

新型大豆苷元萘磺酸酯的合成

彭游¹, 许冬民¹, 徐菲菲¹, 曲伟红²

(1. 九江学院化学与环境工程学院, 江西省生态化工工程技术研究中心, 九江 332005; 2. 九江学院基础医学院, 九江 332005)

摘要: 为了提高大豆苷元抑制血管平滑肌细胞异常增殖活性, 利用药动团变换原理对大豆苷元进行修饰, 设计合成了一系列新型大豆苷元萘磺酸酯衍生物, 为进一步抑制血管平滑肌细胞活性实验提供样品。从时间、温度、反应物配比、溶剂与催化剂配比、反应物与催化剂配比等 5 个方面优化了关键中间体 2 的合成工艺, 所有化合物的结构均经 IR、MS、¹H NMR 和元素分析予以确证。

关键词: 大豆苷元; 萘磺酸酯; 合成

中图分类号: O629.9

文献标识码: A

文章编号: 1672-352X (2018)01-0145-04

Design and synthesis of daidzein naphthalene sulfonic acid esters

PENG You¹, XU Dongming¹, XU Feifei¹, QU Weihong²

(1. Jiangxi Province Engineering Research Center of Ecological Chemical Industry, Department of Chemistry and Environment Engineering, Jiujiang 332005; 2. Basic Medical College, Jiujiang University, Jiujiang 332005)

Abstract: In order to improve the inhibitory activity of daidzein on the abnormal proliferation of vascular smooth muscle cells, we designed and synthesized a series of daidzein naphthalene sulfonic acid ester derivatives based on the principles of kinetophore transformation, and their structures were characterized by IR, MS, elemental analysis and ¹H NMR spectral data. The synthesis process of key intermediate 2 was optimized in five aspects of time, temperature, the ratio of reactants, the ratio of solvent to catalyst, and the ratio of reactant to catalyst. These compounds could be further employed to inhibit the abnormal proliferation of vascular smooth muscle cells.

Key words: daidzein; naphthalene sulfonic acid ester; synthesis

大豆苷元 (daidzein, 4', 7-二羟基异黄酮) 为大豆异黄酮的成分之一, 主要存在于豆科植物如大豆和葛根等植物中, 具有明显的抗缺氧、抗肿瘤、抗高血脂症、抗炎以及抑制血管平滑肌细胞异常增殖等功效^[1-5], 但是大豆苷元溶解性较差, 在体内有很强首过效应, 因而生物利用度低, 其生物活性不太理想, 难以达到临床应用的目的^[6-8]。因此, 以它为先导化合物, 利用药动团变换原理对其进行修饰, 从根本上改善其溶解性和代谢稳定性, 增强其活性将具有重要的意义^[8-9]。基于 terbutaline 药物设计思路^[10], 作者所属实验室对大豆苷元进行化学修饰, 在其 7-OH 引入萘磺酯基, 同时在 4' 位引入相应基团, 改善其亲脂性, 期望能从根本上提高其生物利用度, 提高活性。为此, 设计合成了 5 个新型大豆苷元萘磺酯衍生物 (1~5) (化合物 1 的结构及

化合物的合成路线见图 1), 并对所有化合物的结构通过 IR、MS、元素分析和 ¹H NMR 予以确证。

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; Elementar Vario Micro Select 全自动元素分析仪; Agilent 1200LC-6410MS/MS 液相色谱-串联质谱联用仪; Bruker VERTEX 70 傅立叶变换红外光谱仪。大豆苷元 (纯度>98%) 购于陕西慧科植物开发有限公司, 其他试剂均为化学纯或分析纯。无水溶剂的制备采用实验室常见的方法处理。无水 THF 制备采用市售 THF 钠片回流后蒸馏, 无水三乙胺制备采用市

