

· 快递论文 ·

新型含嘧啶的苯氧乙酸酯类衍生物的合成^{*}

夏 莹, 乌 恩, 布 仁, 巴俊杰, 潘乐鸯, 额尔敦
(内蒙古医科大学 药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110)

摘要: 以对羟基苯甲醛和一氯乙酸为起始原料, 经羟醛缩合、关环及酯化等反应合成了 6 个含有嘧啶杂环的新型苯氧乙酸酯类衍生物, 其结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 和 HR-ESI-MS 表征。

关 键 词: 苯氧乙酸; 嘧啶; 胡椒基; 降血脂; 合成

中图分类号: O626; O621.3 **文献标识码:** A **DOI:** 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.2015.11.1026

Synthesis of Novel Phenoxy Acetic Acid Derivatives Containing Pyrimidine

XIA Ying, WU En, BU Ren, BA Jun-jie, PAN Le-yan, E Er-dun
(College of Pharmacology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

Abstract: Six novel phenoxy acetic acid derivatives containing a pyrimidine heterocycle group were synthesized by aldol condensation, ring closure and esterification, etc, using *p*-hydroxybenzaldehyde and chloroacetic as the starting materials. The structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and HR-ESI-MS.

Keywords: phenoxy acetic acid; pyrimidine; piperonyl; lipid-lowering; synthesis

高脂血症是代谢系统的常见疾病, 其发病范围广、起病隐匿, 对身体危害大, 严重影响生活质量, 已成为全世界都在努力克服的难题。

近年来研究常用苯氧乙酸药效团与杂环原子核如嘧啶、吡啶、吡啶、噻唑及咪唑等拼合, 展现出显著的降血脂活性, 药理实验发现其在降低甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白及升高高密度脂蛋白方面均优于非诺贝特^[1-8]。

胡椒基衍生物具有抗氧化、抗高血压、抗胃溃疡、抗肿瘤、镇静抗惊厥、杀菌消炎、胰岛素增效、降血脂和抗心血管疾病等多种作用, 其中茛菪提取物的降血脂作用被广泛关注。研究结果表明茛

菪及其有效成分具有明显的降血脂作用^[9-13]。

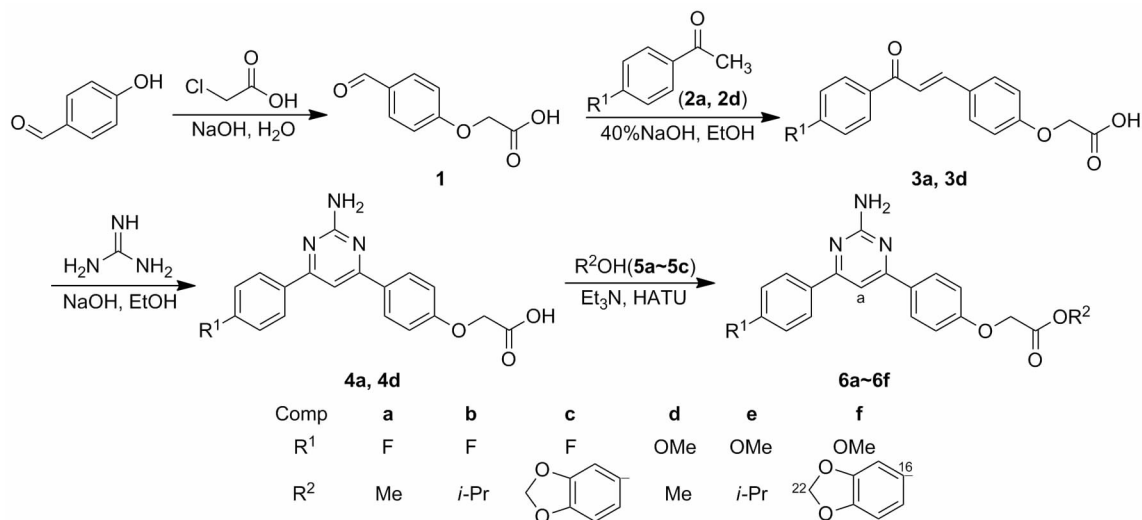
酯化产物在药代动力学方面具有优势。2011 年 Bandgar 等^[14] 合成了非诺贝特酸酯的前药并对其进行生物活性评价。结果表明, 二者的亲脂性相似, 但前药表现出显著的降血脂活性, 在口服给药 $50\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续用药 8 d 后, 小鼠血浆中甘油三酯降低 47%; 2012 年 Bandgar 等^[15] 合成了苯扎贝特的酯类前药并用瑞士白鼠对其进行生物活性评价, 和苯扎贝特做对照, 其中一个化合物口服给药 $50\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续用药 8 d 后, 小鼠血浆甘油三酯水平下降了 30%, 显示出优越的降脂活性, 另外几个前药和苯扎贝特比较,

