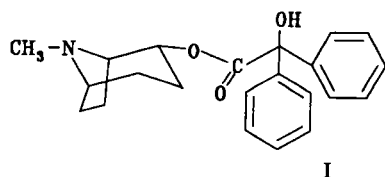


胆碱能 M 受体拮抗剂:2 α -(2',2'-二取代基-2'-羟基乙氧基)托品烷光学异构体合成

王 林 恽榴红 张其楷

(军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850)

目前临床所用托品类抗胆碱药一般为 3 位取代托品酯类衍生物,这类药物作用较广泛,但选择性不高。Atkinson 等曾报道^[1,2],2 位取代托品酯有很强的抗胆碱作用,不同构型的药物活性差异较大,其中二苯羟乙酸-2 α (R)托品酯(**1**)抗胆碱活性比阿托品约强 70 倍,但将 **1** 试用于治疗人巴金森氏症时,发现在剂量为 0.005 mg·kg⁻¹时即有很强的拟精神副作用。将酯类结构的药物改造成电子等排的醚类结构,有可能降低原药的毒副作用^[3]。本文以 **1** 为先导化合物,设计合成其醚类等排体:2 α -(2',2'-二取代基-2'-羟基乙氧基)托品烷二个消旋体和六个光学异构体(**2**)。



以 1,1-二取代基环氧乙烷(**6**)为试剂,在氢化钠作用下分别与 2 α -托品醇对映体(7R 和 7S)和消旋体(7RS)反应,合成 **2**。合成路线如图 1 所示,理化常数见表 1。

Tab 1 Physical and chemical data of the title compounds **2**^a

Compd	Formula	Yield (%) ^b	MP(°C)	α_D^{25} ^c	Elemental analysis (%)								
					Calc				Found				
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
2(R-a)	C ₂₁ H ₃₂ NO ₂ Cl	23.7	199~200	-11.40	68.93	8.81	3.83	19.69	69.03	8.91	3.62		
2(R-b)	C ₂₁ H ₃₂ NO ₂ Cl	13.5	169~171	+32.40	68.93	8.81	3.83		68.94	8.91	3.68		
2(S-a)	C ₂₁ H ₃₂ NO ₂ Cl	27.1	198~199	+11.60	68.93	8.81	3.83		69.02	8.95	3.58		
2(S-b)	C ₂₁ H ₃₂ NO ₂ Cl	14.0	170~171	-31.76	68.93	8.81	3.83		68.88	8.89	3.66		
2(RS-ab)	C ₂₁ H ₃₂ NO ₂ Cl	35.3	157~159	0.00	68.93	8.81	3.83	19.69	68.88	8.96	3.45	19.26	
2(R)	C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ Cl	44.6	184~185	+15.70	70.67	7.55	3.75		70.96	7.79	3.62		
2(S)	C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ Cl	37.4	182~184	-15.12	70.67	7.55	3.75		70.08	7.72	3.50		
2(RS)	C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ Cl	31.9	176~178	0.00	70.67	7.55	3.75	19.48	70.41	7.51	3.32	19.31	

a. The spectra of ¹HNMR, IR and MS were consistent with the assigned structures; b. Overall yield of the hydrochloride salt; c. c 0.50, MeOH.

