

新疆藁本保肝有效成分类似物的合成研究*

丁平羽** 于德泉

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要 从新疆藁本根茎提取物中,发现3种有降酶活性的类似结构的化合物,为进一步研究其构效关系,本文报道其中14个未见文献报道的类似物的合成。

关键词 新疆藁本; 构效关系; 降转氨酶活性; 抗肿瘤活性

新疆藁本(*Coniselenium vaginatum* Thell)是新疆地区常用中药藁本的代用品,应用广泛,主要功能是祛风散寒。本课题组在对其根茎进行化学研究时发现,其粗提物对几种动物模型有明显的降转氨酶活性。从中分到的3个化合物N1, N2, N3均有明显降酶活性,有效剂量($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)与联苯双酯类似。N4为从中分到的新化合物^[1],命名为Coniselin(图1)。该化合物的全合成已在前文报道^[2]。由于这些化合物有相同的基本骨架,化学结构又比较简单,我们合成了3种不同类型的类似物进行药理活性筛选,希望从中发现有较强活性的化合物以供深入研究。

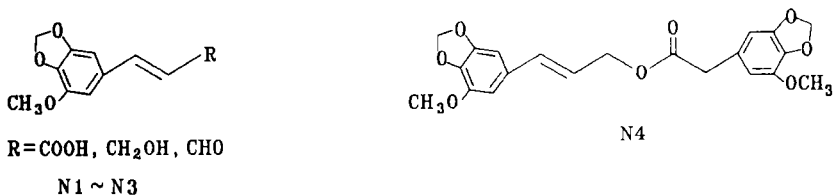


Fig 1 Structures of N1~N4.

以3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基肉桂醇(N2)为原料,通过改变苯环上的取代基以及碳链长短,合成了N4系列类似物,以便考察电子效应和共轭体系对其活性的影响。这些化合物的合成是以2,4,6-三硝基氟苯(FTNB)为缩合剂,以DMAP为催化剂而制得(图2)。

其中,3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯甲酸由相应的醛氧化而制得,3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基肉桂酸按文献^[2]制得。

为了进一步考察共轭体系对活性的影响,以3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基肉桂酸为原料又合成了2个肉桂酸酯和2个肉桂酰胺化合物。酯类化合物的合成仍用FTNB/DMAP酯化法。酰胺化合物的合成用酰氯与胺直接酰化,可于常温快速制得产物(见图3)。

本文于1995年9月4日收到。

*国家自然科学基金资助项目。

**联系人:北京医科大学药学院有机化学教研室,北京100083

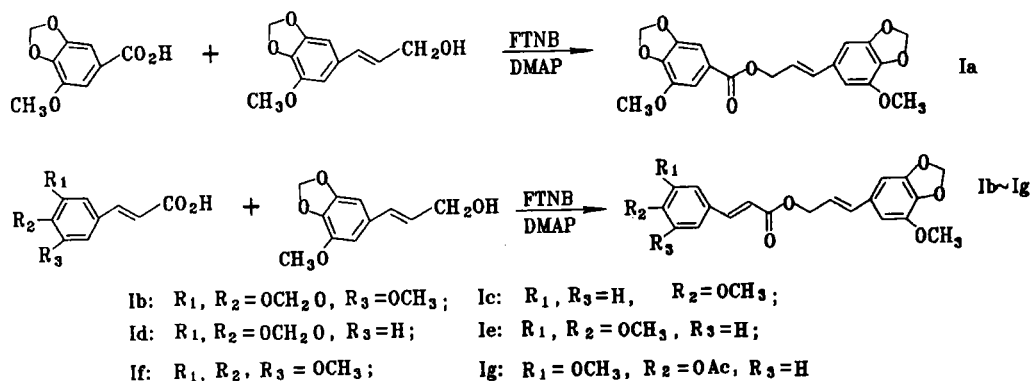


Fig 2 Route of synthesis of compounds I.

