

鹰嘴豆芽素 A 糖苷类衍生物的合成及其结构表征

景临林¹, 范小飞^{1,2}, 马慧萍¹, 樊鹏程¹, 贾正平^{1*}

¹兰州军区兰州总医院药剂科, 兰州 730050; ²兰州大学药学院, 兰州 730000

摘要: 为了改善鹰嘴豆芽素 A 代谢稳定性, 提高其生物利用度, 本文以乙酰溴代糖和鹰嘴豆芽素 A 为原料, 采用相转移催化法在鹰嘴豆芽素 A 7 位羟基处引入糖苷, 合成 12 个鹰嘴豆芽素 A 糖苷类衍生物, 方法简单, 条件温和, 产率较高。产物结构通过 ¹H NMR、¹³C NMR、IR 和 ESI-MS 分析确认, 为进一步对其进行生物活性研究奠定了基础。

关键词: 鹰嘴豆芽素 A; 相转移催化; 糖苷; 合成

中图分类号: O629.9

文献标识码: A

Synthesis and Characterization of Glycosylated Biochanin A Derivatives

JING Lin-lin¹, FAN Xiao-fei^{1,2}, MA Hui-ping¹, FAN Peng-cheng¹, JIA Zheng-ping^{1*}

¹Department of Pharmacy, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of CPLA, Gansu Lanzhou 730050, China;

²Department of Medicinal Chemistry, Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730000, China

Abstract: In order to improve the metabolic stability and bioavailability of biochanin A, twelve biochanin A derivatives were synthesized from biochanin A via introducing glucose to biochanin A's 7-OH in a simple way. The synthetic pathway is simple and proceeding under mild conditions with high yield. The structure was characterized by ¹H NMR, IR and ESI-MS. This study laid a foundation for the further study of the bioactivity of those compounds.

Key words: biochanin A; phase transfer catalysis; glycosylation; synthesis

鹰嘴豆芽素 A (Biochanin A, BCA) 是一种氧甲基化异黄酮类化合物, 又称鸡黄豆素 A、4'-甲氧基-5,7-二羟基异黄酮(见图 1), 广泛存在于一些可食用植物中, 如大豆、红三叶草、苜蓿、花生和鹰嘴豆等^[1], 尤以红三叶草中含量最高, 达到了 833 mg/100 g。BCA 的分子结构与动物雌性激素相似, 能竞争性的与雌激素受体结合而发挥雌激素样作用, 是一种重要的植物雌激素^[2], 对人和动物的健康有多方面的有益作用, 可用于骨质疏松症、更年期综合征等疾病的预防和治疗^[3]。除此之外, 其还具有抗肿瘤^[4]、抗炎^[5]、抗菌^[6]、降血糖^[7]、抗氧化^[8]、神经保护^[9]等多种药理作用。但是, 由于其溶解性差, 代谢和清除速率快, 导致其在体内的生物利用度很低。通过对其进行结构修饰以提高其代谢稳定性和生物利用度, 对于 BCA 的开发利用具有重要意义^[10]。

糖苷类化合物在生物体内广泛存在, 发挥着许

多重要的生物功能。糖苷的引入可以改变母体分子构象, 改善其溶解性, 增加其靶向性和对受体的亲和能力^[11]。

为了改善鹰嘴豆芽素 A 代谢稳定性, 提高其生物利用度, 本文以鹰嘴豆芽素 A 和乙酰溴代糖为原料, 以四丁基溴化铵 (TBAB) 为相转移催化剂, 在鹰嘴豆芽素 A 的 7 位羟基处引入糖苷, 再利用甲醇钠/甲醇体系脱去乙酰化, 得到 12 个鹰嘴豆芽素 A 糖苷化衍生物, 产物结构经 ¹H NMR、¹³C NMR、IR 和 ESI-MS 分析确认。具体合成路线见图 2。

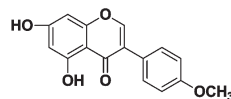


图 1 鹰嘴豆芽素 A 的结构式

Fig. 1 Chemical structure of biochanin A

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂

Bruker AVANCE III 400 核磁共振波谱仪 (以 CDCl₃ 或者 DMSO-d₆ 为溶剂, TMS 为内标, Sigma 公

收稿日期: 2014-03-10 接受日期: 2014-07-02

基金项目: 国家自然科学基金 (81202458); 全军医药科研“十二五”面上项目 (CLZ12JA04); 中国博士后科学基金 (2012M521926)

