

含吡啶基的乙酸衍生物的合成及表征

夏姣云, 汪勇先*, 于俊峰, 李谷才, 唐林, 刘振峰, 尹端

(中国科学院 上海应用物理研究所, 上海 201800)

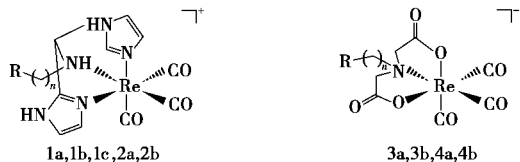
摘要: 分别以吡啶-2-甲醛和二吡啶甲基胺为原料, 合成了两种含有吡啶环的新型乙酸衍生物——[(6-氨基-己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸和[二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸。并通过 IR、MS(ESD)、¹HNMR 和 (或) 元素分析对两个化合物进行了表征。

关键词: 吡啶基; 乙酸衍生物; 合成; 表征

中图分类号: O625.463 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2005)12-0710-03

自从 1993 年 Jaouen 等^[1]提出 Re、Tc 的金属羰基化合物在核医学方面应用以来, fac-[M(CO)₃(H₂O)₃]⁺ (M = ¹⁸⁸Re, ^{99m}Tc) 用于生物分子的标记已经得到了广泛的研究。化合物 fac-[M(CO)₃(H₂O)₃]⁺ 直接标记生物分子一般不稳定, 只有通过间接标记才能得到体内、体外稳定性好的放射性药物, 其中双功能螯合剂的选择很关键。对双功能螯合剂的研究已有一些报道, 如含 S、N、P 等配位原子, 其中也包括一些含一个氨基或多个氨基(包括含 N 原子的杂环芳烃)化合物应用于 fac-[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ 标记^[2~5]。虽然铼和锝一样同处于周期表的 B 族元素, 化学性质类似, 但国内外有关 fac-[¹⁸⁸Re(H₂O)₃(CO)₃]⁺ 标记放射性药物的研究并未象 fac-[^{99m}Tc(H₂O)₃(CO)₃]⁺ 那样充分, 主要是铼需要更苛刻的条件才能从 +7 价还原到低价态, 而且氧化成高价态的趋势更强。

目前, 只有 Shibili 等^[6]报道了 fac-[¹⁸⁸Re(H₂O)₃(CO)₃]⁺ 标记含咪唑环的螯合物如下所示, 并分析了它们的体外稳定性。



其中: 1a. $n = 1$, R = COOH; 1b. $n = 4$, R = COOH; 1c. $n = 10$, R = COOH; 2a. $n = 3$, R = NH₂; 2b. $n = 6$, R = NH₂; 3a. $n = 4$, R = COOH; 3b. $n = 10$, R = COOH; 4a. $n = 3$, R = NH₂; 4b. $n = 6$, R = NH₂

含咪唑环的化合物结构

结果显示, 化合物 3a、3b、4a 和 4b 在体外很不稳定, 而化合物 1a、1b、1c、2a 和 2b 在 48h 后也有 30% 左右的放射性脱落, 不过证明含有咪唑环的标记物稳定性比不含咪唑环的标记物好。要用在间接标记放射性药物, 稳定性要求很高, 因此进

一步研究用于 fac-[¹⁸⁸Re(CO)₃(H₂O)₃]⁺ 间接标记生物小分子、蛋白、多肽、单抗、微球及磁微粒子等的双功能螯合剂显得尤为关键。在本文中, 合成了两种羧基或氨基拖尾的含吡啶环的新三齿双功能螯合剂。

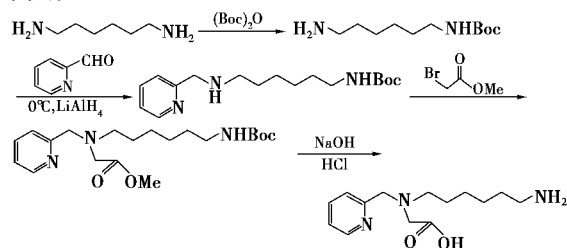
1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

德国 Avataar 370 FT-IR 红外光谱仪; 瑞士 Avance 500MHz 核磁共振仪; 美国 Micro Mass GVT-CA55 质谱仪; 85-2 型恒温磁力搅拌器(上海闵行江浦仪器厂); 德国 Vario EL 元素分析仪。

吡啶-2-甲醛、二吡啶甲基胺(Fluke 公司); 其余试剂均为分析纯或化学纯; 层析硅胶 GF₂₅₄ 板和聚酰胺薄膜(浙江台州四青生化材料厂); 实验用水均为二次蒸馏水。

