

一种新型钙调蛋白抑制剂合成研究

马矜烁¹, 孙强¹, 闫福林¹, 张纯宝², 胡青华³

(1.新乡医学院 三全学院,河南 新乡 453003;

2.衢州爱美康生物科技有限公司,浙江 衢州 324000;3.东北制药集团股份有限公司,沈阳 110009)

摘要:以 3,4-二甲氧基苯酚为起始原料,经取代、环合、酯还原、脱保护等反应得到新型的钙调蛋白抑制剂 3-{2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基}-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡啶二盐酸化合物,其结构经核磁共振氢谱(¹H NMR)、核磁共振碳谱(¹³C NMR)、电喷雾离子化质谱(ESI-MS)和高分辨质谱(HRMS)的确证和表征。

关键词:3,4-二甲氧基苯酚;钙调蛋白抑制剂;合成

中图分类号:R914.5

文献标志码:A

钙调蛋白(CaM)是在各种植物、动物、部分微生物中存在的一种胞质溶胶蛋白,它是一种对动、植、部分微生物的生长和发育都很重要的调控蛋白。在所有真核细胞中,CaM 作为 Ca²⁺ 的多功能受体蛋白能够调节生物体许多重要的生理功能^[1-3]。有文献报道^[3]称直接将一定量的谷氨酸和天门冬氨酸注入动物大脑,可以很明显地引起惊厥反应。惊厥发生后兴奋性神经递质就会通过突触反射大量释放到突触间隙,引起突触间隙的 Ca²⁺ 过量流入到神经细胞内,由于 Ca²⁺ 具有很好的兴奋功能,所以在突触后细胞中可以引起细胞内产生大量的生物酶,导致 DNA 损伤及神经元迟发性损坏。Ca²⁺ 与 CaM 如果通过某种键合方式连接,一旦它们结合在一起,就会通过调节酶的作用引发一系列的突触反应使神经的兴奋性增强。这种情况会增加引发某些脑源性疾病的可能性,例如癫痫^[4-6]。某些哌嗪衍生物具有钙调蛋白抑制活性,能够作用于中枢神经系统,具有抗焦虑活性和抗惊厥活性。3-{2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基}-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡啶二盐酸化合物(化合物 1)就是一种新型的、药效很好的治疗脑源性疾病的钙调蛋白抑制剂,可以用于防治和治疗由于过度性钙活动和由于局部大脑缺血、大脑退化、创伤性脱水、药物中毒、缺氧等导致的大脑神经失调病症,因此对该化合物新型合成方法的研究极富意义^[7-10]。本文以 3,4-二甲氧基苯酚为原料,经多步反应合成 3-{2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基}-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡啶二盐酸盐,合成路线如图 1 所示,其结构经¹H NMR,¹³C NMR,ESI-MS 和 HRMS 确定和表征。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

3,4-二甲氧基苯酚(郑州希派克化工有限公司),N-氯琥珀酰亚胺(郑州希派克化工有限公司),三甲基氯硅烷(阿拉丁试剂),三氟甲磺酸酐(阿拉丁试剂),重氮乙酸乙酯(郑州希派克化工有限公司),其他试剂与药品均为市售分析纯,除特别说明外,不经处理直接使用。GF254 薄层层析硅胶板(烟台江友硅胶开发有限公司),SGWX-4 熔点仪(上海仪电光学物理有限公司),DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司),5L/80 低温恒温反应浴(巩义市予华仪器有限责任公司),高压釜(威海新元化工机械有限

收稿日期:2017-08-31;修回日期:2018-01-03.

基金项目:国家自然科学基金(81172953);河南省高等学校重点科研项目(17A350002).

作者简介:作者简介:马矜烁(1986-),女,河南新乡人,新乡医学院三全学院讲师,研究方向为药物化学,E-mail:jins-huo1106@163.com.

通信作者:闫福林(1957-),男,河南辉县人,新乡医学院教授,研究方向为药物化学,E-mail:yannz2009@163.com.

