

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510039019.8

[51] Int. Cl.

C07C 255/34 (2006.01)  
C07C 255/35 (2006.01)  
C07C 255/41 (2006.01)  
C07C 251/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1301246C

[22] 申请日 2005.4.20

[21] 申请号 200510039019.8

[73] 专利权人 江苏省原子医学研究所  
地址 214063 江苏省无锡市钱荣路 20 号

[72] 发明人 罗世能 朱玉松 沈永嘉 谢敏浩  
邹 霏 刘娅灵 何拥军

[56] 参考文献

CN1143629A 1997.2.26

CN1455766A 2003.11.12

审查员 宗 绮

[74] 专利代理机构 无锡市大为专利商标事务所  
代理人 时旭丹

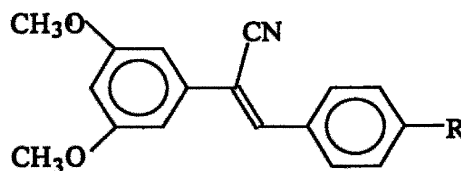
权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

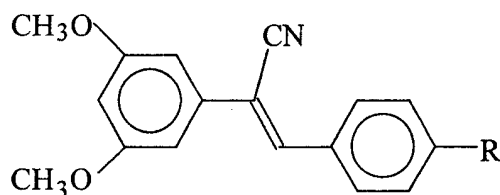
1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基)乙烯及其制备方法

[57] 摘要

1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基)乙烯及其制备方法,属于有机化学及药物化学领域,其通式为:其中的 R 代表氢、羟基、硝基、烷氧基、羧甲氧基等。该类化合物的制备方法是以前述 3,5-二甲氧基苯乙腈与相应的对位取代 R 基苯甲醛反应而制得。产物 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基)乙烯是 1,2-二苯乙烯衍生物, Pterostibene 的类似物,本发명의产物是一种新的化合物,可用于抗肿瘤、抗氧化等医学领域。



1. 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基)乙烯，其结构通式如下：



其中的 R 代表氢、甲氧基、硝基、羟基或羧甲氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，当 R 为氢时，即 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-苯基乙烯。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，当 R 为甲氧基时，即 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基) 乙烯。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，当 R 为硝基时，即 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基) 乙烯。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，当 R 为羧甲氧基时，即 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-羧甲氧基苯基) 乙烯。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，当 R 为羟基时，即 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-羟基苯基) 乙烯。

7. 如权利要求 1 所述 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基) 乙烯的制备方法，其特征是以 3,5-二甲氧基苄溴与氰化钠进行腈化反应制得 3,5-二甲氧基苄腈，3,5-二甲氧基苄腈与对位 R 基苯甲醛进行二苯乙烯化反应制得产物 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基) 乙烯；

A、腈化反应：将 0.2 mol 氰化钠和 50 毫升水加入三口烧瓶中，搅拌使固体溶解，加入 50 毫升无水乙醇，升温至 65℃，加入 0.2mol 3,5-二甲氧基苄溴，在 65℃保温反应 1.5 小时，将反应液倒出，冷至室温后析出固体，过滤，用甲醇/水重结晶得白色针状晶体 3,5-二甲氧基苄腈；

B. 二苯乙烯化反应：在三口烧瓶中，加入 0.02 mol 3,5-二甲氧基苄腈、对位 R 基苯甲醛 0.02mol 和 20-30 毫升甲醇，搅拌升温至 60℃，加入 0.02mol 甲醇钠，在 60℃反应 3 小时，冷至室温后析出固体，过滤，固体用甲醇重结晶得 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基) 乙烯。

## 1- 氰基-1-(3, 5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基) 乙烯及其制备方法

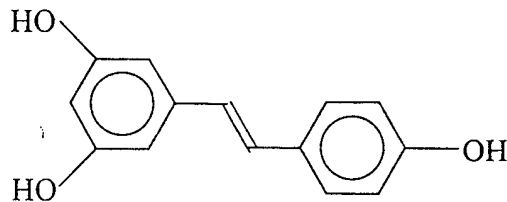
### 技术领域

1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基)乙烯及其制备方法,涉及一类1,2-二苯乙烯的衍生物,属于有机化学和药物化学领域。

