

文章编号:1673-0062(2014)03-0087-05

新型吗啉类化合物的合成及抗实验性抑郁活性研究

梁 俊,肖新荣,何 军

(南华大学 化学化工学院,湖南 衡阳 421001)

摘 要:设计合成了 7 个未见报道的新型吗啉类化合物,通过 IR、NMR、ESI-MS 和元素分析对目标化合物结构进行了表征.利用小鼠强迫游泳及悬尾两个抗抑郁药理模型对所合成的化合物进行抗抑郁药理活性筛选,进行了初步的药效评价研究.结果表明这些化合物显示了不同程度的抗抑郁活性,同等剂量下部分化合物的体内抗抑郁作用显著强于空白组,其中芳香环的 3 位上具有氟取代基的化合物,抗抑郁活性最高,有进一步研究的价值.

关键词:吗啉类化合物;合成;抗抑郁药理模型;抗抑郁活性

中图分类号:R914.5

文献标识码:A

Synthesis of New Morpholine Compounds and Their Antidepressive Activities

LIANG Jun, XIAO Xin-rong, HE Jun

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

Abstract: Seven novel morpholine compounds had been designed and synthesized, the structure of target compounds were confirmed by IR, NMR, ESI-MS and elemental analysis. All synthesized compounds were tested by forced swimming test and tail suspension test in mice. The result showed that these compounds display anti-depression activity of different degrees and the anti-depression effect of part of compounds with the same dose was significantly better than that of the blank group. The compounds containing a fluorinated substituent at the 3-position of aromatic ring exhibited a higher activity than others. Some of them are worth to be studied further.

key words: morpholine compounds; synthesis; anti-depression pharmacological model; anti-depressive activity

收稿日期:2014-03-11

基金项目:湖南省衡阳市社会发展科技支撑计划基金资助项目(2011ks14)

作者简介:梁 俊(1974-),男,湖南保靖人,南华大学化学化工学院讲师,硕士.主要研究方向:有机药物合成.

抑郁症属于一种精神紊乱性疾病,在临床上呈慢性、反复性发作,症状为情绪低落、食欲不振、睡眠障碍和自杀意识等.引起抑郁症的因素有很多,一般认为与中枢 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)等单胺神经递质失调有关^[1].全球抑郁症发病率逐年增加,开发疗效更好,耐受性更长,毒副作用更小的抗抑郁药显得很重要.早期的苯甲吗啉类化合物如苯甲曲秦^[2]、芬美曲秦^[3]具有中枢兴奋、抗炎止痛及抑制食欲的作用,奥沙氟生、吗氯贝胺以及瑞波西汀等^[4-5]吗啉类药物现已上市,作为治疗抑郁症的药物广泛应用于临床.研究人员在开发新型吗啉类化合物和研究其抗抑郁活性实验中不断做出努力,Boswell 等^[6]合成了二环吗啉类化合物,同时进行了活性研究,试验表明此类化合物拥有良好的抗抑郁活性.我们曾合成了 3-甲基-5-苯基-2-芳基吗啉盐酸盐^[7],并用小鼠游泳模型证实了此类化合物确实具有一定的抗抑郁活性.

本课题组以 α -溴代芳基烷基酮 1 与氨基丙

醇为原料,经过氨化、环合、还原和酸化等步骤,获得吗啉环 3,5 位上含有甲基的新型吗啉类化合物盐酸盐.并采用小鼠强迫游泳和小鼠悬尾实验两个药理实验模型,对所合成的目标化合物进行了抗实验性抑郁活性研究.

1 实验部分

α -氨基丙醇和 N-甲基吡咯烷酮为工业品,其他试剂均为分析纯.

X-4 数显显微熔点测定仪;VARIAN INOVA-400 核磁共振仪,以 TMS 为内标;LCQ-Advantage 液质联用仪;IRPrestige-21 红外分光光度计;ELEMENTAR Vario EL3 型元素分析仪.

雄性昆明小白鼠,体重 22 ± 2 g,饲养温度 $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$,购自南华大学动物实验部.

