

γ-氨基丁酸受体激动剂——5-氨基-3-羟基异噁唑(muscimol)的简便合成路线

陈绳铨 耿荣良 王世椿

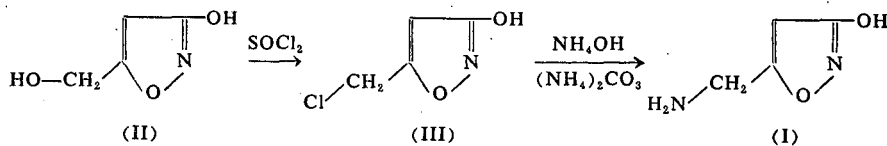
(军事医学科学院基础医学研究所, 北京)

5-氨基-3-羟基异噁唑(muscimol, I)是一种中枢抑制性神经递质——γ-氨基丁酸受体的强激动剂, 与受体结合较γ-氨基丁酸强10倍, 有一定的抗惊厥、抗癫痫、降压、镇静、麻醉、安定、止吐和加强麻醉剂及镇痛剂等作用, 目前已广泛用于药理及生化研究^(1,2)。但临床应用尚在试验阶段, 曾初试于Huntington氏病及精神分裂症, 疗效尚难肯定, 且价格昂贵, 影响其应用范围。

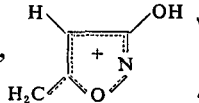
muscimol对受体有很强的亲和力, 但全身给药仅0.02%透过血脑屏障进入中枢; 因此, 我们企图引进亲酯性基团, 以观察能否增强其药理作用。此类化合物的合成须以muscimol为原料, 故我们先从改进muscimol的合成路线着手。

早年, muscimol系由捕蝇蕈(*Amanita muscaria*)中分离而得, 1965年首次合成⁽³⁾, 迄今合成路线较多, 但均不理想, 不仅步骤长, 收率低, 而且难于合成。1979年意大利Barco等⁽⁴⁾报道了一条新的可行合成路线, 以3-羟基异噁唑-5-羧酸甲酯为原料, 经5步反应合成muscimol。然而, 原料还须从2-丁炔-1,4-二羧酸开始, 经3~4步反应才制得, 合并起来有8~9步之多。最近, 日本专利报道⁽⁵⁾, 以3-羟基-5-甲基异噁唑为原料, 先用苯甲酰氯进行酯化, 尔后用NBS溴化, 再经氨化、水解制得I。但3-羟基-5-甲基-异噁唑尚须经过3步反应才能合成, 所以亦有6~7步之多。

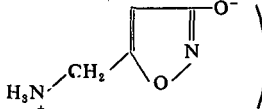
我们采用了容易制得的5-羟基-3-羟基异噁唑⁽⁶⁾(II)为原料, 经氯化及氨化即制得I。这条新路线不仅步骤短, 总收率较高, 操作简便, 较易合成, 且质量较好, 成本亦较低。合成路线如下:



中间体 III 是合成 muscimol 的关键一步, 以二氯亚砷氯化 II 时, 一般为避免 3 位羟基亦被氯化, 采用先保护羟基的办法来合成 III。但我们认为 II 中的 3 位羟基具有酚羟基的性质, 而 5 位为醇羟基, 若在较低温度下进行反应, 3-位酚羟基不致被氯化。实践表明这种想法是正确的, 所获产率为 75%, 熔点 100~102°C (99~100°C⁽⁴⁾); 质谱 m/e 133 (M⁺); 135

(氯的同位素离子峰, 其丰度为 M⁺ 的 1/3), 98 (基峰, ) 此外尚有 68, 67, 56 和 42 等各碎片离子峰。化合物 III 氨化成 I, 文献报告均在高压釜中于 90°C 以上进行反应^(3,4),

所得产品均须通过离子交换树脂进行分离^(3,4), 尔后再行重结晶。我们在氨水中加入碳酸铵, 并将反应温度降到 60~70°C, 且在常压下进行反应, 以分步结晶法进行纯化, 产率 30~40%, 熔点 178.9°C(分解, 用 Mettler FP5 熔点测定仪测定)(175°C⁽³⁾, 171~72°C⁽⁴⁾)。元素分析 C₄H₆N₂O₂, 计算值% C 42.13, H 5.26, N 24.55; 实测值% C 42.20, H 5.14, N 24.77; 红外光谱 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1633(强), 1475(很强)和 1405(强)(异噁唑环); 3415(宽)(羟

基); 2830~2200, 1322(中) (铵盐, ); 质谱 m/e 114(M⁺), 113

(M-1), 98, 97, 85, 83, 71, 70和 30(这些峰与文献相符⁽⁶⁾)。

我们合成的产品与美国 Sigma 公司的 muscimol 样品在蚯蚓背纵肌标本上, 用等剂量引起松弛幅度相同; 在大鼠上颈交感神经节标本上的作用性质及强度亦相同, 且均能被双枯碱所对抗。

致谢 元素分析, 红外和质谱是我院汤炳生, 贾敬山, 宋战军, 金人慈和沈惠君等同志测定谨致谢意。

关键词 γ -氨基丁酸受体激动剂; 5-氨基甲基-羟基-异噁唑; 抗惊厥药; 降压药

参 考 文 献

1. Krogsgaard-Larsen P, et al: Muscimol, a psychoactive constituent of *Amanita muscaria*, as a medicinal chemical model structure. *Acta Chem Scand B* 35:311, 1981
2. Bartholini G: Present knowledge of GABA receptor agonists. In De las Heras F G & Vega S eds: *Med Chem Adv Proc Int Symp*, 7 th pp 345~53, 1981; *CA* 95: 196942n, 1981
3. Gagneux A R, et al: Synthesis of pantherine (Agarin). *Tetrahedron Lett* 2077, 1965
4. Barco A, et al: A new, efficient synthesis of Muscimol (5-aminomethyl-isoxazol-3-olate). *J Chem Research (Synop)* 176, 1979
5. Sankyo Co Ltd: Muscimol and its derivatives. *Jpn Kokai Tokyo Koho* 80:64,576, 1980; *CA* 94: 139781q, 1981
6. 横部哲朗, 他: 邦产キノコの成分研究(第6報) イボテン酸関連化合物のマススペクトルその1 3-Hydroxyisoxazole 類のフラグメンテーション. *薬学雑誌*, 89:1236, 1969

A NEW SIMPLIFIED METHOD FOR THE SYNTHESIS OF MUSCIMOL (5-AMINOMETHYL- 3-HYDROXYISOXAZOLE)

CHEN Sheng-quan, GENG Rong-liang, and WANG Shi-chun

(Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT

A new and convenient method for the synthesis of muscimol (I) from readily available 5-hydroxymethyl-3-hydroxyisoxazole (II) was investigated. Without protection of the 3-hydroxy group, II was converted to 5-chloromethyl-3-hydroxy isoxazole (III) by direct treatment with thionyl chloride in 75% yield, mp 100~102 °C. It was a key step for the production of I. The intermediate III was aminated to the title compound with aqueous ammonia in the presence of ammonium carbonate at 60~70 °C under atmospheric pressure. The pure product was obtained through fractional crystallization, and the conventional purification step with ion exchange resin was omitted. The melting point of purified compound I, 178.9 °C (d), was identical with that synthesized by Gagneux et al.⁽³⁾. Yield of the pure product was 30~40%. It was also identified by IR-, MS-spectroscopy and elemental analysis as well as some biological tests.

Key words Muscimol; GABA agonist; Anticonvulsant.