

氯化锌催化合成正辛基葡萄糖苷反应机理研究

陈 侃 张建华 陈泽乃 陆 阳*

(上海第二医科大学 药物研究所 上海 200025)

摘 要 报道了氯化锌催化合成正辛基-D-吡喃葡萄糖苷反应机理的研究, 考察了影响产物构型的因素。实验结果表明 D-葡萄糖 C-2 取代基是影响产物 α 、 β -异构体比例的重要因素。

关键词 反应机理 正辛基吡喃葡萄糖苷

Studies on Mechanism for Synthesis of Octylglucoside Catalyzed by Zinc Chloride

Chen Kan, Zhang Jianhua, Chen Zenai, Lu Yang

(Institute of Materia Medica, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025)

Abstract The mechanism to synthesize the octyl-D-glucopyranoside catalyzed by zinc chloride is suggested. The factors that affect the constitution of products are discussed. The experiment results show that the substituent in C-2 of D-glucose is the major factor for the ratio of α -isomer to β -isomer.

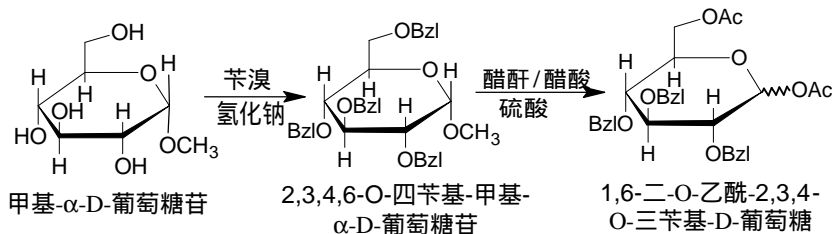
Key words Mechanism of the reaction, Octylglucopyranoside

正辛基-D-吡喃葡萄糖苷 (*n*-octylglucopyranoside, OGP) 为非离子型表面活性剂, 具有低刺激性、低毒性和生物降解性, 用于生物医药领域^[1,2]。OGP 的差向异构体 (α -OGP、 β -OGP) 各有其专门用途。立体选择地合成糖苷键是制备 α -OGP、 β -OGP 的关键。Helferich 反应可用于制备 α -OGP^[3]。本文研究表明, D-葡萄糖 C-2 取代基是影响该反应产物 α -和 β -异构体比例的重要因素。

1 实验部分

1.1 样品的制备

1,6-二-O-乙酰基-2,3,4-三-O-苄基-D-葡萄糖参照文献^[4]按以下合成路线制备:



正辛基-2,3,4,6-四-O-苄基- $\alpha(\beta)$ -D-吡喃葡萄糖苷 α -OGP 标准品 200mg (0.684mmol), 60%

陈 侃 男, 27 岁, 硕士, 从事有机化学和药物化学的研究。*联系人 E-mail: huaxue@shsmu.edu.cn

本研究由上海市科委科学技术发展基金资助 (项目批准号 984419072)

2001-07-31 收稿, 2001-09-17 修回

NaH 170mg (4.12mmol)溶于 DMF, 冰浴下滴加苄溴 0.7g (4.12mmol), 室温下反应 2h, 减压蒸干, 残留物用氯仿抽提, 抽提物经硅胶柱层析, 得到 α -糖苷 214mg, 产率 47.9%。由 β -OGP 用同样方法制得 β -糖苷 232mg, 产率 52.0%。

1.2 1,6-二-*O*-乙酰基-2,3,4-三-*O*-苄基-D-葡萄糖的成苷反应

1,6-二-*O*-乙酰基-2,3,4-三-*O*-苄基-D-葡萄糖 1.2g(1.98mmol), 正辛醇 1mL(6.8mmol)混合, 加热到 140℃, 加入氯化锌 50mg(0.368mmol), 搅拌。在 15、30、45、60、90、120min 各取样约 50mg。上述 6 个样品分别加入乙醚和水各 10mL 中, 有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥过夜。吹干溶剂, 油状物中分别加甲醇钠-甲醇, 脱去 6 位乙酰基, 再采用苄溴-NaH 处理, 得正辛基-2,3,4,6-四-*O*-苄基- α , β -D-吡喃葡萄糖苷。采用 HPLC 检测 α 、 β -异构体比例。

2 结果与讨论

2.1 成苷反应机理

观察氯化锌存在下五-*O*-乙酰-D-葡萄糖与正辛醇的成苷反应, 开始时产物以 β -异构体为主; 随反应时间延长, α -异构体的比例上升。如果将该成苷反应原料和产物的关系用图 1 表示, α 、 β -糖苷比例的变化可能是由于途径 A 和 B 反应速率的差异, 也可能是由于两种异构体通过途径 C 而产生的互变, 是否存在途径 C 是研究此反应机理的重点。推测该反应机理如图 2 所示:

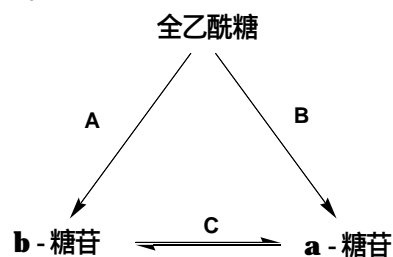


图 1 成苷反应中原料和产物的关系
Fig.1 Relationship between starting material and products in glycosidation

