

文章编号:1008-1542(2012)01-0027-05

乙酰基咪唑烷酮衍生物的合成及其 对小鼠学习记忆能力的影响

田宝勇¹, 刘英华¹, 杜秀芳², 张忠敏², 王伟²

(1. 河北科技大学河北省分析测试研究中心, 河北石家庄 050018; 2. 河北医科大学药学院, 河北石家庄 050017)

摘要:以乙酰基咪唑烷酮为原料, 分别与非甾体抗炎药阿司匹林、吲哚美辛反应, 合成乙酰基咪唑烷酮衍生物, 并观察其对小鼠学习和记忆能力的影响。根据拼合原理(mosaic theory)进行化学结构修饰, 经卤代、缩合, 合成目标化合物, 应用水迷宫法检测小鼠行为学变化。合成了2个新化合物2-(1-乙酰基-2-咪唑酮-3-羰基)乙酸苯酯(目标化合物A), 1-乙酰基-3-(2-(1-(4-氯)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚基)乙酰基)-2-咪唑烷酮(目标化合物B), 产率分别为20.7%, 30.5%。在水迷宫实验中, 与模型组比较, 目标化合物A可使小鼠游全程时间缩短, 错误次数减少。合成方法工艺稳定可靠, 条件温和, 原料绿色安全, 操作简单, 目标化合物A对小鼠的学习、记忆能力有增强作用。

关键词:乙酰基咪唑烷酮; 拼合; 合成; 小鼠; 学习和记忆

中图分类号: R965.1 文献标志码: A

Synthesis of acetyl derivatives of imidazolidin and their effect on learning and memory capacities of mice

TIAN Bao-yong¹, LIU Ying-hua¹, DU Xiu-fang², ZHANG Zhong-min², WANG Wei²

(1. Hebei Research Center of Analytical and Testing, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhaung Hebei 050018, China; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050017, China)

Abstract: Acetyl derivatives of imidazolidin were prepared by the reaction of acetyl imidazolidin with aspirin and indomethacin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, respectively. Then their effect on the learning and memory function of mice is studied. According to mosaic theory to modify the chemcial constitution, the target compound was synthesized by halogenation and condensation reaction. After that, the praxiological changes of each group of mice are analyzedl by adopting the means of morris water maze. Two new compounds are obtained: 2-(1-acetyl-2-oxoimidazol-idine-3-carbonyl)phenyl acetate (the target compound A) and 1-acetyl-3-(2-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl) acetyl) imidazolidin-2-one (the target compound B), with yield of 20.7% and 30.5%. The target compound A could shorten the time for swimming the whole process and decrease the times of mistakes compared with the model group in the Morris Water Maze tests. The process is stable, safe and free from pollution in mild condition. The target compound A is beneficial to increase the learning and memory capacities of mice.

Key words: acetyl derivatives of imidazolidin; mosaic; synthesis; mouse; learning and memory

收稿日期: 2011-09-21; 修回日期: 2011-11-19; 责任编辑: 张士莹

基金项目: 河北省科学技术研究与发展计划项目(07276101D-26)

作者简介: 田宝勇(1968-), 男, 河北廊坊人, 副研究员, 主要从事仪器分析方面的研究。

通讯作者: 王伟. E-mail: hbydwangwei@163.com

阿司匹林、吲哚美辛属于非甾体类抗炎药(NSAIDs)。据文献报道,非甾体类药物可以抑制与老年斑形成有关的炎症反应,如抑制小胶质细胞增生或干扰老年斑形成,进而减少老年痴呆症(AD)的发病^[1]。流行病学调查显示,使用非甾体抗炎药2年以上者AD的发生率降低60%^[2]。乙酰基咪唑烷酮为合成中枢降压药可乐定的主要原料和重要官能团,高血压是血管性老年痴呆最危险的致病因素^[3],高血压的人群患老年痴呆症的发病率显著高于正常人群。此外,临床用于治疗老年痴呆的西坦类化合物如吡拉西坦(脑复康)等,有激活、保护、修复神经细胞的作用^[4],而咪唑烷酮与其母核吡咯烷酮极为相似,只有一个N原子的差别。

