



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104003938 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 27

(21) 申请号 201410260784. 1

(22) 申请日 2014. 06. 13

(71) 申请人 无锡杰圣杰康生物科技有限公司

地址 214122 江苏省无锡市锦溪路 99 号

申请人 江南大学

(72) 发明人 徐丽广 胥传来 官丹丹 匡华

马伟 刘丽强 宋珊珊 吴晓玲

(74) 专利代理机构 无锡市大为专利商标事务所

(普通合伙) 32104

代理人 时旭丹 刘品超

(51) Int. Cl.

C07D 233/92 (2006. 01)

G01N 33/53 (2006. 01)

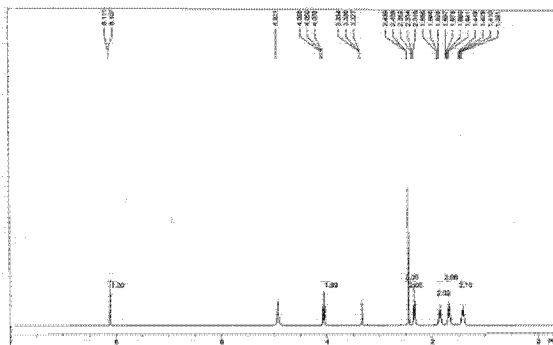
权利要求书1页 说明书3页 附图2页

(54) 发明名称

1- 羧烷基 -4- 硝基咪唑的制备方法及其应用

(57) 摘要

1- 羧烷基 -4- 硝基咪唑的制备方法及其应用, 属于生物化工技术领域。本发明将 6- 溴己酸与氯化亚砷按摩尔比 1:1.5 混合回流反应, 制得化合物 6- 溴己酸甲酯; 将 2- 甲基 -4- 硝基咪唑与氢化钠按摩尔比 1:1.2 在 DMF 中溶解, 加入与 2- 甲基 -4- 硝基咪唑等摩尔量的化合物 6- 溴己酸甲酯制得 2- 甲基 -4- 硝基 -1- (6- 羧基己基) 咪唑酯; 将酯在氢氧化钠水溶液中水解制得产物 1- 羧烷基 -4- 硝基咪唑。本方法合成步骤简单有效, 经鉴定产物纯度很高, 可以满足国内对硝基咪唑类药物免疫研究的需要。



1. 1-羧烷基-4-硝基咪唑的制备方法,其特在于步骤如下:

(1) 6-溴己酸甲酯的制备:将 6-溴己酸溶于甲醇,再按 6-溴己酸与氯化亚砷摩尔比 1:1.5 混合,40℃回流反应,真空旋干溶剂甲醇制得化合物 6-溴己酸甲酯;

(2) 2-甲基-4-硝基-1-(6-羧基己基)咪唑酯的制备:将 2-甲基-4-硝基咪唑在 DMF 中溶解,冰浴下按 2-甲基-4-硝基咪唑与氢化钠摩尔比 1:1.2 加入,在室温搅拌 1h,再加入与 2-甲基-4-硝基咪唑等摩尔量的步骤(1)制备的 6-溴己酸甲酯,过夜反应,萃取制得化合物 2-甲基-4-硝基-1-(6-羧基己基)咪唑酯;

(3) 1-羧烷基-4-硝基咪唑的制备:将制得的 2-甲基-4-硝基-1-(6-羧基己基)咪唑酯溶于四氢呋喃,室温下加入氢氧化钠水溶液中搅拌至完全反应,旋干四氢呋喃,所得水溶液经 2N 盐酸调 pH 至 6-7,析出棕色固体,过滤,水洗,石油醚洗并除水,自然风干,得产物 1-羧烷基-4-硝基咪唑。

2. 根据权利要求 1 所述 1-羧烷基-4-硝基咪唑的制备方法,其特在于:步骤(1)中 6-溴己酸溶于甲醇后,必须要在冰浴搅拌的过程中,缓慢滴加氯化亚砷,待滴加完全后,再升温回流。