公司),Avance 400 核磁共振仪(德国 Bruker 公司),uLiMate 3000 型高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技公司)。

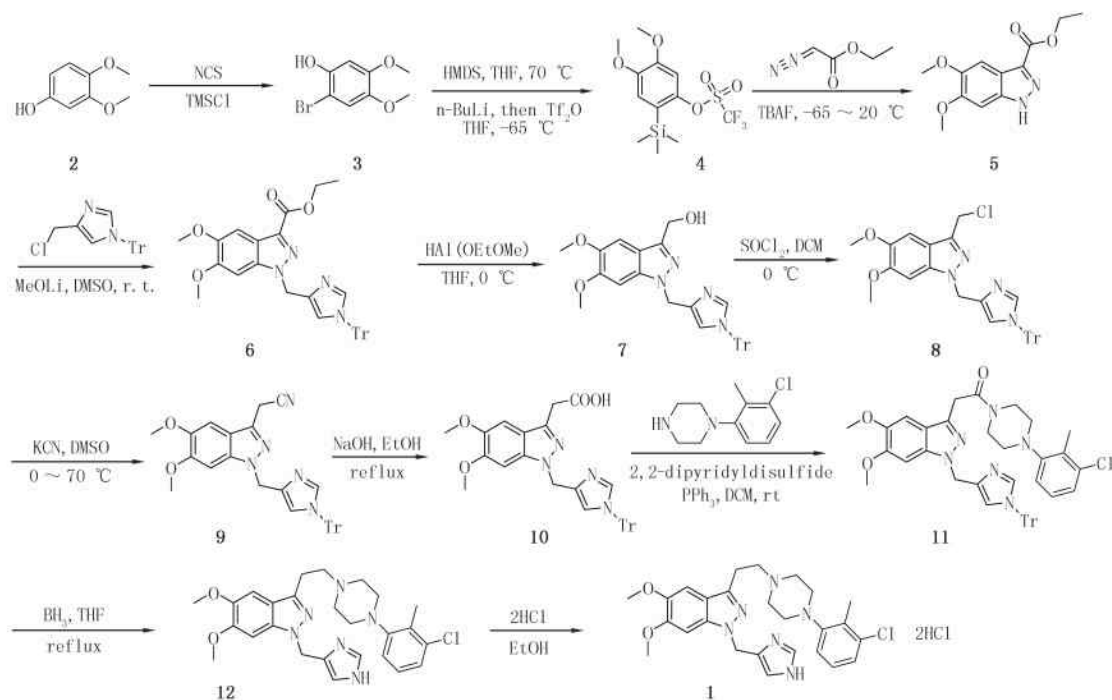


图 1 3-[2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-咪唑基]乙烷]-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1H-咪唑盐酸盐合成路线

1.2 方法

1.2.1 2-溴-4,5-二甲氧基-苯酚(3)的合成

室温下,将 3,4-二甲氧基苯酚 924 mg (6.0 mmol)溶解在乙腈 20 mL 中,然后加入 N-氯琥珀酰亚胺(NCS) 881 mg (6.6 mmol),反应液出现轻微浑浊,逐滴加入三甲基氯硅烷(TMSCl) 65 mg (0.6 mmol)到溶液中,几分钟后反应液变成澄清透明的浅粉色溶液.在室温下继续搅拌 1 h,然后用正己烷稀释,浓缩除去溶剂,得到浅粉色半固体状粗品.再经硅胶柱层析,用乙酸乙酯/环己烷(V:V=1:10)作洗脱剂,分离提纯得到浅粉色固体 2-溴-4,5-二甲氧基-苯酚 0.98 g,收率 70%;m.p. 173.2~174.2 °C;¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :6.91(s,1H),6.62 (s,1H),5.41 (br s,1H),3.82 (s,3H),3.81 (s,3H); EI-MS (*m/z*):256.1 [M+Na]⁺.