1.2 [(6-氨基-己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸的合成



1.2.1 1,6-二胺基-N-叔丁氧基羰基己烷的制备

3.011g(25.91mmol) 1,6-己二胺在 0 下溶解

收稿日期: 2005-05-03

基金项目: 中国科学院知识创新工程重大项目(KJ951-SW-08); 中国科学院创新工程领域前沿项目(55200321); 国家自然科学基金项目(10405034)资助。

作者简介: 夏姣云(1974-), 女, 湖南邵阳人, 博士生, 主要从事放射性药物研究。

于 100mL 氯仿中, 944.0mg (4.33mmol) 二叔丁基二碳酸盐 ((Boc)₂O) 的 50mL 氯仿溶液慢慢加入其中, 大约滴加 2h, 再在室温下反应 5h, 有白色乳状物生成。过滤掉白色乳状物, 减压蒸干溶剂, 得到无色油状物。用乙酸乙酯稀释油状物, 5% 盐水溶液洗涤多次, 合并有机相, 有机相用无水 MgSO₄ 干燥后, 再真空干燥, 得无色油状物 926.0mg。

1.2.2 [1-(2-吡啶甲基)胺基]-6-胺基-N-叔丁氧基羰基己烷的制备

132.3mg (0.61mmol) 1,6-二胺基-N-叔丁氧基羰基己烷, 202.2mg (1.89mmol) 吡啶-2-甲醛, 在 5mL 无水甲醇中, 0 °C 下反应 20min 后, 70.5mg 氯化铝锂分几批间隔加入反应溶液中, 继续在 0 °C 下反应 3h。混合物做 Flash 柱色谱分离 (柱条件: 直径 2.0cm, 高 22cm, 硅胶 200~300 目, 流速 8~10mL/min, 淋洗液先用无水乙酸乙酯洗去副产物, 再用无水甲醇洗下产物), 产物真空干燥, 得黄色油状物 160.6mg。

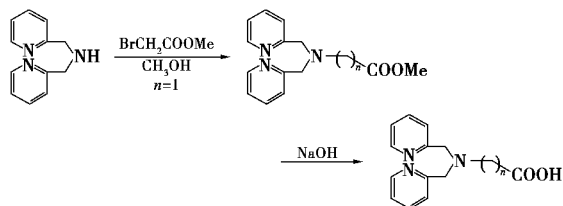
1.2.3 [(6-胺基-N-叔丁氧基羰基己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸甲酯的制备

236.3mg (0.77mmol) [1-(2-吡啶甲基)胺基]-6-胺基-N-叔丁氧基羰基己烷, 353.3mg (2.22mmol) 溴乙酸甲酯溶解在 40mL 四氢呋喃中, 加入 160.2μL 三乙胺, 70 °C 加热反应 24h。冷却至室温, 有白色晶体溴化三乙胺盐析出, 过滤掉固体, 减压蒸干溶剂, 得到棕黄色油状物。混合物用 Flash 柱色谱分离 (柱条件: 直径 3.0cm, 高 20cm, 硅胶 200~300 目, 流速 8~10mL/min, 淋洗液: V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 24:1), 产物真空干燥, 得棕黄色油状物 140.1mg。

1.2.4 [(6-胺基己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸的制备

将 144.2mg (0.38mmol) [(6-胺基-N-叔丁氧基羰基己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸甲酯溶解在 5mL 1mol/L 的 HCl 溶液中, 加热回流 4h。再加入 10mL 1mol/L 的 NaOH 溶液, 继续加热搅拌 4h, 调 pH 至中性, 减压蒸干溶剂。固体溶解于无水甲醇, 过滤掉白色固体 NaCl, 得到黄色固体 80.4mg。

1.3 [二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸的合成



[二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸的合成路线

1.3.1 [二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸甲酯的制备

372.1mg (1.87mmol) 二吡啶甲基胺、852.8mg (5.81mmol) 溴乙酸甲酯及 732.2μL 三乙胺溶解于 10mL 无水甲醇中, 通氮气保护, 加热回流 18h。室温冷却, 有白色晶体溴化三乙胺盐生成, 过滤掉晶体, 减压蒸干溶剂, 得到黄色油状物。混合物用 Flash 柱色谱分离 (柱条件: 直径 2.0cm, 高 20cm, 硅胶 200~300 目, 流速 8~10mL/min, 淋洗液: V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 5:1), 得到黄色油状物 186.7mg。

1.3.2 [二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸的制备

将 260.7mg (0.96mmol) [二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸甲酯溶解在 10mL 1mol/L 的 NaOH 溶液中, 加热回流 4h, 调 pH 至弱酸性, 真空旋转蒸干溶剂, 用干燥的无水甲醇溶解固体, 过滤去掉不溶物固体 NaCl, 再蒸干溶剂, 得到黄色固体 187.2mg。