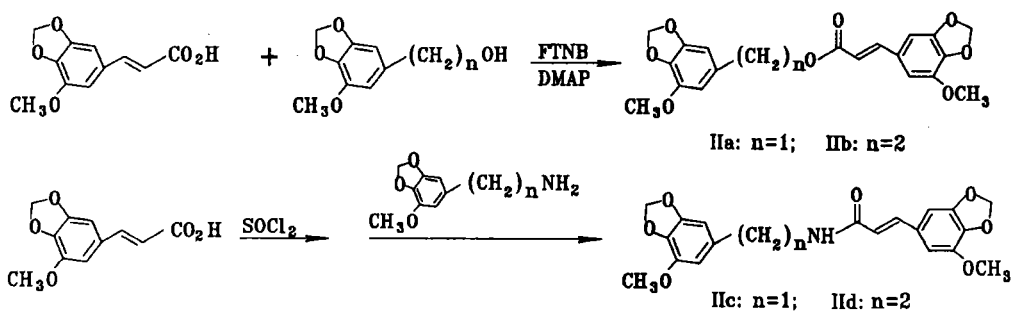


Fig 3 Route of synthesis of compounds II.

其中, 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯甲醇、3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯甲胺和 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯乙胺按文献方法制得^[2-4], 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯乙醇由相应的酸还原制得。

此外, 为了增加化合物的水溶性, 合成了以下 3 个糖酯化合物, 并测定其药理活性, 从而考察糖基对活性的影响。合成糖基酯的方法很多, 我们用相转移催化法, 以四丁基溴化胺 (TBAB) 作相转移催化剂, 该法可在较温和的条件下进行反应, 操作简单, 产物易纯化, 产率较高, 而且产物构型单一, 均为 β 构型^[5], 其合成路线见图 4。化合物 IIIb 和 IIIc 分别以 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯乙酸和 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-肉桂酸为原料合成, 合成方法同 IIIa。为了增加化合物的极性, 我们试图去掉糖上的乙酰基。以 IIIc 为例, 用 3 种方法, 即氨解法、醇钠催化下的醇解法以及三乙胺催化下的醇解法, 进行了去乙酰基实验, 但未能得到预期的产物。

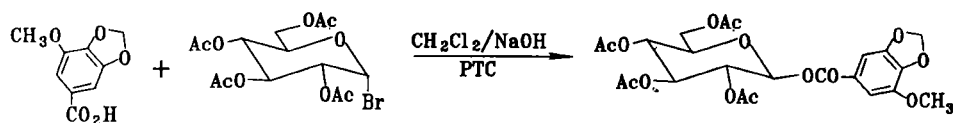


Fig 4 Route of synthesis of compound IIIa.

共设计合成了 14 个未见文献报道的目标化合物, 其化学结构经元素分析、IR、MS 和 ¹HNMR 确证(表 1)。对这些化合物进行了抗血小板聚集作用的药理实验, 活性均不明显。还进行了药理抗肿瘤活性实验, 发现化合物 Ic, Id, Iic, IId 有一定的抗肿瘤活性。保肝活性的药理实验正在进行中。

