

α -细辛醇酯及其制备方法与应用

技术领域

本发明主要涉及 α -细辛醇酯的制备方法及其用于镇静、安神、抗老年痴呆、抗惊厥、抗癫痫、抗抑郁的药物研究。

背景技术

石菖蒲，首次记录于《神农本草经》，为上品，来源于天南星科多年生草本植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott. 的干燥根茎。性温，味辛、苦。入心、胃经，具有芳香之气，辛温行散之力，可以化湿和胃，又可化痰开窍，具有益智醒神等功效，常用于治疗中风、痰厥癫痫、神昏、健忘等。主要化学成分为挥发油、氨基酸和糖类等，挥发油主要含有 β -细辛醚， α -细辛醚等。现代药理研究认为，石菖蒲具有抗痴呆、神经细胞保护、抗突变、抗癫痫等作用。

远志，首次收录于《神农本草经》，为上品，来源于远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 或卵叶远志 *Polygala sibirica* L. 的干燥根。远志味苦、辛，性温。具有益智安神、消痰驱肿之功效。远志中化学成分主要包含三萜皂苷类、糖酯类、呋酮类，也含有少量的生物碱、香豆素、木质素等。研究表明，远志在抗痴呆、脑保护、镇静、抗惊厥、抗抑郁、祛痰镇咳、保护心脑血管等方面具有良好活性。

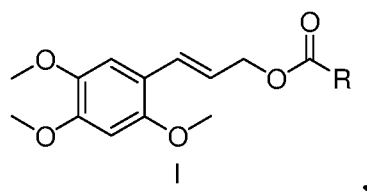
王莎莎等通过给大鼠口服远志提取物后，在血和胆汁中发现了能延长小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的活性物质3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸(TMCA)、甲基3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸(M-TMCA)和对甲氧基肉桂酸(PMCA)，提示远志水提取物中含有TMCA的天然前体药物。[Wang S. S. Wakan Iyakugaku Zasshi, 1995, 12(2), 102]

凌仰之等对 TMCA 进行结构拼合, 得到了 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酰胺类化合物, 发现其具有很好的抗惊厥活性。[凌仰之, 医药工业, 1987, 18(2): 56]

基于远志中 TMCA 和石菖蒲中 α -细辛醚在镇静、安神、抗惊厥、神经细胞保护等方面具有很好的药理活性, 我们通过结构及药效团拼合设计了 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯及以 α -细辛醇为核心的一系列酯类衍生物, 以期在抗老年痴呆、脑保护、镇静、抗惊厥、抗抑郁等方面筛选得到更具疗效的化学新药。

发明内容

本发明提供了 α -细辛醇酯, 其结构通式如式 I 所示:

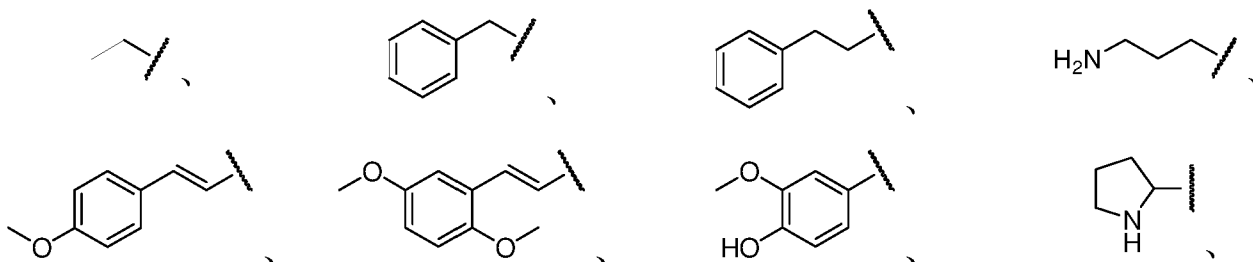


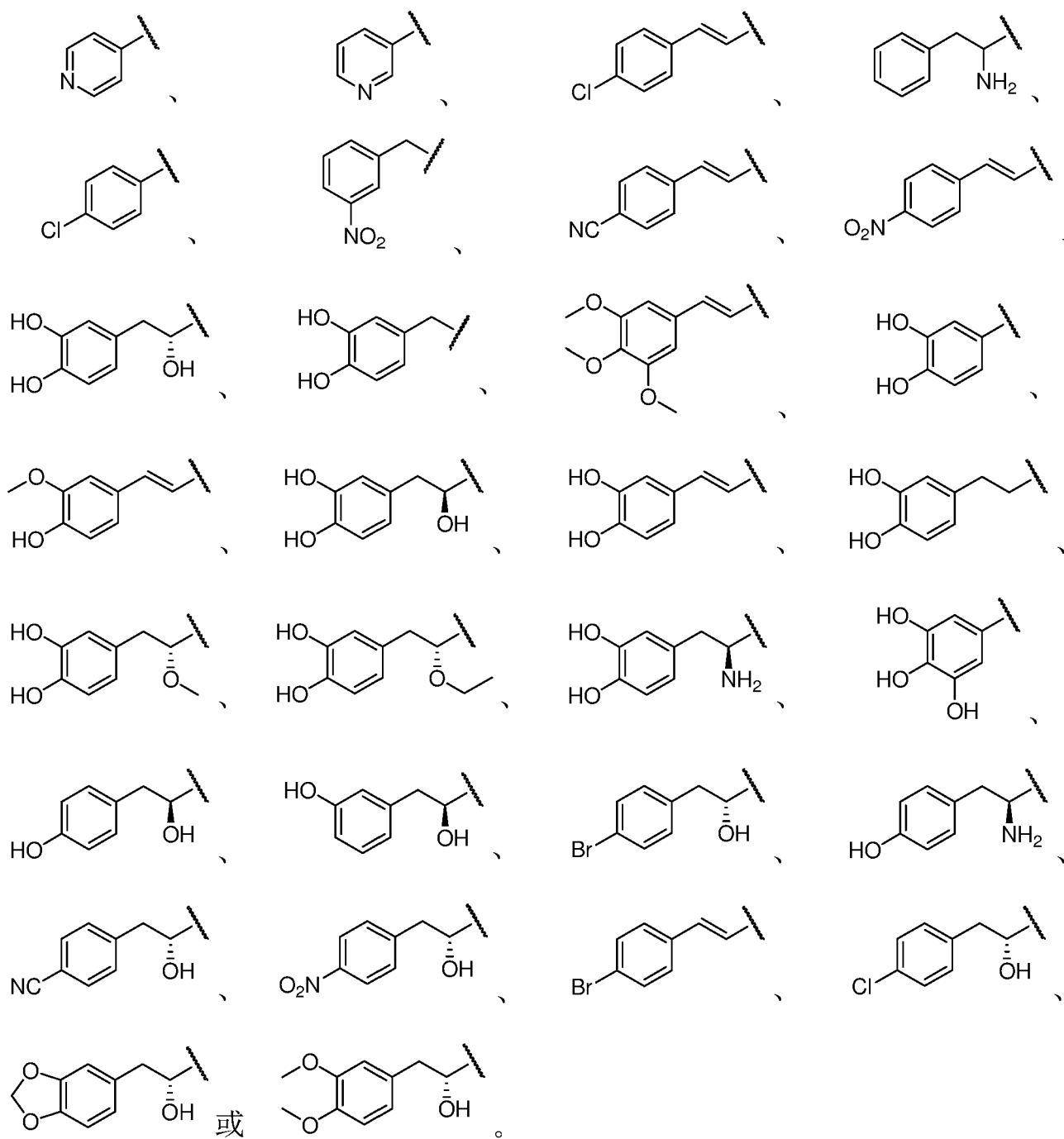
其中:

R 为支链或直链 C_{1-12} 烷基、烯基或炔基; C_{3-9} 的环烷基、取代环烷基; C_{3-9} 的环烯基、取代环烯基; 芳基、单取代芳基或多取代芳基; 杂环芳基、单取代杂环芳基或多取代杂环芳基; 氨基酸基。

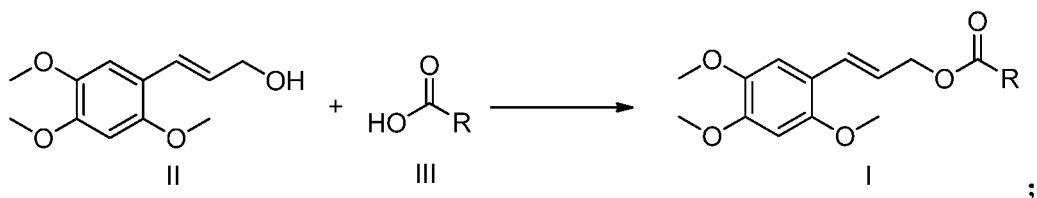
进一步可选的, 所述的 R 为芳甲基、单取代芳甲基或多取代芳甲基; 芳乙基、单取代或多取代芳乙基; 芳乙烯基、单取代或多取代芳乙烯基; 取代苯氧乙基。

更进一步可选的, 所述的 R 为:





本发明还提供了上述 α -细辛醇酯的制备方法，方法包括：将通式 II 化合物与通式 III、催化剂按摩尔比 1.0~2.0:1.0~2.0:0.1~1.0 依次加入含有适当有机溶剂反应容器中，待完全溶解后，再加入脱水剂，脱水剂与通式 II 化合物的摩尔比为 1~2:1，室温搅拌 5-20 小时，停止反应，乙酸乙酯/水分离，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱色谱分离纯化；



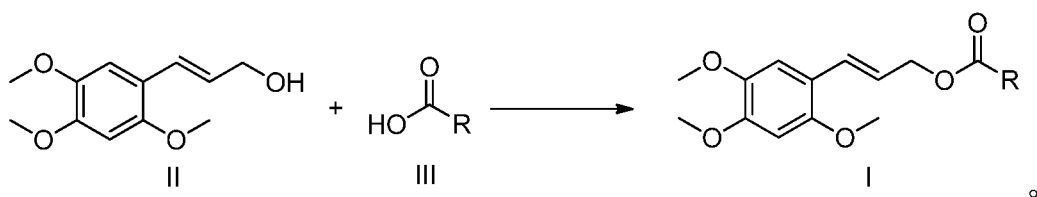
所述催化剂为吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶和4-二甲氨基吡啶(DMAP)中的一种或其中任意组合;

所述有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、乙醚、1,4-二氧六环、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮、*N,N*-二甲基乙酰胺和二甲基亚砷中一种或其中任意组合;

所述脱水剂为二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、或二异丙基碳二亚胺(DIC)。

本发明同时还提供可上述 α -细辛醇酯的另一种制备方法,方法包括:

α -细辛醇与通式III化合物在Mitsunobu反应条件下生成 α -细辛醇酯:



进一步,方法包括:将 α -细辛醇、通式III化合物、偶氮化合物、有机磷化合物按摩尔比为1~1.5:1~1.5:1~1.5:1~1.5溶于干燥的四氢呋喃中,室温反应10-48小时,乙酸乙酯/水分离,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,柱色谱分离纯化。

可选的,所述偶氮化合物为偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、偶氮二甲酰二哌啶(ADDP)、*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD)、*N,N,N',N'*-四异丙基偶氮二羧酰胺(TIPA)或4,7-二甲基-3,4,5,6,7,8-六氢-1,2,4,7-四氮杂辛因-3,8-二酮(DHTD)。

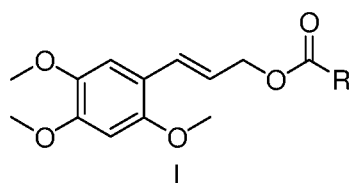
可选的,有机磷化合物为三苯基膦、三丁基膦或三甲基膦。

本发明又提供了上述化合物的立体异构或其不同立体异构化合物的混合物。

本发明同时提供可上述化合物用于制备镇静、安神、抗老年痴呆、抗惊厥、抗癫痫、抗抑郁药物的应用。

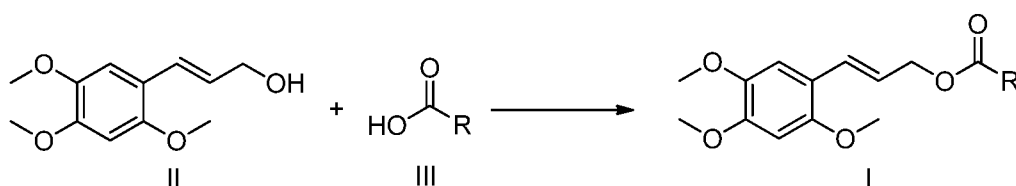
具体实施方式

本发明提供了一类 α -细辛醇酯，其结构式如通式 I 所示：



其中，通式 I 中，R 为支链或直链 C_{1-12} 烷基、烯基或炔基； C_{3-9} 的环烷基、取代环烷基或环烯基、取代环烯基；芳基，单取代或多取代芳基；杂环芳基，单取代杂环芳基或多取代杂环芳基；芳甲基，单取代芳甲基或多取代芳甲基；芳乙基，单取代或多取代芳乙基；芳乙烯基，单取代或多取代芳乙烯基；取代苯氧乙基；氨基酸基。

本发明的化合物的制备方法为：



可选的，方法（1）：通式 II 化合物与通式 III 化合物在脱水剂/催化剂的作用下得到相应的 α -细辛醇酯（通式 I 化合物）；

其中，将通式 II 化合物与通式 III、催化剂按摩尔比 1.0~2.0:1.0~2.0:0.1~1.0 依次加入含有适当有机溶剂反应容器中，待完全溶解后，再加入脱水剂（脱水剂与通式 II 化合物的摩尔比为 1~2:1），室温搅拌 5-20 小时，停止反应，乙酸乙酯/水分离，有机相用无水硫酸钠干燥，