3. 根据权利要求 1 所述 1-羧烷基-4-硝基咪唑的制备方法,其特在于:步骤(2)中, 2-甲基-4-硝基咪唑在 DMF 中溶解后,在冰浴条件下加入氢化钠。

4. 用权利要求 1 方法制备的 1-羧烷基-4-硝基咪唑的应用,其特征在于:所述的 1-羧烷基-4-硝基咪唑作为半抗原,应用于硝基咪唑类结构化合物的免疫检测。

1- 羧烷基 -4- 硝基咪唑的制备方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及 1- 羧烷基 -4- 硝基咪唑的制备方法及其应用,属于生物化工技术领域。

背景技术

[0002] 硝基咪唑类药物属于硝基杂环类化合物,具有抗原虫及抗菌的作用,同时也具有很强的抗厌氧菌的功能,该类化合物进入细胞后,在无氧或少氧环境或较低的氧化还原电位作用下,结构中的硝基会被还原成氨基,这时氨基具有一定的细胞毒作用,对细胞的 DNA 产生一定的毒害作用,如抑制 DNA 合成,并使完整的 DNA 降价,破坏 DNA 的双螺旋结构或阻断其转录复制,导致细胞死亡,从而起到迅速杀灭厌氧菌、有效控制感染的作用。

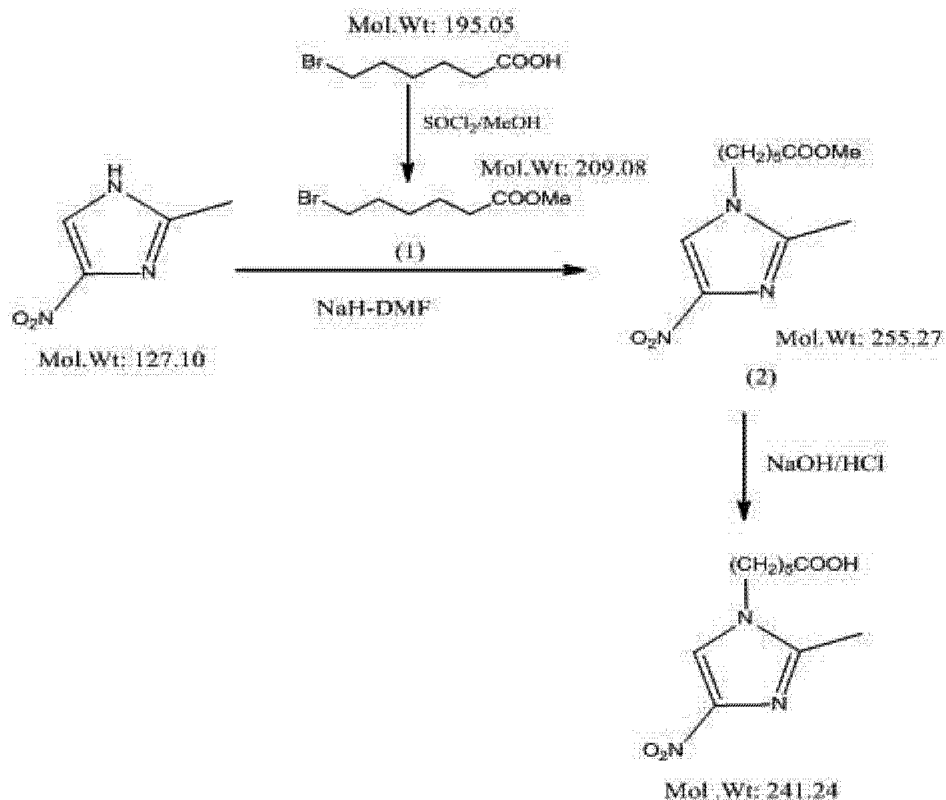
[0003] 硝基咪唑类药物具有致突变致癌作用,许多国家将其列为违禁药物。在欧盟,罗硝唑,二甲硝咪唑和甲硝唑分别在上世纪九十年代就被禁止用于食用动物。我国国家药品监督管理局及农业部在第 227 号公告中规定甲硝唑,二甲硝咪唑及其盐、酯及制剂禁止在食用动物饲养过程中使用。

