

· 论 文 ·

硫化氢供体型 ADT-OH 衍生物的合成及其活性

李玉姚¹, 宋 恒¹, 程 坚², 敖桂珍^{1*}(苏州大学 ¹药学院; ²神经科学研究所, 苏州 215123)

摘 要 二硫杂环化合物 5-对羟基苯基-3H-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮(ADT-OH)是一种缓释硫化氢供体,并具有一定的神经保护作用。为了研究其构效关系,对其芳环进行改造,合成了 17 个 Y 类化合物(Y₁~Y₁₇),其结构均经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HR-MS 确证,其中 6 个化合物(Y₄, Y₁₃~Y₁₇)结构是全新的。采用 MTT 法评价了该类化合物对谷氨酸诱导损伤的 HT-22 海马神经元细胞生存率的影响,结果发现,这些化合物在 1~100 μmol/L 浓度范围内具有很强的神经保护作用,其中化合物 Y₁~Y₉, Y₁₁ 在全部测试浓度内均能非常显著地提高受损神经元的生存率($P < 0.01$),特别是化合物 Y₁, Y₄, Y₆~Y₉, Y₁₁ 在 1~10 μmol/L 浓度范围内活性比 ADT-OH 强,值得进一步研究。

关键词 ADT-OH; H₂S 供体; 合成; 抗谷氨酸活性; 神经保护

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2017)03-0276-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170304

引用本文 李玉姚,宋恒,程坚,等. 硫化氢供体型 ADT-OH 衍生物的合成及其活性[J]. 中国药科大学学报,2017,48(3):276-281.
Cite this article as: LI Yuyao, SONG Heng, CHENG Jian, et al. Synthesis and biological evaluation of H₂S donor ADT-OH derivatives[J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(3): 276-281.

Synthesis and biological evaluation of H₂S donor ADT-OH derivativesLI Yuyao¹, SONG Heng¹, CHENG Jian², AO Guizhen^{1*}¹College of Pharmaceutical Science; ²Institute of Neuroscience, Soochow University, Suzhou 215123, China

Abstract 5-(4-Hydroxyphenyl)-3H-1,2-dithiole-3-thione (ADT-OH) is a slowly releasing H₂S donor with some neuroprotective effect. In order to study the structure-activity relationships, seventeen compounds (Y₁-Y₁₇) were synthesized by modification of ADT-OH at the aromatic ring position, and their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HR-MS. Among them, 6 compounds (Y₄, Y₁₃-Y₁₇) were novel compounds. Their effects had been evaluated on HT-22 hippocampal neuron cells damaged by glutamate with MTT method. The pharmacological results demonstrated that all the Y compounds had potent neuroprotection at most of the tested concentrations (1-100 μmol/L). Compounds Y₁-Y₉ and Y₁₁ significantly improved the survival rates of the damaged cells at 1-100 μmol/L ($P < 0.01$). Specially, compounds Y₁, Y₄, Y₆-Y₉, Y₁₁ are more potent than their parent compound ADT-OH at concentration of 1-10 μmol/L, which is worthy of further study.

Key words ADT-OH; hydrogen sulfide donor; synthesis; anti-glutamic acid; neuroprotection

This work was supported by the Scientific and Technological Program of Suzhou (No. N313202713)

