

· 研究简报 ·

4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸糖酯的合成

赵 瑾 宋金勇 王超杰*

(河南大学特种功能材料省级重点实验室 开封 475001)

摘要 在氢氧化钠和四丁基溴化铵存在下,将化合物 4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸(3)分别与 *O*-乙酰基溴代葡萄糖、*O*-乙酰基溴代半乳糖、*O*-乙酰基溴代乳糖和 *O*-乙酰基溴代麦芽糖反应制得对应的糖酯 4a~4d,由元素分析,IR, ¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS 确证了四个新化合物的结构,并做了几种抗癌生理活性测试。

关键词 茄呢醇 4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸 糖酯 合成

Synthesis of 4-*N*-Solanesylamino-benzoic Acid Glycosyl Esters

ZHAO, Jin SONG, Jin-Yong WANG, Chao-Jie*

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

Abstract Four glycosyl esters were synthesized by the reaction of 4-*N*-solanesylamino-benzoic acid (3) with *O*-acetylglucopyranosyl bromide, *O*-acetylgalacopyranosyl bromide, *O*-acetylactosyl bromide and *O*-acetyl-maltobiosyl bromide in the presence of Bu₄NBr, respectively. Their structures were confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS and elemental analysis. The results of anticancer were not satisfactory.

Keywords solanesol, 4-*N*-solanesylamino-benzoic acid, glycosyl ester, synthesis

茄呢醇(1)(9-聚异戊烯醇, solanesol)是从烟叶中提取的一种全 *E* 式多聚异戊二烯醇,主要用于合成治疗心血管病及抗衰老药物辅酶 Q₁₀。近年国际上以茄呢醇为原料的新药研制工作比较活跃,已发现茄呢基胺类衍生物具有抗癌、保肝等多种生理活性^[1]。对氨基苯甲酸是重要的营养物和药物,有多种用途^[2]。

近年,细胞生物学和生物化学的发展,揭示了许多重要的生物活性物质含有糖成分。糖结合蛋白质、脂质及磷酸脂等成为一类“糖复合物”,其作为信息分子对细胞的识别、增生、分异以及维持生物体免疫系统、生殖系统和新陈代谢方面都具有重要作用,同时有些寡糖和多糖具有增强免疫力、抗辐射、抗肿瘤活性,可作为药物应用。于是糖类遂成为继蛋白质和核酸之后的又一类生物大分子^[3]。迄今尚未见到有关茄呢基胺类糖复合物的合成及生理测试研究,因此,我们通过下述路线合成了一类茄呢基胺类糖酯化合物,这几个化合物均是新化合物,将用于保肝、抗肿瘤等生理活性的研究(Scheme 1)。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

