

文章编号: 1674-5566(2012)02-0304-06

## 海因类化合物的合成和生物活性

张群利<sup>1,2</sup>, 崔琳琳<sup>3</sup>, 郭靖<sup>4</sup>, 关凤英<sup>5</sup>, 王恩思<sup>1,4</sup>

(1. 吉林大学 生命科学学院, 吉林 长春 130021; 2. 东北林业大学 包装工程系, 黑龙江 哈尔滨 150040; 3. 哈尔滨商业大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076; 4. 吉林大学 药学院, 吉林 长春 130021; 5. 吉林大学 药理学系, 吉林 长春 130021)

**摘要:** 海因类化合物是指含有各种取代基的五元杂环化合物, 其衍生物可作为合成医药产品、杀虫剂、杀菌消毒剂及感光材料的重要中间体, 开发海因类化合物具有重要意义。以 3-溴苯乙酸为原料, 7-溴-2-四氢萘酮为中间体, 采用 Ullman 反应, Suzuki 反应, Bucherer-Begs 反应为关键步骤合成海因类化合物, 关键中间体及目标分子的结构经核磁共振氢谱、碳谱得到确认。将目标化合物灌胃给药后, 采用氨水引咳法以超声雾化器喷雾氨水刺激小鼠呼吸道, 记录致咳潜伏期和 2 min 内咳嗽次数, 动物试验结果表明, 目标化合物能减少雾化氨水致小鼠咳嗽的次数, 并延长咳嗽的潜伏期, 对小鼠氨水引发的咳嗽有显著的镇咳作用, 为海因类化合物的应用开发奠定基础。

**研究亮点:** 以 3-溴苯乙酸为原料, 7-溴-2-四氢萘酮为中间体, 采用 Ullman 反应, Suzuki 反应, Bucherer-Begs 反应为关键步骤合成海因类化合物, 关键中间体及目标分子的结构经核磁共振氢谱、碳谱得到确认, 动物试验结果表明, 目标化合物对小鼠氨水引发的咳嗽有显著的镇咳作用。

**关键词:** 海因; 合成; 生物活性

**中图分类号:** O 656.4; O 657.61

**文献标志码:** A

海因类化合物是指含有各种取代基的五元杂环化合物, 又称为乙内酰脲类化合物, 其衍生物可作为合成医药产品, 杀虫剂及感光材料的重要中间体, 开发海因类化合物具有重要意义。海因类化合物的药理作用主要表现在抗菌<sup>[1-5]</sup>、消炎<sup>[6]</sup>、止咳平喘<sup>[7]</sup>、降低血糖<sup>[8-9]</sup>、钠离子通道阻滞剂<sup>[10]</sup>、抑制尿毒症毒素的产生<sup>[11]</sup>等。由于其结构中存在多官能团以及有较大的反应活性, 各种不同取代的海因及其衍生物有着广泛的应用, 在治疗糖尿病、肾病乃至免疫性疾病和血液病方面都有很好的应用前景, 而且作为一种广谱的杀菌消毒剂, 海因类化合物的市场前景也非常广阔, 广泛应用在水产养殖、病虫害防治、卫生设备防污消毒处理、农作物霉病防治、蔬果保鲜、工业品及生活用品防霉防腐等领域。最近, 我们报道了几个化合物的合成<sup>[12-17]</sup>, 为进一步研究结构与活性关系, 本文以 3-溴苯乙酸为原料, 7-溴-2-四

氢萘酮为中间体, 采用 Ullman 反应, Suzuki 反应, Bucherer-Begs 反应为关键步骤合成海因类化合物。动物试验结果表明, 目标化合物对小鼠氨水引发的咳嗽有显著的镇咳作用, 为海因类化合物的应用开发奠定基础。合成路线见图 1~3。

### 1 材料与方 法

#### 1.1 实验材料和仪器

熔点采用 XT4 显微熔点测定仪, 北京电子光学设备厂; <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 采用 UNITY-400 型核磁共振仪测定 (Varian 公司), TMS 为内标; CW-98 型超声雾化器, 鞍山市钢都医疗器械厂。

