文章编号:1000-5404(2012)11-1057-05

论著

红景天苷类似物的合成

陈 辉[1,2],崔 颖[2,3],李灵芝[2,3] (300070 天津,天津医科大学药学院[1];300162 天津,武警医学院药物化学教研室[2];300162 天津,天津市职业与环境危害生物标志物重点实验室[3])

[摘要] **目的** 合成红景天苷类似物。**方法** 以取代苯甲醛为原料,经硼氢化钠还原,合成苷元,分别与溴代乙酰糖(葡萄糖,半乳糖,木糖)反应生成乙酰糖苷,脱乙酰基,生成糖苷。**结果** 成功合成了$3A_1$~$3G_1$、$3A_2$~$3G_2$、$3A_3$~$3G_3$,共21个红景天苷类似物,通过CA和Scifinder进行结构检索,合成的化合物中除$3A_1$、$3A_2$、$3B_1$、$3B_2$、$3F_1$、$3G_1$外均为新化合物。其结构均通过核磁共振氢谱(^{1}HNMR)和质谱(MS)确证。**结论** 采用的合成方法适合红景天苷类似物的合成。

[关键词] 红景天苷;类似物;Koenigs-Knorr法;合成
[中图法分类号] R282.7; R914.5 [文献标志码] A

Synthesis of analogues of salidroside

Chen Hui[1,2], Cui Ying[2,3], Li Lingzhi[2,3] ([1]College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin, 300070; [2]Department of Pharmaceutical Chemistry, Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin, 300162; [3]Tianjin Key Laboratory of Occupational and Environmental Hazards Biomarkers, Tianjin, 300162, China)

[**Abstract**] **Objective** To synthesize the analogues of salidroside. **Methods** Aglycons were synthesized with substituted benzaldehyde reduced by sodium borohydride as a starting material and reacted with acetobromo glucose, acetobromo galactose and acetobromo xylose, respectively, to produce acetyl glycoside which turned into glycoside after its acetyl was deprived. **Results** About 21 analogues of salidroside, including $3A_1$ to $3G_1$, $3A_2$ to $3G_2$ and $3A_3$ to $3G_3$, were successfully synthesized. CA and Scifinder structure retrieval showed that the synthesized compounds were novel compounds except for $3A_1$, $3A_2$, $3B_1$, $3B_2$, $3F_1$ and $3G_1$. Their structures were confirmed by MS and ^{1}H-NMR. **Conclusion** The synthetic method we used is suitable for the synthesis of salidroside analogues.

[**Key words**] salidroside; analogues; Koenigs-Knorr methods; synthesis

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81073152), the Key Program of Science Foundation of Tianjin (10JCZDJC21100) and the Key Program of Science and Technology Development of Medical College of Chinese People's Armed Police Force (WKH2008Z03). Corresponding author: Li Lingzhi, Tel: 86-22-60578184, E-mail: llzhx@yahoo.cn

红景天苷(salidroside)是蔷薇目景天科(Crassulaceae)红景天属(Rhodiola)植物的主要有效成分,近年来研究[1-4]证明其具有抗缺氧、抗疲劳、抗老化、抗辐射、抗病毒、抗肿瘤、抗脑损伤、兴奋中枢神经和调节内分泌等药理作用。但目前红景天苷全合成原料多采用酪醇与葡萄糖成苷而得[5-8]。合成路线长,收率较低,难以实现工业化生产。但红景天苷诸多的药理活性提示其可能是一个优良的先导化合物,通过对其进行结构改造,有可能发现活性更高且易于合成的新的类似物。

苯环与糖之间碳链的长短、苯环上羟基的引入、羟基的位置以及所连接糖的类型均能影响清除自由基的能力[9]。碳链的长短对于所合成的糖苷的自由基清除活性影响较大,短链糖苷更有利于自由基的清除;羟基取代基能增强化合物的抗氧自由基的作用,但同时也增加了其水溶性和不稳定性;糖基对化合物清除氧自由基的影响也较大。因此,本研究用甲基替换红景天苷中的乙基,用潜在的酚羟基(如甲氧基)等基团替代酚羟基,并改变其位置与数目,以半乳糖和木糖代替葡萄糖合成一系列红景天苷类似物。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

X-4显微熔点仪,温度计未经校正;Varian Inova 500型核磁共振仪(溶剂氘代甲醇,内标TMS);Bruker Maxis型质谱仪。所有原料购自天津科锐思精细化工有限公司,硅胶(200~300目,青岛海洋化工厂)。其他试剂为市售色谱纯或分析纯。

[基金项目] 国家自然科学基金(81073152);天津市重点基金项目(10JCZDJC21100);武警医学院科技开发重点项目(WKH2008Z03)
[通信作者] 李灵芝,电话:(022)60578184,E-mail: llzhx@yahoo.cn