1.2.2 4,5-二甲基-2-(三甲基甲硅烷基)苯基三氟甲磺酸酯(4)的合成

将 2-溴-4,5-二甲氧基-苯酚 1 030 mg (4.42 mmol)加入到四氢呋喃(THF)10 mL 中,然后加入六甲基二硅氧烷(HMDS)1.844 mL (8.84 mmol),油浴 70 °C 反应 5 h.冷却至室温,用旋转蒸发器浓缩除去溶剂,得到油状物,将油状物立即进行下一步反应.将油状物转移的三口瓶中,然后加入 THF 30 mL,冷却到-100 °C.缓慢加入正丁基锂(*n*-BuLi)环己烷溶液 2.24 mL (2.17 mol/L 正己烷溶液,4.86 mmol),反应温度上升至-82 °C.再将反应温度降至-100 °C,反应温度控制在-100~-82 °C 之间.反应 30 min 后,在-100 °C 下加入三氟甲磺酸酐(Tf₂O)0.892 mL (5.13 mmol).当反应温度升至-80 °C 时,加入饱和碳酸氢钠溶液 10 mL 淬灭,随后反应温度上升至室温.将反应物用乙醚 50 mL 稀释,再分别用水 30 mL 和饱和食盐水 30 mL 洗涤,分离出有机相,在有机相中加入无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,有机相用旋转蒸发器浓缩除去有机溶剂,得到粗品.再经硅胶柱层析,用石油醚/乙醚(V:V=25:1)作洗脱剂,得到纯品 4,5-二甲氧基-2-(三甲基甲硅烷基)苯基三氟甲磺酸酯 896 mg,收率 63%;¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ :6.90(s,1H),6.86(s,1H),3.90(d, *J* = 8.03 Hz,6H),0.29~0.42(m,9H); EI-MS (*m/z*):381.4 [M+Na]⁺.

1.2.3 5,6-二甲氧基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯(5)的合成

将邻甲硅烷基芳基三氟甲磺酸酯 1 074 mg(3.0 mmol)和重氮乙酸乙酯 513 mg(4.5 mmol)溶解到 THF 40 mL 中,在干冰中冷却到 $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$,搅拌下缓慢滴加四丁基氟化铵(TBAF) 0.900 mL(0.72 mmol).滴加完毕后,反应缓慢升至室温,然后在室温下反应 10 h.用饱和食盐水 50 mL 稀释反应液,加入乙醚 30 mL 萃取三次.合并所有有机相,在有机相中加入无水 Na_2SO_4 ,过滤浓缩有机相得到粗品.再经硅胶柱层析,用石油醚/乙醚($V:V=20:1$)作洗脱剂,得到白色固体 5,6-二甲氧基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯 637 mg,收率 85%; m.p. 313.9~314.3 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.55(s, 1 H), 7.35(s, 1 H), 7.02(s, 1 H), 4.34(q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.83(s, 3 H), 3.80(s, 3H), 1.34(t, $J=7.2$ Hz, 3 H); EI-MS(m/z): 251.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.2.4 4-(羧甲基)-1-三苯甲基-1*H*-咪唑的合成

将 4-(羧甲基)咪唑盐酸盐 880 mg(6.5 mmol)加入到 N,N -二甲基甲酰胺(DMF) 20 mL 中,溶解完全后,加入三乙胺 2.3 mL(16.0 mmol),立即出现白色沉淀.搅拌 10 min 后,缓慢滴加溶有氯三苯甲烷 2.0 g(7.2 mmol)的 DMF 15 mL 溶液.氮气保护下,搅拌过夜.将反应液加入到冰水中,过滤,用冷的 1,4-二氧六环冲洗滤饼,将滤饼在真空干燥箱中干燥,得到白色粉末 4-(羧甲基)-1-三苯甲基-1*H*-咪唑 2.2 g,收率 99%; m.p. 144.2~145.3 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ : 8.56(d, 1H), 7.57~7.40(m, 7H), 7.38~7.18(m, 9H), 4.78(s, 2H); EI-MS(m/z): 363 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

将上一步的产物 4-(羧甲基)-1-三苯甲基-1*H*-咪唑 2.3 g(6.5 mmol),加入到吡啶 15 mL 中形成悬浮液,然后在室温下 30 min 中内分 5 次加入亚硫酸氯 2.0 mL(20 mmol).氮气保护下,搅拌过夜,反应液将变得均匀,加入乙酸乙酯 30 mL 稀释,然后用 5%(质量分数,下同)的盐酸水溶液和饱和碳酸钠溶液依次萃洗,分出有机相,在有机相中加入无水 Na_2SO_4 除水,过滤后,浓缩蒸出有机溶剂,得到白色固体 4-(羧甲基)-1-三苯甲基-1*H*-咪唑 1.8 g,收率 93%. m.p. 153.2~154.3 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.61(d, 1H), 7.38~7.26(m, 9H), 7.18~7.07(m, 7H), 5.05(s, 2H); EI-MS(m/z): 382 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1.2.5 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯(6)的合成

