

文章编号: 1671-683X(2002)03-0010-03

对羟基苯甲酸-4- β -D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖甙-1-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖酯的合成研究

李 雯¹, 刘宏民², 肖志昂³

(1. 郑州大学化工学院, 河南 郑州 450002; 2. 郑州大学化学系, 河南 郑州 450052; 3. 郑州化工厂, 河南 郑州 450048)

摘 要: 端粒酶被认为是恶性肿瘤诊断和治疗的新靶标, 对端粒酶有强抑制活性的对羟基苯甲酸-4- β -D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖甙-1-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖酯的合成进行了研究. 通过采用丙酮法和相转移催化进行比较, 可知相转移催化法收率更高, 以葡萄糖计总收率可达到 21%. 所得的产物结构经元素分析、红外光谱、核磁共振谱所证实.

关键词: 端粒酶抑制活性; 对羟基苯甲酸-4- β -D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖甙-1-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖酯; 合成

中图分类号: O 621.3 文献标识码: A

端粒酶在恶性肿瘤中表达率占 80% ~ 90%, 而在正常细胞中不表达, 这表明端粒酶在维持肿瘤细胞的增殖中起着重要作用, 抑制端粒酶的活性有可能抑制肿瘤的生长, 因而端粒酶被认为是恶性肿瘤诊断和治疗的新靶标^[1,2]. 我们在实验室合成了一系列糖甙类化合物, 通过筛选得到了多个有端粒酶抑制活性的化合物, 其中对羟基苯甲酸所形成的二乙酰葡萄糖甙即对羟基苯甲酸-4- β -D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖甙-1-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖酯活性最高. 端粒酶抑制活性筛选模型的建立与活性筛选由军事医学科学院

郑晓飞等承担, 其结果见文献[3]. 我们在此仅报道对羟基苯甲酸-4- β -D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖甙-1-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖酯的合成工作.

1 合成方法及产物结构

1.1 合成路线

葡萄糖经乙酰化、溴代得到溴代四乙酰葡萄糖化合物 2, 2 与对羟基苯甲酸成甙得到对羟基苯甲酸-4- β -D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖甙-1-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖酯即化合物 3. 合成路线如图 1 所示.

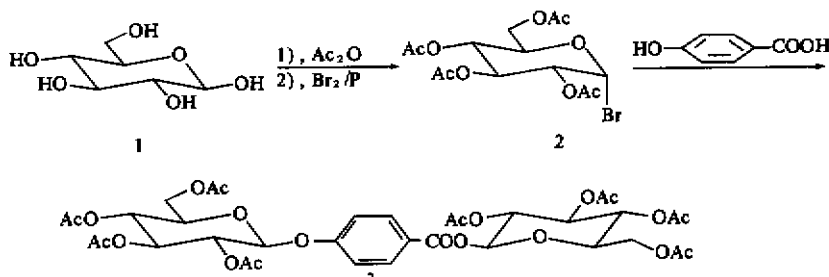


图 1 合成路线

Fig. 1 The rate of synthesis

1.2 方法的选择

如果用对羟基苯甲酸与化合物 2 反应可得化合物 3, 在氢氧化钠-丙酮体系中, 化合物 2 的丙

酮溶液与对羟基苯甲酸的氢氧化钠溶液以 1:1:1 的物质的量混合, 搅拌过夜, 收率仅为 8%; 如果改以相转移催化法, 通过改变反应物的物质的量、

收稿日期: 2002-05-10; 修订日期: 2002-06-12

基金项目: 1998 年度河南省杰出青年基金资助项目

作者简介: 李雯(1970-), 女, 河南省浚县人, 郑州大学讲师, 中国药科大学在读博士研究生, 主要从事药物合成方面的研究.

以碳酸钾取代氢氧化钠、溶剂等,经反复实验,最佳反应条件为:以溴化四丁基铵为相转移催化剂,将化合物 2 的氯仿溶液、对羟基苯甲酸的碳酸钾溶液以 1:1.1 的物质的量之比滴入反应瓶中,反应 4.5 h 后,经处理,收率可提高为 24.6%。该方法操作简单,反应时间较短,收率较高。

1.3 结构的确定

1.3.1 红外光谱的解析

化合物 3 的 IR 谱图如图 2 所示。1752 cm⁻¹ 为羰基吸收峰;1609 cm⁻¹,1510 cm⁻¹,851cm⁻¹ 为苯环的特征吸收峰(苯环的 1500 cm⁻¹ 谱带对于取代基的电负性变化敏感,连有吸电子基使频率移至 1510 cm⁻¹);1370 cm⁻¹ 为—COO—的特征吸收峰;1229 cm⁻¹ 为 Ar-O 中碳氧键的伸缩振动;1173 cm⁻¹,1063 cm⁻¹,1039 cm⁻¹ 为—C—O—C 的特征吸收。化合物 3 的结构中含有烷基芳基醚键、

