

姜黄素与丙酸酐不对称反应产物的合成^Δ

秦伟^{1*}, 王鑫¹, 刘磊¹, 庞磊², 王静^{1#} (1. 齐齐哈尔医学院药学院, 黑龙江齐齐哈尔 161000; 2. 齐齐哈尔医学院附属第三医院, 黑龙江齐齐哈尔 161000)

中图分类号 R285; Q426 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-0984-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.09

摘要 目的: 合成姜黄素与丙酸酐的不对称反应产物——1-(4-丙酰氧基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(化合物1)。方法: 以姜黄素和丙酸酐为原料, 吡啶为催化剂, 二氯甲烷/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 进行不对称反应, 经柱层析分离纯化, 得目标化合物1, 并进行核磁共振结构表征, 以收率为指标, 确定最佳反应条件(投料比、温度、时间、吡啶用量)。结果: 制备得到了化合物1(收率: 81.2%, 纯度: 99.0%), 并经结构表征证实。化合物1的最佳反应条件是姜黄素与丙酸酐比为1:1.5(*m/m*), 反应温度为30℃, 时间为30 min, 吡啶用量为0.5%。结论: 以确定的反应条件可得到目标化合物1。该工艺操作简便, 收率和纯度高, 可为姜黄素结构修饰的进一步研究提供参考。

关键词 姜黄素; 不对称反应; 丙酸酐

Study on Asymmetric Reaction of Curcumin and Propionic Anhydride

QIN Wei¹, WANG Xin¹, LIU Lei¹, PANG Lei², WANG Jing¹ (1. College of Pharmacy, Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161000, China; 2. The Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To asymmetric synthesize the 1-(4-propionyloxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione (compound 1) of curcumin and propionic anhydride. METHODS: Compound 1 was synthesized by using curcumin and propionic anhydride as raw material, pyridine as catalytic agent, dichloromethane/*N,N*-dimethylformamide (DMF) as solvent; the structure of it was characterized by NMR. The optimal reaction condition such as temperature, time and amount of pyridine were well studied with yield as index. RESULTS: Compound 1 (yield of 81.2%, purity of 99.0%) was obtained and confirmed. The optimal reaction of compound 1 was as follows: curcumin and propionic anhydride ratio of 1:1.5(*m/m*), reaction temperature of 30℃, reaction time of 30 min, pyridine amount of 0.5%. CONCLUSIONS: Target compound 1 could be obtained by this technology. It is easy and simple to handle with high yield and high purity. And it can be used as reference for further study on the structure modification of curcumin.

KEYWORDS Curcumin; Asymmetric reaction; Propionic anhydride

姜黄素(Curcumin)是从姜科姜黄属植物姜黄(*Curcuma longa* L.)的根茎中提取的多酚类天然产物, 近年来对姜黄素的深入研究发现, 其具有广泛的药理作用, 如抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、保肝肾等^[1]。目前, 已有许多姜黄素衍生物和类似物的研究报道^[2-6]。然而, 姜黄素脂溶性和水溶性差、结构不稳定, 在体内容易被降解, 生物利用度低^[7], 在食品和药品领域的应用中受到了极大的限制, 阻碍了姜黄素作为苗头化

合物的进一步研究。目前, 关于姜黄素酚羟基成酯的研究较多, 所得化合物在脂溶性和水溶性上都有所改观, 药理活性亦较好。有文献报道^[8], 姜黄素的单酯衍生物因保留其一端游离的酚羟基, 具有姜黄素原药的抗氧化活性。但是, 现有关姜黄素单酯化产物的报道较少, 因此本课题组选用姜黄素与丙酸酐为原料, 进行不对称合成反应, 得到姜黄素酚羟基的单侧成酯产物——1-(4-丙酰氧基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧

ular structures and functional units[J]. *Angew Chem Int Ed Eng*, 1994(33): 803.

[7] Harata K. Structural aspects of stereodifferentiation in the solid state [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 1 803.