浓缩，柱色谱分离纯化。其中，优选通式 II 化合物与通式 III、催化剂摩尔比为 1.0:1.0~1.2:0.1~0.3。

所用催化剂包含：吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶或其中任意组合，优选 4-二甲氨基吡啶作为催化剂；

所用有机溶剂包含：二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、乙醚、1,4-二氧六环、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮、*N,N*-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷或其中任意组合，优选 *N,N*-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、四氢呋喃作为溶剂；

所用脱水剂为：二环己基碳二亚胺（DCC）、1-（3-二甲氨基丙基）-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（EDCI）、二异丙基碳二亚胺（DIC），优选 EDCI 作为脱水剂；

可选的，方法（2），通式 III 化合物先生成酰氯化合物再与通式 II 化合物反应，得到相应的 α -细辛醇酯（通式 I 化合物），具体如下：在冰浴条件下，向通式 III 化合物中加入氯化亚砷，回流 2-5 小时，冷却，减压蒸馏过量的氯化亚砷，剩余物中加入四氢呋喃充分搅拌，得到通式 III 化合物的酰氯四氢呋喃溶液，在冰浴条件下，将上述通式 III 化合物的酰氯四氢呋喃溶液加入到含有和通式 II 化合物和吡啶的四氢呋喃的溶液中，搅拌 10-20 分钟，再升温回流 3-4 小时，反应完全后，冷却，过滤除去吡啶盐酸盐，滤液减压蒸除四氢呋喃，乙酸乙酯/水分离，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱色谱分离纯化。

其中，通式 III 化合物与氯化亚砷的摩尔比为 1:10 至 1:100，优选通式 III 化合物与氯化亚砷的摩尔比为 1:50。

可选的, 方法(3), 通式 II 化合物与通式 III 化合物在 Mitsunobu 反应条件下生成通式化合物 I。具体方式为:

将通式 II 化合物、通式 III 化合物、偶氮化合物、有机磷化合物按摩尔比为 $1 \sim 1.5:1 \sim 1.5:1 \sim 1.5:1 \sim 1.5$ 溶于干燥的四氢呋喃中, 室温反应 10-48 小时, 乙酸乙酯/水分离, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱色谱分离纯化, 优选通式 II 化合物、通式 III 化合物、偶氮化合物、有机磷化合物摩尔比为 $1:1 \sim 1.1:1 \sim 1.2:1 \sim 1.2$ 。

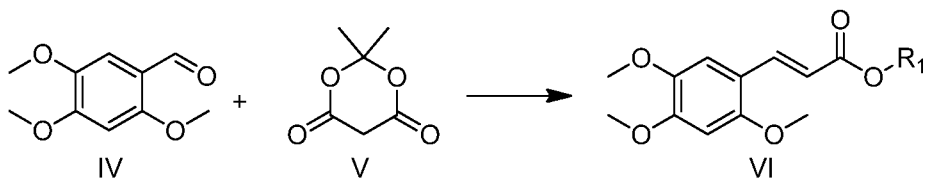
其中, 偶氮化合物包括偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD)、偶氮二甲酰二哌啶 (ADDP)、*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD)、*N,N,N',N'*-四异丙基偶氮二羧酰胺 (TIPA)、4,7-二甲基-3,4,5,6,7,8-六氢-1,2,4,7-四氮杂辛因-3,8-二酮(DHTD), 优选 DIAD、DEAD。

有机磷化合物包括三苯基膦、三丁基膦、三甲基磷, 优选三苯基膦。本发明通式 I 化合物中可以存在一个或多个不对称碳原子, 其任何立体异构或其立体异构的任何混合物均为本发明的一部分。

本发明通式 I 化合物用于镇静、安神、抗老年痴呆、抗惊厥、抗癫痫、抗抑郁的药物研究。

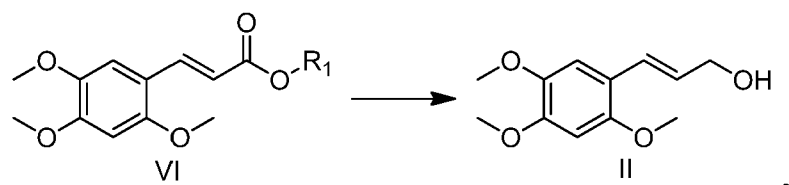
本发明中所涉及的 α -细辛醇制备方法包括:

(1) 化合物 IV 与化合物 V 在脂肪醇的存在下经催化剂催化反应得到化合物 VI:



其中 R_1 选自 C_1 - C_5 的直链或支链烷基;

(2) 还原化合物 VI 得到化合物 II:



步骤(1)是将化合物 V 与脂肪醇先在二甲苯、甲苯或苯中回流反应 3-12 小时,进一步可选 4-10 个小时,冷却至室温后,加入 2,4,5-三甲氧基苯甲醛(化合物 IV)与催化剂,再回流反应 5-24 小时,进一步可选 8-14 小时,得到化合物 VI;步骤(1)中所使用的脂肪醇为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、正戊醇和异戊醇中的一种或其中任意组合,进一步可选甲醇和乙醇;中的一种或其中任意组合脂肪醇与化合物 V 的摩尔比率在 1:1~1:10,进一步可选脂肪醇与化合物 V 的摩尔比率为 1:1~1:4;所用的催化剂为吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、哌啶和四氢吡咯中的一种或其中任意组合;催化剂与 2,4,5-三甲氧基苯甲醛的摩尔比率在 0.1:1~2:1。

步骤(2)所用还原剂为硼氢化钠、二氢双(2-甲氧乙氧基)铝酸钠、氢化铝锂或二异丁基氢化铝;还原剂与化合物 VI 的比率为 1:1~10:1;所用溶剂为四氢呋喃、1,4 二氧六环、二甲基乙二醚、甲苯、苯、二甲苯、乙醚、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷、四氯甲烷和正己烷中的一种或其中任意组合;反应温度在-78℃~25℃;反应时间在 0.5~24 小时之间。

通过以下描述将更好的理解本发明,这些实施例仅为说明,本发明的有利实施方案不限于此。

以下实施例中所用的 α -细辛醇采取以下方法合成:

2,4,5-三甲氧基肉桂酸甲酯的制备

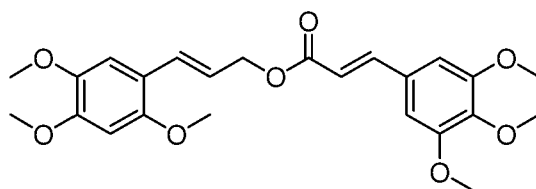
3 L 三口烧瓶,带温度计,冷凝管,分别加入麦氏酸 195.5 g (1.35 mol)、

