

文章编号:1673-0062(2013)01-0083-05

吗氯贝胺衍生物的合成及其抗实验抑郁活性研究

陶 源, 颜雪明, 肖新荣*, 李禄新, 郑友霖, 王 皖, 徐秋燕

(南华大学 化学化工学院, 湖南 衡阳 421001)

摘 要:合成出新的吗氯贝胺衍生物, 对其抗抑郁活性进行了研究, 以期寻找新的、潜在的活性强, 副作用小的抗抑郁药物. 本文以吗氯贝胺为先导化合物, 以对氯苯甲酰氯为起始物, 与溴乙胺氢溴酸盐反应, 合成出 4-氯-N-(2-溴乙基) 苯甲酰胺; 最后与吗啉衍生物进行 N 上的烷基化反应, 合成吗氯贝胺的衍生物. 利用小鼠强迫游泳抗抑郁药理模型对所合成的化合物进行抗抑郁药理活性观察. 目标化合物结构经 ^1H NMR, IR 和 MS 确证. 目标化合物 3a 具有一定的抗抑郁活性.

关键词:吗氯贝胺; 衍生物; 合成; 药理活性

中图分类号: O63

文献标识码: B

Synthesis and Antidepressive Activity of Moclobemide Derivatives

TAO Yuan, YAN Xue-ming, XIAO Xin-rong*, LI Lu-xin,
ZHENG You-lin, WANG Wan, XU Qiu-yan

(School of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: To synthesize the new moclobemide derivatives, research the antidepressant activity of moclobemide, filter the new antidepressant drugs of potential activity and side effects. This thesis is based on synthesized series morpholine derivative made in the early days. And then the bromoethylaminehydrobromide is synthesised by using ethanolamine as raw material and bromination. After this, 4-chloro-N-(2-bromo-ethyl)-benzamide is prepared for Chlorobenzeneformyl chloride reaction; Finally, serial moclobemide derivative is synthesised by making alkylation in N with morpholine derivative. Synthetic reaction can gain high yield with less steps and simple conditions. Using the forced swim mice model of antidepressant pharmacology, the pharmacological effects of antidepressant of the synthesized compounds were observed. The target compound is synthesised and its structure is proved by ^1H NMR, IR and MS. Target compounds have potent antidepressant activities,

收稿日期: 2012-12-28

作者简介: 陶 源(1987-), 男, 湖南常德人, 南华大学化学化工学院硕士研究生. 主要研究方向: 有机药物及中间体合成. * 通讯作者

key words: Moclobemide; derivatives; synthesis; pharmacological activity

本研究以吗氯贝胺为先导化合物,在本课题组前期吗啉化合物合成研究的基础上,通过对吗氯贝胺结构中吗啉基团的结构改造,合成出多个吗氯贝胺的衍生物.其合成步骤为:在合成出系列吗啉化合物基础上^[4,6],以对氯苯甲酰氯为起始物,乙醇胺经过溴代反应,合成溴乙胺的氢溴酸盐后,再与对氯苯甲酰氯反应制备 4-氯-N-(2-溴乙

小鼠强迫游泳实验室 porsolt 于 1977 年创建的一种抑郁症动物模型^[13]. 实验中, 小鼠被迫在一个局限的空间内游泳, 它们首先试图逃跑, 随后处于一种漂浮不动状态, 放弃逃脱的希望, 即"行为绝望 (behavioral despair)". 目前普遍认为, 这种行为绝望 (小鼠在强迫游泳期间的不动时间) 类似于人类抑郁症的成分^[14-15]. 临床有效的抗抑郁药可缩短小鼠的不动时间, 而已知的能导致人抑郁的药物则增加小鼠的不动时间^[16]. 目标化合物的合成路线如图 1.

