

茄呢醇半乳糖酯的合成及生理活性测试

王超杰 王玉霞 宋金勇 赵瑾

(河南大学特种功能材料省重点实验室 开封 475001)

摘 要 六个二元酸茄呢醇单酯分别与溴代半乙酰半乳糖在相转移催化剂四丁基溴化铵的催化下反应生成对应的糖酯 **4a~4f**, 这六个化合物均为新化合物, 其结构经过元素分析、IR、¹H NMR 和 MS 确证。对化合物 **4d** 进行了初步的体外生理活性研究, 结果表明 **4d** 对 Bel-7402(人肝癌细胞)、HCT-8(人结肠癌细胞)、5-HT(重摄取抗抑郁)、乙酰胆碱酯酶四种生物模型有弱的抑制活性, 对 KB(人口腔上皮癌细胞)生物模型无活性。

关键词 二元酸茄呢醇单酯 二元酸茄呢醇半乳糖二酯 合成 生理活性

Study on the Synthesis and Biological Activity of Diacid Solanesyl Galactosyl Diesters

Wang Chaojie, Wang Yuxia, Song Jinyong, Zhao Jin

(Henan Provincial Key Laboratory of Special Functional Materials, Henan University, Kaifeng 475001)

Abstract Six compounds of diacid solanesyl galactosyl diesters **4a~4f** were first designed and synthesized by the reaction of O-acetylpyranosyl bromide with diacid solanesyl monoesters in the presence of tetrabutyl ammonium bromide. The structures of all the target compounds were characterized by IR, ¹H NMR, MS and elemental analysis. Compound **4d** was tested preliminarily for biological evaluation on KB, Bel-7402, HCT-8, 5-HT, TcAChE inhibitor models. The results show that this kind of compounds have only weak inhibitions on Bel-7402, HCT-8, 5-HT, TcAChE inhibitor biomodels and no effect on KB cell.

Key words Diacid solanesyl monoester, Diacid solanesyl galactosyl diester, Synthesis, Biological activity

茄呢醇(1, solanesol)是从烟叶中提取的一种全 *E* 式多聚异戊二烯醇, 是烟叶中富含的主要萜类之一。在生物化学和药物化学中有着重要的作用, 是合成心血管疾病、抗癌、抗溃疡等新型药物的中间体, 如作为合成辅酶 Q₁₀、维生素 K₂ 的侧链以及合成抗溃疡药物、抗癌药物的原料。茄呢醇因其本身含有多个非共轭双键, 具有抗菌、消炎、止血以及吸收自由基的性能^[1,2]。糖酯类化合物具有广泛的生理活性, 近年来的研究表明糖酯在细胞间相互识别、粘和以及跨膜信号调制等细胞生理功能中起着重要作用。某些糖酯类化合物有抗菌, 抗肿瘤的生理活性, 作为前沿药物有较好的药效, 此外, 它还可以保持皮肤水份, 防止表皮粗糙, 目前已成为各类护肤品的主要添加剂^[3~5]。

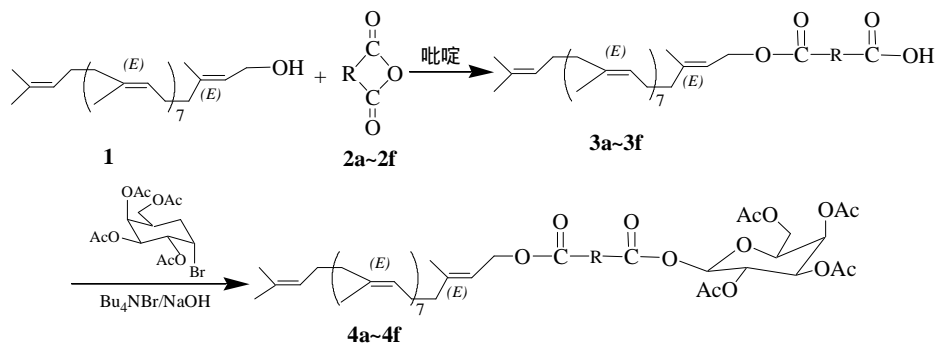
近期, 笔者开展了茄呢醇衍生物的合成与生理活性研究, 探讨其结构与药理效力间的关系