收稿日期: 2017-03-29

基金项目: 国家自然科学基金 (81160412, 81660541) 和江西省自然科学基金 (20132BAB204003) 共同资助。

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

售三乙胺加氢氧化钠静置, 取上层清液。无水二氯甲烷制备采用市售二氯甲烷加无水氯化钙干燥后蒸馏, 无水丙酮采用市售丙酮加高锰酸钾回流后蒸馏。

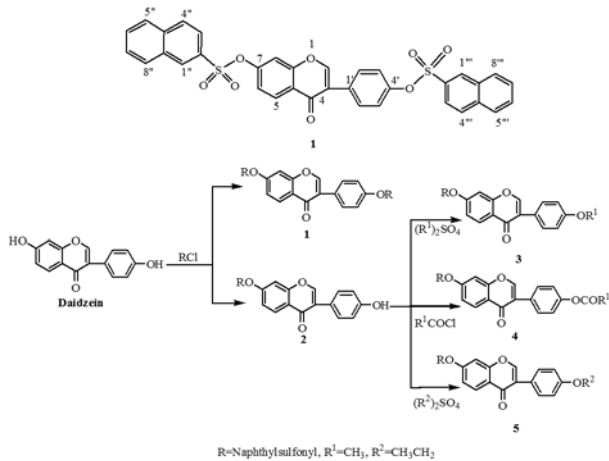


图 1 化合物 1 的结构及化合物的合成路线

Figure 1 The structure of compound 1 and its synthetic route

1.2 目标化合物的合成

1.2.1 4', 7-二萘磺酰氧基异黄酮 称取大豆苷元 2 mmol (0.5080 g) 分散于 10.0 mL 无水二氯甲烷之中, 加入 0.0891 mmol (0.0100 g) 叔丁醇钾, 慢慢滴加 6 mmol (1.359 g) 萘磺酰氯的无水二氯甲烷溶液, 冰水浴保温 2.5 h 后将反应物加入到冰水混合物搅拌过滤, 洗涤得纯品 **1**。白色晶体, 产率 91.9%, m.p. 204~205°C。 m/z (EI) 635.1 ($[M+1]^+$, 100%)。 IR (KBr, cm^{-1}): 3 085, 1 649, 1 616, 1 503, 1 440, 1 379, 1 225, 1 178, 1 076。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 2H, 1'', 1'''-ArH), 8.16 (d, $J=8$ Hz, 1H, 5-ArH), 8.02 (m, 2H, 3'', 3'''-ArH), 7.96 (d, $J=7.2$ Hz, 4H, 5'', 8'', 5''', 8'''-ArH), 7.92 (s, 1H, 2-ArH), 7.67 (m, 2H, 4'', 4'''-ArH), 7.73~7.64 (m, 4H, 6'', 6''', 7'', 7'''-ArH), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 2', 6'-ArH), 7.30 (s, 1H, 8-ArH), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, 3', 5'-ArH), 6.86 (m, 1H, 6-ArH)。 Anal. Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}_2$: C 66.23, H 3.49, S 10.10; found: C 65.89, H 3.36, S 10.14。

1.2.2 4'-羟基-7-萘磺酰氧基异黄酮 称取 1.00 mmol (0.2540 g) 大豆苷元于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 3.4 mL 无水三乙胺溶解。在 0°C 下搅拌至溶液澄清。然后向溶液中加入无水 THF 溶液 (12.0 mL), 搅拌均匀后再滴加 1.13 mmol (0.2541 g) 溶于无水 THF (3.0 mL) 的萘磺酰氯, 10 min 滴加完毕。反应进行 23 min 后停止。将反应物倒入约 100 mL 冰水中搅拌, 停止反应。用乙酸乙酯萃取, 加无水 CaCl_2 干燥过夜。滤液减压旋干, 经柱层析纯化 (三氯甲

烷/丙酮=5:1, V/V), 得白色固体 **2**, Yield: 69.9%。 m.p. 205~206°C。 m/z (EI) 445.1 ($[M+1]^+$, 100%)。 IR (KBr): 2 852, 1 621, 1 513, 1 445, 951, 821, 694。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43 (s, 1''-H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 3''-H), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 4''-H), 7.97~7.95 (m, 5'', 8''-2H, 2-H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 5-H), 7.75 (t, $J=6.8$, 7.6 Hz, 6''-1H), 7.68 (t, $J=8, 7.6$ Hz, 7''-1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2', 6'-2H), 7.30 (s, 8-H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 6-H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 3', 5'-2H)。 Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$: C 67.56, H 3.63, S 7.21; found C 66.44, H 3.60, S 7.18。

1.2.3 4'-甲氧基-7-萘磺酰氧基异黄酮 取 0.4 mmol 化合物 **2** (0.1900 g) 溶于 10 mL 无水丙酮之中, 加入 0.7235 mmol (0.1000 g) 碳酸钾, 在室温下加入 1.584 mmol (0.15 mL) 硫酸二甲酯, 在 25~60°C 反应 5 h。将反应混合物过滤, 旋干滤液, 柱层析纯化 (三氯甲烷/丙酮=5:1, V/V) 得纯品 **3**。黄色晶体, 产率 81.8%, mp. 134~136 °C。 m/z (EI) 459.3 ($[M+1]^+$, 100%)。 IR (KBr, cm^{-1}): 3 068, 3 019, 2 965, 1 639, 1 614, 1 514, 1 443, 1 366, 1 250, 1 186, 1 028。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1''-H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 3''-H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 4''-H), 7.97~7.95 (m, 5'', 8''-2H, 2-H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 5-H), 7.75 (t, $J=7.2, 7.6$ Hz, 6''-1H), 7.68 (t, $J=7.2, 7.6$ Hz, 7''-1H), 7.47 (d, $J=8$ Hz, 2', 6'-2H), 7.30 (s, 8-H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 6-H), 6.97 (d, $J=8$ Hz, 3', 5'-2H), 3.84 (s, 3H, 4'-OCH₃)。 Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C 68.11, H 3.96, S 6.99; found: C 67.84, H 3.93, S 6.94。