* 通讯作者 Tel: 86-931-8994671; E-mail: zhengping.jia@163.com

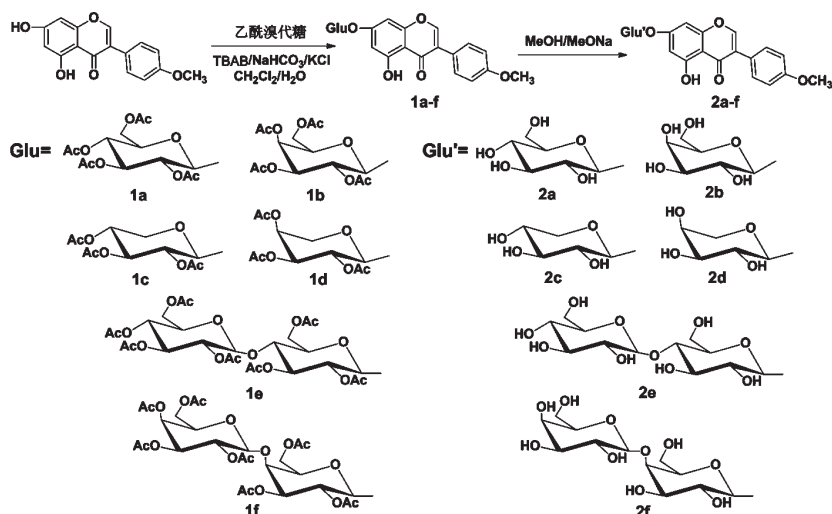


图2 鹰嘴豆芽素 A 糖苷类衍生物的合成路线

Fig. 2 The synthetic route of glycosylated biochanin A derivatives

司); NEXUS 670 红外光谱仪 (KBr 压片, 美国尼高力公司); LCMS-API 3200 质谱仪 (美国应用生物系统公司); X-4B 显微熔点仪 (上海精密仪器仪表有限公司)。

鹰嘴豆芽素 A (含量 >98%, 陕西慈缘生物技术有限公司, 批号 20130514); 732 强酸苯乙烯阳离子交换树脂 (AR, 阿拉丁试剂公司); 其他为市售分析纯试剂。乙酰溴代糖参照文献^[12]方法制备。

1.2 鹰嘴豆芽素 A 7-羟基乙酰化糖苷衍生物 1a~1f

将 1.0 g (3.5 mmol) 鹰嘴豆芽素 A、1.2 g (3.5 mmol) 相转移催化剂四丁基溴化胺、0.5 g (0.5 mmol) 碳酸氢钠、0.46 g (0.5 mmol) 氯化钾悬浮于 25 mL CH_2Cl_2 中, 加入 6.4 mL 水。搅拌下用分液漏斗缓慢滴加乙酰溴代糖 (3.93 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液 (25 mL), 加毕将反应体系升温至 40 °C, 剧烈搅拌下反应 72 h, 期间每隔 24 h 补加一次乙酰溴代糖的二氯甲烷溶液 (1.96 mmol, 10 mL)。TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入 100 mL 水, 分液, 水相用 CH_2Cl_2 萃取 (15 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 减压浓缩得到粗品-黄色油状液体, 快速柱层析分离, 得 1a~1f。

1a 白色粉末, 产率 77%, mp. 180.4 ~ 182.9 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 12.87 (1H, s, 5-OH), 7.90 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.30 (2H, m), 5.16 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.85 (3H, s, -OCH₃), 2.10, 2.08, 2.05, 2.03 (12H, 4s, 4

× COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 182.5, 170.5, 170.1, 169.4, 169.3, 164.7, 161.7, 159.2, 157.5, 154.6, 130.1, 122.7, 122.1, 113.7, 105.3, 99.8, 98.4, 92.8, 72.5, 72.4, 70.9, 68.1, 61.9, 55.11, 20.6; ESI-MS (m/z): 615 [M + H]⁺; IR (KBr): 3478, 1750, 1654, 1619, 1514, 1440, 1374, 1246, 1222, 1070, 1044, 837 cm^{-1} 。