^{*} 收稿日期: 2014-11-12; 修订日期: 2015-08-12

基金项目: 内蒙古自然科学基金资助项目(2015MS0207); 教育部归国留学基金(2015)资助项目; 内蒙古医科大学博士启动基金资助项目(YKD2014BQ12)

作者简介: 夏莹(1986-), 女, 蒙古族, 内蒙古赤峰人, 硕士研究生, 主要从事药物化学的研究。E-mail: juzi572413@163.com

通信联系人: 额尔敦, 博士, 讲师, Tel. 0471-6653172, E-mail: eerdun0803@163.com



Scheme 1

亲脂性更强。此外,乌恩研究小组^[16]早在 1993 年前后就通过药理实验研究胡椒碱的降血脂作用,并在 2013 年做了胡椒碱及胡椒酸甲酯降血脂作用的对比研究,结果表明胡椒酸甲酯具有较好的降血脂作用。

以上研究结果表明,(1)酯化产物在药代动力学方面的性质要优于原形药物^[14-16];(2)侧链取代基为强电负性基团时,药理作用相应增强;(3)在苯氧乙酸结构的基础上引入杂环可以提高活性^[1-8];(4)天然产物胡椒基衍生物降血脂疗效肯定且毒副作用小^[11-13]。

鉴于此,本课题组参考文献^[8]方法已经合成了一系列含有嘧啶的苯氧乙酸衍生物,在前期研究^[16]的基础上,本文拟通过酯化反应引入天然降血脂成分胡椒基团,从而提高二者的药理协同作用。即以对羟基苯甲醛和一氯乙酸为起始原料,经取代、羟醛缩合及关环反应制得苯氧乙酸衍生物(**4a**和**4d**);**4a**和**4d**分别与甲醇(**5a**),异丙醇(**5b**)或芝麻酚(**5c**)反应经酯化反应合成了 6 个含有嘧啶杂环的新型苯氧乙酸酯类衍生物(**6a**~**6f**, Scheme 1),其结构经¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和 HR-ESI-MS 表征。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XRC-1 型双目显微熔点仪(温度未校正); Bruker 500 M AVANCE III 型核磁共振仪(DMSO-*d*₆ 为溶剂,TMS 为内标);IR-440 型红外光谱仪(KBr 压片);Q Exactive 型质谱仪。

4a 和 **4d** 参考文献^[8]方法合成;其余所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

(1) **6a**, **6b**, **6d** 和 **6e** 的合成(以 **6a** 为例)

在反应瓶中依次加入 **4a** 101.7 mg (0.3 mmol),三乙胺 0.45 mL 及甲醇 10 mL,搅拌下缓慢加入 HATU 171.0 mg (4.5 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液,于室温反应 36 h (TLC 检测)。浓缩后经硅胶柱层析[洗脱剂: *V*(二氯甲烷): *V*(甲醇) = 1 : 1] 纯化得 **6a**。

用类似方法合成 **6d** (后处理:搅拌下将反应液缓慢加入 10 mL 蒸馏水中,析出固体,依次经过滤、水洗及干燥处理)。

以异丙醇 (10 mL) 为溶剂,用类似方法合成 **6b** 和 **6e** (经蒸馏水中析出固体的方法纯化)。

6a: 咖啡色固体,收率 73.42%, m. p. 127 °C ~ 130 °C; ¹H NMR δ: 8.274 ~ 8.202 (m, 2H, ArH), 8.184 ~ 8.160 (m, 2H, ArH), 7.666 (s, 1H, a-H), 7.368 ~ 7.333 (m, 2H, ArH), 7.078 ~ 7.046 (m, 2H, ArH), 6.702 (s, 2H, NH₂), 4.898 (s, 2H, CH₂), 3.723 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR δ: 169.54, 165.03, 164.84, 164.33, 163.93, 163.06, 159.99, 134.38, 134.36, 130.78, 129.78, 129.71, 129.03, 128.86, 116.01, 115.84, 115.05, 114.97, 101.41, 65.07, 52.34; HR-ESI-MS *m/z*: Calcd for C₁₉H₁₆N₃O₃F { [M + H]⁺ } 354.124 8, found 354.126 6。

6b: 灰色固体,收率 89.83%, m. p. 79 °C ~

82 °C; ^1H NMR δ : 8.302 ~ 8.274 (m, 2H, ArH), 8.198 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.682 (s, 1H, a-H), 7.447 ~ 7.421 (m, 2H, ArH), 7.050 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, ArH), 6.626 (s, 2H, NH_2), 5.025 ~ 4.974 (m, 1H, OCH), 4.850 (s, 2H, CH_2), 1.235 ~ 1.163 (m, 6H, CH_3); ^{13}C NMR δ : 168.51, 160.15, 129.85, 129.78, 129.07, 116.03, 115.86, 115.02, 101.50, 68.91, 65.37; HR-ESI-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 382.156 1, found 382.156 1。