1.2 方法

以取代苯甲醛为原料，经硼氢化钠还原后，分别与溴代乙酰糖（葡萄糖、半乳糖、木糖）经 Koenigs-Knorr 法糖苷化，再经脱乙酰基后生成糖苷。所有化合物合成路线如图1所示。

1.2.1 溴代四乙酰糖的制备（以溴代四乙酰葡萄糖为例） 200 ml 三颈瓶中，加入 80 ml（0.84 mol）无水乙酸酐，冰水冷却下缓慢滴加 20 滴高氯酸，搅拌 5 min 后分批加入 20 g（0.112 mol）无水 D-葡萄糖，加完后继续搅拌 20 min，之后室温反应 2 h，将反应液倒入冰水中，剧烈搅拌以分解未反应完的乙酸酐。油状物逐渐固化，生成白色固体，过滤，冷水洗涤。30 ℃真空干燥 7 h 得到白色固体 β-D-五乙酰葡萄糖 34.8 g，收率 87%。

将 7.2 g 红磷悬浮于 80 ml 冰醋酸中，于冰浴中逐滴加入 14.4 ml 溴素，控制温度在 20 ℃以下，滴加完毕后室温搅拌 2 h，滤去过量红磷，滤液即为溴代试剂。向上述溴代试剂中分批加入 32 g（72 mmol）β-D-五乙酰葡萄糖，室温反应 4 h。将反应液用 250 ml CH_2Cl_2 稀释，倾入 250 ml 冰水中分出有机层，用饱和 $NaHCO_3$ 洗至中性，饱和 NaCl 洗涤，干燥过夜。减压蒸除 CH_2Cl_2，无水乙醇洗涤得白色固体 19.7 g，收率 87%。

1.2.2 2A～2G 的合成 取 20 mmol 1A～1G 溶于 50 ml 甲醇中，－3 ℃下分批加入 0.37 g（10 mmol）$NaBH_4$ 继续搅拌 30 min，TLC 监测反应完全。将反应液倾入 250 ml 水中，稀 HCl 酸化至 pH = 7，CH_2Cl_2 萃取 3 次，合并萃取液，减压浓缩，得 2A～2G。

邻甲氧基苯甲醇（2A）：白色固体 2.73 g，收率 99%。邻甲氧基苯甲醇（2B）：无色糖浆状 2.74 g，收率 99.3%。3,4-亚甲二氧基苯甲醇（2C）：白色固体 2.98 g，收率 98%。2,4-二甲氧基苯甲醇（2D）：白色固体 3.32 g，收率 98.8%。3,4-二甲氧基苯甲醇（2E）：白色固体 3.33 g，收率 99%。邻硝基苯甲醇（2F）：白色固体 3.55 g，收率 97%。对硝基苯甲醇（2G）：微黄色固体 3.62 g，收率 99%。

1.2.3 $3A_1$～$3G_1$ 的合成 将 4 mmol 2A～2G 和 5 mmol 溴代四乙酰葡萄糖溶于 20 ml 无水 CH_2Cl_2，加入 2 g 新烘制的 4Å 分子筛。室温搅拌 30 min 后加入 1.4 g Ag_2CO_3，避光反应 26 h。过滤，减压蒸除溶剂得无色糖浆状物质，直接溶于 20 ml 甲醇中，室温下缓慢滴加含有 0.1 g 甲醇钠的 10 ml 甲醇溶液，继续搅拌 2 h，减压蒸除溶剂后进行柱色谱分离得 $3A_1$～$3G_1$。

2-(2-甲氧基苯基)甲基-β-D-葡萄糖苷（$3A_1$），白色固体，收率 65%，Rf = 0.5（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。2-(4-甲氧基苯基)甲基-β-D-葡萄糖苷（$3B_1$），白色固体，收率 65%，Rf = 0.5（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。2-(3,4-亚甲二氧基苯基)甲基-β-D-葡萄糖苷（$3C_1$），微黄色固体，收率 70%，Rf = 0.3（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。2-(2,4-二甲氧基苯基)甲基-β-D-葡萄糖苷（$3D_1$），糖浆状，收率 60%，Rf = 0.4（$CHCl_3$：CH_3OH = 8∶1）。2-(3,4-二甲氧基苯基)甲基-β-D-葡萄糖苷（$3E_1$），白色固体，收率 64%，Rf = 0.4（$CHCl_3$：CH_3OH = 8∶1）。

2-(2-硝基苯基)甲基-β-D-葡萄糖苷（F_1），白色固体，收率 60%，Rf = 0.3（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。

2-(4-硝基苯基)甲基-β-D-葡萄糖苷（G_1），白色固体，收率 60%，Rf = 0.3（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。

1.2.4 $3A_2$～$3G_2$ 的合成 与合成 $3A_1$～$3G_1$ 相似方法，由溴代乙酰半乳糖与 2A～2G 经一系列反应合成 $3A_2$～$3G_2$。

