

乙酰胆碱酯酶抑制剂的设计、合成与表征^{*}

沈 琼^{1,2}, 邵嘉亮¹, 刘 忠², 庞朝乐¹, 马 林¹, 古练权¹

(1 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275)

(2 中山大学药学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 根据 AD 的病理表现以及乙酰胆碱酯酶的三维结构模型, 以间苯二酚为原料, 通过贝克曼反应、威廉逊反应、关环、芳化, 设计合成了新系列芳香苯并呋喃香豆素类化合物。化合物皆为新化合物。通过 ¹H NMR、¹³C NMR、IR、FAB-MS、EA 确定其结构。

关键词: 芳香苯并呋喃香豆素衍生物; 设计; 合成; 表征

中图分类号: O621.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2006) 02-0051-05

呋喃香豆素类化合物是一类具有广泛生理活性的天然产物^[1], 对肿瘤、细胞增生、真菌、细菌、病毒等都具有一定的抑制活性^[2-6]。

乙酰胆碱酯酶 (AChE) 是生物神经传导中的一种关键性的酶, 在胆碱能突触间, 该酶能降解乙酰胆碱, 终止神经递质对突触后膜的兴奋作用。阿尔茨海默氏病 (AD)^[7] 主要病理特征是大脑萎缩, 脑组织内产生蛋白沉淀物和神经原纤维缠结, 导致乙酰胆碱分泌不足^[8]。抑制 AD 病人乙酰胆碱酯酶的活力, 延长脑内乙酰胆碱的存在时间, 使乙酰胆碱在脑内的含量增加, 是当前治疗 AD 有效的手段之一。

由于①某些官能化的香豆素已被证明是性能良好的乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂^[9-10]; ②部分香豆素衍生物被作为单胺氧化酶抑制剂而提出, 而单胺氧化酶抑制剂已在临床用于治疗阿尔茨海默氏病 (AD)^[11-12]; ③研究表明, 含有苄胺亚结构的化合物是潜在的乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂^[13-14]。鉴于以上 3 个理由, 设计合成了一系列芳香亚胺苯并呋喃香豆素类化合物。前人未曾报道芳香亚胺苯并呋喃香豆素类化合物的合成, 其合成路线如图 1 所示。

1 实验部分

1.1 实验材料与仪器

熔点用 X-4 显微熔点仪测定, 温度计未校正; UV 用岛津 UV-250 IPC 型紫外光谱仪测定; IR 用 Bunker EQU NOX55 型仪测定, KBr 压片; ¹H

NMR、¹³C NMR 用 USA Varian 公司 UNITYNOVA500 型仪测定, TMS 为内标; 所用试剂均为分析纯, 柱层析和薄层层析用硅胶为青岛海洋化工厂产品。

1.2 芳香亚胺苯并香豆素类化合物的合成

1.2.1 4-甲基-7-羟基香豆素 (1) 在 250 mL 三颈瓶中加入浓硫酸 100 mL (密度 1.84 g/L), 用冰盐浴使温度降至 10 °C 以下, 在搅拌下通过滴液漏斗慢慢加入 11 g (0.1 mol) 间苯二酚和 0.12 mol 乙酰乙酸乙酯组成的混合液, 滴加速度以使反应温度维持在 10 °C 以下为准。滴加完毕后在室温下放置 4 h, 在搅拌下加入到 200 g 碎冰和 300 mL 水组成的冰水混合物中, 抽滤, 收集沉淀, 并用冰水洗 3 次。得到的沉淀物溶于 $w = 0.5\%$ NaOH 溶液中 (约 500 mL), 滤去不溶物, 滤液用浓 H₂SO₄ 调至 pH=3, 抽滤并用冰水洗。最后用 $\varphi = 80\%$ 乙醇重结晶, 得到化合物 1, 产率为 80%。

