

新型 3-取代 8-氮杂双环[3,2,1]辛烷衍生物的合成与表征

覃 宇

(武汉职业技术学院 生物工程学院, 湖北 武汉 430074)

摘 要: 8-氮杂双环[3,2,1]辛烷衍生物是多种药物分子中的重要活性基团,特别是 3 位取代产物其药效更加明显。以 2,5-二甲氧基四氢呋喃、3-羧基戊二酸、苄胺等为原料,通过环化、N 保护、交叉偶合,合成了桥环上 3 位取代的产物 8-N-叔丁氧羰基-3-硼酸频哪醇基-8-氮杂二环[3,2,1]-2-辛烯。其中间体产物和目标产物的结构经 ^1H NMR、LC-MS 和元素分析表征确认,为进一步后续反应形成药物分子奠定基础。

关键词: 氮杂双环;拮抗剂;合成;表征

中图分类号: Q81

文献标识码: A

文章编号: 1671-931X (2011) 05-0103-04

8-氮杂双环[3,2,1]辛烷衍生物作为一个重要的活性基团存在于多种药物分子中,如治疗肥胖和与肥胖有关的疾病的 3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮化合物^[1];治疗因老化的认知缺陷、斯托克、头部外伤、老年痴呆症等疾病或其他神经退行性疾病、精神分裂、为控制各种生理现象,如饮食失调、体温调节紊乱、睡眠和性功能障碍等临床症状的 5-HT_{1A} 拮抗剂^[2,3];mu 阿片受体拮抗剂^[4]等等。据报道,与 8 位取代的衍生物相比,3 位取代的 8-氮杂双环[3,2,1]辛烷取代衍生物作为 MDA 受体亚单位 NR2B 拮抗剂,在神经退行性疾病方面能更有效地缓解疼痛^[5]。因此,合成并研究新型的 3 位取代的 8-氮杂双环[3,2,1]辛烷取代衍生物具有重要实际意义。

本文以 2,5-二甲氧基四氢呋喃、3-羧基戊二酸、苄胺等为原料,通过环化、N 保护、亲核取代,合成了桥环上 3 位取代的产物 8-N-叔丁氧羰基-3-硼酸频哪醇基-8-氮杂-二环[3,2,1]-2-辛烯,合成路线见图 2 所示。该合成路线主要包括两部分,一是氮杂桥环的形成,此步合成参考了 Daniel^[6]的方法,并在此基础上进行了改进;另一部分是在桥环的 3 位上引入合适的过渡基团,为形成新的 C-C 键奠定基础。这一思路无现成合成文献,我们借鉴了 4-哌啶酮环上将羰基转变为 C-B 键的方法,并将此运用到氮杂桥环上,得到了目标分子,证明该路线可行。

