

抗癌药物莱菔子素的合成

张小林¹, 胡延雷², 高艳², 李征³ (1. 南昌大学基础化学实验中心, 南昌 330031; 2. 南昌大学环境科学与工程学院, 南昌 330031; 3. 廊坊电科院东芝避雷器有限公司, 河北 廊坊 065001)

摘要:目的 设计新的合成路线制备莱菔子素。方法 以亚甲砷为原料经过三步反应合成莱菔子素。结果与结论 目标产物的化学结构经红外光谱、核磁共振氢谱确证, 该合成方法原料易得, 操作简便, 总收率为 51.1%。

关键词: 药物化学; 化学合成; 莱菔子素

中图分类号: TQ460.6; R916.696 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)04-0312-02

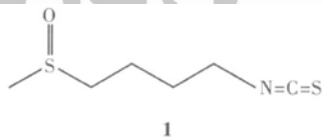
Synthesis of Sulforaphane

ZHANG Xiao-lin¹, HU Yan-lei², GAO Yan², LI Zheng³ (1. Basic Chemistry Experimental Centre, Nanchang University, Nanchang 330031, China; 2. College of Environmental Science and Engineering, Nanchang University, Nanchang 330031, China; 3. Langfang Academ of Electricity Section Toshiba Ernter Ltd., Langfang 065001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To design a new route to prepare sulforaphane. **METHODS** The target compound was synthesized from DMSO by three steps. **RESULTS and CONCLUSION** The structure of target compound was confirmed by IR, ¹H NMR, MS and the total yield was 51.1%. This procedure has advantages of simple starting material and convenient operations.

KEY WORDS: medicinal chemistry; synthesis; sulforaphane

莱菔子素又称“萝卜硫烷”, 易溶于水, 相对分子质量为 177.3, 分子式 C₆H₁₁NOS₂, 结构式如下:



美国、日本等国家从 20 世纪 50 年代就开始研究莱菔子素这种天然的、具有很强防治癌症效果的物质^[1], 经研究显示: 莱菔子素能够在动物机体各个组织器官内诱导产生 II 相代谢酶(解毒酶)谷胱甘肽转移酶(GST)和醌还原酶(QR), 从而消除化学致癌物的侵害, 对食道癌、结肠癌、乳腺癌等表现出良好的抗癌活性^[2]; 由于其具有较强的抗癌作用且为植物活性物质, 故具有广阔的研究价值及市场前景。

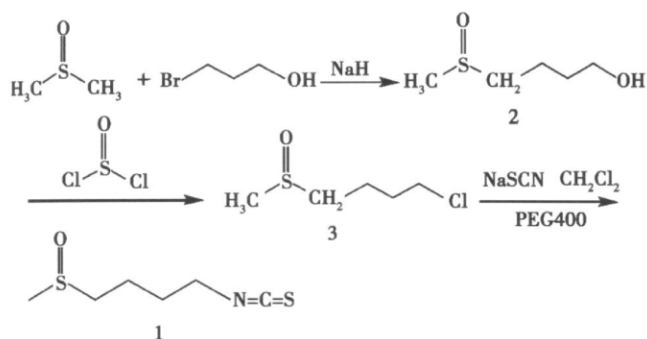
1 合成方法

有关该化合物的合成国内未见报道, 国外报道的方法自 Karer 等^[3]1948 年第一次以 4-溴丁基邻苯二甲酰亚胺为起始原料合成莱菔子素以来, 一直都是在此法的基础上进行简单的修改; 直到 1994 年 James 等^[4]利用反-2-苯基环己酮从立体化学的角度来生产莱菔子素, 但该方法过程难以控制, 故一般很少用; 1997 年 Schenk 等^[5]使用一种四面体化合物碎片作手性辅助方法合成莱菔子素。为了达到实现工业化的生产目的, 1999 年 Iori 等^[6]设计了从葡糖甘油三芥酸酯(从芝麻菜种子中得到, 其中葡糖甘油三芥酸酯约占 3%)出发制备莱菔子素的途径。2003 年 Martijn 等^[7]从 1,4-二溴丁烷出发经过五步反应合成了莱菔子素。本实验以二甲基亚砷为原料在氯化钠作用下产生的砷负离子, 与 3-溴-1-丙烷发生亲核取代反应, 生成 4-甲亚磺酰基-1-丁醇; 与氯化亚砷在 45℃的条件下反应生成 1-氯-4-甲亚磺酰基丁烷; 最后在聚乙二醇 400 的催化下和硫氰酸钠反应, 制得莱菔子素。具体