当前基于片段的药物设计(FBDD)已经发展成为一种重要的药物设计新方法^[5],本实验应用拼合原理(mosaic theory),以乙酰基咪唑烷酮为原料,分别与阿司匹林、吲哚美辛反应,设计并制备咪唑烷酮类衍生物,通过药理实验力图寻找疗效更高、副作用更小的抗老年痴呆症新药。

合成路线见图1。

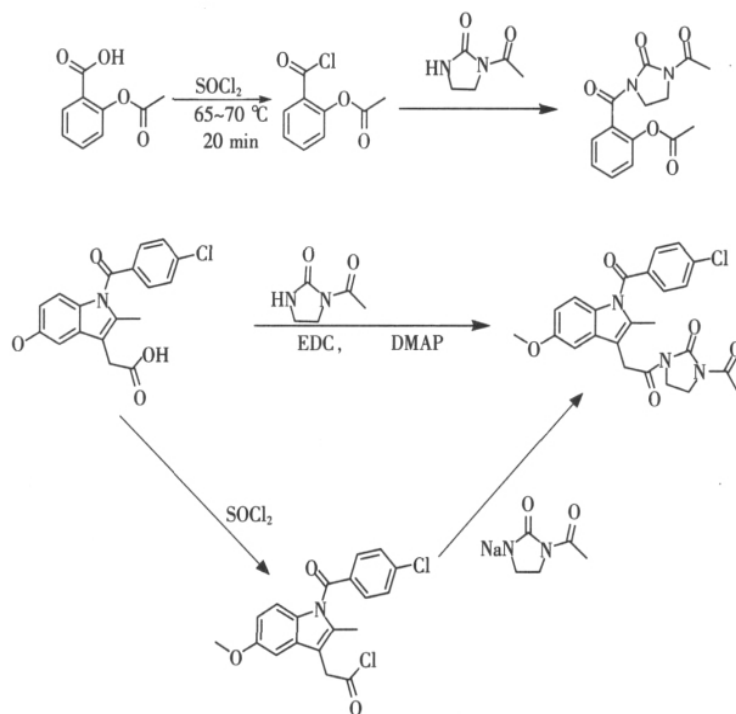


图1 合成路线

Fig. 1 Synthetic route

1 目标化合物的合成

1.1 仪器和试剂

旋转薄膜蒸发器(上海爱朗仪器有限公司提供),电子熔点仪(天津市精密仪器厂提供),BS-110S型电子天平(北京赛多斯利天平有限责任公司提供)。

阿司匹林,吲哚美辛,布洛芬,乙酰基咪唑烷酮,三氯甲烷,氯化亚砷,TEBA,DMF,乙醚,石油醚,甲醇,乙酸乙酯,冰乙酸,二氯甲烷,无水硫酸钠,无水硫酸镁,碘,均为分析纯;HCl和NaOH,均为自制溶液,EDC,甲醇钠和DMAP,均为试剂纯。

1.2 实验方法

1.2.1 乙酰基咪唑烷酮与阿司匹林的合成

在装有回流冷凝器、温度计的三颈瓶中加入0.9 g(0.005 mol)阿司匹林、3滴DMF及氯化亚砷1.4 mL(0.01 mol),逐渐升温(约20 min)至65 °C,保温65~70 °C(约20 min)后停止反应,放冷至室温。减压蒸馏除去多余氯化亚砷,加入乙酰基咪唑烷酮0.64 g(0.005 mol),0.2 g的TEBA,0.1 g碳酸氢钠及20 mL三氯甲烷,常温条件下搅拌反应,6 h后反应基本进行完全,过程中采用TLC监测。柱色谱分离得到0.3 g

