



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113999204 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 05

(21) 申请号 202111315738.3

G01N 30/89 (2006.01)

(22) 申请日 2021.11.08

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 101041637 A, 2007.09.26

申请公布号 CN 113999204 A

EP 0488532 A1, 1992.06.03

CN 1660814 A, 2005.08.31

(43) 申请公布日 2022.02.01

审查员 郝鹏

(73) 专利权人 常州大学

地址 213164 江苏省常州市武进区湖塘镇

滆湖中路21号

(72) 发明人 吴大同 马聪 潘菲

(74) 专利代理机构 北京市诚辉律师事务所

11430

专利代理师 范盈 李玉娜

(51) Int. Cl.

G07D 401/06 (2006.01)

G01N 30/74 (2006.01)

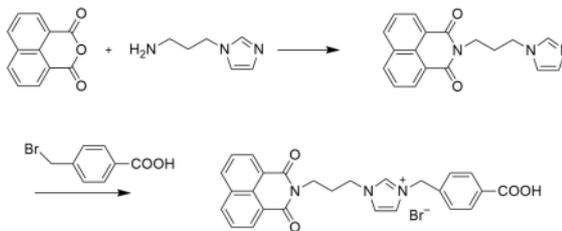
权利要求书2页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

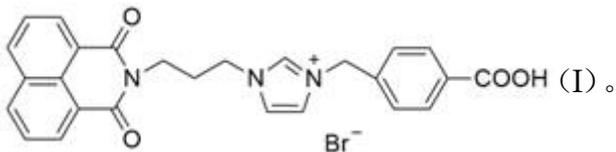
一种非手性咪唑型离子化合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了功能材料和分析检测领域的一种非手性咪唑型离子化合物及其制备方法和应用。制备方法具体包括：1,8-萘二甲酸酐和1-(3-氨基丙基)咪唑用N,N-二甲基甲酰胺溶解，加热反应一段时间析出固体产物，得到N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺，再与4-(溴甲基)苯甲酸用N,N-二甲基甲酰胺溶解，加热反应一段时间，反应结束后析出固体产物，得到非手性咪唑型离子化合物粗样，最后纯化粗样获得产品。本发明中制备的化合物系首次报道，结构上含有萘环和苯环，具有明显的光谱吸收效果，可以作为发色基团，其中萘环又可以发生分子间堆积，易形成有序排列，有助于手性信号的放大。



1. 一种非手性咪唑型离子化合物,其特征在于,具有如下式(I)所示结构:



2. 权利要求1所述的一种非手性咪唑型离子化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 1,8-萘二甲酸酐和1-(3-氨基丙基)咪唑用*N,N*-二甲基甲酰胺溶解,于75~85℃反应14~20 h,反应结束后析出固体产物,得到*N*-[3-(*N*-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺;

(2) 取4-(溴甲基)苯甲酸和步骤(1)制备的*N*-[3-(*N*-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺用*N,N*-二甲基甲酰胺溶解,于78~86℃反应12~18 h,反应结束后析出固体产物,得到非手性咪唑型离子化合物粗样。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述1-(3-氨基丙基)咪唑和1,8-萘二甲酸酐的质量比为1:1.1~1:1.25;

步骤(2)中所述4-(溴甲基)苯甲酸和*N*-[3-(*N*-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺物质的量的比为1.2~1.4。

4. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中反应过程中以氮气为反应氛围;

步骤(1)和步骤(2)反应过程中进行磁力搅拌;

所述磁力搅拌的转速为140~160 r/min。

5. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中析出固体产物的操作为:1,8-萘二甲酸酐和1-(3-氨基丙基)咪唑反应结束后,冷却至室温,加入超纯水,析出固体后进行减压抽滤,洗涤,真空干燥,所得白色固体即为*N*-[3-(*N*-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺;

步骤(2)中析出固体产物的操作为:4-(溴甲基)苯甲酸和*N*-[3-(*N*-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺反应结束后,冷却至室温,加入乙酸乙酯,析出固体后进行减压抽滤,乙酸乙酯洗涤,所得黄色固体,即为非手性咪唑型离子化合物粗样。

6. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的制备方法还包括,对非手性咪唑型离子化合物粗样进行纯化;

采用制备型反相色谱进行纯化;

采用制备型反相色谱进行纯化的操作为:a)取十八烷基修饰的粒径为50 μm二氧化硅微球填充于色谱柱中,分别用甲醇、乙腈/水溶液对色谱柱进行洗脱,达到平衡;b)将非手性咪唑型离子化合物粗样溶于水中,上样于上述制备型反相色谱,用乙腈/水溶液进行洗脱,当观察到紫外检测器有明显的信号峰时,收集流出液,所收集的流出液减压蒸馏除去溶剂,最后真空干燥,得到白色固体产品即为纯化的非手性咪唑型离子化合物;

所述色谱柱容积为25 mL;

所述甲醇的体积为100~120 mL;

步骤a)和步骤b)中所述乙腈/水溶液中乙腈和水的体积比为2:8;

步骤b)中所述乙腈/水溶液的体积为200~250 mL。

7. 权利要求1所述的非手性咪唑型离子化合物在圆二色谱识别手性化合物中的应用。

8. 如权利要求7所述的应用,其特征在于,所述手性化合物不含发色基团。
9. 如权利要求8所述的应用,其特征在于,所述手性化合物包含1个、2个或者3个手性碳,且至少一个手性碳上连接有氨基,且该手性化合物中不包含羧基。
10. 如权利要求9所述的应用,其特征在于,所述手性化合物选自1,2-环己二胺、2-氨基-1-丁醇、2-氨基-1-丙醇、缬胺醇、丙胺醇、丝胺醇、苏胺醇、亮胺醇、异亮胺醇或脯胺醇。
11. 一种基于权利要求1所述的非手性咪唑型离子化合物的手性化合物检测方法,其特征在于,将待测手性化合物与非手性咪唑型离子化合物混合,溶于乙醇中,用圆二色谱进行检测,得到待测手性化合物的手性信号。
12. 如权利要求11所述的检测方法,其特征在于,所述待测手性化合物中氨基与非手性咪唑型离子化合物的物质的量的比为0.9~1.1;
所述待测手性化合物在乙醇中的浓度为10~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

一种非手性咪唑型离子化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于功能材料和分析检测领域,具体涉及一种非手性咪唑型离子化合物及其制备方法和应用。

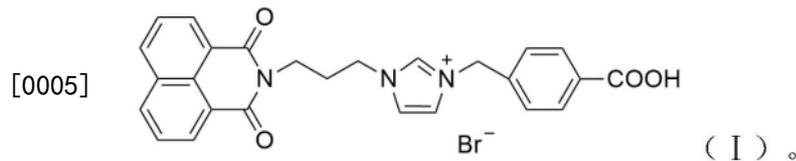
背景技术

[0002] 手性分子是指与其镜像不相同不能互相重合的具有一定构型或构象的分子,是宇宙间的普遍特征。自然界的分子往往以两种对映异构体中的一种存在,如自然界存在的糖以及核酸、淀粉、纤维素中的糖单元,都为D-构型;地球上的一切生物大分子的基元材料 α -氨基酸,绝大多数为L-构型;蛋白质和DNA的螺旋构象是右旋的。面对这充满手性的自然界,人们不断发现,生物体内也存在着手性环境,如作用于生物体内的药物或农药,其药效作用多与它们和生物体内靶分子间的手性匹配或手性相关。在用于治疗的药物中,有许多是手性药物。而手性药物的不同对映异构体在生理过程中会显示出不同的药效,尤其是当手性药物的一种对映异构体对治疗有效,而另一种对映异构体表现为有害性质时,情况更为严重,有时甚至造成不可挽回的后果,因此,对药物构型的准确判断显得尤为重要。圆二色谱是一种能够准确测定手性化合物构型的光学技术,但是该技术以可见及近紫外作为入射光源,有着特定的使用条件,需要分子本身具有发色基团才可以获得分子结构的信息。因此,当遇到没有发色基团的手性化合物时,圆二色谱技术无法直接适用。

