



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106928090 A

(43)申请公布日 2017.07.07

(21)申请号 201710195125.8

(22)申请日 2017.03.29

(71)申请人 齐鲁工业大学

地址 250353 山东省济南市长清大学城齐鲁工业大学

(72)发明人 谭学杰 刘健敏 邢殿香

(51)Int. Cl.

C07C 249/02(2006.01)

C07C 251/24(2006.01)

C09K 11/06(2006.01)

A61K 31/135(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

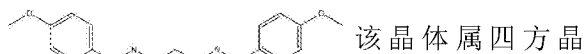
权利要求书1页 说明书3页 附图4页

(54)发明名称

二(4-甲氧基苯亚甲基)丙烷-1,3-二胺的制备和用途

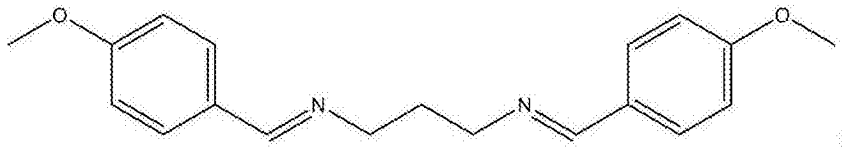
(57)摘要

本发明涉及一种丙基连接的西弗碱二聚体晶体,外观呈无色透明块状,熔点76.4-77.6℃,分子式C19H22N2O2,分子量为310.39,化学名为:(N1E,N3E)-N1,N3-二(4-甲氧基苯亚甲基)丙烷-1,3-二胺,其结构如下:



该晶体属四方晶系,P43212空间群,a=5.823(2) Å, b=5.823(2) Å, c=51.22(3) Å, α = β = γ = 90°, V= 1736.7(13) Å³,Z=4。该西弗碱二聚体晶体制备方法简单,在400~500nm之间有强的荧光发射。该西弗碱二聚体晶体对肺癌细胞有温和的抗肿瘤活性。

1. 一种丙基连接的西弗碱二聚体晶体在光学电子器件、DNA诊断、光化学传感器、有机颜料、染料、荧光增白剂、光氧化剂、荧光涂料、激光染料、有机电致发光器件、化学及生化分析、太阳能捕集器、防伪标记、药物示踪及激光领域的用途，该用途基于其荧光性质；该晶体外观呈无色透明块状，熔点76.4-77.6℃，分子式 $C_{19}H_{22}N_2O_2$ ，分子量为310.39，化学名为： $(N^1E, N^3E) - N^1, N^3$ -二(4-甲氧基苯亚甲基)丙烷-1,3-二胺，其结构如下：



该晶体属四方晶系， $P4_32_12$ 空间群， $a=5.823(2) \text{ \AA}$ ， $b=5.823(2) \text{ \AA}$ ， $c=51.22(3) \text{ \AA}$ ， $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ ， $V=1736.7(13) \text{ \AA}^3$ ， $Z=4$ 。

2. 一种丙基连接的西弗碱二聚体晶体或其在药物学上可接受的盐在制备预防和/或治疗肿瘤药物中的应用，其特征在于：所述肿瘤为肺癌；该化合物晶体的分子式和结构如权利要求1中所示。

二(4-甲氧基苯亚甲基)丙烷-1,3-二胺的制备和用途

技术领域:

[0001] 本发明涉及有机合成、光学材料和药物化学领域,使用较简单的原料和方法一步合成目标产物。

背景技术:

[0002] 对称性在生命活动中扮演着重要的角色,因此二聚体在天然产物中是一种普遍存在的结构类型。在材料化学领域,二聚体结构经常被用于光电材料、超分子材料、功能染料、荧光材料等新型材料的构建中;以有机二聚体结构为基础的荧光材料被广泛应用于光学电子器件、DNA诊断、光化学传感器、有机颜料、染料、荧光增白剂、光氧化剂、荧光涂料、激光染料、有机电致发光器件(ELD)化学及生化分析、太阳能捕集器、防伪标记、药物示踪及激光等领域;在药物化学领域,二聚体往往比相应的单体表现出更好的活性;具有优异性能的新型二聚体材料的设计和合成一直是材料学家和药物化学家努力的方向。

