

文章编号: 1005 - 8893 (2004) 02 - 0008 - 03

3 - 二茂铁基 - 2 - 丁烯酸糖酯的合成及其抗贫血活性*

陈 勇¹, 韩国防¹, 刘惠英²

(1. 江苏工业学院 化学工程系, 江苏 常州 213016; 2. 武汉大学 化学系, 湖北 武汉 430072)

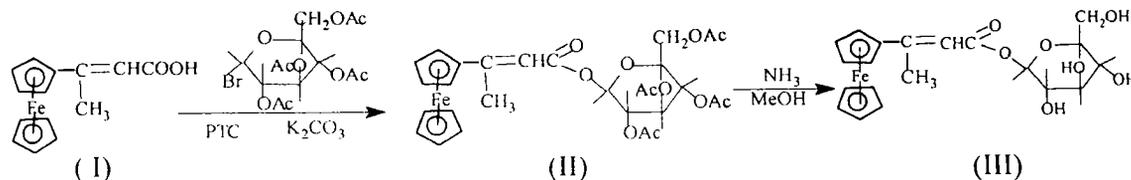
摘要: 以二茂铁为起始原料, 通过相转移催化法和去乙酰作用合成了 2 种 3 - 二茂铁基 - 2 - 丁烯酸糖酯。它们的结构得到 IR、EA 和 MS 确证, 其中化合物 3 - 二茂铁基 - 2 - 丁烯酸四乙酰葡萄糖酯的抗贫血活性得到测试。初步结果表明该化合物具有一定的抗贫血活性, 进一步研究有待进行。

关键词: 3 - 二茂铁基 - 2 - 丁烯酸; 糖苷键化合物; 合成; 抗贫血活性

中图分类号: O 627.8 文献标识码: A

糖苷键化合物广泛存在于动植物机体中且很多具有生物活性, 如某些糖酯类化合物具有抗炎、抗肿瘤等活性^[1]; 有些药物经糖苷化后副作用降低, 药效增强^[2]。二茂铁衍生物亦具有广泛的生物活

性, 如杀菌、抗炎、植物生长调节等, 还可作为抗贫血剂^[3]。本文采用了 3 - 二茂铁基 - 2 - 丁烯酸为母体结构, 将其糖苷化, 检验其抗贫血活性, 以期寻找一类新型的抗贫血剂。合成路线如下:



1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

SP3 - 100 型红外光谱仪 (美国 Pye Unicam 公司), KBr 压片; 240B 型元素分析仪 (美国 Perkin - Elmer 公司); ZAB - HF - 3F 型质谱仪 (英国 VG 公司); 毛细管法测熔点, 温度计未校正。

二茂铁, 工业品 (含量 98%), 甘肃大明实业总公司出品, 使用前无水乙醇重结晶。- 溴代四乙酰葡萄糖按文献 [4] 方法合成, 熔点 88 ~ 89, 产品密封, 冰箱保存。3 - 二茂铁基 - 2 - 丁

烯酸按文献 [5] 方法合成, 熔点 180 ~ 181。其余试剂均为市售分析纯。

1.2 目标化合物的合成实验

3 - 二茂铁基 - 2 - 丁烯酸四乙酰葡萄糖酯的合成: 在 50 mL 烧瓶中加入 2.5 mmol 化合物, 5 mmol 无水 K₂CO₃、15 mL 水, 稍加热搅拌至溶, 加入含少量十六烷基三甲基溴化铵的 10 mL 1, 2 - 二氯乙烷溶液, 搅拌 0.5 h 后, 滴入 5 mL 浓度为 0.5 mol/L 的 - 溴代四乙酰葡萄糖 1, 2 - 二氯乙烷溶液。在 1 h 内滴完, 控温 50 左右。反应 6 h (用 TLC 跟踪反应进程), 反应完毕后, 冷却,

