

文章编号:1004—5570(2007)01—0059—04

2-氨基-1-芳基-1-烷醇类化合物的新合成法 及其乙酰胆碱酯酶抑制活性

杨占南^{1,2}, 杨小生^{1*}, 朱海燕¹, 郝小江^{1,3}

- (1. 中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550002;
2. 贵州师范大学 贵州省山地环境重点实验室分析测试中心, 贵州 贵阳 550001;
3. 中国科学院昆明植物研究所, 云南 昆明 650204)

摘要:研究2-氨基-1-芳基-1-烷醇类化合物的合成及其乙酰胆碱酯酶抑制活性。在室温下,利用Pd/C(H₂)还原硝基醇高收率地得到胺基醇化合物,并对其进行乙酰胆碱酯酶抑制活性测定。设计、合成了10个目标化合物并经¹H NMR、¹³C NMR进行结构确证。除化合物2-氨基-1-(3,4,5-三羟基苯基)-1-乙醇外,其它化合物对乙酰胆碱酯酶没有抑制活性。提供了一种合成2-氨基-1-芳基-1-烷醇类化合物的新方法。2-氨基-1-(3,4,5-三羟基苯基)-1-乙醇显示了一定的生物活性,其结构优化工作值得进一步研究。

关键词:硝基醇;Pd/C(H₂);胺基醇;抑制活性

中图分类号:0621.3 **文献标识码:**A

A new method for synthesizing 2-amino-1-aryl-1-alcohols and their acetylcholinesterase (AChE) inhibition

YANG Zhan-nan^{1,2}, YANG Xiao-sheng^{1*}, ZHU Hai-yan¹, HAO Xiao-jiang¹

- (1. The Key Laboratory of Chemistry for Natural Products, Chinese Academy of Sciences, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Analysis and Testing Center, Guizhou Provincial Laboratory for Mountainous Environment (GLE), Guizhou Normal University, Guiyang, Guizhou 550001, China; 3. Kunming Institute of Botany, Chinese Academy Sciences, Kunming, Yunnan 650204, China)

Abstract: In order to study synthetic method of 2-amino-1-aryl-1-alcohols and their acetylcholinesterase (AChE) inhibition, a new method for synthesizing 2-amino-1-aryl-1-alcohols in high yield via nitro alcohol reduced with Pd/C(H₂) at room temperature. Those compounds are tested for inhibiting AChE. Ten compounds are synthesized and their structures are determined by spectral data analysis, and those compounds had almost no AChE inhibition except compound 2-amino-1-(3,4,5)-1-alcohol. A new method for synthesis of 2-amino-1-aryl-1-alcohols is established. Compound 2-amino-1-(3,4,5)-1-alcohol shows somewhat activity, and a further study on its structural optimization is worthwhile.

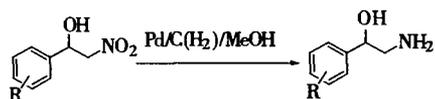
Key words: nitro alcohol; Pd/C(H₂); amino-alcohols; acetylcholinesterase inhibition

收稿日期:2006-10-27

基金项目:贵州省省长科研教育基金项目[黔科教办(2001)3号];中科院特别支持项目专题(STZ-00-25)

作者简介:杨占南(1974-),讲师,研究方向:药物化学和环境分析。

氨基醇类化合物,除了大量人工合成产物外,在天然物中也普遍存在,如肾上腺素类、麻黄碱类、氯霉素类和金鸡纳碱类等,且具有多种的生理活性^[1]。近年来国内学者常福厚等报道^[2,3],氨基醇类化合物甲基麻黄碱和麻黄碱衍生物具有改善记忆障碍的作用,但作用机制有待进一步阐明。我们在开展具有抗老年痴呆活性的吡咯烷酮-2类化合物^[4]和相关脂肪族硝基化合物的研究^[5]过程中发现,将 β -硝基醇转化成为2-胺基-1-芳基-1-烷醇类化合物,参照文献报道的方法^[6,7],得不到预期的效果,如经Zn/HCl, LiAlH₄还原反应,副产物多,收率低。通过Pd/C(H₂)还原硝基醇可高收率地制备2-胺基-1-芳基-1-烷醇类化合物(Scheme 1)。



