

• 研究论文 •

Aldisin 及其衍生物的合成和 α -葡萄糖苷酶抑制活性研究

曾向潮^{*a} 徐石海^a 李毅群^a 王渝芳^b

(^a 暨南大学化学系 广州 510632)

(^b 中山大学化学与化学工程学院 广州 510275)

摘要 以三氯氧磷为环化试剂, 回流状态下, *N*-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸经分子内酰化环化反应, 合成了吡咯[2,3-*c*]氮杂萘二酮稠环化合物 Aldisin 及其衍生物 1-Methylaldisin 和 3-Bromoaldisin, 通过 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, FABMS 和元素分析对其结构进行了表征. 以 X 射线衍射法研究了 3-Methylaldisin 的晶体结构. 测定了三个化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用.

关键词 Aldisin; 1-Methylaldisin; 环化反应; 晶体结构; α -葡萄糖苷酶

Syntheses and α -Glucosidase Inhibitions of Aldisin and Its Derivatives

ZENG, Xiang-Chao^{*a} XU, Shi-Hai^a LI, Yi-Qun^a WANG, Yu-Fang^b

(^a Department of Chemistry, Jinan University, Guangzhou 510632)

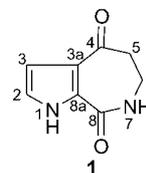
(^b School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275)

Abstract Aldisin (6,7-dihydropyrrolo[2,3-*c*]azepine-4,8(1*H*,5*H*)-dione) and its derivatives, 1-methylaldisin and 3-bromoaldisin, were synthesized by cyclization of 3-[(pyrrole-2-carbonyl)amino] propionic acids in phosphorus oxychloride under reflux. Their structures were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, FABMS, IR spectra and elemental analysis. The crystal structure of 1-methylaldisin was determined by single-crystal X-ray diffraction. And the α -glucosidase inhibitions of these compounds have also been studied.

Keywords aldisin; 1-methylaldisin; cyclization; crystal structure; α -glucosidase

研究表明, 从多种海绵中分离得到的含吡咯[2,3-*c*]氮杂萘二酮稠环结构的 Aldisin 类化合物^[1~5]具有多种生物活性^[5~8], 例如, Aldisin (1) (Scheme 1) 具有显著抗脂质过氧化作用^[8], 能有效地清除 $\cdot\text{O}_2$, $\cdot\text{OH}$ 及 $\cdot\text{DPPH}$ (二苦味酰基) 自由基, 是自由基的清除剂. 此外, 它还具有独特的强心作用, 有正性肌力作用, 对正常动物的离体心脏也不增加心率, 其在心血管系统药物中具有明显的优势. Aldisin 所具有的这些特性, 使其有望成为适用范围更广, 更有临床应用价值的治疗心血管药物.

为进一步研究 Aldisin 类化合物的生物活性, 我们合成了 Aldisin (1) 及其 1-甲基化和 3-溴代衍生物, 并研



Scheme 1

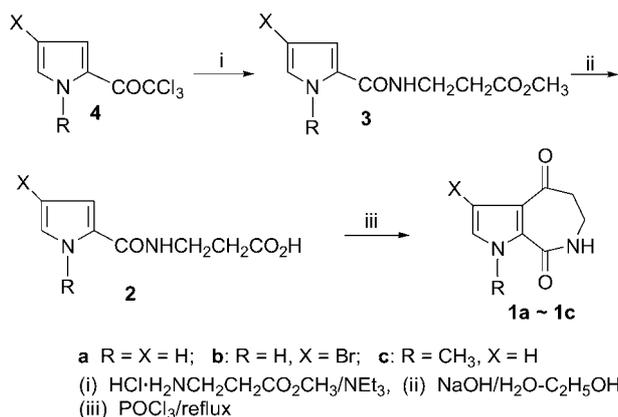
究了 1-甲基化产物 1-Methylaldisin 的晶体结构. 同时, 根据 Aldisin 类化合物的结构特点, 对所合成的 3 个化合物进行了对 α -葡萄糖苷酶抑制作用的研究.