甲醇 (50 mL)、甲苯 (750 mL), 110℃下加热回流 4 小时后, 冷却至室温, 再加入 2, 4, 5-三甲氧基苯甲醛 196.2 g (1.0 mol)、吡啶 134.5 g (1.7 mol)、哌啶 14.5 g (0.17 mol), 加热回流 18 小时, 减压浓缩后, 加入乙酸乙酯 (200 mL), 水 (200 mL), 萃取分离 3 次, 合并有机相, 减压浓缩后, 加入乙醇 (1000 mL), 放入冰箱冷藏过夜, 待沉淀析出后, 抽滤, 500mL 冰乙醇洗涤 3 次, 得淡黄色固体 166.3 g, 产率 66%。

3 L 三口烧瓶, 带恒压漏斗, 加入 LiAlH_4 28.5 g (0.75 mol) (溶解于 250 mL 四氢呋喃中), 冰浴下搅拌 20 分钟, 加入 AlCl_3 42.6 g (0.32 mol) (溶解于 150 mL 四氢呋喃中), 搅拌 30 分钟后, 0℃下, 缓慢滴加 2, 4, 5-三甲氧基肉桂酸甲酯 63.1 g (0.25 mol) (溶解于 200 mL 四氢呋喃中), 缓慢升温, 室温下搅拌 1 小时。缓慢加入水 (23 g)、10%的氢氧化钠 (23 mL)、水 (69 mL), 待沉淀析出后, 抽滤, 减压浓缩后, 加入乙酸乙酯 (50 mL), 水 (100 mL), 萃取分离 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到浅黄色固体 28.0 g, 产率 50%。

实施例 1:

3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯



250 mL 单口烧瓶, 分别加入 α -细辛醇 11.20 g (50.0 mmol)、3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 17.85 g (75.0 mmol)、DMAP 1.83 g (15.0 mmol)、二氯甲烷 (120 mL), 室温下搅拌 30 分钟后, 加入 EDCI 14.38 g (75.0 mmol), 室温下反应 6 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶

液, 调节 pH=7-8, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 17.76 g, 产率 80%。

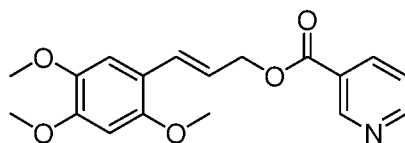
$m/z=[M+Na]$ 467.1684

^1H NMR (600 MHz, cdCl_3) δ 7.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.26 (dt, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C NMR (600 MHz, cdCl_3) δ 166.78 (s), 153.41 (s), 151.70 (s), 149.95 (s), 144.87 (s), 143.29 (s), 140.07 (s), 129.92 (s), 129.23 (s), 128.84 (s), 125.93 (s), 121.30 (s), 117.34 (s), 116.86 (s), 110.01 (s), 105.18 (s), 97.46 (s), 65.97 (s), 60.97 (s), 56.58 (s), 56.50 (s), 56.13 (s), 56.06 (s).

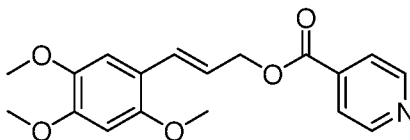
实施例 2:

烟酸 α -细辛醇酯



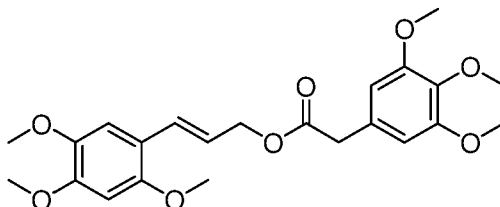
100 mL 单口烧瓶, 分别加入 α -细辛醇 1.12 g (5.0 mmol)、烟酸 0.92 g (7.5 mmol)、DMAP 0.18 g (1.5 mmol)、 N,N -二甲基甲酰胺 (20 mL), 室温下搅拌 35 分钟后, 加入 EDCI 1.44 g (7.5 mmol), 室温下反应 8 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH=7-8, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 0.82 g, 产率 50%。

实施例 3:

异烟酸 α -细辛醇酯

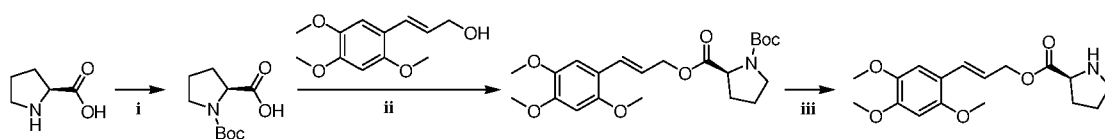
100 mL 单口烧瓶, 分别加入 α -细辛醇 0.90 g (4.0 mmol)、异烟酸 0.74 g (6.0 mmol)、DMAP 0.15 g (1.2 mmol)、三氯甲烷 (20 mL), 室温下搅拌 30 分钟后, 加入 EDCI 1.15 g (6.0 mmol), 室温下反应 6 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH=7-8, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 0.59 g, 产率 45%。

实施例 4:

3,4,5-三甲氧基苯乙酸 α -细辛醇酯

100 mL 单口烧瓶, 分别加入 α -细辛醇 1.34 g (6.0 mmol)、3,4,5-三甲氧基苯乙酸 2.03 g (9.0 mmol)、DMAP 0.22 g (1.8 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL), 室温下搅拌 30 分钟后, 加入 EDCI 1.73 g (9.0 mmol), 室温下反应 6 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH=7-8, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 1.68 g, 产率 65%。

实施例 5:

L-脯氨酸 α -细辛醇酯

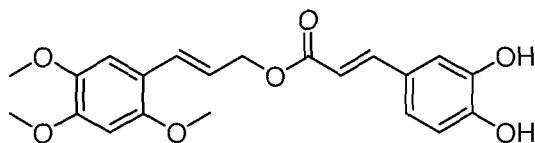
(i) 100 mL 三口烧瓶, 带温度计, 分别加入 L-脯氨酸 2.30 g, (20.0 mmol)、1,4-二氧六环 (10 mL)、2mol/L 氢氧化钠水溶液 (30 mL), 冷却至 0°C, 搅拌 10 分钟, 再滴加二碳酸二叔丁酯 6.55 g, (30.0 mmol) (60 分钟内滴完), 缓慢升温, 室温下搅拌 6 小时或过夜。反应液用 2mol/L 稀盐酸调节 pH=4, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 得白色固体 boc-L-脯氨酸 3.78 g, 产率 88%。

(ii) 100 mL 单口烧瓶, 分别加入(i)中 boc-L-脯氨酸 1.46 g(6.8 mmol)、 α -细辛醇 1.01 g (4.5 mmol)、DMAP 0.22 g (1.8 mmol)、二氯甲烷 (30 mL), 室温下搅拌 30 分钟后, 加入 EDCI 1.73 g (9.0 mmol), 室温下反应 6 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH=7-8, 乙酸乙酯萃取, 分离 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 boc-L-脯氨酸 α -细辛醇 1.10 g, 产率 58%。

