

芳基吡嗪酮酸姜黄素酯的合成

刘磊*, 孙凯, 陈颂, 王鑫, 王静(齐齐哈尔医学院药学院, 黑龙江齐齐哈尔 161006)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2670-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.24

摘要 目的:合成芳基吡嗪酮酸姜黄素酯。方法:以5-甲基-2-(3-氯-4-氟苯基)-2-氧代吡嗪酮(化合物1)和姜黄素为原料,在*N,N*-二环己基碳二酰亚胺(DCC)/4-二甲氨基吡啶(DMAP)催化下,姜黄素两侧酚羟基与吡嗪酮6位羧基双侧成酯。经柱层析分离,得到目标产物,质谱和核磁表征其结构,并单因素考察原料配比、反应温度、反应时间、催化剂对反应的影响。结果:经表征,目标产物即芳基吡嗪酮酸姜黄素酯,产率为56.3%(以姜黄素计),高效液相色谱法测得含量为98.1%。最优反应条件为姜黄素-化合物1的配比为1:3,反应温度为50℃,反应时间为10h,催化剂为DCC/DMAP。结论:成功合成芳基吡嗪酮酸姜黄素酯,且工艺稳定。
关键词 姜黄素;芳基吡嗪酮酸;酯化;合成

Synthesis of Aryl-pyridazinone Acid and Curcumin Ester

LIU Lei, SUN Kai, CHEN Song, WANG Xin, WANG Jing (School of Pharmacy, Qiqihar Medical University, Heilongjiang Qiqihar 161000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To synthesize the aryl-pyridazinone acid and curcumin ester. METHODS: With the raw material of 5-methyl-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-oxo-pyridazine acid (compound 1) and curcumin, there was ester-forming in the two sides of a phenolic hydroxyl and pyridazin-6-one carboxyl in curcumin by the catalysis of *N,N*-dicyclohexyl carbodiimide (DCC) / 4-dimethylaminopyridine (DMAP). The targeted product, MS and NMR characterization of the structure were obtained through column chromatographic separation. Single factor was adopted to detect the effect of mixture ratio of curcumin and compound 1, reaction temperature and time and catalyst on the reactions. RESULTS: The productivity of targeted product (aryl-pyridazinone acid and curcumin ester) was 56.3% (in curcumin), the content by HPLC was 98.1%. The optimum conditions were as follows as the mixture ratio of curcumin and compound 1 was 1:3, reaction temperature was 50℃, reaction time was 10 h and the catalyst was DCC/DMAP. CONCLUSIONS: The aryl-pyridazinone acid and curcumin ester is successfully synthesized with stable process.

KEYWORDS Curcumin; Aryl-pyridazinone acid; Esterification; Synthesis

和实际应用价值。并期望通过在合理用药的指导下,提高糖尿病患者生命质量,降低患者的治疗费用。

长期以来,在药物的合理使用中,人们较多关注肝功能不全时对药物体内转运的影响,而本文从危害人类健康越来越大的糖尿病出发,使用生物药剂学的基本原理和方法,有针对性地研究糖尿病是否改变氢化可的松皮质激素的经皮渗透和吸收的机制,这是对药剂学和临床药理学学科发展的完善与有益探索。

参考文献

- [1] Seirafi H, Farsinejad K, Firooz A, et al. Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23(2): 1469.
- [2] Behm B, Schreml S, Landthaler M, et al. Skin signs in diabetes mellitus[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26(10): 1203.
- [3] Li SS, Song ZH, Xiong LQ, et al. The percutaneous permeability and absorption of dexamethasone esters in diabetic rats: a preliminary study[J]. *Drug Deliv*, 2014, 21(1): 17.
- [4] 王琳, 李国锋, 胡文军, 等. 糖尿病大鼠皮肤的组织学改变

及其对糖皮质激素药物经皮吸收的影响[J]. *药学报*, 2010, 45(1): 114.

- [5] 时进, 张颖冬, 林兴建, 等. 高血糖及胰岛素干预对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2007, 20(4): 284.
- [6] Tunali S, Yanardag R. Protective effect of vanadyl sulfate on skin injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(11): 1206.
- [7] 陆英杰, 连至诚, 钟毅, 等. 30周糖尿病大鼠胃排空与幽门螺杆菌的检测[J]. *中国实验动物学报*, 2007, 15(4): 313.
- [8] 方焱, 张善堂, 陈象青, 等. 氯霉素氢化可的松乳膏的制备及质量控制[J]. *中国药房*, 2007, 18(16): 1245.
- [9] Li SS, Li GF, Liu L, et al. Evaluation of paeonol skin-target delivery from its microsp sponge formulation: in vitro skin permeation and in vivo microdialysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79881.
- [10] Niu Y, Cao X, Song F, et al. Reduced dermis thickness and AGE accumulation in diabetic abdominal skin[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2012, 11(3): 224.