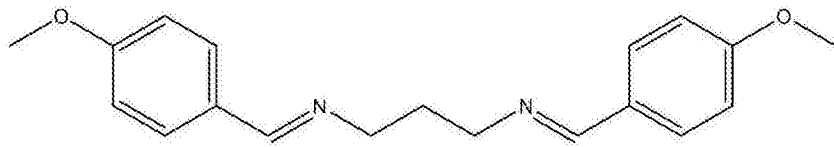
[0003] 西弗碱是一种结构比较特殊的化合物,根据引入基团的不同可以合成不同种类西弗碱;西弗碱在医学、催化、分析化学、腐蚀以及光致变色等领域都有重要应用,例如,在医学领域,西弗碱具有抑菌、杀菌、抗肿瘤、抗病毒的生物活性;在光学材料领域,由于其富电子和刚性平面的特点,使其具有良好的荧光性能及非线性光学性质;考虑到西弗碱二聚体的连接链本身可以有丰富的变化,其在光学材料和药物化学领域也具有良好的应用前景。

发明内容

[0004] 1、结构表征

[0005] 本发明的内容是通过多种方法制备得到了一种以丙基(即 $-(CH_2)_3-$)为连接链的西弗碱共轭二聚体晶体,该二聚体晶体的结构及有关表征参数如下:

[0006] 该化合物外观呈无色透明块状晶体,熔点 $76.4-77.6^{\circ}C$,分子式 $C_{19}H_{22}N_2O_2$,分子量为310.39,化学名为:(N^1E, N^3E)- N^1, N^3 -二(4-甲氧基苯亚甲基)丙烷-1,3-二胺,英文系统命名为:(N^1E, N^3E)- N^1, N^3 -bis(4-methoxybenzylidene)propane-1,3-diamine,其结构如下:



[0007] 元素分析表明,该二聚体C、H、N的百分含量分别为61.71%、4.96%和7.62%(按分子式 $C_{19}H_{22}N_2O_2$ 计算的理论值分别为61.75%、5.03%和7.57%);单晶结构分析表明,其结晶为四方晶系, $P4_32_12$ 空间群, $a=5.823(2) \text{ \AA}$, $b=5.823(2) \text{ \AA}$, $c=51.22(3) \text{ \AA}$, $\alpha=\beta=\gamma=90^{\circ}$, $V=1736.7(13) \text{ \AA}^3$, $Z=4$,附图1、附图2分别是该化合物的热椭球晶体结构图和晶体结构堆积图,有关的 1H NMR谱、 ^{13}C NMR谱分别见附图3和附图4。

[0008] 2、合成方法

[0009] 该化合物合成方法上的特征在于：以对甲氧基苯甲醛和丙二胺为原料，采用溶液合成或固相合成法。步骤如下：

[0010] 1) 将对甲氧基苯甲醛和丙二胺分别溶于合适的有机溶剂中，然后按一定的摩尔比混合，在一定的温度下搅拌反应一定时间；也可以不用有机溶剂，直接混合两种反应物，研磨反应。

[0011] 2) 液相反应时，将得到的溶液采用一定的方法除去大部分溶剂，可得到粉末或结晶状物，即为目标产物；固相反应时，研磨一定时间可得目标产物。

[0012] 3) 目标产物可以在合适的有机溶剂中重结晶以纯化产品。

[0013] 优选的，上述反应溶剂或重结晶用溶剂选自：甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醇、乙腈、丙酮、氯仿、四氢呋喃、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺。

[0014] 优选的，对甲氧基苯甲醛和丙二胺的反应摩尔比为1:2至4:1。

[0015] 优选的，所述反应温度为室温至加热回流。

[0016] 优选的，所述反应时间为：0.5-12小时。

[0017] 优选的，所述除去溶剂的方法为自然挥发或常/减压蒸馏。

[0018] 本发明的有益效果是：能够以比较简单的步骤和反应物一步合成比较复杂的功能分子材料，并且分离方法简单。

[0019] 3、紫外和荧光性质。

[0020] 在 10^{-5} mol/L乙醇溶液中测试本化合物的紫外光谱，发现其在213nm和269nm处有紫外吸收峰，如附图5所示；通过Gaussian03软件用TD-DFT理论，在b3lyp/6-311+g(d,p)方法/基组下计算了该化合物的紫外光谱，计算结果列于附图6；可以发现，计算所得谱图与实验结果吻合的很好，如计算所得两个主要强吸收峰分别位于219nm和267nm，与实验结果仅相差6nm和2nm；借助轨道分析发现，这两个吸收峰均是由 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁产生的。

