

大豆苷元前药的设计合成

彭游^{1,2}, 邓泽元², 陶春元³

(1. 九江学院化工学院, 九江, 332005; 2. 南昌大学食品科学与技术国家重点实验室, 南昌 330047;
3. 江西省鄱阳湖生态经济研究中心, 九江 332005)

摘要: 为了提高大豆苷元的生物利用度以改善其抗肿瘤等生物活性, 利用前药原理对大豆苷元进行化学修饰。本文根据前药原理设计合成了 2 个新型大豆苷元磺酸酯衍生物 (4~5)。所有化合物的结构均经 IR、MS、元素分析和 ¹H NMR 确证。

关键词: 大豆苷元; 前药; 苯磺酸酯; 合成

中图分类号: Q946.83

文献标识码: A

文章编号: 1672-352X (2011)02-0252-03

Design and synthesis of isoflavone prodrugs

PENG You^{1,2}, DENG Ze-yuan², TAO Chun-yuan³

(1. Food Science and Technology National Key Laboratory, Nanchang University, Nanchang 332005
2. Department of chemistry and Engineering, Jiujiang University, Jiujiang;330047;
3. Ecological Economic Research Centre of Poyang Lake in Jiangxi Province, Jiujiang 332005)

Abstract: In order to improve bioavailability and anticancer activity of daidzein, we designed and synthesized the new daidzein derivatives (4~5) according to principles of pro-drugs. Their structures were characterized by IR, MS, elemental analysis and ¹H NMR spectral date.

Key words: daidzein; pro-drug; benzene sulfonate; synthesis

一个分子可以通过它的最佳结构构型和理化性质在靶部位引起期望的疗效或生理功能。但是, 这个分子未必具有被传输至最终作用点的分子形式和性质, 因此它的结构仍然需要优化。以天然产物进行结构修饰的前药设计能优化药物 (或功能分子) 的传输, 可用于体外已证明有效的候选药物, 也可用于尚有各种不足的现有药物。通过衍生化, 保持母体药物的基本特征, 同时改善它们的传输性质, 由此提高药物的总体效果。因而, 前药设计优化药物的传输是一个重要的研究领域^[1-2]。

大豆等植物中的次生代谢产物异黄酮大豆苷元、染料木素等虽然具有多种生理活性, 比如抗氧化, 雌激素、抗癌活性等, 但药理作用并不十分理想, 究其原因, 可能是这些黄酮类化合物在水相或/和油相中溶解度低、在机体内生物利用度低、代谢途径复杂、靶向性差等药代动力学性质不理想, 难

以达到临床用于治疗疾病的目的, 一般作为食品添加剂使用^[3-5]。因此, 以大豆苷元为先导物, 对其进行前药修饰, 改善其溶解度, 优化药代动力学性质以提高药物的生物利用度, 有望提高其生物活性。本课题组已报道了一系列的大豆苷元-7-苯磺酸酯的合成与生物活性, 初步研究结果表明该类衍生物有一定的研究价值^[6]。为了进一步拓展大豆苷元的前药研究, 本文报道大豆苷元-4'-苯磺酸酯衍生物的设计合成, 初步的药代动力学研究结果表明, 该类化合物具有大豆苷元前体药物性质, 其前药研究结果将另文报道。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

WRR 型数字显示显微熔点仪(北京泰克仪器有限公司), 温度计未经校正; Bruker 400 M 核磁共振仪(溶剂为 CDCl₃), TMS 为内标; Yanaco MT-3CHN

收稿日期: 2010-07-01

基金项目: 江西省自然科学基金 (2010GZN0106) 和江西省教育厅科技项目 (GJJ08440, GJJ11626) 共同资助。

作者简介: 彭游, 男, 博士, 副教授。E-mail: trihydracid@126.com

元素分析仪; Waters ZQ4000/2695 质谱仪; Nicocet 5700 FT-IR 红外光谱仪。大豆昔元 (纯度>98%) 购于陕西慧科植物开发有限公司, 其它试剂均为化学纯或分析纯。

