

5-羟基色胺类似物

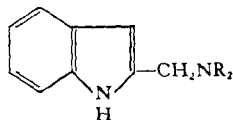
IV. 新型抗惊厥药——2-二正丁氨基吲哚的类似化合物

周启霆 邹 冈 嵇汝运*

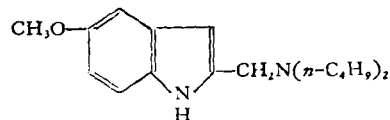
(中国科学院药物研究所, 上海)

提要 合成了若干2-二烷氨基吲哚类化合物以及3-二正丁氨基吲哚、3-(β -二烷氨基乙基)吲哚和2-甲基-3-(β -二正丁氨基乙基)-5-甲氧基吲哚。这些化合物为前文所述具有抗惊厥作用的2-二正丁氨基吲哚的类似化合物。经初步药理评价后,探讨了化学结构与抗惊厥作用间关系,其中以2-二正丁氨基-3-甲基吲哚作用为最强。

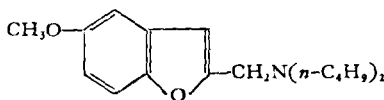
作者等前曾合成一系列2-位带有二烷基氨基侧链的吲哚及苯并呋喃衍生物^[1],经药理试验^[1,2]发现2-二正丁氨基吲哚(Ia)具有显著抗电休克作用,而其同系物2-二乙氨基吲哚(I, R=C₂H₅)则无效。前者的5-甲氧基衍生物(II)具有同样作用,而其二乙氨基、嘧啶甲基、吗啉甲基同系物以及电子等排体2-二正丁氨基-5-甲氧基苯并呋喃(III)均无效。在这类型化合物中, Ia 的结构对抗惊厥作用似很重要。有学者认为惊厥的发生可能与脑内5-羟基色胺水平有关^[3-5], Ia 和 II 与5-羟基色胺在结构上的类似性可能值得注意。为了进一步阐明其结构与抗惊厥作用间关系,并寻找更好的药物,本工作中合成了 Ia 的二正丙氨基、二正戊氨基、二正己氨基同系物,又将侧链移在第3位上,合成了 Ia 的位置异构体3-二正丁氨基吲哚(IV)及其同系物3-(β -二烷氨基乙基)吲哚(V)和2-甲基-3-(β -二正丁氨基乙基)-5-甲氧基吲哚(VI)。此外又合成了 Ia 的若干取代衍生物(VII),取代基为甲基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴。Ia 和 II 作用持续时间较短,或许因为吲哚核的第三位化学反应性活泼,易受机体解毒系统的作用而迅速代谢;在此位置设有取代基作为障碍,或可望克服此缺点。因此我们在 VII 类型的一部分化合物的第三位上引入一个甲基。



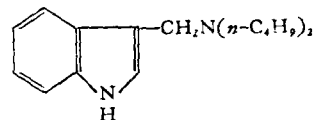
(I) a. R = n-C₄H₉



(II)



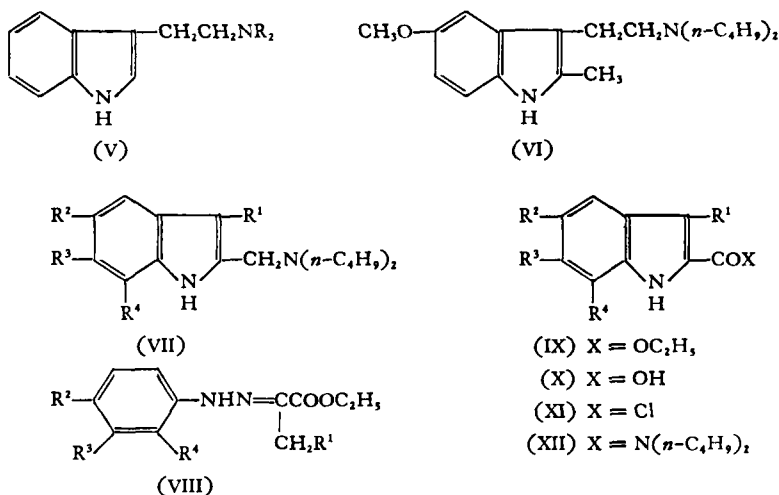
(III)



(IV)

本文于1965年10月5日收到。

* 王平平、吴时祥、陆荣发三同志担任技术工作。



化 学

3-二正丁氨甲基吲哚 (IV) 系按 Mannich 反应由吲哚、二正丁胺和甲醛缩合制成。3-二烷氨乙基吲哚 (V) 则先以吲哚-3-乙酞酰氯与相应仲胺作用成酰胺, 再用氢化锂铝还原制成。2-甲基-3-(β -二正丁氨乙基)-5-甲氧基吲哚 (VI) 系由 2-甲基-5-甲氧基吲哚-3-乙酸乙酯转变而成。后者与水合肼反应生成相应酰肼, 再以亚硝酸将其转变为迭氮化酰, 继与二正丁胺作用, 生成相应酰胺, 然后用氢化锂铝还原成 VI。