6d: 土黄色固体, 收率 75.19%, m. p. 158 °C ~ 161 °C; ^1H NMR δ : 8.200 ~ 8.143 (m, 4H, ArH), 7.598 (s, 1H, a-H), 7.067 ~ 7.021 (m, 4H, ArH), 6.600 (s, 2H, NH_2), 4.892 (s, 2H, CH_2), 3.853 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.738 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR δ : 169.55, 164.63, 164.44, 164.29, 161.62, 159.87, 130.98, 130.20, 128.96, 128.94, 114.93, 114.36, 100.84, 65.07, 55.77, 52.34; HR-ESI-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 366.144 8, found 366.145 5。

6e: 土黄色固体, 收率 82.05%, m. p. 112 °C ~ 114 °C; ^1H NMR δ : 8.205 ~ 8.146 (m, 4H, ArH), 7.602 (s, 1H, a-H), 7.067 ~ 7.034 (m, 4H, ArH), 6.599 (s, 2H, NH_2), 5.040 ~ 4.990 (m, 1H, OCH), 4.877 (s, 2H, CH_2), 3.839 (s, 3H, OCH_3), 1.236 ~ 1.175 (m, 6H, CH_3); ^{13}C NMR δ : 168.55, 164.62, 164.42, 164.29, 161.62, 159.92, 130.91, 130.20, 128.97, 128.91, 114.92, 114.36, 100.81, 68.90, 65.31, 55.77; HR-ESI-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 394.176 1, found 394.176 0。

(2) **6c** 和 **6f** 的合成(以 **6c** 为例)

在反应瓶中依次加入 **4a** 101.7 mg (0.3 mmol), **5c** 49.7 mg (0.36 mmol), HATU 171.1 mg (0.45 mmol), 三乙胺约 0.45 mL 及 DMF 10 mL, 搅拌下于室温反应过夜。加入蒸馏水析出大量固体, 依次经过滤、水洗及干燥得 **6c**。

用类似方法合成 **6f**。

6c: 土黄色固体, 收率 89.11%, m. p. 155 °C ~ 158 °C; ^1H NMR δ : 8.384 ~ 8.356 (m, 2H, ArH), 8.323 ~ 8.279 (m, 2H, ArH), 7.843 (s, 1H, a-H), 7.465 ~ 7.430 (m, 2H, ArH), 7.255 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.951 (d, $J=8.5$

Hz, 1H, ArH), 6.882 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 6.663 ~ 6.642 (m, 1H, ArH), 6.073 (s, 2H, OCH_2O), 5.226 (s, 2H, NH_2), 4.932 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR δ : 168.07, 165.87, 163.89, 161.13, 148.14, 145.68, 144.57, 130.81, 130.74, 130.12, 116.51, 116.34, 115.49, 114.49, 108.51, 104.16, 102.34, 102.29, 65.23; HR-ESI-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 460.130 3, found 460.132 6。

6f: 黄绿色固体, 收率 73.21%, m. p. 189 °C ~ 192 °C; ^1H NMR δ : 9.013 (s, 2H, NH_2), 8.259 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.834 (s, 1H, a-H), 7.448 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.398 (s, 2H, CH_2), 7.268 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.149 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.946 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.872 (s, 1H, ArH), 6.641 (d, 1H, ArH), 6.070 (s, 2H, OCH_2O), 5.194 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR δ : 167.44, 162.65, 160.70, 152.22, 147.59, 145.13, 144.03, 138.91, 131.41, 129.66, 120.10, 115.01, 114.38, 113.90, 113.25, 107.93, 103.55, 101.73, 101.43, 64.72, 55.53; HR-ESI-MS m/z : Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 472.150 3, found 472.153 2。

2 结果与讨论

2.1 表征

^1H NMR 分析表明, **6a** ~ **6c** 中与氟原子相连的苯环上的氢由于受氟的影响, 由理论上的双峰变为多重峰。**6c** 和 **6f** 中叉甲二氧基上的氢吸收峰均位于 δ 6.070 ~ 6.073, 可知 δ 6 附近吸收峰为胡椒基的特征峰。

^{13}C NMR 分析表明(**6f** 为例), 既存在苯氧乙酸结构的碳原子, 也同时出现了 **5c** 分子的特征峰。与 **5c** 的 ^{13}C NMR 相比, 均不同程度向低场移动, 其中 C^{22} 吸收峰由 δ 101.2 移至 δ 101.4, 略微向低场移动, 这是由于受到苯氧乙酸结构的影响。其中 C^{16} 吸收峰位于 δ 144.0, 与 **5c** 的 δ 150.4 相比稍有降低, 由此可见苯氧乙酸与 **5c** 通过酯基连在一起, 形成了芝麻酚苯氧乙酸酯。