环醚和多基醚键,图谱的解析可参考文献 [4]。

1.3.2 核磁共振谱的解析

化合物 3 的 NMR 谱图如图 3 所示。葡萄糖吡喃环的 C₁ 氢是一个二重峰,耦合常数为 J = 8 Hz,可确定化合物 3 中酚甙为 β-构型,其他位置的确定见实验部分。

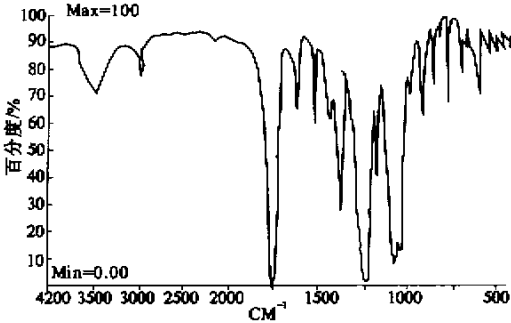


图 2 化合物 3 的红外光谱
Fig.2 The IR of compound 3

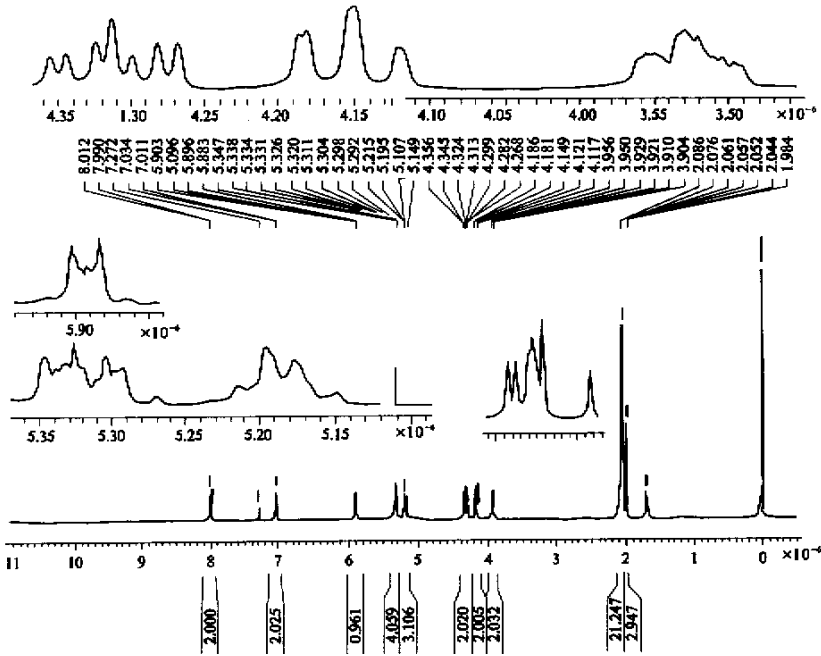


图 3 化合物 3 的核磁共振谱
Fig.3 The NMR of compound 3

1.3.3 元素分析的解析

元素分析的结果为碳元素误差 0.15 %,氢元素误差为 0.19 %,误差在要求范围以内。

2 实验

2.1 测试仪器

四川大学科仪厂 WC-1 型显微熔点测定仪, PE 公司 PE-1710 型红外吸收光谱仪, KBr 压片, 瑞典 BRUKER 公司 DPX-400 型核磁共振波谱

仪, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标。

2.2 实验操作

2.2.1 2,3,4,6-四乙酰溴代-α-D-吡喃葡萄糖(2)

在 500 mL 四口瓶中加入 200 mL 乙酸酐, 搅拌下加入 1.2 mL 高氯酸, 然后缓缓加入 55 g 葡萄糖, 维持温度 30 ~ 40 °C, 搅拌 1.5 h, 冰水浴冷至 5 °C 左右, 加入 15 g 红磷, 缓缓滴入溴水 90 g (28.8 mL), 维持温度在 10 ~ 20 °C 之间, 再慢慢滴入 18 mL 冰水, 继续反应 3 h. 反应完毕, 在反应体

系中加入氯仿 150 mL, 倒入 400 mL 冰水中, 过滤除去红磷后分液, 水层用氯仿抽提(30 mL × 2), 合并有机相, 用水洗两次, 再用 5% ~ 10% 的碳酸氢钠溶液洗至中性, 无水硫酸钠干燥后, 减压蒸去氯仿, 用乙醚重结晶, 得白色固体 105 g, 熔点 86 ~ 88 °C, 收率 85.2%.