王超杰 男, 38 岁, 博士, 主要从事天然产物的分离及药物合成。

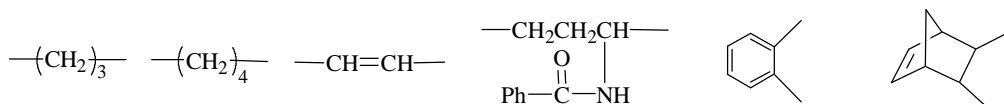
河南省重点攻关(0323024000), 河南省自然科学基金(0311020900)及河南大学重点学科资助项目

2003-06-05 收稿, 2003-09-13 接受

[6,7]。本文报道以茄尼醇为原料, 合成了 6 个二元酸的茄尼醇乙酰半乳糖酯, 它们均为新化合物, 其结构经元素分析、IR、 ^1H NMR 和 MS 的确证, 并对化合物 **4d** 做了初步的体外生理活性测试。



4a~4f 中的 R 分别为:



1 实验部分

1.1 仪器和试剂

WC-1 型显微熔点仪(温度计未校正); DR500 和 AV-300 型核磁共振仪(TMS 作内标, CDCl_3 作溶剂); Anatar-360 型傅立叶红外光谱仪(NaCl 涂片); PE-2400II 型元素分析仪; Esquire 3000 型 LC-MS 质谱仪。

茄尼醇(本实验室从烟叶中提取, 纯度 90%); 硅胶(上海五四化学试剂有限公司, 200~300 目); 其它试剂均为市售分析纯试剂, 未作进一步处理。

1.2 合成部分

溴代乙酰半乳糖参照文献[8]合成, 2-苯甲酰谷氨酸和 2-苯甲酰谷氨酸酐参照文献[9]合成。

1.2.1 二元酸茄尼醇单酯的合成通法 参考文献[10]并做了部分改进。15.9mmol 茄尼醇及数滴吡啶微热下融化, 向其中加入 25mmol 酸酐后, 混合物于搅拌下在沸水浴中反应 1.5h。将反应物温度降至室温, 向其中加入 50mL 水, 搅拌固化, 减压抽滤得粗品, 再经硅胶柱分离纯化后用于下步反应。

1.2.2 二元酸茄尼醇半乳糖酯的合成通法^[11] 1.32mmol 二元酸茄尼醇单酯与 2.43mmol 溴代乙酰半乳糖混合后加入 30mL $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 溶解, 搅拌下依次加入 15mL 5%NaOH 水溶液和少量四丁基溴化铵, 水浴 50~60°C 下搅拌反应 2h。分出有机相后, 水相再用二氯乙烷萃取两次, 合并有机相, 干燥后减压蒸除溶剂得粗品, 再经柱色谱分离, 所得的产品用甲醇重结晶得二元酸茄尼醇半乳糖酯。

1.2.3 糖酯的理化数据 戊二酸茄尼醇乙酰半乳糖酯(**4a**), 产率 76.4%, 白色固体, 熔点 27.5~29.0°C; IR, u/cm^{-1} : 2960.46, 2922.73, 2853.20 (CH_3, CH_2); 1755.43 ($\text{C}=\text{O}$); 1221.48, 1081.33(糖环肩峰); 901.0; ^1H NMR, δ : 1.58 (s, 24H, 8 CH_3), 1.60 (brs, 5H, CH_3+CH_2), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.91~2.15 (m, 44H, 16 $\text{CH}_2+4\text{COCH}_3$), 2.32~2.61 (m, 4H, 2 CH_2), 4.02~4.14 (m, 3H, $\text{C}_5\text{-H}+\text{C}_6\text{-H}$), 4.59 (d, 2H,

