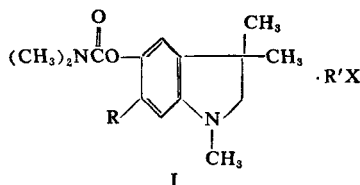


可逆性胆碱酯酶抑制剂： 二甲氨基甲酸-5-(1,3,3-三甲基-6-取代基) 吲哚满酯的合成

胡水根 董永明 张其楷

(军事医学科学院药理毒理研究所, 北京)

催醒宁(I, R=H, R'X=HCl)对胆碱酯酶的抑制作用较强, 但稳定性较差, 作用时间较短。推测可能与其酯基易于水解有关。鉴于催醒宁结构中的氨基甲酸酯是抑酶作用的药效基团, 酯基被水解后, 抑酶活性即消失, 我们设想, 如果在催醒宁结构中的酯基邻位上引入取代基, 利用其空间效应的影响, 使酯基增加对水解的稳定性, 或有可能达到延长作用时间的目的。因此, 我们合成了二甲氨基甲酸-5-(1,3,3-三甲基-6-取代基)吲哚满酯盐酸盐和季铵盐(I_{1~14}, 表1), 以探索取代基对抑酶强度和作用时间的影响。



化合物 I_{1~14} 均未见文献报道, 其合成路线如下:

1,3,3-三甲基-5-甲氧基吲哚满(II)是合成这类化合物的共同原料, 仿照催醒宁的合成方法制备⁽¹⁾。II分别经Friedel-Crafts酰化和烷化反应, 所得产物的元素分析和光谱符合III和V的结构式, 即取代基被引入芳环的6位, 这与文献报道1-乙酰基-5-甲氧基吲哚满进行亲电取代反应的定位效应是一致的⁽²⁾。为了使Friedel-Crafts烷化反应被控制在单取代阶段, 我们选用85%硫酸为催化剂, 异丙醇为烷化剂进行反应, 得到预期结果。

VII经Mannich反应, 同样得到相应的6-取代衍生物VIII。

化合物 I_{1~I₄} 和 I_{7~I₁₄} 均按常法⁽¹⁾合成。以相应的1,3,3-三甲基-5-羟基-6-取代基吲哚满与二甲氨基甲酰氯在无水吡啶中进行酯化反应, 生成氨基甲酸酯, 再制成盐。I₅和I₆系分别将I₁和I₃用硼氢化钠还原制得。孙长荣等测定了所合成化合物对猪脑固相胆碱酯酶的抑制作用, 其中I₈和I_{11~14}的抑酶强度与催醒宁相同, 但作用时间未见明显延长。

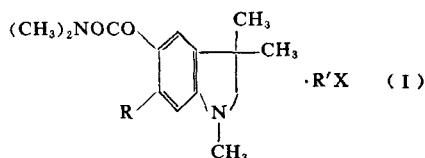
实验部分



温度计读数未经校正。红外光谱仪为Beckmann IR-4260型; 核磁共振仪为JNM 4H-100型;

1,3,3-三甲基-5-羟基-6-乙酰基吲哚满(III)

II(3.0g, 0.016 mol)溶于二硫化碳30 ml, 在冷却下加入乙酰氯(6.6g, 0.084 mol), 再次加入无水三氯化铝(7.2g), 搅拌回流2小时。蒸除溶剂, 将残留物倒入碎冰中, 滤集固体, 以饱和碳酸氢钠溶液溶解, 乙醚提取。干燥后, 回收溶剂, 所得固体用甲醇和乙醚重结晶, 熔点81°C, 得量3.5g, 产率95%。IR(KBr)1620 cm⁻¹(C=O); ¹H NMR(CDCl₃) δ_{ppm} 1.29(s,

Tab 1. Anticholinesterase activity and physical constants of 5-(1,3,3-trimethyl-6-substituted) indolinyl N, N-dimethylcarbamates



Compd ^a	R	R'X	MP ^{°C} ^b (free base, BP °C/mm)	Yield %	Formula ^c	pI ₅₀
I ₁	COCH ₃	HCl	196~198	65	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ ·HCl	4.5
I ₂	COCH ₃	CH ₃ I	183~184	58	C ₁₇ H ₂₅ IN ₂ O ₃	6.2
I ₃	COCH ₂ CH ₃	HCl	201 (140/0.01)	60	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ ·HCl	—
I ₄	COCH ₂ CH ₃	CH ₃ I	181	54	C ₁₈ H ₂₇ IN ₂ O ₃	5.5
I ₅	CH(OH)CH ₃	HCl	182~183 (152~156/0.06)	42	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃ ·HCl	4.0
I ₆	CH(OH)CH ₂ CH ₃	HCl	179~180 (155~160/0.05)	40	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃ ·HCl	5.1
I ₇	CH ₂ CH ₃	HCl	199~201 (129~130/0.06)	38	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ ·HCl	5.5
I ₈	CH ₂ CH ₃	CH ₃ I	191~193	55	C ₁₇ H ₂₇ IN ₂ O ₂	7.2
I ₉	CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	180 ^c ~182 (147~150/0.03)	38	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ ·HCl	5.1
I ₁₀	CH(CH ₃) ₂	HCl	214~216 (135/0.4)	56	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ ·HCl	5.6
I ₁₁	CH(CH ₃) ₂	CH ₃ I	199~200	68	C ₁₈ H ₂₉ IN ₂ O ₂	6.5
I ₁₂	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	2HCl	228~230	36	C ₁₉ H ₃₁ N ₃ O ₂ ·2HCl	7.1
I ₁₃	CH ₂ N 	2HCl	245~246 (138~140/0.01)	36	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂ ·2HCl	6.8
I ₁₄	CH ₂ N 	2HCl	247~248 (147~149/0.05)	34	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂ ·2HCl	7.2
CUI XING NING						6.8