$t_{m,p}$ 190 ~ 192 °C; IR (KBr) ν /cm⁻¹: 3 159 1 679 1 652 1 600 1 451。FAB-MS m/z 177 ([M+H]⁺), 154 ([M-OH]⁺);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H, 7-OH), 7.61 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, 5-H), 6.85 (m, 1H, 6-H), 6.74 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, 8-H), 6.07 (s, 1H, 3-H), 2.42 (s, 3H, 4-CH₃);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 161.8 (C₂), 160.9 (C₇), 156.3 (C_{8a}), 153.6 (C₄), 113.4 (C_{4a}), 111.8 (C₅), 106.4 (C₆), 103.3 (C₈), 96.6 (C₃), 18.5 (CH₃)。

* 收稿日期: 2005-05-11

基金项目: 国家自然科学基金重点资助项目 (20032020)

作者简介: 沈琼 (1976 年生), 女, 博士研究生; 通讯联系人: 马林; E-mail: cesma@zsu.edu.cn

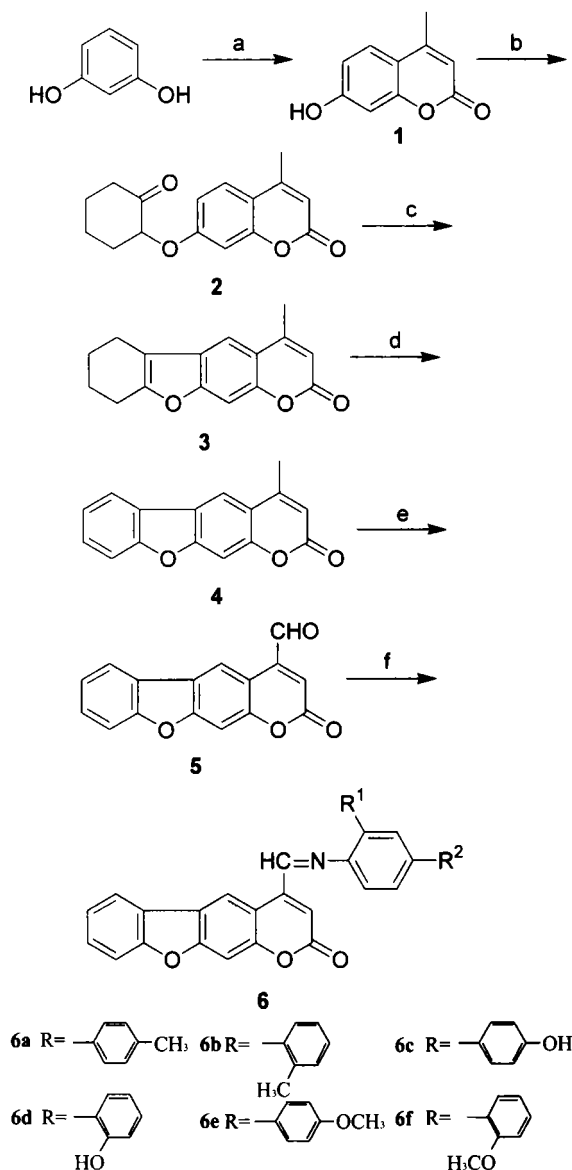


图 1 6a 6b 6c 6d 6e 6f 的合成

Fig 1 Preparation of 6a 6b 6c 6d 6e 6f

反应条件:

(a) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, H_2SO_4 , $0 \sim 5^\circ\text{C}$;(b) 无水 K_2CO_3 , 无水 acetone, KJ reflux

(c) NaOH reflux 2 h

(d) DDQ, Pd/C, toluene reflux 8 h

(e) SeO_2 , xylene reflux 29 h(f) $\varphi=95\%$ ethanol, pyridine reflux 2 h1.2.2 4-甲基-7-(2'-氧化环己氧基)香豆素 (2)^[15]

在 250 mL 三颈瓶中加入 650 mL 干丙酮、0.02 mol 化合物 1、50 g 无水 K_2CO_3 和 0.05 g KI 搅拌下慢慢升温, 当丙酮回流时开始滴加含 0.03 mol 2-氯环己酮的丙酮溶液 20 mL, 大约需要 2 h 滴完。再反应 10 h 后加入 10 g 无水 K_2CO_3 , 用 TLC 监控反应。当化合物 1 已经反应完全时停止反应, 整个