将 5,6-二甲氧基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯 330 mg(1.32 mmol)和甲醇锂(MeOLi) 55 mg(1.45 mmol)悬浮于溶液 5 mL 二甲基亚砷(DMSO)中,室温下反应 1 h.随后逐滴或者分批次加入含有 4-(羧甲基)-1-三苯甲基-1*H*-咪唑 710 mg(2.00 mmol)的 2 mL 二甲基亚砷溶液,滴加完毕后,在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下,搅拌反应 2 h,薄层色谱法(TLC)监测反应物消失,加入饱和氯化铵水溶液淬灭,加入二氯甲烷(200 mL \times 3)萃取,合并所有有机相,在有机相中加入无水 Na_2SO_4 ,过滤浓缩有机相得到粗品.通过硅胶柱色谱法,用氯仿/乙醇($V:V=50:1$)作洗脱剂,分离提纯,并从氯仿/异丙醇重结晶,得到目标产物黄色固体 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯 629 mg,收率 83%; m.p. 203.5~204.9 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.28(m, 10H), 7.13(s, 1H), 7.03~7.01(m, 5H), 6.79(s, 1H), 5.61(s, 2H), 4.49(q, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.46(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.21(d, $J=5.9$ Hz, 6H); EI-MS(m/z): 595 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1.2.6 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-羟基-1*H*-吡啶(7)的合成

将 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)-1*H*-吡啶-3-甲酸乙酯 2.22 g(6.75 mmol)加入到四氢呋喃 2 mL 中,搅拌均匀分散在溶剂中,降温至 0 $^{\circ}\text{C}$,缓慢滴加二氢双(2-甲氧乙氧基)铝酸钠 $[\text{HAL}(\text{OEtOMe})]$ 的甲苯溶液 0.5 mL(3.4 mol/L),保持温度在 0 $^{\circ}\text{C}$ 左右,大约 15 min 滴加完毕;继续反应 30 min, TLC 监控原料点消失,加入饱和硫酸钠水溶液 1 mL,搅拌 1 h 后过滤反应液;用二氯甲烷 5 mL 萃取滤液 5 次,合并有机相,经减压蒸馏蒸除溶剂后得到产品 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-羟基-1*H*-吡啶 1.77 g,收率为 91.4%; m.p. 171.2~172.6 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46(s, 1H), 7.31~7.29(m, 10H), 7.28(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.05~6.99(m, 5H), 6.95(s, 1H), 6.79(s, 1H), 5.44~5.41(m, 2H), 4.92(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.91(s, 3H); EI-MS(m/z): 531.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.2.7 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-氯甲基-1*H*-吡啶(8)的合成

将 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-羟基-1*H*-吡啶 1.80 g(6.27 mmol)加入到二氯甲烷(DCM) 10 mL 中,搅拌完全溶解后降温至 0 $^{\circ}\text{C}$;缓慢滴加氯化亚砷(SOCl_2) 2 mL,保持温度不变约 5 min 滴加完全;继续反应 30 min 后, TLC 监控原料反应完全;将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液 5 mL 中,并用氯仿

10 mL 萃取反应液三次,分出有机相后浓缩,得到产品 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-氯甲基-1*H*-吡啶 1.65 g, 收率为 86.4%; m.p. 158.2~159.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88(br, 1H), 7.37~7.31(m, 10H), 7.02~6.98(m, 8H), 5.67(s, 2H), 4.83(s, 2H), 4.09(s, 3H), 3.95(3H, s); EI-MS(m/z): 550.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.2.8 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-乙腈基-1*H*-吡啶(9)的合成

将 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-氯甲基-1*H*-吡啶 1.65 g(5.4 mmol), 加入二甲基亚砜 10 mL 中, 搅拌完全溶解; 再加入氰化钾 0.1 g, 升温至 70 °C 反应 1 h, 反应液变得澄清透明; TLC 监控原料反应完全后降温至室温, 把反应液全部倒入水 20 mL 中, 然后大功率搅拌 1 h, 反应液中有大量固体析出; 抽滤反应液, 滤饼用水 5 mL 洗涤 3 次后溶解在 15 mL 氯仿中, 再加入一定量的无水硫酸钠干燥反应液, 抽滤后滤液经浓缩得到产品 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-乙腈基-1*H*-吡啶 1.18 g, 收率为 74.2%; m.p. 187.8~188.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46(s, 1H), 7.30~7.27(m, 10H), 7.06~7.03(m, 5H), 7.02(s, 1H), 7.00~6.89(m, 1H), 6.79(s, 1H), 5.42(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.92(s, 3H); EI-MS(m/z): 562.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1.2.9 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1*H*-吡啶-3-乙酸(10)的合成

