

研究 简 报

三取代乙酸酯类化合物的合成

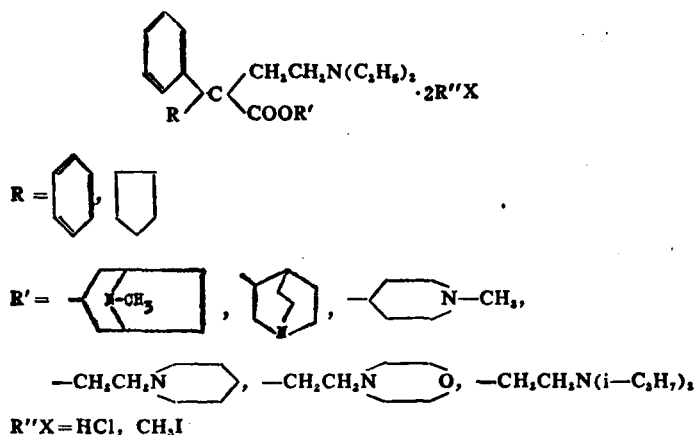
陆 滨 芊 文 广 伶

(军事医学科学院药理毒理研究所, 北京)

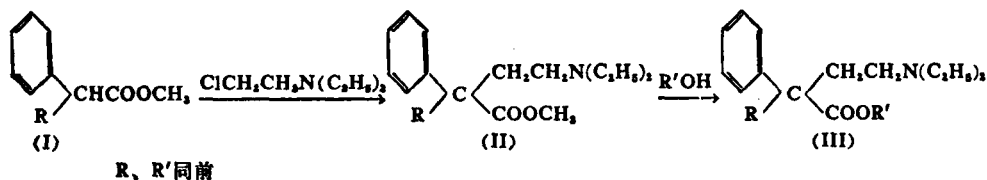
许多具有解痉作用的化合物亦有不同程度的镇痛作用。如早已在临床应用的杜冷丁, 就是在合成哌啶类解痉剂中发现的, 它既有解痉作用, 又具镇痛作用。

我们设计合成了一类新的三取代乙酸酯类化合物, 其酯基侧链采用了六个作用较强的抗胆碱化合物的不同胺基醇部分。经初步动物实验观察, 发现这些化合物有不同程度镇痛作用, 其中个别化合物作用明显, 与吗啡强度相当。

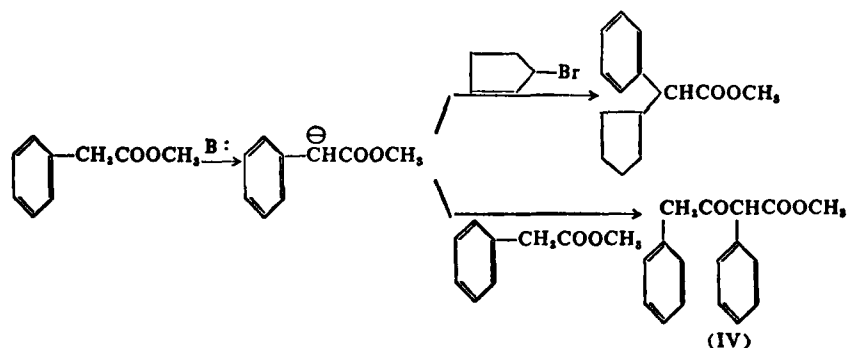
这些化合物均未见文献报道, 其结构式如下:



合成步骤为: 先制成苯基环戊基乙酸甲酯和二苯乙酸甲酯, 分别引入二乙胺乙基侧链, 最后与相应的胺基醇进行酯交换制得产物:



R 为苯基时, 所用原料(I)由二苯乙酸经酯化制成。而 R 为环戊基时, 文献上一般合成类似化合物是以苯乙腈为原料, 引入 α 取代基后水解腈基再酯化而成^(1~2), 步骤较长。我们直接以苯乙酸甲酯为原料, 在碱性条件下与溴代环戊烷反应。但在此条件下, 苯乙酸甲酯亦易发生 Claisen 自身缩合:



由于温度对缩合反应有利, 选择乙醚为溶剂在氢化钠作用下进行反应。当反应温度为 34°C 时, 得到的产物熔点为 64~6°C (95% 乙醇)。经证明为原料的缩合产物—— α, γ -二苯基乙酰乙酸甲酯(IV)。元素分析 $C_{17}H_{16}O_3$, 计算值% C 76.10, H 6.01; 实验值% C 76.34, H 6.04。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} 3030, 1600, 1500 (芳香核), 1715 (酮基), 1738 (酯基), 1210 (酯 C—O—C)。MS m/e 268 (M^+ , 基峰), 91 $\left[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \right]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CCl_4) δ_{ppm} 3.7 (s, 3H, OCH_3),

