

神经疾病发病机制研究

DOI: 10.11699/cyxb20130603

四氢异喹啉类单胺氧化酶抑制剂的合成及其活性研究

曾庆东, 张万萍, 程 鹏, 李文军, 鲁振浩, 彭 杨, 朱必敏, 余 瑜

(重庆医科大学药学院药物化学教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:设计合成含 1,2,3,4-四氢异喹啉结构的单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)抑制剂,并考察其活性。**方法:**以苯乙胺为原料,经酰化、氨基化、环合和肼解还原反应制得中间体 1-氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉,再衍生化制得目标化合物,并进行 MAO 的抑制作用研究。**结果:**合成了新型四氢异喹啉类 MAO 抑制剂 5 个,其中新化合物(5,6,7,9)的结构经质谱、红外光谱及氢谱核磁共振分析确证。经体外 MAO 抑制实验结果显示,5 个目标化合物都具有一定的 MAO 抑制作用,其中化合物 5、6、7 对 MAO-A 有较好的选择性抑制作用。**结论:**设计合成的目标化合物 5、6、7 具有进一步深入研究的实用价值。

【关键词】四氢异喹啉;环合;肼解;还原;单胺氧化酶;抑制剂

【中国图书分类法分类号】R914

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-24

Study on synthesis of tetrahydroisoquinolines and monoamine oxidase inhibitory activity

ZENG Qingdong, ZHANG Wanping, CHENG Peng, LI Wenjun, LU Zhenhao, PENG Yang, ZHU Bimin, YU Yu
(Teaching and Research Section of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To design and synthesize 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and to determine its inhibition effect on monoamine oxidase (MAO). **Methods:** 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline was synthesized from phenylethylamine via acylation, amination with phthalimide potassium, Bischler-Napieralski cyclization, hydrazinolysis and reduction reaction. Then the title compounds were synthesized. **Results:** Four compounds with tetrahydroisoquinoline moiety were synthesized and their structures were confirmed by infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry. Pharmacological test in vitro showed that all the five compounds had certain MAO inhibitory activity, and compound (5~7) displayed preferable selective inhibition on MAO-A. **Conclusion:** The obtained compounds (5~7) need further study.

【Key words】 tetrahydroisoquinoline; cyclization; hydrazine; reduction; monoamine oxidase; inhibitor

作者简介: 曾庆东, Email: hb8547119@126.com,

研究方向: 药物合成及活性研究。

通信作者: 余 瑜, Email: yuyu3519@163.com。

基金项目: 国家科技重大专项课题“重大新药创制”资助项目(编号: 2010ZX09401-306-1-1)。

- [6] Edmondson D E, Mattevi A, Bindab C, et al. Structure and mechanism of monoamine oxidase[J]. Current Medicinal Chemistry, 2004, 11(9): 1983-1993.
- [7] Matsumoto T, Suzuki O, Furuta T, et al. A sensitive fluorometric assay for serum monoamine oxidase with kynuramine as substrate[J]. Clinical Biochemistry, 1985, 18(2): 126-129.
- [8] Su R B, Li J, Li X, et al. Down-regulation of MAO-B activity and imidazole receptors in rat brain following chronic treatment of morphine[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2001, 22(7): 639-644.
- [9] Shigeru O, Yutaka K. A radioisotopic assay for monoamine oxidase determinations in human plasma[J]. Biochemical Pharmacology, 1964, 13(13): 995-1006.
- [10] Moussa B H, Youdim, Aviva G, et al. Rasagiline[N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B[J]. British Journal of Pharmacology, 2001, 132(2):

500-506.

- [11] Christ B W, Rakow D, Fernandes M, et al. A simple and sensitive spectrophotometric determination of monoamine oxidase activity[J]. Z Klin Chem Klin Biochem, 1973, 11(9): 367-370.
- [12] Ivanovic B D. Determination of platelet monoamine oxidase by new continuous spectrophotometric methods[J]. Journal of Clinical Chemistry & Clinical Biochemistry, 1988, 26(7): 447-451.
- [13] Drozak J, Kozłowski M. Monoamine oxidase as a target for drug action[J]. Postępy Hig Med Dosw, 2006, 60(24): 498-515.
- [14] Moussa B H, Youdim, Marta W. Therapeutic applications of selective and non-selective inhibitors of monoamine oxidase A and B that do not cause significant tyramine potentiation[J]. Neuro Toxicology, 2004, 25(2): 243-250.