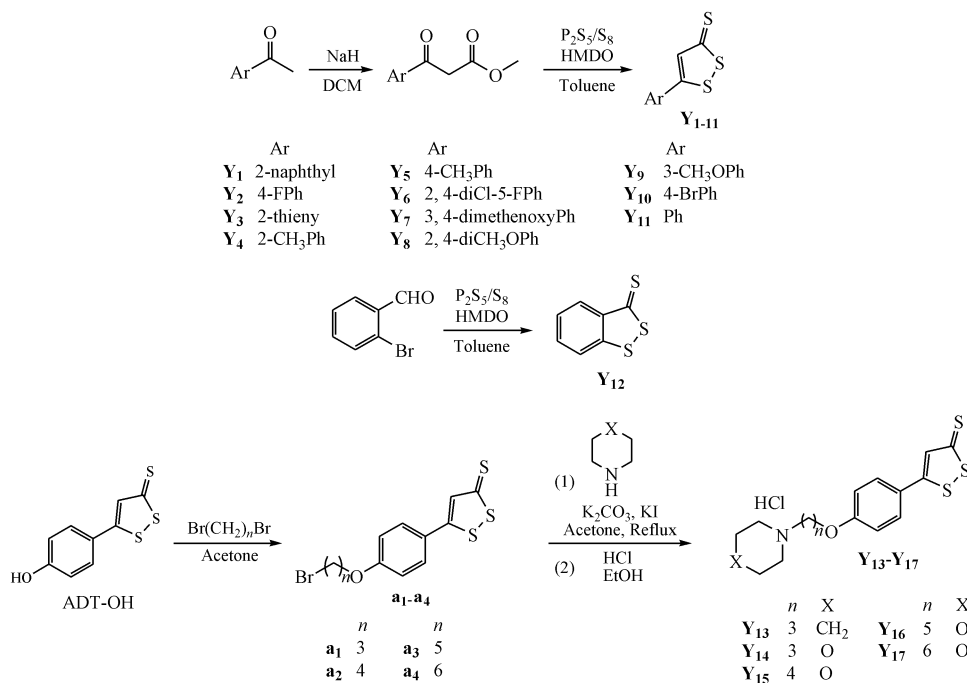
脑卒中具有高发病率、高病死率、高致残率和高复发率等特点,是导致死亡和残疾的主要原因之一^[1-2]。缺血性脑卒中发病后脑部血管闭塞,脑血流量下降,一方面导致血-脑脊液屏障受损,脑组织

水肿,进而引发白细胞聚集,激活环加氧酶-2(COX-2)和一氧化氮合成酶(iNOS),从而导致神经元凋亡和坏死;另一方面,谷氨酸激活离子型谷氨酸受体(N-甲基-D-天冬氨酸受体)和促离子型

谷氨酸受体(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体),导致胞内 Ca^{2+} 积累,扰乱胞内离子稳态,造成细胞肿胀溶解,形成大量自由基,加剧脂质过氧化损伤;谷氨酸还通过激活内切酶、钙调蛋白和钙蛋白酶从而间接诱导神经元凋亡。因此,缺血后的神经损伤是一个多途径、多环节、多因素参与的,且各因素相互触发、彼此促进的复杂病理过程^[3]。

5-对羟基苯基-3H-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮(ADT-OH)为硫化氢缓释供体。本课题组前期研究发现,ADT-OH 通过减少腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的激活,减少细胞死亡;保护谷氨酸损伤

的 HT22 海马神经元细胞^[4];抑制脂多糖诱导的 BV2 小胶质细胞的炎症应答^[5];ADT-OH 羟基的甲基化产物 ADT 通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX4)产生的自由基和基质金属蛋白酶9(MMP-9)诱导的神经炎症,保护脑缺血损伤的血-脑脊液屏障;在小鼠脑中动脉堵塞模型(MCAO)上,ADT 减少脑梗死体积,延长作用时间^[6-7]。因此,本研究保留了 ADT-OH 结构中的 3H-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮结构,对其芳环进行结构改造,合成了一系列化合物 $\text{Y}_1 \sim \text{Y}_{17}$ 。合成路线见路线 1。



Scheme 1 Synthesis route of compound Y_1 - Y_{17}

ADT-OH;5-(4-Hydroxyphenyl)-3H-1,2-dithiole-3-thione

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Varian UNTIY INOVA 400MHz 型核磁共振仪(美国 ABI 公司;TMS 为内标; D_2O 或 DMSO 为溶剂);Micromass TOF-MS 质谱仪(美国 ALT 公司);XT5 显微熔点测定仪(上海荆华分析仪器有限公司,温度未经校正);酶标仪(美国 Bio-Tek 公司)。