将 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-乙腈基-1*H*-吡啶 1.0 g(3.37 mmol), 加入乙醇 10 mL 中, 在室温条件下, 再加入 28.5%(质量分数)的氢氧化钠溶液 0.5 g, 加热至回流, 反应 6 h 后 TLC 监控原料反应完全, 反应温度降至室温后倒入水 15 mL 中; 滴加 10%(质量分数)的盐酸溶液调节反应液的 pH 为 3~4, 有无色固体析出; 抽滤反应液, 滤饼用水 5 mL 洗涤 3 次后, 加入到氯仿 10 mL 中完全溶解, 在加入一定量的无水硫酸钠干燥反应液, 抽滤后滤液浓缩得到产品 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1*H*-吡啶-3-乙酸 0.87 g, 收率为 82%; m.p. 227.5~228.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48(s, 1H), 7.28~7.24(m, 10H), 7.03~7.00(m, 5H), 6.93(s, 1H), 6.88~6.87(m, 1H), 6.76(s, 1H), 5.43(s, 2H), 3.89(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.84(3H, s); EI-MS(m/z): 557.5 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

1.2.10 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-乙酰基-4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1*H*-吡啶(11)的合成

将 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1*H*-吡啶-3-乙酸 1.26 g(4.0 mmol) 加入二氯甲烷 10 mL 中, 搅拌溶解完全, 再加入 2,2-二硫二吡啶 0.06 g 和三苯基膦(PPh_3) 0.07 g, 在室温下搅拌 20 min, 反应液完全澄清; 再缓慢滴加溶有 4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪 0.92 g(4.4 mmol) 的二氯甲烷溶液 5 mL, 约 5 min 滴加完全, 在室温下搅拌反应 5 h; TLC 监控原料反应完全; 通过减压蒸馏蒸除二氯甲烷, 剩余物加入乙酸乙酯中搅拌后有固体析出; 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯 5 mL 洗涤 2 次, 烘干得到产品 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-乙酰基-4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1*H*-吡啶 1.49 g, 收率为 74.5%; m.p. 277.4~279.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41(s, 1H), 7.27~7.25(m, 10H), 7.14(s, 1H), 7.03~7.01(m, 5H), 6.90(s, 1H), 6.72(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 5.43(s, 2H), 4.03(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.71(q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.67~3.65(m, 4H), 2.73~2.71(m, 2H), 2.55~2.53(m, 2H), 2.28(s, 3H), 1.23(t, $J=6.8$ Hz, 1H); EI-MS(m/z): 751.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.2.11 3-(2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基)-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡啶(12)的合成

将化合物 5,6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-3-乙酰基-4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪-1*H*-吡啶 1.20 g(2.4 mmol) 加入四氢呋喃 10 mL 中, 搅拌使其完全溶解; 再加入 1 mol/L 的四氢呋喃-甲硼烷溶液 0.8 mL, 加热至回流; 反应 1.5 h 后, TLC 监控原料反应完全, 反应温度降至室温后加入水 0.5 mL 淬灭反应; 通过减压蒸馏蒸除四氢呋喃, 向剩余物中加入盐酸溶液 0.5 mL、水 0.5 mL 和乙醇 0.3 mL, 升温至 50 °C 反应 1 h; 降至室温后, 用碳酸钾饱和溶液中和反应液, 再用二氯甲烷 3 mL 萃取反应液三次; 分出有机相后用无水硫酸钠干燥, 过滤后滤液浓缩得到产品化合物 3-(2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基)-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡啶 0.79 g, 收率为 66%; m.p. 255.7~257.2 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52(s, 1H), 7.09~7.07(m, 2H), 7.00(s, 1H), 6.92~6.91(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.83(s, 1H), 5.45(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.17~3.15(m, 2H), 2.97~2.96(m, 4H), 2.90~2.88(m, 2H), 2.78~2.76(m, 4H), 2.34