2-二烷氨甲基吲哚 (I) 系由吲哚-2-甲酸以亚硫酰氯处理生成酰氯, 继与相应仲胺作用成酰胺, 再用氢化锂铝还原而得。制备酰氯时以四氢呋喃为溶剂远较以乙醚为溶剂有利, 以乙醚为溶剂时产生多量不溶于乙醚的副产物(酰氯应溶于乙醚), 而用四氢呋喃为溶剂时得到的产物几乎全部溶于乙醚; 酰氯虽未加分离, 但由下一步反应产物(酰胺)的产率推知在二种不同条件下制得的酰氯产率相差颇为显著。2-二正丁氨甲基吲哚的环取代衍生物 (VII) 系经脘化合物 (VIII) 环合为吲哚-2-甲酸酯 (IX) 后转变而成。采用新近 Marchand 等^[6]所创 Japp-Klingemann 反应改良法, 以芳基重氮盐和甲基或乙基草醋酸二乙酯在醋酸钠存在下制成 VIII。此改良法的优点之一为往往可得较纯的脘, 本工作中亦证明此点, 如 Lions 等^[7]曾以 3,4-二甲氧基苯重氮盐分别与甲基和乙基乙酰乙酸乙酯在氢氧化钾存在下制备丙酮酸乙酯-3,4-二甲氧基苯脘和 α -丁酮酸乙酯-3,4-二甲氧基苯脘, Murphy^[8]曾用相似方法制备丙酮酸乙酯-对乙氧基苯脘, 产物均为油状物, 而我们却得到了它们的晶体。VIII 以氯化氢或多聚磷酸为环化剂转变为吲哚-2-甲酸乙酯取代衍生物 (IX), 接着用氢氧化钠(在稀乙醇中)水解成相应羧酸 (X)。后者在四氢呋喃中用亚硫酰氯处理变为相应酰氯 (XI)。然后按 I 的制法转变为 VII。

药 理

盐类化合物一律用甲基纤维素溶液混悬, 游离碱类则溶解在花生油中, 前者腹腔给药, 后者皮下注射。先按 Smith^[9]求得半数致死量, 然后取其 1/5 剂量进行下列筛选试验。腹腔注射者在给药后 30 分钟试验, 皮下注射者则在 1 小时后试验。每次用 5 只小白

表 1

						途 径	LD ₅₀ 毫克/ 公斤	筛 选 指 标				
R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	电 休 克			戊巴比妥 协 同	转 录			
					有效比率					ED ₅₀ 毫克/ 公斤	治疗 指数	
Ia·HCl	n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	腹腔	125	5/5	8.5	14.7		
Ib·HCl	n-C ₃ H ₇	H	H	H	H	腹腔	175	5/5	17.5	10		
Ic	n-C ₅ H ₁₁	H	H	H	H	皮下	>4000	4/5 (500毫克)				
VIIa·HCl	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	腹腔	100	3/5	20	5	3/5	
VIIb·HCl	n-C ₄ H ₉	H	F	H	H	腹腔	150	1/5			0/5	2/5
VIIc·HCl	n-C ₄ H ₉	H	Cl	H	H	腹腔	400	3/5			5/5	2/5
VIIId·HCl	n-C ₄ H ₉	H	Br	H	H	腹腔	400	4/5			5/5	1/5
VIIe·HCl	n-C ₄ H ₉	H	C ₂ H ₅ O	H	H	腹腔	150	3/5	25	6		
VIIIf	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	皮下	750	2/5			1/5	0/5
VIIg·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	H	腹腔	300	5/5	15	20	5/5	2/5
VIIh·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	H	腹腔	250	5/5	15	16.6	0/5	1/5
VIIi·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	F	H	H	腹腔	250	1/5			2/5	2/5
VIIj·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	Cl	H	H	腹腔	300	1/5			0/5	2/5
VIIk	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	Cl	皮下	>4000	0/5			1/5 (200毫克)	2/5 (200毫克)
VIII	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	Br	皮下	>4000	0/5				
VIIIm·HCl	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃ O	H	H	腹腔	150	2/5	30	5	0/5	2/5
VIIIn·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃ O	H	H	腹腔	225	5/5	41	5.5	4/5	2/5
VIIIn·HCl	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₂ H ₅ O	H	H	腹腔	200	3/5			5/5	1/5
VIIo	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	H	皮下	750	3/5 (500毫克)			0/5 (500毫克)	5/5 (500毫克)
IV·HCl						腹腔	100	0/5			4/5	3/5
Va·HCl						腹腔	75	0/5			0/5	3/5
Vb·HCl						腹腔	75	0/5			3/5	1/5
Vc						皮下	>1500	0/5			0/5	
VI·HCl						腹腔	75	0/5			1/5	5/5