1.1 化学合成

3,5-二甲基-2-芳基吗啉盐酸盐合成路线,如图 1 所示.

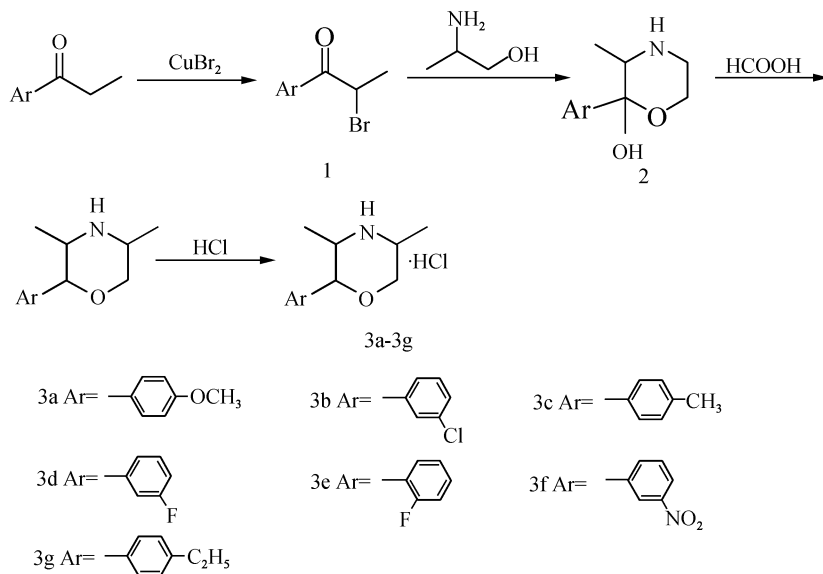


图 1 目标产物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of target compounds

1.1.1 化合物 1 的制备

于反应瓶中依次加入 0.1 mol 芳基烷基酮、0.2 mol CuBr_2 、70 mL 乙酸乙酯和 70 mL 三氯甲烷,搅拌 5 min 后开始加热,反应温度控制在 $76 \sim 78^\circ\text{C}$,搅拌回流反应 3 h,至瓶内固体呈灰白色,停止加热.趁热过滤收集滤液,回收溴化亚铜固体.向滤液中加入稀盐酸(1:6)洗涤,至水层清亮

为止,分出有机层,并用无水硫酸钠干燥过夜.减压蒸馏,蒸出溶剂得透明液体.于室温下冷却,析出白色或淡绿色固体,密封待用.

1.1.2 化合物 3a-3h 的制备(以 3a 为例)

于反应瓶中依次加入 0.01 mol 1-(4-甲氧基苯)-2-溴丙酮、0.02 mol α -氨基丙醇、30 mL N-甲基吡咯烷酮,在 50°C 下反应 1 h,冷却后加入

0.06 mol 甲酸,搅拌加热至 140 ℃,回流反应 10 h,反应结束后,冷却,用 40% 的 NaOH 溶液调到碱性,搅拌 5 min,分液后用无水乙醚萃取,萃取液中加入适量的无水硫酸钠干燥 12 h 左右,过滤,通干燥 HCl 酸化,抽滤,丙酮洗涤,真空干燥得白色固体粉末,收率 71.2%,mp187 ~ 191 ℃.

1.2 药理活性实验

1.2.1 小鼠强迫游泳实验

参照小鼠强迫游泳抗抑郁药理实验模型^[8-10],挑选体重在 22 ± 2 g 的雄性昆明种小鼠,实验前一天对小鼠进行强迫游泳预实验筛选(选择停止不动时间在 70 ~ 160 s 之间的小鼠用于正式实验).24 h 后,将昆明种小鼠随机分成不同的给药组,每组 10 只.按照新药研究的要求至少设 3 个剂量组,给药容量相等,浓度不等,三者最好成等比,能反应量效关系,且氟西汀对小鼠的有效剂量为 20 mg/kg,所以将阳性对照组(氟西汀)按照 10 mg/kg、20 mg/kg、30 mg/kg 给药剂量分为低、中、高 3 个剂量组.样品组按照与氟西汀等剂量给药;空白对照组(纯水,20 mg/kg).所有药物经口腔灌胃方式给药,给药后 1 h 进行小鼠游泳实验,将单只小鼠放入水深 10 cm 烧杯(18 cm × 14 cm)中,水温(25 ± 1) ℃,使其游泳 6 min,记录后 4 min 内小鼠游泳的累计不动时间(即小鼠后肢无动作或后肢微动却保持身体漂浮不动的时间),每做完一次后即换水.小鼠不动时间越短,抗抑郁作用就越强.t 检验法对数据进行统计学处理.