2-(2-甲氧基苯基)甲基-β-D-半乳糖苷（$3A_2$），白色固体，收率 65%，Rf = 0.4（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。2-(4-甲氧基苯基)甲基-β-D-半乳糖苷（$3B_2$），微黄色固体，收率 62%，Rf = 0.5（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。2-(3,4-亚甲二氧基苯基)甲基-β-D-半乳糖苷（$3C_2$），白色固体，收率 69%，Rf = 0.3（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。2-(2,4-二甲氧基苯基)甲基-β-D-半乳糖苷（$3D_2$），糖浆状，收率 60%，Rf = 0.4（$CHCl_3$：CH_3OH = 8∶1）。2-(3,4-二甲氧基苯基)甲基-β-D-半乳糖苷（$3E_2$），白色固体，收率 64%，Rf = 0.4（$CHCl_3$：CH_3OH = 8∶1）。2-(2-硝基苯基)甲基-β-D-半乳糖苷（$3F_2$），糖浆状，收率 60%，Rf = 0.3（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。2-(4-硝基苯基)甲基-β-D-半乳糖苷（$3G_2$），白色固体，收率 70%，Rf = 0.3（$CHCl_3$：CH_3OH = 5∶1）。

1.2.5 $3A_3$～$3G_3$ 的合成 与合成 $3A_1$～$3G_1$ 相似方法，由溴代乙酰木糖与 2A～2G 经一系列反应合成 $3A_3$～$3G_3$。

2-(2-甲氧基苯基)甲基-β-D-木糖苷（$3A_3$），糖浆状，收率 65%，Rf = 0.2（$CHCl_3$：CH_3OH = 15∶1）。2-(4-甲氧基苯基)甲基-β-D-木糖苷（$3B_3$），微黄色固体，收率 63%，Rf = 0.2（$CHCl_3$：CH_3OH = 15∶1）。2-(3,4-亚甲二氧基苯基)甲基-β-D-木糖苷（$3C_3$），白色固体，收率 70%，Rf = 0.3（$CHCl_3$：CH_3OH = 12∶1）。2-(2,4-二甲氧基苯基)甲基-β-D-木糖苷（$3D_3$），糖浆状，收率

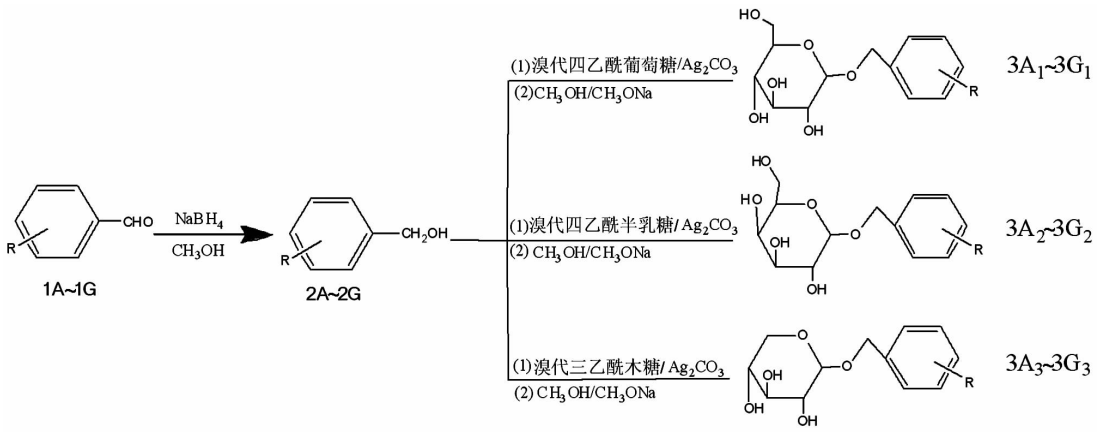


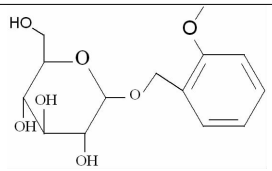
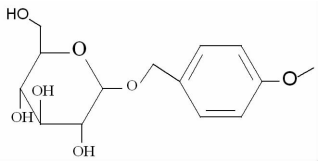
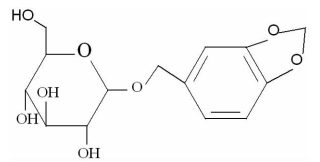
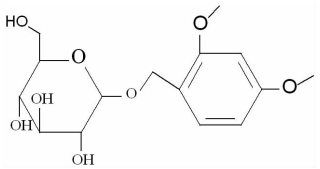
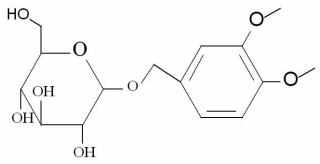
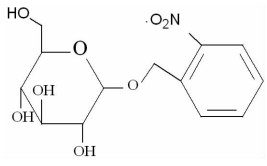
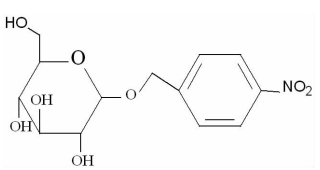
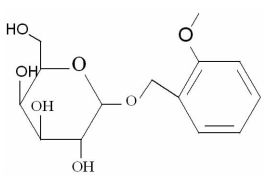
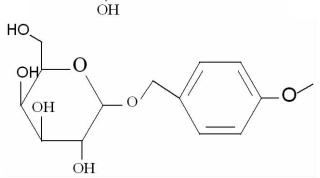
图1 红景天类似物的合成路线