鼠。初筛抗电休克作用较明显的, 再按 Miller 等^[10]的方法求其 ED_{50} 。

1. 电休克试验 用二电极分别夹住小白鼠左右二耳, 在 0.2 秒钟内通过 12.5 毫安电流, 以小白鼠后肢伸直为惊厥指标, 对照组 100% 产生惊厥。

2. 戊巴比妥协同试验 先注射受试药物后, 再注射阈下催眠剂量 (20 毫克/公斤) 的戊巴比妥, 观察小白鼠翻正反射消失的只数。

3. 转笼试验 按作者之一^[11]过去采用的方法, 将给药后的小白鼠 5 只放入转笼中, 转笼下端不封闭, 斜放 60° , 转速每一周 40 秒钟, 观察 30 分钟内堕下数。先以中枢镇静剂与肌肉松弛剂作为对照, 试验结果均得阳性。

所合成的化合物的试验结果见表 1。其中 2-二正丁氨基甲基-3-甲基吲哚 (VIIg) 的治疗指数最高, 因而又比较了 VIIg 与 Ia 的作用持续时间, 结果见表 2。

表 2 2-二正丁氨基甲基吲哚 (Ia) 及 2-二正丁氨基甲基-3-甲基吲哚 (VIIg) 作用持续时间的比较

时间, 分	30	60	90	120	150	180	240	300
Ia·HCl	5/5	4/5	2/5	1/5	2/5	2/5	1/5	1/5
VIIg·HClO ₄	5/5	5/5	4/5	3/5	4/5	3/5	2/5	1/5

[注] 都用 $4 \times ED_{50}$ 的剂量腹腔注射。

讨 论

从表 1 可以看到, 2-二正丁氨基甲基吲哚 (Ia) 的二个丁基换以较低或较高的烷基, 都使抗惊厥作用减弱。并且, 侧链二正丁氨基迁移至第 3 位 (如 IV), 抗惊厥作用便完全失去。IV 的若干同系物如 V、VI 等也都几无抗惊厥作用。

Ia 的第 3 位上加进甲基取代 (如 VIIg), 抗惊厥作用虽稍有减弱, 但因为毒性降低更多, 治疗指数反自 14.7 增加为 20。正如预期, Ia 的第 3 位被封锁后, 作用持续时间有所增加, 如表 2 所示。

2-二正丁氨基甲基吲哚及其 3-甲基同系物的吲哚核的六员环部分加入取代基, 抗惊厥作用多仍保留, 但作用强度有所下降。

所研究的化合物还有镇静作用或肌肉松弛作用, 但这些作用与抗惊厥作用不相平行, 表明前二种作用并不导致抗惊厥作用。

实 验 部 分

α -酮基羧酸乙酯-环取代苯胺 (VIII)

环取代苯胺 0.05 克分子溶于稀盐酸 (10 毫升浓盐酸以 30 毫升水稀释), 冷至 5°C 以下, 在搅拌下滴加 0.05 克分子亚硝酸钠 (在 10 毫升水中)。将所得重氮盐溶液在搅拌和冰水冷却下注入无水乙酸钠 20 克、乙醇 (95%) 120 毫升、甲 (或乙) 基草醋酸二乙酯 [$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCOCCH}(\text{CH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$ 或 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCOCCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOC}_2\text{H}_5$] 0.05 克分子和碎冰 40 克之混合物中, 继续在冷却下搅拌 3 小时。如产物为晶体, 滤集并重结晶。如产物为油状物, 以苯提取, 用水洗两次并用无水硫酸镁干燥后, 在减压 (水泵) 下蒸去苯。

VIIIa、VIIIb、VIIIc、VIIIId、VIIIe、VIIIf 和 VIIIo 为晶体,其产率、物理常数、分析数据等见表 3。其余化合物均为油状物,未试图纯化,径用于下一步反应。

吡啶-2-甲酸乙酯取代衍生物 (IX)

第一法 α -酮基羧酸乙酯-环取代苯胺 (VIII) 溶于无水乙醇(乙醇用量视胺的溶解度大小而定,例如 VIIIo 的溶解度较小,则以 9 克溶于 50 毫升乙醇中,溶解度较大的油状的 VIIIj, 以约 0.05 克分子溶于 15 毫升乙醇), 通干燥氯化氢半小时。冷后, 滤集析出的结晶, 以少量乙醇和大量水相继洗涤后烘干, 重结晶。所得的产物中, IXo 粗制品呈暗绿色, 在进行重结晶前, 溶于沸腾氯仿, 用氧化铝(层析用, 碱性)处理借以除去暗绿色, 然后蒸去氯仿。

第二法 α -酮基羧酸乙酯-环取代苯胺 (VIII) 4 克与多聚磷酸 12 克混和, 用油浴慢慢加热, 同时用一温度计搅拌, 当浴温升至 75°C 时反应混合物骤然发热, 温度上升至 140—150°C, 随即下降。继续加热至油浴达 120°C 左右, 在此温度维持约 5 分钟。冷至室温后, 反应混合物用大量水浸洗, 滤集固体, 烘干之, 重结晶。

它们的产率、物理常数、分析数据等见表 4。

吡啶-2-甲酸取代衍生物 (X)

吡啶-2-甲酸乙酯取代衍生物 4 克与乙醇 (95%) 50 毫升和氢氧化钠水溶液 30 毫升(含 4 克氢氧化钠)混和, 加热回流 2 小时。在减压(水泵)下蒸去大部分溶剂, 残留固体以 250 毫升水溶解。过滤, 滤液以盐酸酸化。滤集析出的固体, 烘干, 重结晶。所得新化合物列于表 5。