1.2.4 4'-乙酰氧基-7-萘磺酰氧基异黄酮 取化合物 4'-羟基-7-萘磺酰氧基异黄酮 **2** (0.4 mmol, 0.1900 g) 溶于 10 mL 无水丙酮之中, 加入 0.7235 mmol (0.1000 g) 碳酸钾, 在室温下慢慢加入 1.587 mmol (0.15 mL) 醋酸酐, 在室温下反应 2 h。将反应混合物过滤, 旋干滤液, 柱层析纯化 (三氯甲烷/石油醚=6:1, V/V) 得纯品 **4**。白色固体, 产率 87.2%, m.p. 190~192°C。 m/z (EI) 487.2 ($[M+1]^+$, 99.94%)。 IR (KBr, cm^{-1}): 3 077, 2 922, 1 748, 1 637, 1 509, 1 443, 865, 803, 672。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.44 (s, 1''-H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 3''-H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 4''-H), 7.97~7.95 (m, 5'', 8''-2H, 2-H), 7.88 (d, $J=7.2$ Hz, 5-H), 7.73 (t, $J=7.6$ Hz, 6'', 7''-2H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2', 6'-2H), 7.31 (s, 8-H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 3', 5'-2H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 6-H), 2.32 (s, -CH₃)。 Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$: C

66.66, H 3.73, S 6.59; found: C 65.98, H 3.67, S 6.51.

1.2.5 4'-乙氧基-7-萘磺酰氧基异黄酮 取化合物 4'-羟基-7-萘磺酰氧基异黄酮 **2** (0.4 mmol, 0.1900 g) 溶于 10.0 mL 丙酮之中, 加入 0.1000 g 氢氧化钾和 0.20 mL 水, 在室温下慢慢加入 0.15 mL 硫酸二乙酯, 在 25~60℃ 反应 5 h。将反应混合物过滤, 旋干滤液, 柱层析纯化 (三氯甲烷/丙酮 = 5:1, V/V) 得纯品 **5**, 浅黄色固体, 产率 97.9%, m.p. 156~158 °C。 m/z (EI) 473.2 ($[M+1]^+$, 100%)。 IR (KBr, cm^{-1}): 3 060, 2 925, 2 855, 1 643, 1 513, 1 478, 1 439, 1 351, 1 287, 1 225, 1 181, 1 126, 1 077。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1"-H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 3"-H), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 4"-H), 7.97~7.95 (m, 5", 8"-2H, 2-H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 5-H), 7.73 (t, $J=7.2, 7.6$ Hz, 6"-1H), 7.67 (t, $J=7.2, 7.6$ Hz, 7"-1H), 7.46 (d, $J=8$ Hz, 2', 6'-2H), 7.30 (s, 8-H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 6-H), 6.96 (d, $J=8$ Hz, 3', 5'-2H), 4.10 (m, 2H, 4'-OCH₂-), 1.44 (m, 3H, -CH₃)。 Anal. Calcd. for C₂₇H₂₀O₆S: C 68.63, H 4.27, S 6.79; found: C 68.04, H 4.13, S 6.64。

2 结果与分析

2.1 药物分子的设计

大豆苷元含有两个 OH, 亲脂性弱, 同时由于分子间氢键, 晶格能也较高, 水中的溶解度也极不理想^[6]。大豆苷元进入体内迅速被吸收并代谢, 7-OH 与糖分子结合转化为大豆苷元-7-O-葡萄糖苷酸而失活, 保护 OH 就有可能提高药物活性^[8]。因此在利用药动团变换原理对大豆苷元进行修饰的分子设计中, 主要考虑其 7-OH 的改造, 结合 Sitar 的设计思路^[10], 在 7 位引入萘磺酸酯基, 4'位成酯或醚, 提高目标分子的亲脂性, 可能更易进入组织细胞和血脑屏障, 阻断其首过效应, 从而提高药物活性。