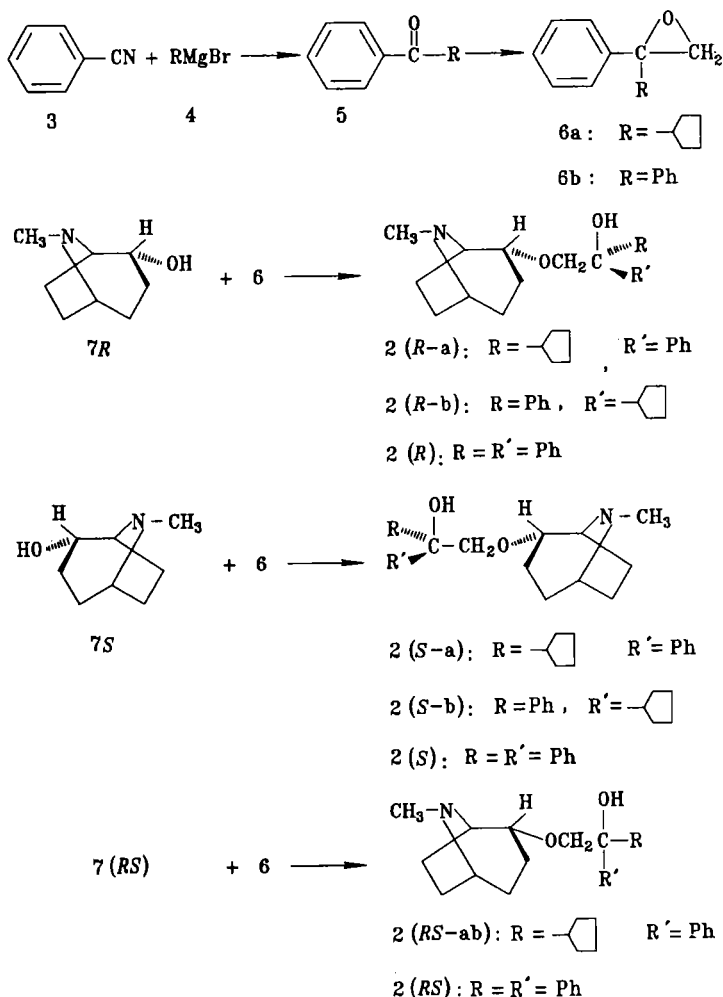


Fig 1 Route of synthesis.

1(R),2(R)-托品醇(7R)与外消旋**6a**进行不对称醚化反应,生成一对非对映体混合物**2(R-a)**和**2(R-b)**。用重结晶法分离,分别获得**2(R-a)**和**2(R-b)**。反相HPLC分析表明,非对映体混合物比例接近1:1,该不对称反应的非对映体过量百分率很低;分离后,产物达光学纯。按类似合成与分离方法分别获得**2(S-a)**和**2(S-b)**光学纯品。

¹HNMR测定显示,在氘代DMSO溶剂中,这两对非对映体分子结构中的苯环邻位质子($H_{O,O'}$),亚甲氧基质子(OCH_2H_b)和托品环桥上1位质子(H-1)有显著的NOE关系;改变测试温度和样品浓度,季碳相连的OH信号稳定不变。说明分子中的羟基醚在该条件下形成了稳定的五元环状内氢键结构。**2(S-a)**和**2(S-b)**为一对非对映体,它们在结构上的差别仅在于侧链羟基醚中季碳原子(C-2')的构型不同。照射**2(S-a)**样品中 $H_{O,O'}$ (7.46 ppm)质子, H_a (3.64 ppm)和 H_b (3.40 ppm)分别产生4.8%和0.5%的NOE增益;照射 H_a 时, $H_{O,O'}$ 和H-1(3.08 ppm)分别产生7.5%和5.9%的NOE增益;再对H-1进行照射, H_a 产生4.8%增益,而 H_b 则无此现象。这一结果说明,苯环、 H_a 和H-1处于相同的侧面。由于托品烷环的绝对构型为已知,因此通过构象分析可确定C-2'的构型为R。对**2(S-b)**进行类似的NOE差谱实验,表明其结构中苯环与H-1处于反面,故其C-2'

为 *S* 构型。按相同的方法可确定 **2(R-a)** 和 **2(R-b)** 的 C-2' 构型分别为 *S* 和 *R*。上述羟基醚类化合物在一定条件下可形成稳定的环状内氢键结构,并可应用 NMR 分析其立体化学关系,文献曾有类似报道^[4,5]。

以 [³H]QNB 标记大鼠脑 M 受体进行受体结合实验,结果见表 2。表明这些 2 位取代托品醚类化合物对 M 受体有一定亲合力,作用强度介于阿托品和哌仑西平之间,但比 **1** 约弱一万倍。不同构型的化合物对受体的亲合力有明确的构效关系。托品环构型的改变对活性影响不大;而侧链季碳构型的变化对活性有显著影响,以 2'R 构型最强。

Tab 2 Bioactivity of the title compounds 2^a

Compd	Absolute configuration	IC ₅₀ ^b	Relative potency
2(R-a)	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 2' <i>S</i>	2288 ± 218	0.069
2(R-b)	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 2' <i>R</i>	36.8 ± 7.3	4.27
2(S-a)	1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 2' <i>R</i>	40.6 ± 9.6	3.85
2(S-b)	1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 2' <i>S</i>	687 ± 128	0.23
2(RS-ab)	1(<i>R</i> , <i>S</i>), 2 α , 2'(<i>R</i> , <i>S</i>)	158 ± 34	1.00
2(R)	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>	269 ± 6	0.59
2(S)	1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>	254 ± 18	0.62
2(RS)	1(<i>R</i> , <i>S</i>), 2 α	219 ± 33	0.72
1		0.019 ± 0.002	8316
Atropine		14 ± 1.6	11.3
Pirenzepine		560 ± 90	0.28

a. Receptor binding assay was performed by use of rat brain membrane and [³H]QNB as the M-selective ligand; b. *n* = 3.

