

· 研究简报 ·

7-羟基-8-甲氧基-4(1H)喹啉酮及其衍生物的合成*

龙康侯 孔杰
(化学系)

摘要

报导了7-羟基-8-甲氧基-4(1H)喹啉酮(Q-A)和它的10个衍生物的合成路线,理化性质及波谱数据,证明了Q-A合成品和由中国软珊瑚 *Sinularia Polydactyla* 分离到的天然产物Q-A是一致的。

关键词 软珊瑚, 4-(1H)喹啉酮衍生物, 抗心律失常

4-(1H)喹啉酮类化合物具有广谱生理活性,例如抗癌、抗菌、解热镇痛、镇咳平喘、抗神经失常、抗变态反应等。

作者于1984年首次从中国南海软珊瑚 *Sinularia Polydactyla* 中分离出新的4-喹啉酮化合物(Q-A)⁽¹⁾,药理实验表明,它对小鼠心脏和脑组织血流量增加,对由脑垂体后素引起急性心肌缺血具保护作用,并具耐缺氧的显著效应,对由乌头碱引起心律失常有缓解作用,而且毒性很低。本工作是进一步合成Q-A及其10个衍生物,并由许实波等初步研究其药理作用及构效关系⁽¹⁾。

1 Q-A的合成

Q-A的合成是根据Gould-Jacobs等⁽²⁾的路线进行的,但对其反应条件有所修改(图1)。以愈创木酚为原料,通过硝化还原得到3-氨基愈创木酚,再与乙氧基甲义丙二酸二乙酯在高温下缩合,最后环化、水解、脱羧,在一步中完成,得到产品。本法不用催化剂,产率61%,产品物理数据和波谱数据与天然物完全一致。

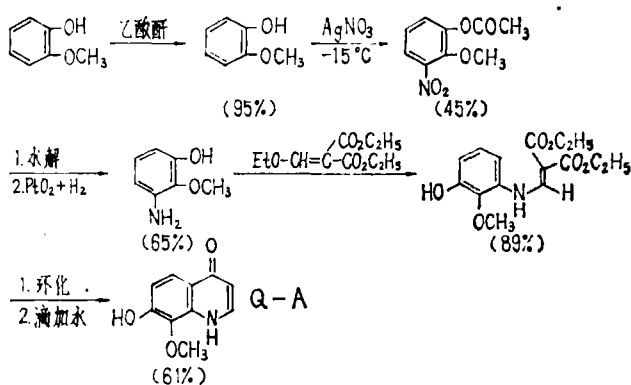


图1 Q-A的合成路线
Fig. 1 The synthetic route of Q-A

本文1988年3月9日收到

* 本文系孔杰于1987年7月完成的博士学位论文的一部分

1) 许实波等, Q-A及其衍生物的心血管药理作用(待发表)

2 Q-A 衍生物的合成

遵循如下原则设计Q-A 衍生物的合成：①保持母体结构大体不变；②保持活性官能团基本不变；③引入取代基的体积不宜过大；④取代在其结构变化最敏感的位置上。

10种Q-A 衍生物分别被标明为 Q-B, Q-C, Q-D, Q-E, Q-F, Q-G, Q-H, Q-I, Q-J, Q-K, 如图2所示。合成产品的结构由Ms, ^1H NMR, IR谱得到证明(见实验部分)。