CH_2 , $J=7.08\text{Hz}$), 5.04~5.15(m, 9H, $9\text{C}=\text{CH}$), 5.40(d, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$, $J=3.42\text{Hz}$), 5.30(d, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$, $J=5.61\text{Hz}$), 5.32(d, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, $J=8.30\text{Hz}$), 5.69(d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$, $J=8.30\text{Hz}$); ESI-MS: 1097.8; $(\text{M}+\text{Na})^+$; 元素分析 $\text{C}_{64}\text{H}_{98}\text{O}_{13}$, 实测值(计算值)/%: C 71.43 (71.48), H 9.01 (9.18)。

己二酸茄呢醇乙酰半乳糖酯(4b), 产率 56.3%, 白色固体, 熔点 $27.5\sim 29.5^\circ\text{C}$; IR, u/cm^{-1} : 2960.46, 2922.55, 2853.14 (CH_3 , CH_2); 1748.56($\text{C}=\text{O}$); 1220.74, 1079.82 (糖环肩峰); 913.3; ^1H NMR, δ : 1.55 (s, 24H, 8CH_3), 1.58~1.63 (m, 4H, 2CH_2), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.94~2.20 (m, 44H, $16\text{CH}_2+4\text{COCH}_3$), 2.29 (t, 2H, CH_2 , $J=6.83\text{Hz}$), 2.36~2.39 (m, 2H, CH_2), 4.00~4.20 (m, 3H, $\text{C}_5\text{-H}+\text{C}_6\text{-H}$), 4.56 (d, 2H, CH_2 , $J=7.38\text{Hz}$), 5.00~5.15 (m, 9H, $9\text{C}=\text{CH}$), 5.30(d, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$, $J=8.30\text{Hz}$), 5.31(d, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$, $J=8.30\text{Hz}$), 5.40 (t, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$, $J=1.70\text{Hz}$), 5.68 (d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$, $J=8.30\text{Hz}$); ESI-MS: 1111.7 $(\text{M}+\text{Na})^+$; 元素分析 $\text{C}_{65}\text{H}_{100}\text{O}_{13}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 实测值(计算值)/%: C 70.79 (70.49), H 9.82 (9.28)。

马来酸茄呢醇乙酰半乳糖酯(4c), 产率 75.9%, 白色固体(室温下融化), IR, u/cm^{-1} : 2921.56 (CH_3 , CH_2); 1750.99($\text{C}=\text{O}$); 1219.89, 1079.79 (糖环肩峰); 912.0; ^1H NMR, δ : 1.45~1.85(m, 30H, 10CH_3), 1.90~2.30(m, 44H, $16\text{CH}_2+4\times\text{COCH}_3$), 4.00~4.20(m, 3H, $\text{C}_5\text{-H}+\text{C}_6\text{-H}$), 4.65~4.75(m, 2H, CH_2), 5.00~5.15(m, 9H, $9\text{C}=\text{CH}$), 5.30~5.45(m, 3H, $\text{C}_2\text{-H}+\text{C}_3\text{-H}+\text{C}_4\text{-H}$), 5.83(d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$, $J=8.25\text{Hz}$), 6.20~6.35(m, 2H, $2\text{CH}=\text{CH}$); ESI-MS: 1081.6 $(\text{M}+\text{Na})^+$; 元素分析 $\text{C}_{63}\text{H}_{94}\text{O}_{13}$, 实测值(计算值)/%: C 71.30 (71.42), H 9.52 (8.94)。

