

半乳糖与 α -乳香酸衍生物的合成

★ 李跃军¹ 王配仙² (1. 贵阳中医学院 贵阳 550002; 2. 湖南省益阳市刘家湖血防站 益阳 413048)

摘要:目的:从中药资源中寻求和开发更好的抗肿瘤药物。方法:通过糖化学手段修饰和改性中药化学成分的结构。结果:合成出 α -乳香酸-3-O- β -D-半乳糖苷。结论: $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 表征其结构,本合成未见报道。

关键词:抗肿瘤药物;糖化学; α -乳香酸-3-O- β -D-半乳糖苷

中图分类号:R 284.3 **文献标识码:**B

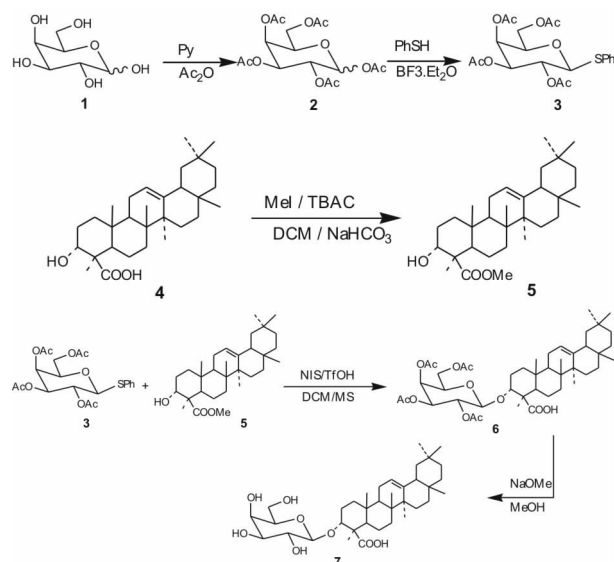
我国中药资源丰富,在中药现代化创新进程中,利用糖化学手段对中药化学成分进行结构修饰和结构改性成为目前筛选有效药物的一种重要途径。 α -乳香酸(α -Boswellic acid)为乳香(Olibanum)的化学成分,系五环三萜类化合物,不溶于水,具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[1~3]。1966年,A. G. MoreU等发现并证实哺乳动物肝细胞上存在的半乳糖受体可以使糖蛋白定向转运至肝细胞,后经研究表明,许多药物经半乳糖基修饰后,均表现出良好的肝靶向性^[4~5]。本文选用半乳糖对 α -乳香酸进行结构修饰,以期开发出较好的抗肿瘤药物。

1 仪器和试剂

Varian ANOVA-400 核磁共振仪; Heidolph-4000 旋转蒸发仪。

D(+)-galactose (BR, 国药集团化学试剂有限公司), α -boswellic acid (90%, 陕西龙孚生物化工有限公司), 其它试剂为市售分析纯。

2 合成路线



3 合成方法

3.1 2,3,4,6-四乙酰基半乳糖苯硫苷(3)的制备 取 1 g (5.55 mmol) 1 置于 100 mL 圆底烧瓶中,加入 10 mL Py 和 5 mL Ac₂O, 20 °C 搅拌反应 12 小时。经 TLC 检测反应完成后,减压蒸除溶剂,DCM 萃取,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,硅胶柱色谱纯化得 2.16 g 2, 收率 99.8%。加 6 mL DCM 溶解 2.16 g (5.5 mmol) 2, 于 0 °C 加入 3.5 mL BF₃·Et₂O 和 1.7 mL PhSH, 室温搅拌 24 小时,经 TLC 检测反应完成后,缓慢加入 NaHCO₃ 中和,DCM 萃取,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,硅胶柱色谱纯化得 2.14 g 3, 收率 88%。

3.2 α -乳香酸甲酯(5)的制备 在 1 g (2.19 mmol) 4 中加入 40 mL DCM、0.3 mL MeI、1g TBAC 和 20 mL 5% NaHCO₃, 18 °C 搅拌反应 2 小时,经 TLC 检测反应完成后,DCM 萃取,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,硅胶柱色谱纯化得 980 mg 5, 收率 95%。

3.3 α -乳香酸-3-O- β -D-半乳糖苷(7)的制备 取 900 mg (1.9 mmol) 5 和 701 mg (1.6 mmol) 3 置于 100 mL 圆底烧瓶中,加入 800 mg MS(4Å)、21 mL dryDCM 和 2 g NIS 后,用氩气保护。于 0 °C 加入 0.3 mL TfOH, 20 °C 搅拌反应 40 分钟,经 TLC 检测反应完成后,加入 NaHCO₃ 中和,DCM 萃取,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,硅胶柱色谱纯化得 970 mg 6, 收率 77%。加 26 mL MeOH 至 950 mg (1.21 mmol) 6 中,取 12 mg 金属钠加入 10 mL MeOH 中制备 NaOMe 后,加至 6 中,搅拌 25 分钟,经 TLC 检测反应完成后,用强酸性阳离子树脂处理,过滤浓缩,硅胶柱色谱纯化得 725 mg 7, 收率 97%。