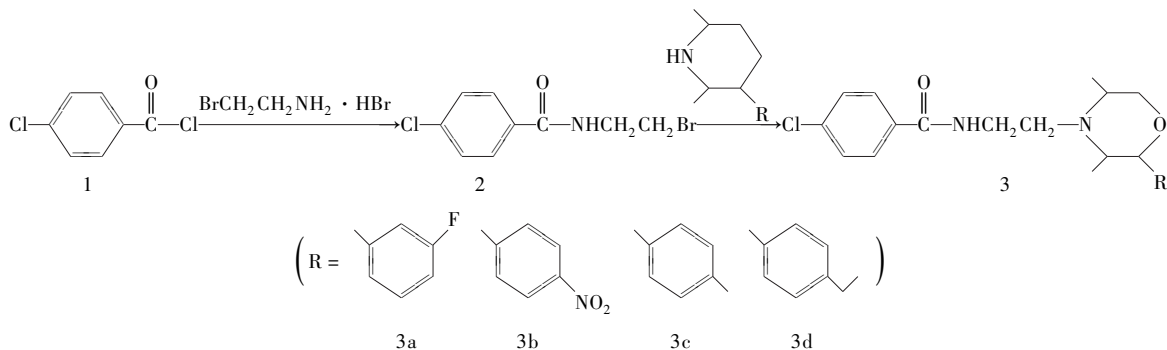


Fig. 1 The synthesis of Moclobemide derivatives

1.1 仪器及试剂

1.2 试验方法

向三口烧瓶中加入 8.0 g 乙醇胺,冰浴搅拌 15 min,再通入溴化氢气体至不再吸收,继续搅拌 5 h 后,撤冰浴,往烧瓶内加入 40 mL 二甲苯,升温,共沸蒸馏出反应中生成的水.然后减压蒸馏反应液,冷却,用丙酮对产物重结晶二次,得到白色晶体 23.6 g.收率为 95.7 %,熔点为 169 ~ 172 °C (文献^[2]值 168 ~ 170 °C).

在四口烧瓶内加入 2-溴乙胺氢溴酸盐 4.0 g, 冰浴搅拌, 于 5 ℃ 时同时滴加对氯苯甲酰氯 3.5 g 和 25 % NaOH 2 mL. 滴加完毕后, 撤冰浴, 在室温下搅拌反应 6 h. 过滤, 水洗, 得白色固体 5.2 g. 收率为 93.6%. 熔点为 112 ~ 117 ℃, (文献[3]值 113 ~ 116 ℃).

在三口烧瓶内加入 4-氯-N-(2-溴乙基)苯甲酰胺 30 g, 3,5-二甲基-2-(间-氟苯基)吗啉 72 g, 氨基钠 1.5 g, 吡啶和二甲苯 30 mL, 搅拌, 回流, 反应 5 h. 反应液经抽滤, 水洗后用异丙醇重结晶, 得白色固体 28.6 g. 收率为 95.3%, mp 为 135 ~ 140 °C, ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (tdd, J = 7.6, 5.7, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dddd, J = 7.6, 5.8, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.7,

7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.06 (dd, $J = 9.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 2H), 3.58 (dd, $J = 12.4, 7.0$ Hz, 2H), 3.41 (dq, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 2H), 3.03 (ddt, $J = 13.2, 6.9, 6.2$ Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.15 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 6H). IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3099, 2980, 1533, 1096, 772. MS (m/z): 390.5 (基峰), 154.5, 182.5, 208 (吗啉环碎片峰).

1.2.4 化合物 3b 的合成

在三口烧瓶内加入 4-氯-N-(2-溴乙基)苯甲酰胺 30 g, 3,5-二甲基-2-(对硝基苯基)吗啉 72 g, 氨基钠 1.5 g, 吡啶和二甲苯 30 mL, 搅拌, 回流, 反应 5 h. 反应液经抽滤, 水洗后用异丙醇重结晶, 得白色固体 28.8 g. 收率为 96.1%, mp 为 145 ~ 151 °C, ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.19 ~ 8.13 (m, 2H), 7.86 ~ 7.80 (m, 2H), 7.56 ~ 7.47 (m, 4H), 4.83 (dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 12.3, 7.0$ Hz, 1H), 3.49 ~ 3.36 (m, 3H), 2.72 ~ 2.52 (m, 3H), 2.09 (dt, $J = 12.3, 7.2$ Hz, 1H), 1.05 (dd, $J = 23.4, 6.2$ Hz, 6H). IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3100, 2980, 1543, 1398, 1098. MS (m/z): 417.5 (基峰), 154.5, 182.5, 235 (吗啉环碎片峰).

1.2.5 化合物 3c 的合成

在三口烧瓶内加入 4-氯-N-(2-溴乙基)苯甲酰胺 30 g, 3,5-二甲基-2-(对甲基苯基)吗啉 72 g, 氨基钠 1.5 g, 吡啶和二甲苯 30 mL, 搅拌, 回流, 反应 5 h. 反应液经抽滤, 水洗后用异丙醇重结晶, 得白色固体 27.3 g. 收率为 90.1%, mp 为 136 ~ 139 °C, ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.86 ~ 7.80 (m, 2H), 7.53 ~ 7.47 (m, 2H), 7.26 ~ 7.20 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 2H), 4.82 ~ 4.76 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 12.4, 6.7$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 12.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.83 ~ 2.73 (m, 2H), 2.59 (h, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.42 (dt, $J = 12.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3106, 2921, 1544, 1097. MS (m/z): 386.5 (基峰), 154.5, 182.5, 204 (吗啉环碎片峰).