(收稿日期:2014-09-12 修回日期:2015-03-13)

(编辑:邹丽娟)

* 助教, 硕士研究生。研究方向:天然药物有效成分结构修饰。
E-mail: 598031128@qq.com

姜黄素(Curcumin)是从姜科植物的根茎中提取的一种具有广泛药理作用的天然化合物,其药物来源方便、毒副作用小^[1],被广泛应用于食品和医药领域。天然产物姜黄素具有抗氧化、抗炎、清除自由基、抗肿瘤、抗微生物以及对心血管系统、消化系统等多方面的药理作用^[2-4]。但是在应用中发现,姜黄素存在着溶解性差、体内生物利用度低及稳定性差等缺点^[5]。因此,对其进行结构修饰,合成具有各种生物活性的姜黄素衍生物成为目前药物研究的热点之一。研究表明,姜黄素上存在的活性位点主要集中于苯环的取代基、羰基、4-位亚甲基,因此这些潜在的活性位点成为进行化学修饰的重要基团^[6-8]。哒嗪酮类化合物在抗肿瘤药物中多以取代基存在,可增强药理作用、加大体内稳定性等^[9-10]。

笔者以姜黄素和5-甲基-2-(3-氯-4-氟苯基)-2-氧代哒嗪酮(化合物1)为原料,在*N,N*-二环己基碳二酰亚胺(DCC)/4-二甲氨基吡啶(DMAP)催化下,姜黄素两侧酚羟基与哒嗪酮6位羧基双侧成酯,得到了芳基哒嗪酮酸姜黄素酯(化合物2),合成路线见图1。

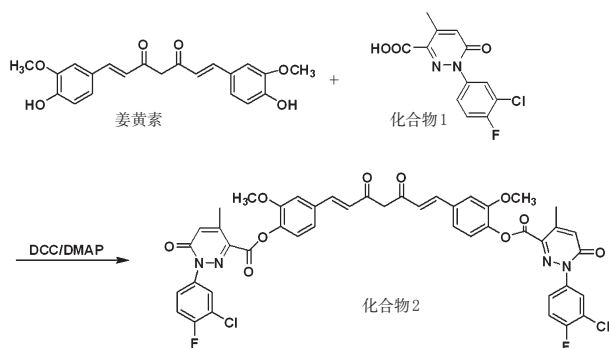


图1 芳基哒嗪酮酸姜黄素酯的合成路线

Fig 1 Synthesis route of aryl-pyridazinone acid and curcumin ester

1 材料

1.1 仪器

WRS-2型微机熔点仪(上海世诺光学仪器公司);1100型四级杆液-质联用仪(美国Agilent公司);AM-500型核磁共振仪(德国Bruker公司)。

1.2 药品与试剂

姜黄素(天津市光复精细化工研究所,批号:20120815,纯度:>98%);化合物1(齐齐哈尔医学院药学院自制,纯度:>97.5%);DCC(上海江莱生物科技有限公司,批号:20130420,纯度:>99%);DMAP(上海研晶实业科技有限公司,批号:20130509,纯度:99.5%);氯仿(天津市耀华化学试剂有限责任公司,批号:20120815,纯度:98%);石油醚(沈阳新兴试剂厂,批号:20121224,纯度:99%);乙酸乙酯(丹东市江城化工厂,批号:20121010,纯度:99%)。

2 方法与结果

2.1 化合物2的合成

在装有干燥管、温度计的250 ml三颈瓶中,加入11.0 g(0.03 mol)化合物1、5.82 g(0.03 mol)DCC、100 ml二氯甲烷,搅拌溶解后继续在室温下搅拌20 min,逐渐升温至50 ℃,再向反应瓶中加入3.68 g(0.01 mol)姜黄素、0.61 g(0.005 mol)DMAP,继续搅拌反应10 h。反应完成后滤过,滤液用饱和碳

酸氢钠溶液50 ml洗涤2次,再用饱和NaCl溶液洗至中性,加入无水硫酸钠干燥,减压蒸除二氯甲烷,得黄色固体,即化合物2粗品5.5 g。产率为85.1%(以姜黄素计),高效液相色谱(HPLC)法测得含量为84.6%。粗品经硅胶柱分离[硅胶200~300目,石油醚-乙酸乙酯(3:2, *V/V*)],得黄色固体,即化合物2精品3.1 g,产率56.3%(以姜黄素计),含量达98.1%(HPLC)。