4.74 (s, 1H, $\text{PhCH} \begin{matrix} \text{CO} \\ \diagup \\ \text{CO} \end{matrix}$), 3.6~3.8 (m, 2H, $\text{PhCH}_2\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \end{matrix}$), 7.0~7.4 (m, 10H, Ar-H)。当

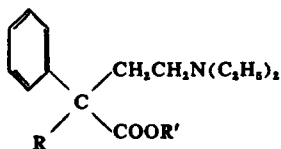
反应温度降至 20°C 时, 仅回收到原料。改用苯与 DMF 混合溶剂在 20°C 反应虽能得到苯基环戊基乙酸甲酯, 但仍发生部分原料的自身缩合, 影响了产品的纯度与产率。以液氨为溶剂, 以氨基钠为碱性试剂, 低温均相进行反应, 可以避免副反应发生, 得到单一的产品, 收率达 88%。

在中间体(I)引入二乙氨基侧链时, 由于二乙氨基氯乙烷性质不稳定, 易发生聚合, 要求取代反应较快进行。这就必须有高浓度的中间体(I)的碳负离子存在。在非极性溶剂中, 碳负离子钠盐溶解度很小, 取代反应难于进行。二苯乙酸甲酯的 α 氢虽然活性较强, 但在非极性溶剂中仍难引入二乙氨基侧链。DMF 是一种较好的非质子性极性溶剂, 但据报道⁽³⁾其与氢化钠混合加热会发生爆炸, 因此试用苯与 DMF 混合溶剂进行反应, 产率达 80%, 反应平稳。当苯基环戊基乙酸甲酯引入二乙氨基侧链时, 环戊基的存在, 不仅空间位阻较大, 更由于电性效应的影响使 α 氢原子的活性大大下降, 因此引入二乙氨基侧链较难进行。曾试用不同碱性试剂在多种溶剂中反应均未获得成功。采用苯与 DMF 的混合溶剂, 以氢化钠为碱性试剂, 先控制内温在 55~60°C, 使原料与氢化钠作用形成碳负离子后, 加入二乙氨基氯乙烷加热回流, 获得成功。产率 78%。

中间体(II)在正庚烷中以氢化钠催化, 与相应的氨基醇进行酯交换, 制成产品(III)。反应中加入 5~10% 体积的 DMF 可提高产率, 高者可达 90% 以上。但当 R 为环戊基时, 由于立体及电性效应的影响, 虽增加 DMF 的比例和氢化钠的用量, 并延长反应时间, 转化率仍低于相应的 R 为苯基的产物, 可回收到未交换的中间体(II)。

所合成的 12 个化合物制成 11 个盐酸盐, 1 个草酸盐以及 12 个碘甲烷季铵盐。对 12 个叔胺盐进行了小鼠镇痛作用初筛, 均有不同程度的作用。其中二苯基二乙氨基乙酸 1-甲基-4-哌啶酯双盐酸盐(III₃)和苯基环戊基二乙氨基乙酸 3-唑啉酯双盐酸盐(III₆)作用较明显, ED₅₀分别为 4.5 mg/kg 及 3.1 mg/kg (吗啡的 ED₅₀ 为 2.9 mg/kg, 杜冷丁 4.9 mg/kg), 后者

Tab 1. Tri-Substituted acetates



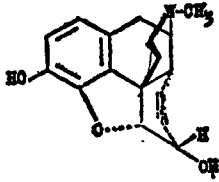
Compd	R	R'OH	Mol ratio	Solvent	Reaction time (h)	Yield (%)	MS(M ⁺) m/e	BP (°C/μ)	HCl salt MP°C	CH ₃ I salt MP°C
			II: R'OH: NaH	n-C ₇ H ₁₀ : DMF						
III ₁			1:2:3/8	15:1	5	80.2	434	213/20	213~4	180
III ₂			1:2:3/8	8:1	5	95.0	420	—	330~2	219
III ₃		HO—	1:2:3/8	15:1	5	82.4	408	207/40	168	300
III ₄		HOCH ₂ CH ₂ N	1:2:3/8	15:1	5	78.0	422	240/15	218~9	174
III ₅		HOCH ₂ CH ₂ N	1:2:3/8	15:1	5.5	79.1	424	250/30	215~6	195~6
III ₆		HOCH ₂ CH ₂ N(i-C ₃ H ₇) ₂	1:3/2:3/8	8:1	8	83.8	438	165/15	187~8	202
III ₇			1:2:3/8	8:1	8	88.2	426	180/40	123~5	190
III ₈			1:2:1	6:1	7	87.9	412	180/15	86	90
III ₉		HO—	1:2:1	8:1	8	90.8	400	150/20	164~6	250
III ₁₀		HOCH ₂ CH ₂ N	1:2:3/8	8:1	11	59.6	414	170/20	194~6	70
III ₁₁		HOCH ₂ CH ₂ N	1:3/2:1	8:1	10	62.2	416	180/20	176*	196
III ₁₂		HOCH ₂ CH ₂ N(i-C ₃ H ₇) ₂	1:2:1	8:1	10	97.0	430	170/30	89~90	162