1.2.6 化合物 3d 的合成

在三口烧瓶内加入 4-氯-N-(2-溴乙基)苯甲酰胺 30, 3,5-二甲基-2-(对乙基苯基)吗啉 72 g,

氨基钠 1.5 g, 吡啶和二甲苯 30 mL, 搅拌, 回流, 反应 5 h. 反应液经抽滤, 水洗后用异丙醇重结晶, 得白色固体 26.4 g. 收率为 88%, mp 为 139 ~ 143 °C, ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 7.86 ~ 7.80 (m, 2H), 7.53 ~ 7.47 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 2H), 4.80 ~ 4.73 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 12.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.49 ~ 3.33 (m, 3H), 2.75 ~ 2.50 (m, 5H), 2.09 (dt, $J = 12.3, 7.2$ Hz, 1H), 1.22 ~ 1.15 (m, 6H), 0.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3095, 2988, 1543, 1095. MS (m/z): 400.5 (基峰), 154.5, 182.5, 218 (吗啉环碎片峰).

1.2.7 抗抑郁活性实验

1.2.7.1 小鼠强迫游泳实验

小鼠的分组和给药, 将小鼠随机分成 6 组, 每组 10 只, 一组为空白对照组, 一组为阳性对照组, 其余四组为给药组, 经口腔灌胃方式给予空白对照组小鼠蒸馏水 (50 mg/kg), 给予阳性对照组氟西汀 (50 mg/kg), 分别给予进药组待测化合物 3a ~ 3d. 30 min 后, 对所有小鼠进行强迫游泳实验. 用 t 检验法对数据进行统计学处理^[17-18].

以合成的目标化合物 3a ~ 3d 对小鼠做强迫游泳实验. 以实验中小鼠所体现的不动状态 (游泳的不动时间), 初步评价化合物的抗抑郁活性.

1.2.7.2 小鼠的前期处理

挑选体重在 20 ~ 24 g 左右的雄性昆明小鼠进行预游泳实验 (选择停止不动时间在 70 ~ 160 s 之间的小鼠用于正式实验), 然后将选出的小鼠在室温 (23 ± 1) °C 下饲养, 在实验前禁食 12 h (不禁水).

1.2.7.3 小鼠的分组及给药方式

将挑选出来的小鼠随意分成 6 组, 每组 10 只, 其中 1 组为空白对照, 1 组为阳性对照, 4 组进药, 所测试的化合物按 50 mg/kg 进药, 实验前 30 min 经口腔灌胃方式给待测药物及阳性对照药氟西汀, 空白对照组用纯蒸馏水替代, t 检验法对数据进行统计学处理^[17-18].

2 结果与讨论

2.1 2-溴乙胺氢溴酸盐的收率影响因素

少有文献报道关于对 2-溴乙胺氢溴酸盐的合成, 作者在合成中发现, 当乙醇胺的量固定时, 在随着氢溴酸的量增加得到的产物的量增加, 当氢溴酸的量为 0.025 mol 时, 产率最高. 当氢溴酸的

量为 0.03 mol 时收率下降到 70%,而且出现很多黄黑色物质并伴有大量的块状物生成.其原因可能是在强酸性条件下乙醇胺聚合.加入乙醇胺的量少了反应得不到完全,其影响结果如表 1 所示.

表 1 不同原料配比对产物收率影响

Table 1 The effect on product yield by different raw rate

氢溴酸加入量/mol	乙醇胺加入量/mol	产物收率/%
0.01	0.01	30
0.015	0.01	48
0.02	0.01	76
0.025	0.01	98
0.03	0.01	70

2.2 4-氯-N-(2-溴乙基)苯甲酰胺合成的影响因素

关于 4-氯-N-(2-溴乙基)苯甲酰胺的合成中,实验操作方式对收率影响很大.作者在合成中发现,滴加对氯苯甲酰氯和 NaOH 溶液时,应同时滴加,其滴加的速度要缓慢,过快容易生成对氯苯甲酸.实验现象为反应开始时出现大颗白色固体沉淀,随着反应的进行,白色固体颗粒变小,液体由无色变为白色浑浊液.如果反应时滴加过快,则白色固体颗粒不会变小.

2.3 碱对目标产物合成的影响

在合成目标产物吗氯贝胺衍生物的试验中,文献中提到用碳酸钾作为缚酸剂收率不高,从而本实验用氨基钠为强碱催化剂,吡啶和二甲苯作为溶剂能将收率提高.

2.4 抗抑郁活性实验

本文采用氟西汀为阳性对照药,通过小鼠强迫游泳实验模型对所得的目标化合物初步进行了抗抑活性筛选.其结果如表 2 所示.

表 2 小鼠强迫游泳药理模型不动时间
评价化合物活性实验结果

Table 2 Effect of compound on immobility time in the
forced swimming suspensionest by or
aladmin is tra (P<0.05)

检验组	剂量/(mg·kg ⁻¹)	小鼠数量	不动时间
空白组	-	10	140.2±40.1
氟西汀	50	10	80.1±23.2
3a	50	10	107.1±20.6
3b	50	10	138.2±30.4
3c	50	10	136.2±30.8
3d	50	10	139.3±30.5

由表 2 可看出,化合物 3a 有较强的药理活性.