发明内容

[0003] 为了解决现有技术的不足,本发明的目的是提供一种非手性咪唑型离子化合物及其制备方法和应用,可用于对不含发色基团的手性化合物的识别,具体如下:

[0004] 一种非手性咪唑型离子化合物具有如下式(I)所示结构:



[0006] 一种非手性咪唑型离子化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0007] (1) 1,8-萘二甲酸酐和1-(3-氨基丙基)咪唑用N,N-二甲基甲酰胺溶解,于75~85℃反应14~20h,反应结束后析出固体产物,得到N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺;

[0008] (2) 取4-(溴甲基)苯甲酸和步骤(1)制备的N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺用N,N-二甲基甲酰胺溶解,于78~86℃反应12~18h,反应结束后析出固体产物,得到非手性咪唑型离子化合物粗样。

[0009] 进一步地,步骤(1)中所述1-(3-氨基丙基)咪唑和1,8-萘二甲酸酐的质量比为1:1.1~1:1.25;

[0010] 进一步地,步骤(2)中所述4-(溴甲基)苯甲酸和N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺物质的量的比为1.2~1.4。

- [0011] 进一步地,步骤(2)中反应过程中以氮气为反应氛围;
- [0012] 进一步地,步骤(1)和步骤(2)反应过程中进行磁力搅拌;
- [0013] 优选地,所述磁力搅拌的转速为140~160r/min。
- [0014] 进一步地,步骤(1)中析出固体产物的操作为:1,8-萘二甲酸酐和1-(3-氨基丙基)咪唑反应结束后,冷却至室温,加入超纯水,析出固体后进行减压抽滤,洗涤,真空干燥,所得白色固体即为N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺;
- [0015] 进一步地,步骤(2)中析出固体产物的操作为:4-(溴甲基)苯甲酸和N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺反应结束后,冷却至室温,加入乙酸乙酯,析出固体后进行减压抽滤,乙酸乙酯洗涤,所得黄色固体,即为非手性咪唑型离子化合物粗样。
- [0016] 进一步地,所述的制备方法还包括,对非手性咪唑型离子化合物粗样进行纯化;
- [0017] 优选地,采用制备型反相色谱进行纯化;
- [0018] 优选地,采用制备型反相色谱进行纯化的操作为:a)取十八烷基修饰的粒径为50 μ m二氧化硅微球填充于色谱柱中,分别用甲醇、乙腈/水溶液对色谱柱进行洗脱,达到平衡;b)将非手性咪唑型离子化合物粗样溶于水中,上样于上述制备型反相色谱,用乙腈/水溶液进行洗脱,当观察到紫外检测器有明显的信号峰时,收集流出液,所收集的流出液减压蒸馏除去溶剂,最后真空干燥,得到白色固体产品即为纯化的非手性咪唑型离子化合物;
- [0019] 优选地,所述色谱柱容积为25mL;
- [0020] 优选地,所述甲醇的体积为100~120mL;
- [0021] 优选地,步骤a)和步骤b)中所述乙腈/水溶液中乙腈和水的体积比为2:8;
- [0022] 优选地,步骤b)中所述乙腈/水溶液的体积为200~250mL。
- [0023] 一种非手性咪唑型离子化合物在圆二色谱识别手性化合物中的应用。
- [0024] 优选地,所述手性化合物不含发色基团;
- [0025] 优选地,所述手性化合物包含1个、2个或者3个手性碳,且至少一个手性碳上连接有氨基,且该手性化合物中不包含羧基;
- [0026] 优选地,所述手性化合物选自1,2-环己二胺、2-氨基-1-丁醇、2-氨基-1-丙醇、缬胺醇、丙胺醇、丝胺醇、苏胺醇、亮胺醇、异亮胺醇或脯胺醇。
- [0027] 一种基于非手性咪唑型离子化合物的手性化合物检测方法,具体为:将待测手性化合物与非手性咪唑型离子化合物混合,溶于乙醇中,用圆二色谱进行检测,得到待测手性化合物的手性信号。
- [0028] 优选地,所述待测手性化合物中氨基与非手性咪唑型离子化合物的物质的量的比为0.9~1.1;
- [0029] 优选地,所述待测手性化合物在乙醇中的浓度为10~100 μ g/mL。
- [0030] 本发明的有益效果如下:
- [0031] (1)本发明提供的非手性咪唑型离子化合物化合物系首次报道,该化合物含有萘环和苯环,具有明显的光谱吸收效果,可以作为发色基团,其中萘环又可以发生分子间堆积,易形成有序排列,有助于手性信号的放大,可用于对不含发色基团的手性化合物的识别。
- [0032] (2)本发明提供的非手性咪唑型离子化合物制备方法为:取1,8-萘二甲酸酐、1-(3-氨基丙基)咪唑用溶剂溶解后升温反应完全,制备N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚

胺,再与4-(溴甲基)苯甲酸反应完全,重结晶获得黄色固体粗样,最后纯化获得白色固体产品。该方法反应条件温和、合成步骤简单、合成产率高。

附图说明

[0033] 图1为合成非手性咪唑型离子化合物的反应示意图;

[0034] 图2为(1S,2S)-1,2-环己二胺和(1R,2R)-1,2-环己二胺与非手性咪唑型离子化合物混合后测得的圆二色谱图;

[0035] 图3为(R)-缬氨酸和(S)-缬氨酸与非手性咪唑型离子化合物混合后测得的圆二色谱图;

[0036] 图4为(R)-2-氨基-1-丁醇和(S)-2-氨基-1-丁醇与非手性咪唑型离子化合物混合后测得的圆二色谱图。

具体实施方式

[0037] 为了更清楚地理解本发明,现参照下列实施例及附图进一步描述本发明。实施例仅用于解释而不以任何方式限制本发明。实施例中,各原始试剂材料均可商购获得,未注明具体条件的实验方法为所属领域熟知的常规方法和常规条件,或按照仪器制造商所建议的条件。

[0038] 实施例1:N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内酰亚胺的制备

[0039] 合成N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内亚胺:依次称量594mg 1,8-萘二甲酸酐、500mg 1-(3-氨丙基)咪唑和30mL N,N-二甲基甲酰胺于100mL圆底烧瓶中,磁力搅拌并升温至80℃,反应16h,反应结束等溶液冷却至室温后加入150mL超纯水,当有大量固体析出时减压抽滤,然后用150mL超纯水洗去未反应的1-(3-氨丙基)咪唑,最后进行真空干燥获得N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内酰亚胺白色固体886mg。氢谱表征数据如下:8.61-8.35(t, 4H), 7.93-7.81(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.12(d, 1H), 6.85(d, 1H), 4.12-4.09(t, 2H), 2.58-2.50(m, 2H), 2.28-2.22(m, 2H)。

[0040] 实施例2:目标非手性咪唑型离子化合物的制备

[0041] (1)称取701mg实施例1制备的N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内酰亚胺和642mg的4-(溴甲基)苯甲酸,溶于50mL N,N-二甲基甲酰胺,氮气氛围保护下在80℃温度下以140r/min的转速进行磁力搅拌并反应18h,等到反应结束后将溶液冷却至室温,然后直接加入100mL的乙酸乙酯进行重结晶,观察到有大量黄色沉淀生成后减压抽滤,用80mL乙酸乙酯洗涤,得到目标非手性咪唑型离子化合物粗品,称得质量为906mg;

[0042] (2)称取25g十八烷基修饰的粒径为50μm二氧化硅微球填充于色谱柱中,用100mL的色谱级甲醇进行洗脱,再用体积比为2/8的乙腈/水溶液对色谱柱进行洗脱,并达到平衡,消耗溶剂体积为150mL;将步骤a制备的粗样溶于3mL水,并利用上述制备型反相色谱进行分离,用250mL的体积比为2/8的乙腈/水溶液进行洗脱,收集流出液,减压蒸馏除去溶剂,得到白色固体即为非手性咪唑型离子化合物,称重产率为79%。氢谱表征数据如下:ppm9.32(s, 1H), 8.51-8.48(t, 4H), 7.91-7.82(m, 6H), 7.35-7.33(d, 2H), 5.43(s, 1H), 4.31-4.28(t, 2H), 4.12-4.09(t, 2H), 2.28-2.22(m, 2H)。