标题化合物合成路线如 Scheme 2 所示. 2-三氯乙酰

* E-mail: xczen@sohu.com

Received July 1, 2004; revised January 10, 2005; accepted March 4, 2005.

国家 863 计划(No. 2004AA628030)和广东省科技计划(No. 2004B30101011)资助项目.



Scheme 2

基吡咯为原料, 室温下, 以三乙胺为缚酸剂, β -丙氨酸甲酯盐酸盐游离产生的 β -丙氨酸甲酯与 2-三氯乙酰基吡咯作用, 生成 *N*-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸甲酯, 再经水解生成 *N*-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸, 后者在三氯氧磷作用下脱水关环, 生成目标产物 Aldisin 及其衍生物 **1a~1c**. 以甲醇为溶剂培养 **1c** 的单晶, 经 X 射线衍射法研究其结构.

1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

XRS-1 数字熔点仪(上海物理光学仪器厂, 温度未经校正); Eqinox55 红外光谱仪(德国 Bruker 公司); Inova 500NB 或 300NB 核磁共振仪(美国 Varian 公司), TMS 为内标; Vario EL 元素分析仪(德国 Elementar 公司); VG ZAB-HS 质谱仪. 试剂均为市售分析纯或化学纯试剂, 实验中所用水为去离子水.

1.2 2-三氯乙酰基吡咯(4)的合成

2-三氯乙酰基吡咯(**4a**)和 *N*-甲基-2-三氯乙酰基吡咯(**4c**)按文献[9]方法合成.

4-溴-2-三氯乙酰基吡咯(**4b**): 在 500 mL 圆底烧瓶中加入 2-三氯乙酰基吡咯 30 mmol (6.38 g), 200 mL CCl₄ 和 5 mg 碘, 磁力搅拌下缓慢滴加 30 mmol Br₂ (1.53 mL) 的 60 mL CCl₄ 溶液, 1 h 滴完, 维持温度 25~30 °C 反应 0.5 h. 滴加 20% Na₂CO₃ 至 pH 7~8, 过滤除去不溶物, 分出有机层; 水相用 20 mL CCl₄ 萃取, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥; 减压蒸出 CCl₄, 粗产物经 C₂H₅OH:H₂O=5:1 (V:V) 作溶剂重结晶, 得浅灰色片状晶体 8.09 g, 收率 92.6%. m.p. 136~138 °C, 与文献值^[10]相符; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.50 (brs, 1H, PyNH), 7.35 (dd, *J*=1.5, 3.0 Hz, 1H, PyH), 7.15 (dd, *J*=1.5, 3.5 Hz, 1H, PyH); FABMS *m/z* (%): 290, 292 (M⁺, 13, 12), 172, 174 ([C₄H₃NBrCO]⁺, 13, 13).

1.3 *N*-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸甲酯(3)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 20 mmol β -丙氨酸甲酯盐酸盐^[9]、20 mmol 2-三氯乙酰基吡咯和 30 mL 乙腈, 搅拌下滴加 4 mL 三乙胺, 10 min 滴完, 室温下继续搅拌 16 h (TLC 跟踪反应). 停止反应, 减压蒸出乙腈, 剩余物中加入 40 mL 水, 使三乙胺盐酸盐及过量的三乙胺溶解, 收集不溶性有机物, 用水冲洗至中性, 得固体或粘稠状 *N*-(2-吡咯甲酰基)氨基酸甲酯. 水相用 3×15 mL 乙酸乙酯萃取, 无水 Na₂SO₄ 干燥过夜, 减压蒸出乙酸乙酯, 剩余物与上述甲酯合并. 粗产物经重结晶或经 200~300 目硅胶柱层析纯化. 各合成产品的处理和结构表征如下:

N-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸甲酯(**3a**): 粗产物用 95% 乙醇重结晶, 得棕色片状晶体 3.72 g, 收率 94.9%. m.p. 133~134 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 10.40 (brs, 1H, PyNH), 6.93~6.91 (m, 1H, PyH), 6.76 (brs, 1H, CONH), 6.62~6.60 (m, 1H, PyH), 6.21~6.20 (m, 1H, PyH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.71~3.67 (m, 2H, 3-CH₂), 2.64 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, 2-CH₂); FABMS *m/z* (%): 197 ([M+1]⁺, 100), 94 ([C₄H₄NCO]⁺, 50).