合成试剂和溶剂为国产分析纯; 柱色谱用硅胶 G(200~300 目), 青岛海洋化工厂分厂生产; 阳性对照药咳必清 (枸橼酸喷托维林片), 天津力生制药股份有限公司, 批号: 1 001 006; 清洁级 ICR 小鼠, 体重 18~22 g, 雌雄各半, 取自吉林大

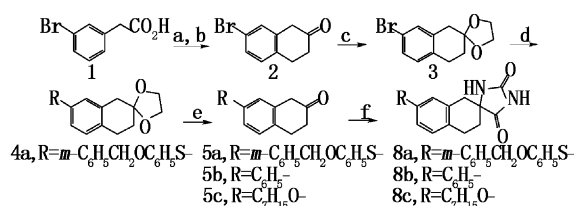
收稿日期: 2011-10-20 修回日期: 2011-12-08

基金项目: 长春吉大科技股份有限公司基金项目(200803010)

作者简介: 张群利(1978—), 男, 博士研究生, 研究方向为微生物与生化药学。E-mail: zhangqunli@126.com

通讯作者: 王恩思, E-mail: wangss@jlu.edu.cn

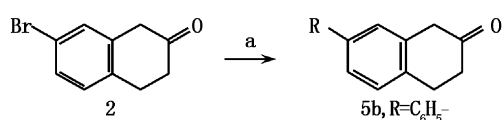
学白求恩医学院实验动物中心,合格证号:SCXK(吉)2007—0003。



a. 氯化亚砷, 1,2-二氯乙烷, 回流; b. 三氯化铝, 乙烯 (气体), 二氯甲烷, 0°C; c. 乙二醇, 对甲苯磺酸, 环己烷, 回流; d. 间苯甲氧基苯磺酰, 碳酸钾, 吡啶, N<sub>2</sub> 保护, 氧化亚铜, 回流; e. 对甲苯磺酸, 丙酮, 室温; f. 氰化钾, 碳酸铵, 回流。

图 1 海因化合物的合成路线 1

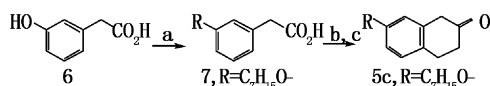
Fig. 1 Synthetic route 1 of hydantoin compounds



a. 苯硼酸, 醋酸钨, 三环己基磷, 三水磷酸钾, 甲苯, N<sub>2</sub> 保护, 回流。

图 2 海因化合物的合成路线 2

Fig. 2 Synthetic route 2 of hydantoin compounds



a. 正溴庚烷, 碳酸钾, 乙醇, 回流; b. 氯化亚砷, 1,2-二氯乙烷, 回流; c. 三氯化铝, 乙烯, 二氯甲烷, 0°C。

图 3 海因化合物的合成路线 3

Fig. 3 Synthetic route 3 of hydantoin compounds

## 1.2 合成

### 1.2.1 2-(1,3-二氧戊环)-7-[3-(苯甲氧基)苯硫基]-1,2,3,4-四氢-萘的合成(4a)

化合物 2 和化合物 3 的合成依照我们已报道的文献[16]。化合物 2: 熔点 72 ~ 74 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.33 (d, 1H, J = 8.0 Hz, -ArH), 7.28 (s, 1H, -ArH), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz, -ArH), 3.56 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.02 (t, 2H, J = 8.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.54 (t, 2H, J = 8.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 209.0, 135.5, 135.4, 130.8, 129.7, 129.1, 120.7, 44.4, 37.7, 27.7; 化合物 3: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz, -ArH), 7.19 (s, 1H, -ArH), 6.99 (d, 1H, J =

8.0 Hz, -ArH), 4.00 ~ 4.03 (m, 4H, 2 × -CH<sub>2</sub>-), 2.95 (t, 2H, J = 8.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.90 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.95 (t, 2H, J = 8.0 Hz, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 136.7, 134.2, 131.7, 130.0, 128.9, 119.3, 107.6, 64.4, 38.8, 31.5, 27.4。

