

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910053428.1

[51] Int. Cl.

*C07D 209/18 (2006.01)*

*C07D 405/14 (2006.01)*

*A61K 31/405 (2006.01)*

*A61P 25/28 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 11 月 25 日

[11] 公开号 CN 101585799A

[22] 申请日 2009.6.19

[21] 申请号 200910053428.1

[71] 申请人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市徐汇区枫林路 354 号

[72] 发明人 林国强 孙兴文 林 华 沈少春

臧 杨

[74] 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

代理人 邬震中

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

一种制备不对称双吲哚甲烷类化合物的方法

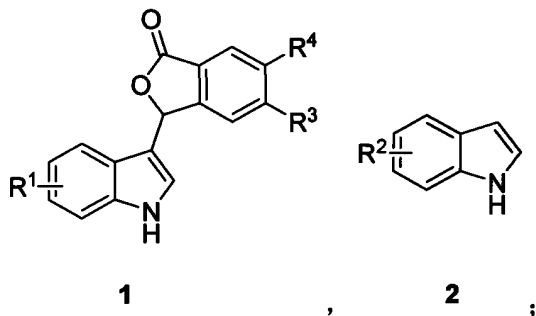
[57] 摘要

本发明涉及一种制备不对称双吲哚取代甲烷类化合物的制备方法。是利用  $\text{InX}_3$  催化的 Friedel - Crafts 反应实现的。反应条件温和, 操作简便, 底物适用性好, 以水为溶剂, 环境友好, 分离纯化方便, 具有大量合成不对称双吲哚甲烷类化合物的应用前景。

1. 一种制备不对称二吡啶甲烷类化合物的方法,其特征是在室温至 80 ℃ 的温度下,水作为溶剂,化合物 1 和化合物 2 在  $\text{InX}_3$  催化下反应 5~48 小时;

所述的化合物 1、化合物 2 和  $\text{InX}_3$  的摩尔比为 1:1~2:0.01~0.1;

所述的化合物 1 和化合物 2 结构式如下:



其中, R<sup>1</sup> 为 C<sub>1~8</sub> 的烷氧基、C<sub>1~8</sub> 的烷基、卤素或 NO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> 为 C<sub>1~8</sub> 的烷氧基、C<sub>1~8</sub> 的烷基、卤素或 NO<sub>2</sub>;

$R^3$ 、 $R^4$  为 H、 $C_{1\sim 8}$  的烷氧基或卤素。

2. 如权利要求 1 所述的一种不对称双吡啶取代甲烷类化合物的制备方法, 其特征是所述的铟催化剂  $\text{InX}_3$  是三溴化铟、三氯化铟或三氟磺酸铟。

3. 如权利要求 1 所述的一种不对称双咪唑取代甲烷类化合物的制备方法, 其特征是反应过程进行搅拌, 反应时间是 5~48 小时。

## 一种制备不对称双吲哚甲烷类化合物的方法

### 技术领域

本发明涉及一种制备不对称双吲哚甲烷类化合物的方法。

### 背景技术

吲哚类化合物在自然界中广泛存在,许多吲哚的衍生物都具有一定的生理活性和药理活性。其中,双吲哚甲烷及其衍生物作为陆地和海洋生物的代谢产物,有着广泛的抗肿瘤、抗病毒、抗菌及抗炎等重要生理活性,一直是有机化学家和药物研究热点。