[8] Connors KA. The stability of cyclodextrin complexes in

Δ 基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究(面上)项目(No.12531821)

* 讲师, 硕士。研究方向: 药物合成与设计。电话: 0452-2663160。

E-mail: qinweiqmu@163.com

通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 药物研发、药物合成。电话:

0452-2663160。E-mail: 469531593@qq.com

solution [J]. *Chem Rev*, 1997, 97(5): 1 325.

[9] 戴玉杰, 张雯雯, 朱凌云. 经丙基-βCD对阿克他利的包合作用研究[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(19): 1 695.

[10] 张艳斌, 崔元璐. CD包合作用对在体大鼠肠道P-糖蛋白药泵的影响[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(10): 1 318.

[11] Shulman M, Cohen M, Soto-Gutierrez A, et al. Enhancement of naringenin bioavailability by complexation with hydroxypropyl-β-cyclodextrin[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): 1.

(收稿日期: 2013-08-21 修回日期: 2013-10-15)

基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(结构见图1),为进一步研究姜黄素结构修饰及其活性筛选工作奠定基础。

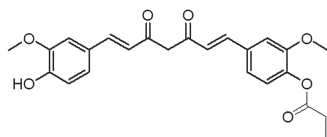


图1 化合物1的结构

Fig 1 The structure of compound 1

1 材料

1.1 仪器

FA2004型电子天平(上海方瑞仪器有限公司);Bruker DRX型核磁共振(NMR)仪(瑞士Bruker公司);1100高效液相色谱(HPLC)仪(美国Agilent公司)。

1.2 试剂

姜黄素(国药集团化学试剂有限公司,批号:20130611,纯度:>98%);丙酸酐(国药集团化学试剂有限公司,批号:20130310,纯度:98%);吡啶(国药集团化学试剂有限公司,批号:20130409,纯度:>99.5%);二氯甲烷(国药集团化学试剂有限公司,批号:20130519,纯度:>99.5%);*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF,国药集团化学试剂有限公司,批号:20130615,纯度:>99.5%);其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 合成设计

以姜黄素为原料,与丙酸酐合成化合物1,反应体系采用混合溶剂。化合物1的合成路线见图2。

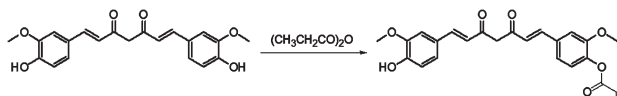


图2 化合物1的合成路线

Fig 2 Synthesis route of compound 1

2.2 化合物1的制备

在50 ml三口瓶中加入姜黄素300 mg(0.81 mmol),催化剂吡啶1滴,10 ml二氯甲烷和2 ml DMF,置冰浴中搅拌缓慢溶解,然后缓慢滴加丙酸酐(160 mg,1.23 mmol)和二氯甲烷(5 ml)的混合液。滴加完毕,缓慢升至室温,再升温至30 ℃,搅拌30 min,薄层色谱(TLC)法时刻检测反应进程。反应完成后,加入二氯甲烷20 ml,水洗5次,每次20 ml,以除去DMF、吡啶和过量的丙酸酐。有机层再次用饱和NaCl水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离得到棕黄色固体粉末279 mg,经TLC分析为单一斑点,测定斑点距离计算比移值(R_f)。合成收率:81.2%,光学纯度:99.0%。

2.3 化合物1的结构表征

棕黄色固体粉末。通过NMR进行目标化合物结构表征:¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.63(s, 1H), 7.59(s, 1H), 6.94-7.26(m, 6H), 6.53(dd, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.90(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.87(s, 3H), 2.64(q, $J=4.0$ Hz, 2H), 1.28(t, $J=4.0$ Hz, 3H);¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ: 196.65、196.15、168.83、154.26、148.19、141.17、139.57、138.15、137.12、132.17、

127.56、126.46、125.64、122.31、119.92、117.39、115.26、113.24、111.72、56.38、55.47、51.79、26.07、9.31。