[0004] 在国内的测定硝基咪唑类残留的方法中,主要是气相色谱法、高效液相色谱法、高效薄层色谱法,虽检测准确,但设备昂贵,需专业人员,且样品前处理麻烦,耗时。免疫分析技术作为一种简单快速特异性强的检测方法应用越来越多。在做免疫方法时,一个合适的半抗原是很重要的,硝基咪唑类药物中可以直接跟蛋白进行偶联的基团很少,本发明在 1 位反应上一个有 5 个碳链长度且带有羧基的连接臂,很好的满足作为半抗原的条件,为应用于硝基咪唑类结构的免疫检测提供参考。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种 1- 羧烷基 -4- 硝基咪唑的合成方法。2- 甲基 -4- 硝基 -1- (6- 羧基己基)咪唑是硝基咪唑类的类似物,类似于把一位氮上基团改成带羧基的直链结构。所制得的化合物可以用在硝基咪唑类化合物免疫分析方法的研究,为抗原的合成提供了一种可能的半抗原。

[0006] 本发明的技术方案,1- 羧烷基 -4- 硝基咪唑的制备方法,其合成路线流程图如下:



(1) 6-溴己酸甲酯的制备:将6-溴己酸溶于甲醇,再按6-溴己酸与氯化亚砷摩尔比1:1.5混合,40℃回流反应,真空旋干溶剂甲醇制得化合物6-溴己酸甲酯(反应1所得产物);

(2)2-甲基-4-硝基-1-(6-羧基己基)咪唑酯的制备:将2-甲基-4-硝基咪唑在DMF中溶解,冰浴下按2-甲基-4-硝基咪唑与氢化钠摩尔比1:1.2加入,在室温搅拌1h,再加入与2-甲基-4-硝基咪唑等摩尔量的步骤(1)制备的6-溴己酸甲酯,过夜反应,萃取制得化合物2-甲基-4-硝基-1-(6-羧基己基)咪唑酯;

(3)1-羧烷基-4-硝基咪唑的制备:将制得的化合物2-甲基-4-硝基-1-(6-羧基己基)咪唑酯溶于四氢呋喃,室温下加入氢氧化钠水溶液中搅拌至完全反应,旋干四氢呋喃,所得水溶液经2N盐酸调pH至6-7,析出棕色固体,过滤,水洗,石油醚洗并除水,自然风干,得产物1-羧烷基-4-硝基咪唑。

[0007] 步骤(1)中,6-溴己酸溶于甲醇后,必须要在冰浴搅拌的过程中,缓慢滴加氯化亚砷,待滴加完全后,再升温回流。

[0008] 步骤(2)中,2-甲基-4-硝基咪唑在DMF中溶解后,要在冰浴条件下加入氢化钠。

[0009] 步骤(3)所述,反应后所得水溶液要经盐酸调pH至6-7。

[0010] 所述的1-羧烷基-4-硝基咪唑作为半抗原,应用于硝基咪唑类结构化合物的免疫检测。

[0011] 本发明的有益效果:本发明提供的合成步骤简单有效,产物经鉴定纯度很高,可以满足国内对硝基咪唑类药物免疫研究的需要。

附图说明

[0012] 图1 1-羧烷基-4-硝基咪唑核磁图

图 2 1-羧烷基-4-硝基咪唑液相图

图 3 1-羧烷基-4-硝基咪唑质谱图。

具体实施方式

[0013] 实施例 1

(1)6-溴己酸甲酯的制备:将 1.95 克 6-溴己酸(10 mmol)加入 10mL 甲醇中,冰浴搅拌下缓慢滴加氯化亚砷(15 mmol),然后升温至回流,保持回流 2-3h。反应结束后,真空旋转蒸发旋干,再加入甲醇旋干重复两次(10mL/次,2次),制得化合物 6-溴己酸甲酯,备用。

[0014] (2)2-甲基-4-硝基-1-(6-羧基己基)咪唑酯的制备:将 1.27 克 2-甲基-5-硝基咪唑(10 mmol)溶于 10mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,冰浴下加入氢化钠(60%含量,480mg,12 mmol),搅拌 10min 后,撤去冰浴,恢复室温搅拌 1h,加入 6-溴己酸甲酯(10 mmol,溶于 2 mL DMF),室温搅拌过夜,用饱和氯化铵淬灭反应。用二氯甲烷(15 mL/次,2次)萃取两次,有机相经水、饱和盐水一次洗涤(每次 30mL),浓缩至干,备用。