(iii) 100 mL 单口烧瓶, 分别加入 (ii) 中 boc-L-脯氨酸 α -细辛醇 0.97 g (2.3 mmol)、二氯甲烷 (10 mL), 滴加三氟乙酸 (3 mL) 氮气保护下, 室温搅拌 5 小时, 减压浓缩后, 加入乙酸乙酯 (20mL), 水 (20mL), 饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL), 萃取分离 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 得到浅黄色固体 L-脯氨酸 α -细辛醇 0.69 g, 产率 93%。

实施例 6:

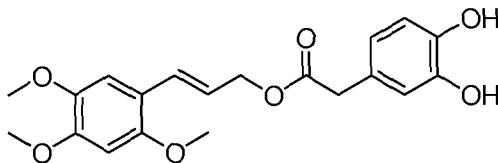
3,4, -二羟基肉桂酸 α -细辛醇酯



100 mL 单口烧瓶, 0°C 加入 α -细辛醇 1.79 g (8.0 mmol)、3,4-二羟基肉桂酸 2.16 g (12.0 mmol)、四氢呋喃 (30 mL)、三苯基磷 2.10 g (8.0 mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯 1.62 g (8.0 mmol), 室温下搅拌 36 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 1.24 g, 产率 40%。

实施例 7:

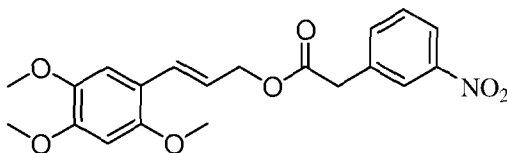
3,4-二羟基苯乙酸 α -细辛醇酯



100 mL 单口烧瓶, 0°C 加入 α -细辛醇 1.68 g (7.5 mmol)、3,4-二羟基苯乙酸 1.90 g (11.3 mmol)、四氢呋喃 (30 mL)、三苯基磷 1.97 g (7.5 mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯 1.52 g (7.5 mmol), 室温下搅拌 40 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 1.23 g, 产率 44%。

实施例 8:

3-硝基苯乙酸 α -细辛醇酯

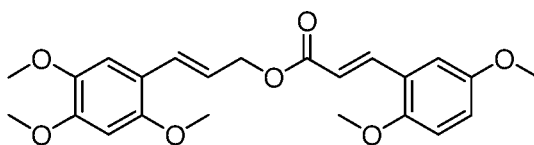


100 mL 单口烧瓶, 分别加入 α -细辛醇 1.57 g (7.0 mmol)、3-硝基苯

乙酸 1.90 g (10.5 mmol)、DMAP 0.26 g (2.1 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL), 室温下搅拌 30 分钟后, 加入 EDCI 2.01 g (10.5 mmol), 室温下反应 6 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH=7-8, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 0.81 g, 产率 30%。

实施例 9:

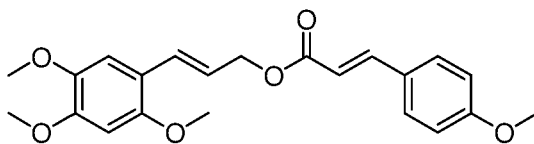
2,5-甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯



100 mL 单口烧瓶, 分别加入 α -细辛醇 0.90 g (4.0 mmol)、2,5-甲氧基肉桂酸 1.25 g (6.0 mmol)、DMAP 0.15 g (1.2 mmol)、二氯甲烷 (20 mL), 室温下搅拌 30 分钟后, 加入 EDCI 1.15 g (6.0 mmol), 室温下反应 9 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH=7-8, 用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 1.03 g, 产率 62%。

实施例 10:

对甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯

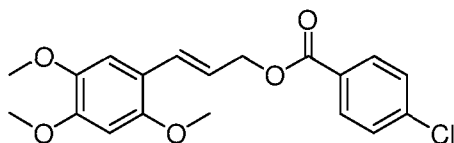


100 mL 单口烧瓶, 分别加入 α -细辛醇 0.67 g (3.0 mmol)、对甲氧基肉桂酸 0.80 g (4.5 mmol)、DMAP 0.11 g (0.9 mmol)、二氯甲烷 (20 mL), 室温下搅拌 30 分钟后, 加入 EDCI 0.86 g (4.5 mmol), 室温下反应 6 小时, TLC 监控反应, 待原料反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH=7-8,

用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 0.69 g，产率 60%。

实施例 11:

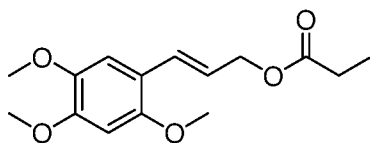
对氯苯甲酸 α -细辛醇酯



100 mL 单口烧瓶，分别加入 α -细辛醇 0.45 g (2.0 mmol)、对氯苯甲酸 0.47 g (3.0 mmol)、DMAP 0.07 g (0.6 mmol)、二氯甲烷 (20 mL)，室温下搅拌 30 分钟后，加入 EDCI 0.58 g (3.0 mmol)，室温下反应 6 小时，TLC 监控反应，待原料反应结束后，加入饱和碳酸氢钠溶液，调节 pH=7-8，用乙酸乙酯/水体系萃取、洗涤 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 0.35 g，产率 48%。

实施例 12:

丙酸 α -细辛醇酯



100 mL 单口烧瓶，加入丙酸 0.28 g (3.8 mmol)，在冰浴条件下，加入氯化亚砷 (12 mL)，回流 3 小时，冷却至室温，减压蒸馏过量的氯化亚砷，剩余物中加入四氢呋喃充分搅拌，得到丙酰氯四氢呋喃溶液；在冰浴条件下，分别加入 α -细辛醇 0.56 g (2.5 mmol)、吡啶 0.60 g (7.6 mmol)、丙酰氯四氢呋喃溶液，搅拌 15 分钟，再升温回流 3 小时，反应完全后，冷却，过滤除去吡啶盐酸盐，滤液减压蒸除四氢呋喃，乙酸乙酯/水分离，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶色谱柱分离得到黄色固体 0.44

g, 产率 65%。

3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯的活性研究

3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯用于治疗惊厥与癫痫。所使用抗癫痫药理实验采用美国国立卫生研究院(NIH)实施的抗癫痫药开发程序。包括评价抗癫痫活性的最大电惊厥实验法(MES)及考察神经毒性的旋转法(Rotarodtest)。为了进一步研究并评价药物在不同化学模型中的抗惊厥药理机制, 采用戊四唑、3-巯基丙酸等 2 种经典化学模型予以评价。

(1) 最大电惊厥实验(MES)