(责任编辑: 关蕴良)

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是生物体内一种十分重要的酶,可分为 MAO-A 和 MAO-B 两种^[1]。其 MAO-A 抑制药物主要用于治疗抑郁症等疾病;MAO-B 抑制药物主要用于治疗帕金森病和阿尔茨海默病等^[2]。含有四氢异喹啉结构的化合物具有多种药理活性,主要具有对中枢神经系统作用、抗肿瘤、支气管扩张作用和抗凝血作用等^[3]。文献[4]报道,含有四氢异喹啉结构的化合物对 MAO-A 和 MAO-B 具有一定的抑制作用,其中以含 1-氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉结构的化合物也表现出多种药理活性,如抗抑郁作用、抗组胺作用、胆碱激动及拮抗作用、镇痛作用等^[5]。为此,本文拟以 1-氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉为基本骨架,设计合成四氢异喹啉类化合物,并测定其 MAO 抑制作用,试图寻找到可逆且选择性高的 MAO 抑制剂。

1 试剂和仪器

1.1 试剂

苯乙胺(批号 20101216,上海达瑞精细化学品有限公司)、氯乙酰氯(批号 2010815,上海亭新化工试剂厂)、邻苯二甲酰亚胺(批号 20090620,国药集团化学试剂有限公司)、80%水合肼(批号 20090722,重庆川东化学试剂厂)、硼氢化钠(批号 20090418,天津市光复精细化工研究所)、环己烷甲酰氯(批号 20121128,自制)、乙酰氯(批号 20120918,山东邹平双凌化工有限公司)、甲磺酰氯(批号 20121025,上海富蔗化

工有限公司)其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

WC-1 型显微熔点仪(四川大学科仪厂);85-2 型恒温磁力搅拌器(上海青浦沪西仪器厂);RE85-C 旋转蒸发仪(上海青浦沪西仪器厂);SHZ-D(II)型循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂);Spectrumone 型傅立叶变换红外分光光度计(美国 Perkin Elmer 公司);APEXI 傅立叶变换高分辨质谱(美国 Broker 公司)。

2 方法和结果

2.1 N-氯乙酰基苯乙胺(1)的合成

将苯乙胺(25.2 ml,0.2 mol)和吡啶(16.2 ml,0.2 mol)置于二氯甲烷 20 ml,滴入氯乙酰氯(17.2 ml,0.24 mol)与二氯甲烷 60 ml 的混合溶液中滴毕,反应 2 h,反应液用水(50 ml×3)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸去二氯甲烷,得淡黄色固体,用无水乙醇重结晶、烘干,得白色针状晶体 1(38.1 g,95.1%),m.p.60.5℃~62.0℃(文献[6]:收率 94%,m.p.61℃~63℃)。

2.2 N-(N-乙酰基苯乙胺基)邻苯二甲酰亚胺(2)的合成

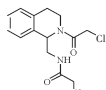
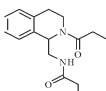
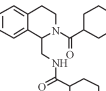
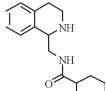
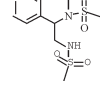
将 1(20 g,0.1 mol)和邻苯二甲酰亚胺钾(22.5 g,0.12 mol)置于 N,N-二甲基甲酰胺 40 ml 中,加热至 110℃,反应 10 h,将反应液倒入水 500 ml 中,有大量白色固体析出,过滤,用水洗涤,烘干,得白色粉末状固体 2(29.4 g,94.4%),m.p.187.5℃~188.5℃(文献[6]:收率 77%,m.p.186℃~188℃)。