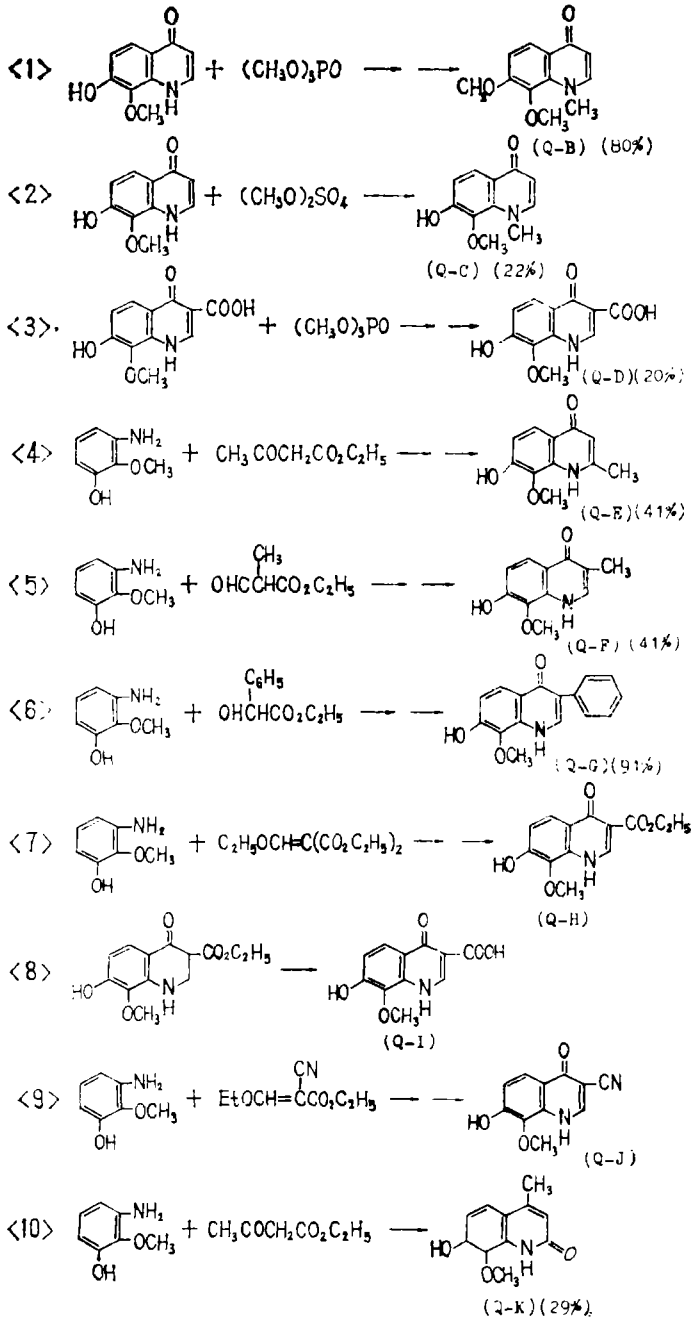


图2 Q-A 衍生物的合成路线

Fig. 2 The synthetic routes of Q-A derivatives

3 实验部分

3.1 3-氨基愈创木酚的合成

3.1.1 愈创木酚乙酸酯的合成^[3].

3.1.2 3-硝基愈创木酚的合成^[4].

3.1.3 3-氨基愈创木酚的合成 将3-硝基愈创木酚10g, 无水乙醇50ml和250mg的PtO₂混合加入圆底烧瓶中, 将反应体系抽空后, 在室温下通入氢气, 搅拌6小时, 过滤, 蒸出溶剂, 经硅胶层析分离纯化, 用石油醚-乙酸乙酯(体积比2:1)混合溶剂洗提, 再用其混合溶剂重结晶, 得一浅棕色针状结晶, 熔点95℃, 产量17mg, 产率60%.

3.2 乙氧基甲叉丙二酸二乙酯的合成^[5].

3.3 通过修改的 Gould-Jacobs 反应合成Q-A

取500mg 3-氨基愈创木酚和乙氧基甲叉丙二酸二乙酯800mg在130℃缩合后, 用2ml二苯醚稀释并滴加入沸腾的25ml二苯醚中. 滴加完毕, 继续加热20分钟. 再向沸腾的溶液中加水, 每次1—2滴(共2ml). 滴加速度以温度不低于230℃为准. 时间40分钟. 冷却, 用6倍体积的正己烷稀释, 将沉淀物用甲醇重结晶, 得产品419mg. 产率61%.