取化合物 3 14.2 g (52.8 mmol), 3-苯甲氧基苯硫酰 10 g (46.3 mmol), 碳酸钾 23 g (166.7 mmol), 氧化亚铜 16 g (111.9 mmol), DMF 150 mL, 在氮气保护下加热回流反应 24 h, 冷却, 加二氯甲烷 500 mL, 过滤, 滤液旋干, 硅胶柱层析[展开剂: V(乙酸乙酯): V(石油醚) = 1:5], 得淡黄色油状化合物 4a 14 g, 产率 75%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.30 ~ 7.40 (m, 5H, 5 × -ArH), 7.13 ~ 7.19 (m, 3H, 3 × -ArH), 7.08 (d, 1H, J = 7.6 Hz, -ArH), 6.87 ~ 6.90 (m, 2H, 2 × -ArH), 6.79 ~ 6.81 (m, 1H, -ArH), 5.00 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 4.03 (t, 4H, J = 1.2 Hz, 2 × -CH<sub>2</sub>-), 2.93 ~ 2.99 (m, 4H, 2 × -CH<sub>2</sub>-), 1.93 ~ 1.98 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158.9, 138.2, 136.5, 135.6, 135.0, 132.9, 130.9, 129.9, 129.6, 129.2, 128.2, 127.6, 127.2, 121.8, 115.6, 112.7, 107.6, 69.6, 64.2, 38.7, 31.4, 27.5。

### 1.2.2 7-[3-(苯甲氧基)苯硫基]-2-四氢萘的合成(5a)

取化合物 4a 14 g (34.6 mmol), 对甲苯磺酸 4.4 g (23.2 mmol), 丙酮 200 mL, 室温搅拌反应 1 h, 丙酮旋干, 加饱和碳酸钠溶液 100 mL, 二氯甲烷萃取, 有机层无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂硅胶柱层析[展开剂: V(乙酸乙酯): V(石油醚) = 1:10], 得淡黄色固体化合物 5a 8 g, 产率 64%; 熔点 186 ~ 189 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.33 ~ 7.40 (m, 5H, 5 × -ArH), 7.16 ~ 7.26 (m, 4H, 4 × -ArH), 6.90 ~ 6.92 (m, 2H, 2 × -ArH), 6.84 ~ 6.85 (m, 1H, -ArH), 5.01 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.53 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.05 (t, 2H, J = 6.8 Hz, -CH<sub>2</sub>-), 2.56 (t, 2H, J = 6.8 Hz, -CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 209.5, 159.0, 137.4, 136.4, 136.0, 134.4, 133.0, 131.3, 130.2, 129.8, 128.4, 127.8, 127.3, 122.6, 116.4, 113.2, 69.8, 44.6, 37.7, 27.8。

### 1.2.3 7-苯基-2-四氢萘酮的合成(5b)

取化合物 26 g(26.8 mmol),取苯硼酸 4.8 g(39.3 mmol),甲苯 120 mL,在氮气保护下加入醋酸钨 0.12 g(0.5 mmol),三环己基磷 0.48 g(1.7 mmol),三水磷酸钾 19.2 g(72.2 mmol),水 25 mL,加热回流反应 3 h,冷却,过滤,加水 100 mL,乙酸乙酯萃取,无水硫酸镁干燥,旋干溶剂,硅胶柱层析[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:8$ ],得淡黄色固体化合物 5b 5.6 g,产率 93%;熔点 85 ~ 88 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.57(d, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $2 \times$ -ArH), 7.44(t, 3H,  $J=7.6$  Hz,  $3 \times$ -ArH), 7.35 ~ 7.37(m, 2H,  $2 \times$ ArH), 7.31(d, 1H,  $J=7.6$  Hz, -ArH), 3.66(s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.12(t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.60(t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 210.4, 140.5, 139.9, 135.6, 133.6, 128.7, 27.9, 27.2, 26.9, 26.8, 25.5, 45.0, 38.1, 27.9。