一、实验部分

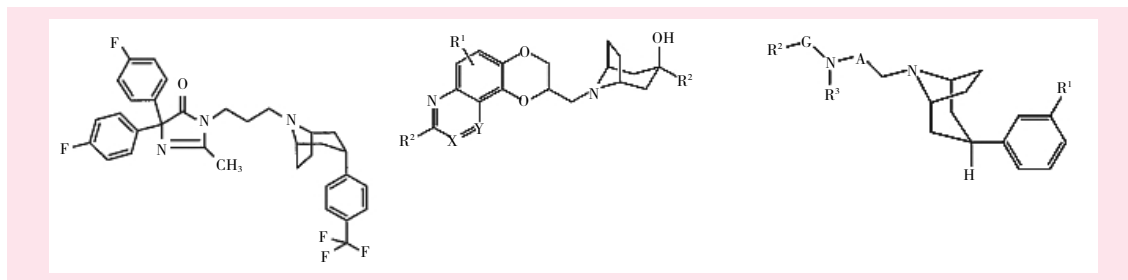


图 1 几种常见的 8-氮杂双环[3,2,1]辛烷衍生物药物分子

收稿日期: 2011-08-19

作者简介: 覃宇(1979-),女,土家族,湖北恩施人,硕士,武汉职业技术学院生物工程系讲师,研究方向:医药中间体合成。

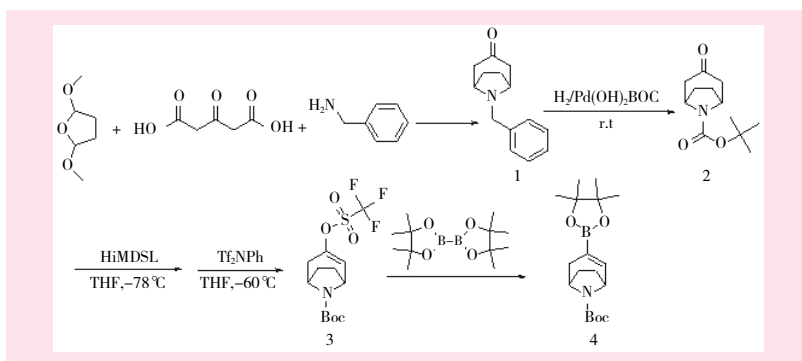


图2 目标化合物的合成路线

(一) 仪器与试剂

反应过程用薄层色谱(TLC)监测,采用 GF254 层析硅胶板,紫外灯下显色。

2,5-二甲氧基四氢呋喃、3-羧基戊二酸、苄胺、双(频哪醇合)二硼购自阿拉丁试剂公司。其余试剂为国产分析纯试剂。

^1H NMR 用 Bruker 400 MHz 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; LC-MS 用美国 Agilent

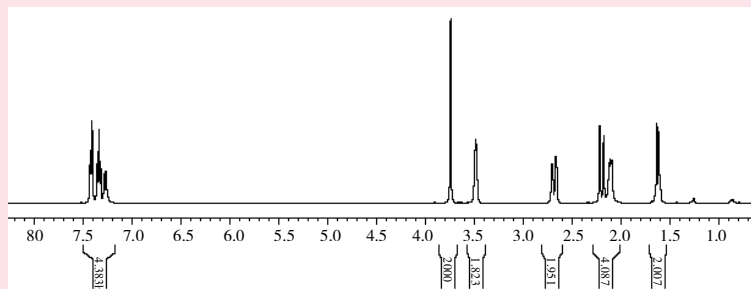
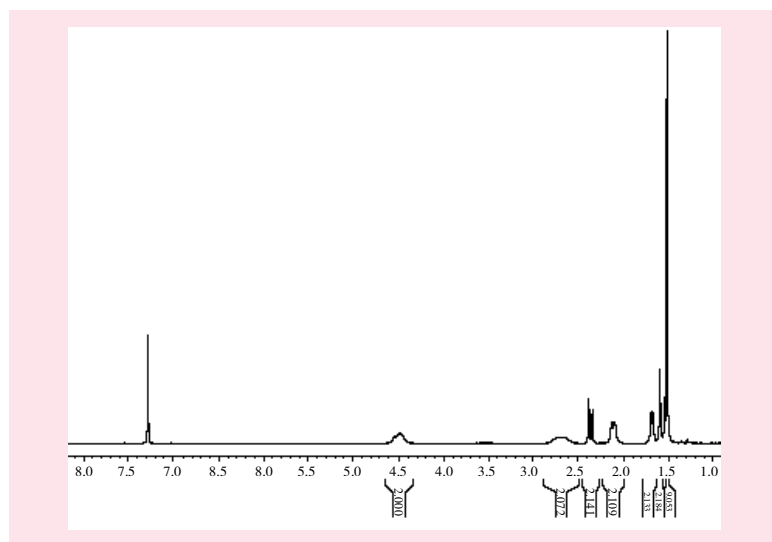
Technology 5973 Network 型液-质联用色谱仪测定;元素分析仪型号为 Carlo Erba1106。