1.2.2 小鼠悬尾实验

选择在强迫游泳实验中对抗抑郁作用较明显

的化合物 3b、3d、3f,使用小鼠悬尾抗抑郁药理实验模型^[11],进一步确证其有效性.挑选体重在 22 ± 2 g 的雄性昆明种小鼠,小鼠随机分成不同的给药组,每组 10 只.在 25 cm × 25 cm × 25 cm 悬尾箱顶板中心绳上连一夹子,夹小鼠尾尖 1 cm 处使之倒悬,头部离箱底面 4 ~ 5 cm.经灌药后悬尾 6 min,累计后 4 min 小鼠不动时间.小鼠悬尾不动时间越短,抗抑郁作用就越强.

2 结果与讨论

2.1 化学部分

整个合成路线中氨化和环合反应是最关键的步骤,本文采用 N-甲基-2-吡咯烷酮作为反应溶剂,它是一种非质子极性溶剂,挥发度低,热稳定性、化学稳定性均佳.N-甲基-2-吡咯烷酮在反应体系中不会与氨基丙醇发生溶剂化作用,就避免了氨基丙醇的亲核性减弱,不会降低亲核反应的活性,有利于氨化双分子亲核取代反应,同时生成的 HBr 又催化了分子内亲核加成环合反应形成六元环.由于产物 2 具有半缩酮的结构,易水解开环,所以环合反应阶段应注意保持反应仪器干燥,在无水条件下进行,可提高产率.

在目标产物 3a-3g 的红外光谱中没有发现羰基特征峰,而在 2 500 ~ 2 700 cm⁻¹ 区域出现了质子化氮氢键的吸收峰.氢核磁共振谱显示产物含有吗啉环结构.碳核磁共振谱数据表明这 7 个化合物的吗啉环的碳骨架结构是相同的,而苯环上的取代基种类和位置不同,所以苯环上碳的核磁共振谱数据差别明显.化合物 3a-3g 的物理性质及光谱数据见表 1 和表 2.

表 1 化合物(3a-3g)的物理常数、MS、IR 和元素分析数据								
Table 1 Physical constants,MS,IR and elemental analysis of compounds(3a-3g)								
化合物	Char.	Yield/%	mp/℃	元素分析/% (计算值)			MS (m/z) [M + H - HCl] +	IR (KBr) /cm - 1
				C	H	N		
3a	白色固体	71.2	187 ~ 191	60.53 (60.70)	7.61 (7.78)	5.52 (5.45)	222.5	3462, 2947, 2843, 2740, 2484, 1606, 1460, 1276, 1251, 1114, 993, 813
3b	白色固体	73.6	172 ~ 176	55.06 (55.17)	6.57 (6.51)	5.33 (5.36)	96.2	3450, 2939, 2792, 2736, 2490, 1608, 1462, 1381, 1273, 1095, 865, 785
3c	白色固体	69.3	170 ~ 173	64.65 (64.73)	8.19 (8.30)	5.74 (5.81)	205.3	3468, 2935, 2789, 2740, 2482, 1604, 1458, 1273, 1097, 995, 810
3d	白色固体	59.6	176 ~ 180	58.69 (58.78)	7.02 (6.94)	5.64 (5.71)	209.3	3415, 2935, 2870, 2735, 2484, 1618, 1593, 1269, 1095, 867, 785
3e	白色固体	65.1	177 ~ 180	58.71 (58.78)	6.98 (6.94)	5.59 (5.71)	209.1	3458, 2935, 2893, 2735, 2490, 1622, 1591, 1458, 1280, 1099, 806, 758
3f	黄色固体	53.7	182 ~ 185	52.86 (52.94)	6.15 (6.25)	10.17 (10.29)	236.2	3458, 2922, 2789, 2746, 2488, 1579, 1529, 1438, 1350, 1095, 896, 738
3g	白色固体	56.5	185 ~ 188	65.95 (65.88)	8.52 (8.63)	5.32 (5.49)	219.4	3425, 2937, 2848, 2738, 2486, 1606, 1460, 1382, 1097, 821