2.2 关键中间体 2 的合成优化工艺

化合物 **2** 既是目标产物, 也是目标产物 **3~5** 的关键中间体, 由于大豆苷元的 4', 7 位的选择性不是特别高, 导致化合物 **2** 的合成比较困难。在合成大豆苷元与苯磺酰氯反应时, 通过降低反应温度, 优选反应溶剂, 改变溶剂与催化剂的用量来提高 4', 7 位的选择性获得成功, 首次合成了 7 位单取代的产物大豆苷元-7-苯磺酸酯, 化合物的结构通过单晶衍射得以确认^[6, 11], 确证了通过适当的反应条件可以提高反应的区域选择性。在合成大豆苷元萘磺酸酯系列化合物时, 采用了相似的反应条件, 也许是进攻试剂体积增大, 导致了选择性减弱, 由于 7-OH 的活性要高于 4'-OH, 很难出现仅 4'-OH 单磺

酸酯化的产物, 而是在反应中, 7-OH 酯化后, 短时间内 4'-OH 也酯化导致生成双取代的产物 **1**。为了高区域选择性合成化合物 **2**, 从反应时间、温度、催化剂与反应物、反应物之间以及催化剂与溶剂的配比等进行摸索, 通过平行实验优选法优化其工艺使化合物 **2** 的产率从最初的 5.9% 提高到 69.9%。

表 1 反应时间对化合物 **2** 产率的影响

反应时间 t/min	15	23	28
产率 Yield/%	27.4	69.9	25.8

表 2 反应温度对化合物 **2** 收率的影响

反应温度 T/°C	-6	0	10
产率 Yield/%	5.9	69.9	无法分离

表 3 三乙胺与大豆苷元的物质质量对比对化合物 **2** 产率影响

三乙胺与大豆苷元的 物质质量对比 The molar ratio of Et ₃ N and daidzein	6.2:1	12.4:1	24.8:1	31.0:1
产率/% Yield	7.4	35.1	69.9	41.2

表 4 THF 与三乙胺的体积比对反应的影响

THF 与三乙胺的体积比 The volume ratio of THF to Et ₃ N	7:1	10.5:1	14:1
产率/% Yield	14.8	69.9	31.3

2.2.1 反应时间对产率的影响 在温度为 0℃ 下, 大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量配比为 1:1.1, 三乙胺与大豆苷元的物质的量之比 24.8:1 时, THF 与三乙胺的体积比为 10.5:1, 考察反应时间 t 对产率的影响。实验结果 (表 1) 显示反应时间对产率的影响明显, 在 23 min 的最大产率为 69.9%。在 23 min 附近时间减少或增加, 7-酯化的单取代产物 **2** 产率都会降低。因为时间过短, 7-OH 酯化不充分, 导致化合物 **2** 产率降低, 超过 23 min, 产物 **2** 的 4'-OH 的继续酯化, 单取代产物 **2** 变成双取代产物 **1** 也导致化合物 **2** 的收率由高降低。

2.2.2 反应温度对收率的影响 在大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量配比为 1:1.1, 三乙胺与大豆苷元的物质质量之比 24.8:1 时, THF 与三乙胺的体积比为 10.5:1 反应时间为 23 min, 考察反应温度对收率的影响。实验结果 (表 2) 表明, 在适当的冰盐条件下 (-6 °C), 单取代产物 **2** 的收率为 5.9%, 表明在 0℃ 以下,

温度降低对产率有下降的趋势, 7-OH 取代与 4'-OH 取代为动力学竞争反应, 低温下, 7-OH 取代与 4'-OH 取代反应速度均下降, 7-OH 取代收率降低到 5.9%, 但 4'-OH 取代反应速度受温度的影响更大, 导致在冰盐条件下 (-6°C), 几乎不发生反应。通过实验发现, 不能在 0°C 以上 (比如 10°C) 设计反应, 否则, 同样由于 7-OH 取代与 4'-OH 取代为动力学竞争反应。升温 7-OH 取代与 4'-OH 取代速度均增加, 4'-OH 也会被单独被取代, 产物复杂, 二者的结构相似, 化学比移值几乎无差别, 难以柱层析分离。

表 5 大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量比对产率的影响
Table 5 Effects of the molar ratio of daidzein to naphthalene sulfonyl chloride on the yield of compound 2

大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量配比 The molar ratio of daidzein to naphthalene sulfonyl	1:1	1:1.1	1:1.2
产率/% Yield	26.9	69.9	38.0

