

文章编号:1671-6833(2006)03-0113-03

Lasiokaurin 的合成与活性研究

闫学斌¹, 李 雯², 刘宏民¹

(1. 郑州大学新药研究开发中心, 河南 郑州 450052; 2. 郑州大学化学工程学院, 河南 郑州 450002)

摘 要: 为了研究 lasiokaurin 的生物活性和冬凌草的构效关系, 以提取的冬凌草甲素为原料, 经选择性保护、乙酰化和脱保护三步反应以 69.3% 的收率合成了 lasiokaurin, 所合成的化合物经 IR、¹H-NMR、MS 和元素分析等确证结构。测定了冬凌草甲素和 lasiokaurin 的抗原虫 epimastigote 活性, 发现 lasiokaurin 的半数致死浓度为 25 μM, 抗原虫活性高于冬凌草甲素, 说明 1 位对冬凌草甲素的活性有明显的影响。

关键词: Lasiokaurin; 冬凌草甲素; 乙酰化; 合成; 活性

中图分类号: R 284.3

文献标识码:

0 引言

冬凌草 [*Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara] 系唇形科香茶菜属植物, 具有清热解毒, 消炎止痛, 活血止血之功效, 河南民间用于治疗食管癌和贲门癌, 上呼吸道以及口腔疾病。冬凌草的主要有效成分为贝壳杉烯型二萜冬凌草甲素, 药理研究表明其对肿瘤细胞有明显的抑制作用^[1]。Lasiokaurin 是从本属植物中提取出来的天然产物, 初步的研究证明其具有抗菌抗肿瘤活性^[2-4]。为进一步考察 lasiokaurin 的生物活性以及冬凌草甲素的构效关系, 作者以冬凌草甲素为原料对 lasiokaurin 的合成进行了研究, 并测定了其抗原虫活性。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点用 WC-1 型显微熔点仪测定, 温度未经校正; ¹H-NMR 谱用瑞士 BRUKER 公司 DPX-

400 核磁共振仪测定, TMS 内标; IR 谱德国 PE 公司的 PE-1710 型红外光谱仪, KBr 压片法; 元素分析用意大利 Carlo Erba 公司的 CE-1106 型元素分析仪; 质谱采用 JEOL JMS-SX102 质谱仪; 柱层析用硅胶为上海五四化学试剂厂生产的柱层析用硅胶。

冬凌草甲素为本实验室分离提纯, 其他试剂均为分析纯。

1.2 合成路线

Lasiokaurin 的合成路线如图 1 所示。

1.3 制备与表征

1.3.1 化合物 2 的合成:

将 5 g (0.013 7 mol) 冬凌草甲素 (1), 溶于 120 ml 丙酮, 加入 20 ml 2, 2-二甲氧基丙烷和催化量的对甲苯磺酸, 氩气保护; 加热 50 °C 搅拌, 反应 1.5 小时; 冷至室温, 加入稀 NaHCO₃ 溶液, 用 CHCl₃ 萃取 3 次, 再用水反洗 2 次; 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥; 蒸干, 用甲醇重结晶, 得 4.9 g 针状

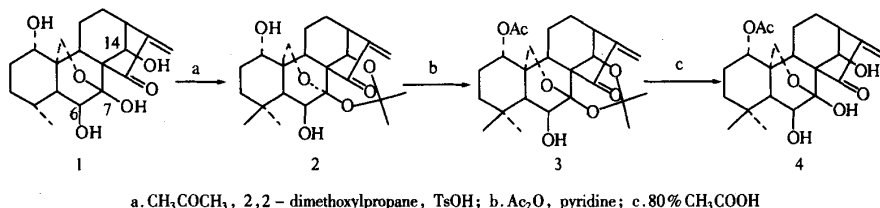


图 1 Lasiokaurin 的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of lasiokaurin

收稿日期: 2006-04-28; 修订日期: 2006-05-24

基金项目: 国家“863”计划资助项目 (2002AA2Z3242)

作者简介: 闫学斌 (1972-), 男, 河南鄆城人, 郑州大学讲师, 博士, 主要从事药物化学、天然产物化学研究。

晶体 2, 产率 88.3%, m. p.: 219 ~ 221 °C, ^1H -NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.14(s, 1 H), 5.55(s, 1 H), 5.90(d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.79(s, 1 H), 4.24(d, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.04(d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.87(dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1 H), 3.46(m, 1 H), 3.06(d, J = 9.2 Hz, 1 H), 2.52(dt, J = 8.8, 13.6 Hz, 1 H), 1.90 ~ 2.00(m, 2 H), 1.67 ~ 1.83(m, 3 H), 1.65(s, 3 H), 1.42 ~ 1.62(m, 3 H), 1.32(s, 3 H), 1.23(d, J = 11.6 Hz, 1 H), 1.15(s, 6 H); IR(KBr) (ν): 314, 1 710, 1 648, 1 451, 1 381, 1 080, 1 067, 882 cm^{-1} ; MS - EI m/z (%): 404 (M^+ , 15), 389(25), 346(100), 133(21), 59(39); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$: C 65.38, H 8.11; Found: C 65.69, H 8.14.

