

若干莽草酸衍生物的合成和生物活性研究

孙快麟 李润荪 雷兴翰

(上海医药工业研究院, 上海 200040)

虽然对莽草酸 (shikimic acid) 的研究由来已久⁽¹⁾, 但只是在陆续发现了具有生物活性的乙二醛酶 I 抑制剂 (glyoxalase I inhibitor 1)⁽²⁾ 和二噁霉素 (dioxolamycin 2)⁽³⁾ 等含莽草酸类母核的天然产物后, 才有合成莽草酸衍生物进行生物活性研究的报道⁽⁴⁾, 即由莽草酸甲酯合成乙二醛酶 I 抑制剂的类似物 3。

本文以莽草酸甲酯⁽⁵⁾ 为原料, 合成了十个新衍生物 (图 1), 其中八个为二噁霉素类似物, 进行了初步的体外抗菌和抗肿瘤试验。证明化合物 4, 6, 13 和 16 具有与二噁霉素类似的体外抑制白血病细胞 L 1210 的作用 (表 1)。除 13 未测定外, 其余化合物对 16 株菌株均无明显抑制作用 ($MIC > 25 \mu\text{g/ml}$)。

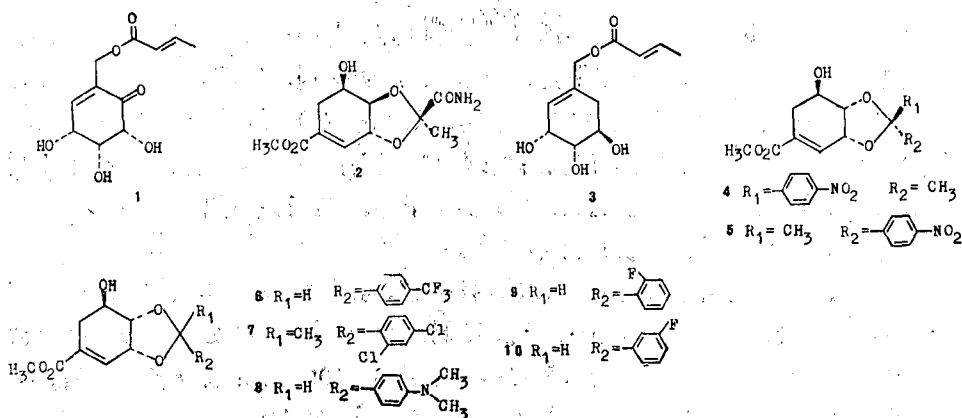
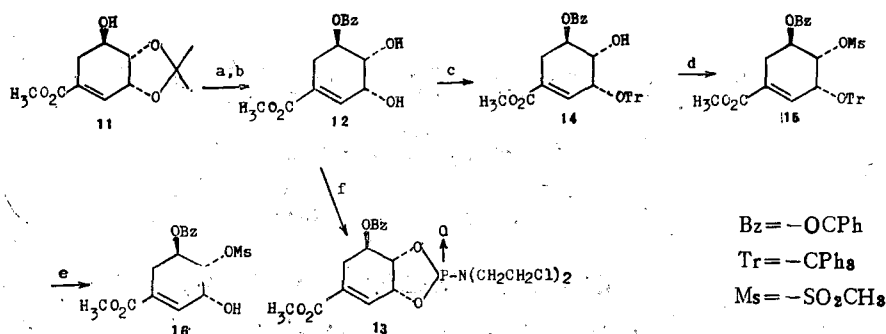


Fig 1. Derivatives and analogs of shikimic acid.

Tab 1. The cytostatic activity against cultured L 1210 leukemia cells (in vitro)

Compd	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	Compd	IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Dioxolamycin	30~32.5 ⁽³⁾	8	>100
Methyl shikimate	>100	9	>100
4	37.92	10	>100
5	>100	12	>100
6	36.07	13	24.55
7	>100	16	39.90

化合物 4~10 由莽草酸甲酯经缩酮化而得, 化合物 13 由 11⁽⁵⁾ 苯甲酰化, 再去异亚丙基得 12 后与氮芥磷二酰氯反应而得。化合物 16 由 12 经 C₃-OH 三苯甲基化, C₄-OH 甲磺酰化, 再去三苯甲基而得。除 4, 5 和 8 我们报道了其合成和结构测定外⁽⁶⁾, 化合物 6, 7, 9, 10, 12~16 均未见文献报道。



a. BzCl, Py; b. 80% AcOH; c. TrCl, Py; d. MsCl, Py; e. pTsOH; f. $\text{Cl} \begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{P-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \\ \text{Cl} \end{array}$, Et₃N

Scheme 1. Route of synthesis.

