

吗啡类似物的研究

4 β -羟基-6-甲氧次甲氧基-9 β -甲氧羰甲基六氢双苯骈呋喃的合成

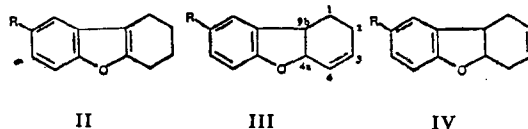
北京医科大学药学院 张勇民* 张礼和 刘维勤

巴黎南大学药学院 S.Labidalle H.Moskowitz M. Miocque

【摘要】 本文描述了以中间体2-氧-3 α -(2',3'-二甲氧次甲氧基)-7 α -碘-八氢苯骈呋喃通过甲醇解制备4 β -羟基-6-甲氧次甲氧基-9 β -甲氧羰甲基六氢双苯骈呋喃的方法,而确定了立体化学结构。

关键词 吗啡类似物 4 β -羟基-6-甲氧次甲氧基-9 β -甲氧羰甲基六氢双苯骈呋喃 立体化学

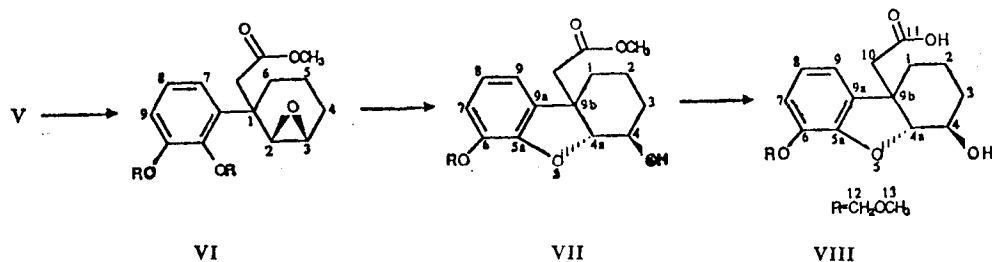
吗啡 I 具有很强的镇痛作用,但由于存在易成瘾的问题,使其应用受到了相当大的限制。七十年代,自证实阿片受体和发现内源性阿片肽以来,阿片受体的研究有了很大的进展,从而有力地推动了吗啡类合成代用品的研究。



的结构,我们设计了4,6-双羟基-9 β 取代的六氢双苯骈呋喃作为目标物。A.G.Schultz等人曾报道过用光环化反应制备此类化合物的途径(8) 本课题组采用了 种方法合成目标物

V在碱性条件下经甲醇解,生成环氧化物VI,后者很活泼,容易发生分子内环合反应,生成六氢双苯并呋喃酯VII, VII经水解,定量地

生成了酸VIII,酸VIII的¹HNMR谱在4.6ppm处有双峰,此为4a质子的吸收,从偶合常数J=7 Hz看, 4a质子应与4位质子成反式。为了证



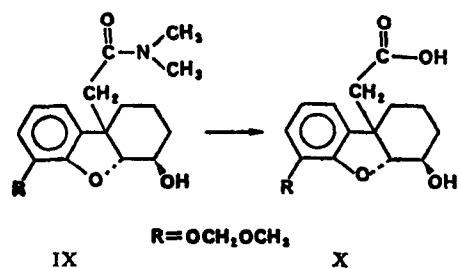
实这一判断,我们对化合物IX的酰胺键进行了水解,同样得到了六氢双苯并呋喃X,由于化合物IX的立体化学结构已由X-射线衍射所确定⁽⁵⁾,所以酸X的立体化学结构就是已知的,经过认真比较酸VIII和酸X的各种光谱图,发现二者完全相同,因而认定二者为同一化合物。

由于化合物VII具有酯基侧链,很容易改变,因而为制备带有不同侧链结构的六氢双苯并呋喃衍生物提供了方便,以此出发,可以获得一系列新的化合物,不但为构效关系的研究奠定了基础,而且有可能从中筛选出具有更好生物活性的化合物。

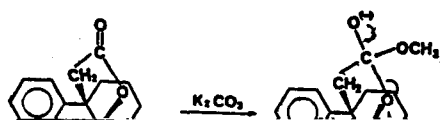
实验部分

¹HNMR谱由“VARIAN”T-60或“BRUKER”WP200 sY核磁共振仪测定, TMS为内标。¹³CNMR谱由“VARIAN”CFT20核磁共振仪测定, CDCl₃为内标,质谱由GC/MS“NERMAG”R 10-10质谱仪测定。元素分析仪为“PERKIN ELMER”-240型, 红外由“PERKIN ELMER”-177型光谱仪测定,熔点由“METTLER”FP51熔点仪测定。