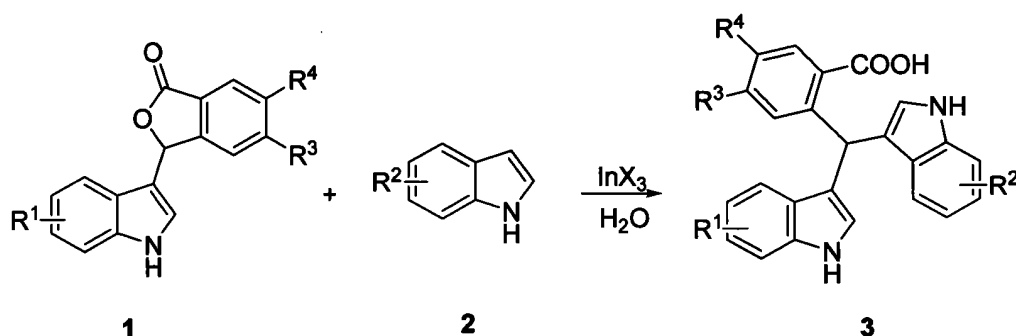
双吲哚甲烷化合物通常是醛或酮与吲哚在催化剂存在下合成得到的,目前报道的催化剂有,蒙脱土K-10,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{I}_2$ 以及米氏酸等。使用这些催化剂可以较好的产率合成双吲哚甲烷衍生物。然而,在已经报道的合成双吲哚甲烷衍生物的方法中,大多是集中在对称的双吲哚甲烷类化合物,而对不对称的双吲哚甲烷类化合物的合成方法较少,基于双吲哚甲烷类化合物的重要用途,发展合成不对称吲哚取代的双吲哚甲烷类化合物有着重要的意义。

因此开发更具原子经济性,简单,实用的方法合成双吲哚甲烷化合物将是十分有意义的工作。

### 发明内容

本发明的目的是提供一种制备不对称双吲哚甲基类化合物的方法。该方法是利用  $\text{InX}_3$  (X 是 Br、Cl 或 OTf) 催化的 Friedel-Crafts 反应实现,得到一系列不对称的双吲哚甲基类化合物。本发明中所涉及的不对称双吲哚甲基类化合物,结构独特,经过初步活性测定表明它们中的一部分具有较好的抗老年痴呆症的活性 (Alzheimer's disease, AD), 有可能被用于制备老年痴呆等疾病的药物。

本发明的合成方法可以由下述典型反应式表示:



其中,  $R^1$  为  $C_{1-8}$  的烷氧基、 $C_{1-8}$  的烷基、卤素或  $\text{NO}_2$ ;

$R^2$  为  $C_{1-8}$  的烷氧基、 $C_{1-8}$  的烷基、卤素或  $\text{NO}_2$ ;

$R^3$ 、 $R^4$  为 H、 $C_{1-8}$  的烷氧基或卤素。

上述的反应中, 所述的  $\text{InX}_3$  其中 X 为溴, 三氟磺酸根或氯。

本发明的方法中, 用分子式为  $R_1$  取代的 **1** 和  $R_2$  取代的 **2** 为底物, 底物 **1** 的反应浓度为 0.04~2.0 mol/L, 底物 **2** 的反应浓度为 0.06~3.0 mol/L, 与底物相比, 采用 0.05 当量  $\text{InX}_3$  在室温至 80 °C 的温度下, 反应 5 到 48 小时, 以大于 70 % 的收率得到不对称的二咪唑甲烷类化合物。

本发明的方法通过一步非常高效的 FRIEDEL-CRAFTS 反应, 能够以较好的选择性和产率制备得到不对称的双咪唑甲基化合物。反应所采用的溶剂为水, 比较绿色环保。反应体系简单, 适用性比较好, 原子经济性高。而且, 本发明中所涉及的不对称的双咪唑甲基化合物经过活性测定表明它们中的一部分具有较好的抗老年痴呆作用, 有可能被用于制备治疗老年痴呆症的药物。

## 具体实施方式

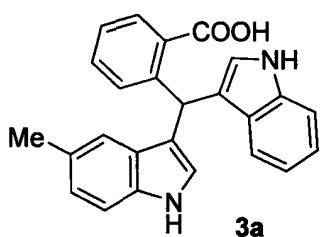
通过下述实施例将有助于理解本发明, 但并不限制本发明的内容。

### 实施例 1

#### 3a 的合成

干燥的 1~1000 毫升 (ml) 反应瓶中加入 0.5~500 mL 水, 加入 0.01~10 mmol  $\text{InX}_3$ 、0.2~200mmol 底物 **1a** 和 0.3~300 mmol 底物 **2a**, 一定温度下搅拌反应 5 小

时, 乙酸乙酯萃取水相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 快速硅胶柱层析纯化得产物 **3a**。