表 2 化合物(3a-3g)的 NMR 数据
Table 2 NMR data of compounds (3a-3g)

化合物	¹ H NMR(400 MHz,DMSO-d ₆) δ	¹³ C NMR(100 MHz,DMSO-d ₆) δ
3a	0.94 ~ 0.96(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),1.21 ~ 1.22(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),3.35 ~ 3.52(m,2H,morpholine-3,5H),3.76 ~ 4.00(m,2H,morpholine-6H),6.75 ~ 7.16(m,4H,Ph-H),3.76(s,3H,OCH ₃),4.29 ~ 4.34(d,J = 8.2Hz,1H,morpholine-2H),7.82(s,1H,NH),9.70(bs,1H,HCl).	15.3(morpholine-3-CH ₃),17.8(morpholine-5-CH ₃),50.2(morpholine-5-C),60.1(morpholine-3-C),74.8(morpholine-6-C),90.9(morpholine-2-C),114.6(Ph-3,5-C),129.2(Ph-2,6-C),132.5(Ph-1-C),157.3(Ph-4-C).
3b	0.98 ~ 1.00(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),1.22 ~ 1.24(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),3.36 ~ 3.59(m,2H,morpholine-3,5H),3.62 ~ 4.02(m,2H,morpholine-6H),7.36 ~ 7.46(m,4H,Ph-H),4.42 ~ 4.44(d,J = 8.6Hz,1H,morpholine-2H),9.37(s,1H,NH),9.94(bs,1H,HCl).	15.2(morpholine-3-CH ₃),17.8(morpholine-5-CH ₃),49.7(morpholine-5-C),62.0(morpholine-3-C),74.6(morpholine-6-C),90.5(morpholine-2-C),126.3(Ph-2-C),128.0(Ph-6-C),132.2(Ph-5-C),134.3(Ph-3-C).
3c	0.96 ~ 0.98(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),1.23 ~ 1.25(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),3.36 ~ 3.47(m,2H,morpholine-3,5H),3.80 ~ 4.00(m,2H,morpholine-6H),7.19 ~ 7.27(m,4H,Ph-H),1.33(s,3H,CH ₃),4.38 ~ 4.40(d,J = 8.4Hz,1H,morpholine-2H),8.56(s,1H,NH),10.09(bs,1H,HCl).	14.0(morpholine-3-CH ₃),17.5(morpholine-5-CH ₃),22.4(Ph-4-CH ₃),48.2(morpholine-5-C),60.0(morpholine-3-C),74.5(morpholine-6-C),89.6(morpholine-2-C),126.4(Ph-2,6-C),129.8(Ph-3,5-C),135.5(Ph-4-C),137.3(Ph-1-C).
3d	0.98 ~ 0.99(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),1.22 ~ 1.24(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),3.36 ~ 3.45(m,2H,morpholine-3,5H),3.62 ~ 4.02(m,2H,morpholine-6H),7.21 ~ 7.47(m,4H,Ph-H),4.42 ~ 4.45(d,J = 8.6Hz,1H,morpholine-2H),9.37(s,1H,NH),9.93(bs,1H,HCl)	15.6(morpholine-3-CH ₃),18.3(morpholine-5-CH ₃),50.5(morpholine-5-C),59.8(morpholine-3-C),75.8(morpholine-6-C),90.6(morpholine-2-C),113.0(Ph-4-C),115.6(Ph-2-C),132.5(Ph-5-C),140.3(Ph-1-C),164.2(Ph-3-C)
3e	1.02 ~ 1.04(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),1.24 ~ 1.25(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),3.36 ~ 3.48(m,2H,morpholine-3,5H),3.66 ~ 3.72(m,2H,morpholine-6H),7.24 ~ 7.53(m,4H,Ph-H),4.81 ~ 4.83(d,J = 8.6Hz,1H,morpholine-2H),9.61(s,1H,NH),10.11(bs,1H,HCl)	15.6(morpholine-3-CH ₃),18.2(morpholine-5-CH ₃),50.5(morpholine-5-C),59.8(morpholine-3-C),75.2(morpholine-6-C),87.6(morpholine-2-C),115.0(Ph-3-C),122.3(Ph-1-C),124.5(Ph-5-C),130.2(Ph-4-C),158.4(Ph-2-C)
3f	0.93 ~ 0.96(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),1.20 ~ 1.22(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),3.35 ~ 3.60(m,2H,morpholine-3,5H),3.78 ~ 3.97(m,2H,morpholine-6H),7.26 ~ 7.68(m,4H,Ph-H),4.38 ~ 4.41(d,J = 8.8Hz,1H,morpholine-2H),9.84(s,1H,NH),10.05(bs,1H,HCl)	15.2(morpholine-3-CH ₃),18.0(morpholine-5-CH ₃),49.3(morpholine-5-C),61.5(morpholine-3-C),74.6(morpholine-6-C),90.2(morpholine-2-C),124.8(Ph-4-C),126.0(Ph-2-C),132.2(Ph-5-C),134.5(Ph-3-C),141.7(Ph-2-C),155.3(Ph-3-C)
3g	0.97 ~ 1.01(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),1.16 ~ 1.19(d,J = 6.4Hz,3H,CH ₃),3.35 ~ 3.62(m,2H,morpholine-3,5H),3.76 ~ 3.98(m,2H,morpholine-6H),6.84 ~ 7.19(m,4H,Ph-H),4.40(d,J = 8.2Hz,1H,morpholine-2H),9.57(s,1H,NH),10.03(bs,1H,HCl)	13.9(Ph-4-CH ₂ CH ₃),17.5(morpholine-5-CH ₃),22.4(Ph-4-CH ₃),30.0(Ph-4-CH ₂ CH ₃),49.0(morpholine-5-C),60.2(morpholine-3-C),74.5(morpholine-6-C),90.3(morpholine-2-C),126.9(Ph-2,6-C),129.5(Ph-3,5-C),137.2(Ph-4-C),143.8(Ph-1-C).