### 1.2.4 3-正庚氧基-苯乙酸的合成(7)

取间羟基苯乙酸 5 g(32.9 mmol),乙醇 100 mL,正溴庚烷 11.7 g(65.8 mmol),碳酸钾 9.0 g(65.8 mmol),加热回流反应 3 h,冷却,乙醇蒸除,加水 200 mL,乙酸乙酯萃取,水层用浓盐酸调 pH=2,乙酸乙酯萃取,将有机相合并,无水硫酸镁干燥,旋干溶剂,硅胶柱层析[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$ ],得油状化合物 7 5.5 g,产率 67%;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 12.2(s, 1H,  $-\text{COOH}$ ), 7.19(t, 1H,  $J=8.0$  Hz, -ArH), 6.78 ~ 6.81(m, 3H,  $3 \times$ -ArH), 3.92(t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O}$ ), 3.51(s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.67 ~ 1.71(m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.28 ~ 1.42(m, 8H,  $4 \times$ - $\text{CH}_2-$ ), 0.87(t, 3H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO)  $\delta$ : 172.5, 158.6, 136.4, 129.2, 121.4, 115.6, 112.4, 67.3, 31.2, 28.7, 28.4, 25.5, 22.0, 13.9。

### 1.2.5 7-正庚氧基-2-四氢萘酮的合成(5c)

取化合物 720 g(80.0 mmol),1,2-二氯乙烷 240 mL,二氯亚砷 21 mL(296 mmol),加热回流 4 h,旋干溶剂,加入 100 mL 二氯甲烷,将溶液滴加到 28 g(209 mmol)无水三氯化铝 300 mL 二氯甲烷的混合溶液中,在  $<0^\circ\text{C}$  下通乙烯气体,3 h 后将混合溶液倾入 200 mL 冰水中,二氯甲烷萃取,

然后有机相依次用 1 mol/L HCl,饱和碳酸钠溶液清洗,无水硫酸镁干燥,旋干,柱层析[展开剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:5$ ]得白色固体 5c 10 g,产率 48%;熔点 80 ~ 82 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.12(d, 1H,  $J=8.4$  Hz, -ArH), 6.75(dd, 1H,  $J=8.4$  Hz,  $J=2.4$  Hz, -ArH), 6.66(d, 1H,  $J=2.0$  Hz, -ArH), 3.93(t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{-O}$ ), 3.54(s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.99(t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.54(t, 2H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.73 ~ 1.78(m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.37 ~ 1.46(m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.31 ~ 1.36(m, 6H,  $3 \times$ - $\text{CH}_2-$ ), 0.89(3H,  $J=6.8$  Hz,  $-\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 210.4, 157.9, 134.3, 128.3, 113.9, 112.7, 67.9, 45.0, 38.4, 31.6, 29.1, 28.9, 27.3, 25.8, 22.5, 13.9。

### 1.2.6 3',4'-二氢-7'-[3-(苯甲氧基)苯硫基]-螺[咪唑啉-4,2'(1'H)-萘]-2,5-二酮的合成(8a)

取化合物 5a 10 g(27.8 mmol),氰化钾 2.25 g(34.6 mmol),碳酸铵 25 g(260.4 mmol),水 50 mL,乙醇 150 mL,加热回流反应 2 h,乙醇蒸除,过滤,滤饼水洗至中性,干燥得白色固体化合物 8a 8 g,产率 67%;熔点 373 ~ 376 °C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 10.3(s, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 8.22(s, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 7.41 ~ 7.30(m, 5H,  $5 \times$ -ArH), 7.24(t, 1H,  $J=7.6$  Hz, -ArH), 7.13 ~ 7.18(m, 3H,  $3 \times$ -ArH), 6.89 ~ 6.91(m, 1H, -ArH), 6.83(s, 1H, -ArH), 6.80(t, 1H,  $J=8.4$  Hz, -ArH), 5.07(s, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 3.08(d, 1H,  $J=17.2$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 2.89 ~ 3.07(m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.76(d, 1H,  $J=17.2$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 1.92 ~ 1.98(m, 1H,  $-\text{CH}-$ ), 1.80 ~ 1.84(m, 1H,  $-\text{CH}-$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO)  $\delta$ : 178.2, 158.8, 156.5, 137.6, 136.7, 135.4, 134.4, 132.9, 130.2, 130.1, 129.9, 128.4, 127.8, 127.7, 121.4, 115.4, 113.0, 69.2, 60.2, 36.6, 29.8, 24.5。