(二) 合成

1. 化合物 1 的合成

将 88.8 mL 2,5-二甲氧基四氢呋喃和 1500 mL 0.12 mol/L HCl 的混合物回流 1h,冷却到 0℃。再往其中加入 100 g 3-羧基戊二酸和 62.4 mL 苄胺,在室温下搅拌至均相,再升温至 50℃继续反应 5h。混合物冷至室温,加入 2 mol/L 的 NaOH 碱化。混合物用 CH_2Cl_2 萃取,有机层用盐水洗涤。除去溶剂后,剩余物过柱子纯化[V(石油醚):V(乙酸乙酯)=12:1]得到 50g 化合物 1,为橙黄色的油状物,产率 30%。

^1H NMR (400MHz, CD_3Cl) : δ 1.560–1.692 (d, 2H), 2.017–2.274(m, 4H), 2.603–2.711(d, 2H), 3.488–3.579(s, 2H), 3.677–3.745 (s, 2H), 7.206–7.427 (t, 5H). LRMS ESI $^+$ m/z : 216.13 [MH] $^+$; Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$: C 78.10; H 7.96; N 6.51; O 7.43; found C 78.05; H 7.93; N 6.48; O 7.54

图3 化合物 1 的 ^1H NMR 谱图4 化合物 2 的 ^1H NMR 谱

- S, substituted 3,5-dihydro-4H-imidazol-4-ones for the treatment of obesity[P].PCT WO 2004/058727 al, 2004-07-15.
- [2] Adam M. Gilbert, Gary P. Stack. 8-aza-bicyclo [3.2.1] octan-3-ol derivatives of 2,3-dihydro-1,4-benzodioxan as 5-HT1A antagonists[P].US 2003/0032648 A1, 2003-01-03.
- [3] Gary P.Stack, Megan Tran, Adam M.Gilbert. Azabicycylmethyl derivatives of 7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta [A] naphthalene as 5-HT1A antagonists[P].US 7381723B2, 2008-01-03.
- [4] Daniel D.Long, Timothy J.Church, John R.Jacobsen, et al. 8-azabicyclo [3.2.1]octane compounds as mu opioid receptor antagonists[P].US 7622508B2, 2009-11-24.
- [5] Wayne Thompson, David A. Claremon, Peter M.Munson, et al. 8-aza-bicyclo[3.2.1]octane NMDA/NR2B antagonists[P]. US 6432976 B1, 2002-08-13.
- [6] Renaud, J.Ouellet S.G. Novel Synthesis of Cyclic Alkenylboronates via Ring-Closing Metathesis [J]. J.Am.Chem.Soc, 1998, (120): 7995-7996.

[责任编辑：孔康伟]

Synthesis and Representation of Novel 3-substituted 8-aza-bicyclo [3.2.1]octane Derivative

QIN Yu

(School of Biological Engineering, Wuhan Polytechnic, Wuhan 430074, China)

Abstract: 8-aza-bicyclo [3.2.1] octane derivatives are important active groups in a variety of drug molecules, and the efficacy of 3-substituted products is especially obvious. In this paper, a 3-substituted 8-aza-bicyclo[3.2.1]octane derivative, 8-N-tert-butoxycarbonyl-3-pinacolatoboron-8-aza-bicyclo [3.2.1]-2-octene is synthesized by the cyclization, N-protection and cross coupling of 2, 5-dimethoxytetrahydrofuran, 3-acetondicarboxylic acid and benzyl amine. The structures of intermediate products and target product are represented and confirmed by ¹H NMR, LC-MS and elemental analysis, which forms the foundation for the synthesis of drug molecules in the following steps.

Key words: azabicyclo; antagonist; synthesis; characterization



(上接第 102 页)

Diagnosis and Prevention of Brittle Crack on Liquid Alkali Tank and Pipeline

TONG Yuan¹ QIN Wang-jian²

(1.Nanjing College of Chemical Technology, Nanjing 210048, China; 2. Jinling Branch, Sinopec Group, Nanjing 210033, China)

Abstract: The paper analyzes the causes and mechanism of alkali corrosion on carbon steel tank containing liquid alkali and residue pipeline. It mainly examines the influence of temperature, concentration of the liquid alkali and stress on the tank and the pipeline and puts forward prevention measures. The experiment shows that with the measure, the leak caused by stress corrosion can be prevented effectively.

Key words: brittle crack; stress; corrosion; prevention