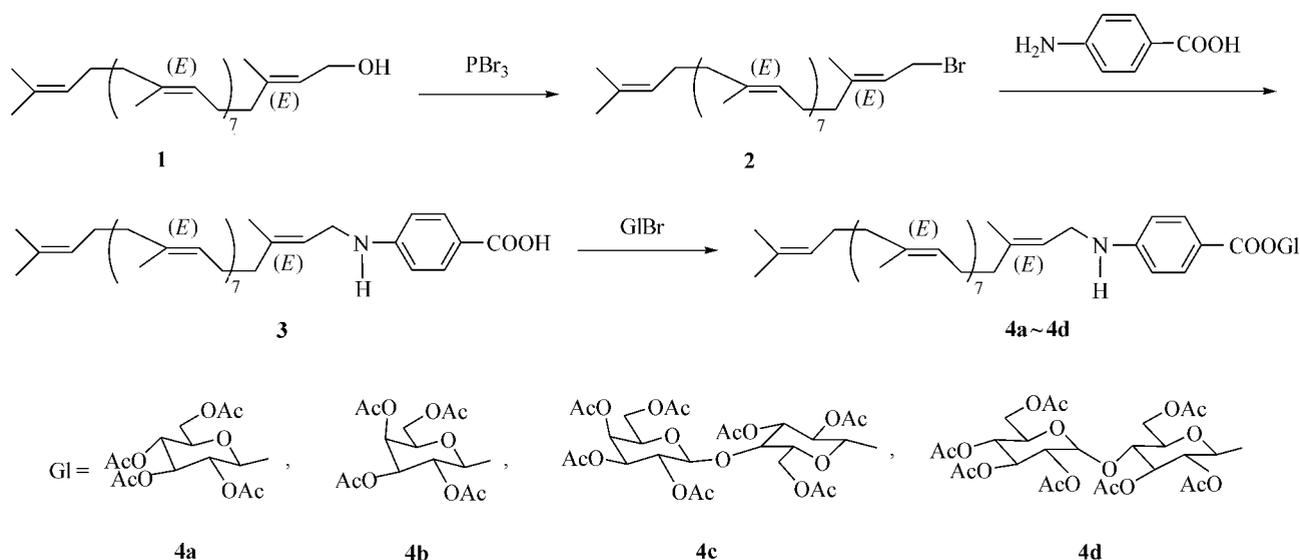
WC-1 型显微熔点仪,温度计未校正;Bruker AV-300 和 Bruker AV-500 型核磁共振仪,TMS 做内标,CDCl₃ 作溶剂;Anatar-360 型傅立叶红外光谱仪,NaCl 涂片;PE-2400II 型元素分析仪;Esquire 3000 型 LC-MS 质谱仪。

茄呢醇(本实验室从烟叶中提取,纯度 90%);硅胶(200~300 目),上海五四化学试剂有限公司。茄呢基溴(2)参见文献[1]合成,溴代乙酰葡萄糖参见文献[4]合成,m.p. 79.0~81.0 °C,溴代乙酰半乳糖参见文献[4]合成,淡黄色糖浆状液体,溴代乙酰乳糖参见文献[5]合成,m.p. 130.0~134.0 °C,溴代乙酰麦芽糖仿照文献[5]溴代乙酰乳糖方法合成,m.p. 150.0~152.0 °C;其它试剂都为市售分析纯试剂,未作进一步处理。

* E-mail: wcjsxq@henu.edu.cn

Received September 23, 2002; revised November 29, 2002; accepted January 17, 2003.

河南省科委攻关项目(Nos. 0124090409, 0124090421)及河南大学重点学科资助项目。



1.2 合成部分

1.2.1 4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸(3)的合成

取 5.0 g 茄呢基溴(2)溶于 30 mL 无水乙醇中,加入 5.0 g 对氨基苯甲酸,加热回流 8 h,蒸去乙醇,残留物加入 10 mL 饱和 NaHCO_3 溶液,乙酸乙酯提取,有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,蒸去溶剂后得粗产品 4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸(3)。经柱层析后,甲醇重结晶得 5.0 g 产品,产率 92.6%,白色固体, m.p. 44.0~46.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52~1.78 (3s, 30H, 10 \times CH_3), 1.92~2.18 (m, 33H, 16 \times CH_2 + 1 \times NH), 3.77 (d, J = 6.68 Hz, 2H, CH_2N), 5.11 (t, J = 5.95 Hz, 8H, 8 \times C=CH), 5.33 (t, J = 6.60 Hz, 1H, 1 \times C=CH), 6.59 (d, J = 8.10 Hz, 2H, 2 \times PhH), 7.93 (d, J = 8.60 Hz, 2H, 2 \times PhH); IR (NaCl) ν : 3404 (NH), 2965, 2923, 2853 (CH_3 , CH_2), 1674 (C=O), 1603, 1576, 1527, 1445 (Ph) cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z : 750.4 (M^+).

