

# 葡萄糖氨基醌类的合成

王建<sup>1\*</sup>, 许焯<sup>2</sup>, 刘玮炜<sup>3\*</sup>, 陶传洲<sup>1</sup>, 盛婷<sup>1</sup>, 丁红伟<sup>2</sup>, 孙威<sup>1</sup>

<sup>1</sup>淮海工学院化工学院; <sup>2</sup>淮海工学院药学院; <sup>3</sup>淮海工学院研究生处, 连云港 222005

**摘要:** 由于一般小分子醌属于脂溶性化合物, 常不溶于水, 不能直接静脉给药, 限制了其临床应用。为此在各类醌母环上设法引入亲水性葡萄糖氨基, 增强醌分子极性和溶解性, 改善母体结构的生物活性。本文探讨了氨基葡萄糖对含不同结构类型芳环的对、邻醌亲核加成合成反应的影响。以四氯苯醌、2,3-二氯-1,4-萘醌、1,4-萘醌、茜素、茜素红等醌类和氨基葡萄糖盐酸盐为主要原料, 吗啡和糠胺等为辅料。氨基葡萄糖与等物质的量四氯苯醌反应后, 主要生成一元葡萄糖氨基取代三氯苯醌(**b**), (**b**)再与等物质的量糠胺或吗啡反应, 得到具有杂环结构的葡萄糖氨基苯醌(**d**)和(**e**)。氨基葡萄糖与等物质的量2,3-二氯-1,4-萘醌反应可生成一元葡萄糖氨基取代萘醌(**i**)。而氨基葡萄糖与等物质的量的1,4-萘醌、茜素及茜素红通过加成-氧化法可分别生成相应氨基醌(**h**)、(**k**)、(**m**)和(**n**)。加成-氧化法收率高于卤代醌取代法, 分离操作相对简单。通过红外、紫外、质谱、核磁等检测手段对产物进行表征。

**关键词:** 苯醌; 萘醌; 蒽醌; 氨基葡萄糖; 合成

中图分类号: O629.11+3

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.9.002

## Synthesis on Glucoseamino Quinones

WANG Jian<sup>1\*</sup>, XU Ye<sup>2</sup>, LIU Wei-wei<sup>3\*</sup>, TAO Chuan-zhou<sup>1</sup>, SHENG Ting<sup>1</sup>, DING Hong-wei<sup>2</sup>, SUN Wei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Chemical Engineering, Huaihai Institute of Technology; <sup>2</sup>School of Pharmacology, Huaihai Institute of Technology;

<sup>3</sup>Graduate Office, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China

**Abstract:** Because the general small quinone molecules are fat-soluble compounds. They are insoluble in water and cannot be directly intravenous administration. Thus their clinical application is limited. To enhance the quinone molecular polarity and solubility, improving the biological structure of the mother, the quinone mother ring were tried to introduce hydrophilic glucose amino. The nucleophilic addition reaction of the aromatic ring with different structure types and the effect of glucosamine on the ortho and para quinones were investigated respectively. Tetrachloroquinone, 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, 1,4-naphthoquinone, alizarin, alizarin red and glucosamine hydrochloride were used as a raw material, morphine and furfurylamine were used as auxiliary material. First, glucosamine was reacted with an equimolar amount of quinones to obtain mono-glucosamino substituted trichlorobenzoquinone (**b**). Then (**b**) was reacted with an equimolar amount of furfuryl amine or morpholine to produce the glucosaminobenzoquinones (**d**) and (**e**) with a heterocyclic structure. The reaction between an equimolar amount of glucosamine and 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone can generate a single glucosamino-substituted naphthoquinone (**i**). Compounds (**h**), (**k**), (**m**) and (**n**) can be produced by the addition-oxidation method of reaction between an equimolar amount of glucosamine and 1,4-naphthoquinone or alizarin or alizarin red. The yield of addition-oxidation method is higher than that of haloquinone method, and the separation operation is relatively simple. All products were characterized by IR, UV, NMR and MS.

**Key words:** benzoquinone; naphthoquinone; anthraquinone; glucosamine; synthesis

醌类化合物具有多方面的生物活性, 在药物及其中间体的合成领域有广泛运用。上世纪 70 年代,

美国国家癌症研究所曾筛选了 1500 多个天然和人工合成的醌类化合物, 发现该类化合物对肿瘤细胞显示很强的细胞毒作用<sup>[1]</sup>。如 2-位氨基取代的 1,4-萘醌抗肿瘤活性曾引起人们极大关注。其合成主要有 1,4-萘醌与相应胺的加成-氧化法和卤代醌与胺的加成-离去法(取代法)。陈群采用 2,3-二氯萘醌与氨气反应合成 2-氨基-3-氯-1,4-萘醌<sup>[2]</sup>。而萘醌因自身的氧化还原性, 导致与胺的加成-氧化反应

收稿日期: 2016-09-12 接受日期: 2017-03-30

基金项目: 江苏省优势学科建设工程资助(BK20130404); 海洋公益性行业科研专项经费项目(201505023); 连云港市科技攻关计划-农业攻关(CN1401); 江苏省环境材料与环境工程重点实验室开放研究课题(K12029)