1.2 目标化合物的合成方法与步骤

3-(4'-hydroxylphenyl)-7-methoxy-4H-chromen-4-one 2

化合物大豆昔元 1 (15.7 mmol, 4.0 g) 溶于 120 mL(CH₃)₂CO 之中, 加入 1.0 g K₂CO₃, 在室温下加入 2.2 mL(23.6 mmol)DMS, 反应 5 h。将反应混合物过滤, 旋干滤液, 柱层析纯化 (CHCl₃/(CH₃)₂CO: 5/1, v/v) 得纯品 2。产率为 74%; m.p. 131~133°C; MS m/z (%): 268.41(M⁺+1, 100%), 291.40((M⁺+Na, 70%)。

3-(4'-hydroxylphenyl)-7-ethoxy-4H-chromen-4-one 3

20°C 时, 于 250 mL 烧瓶中加入大豆昔元 4.0 g (15.7 mmol), (CH₃)₂CO 120 mL, 再加入由 1.2 g KOH 溶于 4.0 mL H₂O 配成的溶液, 在剧烈搅拌下滴加硫酸二乙酯 4.0 mL(22.7 mmol)及(CH₃)₂CO 36 mL, 反应约 4 h, TLC 检测反应完成后, 将反应物倒入约 500 mL 冰水中, 调节 pH 至析出白色沉淀。用 Et₂O 萃取(25 mL×3), 用无水 Na₂SO₄ 干燥过夜, 柱层析纯化 (CH₂Cl₂/(CH₃)₂CO:10/1, v/v) 得白色固体 3.36 g。产率为 80% (文献[7]产率: 粗产品产率为 25%); m.p.131~133°C; MS m/z(%): 283.51 (M⁺+1, 100%), 306.50 (M⁺+Na, 70%)。

3-(4'-phenylsulfonyl phenyl) -7-methoxy-4H-chromen - 4-one 4

取中间体 2(0.4 mmol, 0.107 g)分散于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺 DMF 之中, 加入 0.01 g 叔丁醇钾, 于-20°C 在 Ar 气保护下, 慢慢滴加 0.1694 g 苯磺酰氯(0.96 mmol)。保温 2.5 h 后将混合物过滤, 滤液减压旋干, 柱层析纯化(CHCl₃/(CH₃)₂CO: 8/1, v/v) 得纯品。黄色晶体, 产率 99.8%, mp.128~129°C, m/z(EI) 409.05 ([M+1]⁺, 100%), IR (KBr, cm⁻¹): 3432, 3071, 2930, 2846, 1646, 1613, 1514, 1475, 1444, 1380, 1251, 1173, 1091. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, J=8.7 Hz, 1H, 5-ArH), 7.96(s, 1H, 2-H), 7.89(d, J=7.8 Hz, 2H, 2", 6"-benH), 7.72(t, J=7.4 Hz, 1H, 4"-benH), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 2H, 3", 5"-benH), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 2H, 2', 6'-ArH), 7.05(d, J=7.9 Hz, 2H, 3', 5'-ArH), 6.96(d, J=7.9 Hz, 2H, 6-ArH), 6.95(s, 1H, 8-ArH), 3.92(s, 3H, 7'-OCH₃)。Anal. calcd for C₂₂H₁₆O₆S: C 64.70, H 3.95, S 7.85; found: C 64.57, H 3.94, S 7.86。