基金项目: 丰城鸡血藤抗乳腺癌黄酮类活性成分分离鉴定与化学修饰研究(2056008)

作者简介: 张小林, 男, 博士, 教授 Tel: 13870872722 Email: zhxl962@163.com

合成路线如下:



2 合成实验

原料: 3-溴-1-丙醇: 分析纯, 英国 Johnson Matthey 公司; 二甲亚砜: 分析纯, 天津市大茂化学试剂厂; 氯化亚砷: 分析纯, 北京市庆盛达化工技术有限公司; 氢化钠: 分析纯, 百灵威公司; 其他试剂均为分析纯, 市售。

仪器: HH22 型数显恒温水浴锅 (金坛市富华仪器有限公司); GJ1222 型电子恒速搅拌器 (上海医械专机厂); SENCOR201L 型旋转蒸发器 (上海申生科技有限公司); AVANCE400 超导核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司), TMS 作为内标; Spectrum One 傅里叶变换红外光谱仪 (美国 Perkin Elmer 公司) KBr 压片; HPLC LC2100 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司)。

2.1 4-甲亚磺酰基-1-丁醇 (2) 的合成

氮气保护下, 在 50 mL 三颈烧瓶中加入 60% 氢化钠 (0.44 g, 11 mmol) 和二甲亚砜 (7 mL, 0.1 mol), 控制油浴温度在 60 °C 左右反应约 3 h 待溶液澄清且没有气泡产生时将反应体系降温至 15 °C 左右, 滴加 2 mL (9 mmol) 3-溴-1-丙醇, 控制反应温度在 35 °C 左右, 搅拌反应大约 3 h 然后将反应物倒入冰水中, 搅拌均匀, 用 CH_2Cl_2 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤用旋转蒸发器蒸出 CH_2Cl_2 , 有大量白色晶体析出, 过滤后固体用 95% 的乙醇重结晶, 得到白色针状晶体 (2) 1.72 g (mp 62~64 °C), 收率 87%。IR (KBr cm^{-1}): 3398, 2960, 2916, 2868, 1059; $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) δ 4.68 (s, 1H, -OH), 1.79-2.03 (m, 4H, C- CH_2CH_2 -C), 2.58 (3H, s, S(O)CH₃), 2.729-2.863 (2H, m, S(O)CH₂), 3.75 (2H, t, HOCH₂), 与文献^[4]基本一致。

2.2 1-氯-4-甲亚磺酰基丁烷 (3) 的合成

上步产物 2 1.2 g (7.7 mmol) 加入装有温度计、恒压滴液漏斗、球形冷凝管的 50 mL 三口烧瓶中, 并加入 CH_2Cl_2 溶液 17 mL 将其溶解。溶液磁力搅拌并加热升温到 30 °C, 在搅拌下慢速滴加氯化亚砷 0.95 g (8 mmol), 滴加完毕升温至 45 °C, 反应 2.5 h, TLC 跟踪 (乙酸乙酯: 正己烷 = 3:1, 得到红棕色液体, 乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取、饱和 NaCl (15 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤后旋蒸, 得到无色透明油状液体 (3) 1.63 g 收率 75.4%。IR (KBr cm^{-1}): 2956, 2924, 2853, 1072, 721; $^1\text{H-NMR}$ (DM SO-d_6) δ 1.97-2.13 (m, 4H, C- CH_2CH_2 -C), 2.58 (3H, s, S(O)CH₃), 2.769-2.873 (2H, m, S(O)CH₂), 3.662 (2H, t, CCH₂)。