N-(4-溴-2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸甲酯(**3b**): 粗产物用 95% 乙醇重结晶, 得浅黄色晶体 4.60 g, 收率 83.7%. m.p. 78~79 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.91 (brs, 1H, PyNH), 6.85~6.83 (m, 1H, PyH), 6.54 (brs, 1H, CONH), 6.52~6.50 (m, 1H, PyH), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (q, *J*=6.0 Hz, 2H, 3-CH₂), 2.57 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, 2-CH₂); FABMS *m/z* (%): 275, 277 ([M+1]⁺, 47, 47), 172, 174 ([BrC₄H₃NCO]⁺, 16, 16).

N-(1-甲基-2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸甲酯(**3c**): 粗产物经 200~300 目硅胶柱层析, 石油醚: 乙酸乙酯=7:3 (V:V) 洗脱, 得橙红色粘稠体 3.46 g, 收率 82.4%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.71~6.70 (m, 1H, PyH), 6.54~6.53 (m, 1H, PyH), 6.48 (brs, 1H, CONH), 6.07~6.06 (m, 1H, PyH), 3.93 (d, *J*=1.5 Hz, 3H, PyNCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, 3-CH₂), 2.62 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, 2-CH₂); GC-MS (70 eV) *m/z* (%): 210 (M⁺, 26), 108 ([CH₃C₄H₃NCO]⁺, 100).

1.4 *N*-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸(2)的合成

N-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸甲酯 15 mmol, 10% NaOH 水溶液 30 mL, 乙醇 6 mL, 室温下搅拌 24 h, 滴加 10% 盐酸至 pH 2~3, 过滤除去不溶物, 水溶液用 4×15 mL 乙酸乙酯萃取, 无水 Na₂SO₄ 干燥; 减压蒸出乙酸乙酯, 棕色固体剩余物用 95% 乙醇重结晶, 得 *N*-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸晶体. 各合成产品的处理和结构

表征如下:

N-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸(**2a**): 粗产物经重结晶得棕色棱形晶体 2.59 g, 收率 90.4%. m.p. 149~150 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.10 (brs, 1H, COOH), 11.32 (brs, 1H, PyNH), 7.94 (t, $J=5.5$ Hz, 1H, CONH), 6.82~6.81 (m, 1H, PyH), 6.72~6.70 (m, 1H, PyH), 6.06~6.04 (m, 1H, PyH), 3.41 (dd, $J=7.0, 5.5$ Hz, 2H, 3- CH_2), 2.47 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, 2- CH_2).

N-(4-溴-2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸(**2b**): 粗产物经重结晶得浅黄色晶体 3.71 g, 收率 94.8%. m.p. 156~157 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.25 (brs, 1H, COOH), 11.79 (brs, 1H, PyNH), 8.16 (brs, 1H, CONH), 6.96~6.94 (m, 1H, PyH), 6.81~6.80 (m, 1H, PyH), 3.40~3.36 (m, 2H, 3- CH_2), 2.47 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, 2- CH_2).

N-(1-甲基-2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸(**2c**): 粗产物经重结晶得浅棕色片状晶体 2.80 g, 收率 95.2%. m.p. 133~133.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{Acetone-}d_6$) δ : 7.37 (brs, 1H, CONH), 6.79 (t, $J=2.1$ Hz, 1H, PyH), 6.68 (dd, $J=3.9, 1.8$ Hz, 1H, PyH), 5.97 (dd, $J=3.9, 2.7$ Hz, 1H, PyH), 3.89 (s, 3H, PyNCH_3), 3.57~3.50 (m, 2H, 3- CH_2), 2.59 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, 2- CH_2).