2.2.2 对羟基苯甲酸-4-β-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖甙-1-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖酯(3)

三口烧瓶装上冷凝管, 恒压漏斗, 加入 3.9 g 溴化四丁基铵、氯仿和水各 10 mL, 加热至 40 °C 使溴化四丁基铵溶解, 另将 15 g 化合物 3 溶于 60 mL CHCl₃ 中, 将 2.3 g 对羟基苯甲酸溶于含 20 g 碳酸钾的 65 mL 水溶液中. 在剧烈搅拌下将上述两种溶液同时滴入反应瓶中, 反应控制在 50 °C, 加完后继续搅拌 3 h, 冷却, 分出有机相水洗, 水层用 CH₂Cl₂ 提取, 合并有机相, 以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干, 用无水乙醇稍加热使其溶解, 放置冰箱过夜, 干燥后得产品 1.9 g, 收率 24.6%, 熔点 206 ~ 208 °C.

(1) IR(KBr): 1752, 1609, 1510, 1370, 1229, 1173, 1063, 1039, 851 cm⁻¹.

(2) ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.0(d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH); 7.15(d, J = 9.2 Hz, 2H, ArH); 5.89(d, J = 8.0 Hz, 1H, H-1'); 5.35 ~ 5.29(m, 4H, H-1'', H-3', H-2', H-3''); 5.22 ~ 5.15(m, 3H, H-4', H-4'', H-2''); 4.31(m, 2H, H-6', H-6''); 3.93(m, 2H, H-5', H-5''); 2.06(m, 24H, COCH₃).

(3) 元素分析(计算值): w(O) = 52.63%; w(H) = 5.30%; 实测值: w(C) = 52.71%; w(H) = 5.29%.

3 结束语

采用相转移催化的方法合成对羟基苯甲酸-4-β-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖甙-1-D-2',3',4',6'-四乙酰葡萄糖酯, 以葡萄糖计总收率可达到 21%. 该方法较丙酮法收率明显提高, 操作简单, 反应时间较短. 所得的产物结构经元素分析、红外光谱、核磁共振谱所证实. 该合成方法具有理论研究的意义, 也具有实际应用的价值.

参考文献:

- [1] KIM N W, PLATYACK M A, PRAWAC K R, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer[J]. Science, 1994, 266(5139): 2011 - 2015.
- [2] SHAY J W, WRIGHT W E. telomerase activity in human cancer[J]. Curr Opin Oncol, 1996, 8(1): 66 - 71.
- [3] 郑晓飞, 王升奇, 孙志贤. 以端粒酶为靶标抗癌药物筛选模型建立及端粒酶抑制剂筛选[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2002, 18(1): 125 - 128.
- [4] 孟令芝, 何永炳. 有机波谱分析[M]. 武汉: 武汉大学出版社, 1997. 33 - 34.

Study on Synthesis of p-hydroxy Benzoic Acid-4-β-D-2',3',4',6'-acetyl Glucoside-1-D-2',3',4',6'-acetyl Glucoester

LI Wen¹, LIU Hong-min², XIAO Zhi-ang³

(1. College of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China; 2. Chemistry Department, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 3. Zhengzhou Chemical Plant, Zhengzhou 450048, China)

Abstract: Telomerase has been found in immortalized but not in most somatic adult human tissues, and thus emerges as a novel target for cancer diagnosis and chemotherapy. This paper studies the synthesis of p-hydroxy benzoic acid-4-β-D-2',3',4',6'-acetyl glucoside-1-D-2',3',4',6'-acetyl glucoester which has great telomerase inhibiting activity. It compares the acetone method and the phase-transfer method and draws a conclusion that the latter method has better yield. The total yield obtained reaches 21% from glucose. Structure of p-hydroxy benzoic acid-4-β-D-2',3',4',6'-acetyl glucoside-1-D-2',3',4',6'-acetyl glucoester are identified by elemental analysis, IR and NMR. The phase-transfer method has both theoretical and practical value.

Key words: telomerase inhibiting activity; p-hydroxy benzoic acid-4-β-D-2',3',4',6'-acetyl glucoside-1-D-2',3',4',6'-acetyl glucoester; synthesis

万方数据