

2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-胺基)甲基]-4,6-二氯苯酚的合成

王凤亮, 马 腾, 许贯虹, 张宏娟, 王秀珍, 李 飞*

(南京医科大学药学院药学系, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:合成神经元一氧化氮合成酶-谷氨酸能突触后致密度蛋白-95(neuronal nitric oxide synthase with postsynaptic density protein-95, nNOS-PSD-95)解偶联剂 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-胺基)甲基]-4,6-二氯苯酚。方法:以 4-硝基-1,2-苯二胺为原料,经重氮化反应和还原反应后得到 5-氨基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑。5-氨基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑和 3,5-二氯水杨醛缩合形成亚胺,经还原制得目标化合物。结果:目标物结构经核磁共振氢谱(¹H-NMR)和核磁共振碳谱(¹³C-NMR)确证,收率 20.3%。结论:该合成方案能简便快速地合成 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-胺基)甲基]-4,6-二氯苯酚。

[关键词] 5-氨基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑; nNOS-PSD-95 解偶联剂; 合成

[中图分类号] R914.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)03-428-03

Synthesis of 2-[(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ylamino)methyl]-4,6-dichlorophenol

WANG Feng-liang, MA Teng, XU Guan-hong, ZHANG Hong-juan, WANG Xiu-zhen, LI Fei*

(Department of Pharmacy, School of Pharmacy, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To synthesize the uncoupler 2-[(1H-benzo [d][1,2,3]triazol-5-ylamino) methyl]-4,6-dichlorophenol for neuronal nitric oxide synthase(nNOS) with postsynaptic density protein-95(PSD-95). **Methods:** 5-amine-1H-benzo[d][1,2,3]triazol was firstly synthesized from 4-nitrobenzene-1,2-diamine by diazotization and reduction. Then the target compound was obtained by reduction after condensation of 5-amine-1H-benzo[d][1,2,3]triazol and 3,5-dichloro-2-hydroxybenzaldehyde. **Results:** The target compound was confirmed by hydrogen nuclear magnetic resonance spectra (¹H-NMR) and carbon nuclear magnetic resonance spectra (¹³C-NMR), and the overall yield is 20.3%. **Conclusion:** The program of experiments can be used to synthesize 2-[(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ylamino) methyl]-4,6-dichlorophenol quickly and easily.

[Key words] 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amine; nNOS-PSD-95 uncoupler; synthesis

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(3): 428-430]

谷氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptors, NMDAR)以及神经元一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)过度激活,是造成脑卒中后神经元死亡的主要因素,也与疼痛密切相关^[1-3]。由于 NMDAR、nNOS 具有重要的生理功能,直接干预 NMDAR、nNOS 将会产生不可预计的严重不良反应。研究显示, NMDAR 过度激活后,谷氨酸能突触后致密度蛋白-95 (postsynaptic density protein-95, PSD-95)与 nNOS 的结合显著增加,是 nNOS 过度激活的重要原因^[4]。nNOS-PSD-95 解偶联剂通过减少

nNOS 与 PSD-95 的结合,抑制 nNOS 的过度激活,由于其不直接干预 NMDAR、nNOS 而具有更好的安全性,是近年发现的脑卒中、疼痛等神经系统疾病药物治疗的新靶点^[5-8]。

nNOS-PSD-95 解偶联剂 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-胺基)甲基]-4,6-二氯苯酚(IC87201, 1),在啮齿动物疼痛模型显示其具有显著的抑制机械痛敏和热痛敏作用,可能发展成为具有全新作用机制的镇痛药物^[9]。

1 材料与方法

1.1 材料

本实验所使用水均为蒸馏水,4-硝基-1,2-苯二胺、3,5-二氯水杨醛、Al 粉、NaNO₂ 为上海阿拉丁试

[基金项目] 国家自然科学基金(21172108);江苏省自然科学基金(BK2011772)