2.2 药理部分

本研究采用氟西汀为阳性对照药,以蒸馏水为空白对照,通过小鼠强迫游泳试验和小鼠悬尾试验对所得的目标化合物进行抗实验性抑郁活性筛选.试验结果表明随着给药量的增加,药物的浓度越高,小鼠不动时间越短,则药物的抗抑郁活性越强.其中化合物 3a、3c、3e、3g 对缩短小鼠的不动时间不明显,

且统计数据的 $P>0.05$,抗抑郁有效剂量显著低于氟西汀.中、高剂量的化合物 3b 和 3f 对缩短小鼠的不动时间有明显的效果.而低、中、高剂量的化合物 3d 都具有很强的抗抑郁活性,且有良好的剂量依赖性.当用小鼠悬尾试验对抗抑郁作用较强的化合物 3b、3d 和 3f 进一步确证后,证实这三种化合物具有一定程度的抗抑郁活性.实验结果见表 3 和表 4.

表 3 7 种化合物的小鼠强迫游泳实验数据

Table 3 The results of forced swimming test of 7 compounds in vivo

化合物	不动时间/s		
	LD10/(mg · kg ⁻¹)	MD20/(mg · kg ⁻¹)	HD30/(mg · kg ⁻¹)
蒸馏水		143.6 ± 49.8	
氟西汀	81.4 ± 40.6 *	78.2 ± 41.2 **	58.3 ± 38.1 **
3a	138.5 ± 36.3	127.8 ± 40.8	115.9 ± 51.4 *
3b	106.2 ± 61.5 *	92.8 ± 45.3 *	84.3 ± 40.0 **
3c	154.2 ± 47.1	120.3 ± 35.7	105.1 ± 72.5
3d	99.6 ± 53.0 **	88.4 ± 48.6 **	74.7 ± 39.2 **
3e	147.8 ± 46.9	135.6 ± 38.6	126.5 ± 40.4
3f	112.7 ± 50.2	108.4 ± 33.5 *	95.1 ± 42.3 **
3g	160.4 ± 50.3	132.1 ± 37.2	124.1 ± 45.7