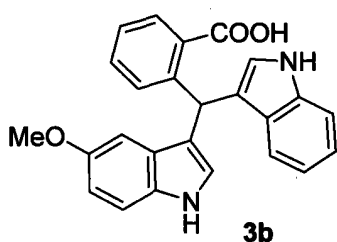


白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  9.90 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.32 – 7.40 (m, 4H), 7.22 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 6.89 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 7.2Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.25 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  169.8, 146.7, 140.0, 136.5, 136.3, 131.9, 131.6, 131.0, 130.9, 128.5, 128.2, 128.0, 126.6, 125.0, 124.8, 124.7, 123.8, 122.1, 120.4, 120.0, 119.4, 112.1, 111.8, 35.9, 21.7; EI-HRMS  $m/z$  计算值  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : 380.1525  $[\text{M}]^+$ ; 实测值: 380.1521

## 实施例 2

### 3b 的合成

操作同实施例1。

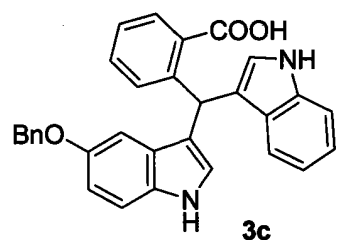


白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  11.23 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.87 – 7.91 (m, 1H), 7.42 – 7.53 (m, 1H), 7.35 – 7.38 (m, 2H), 7.19 – 7.29 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 6.85 – 6.91 (m, 2H), 6.69 – 6.74 (m, 3H), 3.60 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  169.2, 153.6, 145.8, 137.3, 132.4, 131.1, 130.8, 130.1, 129.9, 127.8, 127.4, 125.8, 124.7, 124.0, 121.3, 119.7, 118.9, 118.8, 118.7, 118.5, 111.9, 111.3, 101.6, 54.3, 35.1

## 实施例 3

### 3c 的合成

操作同实施例1。



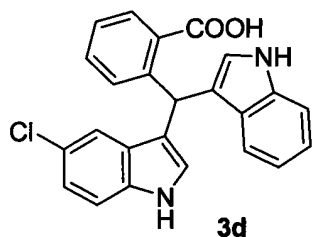
白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  11.22 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.36 – 7.43 (m, 6H), 7.24 – 7.31 (m, 6H), 7.11 (s, 1H), 7.01 – 7.05 (m, 2H), 6.89 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (s, 1H), 4.91 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  169.5, 152.7, 145.8, 138.2,

137.3, 132.5, 131.1, 130.7, 130.1, 128.3, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 125.8, 124.7, 124.0, 121.3, 119.6, 119.5, 118.9, 118.8, 118.5, 112.0, 111.9, 111.3, 103.2, 70.2, 35.2

#### 实施例 4

##### 3d 的合成

操作同实施例1。

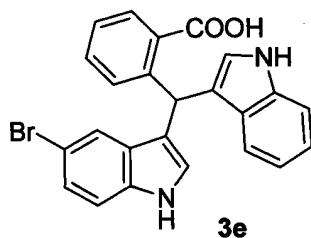


白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  11.27 (s, 1H), 10.19 (d,  $J = 13.6\text{Hz}$ , 1H), 9.98 (s, 1H), 7.95 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 7.34 – 7.42 (m, 6H), 7.28 – 7.32 (m, 1H), 7.12 – 7.17 (m, 1H), 7.01 – 7.06 (m, 2H), 6.90 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 6.78 – 6.80 (m, 1H), 6.71 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  169.1, 145.4, 145.0, 137.3, 135.7, 131.3, 130.3, 130.0, 128.5, 127.3, 126.2, 126.0, 125.8, 124.0, 121.5, 121.4, 119.4, 119.2, 118.7, 118.6, 112.9, 112.8, 111.4, 34.9

#### 实施例 5

##### 3e 的合成

操作同实施例1。

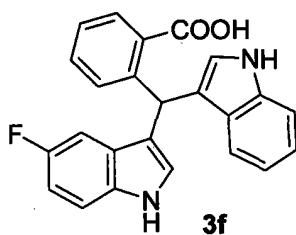


白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  10.18 (d,  $J = 13.6\text{Hz}$ , 1H), 9.96 (s, 1H), 8.00 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 6.8Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.18 – 7.44 (m, 8H), 7.10 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 8.0Hz, 1H), 6.94 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H)。