2-苯甲酰氨-L-谷氨酸茄呢醇乙酰半乳糖酯(4d), 产率 72.5%, 白色固体(室温下融化), IR, u/cm^{-1} : 2965.28, 2921.64, 2853 (CH_3 , CH_2); 1751.65 ($\text{C}=\text{O}$); 1602.97, 1580.59, 1526.85, 1488.56 (Ph); 1221.10, 1079.20 (糖环肩峰); 904.3; ^1H NMR, δ : 1.20~1.80 (m, 32H, $10\text{CH}_3+\text{CH}_2$), 1.85~2.65 (m, 46H, $16\text{CH}_2+4\text{COCH}_3+\text{CH}_2$), 4.00~4.15 (m, 3H, $\text{C}_5\text{-H}+\text{C}_6\text{-H}$), 4.50~4.90 (m, 3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 5.00~5.75 (m, 13H, $9\text{C}=\text{CH}+\text{C}_1\text{-H}+\text{C}_2\text{-H}+\text{C}_3\text{-H}+\text{C}_4\text{-H}$), 6.80~7.85 (m, 6H, $\text{Ph-H}+\text{NH}$); ESI-MS: 1217.51 $(\text{M}+\text{Na})^+$; 元素分析 $\text{C}_{71}\text{H}_{103}\text{O}_{14}\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 实测值(计算值)/%: C 70.30(70.21), H 8.61(8.71), N 1.27 (1.15)。

邻苯二甲酸茄呢醇乙酰半乳糖酯(4e), 产率 84.5%, 白色固体(室温下融化), IR, u/cm^{-1} : 2965.58, 2920.03, 2852.67 (CH_3 , CH_2); 1755.16 ($\text{C}=\text{O}$); 1598.81, 1580.68 (Ph); 1232.08, 1062.15(糖环肩峰); 911.2; ^1H NMR, δ : 1.57(s, 24H, 8CH_3), 1.66(s, 3H, CH_3), 1.74(s, 3H, CH_3), 1.85~2.80(m, 44H, $16\text{CH}_2+4\text{COCH}_3$), 4.00~4.25(m, 3H, $\text{C}_5\text{-H}+\text{C}_6\text{-H}$), 4.75~4.85(m, 2H, CH_2), 5.00~5.50(m, 12H, $9\text{C}=\text{CH}+\text{C}_2\text{-H}+\text{C}_4\text{-H}+\text{C}_3\text{-H}$), 5.93(d, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$, $J=8.30\text{Hz}$), 7.45~7.85(m, 4H, Ph-H); ESI-MS: 1131.7 $(\text{M}+\text{Na})^+$; 元素分析 $\text{C}_{67}\text{H}_{96}\text{O}_{13}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 实测值(计算值)/%: C 71.85 (71.37), H 8.94 (8.76)。

双环[2,2,1]庚-5-烯-2,3-二甲酸茄呢醇乙酰半乳糖酯(4f), 产率 63.0%, 白色固体(室温下融化), IR, u/cm^{-1} : 2960.46, 2922.25, 2847.80 (CH_3 , CH_2); 1755.07 ($\text{C}=\text{O}$); 1222.09, 1073.97 (糖环肩峰); 911.50; ^1H NMR, δ : 1.20~1.35 (m, 2H, bridge CH_2), 1.57(s, 24H, 8CH_3), 1.67(s, 6H, 2CH_3), 1.94~2.20(m, 44H, $16\text{CH}_2+4\text{COCH}_3$), 3.10~3.35(m, 4H, bridgehead CH), 3.95~4.18(m, 3H, $\text{C}_5\text{-H}+\text{C}_6\text{-H}$), 4.35~4.65(2m, 2H, CH_2), 5.00~5.45(m, 12H, $9\times\text{C}=\text{CH}+\text{C}_2\text{-H}+\text{C}_3\text{-H}+\text{C}_4\text{-H}$), 5.60~5.70(m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.00~6.35(m, 2H, bridge $\text{CH}=\text{CH}$); ESI-MS: 1147.7 $(\text{M}+\text{Na})^+$; 元素分析 $\text{C}_{68}\text{H}_{100}\text{O}_{13}$, 实测值(计算值)/%: C 72.32 (72.57), H 9.18(8.95)。

