

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。

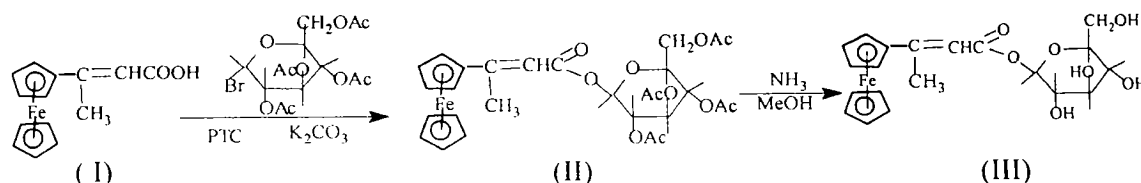
关键词: 3 - 二茂铁基 - 2 - 丁烯酸; 糖苷键化合物; 合成; 抗贫血活性

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 $80 \sim 81^\circ\text{C}$ ，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 1，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 1 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 1。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 1 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 1 的合成

在脱乙酰保护基过程中，比较了两种方法，即在 60°C 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 1、2 进行了 IR、元素分析及 MS 分析加以确认。

化合物 1：IR (cm^{-1}): 1 750 (vs, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 1 615 (w, $\text{C}=\text{C}$), 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: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FeO}_{11}$ Found (calcd) / %: 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 2：IR (cm^{-1}): 2 910~3 600 (b, vs, $-\text{OH}$), 1 730 (w, $\text{C}=\text{O}$), 1 615 (w, $\text{C}=\text{C}$), 1 077 (s, 糖环 $\text{C}-\text{O}$), 1 110 (w, 茂环), 1 001 (w, 茂环上 C-H); EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FeO}_7$ Found (calcd) / %: 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 1 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 1 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 dL^{-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 \pm 221.73	492.86 \pm 110.71	691.76 \pm 120.96	198.81	64.49 \pm 1.29	61.82 \pm 1.21	62.92 \pm 0.57	1.10
2	884.29 \pm 176.65	492.85 \pm 153.51	913.33 \pm 152.34	420.48	65.14 \pm 0.54	61.93 \pm 1.87	64.03 \pm 0.52	2.10 ¹⁾
3	877.1 \pm 847.22	652.86 \pm 139.28	887.86 \pm 145.60	235.00	65.78 \pm 1.22	62.93 \pm 1.29	64.06 \pm 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 1 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