2 结果与讨论

2.1 1,6-二胺基-N-叔丁氧基羰基己烷的表征

1,6-二胺基-N-叔丁氧基羰基己烷为无色油状物, 产率 99.0%, $R_f = 0.68$ (V_{甲醇}:V_{氨水} = 9:1)。¹HNMR (D₂O), δ : 4.57 (m, 1H, NH); 3.07~3.14 (m, 2H, CH₂); 2.65~2.70 (t, 2H, CH₂); 1.31~1.47 (m, 19H, NH₂, *t*-Bu, CH₂)。

2.2 [1-(2-吡啶甲基)胺基]-6-胺基-N-叔丁氧基羰基己烷的表征

[1-(2-吡啶甲基)胺基]-6-胺基-N-叔丁氧基羰基己烷为黄色油状物, 产率 85.7%, $R_f = 0.0$ (乙酸乙酯)。¹HNMR (CDCl₃), δ : 8.56~8.55 (d, 1H, PyH); 7.64~7.63 (t, 1H, PyH); 7.30~7.29 (d, 1H, PyH); 7.16~7.15 (t, 1H, PyH); 4.60 (s, 1H, NH); 3.90 (s, 2H, CH₂); 3.45~3.08 (m, 2H, CH₂); 2.66~2.63 (m, 2H, CH₂); 2.08 (s, 1H, NH); 1.56~1.44 (m, 17H, CH₂, *t*-Bu)。

2.3 [(6-胺基-N-叔丁氧基羰基己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸甲酯的表征

[(6-胺基-N-叔丁氧基羰基己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸甲酯为棕黄色油状物, 产率 48.3%, $R_f = 0.4$ (V_{二氯甲烷}:V_{甲醇} = 5:1)。¹HNMR (CDCl₃), δ : 8.54~8.53 (d, 1H, PyH); 7.68~7.65 (m, 1H, PyH); 7.18~7.15 (m, 1H, PyH); 4.53 (s, 1H, NH); 3.91 (s, 2H, PyCH₂); 3.70 (s, 3H, CH₃); 3.56 (s, 2H, CH₂CO₂); 3.10~3.07 (m, 2H, CH₂); 2.65~2.62

(m, 2H, CH₂); 1.50 ~ 1.44 (m, 17H, CH₂, *t*-Bu)。

2.4 [(6-氨基-己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸的表征

黄色固体,产率 79.8%。¹HNMR (CDCl₃), δ : 8.50 ~ 8.49 (d, 1H, PyH); 7.86 ~ 7.83 (t, 1H, PyH); 7.51 ~ 7.49 (d, 1H, PyH); 7.40 ~ 7.38 (t, 1H, PyH); 4.21 (s, 2H, PyH); 3.53 ~ 3.49 (s, 2H, CH₂CO₂); 2.92 ~ 2.89 (m, 4H, CH₂); 1.59 ~ 1.56 (m, 4H, CH₂); 1.31 ~ 1.21 (m, 6H, CH₂, NH₂)。MS (ESI), (m/z): 计算值 [C₁₄H₂₃N₃O₂ + H]⁺: 266.36, 测试值为 266.5 [M + 1]⁺。元素分析, C₁₄H₂₃N₃O₂, 实测值 (计算值), %: C 63.36 (63.32); H 8.74 (8.67); N 16.84 (16.39)。

2.5 [二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸甲酯的表征

黄色油状物,产率 36.8%, $R_f = 0.6$ (V_{二氯甲烷} / V_{甲醇} = 5 / 1)。¹HNMR (D₂O), δ : 8.65 ~ 8.64 (d, 2H, PyH); 7.82 ~ 7.81 (m, 2H, PyH); 7.45 ~ 7.44 (m, 2H, PyH); 7.26 ~ 7.25 (m, 2H, PyH); 4.21 (s, 4H, PyCH₂); 3.76 (s, 3H, CH₃); 3.43 (s, 2H, CH₂CO₂)。

2.6 [二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸的表征

黄色固体,产率 75.7%。IR (KBr), cm^{-1} : 2940 (w), 2910 (w), 1720 (vs), 1600 (vs), 1430 (w), 1350 (w), 1240 (w), 1130 (w), 985 (w), 781 (w), 708 (w), 532 (w)。¹HNMR (D₂O), δ : 8.58 ~ 8.57 (d, 2H, PyH); 7.89 ~ 7.86 (m, 2H, PyH); 7.53 ~ 7.51 (m, 2H, PyH); 7.41 ~ 7.39 (m, 2H, PyH); 4.34 (s, 4H, PyCH₂); 3.63 (s, 2H, CH₂CO₂)。MS (ESI), m/z : 计算值 [C₁₄H₁₅N₃O₂ + H]⁺ 为 257.3, 测试值为 258.7 [M + 1]⁺。

