

6,7-亚甲二氧基-1(2H,4H)-吖啶酮衍生物的合成及镇痛作用

韩光范 欧阳杰* 王进军* 焦淑萍 姜贵吉**

(吉林医学院检验系, 吉林 132001; * 吉林化工学院精细化工系, 吉林 132022;
** 延边大学化学系, 延吉 132032)

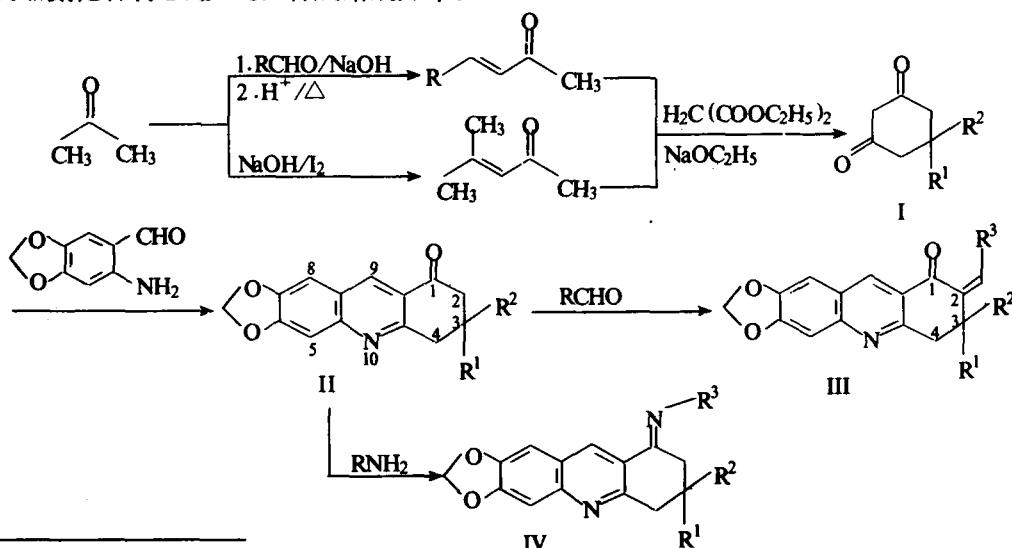
摘要 报道 13 个 6,7-亚甲二氧基-1(2H,4H)-吖啶酮衍生物的合成。初步药理实验表明:合成的化合物均有不同程度的镇痛作用, 其中化合物 IIe 的镇痛效力最强。

关键词 1(2H,4H)-吖啶酮; 镇痛作用;

吖啶酮类化合物是有广泛药理活性的一类物质, 其中 3,4-二氢-1(2H)-吖啶酮对葡萄球菌、酵母菌有明显的杀灭作用⁽¹⁾; 9-氨基-3,4-二氢-1(2H)-吖啶酮及其取代物有增强记忆的生理活性⁽²⁾; 9-甲基-3,4-二氢-1(2H)-吖啶酮有抗真菌活性⁽³⁾; 关于吖啶酮衍生物的抗癌活性也有过报道⁽⁴⁾。

鉴于众多天然和合成药物中有亚甲二氧基结构单元, 作者将该结构引入到吖啶酮环系中, 合成了 6,7-亚甲二氧基-3-芳(烷)基-1(2H,4H)-吖啶酮及其衍生物。并对其镇痛作用进行了研究。

将芳香醛与丙酮在碱性条件下缩合、脱水得 4 位芳基取代的 3-丁烯-2-酮, 再在乙醇钠存在下与丙二酸二乙酯缩合制得 5 位取代的 1,3-环己二酮(Ia~e); 丙酮自身缩合后与丙二酸二乙酯反应可得 5,5-二甲基-1,3-环己二酮(If); 由 5 位取代的 1,3-环己二酮与邻氨基胡椒醛(由胡椒醛制得)熔融环合成 6,7-亚甲二氧基-3-芳(烷)基-1(2H,4H)-吖啶酮(IIa~f)。IIf 与芳香醛进行醇醛缩合得 IIIa,b, 其羰基与肼或氨基化合物反应生成缩氨化合物 IVa~e。合成路线如下。