Tab 1 Experimental and analytical data of compounds I, II, III

Compd.	Yield (%)	MP(°C)	IR(KBr)(cm ⁻¹)	EI-MS (m/z)	¹ HNMR(CDCl ₃ , δ ppm)
Ia	95	80~82	2910, 1710, 1635, 1510	386, 191, 177	7.23(1H, d, J = 14 Hz, C _α -H), 6.54(1H, dt, J = 14.5 Hz, C _β -H), 6.04 ~ 6.36 (4H, m, Ar-H), 5.92, 6.0 (4H, s, 2-OCH ₂ O), 4.86 (2H, d, J = 5 Hz, CH ₂ -C = C), 3.85, 3.88 (6H, s, 2-OCH ₃)
Ib	96	116~118	2915, 1710, 1640, 1625, 1510	412, 207, 205, 191	7.52(2H, d, J = 15 Hz, C _α -H), 6.36 ~ 6.76(4H, m, Ar-H), 6.30(1H, d, J = 15 Hz, C _β -H), 6.22(1H, dt, J = 15.7 Hz, C _β -H), 5.89, 5.94 (4H, s, 2-OCH ₂ O), 4.70 (2H, d, J = 7 Hz, CH ₂ -C = C), 3.85(6H, s, 2-OCH ₃)
Ic	89	94~96	2920, 1700, 1630, 1510	368, 260, 161, 133	7.67(1H, d, J = 15 Hz, C _α -H), 6.44 ~ 7.52(4H, m, Ar-H), 6.52(1H, d, J = 15 Hz, C _α -H), 6.42 (1H, d, J = 15 Hz, C _β -H), 6.22 (1H, dt, J = 15.6 Hz, C _β -H), 5.96 (2H, s, 2-OCH ₂ O), 4.73 (2H, d, J = 6 Hz, CH ₂ -C = C), 3.84, 3.92 (6H, s, 2-OCH ₃)
Id	89	96~98	2910, 1715, 1650, 1500	382, 191, 175, 161, 133	7.64(1H, d, J = 16 Hz, C _α -H), 6.43 ~ 7.12(4H, m, Ar-H), 6.50(1H, d, J = 14 Hz, C _α -H), 6.26 (1H, d, J = 16 Hz, C _β -H), 6.22 (1H, dt, J = 14.6 Hz, C _β -H), 5.98, 6.02(4H, s, 2-OCH ₂ O), 4.85(2H, d, J = 6 Hz, CH ₂ -C = C), 3.94 (3H, s, OCH ₃)
Ie	90	64~66	2940, 1700, 1630, 1510	389, 191, 165, 161	7.64(1H, d, J = 15 Hz, C _α -H), 6.40 ~ 7.04(5H, m, Ar-H), 6.52(1H, d, J = 15 Hz, C _α -H), 6.42 (1H, d, J = 15 Hz, C _β -H), 6.25(1H, dt, J = 15.6 Hz, C _β -H), 5.95(2H, s, OCH ₂ O), 4.82(2H, d, J = 6 Hz, CH ₂ -C = C), 3.92(9H, s, 3-OCH ₃)
If	92	104~106	2940, 1705, 1625, 1505	428, 221, 191, 161	7.62(1H, d, J = 16 Hz, C _α -H), 6.48 ~ 6.80(4H, m, Ar-H), 6.50(1H, d, J = 15 Hz, C _α -H), 6.34 (1H, d, J = 16 Hz, C _β -H), 6.27 (1H, dt, J = 15.6 Hz, C _β -H), 5.96 (2H, s, OCH ₂ O), 4.83(2H, d, J = 6 Hz, CH ₂ -C = C), 3.88(12H, s, 4-OCH ₃)
Ig	95	44~46	2950, 1770, 1640, 1510	426, 219, 177, 133	7.67(1H, d, J = 16 Hz, C _α -H), 6.40 ~ 7.17(5H, m, Ar-H), 6.52(1H, d, J = 15 Hz, C _α -H), 6.40 (1H, d, J = 16 Hz, C _β -H), 6.24 (1H, dt, J = 15.6 Hz, C _β -H), 5.96 (2H, s, 2-OCH ₂ O), 4.24(2H, d, J = 6 Hz, CH ₂ -C = C), 2.32(3H, s, COCH ₃)
IIa	65	102~104	2910, 1705, 1640, 1510	386, 205, 165, 149	7.56(1H, d, J = 15 Hz, C _α -H), 6.50 ~ 6.76(4H, m, Ar-H), 6.30(1H, d, J = 15 Hz, C _β -H), 5.98, 6.0(2H, s, OCH ₂ O), 5.10(2H, s, CH ₂), 3.80(6H, s, 2-OCH ₃)
IIb	91	116~118	2915, 1700, 1635, 1510	400, 225, 179, 165	7.52(1H, d, J = 16 Hz, C _α -H), 6.34 ~ 6.80(4H, m, Ar-H), 6.22(1H, d, J = 16 Hz, C _β -H), 5.92, 6.0(4H, s, 2-OCH ₂ O), 4.35 (2H, t, OCH ₂ O), 3.88, 3.92 (6H, s, 2-OCH ₃), 2.90 (2H, t, CH ₂)