RPMI-1640 培养基和四甲基偶氮唑蓝(MTT)(美国 Sigma 公司);二甲基亚砷(DMSO,广州化学试剂厂);胰蛋白酶(吉诺生物医药技术有限公

司);所用化学试剂均为市售分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 目标化合物的合成

1.2.1 目标化合物 $\text{Y}_1 \sim \text{Y}_{12}$ 的合成 β -芳基丙酮酸甲酯合成参考文献[8]。

5-(2-萘基)-3H-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮(Y_1)的合成

将 2-萘基丙酮酸甲酯(0.431 g,1.89 mmol)、五硫化磷(0.42 g,1.9 mmol)、硫(0.056 g,0.93 mmol)和催化量的六甲基二硅氧烷(HMDO)加入到甲苯 20 mL 中,加热回流 5 h 后,反应完毕。过滤,滤液浓缩后,柱色谱洗脱(石油醚-丙酮,10:1),

得棕红色固体 **Y**₁ (0.281 g), 产率 57%。

化合物 **Y**₂ ~ **Y**₁₂ 的合成参照化合物 **Y**₁。

1.2.2 目标化合物 **Y**₁₃ ~ **Y**₁₇ 的合成 化合物 **a**₁ ~ **a**₄ 的合成参照参考文献[9]。

5-{4-[3-(吡啶-1-基)丙氧基]}苯基-3*H*-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮 (**Y**₁₃) 的合成

将中间体 **a**₁ (0.60 g, 1.73 mmol), 吡啶 (0.15 g, 1.72 mmol), K₂CO₃ (0.72 g, 5.20 mmol), KI (0.03 g, 0.17 mmol) 加至丙酮 60 mL 中, 回流搅拌 2.5 h。反应完毕, 抽滤, 滤液旋干, 柱色谱 (石油醚-乙酸乙酯-甲醇, 1:1:0.1) 纯化, 得到棕红色油状物。将其加至乙醇 300 mL 中, 加热搅拌完全溶解, 冷却至室温后加入浓盐酸 40 mL, 继续搅拌至溶液呈黄色透明溶液, 快速抽滤, 旋干得到化合物 **Y**₁₃ 棕黄色固体 0.24 g, 产率 23%。

按类似方法合成化合物 **Y**₁₄ ~ **Y**₁₇。

1.2.3 MTT 法检测化合物 **Y** 类化合物对谷氨酸诱导的 HT22 细胞损伤保护作用 实验操作按照文献[10]进行。空白组只加培养基; 谷氨酸组 HT22 细胞用 5 mmol/L 谷氨酸处理; 样品测试组用 5 mmol/L 谷氨酸和浓度分别为 1, 10, 50 和 100 μmol/L 受试化合物处理。用酶联免疫测试仪在波长 570 nm 处测定每孔的吸收度, 计算细胞存活率, 细胞存活率 (%) = (实验组吸收度/空白组吸收度) × 100。实验重复 3 次。采用 SPSS 进行统计。

2 结果与讨论

2.1 化合物 **Y** 的合成

合成的 17 个目标化合物的熔点、产率和外观见表 1 所示。化学结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 确证, 数据见表 1 和表 2。

Table 1 Structure, melting point, yield and HR-MS data of compound **Y**₁-**Y**₁₇