按照相同的方法合成目标化合物 8b 和 8c。

## 1.3 生物实验

目标化合物 8a ~ 8c 分别以 1% 羧甲基纤维素钠水溶成混悬液,浓度分别为 1.5 mg/mL、0.5 mg/mL。将小鼠分成 4 组分别为对照组、阳性对照组、低、高剂量实验组,称重,编号做好标记。

对照组每只给生理盐水 0.2 mL, 8a ~ 8c 受试物组剂量分别为 30 mg/(kg · d) (高剂量组)、10 mg/(kg · d) (低剂量组); 阳性对照组 (咳必清) 为 10 g/(kg · d)。给药途径均为灌胃给药。各组动物连续给药 5 d, 每日给药 2 次, 于第 5 日给药 1 h 后, 接受浓氨水刺激, 采用氨水引咳法以超声雾化器喷雾氨水 (28% NH<sub>4</sub>OH) 5 秒刺激小鼠呼吸道, 记录致咳潜伏期 (s) (从刺激开始至出现咳嗽的时间) 和 2 min 内咳嗽次数。采用 SPSS 11.5 统计软件处理数据, 数据以  $\bar{X} \pm S$  表示, 咳嗽潜伏期及咳嗽次数的组间比较采用单因素方差分析。

## 2 结果和讨论

### 2.1 目标化合物的合成

在 4a 的合成过程中, 反应物 3-苯甲氧基苯硫酚可由间氨基苯磺酸重氮化反应后去氨基还

原成间羟基苯磺酸, 然后与苄基溴醚化制得间苯甲氧基苯磺酸, 再与氯化亚砷反应制得间苯甲氧基苯磺酰氯后还原制得。

在关键中间体 5a 的合成过程中, 当 R 为苯甲氧基苯硫基成醚反应时, 需在碱性条件下进行, 所用的碱一般为 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 NaOH。在此条件下, 2-四氢萘酮极易形成烯醇式, 为此, 2-四氢萘酮需将羰基保护后进行成醚反应, 然后再脱保护基得目标产物。

在 5b 的合成过程中, 因 Suzuki 较温和的反应条件, 故可由化合物 2 的直接芳基化获得 5b。

在 5c 的合成过程中, 较方便的方法是先采用 3-羟基苯乙酸的醚化, 继之以烯酰化和环化反应形成 2-四氢萘酮 5c。

### 2.2 目标化合物的光谱数据

目标化合物 8b 和 8c 的光谱数据见表 1。

表 1 目标化合物的光谱数据  
Tab. 1 Spectral data of the target compounds

化合物	熔点/℃	产率/%	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO)	<sup>13</sup> C NMR(100 MHz, DMSO)
8b	326 ~ 328	70	δ: 10.72 (s, 1H, -NH-), 8.34 (s, 1H, -NH-), 7.62 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2 × -ArH), 7.40 ~ 7.46 (m, 4H, 4 × -ArH), 7.34 (t, 1H, J = 8.0 Hz, -ArH), 7.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz, -ArH), 3.18 (d, 1H, J = 20.0 Hz, -CH-), 2.93 ~ 2.94 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.86 (d, 1H, J = 16.0 Hz, -CH-), 1.98 ~ 2.02 (m, 1H, -CH-), 1.83 ~ 1.86 (m, 1H, -CH-)	δ: 178.1, 156.8, 140.0, 137.9, 134.2, 133.2, 129.1, 128.8, 127.1, 126.4, 124.4, 60.7, 38.8, 30.0, 24.4
8c	316 ~ 318	46	δ: 10.69 (s, 1H, -NH-), 8.28 (s, 1H, -NH-), 7.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz, -ArH), 6.71 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, -ArH), 6.65 (s, 1H, -ArH), 3.89 (t, 2H, J = 6.4 Hz, -CH <sub>2</sub> -O), 3.06 (d, 1H, J = 16.8 Hz, -CH-), 2.81 ~ 2.84 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.71 (d, 1H, J = 16.8 Hz, -CH-), 1.86 ~ 1.92 (m, 1H, -CH-), 1.76 ~ 1.79 (m, 1H, -CH-), 1.64 ~ 1.70 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 1.27 ~ 1.38 (m, 8H, 4 × -CH <sub>2</sub> -), 0.86 (t, 3H, J = 6.8 Hz, -CH <sub>3</sub> )	δ: 178.2, 156.8, 156.3, 133.6, 129.4, 126.6, 114.1, 112.8, 67.3, 60.7, 37.1, 31.2, 30.3, 28.7, 28.4, 25.5, 23.8, 22.0, 13.9