化合物 IIa ~ f, IIIa, b 和 IVa ~ e 尚未见文献报道, 其化学结构经波谱分析和元素分析予以证实。它们的化学结构、物理常数及波谱数据见表 1, 2。

Tab 1. Structures, mp and yields of the synthesized compounds

Compd	R ¹	R ²	R ³	MP (℃)	Yield (%)
IIa	H	C ₆ H ₅		215 ~ 216	84.0
IIb	H	p - Cl - C ₆ H ₄		244 ~ 245 [*]	80.0
IIc	H	3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃		250 [*]	84.6
IId	H	p - N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄		264 [*]	82.0
IIe	H	Furyl		190 ~ 191	82.0
IIIf	CH ₃	CH ₃		193 ~ 194	64.0
IIIa	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	257 ~ 258	35.0
IIIb	CH ₃	CH ₃	Furyl	244 ~ 245	39.0
IVa	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ -NH	310	90.0
IVb	CH ₃	CH ₃	2,4-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃ -NH	357 ~ 359 [*]	94.0
IVc	CH ₃	CH ₃	OH	276 ~ 277	85.0
IVd	CH ₃	CH ₃	NH ₂ CONH	296 ~ 297 [*]	58.0
IVe	CH ₃	CH ₃	NH ₂ CSNH	291 ~ 292	51.0

* Decomposition

Tab 2. IR and ¹H NMR data of compounds IIa ~ f and IIIa, b

Compd [*]	IR (KBr) cm ⁻¹			¹ H NMR (DMSO) δ ppm						
	C=O	C-N	C-C	C ₂ -H (2H,d ^{**})	C ₃ ,C ₄ -H (3H,m)	C ₄ -H (2H,s)	C ₉ -H (1H,s)	O-CH ₂ -O (2H,s)	Ar-H (m)	-CH ₃ (6H,s)
IIa	1679	1480		3.42	3.95		9.11	6.60	7.60 ~ 7.81 (7H)	
IIb	1679	1492		3.31	3.41 ~ 3.56		8.65	6.20	7.18 ~ 7.38 (6H)	
IIc	1674	1486		3.00	3.56		8.62	6.01 ~ 6.20 (4H,m)	6.83 ~ 7.38 (5H)	
IId	1640	1480		3.02	3.28 ~ 3.71		8.70	6.18	7.15 ~ 7.38 (5H)	2.85
IIe	1685	1492		3.14	3.63		8.61	6.18	6.30 ~ 7.40 (5H)	
IIIf	1680	1496		3.11 (s)		3.55	8.70	6.70	7.31 (C ₅ ,1H,s) 7.44 (C ₈ ,1H,s)	1.10
IIIa	1684	1492	1600			3.14	8.66	6.28	6.57 ~ 7.75 (+ C=C-H,8H)	1.32
IIIb	1660	1480	1620			3.26	8.54	6.26	5.97 ~ 7.95 (+ C=C-H,6H)	1.36

* Elemental analyses for C, H and N were within ± 0.3% of the calculated value. ** J = 6Hz.

采用热板法和抑制扭体法测试了各化合物对小鼠的镇痛作用。初步实验结果表明, 合成的化合物均有不同程度的镇痛作用, 其中 IIe 的镇痛作用最为明显。

实验部分

熔点采用毛细管法测定，温度计未校正。IR由Perkin-Elmer 1700型仪测定，KBr压片。¹H-NMR内标为TMS，溶剂为DMSO，由Ac-80型仪测定。元素分析由Perkin-Elmer 2400型仪测定。

5-(3,4-亚甲二氯基)苯基-1,3-环己二酮(Ic)