实 验 部 分

熔点用毛细管法测定,温度未校正;红外光谱用 Nicolet 5DX FT-IR 仪测定, KBr 压片;核磁共振谱用 JUM-GX-400 仪测定, TMS 为内标, 溶剂为 CDCl₃; 质谱用 MAT-711 仪测定;元素分析用 Carld Erba-1106 仪测定;旋光值用 Perkin-Elmer 243B 仪测定;HPLC 分析用 Waters 600E 仪, 检测器为 Perkin-Elmer LC-55 型, 以 CDMC-2A 色谱数据处理机处理结果, 色谱柱为 Nucleosil C₁₈, 粒度 7 μ m, 流动相为 甲醇-水-冰乙酸-三乙胺 (63.7 : 34.3 : 1.5 : 0.5), 波长 254 nm, 流量 1.5 ml·min⁻¹。

苯基环戊基甲酮 (**5**)

参照文献方法制备^[6]。bp 122~125°C/0.93 kPa, 产率 52.8%。(bp 142~144°C/1.60 kPa, 产率 70%)^[6]。

1-苯基-1-环戊基环氧乙烷 (**6a**)

参照文献方法制备^[7]。bp 111~113°C/0.53 kPa, 产率 87.7%。(bp 122~124°C/0.40 kPa, 产率 79.8%)^[7]。元素分析 C₁₃H₁₆O, 计算值%: C 82.94, H 8.57; 实测值%: C 83.32, H 8.72。MS *m/z*: 188(M⁺)。

1,1-二苯基环氧乙烷 (**6b**)

参照 **6a** 制备方法合成。mp 54~55°C, 产率 88.8%。(mp 54~56°C, 产率 83.7%)^[8]。元素分析 C₁₄H₁₄O, 计算值%: C 85.68, H 6.16; 实测值%: C 85.82, H 6.08。MS *m/z*: 196(M⁺)。

1R, 2R-(2', 2'-二苯基-2'-羟基乙氧基)托品烷[2(R)]

取 1R, 2R-托品醇 0.58 g (0.41 mmol) 溶于二甲亚砜 5 ml, 加入 60% 氢氧化钠 0.165 g (0.41 mmol), 于 50℃ 搅拌 1 h。冷却, 滴加 **6b** 0.730 g (0.37 mmol) 与二甲亚砜 5 ml 混合液, 于 50~55℃ 反应 2.5 h。处理后得无色粘稠液 0.91 g, 产率 72.5%。按常法制成盐酸盐, 以无水乙醇—无水乙醚重结晶, 得白色针状结晶 0.62 g, mp 184~185℃, 产率 61.5%, $[\alpha]_D^{25} + 15.70$ (c 0.50, H₂O)。MS m/z : 337(M⁺)。IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 3030, 1490, 1440, 760, 700。¹HNMR(CDCl₃) δ ppm: 7.39 (4H, d, J = 7.4 Hz, *o*-ArH), 7.26 (4H, t, J = 7.4 Hz, *m*-ArH), 7.18 (2H, d, J = 7.4 Hz, *p*-ArH), 5.48 (OH, s; D₂O 交换后消失), 3.97 (1H, d, J = 9.75 Hz, OCH₂), 3.82 (1H, d, J = 9.75 Hz, OCH₂), 3.38 (1H, m, 2-OCH), 3.10 (1H, s, 1-CH), 2.88 (1H, s, 5-CH), 2.12 (3H, s, NCH₃), 1.0~1.9 (8H, m, H-tropanyl)。其余化合物 **2**, 参照类似方法合成, 有关数据见表 1。

1R, 2R-(2'S-2'-苯基-2'-环戊基-2'-羟基乙氧基)托品烷[2(R-a)]

按 **2(R)** 合成法制备 **2(R-a)** 和 **2(R-b)** 非对映体混合物。取该混合物 2.10 g 于 18℃ 溶于石油醚 (60~90℃) 15 ml, 于 -20℃ 放置 12 h。大量长针状晶体析出, 滤集。以石油醚重结晶二次, 得 0.392 g, mp 90~92℃, 产率 37.2%。RP-HPLC 分析, 仅一个单峰, 保留时间 16.01 min。盐酸盐 mp 199~200℃, 产率 63.5%。MS m/z : 329(M⁺)。IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 3030, 1480, 1450, 770, 760。¹HNMR(DMSO-d₆) δ ppm: 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz, *o*-ArH), 7.25 (2H, t, J = 8.1 Hz, *m*-ArH), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz, *p*-ArH), 4.55 (1H, s, OH; D₂O 交换后消失), 3.64 (2H, dd, OCH₂), 2.14 (3H, s, NCH₃), 1.02~3.23 (20H, m, H-cycloalkanyl)。