#### 实施例 6

##### 3f 的合成

操作同实施例1



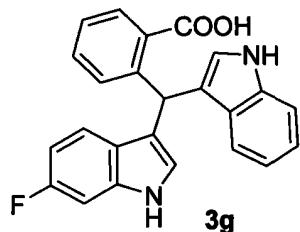
白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  10.05 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.24 – 7.41 (m, 6H), 7.11 (s, 1H), 7.01 – 7.05 (m, 2H), 6.79 – 6.88 (m, 3H), 6.71 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  169.4, 159.1, 157.2, 146.3, 138.0, 134.5, 132.1, 131.0, 130.9, 128.2, 126.8, 126.7, 124.7, 122.2, 120.3, 119.6, 119.4, 113.0, 112.1, 110.3,

110.1, 105.0, 104.8, 36.0; EI-HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{24}H_{17}N_2O_2F$ : 384.1274  $[M]^+$ ; found: 384.1270

### 实施例 7

#### 3g 的合成

操作同实施例1



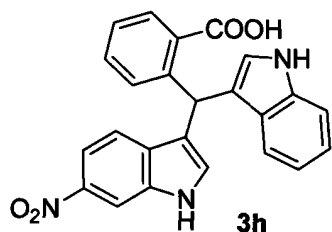
白色固体;  $^1H$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta$  10.02 (d,  $J$  = 9.2Hz, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 7.2Hz, 1H), 7.34 – 7.45 (m, 5H), 7.25 – 7.30 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 6.8Hz, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 6.8Hz, 8.4Hz, 1H), 6.94 (t,  $J$  = 6.8Hz, 7.6Hz, 1H), 6.72 – 6.77 (m, 3H);  $^{13}C$  NMR (100

MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta$  169.3, 160.9, 158.6, 145.6, 137.3 (d,  $J$  = 7.6Hz), 137.1, 131.4, 130.6, 130.3, 130.1, 127.4, 126.0, 124.7 (d,  $J$  = 2.9Hz), 124.2 (t,  $J$  = 7.6Hz, 7.6Hz), 121.5, 120.5 (d,  $J$  = 9.5Hz), 119.6 (t,  $J$  = 6.7Hz, 8.6Hz), 119.2, 119.0, 118.7, 111.5, 107.2 (d,  $J$  = 23.8Hz), 97.5 (d,  $J$  = 25.7Hz), 35.1。

### 实施例 8

#### 3h 的合成

操作同实施例1



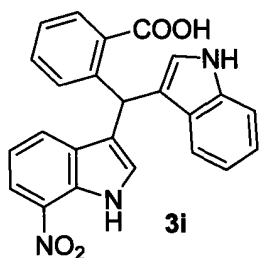
黄色固体;  $^1H$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta$  11.30 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 2.4Hz, 8.8Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.30 – 7.40 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 6.8Hz, 1H), 7.08 (t,  $J$  = 6.8Hz, 7.2Hz, 1H), 6.91 (t,  $J$  = 6.8Hz, 6.8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR

(100 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta$  169.0, 145.1, 142.9, 137.3, 135.5, 131.9, 131.5, 130.6, 130.5, 130.0, 127.1, 126.2, 124.1, 121.5, 120.5, 119.5, 119.3, 118.7, 118.4, 113.8, 111.5, 108.3, 35.0

### 实施例 9

#### 3i 的合成

操作同实施例1



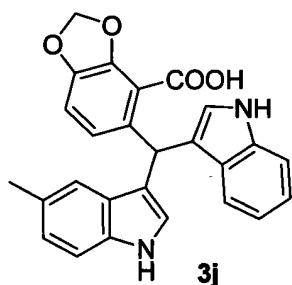
黄色固体;  $^1H$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ ):  $\delta$  10.97 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 7.2Hz,

1H), 7.85 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.36 – 7.41 (m, 4H), 7.27 – 7.32 (m, 2H), 7.04 – 7.11 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 6.74 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Acetone- $\text{d}^6$ ):  $\delta$  169.6, 145.8, 138.0, 133.8, 132.4, 131.3, 130.8, 128.6, 127.9, 127.8, 127.6, 127.1, 125.0, 124.8, 122.4, 122.1, 120.1, 119.6, 119.5, 112.3, 110.9, 35.7; EI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ : 411.1219  $[\text{M}]^+$ ; found: 411.1220