### 2.3 目标化合物的生物活性

所得数据采用 SPSS 11.5 统计软件进行处理, 目标化合物 8a、8b 高、低剂量组小鼠的咳嗽潜伏期显著长于空白对照组 ( $P < 0.01$ ), 目标化合物 8a、8b 高、低剂量组小鼠 2 min 内的咳嗽次数显著低于空白对照组 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。实验数据表明: 海因类化合物 8c 无明显镇咳作用,

化合物 8a、8b 能减少雾化氨水致小鼠咳嗽的次数, 并延长咳嗽的潜伏期, 显示出良好的镇咳作用, 见表 2。通过研究小鼠氨水引咳实验对海因类化合物进行药理活性筛选, 得到具有良好的镇咳作用的目标化合物 8a、8b, 为临床治疗止咳平喘及慢性肺部疾病提供了药理学依据。

表 2 目标化合物的生物活性  
 Tab.2 Biological activities of the target compounds ( $\bar{X} \pm S$ , n = 10)

组别	剂量/(mg/kg)	咳嗽潜伏期/s	咳嗽次数 / 2 min	咳嗽次数降低/%
空白对照组	0.2 mL	35.4 ± 5.64	16.0 ± 5.77	
8a	30 mg/kg	69.6 ± 14.28**	8.5 ± 2.69**	46.9
8a	10 mg/kg	62.3 ± 10.14**	10.4 ± 2.60*	35.0
8b	30 mg/kg	79.6 ± 15.85**	7.3 ± 2.10**	54.4
8b	10 mg/kg	63.0 ± 12.41**	10.4 ± 2.82*	35.0
8c	30 mg/kg	37.2 ± 7.26	11.8 ± 5.53	26.3
8c	10 mg/kg	35.0 ± 6.43	14.2 ± 5.78	11.3
喷托维林	10 g/kg	66.3 ± 13.13**	10.6 ± 2.37*	33.8