1.3.2 化合物 3 的合成:

将 300 mg(0.74 mmol) 化合物 2 溶于 6 ml 吡啶中, 加入 3 ml 乙酸酐, 室温搅拌反应 10 h. 加入饱和 NaHCO_3 溶液搅拌, 直到无气泡放出为止; 用乙酸乙酯萃取 3 次, 将有机层用水反复洗涤, 用无水 NaSO_4 干燥; 减压蒸干成浆状, 用甲醇-水(1:1)重结晶, 得 260 mg 棱柱状晶体 3, 产率 78.5%, m. p.: 193 ~ 195 °C, ^1H -NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.16(s, 1H), 5.56(s, 1H), 5.80(d, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.76(d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.61(dd, J = 5.6, 11.2 Hz, 1 H), 4.22(d, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.16(d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.92(t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.05(d, J = 9.2 Hz, 1 H), 2.47(m, 1 H), 1.98(s, 3 H), 1.69 ~ 1.87(m, 3 H), 1.65(s, 3 H), 1.39 ~ 1.49(m, 3 H), 1.34(s, 3 H), 1.23 ~ 1.33(m, 3 H), 1.18(s, 3 H), 1.17(s, 3 H); IR(KBr) (ν): 3 393, 1 743, 1 708, 1 641, 1 083, 1 069, 965, 913 cm^{-1} ; MS - EI m/z (%): 446(M^+ , 4), 431(24), 388(100), 328(38), 59(26); Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_7$: C 67.24, H 7.67; Found: C 66.98, H 7.46.

1.3.3 化合物 4 的合成:

将 100 mg(0.22 mmol) 化合物 3, 溶于 5 ml 80% 醋酸溶液中, 室温搅拌反应 2 d; 真空蒸出醋酸, 并反复加苯带醋酸和水, 然后抽干泡状, 定量得到化合物 4, 甲醇重结晶得针状晶体, m. p.: 234 ~ 236 °C, ^1H -NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.43(br, 1 H), 6.19(s, 1 H), 5.57(s, 1 H), 4.86(s, 1 H), 4.60(dd, J = 5.2, 10.8 Hz, 1 H), 4.27(d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.19(d, J = 10.4 Hz, 1 H), 3.80(br, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.06(d, J = 9.2 Hz, 1 H), 2.43(m, 1 H), 1.99(s, 3 H), 1.15(s,

3 H), 1.14(s, 3 H); IR(KBr) (ν): 3 362, 2 956, 1 734, 1 725, 1 710, 1 643, 1 372, 1 244, 1 063, 909, 606 cm^{-1} ; MS - EI m/z (%): 406(M^+ , 16), 388(100), 346(38); Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7$: C 65.01, H 7.44; Found: C 64.83, H 7.25.

2 结果与讨论

冬凌草甲素的分子上的四个羟基的乙酰化反应活性有明显的差异, 6 位羟基因为与羰基形成氢键而很难乙酰化, 14 位羟基最容易发生乙酰化, 1 位次之^[5]. 在 Ac_2O /吡啶条件下, 优先发生 14-乙酰化产物, 同时有 1, 14-二乙酰化产物, 无法得到 1-乙酰化产物^[6]. 文献报道类似结构可以生成缩丙酮产物^[7], 因此我们通过对冬凌草甲素(1)进行缩丙酮化, 选择性的保护 7, 14 位羟基, 以高收率得到化合物 2, 在 Ac_2O /吡啶条件下, 选择性的乙酰化 1 位羟基得到化合物 3, 再在酸性条件下水解定量得到目标化合物 lasiokaurin.

测定了 lasiokaurin 和冬凌草甲素的抗原虫 epimastigote 活性, 它们的半数致死浓度分别为 25 μM 和 50 μM , lasiokaurin 的活性高于冬凌草甲素.