3-(4'-phenylsulfonyl phenyl)-7-ethoxy-4H-chromen-

4-one 5

取中间体 3 (0.4 mmol, 0.113g) 分散于 10 mL DMF 之中, 加入 0.01g 叔丁醇钾, 于-20°C 在 Ar 气保护下, 慢慢滴加 0.1694g 苯磺酰氯(0.96 mmol)。保温 2.5h 后将混合物过滤, 滤液减压旋干, 柱层析纯化 (CHCl₃/(CH₃)₂CO: 8/1, v/v) 得纯品。浅黄色固体, 产率 91.9%, mp. 167~169°C. m/z (EI) 423.08 ([M+1]⁺, 100%). IR (KBr, cm⁻¹): 3447, 3080, 2985, 2932, 1632, 1598, 1568, 1504, 1476, 1445, 1386, 1259, 1200, 1188, 1121, 1094. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ 8.18 (d, J=8.9 Hz, 1H, 5-ArH), 7.92(s, 1H, 2-H), 7.88(d, J=7.8 Hz, 2H, 2", 6"-benH), 7.70(t, J=7.5 Hz, 1H, 4"-benH), 7.56(t, J=7.7 Hz, 2H, 3", 5"-benH), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2H, 2', 6'-ArH), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H, 3', 5'-ArH), 6.99(dd, J=1.7, 8.8 Hz, 1H, 6-ArH), 6.84(d, J=1.7 Hz, 1H, 8-ArH), 4.16(m, 2H, 7'-OCH₂-), 1.55(s, 3H, -CH₃)。Anal. calcd for C₂₃H₁₈O₆S: C 65.39, H 4.29, S 7.59; found: C 65.30, H 4.28, S 7.60。

2 结果与分析

2.1 反应条件对关键中间体大豆昔元-7-甲醚 (2) 的合成影响

以单因素平行实验优选法考查了合成反应中, 反应时间、温度、硫酸二甲酯 DMS 用量对反应的影响, 综合考察了几种影响因素, 高产率、高选择性的得到了目标产物。

2.1.1 反应时间对产率的影响 在 20°C, 大豆昔元 4.0 g (15.7 mmol), 丙酮 120 mL, 加入 1.0 g K₂CO₃, 在剧烈搅拌下滴加 DMS 2.2 mL, 详细的考察了反应时间对大豆昔元-7-甲醚的产率影响, 见表 1。

表 1 不同的反应时间对产率的影响
Table 1 Effects of different reaction time on the yields

	时间/h Time				
	3	4	4.5	5	6
产率/% Yield	20.1	19.2	42.1	74.0	40

表 2 不同反应温度对产率的影响
Table 2 Effects of different reaction temperature on the yields

	温度/°C Temperature			
	-10	20	40	58
产率/% Yield	15.0	74.0	23.1	双取代产物 Disubstituted product

由表 1 可以看出反应时间在 5 h 的时候单取代最多。在前面的时间单取代在逐渐的增多, 说明反应时间不够, 其中还有大量的原料未反应, 薄层色

谱 TLC 显示也有原料点明显存在。在 6 h 的时候单取代减少,产物发生了副反应即产生了双取代反应, TLC 显示明显有双取代反应斑点出现。

2.1.2 反应温度对产率的影响 大豆昔元 4.0 g (15.7 mmol), 丙酮 120 mL, 加入 1.0 g K_2CO_3 , 在剧烈搅拌下滴加 DMS 2.2 mL, 反应 5 h。考察反应温度对产率的影响, 见表 2。

从表 2 中可以看出反应温度在 20 °C 产率为最

高, 温度低反应不充分, 温度过高如在回流状态下 (58°C), 主要发生副反应, 生成双取代产物大豆昔元-7、4-二甲醚。

2.1.3 物质的量比对反应的影响 在 20°C 时, 大豆昔元 4.0 g (15.7 mmol), 丙酮 120 mL, 加入 1.0 g K_2CO_3 , 在剧烈搅拌下滴加不同的 DMS 的量, 反应 5 h。考察大豆昔元与 DMS 的物质的量之比对产率的影响, 见表 3。

表 3 不同的物质的量比对反应的影响

Table 3 Effects of different molar ratios (daidzein /dimethyl sulfate) on the yields

