

相转移法合成哒嗪类糖苷

冯君茜¹, 孙昌俊²

(1 山东警察学院刑事科学技术系, 山东 济南 250014)

(2 山东大学化学与化工学院, 山东 济南 250100)

[摘要] 本文采用相转移法, 使乙酰基- α -D-溴代糖 1(A-C)与 6-(4-甲氧基)苯基-3(2H)-哒嗪酮 2以及 6-(4-羟基苯基)-4,5-二氢-3(2H)-哒嗪酮 5反应合成了 3(A, C)及 6(A, B)四个乙酰基糖苷化合物. 其中 3A 经氨解脱去保护基又得到一个化合物 4A'. 其结构被 IR、¹HNMR 和元素分析所证实.

[关键词] 哒嗪酮, 糖苷, 相转移催化法, 抗癌化合物

[中图分类号] O621.3 [文献标识码] A [文章编号] 1001-4616(2008)04-0089-03

Several Pyridazine Glycosides Synthesized Under Phase Transfer Catalysis

Feng Junqian¹, Sun Changjun²

(1 Department of Criminal Science and Technology, Shandong Police Institute, Jinan 250014, China)

(2 College of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China)

Abstract Two N-glycosides 3(A, C) of 6-(4-methoxyphenyl)-3(2H)-pyridazinone 2 and two O-glycosides 6(A, B) of 6-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone 5 were synthesized under phase transfer catalysis. Compound 3A was treated by ammonia to give compound 4A'. Their structures were confirmed by elementary analysis, IR, and ¹HNMR.

Key words pyridazine, glycoside, PTC, antitumor compound

哒嗪酮类杂环化合物具有广泛的生物活性, 在医药研究中有着重要的应用^[1,2]. 人们合成了大量的哒嗪酮类化合物, 并测定了它们的抗病毒、抗肿瘤等生物活性, 许多产品已上市.

其中 6-取代苯基-3-(2H)-哒嗪酮的活性最为显著^[3,4]. 葡萄糖、木糖、葡萄糖醛酸甲酯等是自然界中存在的重要的单糖, 与生命现象密切相关, 某些糖酯具有较好的抗肿瘤活性^[5], 利用糖对某些药物进行修饰, 可望得到毒副作用小、活性更强的前体药物. 因此, 我们使 α -D-溴代乙酰基吡喃葡萄糖 1A 与 2、5 在相转移催化条件下分别合成了糖苷 3A、6A. α -D-溴代乙酰基吡喃葡萄糖醛酸甲酯 1C 与 2 在相转移催化条件下进行反应, 合成了糖苷 3C. α -D-溴代乙酰基木糖 1B 与 5 在相转移催化条件下合成了糖苷 6B. 3A 通过氨解脱去保护基得 4A'. 合成路线见图 1.

化合物 3A、3C、6A、6B、4A' 均是未见文献报道的新化合物, 其结构经 IR、¹HNMR 和元素分析所证实.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

柳本显微熔点仪(温度计未校正); Nicolet-5DX 型红外光谱仪(KBr 压片); JEOL-FX90Q 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); Yanaco CHN CORDER—MT-3 元素分析仪.

化合物 1A 按文献[6]方法制备, 熔点 85~87℃; 化合物 1B 按文献[7]方法制备, 熔点 99~100℃; 化合物 1C 按文献[8]方法制备, 熔点 101~103℃; 化合物 2 按文献[4]方法制备, 熔点 189~191℃; 化合物 5 按文献[1]方法制备, 熔点 >300℃. 其他试剂为化学纯或分析纯.