反应过程需 18 h 左右。冷却, 过滤, 弃去滤渣, 蒸干滤液, 用甲醇重结晶, 得到化合物 2 产率为 80%, $\theta_{\text{mp}} 164 \sim 166^\circ\text{C}$;

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 050 2 922 2 853 1 716 1 605 1 574 1 432 747 717; FAB-MS m/z 273 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 154 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{H}_2\text{O}]^+$);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (d 1H, $J=8.5$ Hz, 5-H), 6.88 (dd 1H, $J=6.0$ 2.5 Hz, 6-H), 6.75 (s 1H, 8-H), 5.13 (m, 1H, 1'-H), 2.76 ~ 2.65 (m, 2H, 3'-H), 2.48 ~ 2.43 (m, 2H, 6'-H), 2.42 ~ 2.38 (m, 3H, 4-CH₃), 2.12 ~ 1.89 (m, 4H, 4'-H, 5'-H);

^{13}C NMR (CD_3OD) δ 200.8 (C_2'), 162.2 (C_2), 160.8 (C_7), 156.1 (C_{8a}), 153.6 (C_4), 126.8 (C_5), 114.4 (C_{4a}), 113.6 (C_6), 112.4 (C_8), 102.7 (C_3), 81.1 (C_1'), 41.3 (C_3'), 35.0 (C_4'), 28.1 (C_5'), 24.1 (C_6'), 18.5 (CH_3).

1.2.3 6-甲基-2H-苯并[3,2-g]-1-苯并吡喃-2-酮 (3)^[15] 在 1 000 mL 三颈瓶中加入 32 g NaOH (配成 0.8 mol/L 溶液), 搅拌, 回流。在 N_2 保护下, 加入 0.01 mol 的化合物 2 搅拌, 回流, 1.5 h 后停止反应, 冷却, 将整个反应装置放在暗处, 用 2 mol/L 的盐酸调节溶液的 pH 值, 直到溶液有沉淀产生, 抽滤, 粗产物用甲醇重结晶, 得到化合物 3 产率为 95%, $\theta_{\text{mp}} 190 \sim 192^\circ\text{C}$;

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 053 2 934 2 886 1 711 1 628 1 573 1 458 1 292 875 804; FAB-MS m/z 255 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 154 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_9\text{H}_2\text{O}]^+$);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.46 (s 1H, 5-H), 7.28 (s 1H, 11-H), 6.17 (s 1H, 3-H), 2.75 ~ 2.72 (m, 2H, 9-H), 2.63 ~ 2.61 (m, 2H, 6-H), 2.45 (s 3H, 4-CH₃), 1.98 ~ 1.85 (m, 4H, 7-H, 8-H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 161.2 (C_2), 156.2 (C_{10a}), 155.8 (C_{9a}), 152.8 (C_{11a}), 150.9 (C_{4a}), 126.2 (C_{5b}), 115.6 (C_{5a}), 113.1 (C_5), 112.6 (C_{11}), 99.2 (C_3), 23.3 (C_6), 22.6 (C_8), 22.3 (C_7), 20.2 (C_9), 19.1 (CH_3).

1.2.4 4-甲基-2H-苯并吡喃[3,2-g]-1-苯并吡喃-2-酮 (4) 在 500 mL 三颈瓶中加入 300 mL 甲苯和 1 g 化合物 3 搅拌, 回流, 直到化合物 3 完全溶解。在 N_2 保护下加入 3 g DDQ, 反应 10 min 后加入 Pd/C, 搅拌回流 4 h, 用 TLC 监控反应完全。趁热抽滤除去 Pd/C, 滤液浓缩后拌样, 用石油醚: 氯仿: 乙酸乙酯 (体积比为 9:1:1) 洗脱, 蒸干洗脱液, 用甲醇重结晶, 得到化合物 4 产率为 98%, θ_{mp}