3 结论

Lasiokaurin 的抗原虫 epimastigote 活性高于冬凌草甲素, 说明冬凌草甲素的 1 位对其生物活性有明显的影 响, 在构效关系方面可进一步的研究.

参考文献:

- [1] 刘晨江, 赵志鸿. 冬凌草的研究进展[J]. 中国药 学杂志, 1998, 33(10): 577 ~ 581.
- [2] TALEDA Y, FUJITA T, CHEN C - C. Structures of lasiocarpinin, rabdolasional, and carpalasionin: new diterpenoids from raddosia lasiocarpa [J]. Chem Lett, 1982, (6): 833 ~ 836.
- [3] FUJITA E, NAGAO Y, KANEKO K, et al. The antitumor and antibacterial activity of the Isodon diterpenoids[J]. Chem Pharm Bull, 1976, 24(9): 2113 ~ 2127.
- [4] FUJITA T, TAKEDA Y, SUN H - D, et al. Cytotoxic and antitumor activities of Raddosia diterpenoids [J]. Planta medica, 1988, 54(5): 414 ~ 417.
- [5] NAGAO Y, FUJITA E, KOHNO T, et al. An efficient method for selective acetylation of alcoholic hydroxyl groups[J]. Chem Pharm Bull, 1981, 29(11): 3202 ~ 3207.
- [6] FUJITA E, FUJITA T, KATAYAMA H, et al. Terpenoids part XV structure and absolute configuration of oridonin i-

dolated from *Isodon japonicus* and *Isodon trichocarpus*[J].
J Chem Soc (C), 1970, (12):1674 ~ 1681.

[7] 程培元,许美娟,林永乐,等.香茶菜抗癌成分的研究
[J].药学报,1982,17(1):33 ~ 37.

Study on the Synthesis and Activity of Lasiokaurin

YAN Xue-bin¹, LI Wen², LIU Hong-min¹

(1. New Drug Research & Development Center, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. School of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: To study bioactivities of lasiokaurin and stucture - activity ralationship of oridonin, desired compound lasiokaurin was successfully obtained in 69.3% overall yield via three steps, selective acetoneid protection, acetylation and deprotection, using isolated oridonin as the starting material. The structures of the compounds were characterized by IR, ¹H - NMR, MS and Elemental analysis. The antiprotozoan activity of lasiokaurin and oridonin was determined. Median lethal concentration of lasiokauin is 25 μM, which indicates 1 - hydroxyl has obvious effects on activity.

Key words: lasiokaurin; oridonin; acetylation; synthesis; activity

(上接第 112 页)

参考文献:

- [1] 何柱生. 高纯度甲基磺酸亚锡生产新工艺[J]. 化工进展, 2002, 21(8): 589 ~ 591.
[2] 李秋红, 周彩荣. 甲基磺酸亚锡合成新工艺[J]. 河南化工, 2005, (1): 4 ~ 6.

- [3] 周彩荣, 孙利民, 蒋登高. 1, 2 - 环己二醇合成反应动力学的研究[J]. 郑州大学学报(工学版), 2003, 24(4): 42 ~ 45.
[4] 李峰, 王泉. 重铬酸钾滴定法测定甲基磺酸亚锡中的 Sn²⁺ 和 Sn⁴⁺ 的含量[J]. 应用化学, 2003, 32(4): 51 ~ 53.
[5] 黄恩才, 刘国际. 化学反应工程[M]. 北京: 化学工业出版社, 1996.

Reaction Kinetics of the Synthesis of Stannous Methanesulfonate

ZHOU Cai - rong, SHI Xiao - hua, WANG Hai - feng, LI Qiu - hong, JIANG Deng - gao

(School of Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: A new process, in which high-pure tin methanesulfonate is produced by the reaction of Sn with methanesulfonic acid, was studied on the apparent kinetics of this reaction under the optimum condition in this paper. The relationship between the the molarity change of methanesulfonic acid and time was reviewed under different temperature, and the apparent reaction velocity constants under different temperature were calculated. Then apparent activation energy of this reaction was calculated with Arrhenius equation. The results show that the replacement reaction between methanesulfonic acid and stannum to produce stannous methanesulfonate is the liquid - solid phases surface reaction, and this reaction is zero order reaction, the reaction rate is just affected by the reaction temperature, and in the temperature range of 393.15 K ~ 423.15 K, the apparent activation energy of this reaction is 27.02 kJ·mol⁻¹.

Key words: stannous methanesulfonate; kinetics; methanesulfonic acid; electroplating