60%，Rf = 0.25（$CHCl_3$∶CH_3OH = 12∶1）。2-（3,4-二甲氧基苯基）甲基-β-D-木糖苷（$3E_3$），白色固体，收率 59%，Rf = 0.2（$CHCl_3$∶CH_3OH = 12∶1）。2-（2-硝基苯基）甲基-β-D-木糖苷（$3F_3$），灰色固体，收率 57%，Rf = 0.22（$CHCl_3$∶CH_3OH = 9∶1）。2-（4-硝基苯基）甲基-β-D-木糖苷（$3G_3$），白色固体，收率 64%，Rf = 0.25（$CHCl_3$∶CH_3OH = 8∶1）。

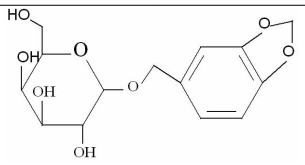
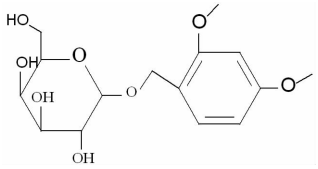
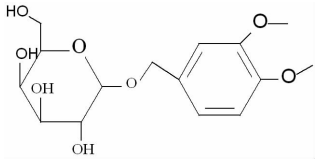
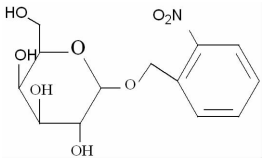
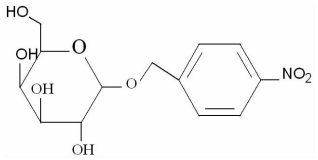
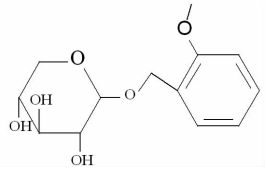
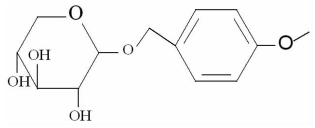
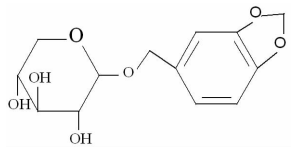
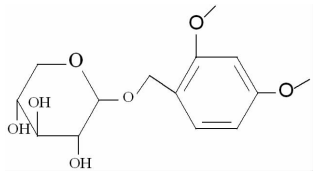
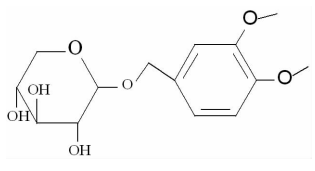
2　结果

总计合成 21 个化合物，经过 CA 和 Scifinder 进行结构查询，确定其中除 $3A_1$、$3A_2$、$3B_1$、$3B_2$、$3F_1$、$3G_1$ 外均为新化合物。化合物表征数据、化合物结构见表 1。

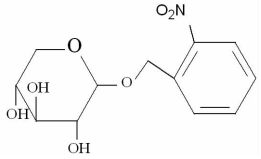
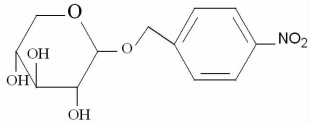
表 1　目标化合物的结构、产率、熔点及波谱数据