## 实施例 10

### 3j 的合成

操作同实施例1

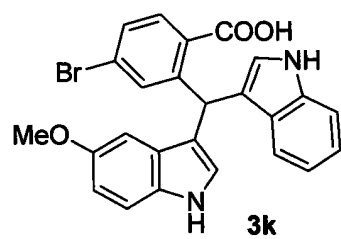


白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-\text{d}^6$ ):  $\delta$  12.86 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6.8Hz, 1H), 6.79 – 6.85 (m, 3H), 6.58 – 6.61 (m, 2H), 6.53 – 6.57 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 2.23 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-\text{d}^6$ ):  $\delta$  167.3, 146.2, 146.1, 137.1, 136.9, 135.5, 127.4, 127.2, 127.0, 124.5, 124.4, 123.0, 122.2, 121.4, 119.5, 118.9, 118.7, 118.7, 118.0, 116.4, 111.9, 111.7, 109.6, 102.0, 35.0, 21.8

## 实施例 11

### 3k 的合成

操作同实施例1



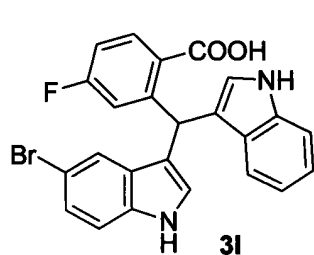
白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}^6$ ):  $\delta$  10.02 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (dd,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 8.4Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 8.4Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 8.4Hz, 1H), 6.92 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 8.4Hz, 2H), 6.71 – 6.78 (m, 3H), 3.62 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $\text{d}^6$ ):  $\delta$  168.2, 153.8, 148.5, 137.3, 132.8, 132.3, 132.2, 130.0, 129.1, 127.5, 127.2, 125.5, 124.8, 124.1, 121.5, 119.4, 118.7, 118.2, 118.0, 112.1, 111.5, 101.3, 54.9, 35.2

## 实施例 12

### 3l 的合成

操作同实施例1



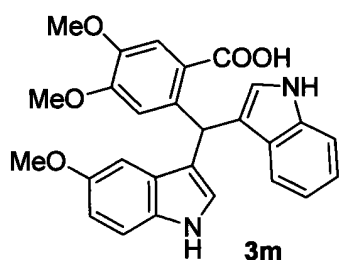


白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  10.24 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.03 – 8.08 (m, 1H), 7.52 – 7.54 (m, 1H), 7.34 – 7.39 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.16 – 7.19 (m, 1H), 7.04 – 7.10 (m, 3H), 6.93 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 7.2Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  167.8, 165.8, 163.3, 149.7 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 137.3 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 135.9 (d,  $J = 16.1\text{Hz}$ ), 133.5 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 129.0, 127.1, 125.7 (d,  $J = 16.2\text{Hz}$ ), 124.2 (t,  $J = 12.4\text{Hz}$ , 16.2Hz), 121.6 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 119.2, 118.8, 118.3, 118.1, 116.7, 116.5, 113.3, 113.1, 112.9, 111.6, 111.5, 35.0。

### 实施例 13

#### 3m 的合成

操作同实施例1



白色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  9.91 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.34 – 7.39 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.98 – 7.05 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 – 6.71 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, Acetone- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  169.3, 154.5, 151.6, 146.2, 138.0, 134.8, 133.0, 131.0, 128.4, 128.1, 125.7, 125.3, 124.7, 122.1, 119.4, 119.3, 114.0, 112.6, 112.2, 112.1, 102.3, 61.4, 56.2, 55.8, 37.1; EI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ : 458.1842  $[\text{M}]^+$ ; found: 458.1856