在无水乙醇20 ml中加入Na 1.2 g (0.05 mol)，待Na全部溶解后，加入新蒸过的丙二酸二乙酯8 ml (0.05 mol)，回流15 min，加入4-(3,4-亚甲二氯基)苯基-3-丁烯-2-酮9.5 g (0.05 mol)，搅拌回流1 h后，加入25%NaOH水溶液35 ml，再加热回流4 h，稀盐酸酸化，搅拌10 min，得粉色固体。滤集，95%乙醇重结晶，收率59.0%。

Ia~f用同样方法合成。

6,7-亚甲二氯基-3-(3,4-亚甲二氯基)苯基-1(2H,4H)-吖啶酮(IIC)

将邻氨基胡椒醛0.83 g (0.005 mol)与Ic 1.16 g (0.005 mol)研细，混合均匀，置于烧杯中。120~130℃油浴加热搅拌，固体熔化后继续加热5 min，反应物逐渐固化。用N,N-二甲基甲酰胺重结晶得浅黄色晶体，mp 250℃(分解)，收率84.5%。元素分析C₂₁H₁₅NO₅，理论值% C 69.80, H 4.18, N 3.88；实验值% C 69.89, H 4.20, N 3.11。

IIa~f用类似方法合成。

2-苯亚甲基-6,7-亚甲二氯基-3,3-二甲基-1(2H,4H)-吖啶酮(IIIa)

IIf 1.0 g (0.004 mol)溶于无水乙醇40 ml中，0℃通HCl气40 min，搅拌下滴加苯甲醛5 ml (0.05 mol)，加毕，继续搅拌10 h，蒸除部分乙醇，放置过夜。得浅黄色沉淀，用无水乙醇重结晶得浅黄色晶体，mp 257~258℃，收率35.0%。元素分析C₂₂H₁₉NO₃，理论值% C 77.29, H 5.36, N 3.92；实验值 C 77.04, H 5.47, N 3.61。

2-呋喃亚甲基-6,7-亚甲二氯基-3,3-二甲基-1(2H,4H)-吖啶酮(IIIb)

将KOH 0.5 g溶于5 ml水中，先后加入95%乙醇2 ml、IIf 1.0 g (0.004 mol)和呋喃甲醛5 ml (0.09 mol)。室温下搅拌4 h，出现浑浊，加醋酸至中性，放置24 h，产生沉淀。滤集，用无水乙醇重结晶得浅黄色晶体，mp 244~245℃，收率39.0%。元素分析C₂₁H₁₇NO₄，理论值% C 72.61, H 4.93, N 4.03；实验值% C 72.59, H 5.31, N 3.93。

缩氯化合物(IV)

化合物IIf分别与苯肼、2,4-二硝基苯肼、羟胺、氨基脲和氨基硫脲反应生成缩氯化合物IVa~e。

镇痛实验

小鼠热板法 雌性小白鼠体重18~20 g，随机分组，在55±0.5℃板上测出每组鼠的基础痛阈指标，选用基础痛阈值为5~30 s的供实验用。每组小鼠分别ip化合物IIa~f; IIIa,b; IVa~e (60 mg/kg)，生理盐水(20 ml/kg)和aspirin (60 mg/kg)，测试给药后15,30,60和90 min各组小鼠的痛阈值，测试时间超过60 s者一律按60 s计算。每组小鼠的痛反应潜伏期按100%计算，求出给药后15,30,60和90 min每组鼠痛阈提高百分率。结果见表3。

抑制扭体法 雌性小白鼠体重17±2 g，随机分组。各组小鼠分别ip化合物IIa~f; IIIa,b; IVa~e (60 mg/kg)，生理盐水(20 ml/kg)和aspirin (60 mg/kg)。给药15 min后，再ip 0.7%醋酸(10 ml/kg)。记录注射醋酸后15 min内小鼠扭体次数。化合物IIa~f，

Tab 3. Effect of all the compounds given ip 60 mg/kg on pain threshold using hot plate method (n=10)