*通讯作者, E-mail: kldlf@163.com

剂公司产品;NaBH₄、无水乙醇等购于南京国药集团。

1.2 方法

1.2.1 5-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑(3)的合成

称取 4-硝基-1,2-苯二胺(2,3.06 g,0.02 mol)置于烧杯中,加水(50 ml)溶解,逐滴加入浓盐酸(5 ml),冰浴保持 0℃,滴加 15 ml NaNO₂ 溶液(7.2 mol/L),机械搅拌,反应 3 h,得棕黄色固体,过滤。将滤饼溶于 20 ml NaOH 溶液(2.5 mol/L),充分搅拌至全溶,过滤。滴加浓盐酸调滤液至 pH = 1,得棕黄色固体 5-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑(3)。

1.2.2 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-氨基)甲基]-4,6-二氯苯酚(1)的合成

称取化合物 3(2.90 g,17.7 mmol)置于三颈瓶中,加入水(100 ml)、NaOH(4.80 g,0.12 mol),搅拌,

使之充分溶解,称取 Al 粉(2.70 g,0.10 mol),分 5 次加入,加毕,继续搅拌反应 30 min,溶液变为淡黄色,过滤。滴加浓盐酸调滤液至 pH = 1,减压浓缩去除溶剂。再加入无水乙醇(100 ml),搅拌 20 min 以提取产物,过滤,得 5-氨基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑(4)的乙醇溶液。另称取 3,5-二氯水杨醛(5,1.91 g,0.01 mol)溶于无水乙醇(20 ml),加入上述化合物 4 的乙醇溶液,搅拌 3 h,浓缩溶剂,过滤,得棕红色固体 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-亚胺基)甲基]-4,6-二氯苯酚(6)。将化合物 6 置于三颈瓶中,加入无水乙醇(20 ml),室温下缓慢加入 NaBH₄ 至溶液颜色褪至无色,滴加浓盐酸调滤液至 pH = 7,过滤,浓缩滤液,得粗品。以乙醇-水(1:1)重结晶得类白色固体,真空干燥,得(1)。

化合物合成路线图见图 1。

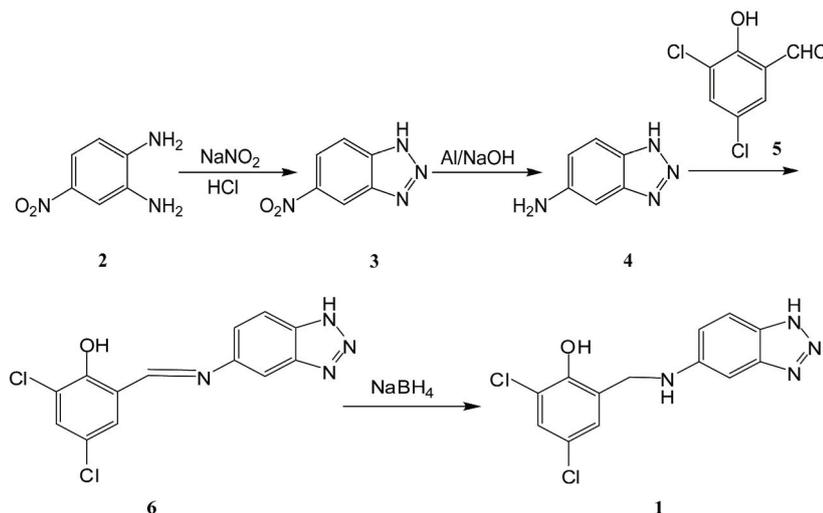


图 1 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-氨基)甲基]-4,6-二氯苯酚合成路线图

Figure 1 The synthetic route of 2-[(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ylamino)methyl]-4,6-dichlorophenol

2 结果

获得化合物 5-硝基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑(3,2.95 g,90.1%)。测得其熔点(mp)为 211.2℃(文献[6]:mp 211℃,收率:89%);¹H-NMR (ppm,DMSO-d₆,300 MHz)δ:8.91(s,1H,Ar-H),8.07~8.05(d,1H,J = 8.0 Hz,Ar-H),8.31~8.23(m,1H,Ar-H);MS(m/z):165.1(M+H)⁺。

获得化合物 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-氨基)甲基]-4,6-二氯苯酚(1,1.11 g,20.3%)。测得¹H-NMR(ppm,DMSO-d₆,300MHz) δ:7.69~7.66(d,J=9.0 Hz,1H,-CH),7.39~7.38(d,J=2.6 Hz,1H,-CH),7.18~7.17(d,J=2.6 Hz,1H,-CH),6.89~6.85(dd,J=9.0 Hz,2.0 Hz,1H,-CH),6.38~6.37 (d,J=1.7 Hz,1H,