1.5 化合物 1 的合成

50 mL 二口瓶装上带 CaCl_2 干燥管的回流冷凝管, 加入 20 mL 三氯氧磷, 加热至约 100 °C, 一次性加入 10 mmol *N*-(2-吡咯甲酰基)- β -丙氨酸, 加热回流 2~3 h. 反应物冷却至 40~50 °C, 加入到 50 mL 碎冰-水中, 搅拌下滴加 10% NaOH 水溶液至中性, 过滤除去不溶物, 水溶液用 4×15 mL 乙酸乙酯萃取, 无水 Na_2SO_4 干燥过夜, 减压蒸出乙醚, 剩余物经重结晶, 得系列 Aldisin 晶体. 各合成产物的处理和结构表征如下:

化合物 **1a**: 回流反应 2 h. 浅棕色粗产物经 $\text{CH}_3\text{OH} : \text{DMF} = 3 : 1$ ($V : V$) 作溶剂重结晶, 得浅黄色晶体 0.93 g, 收率 57.4%. m.p. 268~270 °C (与文献值^[2] 269 °C 相符); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.08 (br, 1H, PyNH), 8.24 (brs, 1H, CONH), 6.97 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, PyH), 6.55 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, PyH), 3.37~3.34 (m, 2H, 6- CH_2), 2.71~2.69 (m, 2H, 5- CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 194.16, 162.10, 127.83, 123.48, 122.20, 109.40, 43.44, 36.49; IR (KBr) ν : 3425, 3213, 3068, 1664, 1553, 1478, 1267 cm^{-1} ; FABMS m/z (%): 165 ($[\text{M}+1]^+$, 36). Anal. calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: C 58.53, H 4.91, N 17.06; found C 58.39, H 4.96, N 17.07.

化合物 **1b**: 回流反应 3 h. 浅黄色粗产物经 CH_3OH 作溶剂重结晶得无色晶体 1.31 g, 收率 53.8%. m.p.

238~240 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.53 (brs, 1H, PyNH), 8.47 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, CONH), 7.19 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, PyH), 3.35~3.31 (m, 2H, 6- CH_2), 2.74~2.71 (m, 2H, 5- CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 193.27, 161.45, 128.70, 123.73, 118.99, 96.93, 44.39, 36.16; IR (KBr) ν : 3439, 3202, 3068, 1688, 1649, 1479, 1211 cm^{-1} ; FABMS m/z (%): 243, 245 ($[\text{M}+1]^+$, 6, 5.5). Anal. calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$: C 39.53, H 2.90, N 11.53; found C 39.71, H 2.76, N 11.61.

化合物 **1c**: 回流反应 2 h. 浅棕色粗产物经 CH_3OH 作溶剂重结晶, 得浅黄色晶体 1.06 g, 收率 59.5%. m.p. 197~198 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.25 (brs, 1H, CONH), 7.05 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, PyH), 6.48 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, PyH), 3.86 (s, 3H, PyNCH_3), 3.34~3.30 (m, 2H, 6- CH_2), 2.65~2.63 (m, 2H, 5- CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 194.45, 162.24, 128.47, 126.69, 125.25, 107.75, 43.86, 36.72, 36.48; IR (KBr) ν : 3337, 3099, 1634, 1528, 1480, 1253 cm^{-1} ; FABMS m/z (%): 179 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 149 (82). Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$: C 60.66, H 5.66, N 15.72; found C 60.76, H 5.75, N 15.70.