Compd.	mp/°C	Yield/%	Appearance	Formula	HR-MS, <i>m/z</i> [M + H] ⁺	
					Calcd.	Found
Y ₁	137-138	57	Brown red solid	C ₁₃ H ₈ S ₃	260.986 1	259.985 2
Y ₂	108-110	45	Brown red solid	C ₉ H ₅ FS ₃	228.961 0	228.961 0
Y ₃	119-121	49	Brown red solid	C ₇ H ₇ S ₄	216.926 9	216.926 8
Y ₄	87-89	53	Brown red solid	C ₁₀ H ₈ S ₃	223.978 8	223.978 5
Y ₅	114-116	54	Brown red solid	C ₁₀ H ₈ S ₃	224.986 1	224.986 0
Y ₆	158-159	56	Brown red solid	C ₉ H ₃ Cl ₂ FS ₃	296.883 1	296.884 0
Y ₇	200-201	35	Brown red solid	C ₁₀ H ₆ O ₂ S ₃	254.960 3	254.960 2
Y ₈	136-137	29	Brown red solid	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S ₃	269.984 5	269.984 3
Y ₉	113-114	58	Brown red solid	C ₁₀ H ₈ OS ₃	239.973 8	239.973 7
Y ₁₀	130-132	46	Brown red solid	C ₉ H ₅ BrS ₃	287.873 8	287.873 7
Y ₁₁	123-124	62	Brown red solid	C ₉ H ₆ S ₃	210.970 4	210.970 4
Y ₁₂	96-98	61	Brown red solid	C ₇ H ₄ S ₃	183.947 5	183.947 5
Y ₁₃ [*]	177-179	23	Yellow solid	C ₁₇ H ₂₂ NOS ₃	352.086 4	352.084 0
Y ₁₄ [*]	156-158	26	Yellow solid	C ₁₆ H ₂₀ NO ₂ S	354.065 6	354.064 5
Y ₁₅ [*]	210-212	33	Yellow solid	C ₁₇ H ₂₂ NO ₂ S	368.081 3	368.080 6
Y ₁₆ [*]	182-184	35	Yellow solid	C ₁₈ H ₂₄ NO ₂ S	382.096 9	382.096 6
Y ₁₇ [*]	150-152	34	Yellow solid	C ₁₉ H ₂₆ NO ₂ S	396.112 6	396.113 4

^{*} **Y**₁₃-**Y**₁₇: [M + HCl]⁺

Table 2 ¹H NMR and ¹³C NMR data of compound **Y**₁-**Y**₁₇

Compd.	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ	¹³ C NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ
Y ₁	8.20 (1H, s, =CH ₂), 7.88-7.95 (3H, m, ArH), 7.58-7.69 (4H, m, ArH)	215.75, 173.25, 136.38, 135.07, 133.25, 129.94, 129.25, 129.19, 128.75, 128.28, 127.92, 127.59, 123.71
Y ₂	7.66 (2H, d, ArH), 7.37 (1H, s, CH=), 7.18 (2H, d, ArH)	215.40, 171.48, 166.62, 163.25, 135.89, 129.12, 129.01, 117.06, 116.77
Y ₃	7.59 (1H, s, CH=), 7.54 (1H, s, ArH), 7.32 (1H, s, ArH), 7.15 (1H, s, ArH)	214.46, 165.13, 134.63, 133.87, 131.08, 129.25, 129.07
Y ₄	7.54 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz, ArH), 7.46 (1H, d, <i>J</i> = 7.3 Hz, ArH), 7.41 (2H, d, <i>J</i> = 5.5 Hz, ArH), 7.35 (1H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz, ArH), 2.39 (s, 3H, CH ₃)	215.70, 174.09, 139.07, 135.88, 131.35, 131.04, 130.53, 129.28, 126.55, 20.05

(Continued)