[0015] (3)1-羧烷基-4-硝基咪唑的制备:将得到的 2-甲基-4-硝基-1-(6-羧基己基)咪唑酯溶于四氢呋喃(9 mL),室温下加入氢氧化钠水溶液(480mg 溶于 3 mL 水中),搅拌至反应完全(3h~过夜均可),浓缩(40℃下)除去四氢呋喃,所得水溶液经 2N 盐酸调 pH 至 6~7,析出棕色固体,过滤,水洗,石油醚洗(除水),自然风干。得产物 1-羧烷基-4-硝基咪唑。

[0016] 1-羧烷基-4-硝基咪唑核磁共振技术得到的核磁图如图 1 所示;

1-羧烷基-4-硝基咪唑液相图如图 2 所示;

1-羧烷基-4-硝基咪唑质谱图如图 3 所示。

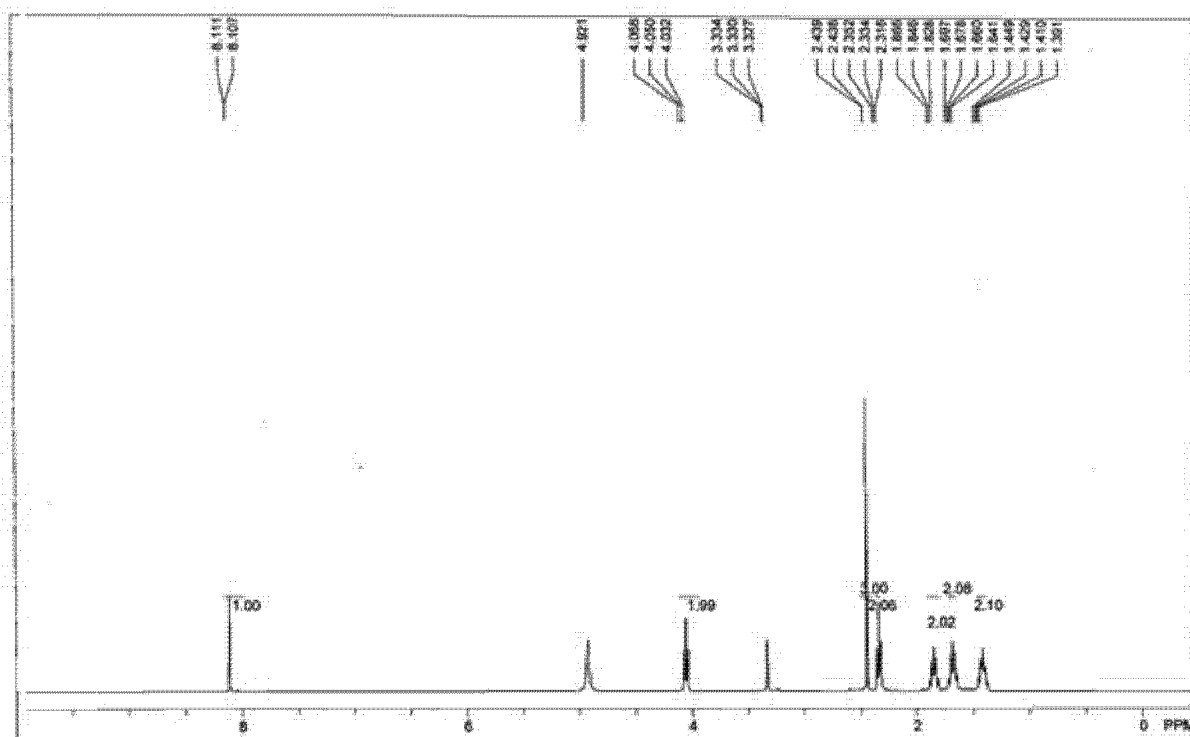


图 1

