 8.52(1H, br s, 5-ArH)
Vh	6-F	167~169	C ₂ H ₅ OH	C ₁₅ H ₁₆ FNO ₂	MS(m/z) 261(M ⁺), 218, 206, 150, 149	CDCl ₃	7.2~7.32(4H, m, ArH, OH, decrease to 3H after methylation of 4-OH with diazomethane)
Vi	7-Cl	198~199	CH ₃ OH -H ₂ O	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₂	C, H, N	CDCl ₃	7.10(1H, d, 6-ArH, J=10Hz); 7.22(1H, s, 8-ArH); 7.77(1H, d, 5-ArH, J=10Hz)

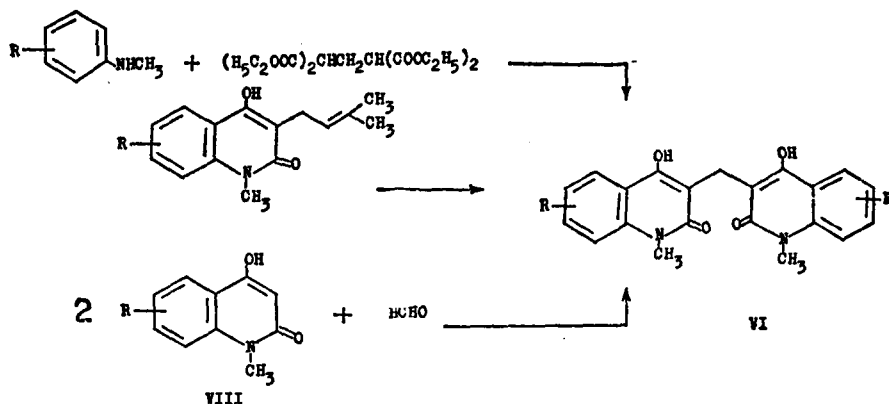
a, b cf table I

基苄基氯化铵为相转移催化剂用硫酸二甲酯行甲基化反应, 再经过酸性水解而得。

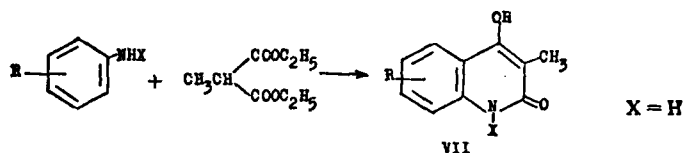
我们用 1,1,3,3-四乙氧羰基丙烷与 N-甲基苯胺缩合制得化合物 VI, 后者也是制备化合物 IV 时的副产物, 该副产物的形成机理将另文讨论。VI 还可由相应的 IV 在二苯醚内回流制得, 也可用 4-羟基喹啉(VIII)与甲醛缩合得到, 所合成化合物列于表 3。

化合物 VII 可由 2-甲基丙二酸二乙酯与相应的芳胺环合制得⁽⁵⁾。但值得注意的是当芳环有吸电子基团取代时, 该类胺与 2-(3-甲基-2-丁烯基)-丙二酸二乙酯在二苯醚中长时间高温回流, 除得到正常产物 IV 或 V 和副产物 VI 外, 还可得到化合物 VII(表 3)。

以上化合物对小白鼠镇痛、抗惊厥和中枢抑制等项药理筛选的初步结果表明, IV, V 两类化合物均具有一定的生物活性, V 类化合物的毒性较 IV 类为低; 当 3 位的不饱和侧链以甲基替代时(VII), 活性仍能保持; 而双喹啉酮基甲烷类化合物(VI)则完全失去活性。深入工作尚在进行中。

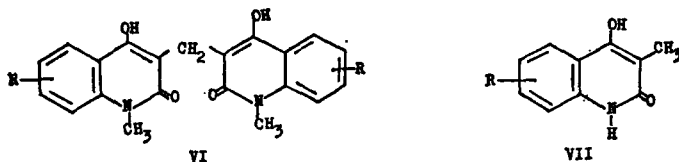





Route of synthesis



Route of synthesis

Tab 3. Physical and chemical properties and HNMR data of related compounds of quinolones