吡啶-2-甲酰二正丁胺衍生物 (XII)

吡啶-2-甲酸取代衍生物 (X) 5 克溶于无水四氢呋喃(四氢呋喃用量视各羧酸溶解度大小而定, 大多在 15 至 20 毫升间, 但 Xo 用达 125 毫升始全部溶解), 加精制亚硫酸氯 5 毫升, 放置过夜。在减压(水泵)下蒸去溶剂和过剩的亚硫酸氯, 水浴温度不超过 30°C。残留固体 (XI) 以四氢呋喃溶解。在冰水冷却下滴加二正丁胺(克分子量 2.5 倍于原料 X)。吸滤以除去析出的结晶(盐酸二正丁胺), 滤液蒸馏除去溶剂。残留物用苯提取, 以水、稀盐酸、水相继洗涤后用无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液通过氧化铝(层析用, 碱性)柱后蒸去苯。残留物或为固体, 或为油状物而放置后变为结晶, 但 XIIk 和 XIIl 不变结晶, 未试图纯化而径用于下一步反应。除 XIIk 和 XIIl 外, 各化合物的产率、物理常数、分析数据等见表 6。

吡啶-2-甲酰二正丙胺

吡啶-2-甲酸 5 克溶于无水四氢呋喃 30 毫升, 加精制亚硫酸氯 5 毫升, 放置过夜, 在减压(水泵)下蒸去溶剂和过剩的亚硫酸氯(浴温在 30°C 以下)。残留物以 60 毫升无水乙醚溶解, 过滤。滤液用冰水冷却, 滴加二正丙胺 8 克。水浴加热使乙醚挥发。残留物用稀盐酸浸洗, 并再用水浴加热以除尽乙醚。放置一夜, 滤集结晶, 干燥后重 6.6 克 (87%), 用 240 毫升 50% 乙醇重结晶后重 5.1 克 (68%), 熔点 129—130°C。

分析 $C_{15}H_{20}N_2O$

计算值, %	C 73.73;	H 8.25;	N 11.47
实验值, %	C 73.65;	H 8.44;	N 11.38

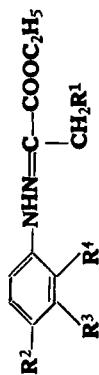


表 3

编号	化 合 物				产率, %	重结晶溶剂	熔点, °C	文献熔点 °C	实 验 式			计 算 值, %			实 验 值, %		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴					C	H	N	C	H	N	C	H	N
VIIIa	H	CH ₃	H	H	94	稀乙醇	106	108 ^[12]									
VIIIb	H	F	H	H	89	乙醇(95%)	94—95	90—91 ^[13]									
VIIIc	H	Cl	H	H	100	乙醇	140	138 ^[14]									
VIII d	H	Br	H	H	100	乙醇	154—155	144 ^[15]									
VIII e	H	OC ₂ H ₅	H	H	88	稀乙醇	108—110	110 ^[16]									
VIII f	H	OCH ₃	OCH ₃	H	83	稀乙醇	114—115										
VIII o	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	67	稀乙醇	103—104										

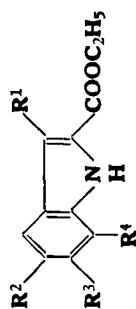


表 4

编号	化 合 物				制 法	产率, %	重结晶 溶 剂	熔点, °C	文献熔点 °C	实 验 式			计 算 值, %			实 验 值, %		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴						C	H	N	C	H	N	C	H	N
XIIa	H	CH ₃	H	H	第一法	61	乙醇	161—162	163—164 ^[17]									
XIIb	H	F	H	H	第二法	58	乙醇	148—149	148 ^[18]									
XIIc	H	OC ₂ H ₅	H	H	第二法	76	乙醇	156—157	152 ^[19]									
XIIf	H	OCH ₃	OCH ₃	H	第一法	70	乙醇	176—177	174 ^[20]									
XIIh	CH ₃	CH ₃	H	H	第一法	46*	稀乙醇	135—136										
XIIi	CH ₃	F	H	H	第一法	33*	稀乙醇	139—140										
XIIj	CH ₃	Cl	H	H	第一法	63*	乙醇	163—164										
XIIk	CH ₃	H	H	Cl	第一法	49*	稀乙醇	102—103										
XIIl	CH ₃	H	H	Br	第一法	57*	稀乙醇	86—87										
XII m	CH ₃	OCH ₃	H	H	第一法	40*	乙醇	147—148	146—147 ^[17]									
XII n	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	H	第一法	32*	乙醇	167—168	167 ^[17]									
XII o	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	第一法	77	乙醇	173—174	182 ^[21]									

* 根据前一步反应原料用量计算, 因为此步反应之原料 (VIII) 未经纯化。

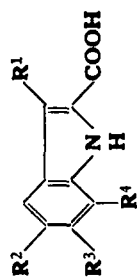
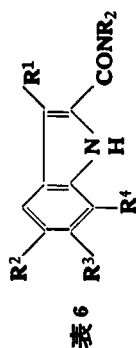