编号	结构	终产率(%)	理化性质	波谱数据(^{1}HNMR/ ESIMS)
$3A_1$		64.3	白色固体 121～122 ℃	^{1}HNMR(δppm)：3.24～3.37(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5)，3.69(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz，J_2=12 Hz)，3.82(s,3H,－OCH_3)，3.89(1H,d,－CHPh′,J=12 Hz)，4.38(d,1H,H-6b,J=8 Hz)，4.74(d,1H,－CHPh′,J=12.5 Hz)，4.93(d,1H,H-1,J=12.5 Hz)，6.93(d,2H,Ph′,J=6.5 Hz)，7.26(d,2H,Ph′,J=8.5 Hz)。ESIMS(m/z)：323.1(M+Na)
$3B_1$		64.5	白色固体 114～115 ℃	^{1}HNMR(δppm)：3.21～3.35(m,4H，H-2,H-3,H-4,H-5)，3.69(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=11.5 Hz)，3.78(s,3H,－OCH_3)，3.89(1H,d,－CHPh′,J=14 Hz)，4.32(d,1H,H-6b,J=7.5 Hz)，4.60(d,1H,－CHPh′,J=11 Hz)，4.85(d,1H,H-1,J=11.5 Hz)，6.88(d,2H,Ph′,J=6.5 Hz)，7.34(d,2H,Ph′,J=9 Hz)；ESIMS(m/z)：323.1(M+Na)
$3C_1$[a]		66.5	微黄色固体 153～154 ℃	^{1}HNMR(δppm)：3.21～3.35(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5)，3.68(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=12 Hz)，3.89(d,1H,－CHPh′,J=12 Hz)，4.14(d,1H,H-6b,J=7.5 Hz)，4.57(d,1H,－CHPh′,J=11.5 Hz)，4.81(d,1H,H-1,J=11.5 Hz)，5.92(s,2H,－CH_2－)，6.76(d,1H,Ph′,8 Hz)，6.87(d,1H,Ph′,8 Hz)，6.95(s,1H,Ph′)。ESIMS(m/z)：337.1(M+Na)
$3D_1$[a]		59.3	糖浆状	^{1}HNMR(δppm)：3.20～3.35(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5)，3.70(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=12 Hz)，3.82(d,6H,2×－OCH_3,J=10.5 Hz)，3.88(d,1H,－CHPh′,J=12 Hz)，4.34(d,1H,H-6b,J=8 Hz)，4.66(d,1H,－CHPh′,J=11.5 Hz)，4.84(d,1H,H-1,J=12 Hz)，6.50(m,1H,Ph′)，7.32(d,2H,Ph′,8 Hz)。ESIMS(m/z)：353.1(M+Na)
$3E_1$[a]		63.4	白色固体 153～154 ℃	^{1}HNMR(δppm)：3.23～3.35(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5)，3.68(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=12 Hz)，3.83(d,1H,－CHPh′,10 Hz)，3.90(d,6H,2×－OCH_3,J=12 Hz)，4.32(d,1H,H-6b,J=7.5 Hz)，4.62(d,1H,－CHPh′,J=11.5 Hz)，4.85(d,1H,H-1,11.5 Hz)，6.90(d,1H,Ph′,J=8.5 Hz)，6.94(d,1H,Ph′,J=8 Hz)，7.09(s,1H,Ph′)。ESIMS(m/z)：353.1(M+Na)
$3F_1$		58.2	白色固体 128～129 ℃	^{1}HNMR(δppm)：3.30～3.40(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5)，3.68(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=12 Hz)，3.88(d,1H,－CHPh′,J=12 Hz)，4.43(d,1H,H-6b,J=8 Hz)，5.08(d,1H,－CHPh′,J=13 Hz)，5.28(d,1H,H-1,J=13 Hz)，7.51(t,1H,Ph′,J=7 Hz)，7.71(m,1H,Ph′)，8.02(d,1H,Ph′,J=8 Hz)，8.07(d,1H,Ph′,J=9.5 Hz)。ESIMS(m/z)：338.1(M+Na)
$3G_1$		59.4	白色固体 159～160 ℃	^{1}HNMR(δppm)：3.27～3.37(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5)，3.65(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=12.5 Hz)，3.89(d,1H,－CHPh′,J=11.5 Hz)，4.39(d,1H,H-6b,J=8 Hz)，4.80(d,1H,－CHPh′,J=13.5 Hz)，5.06(d,1H,H-1,J=13.5 Hz)，7.72(d,2H,Ph′,J=8.5 Hz)，8.21(d,2H,Ph′,J=8.5 Hz)。ESIMS(m/z)：338.1(M+Na)
$3A_2$		64.4	白色固体 141～142 ℃	^{1}HNMR(δppm)：3.45～3.52(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5)，3.76(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz，J_2=11 Hz)，3.82(s,3H,－OCH_3)，3.84(1H,d,－CHPh′,J=4 Hz)，4.34(d,1H,H-6b,J=8 Hz)，4.74(d,1H,－CHPh′,J=12.5 Hz)，4.92(d,1H,H-1,J=13 Hz)，6.92(d,2H,Ph′,J=5.5 Hz)，7.25(d,2H,Ph′,J=9.5 Hz)。ESIMS(m/z)：323.1(M+Na)
$3B_2$		61.6	微黄色固体 148～149 ℃	^{1}HNMR(δppm)：3.43～3.57(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5)，3.74(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=11.5 Hz)，3.78(s,3H,－OCH_3)，3.83(1H,d,－CHPh′,J=4 Hz)，4.28(d,1H,H-6b,J=8 Hz)，4.59(d,1H,－CHPh′,J=9 Hz)，4.85(d,1H,H-1,J=11.5 Hz)，6.88(d,2H,Ph′,J=8.5 Hz)，7.33(d,2H,Ph′,J=8.5 Hz)。ESIMS(m/z)：323.1(M+Na)