### 背景技术

1989年,世界卫生组织(WHO)主持的世界心血管疾病控制系统的流行病学调查结果表明,法国人冠心病的发病率和死亡率比其他西方国家,尤其是比美国人和英国人要低得多。尽管法国人使用的饱和脂肪酸几乎四倍于美国人和英国人,但法国人罹患心脏病的危险却只是后者的三分之一。这一现象被称为“法国悖论”。研究表明,此现象与法国是全球最大的葡萄酒生产和消费国密切相关。分析其原因,可能因为在优质的葡萄酒中存在一种称为白藜芦醇的物质,它对人体具有重要的保健功能。

白藜芦醇(resveratrol,化学结构如结构式1所示),一种1,2-二苯乙烯的衍生物,其化学名为3,4',5-三羟基-反式-均二苯代乙烯(3,4',5-trihydroxystilbene),为无色针状结晶,易溶于乙醚、氯仿、甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯等有机溶剂。



白藜芦醇  
resveratrol

结构式 1

1963年在何首乌的根中首次发现了白藜芦醇,1976年在葡萄藤中也检测到了该化合物。后来发现其主要存在于葡萄叶和皮中,果肉中含量极少。新鲜的葡萄皮中大约含50~100mg/g的白藜芦醇。目前至少已经在21个科31个属的72种植物中发现了白藜芦醇及其甙。随着对白藜芦醇研究的深入,人们发现它具有多种药理活性,如:抗癌作用,对心血管系统的影响,抗菌作用,在酒类中与类黄酮的协同抗氧化作用,抗衰老作用,雌激素作用,保肝、利肝作用,镇咳、平

喘作用，降血压作用等等，特别是研究结果表明，白藜芦醇在癌症发生的3个阶段即起始、增进和扩展过程中，都有较大的防癌活性，且对癌症发生的3个阶段都有抑制作用等，引起了国内外学者的广泛关注。

1997年，Jang等[Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 1997, 275(5297):218]在美国科学(*Science*)杂志上发表了他们以老鼠为对象的研究结果，由人工方法使老鼠患上皮肤癌，2周后让其服用白藜芦醇，18周后发现，癌症细胞最多可减少98%，最少可减少68%。此外对于经致癌处理的小鼠乳腺培养物，白藜芦醇可以抑制肿瘤发生前损害的发展。而且在小鼠皮肤癌模型中，白藜芦醇可以阻止肿瘤的发展。

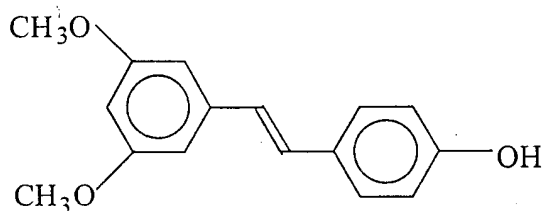
1998年，新加坡国立大学科学家Clement等[Clement MV, Hirpara JL, Chawdhury SH, et al. Chemopreventive agent Resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. *Blood*, 1998, 92(3):996]研究发现，白藜芦醇可诱导人类HL60白血病细胞DNA的裂解，并致使膜磷脂丧失其不对称性，表明白藜芦醇可诱导人类HL60白血病细胞的程序性死亡。白藜芦醇作用48小时后，肿瘤细胞死亡率超过80%。研究还发现，癌细胞死亡依赖于CD95-CD95L的相互作用，而白藜芦醇增加HL60细胞和T47D乳房癌细胞中CD95L的表达，它通过对肿瘤细胞的CD95和免疫细胞的CD95L表达平衡达到致癌细胞于死地的目的，一旦触发，CD95受体将激活胞内一系列级联反应。科学家又发现用白藜芦醇对乳房癌进行同样的处理，结果CD95-CD95L系统达到一个新的水平，18小时后，可导致63%的T47D乳房癌细胞死亡。这些研究结果表明，白藜芦醇抑制癌细胞的生长作用并不只限于某一类型的癌症。

2000年，Manna等[Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol*, 2000, 164(12):6509]和Holmes-McNary等[Holmes-McNary M, Baldwin AS Jr. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the I $\kappa$ B kinase. *Cancer Res*, 2000, 60:3477]则发现白藜芦醇能以剂量和时间依赖方式阻断肿瘤坏死因子(TNF)诱导的核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化，抑制TNF诱导的NF- $\kappa$ B的p65亚单位磷酸化和核转位及NF- $\kappa$ B依赖的报告基因的转录，还能阻断由佛波酯、脂