3 结 论

以吗啉衍生物、乙醇胺和对氯苯甲酰氯为原料,合成出了系列吗氯贝胺衍生物.这些产物均得到了 1HNMR,MS 和 IR 的确证,整合了最优的反应时间,条件,收率高等优点.

化合物 3a 对小鼠强迫游泳中静止时间为 (107.1±20.6) s,空白阴性组小鼠强迫游泳中静止时间为 (140.2±40.1) s,化合物在 50 mg/kg 剂量下与空白组相比显著降低了小鼠强迫游泳的不动时间,显示了该化合物具有一定的抗抑郁活性,有值得进一步研究的价值.研究表明,吗氯贝胺上吗啉基团的不同,对吗氯贝胺抗抑郁活性有一定的影响.

参考文献:

[1] 王德才,江建,杨文革. 吗氯贝胺的合成工艺改进 [J]. 化学时刊,2006,20(3):31-32.

[2] 陈晶,陶秀娥,宋国梁,等. 抗抑郁药吗氯贝胺的合成工艺[J]. 河北化工,2008,31(4):45-46.

[3] Hailin Zheng, Moussa B H Youdim, Mati Fridkin. Site-activated chelators targeting acetylcholine sterase and monoamine oxidase for Alzheimer's Therapy [J]. ACS Chem. Biol. ,2010,5(6):603-610.

[4] 胡艾希,肖新荣,陈科,等. 2-芳基-2-吗啉醇的合成 [J]. 有机化学,2004,24(8):902-905.

[5] 肖新荣,高治平,祝良勇,等. 3-甲基-5-苄基-2-芳基-2-吗啉醇盐酸盐的合成及生物活性[J]. 中国新药杂志,2006,15(13):1089-1092.

[6] 肖新荣,刘传湘,高治平,等. 3-甲基-5-苯基-2-芳基吗啉盐酸盐的合成及其抗实验性抑郁活性[J]. 应用化学,2007,24(6):648-651.

[7] 肖新荣,毛拥军,刘传湘. 3,5-二甲基-2-(3',5'二氟苯基)-2-吗啉醇盐酸盐的合成[J]. 中国新药杂志,2006,15(5):365-367.

[8] 肖新荣,何军,胡艾希,等. 3-甲基-5-苯基-2-芳基-2-吗啉醇盐酸盐的合成[J]. 中国现代应用药学药杂志,2006,2(6):461-463.

[9] Hu Ai-Xi, Cao Gao, Xiao Xin-Rong, et al. (2S,3S,5R)-2-(3-Chloro ph- enyl) -2-hydroxy -3,5-dimethyl- 2-morpholinium choride [J]. ActaCrystallog- raphica Sec- tion E,2006,62:1584-1585. (下转第 90 页)

(上接第 86 页)

- [10] Cao Gao, Hu Ai-Xi, Xiao Xin-Rong. Asymmetric synthesis crystal structure and antidepressant activity of 2-Aryl-3-alkyl-5-methyl-2-morpholinols hydrochloride [J]. Can. J. Chem, 2007, 85(1): 29-36.
- [11] 肖新荣, 袁亚莉, 祝良勇, 等. 手性 3,5-二甲基-2-芳基-2-吗啉醇盐酸盐的合成及其晶体结构[J]. 有机化学, 2007, 27(8): 989-993.
- [12] 梁俊, 肖新荣, 贾小鹏, 等. 3,5-二甲基-2-(2-氟苯)-2-吗啉醇盐酸盐的合成[J]. 应用化工, 2010, 39(1): 147-149.
- [13] Porsolt R D, Bertin A, Jalfre M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants [J]. Arch Int Pharmacodyn, 1996, 229(21): 327-336.
- [14] Dar A, Khatoon S. Behavioral and biochemical studies of dichloromethane fraction from the areca catechu nut [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2000, 65(1): 1-6.
- [15] Takeda H, Tsuji M, Inazu M, et al. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice [J]. European J Pharmacol, 2002, 449(3): 261-267.
- [16] Porsolt R D, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments [J]. Nature, 1977, 266: 730-732.
- [17] 贾小鹏, 肖新荣, 梁俊. 3-甲基-2-(3-氯苯基)吗啉盐酸盐的合成及其抗实验性抑郁活性[J]. 南华大学学报, 2010, 24(4): 87-90.
- [18] 夏岳韬, 肖新荣, 王英. 3-甲基-5-苯基-(2-氟苯基)-2-吗啉醇盐酸盐的合成[J]. 南华大学学报(自然科学版), 2011, 25(4): 102-104.