2.2.3 三乙胺与大豆苷元的物质质量比对产率影响 大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量配比 1:1.1。在温度为 0°C 下, THF 与三乙胺的体积比为 10.5:1, 反应时间为 23 min, 考察三乙胺与大豆苷元的物质的量比对单取代产物 2 的产率的影响。实验结果 (表 3) 表明, 配比增大有利于目标产物 2 的生成, 在三乙胺与大豆苷元的物质的量配比为 24.8:1 时, 产率达到 69.9%, 但不能进一步增大配比, 否则导致双取代化合物 1 增多, 产物 2 的收率反而会下降。在反应中三乙胺为催化剂, 催化剂与反应物的配比增加, 催化能力增强, 当达到 24.8:1, 单取代产物 2 的产率最大, 配比进一步增加会导致 7-OH 和 4'-OH 的选择性消失, 短时间生成双取代化合物 1。

2.2.4 THF 与三乙胺的体积比对反应的影响 大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量配比 1:1.1。在温度为 0°C 下, 三乙胺与大豆苷元的物质质量配为 24.8:1, 反应时间为 23 min, 考察 THF 与三乙胺的体积比对反应的影响, 实验结果 (表 4) 显示, 当 THF 与三乙胺的体积比为 10.5:1 时, 单取代产物 2 的收率最大, 表明此时, 催化活性适中。催化剂浓度太大, 催化活性太强 (THF 与三乙胺的体积比为 7:1), 利于双取代 1 的生成, 导致目标产物 2 的产率降低; 当催化剂浓度太小时 (THF 与三乙胺的体积比为 14:1), 反应难以发生, 也会导致 2 的收率降低。

2.2.5 大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量比对产率的影响 大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量比对产率的影响。在温度为 0°C 下, 三乙胺与大豆苷元的物质质量之比 24.8:1 时, THF 与三乙胺的体积比为

10.5:1, 反应时间为 23 min, 考察大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量比对产率的影响。实验结果 (表 5) 表明, 大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量配比高低都不利于单取代的生成。说明反应物物质的量的配比是影响 7-单取代产物 2 的重要因素。

3 结论

利用药动团变换原理设计合成 5 个未见文献报道的大豆苷元萘磺酰氯酯衍生物, 通过平行实验优选法从时间, 反应物配比、溶剂与催化剂、反应物与催化剂配比, 温度等 5 个方面优化了关键中间体 2 的合成工艺为: 在温度为 0°C 下, 大豆苷元、萘磺酰氯的物质的量配比为 1:1.1, 三乙胺与大豆苷元的物质质量之比 24.8:1 时, THF 与三乙胺体积比为 10.5:1, 反应时间为 23 min 时, 收率达到最高 69.9%。大豆苷元萘磺酰氯酯衍生物的构建将为寻找更为优异的抑制血管平滑肌细胞异常增殖活性新化合物提供可能。

参考文献:

- [1] 范礼理, 赵德化, 赵敏崎, 等. 葛根黄酮抗心律失常作用[J]. 药学学报, 1985, 20(9): 647-651.
- [2] CASSIDY A, BINGHAM S, SETCHELL K D. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women[J]. Am J Clin Nutr, 1994, 60(3): 333-340.
- [3] PEREIRA M A, BARNES L H, RASSMAN V L, et al. Use of azoxymethane-induced foci of aberrant crypts in rat colon to identify potential cancer chemopreventive agents[J]. Carcinogenesis, 1994, 15(5): 1049-1054.
- [4] 彭游, 钟婵娟, 邓泽元. 新型大豆异黄酮磺酰氯酯抑制血管平滑肌细胞增殖活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(2): 168-171.
- [5] PENG Y, ZHANG H, LIU R, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of pyranoanthocyanins and other polyphenols from staghorn sumac (*Rhus hirta* L.) in Caco-2 cell models[J]. J Funct Foods, 2016, 20: 139-147.
- [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(5): 796-799.
- [7] 刘谦光, 张尊听, 薛东. 大豆苷元磺酰氯的衍生物, 晶体结构及活性研究[J]. 高等学校化学学报, 2003, 24(5): 820-825.
- [8] 仇峰, 陈笑艳, 许佑君, 等. 大豆苷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(4): 247-250.
- [9] 张尊听, 刘谦光, 刘小红, 等. 单甲基化大豆苷元磺酰氯的衍生物, 晶体结构及活性研究[J]. 化学学报, 2002, 60(10): 1846-1850.
- [10] SITAR D S, WARREN C P, AOKI F Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bambuterol, a long-acting bronchodilator pro-drug of terbutaline, in young and elderly patients with asthma[J]. Clin Pharmacol Ther, 1992, 52(3): 297-306.
- [11] PENG Y, DENG Z Y, LANG S J, et al. 3-(4-Hydroxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-4H-chromen-4-one[J]. Acta Cryst, 2007, E63: o4787.