MES 是癫痫大发作的常用实验模型, 受试化合物若能显著对抗 MES, 则该化合物有可能开发成临床上治疗癫痫大发作有效的药物。

方法: KM 小鼠在试验前进行初步筛选, 合格后方能用于下一步实验。筛选方法如下: 实验前一天, 对实验小鼠采用 15V, 60Hz 的电刺激, 两电极夹于小鼠双耳, 通电刺激 0.45s, 出现后肢强直的小鼠属于试验备用小鼠, 用于后期实验。抗最大电惊厥实验测定方法为: 受试化合物溶解后, 灌胃给药, 分别在给药后 0.25h、0.5h、1h、2h、3h、4h 使用 0.45s, 15V, 60Hz 的耳电极刺激, 如果小鼠不出现后肢强直, 则表明该受试化合物在该剂量下具有抗惊厥活性。按照一定的给药规律, 设计出梯度浓度, 分别给予不同梯度浓度的受试化合物, 观察记录其抗惊厥活性, 最后计算出受试化合物抗最大惊厥活性的半数有效量(ED_{50})。依照下面的公式进行计算:

$$ED_{50} = \lg^{-1}[X_m - i(\sum P - 0.5)]$$

$$S_{x50} = i(\sum P - \sum P^2/n - 1)^{1/2}$$

$$ED_{50} \text{ 的 } 95\% \text{ 可信限} = \lg^{-1}(\lg ED_{50} \pm 1.96 S_{x50})$$

公式中符号的意义如下:

- X_m 最大剂量的常用对数;
- i 剂量间比例值的常用对数;
- P 每组的阳性率, 以小数表示;

n 每组的动物数;

S_{x50} $lgED_{50}$ 的标准误;

表 1. 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯的小鼠初期抗惊厥实验结果(i. g)

a

剂量 (mg/kg)	MES ^b						ED_{50} ^d
	0.25 h	0.5h	1h	2h	3h	4h	
154	1/6 ^c	0	1/6	1/6	3/6	3/6	
110	2/6	1/6	1/6	2/6	3/6	3/6	90.3
78	3/6	3/6	3/6	3/6	4/6	4/6	(63.1-128
56	3/6	4/6	4/6	5/6	5/6	5/6	.8) ^e
40	4/6	5/6	6/6	6/6	6/6	6/6	

^a 受试化合物加吐温用水溶解;

^b 在灌胃给药后 0.25h、0.5h、1h、2h、3h、4h 进行最大电惊厥实验;

^c 测试小鼠数量为 6 只;

^d ED_{50} 为半数有效量;

^e 在括号中给出的 95%置信限;

(2) 神经毒性实验 (Neurotoxicity)

方法: 实验小鼠灌胃给药, 分别在给药后 0.25h、0.5h、1h、2h 将小鼠放置在转棒式疲劳仪上, 以 16 转/分旋转。在 3 min 内试验小鼠不落下或者落下 3 次以内, 就表明该化合物在该剂量下没有神经毒性; 落下 3 次以上则认为该化合物在该剂量下有神经毒性。按照给药规律设计梯度浓度, 分别给予不同梯度剂量的受试化合物, 计算半数中毒量(TD_{50})。依照下面的公式进行

计算:

$$TD_{50} = \lg^{-1}[X_m - i(\sum P - 0.5)]$$

$$S_{x_{50}} = i(\sum P - \sum P^2/n - 1)^{1/2}$$

$$TD_{50} \text{ 的 } 95\% \text{ 可信限} = \lg^{-1}(\lg TD_{50} \pm 1.96 S_{x_{50}})$$

公式中符号的意义如下:

- X_m 最大剂量的常用对数;
 i 剂量间比例值的常用对数;
 P 每组的阳性率, 以小数表示;
 n 每组的动物数;
 $S_{x_{50}}$ $\lg TD_{50}$ 的标准误;

表 2. 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯的小鼠神经毒性实验与抗惊厥活性
 数据分析(i. g)^a

剂量 (mg/kg)	Toxicity ^b				TD_{50}^d	ED_{50}^e	PI^f
	0.25 h	0.5h	1h	2h			
750	0/4 ^c	0/4	1/4	0/4			
825	0/4	1/4	1/4	0/4	939.7	90.3	
900	2/4	2/4	2/4	1/4	(706.0-125	(63.1-128	10.
1000	3/4	3/4	2/4	2/4	0.3) ^g	.8)	4
1100	3/4	4/4	3/4	3/4			

1200 3/4 4/4 4/4 3/4

- ^a 受试化合物加吐温用水溶解；
- ^b 在灌胃给药后 0.25h、0.5h、1h、2h 进行神经毒性实验；
- ^c 测试小鼠数量为 4 只；
- ^d TD_{50} 为半数中毒量；
- ^e ED_{50} 为半数有效量；
- ^f PI 为保护指数 (TD_{50}/ED_{50})；
- ^g 在括号中给出的 95%置信限；

通过测定后的实验数据计算得出，3,4,5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯在灌胃给药下对抗最大电惊厥实验的 $ED_{50}=90.3\text{ mg/kg}$ ， $TD_{50}=939.7\text{ mg/kg}$ ，保护指数 PI 为 10.4，显示出很好的抗惊厥活性，且未显示出明显毒性。

为了推断出 3,4,5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯可能的抗惊厥机制，本研究采用戊四唑、3-巯基丙酸等化学试验模型对受试化合物(i. g: 160 mg/kg、80 mg/kg、40 mg/kg) 的初步抗惊厥活性进行了评价。

(3) 戊四唑诱发的实验性癫痫模型

方法：实验小鼠随机分成 5 组，分别为给药组(i. g: 160 mg/kg、80 mg/kg、40 mg/kg)、对照组和空白组，每组 6 只，给药组灌胃受试化合物，对照组灌胃阳性药卡马西平，空白组灌胃生理盐水，30 分钟后，给予灌胃戊四唑 200 mg/kg，受试动物单独放置于一个鼠笼中观察 60 分钟，记录下每组小鼠阵挛性发作的潜伏时间、阵挛性发作个数、强直性发作个数及死亡个数。

表 3. 3,4,5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯对抗戊四唑引起的小鼠抗惊厥活性

结果

分组	剂量	潜伏时间	阵挛性发作	强直性发作	死亡率
----	----	------	-------	-------	-----

	(mg/kg)	(s)	(%)	(%)	(%)
3, 4, 5-	160	370.0 ± 84.8*	50	33.3	16.7
三甲氧	80	253.6 ± 58.2*	83.3	33.3	66.7
基肉桂					
酸 α-细	40	205.6 ± 40.5*	100	50	100
辛醇酯					
卡马西		476.8			
平	83	± 100.5**	100	33.3	50
生理盐					
水	---	194.5 ± 19.8	100	100	100

**与生理盐水组比较 $p < 0.01$; *与生理盐水组比较 $p < 0.05$

在对抗戊四唑化学药物诱导的惊厥模型试验中，与生理盐水组相比，试验剂量下（160 mg/kg、80 mg/kg、40 mg/kg）的 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α-细辛醇酯均能显著延长小鼠阵挛性发作的时间（ $p < 0.05$ ），且能抑制小鼠强直性发作，降低小鼠死亡率；与卡马西平相比，同等剂量下 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α-细辛醇酯对试验小鼠抑制强直性发作和减少死亡率效果相当。戊四唑是通过抑制 γ-氨基丁酸（GABA）神经递质引起惊厥，GABA 是存在于大脑中的主要抑制性神经递质，与癫痫有着密不可分的关系。根据表 3，3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α-细辛醇酯可能是通过增加 GABA 神经递质，来抑制或减少戊四唑诱导的小鼠发生惊厥。