1.2.2 4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸糖酯(4a~4d)的合成

取 0.5 g 4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸(3), 0.5 g 溴代乙酰糖, 1.5 mL 5% 的 NaOH 水溶液, 0.4 g 四丁基溴化铵于 50 mL 圆底烧瓶中,再加入 30 mL $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 50~60 °C 反应 5 h, 然后水洗, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 萃取, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压下蒸去溶剂后得粘状物, 用 20 mL \times 2 石油醚提取, 最后蒸去石油醚, 经柱层析、无水甲醇重结晶得纯品 4a~4d。

4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸乙酰葡萄糖酯(4a): 产率 71.4%, 白色固体, m.p. 47.0~49.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60~1.72 (3s, 30H, 10 \times CH_3), 1.92~2.20 (m, 45H, 16 \times CH_2 + 4 \times COCH_3 + NH), 3.72 (d, J = 6.84 Hz, 2H, CH_2N), 3.89~3.91 (m, 1H, H-5), 4.10, 4.30 (m, 2H, H-6a, b), 5.05~5.35 (m, 12H, 9C=CH + H-2 + H-3 + H-4), 5.86 (d, J = 7.82 Hz, 1H, H-1), 6.50 (d, J = 8.31 Hz, 2H, PhH), 7.82 (d, J = 8.70 Hz, 2H, PhH); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 15.54, 16.00, 17.20, 20.10, 20.20, 25.21, 25.79 (CH_3), 26.21, 26.27,

39.06, 39.24, 40.75 (CH_2), 60.95 (C-6), 67.36 (C-4), 69.36 (C-2), 72.11 (C-3), 72.28 (C-5), 91.81 (C-1), 111.05, 118.70, 130.87, 152.20 (Ph), 115.20, 123.75, 124.50, 131.77, 134.45, 134.57, 135.04, 139.96 (C=C), 163.97, 168.96, 169.60, 170.16 (C=O); IR (NaCl) ν : 3397 (NH), 2965, 2920, 2853 (CH_3 , CH_2), 1755 (C=O), 1668 (C=C), 1606, 1526 (Ph), 1229, 1067 (shoulder peak of sugar ring), 906 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z : 1103.5 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{97}\text{NO}_{11}$: C 73.37, H 9.05, N 1.30; found C 73.00, H 8.44, N 1.44.

4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸乙酰半乳糖酯(4b): 产率 58.8%, 白色固体, m.p. 45.0~47.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58~1.74 (3s, 30H, 10 \times CH_3), 1.93~2.18 (m, 45H, 16 \times CH_2 + 4 \times COCH_3 + NH), 3.74 (d, J = 6.73 Hz, 2H, CH_2N), 4.12~4.20 (m, 3H, H-6a, b + H-5), 5.08~5.58 (m, 12H, 9C=CH + H-2 + H-3 + H-4), 5.86 (d, J = 8.38 Hz, 1H, H-1), 6.53 (d, J = 8.93 Hz, 2H, PhH), 7.85 (d, J = 8.79 Hz, 2H, PhH); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 16.00, 16.47, 20.67, 25.69 (CH_3), 26.36, 26.67, 39.71, 41.12 (CH_2), 61.01 (C-6), 66.92 (C-4), 67.79 (C-2), 70.83 (C-3), 71.56 (C-5), 92.30 (C-1), 111.51, 120.00, 131.25, 152.74 (Ph), 115.82, 123.59, 124.22, 124.37, 132.36, 134.93, 135.52, 140.42 (C=C), 164.60, 169.59, 170.04, 170.38 (C=O); IR (NaCl) ν : 3397 (NH), 2965, 2920, 2853 (CH_3 , CH_2), 1755 (C=O), 1667 (C=C), 1605, 1527 (Ph), 1224, 1070 (shoulder peak of sugar ring), 910 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z : 1103.2 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{97}\text{NO}_{11}$: C 73.37, H 9.05, N 1.30; found C 73.03, H 8.69, N 1.55.