表 5

编 号	化 合 物				重 结 晶 溶 剂	熔 点, °C	实 验 式	计 算 值, %			实 验 值, %		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				C	H	N	C	H	N
Xh	CH ₃	CH ₃	H	H	稀乙醇	202—203 (分解)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	69.82	5.86	7.40	69.61	5.84	7.48
Xi	CH ₃	F	H	H	稀乙醇	248—249 (分解)	C ₁₀ H ₉ FNO ₂	62.16	4.18	7.25	61.98	4.17	7.43
Xj	CH ₃	Cl	H	H	稀乙醇	237—238 (分解)	C ₁₀ H ₉ ClNO ₂	57.28	3.85	6.68	57.08	3.65	6.67
Xk	CH ₃	H	H	Cl	稀乙醇	217—218	C ₁₀ H ₉ ClNO ₂	57.28	3.85	6.68	57.02	4.00	6.60
Xl	CH ₃	H	H	Br	稀乙醇	235—237 (分解)	C ₁₀ H ₉ BrNO ₂	47.26	3.17	5.51	47.48	2.99	5.40
Xm	CH ₃	OCH ₃	H	H	稀乙醇	208—209 (分解)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	64.38	5.40	6.83	64.24	5.34	7.00



编号	化 合 物				产率, %	重结晶溶剂	熔点, °C	实验式	计算值, %			实验值, %		
	R	R ¹	R ²	R ³					R ⁴	C	H	N	C	H
XIIa	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	乙醇-水	121—122	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O	75.48	9.15	9.78	75.44	9.10	9.76
XIIb	n-C ₄ H ₉	H	F	H	H	乙醇-水	120—121	C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O	70.31	7.98	9.65	70.24	8.03	9.66
XIIc	n-C ₄ H ₉	H	Cl	H	H	乙醇-水	140—141	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₂ O	66.53	7.55	9.13	66.80	7.42	9.00
XIId	n-C ₄ H ₉	H	Br	H	H	乙醇(95%)	142—143	C ₁₇ H ₂₃ BrN ₂ O	58.12	6.60	7.98	58.28	6.59	7.76
XIIe	n-C ₄ H ₉	H	OC ₂ H ₅	H	H	甲醇	130—131	C ₁₉ H ₂₉ N ₂ O ₂	72.11	8.92	8.85	72.39	8.90	9.10
XIIf	n-C ₄ H ₉	H	OCH ₃	OCH ₃	H	苯-轻石油醚	110	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃	68.64	8.49	8.43	68.69	8.28	8.53
XIIg	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	H	乙醇-水	78—79	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	75.48	9.15	9.78	75.43	9.26	9.81
XIIh	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	H	乙醇-水	104—105	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O	75.95	9.39	9.33	75.71	9.27	9.44
XIIi	n-C ₄ H ₉	CH ₃	F	H	H	乙醇-水	104—105	C ₁₈ H ₂₃ FN ₂ O	71.03	8.28	9.20	71.04	8.11	9.10
XIIj	n-C ₄ H ₉	CH ₃	Cl	H	H	乙醇-水	108—109	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₂ O	67.38	7.85	8.73	67.43	7.77	8.53
XIIk	n-C ₄ H ₉	CH ₃	OCH ₃	H	H	轻石油醚	78—79	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	72.11	8.92	8.85	72.16	8.98	9.10
XIIl	n-C ₄ H ₉	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	H	轻石油醚	97—98	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂	72.69	9.15	8.48	72.94	9.06	8.39
XIIo	n-C ₄ H ₉	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	乙醇-水	135—136	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₃	69.33	8.73	8.09	69.40	8.74	8.07
	n-C ₇ H ₁₅	H	H	H	H			C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O	75.95	9.39	9.33	75.99	9.69	9.32
	n-C ₆ H ₁₃	H	H	H	H			C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O	76.78	9.82	8.53	76.59	9.91	8.56

应用类似方法制备吡啶-2-甲酰二正戊胺与吡啶-2-甲酰二正己胺。前者粗制品产率 94%，用 66% 乙醇重结晶后产率 71%，熔点 107°C (103°C 软化)。后者系从反应混合物中挥发除去溶剂后，残留物用甲醇重结晶获得，产率 50%，熔点 95—96°。二者的分析数据见表 6。

吡啶-2-甲酸与亚硫酸氯作用时如以乙醚为溶剂，则吡啶-2-甲酰二正丙胺、吡啶-2-甲酰二正戊胺和吡啶-2-甲酰二正己胺的产率（按精制品得量计）依次为 48%、48%、24%。

2-二烷氨基吡啶衍生物 (I 或 VII)

相应酰胺 0.02 克分子溶于适量无水四氢呋喃，滴入氢化锂铝 2.5 克（在四氢呋喃 30 毫升的悬液中）。回流 2 小时。在冰水冷却和振荡下从冷凝管滴加水 5 毫升。吸滤（固体用四氢呋喃洗），滤液在减压（水泵）下蒸去四氢呋喃，留下游离胺。唯 XIII 为晶体，其它均为油状物，乃将其转变为盐类。