Scheme 1

利用经典的Henry反应,参照文献^[5]来制备的原料中间体 β -硝基醇,经Pd-C/H₂还原反应,可大量制备2-胺基-1-芳基-1-烷醇,条件较

温(室温)、操作简单、收率高、是一种有效途径和方法。据我们所知,此合成方法未见文献报道。考虑到中枢胆碱能系统部分依赖稳定态的去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)能系统的功能^[8],我们对此类化合物的乙酰胆碱酯酶抑制活性进行了测试。

1 结果与讨论

1.1 经过大量的试验和条件的反复摸索发现,以甲醇为溶剂,原料硝基醇: Pd-C=1:0.1为反应的最佳条件。利用此条件开展10种不同底物的反应,其结果见表1。

1.2 从表中可以看出,2-胺基-1-芳基-1-烷醇类化合物的收率不会因芳环上取代基的性质(吸电子、中性和推电子效应)的不同改变,其都有较好的收率;当芳基上的取代基为硝基或者苄氧基时,硝基和苄基同时还还原为氨基和羟基。

本方法可以大量制备2-胺基-1-芳基-1-烷醇类化合物,且成本低、收率较高,是一种制备2-胺基-1-芳基-1-烷醇类化合物的有效方法。

表1 2-胺基-1-芳基-1-烷醇类化合物的合成和乙酰胆碱酯酶抑制率

Tab. 1 The synthesis of 2-amino-1-aryl-1-alcohols and their inhibition to Acetylcholinesterase %

序号	起始物	产物 ^b	收率	抑制率
1	β -苯基硝基乙醇	2-胺基-1-苯基-1-乙醇	86.6	13.2
2	β -[4-(N,N-甲基)胺基苯基]硝基乙醇	2-胺基-1-[4-(N,N-甲基)胺基苯基]-1-乙醇	78.5	15.5
3	β -(4-硝基苯基)硝基丙醇	2-胺基-1-(4-氨基苯基)-1-丙醇	79.8	8.3
4	β -(4-氟苯基)硝基-乙醇	2-胺基-1-(4-氟苯基)-1-乙醇	80.6	22.0
5	β -(α -萘)硝基乙醇	2-胺基-1-(α -萘)-1-乙醇	84.3	15.7
6	β -(3-吡啶)硝基丙醇	2-胺基-1-(3-吡啶)-1-丙醇	92.5	5.6
7	β -(4-苄氧基苯基)硝基乙醇	2-胺基-1-(4-羟基苯基)-1-乙醇	81.7	13.5
8	β -(3,4,5-三苄氧基苯基)硝基乙醇	2-胺基-1-(3,4,5-三羟基苯基)-1-乙醇	90.0	98.2
9	β -(4-甲基苯基)硝基乙醇	2-胺基-1-(4-甲基苯基)-1-乙醇	86.0	0.0
10	β -(3,4,5-甲氧基苯基)硝基乙醇	2-胺基-1-(3,4,5-甲氧基苯基)-1-乙醇	89.6	10.6

^a均为纯化后的收率;^b产物均为消旋体;^c乙酰胆碱酯酶抑制率。

1.3 生物活性

以他克林为阳性对照(0.02mg/mL时,抑制率

为78%;IC₅₀=6 μ g/mL),结果(表1)显示:绝大多数是化合物对乙酰胆碱酯酶抑制活性很低或没有活

性,只有2-胺基-1-(3,4,5-三羟基苯基)-1-乙醇显示了一定的活性(IC_{50} 为128 μ g/mL),且呈量效关系。可能是芳环上的羟基对乙酰胆碱酯酶抑制活性产生了影响。进一步的结构优化和生物活性研究工作正在进行中。

2 实验部分

熔点用XT显微熔点测定仪测定,温度计未校正;核磁共振仪为Bruker ACF-400,TMS为内标。质谱用HP5988质谱仪。所用试剂为分析纯级。

2.1 β -芳基- β -羟基硝基烷的制备

参照文献[5]制起始原料 β -芳基硝基醇,其结构经 1H NMR、 ^{13}C NMR光谱确定。

2.2 2-胺基-1-芳基-1-烷醇的合成

2.2.1 2-胺基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙醇 将100mg(0.441mmol) β -(3,4,5-甲氧苯基)- β -羟基硝基乙烷加入圆底烧瓶中,用 CH_3OH (分析纯)溶解,然后加入8mg(0.0441mmol)Pd-C(10%),通入 H_2 ,在室温下反应3~5h(TLC检测反应进程),过滤去Pd-C(10%),柱层析分离得78mg产品,产率为89.6%。