Compd	R	MP ^a °C	Recryst. solvent	Formula	Elemental analysis ^b or MS	¹ HNMR (ppm) _{ΔHMPD₂ TFM}
VIa	H	<300	 -H ₂ O	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄	C, H, N m/z: 362(M ⁺), 175 (base)	3.61(6H, s, 2 × NCH ₃) 3.84(2H, s, ArCH ₂ Ar) 7.04~7.84(6H, m, ArH)
VIb	6,6'-Cl ₂	>300	 -H ₂ O	C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₄	m/z: 430(M ⁺), 209 (base)	
VIc	6,6'-F ₂	>300	 -H ₂ O	C ₂₁ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₄	m/z: 398(M ⁺), 193 (base)	3.64(6H, s, 2 × NCH ₃) 3.88(2H, s, ArCH ₂ Ar) 7.30~8.28(6H, m, ArH)
VII	6,7-Cl ₂	295	CH ₃ COOH	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ NO ₂	C, H, N	2.0(3H, s, ArCH ₃) 7.39, 7.88(2H, 2s, 5, 8-ArH)

a, b of table 1

实 验 部 分

测定熔点所用的温度计读数未校正。核磁共振谱用 JEOL-PS-100 型仪测定, 内标为 TMS 或 HMDS。红外光谱用 SP-100 型仪测定。质谱用 MAT-711 型仪测定。

N-甲基对氯苯胺

将干燥的 0.1 mol N-甲酰基对氯苯胺(由对氯苯胺和 85% 甲酸加热酰化制得)溶于 150 ml 干燥的四氢呋喃中, 搅拌下滴加到 100 ml 溶有 4 g 氢化铝锂的四氢呋喃溶液中, 滴加速度保持四氢呋喃回流。加毕, 继续回流 3 小时。冷却后, 用 10 ml 20% 的氢氧化钠水溶液缓慢分解, 滤去固体。将滤液除去四氢呋喃后减压蒸馏, 收集 123~4 °C/35 mmHg 馏出液, 得产物 13 g。

N-甲基的对甲基、对甲氧基、对溴、对氟、3,4-二氯苯胺等均按此法制备。

对甲胺基苯乙酮

在 3.5 g 对乙酰胺基苯乙酮中加入 50 ml 苯, 4 g 氢氧化钠粉末, 4 ml 水及 10% 对乙酰胺基苯乙酮量的相转移催化剂三乙基苄基氯化铵, 室温搅拌 20 分钟使之呈乳状。滴入 2.5 ml 硫酸二甲酯, 滴加速度使反应温度保持在 20~30 °C。加毕, 继续搅拌 45 分钟。过滤除去无机盐, 分去水层, 干燥, 蒸去苯后得一油状物, 加入 5 ml 浓盐酸及 20 ml 水, 加热回流半小时。冷却后, 溶液应澄清, 如混浊继续回流半小时, 用碳酸氢钠碱化, 最后用少量氢氧化钠水溶液调至强碱性。滤集固体, 水洗至中性, 干燥, 得 2.9 g, mp 为 102 °C。以乙醇-水重结晶, mp 为 102~104 °C(文献值⁽¹⁰⁾; mp 102 °)

4-羟基-6-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-喹诺酮(IVb)

将 1.14 g 对甲苯胺与 4.4 g 2-(3-甲基-2-丁烯基)-丙二酸二乙酯溶于 80 ml 二苯醚内, 在氮气流下于 150~160 °C 加热 4 小时, 然后升温回流 4 小时。冷却后, 加入 300 ml 乙醚, 用 2 N 氢氧化钠水溶液提取 5 次(5 × 100 ml), 碱液用冰乙酸酸化, 得固体 1.3 g, 经乙醇-水精制后 mp 为 188 °C。

4-羟基-1-甲基-6-氯-3-(3-甲基-2-丁烯基)喹诺酮(Vd)

将 8.8 g 2-(3-甲基-2-丁烯基)-丙二酸二乙酯溶于 100 ml 二苯醚内, 在氮气流下加热至沸, 缓慢地滴入 5.7 g N-甲基对氯苯胺的 100 ml 二苯醚溶液(约需 1.5 小时)。加毕继续回流 2~3 小时, 冷却后, 减压除去大部分溶剂, 然后以乙醚稀释并用 1 N 左右氢氧化钠水溶液提取, 冰乙酸酸化后析出固体, 滤集, 干燥。以乙醇-水重结晶后得白色针状结晶, 重 1.8 g, mp 189 °C。IR_{max}^{KBr}: 3400~2700(br, s, OH), 1618(m, -CON<)。此外, 还分得副产物 VIb。