Ms (FB): (M+1)⁺192, m/e 177, 161, 148, 132, 120, 90, 92, 77, 59, 65, 61. ¹HNMR (DMSO, TMS) ppm: 11.19 (b, 1H), 10.29 (b1H), 7.70 (dd, J6.0, 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J 8.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J8.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). IR (cm⁻¹): 3220-2970, 1625, 1600, 1560, 1460, 1440, 1339, 1230, 1330, 1000, 920, 855, 810, 730.

3.4 Q-A 衍生物的合成

3.4.1 N-甲基-7,8-二甲氧基-4-(1H)-喹啉酮(Q-B)的合成 将Q-A 200mg和磷酸二甲酯2ml混合加热, 在190℃反应2小时, 次日, 用0.1N的NaOH水溶液15ml回流水解4小时, 用5N的盐酸将pH调至4. 分去水层, 经硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇洗提, 用甲醇重结晶, 得无色针状晶体, 重175mg, 产率80%, 熔点68°—70℃.

Ms: (EI) M⁺205, m/e 190, 170, 162, 149, 134, 116, 97, 82, 73, 57. ¹HNMR (DMSO, TMS) ppm: 10.21 (b, 1H), 7.82 (d, J8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J9.16, 1H), 5.88 (d, J7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.774 (s, 3H). IR (cm⁻¹): 3000, 2980, 1620, 1570, 1550, 1510, 1410, 1380, 1320, 1300, 1200, 1170, 1120, 1065, 1050, 950, 910, 810, 765.

3.4.2 N-甲基-Q-A, 亦即Q-C的合成 将Q-A 175mg, NaOH 48mg, 水0.5ml放入烧瓶中, 在室温下滴加Me₂SO, 151mg后, 升温到90—100℃, 反应3小时, 溶液中逐渐出现沉淀, pH=9, 降温后, 将pH调至7, 用二氯甲烷和甲醇重结晶, 得无色针状结晶, 熔点228—229℃. 重40.9mg, 产率22%.

Ms (FB): $(M+1)^+$ 220, m/e 204, 190, 176, 162, 146, 133, 117, 104, 90, 77, 59, 45. $^1\text{HNMR}$ (DMSO, TMS): ppm: 8.00 (d, $J_{9,16}$, 1H), 7.75 (d, $J_{7,7}$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3380, 3400, 3000, 2960, 1630, 1570, 1550, 1450, 1360, 1280, 1220, 1120, 1975, 1010, 930, 880, 810, 730.

3.4.3 2-甲基-Q-A(亦即Q-E)的合成 将3-氨基愈创木酚695mg, 乙酰乙酸乙酯650mg, 无水乙醇3ml, 无水硫酸钙1.35g, 2滴冰醋酸混合后, 在沸水浴上加热4小时, 放置过夜。次日, 滤出 CaSO_4 , 蒸去溶剂。将二苯醚加热至沸, 再将上述物质滴加进去, 通氮气搅拌, 反应45分钟, 冷却, 析出固体在硅胶柱上分离纯化, 用乙醇和乙酸乙酯混合溶剂洗提得无色针状晶体, 熔点 $250\text{--}251^\circ\text{C}$, 重266mg, 产率26%。

Ms (FB, TMS): $(M+1)^+$ 206, m/e : 191, 176, 162, 147, 134, 120, 90, 71, 59, 45. $^1\text{HNMR}$ (DMSO, TMS) ppm: 10.78 (b, 1H), 10.13 (b, 1H), 7.65 (d, $J_{8,9}$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J_{8,9}$ Hz, 1H) 5.79 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3400-3080, 3080, 3000, 2980, 1630, 1600, 1540, 1500, 1450, 1400, 1380, 1360, 1270, 1200, 1150, 1050, 1000, 970, 850.