本发明所涉及的双吲哚甲烷类化合物通过果蝇(*Drosophila*)学习能力模型测定其用于治疗阿尔茨海默症的生物活性。在该模型中, 正常的果蝇是具有一定的学习记忆能力的, 而通过基因技术培养出的携带阿尔茨海默致病基因的果蝇个体, 具有记忆缺陷。通过对突变缺陷果蝇用不同的化合物进行一段时间的给药, 考察其记忆学习能力的恢复情况来筛选得到不同化合物的活性。

我们通过筛选发现, 本发明所提供的新型双吲哚甲烷类化合物中的大部分化合物都具有一定的恢复缺陷个体学习能力的作用, 其中的几个特定化合物表现出了比较好的活性, 能够使缺陷个体的学习能力恢复 90%以上, 并且在多轮实验中均能表现出稳定的治疗作用。基于此, 我们认为本发明所提供的新型不对称双吲哚甲基类化合物是一类具有治疗阿尔茨海默症生物活性的分子, 可以用于制备

治疗阿尔茨海默症的药物。

#### 实施例 14

##### 1. 嗅觉短期记忆缺陷测试的果蝇训练及学习指数测定操作：

约 100 只果蝇置于自动训练仪接受训练，训练时先后通入两种气体 1.5‰ 辛醇和 1‰ 甲基环己醇，一种伴随电击 CS+而另一种不伴随电击 CS-，1 个周期训练结束后立即检测其记忆。检测时将果蝇置于相对而吹的两种气味中央，任其自由选择 120 秒，根据选择每种气味的果蝇数目计算出学习指数。

##### 2. 嗅觉长期记忆缺陷测试的果蝇训练及学习指数测定操作：

约100只果蝇置于自动训练仪接受训练，训练时先后通入两种气体1.5‰ 辛醇和1‰ 甲基环己醇，一种伴随电击CS+而另一种不伴随电击CS-，10个周期训练结束后暗置24小时，检测其记忆。检测时将果蝇置于相对而吹的两种气味中央，任其自由选择120秒，根据选择每种气味的果蝇数目计算出学习指数。记忆指数低于野生型果蝇50%的突变体被保留下来，接受嗅觉敏感度和电击反应性实验。

指数PI计算模式： $(\text{总-选错}/\text{总} \times 100\%)$ ；

果蝇嗅敏度测定：将果蝇置于相对而吹的新鲜空气和气味中央，任其自由选择，根据选择结果计算出嗅觉敏感度指数。

电击反应性实验测定：T形迷宫的两臂分别连接管壁铺有导电铜网的塑料管，只在一侧给以电击，任果蝇自由选择2分钟，然后根据选择结果计算出电击反应性指数。

突变体确认：嗅觉敏感度和电击反应性正常，且记忆指数低于野生型果蝇50%的突变体确认为有记忆缺陷的突变体。

##### 3. 嗅觉长期记忆增强测试的果蝇训练及学习指数测定：

约125只果蝇置于自动训练仪接受训练，训练时先后通入两种气体1.5‰ 辛醇和1‰甲基环己醇，一种伴随电击CS+而另一种不伴随电击CS-，5个周期训练结束后暗置24小时检测其记忆，检测时将果蝇置于相对而吹的两种气味中央，任其自由选择120秒，根据选择每种气味的果蝇数目计算出学习指数。记忆指数高于野生型果蝇50%的突变体确认为有记忆缺陷的突变体。

#### 4. 实验参照:

2N是系统的对照,用的是出生3天的健康果蝇,不喂任何化学物质,用来检测系统是否稳定,一般应该在70以上;阴性对照是患有老年痴呆症而仅仅给予DMSO的9天果蝇;阳性对照是仅喂DMSO的9天健康果蝇。

具体的筛选得到的结果如下(表 1): 筛选结果与之前的化合物结构不一一对应

表 1

| 序号 | 编号 | 分子式   | [M+] | 记忆恢复指数(%) |
|----|----|---|------|-----------|
| 1  | 3a | C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | 380  | 60        |
| 2  | 3c | C <sub>31</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>   | 472  | 94        |
| 3  | 3d | C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 400  | 66        |
| 4  | 3e | C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 445  | 58        |
| 5  | 3g | C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 384  | 62        |
| 6  | 3h | C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 411  | > 99      |
| 7  | 3k | C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 474  | 96        |
| 8  | 3m | C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   | 456  | 87        |