2.2 化合物2的结构表征

化合物2精品经熔点仪测定其熔点(mp)为142~146 ℃。通过质谱(MS)和核磁(¹H-NMR)对目标化合物结构进行表征:LC-MS, *m/z* 898.3(M+H)⁺。¹H-NMR(500 MHz, DMSO), δ: 3.83(s, 3H, —OCH₃), 3.85(s, 3H, —OCH₃), 4.54(s, 1H, —CH), 4.81(s, 1H, —CH), 6.81~7.62(d, 4H, CH=CH), 7.18~7.78(m, 6H, C₆H₃), 2.31~2.42(s, 6H, —CH₃), 77.52~7.89(m, 6H, C₆H₃), 6.21(s, 1H, —CH), 6.35(s, 1H, —CH)。MS和¹H-NMR数据表明,数据符合目标化合物结构特征。

2.3 反应条件的筛选

2.3.1 原料配比 固定反应温度为50 ℃、反应时间为10 h,考察姜黄素与化合物1的不同配料比(1:1、1:2、1:3、1:4)对反应产率和含量的影响,结果见表1。

表1 不同原料比对反应产率和含量的影响

Tab 1 Effects of different ratios of raw materials on productivities and contents

指标	姜黄素-化合物1配比			
	1:1	1:2	1:3	1:4
产率, %	65.2	72.6	85.5	91.2
含量, %	55.3	82.1	91.1	78.2

由表1可知,反应的原料配比从1:1开始,由于原料增加,酯化几率加大,双侧成酯产物逐渐加大,产率逐渐升高,当原料配比为1:3时合成产物含量达到最高;当原料配比中化合物1再增加时,虽然合成产物的产率增加了,但是由于原料比例过多,产生大量杂质,合成产物的含量反而下降。最终确定姜黄素-化合物1原料配比为1:3。

2.3.2 反应温度 固定姜黄素-化合物1原料配比为1:3、反应10 h,考察不同反应温度(30、40、50、60 ℃)对反应产率和含量的影响,结果见表2。

表2 不同反应温度对反应产率和含量的影响

Tab 2 Effects of different reaction temperatures on productivities and contents

指标	温度			
	30 ℃	40 ℃	50 ℃	60 ℃
产率, %	35.2	58.3	82.2	86.1
含量, %	45.2	73.2	90.5	76.5

由表2可知,当反应温度为30 ℃时,反应发生很少,达不到反应发生温度,不能提供足够能量;当反应温度上升时,合成产物的产率和含量也随之升高,说明反应温度对双侧酯化反应有利;当反应温度为50 ℃时,含量达到了80%以上,并且含量达到最高,达到了合成工艺要求;当反应温度继续升高至60 ℃时,虽然产率增加到了86.1%,但合成产物的含量急剧下降。这说明姜黄素与哒嗪酮酸发生酯化需要大量能量引发反应发生,对反应温度要求较高,在50 ℃时产率和含量有较大变化。综合考虑,最终选择50 ℃为最优反应温度。

2.3.3 反应时间 固定姜黄素-化合物1原料配比为1:3、反应温度为50 ℃,考察不同反应时间(4、6、8、10、12、14 h)对反应

产率和含量的影响,结果见表3。

表3 不同反应时间对反应产率和含量的影响

Tab 3 Effects of different reaction time on productivities and contents

指标	反应时间					
	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	14 h
产率, %	35.2	58.3	71.6	85.2	81.4	86.4
含量, %	45.2	53.8	73.2	90.5	72.5	61.1

由表3可知,随着反应时间的延长,合成产物的产率逐渐升高,可以看出延长反应时间对反应有利;当反应时间达10 h后,合成产物的产率均超过80%;继续延长反应时间产率没有太大变化,但合成产物的含量急剧下降,分析原因可能主要是在长时间温度反应下,取代芳基吡嗪酮酸容易分解,使反应产生许多杂质。综合考虑,最终选择10 h作为最优反应时间。

2.3.4 催化剂 固定姜黄素-化合物1原料配比为1:3、反应温度为50℃、反应10 h,考察不同催化剂(DCC、DMAP、吡啶、DCC/吡啶、DCC/DMAP)对反应转化率(以姜黄素为参照,反应转化率=姜黄素参与反应量/姜黄素原料总量×100%)的影响。结果显示,反应转化率依次为0、14.2%、13.6%、47.6%、91.6%,表明单独使用DCC时酯化反应没有发生;单独使用DMAP或者吡啶催化反应时反应转化率不足15%;而使用DCC/吡啶催化反应时反应转化率不足50%;用DCC/DMAP催化反应时反应转化率达到90%以上。DCC作为酯化反应的常用缩合剂,增强了芳基吡嗪酮酸的酸性,避免了反应原料空间位阻大的特点,起到了提高收率的作用。并且DCC/DMAP法与传统酰氯酯化法和酸酐酯化法相比,克服了原料不稳定、合成产率低等多种缺点。最终试验选择了DCC/DMAP作催化剂。