Drug	Pain threshold baseline (s)	Changes in pain threshold % ($\bar{x} \pm SD$)				
		0 '	15 '	30 '	60 '	90 '
N.S.	10.1±2.09	100	95.0±19.5	107±26.8	109±20.7	109±34.3
Aspirin	12.1±2.14	100	94.6±3.71	114±34.5	112±32.5	135±62.4
IIa	9.40±2.00	100	205±60.9	218±81.8	192±105	208±75.7
IIb	12.8±2.71	100	114±33.9	123±18.5	153±51.5	153±57.7
IIc	10.5±2.09	100	101±42.3	107±37.2	112±21.7	124±36.6
IId	10.5±3.36	100	148±80.7	134±81.5	183±87.9	268±103
IIf	10.1±2.07	100	196±116	285±136	296±177	357±149
IIIa	10.7±1.44	100	166±75.0	200±113	252±110	267±107
IIIb	11.7±2.07	100	94.7±3.10	116±32.4	108±31.7	122±50.7
IVa	12.1±3.00	100	94.4±2.76	107±29.1	112±29.9	122±50.1
IVb	11.1±3.00	100	94.1±2.27	103±31.7	105±20.1	104±27.6
IVc	10.9±2.77	100	96.1±2.27	109±25.1	110±21.1	109±20.2
IVd	9.60±2.10	100	97.2±2.21	116±24.4	112±20.9	102±19.9
IVe	9.71±2.67	100	100±1.91	109±22.7	108±19.4	112±21.1
IVf	9.91±3.21	100	101±2.20	109±3.01	112±17.7	121±19.8

IIIa, b 和 IVa ~ e 的抑制小鼠扭体百分率分别为 80.0, 77.8, 72.0, 80.0, 96.4, 80.0, 76.0, 72.0, 69.0, 70.0, 58.0, 50.2, 52.0%。

结 果 与 讨 论

我们以热板法和抑制扭体法对所合成的化合物进行镇痛活性测试，结果表明这些化合物均有镇痛作用，其中 IIe 的镇痛效力最强，为 aspirin 的 2.5 倍。IIa ~ b 和 IIIf 均强于 aspirin, IIIa 与 aspirin 持平，IIc, IIIb 和 IVa ~ e 均弱于 aspirin。

参 考 文 献

- 1 Volyanskii YL, et al. Synthesis and antimicrobial activity of quaternary salts of oxotetrahydroacridine. *Khim Farm Zh* 1979; 13(12)36; CA 1980; 92:122503m.
- 2 Shutske GM and Pierrat FA. 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol and related compounds and their use as medicaments. *Eur Pat Appl Ep* 179, 383; CA 1986; 105:172311e.
- 3 Gerhard K, et al. Agent for regulating plant growth and for controlling phytopathogenic fungi. *Ger (East)* 132, 752; CA 1979; 91:103732y.
- 4 Svoboda GH, et al. Isolation of the alkaloids and a study of the antitumor and other biological properties of acrionycine. *J Pharm Sci* 1966; 55:758.

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTION OF 6,7 – METHYLENEDIOXY – 1 (2H,4H) – ACRIDONE DERIVATIVES

GF Han, J Ouyang*, JJ Wang*, SP Jiao and GJ Jiang**

(Department of Medical Laboratory, Jilin Medical College, Jilin 132001; *Department of Fine Chemistry, Jilin Chemical Industry College, Jilin 132022. **Department of Chemistry, Yanbian University, Yanji 132032)

ABSTRACT Thirteen derivatives of 6, 7 – methylenedioxy – 1 (2H, 4H) – acridone were prepared. The structures of all the compounds synthesized were characterized by elemental analysis, IR and ¹H NMR spectra .

Compounds IIa, IIb, IId, IIe, IIIf increased significantly the pain threshold using the hot – plate method .

Key words 1 (2H, 4H) – acridone; Analgesic action