续表

编号	结构	终产率(%)	理化性质	波谱数据(^{1}HNMR/ ESIMS)
$3C_2$[a]		67.6	白色固体 143~144 ℃	^{1}HNMR(δppm):3.44~3.58(m,4H,H-2,H-3,H-4,H-5),3.75(dd,1H,H-6a,J_1=5 Hz,J_2=11.5 Hz),3.89(d,1H,-CHPh′,J=10 Hz),4.27(d,1H,H-6b,J=8 Hz),4.57(d,1H,-CHPh′,J=11.5 Hz),4.81(d,1H,H-1,J=11.5 Hz),5.92(s,2H,$-CH_2-$),6.75(d,1H,Ph′,8 Hz),6.86(d,1H,Ph′,8 Hz),6.96(s,1H,Ph′)。ESIMS(m/z):337.1(M+Na)
$3D_2$[a]		59.3	糖浆状	^{1}HNMR(δppm):3.44~3.56(m,4H,4H,H-2,H-3,H-4,H-5),3.74(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=11 Hz),3.79(d,6H,2×$-OCH_3$,J=10.5 Hz),3.83(d,1H,-CHPh′,J=5 Hz),4.30(d,1H,H-6b,J=9 Hz),4.65(d,1H,-CHPh′,J=11.5 Hz),4.84(d,1H,H-1,J=12 Hz),6.49(m,1H,Ph′),7.33(d,2H,Ph′,8.5 Hz)。ESIMS(m/z):353.1(M+Na)
$3E_2$[a]		63.4	白色固体 139~140 ℃	^{1}HNMR(δppm):3.43~3.50(m,4H,4H,H-2,H-3,H-4,H-5),3.74(dd,1H,H-6a,J_1=5 Hz,J_2=11.5 Hz),3.79(d,1H,-CHPh′,7 Hz),3.83(d,6H,2×$-OCH_3$,J=10 Hz),4.28(d,1H,-CHPh′,J=8 Hz),4.62(d,1H,H-6b,J=11.5 Hz),4.85(d,1H,H-1,12 Hz),6.92(d,1H,Ph′,J=8.5 Hz),6.94(d,1H,Ph′,J=8 Hz),7.09(d,1H,Ph′,2 Hz)。ESIMS(m/z):353.1(M+Na)
$3F_2$[a]		58.2	糖浆状	^{1}HNMR(δppm):3.34~3.52(m,4H,4H,H-2,H-3,H-4,H-5),3.68(dd,1H,H-6a,J_1=5.5 Hz,J_2=12 Hz),4.13(d,1H,CHPh′,J=7 Hz),4.39(d,1H,H-6b,J=8 Hz),5.09(d,1H,CHPh′,J=13.5 Hz),5.27(d,1H,H-1,J=10.5 Hz),7.50(t,1H,Ph′,J=7.5 Hz),7.71(m,1H),8.05(d,2H,Ph′,J=8 Hz),8.07(d,1H,J=9.5 Hz)。ESIMS(m/z):338.1(M+Na)
$3G_2$[a]		69.3	白色固体 171~172 ℃	^{1}HNMR(δppm):3.47~3.55(m,4H,4H,H-2,H-3,H-4,H-5),3.72(dd,1H,H-6a,J_1=5 Hz,J_2=12 Hz),3.85(d,1H,CHPh′,J=8 Hz),4.35(d,1H,H-6b,J=8 Hz),4.81(d,1H,CHPh′,J=13.5 Hz),5.05(d,1H,H-1,J=13.5 Hz),7.67(d,2H,Ph′,J=8.5 Hz),8.20(d,2H,Ph′,J=8.5 Hz)。ESIMS(m/z):338.1(M+Na)
$3A_3$[a]		64.4	糖浆状	^{1}HNMR(δppm):3.23(m,1H),3.33(m,1H),3.55(m,1H),3.82(s,3H,$-OCH_3$),3.88(dd,1H,H-5a,J_1=5 Hz,J_2=11.5 Hz),4.32(d,1H,-CHPh′,J=7.5 Hz),4.53(1H,d,H-5b,J=12.5 Hz),4.68(d,1H,-CHPh′,J=12 Hz),4.85(d,1H,H-1,J=10 Hz),6.93(m,Ph′),7.26(m,Ph′),7.44(d,2H,J=7 Hz)。ESIMS(m/z):309.1(M+K)
$3B_3$[a]		62.6	微黄色固体 120~121 ℃	^{1}HNMR(δppm):3.19(m,1H),3.31(m,1H),3.51(m,1H),3.78(s,3H,$-OCH_3$),3.88(dd,1H,H-5a,J_1=5 Hz,J_2=11.5 Hz),4.27(d,1H,-CHPh′,J=7.5 Hz),4.54(1H,d,H-5b,J=11 Hz),4.65(d,1H,-CHPh′,J=11.5 Hz),4.77(d,1H,H-1,J=11.5 Hz),6.88(d,J=8.5 Hz,Ph′),7.31(d,J=8.5 Hz,Ph′)。ESIMS(m/z):293.1(M+Na)
$3C_3$[a]		68.6	白色固体 116~117 ℃	^{1}HNMR(δppm):3.20(m,1H),3.29(m,1H),3.50(m,1H),3.88(dd,1H,H-5a,J_1=5.5 Hz,J_2=11.5 Hz),4.26(d,1H,-CHPh′,J=7.5 Hz),4.52(1H,d,H-5b,J=11.5 Hz),4.62(d,1H,-CHPh′,J=12 Hz),4.73(d,1H,H-1,J=11.5 Hz),5.92(s,2H,$-CH_2-$),6.76(m,1H,Ph′),6.83(d,1H,Ph′,J=8 Hz),6.93(d,1H,Ph′,J=6.5 Hz)。ESIMS(m/z):323.1(M+K)
$3D_3$[a]		58.2	糖浆状	^{1}HNMR(δppm):3.20(m,1H),3.31(m,1H),3.58(m,1H),3.80(d,6H,2×$-OCH_3$,J=12 Hz),3.88(dd,1H,H-5a,J_1=5.5 Hz,J_2=11.5 Hz),3.88(d,1H,-CHPh′,J=12 Hz),4.29(d,1H,-CHPh′,J=7.5 Hz),4.45(d,1H,H-5b,J=12.5 Hz),4.55(d,1H,-CHPh′,J=12 Hz),4.77(d,1H,H-1,J=12 Hz),6.50(m,1H,Ph′),7.29(d,2H,Ph′,8.5 Hz)。ESIMS(m/z):323.1(M+Na)
$3E_3$[a]		58.4	白色固体 89~90 ℃	^{1}HNMR(δppm):3.21(m,1H),3.33(m,1H),3.50(m,1H),3.83(d,6H,2×$-OCH_3$,J=8 Hz),3.88(dd,1H,H-5a,J_1=5.5 Hz,J_2=11.5 Hz),4.27(d,1H,-CHPh′,J=7.5 Hz),4.48(d,1H,H-5b,J=12 Hz),4.56(d,1H,-CHPh′,J=12 Hz),4.78(d,1H,H-1,J=12 Hz),6.91(m,1H,Ph′),7.06(m,1H,Ph′)。ESIMS(m/z):323.1(M+Na)