3 讨论

姜黄素作为对称大分子物质,发生缩合反应较为困难;并且由于姜黄素存在溶解性差、自身利用度低、在强碱性环境下自身结构不稳定等缺点,必须要通过结构改造才能发挥更好的药物作用。链接吡嗪酮酸可有效地提高姜黄素的药理活性,并能很好地改善姜黄素的溶解性和稳定性等。本试验采用DCC/DMAP催化法合成姜黄素酯衍生物,有效地解决了大分子物质不容易发生反应的空间位阻问题,避免了制备酰氯所带来的不稳定性和对人体的危害,并且得到了很高的收率与含量^[11]。

综上所述,通过试验中考察的温度、时间、反应原料配比等因素,得到了一条稳定的姜黄素酯衍生物的最优合成工艺。此试验为姜黄素药理研究打下坚实基础,并为姜黄素的后续结构改造提供了参考。

参考文献

- [1] 张永为,李伟平,蒋福升,等.姜黄素结构修饰与生物活性的研究进展[J].医学研究杂志,2012,41(7):29.
- [2] 陈莉敏,康建军,刘洋,等.姜黄素类似物的合成及体外抗氧化活性研究[J].天然产物研究与开发,2011,23(4):722.
- [3] 苏菁,徐宗佩.姜黄素药理作用研究进展[J].江西中医药,2010,41(8):78.
- [4] 魏冬,姜波,薛璇,等.姜黄素衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J].合肥师范学院学报,2012,30(6):77.
- [5] Wilken R, Veena MS, Wang MB, et al. Curcumin: a review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2011, doi:10.1186/1476-4598-10-12.
- [6] 俞定岳.姜黄素衍生物合成的研究进展[J].海峡药学,2011,23(3):6.
- [7] Kumar S, Narain U, Tripathi S, et al. Syntheses of curcumin bioconjugates and study of their antibacterial activities against β -lactamase-producing microorganisms[J]. *Bioconjug Chem*, 2001, 12(4):464.
- [8] 王静,王鑫,刘磊,等.姜黄素酚羟基衍生物的合成[J].中国药房,2014,25(15):1349.
- [9] 章杰兵,柴晓云,俞世冲,等.吡嗪酮类化合物的合成及其抗血小板聚集活性[J].第二军医大学学报,2009,30(7):821.
- [10] 王腾,王礼琛,董颖.吡嗪酮类化合物的药用研究近况[J].药学进展,2006,30(6):246.
- [11] 王伟,李文峰,杨玉琼,等.缩合剂1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)在有机合成中的应用[J].化学试剂,2008,30(3):185.

(收稿日期:2015-03-06 修回日期:2015-04-14)

(编辑:邹丽娟)

国家卫生计生委副主任王国强赴山东省专题调研爱国卫生工作

本刊讯 2015年6月5-8日,国家卫生计生委副主任、国家中医药管理局局长王国强赴山东省德州市、济南市,调研卫生城市创建和健康城市建设工作,国家卫生计生委疾控局负责同志陪同调研。王国强一行实地调研了两市社区、城中村、农贸市场、垃圾处理场、医院、疾控中心等场所和单位,召开座谈会听取了相关工作情况汇报。

王国强充分肯定山东省在爱国卫生工作中取得的成绩,要求德州市进一步巩固发展国家卫生城市创建成果,济南市持之以恒推进国家卫生城市创建工作。同时,要在卫生创建的基础上,积极探索开展健康城市建设,编制健康城市规划,实施以社区为基础的“健康细胞”工程建设,开展建设效果评

价,循序渐进推动城市健康水平的不断提升。要求山东省把握新形势,全面推进爱国卫生各项工作,特别是突出抓好城乡环境卫生整洁行动,让城市更清洁,使广大农村居民喝上干净水、在家能洗澡、用上卫生厕所,进一步提高生活质量。要切实加强各级爱卫会及其办事机构建设,特别是在机构改革当中,爱卫会办事机构只能加强,不能削弱,更不能撤并取消。要充分发挥中医药治未病、辨证论治、养生保健等独特理念和方法的优势作用,整合中西医两种资源共同做好疾病防治工作。

调研期间,王国强还专题召开中东呼吸综合征疫情防控工作会议,了解山东省疫情防控形势,对下一阶段防控工作进行了部署。