收稿日期: 2007-11-23

通讯联系人: 冯君茜, 博士生, 副教授, 研究方向: 有机合成. E-mail: junqianfeng@163.com

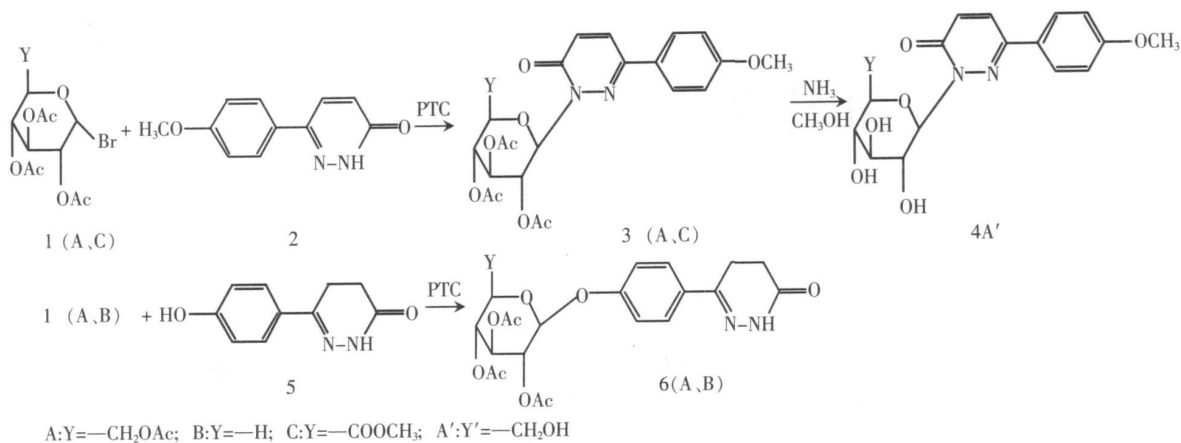


图 1 哒嗪类糖苷的合成

Fig.1 The synthesis of pyridazine glycosides

1.2 PTC法合成 6-(4-甲氧苯基)-3(2H)-哒嗪酮-N²-乙酰基糖苷 3(A, C)和 6-[4-(乙酰基糖基-O)-苯基]-4,5-二氢-3(2H)-哒嗪酮 6(A, B) (以 3A 为例)

在装有搅拌器、温度计及滴液漏斗的 250mL 四口瓶中, 加入 30 mL 水、30 mL 氯仿、1 g (3.1 mmol) 四丁基溴化铵, 水浴加热, 并控制在 (55 ± 1) °C. 以两只滴液漏斗同时逐滴滴加 A、B 两种溶液 [A: 2.02 g (10 mmol) 2 溶解在 0.56 g (10 mmol) KOH 的 30 mL 水中; B: 4.5 g (11 mmol) 1A 的 20 mL 氯仿溶液]. 调节滴加速度以控制反应液 pH = 8 ~ 9 约 50 min 滴加完毕, 此后于 (55 ± 1) °C 反应 3 h 反应过程中逐滴补加 5% KOH 水溶液以控制 pH = 8 ~ 9 冷却, 分液, 以 5% KOH H₂O 20 mL 洗涤, 再水洗至中性. 水层以 CHCl₃ 萃取, 合并氯仿层, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤. 减压蒸馏除溶剂, 得浅黄色粘稠物. 以 15 mL 无水乙醇重结晶后得白色固体 3A, 1.5 g 收率 28%, 熔点 171 ~ 173 °C. 其他物理学与波谱学数据见表 1 和表 2

1.3 氨解脱乙酰基合成 6-(4-甲氧基)-3(2H)-哒嗪酮-N²-糖苷 (4A')

于三口瓶中, 将 0.6 g 3A (0.0011 mol) 分散于 50 mL 甲醇中, 通经粒状 NaOH 干燥的氨气 (控制温度 0 ~ -5 °C). 固体溶解后, 继续通氨气 0.5 h, 置于冰箱中过夜. 过滤, 水泵减压除甲醇和氨气, 得黄绿色浆状物. 用约 50 mL 异丙醇小心处理得 0.21 g 白色固体, 熔点: 158 ~ 160 °C, 产率 49%. 其他物理学和波谱学数据见表 1 和表 2