1R, 2R-(2'R-2'-苯基-2'-环戊基-2'-羟基乙氧基)托品烷[2(R-b)]

将制备 **2(R-a)** 时第一次结晶母液减压浓缩至原体积的 1/3, 于 -20℃ 放置过夜, 无结晶析出。制成盐酸盐, 以无水乙醇—无水乙醚重结晶 4 次, 得针状结晶 0.157 g, mp 169~171℃, 产率 13.5%。RP-HPLC 分析其游离碱[条件同 **2(R-a)**], 仅一个单峰, 保留时间 17.57 min。MS m/z : 329(M⁺)。IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 3030, 1480, 1450, 770, 760。¹HNMR(DMSO-d₆) δ ppm: 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz, *o*-ArH), 7.26 (2H, t, J = 8.1 Hz, *m*-ArH), 7.15 (1H, t, J = 8.1 Hz, *p*-ArH), 3.48 (2H, dd, OCH₂), 2.09 (3H, s, NCH₃), 1.02~3.21 (20H, m, H-cycloalkanyl)。

致谢 HPLC 实验得到丁振凯教授指导, NMR 由缪振春高级实验师测定, 药理实验结果由高占国硕士提供。元素分析及其它光谱分析由本院仪器分析中心测定。

关键词 2 α -托品醚; 光学异构体; M 受体拮抗剂; 反相高效液相色谱法

参 考 文 献

- 1 Atkinson ER, Mcritchie DD, Shoer LF *et al.* Parasympatholytic (anticholinergic) esters of the isomeric 2-tropanols. 1. Glycolates. *J Med Chem*, 1977, **20**:1612
- 2 Atkinson ER, Mcritchie DD, Harris LS *et al.* Parasympatholytic (anticholinergic) esters of the isomeric 2-tropanols. 2. non-glycolates. *J Med Chem*, 1983, **26**:1772
- 3 高建华, 文广伶, 张其楷. 抗胆碱药 3-(2-苯基-2-环戊基-2-羟基乙氧基)奎宁环烷的立体化学和构效关系. *药学报*, 1990, **25**:891
- 4 缪振春, 高建华, 冯锐等. 用 NOE 和二维 NMR 技术研究 3S-取代烷氧基奎宁环烷的立体化学. *药学报*, 1989, **24**:194
- 5 缪振春, 高建华, 冯锐等. 3R-取代烷氧基奎宁环烷的立体化学研究. *化学学报*, 1990, **48**:302
- 6 Tilford CH and Campen MG. Diuretics α , α -disubstituted 2-piperidine ethanols and 3, 3-

disubstituted octahydropyrid [1,2-c] oxazines. *J Am Chem Soc*, 1954, **76**:2431

- 7 文广伶, 李叔熏, 张其楷. 2, 2, 2-苯基羟基取代基乙基(环烃胺基)醚类化合物的合成. 军事医学科学院院刊, 1985, **40**:613
- 8 Corey EJ and Chaykovsky M. Dimethyloxosulfonium methyllide and dimethylsulfonium methyllide formation and application to organic synthesis. *J Am Chem Soc*, 1965, **87**:1353

SYNTHESIS OF OPTICAL ISOMERS OF **2 α -(2', 2'-DISUBSTITUTED-2'-HYDROXYETHOXY)** TROPANE AS POTENTIAL M-RECEPTOR ANTAGONISTS

L Wang, LH Yun and QK Zhang

(*Institute of Pharmacology and Toxicology,
Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850*)

ABSTRACT Eight 2 α -(2', 2'-disubstituted-2'-hydroxyethoxy) tropanes (**2**) were prepared by reactions of enantiomeric and racemic 2 α -tropanols with 1, 1-disubstituted oxiranes. The optical purity of these diastereoisomers was analyzed by RP-HPLC. The results of preliminary screening indicated that the stereochemical variations of these isomers exhibited great influence on the binding affinity for rat brain M-receptor. Compounds with 2' R configuration for the tertiary carbon showed greater activity.

Key words 2 α -tropane ethers; Optical isomers; M-receptor antagonists; RP-HPLC