1.6 化合物 1c 的晶体结构测定

把上述产物 **1c** 的晶体配成甲醇稀溶液, 室温下静置, 使部分溶剂挥发, 培养得到浅黄色透明柱状单晶. 通过切片选取大小为 0.50 mm×0.37 mm×0.24 mm 的单晶在 Bruker SMART 1000 CCD X 射线单晶衍射仪上, 以单色化 $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda=0.071073$ nm) 辐射为光源, 温度 273(2) K 下, 在 $2.95^\circ < \theta < 27.05^\circ$ 范围内收集反射数据, 共收集到 5343 个衍射点, 独立衍射点 ($R_{\text{int}}=0.0144$) 1833 个, 1665 个可观察点 [$I > 2\sigma(I)$]. 数据的处理使用 SAINT+ 程序包, 吸收校正使用 SADABS, 空间群根据系统消光确定, 并由精修结果验证. 晶体结构使用 SHELXTL 程序包^[11] 由直接法解出, 全部非氢原子坐标及各向异性热参数经全矩阵最小二乘法修正, 氢原子的位置由理论加氢得到, 最终结构偏离因子 $R_1=0.0343$, $wR_2=0.1044$, 最后差值电子云密度的最大值和最小值分别为 229 和 -206 e/nm^3 .

1.7 α -葡萄糖苷酶抑制活性的测定

合成化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性的测定采用 McCarter 等^[12] 的方法. 将 α -葡萄糖苷酶溶于含有 1 g/L 小牛血清白蛋白的 $\text{pH}=6.8$ 磷酸缓冲液中作为酶液, 4-硝基苯酚- α -吡喃葡萄糖苷溶于相同缓冲液中作为底物液. 取一定量的溶于 DMSO 的被测试样品、240 μL 酶液和 750 μL 底物液, 在 37 °C 下, 用 Shimadzu PC2450 紫外可见光谱仪连续测定 4-硝基苯酚- α -吡喃葡萄糖苷

的水解,即在 400 nm 处测定释放 4-硝基苯酚的速度,以检测酶的活性,并确定样品的 IC_{50} 值。 IC_{50} 值定义为抑制酶活性 50% 时所需的抑制剂浓度。

2 结果与讨论

2.1 Aldisin 及其衍生物的结构分析

化合物 **1a** 的结构分析: 化合物 **1a** 的波谱分析数据和元素分析结果详见合成部分相关内容。把 **1a** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 波谱数据以及熔点与文献相关数据^[3] 进行比较,结合 IR, FABMS 和元素分析,可见,本工作所合成的化合物 **1a** 与曾陇梅等^[3] 从中国南海海绵 *Phacellia fusca Schmidt* 中分离得到的化合物 Aldisin 的结构是一致的。

化合物 **1b** 的结构分析: 从 **1b** 的 FABMS 谱中可见,其两个 $[M^+ + 1]$ 峰,即 243 和 245 峰,强度分别是 6% 和 5.5%,表明分子结构中有一个溴原子。**1b** 的 1H NMR 数据是: (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.53 (brs, 1H, PyNH), 8.47 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, CONH), 7.19 (d, $J=2.7$ Hz, 1H, PyH), 3.35~3.31 (m, 2H, 6- CH_2), 2.74~2.71 (m, 2H, 5- CH_2), 将此数据与徐效华等^[4] 从中国南海海绵 *Phacellia fusca Schmidt* 中分离得到的化合物 2-Bromoaldisin 的相应数据[(200 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.12 (brs, 1H, PyNH), 8.38 (brs, 1H, CONH), 6.55 (s, 1H, PyH), 3.33 (m, 2H, 8- CH_2), 2.70 (m, 2H, 5- CH_2)] 进行比较可见,两者 1H NMR 中 CONH 和 PyH 对应的化学位移和偶合情况有明显的不同。Assmann 等^[13~15] 对吡咯衍生物的研究也表明,当 4-位上有一溴原子时, α -羰基吡咯化合物中吡咯环上 5-位氢的化学位移 > 6.95 (DMSO- d_6),即 **1b** 中, δ_H 7.19 相应于吡咯环上与 2-位 C 相连的氢。其 ^{13}C NMR 显示,分子中共有 8 个碳原子,其中有一个酮羰基(δ : 193.27)和一个酰胺羰基(δ 161.45),表明分子中存在酮结构和酰胺结构。IR 谱中, 3439 cm^{-1} 处的吸收为吡咯环 N—H 的伸缩振动吸收, 1688 cm^{-1} 处强而尖的吸收归属于芳香酮羰基的伸缩振动,而 3202 , 1649 , 1479 和 1211 cm^{-1} 则为与仲酰胺结构相关的吸收。根据以上分析,结合元素分析结果,可以推断本工作所合成的化合物 **1b** 是 3-Bromoaldisin。