228~230 °C;

IR(KBr) ν /cm⁻¹: 3 099 2 940 2 870 1 715 1 617 1 553 1 513 1 437 1 294 1 265 1 206 1 148 1 082 842 FAB-MS m/z 251 ([M + H]⁺), 154 ([M-C₆H₉O₂]⁺);

¹H NMR(CDCl₃) δ 8.11(s, 1H, 5-H), 7.98(dd, 1H, $J=7.0$ 1.0 Hz, 6-H), 7.58(d, 1H, $J=8.0$ Hz, 9-H), 7.51(t, 1H, $J=7.5$ Hz, 7-H), 7.50(s, 1H, 11-H), 7.40(t, 1H, $J=15.0$ Hz, 8-H), 6.29(s, 1H, 3-H), 2.57(s, 3H, 4-CH₃);

¹³C NMR(CDCl₃) δ 160.8(C₂), 157.9(C_{10a}), 157.2(C_{9a}), 153.4(C_{11a}), 152.5(C₄), 127.8(C₆), 123.5(C_{5b}), 123.2(C₈), 121.6(C_{4a}), 120.6(C₇), 116.2(C_{5a}), 116.0(C₃), 113.5(C₅), 111.9(C₉), 100.2(C₁₁), 19.2(CH₃).

1.2.5 4-甲基-2-氧代-2H-苯并咪唑 [3.2 g] 吡喃 (5) 在 50 mL 圆底烧瓶中加入 15 mL 二甲苯和 0.251 g 的化合物 4 剧烈搅拌, 回流, 待化合物 4 完全溶解后, 加入 SeO₂ 0.3 g^[16], 继续搅拌、回流 20 h。用薄层层析 (TLC) 监控反应完全, 趁热抽滤, 滤渣回收, 滤液放置过夜让其自然结晶。抽滤, 滤液回收, 粗产物用二氯甲烷溶解, 滤去杂质, 滤液蒸干后得到新的化合物 5 产率为 90%, θ_{mp} 259~261 °C;

IR(KBr) ν /cm⁻¹: 3 056 2 854 2 717, 1 730 1 639 1 600 1 586 1 453 1 433 1 402 1 380 1 339 1 302 1 267 1 212 1 048 850 800 FAB-MS m/z 265([M + H]⁺), 168([M-C₆H₈O]⁺);

¹H NMR(CDCl₃) δ 10.17(s, 1H, CHO), 9.22(s, 1H, 5-H), 8.04(d, 1H, $J=7.5$ Hz, 6-H), 7.61~7.22(m, 4H, 7-H, 8-H, 9-H, 11-H), 6.88(s, 1H, 3-H);

¹³C NMR(CDCl₃) δ 191.9(CHO), 160.3(C₂), 158.2(C_{10a}), 157.3(C_{9a}), 154.3(C_{11a}), 143.9(C₄), 128.2(C₃), 124.3(C_{5b}), 123.8(C_{4a}), 123.1(C_{5a}), 122.7(C₆), 121.1(C₈), 118.4(C₇), 111.9(C₅), 110.6(C₉), 100.5(C₁₁).

1.2.6 芳香亚胺苯并香豆素类化合物 (6) 的合成通法 在 50 mL 三颈瓶中, 加入 0.02 g 化合物 (5) 和 12 mL 无水乙醇, 搅拌下回流 0.5 h 后, 在 N₂ 保护下加入 0.03 g 的经过纯化的芳胺, 同时加入一滴乙酸, 搅拌、回流 2 h 冷却, 放置过夜。抽滤, 用无水乙醇洗 3 次, 用丙酮重结晶, 得到芳香亚胺苯并香豆素类化合物 6a 6b 6c 6d 6e 6f 化合物 6a 6b 6c 6d 6e 6f 未曾报道, 为新化合物。

6a θ_{mp} 226~228 °C; IR(KBr) ν /cm⁻¹: 3 055

1 706 1 642 1 604 1 564 1 486 1 267 1 138 884 845.