实验部分

熔点未经校正, IR 用 Perkin-Elmer 683 型仪测定。¹HNMR 用 Perkin-Elmer R-32 型 (90 Mc) 仪及 Varian FT-80 A 仪测定, 以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标。MS 用 V-Mat 212 型仪测定。[α]_D 用 J-M DIP-181 数字显示旋光仪测定。制备性 TLC 用硅胶 GF₂₅₄, 系青岛海洋化工厂出品。反应常规后处理为减压去溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯, 分别以 1% H₂SO₄, 5% NaHCO₃ 和水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 减压去溶剂。

3,4-O-(对三氟甲基苯基)亚甲基莽草酸甲酯 (6)

莽草酸甲酯 100 mg 溶于甲醇 5 ml, 依次加苯 5 ml、对三氟甲基苯甲醛 0.2 ml、pTsOH 20 mg, 加热回流, 分水器脱水, 1 h 后减压去溶剂, 制备性 TLC 分离, 乙醚—石油醚 (3:2) 展开, 得白色结晶 6 134 mg, 产率 73%, mp 98~100°C。元素分析 C₁₆H₁₅O₅F₃, 计算值 % C 55.82, H 4.41; 实测值 % C 55.60, H 4.78。¹HNMR δ ppm 2.10~2.45 (m, 1 H, C₆-H_{ax}), 2.70~3.05 (m, 1 H, C₆-H_{eq}), 2.50 (s, 1 H, 加 D₂O 消失, -OH), 3.80 (s, 3 H, -CO₂CH₃), 3.90~4.40 (m, 2 H, C₄, C₅-H), 4.85 (m, 1 H, C₃-H), 6.30 (s, 1 H, -CH_{Ar}), 7.00 (m, 1 H, C₂-H), 7.10~7.70 (m, 4 H, Ar-H)。MS m/z (%) 345 (M⁺+1, 6), 344 (M⁺, 20), 343 (M⁺-1, 50), 313 (M⁺-OCH₃, 30), 173 (ArC≡O, 100)。

同法制得 7, 9, 10。

5-O-苯甲酰基莽草酸甲酯 (12)

11 620 mg 加吡啶 5 ml, 冰浴中搅拌, N₂ 保护下滴加 BzCl 10.79 ml, 加毕室温搅拌 5 h, 常规后处理, 将粗品在 80% AcOH 5 ml 中 70°C 搅拌 2 h, 常规后处理, 用乙醚重结晶, 得白色固体 12 610 mg, 产率 77%, mp 128~130°C。[α]_D¹⁸-92° (c 0.1, MeOH)。元素分析 C₁₈H₁₆O₆, 计算值 % C 61.64, H 5.52; 实测值 % C 61.82, H 5.58。IR (KBr) cm⁻¹ 3400 (-OH), 1710 (C=O), 1650, 1450 (Ar)。¹HNMR δ ppm 2.20 (br. s, 2 H, 加 D₂O 消失, -OH), 2.40~2.65 (m, 1 H, C₆-H_{ax}), 2.85~3.20 (m, 1 H, C₆-H_{eq}),

3.75 (s, 3 H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.02 (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.50 (m, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.42 (m, 1 H, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.85 (m, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.25~8.00 (m, 5 H, Ar-H).

3,4-O-(N,N-二- β -氯乙基)环磷酰胺-5-O-苯甲酰基莽草酸甲酯 (13)

将 12 180 mg、氮芥磷二酰氯 234 mg、 CH_2Cl_2 1 ml、苯 4 ml 和三乙胺 0.3 ml 的混合物加热回流 4 h, 常规后处理, 制备性 TLC 分离, 乙醚-石油醚 (3:2) 展开二次, 得无色油状物 13 270 mg, 产率 92%。 $^1\text{H NMR}$ δ ppm 2.58~2.94 (m, 2 H, $\text{C}_6\text{-2H}$), 3.54 (m, 8 H, 2- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.88 (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.27 (m, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.60 (m, 1 H, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.90 (m, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.28~7.90 (m, 5 H, Ar-H)。MS m/z (%) 478 (M^+ , 0.04), 337 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}$, 25), 105 ($\text{PhC}\equiv\text{O}$, 100).