2.3 N-[(1-亚甲基)-3,4-二氢异喹啉]邻苯二甲酰亚胺(3)的合成

将乙腈 150 ml 置于 250 ml 圆底烧瓶中,搅拌下加入五

表 1 目标化合物 5~9

Tab.1 Target compounds 5~9

编号	结构式	红外光谱数据	氢谱核磁共振数据(DMSO, δ , ppm)
5		3 332.39 (N-H); 3 041.19 (ArH); 2 927.21 (C-H, -CH ₂ -); 1 636.34 (C=O); 1 255.43 (C-N)	4.47 (s, 4 H, CH ₂ Cl); 2.81 (t, 2 H, CH ₂ CH ₂ N); 3.53 (t, 2 H, CH ₂ N); 3.75 (t, 2 H, CH ₂ NH); 5.5 (t, 1 H, CHN); 7.03~7.07 (m, 4 H, ArH); 8.0 (t, 1 H, NH)
6		3 301.54 (N-H); 3 070.12, 3 016.12 (ArH); 2 937.06, 2 929.06 (CH ₂); 1 671.98 (C=O); 1 251.58 (C-N)	1.96~2.18 (s, 6 H, CH ₃); 2.81 (t, 2 H, CH ₂ CH ₂ N); 3.53 (t, 2 H, CH ₂ N); 3.75 (t, 2 H, CH ₂ NH); 5.5 (t, 1 H, CHN); 7.03~7.07 (m, 4 H, ArH); 8.0 (t, 1 H, NH)
7		3 192.82 (N-H); 3 014.19 (ArH); 2 925.48 (CH ₂); 670.05 (C=O); 1 273.42 (C-N)	1.44~1.68 (m, 20 H, CH ₂); 2.38 (d, 2 H, COCH); 2.81 (t, 2 H, CH ₂ CH ₂ N); 3.53~3.74 (t, 2 H, CH ₂ N); 3.75 (t, 2 H, CH ₂ NH); 5.5 (t, 1 H, CHN); 7.03~7.07 (m, 4 H, ArH); 8.0 (t, 1 H, NH)
8		3 372.89, 3 216.96 (N-H); 3 054.19 (C-H, ArH); 2 917.64 (CH ₂); 1 672.57 (C=O)	1.16~1.84 (m, 10 H, CH ₂); 2.73~2.83 (d, 2 H, COCH); 3.23~3.63 (t, 2 H, CH ₂ N); 3.75 (t, 2 H, CH ₂ NH); 5.5 (t, 1 H, CHN); 7.03~7.07 (m, 4 H, ArH); 8.0 (t, 1 H, NH)
9		3 293.82 (N-H); 3 014.19 (ArH); 2 969.84, 2 927.41 (CH ₂); 1 041.27 (S=O)	1.59 (s, 1 H, SO ₂ NH); 2.80~3.08 (m, 6 H, SO ₂ CH ₃); 3.46~4.93 (m, 6 H, CH ₂); 3.94~4.00 (m, 1 H, CH); 7.17~7.27 (m, 4 H, ArH)

氧化二磷(18 g, 130 mmol), 缓慢加入 2(10 g, 32.5 mmol), 升温回流, 反应 5 h, 倒入水 200 ml 中, 不溶物滤去, 用氢氧化钠调至 pH=9, 有大量淡黄色固体析出、过滤, 用丙酮洗涤滤饼, 得白色固体, 用四氢呋喃重结晶、烘干, 得白色针状晶体 3(8.6 g, 91.2%), m.p. 202.5 °C~204.0 °C(文献[7]: m.p. 201 °C~203 °C)。

2.4 1-氯甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉的合成(4)

将 3(5.8 g, 20 mmol) 置于甲醇 50 ml 中, 加热回流, 加入 80% 水合肼(1.4 ml, 24 mmol), 反应 2 h^[9], 将硼氢化钠(0.88, 24 mmol) 溶于 1% 氢氧化钠溶液 10 ml, 缓慢滴入上述反应液中, 滴毕反应 2 h, 加入 6 mol/L 盐酸调 pH=5, 过滤, 滤液减压蒸去甲醇, 用 10% 氢氧化钠调强碱性, 用二氯甲烷萃取(10 ml × 3), 再用 2 mol/L 盐酸(10 ml × 3) 萃取, 减压除去溶剂, 用乙醇洗涤、烘干, 得白色固体 4^[6-7](5.8 g, 68.5%), m.p. 259.5 °C~261.5 °C(文献[9]: m.p. 264 °C~268 °C)。

2.5 1-N-氯乙酰胺甲基-2-氯乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉合成(5)

将 4(2.0 g, 8.5 mmol) 溶于 10% 氢氧化钠溶液 10 ml 中, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥。然后, 加入吡啶 1.4 ml, 缓慢滴加氯乙酰氯(2.1 g, 18.7 mmol), 滴毕反应 2 h。用 2 mol/L 盐酸 30 ml 洗涤反应液, 分取有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去有机溶剂, 用乙醇重结晶、过滤、烘干, 得白色针状结晶 5 收率 95.4%。