FAB-MS m/z 354 ([M + H]⁺), 154 ([M-C₆H₄O·C₇H₇N]⁺);

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.70(s, 1H, HC=N), 8.98(s, 1H, 5-H), 8.05(d, 1H, $J=8.0$ Hz, 9-H), 7.84(s, 1H, 11-H), 7.74(d, 1H, $J=8.0$ Hz, 9-H), 7.57(t, 1H, $J=15.0$ Hz, 8-H), 7.46(t, 1H, $J=15.0$ Hz, 7-H), 7.38~7.27(m, 4H, 2'-H, 5'-H, 6'-H), 7.02(s, 1H, 3-H), 2.50(s, 3H, CH₃);

¹³C NMR(CH₃OD) δ 166.5(C₂), 165.9(C_{10a}), 163.2(C_{9a}), 158.4(C_{11a}), 155.2(C_{1'}), 142.2(HC=N), 139.9(C_{4'}), 137.5(C_{1a}), 136.9(C₃), 136.3(C_{5b}), 133.3(C_{4a}), 132.2(C_{5a}), 130.4(C_{3'}, C_{5'}), 128.4(C₆), 127.0(C_{2'}, C_{5'}), 126.3(C₈), 122.5(C₇), 121.2(C₅), 109.6(C₉), 104.8(C₁₁), 27.3(CH₃).

元素分析 (w %, 括号里的数字为计算值, C₂₃H₁₅NO₃): C 77.99(78.17), H 4.33(4.28), N 3.87(3.96)。

6b θ_{mp} 260~262 °C; IR(KBr) ν /cm⁻¹: 3 059 3 025 2 914 1 703 1 644 1 604 1 560 1 504 1 433 1 266 1 200 1 137 742

FAB-MS m/z 354([M + H]⁺), 154([M-C₆H₄O·C₇H₇N]⁺);

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.66(s, 1H, HC=N), 9.08(s, 1H, 5-H), 7.68(s, 1H, 11-H), 7.65(d, 1H, $J=9.5$ Hz, 9-H), 7.56~7.49(m, 2H, 7-H, 8-H), 7.49~7.39(m, 2H, 4'-H, 6'-H), 7.31(m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.97(s, 1H, 3-H), 2.52~2.51(m, 3H, CH₃);

¹³C NMR(THF-d₈) δ 160.8(C₂), 158.1(C_{10a}), 157.3(HC=N), 155.5(C_{9a}), 151.0(C_{11a}), 149.0(C_{1'}), 147.0(C_{2'}), 138.9(C_{5b}), 130.8(C_{4'}), 130.0(C_{4a}), 128.9(C₃), 124.6(C_{5'}), 124.4(C_{5a}), 122.7(C₆), 122.4(C₄), 122.0(C₈), 120.0(C_{3'}), 119.9(C_{6'}), 117.9(C₇), 112.6(C₅), 100.8(C₉), 88.3(C₁₁), 21.3(CH₃).

元素分析 (w %, 括号里的数字为计算值, C₂₃H₁₅NO₃): C 77.93(78.17), H 4.34(4.28), N 3.82(3.96)。

6c 产率为 78%, θ_{mp} 254~255 °C; IR(KBr) ν /cm⁻¹: 3 601 3 380 3 343 3 094 3 028 1 692 1 642 1 602 1 574 1 506 1 475 1 456 1 387 1 341 1 266 1 218 1 139 1 099 839 810

FAB-MS m/z 356 ($[M+H]^+$), 154 ($[M-C_6H_4O \cdot C_6H_5NO]^+$);

1H NMR (THF- d_8) δ 9.64 (s, 1H, HC=N), 8.88 (s, 1H, 5-H), 8.50 (s, 1H, OH), 8.07 ~ 8.05 (m, 1H, 6-H), 7.84 (s, 1H, 11-H), 7.62 ~ 7.48 (m, 2H, 8-H, 7-H), 7.47 ~ 7.40 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.89 ~ 6.88 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.80 (s, 1H, 3-H);