Compd.	¹ H NMR(400 MHz,CDCl ₃) δ	¹³ C NMR(400 MHz,CDCl ₃) δ
Y ₅	7.52(2H,d,J=8.1 Hz,ArH),7.39(1H,s,CH=),7.26(2H,d,J=7.9 Hz,ArH),2.48(3H,s,CH ₃)	215.48,173.46,143.35,135.48,130.50,129.02,126.98,21.84
Y ₆	7.62(1H,d,J=6.6 Hz,ArH),7.38(1H,d,J=8.6 Hz,ArH),7.28(1H,s,=CH ₂)	215.49,166.43,158.35,140.79,132.98,130.17,128.43,125.35,118.78
Y ₇	7.36(1H,s,CH=),7.24(1H,dd,J=1.8,8.1Hz,ArH),7.10(1H,d,J=1.7 Hz,ArH),6.90(1H,d,J=8.1Hz,ArH),6.09(2H,s,CH ₂)	215.28,174.00,151.45,148.90,135.13,125.61,122.93,109.62,107.54,102.77
Y ₈	7.66(1H,s,=CH),7.64(1H,d,J=1.8,8.1Hz,ArH),6.61(1H,d,J=8.7 Hz,ArH),6.55(1H,s,ArH),3.96(3H,s,CH ₃),3.89(3H,s,CH ₃)	215.98,169.18,154.25,139.99,136.04,117.81,112.92,104.14,61.72,61.08
Y ₉	7.87(1H,s,CH=),7.44(3H,t,J=7.7 Hz,ArH),7.24-7.15(1H,m,ArH),3.85(3H,s,OCH ₃)	215.50,173.56,159.89,135.92,132.47,130.89,119.38,118.53,111.99,55.60
Y ₁₀	7.86(3H,d,J=8.0 Hz,ArH,CH=),7.75(2H,d,J=8.4 Hz,ArH)	215.47,172.10,135.99,132.54,130.34,128.98,126.02
Y ₁₁	7.67(2H,d,J=7.3 Hz,ArH,CH=),7.57(1H,t,J=7.42 Hz,ArH),7.50(2H,t,J=7.72 Hz,ArH),7.59(1H,s,=CH)	215.89,173.24,136.26,132.49,131.94,129.93,127.21
Y ₁₂	8.22(1H,d,J=8.1 Hz,ArH),7.67-7.75(2H,m,ArH),7.46(1H,t,J=7.7 Hz,ArH),7.59(1H,s,=CH)	212.38,148.42,136.40,128.33,124.19,121.64,119.95
Y ₁₃	7.34(2H,s,ArH),7.20(1H,s,CH=),6.75(2H,s,ArH),3.90(2H,s,CH ₂),3.45(2H,s,CH ₂),3.13(2H,s,CH ₂),2.82(2H,s,CH ₂),2.09(2H,s,CH ₂),1.99-1.57(6H,m,CH ₂),1.41(1H,s,HCl)	213.33,189.80,173.57,161.60,133.76,128.73,123.53,115.28,115.25,65.52,54.00,53.20,23.49,22.49,21.12
Y ₁₄	7.34(2H,d,J=6.8 Hz,ArH),7.19(1H,s,CH=),6.74(2H,d,J=5.8 Hz,ArH),4.12-3.78(6H,m,CH ₂),3.54-3.34(2H,m,CH ₂),3.30-3.19(2H,m,CH ₂),3.17-2.98(2H,m,CH ₂),2.13(2H,s,CH ₂)	215.06,174.33,162.08,134.56,129.44,124.22,116.02,65.72,63.69,53.83,51.57,23.32
Y ₁₅	7.84(2H,d,J=8.8 Hz,ArH),7.74(1H,s,CH=),7.05(2H,d,J=8.8 Hz,ArH),4.06(2H,t,J=6.4 Hz,CH ₂),3.57-3.52(4H,m,CH ₂),2.37-2.27(6H,m,CH ₂),1.78-1.69(2H,m,CH ₂),1.60-1.51(2H,m,CH ₂)	215.17,174.28,162.60,134.53,129.46,123.96,115.91,68.34,66.68,58.17,53.77,26.83,22.73
Y ₁₆	7.85(2H,d,J=8.8 Hz,ArH),7.75(1H,s,CH=),7.05(2H,d,J=8.8 Hz,ArH),4.04(2H,t,J=6.4 Hz,CH ₂),3.57-3.52(4H,m,CH ₂),2.31(4H,s,CH ₂),2.25(2H,t,J=7.0 Hz,CH ₂),1.77-1.69(2H,m,CH ₂),1.51-1.36(4H,m,CH ₂)	215.18,174.29,162.63,134.53,129.46,123.96,115.90,68.45,66.67,58.64,53.84,28.87,26.08,23.81
Y ₁₇	7.86(2H,d,J=8.9 Hz,ArH),7.75(1H,s,CH=),7.06(2H,d,J=8.9 Hz,ArH),4.05(2H,t,J=6.5 Hz,CH ₂),3.57-3.53(4H,m,CH ₂),2.32(4H,s,CH ₂),2.27-2.22(2H,m,CH ₂),1.76-1.68(2H,m,CH ₂),1.42(4H,dd,J=14.1,7.0 Hz,CH ₂),1.32(2H,dd,J=14.6,7.8 Hz,CH ₂)	215.19,174.29,172.53,162.63,134.53,129.46,123.96,115.90,68.45,66.62,58.68,53.82,28.94,27.08,26.31,25.83