* 收稿日期: 2004 - 02 - 16

作者简介: 陈勇 (1971 -), 男, 江苏常州人, 硕士, 讲师, 从事二茂铁衍生物、糖苷 (酯) 化合物合成研究。

分出有机层, 水层用少量二氯乙烷萃取两次, 合并有机层并用水洗至中性。用无水 $MgSO_4$ 干燥, 抽滤, 滤液用减压蒸馏除去有机溶剂, 得红色粉末。再用无水乙醇进行重结晶得深红色纯品, 熔点 $80 \sim 81$, 产率 55.0%。

3-二茂铁基-2-丁烯酸葡萄糖酯合成: 取 1 mmol 的化合物, 用少量氯仿溶解, 加入 25 mL 无水甲醇并用少量氯仿将所得溶液调至相均。在冰浴冷却下往上述溶液中通入干燥氨气, 1 h 后停止通氨, 并在室温下反应 3 h (反应时间由 TLC 确定), 反应液减压浓缩, 残留物以中性氧化铝作吸附剂柱层析, 用 V (石油醚) V (乙酸乙酯) = 2:1 作淋洗剂洗出第一色带, 第二色带强烈吸附于中性氧化铝。用无水乙醇抽提, 过滤, 蒸去溶剂得红色粘稠状物, 产率 10.7%。

1.3 抗贫血活性测定

将化合物用色拉油溶解制成 0.1 mmol/kg 和 0.2 mmol/kg 制剂。取体重 (20 ± 1) g 雄性昆明种小鼠 30 只, 随机分组, 各组小鼠数量为 10 只。第 1 组为对照组 (不给予制剂), 第 2、3 组分别给予剂量为 0.1、0.2 mmol/kg 的化合物。给药前, 各组小鼠眼眶采血约 0.5 mL, 同时测定红细胞 (RBC) 的含量 c 及血红蛋白 (HB) 的含量。失血 24 h 后, 再以同样方法取血测定 RBC 及 HB, 并随即腹腔注射给药, 连续给药 7 d, 于第 8 d 以同样方法采血测定 RBC 及 HB。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

采用文献 [2] 报道的 PTC 法合成糖酯, 并作了下列改进。因为溴代四乙酰葡萄糖在碱性介质中不稳定, 易发生水解反应, 且随碱用量及浓度增加

而加快。因此改用碳酸钾代替氢氧化钠, 减少溴代糖的水解, 提高了产率。

2.2 目标化合物的合成

在脱乙酰保护基过程中, 比较了两种方法, 即在 60 的水浴上用甲醇钠-甲醇溶液和在室温下氨-甲醇溶液作为脱乙酰基试剂, 实验结果表明, 后者操作简便, 产率也比前者高。

2.3 目标化合物的确证

对所合成的目标化合物、进行了 IR、元素分析及 MS 分析加以确认。

化合物: IR (cm^{-1}): 1 750 (vs, CH_3CO-), 1 615 (w, $C=C$), 1 220~1 290, 1 120~1 180 (sh, vs, 糖环双肩峰), 1 110 (w, 茂环), 1 005 (w, 茂环上 C-H); EA: $C_{28}H_{32}FeO_{11}$ Found (cacl) / %: C 55.98 (56.00), H 5.22 (5.33); MS (FAB): m/z (%) 332 (100), 269 (8), 253 (20), 233 (23)。

化合物: IR (cm^{-1}): 2 910~3 600 (b, vs, -OH), 1 730 (w, $C=O$), 1 615 (w, $C=C$), 1 077 (s, 糖环 C-O), 1 110 (w, 茂环), 1 001 (w, 茂环上 C-H); EA: $C_{20}H_{24}FeO_7$ Found (cacl) / %: C 55.43 (55.55), H 5.35 (5.55); MS (FAB): m/z (%) 432 (M^+ , 19)。