^{13}C NMR (THF- d_8) δ 160.3 (C_2), 159.4 (C_{10a}), 158.7 (C_{9a}), 158.2 ($C_{4'}$), 155.7 (C_{11a}), 154.3 (HC=N), 150.3 ($C_{1'}$), 143.3 (C_{5b}), 128.5 (C_3), 124.6 (C_4), 124.2 (C_2' , C_6'), 122.2 (C_{4a}), 121.6 (C_6), 119.8 (C_8), 117.9 (C_7), 116.8 (C_3' , C_5'), 116.2 (C_5), 114.5 (C_{5a}), 112.5 (C_9), 100.6 (C_{11}).

元素分析 ($w/\%$, 括号里的数字为计算值, $C_{22}H_{13}NO_4$): C 74.11 (74.36), H 3.72 (3.69), N 3.80 (3.94).

6d θ_{mp} 258 ~ 259 $^{\circ}C$; IR (KBr) ν /cm^{-1} : 3446, 3064, 1711, 1644, 1593, 1550, 1483, 1454, 1249, 1200, 1139, 1105, 799, 744, 5;

FAB-MS m/z 356 ($[M+H]^+$), 171 ($[M-C_6H_4 \cdot C_6H_5O]^+$);

1H NMR (THF- d_8) δ 9.41 (s, 1H, HC=N), 9.20 (s, 1H, OH), 8.42 (s, 1H, 5-H), 8.09 (dd, 1H, $J=7.5$ Hz, 6-H), 7.63 (s, 1H, 11-H), 7.62 (d, 1H, $J=3.5$ Hz, 9-H), 7.51 (t, 1H, $J=7.5$ Hz, 7-H), 7.47 (t, 1H, $J=12.0$ Hz, 8-H), 7.39 (t, 1H, $J=10.0$ Hz, 6'-H), 7.22 (t, 1H, $J=15.0$ Hz, 3'-H), 7.06 (s, 1H, 3-H), 6.97 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, 5'-H), 6.91 (t, 1H, $J=15.0$ Hz, 4'-H);

^{13}C NMR (THF- d_8) δ 160.3 (C_2), 158.8 (C_{10a}), 158.2 (C_{9a}), 155.6 (C_{11a}), 154.2 (HC=N), 146.7 (C_2'), 137.6 ($C_{1'}$), 130.7 (C_3), 128.6 ($C_{4'}$), 124.5 (C_{5b}), 124.4 (C_6), 122.3 (C_{4a}), 121.7 (C_8), 120.5 (C_4), 119.2 (C_5), 119.1 (C_9), 117.4 (C_6'), 116.7 (C_5'), 114.6 (C_{5a}), 112.5 (C_3'), 100.7 (C_{11}).

元素分析 ($w/\%$, 括号里的数字为计算值, $C_{22}H_{13}NO_4$): C 74.08 (74.36), H 3.74 (3.69), N 3.85 (3.94).

6e θ_{mp} 244 ~ 245 $^{\circ}C$; IR (KBr) ν /cm^{-1} : 3064, 2951, 2842, 1705, 1643, 1604, 1554, 1503, 1436, 1250, 1197, 1133, 875;

FAB-MS m/z 370 ($[M+H]^+$), 154 ($[M-C_6H_4OC_7H_7NO]^+$);

1H NMR (THF- d_8) δ 9.46 (s, 1H, HC=N),

8.93 (s, 1H, 5-H), 8.08 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 6-H), 7.60 (s, 1H, 11-H), 7.51 ~ 7.47 (m, 3H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.38 (t, 1H, $J=7.5$ Hz, 7-H), 7.03 (dd, 2H, $J=6.5$ Hz, 3'-H, 5'-H), 6.83 (s, 1H, 3-H), 3.84 (s, 3H, OCH₃);

^{13}C NMR (THF- d_8) δ 161.2 (C_2), 160.3 (C_{10a}), 158.8 (C_{9a}), 158.3 (C_{11a}), 155.8 ($C_{4'}$), 155.5 (HC=N), 146.7 ($C_{1'}$), 144.5 (C_{5b}), 128.5 (C_3), 124.6 (C_{4a}), 124.3 (C_6), 123.9 (C_2' , C_6'), 122.3 (C_4), 121.7 (C_8), 119.8 (C_7), 118.3 (C_5), 115.4 (C_3' , C_5'), 114.4 (C_{5a}), 112.5 (C_9), 100.7 (C_{11}).