-CH),4.41(s,2H,-CH₂);¹³C-NMR (DMSO-d₆)δ:44.0,93.6,117.3,117.1,122.2,123.5,127.5,128.0,128.6,136.2,137.1,144.4,150.1;MS(m/z):309.0(M+H)⁺;IR(KBr,cm⁻¹):3 510(ν-OH),3 410(ν-NH),2 906(ν-CH₂),1 614(νN=N),1 453(νAr-H),1 206(νAr-N),1 181(Ar-OH),865,812(δAr-H),740,672(νC-Cl)。

3 讨论

未见相关文献报道化合物 1 的合成方法。若以 1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑为原料经过硝化、还原制备 5-氨基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑常因反应底物被氧化而产生杂质,无法得到目的产物。本文综合参考文献^[10-12]方法,以 4-硝基-1,2-苯二胺(2)为原料,经重氮化反应得到 5-硝基-1H-苯并[d]

[1,2,3]三氮唑(3)。由于化合物 3 易溶于碱性溶液,将其溶解在 NaOH 溶液中,滤去不溶的杂质即得到高纯度 3 的钠盐。将滤液以浓盐酸调节 pH 至强酸性,析出固体,得到高纯度的化合物 3。(3)经还原后制得 5-氨基-1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑(4)。通过多次实验发现选择以 Al 粉作还原剂在 NaOH 条件下还原(3)效果较好,且在碱性条件下化合物 3 易溶解形成钠盐,利于化合物 3 的纯化,可避免可能的杂质对还原反应的影响。实验改用其他还原剂(如 Fe 粉、Raney Ni、Mg 粉等)还原,产物产量低、杂质多,不易得到目标化合物。(4)和 3,5-二氯水杨醛(5)缩合形成 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-亚氨基)甲基]-4,6-二氯苯酚(6),粗品无需提纯,经还原制得目标化合物 1,该路线能快速简便地合成目标化合物 2-[(1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-5-亚氨基)甲基]-4,6-二氯苯酚(1)。

[参考文献]

- [1] Naik AK, Tandan SK, Kumar D, et al. Nitric oxide and its modulators in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 530(1-2): 59-69
- [2] Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(10): 682-696
- [3] Lai TW, Shyu WC, Wang YT. Stroke intervention pathways: NMDA receptors and beyond [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(5): 266-275
- [4] Zhou L, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications [J]. *Nitric Oxide*, 2009, 20(4): 223-230
- [5] Zhou L, Li F, Xu HB, et al. Treatment of cerebral ischemia by disrupting ischemia-induced interaction of nNOS with PSD-95 [J]. *Nat Med*, 2010, 16(12): 1439-1443
- [6] Jones N. Stroke: Disruption of the nNOS-PSD-95 complex is neuroprotective in models of cerebral ischemia [J]. *Nat Rev Neur*, 2011, 7(2): 61
- [7] Cao J, Viholainen JI, Dart C, et al. The PSD95-nNOS interface: a target for inhibition of excitotoxic p38 stress-activated protein kinase activation and cell death [J]. *J Cell Biol*, 2005, 168(1): 117-126
- [8] Lai TW, Wang YT. Fashioning drugs for stroke [J]. *Nat Med*, 2010, 16(12): 1376-1378
- [9] Florio SK, Loh C, Huang SM, et al. Disruption of nNOS-PSD95 protein-protein interaction inhibits acute thermal hyperalgesia and chronic mechanical allodynia in rodents [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(2): 494-506
- [10] 赵彬, 胡予敏, 姜子文. 5(6)-苯并三氮唑羧酸酯的合成 [J]. *影像技术*, 1999, 2(2): 11-12
- [11] Sieper H. Über die nitrosierung aromatischer amine mit diphenyl-nitrosamin [J]. *Chem Ber*, 1967, 100(5): 1646-1654
- [12] Damschroder RE, Peterson WD. 1H-Benzotriazole [J]. *Organic Syntheses*, 1955, 3: 106

[收稿日期] 2011-09-15