1b 淡黄色粉末, 产率 80%, mp. 94.5 ~ 96.8 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.86 (1H, s, 5-OH), 7.90 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.54 ~ 5.48 (1H, m), 5.13 (2H, m), 4.26 ~ 4.12 (2H, m), 4.15-4.11 (1H, m), 3.85 (3H, s, -OCH₃), 2.20, 2.11, 2.09, 2.03 (12H, 4s, 4 × COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 182.6, 170.4, 170.0, 169.3, 169.2, 164.4, 164.6, 161.7, 159.3, 157.6, 154.2, 130.1, 122.5, 122.0, 113.7, 105.3, 99.7, 98.7, 92.8, 71.5, 70.6, 68.3, 66.8, 61.5, 55.10, 20.6。ESI-MS (m/z): 615 [M + H]⁺; IR (KBr): 3464, 1754, 1656, 1615, 1515, 1443, 1371, 1246, 1216, 1078, 1049, 837 cm^{-1} 。

1c 白色粉末, 产率 82%, mp. 242.1 ~ 243.5 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 12.87 (1H, s, 5-OH), 7.90 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.31 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.23 (1H, m), 5.20 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 4.4, 12.0$ Hz), 3.85 (3H, s, -

OCH₃), 3.61 (1H, dd, $J = 2.8, 12.4$ Hz), 2.11 (9H, s, 3 × COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 182.6, 169.8, 164.6, 161.6, 159.2, 157.5, 154.6, 130.1, 122.7, 122.1, 113.7, 105.4, 99.9, 98.4, 92.6, 69.8, 69.3, 68.0, 61.7, 55.12, 20.7; ESI-MS (m/z): 543 [M + H]⁺. IR (KBr): 3472, 1746, 1656, 1620, 1581, 1519, 1493, 1376, 1250, 1224, 1075, 1047, 829 cm⁻¹.

1d 白色粉末, 产率 80%, mp. 204.3 ~ 205.7 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 12.87 (1H, s, 5-OH), 7.90 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.42 (1H, m), 5.35 (1H, s), 5.20 (2H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 4.8, 12.8$ Hz), 3.85 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (1H, dd, $J = 2.0, 12.8$ Hz), 2.15, 2.12, 2.11 (9H, 3s, 3 × COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 182.6, 170.1, 170.0, 169.3, 164.6, 161.6, 159.2, 157.5, 154.5, 130.1, 122.7, 122.3, 113.5, 105.2, 100.0, 98.5, 92.6, 69.2, 68.6, 66.6, 62.3, 55.11, 20.7; ESI-MS (m/z): 543 [M + H]⁺; IR (KBr): 3440, 1744, 1657, 1620, 1581, 1517, 1493, 1375, 1252, 1224, 1047, 832 cm⁻¹.

1e 淡黄色粉末, 产率 53%, mp. 71.5 ~ 73.4 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 12.86 (1H, s, 5-OH), 7.90 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.38 (2H, m), 5.23 (2H, m), 5.13 (1H, t), 5.05 (1H, t), 4.85 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.33 (2H, m), 4.13-3.91 (2H, m), 3.88 (1H, t), 3.85 (3H, s, -OCH₃), 3.58 (1H, t, mal), 2.14, 2.12, 2.11, 2.09, 2.06, 2.05, 2.03 (21H, 7s, 7 × COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 182.6, 170.4, 170.3, 170.1, 169.8, 169.5, 169.4, 164.5, 161.7, 159.3, 157.5, 154.6, 130.1, 122.7, 122.1, 113.7, 105.3, 99.9, 98.4, 97.5, 92.7, 75.0, 72.9, 72.6, 71.6, 70.0, 69.6, 68.6, 68.0, 62.7, 61.2, 55.12, 20.7; ESI-MS (m/z): 904 [M + H]⁺; IR (KBr): 3462, 1753, 1654, 1619, 1583, 1516, 1493, 1370, 1236, 1040, 839 cm⁻¹.

1f 淡黄色粉末, 产率 54%, mp. 172.5 ~ 173.7 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 12.86 (1H, s, 5-OH), 7.85 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.36

(2H, m), 5.24 (1H, m), 5.15 (1H, t), 5.05 (1H, t), 4.82 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.43 (2H, m), 4.23 ~ 3.96 (2H, m), 3.88 (1H, t), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 3.60 (1H, t), 2.15, 2.13, 2.11, 2.09, 2.07, 2.05, 1.99 (21H, 7s, 7 × COCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 182.6, 170.4, 170.3, 170.1, 169.8, 169.5, 169.4, 164.6, 161.7, 159.1, 157.4, 154.6, 130.3, 122.8, 122.2, 113.7, 105.3, 101.0, 100.0, 98.5, 92.8, 75.0, 72.9, 72.6, 71.6, 70.0, 69.6, 68.6, 68.0, 62.7, 61.2, 55.10, 20.7; ESI-MS (m/z): 904 [M + H]⁺; IR (KBr): 3458, 1755, 1654, 1620, 1580, 1514, 1495, 1372, 1238, 1044, 841 cm⁻¹.