表 1 所合成化合物 3(A, C), 4A', 6(A, B) 的物理性质及元素分析数据



Table 1 Physical properties and the data of elementary analysis for compounds 3(A, C), 4A', 6(A, B)

| 化合物 | 熔点/°C | 产率% | 分子式 | 颜色和状态 | 元素分析 (理论值, %) | | |
|-----|-----------|-----|--|----------------|---------------|-------------|-------------|
| | | | | | C | H | N |
| 3A | 171 ~ 173 | 28 | C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₁₁ | White cryst | 56.38 (56.39) | 5.34 (5.26) | 5.40 (5.26) |
| 3C | 187 ~ 188 | 32 | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₁₁ | White cryst | 55.37 (55.60) | 5.03 (5.02) | 5.25 (5.41) |
| 4A' | 158 ~ 160 | 49 | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₇ | White cryst | 56.12 (56.04) | 5.50 (5.49) | 7.70 (7.69) |
| 6A | 170 ~ 172 | 11 | C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₁₁ | White needles | 55.41 (55.38) | 5.37 (5.38) | 5.43 (5.38) |
| 6B | 180 ~ 182 | 57 | C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₉ | Creamy needles | 56.40 (56.25) | 5.50 (5.36) | 5.43 (6.25) |

表 2 化合物 3(A, C), 4A', 6(A, B) 的光谱数据

Table 2 Spectral data of compounds 3(A, C), 4A', 6(A, B)

| comp | IR ν/cm ⁻¹ | | | ¹ HNMR δ(J, Hz) |
|------|-----------------------|--------------|-------------------|--|
| | O-H | C=O | C ₁ -H | |
| 3A | | 1755 1680 | 899 | 7.82 ~ 6.94 (6H, m,  及 C _{4,5} -H), 6.32 (1H, d, C _{1'} -H, J _{1'2'} = 9.27 Hz), 6.12 ~ 5.44 (3H, m, C _{2',3',4'} -H), 5.26 ~ 5.02 (2H, m, C _{6'} -H), 4.28 ~ 3.88 (1H, m, C _{5'} -H), 3.85 (3H, s, -OCH ₃), 2.20 ~ 1.87 (12 H, 4s, 4 CH ₃ CO-) |
| 3C | | 1759 1682 | 902 | 7.80 ~ 6.92 (6H, m,  及 C _{4,5} -H), 6.22 (1H, d, C _{1'} -H, J _{1'2'} = 9.26 Hz), 5.48 ~ 5.24 (3H, m, C _{2',3',4'} -H), 4.38 ~ 4.07 (1H, m, C _{5'} -H), 3.84, 3.70 (3H, s, 2-OCH ₃), 2.05 ~ 1.86 (9H, 3s, 3CH ₃ CO-) |
| 4A' | 3347 | 1666 | 908 | 7.93 ~ 7.69 (6H, m,  及 C _{4,5} -H), 6.84 (1H, d, C _{1'} -H, J _{1'2'} = 8.40 Hz), 5.32 ~ 4.54 (3H, m, C _{2',3',4'} -H), 3.90 ~ 3.78 (2H, m, C _{6'} -H), 3.60 ~ 3.20 (1H, m, C _{5'} -H), 3.83 (3H, s, -OCH ₃) |

| | | | |
|----|-------|-----|---|
| 6A | 1 742 | 912 | 7.72~6.96(8H,m,  及 2C ₄ -H, 2C ₅ -H), 5.21 (1H,d, C _{1'} -H, J _{1,2'} =7.32 Hz), 4.27~3.89(3H,m, C _{2'} ,3',4'-H), 3.05~2.88(2H,m, C _{6'} -H), 2.67~2.51 (1H,m, C _{5'} -H), 2.07~2.00(12H,4s,4 CH ₃ CO-) |
| | 1 678 | | |
| 6B | 1 749 | 904 | 7.72~6.96(8H,m,  及 2C ₄ -H, 2C ₅ -H), 5.23 (1H,d, C _{1'} -H, J _{1,2'} =7.20 Hz), 4.32~4.13(3H,m, C _{2'} ,3',4'-H), 3.66(3H,s, -OCH ₃), 3.58~2.87 (1H, m, C _{5'} -H), 2.96~2.66 (9H,3s, 3CH ₃ CO-) |
| | 1 687 | | |

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

目标化合物 3A、3C、6A、6B 是由 1(A、C)与 2 及 1(A、B)与 5 通过相转移催化法在 pH = 8~9 的碱性条件下合成. 该过程所用的碱可以为氢氧化钠、氢氧化钾, 用氢氧化钾, 产率稍高一些. 介质的碱性对反应的收率影响较大. pH > 9 时, 产率降低; pH > 12, 未分离出目标化合物, 这可能与糖的溴代物的迅速分解有关. 适宜的条件是 pH = 8~9.