为了增加目标化合物的水溶性,将 ADT-OH 苯环的羟基用叔胺取代,进一步提高纯度,分别再与 HCl 成盐,制备目标产物 Y₁₃ ~ Y₁₇。由于生成的叔胺化合物在热乙醇中溶解度好,故先将其溶于热的无水乙醇中,再通入 HCl 气体,冷却,希望其盐酸盐从乙醇溶液中析出,但多次试验均未成功。后来改为向叔胺化合物的乙醇溶液中加入浓盐酸,室温下搅拌,发现乙醇溶液从最初的黄色混悬液逐渐澄清,并伴随有少量黑色油状物附于瓶壁。经抽滤处理后,向澄清的乙醇溶液中加入大量无水乙醇,通过共沸脱水方式除去浓盐酸带来的水,再旋干乙醇,即得目标产物 Y₁₃ ~ Y₁₇ 的黄色固体。

2.2 目标化合物对谷氨酸诱导损伤的 HT-22 细胞的保护作用

谷氨酸兴奋毒性是脑缺血神经损伤的病理机制之一。采用谷氨酸诱导损伤的海马神经 HT22 细胞模型筛选神经保护剂,是当前研发脑卒中治疗和预防药物的重要方法。在此模型中,HT22 细胞虽然缺乏功能性谷氨酸受体,但是谷氨酸仍然诱导 HT22 细胞产生神经毒性,其原因在于氧化应激作用^[11]。利用 MTT 法在谷氨酸诱导损伤的小鼠海马神经 HT22 细胞模型上评价目标化合物对受损的神经细胞的保护作用,结果见表 3。

