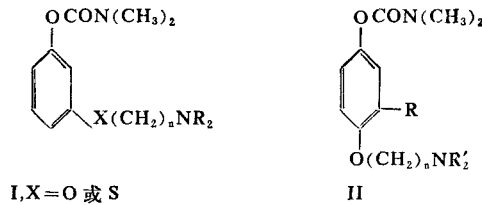


# 可逆性胆碱酯酶抑制剂：二甲氨基甲酸- [3-烷基-4-(烷氨基)烷氧基]苯酯的合成

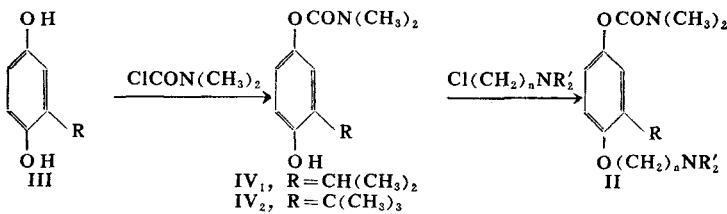
董永明 马建洲 甄润芬

(军事医学科学院药理毒理研究所, 北京)

前文<sup>(1,2)</sup>报道的一系列二甲氨基甲酸间-(烷氨基)烷氧(烷硫)基苯酯类化合物(I, X=O, S)中, 多数具有较强的抑酶作用, 有的对实验动物的中麻催醒效果较好, 且毒性和副作用小。其中二甲氨基甲酸间-(2-二甲氨基)-乙氧基苯酯(I, X=O, n=2, R=CH<sub>3</sub>)已命名为“催醒安”用于临床中麻催醒。但其对位异构体的活性完全消失。鉴于文广伶于1973年设计合成的二甲氨基甲酸-[3-特丁基-4-(2-二甲氨基)乙氧基]苯酯(II, n=2, R=C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R'=CH<sub>3</sub>)系在催醒安对位异构体的苯环上引入一个特丁基, 能够明显增强抑酶作用, 我们乃进一步合成了一系列二甲氨基甲酸-[3-烷基-4-(烷氨基)烷氧基]苯酯(II)(表1), 以探索不同烷基对活性的影响。



化合物 II<sub>1~13</sub>未见文献报道。我们以相应的烷基对氢醌(III)为原料, 按常法依次经酯化和醚化制得。其合成路线如下:



特丁基对氢醌在以苯为溶剂和吡啶为脱酸剂的条件下, 与二甲氨基甲酰氯进行酯化反应, 以空间位阻小的羟基易被酯化。所得产物经薄层层析鉴定不含异构体, 元素分析、红外光谱和质谱(见实验部分)与其单酯化合物相符。根据核磁共振谱所显示的苯环三个质子峰  $\delta$  6.15 (1H, d, J=9), 6.54 (1H, q, J=3; 9) 和 6.82 (1H, d, J=3), 确定其结构为中间体 IV<sub>2</sub>。

异丙基对氢醌酯化的条件和定位与特丁基对氢醌相同。

孙长荣等对所有化合物已进行了部分药理实验。初步实验结果表明, 大多数化合物均具有较强的抑酶作用,  $pI_{50} > 6$ 。其中异丙基取代衍生物比相应的特丁基取代衍生物的抑酶作

用稍强。所有化合物的毒性比母体化合物(II,  $n=2$ ,  $R=H$ ,  $R'=CH_3$ ;  $LD_{50}=680$  mg/kg)大。

## 实 验 部 分

物理常数均未校正; 红外光谱用 Beckmann Acculab-10 型红外仪测定, KBr 压片法; 核磁共振谱用 JNM-4 H-100 型测定, TMS 内标; 质谱用 MAT-711 型质谱仪测定。



### 二甲氨基甲酸-3-特丁基-4-羟基苯酯(IV<sub>2</sub>)

特丁基对氢醌(3.3 g, 0.02 mol), 二甲氨基甲酰氯(2.8 g, 0.025 mol), 无水吡啶(2.4 g, 0.03 mol)和无水苯 30 ml 回流 10 h。冷却, 反应液以水洗三次, 蒸除溶剂, 残留物以少许石油醚(30~60°C)刮洗二次, 用稀乙醇重结晶, 得量 2.4 g, 产率 50%, mp 145~147°C。IR  $\nu_{max}, cm^{-1}$  3300(OH), 1695(C=O), 1365, 1350(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1195(Ar-O-C)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40(9 H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.09(6 H, t, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.15(1 H, d, J=9, Ar<sub>5</sub>H), 6.54(1 H, q, J=3; 9, Ar<sub>6</sub>H), 6.82(1 H, d, J=3, Ar<sub>2</sub>H)。MS  $m/e$  237(M<sup>+</sup>)。元素分析(C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>)C, H, N。

### 二甲氨基甲酸-3-异丙基-4-羟基苯酯(IV<sub>1</sub>)

制法同 IV<sub>2</sub>。以异丙基对氢醌(仿特丁基对氢醌制法<sup>(3)</sup>)制取, mp 133~134°C)为原料。bp 183°C/0.6 mm, mp 120~122°C, 产率 44.8%。IR  $\nu_{max}, cm^{-1}$  3380(OH), 1730(C=O), 1390,