2.4 反应条件的筛选

2.4.1 丙酸酐用量对化合物1收率的影响 由于姜黄素结构中有2个酚羟基,与丙酸酐反应时,可生成姜黄素的单侧酯化反应和双侧酯化反应。为使反应利于生成目标化合物1,笔者参照姜黄素烟酸酯合成工艺条件^[9],主要对原料配比进行了考查,分别以姜黄素与丙酸酐比为1:1、1:1.5、1:2(*m/m*)进行试验。结果显示,当姜黄素与丙酸酐比为1:1(*m/m*)时,化合物1收率较低(<30%);当姜黄素与丙酸酐比达到1:1.5(*m/m*)时,化合物1收率达50%以上;随着反应物丙酸酐质量的增加,即姜黄素与丙酸酐比为1:2(*m/m*)时,化合物1的收率有所降低,TLC显示,双酯化副产物生成量明显增加。由此说明,丙酸酐相对稍微过量有利于目标物的生成,其原料最佳配比为姜黄素与丙酸酐最佳配比为1:1.5(*m/m*)。

2.4.2 反应温度和时间对化合物1收率的影响 由于姜黄素与丙酸酐可形成单侧酯化反应和双侧酯化反应,因此对反应温度和时间较为敏感,对收率影响尤为重要。笔者以得到最大收率为标准,分别考察了不同反应温度(0、15、30、40 ℃)和反应时间(100、50、30、10 min)对化合物1收率的影响,结果化合物1的合成过程中收率对反应温度较敏感。0 ℃反应100 min,仍有大部分原料未反应完,且生成的杂质较多,可能是由于反应时间太长导致;在20 ℃条件下,收率有了较大的提高,但仍有少量原料未反应完全;在30 ℃条件下,反应完全,收率达到最高,且双酯化副产物少;40 ℃反应10 min,原料反应完全,但生成的化合物1较少,多产生双酯化副产物,可能是由于反应温度过高导致。综合考虑,适宜反应温度为30 ℃,反应时间为30 min。反应温度和时间对化合物1收率的影响见表1。

表1 反应温度和时间对化合物1收率的影响

Tab 1 Effect of reaction temperature and reaction time on yield of compound 1

序号	反应温度,℃	反应时间,min	收率,%
1	0	100	30
2	20	50	62
3	30	30	88
4	40	10	18

2.4.3 反应溶剂对化合物1收率的影响 由于姜黄素特殊的化学结构,其在水中或有机溶剂中的溶解度较小,笔者曾选用对姜黄素有较好溶解性的二氯甲烷、丙酮、三氯甲烷为溶剂,参考文献^[10-11]在不同温度下作对比试验。结果,以丙酮、三氯甲烷为溶剂时化合物1的收率均低于15%;以二氯甲烷为溶剂时反应完全,化合物1的收率较高,但笔者发现姜黄素在二氯甲烷中的溶解度也不是很好,溶解时间较长。DMF作为助溶剂可提高姜黄素在反应溶剂中的溶解度。如不加DMF,于30 ℃反应30 min,仍有原料未反应完全;如加少量DMF,于30 ℃反应,可使反应速度大大加快,30 min左右反应完全,双酯化副产物少。最终确定,每300 mg姜黄素进行单酯化反应至少需要加入2 ml DMF作为助溶剂。

2.4.4 催化剂对化合物1反应时间和最大收率的影响 常用的有机碱为吡啶、4-二甲氨基吡啶(DMAP)和三乙胺等,笔者参照姜黄素衍生物研究中用到的催化剂进行考察,因本研究为单酯化反应,要求催化剂碱性不宜太强,否则容易生成双酯化副产物。故选择吡啶为催化剂进行,以二氯甲烷/DMF为溶剂,在30℃反应条件下,以得到最大收率为标准,考察吡啶用量对化合物1反应时间和最大收率的影响。随着吡啶用量的增加,反应时间相应缩短。当吡啶用量为0.5%时,反应时间为30 min,化合物1的收率达到最大,与不加催化剂比较收率提高了23%;当吡啶的用量继续增加时,收率明显降低。综合考虑,选定催化剂吡啶用量为0.5%。吡啶用量对化合物1反应时间和最大收率的影响见表2。

表2 吡啶用量对化合物1反应时间和最大收率的影响

Tab 2 Effect of the amount of pyridine on reaction time and maximum yield of compound 1