2.3 1-异硫氰基-4-甲亚磺酰基丁烷 (1) 的合成

在装有温度计、恒压滴液漏斗、球形冷凝管的 50 mL 三口烧瓶中, 依次加入化合物 3 1.00 g (5 mmol)、0.6 g (7.5 mmol) 硫氰酸钠、0.06 g (0.15 mmol) 聚乙二醇 400, 35 mL 二氯甲烷, 室温搅拌 2~4 h, TLC 跟踪 (乙酸乙酯: 正己烷 = 1:5), 滤去固体盐, 有机相经旋转蒸发去除二氯甲烷, 得淡黄色油状液体产物 (1) 1.07 g 收率为 78%。IR (KBr cm^{-1}): 994, 2941, 2180, 2108, 1435, 1345, 1039, 935; $^1\text{H-NMR}$ (DM SO-d_6) δ 1.85-1.99 (m, 4H, C- CH_2CH_2 -C), 2.63 (3H, s, S(O)CH₃), 2.66-2.78 (2H, m, S(O)CH₂), 3.60 (2H, t, NCH₂), 与文献^[8]基本一致。

3 结果与讨论

本合成路线使用廉价易得的二甲亚砜作为起始原料, 降低了成本, 得到了较好的收率。据文献^[9]利用醇与三卤化磷、亚硫酸氯反应生成相应的卤代烷, 收率好, 副产物少, 此法是目前工业上常用的方法。但是在实验中发现由于 4-甲亚磺酰基-1-丁醇 (2) 中亚磺酰基很容易被卤化磷还原而生成硫醚, 故本步采用氯化亚砷与 4-甲亚磺酰基-1-丁醇反应, 取得了很好的效果。作者在实验中对比了三种相转移催化剂: 四正丁基溴化铵 (TBAB), 苯并 15 冠-5 和聚乙二醇 400 结果发现苯并 15 冠-5 和聚乙二醇 400 的催化效果较好, 但是冠醚的价格较高, 制备也很困难, 且毒性较大, 因而使用受到限制。

REFERENCES

- [1] WANG J D, YUAN Q P, QIAN Z H M, The New Advances in Sulfuraphen[J]. Food Ferment Ind(食品与发酵工业), 2002, 29 (2): 76-80
- [2] CAO SH W, YU Y Y, DENG Z Y. Effect of sulfuraphane on proliferation, cell cycle and apoptosis of breast cancer cell lines and its mechanism[J]. Acta Nutr Sin(营养学报), 2005, 27 (5): 417-421.
- [3] KARRER P, SCHMID H. Synthese der racemischen und der optisch aktiven Forman des sulfuraphans Helv Chim Acta 1948, 31: 1497 - 1507.
- [4] JAMES W, MANG-SH NG W. A symmetric synthesis of chiral sulfinate esters and sulfoxides Synthesis of sulfuraphane[J]. J Org Chem, 1994, 59: 597-601.
- [5] SCHENK W A, et al Synthesis of (R)-Sulfuraphane using [CpRu((R, R)-CHIRAPHOS)] + as chiral auxiliary[J]. Chem Eur J 1997, 3(5): 713-716
- [6] DRO R, BERNARDI R, GUEYRARD D, et al Formation of glucoraphanin by chemoselective oxidation natural glucosinolate A chemoenzymatic route to sulfuraphane[J]. Bioorg Med Chem Lett 1999, 9: 1047-1048
- [7] MARTIN V, BINNE Z, GORDON J et al Synthesis of isothiocyanate-driven mercapturic acids[J]. Eur J Med Chem, 2003, 38: 729-731.
- [8] CHRISTOPHER A D'S, SHANTU A, DH MANT D. A facile and efficient synthesis of ^{14}C -labelled sulfuraphane[J]. J Label Comp Radiopharm, 2003, 46: 851-859
- [9] HU H W. Organic Chemistry(有机化学) [M]. Beijing Higher Education Press 1990: 107-108

收稿日期: 2007-07-18