白色晶体,mp 150-152 $^{\circ}C$; 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :7.70(2H, s), 5.26(1H , m), 4.09(2H, m), 3.86(3H, s), 3.81(3H, s), 3.73(3H, s)。 ^{13}C NMR(100.6MHz, CD_3OD) δ :154.6(s), 140.3(s), 138.9(s), 126.9(s), 108.3(d), 104.0(d), 74.3(t), 71.4(d), 61.1(q), 56.6(2 \times q)。EI-M(m/e): 227[M] $^+$, 211, 182, 168, 138, 108, 77。

2.2.2 2-胺基-1-(4-甲基苯基)-1-乙醇 依据上述2-胺基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙醇的合成方法,以86.0%的收率得到2-胺基-1-(4-甲基苯基)-1-乙醇。

白色晶体,mp 64-66 $^{\circ}C$; 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :7.23(2H, d, J=7.2Hz), 7.13(2H, d, J=6.4Hz), 4.89(1H , m), 2.95(2H, m), 3.30(3H, s)。 ^{13}C NMR(100.6MHz, CD_3OD) δ :141.3(s), 138.2(s), 130.0(2 \times d), 127.0(2 \times d), 70.9(d), 62.4(t), 21.2(q)。EI-M(m/e): 151[M] $^+$, 134, 108, 91, 77。

2.2.3 2-胺基-1-(3,4,5-三羟基苯基)-1-乙醇 依据上述2-胺基-1-(3,4,5-甲氧苯

基)-1-乙醇的合成方法,以90.0%的收率得到2-胺基-1-(3,4,5-三羟基苯基)-1-乙醇。

白色晶体,mp 181-183 $^{\circ}C$; 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :6.35(2H, s), 4.41(1H , m), 2.75(2H, d, J=6.4Hz)。 ^{13}C NMR(100.6MHz, CD_3OD) δ :147.2(3 \times s), 134.6(s), 106.1(2 \times d), 75.4(d), 49.2(t)。EI-M(m/e): 185[M] $^+$, 168, 138, 108, 94, 77。

2.2.4 2-胺基-1-(4-羟基苯基)-1-乙醇 依据上述2-胺基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙醇的合成方法,以81.7%的收率得到2-胺基-1-(4-羟基苯基)-1-乙醇。

白色晶体,mp 156-158 $^{\circ}C$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :5.99(2H, d, J=11.6Hz), 5.53(2H, d, J=8.4Hz), 3.55(1H , d, J=2.8Hz, J=7.0Hz), 1.80(2H, m)。 ^{13}C NMR(100.6MHz, $CDCl_3$) δ :158.6(s), 133.1(s), 128.3(2 \times d), 116.4(2 \times d), 70.8(d), 47.4(t)。EI-M(m/e): 153[M] $^+$, 136, 108, 94, 77。

2.2.5 2-胺基-1-(3-吡啶)-1-乙醇 依据上述2-胺基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙醇的合成方法,以92.5%的收率得到2-胺基-1-(3-吡啶)-1-乙醇。

无色稠状物; 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :8.56(1H , s), 8.45(1H , d, J=4.8Hz), 7.87(1H , d, J=7.6Hz), 7.44(1H , t, J=6.8Hz)。 ^{13}C NMR(100.6MHz, CD_3OD) δ :149.2(d), 148.2(d), 140.4(s), 136.1(d), 125.2(d), 72.4(d), 49.2(t)。EI-M(m/e): 138[M] $^+$, 108, 78, 56。

2.2.6 2-胺基-1-(α -萘)-1-乙醇 依据上述2-胺基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙醇的合成方法,以84.3%的收率得到2-胺基-1-(α -萘)-1-乙醇。

白色晶体,mp 115-118 $^{\circ}C$; 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :7.47-8.17(7H, m), 5.82(1H , d, J=8.8Hz), 3.28(2H, m)。 ^{13}C NMR(100.6MHz, CD_3OD) δ :140.1(s), 135.2(s), 131.6(s), 129.7(d), 128.8(d), 127.0(s), 126.5(d), 126.4(d), 124.0(2 \times d), 67.6(d), 62.1(t)。EI-M(m/e): 187[M] $^+$, 170, 143, 128, 77。

2.2.7 2-胺基-1-(4-氟苯基)-1-乙醇 依据上述2-胺基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙

醇的合成方法,以80.6%的收率得到2-氨基-1-(4-氟苯基)-1-乙醇。

白色晶体, mp 95 - 97°C; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 7.37 (2H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, 7.2Hz), 4.93 (^1H , dd, $J = 4.4\text{Hz}$, $J = 8.8\text{Hz}$), 2.97 (2H, m)。 $^{13}\text{C NMR}$ (100.6MHz, CD_3OD) δ : 140.4 (s), 129.7 (s), 128.9 (d), 128.8 (d), 116.1 (d), 115.9 (d), 70.6 (d), 62.4 (t)。 EI - M (m/e): 155 [M]⁺, 138, 108, 87, 77。

2.2.8 2-氨基-1-(4-氨基苯基)-1-丙醇 依据上述2-氨基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙醇的合成方法,以79.8%的收率得到2-氨基-1-(4-氨基苯基)-1-丙醇。

白色晶体, mp 172 - 174°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.11 (2H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 6.74 (2H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.72 (^1H , d, $J = 4.0\text{Hz}$), 3.31 (^1H , m), 1.12 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$)。 $^{13}\text{C NMR}$ (100.6MHz, CD_3OD) δ : 148.6 (s), 130.6 (s), 128.2 (2 × d), 116.5 (2 × d), 74.5 (d), 53.8 (d), 13.7 (q)。 EI - M (m/e): 166 [M]⁺, 141, 125, 108, 77。

2.2.9 2-氨基-1-{4-(N,N-甲基)氨基苯基}-1-乙醇 依据上述2-氨基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙醇的合成方法,以78.5%的收率得到2-氨基-1-{4-(N,N-甲基)氨基苯基}-1-乙醇。

白色晶体, mp 123 - 125°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.10 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.80 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 2.89 (6H, s), 2.77 (2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 2.65 (^1H , m)。 $^{13}\text{C NMR}$ (100.6MHz, CD_3OD) δ : 151.6 (s), 129.7 (2 × d), 128.5 (s), 114.8 (2 × d), 46.0 (t), 41.2 (d)。 EI - M (m/e): 180 [M]⁺, 163, 148, 133, 91, 77。

2.2.10 2-氨基-1-苯基-1-乙醇 依据上述2-氨基-1-(3,4,5-甲氧苯基)-1-乙醇的合

成方法,以86.6%的收率得到2-氨基-1-苯基-1-乙醇。

白色晶体, mp 102 - 104°C; $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 7.15 - 7.34 (5H, m), 5.02 (^1H , m), 3.15 (^1H , d, $J = 13.2\text{Hz}$), 2.96 (^1H , d, $J = 13.6\text{Hz}$)。 $^{13}\text{CNMR}$ (100.6MHz, CD_3OD) δ : 141.9 (s), 128.6 (2 × d), 127.7 (d), 125.9 (2 × d), 70.6 (d), 60.7 (t)。 EI - M (m/e): 137 [M]⁺, 120, 108, 91, 77。

致谢:中国科学院天然产物化学重点实验室仪器组完成本文中所有化合物的光谱数据测试,活性筛选室提供的活性测试数据。

参考文献:

- [1] 叶秀林. 立体化学[M]. 北京:北京大学出版社,1997: 65.
- [2] 常福厚,刘素珍,辛忠,等. 麻黄碱衍生物对小鼠记忆的影响[J]. 内蒙古医学院学报,1999,21(1):28-30.
- [3] 常福厚,刘素珍,王艳秋,等. 甲基麻黄碱对小鼠记忆障碍的影响[J]. 内蒙古医学院学报,2000,22(4):252-253.
- [4] 郝小江,杨小生,周俊,等. N-取代-4-取代苯基-5-烷基-5-取代苯基,其中间体,其合成方法及其应用,中国 ZL941048799; 国际, C07D207/06 [P]. 1994-01-04.
- [5] 汪冶,杨小生,郑安飘,等. The synthesis of 反式-β-芳基硝基烯的合成[J]. 化学通报,2002,8:557-559.
- [6] Hu HW. 基础有机化学[M]. 北京:高等教育出版社,2000:561.
- [7] Ye XL. 立体化学[M]. 北京:北京大学出版社,1997: 293-294.
- [8] 中村重信. カテュラバンと记忆[J]. 日本临床,1981; 13(7):39.