Table 3 Effects against glutamic acid induced injure of compounds **Y**₁-**Y**₁₇ ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Compd.	Cell viability/%				
	Glutamate	1	10	50	100 $\mu\text{mol/L}$
Y ₁	26.10 \pm 0.07	94.17 \pm 0.67 **	65.64 \pm 0.30 **	50.96 \pm 0.23 **	46.39 \pm 0.12 **
Y ₂	20.77 \pm 0.05	31.54 \pm 0.17 **	82.64 \pm 0.11 **	75.88 \pm 0.29 **	93.76 \pm 1.49 **
Y ₃	20.10 \pm 0.06	31.22 \pm 0.15 **	85.92 \pm 0.01 **	114.74 \pm 0.63 **	92.45 \pm 0.28 **
Y ₄	37.69 \pm 4.80	74.96 \pm 8.09 **	80.67 \pm 9.40 **	80.88 \pm 9.69 **	82.48 \pm 2.09 **
Y ₅	18.77 \pm 0.06	30.96 \pm 0.16 **	68.69 \pm 1.55 **	64.02 \pm 0.88 **	56.53 \pm 1.71 **
Y ₆	39.64 \pm 0.35	72.87 \pm 0.31 **	109.46 \pm 1.04 **	93.90 \pm 0.48 **	91.18 \pm 0.47 **
Y ₇	39.64 \pm 0.35	50.32 \pm 0.04 **	106.33 \pm 1.41 **	95.65 \pm 0.58 **	87.55 \pm 1.02 **
Y ₈	39.64 \pm 0.35	55.44 \pm 1.04 **	89.40 \pm 0.10 **	116.37 \pm 0.13 **	85.74 \pm 1.04 **
Y ₉	35.05 \pm 8.60	72.34 \pm 5.48 **	73.71 \pm 2.81 **	63.57 \pm 1.94 **	56.47 \pm 6.09 **
Y ₁₀	35.97 \pm 7.21	62.49 \pm 1.97 **	55.84 \pm 7.79 *	43.21 \pm 2.03	31.09 \pm 3.89
Y ₁₁	39.64 \pm 0.35	76.39 \pm 0.72 **	103.29 \pm 1.01 **	99.34 \pm 0.02 **	133.81 \pm 0.95 **
Y ₁₂	33.77 \pm 0.78	42.18 \pm 1.04	79.17 \pm 0.58 **	90.30 \pm 1.03 **	80.48 \pm 1.12 **
Y ₁₃	27.76 \pm 4.60	72.70 \pm 26.36 **	107.93 \pm 5.71 **	21.79 \pm 12.19	8.25 \pm 3.68
Y ₁₄	26.71 \pm 5.31	33.38 \pm 3.75	75.56 \pm 1.82 **	74.72 \pm 2.80 **	67.61 \pm 1.42 **
Y ₁₅	42.63 \pm 6.32	93.19 \pm 12.82 **	74.59 \pm 22.40	40.80 \pm 9.91	35.02 \pm 5.05
Y ₁₆	40.68 \pm 7.52	91.95 \pm 25.56 **	96.50 \pm 25.47 **	46.67 \pm 4.03	35.92 \pm 4.23
Y ₁₇	42.56 \pm 4.25	102.25 \pm 15.46 **	82.67 \pm 5.68	46.24 \pm 5.63	42.48 \pm 16.20
ADT-OH	20.69 \pm 1.25	33.42 \pm 2.23	52.18 \pm 3.48 *	103.99 \pm 4.62 **	76.43 \pm 2.78 **

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs Glutamate group

实验每组数据平行测 3 次,空白对照组细胞存活率为 100%。HT-22 海马神经元细胞单独使用 5 mmol/L 谷氨酸处理后,其存活率均低于 42%,与空白对照组相比显著下降,说明 5 mmol/L 谷氨酸已造成了 HT-22 细胞的损伤。HT-22 细胞经 5 mmol/L 谷氨酸和不同浓度的目标化合物处理后,所有化合物在大部分实验浓度(1~100 $\mu\text{mol/L}$)下,均能够明显增加受损 HT-22 细胞的存活率,说明目标化合物可以保护谷氨酸诱导损伤的 HT-22 神经细胞。其中 10 个化合物(**Y**₁~**Y**₉,**Y**₁₁)在全部实验浓度 1~100 $\mu\text{mol/L}$ 范围内均明显提高谷氨酸诱导损伤的 HT-22 细胞生存率($P<0.01$),而且化合物 **Y**₈ 的生物活性比 ADT-OH 强($P<0.01$);化合物(**Y**₁₂,**Y**₁₄)在 10~100 $\mu\text{mol/L}$ 时显著地提高受损神经元的生存率($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。化合物 **Y**₁,**Y**₄,**Y**₆~**Y**₁₁,**Y**₁₃,**Y**₁₅~**Y**₁₇在 1 $\mu\text{mol/L}$ 时细胞生存率均大于 50.32%,与谷氨酸组比较具有显著差异($P<0.01$);而 ADT-OH 组在此浓度细胞生存率为 33.42%,与谷氨酸组没有显著差异。这个结果说明在 1 $\mu\text{mol/L}$ 时化合物 **Y**₁,**Y**₄,**Y**₆~**Y**₁₁,**Y**₁₃,**Y**₁₅~**Y**₁₇对谷氨酸损伤的 HT-22 神经细胞具有很好的保护作用,生物活性比 ADT-OH 强。通过比较 **Y**₆ (Ar = 2, 4-diCl-5-FPh) 与 **Y**₂ (Ar = 4-FPh) 和 **Y**₁₀ (Ar = 4-BrPh) 的生物活性,**Y**₄ (Ar =