序号	吡啶用量,%	反应时间,min	最大收率,%
1	0	50	58
2	0.5	30	81
3	1.0	20	60
4	1.5	10	53
5	2.0	5	28

3 讨论

姜黄素的单酯衍生物一端含有游离的酚羟基,具有姜黄素原药的抗氧化活性,对保持和增强姜黄素的抗肿瘤等活性具有重要价值^[10-11]。但是,由于姜黄素结构中存在两个性质相同的酚羟基,相关研究多进行的是双酯化反应,对两个酚羟基进行不对称修饰的研究较少。为了使反应利于生成化合物1,笔者在姜黄素酚羟基单酯化反应中发现反应温度和时间对化合物1收率的影响最大,除要求试剂充分干燥外,丙酸酐的投料量要严格控制,投料量过大,易生成双酯化反应产物;投料量过少,生成的单酯化产物收率低。反应体系单独以二氯甲烷为溶剂,姜黄素的溶解速度很慢,加入少量DMF可增加其溶解度。反应体系中的少量DMF可多次水洗除去,但仍有可能会有少量存留在二氯甲烷中的可能性,因此溶剂的筛选还有待探讨。

综上,化合物1的最佳反应条件为:反应温度为25~30℃,以30℃为宜,单侧酯化反应时间为30 min;以二氯甲烷/DMF为溶剂,吡啶催化剂用量为0.5%;姜黄素与丙酸酐投料比为1:1.5(m/m)。本合成工艺易于控制产品质量,后处理简单,可为姜黄素结构修饰的相关研究提供参考。

参考文献

- [1] Aggarwal, BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(1): 40.
- [2] Aoki H, Takada Y, Kondo S, et al. Evidence that Curcumin suppresses the growth of malignant gliomas in vitro and in vivo through induction of autophagy: role of akt and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 72(1): 29.
- [3] Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins[J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(2): 199.
- [4] Milacic V, Banerjee S, Landis-Piwowar KR, et al. Curcumin inhibits the proteasome activity in human colon cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(18): 7 283.
- [5] 王彬辉,章文红,张晓芬,等.姜黄素的药理及剂型研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(5): 1 102.
- [6] 刘洋,许建华,李娜,等.3,5-二亚苄基哌啶-4-酮类化合物的合成及其体外抗肿瘤活性[J]. *中国药物化学杂志*, 2009, 19(5): 326.
- [7] Dubey SK, Sharma AK, Narain U, et al. Design, synthesis and characterization of some bioactive conjugates of curcumin with glycine, glutamic acid, valine and demethylenated piperic acid and study of their antimicrobial and antiproliferative properties[J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43: 1 837.
- [8] Du ZY, Liu RR, Shao WY, et al. α -Glucosidase inhibition of natural curcuminoids and curcumin analogs [J]. *Eur J Med Chem*, 2006, 41(2): 213.
- [9] 何黎琴,王效山,罗丹.姜黄素烟酸酯的合成[J]. *化学世界*, 2011(3): 175.
- [10] 冯建英.姜黄素类化合物的合成及抗氧化性能的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [11] 肖忠闪.姜黄素类似物的合成及性质的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2011.

(收稿日期:2013-12-04 修回日期:2014-01-08)

国家卫生和计划生育委员会副主任王培安出席南南合作伙伴组织执委会会议

本刊讯 2014年1月26日,人口与发展南南合作伙伴组织执委会第24届会议在津巴布韦维多利亚瀑布城召开。受伙伴组织主席、印度卫生和福利部部长阿扎德的委托,国家卫生和计划生育委员会(以下简称国家卫生计生委)副主任王培安主持了本届执委会会议。

会议审议并通过了伙伴组织2013年的工作报告和2014年的工作计划及年度预算,会议还审议了伙伴组织未来5年(2015-2019年)战略规划的总体框架、伙伴组织参与国际人发大会行动纲领实施20周年审评计划、伙伴组织成立20周年纪念活动方案,以及人口老龄化委员会未来发展方向等事项。