（4）3-巯基丙酸诱发的实验性癫痫模型

方法：实验小鼠随机分成 5 组，分别为给药组（i. g: 160 mg/kg、80 mg/kg、

40 mg/kg)、对照组和空白组, 每组 6 只, 给药组灌胃受试化合物, 对照组灌胃阳性药卡马西平, 空白组灌胃生理盐水, 30 分钟后, 给予灌胃 3-巯基丙酸 60 mg/kg, 受试动物单独放置于一个鼠笼中观察 60 分钟, 记录下每组小鼠阵挛性发作的潜伏时间、阵挛性发作个数、强直性发作个数及死亡个数。

表 4. 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯对抗 3-巯基丙酸引起的小鼠抗惊厥活性结果

分组	剂量 (mg/kg)	潜伏时间 (s)	阵挛性发作 (%)	强直性发作 (%)	死亡率 (%)
3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯	160	241.5 $\pm 80.4^*$	50	33.3	33.3
80	80	192.8 $\pm 85.1^*$	83.3	33.3	33.3
40	40	185.3 ± 39.8	100	50	50
卡马西平	83	277.2 $\pm 93.1^*$	100	33.3	33.3
生理盐水	---	176.5 ± 16.7	100	100	100

*与生理盐水组比较 $p < 0.05$

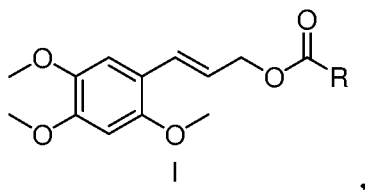
在对抗 3-巯基丙酸化学药物诱导的惊厥模型试验中, 与生理盐水组相比, 160 mg/kg、80 mg/kg 的 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯均能显著延长小鼠阵挛性发作的时间 ($p < 0.05$), 且能抑制小鼠阵挛性发作和强直性发作, 降低小鼠死亡率; 与卡马西平相比, 160 mg/kg、80 mg/kg 的 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯对试验小鼠抑制强直性发作和减少死亡率效果相当。3-巯基丙酸是 GABA 合成酶谷氨酸脱羧酶竞争性抑制剂, 会抑制 GABA 的合成导致 GABA 脑内水平减少。3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯能适度对抗 3-

巯基丙酸诱导的惊厥，说明 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 α -细辛醇酯可能活化 GABA 合成酶谷氨酸脱羧酶或抑制脑内 GABA。