[0043] 实施例3:目标非手性咪唑型离子化合物的制备

[0044] (1) 称取153mg实施例1制备的N-[3-(N-咪唑基)-丙基]-1,8-萘内酰亚胺和130mg的4-(溴甲基)苯甲酸,溶于25mL N,N-二甲基甲酰胺,氮气氛围保护下在80℃温度下以160r/min的转速进行磁力搅拌并反应18h,等到反应结束后将溶液冷却至室温,然后直接加入20mL的乙酸乙酯进行重结晶,观察到有大量黄色沉淀生成后减压抽滤,用40mL乙酸乙酯洗涤,得到目标非手性咪唑型离子化合物粗品,称得质量为231mg;

[0045] (2) 称取25g十八烷基修饰的粒径为50 μ m二氧化硅微球填充于色谱柱中,用100mL的色谱级甲醇进行洗脱,再用体积比为2/8的乙腈/水溶液对色谱柱进行洗脱,并达到平衡,消耗溶剂体积为150mL;将步骤a制备的粗样溶于3mL水,并利用上述制备型反相色谱进行分离,用200mL的体积比为2/8的乙腈/水溶液进行洗脱,收集流出液,减压蒸馏除去溶剂,得到白色固体即为非手性咪唑型离子化合物,称重产率为77%。

[0046] 氢谱表征数据如下:ppm 9.32(s,1H),8.51-8.48(t,4H),7.91-7.82(m,6H),7.35-7.33(d,2H),5.43(s,1H),4.31-4.28(t,2H),4.12-4.09(t,2H),2.28-2.22(m,2H)。

[0047] 实施例4:基于非手性咪唑型离子化合物检测不含发色基团的手性化合物

[0048] 依次称量(1S,2S)-1,2-环己二胺、(1R,2R)-1,2-环己二胺1.1mg,分别与本发明制备的非手性咪唑型离子化合物10.4mg混合,之后各自溶于21mL的乙醇中,经圆二色谱检测发现对1,2-环己二胺具有明显的吸收峰(210nm和246nm)及手性识别差异,如图2所示。

[0049] 实施例5:基于非手性咪唑型离子化合物检测不含发色基团的手性化合物

[0050] 依次称量(S)-缬氨酸、(R)-缬氨酸2.1mg,分别与本发明制备的非手性咪唑型离子化合物10.4mg混合,之后各自溶于21mL乙醇,经圆二色谱检测发现对缬氨酸在207nm和237nm处具有明显的吸收峰及手性识别差异,如图3所示。

[0051] 实施例6:基于非手性咪唑型离子化合物检测不含发色基团的手性化合物

[0052] 依次称量(S)-2-氨基-1-丁醇、(R)-2-氨基-1-丁醇1.8mg,分别与本发明制备的非手性咪唑型离子化合物10.4mg混合,之后各自溶于21mL乙醇,经圆二色谱检测发现对缬氨酸在210nm和242nm处具有明显的吸收峰及手性识别差异,如图4所示。