注:\*\*  $P < 0.01$ ; \*  $P < 0.05$  对比于空白对照组。

### 参考文献:

- [1] 刘继敏,赵勇. 溴氯海因杀灭微生物效果与稳定性的试验观察[J]. 中国消毒学杂志, 2001, 18 (4) : 218 - 222.
- [2] 陈强,李清禄. 复方溴氯海因消毒剂的性能[J]. 福建农林大学学报:自然科学版, 2003, 32 (2) : 225 - 229.
- [3] 陈荣凤,薛广波,顾春英,等. 二溴二甲基乙内酰脲的消毒杀菌作用[J]. 疾病控制杂志, 2001, 5 (1) : 15 - 17.
- [4] 张胜利,许祖勋,黄锦霞,等. N, N-二卤代二甲基乙内酰脲的合成及杀菌性能研究[J]. 湖北大学学报:自然科学版, 2002, 24(1) : 63 - 65.
- [5] 李清禄,林新华. 复方二氯海因消毒剂的制备与性能[J]. 福建医科大学学报, 2001, 35 (2) : 176 - 179, 183.
- [6] LAUNAY M, MALMAISON R, POTIN D, et al. Hydantoin compounds useful as anti-inflammatory agents; US, US2002/0143035A1[P]. 2002 - 10 - 03.
- [7] 王永生,李桂英. 1-甲基海因在制备止咳平喘去痰的药物中的应用; 中国, 200510017262[P]. 2007 - 10 - 10.
- [8] KURONO M, UNNO R, KIMURA H, et al. Hydantoin derivatives for treating complications of diabetes and circulatory diseases; US, 5164391[P]. 1992 - 12 - 17.
- [9] GOODNOW JR, KANG L. Hydantoin-containing glucokinase activators; US, US2003/0225286A1[P]. 2003 - 12 - 04.
- [10] SUN Q, KYLE D J. Aryl substituted hydantoin compounds and their use as sodium channel blockers; US, US2004/0097569A1[P]. 2004 - 05 - 20.
- [11] IENAGA K, MIKAMI H. Hydantoin or imidazolidinetrione derivatives for the prevention or treatment of renal failure; JP, EP0412940[P]. 1997 - 01 - 15.
- [12] 梁铁,路海滨,徐志炳,等. 新型免疫抑制剂 FTY-720 的合成[J]. 吉林大学学报:理学版, 2008, 46(1), 139 - 142.
- [13] 徐志炳,路海滨,梁涌涛,等. 2-乙酰氨基-2-[2-(4-正辛基苯基)乙基]丙二酸二乙酯的环合反应[J]. 吉林大学学报:理学版, 2008, 46(2) : 351 - 354.
- [14] 王恩思,梁铁,路海滨,等. 氨基甲醇衍生物及其盐类化合物及其合成方法和其药物用途; 中国, CN101768086A[P]. 2010 - 07 - 07.
- [15] 崔琳琳,张群利,米浩宇,等. 7-取代-2-氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘甲酸的合成[J]. 吉林大学学报:理学版, 2010, 48(5) : 860 - 864.
- [16] MI H Y, CUI L L, ZHANG Q L, et al. Synthesis and Immunosuppressive Activity of New Amino Alcohol Derivatives (I)[J]. Chemical Research In Chinese Universities, 2011, 27(4) : 614 - 618.
- [17] CUI L L, MI H Y, ZHANG Q L, et al. Synthesis and Immunosuppressive Activity of New Amino Alcohol Derivatives (II)[J]. Chemical Research In Chinese Universities, 2011, 27(5) : 808 - 812.

## Synthesis and bioactivity of hydantoin compounds

ZHANG Qun-li<sup>1,2</sup>, CUI Lin-lin<sup>3</sup>, GUO Jing<sup>4</sup>, GUAN Feng-ying<sup>5</sup>, WANG En-si<sup>1,4</sup>

(1. *College of Life Science, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China*; 2. *Department of Packaging Engineering, Northeast Forestry University, Harbin 150040, Heilongjiang, China*; 3. *College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, Heilongjiang, China*; 4. *College of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China*; 5. *Department of Pharmacology, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China*.)

**Abstract:** Hydantoin compounds were a kind of five-membered heterocyclic compounds, and its derivatives could be used as important intermediate of pharmaceutical products, pesticides, disinfectant, photographic materials. The development of hydantoin compounds had great significance. In this paper, a series of new hydantoin compounds were synthesized by 3-bromo phenylacetic acid as starting material, 7-bromo-2-tetralone as intermediate and with Ullmann reaction, Suzuki reaction and Bucherer-Begs reaction as key steps. The structures of key intermediate and target compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR. Bioactivity of target compounds was tested by the mode of oral administration and then using ammonia water induced cough model, respiratory tract of the mice was stimulated by ammonia with ultrasound nebuliser, and record the cough incubation period of mice and the cough times within two minutes. Bioactivity research showed that the target compounds could reduce ammonia spray frequency cough in mice, extend the cough incubation period, had significant antitussive effect on mice of ammonia-induced cough, and that could lay the basis for hydantoin compounds application development.

**Key words:** hydantoin; synthesis; bioactivity