(0.001 mol) 目标化合物 A (2-(1-乙酰基-2-咪唑酮-3-羰基)乙酸苯酯), 收率为 20.7%。ESI-MS(m/z): 291 $[M+H]^+$ 。目标化合物 A 相对分子质量为 290, 质谱图见图 2。

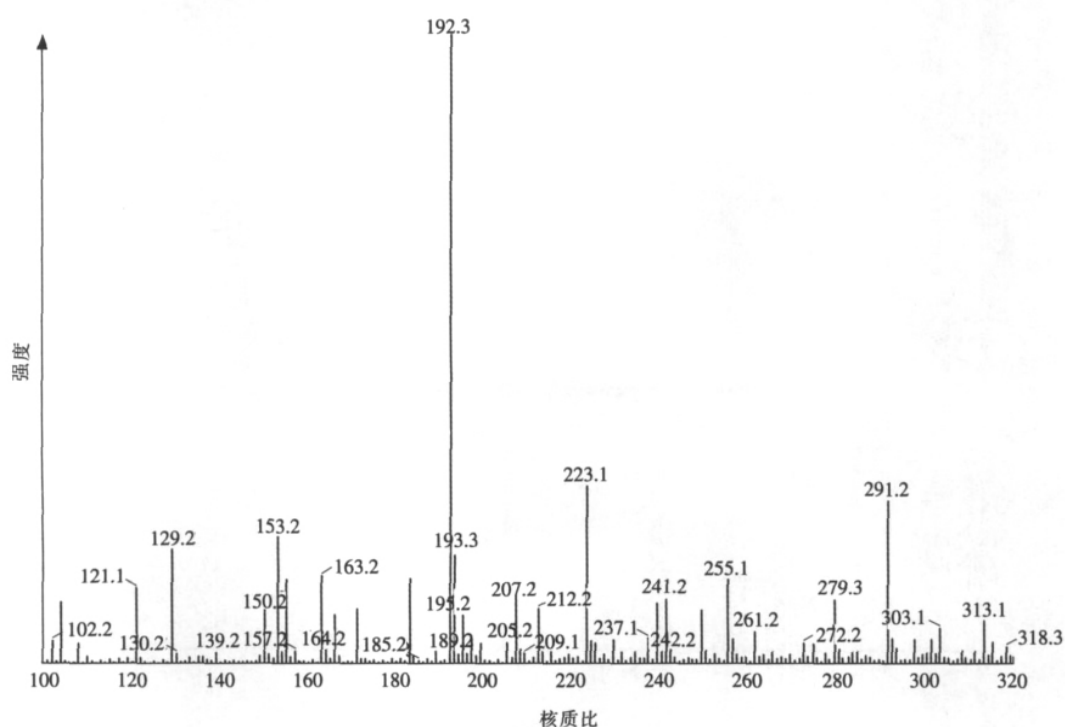


图 2 MS 图谱

Fig. 2 MS spectrum

1.2.2 乙酰基咪唑烷酮与吲哚美辛的合成

取甲醇钠 2 g (0.037 mol)、乙酰基咪唑烷酮 1.2 g (0.009 mol), 加热搅拌回流 3 h, 回流完毕冷至室温。在装有搅拌器、温度计、回流冷凝管和干燥管干燥三口瓶中, 加入二氯甲烷 70 mL, 氯化亚砷 1.5 mL (0.05 mol), *N,N*-二甲基甲酰胺 1 mL, 室温搅拌反应 10~15 min, 加入吲哚美辛 5 g (0.014 mol), 加热至 30 °C 反应 1.5 h, 减压蒸馏得乳白色固体。将固体用无水乙醚洗涤后, 抽滤, 将滤饼真空干燥, 得到黄色固体 4.8 g (0.013 mol), 收率为 91.4%。

1.2.3 1-乙酰基-3-(2-(1-(4-氯)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚基)乙酰基)-2-咪唑烷酮(目标化合物 B)的制备