* $P < 0.05$ vs pure water; ** $P < 0.01$ vs pure water

表 4 3 种化合物的小鼠悬尾实验数据

Table4 The results of tail suspension test of 3 compounds in vivo

化合物	不动时间/s		
	LD10/(mg · kg ⁻¹)	MD20/(mg · kg ⁻¹)	HD30/(mg · kg ⁻¹)
蒸馏水		132.3 ± 28.6	
氟西汀	85.4 ± 31.7 *	73.5 ± 25.6 **	42.1 ± 33.8 **
3b	98.2 ± 54.2	90.8 ± 38.3 **	76.5 ± 43.1 **
3d	102.5 ± 42.9 *	80.2 ± 35.4 **	64.2 ± 31.5 **
3f	129.3 ± 47.8	96.7 ± 39.1	88.4 ± 44.6 **

* $P < 0.05$ vs pure water; ** $P < 0.01$ vs pure water

3 结 论

本文设计合成了 7 个新型 3,5-二甲基-2-芳基吗啉类化合物,其结构经 IR、NMR、MS 及元素分析进行了确证。通过强迫小鼠游泳和小鼠悬尾两个实验模型所得出的结论显示:1) 所合成的新型吗啉类化合物中 3b、3d 和 3f 化合物在这两实验中的不动时间显著低于空白对照组 ($P < 0.05$),显示了较强的体内抗抑郁活性,特别是化合物 3d 值得深入研究。2) 从结构上看 Ar 的 3 位上为吸电子基时,化合物的抗抑郁活性相对较高,其中 3 位上取代基的电负性越大,抗抑郁活性越高。由于本文所涉及合成的化合物数量不是很充足,因此构效关系研究还需要进一步实验验证。

参考文献:

[1] 赵会娟,史文静,刘琨. 抗抑郁药种类概述及发展趋势[J]. 河北化工,2010,33(2):24-26.

[2] 崔建芳,周屹,崔凯荣,等. 苯甲吗啉类药物的代谢及代谢产物的研究[J]. 药学学报,1990,25(8):632-636.

[3] Rothman R B,Katsnelson M,Partilla J S,et al. Interaction of the anorectic medication,phendimetrazine,and its metabolites with monoamine transporters in rat brain

[J]. Eur J Pharmacol,2002,447(1):51-57.

[4] 王燕. 抗抑郁药的研究进展与应用评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2005,5(2):81-84.

[5] Evrard D A,Zhou P,Yi S Y,et al. Studies towards thenext generation of antidepressants. Part 4: Derivatives of 4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl) cyclohexylamine with affinity forthe serotonin transporter and the 5-HT1A receptor [J]. Bioorg Med Chem Lett. ,2009,15(4):911-914.

[6] Boswell G E,Musso D L,Davis A O,et al. Synthesis, stereochemistry and anti-tetrabenazine activity of bicyclo analogues of 2-phenyl morpholines [J]. Heterocyclic Chem,1997,34(6):1813-1820.

[7] 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.

[8] 袁天杰,胡又佳. 抗抑郁药筛选模型的研究进展[J]. 世界临床药物,2011,32(7):411-414.

[9] 李元春. 姜黄素类似物合成与抗抑郁活性研究[J]. 化学研究与应用,2010,22(11):1426-1428.

[10] 张艳平,薛瑞,何新华,等. 度洛西汀衍生物的设计、合成及抗抑郁活性[J]. 药化学报,2010,45(7):860-873.

[11] Schmidt H D,Banasr M,Duman R S. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades[J]. Drug Discov Today Ther Strateg,2008,5(3):151-156.