4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸乙酰乳糖酯(4c): 产率 72.2%, 白色固体, m.p. 52.0~54.0 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60~1.75 (3s, 30H, 10 \times CH_3), 1.90~2.17 (m, 54H, 16 \times CH_2 + 7 \times COCH_3 + NH), 3.76 (d, J = 6.59 Hz, 2H, CH_2N), 3.89~

4.02 (m, 3H, H-4 + H-5 + H-5'), 4.09 ~ 4.17, 4.48 (m, 4H, H-6a, b, H-6a', b'), 4.50 (s, 1H, H-1'), 4.97 ~ 5.37 (m, 14H, 9 × C=CH + H-2 + H-2' + H-3 + h-3' + H-4'), 5.86 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H, H-1), 6.50 ~ 6.65 (brs, 2H, PhH), 7.84 (d, $J = 8.67$ Hz, 2H, PhH); ^{13}C NMR δ : 15.53, 15.99, 17.19, 20.13, 25.21, 25.88 (CH₃), 26.20, 26.26, 39.02, 39.24, 40.75 (CH₂), 60.40 (C-6), 61.41 (C-6'), 66.13 (C-4'), 68.50 (C-2'), 70.05 (C-3'), 70.24 (C-2), 70.52 (C-3, 5), 72.07 (C-5'), 72.85 (C-4), 91.18 (C-1), 100.49 (C-1'), 111.05, 119.51, 130.46, 152.20 (Ph), 115.50, 123.12, 123.61, 123.76, 123.90, 134.45, 134.57, 135.04, 139.96 (C=C), 163.97, 168.55, 169.14, 169.23, 169.59, 169.69, 169.90 (C=O); IR (NaCl) ν : 3396 (NH), 2965, 2919, 2853 (CH₃, CH₂), 1754 (C=O), 1668 (C=C), 1606, 1528 (Ph), 1232, 1070 (shoulder peak of sugar ring), 902 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 1391.8 (M + Na)⁺. Anal. calcd for C₇₈H₁₁₃NO₁₉: C 68.45, H 8.32, N 1.02; found C 68.38, H 8.48, N 1.23.

4-*N*-茄呢基氨基苯甲酸乙酰麦芽糖酯(4d): 产率 83.3%, 白色固体, m.p. 66.0 ~ 68.0 °C; ^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.54 ~ 1.74 (3s, 30H, 10 × CH₃), 1.92 ~ 2.18 (m, 54H, 16 × CH₂ + 7 × COCH₃ + NH), 3.74 (d, $J = 6.59$ Hz, 2H, CH₂N), 3.89 ~ 4.02 (m, 2H, H-5 + H-5'), 4.00 ~ 4.28 (m, 4H, H-6a, b, H-6a', b'), 4.43 ~ 4.47 (m, 1H, H-4'), 4.85 ~ 4.89 (m, 1H, H-1'), 5.02 ~ 5.45 (m, 14H, 9 × C=CH + H-2 + H-2' + H-3 + H-3' + H-4), 5.94 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H, H-1), 6.52 (d, $J = 8.93$ Hz, 2H, PhH), 7.82 (d, $J = 8.93$ Hz, 2H, PhH); ^{13}C NMR δ : 16.01, 16.47, 17.68, 20.59, 25.69 (CH₃), 26.36, 26.68, 39.71, 40.21 (CH₂), 60.42 (C-6), 62.70 (C-6'), 67.93 (C-5), 68.53 (C-4'), 69.31 (C-5'), 70.01 (C-2), 70.96 (C-2'), 72.57 (C-3), 72.81 (C-3'), 75.23 (C-4), 91.35 (C-1), 95.66 (C-1'), 111.51, 120.00, 131.25, 152.72 (Ph), 115.91, 123.60, 124.23, 124.38, 132.52, 134.94, 135.53, 140.46 (C=C), 164.43, 169.49, 169.74, 170.03, 170.54 (C=O); IR (NaCl) ν : 3396 (NH), 2965, 2920, 2848 (CH₃, CH₂), 1752 (C=O), 1668 (C=C), 1606, 1527 (Ph), 1232, 1040 (shoulder peak of sugar ring), 899 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z : 1391.1 (M + Na)⁺. Anal. calcd for C₇₈H₁₁₃NO₁₉: C 68.45, H 8.32, N 1.02; found C 68.81, H 8.15, N 1.03.