1.3 鹰嘴豆芽素 A 7-羟基糖苷衍生物 2a ~ 2f 的制备

将 **1a** ~ **1f** (2.0 mmol) 悬浮于 25 mL 甲醇中, 冰水浴冷却。氮气保护下缓慢滴加 1.0 mol/L 甲醇钠/甲醇溶液 1.2 mL, 滴毕后, 室温反应 3 ~ 4 h。TLC 监测反应完全后, 用 732 强酸苯乙烯阳离子交换树脂调节体系至中性, 此时会有不溶物析出, 过滤, 用甲醇洗涤滤饼数次, 真空干燥后得 **2a** ~ **2f**。

2a 白色粉末, 产率 90%, mp. 214.2 ~ 216.5 °C (文献 212 ~ 214 °C^[13])。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 12.92 (1H, s, 5-OH), 8.48 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.63 (1H, m), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.69-3.73 (1H, m), 3.46 (2H, m), 3.25-3.23 (1H, m), 3.19-3.14 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.2, 163.8, 162.6, 158.2, 157.2, 154.4, 130.4, 122.3, 121.9, 113.4, 104.8, 99.9, 98.4, 92.3, 77.2, 76.4, 73.1, 69.5, 60.6, 55.12; ESI-MS (m/z): 447 [M + H]⁺; IR (KBr): 3411, 1660, 1620, 1582, 1518, 1494, 1298, 1256, 1173, 1087, 1075, 1050, 829 cm⁻¹。

2b 白色粉末, 产率 93%, mp. 220.4 ~ 222.3 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.92 (1H, s, 5-OH), 8.48 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.70 (1H, t), 4.57 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.71-3.69 (2H, m), 3.63-3.61 (1H, m), 3.60-3.51 (1H, m), 3.50-3.43 (1H, m); ¹³C NMR

(100 MHz, DMSO- d_6), δ : 182.3, 163.7, 162.7, 158.3, 157.2, 154.1, 130.2, 122.2, 121.8, 113.1, 104.8, 99.6, 98.2, 92.6, 75.7, 73.3, 70.0, 68.1, 60.3, 55.10; ESI-MS (m/z): 447 [M + H]⁺; IR (KBr): 3410, 1658, 1617, 1581, 1517, 1493, 1296, 1253, 1180, 1087, 1076, 1052, 831 cm⁻¹.

2c 白色粉末, 产率 92%, mp. 216.7 ~ 218.5 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.92 (1H, s, 5-OH), 8.48 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.47 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.45 (1H, s), 5.18 (1H, s), 5.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.76 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.26-3.16 (4H, m); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.6, 169.8, 164.6, 161.7, 159.2, 157.5, 154.6, 130.1, 122.7, 122.1, 113.7, 105.3, 99.9, 98.4, 92.8, 76.3, 72.9, 69.2, 65.9, 55.1; ESI-MS (m/z): 417 [M + H]⁺; IR (KBr): 3397, 1659, 1610, 1575, 1515, 1494, 1289, 1251, 1180, 1062, 1051, 1034, 834 cm⁻¹.

2d 淡黄色粉末, 产率 88%, mp. 200.3 ~ 202.9 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.92 (1H, s, 5-OH), 8.47 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, m), 3.63 (1H, m), 3.48 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.6, 170.1, 170.0, 169.3, 164.4, 161.3, 159.0, 157.7, 154.4, 129.8, 122.5, 122.6, 113.2, 105.1, 100.2, 98.3, 92.4, 72.3, 70.0, 67.4, 65.9, 55.1; ESI-MS (m/z): 417 [M + H]⁺; IR (KBr): 3425, 1658, 1611, 1578, 1515, 1494, 1291, 1250, 1180, 1071, 1050, 1033, 835 cm⁻¹.