续表

编号	结构	终产率(%)	理化性质	波谱数据(^{1}HNMR/ ESIMS)
$3F_3$[a]		55.3	灰色固体 129～130 ℃	^{1}HNMR(δppm):3.22(m,1H),3.31(m,1H),3.51(m,1H),3.88(dd,1H,H-5a,J_1=5.5 Hz,J_2=11.5 Hz),4.37(d,1H,－CHPh′,J=7 Hz),5.03(d,1H,H-5b,J=13 Hz),5.10(d,1H,－CHPh′,J=13 Hz),5.19(d,1H,H-1,J=15 Hz),7.51(d,1H,Ph′,J=8 Hz),7.71(d,1H,Ph′,J=8 Hz),7.99(d,1H,Ph′,J=7.2 Hz),8.07(d,1H,Ph′,J=7.5 Hz)。ESIMS(m/z):303.1(M+Na).
$3G_3$[a]		63.4	白色固体 137～138 ℃	^{1}HNMR(δppm):3.21(m,1H),3.31(m,1H),3.52(m,1H),3.89(dd,1H,H-5a,J_1=5.5 Hz,J_2=11.5 Hz),4.34(d,1H,－CHPh′,J=7 Hz),4.68(d,1H,H-5b,J=13.5 Hz),4.78(d,1H,－CHPh′,J=13.5 Hz),4.97(d,1H,H-1,J=13.5 Hz),7.65(t,2H,Ph′,J=9 Hz),8.21(t,2H,Ph′,J=8.5 Hz)。ESIMS(m/z):303.1(M+Na)

a:该化合物未见文献报道;所有化合物^{1}HNMR 测试所用溶剂为 CD_3OD

3　讨论

乙酰化糖的溴代是合成了溴代乙酰糖非常关键的一步,在制备溴代试剂时,要将温度控制在 25 ℃以下,温度过高,副反应较多。溴代乙酰糖的稳定性较差,很容易分解,因此,溴代乙酰糖最好低温冷冻保存,并且尽快使用。