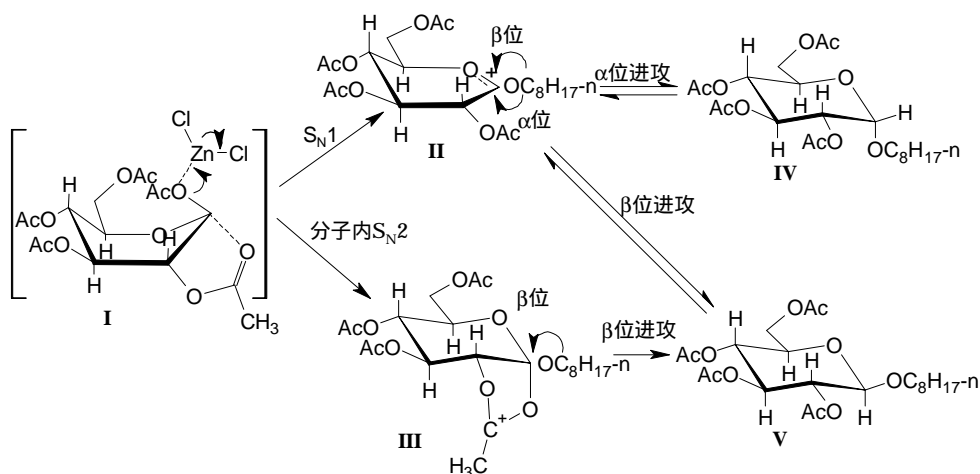


图 2 成苷反应机理图

Fig.2 Mechanism of glycosidation

I 通过 S_N1 机理转变成为 II, I 通过分子内 S_N2 机理转变成为 III。由于 III 通过五元环分散正电荷, 其稳定性高于 II^[5]。反应开始时通过分子内 S_N2 机理成苷反应占主导地位, 产物主要是 β -糖苷 V; 随反应时间延长, 基于糖苷环状结构中偶极-偶极相互作用的立体效应, α -糖苷和 β -糖苷可通过互变生成热力学稳定性更好的 α -糖苷^[6], 此机理符合反应现象。通过以下实验验证此反应机理。

2.2 验证 α 、 β -构型的四乙酰正辛基吡喃葡萄糖苷相互转化的实验

取一定量正辛基-2,3,4,6-四-*O*-乙酰- α -D-吡喃葡萄糖苷(含少量 β -异构体,反应瓶 I)和正辛基-2,3,4,6-四-*O*-乙酰- β -D-吡喃葡萄糖苷(含少量 α -异构体,反应瓶 II),分别置于氯化锌催化成苷反应条件下,每隔 15min 取样一次。取样再经过乙酰化处理,以保护反应过程中产生的糖羟基,最后进行气相色谱分析。

表 1 不同反应时间(min)IV:V 的比例

Tab.1 Ratios of IV:V at different reaction times (/min)

反应瓶	0	15	30	45	60
I	30.7:1	30.8:1	30.4:1	29.7:1	28.6:1
II	0.0971:1	0.119:1	0.172:1	0.292:1	0.483:1

$n(\text{氯化锌}):n(\text{四乙酰 OGP}):n(\text{正辛醇})=0.02:1:2.5$; 反应温度 140℃

随反应时间的延长,反应瓶 I 中 α 、 β -异构体的比例基本恒定,表明 α 、 β -异构体之间接近热力学平衡;反应瓶II中 α -异构体的比例显著上升,表明 α 、 β -四乙酰 OGP 之间的转化倾向于形成热力学稳定性高的 α -异构体。

2.3 验证 C-2 取代基对糖苷产物构型影响的实验

用 1,6-二-*O*-乙酰基-2,3,4-三-*O*-苄基- α 、 β -D-葡萄糖代替五-*O*-乙酰- α 、 β -D-葡萄糖作为模型化合物研究成苷反应机理。该反应糖苷产物均转变为正辛基-2,3,4,6-四-*O*-苄基- α 、 β -D-葡萄糖苷,用 HPLC 分析的结果见表 2。

表 2 α 、 β 构型产物比例-反应时间(min)Tab.2 Ratios of α -isomer: β -isomer at different reaction times

反应时间/min	15	30	45	60	90	120
$\alpha:\beta$	69.2:30.8	69.5:30.5	70.7:29.3	70.4:29.6	70.2:29.8	71.0:29.0

反应条件与表 1 相同

由表 2 可知,成苷反应产物以 α -糖苷为主, α 、 β -糖苷的比例始终为 7:3。为了验证两种 C-2 苄氧基取代糖苷间不存在经途径 C 的互变,另取标准品正辛基-2,3,4,6-四-*O*-苄基- α -D-葡萄糖苷与其 β -异构体,分别置于正常的成苷条件下反应,TLC 监测,均未发现产生其 1 位差向异构体。

本文研究了氯化锌催化制备正辛基- α 、 β -D-吡喃葡萄糖苷的反应机理,证明了 C-2 取代基是影响成苷反应产物 α 、 β -异构体比例的重要因素。C-2 苄氧基取代糖的成苷产物以 α -糖苷为主, α 、 β -糖苷间不发生互变;C-2 乙酰氧基取代糖的成苷产物,在反应开始阶段以 β -糖苷为主,随反应时间的延长,部分 β -糖苷将转变成为热力学稳定的 α -异构体。该研究结果可指导此类反应条件的筛选。

参考文献

- [1] Ohnishi S, Kameyama K, Takagi T. Biochim. Biophys. Acta, 1998, 1375(1-2):101~109.
- [2] Vinogradova O, Sonnichsen F, Sanders C R. J. Biomol. NMR, 1998, 11(4):381~386.
- [3] Whistler R L, Wolfrom M L. Methods in Carbohydrate Chemistry. Vol 3, New York: Academic Press, 1963: 235~239.
- [4] 方友娣, 陆阳, 陈泽乃. 上海第二医科大学学报, 1996, 16(5): 361~362.
- [5] Lemieux R U, Shyluk W P. J. Pharm. Soc., 1953, 73: 251~260.
- [6] Hassan S. Carbohydrate Chemistry. London: Academic Press, 1988:127~128.