参照(5)的合成方法, 可制得目标化合物 6~9, 见表 1。

2.6 MAO 抑制活性实验

2.6.1 MAO 的制备 选取体质量约为 280 g 的 SD 雄性大鼠, 断髓致死, 于超净台中迅速取出肝脏, 用 0.9% 的生理盐水洗涤 3 次、拭干, 参照文献[10], 制备 MAO 作为酶源。

2.6.2 化合物抑酶活性的筛选 采用紫外分光光度法, 将苄胺和 5-HT 分别作为 MAO-B 和 MAO-A 的底物, 用环己烷和乙酸丁酯提取它们相应产物, 分别在 242 nm 和 280 nm 波长下测定其吸光度值, 经计算得目标化合物的 IC₅₀ 值, 其结果(表 2)显示, 这 5 个目标化合物都具有一定的 MAO 抑制作用, 其中目标化合物 5、6、7 对 MAO-A 有较好的选择性抑制作用。

表 2 目标化合物对 MAO 抑制作用的 IC₅₀ 值表

Tab.2 IC₅₀ values of the target compounds for inhibition of MAO

编号	MAO-A IC ₅₀ (μmol/L)	MAO-B IC ₅₀ (μmol/L)	选择指数 (MAO-B/MAO-A)
雷沙吉兰	1.296	0.566	0.44
5	59.541	……	/
6	76.670	257.447	3.36
7	50.866	424.237	8.34
8	……	1 167.665	/
9	103.739	291.037	2.81

注: …… , 无抑制作用; / , 没有相关数值

3 讨论

本文以苯乙胺为原料, 经酰化、氨基化、环合、肼解、还原和成盐制得(4), 其总收率可达 55.7%。该路线方法具有原材料廉价且易得、操作简便和绿色环保等特点。

本文合成目标化合物 5 个, 经过初步的 MAO 抑制活性实验表明, 这 5 个目标化合物都具有一定的 MAO 抑制作用, 其中目标化合物 5~7 对 MAO-A 有较好的选择性抑制作用, 这为进一步研究奠定了基础。

参考文献

- [1] Wang C C, Billett E, Borchert A, et al. Monoamine oxidases in development[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(3): 599-630.
- [2] Saleem K A, MacKenzie E M, Baker G B, et al. Monoamine oxidase inhibitors and neuroprotection: a review[J]. American Journal of Therapeutics, 2012, 19(5): 436-448.
- [3] 刘册家, 刘佃雨, 向 兰. 四氢异喹啉类生物碱的生物活性多样性及其作用机制[J]. 药学报, 2010, 45(1): 9-16.
- [4] Liu C J, Liu D Y, Xiang L. Bioactivity diversity and functional mechanism of tetrahydroisoquinoline alkaloids[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2010, 45(1): 9-16.
- [5] Bembenek M, Abell C W, Chriseyl A, et al. Inhibition of monoamine oxidases A and B by simple isoquinoline alkaloids: racemic and optically active 1,2,3,4-tetrahydro-3,4-dihydro-, and fully aromatic isoquinolines[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1990, 33(1): 147-152.
- [6] 陈洁忠. 抗肿瘤药物德氮吡格中间体 ATIQ 的合成研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
- [7] Chen J Z. Study on synthesis of the intermediate of antitumor drug TNBG[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2009.
- [8] Harwood H J, Johnson T B. Isoquinoline derivatives[J]. Am Chem Soc, 1933, 55(6): 2555-2559.
- [9] Roszkowski P, Maurin J K, Czamocki Z. Enantioselective synthesis of (R)-(-)-praziquantel[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17(9): 1415-1419.
- [10] 程训官, 郑小红, 夏 铸, 等. 抗血吸虫药物吡喹酮的新合成路线[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(10): 1208-1210.
- [11] Cheng X G, Zheng X H, Xia Z, et al. A new and efficient method for the synthesis of praziquantel an antischistosomiasis drug[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2011, 36(10): 1208-1210.
- [12] Nelson J L, Gerhard W L. Reactions of nitroparaffins with isoquinolinium compounds[J]. Am Chem Soc, 1949, 71(10): 3405-3408.
- [13] Youdim M B H, Gross A, Finberg J P M. Rasagiline[N-propargyl-1-R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B[J]. British Journal of Pharmacology, 2001, 132(1): 500-506.

(责任编辑: 关蕴良)