2 结果与讨论

2.1 糖酯结构的确认

在合成的糖酯化合物的 IR 中, 在 2921 cm⁻¹ 左右有茄呢基上 CH₃, CH₂ 强峰, 1220, 1030 cm⁻¹ 左右有两个宽而强的糖环双肩峰; 在 1750 cm⁻¹ 附近有强的多羰基吸收峰; 1606, 1527 cm⁻¹ 处有苯环骨架吸收峰. ^1H NMR 中有糖上氢的多组

峰, 在 δ 1.5 ~ 2.2 之间和 δ 5.0 ~ 6.0 有茄呢基的特征峰; 在 δ 6.50 和 7.80 处有苯环上氢的特征吸收峰, 由于苯环和氮原子上的孤对电子的共轭效应使得与之相邻的两个氢的化学位移移向高场 δ 6.50, 羰基的吸电子效应使得与之相邻的两个氢的化学位移移向低场 δ 7.80; 另外由于糖上 OCCH₃ 的化学位移与茄呢基上 CH₂ 的化学位移均在 δ 1.90 ~ 2.20, 使得此处峰面积迅速增大, 此处变化在确认糖酯上很有用, 因为这个变化在低场核磁 (60 MHz) 上也表现的很明显, 因此可以先用低场核磁确定反应产物是否是目标产物, 然后再用高场核磁作进一步的分析. ^{13}C NMR 均有糖上碳的对应峰, 由于 COO⁻ 的影响, 使得糖上碳的化学位移降低. 质谱均得到分子离子峰或者分子离子加钠峰^[3]. 元素分析均在误差范围之内. 以上可以确认糖酯的结构.

由 IR 和 ^1H NMR 证实糖酯是 β 构型, 因为在糖酯的 IR 谱中 900 ~ 910 cm⁻¹ 出现了一个弱强到中等强度的吸收峰, 这是吡喃糖的 β 异构体 G—H 面内剪式振动吸收峰; ^1H NMR 中 C¹—H 化学位移大于 5, 可以说明为 β 构型.

2.2 生理活性测试

生理活性测试由中国医学科学院药物研究所国家药物筛选中心完成, 结果表明对人肝癌细胞 (Bel-7402)、人口腔上皮癌细胞 (KB) 和人结肠癌细胞 (HCT-8) 没有明显的活性.

References

- Song, J.-Y.; Wang, C.-J.; Zhao, J.; Tang, Y.-L.; Huang, X.-Q.; Sun, X.-Q. *Chin. J. Appl. Chem.* **2002**, *19*, 600 (in Chinese). (宋金勇, 王超杰, 赵瑾, 唐艳丽, 黄晓琴, 孙心齐, 应用化学, **2002**, *19*, 600.)
- (a) Lin, X.-L.; Wu, J.-S.; Zhu, C.-F.; Ma, X.-Y. *J. Shangdong Normal Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2001**, *14*, 401 (in Chinese). (林秀丽, 吴俊森, 主沉浮, 马向阳, 山东师大学报, **2001**, *14*, 401.)
(b) Huang, W.-H.; Xue, L.-H.; Wang, G.-Q.; Li, R.-H. *J. Jilin Institute Chem. Tech.* **2001**, *18*, 1 (in Chinese). (黄文焕, 薛连海, 王广铨, 李嵘汉, 吉林化工学院学报, **2001**, *18*, 1.)
- Chen, Y.-Z.; Tu, Y.-P. *The Theory and Application of Organic Mass Spectrometry*, Science Press, Beijing **2001**, p. 223 (in Chinese). (陈耀祖, 涂亚平, 有机质谱原理及应用, 科学出版社, 北京, **2001**, p. 223.)
- Martos, M. B.; Korosy, F. *Nature* **1950**, *165*, 369.
- Chen, H.; Dai, Z.-Q.; Qu, F.-Q.; Huang, X.-L. *Chem. J. Chin. Univ.* **1999**, *20*, 1725 (in Chinese). (陈洪, 戴志群, 曲凡歧, 黄筱玲, 高等学校化学学报, **1999**, *20*, 1725.)