(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 161.9, 153.0, 145.9, 145.1, 143.4, 141.7, 138.6, 132.1, 128.4, 125.6, 122.2, 120.3, 117.9, 111.8, 106.1, 104.6, 56.3, 56.1, 41.4, 40.0, 30.3, 25.2, 24.1, 15.7; HRMS(ESI+); $m/z = 495.2869$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的计算值为 495.2874); EI-MS(m/z): 495.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1.2.12 3-{2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基}-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡唑二盐酸化合物(1)的合成

把化合物 3-{2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基}-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡唑 6.0 g 加入到乙醇 100 mL 中,加热搅拌溶解;再缓慢滴加 26.7%(质量分数)的盐酸溶液 18 mL,约 20 min 滴加完全,通过减压蒸馏蒸除溶剂乙醇;剩余物过滤后烘干滤饼,得到产品 3-{2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基}-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡唑盐酸盐 5.4 g.

2 结果与讨论

化合物 5 的合成涉及重氮化合物与芳炔[3+2]环加成生成吡唑化合物的反应;该反应易生成芳基取代的副产物(如图 2 中化合物 5a),为了减少副产物的生成,我们对反应条件进行了筛选:

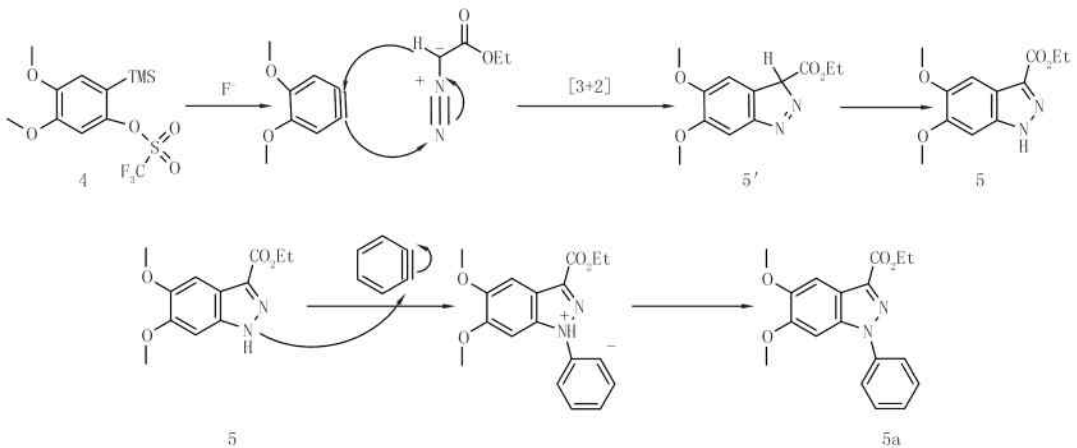


图2 副产物 5a 的生成机理

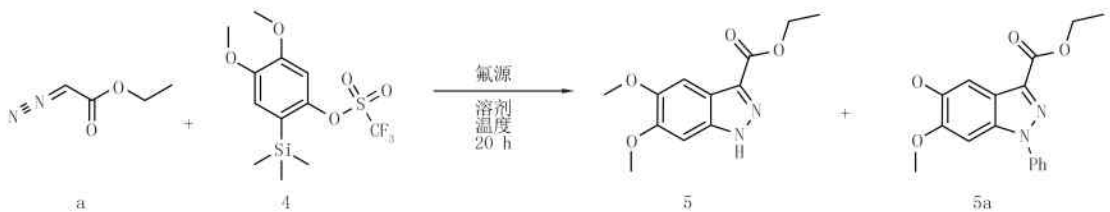


图3 化合物 5 及 5a 的合成路线

由图 3 及表 1 可知,使用溶解性比较好的四丁基氟化铵(TBAF)比使用 CsF 作为该反应的氟化试剂,能够有效地抑制副产物的生成;反应温度由 $-65\text{ }^\circ\text{C}$ 逐渐升至室温,能够比直接在室温下反应更好地抑制副产物的生成;综上所述,在重氮乙酸乙酯和邻甲硅烷基芳基三氟甲磺酸酯摩尔比为 1.5 : 1, TBAF 为氟化物试剂, THF 为反应溶剂,反应温度为 $-65\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下,反应效果最好,产物收率达到 85%.