产率/% Yield	物质的量之比(大豆昔元/硫酸二甲酯) Molar ratio (Daidzein/Dimethyl sulfate)			
	1:1	1:1.3	1:1.5	1:1.6
	10.9	57.7	74.0	20.7

从表 3 中可以看出大豆昔元与 DMS 物质的量之比在 1:1.3~1:1.5 之间为最佳, DMS 少了大豆昔元未反应的太多, 产率不高; DMS 太多容易发生多取代产率也不高。

2.2 前药分子的设计

前药设计一般利用药物分子中的羟基、氨基、羰基或羧基等化学活性基团, 合成易于在体内条件释放原药的衍生物, 通过衍生物理化性质的改变来改善药物性能。药物的某些缺点如溶解度低、吸收性差, 或由于极性或首过效应致使生物利用度低, 以及化学不稳定性或有难闻的异味等, 可用化学手段将该药变成前药的转运形式加以解决^[8]。

对于含羟基的药物, 羟基为极性基团, 分子亲水性强而亲脂性弱, 不利于药物通过脂质膜, 故不易被胃肠吸收进入组织细胞和通过血脑屏障。另一方面, 有些药物由于羟基在分子间形成氢键, 晶格能较高, 药物的水溶性也很差, 也可影响胃肠的吸收。除此之外, 药物进入体内后, 羟基往往会被结合为硫酸酯、葡萄糖醛酸酯, 氧化或 O-甲基化等反应, 即所谓的“首过效应”而失活, 保护羟基就可以提高药效。对含羟基的药物, 主要对羟基进行衍生化修饰, 主要的方法有: 1) 羟基的酯化, 酯化后亲脂性增加, 羟基被保护, 避免迅速被排除。2) 羟基的醚化, 羟基可以制成易水解的醚来提高亲脂性, 并使羟基得以保护。

大豆昔元 1 具有多酚羟基结构, 亲脂性弱, 同时由于羟基在分子间形成氢键, 晶格能较高, 亲水性也较差^[2]。大豆昔元进入体内迅速被吸收并代谢, 7-位羟基与糖分子结合转化为大豆昔元-7-O-葡萄糖苷酸而失活, 保护羟基就有可能提高药效^[9]。可

见, 先导化合物具有溶解度低, 严重的首过效应等缺点, 迫切需要用化学的方法转变成前药转运形式加以解决。

因此作者主要从改善多羟基黄酮的药代动力学性质的目的出发, 对原药多羟基黄酮醚化酯化, 增加药物的脂溶性, 使其易于穿越生物膜, 从而有可能提高药物的口服生物利用度。

参考文献:

- [1] Bundgaard H, Wermuth C G, Koga N, et al. Medicinal chemistry for 21st century [M]. Oxford: Blackwell Scientific Publiation, 1994: 331.
- [2] 李安良, 王新红, 李正香. 前药和生物利用度控制[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(1): 7-10.
- [3] Hollman P C, Katan M B. Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man [J]. Arch Toxicol Suppl, 1998, 20: 237-248.
- [4] Hulchins A M, McIver I E, Johnston C S, et al. Soy isoflavone and ascorbic acid supplementation alone or in combination minimally affect plasma lipid peroxides in healthy postmenopausal woman [J]. J Am Diet Assoc, 2005, 105: 1134-1137.
- [5] 仇峰, 陈笑艳, 钟大放, 等. 大豆昔元氨基甲酸酯类衍生物的合成及其抗缺氧活性[J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15: 247-250.
- [6] 彭游, 邓泽元, 叶兴琳. 异黄酮衍生物的设计、合成与抗肿瘤活性[J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(10): 796-799.
- [7] 王秋亚. 大豆异黄酮衍生物的合成及晶体结构研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2005.
- [8] 郭宗儒. 药物设计中的前药原理[J]. 药学报, 1979, 14(9): 566-576.
- [9] 范礼理, 赵德化, 赵敏琦, 等. 葛根黄酮抗心律失常作用[J]. 药学报, 1985, 20: 647-651.