^aAll compounds exhibited IR and ¹HNMR spectra consistent with the assigned structures. ^bFrom EtOH-Et₂O. ^cAnalyses for C, H, and N are within ±0.4% of calcd values

6 H, C₃-2 CH₃), 2.55(s, 3 H, COCH₃), 2.72(s, 3 H, N-CH₃), 3.00(s, 2 H, CH₂), 6.55(s, 1 H, Ar₄-H), 6.65(s, 1 H, Ar₇-H); 元素分析 C₁₅H₁₇NO₂, C, H, N 的误差在 0.4% 以下。

1,3,3-三甲基-5-羟基-6-乙基吲哚满(IV)

III(2 g, 0.009 mol)溶于 18% 盐酸 50 ml 中, 加入锌汞齐(由锌 15 g 和氯化汞 1.3 g 制成)于 80°C 反应, 在此过程中, 每隔 1 小时添加 18% 盐酸溶液 12.5 ml, 直至锌汞齐作用完毕(约 5 小时)。趁热过滤, 滤液减压浓缩至原体积的 1/2, 用氨水碱化, 乙醚提取。干燥后, 蒸除溶剂, 将残留物置于五氧化磷干燥器中干燥, 得 IV。

1,3,3-三甲基-5-甲氧基-6-异丙基吲哚满(V)

在冰浴冷却下, 缓缓将 85% 硫酸 15 ml 加入 II (5 g, 0.03 mol) 中, 再升温至 75°C, 滴加等克分子量的异丙醇, 反应 5 小时。将反应液倒入碎冰中, 碱化, 乙醚提取。干燥后, 蒸除溶剂, 减压蒸馏, 收集沸点 78~81°C/1 mm 馏分, 重 4.3 g。盐酸盐的熔点为 239~241°C (无水乙醇重结晶)。¹HNMR (CDCl₃)_δ_{ppm} 1.18 (d, 6 H, C-(CH₃)₂), 1.49 (s, 6 H, C₃-2 CH₃), 3.15 (s, 3 H, NCH₃), 3.20 (m, 1 H, -CH (Me)₂), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 6.65 (s, 1 H, Ar₄-H), 7.10 (s, 1 H, Ar₇-H); 元素分析 C₁₅H₂₃NO·HCl, C, H, N 的误差在 0.4% 以下。

1,3,3-三甲基-5-羟基-6-异丙基吲哚满(VI)氢溴酸盐

按常法⁽¹⁾将 V 用氢溴酸脱去 O-甲基制得, 产率 81%, 熔点 227~229°C (无水乙醇重结晶)。IR 3240 cm⁻¹ (OH); ¹HNMR (CF₃COOH) _δ_{ppm} 1.29 (d, 6 H, C-(CH₃)₂), 1.50

(d, 6 H, C₃-2 CH₃), 3.35 (s, 3 H, NCH₃), 3.40 (m, 1 H, CH(Me)₂), 4.25 (br, 2 H, CH₂), 6.95 (s, 1 H, Ar₄-H), 7.47 (s, Ar₇-H); 元素分析 C₁₄H₂₁NO·HBr, C, H, N 的误差在 0.4% 以下。

1,3,3-三甲基-5-羟基-6-烷胺基甲基吲哚满 (VIII)

将 VII 溶于二氧六环中, 与双(烷胺基)甲烷反应 5 小时制得。产物蒸馏易分解, 未进一步纯化。

二甲氨基甲酸 5-(1,3,3-三甲基-6-乙酰基)吲哚满酯

制法与制备催醒宁方法相同⁽¹⁾。盐酸盐 (I₁) 熔点 196~198°C; 碘甲烷季铵盐 (I₂) 熔点 183~184°C。

二甲氨基甲酸 5-[(1,3,3-三甲基-6-(1-羟基乙基)]吲哚满酯

将 I₁ 游离碱 (2 g, 0.007 mol) 溶于无水乙醇 20 ml 中, 加入硼氢化钠 (0.09 g), 室温搅拌 4 小时。然后按常法处理, 得量 1.2 g, 沸点 152~156°C/0.06 mm。盐酸盐 (I₅) 熔点 182~183°C。

关键词 可逆性胆碱酯酶抑制剂; 二甲氨基甲酸 5-(1,3,3-三甲基-6-取代基)吲哚满酯

致谢 光谱和元素分析由我院沈惠君, 闫平, 缪振春, 魏同太, 汤炳生, 金素琴和金人慈等同志测定。

参 考 文 献

1. 中国人民解放军 59176 部队催醒宁研究小组, 上海化工学院有机系制药专业: 中麻催醒药——催醒宁的合成. 医药工业 (13):4, 1978
2. Pinder R M and Rickard R L: Preparation of 5,6-dialkoxyindole from indoline. *Chem Ind* (39):1388, 1969

SYNTHESIS OF 5-(1,3,3-TRIMETHYL-6-SUBSTITUTED) INDOLINYL N, N-DIMETHYLCARBAMATES AS REVERSIBLE CHOLINESTERASE INHIBITORS

HU Shui-Gen, DONG Yong-Ming and ZHANG Qi-Kai

(*Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, P. L. A., Beijing*)

ABSTRACT A series of 5-(1,3,3-trimethyl-6-substituted) indolinyl N, N-dimethylcarbamates, aromatic ring substituted derivatives of CUI XING NING, was prepared for evaluation of their pharmacological activity. Compounds I₈ and I₁₁~I₁₄ were found to have the same order of anticholinesterase activity as CUI XING NING.

Key words Reversible cholinesterase inhibitor; 5-(1,3,3-Trimethyl-6-substituted) indolinyl N, N-dimethylcarbamates