化合物 **1c** 的结构分析: 把 **1c** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 的数据与 **1a** 的相关数据进行比较,可发现, **1c** 比 **1a** 少了一个 NH, 但多了一个 NCH_3 。FABMS 谱中 179 峰是 **1c** 的 $[M^+ + 1]$ 峰, 而 149 峰则是 **1c** 失去一个亚甲基亚胺后的碎片离子峰。以上分析表明,化合物 **1c** 为 1-Methylaldisin。元素分析数据亦与 1-Methylaldisin 相吻合。

2.2 1-Methylaldisin (**1c**) 的晶体结构分析

为进一步确证产物的结构,我们培养了 **1c** 的单晶并进行单晶 X 射线衍射分析。化合物 **1c** 的晶体数据: 分子式 $C_9H_{10}O_2N_2$, $M_r=178.19$, 属正交晶系, $P2_12_12_1$ 空间群; 晶胞参数为 $a=0.8589(3)\text{ nm}$, $b=0.8686(3)\text{ nm}$, $c=1.1375(4)\text{ nm}$, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$, $V=0.8486(5)\text{ nm}^3$, $Z=4$, $D_c=1.395\text{ Mg/m}^3$, $\mu=0.101\text{ mm}^{-1}$, $F(000)=376$ 。图 1 和图 2 分别是 **1c** 的分子结构图(该结构确证了 **1c** 是 1-Methylaldisin)和晶胞堆积图。

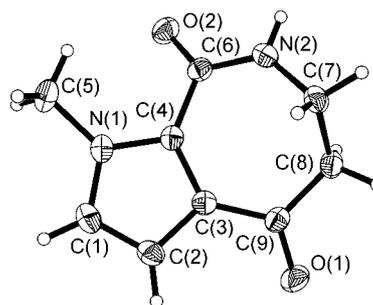


图 1 化合物 **1c** 的分子结构图

Figure 1 Molecular structure of **1c**

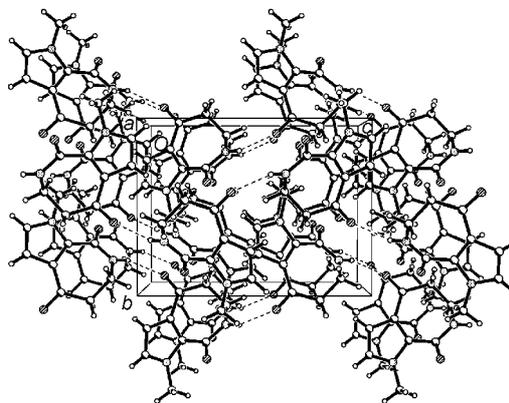


图 2 化合物 **1c** 的晶胞堆积图

Figure 2 Packing diagram of **1c** in crystal

从图 1 可见, **1c** 由一个五元吡咯环和一个七元氮杂草环经 C(3), C(4) 耦合而成(按晶体分子结构中的原子编号), C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(9), N(1) 处于同一平面(A), 平面方程是 $-7.2978x - 2.4645y + 5.0560z = -1.0188$ 。平面 A 与平面 B [C(4), C(6), N(2)], 平面 C [N(2), C(7), N(8)] 和平面 D [C(8), C(9), N(3)] 间的夹角分别为 30.32° , 74.62° 和 9.14° 。如图 2 所示, **1c** 晶体结构中存在分子间氢键, 一分子的酮羰基 C=O 与相邻分子的酰胺的 N—H 形成氢键[键长 N(2)—H(2B)⋯O(1) 为 0.290 nm , 键角 N(2)—H(2)—O(1) 为 153.6°], 分子间通过此氢键相互作用形成一维有序分子排列, 在此基础

上通过范德华力作用, 进行二维和三维的空间排列.