2.4 抗贫血活性测定

表 1 为目标化合物的抗贫血活性测定结果。可见该化合物对小鼠失血性贫血有一定恢复作用, 其中在低剂量 0.1 mmol/kg 和高剂量 0.2 mmol/kg 时, RBC 增加率分别达 111.5% 和 18.2%; HB 在高剂量时恢复作用较差, 低剂量时增加率达 90.1%。至于该化合物其它剂量对小鼠失血性贫血的作用还有待进一步研究。

表 1 化合物对失血性贫血小鼠 HB 和 RBC 含量的影响

组别	$10^5 c$ (RBC) / mm^{-3}				(HB) / ($g \cdot L^{-1}$)			
	失血前	失血后	给药后	增加数	失血前	失血后	给药后	增加数
1	772.86 ± 221.73	492.86 ± 110.71	691.76 ± 120.96	198.81	64.49 ± 1.29	61.82 ± 1.21	62.92 ± 0.57	1.10
2	884.29 ± 176.65	492.85 ± 153.51	913.33 ± 152.34	420.48	65.14 ± 0.54	61.93 ± 1.87	64.03 ± 0.52	2.10 ¹⁾
3	877.1 ± 847.22	652.86 ± 139.28	887.86 ± 145.60	235.00	65.78 ± 1.22	62.93 ± 1.29	64.06 ± 0.87	1.13 ¹⁾

说明: 第 1 组为对照组, 未给药; 第 2、3 组给予化合物制剂, 剂量分别为 0.1、0.2 mmol/kg; 1) 与对照组比较 $P < 0.05$ 。

3 结论

以二茂铁为起始原料, 通过相转移催化法和去乙酰作用合成了 2 种 3-二茂铁基-2-丁烯酸糖

酯。它们的结构得到 IR、EA 和 MS 确证, 其中化合物 3-二茂铁基-2-丁烯酸四乙酰葡萄糖酯的抗贫血活性得到测试。初步结果表明该化合物具有一定的抗贫血活性。

致谢：同济医科大学曾凡波教授完成化合物的抗贫血活性测试。

参考文献：

- [1] 陈勇, 刘惠英, 付莎莉. 二茂铁基苯甲酸四乙酰葡萄糖酯的合成及其抗贫血活性 [J]. 应用化学, 2000, 19 (6): 603 - 605.
- [2] Pritpal Singh, Hingorani L L. Derivatives of Substituted Propi-

- onic Acid as Antiinflammatory Agents [J]. India Journal of Chemistry, 1988, 27B: 498 - 500.
- [3] 陈勇, 杨光, 张新兵, 等. 二茂铁衍生物的合成和表征 [J]. 江苏石油化工学院学报, 2002, 14 (2): 14 - 16.
- [4] 刘惠英, 杨振海. 苯氧乙酸类四乙酰葡萄糖酯的合成及其生理活性的探索 [J]. 化学试剂, 1994, 16 (3): 151 - 155.
- [5] 尹荣望, 张成如, 周耀坤, 等. 3 - 二茂铁基 - 2 - 丁烯酸乙酯的一步合成及该羧酸晶体分子结构的研究 [J]. 化学试剂, 1991, 13 (2): 76 - 78.

Synthesis of Glucosyl Esters of 3 - ferrocenyl - 2 - crotonic Acid and Their Antianemic Activity

CHEN Yong¹, HAN Guo - fang¹, LIU Hui - ying²

(1. Department of Chemical Engineering, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213016, China; 2. Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract: Two glucosyl esters have been synthesized by means of phase - transfer catalytic method and deacetylation from the starting material ferrocene. Their structures have been confirmed by elementary analysis, IR and MS. Moreover, the antianemic activities of tetraacetyl glucosyl ester of 3 - ferrocenyl - 2 - crotonic acid have been tested. The compound was found to have antianemic activity. The RBC and HB values of the tested anemic rats were increased by 111.5 % and 90.1 %, respectively after abdomen injection, and therefore, further study is well worth making.

Key words: 3 - ferrocenyl - 2 - crotonic acid; glucosidic bond compound; synthesis; antianemic activity