HR-ESI-MS 分析结果与各化合物的相对分子质量相符, 同位素分布对应一致, 与 Scheme 1 预期结构吻合。

2.2 合成

以对羟基苯甲醛、一氯乙酸、胍盐酸盐及 **5c** 等为原料,经羟醛缩合、关环及酯化等反应合成 **6a~6f**,用无水乙醇重结晶均可获得晶体。整个合成过程力求使用对毒性较小的水和醇做反应溶剂,实现了绿色合成。

采用全合成的方法,在含嘧啶的苯氧乙酸结构的基础上引入具有调血脂活性的天然产物结构胡椒基,使西药药效团与天然产物结构有机结合,期望提高二者在降血脂方面的药理协同作用,以期获得药理活性更高、毒副作用更小的降血脂新药,有关药理实验尚在进行中。

参考文献

- [1] Maria G P, Ernesto S, Fabio G. Reaction of caesium 4-chlorophenate and chlorohydrins from threonines; Synthesis of clofibrate analogues[J]. *Tetrahedron Asymm*, 2005, **16**:783 – 791.
- [2] Ye X Y, Farrelly D, Flynn N. Design, synthesis, and structure-activity relationships of piperidine and dehydropiperidine carboxylic acids as novel, potent dual PPAR α/γ agonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**:3545 – 3552.
- [3] Suzuki M, Iwasaki H, Fujikawa Y, *et al.* Synthesis and biological evaluations of condensed pyridine and condensed pyrimidine based HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, **11**: 1285 – 1287.
- [4] Sashidhara K V, Kumar M, Sonkar R, *et al.* Indole-based fibrates as potential hypolipidemic and antiobesity agents[J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(6):2769 – 2779.
- [5] Bernd K, Hans H, Roland H. Structure-based design of indole propionic acids as novel PPAR α/γ co-agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**:4016 – 4023.
- [6] Filzen G F, Bratton L D, Geyer A. Synthesis and SAR of selective benzothiophene, benzofuran, and indole-based peroxisome proliferator-activated receptor δ agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, **17**: 3630 – 3637.
- [7] Mokale S N, Elgire R D, Sakle N S, *et al.* Microwave-assisted synthesis, hypolipidemic and hypoglycemic activity of some novel 2-(4-(2-amino-6-(4-substituted phenyl)-pyrimidin-4-yl)-phenoxy)-2-methyl propanoic acid derivatives[J]. *Arch Pharm*, 2012, **345**(1):22 – 27.
- [8] Santosh N Mokale, Maheshwari T Shete, Sameer I Shaikh, *et al.* Synthesis and hypolipidemic activity of novel 2-(4-(2-amino-6-(4-substituted phenyl) pyrimidin-4-yl)-2-substituted phenoxy) acetic acid derivatives[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2012, **79**:548 – 552.
- [9] 李熙灿,赵小军,谢学明. 萆薢挥发油清除自由基作用及其与分子结构的关系[J]. *中国新药与临床药理*, 2006, **17**(3):218 – 219.
- [10] 白音夫,杨宏昕. 萆薢挥发油对动物实验性胃溃疡的保护作用[J]. *中草药*, 2000, **31**(1):41 – 45.
- [11] 李月廷,王海梅,吴恩,等. 胡椒酸甲酯对大鼠血清胆固醇的调整作用及机理等报道[J]. *中草药*, 1993, **24**(1):27 – 29.
- [12] Ramasamy S V, Namasivayam N. Efficacy of piperine alkaloidal constituent from *Piper nigrum* on erythrocyte antioxidant status in high fat diet and antithyroid drug induced hyperlipidemic rats[J]. *Cell Biochemistry and Function*, 2006, **24**(6):491 – 499.
- [13] 乌恩,乌乐,吴恩巴雅尔. 几种胡椒基羧酸酯降血脂作用的研究[J]. *内蒙古医学院学报*, 1994, **16**(1):36 – 38.
- [14] Bandgar B P, Sarangdhar R J, Khan F, *et al.* Synthesis and biological evaluation of orally active hypolipidemic agents [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(16):5915 – 5926.
- [15] Bandgar B P, Sarangdhar R J, Fruthous K, *et al.* Synthesis and biological evaluation of ester prodrugs of Benza-fibrate as orally active hypolipidemic agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, **57**:217 – 24.
- [16] 乌恩,周昊霏,韩松原. 胡椒碱与胡椒酸甲酯降血脂作用对比研究[J]. *西部医学*, 2013, **25**(8):1146 – 1147.