3.4.4 3-苯基-7-羟基-8-甲氧基-4-(1H)喹啉酮(Q-G)的合成

(1) 2-苯基-2-钠代丙醛酸乙酯的制备: 将575mg金属钠制成的乙醇钠溶于20ml无水乙醚中, 再将苯乙酸乙酯4.1g和甲酸乙酯1.55g混合后滴加到上述溶液中, 放置3天后, 用少量冰水除去乙醚层。

(2) α -苯基- β -(*o*-甲氧基-*m*-羟基-苯胺基)-丙烯酸乙酯的制备: 将3-氨基愈创木酚1.39g放入0.83g浓盐酸和6ml水中, 再将此溶液倒入0.25g浓盐酸中, 在搅拌下, 将(1)中合成的盐酸溶液滴入, 需时约2.5小时。在滴加过程中再加入1.83g浓盐酸, 溶液中逐渐出现越来越多的棕色固体, 过滤, 干燥, 熔点 $76\text{--}78^\circ\text{C}$, 重3g, 产率97%。

(3) 3-苯基-7-羟基-8-甲氧基-4(1H)-喹啉酮(Q-G)的制备: 将150mg的二苯醚加热至沸, 用25ml二苯醚溶解(2)中的固体产物滴加到沸腾的溶液中反应20分钟, 冷却, 溶液中析出棕色颗粒状晶体。经多次柱层分离和重结晶后, 得一针状不透明的白色晶体, 熔点 297°C (分解), 重2.43g, 产率91%。

Ms (FB): M^+ 267, m/e : 252, 224, 206, 194, 181, 167, 149, 139, 131, 121, 105, 91, 82, 69, 55, 43. $^1\text{HNMR}$: (DMSO, TMS) ppm: 11.50 (d, $J_{6,23}$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J_{9,16}$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3300, 3080, 2980, 1625, 1590, 1570, 1470, 1440, 1360, 1270, 1170, 1100, 1050, 1010, 920, 780, 790, 700.

3.4.5 3-甲基-7-羟基-8-甲氧基-4(1H)喹啉酮(Q-F)的合成

(1) α -甲基- α -钠代丙醛酸乙酯的合成: 将钠丝1g放入10ml的无水乙醚中, 用3g的甲酸乙酯和4.5g的丙酸乙酯混合溶液往醚溶液中滴加, 溶液呈蛋黄色, 放置一天, 用冰水溶解, 除去乙醚层,

(2) α -甲基- β -(*o*-甲氧基-*m*-羟基苯胺)-丙烯酸乙酯的制备: 将1.39g 3-氨基愈创木酚放在1.5g浓盐酸和6ml水中, 待其溶解后, 滴加 α -甲基-钠代丙醛酸乙酯的水溶液, 同时再加入1.83g浓盐酸, 再反应1小时, 溶液中发现棕色粘稠状物质, 除水

后,重1.5g,产率60%。

(3) Q-F的合成:将上述固体用5 ml 二苯醚溶解后,加入到沸腾的70ml 苯醚溶液中,在250℃,反应20分钟,冷却,用正己烷稀释,析出固体,经柱层分离和重结晶后,得无色针状晶体,熔点138-139℃,重0.96克,产率47%。

Ms (FB): (M+1)⁺206, m/e 191, 175, 162, 148, 134, 118, 107, 90, 77, 59, 45. ¹HNMR (DMO, TMS) ppm: 11.01 (d, J7.2 Hz, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.66 (d, J8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). IR (cm⁻¹): 3250, 3080, 2950, 1625, 1590, 1560, 1520, 1460, 1350, 1235, 1160, 1070, 1020, 950, 910, 820, 780, 730.