[0021] 在 10^{-5} mol/L乙醇溶液中，用波长分别为353nm和369nm的紫外光激发，测试本化合物的荧光性质，发现其在400~500nm之间有强的荧光发射，荧光光谱见附图7；用紫外灯照射，肉眼可见蓝色荧光。

[0022] 值得注意的是，该二聚体化合物已在多篇文献中被报道合成，如下列文献：a) J.H.Billman, J.L.Meisenheimer, J. Med. Chem. 6 (1963) 682-683 (报道熔点为79.0-79.5℃)；b) K.N.Zelenin, V.V.Alekseyev, I.V.Ukrainitsev, I.V.Tselinsky, Org. Prep. Proced. Int. 30 (1998) 53-61 (报道熔点为81℃)；c) J.M.Locke, R.Griffith, T.D.Bailey, R.L.Crumble, 65 (2009), 10685-10692 (报道熔点为81-82℃)；d) S.Alina, S.Cristian, K.Tadeshige, N.Satoko, M. Yoshiharu, Y.Tomoko, M.Keisuke, T.Masashi, J.Chem.Soc.Perkin Trans.1 (2001) 2071-2078 (报道熔点为74-76℃)；e) M.S.Singh, A.K.Singh, Pratibha Singh, Ruchi Jain, Org. Prep. Proced. Int. New J. Org. Synthesis 37 (2005) 173-177 (报道熔点为78-80℃)，但是至今未见有人得到该化合物的高纯单晶，因此文献报道的熔点与我们得到的晶体都不相同；我们对比了未结晶纯化的初产品和重结晶后的晶体的荧光性质，发现二者的荧光强度差别很大，测试同样质量的固体荧光，晶体的荧光强度大概是初产品的两倍以上；用紫外灯照射，初产品无法用肉眼观察到明显的荧光，即使增加固体用量，其荧光强度也远远不如晶体状态。

[0023] 4、体外抗肿瘤活性。

[0024] 将处于对数期生长的A549肺癌细胞,用0.25%胰酶消化细胞,使其成为单细胞,用含10%胎牛血清的F12K培养液制成浓度为 1.25×10^7 个/L的单细胞悬液,将细胞接种于96孔培养板中,每孔200 μ L(每孔 2.5×10^3 个细胞)。将96孔细胞培养板置于CO₂培养箱中,在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂条件下,培养48h。

[0025] 当孔内细胞长满(90%满即可)时,按实验分组加入不同剂量的本西弗碱溶液(200 μ L/孔),使待测化合物的终浓度分别为5 μ M、10 μ M、50 μ M、100 μ M、200 μ M,每组设3个复孔,培养96h。

[0026] 各个孔中分别加入20 μ L浓度为0.5g/L的MTT,继续培养4h,使MTT还原为甲瓚(Formazan)。吸出全部上清液后,每孔加入200 μ L的DMSO,震荡15min,使甲瓚充分溶解后,运用酶联免疫检测仪测定490nm处的吸光度(OD值)。然后按照下式进行计算:

[0027] 细胞抑制率% = (对照组OD值-实验组OD值) / 对照组OD值 \times 100%

[0028] 测试结果表明,该西弗碱对肺癌细胞A549的IC₅₀(药物的半数抑制浓度)为214.0 μ M,这表明该化合物对肺癌细胞具有温和的抑制效果。

具体实施方式

[0030] 为了更好的理解本发明内容,下面通过一个具体实施例进一步说明本发明的技术方案:

[0031] 实施例1。

[0032] 称取对甲氧基苯甲醛1.36g(0.01mol)溶于30mL无水乙醇中,加热搅拌至全部溶解,加入丙二胺0.37g(0.005mol),搅拌下加热回流6小时,冷至室温后过滤,滤液置于烧杯中静置挥发,可得大量晶体状沉淀,将所得沉淀过滤后得初产品,此初产品可用甲醇重结晶,得无色块状晶体,即为目标产物。