一、2-[1-(2',3'-双甲氧次甲氧基)-2,3-β环氧-1-环己基]-乙酸甲酯VI的制备:



由此,我们可以得出以下反应机理:



$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CHCO}- \end{array}$; 3.40(m, 1H, H₃); 3.48(S, 3H, OCH₃); 3.51(S, 3H, OCH₃); 3.60(S, 3H, OCH₃); 3.78(d, J=4Hz, 1H, H₂); 5.17(S, 2H, OCH₂O); 5.20(2d, AB, 2H, OCH₂O); 7.00~7.15(m, 3H, H₇, H₈, H₉)。元素分析 C₁₉H₂₂O₇(366.42), 计算值% C 62.23, H 7.15; 测定值% C 62.27, H 7.01%。

二、制备 4β-羟基-6-甲氧次甲氧基-9bβ-羧甲基六氢双苯骈呋喃 VII:

366mg(1mmol) 2-[1-(2',3'-二甲氧次甲氧基)-2,3-β-环氧-1-环己基]-乙酸甲酯 VI, 溶于 20ml 甲醇, 加入催化量的乙酸, 反应液加热回流 10 小时, TLC 显示反应完全。减压蒸除溶剂后, 残余物以硅胶进行柱层析, 乙酸乙酯洗脱, 得到 290mg VII (油状物), 收率 90%。

¹H NMR (CDCl₃) δppm(200MHz): 1.1~2.1(m, 6H, 3CH₂); 2.60(2d, AB, J=15Hz,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ 2\text{H, CH}_2\text{CO}- \end{array}$; 2.65(m, 1H, 与 D₂O 交换, OH); 3.50(S, 3H, OCH₃); 3.55(dd, J₁=7Hz, J₂=10Hz, H₄); 3.60(S, 3H, OCH₃); 4.60(d, J=7Hz, H_{4a}); 5.27(2d, AB, 2H, OCH₂O); 6.70~7.00(m, 3H, H₇, H₈, H₉)。元素分析 C₁₇H₂₂O₆(322.36) 计算值% C 63.34, H 6.88; 测定值% C 63.68, H 7.11。

三、制备 4β-羟基-6-甲氧次甲氧基-9bβ-羧甲基六氢双苯骈呋喃 VIII:

322mg(1mmol) 六氢双苯骈呋喃甲酯 VII, 溶于 10ml 乙醇中, 加入 10ml 20% 氢氧化钠水溶液, 反应液加热回流 6 小时, 减压蒸除乙醇, 所剩水溶液用 6mol/L 盐酸中和至 pH 6, 以醋酸乙酯提取(3×20ml), 合并有机相, 水洗, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶媒后, 得固体残余物 320mg, 重结晶(乙酸乙酯-石油醚)后得 317mg 白色结晶 VIII, 收率 97%。mp 75.3°C, 元素分析表明, 该化合物含一

分子结晶水: C₁₆H₂₀O₆·H₂O (326.35), 计算值% C 58.89, H 6.79; 测定值% C 59.00, H 6.64。¹H NMR (CDCl₃) δppm (60 MHz): 1.1~2.1(m, 6H, 3CH₂); 2.60

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{S, 2H, CH}_2\text{C}-\text{O}-) \end{array}$; 3.50(S, 3H, OCH₃); 3.65(m, 1H, H₄); 4.70(d, 1H, J=7Hz, H_{4a}); 5.25(2d, 2H, J=7Hz, OCH₂O); 6.30(S, 2H, 与 D₂O 交换, 2×OH); 6.70~7.10(m, 3H, H₇, H₈, H₉)。IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ 3430(OH), 1713(CO); 777, 735(1,2,3-三取代苯)。MS (E-I) m/z 308 (M⁺), 290, 231, 45。¹³C NMR (CDCl₃) δppm (20 MHz) 19.4(t, C₂); 29.5 和 29.7(2t, C₁和 C₃); 44.1(t, C₁₀); 47.8(s, C_{9b}); 56.0(q, C₁₃); 71.5(d, C₄); 92.4(d, C_{4a}); 95.2(t, C₁₂); 116.2(d, O₇); 117.0(d, C₉); 121.7(d, C₈); 134.8(s, C_{9a}); 142.3(s, C_{6a}); 147.1(s, C₆); 174.8(s, C₁₁)。

四、化合物 IX 的水解反应:

335mg(1mmol) 4β-羟基-6-甲氧次甲氧基-9bβ-N, N-二甲胺羧甲基六氢双苯骈呋喃 IX⁽⁶⁾, 溶于 10ml 乙醇, 加入 10ml 20% 氢氧化钠水溶液, 反应液加热回流 24 小时。减压蒸除乙醇, 所剩水溶液用乙酸乙酯提取(2×10ml), 水相分出后用 6mol/L 盐酸中和至 pH 5, 再用乙酸乙酯提取(3×20ml), 有机相水洗后用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶媒后得固体残余 305mg, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得 294mg 白色结晶, 收率 90%, 元素分析表明, 该化合物含 1 分子结晶水: C₁₆H₂₀O₆·H₂O (326.35), 计算值% C 58.89, H 6.79, 测定值% C 58.97, H 6.57, 所测 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 及 MS 图谱, 与化合物 VIII 完全一致。

参 考 文 献

1. Casy AF, et al. Opioid Analgesics, Chemistry and Receptors. New York and London: Plenum Press 1986:1-518.
2. Hosokawa T, et al. Oxidative cyclisation of Z-allylphenol by palladium (III) acetate, changes in

- product distribution. *J Org Chem* 1978; 43 (14): 2752.
3. Schultz AG, et al. Total synthesis of l-Lycoramine. *J Am Chem Soc* 1977; 99(24):8065.
4. Zhang Yongmin. Synthèses d'analogues morphiniques à squelettes tétrahydro ou hexahydrodibenzofura-

- nniques, Thèse de Doctorat es Sciences Pharmaceutiques. Université Paris-Sud 1986, série E. n°253: 1-188.
5. Labidalle S, et al. Synthèse d'analogues morphiniques à squelette tétrahydrodibenzofurannique. *Tetrahedron Lett* 1986; 27(25):2861.

STUDY OF THE ANALOGUES OF MORPHINE SYNTHESIS OF THE 4 β -HYDROXY-6-METHOXYMETHYLENOXY- 9 β -METHOXYCARBONYLMETHYL HEXAHYDRODIBENZOFURAN

School of Pharmaceutical Sciences Zhang Yong-min, et al
Faculty of Pharmacy, Univ. of Paris-Sud S. Labidalle, et al

The preparation of the 4 β -hydroxy-6-methoxymethylenoxy-9 β -methoxycarbonylmethyl hexahydrodibenzofuran from the intermediate 2-oxo-3a-(2',3'-dimethoxymethylenoxyphenyl)-7 α -iodo octahydrodibenzofuran by methanolysis is described. The stereochemical structure of the title compound has been determined.

接触120*溶剂汽油呼出气监测的初步研究

北京医科大学卫生毒理教研室 宋廷均 梁其动*

120*溶剂汽油是多种(40余种)低沸点烃的混合物。主要成分是C₆—C₈的脂肪烃,芳香烃含量约占6%,其中有0.16%的苯。在工业上用作溶剂,广泛用于橡胶工业,如在轮胎制造、制鞋等工艺中用它淋用洗剂或制作胶浆,工人接触量较大。接触者普遍感觉头晕、恶心。国家规定本品的车间空气标准为350mg/m³。由于工人的接触不仅与环境空气浓度有关,而且与劳动强度、劳动所在位置、刷浆的频率等有关。为了更确切的了解工人的实际接触水平,我们对5名自愿受试者研究了个体接触120*溶剂汽油,其呼出气中该物质浓度变化的规律。脱离接触后溶剂由呼出气排出的规律。结果是呼出气与空气中溶剂浓度之间呈明显正相关(r=0.919, P<0.025)。溶剂经呼出气的排除是两相的,半减期分别为3秒和20.5分。脱离接触40分钟所采集的呼出气中的溶剂汽油浓度仅为刚刚脱离接触时的9.8%。在工人上班1.5~2.5小时之间,车间空气中的溶剂浓度趋于稳定,此时呼出气中的浓

度达到相对恒定状态,且两者间有一相对比值,其范围为1:0.46~1:0.57,均值1:0.52。

我们在工人上班后1.5~2.5小时之间,采集了26个空气样品及26人次的呼出气样品,其均值分别为1917 mg/m³和1027 mg/m³,二者之比为1:0.54。两者的相关系数r=0.75, P<0.0005,有高度显著性。结果表明工人的实际接触水平亦已超过国家标准,对120*溶剂汽油的呼出气监测能反映个体的实际接触水平,并可作为空气监测的补充。

本研究还对样品的存放时间进行了实验,以呼出气为底气加入120*溶剂汽油,配制成100 mg/m³, 500 mg/m³, 1000 mg/m³, 2000 mg/m³等4种浓度,于不同时间间隔测定其浓度变化,计算逸失率。结果,用注射器为容器,在室温下保存4小时逸失率小于7%。

* 北京市化工局职业病防治所。