2.7 [(6-氨基-己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸的合成条件

合成化合物 [(6-氨基-己基)-吡啶-2-甲基氨基]乙酸时,第 1 步反应中 1,6-己二胺的用量要大大过量^[7] (物质的量比为 5 / 1), 尽可能避免 1,6-己二胺两端的氨基均被 Boc 保护; 第 2 步合成 [1-(2-吡啶甲基)氨基]-6-氨基-*N*-叔丁氧基羰基己烷时,温度一定要控制在 0 左右^[8], 氯化铝锂要分几次加入, 因反应过程中有大量的热量产生, 对反应物过程有影响; 进行第 3 步反应时, 反应溶剂四氢呋喃要预处理, 用金属钠除去水分, 以确保溴化三乙胺盐晶体尽可能析出。

2.8 [二(2-吡啶甲基)-氨基]乙酸的合成条件

在第 1 步反应中, 无水甲醇先要用镁条处理, 单质碘作指示剂, 以除去甲醇中的少量水分, 使溴化三乙胺盐晶体尽可能析出; 还要通氮气保护, 反应过程中要点板跟踪, 使反应尽可能充分, 以提高产率。

参考文献:

- [1] Schibli R, Schubiger P A. Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals [J]. *Eur. J. Nucl. Med.*, 2002, **29**(11): 1529-1542.
- [2] Schibli R, Bella R L, Alberto R, et al. Influence of the denticity of ligand systems on the in vitro and in vivo behavior of ^{99m}Tc ()-tricarbonyl complexes: A hint for the future functionalization of biomolecules [J]. *Bioconjugate Chem.*, 2000, **11**(3): 345-351.
- [3] Kramer D J, Davison A, Davis W N, et al. *N*-(2-mercaptoethyl) picolylamine as a diaminomonothiolate ligand for the ^{fac}-[Re(CO)₃]^{III} core [J]. *Inorg. Chem.*, 2002, **41**(24): 6183-6185.
- [4] Palma E, Correia J D G, Domingos Â, et al. Rhenium and technetium tricarbonyl complexes anchored by 5-HT_{1A} receptor-binding ligands containing P, O/N donor atom sets [J]. *J. Organomet. Chem.*, 2004, **689**(25): 4811-4819.
- [5] Braband H, Abram U. Tricarbonyl complexes of rhenium () and technetium () with thiourea derivatives [J]. *J. Organomet. Chem.*, 2004, **689**(12): 2066-2072.
- [6] Schibli R, Schwarzbach R, Alberto R, et al. Steps toward high specific activity labeling of biomolecules for therapeutic application: Preparation of precursor [¹⁸⁸Re(H₂O)₃(CO)₃]⁺ and synthesis of tailor-made bifunctional ligand systems [J]. *Bioconjugate Chem.*, 2002, **13**(4): 750-756.
- [7] Pons J F, Fauchere J L, Lamaty F, et al. A constrained diketopiperazine as a new scaffold for the synthesis of peptidomimetics [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 1998: 853-859.
- [8] Stichelberger A, Waibel R, Dumas C, et al. Versatile synthetic approach to new bifunctional chelating agents tailor made for labeling with the ^{fac}-[M(CO)₃] core (M = Tc, ^{99m}Tc, Re) synthesis, in vitro, and in vivo behavior of the model complex [M(APPA)(CO)₃] (APPA = [(5-amino-pentyl)-pyridin-2-yl]-methylamino]-acetic acid) [J]. *Nucl. Med. Bio.*, 2003, **30**(5): 465-470.

Synthesis and characterization of two novel acetic acid derivatives containing pyridyl XIA Jiaoyun, WANG Yongxi-an*, YU Jurfeng, LI Gurcai, TANG Lin, LIU Zhenfeng, YIN Duarzhi (Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China), *Huaxue Shiji*, 2005, (下转第 725 页)