2-CH₃Ph)与 **Y**₅ (Ar = 4-CH₃Ph) 的生物活性,发现目标化合物苯环的取代基在 2 位时,其活性强于相同或相似取代基在苯环对位取代的化合物。这可能是由于当苯环在 2 位有取代基时,苯环和在二硫杂环两个平面的绕轴旋转受到阻碍,产生轴手性,因而产生了更好的神经保护作用。为了改善目标化合物的水溶性,将化合物 **Y**₁₃~**Y**₁₇制成叔胺盐酸盐。化合物 **Y**₁₃,**Y**₁₅~**Y**₁₇在 1 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内为生物活性($P<0.01$)比 ADT-OH 强,但是在 50~100 $\mu\text{mol/L}$ 时生物活性明显低于 ADT-OH。

综上所述,本文所合成的 ADT-OH 衍生物或类似物能够提高谷氨酸诱导损伤的海马神经细胞生存率,改善谷氨酸对其损伤程度,是一类具有良好开发前景的抗谷氨酸作用的神经保护剂,可进一步研究。

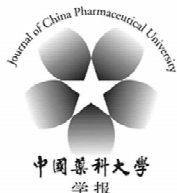
参 考 文 献

[1] Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis[J]. *Pathophysiology*, 2010, 17 (3):197-218.

[2] Viscoli CM, Brass LM, Carolei A, et al. Pioglitazone for secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack: rationale and design of the insulin resistance intervention after stroke trial[J]. *Am Heart J*, 2014, 168 (6):823-829.

[3] Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of

- major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia[J]. *Pharm Biochem Behav*, 2007, **87** (1): 179–197.
- [4] Cheng J, Ao GZ, Jia J, *et al.* Differential mechanisms underlying neuroprotection of hydrogen sulfide donors against oxidative stress[J]. *Neurochem Int*, 2013, **62**(8): 1072–1078.
- [5] Ao GZ, Jia J, Cheng J, *et al.* CaMKK β -dependent activation of AMP-activated protein kinase is critical to suppressive effects of hydrogen sulfide on neuroinflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, **21**(12): 1741–1758.
- [6] Wang Y, Jia J, Ao GZ, *et al.* Hydrogen sulfide protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia[J]. *J Neurochem*, 2014, **129**(5): 827–838.
- [7] Sun YX, Wu Y, Song H, *et al.* Synthesis and biological evaluation of H₂S donor memantine derivatives[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2016, **47**(5): 543–547.
- [8] Borowiecki P, Bretner M. Studies on the chemo enzymatic synthesis of (R)- and (S)-methyl 3-aryl-3-hydroxypropionates: the influence of toluene-pretreatment of lipase preparations on enantioselective transesterifications[J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2013, **24**(15/16): 925–936.
- [9] Wang X, Wang L, Sheng X, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of hydrogen sulfide releasing derivatives of 3-n-butylphthalide as potential antiplatelet and antithrombotic agents[J]. *Org Biomol Chem*, 2014, **12**(31): 5995–6004.
- [10] Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage[J]. *Ann Neurol*, 1986, **19**(2): 105–110.
- [11] Van LK, Siddiq A, Ratan RR, *et al.* Proteasome inhibition protects HT22 neuronal cells from oxidative glutamate toxicity[J]. *J Neurochem*, 2005, **92**(4): 824–830.



中国药科大学 学报

中国精品科技期刊 中国高校精品科技期刊
中国中文核心期刊 中国科学引文数据库核心期刊

传播医药科技创新研究成果的优秀媒体

药学前沿

提供药学领域的前沿信息 反映最新的药学研究进展

创新成果

展示医药科技最新成果 构建学术交流的平台

研究论文

科学研究原创论文 国家重大药学研究基金产出论文

邮发代号: 28-115, 欢迎订阅, 欢迎投稿!