在合成糖苷的过程中,糖分子中端基的活化是形成糖苷键的关键步骤,本研究采用了原料较为便宜,后处理相对简单的溴代糖法,以对一元醇和溴代糖溶解性都很好的无水 CH_2Cl_2 为溶剂,以 Ag_2CO_3 为催化剂的 Koenigs-Knorr 法,反应条件温和,产率较高。根据 Baker-Tipson 反式规则[10],由于乙酰基的邻位参与作用,使得糖苷化反应产物均为单一构型,并且构型完全取决于糖的种类,因此对于葡萄糖、半乳糖和木糖来说,当糖环异头碳上的正电荷被乙酰基上的羰基氧所捕获,形成环氧离子使亲核碱基只能从与 C_2 取代基方向相反的糖环背面进攻,最终理论上得到 β 构型糖苷化产物。糖苷的构型可以通过^{1}HNMR 来确定,一般而言对于 α 葡萄糖苷 $J_{1\sim2}$<4 Hz,β 葡萄糖苷 $J_{1\sim2}$>6 Hz。本研究所有目标物的^{1}HNMR 谱图中,与糖环上 1 位氢信号与其他氢信号相比很明显,处于 4.8～5.3 的低场,且 $J_{1\sim2}$均大于 10 Hz,确定均为 β 构型。

蔡溱等[9]通过对一系列红景天苷类似物发现文献报道,碳链的长短对于所合成的糖苷的自由基清除活性影响较大,短链糖苷更有利于自由基的清除,因此本研究用甲基替换侧链乙基,以进一步考察碳链的长度对活性的影响。研究还发现糖基对化合物清除氧自由基的影响也较大,如将糖部分改变其立体结构,活性就有可能发生很大的变化,糖基为半乳糖时作用最强,葡萄糖与甘露糖时作用相近。在对多糖的研究中发现糖的类型是多糖生物活性的决定性因素之一[11],因此我们设计以半乳糖和木糖代替葡萄糖的合成红景天苷类似物。郝丹辉等[12]根据红景天苷结构通过计算机建模计算推测红景天苷结构中酚羟基是红景天苷抗氧化活性中心,且其活性受羟基位置和数目的影响,但羟基取代基在增强化合物的抗氧自由基活性的同时也增加了不稳定性,因此本研究设计用潜在的酚羟基(如甲氧基)等基团替代酚羟基,并改变其位置与数目,以考察其活性和稳定性。基于上述设计思想,本研究合成了一系列苯环上带有不同取代基的红景天苷类似物,为进一步研究药理活性和构效关系提供工具化合物。

参考文献:

[1] 宋月英, 闫玉仙, 韩慧文, 等. 红景天苷药理研究进展[J]. 武警医学院学报, 2008, 17(7): 635－637.

[2] 赵贺玲, 林树新, 李剑. 红景天甙对缺氧状态下鼠肺动脉平滑肌细胞增殖和 $Ca^{2+}i$ 的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2004, 22(4): 259－262.

[3] 李妍, 张慧锋, 李晓光. 红景天苷药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2007, 28(3): 175－177.

[4] 林海, 赵吉清, 恽榴红, 等. 缺氧复合梭曼中毒大鼠脑损伤的药物保护研究[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(11): 937－939.

[5] 纪淑芳, 周亚青. 红景天甙的合成[J]. 沈阳药学院学报, 1987, 4(3): 192－193, 201.

[6] 李国青, 李展. 红景天甙合成方法的改进[J]. 中国药物化学杂志, 1996, 6(2): 136－138.

[7] 石天尧, 冯书芳, 袁立邦, 等. 酪醇半乳糖苷的合成及对缺血/再灌注心脑的保护作用研究[J]. 心脏杂志, 2010, 22(4): 524－528.

[8] 张莲姬, 李雪梅, 田官荣. 红景天甙的合成[J]. 延边大学学报: 自然科学版, 2002, 28(2): 97－98, 105.

[9] 蔡溱, 石力夫, 姚斌, 等. 红景天苷及其衍生物体外清除自由基作用的研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2005, 22(2): 114－116.

[10] Bobek M, Farkas J. Nucleic acid components and their analogs CX Ⅷ. Synthesis of 8 -D-ribofuranosyladenine starting from 2, 5-anhydro-D-allonic acid[J]. Coll Czech Chem Cummun, 1969, 34: 247－251.

[11] 陈海锋, 涂传荣. 中药多糖的药理研究与构效关系[J]. 中华临床医学研究志, 2005, 11(1): 73－75.

[12] 郝丹辉, 蒋刚, 蒲丰年, 等. 红景天苷几种不同构型对其抗氧化活性的影响[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2009, 46(3): 697－702.

(**收稿**:2011-12-12;**修回**:2012-02-02)

(编辑　王小宴)