5

权利要求书

1、 α -细辛醇酯，其特征在于，其结构通式如式 I 所示：

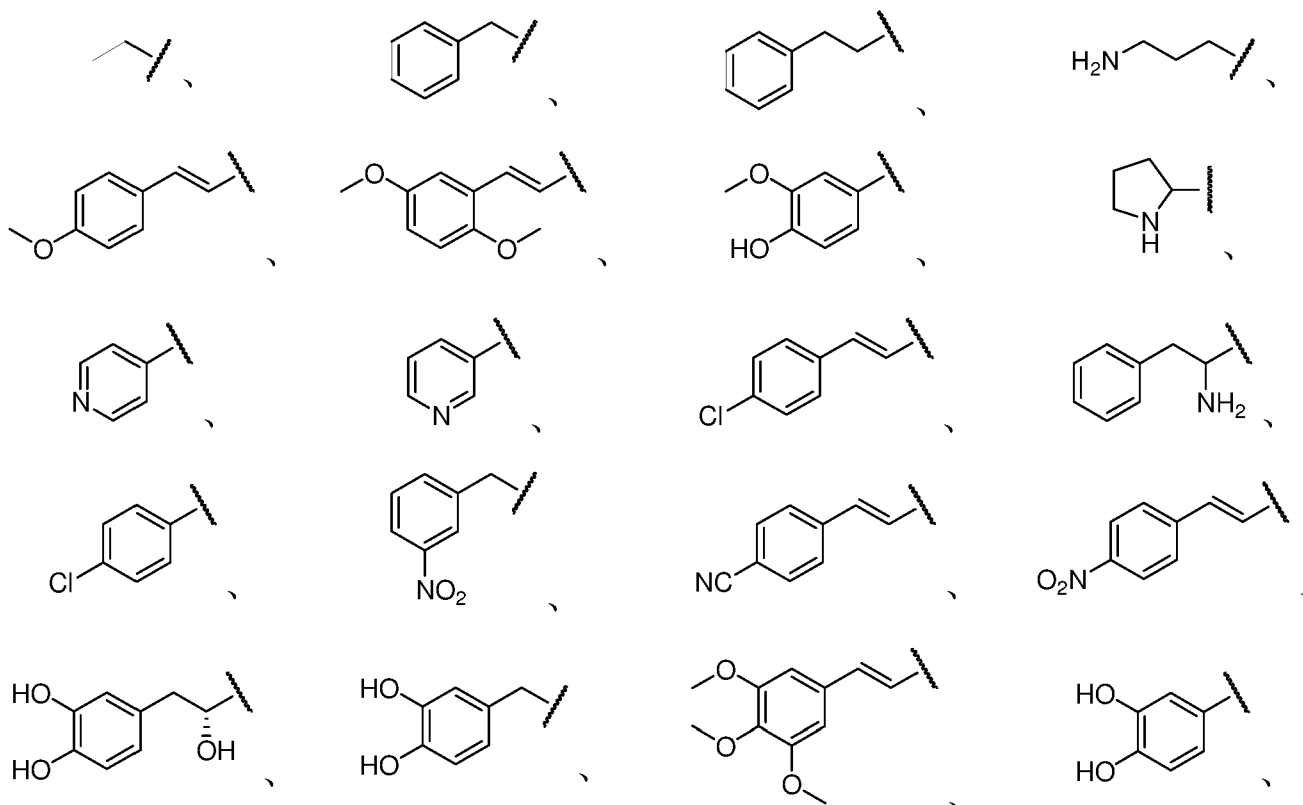


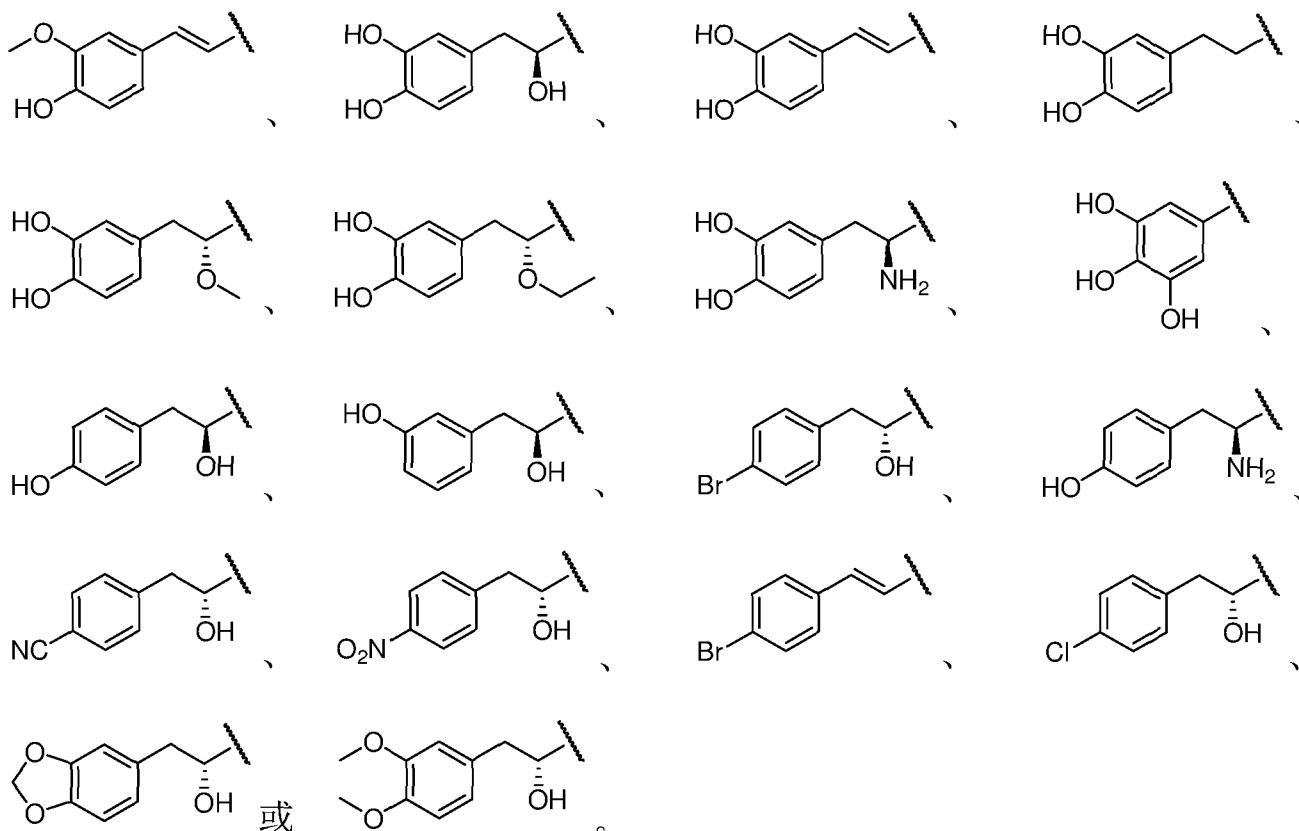
其中：

R 为支链或直链 C_{1-12} 烷基、烯基或炔基； C_{3-9} 的环烷基、取代环烷基； C_{3-9} 10 的环烯基、取代环烯基；芳基、单取代芳基或多取代芳基；杂环芳基、单取代杂环芳基或多取代杂环芳基；氨基酸基。

2、如权利要求 1 所述的 α -细辛醇酯，其特征在于，所述的 R 为芳甲基、单取代芳甲基或多取代芳甲基；芳乙基、单取代或多取代芳乙基；芳乙烯基、单取代或多取代芳乙烯基；取代苯氧乙基。

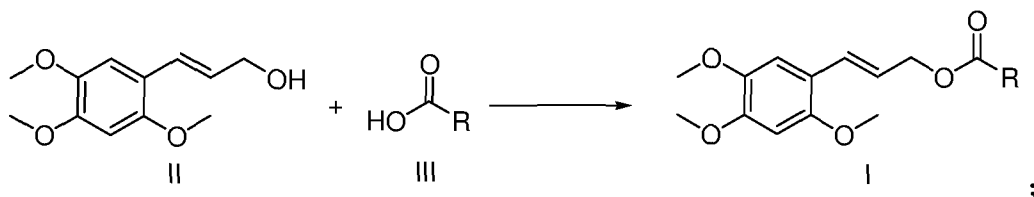
15 3、如权利要求 1 所述的 α -细辛醇酯，其特征在于，所述的 R 为：





5

4、如权利要求 1 所述 α -细辛醇的制备方法，其特征在于，方法包括：
 将通式 II 化合物与通式 III 化合物、催化剂按摩尔比
 1.0~2.0:1.0~2.0:0.1~1.0 依次加入含有适当有机溶剂反应容器中，待完全溶
 解后，再加入脱水剂，脱水剂与通式 II 化合物的摩尔比为 1~2:1，室温搅拌
 10 5-20 小时，停止反应，乙酸乙酯/水分离，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，
 柱色谱分离纯化；



所述催化剂为吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,6-二叔丁
 基-4-甲基吡啶和 4-二甲氨基吡啶中的一种或其中任意组合；

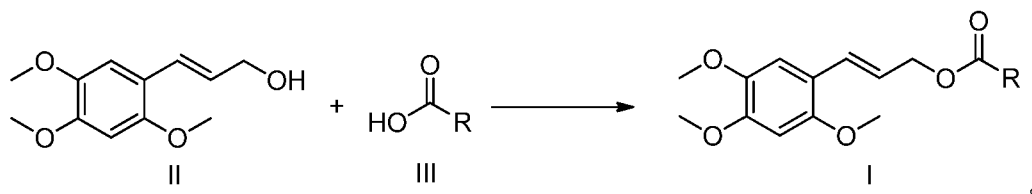
15 所述有机溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、

- 5 甲基叔丁基醚、乙醚、1,4-二氧六环、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮、*N,N*-二甲基乙酰胺和二甲基亚砷中一种或其中任意组合；

所述脱水剂为二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、或二异丙基碳二亚胺。

- 5、权利要求1所述 α -细辛醇酯的制备方法，其特征在于，方法包括：

- 10 α -细辛醇与通式 III 化合物在 Mitsunobu 反应条件下生成 α -细辛醇酯：



- 6、如权利要求5所述的制备方法，其特征在于，方法包括：将 α -细辛醇、通式化合物、偶氮化合物、有机磷化合物按摩尔比为 1~1.5:1~1.5:1~1.5:1~1.5 溶于干燥的四氢呋喃中，室温反应 10-48 小时，乙酸乙酯/水分
- 15 离，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱色谱分离纯化。

7、如权利要求6所述的制备方法，其特征在于，所述偶氮化合物为偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、偶氮二甲酰二哌啶、*N,N,N',N'*-四甲基偶氮二羧酰胺、*N,N,N',N'*-四异丙基偶氮二羧酰胺或 4,7-二甲基-3,4,5,6,7,8-六氢-1,2,4,7-四氮杂辛因-3,8-二酮。

- 20 8、如权利要求6的制备方法，其特征在于，所述有机磷化合物为三苯基膦、三丁基膦或三甲基膦。

9、权利要求1所述化合物的立体异构或其不同立体异构化合物的混合物。

10、权利要求1或10所述化合物用于制备镇静、安神、抗老年痴呆、抗惊厥、抗癫痫、抗抑郁药物的应用。