3 结论

本文以 3,4-二甲氧基苯酚为起始原料,合成了一种新型钙调蛋白抑制剂 3-{2-[4-(3-氯-2-甲基苯)-1-哌嗪基]乙基}-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑甲基)-1*H*-吡唑.该路线具有反应操作简单,反应收率高,重复性好等优点,具有良好的工业化应用前景.

表 1 反应条件的优化

序号	a/mmol	4/mmol	氟源/mmol	溶剂	t/°C	5 的收率/%	5a 的收率/%
1	0.30	0.36	CsF(0.45)	MeCN	rt	28	40
2	0.30	0.72	CsF(0.90)	MeCN	rt	0	90
3	0.36	0.30	CsF(0.45)	MeCN	rt	38	26
4	0.36	0.30	CsF(0.45)	MeCN	80	16	45
5	0.45	0.30	CsF(0.45)	MeCN	rt	60	20
6	0.36	0.30	TBAF(0.36)	THF	rt	36	30
7	0.36	0.30	TBAF(0.36)	THF	-65~rt	80	8
8	0.45	0.30	TBAF(0.36)	THF	-65~rt	85	3

注:所有反应均在 0.08 mol/L 浓度范围内进行.

参 考 文 献

- [1] 黄燕,黄从新,王丹丹,等.钙调蛋白激酶 II 抑制剂对心肌细胞电生理特性的调节作用[J].中华心律失常学杂志,2016,3(8):229-235.
- [2] 岑运光,陈相健.钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II 抑制剂对心房肌细胞钙超载的影响[J].中国生化药物杂志,2014,34(5):9-11.
- [3] 李洪凤,刘学文.钙调蛋白抑制剂对 N-甲基-D-天冬氨酸诱导的大鼠皮质神经元损伤的保护作用[J].中国脑血管病杂志,2010,7(5):263-267.
- [4] Spasov A A, Larionov N P, Sibiryakova T B, et al. Relationship between spasmolytic and gastroprotector properties of benzimidazole derivatives and their anticalmodulin activity[J]. Pharmaceutical Chemistry Journal, 1998, 32(10):529-533.
- [5] 邢峻豪,杨凌云,李清,等.抗血栓药物的研究进展[J].药学进展,2014,38(3):174-184.
- [6] 王晓锋,陈乃宏,王文.抗血小板聚集药物的机制研究进展[J].中国康复理论与实践,2010,16(10):954-957.
- [7] Tantry U S, Kereiakes D J, Gurbel P A. Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors: Influence of Pharmacological Interactions on Clinical Outcomes and Mechanistic Explanations[J]. Jacc Cardiovascular Interventions, 2011, 4(4):365-380.
- [8] Bates E R, Lau W C, Angiolillo D J. Clopidogrel-drug interactions[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011, 57(11):1251-1263.
- [9] Li P, Wu C, Zhao J, et al. One-pot synthesis of dihydrobenzoxazoles from hydroxylamines, acetylenedicarboxylates, and arynes via in situ generation of nitrones[J]. Canadian Journal of Chemistry, 2013, 91(1):43-50.
- [10] Liu Z, Larock R C. Facile N-Arylation of Amines and Sulfonamides and O-Arylation of Phenols and Arenecarboxylic Acids[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(8):3198-3209.

Synthesis of a new calcineurin inhibitor

Ma Jinshuo¹, Sun Qiang¹, Yan Fulin¹, Zhang Chunbao², Hu Qinghua³

(1.Sanquan College, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China;

2.Quzhou Amk Biotech Co. Ltd., Quzhou 324000, China; 3.Northeast Pharmaceutical Group Co. Ltd., Shenyang, 110009, China)

Abstract: The important calcineurin inhibitor, 3-(2-[4-(3-chloro-2-methylphenyl)-1-piperazinyl]ethyl)-5,6-dimethoxy-1-(4-imidazolylmethyl)-1*H*-indazole, have been synthesized by the reaction of substitution, cyclization, reduction and deprotection, using 3,4-dimethoxyphenol as the starting material. The structure was confirmed and characterized by nuclear magnetic resonance hydrogen spectrum (¹H NMR), nuclear magnetic resonance carbon spectrum (¹³C NMR), high resolution mass spectrometry (HRMS) and electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS).

Keywords: 3,4-dimethoxypheno; calcineurin inhibitor; synthesis

[责任编辑 赵晓华]