4 目标化合物 7 的结构表征

草珊瑚干燥工艺的研究

★ 雷丹 王文凯* (江西中医学院药学院 南昌 330006)

摘要:目的:考察草珊瑚炮制过程中不同的干燥条件对草珊瑚主要药效成分的影响,为草珊瑚的饮片生产提供参考依据。方法:利用高效液相色谱法测定草珊瑚中异嗪皮啶化合物的含量。结果:表明不同干燥条件对异嗪皮啶含量有明显影响。结论:草珊瑚药材干燥条件为数显鼓风电热干燥箱 40℃干燥 4 小时。

关键词:草珊瑚;干燥;异嗪皮啶

中图分类号:TQ 028.6⁺72 **文献标识码:**A

草珊瑚为金粟兰科(Chloranthaceae)草珊瑚属植物草珊瑚 *Sarcandra glabra*(Thunb.) Nakai 的干燥全草,民间称为肿节风、九节茶、接骨木、驳骨茶、骨风消等,为多年生常绿草本

或亚灌木,是临床常用中药之一,具有显著的抗炎、抗肿瘤作用,应用范围较广。现代药理研究表明,草珊瑚具有抑制肿瘤、广谱抗菌、抑制免疫、抗疲劳、延长寿命、抗寒冷、治疗

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), (δ): 5.30(1H, t, H-12), 4.21(1H, d, J_{1,2} = 9.8 Hz, gal H-1), 4.22(1H, br s, H-3), 3.80(1H, J_{4,3} = 3.1 Hz, J_{4,5} = 5.3 Hz, gal H-4), 3.72(2H, m, gal H-6), 3.58(1H, td, J_{5,4} = 5.3 Hz, gal H-5), 3.56(1H, dd, J_{3,2} = 9.8 Hz, J_{3,4} = 3.1 Hz, gal H-3), 3.43(1H, t, J_{2,1} = J_{2,3} = 9.8 Hz, gal H-2), 3.33, 3.30, 2.89, 2.64(4H, s, large, 4 × OH), 1.36(3H, s, CH₃-23), 1.15(3H, s, CH₃-27), 1.00(3H, s, CH₃-26), 0.91(3H, s, CH₃-25), 0.88(3H, s, CH₃-30), 0.87(3H, s, CH₃-29), 0.81(3H, s, CH₃-28)。

¹³C-NMR(400MHz, CDCl₃), (δ): 183.15(C24), 145.16(C13), 121.77(C12), 103.94(gal C1), 79.77(C3), 76.06(gal C5), 71.79(gal C2), 74.22(gal C3), 70.24(gal C4), 62.67(gal C6), 43.63(C4), 49.15(C5), 46.80(C18), 47.41(C9), 46.73(C19), 41.91(C14), 40.01(C8), 7.13(C22), 37.61(C10), 34.77(C21), 32.75(C7), 33.66(C1), 32.56(C17), 33.40(C30), 31.22(C20), 28.44(C28), 26.99(C15), 26.21(C16), 23.87(C2),

25.95(C27), 23.64(C11), 23.68(C29), 24.12(C23), 19.69(C6), 16.75(C26), 13.11(C25)。

参考文献

- [1] Ghosh J, Myers CE. Central role of arachidonate 5-lipoxygenase in the regulation of cell growth and apoptosis in human prostate cancer cells [J]. Adv Exp Med Biol, 1999, 469: 577-582.
- [2] Anderson KM, Seed T, Vos M, et al. 5-Lipoxygenase inhibitors reduce PC-3 cell proliferation and initiate nonnecrotic cell death [J]. Prostate, 1998, 37(3): 161-173.
- [3] Ammon HPT, Safahi H, Mack T, et al. Mechanism of anti-inflammatory actions of curcumin and boswellic acids [J]. Ethnopharmacol, 1993, 38(2-3): 113-119.
- [4] Zhang X, Simmons CG, Corey DR. Liver cell specific targeting of peptide nucleic acid oligomers [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11: 1269-1272.
- [5] 管昌田, 钟裕国, 梁正路, 等. 半乳糖基干扰素的合成及其肝靶向性研究 [J]. 中华核医学杂志, 1996, 16(1): 58-59.
- [6] Wang Yifeng, Zhang Lina, Li Yunqiao, et al. Correlation of structure to antitumor activities of five derivatives of a β-glucan from *Poria cocos sclerotium* [J]. Carbohydr Res, 2004, 339(15): 2567-2574.

(收稿日期: 2008-11-24 责任编辑: 曹征)

* 通讯作者: 王文凯(1957-), 男, 汉族, 教授, 研究方向: 中药制剂, Tel: 0791-7118995。