3,3'-双(4-羟基-1-甲基喹诺酮基)-甲烷(VIa)

(1) 将 1 g N-甲基苯胺和 1.3 g 1,1,3,3-四乙氧羰基丙烷溶于 40 ml 二苯醚内, 在氮气流下加热至 200 °C 反应 2 小时。尔后, 继续回流 8 小时。减压除去溶剂, 冷却后, 得玻璃状固体, 以吡啶精制, 得白色针晶 250 mg, 熔点大于 300 °C。

(2) 将 300 mg 1-甲基-4-羟基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-喹诺酮(Va)溶于 20 ml 二苯醚内回流 8 小时, 冷却后析出结晶。加入 30 ml 二氯甲烷, 过滤, 用少量稀碱洗涤二次, 水洗后干燥, 吡啶精制, 得 VIa 150 mg, 元素分析及光谱分析证实与上法制得的产物相同。

(3) 1.2 g 4-羟基-1-甲基-2-喹诺酮(VIII)(按文献方法制备⁽⁹⁾)与 30 ml 甲醛水溶液混合, 加热回流 2 小时, 冷却, 过滤。用吡啶-水重结晶得产物 1.1 g。其熔点和光谱数据与

(1)法、(2)法所得的产物相同。

3-甲基-4-羟基-6,7-二氯喹诺酮-2(VII)

6.3 g 3,4-二氯苯胺与 8.8 g 2-(3-甲基-2-丁烯基)-丙二酸二乙酯混溶于 200 ml 二苯醚中, 在氮气下于 150~160 °C 加热反应 4 小时, 然后升温回流 10 小时。减压除去二苯醚, 得固体。以冰乙酸重结晶得 1 g 产物, 熔点 295 °C(升华)。元素分析及核磁共振证实其结构为 VII。

参 考 文 献

1. Nakagawa K, et al. Derivatives of 3,4-dihydrocarbostyryl as β -adrenergic blocking agents. *J Med Chem* 1974;17:529
2. Buckle DR, et al. 4-Hydroxy-3-nitro-2-quinolones and related compounds as inhibitors of allergic reactions. *Ibid* 1975;7:726.
3. Yoshizaki S, et al. Sympathomimetic amines having a carbostyryl nucleus. *Ibid* 1976;19:1138.
4. 西村樹温: 4-Hydroxy-2 (1H)-quinolone 誘導体の合成. *薬学雑誌* 1970;90:818.
5. Daruwala AB, et al. β -Amine ketones. Synthesis and some biological activities in mice of 3,3-dialkyl-1,2,3,4,-tetrahydro-4-quinolinones and related Mannich bases. *J Med Chem* 1974;17:819.
6. 杨祯祥等. 祖师麻甲素类似物的合成和镇痛作用. *药学通报* 1980;15:48.
7. Austel V. Approach of manual method for systematic drug design. *Eur J Med Chem-Chim Ther* 1982;17:9.
8. Clarke EA and Grundon MF. The synthesis of Lanuasia alkaloids. Part 1. (\pm)-Lunacridine and (\pm)-lunacrine. *J Chem Soc* 1964;438.
9. Boulanger D, et al. Formation of edulinine and furoquinoline alkaloids from quinoline derivatives by cell suspension of *Ruta graveolens*. *Phytochemistry* 1973;12:2399.
10. Briggs EM, et al. Synthetic uses of iminophosphoranes. Monoalkylation of primary aromatic amine. *Synthesis* 1980;4:295.

STUDIES ON POTENTIAL AGENTS ACTING ON NERVOUS SYSTEM*

I. SYNTHESIS OF 4-HYDROXY-3-(3-METHYL-2-BUTENYL)-2-QUINOLONE ANALOGUES

Gu Kun-Jian, QIAN Li-Gang and JI Ru-Yun

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

ABSTRACT In order to search for potential agents acting on nervous system, fourteen analogues of 4-hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-2-quinolone (IV, V) were synthesized by the cyclization of substituted arylamines and diethyl 3-methyl-2-butenyl malonate. Five related compounds of VI and VII were prepared similarly. In preliminary test in mice all these compounds, except VI, showed analgesic, anticonvulsant or central depressant activities on the nervous system. Further pharmacological studies on these compounds are in progress.

Key words Quinolone; Central depressant; Analgesic; Anticonvulsant

*Projects supported by the Science Fund of the Chinese Academy of Sciences