方法 1: 将 3.962 g (0.01 mol) 反应中间物吲哚美辛酰氯加入到 1-乙酰基咪唑烷酮钠中, 加入 0.2 g 的 TEBA 及 0.1 g 碳酸氢钠, 常压下搅拌反应, 采用 TLC 监测反应进程。7 h 后反应基本完全, 旋蒸浓缩, 经柱色谱分离得到 1.34 g (0.003 mol) 黄白色固体目标化合物 B, 熔点为 153.9~154.1 °C, 收率为 30.5%。

方法 2: 在装有回流冷凝管及干燥管的干燥两口瓶中加入 1 g (0.003 mol) 吲哚美辛、0.4 g (0.003 mol) 乙酰基咪唑烷酮、0.2 g 的 EDC、少量 DMAP 及 15 mL 氯仿, 常温搅拌反应, 采用 TLC 跟踪监测, 6 h 后反应进行完全。以 5% (质量分数) NaOH 和 5% (体积分数) HCl 溶液洗涤数次, 然后用水洗至中性, 加入无水硫酸钠干燥过夜, 抽滤, 旋蒸, 用柱色谱分离, 得到 0.225 g (0.0005 mol) 目标产物 B, 熔点为 153.9~154.1 °C, 收率为 21.9%, ESI-MS(m/z): 468 $[M+H]^+$ 。目标化合物 B 的相对分子质量为 467, 质谱图见图 3。