2 结果与讨论

2.1 糖酯结构的确认

糖酯 **4a**~**4f** 的结构通过有关的谱学数据以及与类似化合物的对比而确定^[10]。在合成的糖酯的 IR 中, 2920cm⁻¹ 左右有茄呢基上 CH₃ 和 CH₂ 强峰, 1220、1080cm⁻¹ 左右有两个强而宽的糖环双肩峰, 1750cm⁻¹ 附近有强的多个酯羰基吸收峰。¹H NMR 数据显示在 **d** 1.50~2.30 之间和 **d** 5.00~6.00 之间有茄呢基的特征峰。由于糖上四个 OCCH₃ 的化学位移与茄呢基上 CH₂ 的位移均在 1.90~2.20, 使得此处峰面积迅速增大, 此处明显变化有助于推断产物是否为乙酰糖与茄呢醇单酯的连接物。

由化合物 **4** 的 IR 和 ¹H NMR 可见, 红外光谱显示在 900~910cm⁻¹ 出现了一个弱强到中等强度的吸收峰。这是吡喃糖的 **b** 的异构体 G-H 面内剪式振动吸收峰; 结合核磁数据可以看出, C₁-H 的化学位移 **d** 值为 5.60~5.90, 偶合常数为 8.20~8.40Hz, 从而确证糖酯是 **b** 构型^[4,5,11~13]。

2.2 生理活性的测试

由中国医学科学院国家药物研究所国家药物筛选中心对化合物 **4d** 进行了初步体外生理活性测试: 对于 KB(人口腔上皮癌细胞), Bel-7402(人肝癌细胞), HCT-8(人结肠癌细胞), 5-HT(重摄取抗抑郁)等四种生物模型, 化合物 **4d** 的测试浓度为 5μg/mL; 对于乙酰胆碱酯酶生物模型, 化合物 **4d** 的测试浓度为 20mg/mL, 在 37°C 下体外培养 5d, 结果发现该化合物对 KB 生物模型无活性, 对 Bel-7402 的抑制率 8.51%、对 HCT-8 的抑制率 21.98%、对 5-HT 重摄取的抑制率 23.52%、对乙酰胆碱酯酶的抑制率 21.6%。这表明该类化合物的活性不够理想, 其结构设计有待进一步改进, 以期获得较好的生理作用。

参考文献

- [1] 陈炳志, 赵 瑾, 王超杰 等. 化学研究, 1999, 10(1): 29~33.
- [2] 彭靖里, 马敏象, 吴绍情 等. 中国资源综合利用, 2001, 8: 18~20.
- [3] 李敏军, 赵辉鹏, 杨 光 等. 分析测试学报, 2001, 20(6): 15~17.
- [4] 龚国瑞, 薛良驹. 新疆大学学报(自然科学版), 1995, 12(1): 66~69.
- [5] 赵生敏, 潘鑫复, 李洪启 等. 合成化学, 2000, 8(3): 245~247.
- [6] 宋金勇, 王超杰, 赵 瑾 等. 应用化学, 2002, 19(6): 600~602.
- [7] 赵 瑾, 宋金勇, 王超杰 等. 应用化学, 2003, 20(1): 95~97.
- [8] M B Nartous, F Korosy. Nature, 1950, 165:369.
- [9] 韩长日, 宋小平. 药物制造技术. 北京: 科学技术文献出版社, 1999: 37~39.
- [10] 王超杰, 宋金勇, 赵 瑾 等. 应用化学, 2003, 20(8): 754~759.
- [11] 赵生敏, 潘鑫复, 张成功 等. 有机化学, 1998, 18(4): 324~327.
- [12] 陈 洪, 戴志群, 曲凡歧 等. 高等化学学报, 1999, 20(11): 1725~1728.
- [13] 余诚方, 蔡孟深, 黄丽茹 等. 化学通报, 1991, (3): 35~38.