4-O-甲磺酰基-5-O-苯甲酰基莽草酸甲酯 (16)

12 0.5 g、 TrCl 0.8 g 和吡啶 2 ml, 在 105°C 搅拌 4 h, 常规后处理, 制备性 TLC 分离, 乙醚-石油醚 (1:1) 展开, 得无色油状物 14 0.51 g, 产率 56%。 $^1\text{H NMR}$ δ ppm 2.2, (br.s, 1 H, 加 D_2O 消失, $-\text{OH}$), 2.44~2.74 (m, 1 H, $\text{C}_6\text{-H}_{ax}$), 2.70~3.30 (m, 1 H, $\text{C}_6\text{-H}_{eq}$), 3.77 (s, 3 H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.05 (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.50~4.67 (m, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.55~5.77 (m, 1 H, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.47 (m, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.30~7.90 (m, 20 H, Ar-H)。14 0.4 g 加吡啶 3 ml, 冰浴搅拌, N_2 保护下滴加 MsCl 0.18 ml, 加毕继续搅拌 0.5 h, 室温放置 20 h, 常规后处理, 得无色油状物 15, 不经纯化, 用 CH_2Cl_2 6 ml 溶解, 加 pTsOH 50 mg, 室温搅拌 2 h, 加 NaHCO_3 中和, 常规后处理, 制备性 TLC 分离, 乙醚-石油醚 (2:1) 展开二次, 得无色油状物 16 264 mg, 产率 92% (从 14 计算)。元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{S}$, 计算值 % C 51.89, H 4.90; 实测值 % C 51.63, H 5.05。 $^1\text{H NMR}$ δ ppm 2.40~2.70 (m, 1 H, $\text{C}_6\text{-H}_{ax}$), 2.74 (s, 1 H, 加 D_2O 消失, $-\text{OH}$), 2.93~3.25 (m, 1 H, $\text{C}_6\text{-H}_{eq}$), 3.08 (s, 3 H, $-\text{SCH}_3$), 3.77 (s, 3 H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.75 (m, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.95~5.10 (m, 1 H, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.55~5.78 (m, 1 H, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.85 (m, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.28~8.02 (m, 5 H, Ar-H)。MS m/z (%) 371 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 0.5), 105 ($\text{PhC}\equiv\text{O}$, 100).

关键词 莽草酸衍生物; 二噁霉素

参 考 文 献

1. Ganem B. From glucose to aromatics: recent developments in natural products of the shikimic acid pathway. *Tetrahedron* 1978; **34**:3353.
2. Takeuchi T, et al. A glyoxalase I inhibitor of a new structural type produced by streptomycetes. *J Antibiot* 1975; **28**:737.
3. Zhu B, et al. A new antitumor antibiotic dioxolamycin. *Ibid* 1984; **37**:673.
4. Jung M. Conversion of shikimic acid into 2-crotonyloxymethyl-(4R, 5R, 6S)-4, 5, 6-trihydroxy-cyclohex-2-ene analogous to a glyoxalase I inhibitor. *Ibid* 1987; **40**:720.
5. 孙快麟, 等. 从D-甘露糖对映有择合成莽草酸甲酯. 医药工业 1987; **18**:104.
6. 孙快麟, 等. 二噁霉素类似物的温和缩酮反应合成. 同上 1988; **19**:435.

STUDIES ON THE SYNTHESIS AND BIOACTIVITY OF SOME NEW SHIKIMIC ACID DERIVATIVES

KL Sun, RS Li and XH Lei

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040).

ABSTRACT Ten new shikimic acid derivatives, some of which are analogs of dioxolamycin were synthesized from methyl shikimate because the bioactivity of shikimic acid derivatives has received considerably less attention to date. Compounds 4~10, 12, 16 were subjected to antimicrobial test *in vitro*, and showed no activity (MIC > 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Compounds 4~10, 12, 13, and 16 were subjected to cytostatic activity test against cultured L 1210 Leukemia cells *in vitro*. Compounds 4, 6, 13 and 16 showed cytostatic activity like dioxolamycin.

Key words Shikimic acid derivatives; Dioxolamycin