2 目标化合物对小鼠学习和记忆的影响

2.1 试剂、实验动物和仪器

目标化合物 A 和 B, 由本实验室合成; 氢溴酸东莨菪碱注射液, 上海禾丰制药有限公司提供, 批号为 090604; 二甲苯, 天津市永大化学试剂中心提供。

昆明系小鼠 40 只, 河北医科大学实验动物中心提供, 清洁级, 合格证号为 7080118。

小鼠电子水迷宫,中国医学科学院药物研究所提供。

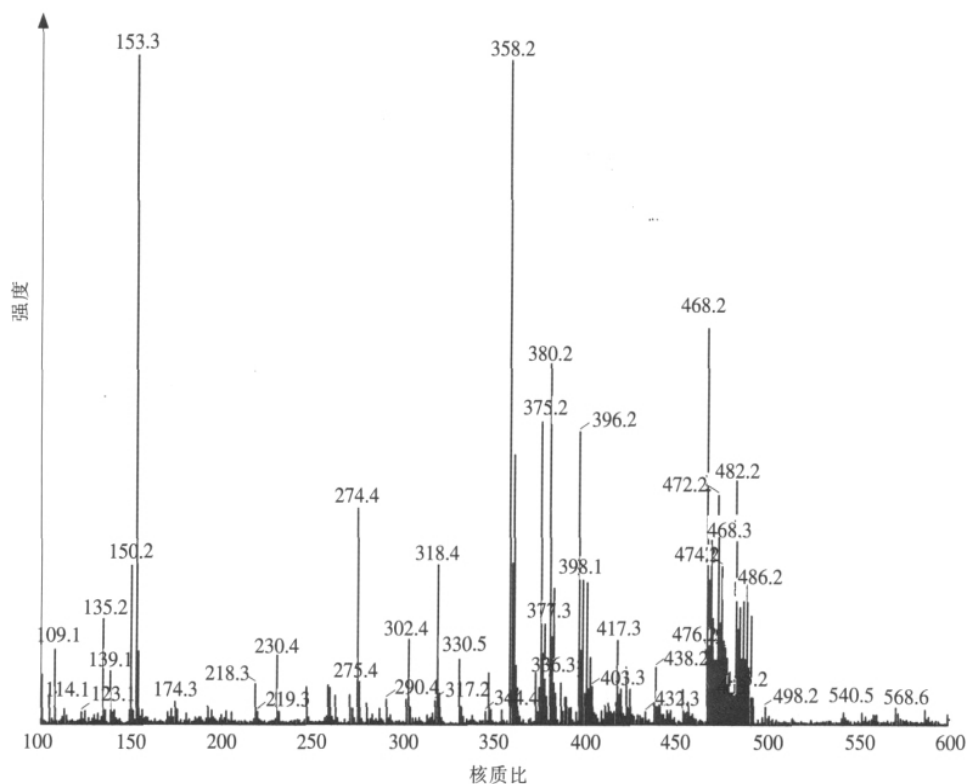


图3 化合物B的MS图谱

Fig. 3 MS spectrum of compound B

2.2 实验方法

将40只小鼠适应性饲养1周后,随机分为正常组、模型组、化合物A组、化合物B组。除正常组外,模型组、化合物A组和B组注射氢溴酸东莨菪碱注射液 0.03 mg/kg ,造模24h后,对化合物A组和B组分别灌胃,给予目标化合物A和B的量为 $1.6\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。对正常组和模型组灌胃,给予生理氯化钠溶液,连续给药10d后隔24h测试。水迷宫由黑色有机玻璃制成,水温为 $(24\pm 1)^\circ\text{C}$,水深22cm,分为终点区、A区、B区、C区,设有5个盲端,终点设有台阶,小鼠可爬上台阶躲避危险。测试前先对小鼠进行训练。先将小鼠放在终点,让其自行爬梯2次;然后将挡板放在A处,让小鼠从此处游回终点;再将挡板放在B处和起点进行同样的训练,训练完成后2h进行测试。将小鼠放在起点,记录5min内小鼠由C区起点游至终点所用时间和进入盲端的次数(错误次数),5min内不能游出的计为5min。24h后,重复测试,作为记忆成绩。结果显示,模型组小鼠游全程时间延长,错误次数增加,与正常组相比有差异($P<0.05$);小鼠化合物A组游全程时间缩短,错误次数减少,与模型组比较有差异($P<0.05$);化合物B组小鼠无显著差别。结果见表1。

表1 水迷宫实验学习记忆成绩比较

Tab. 1 Comparison of the learning and memory records in the Morris Water Maze tests

组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	学习成绩		记忆成绩	
		游全程时间/s	错误次数/次	游全程时间/s	错误次数/次
正常组	—	$36.17\pm 7.05^*$	$3.60\pm 1.07^*$	$35.54\pm 7.08^*$	$3.60\pm 1.26^*$
模型组	—	59.16 ± 9.84	7.60 ± 2.17	58.45 ± 9.81	7.60 ± 2.46
化合物A组	1.6	$47.65\pm 8.89^*$	$5.30\pm 1.83^*$	$46.10\pm 8.17^*$	$5.20\pm 1.93^*$
化合物B组	1.6	58.62 ± 8.40	7.30 ± 2.26	57.87 ± 9.65	7.50 ± 2.55

注:与模型组相比, $P<0.05$; $n=10$, $x\pm s$ 。

3 结果与讨论

在合成实验中,在常温、常压的一般实验条件下,搅拌反应的时间控制为 6~7 h,用 TLC 跟踪监测反应终点,经过纯化后得到的目标化合物用质谱进行鉴定。该合成方法未见文献报道,工艺稳定可靠、条件温和、原料绿色安全,操作简单,可应用于阿司匹林、吲哚美辛和乙酰基咪唑烷酮进行酰化缩合合成 2-(1-乙酰基-2-咪唑酮-3-羰基)乙酸苯酯和 1-乙酰基-3-(2-(1-(4-氯)-5-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑基)乙酰基)-2-咪唑烷酮。

应用酰氯法的收率较高^[6],反应中应注意接收尾气及相应处理。薄层色谱法在监测有无新化合物生成中作用明显,有助于了解反应终点。酰氯及 TEBA,EDC,DMAP 等物质均易吸潮变质,故需确保无水反应条件才能保证实验的成功。柱色谱分离纯化时,单独使用薄层色谱的展开剂不能使其分离^[7],本实验中应用极性从小到大的溶剂,分离效果令人满意。