Tab 1. 3-Alkyl-4-(alkylamino) alkoxyphenyl N, N-dimethylcarbamates

Compd <sup>a</sup>	n	R	NR' <sub>2</sub>	BP, °C/mm	HCl salt		
					mp <sup>b</sup> , °C	% yield <sup>c</sup>	formula <sup>d</sup>
II <sub>1</sub>	2	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	135~137/0.05	182~184		C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>2</sub>	2	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	141/0.025	148~150	33.5	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>3</sub>	2	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	147~149/0.05	132~134	30.2	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>4</sub>	2	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	132~136/0.02 (mp, 94~96) <sup>e</sup>	173~174	69.9	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>5</sub>	2	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	162~165/0.03	167~169	83.7	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>6</sub>	2	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	142/0.1	157~158	46.4	C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>7</sub>	2	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	166/0.05	167~168	53.3	C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>8</sub>	2	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>	—	166~168	47.4	C <sub>23</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>9</sub>	2	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		mp, 100~102 <sup>e</sup>	199~200	39.9	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>10</sub>	3	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	157/0.08	170~172	33.3	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>11</sub>	3	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	148~149/0.03	144~146	65.3	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>12</sub>	3	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	178~180/0.08	139~141	35.7	C <sub>22</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl
II <sub>13</sub>	3	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		mp, 100~103 <sup>f</sup>	200~203	47.3	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> HCl

<sup>a</sup>All compounds exhibited IR and <sup>1</sup>H NMR spectra consistent with the assigned structures. <sup>b</sup>Recrystallization from EtOH-Et<sub>2</sub>O. <sup>c</sup>From intermediate IV, recrystallized. <sup>d</sup>Analyses for C, H, and N are within  $\pm 0.4\%$  of the theoretical value. <sup>e</sup>From Et<sub>2</sub>O. <sup>f</sup>From EtOH.

1368(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1200(Ar-O-C)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  1.16(6 H, d, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.07(6 H, d, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.17(1 H, m, CH), 6.20(1 H, d, J=8, Ar<sub>5</sub>H), 6.51 (1 H, q, J=3; 8, Ar<sub>6</sub>H), 6.72(1 H, d, J=3, Ar<sub>2</sub>H)。MS m/e 223(M<sup>+</sup>)。元素分析(C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>)C, H, N。

#### 二甲氨基甲酸-[3-特丁基-4-(2-二甲氨基)乙氧基]苯酯(II<sub>4</sub>)

IV<sub>2</sub>(1.7 g, 0.007 mol)溶于无水甲苯 30 ml 中, 加入 80%氢氧化钠(0.22 g, 0.007 mol), 搅拌回流 1 h 后, 再滴加二甲氨基氯乙烷(1.1 g, 0.01 mol), 继续回流 5 h。然后按常法处理。bp 132~136°C/0.02 mm, 放置即固化, mp 94~96°C(乙醚重结晶), 重 1.91 g, 产率 88%。盐酸盐 mp 173~174°C。

其余化合物均按上述方法合成。结果见表 1。

**关键词** 胆碱酯酶抑制剂; 二甲氨基甲酸-[3-烷基-4-(烷氨基)烷氧基]苯酯

**致谢** 光谱和元素分析由我所沈惠君、缪振春、魏同太、金素琴和武力民同志代做, 特此致谢。

#### 参 考 文 献

1. 董永明等: 中麻催醒剂. I. 二甲氨基甲酸间-(烷氨基)烷氧基苯酯的合成. 药学报 16:105, 1981
2. 董永明等: 可逆性胆碱酯酶抑制剂. II. 二甲氨基甲酸间-(烷氨基)烷氧基苯酯的合成. 药学报 19:394, 1984
3. Young D S, et al: t-Butyl hydroquinone and t-butyl-4-methoxyphenol. US 2,722,556, 1955; CA 50:4214\*, 1956

## SYNTHESIS OF 3-ALKYL-4-(ALKYLAMINO) ALKOXYPHENYL N, N-DIMETHYLCARBAMATES AS REVERSIBLE CHOLINESTERASE INHIBITORS

DONG Yong-Ming, MA Jian-Zhou and ZHEN Run-Fen

*Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, PLA, Beijing*

**ABSTRACT** In order to determine the effect of nuclear substituents in the para isomer of CUI XING AN (m-(2-dimethylamino) ethoxyphenyl N, N-dimethylcarbamate) on their anticholinesterase activity, a series of 3-alkyl-4-(alkylamino) alkoxyphenyl N, N-dimethylcarbamates was prepared. Preliminary screening tests indicated that the introduction of an alkyl group increased the anticholinesterase activity but also increased toxicity.

**Key words** Cholinesterase inhibitor; 3-Alkyl-4-(alkylamino) alkoxyphenyl N, N-dimethylcarbamate