2e 淡褐色粉末, 产率 83%, mp. 232.4 ~ 234.1 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.93 (1H, s, 5-OH), 8.49 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.94 (2H, m), 4.63 (1H, m), 4.55 (1H, m), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.78 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J = 4.8, 11.2$ Hz), 3.64-3.57 (4H, m), 3.51-3.42 (4H, t), 3.25 (1H, m), 3.09 (1H, t); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-

d_6) δ : 182.7, 164.3, 161.2, 158.6, 157.2, 154.3, 130.4, 122.6, 122.1, 113.6, 105.4, 100.7, 99.6, 98.4, 92.7, 79.0, 76.0, 75.4, 73.6, 73.3, 72.6, 72.4, 69.9, 60.8, 60.1, 55.1; ESI-MS (m/z): 609 [M + H]⁺; IR (KBr): 3402, 1656, 1619, 1580, 1515, 1495, 1301, 1290, 1250, 1180, 1077, 1045, 832 cm⁻¹.

2f 黄色粉末, 产率 83%, mp. 272.6 ~ 274.3 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.94 (1H, s, 5-OH), 8.51 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.90 (2H, m), 4.61 (1H, t), 4.55 (1H, t), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (1H, m), 3.70 (1H, dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz), 3.54-3.37 (4H, m), 3.34 ~ 3.22 (4H, t), 3.05 (1H, m), 2.98 (1H, t); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.6, 164.4, 161.1, 159.1, 157.4, 154.8, 130.2, 122.4, 122.1, 113.6, 105.5, 103.0, 99.6, 98.7, 92.8, 80.0, 75.6, 75.1, 74.7, 73.3, 72.8, 70.6, 68.2, 60.5, 60.0, 55.1; ESI-MS (m/z): 609 [M + H]⁺; IR (KBr): 3402, 1656, 1619, 1580, 1515, 1495, 1301, 1290, 1250, 1180, 1077, 1045, 832 cm⁻¹.

2 结果与讨论

2.1 鹰嘴豆芽素 A7-羟基乙酰化糖苷衍生物的制备

目前用于糖苷合成的方法主要有 Koenigs-Knorr 法、三氯乙酰亚胺酯法、相转移催化法和三氟乙酸酯法等, 其中相转移催化法具有反应体系简单、条件温和、操作简便、产率高、立体选择性好等优点, 在黄酮糖苷的合成中应用最为广泛。

本文利用相转移催化法, 在氯仿-水反应体系中, 利用鹰嘴豆芽素 A7 位羟基氢的反应活性, 在碱性条件下与乙酰化溴代糖反应, 得到 6 个鹰嘴豆芽素 A7-羟基乙酰化糖苷衍生物。反应过程中, 以价廉易得的四乙基溴化铵 (TEAB) 为相转移催化剂, 同时为了减少乙酰溴代糖在碱性条件下水解, 提高反应产率, 使用 0.1 mol/L 碳酸氢钠和 0.1 mol/L 氯化钾混合的弱碱性体系代替传统的碳酸钾和氢氧化钠体系, 最终以 53% ~ 82% 的较高产率得到了目标产物 **1a** ~ **1f**。

2.2 鹰嘴豆芽素 A7-羟基糖苷衍生物的制备

在脱除糖苷的乙酰基, 为了避免苷键在酸性条件下水解, 经常采用碱性水解法。在甲醇钠/甲醇体

系中,室温条件下反应,TLC 监测反应结束后用强酸性阳离子交换树脂调节 PH 值后即得目标产物 **2a** ~ **2f**,避免了柱色谱分离,操作简便,产率较高。

2.3 结构表征

在化合物 **1a** ~ **1f** 红外谱图中,1750 和 1650 cm^{-1} 附近分别出现乙酰基和异黄酮结构中羰基的特征吸收峰;1600、1500、1400 cm^{-1} 左右出现的吸收峰为苯环骨架振动吸收峰;1200 和 1050 cm^{-1} 处出现的强吸收峰为 C-O 的伸缩振动吸收峰。当转变为化合物 **2a** ~ **2f** 时,3400 cm^{-1} 左右均出现单谱带强宽峰,为羟基吸收峰,1750 cm^{-1} 附近的吸收峰消失,表明分子中不存在乙酰基。

化合物 **1a** ~ **1f** 的 ^1H NMR 谱中, δ :12.80 附近出现的一个单峰为异黄酮中 5 位羟基的质子信号,3.80 附近的单峰为 $-\text{OCH}_3$ 的质子信号,2.00 ~ 2.10 之间单峰为糖环结构中乙酰基的质子信号。当化合物 **1a** ~ **1f** 转化为化合物 **2a** ~ **2f**,糖环结构中 2.00 ~ 2.10 的乙酰基质子信号消失,3.00-3.50 之间出现了糖环中羟基的质子信号,表明分子中乙酰基被水解。在 ^{13}C NMR 谱中, δ :182 附近出现的一个单峰为异黄酮中 5 位碳质子信号,化合物 **1a** ~ **1f** 转化为化合物 **2a** ~ **2f**, δ :170 附近和 δ :21 附近的信号消失,也证明乙酰基被水解。