[0053] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。

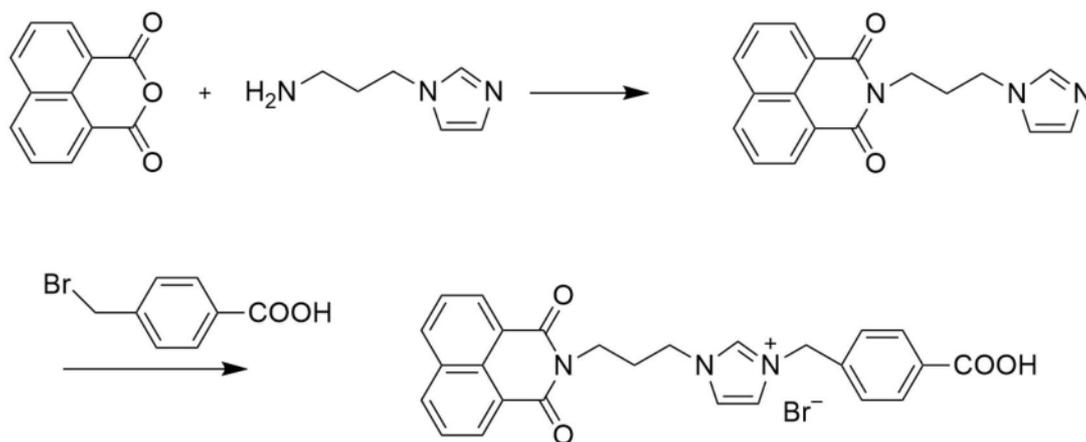


图1

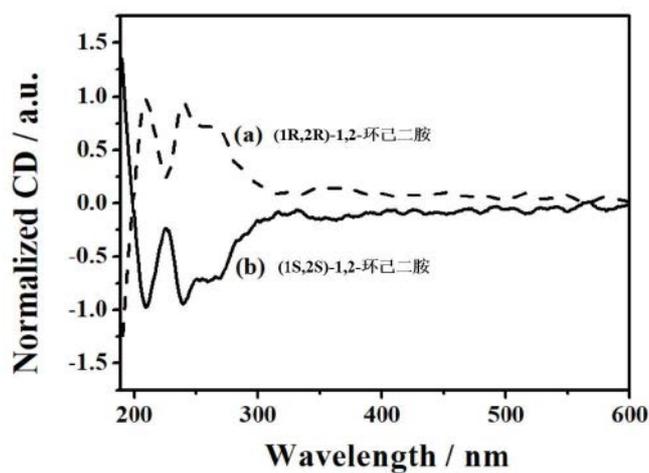


图2

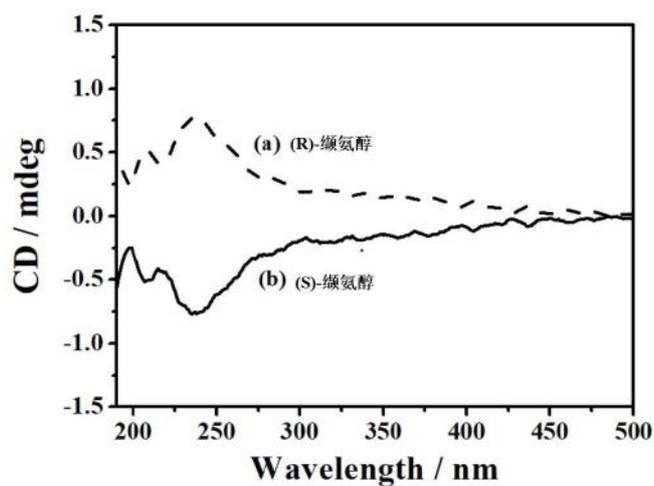


图3

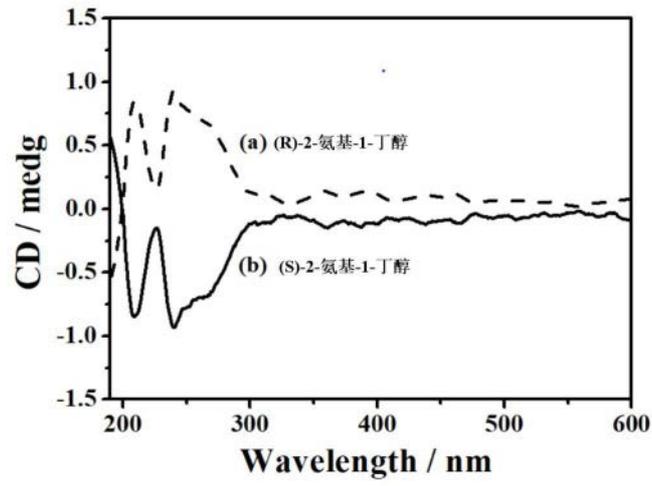


图4