多糖、 $H_2O_2$ 、okadaic 酸、神经酰胺等诱导的 NF- $\kappa$  B 的活化，也抑制 TNF 诱导的 MAPKK(有丝分裂原激活的蛋白激酶)和 c-Jun N 末端激酶的活化。

2001 年, Ahmad 等[Ahmad N, Adhami VM, Afaq, et al. Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G(I)-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in huaman epidermoid careinoma A431 cells. Clin Cancer Res,2001,7(5):1466] 报道白黎芦醇能诱导细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(CDK)抑制蛋白 p21<sup>WAF-1</sup> 的产生, 并能减少细胞周期蛋白(cyclin)D1、D2、E 和 CDK2、CDK4、CDK6 的蛋白表达, 进而造成人表皮癌 A431 细胞的 G<sub>1</sub> 期停顿, 使细胞不能完成从 G<sub>1</sub> 期至 S 期的转化, 并认为这一过程是不可逆的, 将最终导致细胞凋亡。

综上所述, 白黎芦醇这一广泛存在于自然界中的天然物质, 已被证实具有较为肯定的抗肿瘤作用, 是一种很有希望的天然抗肿瘤药物前体。但作为治疗癌症的药物, 白黎芦醇的作用还不够强。因此, 有必要对其结构进行进一步的改造, 以期发现具有更强作用的化合物。近年来, 国外已有学者开始了白黎芦醇衍生物的研究工作。2002 年, 美国学者 Agnes MR 等[Agnes MR, Muriel C, Cristian D, et al. Cancer chemopreventive and antioxidant activities of pterostibene, a naturally occurring analogue of Resveratrol. J. Agric. Food Chem,2002,50:3453]研究了白黎芦醇的天然类似物 3,5-二甲氧基-4'-羟基-反式-均二苯代乙烯 (pterostibene, 如结构



Pterostibene

结构式 2

式 2 所示) 的抗癌活性和抗氧化活性。结果表明, pterostibene 对环氧化酶(COX-1) 也有明显的抑制作用。2003 年, David AL[David A. Learmonth. A concise synthesis of the 3-O- $\beta$ -D- and 4'- $\beta$ -D-glucuronide conjugates of trans-Resveratrol. Bioconjugate Chem.2003,14:262]报道了在白黎芦醇的 3-位和 4'-位引进葡萄糖醛酸甙的合成研究, 以期进一步研究其作用。

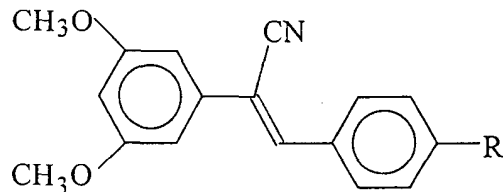
### 发明内容

本发明的目的是基于白黎芦醇和其类似物 pterostibene 都具有一定的抗癌活性, 而且它们都属于 1, 2-二苯乙烯的衍生物, 为此, 自行设计并制备了一类具有不同化学结构的 pterostibene 的类似物, 以期发现具有比 Pterostibene 更高

的抗肿瘤活性或抗氧化活性的新化合物。

本发明的技术方案：

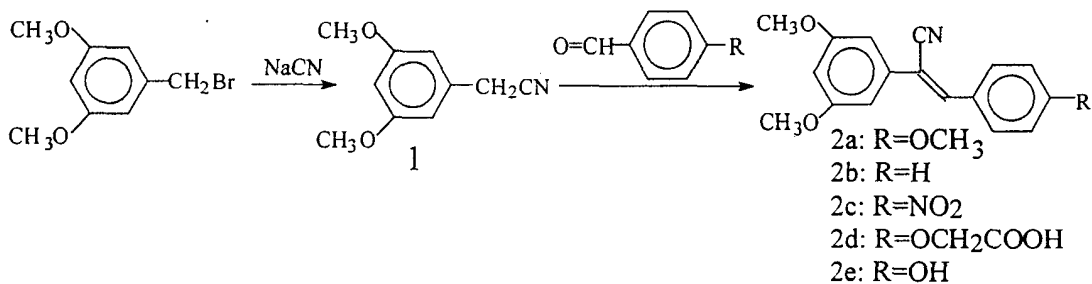
本发明的 pterostibene 的类似物为 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基) 乙烯，其结构通式如结构通式 3 所示：