Elemental analyses for C H and N of all compounds as free bases and salts were within experimental error; Data of ¹HNMR spectra of all compds as free bases were consistent with assigned structures

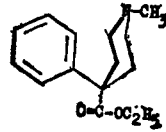
* Oxalate

有效时间长达 4 小时左右。

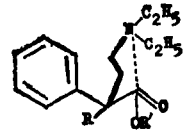
从化学结构分析, 吗啡类镇痛剂分子结构中都具有一个平坦的芳香环结构及一个可与受体阴离子部位结合的碱性中心, 并且芳环与碱性中心以一定的空间位置排列。如吗啡 (VI) 和结构简单的杜冷丁 (VII) 具有类似的基本有效结构。我们认为本文合成的三取代乙 酸酯类化合物的碱性侧链虽为开链结构, 但分子中亦具有平坦的芳香结构, 且羰基碳原子带部分正电荷与侧链胺基氮原子上的未共用电子对有亲和力而相互吸引, 可形成与上述吗啡类镇痛剂相似的立体形象 (VIII), 因而具有镇痛作用。



(VI)



(VII)



(VIII)

实 验 部 分

温度计读数未经校正。红外光谱仪为岛津 IR-408 型, 核磁共振仪为 JNMA4H-100 型, 质谱仪为 MAT-711 型。

α -取代苯乙酸甲酯 (I)

1. 二苯乙酸甲酯

二苯乙酸与过量无水甲醇经浓硫酸作用制成。熔点 $58\sim 9^{\circ}\text{C}$, 产率 95.4%。(文献⁽⁴⁾ 熔点 59°C , 产率 95%)。

2. 苯基环戊基乙酸甲酯

4 g 金属钠在 200 ml 液氨中制得氨基钠后, 加入苯乙酸甲酯 22.52 g (0.15 mol), 10 分钟后加入溴代环戊烷 22.35 g (0.15 mol)。在液氨中搅拌 10 小时后进行处理。得产品 28.9 g, 沸点 $140\sim 2^{\circ}\text{C}/7\text{ mm}$, 产率 88.4%。元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 计算值 % C 77.03, H 8.31; 实验值 % C 77.18, H 8.44。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3030, 1600, 1500 (芳核), 1735, 1145 ($-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{O}-$)。MS

m/e 218 (M^+ , 基峰)。 $^1\text{HNMR}$ (CCl_4) δ_{ppm} 3.2 (d, 1H, $\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{C}}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{O}$), 0.5~2.5 (br, 9H, C_5H_9)。

α, α -二取代- γ -二乙氨基丁酸甲酯 (II)

1. α, α -二苯基- γ -二乙氨基丁酸甲酯

二苯乙酸甲酯 6g (0.027 mol) 和 80% 氢氧化钠 1.1g (0.037 mol) 在无水苯 40 ml 及 DMF 10 ml 中回流 2 小时。滴加二乙氨基氯乙烷 4.7 g (0.035 mol), 回流 3 小时。经酸碱处理后得产品 6.94 g, 沸点 $144^{\circ}\text{C}/0.015\text{ mm}$, 产率 80.4%。 n_D^{20} 1.5434。元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2$, 计算值 % C 77.50, H 8.36, N 4.30; 实验值 % C 77.88, H 8.36, N, 4.33。MS m/e 325 (M^+), 86

(基峰, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$)。 $^1\text{HNMR}$ (CCl_4) δ_{ppm} 2.3~2.5 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.1 (m, 2H, $\text{Ph}_2\text{C}(\text{CH}_2-)$), 0.8~1.1 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3-\text{CH}_2$)。