(1) 盐酸盐：游离胺溶于无水乙醚，滴加氯化氢乙醚溶液。析出的糖浆状物放置后变为结晶。

(2) 过氯酸盐：游离胺溶于少量乙醇，滴加过量的过氯酸（70%），如果溶液变浑，则加一些乙醇使变清。放置时析出结晶。

(3) 草酸盐：游离胺溶于乙醇，加草酸乙醇溶液，放置时析出结晶。

(4) 苦味酸盐：游离胺溶于少量乙醇，加苦味酸乙醇溶液，析出结晶或糖浆状物，糖浆状物放置后变为结晶。

各化合物的产率、物理常数、分析数据等见表 7。

盐酸 3-二正丁氨基吡啶 (IV · HCl)

二正丁胺 3.2 克与水 10 毫升、冰醋酸 3.5 克及甲醛水溶液（37%）2.1 克混和，加吡啶 2.9 克，振荡之。吡啶先变为油状物，然后慢慢溶解。放置过夜，以 50 毫升水稀释后，用氢氧化钠水溶液碱化。用乙醚提取析出的油状物，用水洗三次，以无水硫酸镁干燥。过滤，滤液中加氯化氢乙醚溶液，析出糖浆状物，慢慢变为结晶，滤集之，干燥后重 6.8 克（93%），棕色。溶之于 95% 乙醇，溶液通过活性炭柱后，在减压（水泵）下蒸去乙醇，残留糖浆状物以干燥乙醚浸洗，变为白色结晶，用异丙醇-乙醚重结晶，熔点 147—148°C（分解）。

分析 $C_{17}H_{26}N_2 \cdot HCl$

计算值，% C 69.24 H 9.23 N 9.50

实验值，% C 69.46 H 9.52 N 9.51

N, N-二正丁基-吡啶-3-乙醛酰胺

二正丁胺 2.7 克（在 5 毫升无水四氢呋喃中）在冰水冷却下逐渐滴加吡啶-3-乙醛酰氯 2.1 克（在 5 毫升无水四氢呋喃中）。放置 2 小时，蒸去溶剂，残留物用稀盐酸浸洗。滤集结晶（2.8 克，93%），用稀乙醇重结晶，熔点 126—127°C。

分析 $C_{18}H_{24}N_2O_2$

计算值，% C 71.96 H 8.05 N 9.33

实验值，% C 71.98 H 7.80 N 9.31

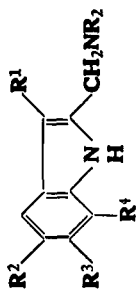


表 7

编 号	化 合 物				产率, %	重结晶溶剂	熔点, °C	实 验 式	计 算 值, %			实 验 值, %						
	R	R ¹	R ²	R ³					R ⁴	C	H	N	C	H	N	C	H	N
Vb·HCl	n-C ₃ H ₇	H	H	H	H	85	异丙醇-乙醚	101—102	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ ·HCl	67.48	8.69	10.50	67.43	8.47	10.38			
Vc·苦味酸	n-C ₃ H ₇	H	H	H	H	91	甲醇	96—97	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ ·C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	58.27	6.45	13.59	58.46	6.25	13.46			
Vd·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	83	乙醇-70%过氧酸	66—67	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ ·HClO ₄	60.78	8.50	6.75	60.75	8.40	6.93			
Vla·HCl	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	67	异丙醇-乙醚	156—157	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ ·HCl	69.97	9.46	9.07	70.28	9.60	9.36			
Vlb·HCl	n-C ₄ H ₉	H	F	H	H	68	异丙醇-乙醚	148—149	C ₁₇ H ₂₄ FN ₂ ·HCl	65.25	8.38	8.95	64.82	8.25	8.97			
Vlc·HCl	n-C ₄ H ₉	H	Cl	H	H	94	异丙醇-乙醚	154—155	C ₁₇ H ₂₂ ClN ₂ ·HCl	62.00	7.96	8.51	61.98	8.07	8.77			
Vld·HCl	n-C ₄ H ₉	H	Br	H	H	78	异丙醇-乙醚	160—161	C ₁₇ H ₂₂ BrN ₂ ·HCl	54.62	7.01	7.50	54.86	6.86	7.23			
Vle·HCl	n-C ₄ H ₉	H	OC ₂ H ₅	H	H	93	异丙醇-乙醚	158—159	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O·HCl	67.33	9.22	8.27	67.65	9.05	8.51			
Vlf	n-C ₄ H ₉	H	OCH ₃	H	H	87	**	51—52	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₂	71.66	9.50	8.80	71.45	9.30	8.78			
Vlg·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	H	62	异丙醇-乙醚	115—116	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ ·HClO ₄	57.99	7.84	7.52	57.72	7.80	7.65			
Vlh·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	H	87	异丙醇-乙醚	146—147	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ ·HClO ₄	58.96	8.07	7.24	58.86	8.04	7.22			
Vli·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	F	H	H	92	异丙醇-乙醚	149—150	C ₁₈ H ₂₇ FN ₂ ·HClO ₄	55.30	7.22	7.17	55.21	6.92	7.31			
Vlj·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	Cl	H	H	79	异丙醇-乙醚	162—163	C ₁₈ H ₂₇ ClN ₂ ·HClO ₄	53.09	6.93	6.88	53.37	7.19	7.03			
Vlk·苦味酸	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	Cl	85*	乙醇	154—155	C ₁₈ H ₂₇ ClN ₂ ·C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	53.78	5.64	13.07	53.73	5.63	13.30			
Vll·苦味酸	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	Br	76*	甲醇	146—147	C ₁₈ H ₂₇ BrN ₂ ·C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	49.67	5.21	12.07	50.03	5.31	11.88			
Vllm·HCl	n-C ₄ H ₉	CH ₃	OCH ₃	H	H	94	异丙醇-乙醚	128—129	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O·HCl	67.33	9.22	8.27	67.08	9.23	8.38			
Vlln·HClO ₄	n-C ₄ H ₉	CH ₃	OCH ₃	H	H	94	异丙醇-乙醚	154—155	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O·HClO ₄	56.62	7.75	6.95	56.90	7.82	6.72			
Vllp·HCl	n-C ₄ H ₉	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	H	89	异丙醇-乙醚	138—139	C ₂₀ H ₃₁ N ₂ O·HCl	68.25	9.16	7.96	67.84	9.25	7.98			
Vllq·草酸	n-C ₄ H ₉	CH ₃	OCH ₃	H	H	95	乙醇	202—205(分解)**	C ₂₀ H ₃₁ N ₂ O ₂ ·C ₁ H ₂ O ₄	62.55	8.11	6.63	62.21	8.12	6.84			