结构通式 3

其中的 R 代表氢、甲氧基、硝基、羟基、羧甲氧基等。

本发明结构通式 3 的化合物的制备反应如反应式 1 所示：



反应式 1

其制备方法为：以 3,5-二甲氧基苄溴与氰化钠进行腈化反应制得 3,5-二甲氧基苄乙腈，3,5-二甲氧基苄乙腈与对位 R 基苯甲醛进行二苯乙烯化反应制得产物 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基) 乙烯。

A、腈化反应：将 0.2 mol 氰化钠和 50 毫升水加入三口烧瓶中，搅拌使固体溶解，加入 50 毫升无水乙醇，升温至 65℃，加入 0.2mol 3,5-二甲氧基苄溴，在 65℃保温反应 1.5 小时。将反应液倒出，冷至室温后析出固体，过滤，用甲醇/水重结晶得白色针状晶体 3,5-二甲氧基苄乙腈；

B. 二苯乙烯化反应：在三口烧瓶中，加入 0.02 mol 3,5-二甲氧基苄乙腈、对位 R 基苯甲醛 0.02mol 和 20 毫升甲醇。搅拌升温至 60℃，加入 0.02mol 甲醇钠，在 60℃反应 3 小时，冷至室温后析出固体，过滤，固体用甲醇重结晶得 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基) 乙烯。

本发明的有益效果：产物 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-R 基苯基) 乙烯是 Pterostibene 的类似物，以期发现具有比 Pterostibene 更高的抗肿瘤或抗氧化活性的新化合物，用于抗肿瘤、抗氧化等医学领域。

**具体实施方案**

实施例 1: 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯的制备  
3,5-二甲氧基苯乙腈(1)的制备:

将 9.8 克氰化钠和 50 毫升水加入 250 毫升三口烧瓶, 搅拌使固体溶解, 加入 50 毫升无水乙醇, 升温至 65°C, 加入 40 克 3,5-二甲氧基苄溴, 在 65°C 保温反应 1.5 小时。将反应液倒出, 冷至室温后析出固体, 过滤, 得粗品, 用甲醇/水重结晶得白色针状晶体 23 克 3,5-二甲氧基苯乙腈, 熔点 51~53°C。

1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯 (2a) 的制备:

在 150 毫升三口烧瓶, 加入 3,5-二甲氧基苯乙腈(1)3.54 克、对甲氧基苯甲醛 2.72 克和 20 毫升甲醇。搅拌升温至 60°C, 加入 1 克甲醇钠。在 60°C 继续反应 3 小时。冷至室温后析出固体, 过滤, 固体用甲醇重结晶得无色针状晶体 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯 (2a)4.8 克, 熔点 117~119°C。

实施例 2: 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-苯基乙烯(2b) 的制备

采用实施例 1 类似的方法, 由 3.54 克 3,5-二甲氧基苯乙腈(1) 与 2.12 克苯甲醛和 20 毫升甲醇、1 克甲醇钠, 进行反应, 得 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-苯基乙烯 (2b)2.4 克, 熔点 68~70°C。

实施例 3: 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基)乙烯(2c) 的制备

采用实施例 1 类似的方法, 由 3.54 克 3,5-二甲氧基苯乙腈(1) 与 3 克 4-硝基苯甲醛和 20 毫升甲醇、1 克甲醇钠, 进行反应, 得金黄色晶体 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-硝基苯基)乙烯 (2c) 5.5 克, 熔点 214~216°C。

实施例 4: 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-羧甲氧基苯基) 乙烯 (2d) 的制备

采用实施例 1 类似的方法, 由 3.54 克 3,5-二甲氧基苯乙腈(1) 与 3.6 克 4-羧甲氧基苯甲醛和 30 毫升甲醇、1 克甲醇钠, 进行反应, 得白色粉末 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-羧甲氧基苯) 乙烯 (2d)3.2g, 熔点 181~182°C。

实施例 5: 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-羟基苯基) 乙烯 (2e) 的制备

采用实施例 1 类似的方法, 由 3.54 克 3,5-二甲氧基苯乙腈(1) 与 2.4 克对羟基苯甲醛和 30 毫升甲醇、1 克甲醇钠, 进行反应, 得淡黄色粉末固体 1-氰基-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(4-羟基苯基) 乙烯(2e)1.8 克, 熔点 118~120°C。