- Lett.*, 2003, **5**(18):3321-3323.
- [25] Thottumkara A P, Vinod T K. Synthesis and oxidation reactions a user- and eco-friendly hypervalent iodine reagent [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**(4):569-572.
- [26] Ozanne A, Pouysegue L, Depertnet D, et al. A stabilized formulation of IBX(SIBX) for safe oxidation reactions including a new oxidative demethylation of phenolic methyl aryl ethers [J]. *Org. Lett.*, 2003, **5**(16):2903-2906.
- [27] Zhdankin V V, Smart J T, Zhao Peng, et al. Synthesis and reaction of amino acid-derived benziodazole oxides: New chiral oxidizing reagents [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**(28):5299-5302.
- [28] M ũbaier M, Gannis A. The synthesis and oxidative properties of polymer-supported IBX[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**(23):4393-4394.
- [29] Sorg G, Mengel A, Jung G, et al. Oxidizing polymers: A polymer-supported, recyclable hypervalent iodine () reagent for the efficient conversion of alcohols, carbonyl compounds, and unsaturated carbamates in solution [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**(23):4395-4397.
- [30] Lei Z, Denecker C, Jegasothy S, et al. A facile route to a polymer-supported IBX reagent [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**(8):1635-1637.
- [31] McMorris T C, Staake M D, Kelner M J. Synthesis and biological activity of enantiomers of antitumor irifolven [J]. *J. Org. Chem.*, 2004, **69**(3):619-623.
- [32] Nicolaou K C, David L F G. Total synthesis of hybocarpon and analogues thereof. A facile dimerization of naphthazarins to pentacyclic systems [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**(2):607-612.

Progress in the application of IBX in organic synthesis SU Yirong, ZHENG Yurong, LI Yuanchao* (Shanghai Institute of Materia Media, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China), *Huaxue Shiji*, 2005, **27**(12), 719 ~ 725

Abstract: 2-Iodoxybenzoic acid (IBX), due to its ready availability and high efficiency as well as mild, selective and environmentally friendly properties, has attracted increasing interest during the last decade. This paper summarized all kinds of reactions related to IBX and the optimization of its reaction conditions as well as its analogs reported recently. Thirty-two references were presented.

Key words: 2-iodoxybenzoic acid (IBX); oxidant; hypervalent iodine reagents; review

(上接第 712 页)

27(12), 710 ~ 712; 725

Abstract: Two novel acetic acid derivatives containing pyridyl, [(6-amino-hexyl)-pyridyl-2-methyl-amino]-acetic acid and (bis(2-pyridylmethyl)-amino)-acetic acid, were synthesized from

pyridine carbaldehyde and bispicolylamine respectively. Both were characterized by IR, ¹HNMR, MR (ESI) and (or) elemental analysis.

Key words: pyridyl; acetic acid derivatives; synthesis; characterization

(上接第 714 页)

参考文献:

- [1] 贾凌志, 李君文. 环境中双酚 A 的污染及降解去除的研究进展 [J]. *环境与健康杂志*, 2004, **21**(2):120-122.
- [2] 郑力行, 石峻岭, 周志俊. 高效液相色谱法测定血清中的双酚 A [J]. *中华预防医学杂志*, 2003, **37**(6):450-451.
- [3] Koponen P S, Kukkonen J V. Effects of bisphenol A and artificial UVB radiation on the early development of *Rana temporaria* [J]. *Toxicol. Environ. Health*, 2002, **65**(13):947-959.
- [4] Sogawa N, Onodera K, Sogawa C A. Bisphenol a enhances cadmium toxicity through estrogen receptor [J]. *Methods Find. Exp. Clin. Pham.*, 2001, **23**(7):395-399.
- [5] 张学俊, 吴仁安. 高效液相色谱法分析矿泉水中酚类化合物 [J]. *色谱*, 1998, **16**(6):530.
- [6] Gonzalez-casado A, Navas N, Del Olmo M. Determination of bisphenol a in water by micro liquid-liquid extraction followed by silylation and gas chromatography-mass spectrometry analysis [J]. *Chromatogr. Sci.*, 1998, **36**(11):565.
- [7] 王刚焱, 何凤生, 荣康泰. 农药分析方法进展 [J]. *国外医学. 卫生学分册*, 1998, **25**(5):137-138.
- [8] 周兰香, 徐忠民, 李幼荣, 等. 磺胺对甲氧嘧啶全抗原的制备研究 [J]. *江苏农业研究*, 2001, **22**(4):55-58.

Synthesis of artificial antigen bisphenol-A WANG Lan, YU Yiryan, WANG Qiong-e, ZHUANG Hui-sheng* (College of Environmental Science and Engineering, Donghua University, Shanghai 200051, China), *Huaxue Shiji*, 2005, **27**(12), 713 ~ 714; 725

Abstract: The artificial immune antigen of bisphenol-A has been successfully synthesized and it made possible to establish immunoassay of bisphenol-A. The structure of the product was determined by IR and UV spectra.

Key words: bisphenol-A; diazotization; carbodiimide method