* 根据前一步反应原料(X)用量计算。

** 分析样品系用柱层析法纯化: 样品溶于乙醚, 通过氧化铝(层析用, 碱性)柱, 取中段流出液, 蒸除乙醚, 残留物放置后变为晶体。

*** 样品原为白色, 140°C左右开始颜色愈变愈深。

盐酸 3-(β -二正丁氨基)吡啶 (Vb · HCl)

N, N-二正丁基-吡啶-3-乙醛酰胺在四氢呋喃中用氢化锂铝还原(方法类似于 I 和 VII 的制备), 所得糖浆状游离碱在乙醚中转变为盐酸盐, 用异丙醇重结晶, 熔点 181—181.5°C (文献^[18]为 182—183°C), 产率 72%。

盐酸 3-(β -二正丙氨基)吡啶 (Va · HCl)

按 N, N-二正丁基-吡啶-3-乙醛酰胺的制法由二正丙胺和吡啶-3-乙醛酰氯制成 N, N-二正丙基-吡啶-3-乙醛酰胺, 未加纯化, 用氢化锂铝在四氢呋喃中还原, 所得糖浆状游离碱在乙醚中转变为盐酸盐, 产率 79% (根据吡啶-3-乙醛酰氯用量计算), 用异丙醇重结晶, 熔点 176°C (文献^[18]为 174.5—176°C)。

草酸 3-(β -二正戊氨基)吡啶 (Vc · H₂C₂O₄)

按 N, N-二正丁基-吡啶-3-乙醛酰胺的制法由二正戊胺和吡啶-3-乙醛酰氯制成 N, N-二正戊基-吡啶-3-乙醛酰胺(油状物), 溶之于苯, 通过氧化铝(层析用, 碱式)柱, 流出液蒸馏除去苯, 残留物用氢化锂铝在四氢呋喃中还原, 所得糖浆状游离碱(产率 83%) 在乙醇中转变为草酸盐, 相继用乙醇和异丙醇重结晶, 熔点 128—129°C。

分析 C₂₀H₃₂N₂ · C₂H₂O₄

计算值, % C 67.66 H 8.78 N 7.17

实验值, % C 67.58 H 8.75 N 7.11

2-甲基-5-甲氧基-吡啶-3-乙酰胺

按 Shaw^[19] 的方法从 13.5 克粗制 γ -戊酮酸乙酯-对甲氧基苯胺得到 11.4 克 (91%) 糖浆状的 2-甲基-5-甲氧基-吡啶-3-乙酰胺, 溶之于乙醇 20 毫升, 加 63.7% 水合肼 23 毫升, 加热回流 7 小时, 放置过夜, 滤集析出的结晶, 干燥后重 8.5 克。母液蒸去大部分溶剂后放置过夜, 又析出结晶 1 克, 总产率计 89%。用甲醇重结晶, 熔点 169—170°。

分析 C₁₂H₁₅N₃O₂

计算值, % C 61.76 H 6.48 N 18.00

实验值, % C 61.52 H 6.20 N 18.00

盐酸 2-甲基-3-(β -二正丁氨基)-5-甲氧基吡啶 (VI · HCl)