continued

Compd.	Yield(%)	MP(°C)	IR(KBr)(cm ⁻¹)	EI-MS (m/z)	¹ HNMR(CDCl ₃ , δ ppm)
IIc	88	192~194	3440, 1640, 1610, 1510	385, 206, 180, 165	7.30(1H, d, J = 15 Hz, Ca-H), 6.72~6.90(4H, m, Ar-H), 6.40(1H, d, J = 15 Hz, Cβ-H), 6.0(4H, s, 2-OCH ₂ O), 3.84 (6H, s, 2-OCH ₃), 3.32(2H, s, NCH ₂)
IIId	89	142~144	3280, 1635, 1600, 1515	399, 205, 178, 165	7.28(1H, d, J = 16 Hz, Ca-H), 6.45~6.88(4H, m, Ar-H), 6.44(1H, d, J = 15 Hz, Cβ-H), 5.90, 6.0(4H, s, 2-OCH ₂ O), 5.70(1H, s, NH), 3.80, 3.84(6H, s, 2-OCH ₃), 2.84(2H, t, N-C-CH ₂)
IIIa	62	106~108	3480, 2968, 1775, 1229, 902	526, 331, 196, 179, 169, 43	7.18~7.32(2H, dd, Ar-H), 6.05(2H, s, OCH ₂ O), 5.89 (1H, d, J = 7.2 Hz, 1-H), 5.14~5.40(3H, m, 2-H, 3-H, 4- H), 3.96(6H, s, 2-OCH ₃), 2.0, 2.05, 2.06, 2.09(12H, s, 4-COCH ₃)
IIIb	46	102~104	3420, 2930, 1740, 1220, 910	540, 331, 192, 169, 165, 127, 109, 43	6.42(2H, brs, Ar-H), 5.93(2H, s, OCH ₂ O), 5.68(1H, d, J = 7.3 Hz, 1-H), 5.08~5.32(3H, m, 2-H, 3-H, 4-H), 4.08~ 4.44(3H, m, 5-H, 6-H), 3.92(3H, s, OCH ₃), 3.56(2H, s, CH ₂), 1.84, 2.02, 2.04, 2.12(12H, s, 4-COCH ₃)
IIIc	44	103~105	3450, 2960, 1750, 1230, 890	552, 331, 222, 205, 169, 127, 109	7.49(1H, d, J = 15 Hz, Ca-H), 6.70(2H, brs, Ar-H), 6.20 (1H, d, J = 15 Hz, Cβ-H), 6.0(2H, s, OCH ₂ O), 5.82(1H, d, J = 8.1 Hz, 1-H), 5.14~5.36(3H, m, 2-H, 3-H, 4-H), 4.08 ~4.43(3H, m, 5-H, 6-H), 3.92(3H, s, OCH ₃), 2.04, 2.05, 2.07, 2.08(12H, s, 4-COCH ₃)

a, Elemental analyses for C, H and N were within $\pm 0.5\%$ of calculated values; b, Solvent for ¹HNMR of compounds IIc and IIId was DMSO.

实 验 部 分

熔点用显微熔点仪测定, 温度未校正。红外光谱仪为 Perkin-Elmer 683 型; 核磁共振仪为 JEOL-90Q 型和 Bruker AM 500 型; TMS 为内标; 质谱仪为 ZAB-2F 型; 薄层色谱用硅胶 H 为青岛海洋化工厂产品。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯甲酸

将化合物 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯甲醛 1.0 g (5.5 mmol), Ag₂O 1.40 g, 乙醇 22 ml 和 5% NaOH 溶液 22 ml, 置于圆底瓶中, 加热回流, 过滤, 少量水洗。减压除去乙醇, 以乙醚萃取后, 母液加入浓 HCl, 析出白色沉淀。冷却, 滤集, 干燥得白色产物 0.854 g, 产率 78.4%。mp 208~210°C (209~210°C)^[6]。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯甲酸-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基)肉桂醇酯(Ia)

将化合物 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯甲酸 156 mg (0.8 mmol) 及 FTNB 208 mg (0.9 mmol) 加入到 10 ml 的圆底烧瓶中, 加入乙腈 3 ml, 搅拌, 待其溶解后加入 DMAP 219 mg (1.8 mmol) 和化合物 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯甲醇 146 mg (0.7 mmol), 室温搅拌 2 h, TLC [CH₂Cl₂-CH₃COCH₃ (10:1)], 原料醇点消失, 反应瓶中有黄色固体出现, 未过滤, 减压除去溶剂, 加入二氯甲烷, 以硅胶 H 拌样, 硅胶柱色谱 [CH₂Cl₂-CH₃COCH₃ (10:1)], 得白色产物 258 mg, 产率

95%, mp 80~82°C。元素分析 C₂₀H₁₈O₈, 计算值%: C 62.17, H 4.70; 实测值%: C 62.12, H 4.60。

化合物 Ib~Ig 及 IIa, IIb 的制备方法同 Ia。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯乙醇

将化合物 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯乙酸 1.0 g(4.76 mmol)溶于 THF 20 ml 中,于室温加入到含 LiAlH₄ 0.6 g(15.83 mmol)的无水乙醚 20 ml 中。回流反应 2 h 后,于冷却下加水分解多余的 LiAlH₄,以 10% HCl 溶液调至 pH 2,乙醚萃取,无水 Na₂SO₄ 干燥,除溶剂,可得无色油状产物 0.87 g,产率 93%。¹HNMR(CDCl₃) δ ppm: 6.28~6.44(2H, brs, Ar-H), 5.92(2H, s, OCH₂O), 3.90(3H, s, OCH₃), 3.82(2H, t, J = 3 Hz, CH₂O), 2.78(2H, t, J = 3 Hz, Ar-H)。IR(Film)cm⁻¹: 3380, 2290, 1635, 1510, 825。MS m/z(%): 196(M+, 24), 165(100), 120(10), 77(12)。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-肉桂酸-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基)苯甲胺(IIc)