产物的构型可从核磁图谱上判断:在 ^1H NMR 谱图中, β -糖苷的端基质子的耦合常数 J 较大(5 ~ 8 Hz),而 α -糖苷的端基质子的耦合常数 J 较小(2 ~ 4 Hz);在 ^{13}C NMR 谱图中, β -糖苷的端基碳出现在较低场(100 ~ 120 ppm),而 α -糖苷则出现在较高场(95 ppm)^[14]。

^1H NMR 谱图表明:化合物 **2a** ~ **2f** 糖部的端基氢为双峰,化学位移在 5.03 ~ 5.16 ppm 之间,其耦合常数 J 为 7.2 ~ 7.6 Hz; ^{13}C NMR 谱图表明,化合物 **2a** ~ **2f** 糖苷部端基 C 的化学位移都在 100 ppm 附近,这些数据均与 β -型糖苷相吻合。

3 结论

以鹰嘴豆芽素 A 和乙酰溴代糖为原料,经过两步反应,得到了 12 个鹰嘴豆芽素 A 糖苷类衍生物,反应条件温和、操作简单、产率较高。产物结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR 和 ESI-MS 分析确认,为进一步对其生物活性的研究奠定了基础。

参考文献

1 Chen Y, Huang CQ, Zhou T, *et al.* Biochanin A induction of

- sulfotransferases in rats. *J Biochem Mole Toxicol*, 2010, 24: 102-114.
- Nynca A, Swigonska S, Piasecka J, *et al.* Biochanin A affects steroidogenesis and estrogen receptor- β expression in porcine granulosa cells. *Theriogenology*, 2013, 80: 821-828.
- Su SJ, Yeh YT, Shyu HW. The preventive effect of biochanin a on bone loss in ovariectomized rats: involvement in regulation of growth and activity of osteoblasts and osteoclasts. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 594857.
- Seo YJ, Kim BS, Chun SY, *et al.* Apoptotic effects of genistein, biochanin-A and apigenin on LNCaP and PC-3 cells by p21 through transcriptional inhibition of Polo-like Kinase-1. *J Korean Med Sci*, 2011, 26: 1489-1494.
- Kole L, Giri B, Manna SK, *et al.* Biochanin-A, an isoflavon, showed anti-proliferative and anti-inflammatory activities through the inhibition of iNOS expression, p38-MAPK and ATF-2 phosphorylation and blocking NF κ B nuclear translocation. *Eur J of Pharmacol*, 2011, 653(1-3): 8-15.
- Liu G, Liang JC, Wang XL, *et al.* *In vitro* synergy of biochanin A and ciprofloxacin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 2011, 16: 6656-6666.
- Harini R, Ezhumalai M, Pugalendi KV. Antihyperglycemic effect of biochanin A, a soy isoflavone, on streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 2012, 676(1-3): 89-94.
- Breikaa RM, Algandaby MM, El-Demerdash E, *et al.* Biochanin A protects against acute carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77: 909-916.
- Tan JW, Tham CL, Israf DA, *et al.* Neuroprotective effects of biochanin A against glutamate-induced cytotoxicity in PC12 cells via apoptosis inhibition. *Neurochem Res*, 2013, 38: 512-518.
- Fokialakis N, Alexi X, Aligiannis N, *et al.* Ester and carbamate ester derivatives of biochanin A: synthesis and *in vitro* evaluation of estrogenic and antiproliferative activities. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 2962-2970.
- Wells L, Vosseller K, Gerald WH. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-glcNAc. *Science*, 2001, 291: 2376-2378.
- Martos MB, Komsy F. Preparation of acetobrome-sugars. *Nature*, 1950, 165: 369.
- Lewis P, Kaltia S, Wähälä K. The phase transfer catalysed synthesis of isoflavone-O-glucosides. *J Chem Soc, Perkin Trans*, 1998, 1: 2481-2484.
- Xu RS(徐任生). Natural Products Chemistry(天然产物化学). Beijing: Science Press, 2004. 553-554.