元素分析 ($w/\%$, 括号里的数字为计算值, $C_{23}H_{15}NO_4$): C 74.62 (74.79), H 4.11 (4.09), N 3.73 (3.79).

6f θ_{mp} 172 ~ 174 $^{\circ}C$; IR (KBr) ν /cm^{-1} : 3331, 3067, 3001, 2955, 2906, 2832, 1718, 1643, 1602, 1569, 1514, 1431, 1247, 1222, 1138, 781, 745;

FAB-MS m/z 370 ($[M+H]^+$), 171 ($[M-C_6H_4 \cdot C_7H_7O]^+$);

1H NMR (THF- d_8) δ 9.77 (s, 1H, HC=N), 8.83 (s, 1H, 5-H), 8.02 (d, 1H, $J=7.0$ Hz, 9-H), 7.58 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, 6-H), 7.55 (s, 1H, 11-H), 7.47 (t, 1H, $J=15.0$ Hz, 7-H), 7.37 (t, 1H, $J=15.0$ Hz, 8-H), 7.28 ~ 7.11 (m, 2H, 4'-H, 6'-H), 7.00 ~ 6.86 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.76 (s, 1H, 3-H), 3.97 (s, 3H, OCH₃);

^{13}C NMR (THF- d_8) δ 160.2 (C_2), 159.0 (HC=N), 158.6 (C_{10a}), 158.2 (C_2'), 155.6 (C_{9a}), 154.1 (C_{11a}), 146.6 ($C_{1'}$), 141.1 (C_{5b}), 129.2 (C_3), 128.5 ($C_{4'}$), 124.3 (C_6), 122.2 (C_{4a}), 121.7 (C_6), 121.5 (C_7), 121.2 (C_5), 120.5 (C_9), 119.2 (C_6'), 117.9 (C_{5a}), 117.4 (C_4), 113.0 (C_3'), 112.4 (C_5'), 100.5 (C_{11}), 56.3 (OCH₃).

元素分析 ($w/\%$, 括号里的数字为计算值, $C_{23}H_{15}NO_4$): C 74.66 (74.79), H 4.12 (4.09), N 3.65 (3.79).

2 结果与讨论

2.1 中间体合成

在中间体 (2) 的合成中, 用二氯环己酮为原料, 在反应混合物中加入少量 KI 是利用碘离子的高亲核性, 以提高反应速率。反应中加入 K_2CO_3 的作用是将化合物 (1) 的羟基变成氧负离子, 增强它的亲核性, 以及除去产物中的 HCl 或 HI 使平衡向产物方向移动, 从而提高产率。

在中间体 (4) 的合成中, 用氮气保护时, 应首先

通入一段时间氮气, 然后在加入 DDQ 后也要用氮气保护, 否则 DDQ 会被氧化。同时, 加入 Pd/C 可使反应时间缩短, 并使反应顺利进行。

在中间体 (5) 的合成中, 起氧化作用的是亚砷酸, 因此溶剂应该含有一些水, 使 SeO₂ 能在高温下与水作用生成亚砷酸。

在目标化合物 (6) 的合成中, 由于芳胺类化合物易被氧化, 因此在反应前必须纯化, 同时反应过程中应用氮气保护。

参考文献:

- [1] SCHUSTER N, CHRISTIANSE M, JAKUPOVIC J et al. An unusual [2+2] cycloadduct of terpenoid coumarin from *Ethulia vernonioides*[J]. *Phytochemistry* 1993 34: 1179–1181.
- [2] DEANA A A. 2-(Aminomethyl) phenols: a new class of saluretic agents. 5. fused ring analogs[J]. *J Med Chem* 1983 26: 580–585.
- [3] WENKEIT E, BUCKWALTER B L. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. XI. Biosynthesis of the virescensides[J]. *J Am Chem Soc* 1972 94: 4367–4369.
- [4] PATHAK M A, FITZPATRICK T. The evolution of photodynamic therapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD[J]. *J Photochem Photobiol B* 1992 14: 3.
- [5] EDELSON R, BERGER G, GASPARRO F P et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind placebo-controlled trial[J]. *N Engl J Med* 1987 100: 187.
- [6] VAN IPENE H R, BEI J, VAN HENEGOUWEN G M. Photophysics and dynamics of rigidized coumarin laser dyes[J]. *J Photochem Photobiol* 1989 50: 259.
- [7] ZHAO Q, TANG X C. Effects of huperzine A on acetylcholinesterase isoforms *in vitro*: comparison with tacrine

- donepezil, rivastigmine and physostigmine[J]. *European J Pharmacology* 2002 455: 101–107.
- [8] DVIR H, WONG D M, HARELM, et al. 3D Structure of torpedo californica acetylcholinesterase complexed with huprine X at 2.1 Å resolution: kinetic and molecular dynamic correlates[J]. *Biochemistry* 2002 41: 2970–2981.
- [9] RAMPA A, BISIA VALENTI P et al. Acetylcholinesterase inhibitors: synthesis and structure-activity relationships of -[N-methyl-N-(3-alkylcarbamoyloxyphenyl)-methyl]aminoalkoxyheteroaryl derivatives[J]. *J Med Chem* 1998 41: 3976–3986.
- [10] RUHIMANN C, OOOMD F, CARRUPT P A, et al. Coumarins derivatives as dual inhibitors of acetylcholinesterase and monoamine oxidase[J]. *J Med Chem* 2001 44: 3195–3198.
- [11] GNERRE G, CATO M, LEONETTI F et al. Inhibition of monoamine oxidases by functionalized coumarin derivatives: biological activities, QSARs, and 3D-QSARs[J]. *J Med Chem* 2000 43: 4747–4758.
- [12] BOYD B. Ongoing progress in the Alzheimer's disease arena[J]. *Drug News Perspect* 2000 13: 425–438.
- [13] PIAZZI L, RAMPA A, BISI A et al. 3-(4-{[Benzyl(methyl)amino]methyl}phenyl)-6,7-dimethoxy-2H-2-chromenone (AP2238) inhibits both acetylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced β -amyloid aggregation: a dual function lead for Alzheimer's disease therapy[J]. *J Med Chem* 2003 46: 2279–2283.
- [14] UGIMOTO H, YAMANISHI Y, IMURA Y, et al. Donepezil hydrochloride (E2020) and other acetylcholinesterase inhibitors[J]. *Curr Med Chem* 2000 7: 303–339.
- [15] CHILN G. Synthesis of benzopsoralenquinone derivatives[J]. *Synthesis* 1995: 1190–1194.
- [16] KEICH I I T, JUNKO M. Studies on stable diazoalkanes as potential fluorogenic reagents I. 7-substituted 4-diazomethyl coumarins[J]. *Chem Pharm Bull* 1983 31(4): 3014–3023.

Design, Synthesis and Characterization of Inhibitors for Acetylcholinesterase (AChE)

SHEN Qiong^{1,2}, SHAO Jiu-liang¹, LIU Zhong², PANG Chao-le¹, MA Lin¹, GU Lian-quan^{1,2}

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract A series of new benzofurocoumarins derivatives were designed and synthesized according to the neuropathological hallmarks of the disease AD and the three-dimensional structure of acetylcholinesterase (AChE). New compounds were synthesized through Beckmann condensation, Williamson reaction, cyclization and aromatization. Their structures were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, FAB-MS and EA.

Key words benzofurocoumarins; design; synthesis; characterization