目标化合物 4A' 是由 3A 通过氨解法, 在甲醇溶液中, 通氨气而得到的, 产率一般.

2.2 化合物的结构表征

目标化合物 3(A、C)、4A'、6(A、B)均为新的化合物, 其结构经 IR、¹H NMR 及元素分析所证实. 在 IR 谱中, 化合物 3(A、C)除了在 1 750 cm⁻¹ 出现糖环乙酸酯的羰基吸收峰外, 在 1 680 cm⁻¹ 还出现了哒嗪环上的羰基吸收峰, 证明糖基连到了哒嗪环 N 原子上, 生成了 N-苷. 化合物 5 的酚羟基具有较强的酸性, 以其为原料, 用 PTC 法合成的化合物 6(A、B), 出现了糖环乙酸酯的羰基 (1 745 cm⁻¹ 左右) 和哒嗪环羰基 (1 680 cm⁻¹ 左右) 两个吸收峰而没有出现酚羟基的吸收峰, 证明糖基连到了酚羟基的位置上, 生成了 O-苷. 化合物 3、6 的 IR 谱中, 均在 899 ± 9 cm⁻¹ 的范围内出现了弱吸收峰, 其为糖环 C1 位上直立氢的剪式振动吸收峰, 证明这些化合物均为 β-型异构体. 在 ¹H NMR 谱中, 化合物 3、6 的糖环 C1-H 的偶合常数都处于 7.0~9.7 Hz 之间, 根据 J_{1a-2e} = 7~10 Hz, J_{1e-2e} = 2.5~3.5 Hz 的规律, 证明糖环 C1-H 处于直立键上, 它们均为 β-构型. 化合物 3A 在甲醇中经氨处理, 分别生成 4A'. 在它们的 IR 谱中, 糖环乙酸酯的羰基吸收峰消失, 而在 3 350 附近出现了 -OH 吸收峰, 证明乙酰基已经脱去. 元素分析等数据则进一步证明了其结构的正确性.

[参考文献]

- [1] William V Curran, Adna Ross. 6-phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones[J]. J Med Chem, 1974, 17(3): 273-281.
- [2] Francis JM cEvoy, George RA. 6-(substituted phenyl)-5-substituted-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones[J]. J Med Chem, 1974, 17(3), 281-286.
- [3] Ögretir C, Yarliran S, and Demirayak S. Spectroscopic determination of acid dissociation constants of some biologically active 6-phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone derivatives[J]. J Chem Eng Data, 2002, 47: 1396-1400.
- [4] Edgar A, Steck R, Pauline Brundage, Lynn T Fletcher. Pyridazines VI. Some 6-substituted-3(2H)-pyridazinones[J]. J Heterocycl Chem, 1974, 11(5): 755-761.
- [5] Nishikawa Y, Yoshimoto K, Okabe M, et al. Chemical and biochemical studies on carbohydrate esters[J]. Chem Pharm Bull, 1976, 2(4): 756-760.
- [6] Whistler R L, Wolfrom M L. Methods in Carbohydrate Chemistry [M]. New York: Academic Press Inc, 1963: 221-222.
- [7] Dak J k. Bromoacetylucose and beta-triacetylmehtykybside [J]. J Am Chem Soc, 1915, 37(3): 2745-2747.
- [8] 陈再成, 孙昌俊, 胡为峰. 2,6-二甲基-3,5-二氯-4-吡啶酚糖苷的合成 [J]. 有机化学, 1992: 269-272.

[责任编辑: 顾晓天]