[0033] 实施例2。

[0034] 称取对甲氧基苯甲醛1.36g(0.01mol),加入丙二胺0.37g(0.005mol),常温下研磨8小时,得糊状物,然后加入20ml无水乙醇,加热溶解,冷却后得无色块状晶体,即为目标产物,重结晶可使产品纯化。

附图说明

[0036] 附图1是目标化合物的晶体结构图,椭球概率30%。

[0037] 附图2是目标化合物的晶体结构堆积图,沿a轴方向观察。

[0038] 附图3是目标化合物的¹H NMR谱图。

[0039] 附图4是目标化合物的¹³CNMR谱图。

[0040] 附图5是目标化合物的紫外光谱图(实验结果)。

[0041] 附图6是目标化合物的紫外光谱图(Gaussian 03计算结果)。

[0042] 附图7是目标化合物的荧光光谱图(实验结果)。

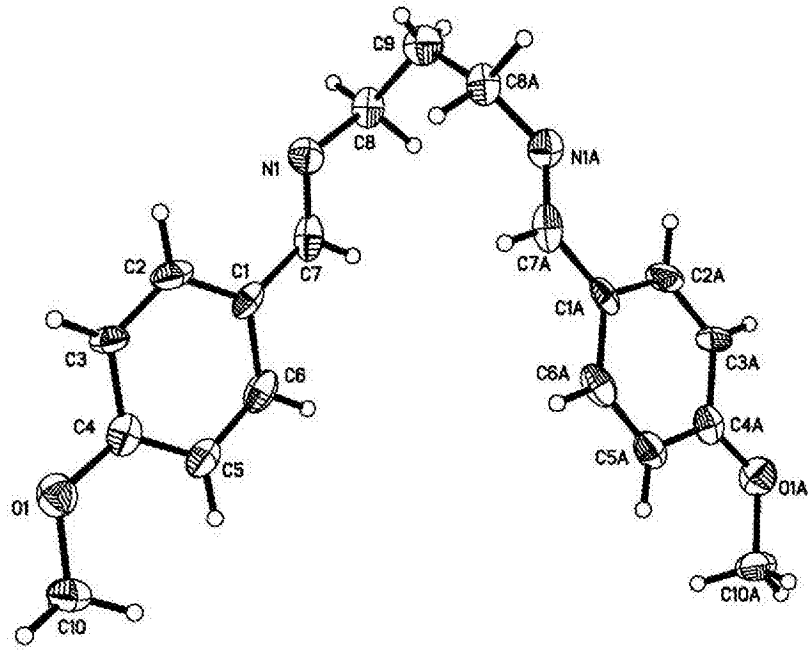


图1

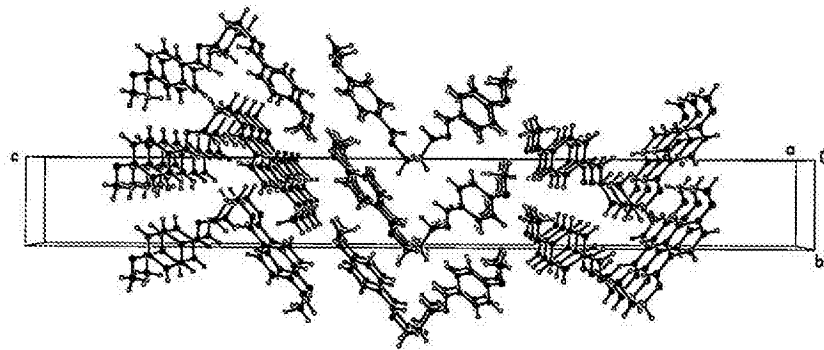


图2