2.3 Aldisin 及其衍生物的 α -葡萄糖苷酶抑制活性研究

α -葡萄糖苷酶抑制剂是 20 世纪 80 年代出现的一类新的药物, 是一类非系统性的针对 II 型糖尿病人特定病理性缺陷的药物, 它通过抑制小肠上皮绒毛膜刷状沿上的多种酶而起作用. 在体内, 多糖及二糖须经多种酶降解成单糖后才能被人体吸收, α -葡萄糖苷酶抑制剂通过抑制 α -葡萄糖苷酶的作用来减少糖类的降解, 延缓糖类的吸收, 从而有效地降低糖尿病人餐后血糖浓度峰值以及胰岛素水平, 达到控制血糖的目的. 目前所发现的 α -葡萄糖苷酶抑制剂大多都是含氮和具有稠环结构的化合物.

在本研究中, 对所合成的化合物 **1a**~**1c** 进行了 α -葡萄糖苷酶抑制活性的研究. 结果明, **1a** (Aldisin) 对 α -葡萄糖苷酶有较强的抑制作用, 其 IC_{50} 值为 48 $\mu\text{mol/L}$, 而 **1a** 和 **1c** 相应的 IC_{50} 值均为 280 $\mu\text{mol/L}$.

致谢 感谢中山大学化学与化学工程学院邓芹英教授和蔡继文教授在化合物结构分析中所提供的帮助.

References

- 1 Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1.
- 2 Schmitz, F. J.; Gunasekera, S. P.; Lakshmi, V.; Tillekeratne, L. M. V. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 47.
- 3 Zeng L.-M.; Fu, X.; Su, J.-Y. *Chin. J. Chem.* **1991**, *9*, 136.
- 4 Xu, X.-H.; Yao, G.-M.; Kong, C.-H.; Li, Y.-M.; Lin, C.-J.; Wang, X.; Su, J.-Y.; Zeng, L.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 953 (in Chinese).
(徐效华, 姚广民, 孔垂华, 李艳明, 林长江, 王昕, 苏镜娉, 曾陇梅, 有机化学, **2003**, *23*, 953.)
- 5 Reddy, N. S.; Ramesh, P.; Rao, T. P.; Rao, J. V.; Venkateswarlu, Y. *Indian J. Chem.* **1999**, *38B*, 1145.
- 6 Tasdemir, D.; Mallon, R.; Greenstein, M.; Feldberg, L. R.; Kim, S. C.; Collins, K.; Wojciechowicz, D.; Mangalindan, G. C.; Concepcion, G. P.; Harper, M. K.; Ireland, C. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 529.
- 7 Endo, M.; Nakagawa, M.; Hamamoto, Y.; Ishihama, M. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 387.
- 8 Tang, X.-L.; Xu, S.-H. *Chin. Pharm. Bull.* **1998**, *14*, 148 (in Chinese).
(唐效礼, 徐石海, 中国药理学通报, **1998**, *14*, 148.)
- 9 Zeng, X.-C.; Xu, S.-H.; Li, Y.-Q.; Shi, W.-B.; Deng, Q.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 802 (in Chinese).
(曾向潮, 徐石海, 李毅群, 施文兵, 邓芹英, 有机化学, **2004**, *24*, 802.)
- 10 Bélanger, P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *27*, 2505.
- 11 Bruker *SHELXTL*, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **1998**.
- 12 McCarter, J. D.; Withers, S. G. *J. Biol. Chem.* **1996**, *27*, 6889.
- 13 Assmann, M.; Lichte, E.; Van Rob, S. W. M.; Rock, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 455.
- 14 Uemoto, H.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1581.
- 15 Kobayashi, J.; Inaba, K.; Tsuda, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16679.

(Y0407013 QIN, X. Q.)