在化合物组的给药剂量设计上,参考了目前临床常用的治疗老年性痴呆药甲磺酸阿米三嗪萝巴新片的剂量,其临床剂量为 2 次/d,每次 40 mg,确定了目标化合物的给药剂量为 1.6 mg/(kg·d)。

水迷宫实验可排除其分泌物或排泄物对其他动物的影响,因此结果更为可靠。从实验结果看,目标化合物 A 组的小鼠学习成绩和记忆成绩均有显著提高,说明目标化合物 A 有增强小鼠学习和记忆的功能。

参考文献:

- [1] 沈 博,李晓光. 非甾体抗炎药的进展[J]. 吉林医药学院学报(Journal of Jilin Medical College), 2009, 30(2): 110-112.
- [2] 田志敏. 非甾体抗炎药物及其制剂的研究进展[J]. 实用中西医结合临床(Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine), 2007, 7(1): 92-93.
- [3] UEFUJI K, ICHIKURA T, MOCHIZUKI H. Increased expression of interleukin alpha and cyclooxygenase22 in human gastric cancer: A possible role in tumor progression[J]. Anticancer Res, 2005, 25(5): 3 225-3 230.
- [4] 许慧君,张兰桐. 非甾体抗炎药的研究进展及其不良反应[J]. 河北医科大学学报(Journal of Hebei Medical University), 2007, 28(1): 73-75.
- [5] 张全意,罗俊芳. 老年痴呆症的预防与药物治疗[J]. 新疆中医药(Xinjiang Journal of Traditional Chinese Medicine), 2003, 21(3): 37-38.
- [6] 信建峰,马吉海,张树芬. 酰氯制备方法综述[J]. 河北化工(Hebei Chemical Industry), 2006, 29(11): 16-18.
- [7] 肖玉秀,廖晓燕,梅 洁,等. 非水毛细管电泳法分离分析非甾体抗炎药物[J]. 中国现代应用药学杂志(Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy), 2006, 23(6): 480-482.
- [8] 王 伟,许 祺,杜秀芳,等. 高效液相色谱法同时测定安神补脑液中淫羊藿苷和二苯乙烯苷的含量[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2010, 31(5): 403-405.
- [9] 王淑月,于 涛,耿官富. 非甾体抗炎药中间体合成技术研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology), 2004, 25(4): 24-25.

(上接第 26 页)

- [2] 苏 宁,张方林,龚跃法. 非酶催化动力学拆分的研究进展[J]. 有机化学(Chinese Journal of Organic Chemistry), 2007, 27(11): 1 345-1 351.
- [3] FURROW M E, SCHAUS S E, JACOBSEN E N. Practical access to highly enantioenriched C-3 building blocks via hydrolytic kinetic resolution[J]. Journal of Organic Chemistry, 1998, 63(20): 6 776-6 777.
- [4] MANZOCCHI A, FIECCHI A, SANTANIELLO E. Stereochemical control of bakers' yeast mediated reduction of a protected 2-hydroxy ketone[J]. Journal of Organic Chemistry, 1988, 53(18): 4 405-4 407.
- [5] MANGOLD J B, ABDEL-MONEM M M. Stereochemical aspects of conjugation reactions catalyzed by rat liver glutathione S-transferase isozymes[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1983, 26(1): 66-71.
- [6] OHKUMA T, UTSUMI N, WATANABE M, et al. Asymmetric hydrogenation of α -hydroxy ketones catalyzed by MsDPEN-C* pIr(III) complex[J]. Organic Letters, 2007, 9(13): 2 565-2 567.
- [7] HOWE R, MOORE R H, RAO B S. β -adrenergic blocking agents. 14. microbiological reduction of isopropylaminomethyl 2-naphthyl ketone to (R)-(-)-2-isopropylamino-1-(2-naphthyl) ethanol and related reductions[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1973, 16(9): 1 020-1 023.