2-甲基-5-甲氧基-吡啶-3-乙酰胺 5.6 克溶于稀盐酸(浓盐酸 5 毫升以水 100 毫升稀释), 冷至 0°C, 滴加亚硝酸钠 1.7 克(在 10 毫升水中), 析出的棕色树脂状物(迭氮化酰)以 120 毫升乙酸乙酯提取, 提取液用冰水洗三次并用无水硫酸镁干燥后加至二正丁胺 6.2 克(在 30 毫升乙酸乙酯中), 放置过夜, 加热回流 2 小时, 冷后用水、稀盐酸、水相继洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 滤液蒸去溶剂, 残留的红棕色糖浆状物以 20 毫升甲醇溶解, 加水 30 毫升, 析出的糖浆状物用括刀磨擦, 变为固体(N, N-二正丁基-2-甲基-5-甲氧基-吡啶-3-乙酰胺), 滤集之, 干燥后重 5.5 克(69%)。未重结晶即用氢化锂铝 2.7 克在四氢呋喃中还原, 所得游离胺在乙醚中转变为盐酸盐, 用异丙醇-乙醚重结晶, 熔点 206—208°C, 产率 92%。

分析 C₂₀H₃₂N₂O · HCl

计算值, % C 68.05 H 9.42 N 7.94

实验值, % C 67.94 H 9.66 N 8.10

参 考 文 献

- [1] 周启鑫、嵇汝运: 化学学报, 1962, **28**, 236.
- [2] 邹 冈、屠曾宏: 药学报, 1965, **12**, 362.
- [3] Bonnycastle, D. D., Giarman, N. J., and Paasonen, M. K.: *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, **12**, 228.
- [4] Prockop, D. J., Shore, P. A., Brodie, B. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80**, 643.
- [5] Chen, G., Ensor, C. R., and Bohner, B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 1954, **86**, 507.
- [6] Marchand, B. Streffer, C., and Jauer, H.: *J. Prakt. Chem.*, 1961, **13**, 54.
- [7] Lions, F. and Spruson, M. J.: *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, 1932, **66**, 171.
- [8] Murphy, H. W.: *J. Pharm. Sci.*, 1964, **53**, 272.
- [9] Smith, W. G.: *Prog. Med. Chem.*, Butterworths, London, 1961, **1**, 1.
- [10] Miller, L. C. and Tainter, M. L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, **57**, 261.
- [11] 金国章、邹 冈、徐光祿、唐希灿、胥 彬: 药学报, 1959, **9**, 346.
- [12] Andrisano, R., Vitali, T.: *Gazz. chim. ital.*, 1957, **87**, 949.
- [13] Allen, F. L., Brunton, J. C., and Suschitzky, H.: *J. Chem. Soc.*, 1955, 1283.
- [14] Rydon, H. N. and Tweddle, J. C.: *J. Chem. Soc.*, 1955, 3499.
- [15] Harvey, D. G.: *J. Chem. Soc.*, 1959, 473.
- [16] Jacobson, P.: *Ann.*, 1922, **427**, 142.
- [17] Hughes, G. K., et al.: *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, 1938, **71**, 475.
- [18] Vitali, T., Mossini, F.: *Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna*, 1959, **17**, 84.
- [19] Shaw, E.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4319.

Serotonin Analogues

IV. Compounds Related to 2-Di-*n*-butylaminomethyl Indole, an Anticonvulsant of a Novel Structural Type

CHOW CHI-TING, TSOU KONG AND KYI ZU-YOONG

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

A novel structural type of anticonvulsants represented by 2-di-*n*-butylaminomethyl indole (Ia) was previously reported by the authors. In order to investigate further the relationships between structure and activity and to search for more favourable anticonvulsants, in the present work a number of related compounds has been prepared and subjected to pharmacological evaluation. It has been demonstrated that the replacement of the butyl group in Ia by lower or higher alkyls diminishes the anticonvulsant activity. The therapeutic index of Ia can be enhanced and its duration of action prolonged by introducing a methyl group at the 3-position. Substituents on the benzene ring in VII reduce the anticonvulsant activity, but complete loss of activity has been observed only in a few cases. 3-Di-*n*-butylaminomethyl indole, the position isomer of Ia, and its several homologs exhibit almost no anticonvulsant activity.

3-Di-*n*-butylaminomethyl indole was prepared by a Mannich condensation of indole, di-*n*-butylamine, and formaldehyde. 3- β -Dialkylaminoethyl indoles were prepared through the interaction of indole-3-glyoxyloyl chloride with dialkylamines followed by the reduction of the resulting amides with lithium aluminium hydride. Ethyl 2-methyl-5-methoxy-indole-3-acetate was converted *via* hydrazide into the corresponding acyl azide, which gave N,N-di-*n*-butyl-2-methyl-5-methoxy-indole-3-acetamide on interaction with di-*n*-butylamine. Reduction of the amide with lithium aluminium hydride afforded 2-methyl-3- β -di-*n*-butyl-aminoethyl indole (VI).

For the syntheses of ring substituted derivatives (VII), aniline and various substituted anilines were diazotized and subjected to a modified Japp-Klingemann reaction with methyl or ethyl diethyl keto-succinate. The resulting hydrazones were converted into substituted derivatives of ethyl indole-2-carboxylates, which were hydrolyzed to the corresponding acids (X). These acids were converted to the acyl chlorides (XI) and then to the N,N-di-*n*-butyl amides (XII). Reduction of the compounds XII led to VII. 2-Dialkylaminomethyl indoles were prepared similarly from indole-2-carboxylic acid and corresponding dialkylamines.