将化合物 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-肉桂酸 0.3 g(1.35 mmol)加入 10 ml 圆底瓶中,加入无水乙醚 2 ml 和 SOCl₂ 0.3 ml(4.2 mmol),加热回流 1 h,除溶剂和 SOCl₂,余物以氯仿溶解,冰盐浴下加入化合物 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯甲胺 0.3 g(1.65 mmol)的氯仿溶液 2 ml,反应 2 h,滤集,干燥,得白色固体产物 0.46 g,产率 88%。mp 192~194°C。元素分析 C₃₀H₁₉NO₈, 计算值%: C 62.33, H 4.94, N 3.64; 实测值%: C 62.53, H 5.06, N 3.93。

化合物 IIId 的制备方法同 IIc。

3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯甲酸-(2,3,4,6-四-O-乙酰基)-β-D-吡喃葡萄糖酯(IIIa)

将化合物 3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基-苯甲酸 294 mg(1.5 mmol)溶于 CH₂Cl₂ 4 ml 中,室温搅拌下加入 5% NaOH 溶液 4 ml 及 TBAB 193 mg(0.6 mmol),待其全部溶解,加入化合物 2,3,4,6-四-O-乙酰基-α-D-溴代吡喃葡萄糖 615 mg(1.5 mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液 3 ml,于室温(32°C)反应 4 h, TLC 检测反应完全后,分出有机层,以 5% NaOH 溶液及水洗至中性,无水 Na₂SO₄ 干燥,除溶剂,残余物经硅胶柱色谱分离纯化[CH₂Cl₂-CH₃COCH₃(40:1)],得白色结晶 492 mg,产率 62.4%。mp 106~108°C。[α]_D²²-26.39°(c 1.595, CHCl₃)。元素分析 C₂₃H₂₆O₁₄, 计算值%: C 52.47, H 4.94; 实测值%: C 52.83, H 5.20。

化合物 IIIb, IIIc 的制备方法同 IIIa。IIIb: [α]_D²²-16.16°(c 0.929, CHCl₃); IIIc: [α]_D²²-16.26°(c 1.384, CHCl₃)。

致谢 光谱分析及元素分析由本所分析室和仪器分析室测定,抗肿瘤活性试验由本所肿瘤室叶玉梅完成。

参 考 文 献

- 1 陈若芸,于德泉. 新疆藜本有效成分研究. 药学学报, 1995, 30:526
- 2 丁平羽,于德泉. 新疆藜本有效成分 Coniselin 的全合成研究. 药学学报, 1995, 30:796
- 3 Shinzo K, Yasuyuki T, Eiichi S. Reduction of some functional groups with titanium (IV) chloride/sodium borohydride. *Synthesis*, 1980, 695
- 4 Herbert EU, Elbert WC. The reaction of aromatic aldehydes with aluminum chloride and benzene. *J Am Chem Soc*, 1949, 71:2209
- 5 余诚方,刘泽伏,蔡孟琛. 糖类研究(III)-相转移催化合成 1-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖. 高等学校化学学报, 1991, 12:349
- 6 Hellbron I, Bunbury HM. 编著,中国科学院自然科学名词编订室译. 汉译海氏有机化学辞典,第 V 分册. 北京:科学出版社,1965:230

SYNTHESIS OF ANALOGUES OF CONISELIN, A HEPATOPROTECTIVE CONSTITUENT ISOLATED FROM *CONISELIUM VAGINATUM* THELL

PY Ding and DQ Yu

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and
Peking Union Medical College, Beijing 100050*)

ABSTRACT Three compounds with high hepatoprotective activity were isolated from the alcoholic extracts of *Coniselenium vaginatum* Thell. The relationships between structures and activities were studied, and fourteen analogues of them were synthesized. The structures of these synthetic products were characterized by elemental analysis, ^1H NMR, IR and MS. Pharmacological tests showed four of them to have some antitumour activity. Hepatoprotective activity is to be tested.

Key words *Coniselenium vaginatum* Thell; Relationship between structures and activities; Hepatoprotective activity; Antitumour activity