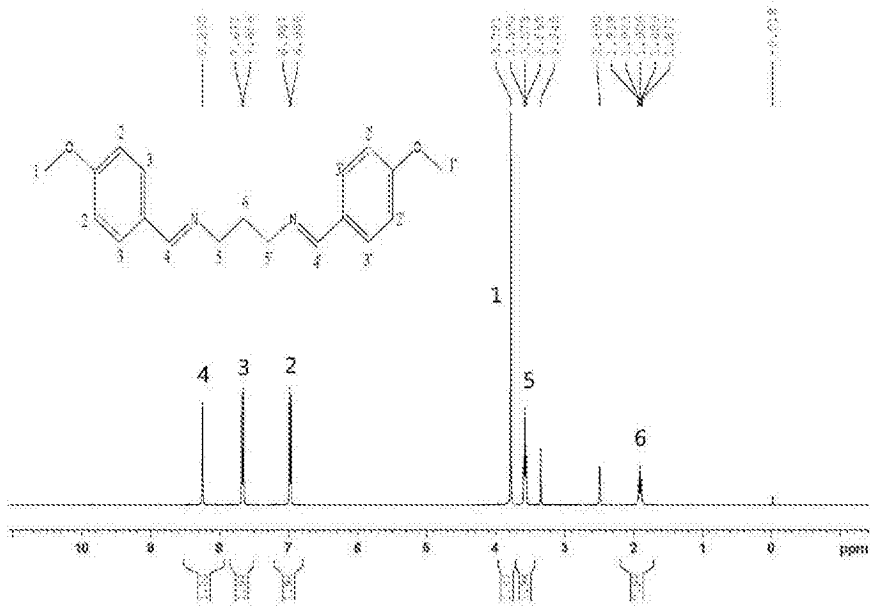


图3

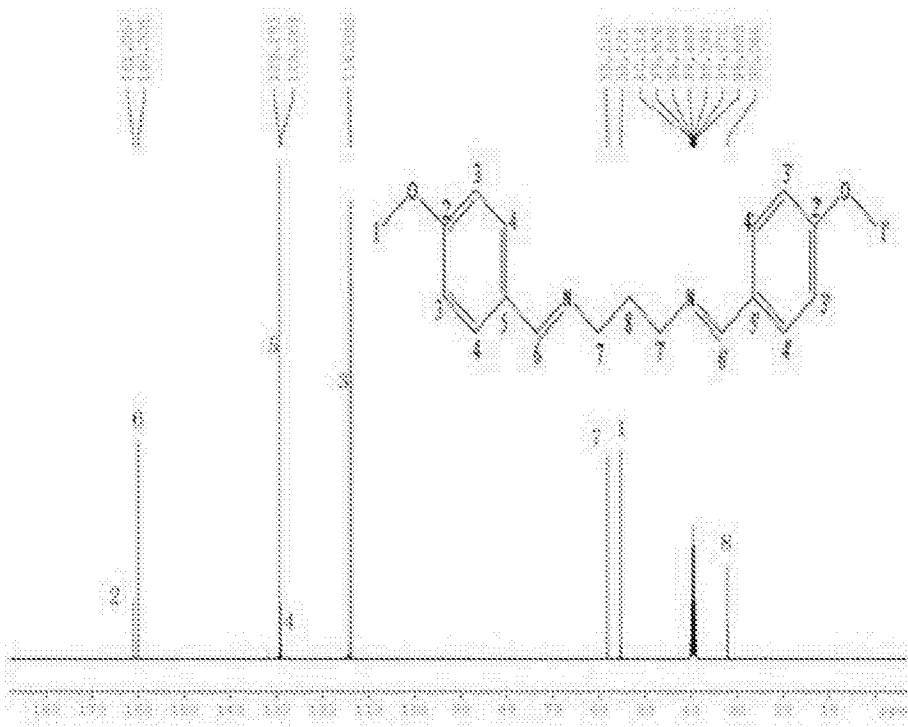


图4

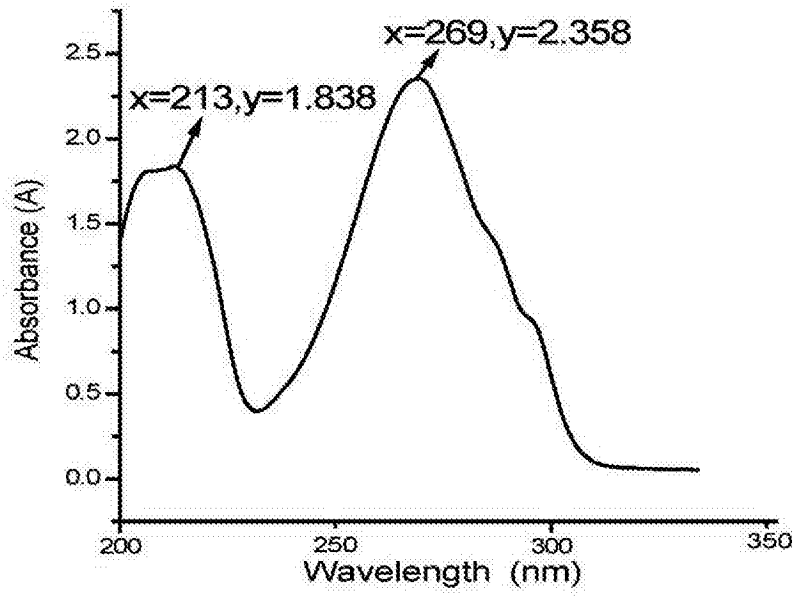


图5

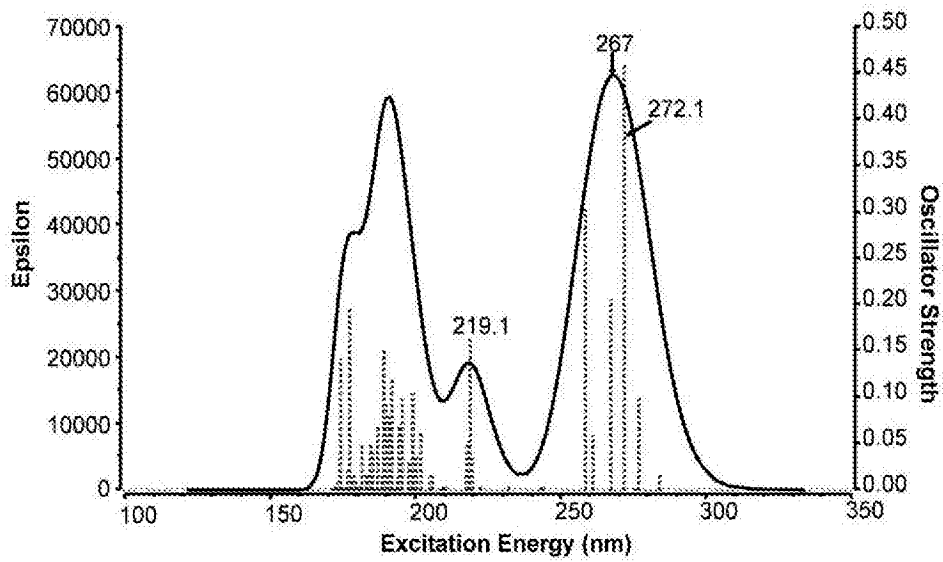


图6

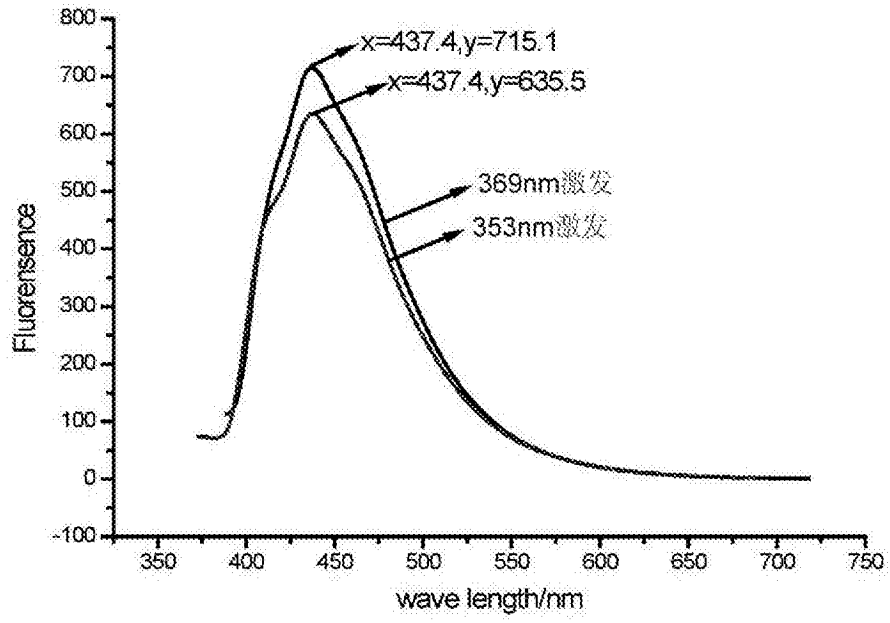


图7