3.4.6 3-氨基-Q-A(亦即Q-J)的合成 将100mg 3-氨基-愈创木酚和118mg α-乙氧基甲叉-α-氰基-乙酸乙酯在120℃反应1小时,将上述反应物溶解在2 ml 的二苯醚中后,加入到25ml 沸腾的二苯醚中。在氮气保护下,反应2.5小时。冷却,将其固体用硅胶柱层析分离精制,重33.4mg,产率31%。

Ms (FB): (M+1)⁺217, m/e: 202, 162, 153, 137, 120, 103, 87, 73, 59, 45. HNMR (DMSO, TMS): ppm: 12.08 (b, 1H), 10.58 (b, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, J8.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). IR (cm⁻¹): 3200-2800, 2240, 1630, 1580, 1475, 1450, 1350, 1250, 1033, 1075, 950, 910, 835, 785, 735.

3.4.7 4-甲基-7-羟基-8-甲氧基-2-喹啉酮(Q-K)的合成 将1.3g 3-氨基愈创木酚和1.5g 乙酰乙酸乙酯混合后,在190℃,加热反应19小时,然后冷却,用甲醇和乙酸乙酯混合溶剂重结晶,得白色片状固体,熔点237-238℃,重0.59g,产率29%。

Ms (FB): (M+1)⁺206, m/e 191, 176, 162, 146, 133, 117, 102, 90, 77, 95, 45. ¹HNMR (DMSO, TMS) ppm: 10.62 (b, 1H), 10.04 (b, 1H), 7.29 (d, J8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J1.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). IR (cm⁻¹): 3200, 3000, 2950, 1640, 1600, 1560, 1510, 1470, 1440, 1380, 1310, 1240, 1160, 1070, 1020, 960, 855, 845, 815, 715.

参 考 文 献

- (1) 龙康侯等, 中山大学学报(自然科学版)1984, 4, 85-92
- (2) Goulb-Jacobe, *J. Amer. Chem. Soc.*, 61, (1939), 2890
- (3) Henry O. Mothern et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 56 (2) (1934), 2107
- (4) Albert Edward Ozford, *J. Chem. Soc., Part II*, (1926), 2004
- (5) W. E. Parham and J. C. Reed, *Org. Syn. Coll.*, 3 (1955), 395

Syntheses of 7-Hydroxy-8-methoxy-4(1H)-Quinolone and Its Derivatives

Long Kanghou* Kong Jie

Abstract

7-Hydroxy-8-methoxy-4(1H)-quinolone isolated from the Chinese soft coral *Sinularia Polydactyla* has been synthesized by a modified Gould-Jacobs' method. The yield is 61%. The synthetic product is identical with the natural one in all respects. Besides, ten other 4-quinolones have also been synthesized. The preliminary bio-assaying tests showed that the presence of the 4-ketonic form of the Q-A derivatives are likely to play an important role in protecting against arrhythmia cordis.

Keywords: soft coral, 4-quinolone derivatives, anti-arrhythmia cordis

· 简讯 ·

过氧离子在 $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ 超导体中存在的研究

在有关 $\text{Y}(\text{La})\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ 体系高 T_c 超导电性机理的研究中,有人提到过氧键(peroxide bonding)和过氧离子 O_2^{2-} 的问题,并认为它的存在对高温超导电性有很大的影响。但迄今为止, O_2^{2-} 的存在并未有得到实验的证实。我们在对 $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ 样品(X-光相纯)进行红外光谱测定(KBr压片)时发现,正交相的样品在 1046cm^{-1} 处出现特征吸收,它与过氧离子的O-O键的特征吸收是一致的,而四方相的样品没有此现象。另外,将具有超导性的样品用硫酸溶解,往其滤液加入 TiOSO_4 溶液,则试液显微黄色,用720分光光度计测定,并与不加入 TiOSO_4 溶液的试液作比较,在 $\lambda = 410\text{nm}$ 处有明显的吸收。这是一个检定 O_2^{2-} 存在的特征反应。第三,试液使高锰酸钾溶液褪色。以上事实表明,在具有超导特性的 $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ 样品中,看来存在着过氧离子 O_2^{2-} 。定量测定工作正在进行。我们相信,此项工作将有助于 $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ 体系中氧含量的精确测定和高温超导电性机理的研究。(化学系 罗裕基、车树勇、黄坤耀)

• Department of Chemistry