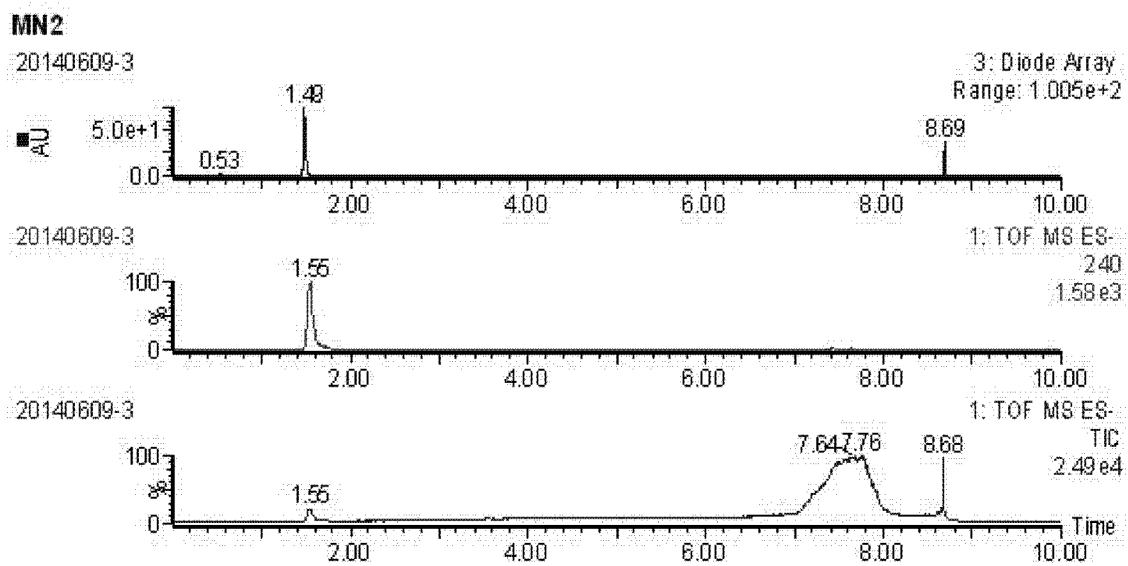


图 2

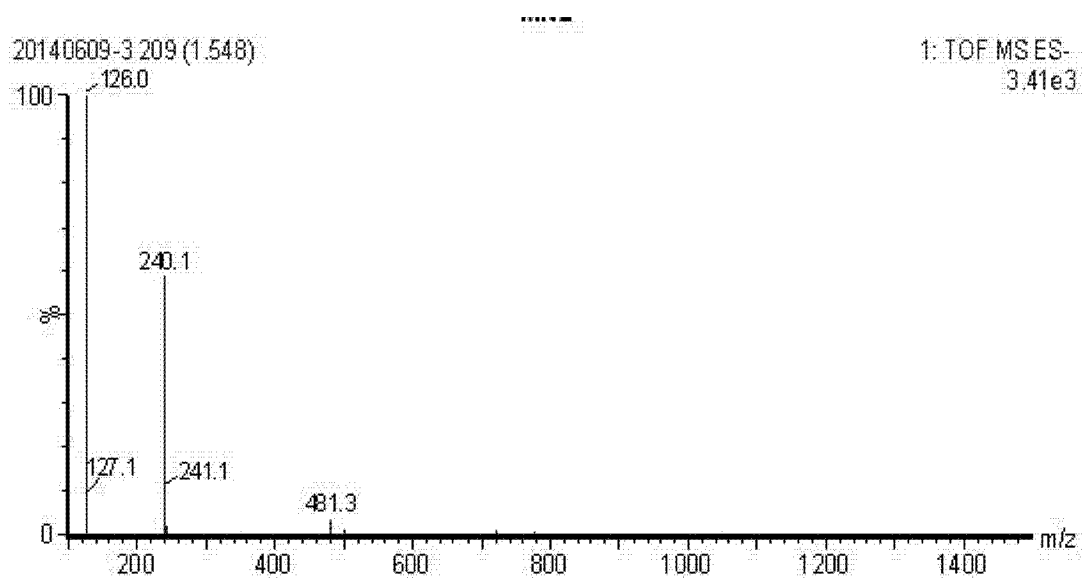


图 3

1-羧烷基-4-硝基咪唑的制备方法及其应用,属于生物化工技术领域。本发明将6-溴己酸与氯化亚砷按摩尔比1:1.5混合回流反应,制得化合物6-溴己酸甲酯;将2-甲基-4-硝基咪唑与氢氧化钠按摩尔比1:1.2在DMF中溶解,加入与2-甲基-4-硝基咪唑等摩尔量的化合物6-溴己酸甲酯制得2-甲基-4-硝基-1-(6-羧己基)咪唑酯;将酯在氢氧化钠水溶液中水解制得产物1-羧烷基-4-硝基咪唑。本方法合成步骤简单有效,经鉴定产物纯度很高,可以满足国内对硝基咪唑类药物免疫研究的需要。