2. α -苯基- α -环戊基- γ -二乙氨基丁酸甲酯

苯基环戊基乙酸甲酯 40 g(0.18mol), 80%氢化钠 6.8g(0.23mol)加入无水苯 80 ml, 慢慢滴入DMF 40 ml。半小时后加热, 控制内温 55~60°C, 至氢化钠基本消失。滴入二乙氨基氯乙烷 31 g(0.23 mol), 回流 2.5 小时。经酸碱处理后得产品 44.7 g, 沸点 164~8°C/0.04 mm, 产率 78%。元素分析 $C_{20}H_{31}NO_2$, 计算值% C 75.67, H 9.84, N 4.41; 实验值% C 75.56, H, 9.90, N, 4.76。MS m/e 317(M^+ , 基峰)。 1H NMR (CCl_4) δ_{ppm} 2.25~2.60(m, 6 H, $-CH_2N \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown CH_2 \end{matrix}$), 2.1~2.2(m, 2H, $ph-C \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown \end{matrix}$), 0.8(t, 6H, 2 CH_3)。

酯交换(III)

α, α -二苯基- γ -二乙氨基丁酸2-(N-吗啉基)乙酯

将 α, α -二苯基- γ -二乙氨基丁酸甲酯 3.45 g (1.05 mol), 2-(N-吗啉基)乙醇 2.62 g (2.1 mol) 及 80%氢化钠 0.1 g(0.33 mol) 共置于正庚烷 70 ml 和 DMF 5 ml 中, 加热慢慢蒸馏 5.5 小时, 在此期间补加正庚烷三次, 共 200 ml。处理残余物后得产品, 沸点 250°C/0.03 mm, 重 3.56 g, 产率 79.1%。元素分析 $C_{26}H_{36}O_3N_2$, 计算值% C 73.55, H 8.55, N 6.60; 实验值% C 73.60, H 8.82, N 6.47。MS m/e 424(M^+ 基峰)。 1H NMR (CCl_4) δ_{ppm}

2.35(t, 6H, $-CH_2N \begin{matrix} \diagup H \\ \diagdown H \end{matrix}$), 3.5(t, 4H, $-N \begin{matrix} \diagup H \\ \diagdown H \end{matrix}$), 4.2(t, 2H, $-COOCH_2-CH_2N \begin{matrix} \diagup H \\ \diagdown H \end{matrix}$)

IR $\gamma_{max}^{cm^{-1}}$ 3030, 1600, 1500(芳核), 1730, 1220($-C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown \end{matrix}$), 1120($-N-$)。

游离碱 1.0 g 制得盐酸盐 0.82 g, 产率 70%, 熔点 215~6°C (丙酮-乙醚)。元素分析 $C_{26}H_{36}O_3N_2Cl_2$, 计算值% C 62.77, H 7.70, N 5.63; 实验值% C 62.84, H 7.80, N 5.67。

游离碱 1.0 g 制得碘甲烷季铵盐 0.87 g, 产率 52%, 熔点 195~6°C (丙酮-乙醇)。元素分析 $C_{28}H_{42}O_3N_2I_2$, 计算值% C 47.47, H 5.98, N 3.95; 实验值% C 47.26, H 6.01, N 3.97。

关键词 三取代乙酸酯; 镇痛剂; 碳负离子; 烷基化反应

致谢 动物实验结果由本所杜敬长、龚正华同志提供; 分析工作由魏同太、缪振春、金素琴及本院仪器中心部分同志承担

参 考 文 献

1. Kuznetsov SG, et al. 2-Cycloalkyl-2-phenylpropionic acid and their amino alkyl esters. *Zh Obshch Khim* 1964, 34:1618; *CA* 61:5557 d
2. Makosza MI and Serafinowa B. Reakcje aminow organicznych. III. Synteza nitrylow dwualkiloftenylooctowych. *Roczniki Chem* 1965, 39:1595.
3. 戴立信. 化学安全工作信息-关于 DMF 事故报道. 有机化学 1983; 封三.
4. Funcke AD, et al. Spasmolytica. II. The influence of structural changes in nitrogen-free esters with spasmolytic activity. *Arzneim Forsch* 1954, 4:492; *CA* 1976, 85:62939 b

SYNTHESIS OF TRI-SUBSTITUTED ACETATES

LU Bin-Qian and WEN Guang-Ling

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT 12 α, α -Diphenyl- α -(2-diethylamino) ethyl acetates and 12 α -

phenyl- α -cyclopentyl- α -(2-diethylamino) ethyl acetates were synthesized. The effects of polarity of solvents on the formation of carbanions and nucleophilic substitution reaction were studied during the synthesis of these compounds.

In preliminary pharmacological tests some compounds showed marked analgesic action.

Key words Tri-substituted acetate; Analgesic; Carbanions; Alkylation