\* 通信作者 E-mail: wjshwhp@aliyun.com; liuww@hhit.edu.cn

的转化率较低,所以在反应体系中需使用过量的醌或添加合适的氧化剂,最常采用的氧化剂为氧气,但该反应体系往往需要金属盐催化才能得到较好结果。碘也可作为相应氧化剂,但反应收率较低,需要进一步优化<sup>[3]</sup>。同时该类型反应都是脂肪族伯胺与1,4-萘醌的产物,很少有其他胺的相关报道。李郁锦采用在碘存在下的N-烷基氨基酸酯与1,4-萘醌的加成-氧化反应,合成相应胺基取代的1,4-萘醌衍生物<sup>[4]</sup>。在中药中以蒽醌及其衍生物尤为重要。目前临床上常用的抗肿瘤药物阿霉素(ADM)及米托蒽醌(DHAD)的基本母核是蒽醌结构。米托蒽醌化学结构与阿霉素相近,为氨基蒽醌类抗肿瘤药,抗肿瘤活性明显高于5-氟尿嘧啶等结肠癌化疗药物,类似或优于阿霉素,具有抗癌谱广,而心脏毒性更低<sup>[5]</sup>。米托蒽醌和阿霉素都可溶于水。但一般小分子苯醌、萘醌及蒽醌类化合物由于大多数属于脂溶性化合物,往往不溶于水,在冷水中溶解度较低,因此不能直接静脉给药,从而在一定程度上限制了其临床应用。如羟基蒽醌类药物茜素和茜素红就是如此。鉴于米托蒽醌和阿霉素的结构中都具有亲水性的多氨基和羟基官能团,作者在苯醌、萘醌及蒽醌的母环上设法引入亲水性的葡萄糖氨基,以增强醌分子的极性。通过增加溶解性、调节半衰期、增强与作用靶点的特性结合作用影响母体结构的生物活性<sup>[6]</sup>。而D-氨基葡萄糖是源于海洋甲壳生物体的含氮单糖,不仅有治疗关节炎、消炎、刺激蛋白多糖的合成等活性,且可活化NK、LAK细胞,具有免疫调节作用。氨基葡萄糖具有天然手性和多羟基极性基团,其2-位氨基活性较强,可通过与 $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和羰基化合物的亲核加成反应及氧化-还原电子转移过程,在保持葡萄糖环的天然结构和亲水活性中心同时,将葡萄糖基连接到对苯醌及邻苯醌等特定结构单元上,由此合成系列葡萄糖氨基醌类结构化合物,进行生物活性测试。本研究将根据反应物的特点选用绿色、环保的反应体系,以海洋活性氨基糖为结构单元对1,4-和1,2-醌类进行化学修饰,为创新糖基化药物的研发做基础性和前瞻性应用研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器与试剂

WRS-1B 数字熔点仪;红外光谱仪 Nicolet-iS10

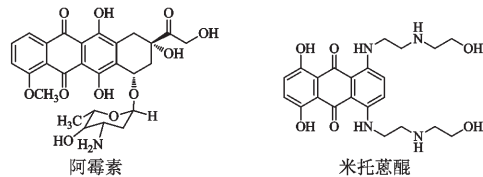


图1 阿霉素和米托蒽醌的结构

Fig. 1 Chemical structures of doxorubicin and mitoxantrone

美国 Thermo; 紫外光谱仪 UV-2550 型,日本岛津仪器公司;Bruker AVANCE III 400 Hz 型核磁共振波谱仪;质谱仪 Agilent 1100 LC/MSD,美国安捷伦公司。

D-氨基葡萄糖盐酸盐原料药,含量大于99%,江苏澳新生物工程有限公司;四氯苯醌、糠胺、吗啡啉、茜素、茜素红( $\geq 80.0\%$ , HPLC)均为AR,1,4-萘醌(95%)及2,3-二氯-1,4-萘醌(98%)等,以上试剂均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

### 1.2 化合物的制备

#### 1.2.1 含葡萄糖氨基和杂环结构的1,4-萘醌类化合物的合成

##### 1.2.1.1 氨基葡萄糖(a)的制备

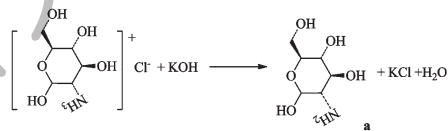


图2 氨基葡萄糖(a)的制备

Fig. 2 Preparation of Glucosamine

取2.16 g(0.01 mol)氨基葡萄糖盐酸盐加10 mL去离子水溶解;氢氧化钾0.56 g(0.01 mol)加入5 mL水使之溶解;将氢氧化钾水溶液加入氨基葡萄糖盐酸盐水溶液,40 °C加热回流搅拌使之充分混合,得到(a)溶液。

##### 1.2.1.2 含氨基葡萄糖结构的对苯醌(b)和(c)的合成

称取2.46 g(0.01 mol)四氯苯醌,先用少量石油醚溶解,再加入50 mL 95%的乙醇混匀。将1.2.1.1所制得氨基葡萄糖(a)溶液在搅拌下滴入四氯苯醌溶液中,在40 °C条件下恒温回流。反应液颜色逐渐变深,最终为紫黑色,反应4 h左右,停止加热。静止后可观察到溶液分成三层,最上层为浅棕色石油醚层A,中间为深紫色乙醇水溶液层B,最下面为白色沉淀物C。滤出下层白色固体C,再用分液漏斗分离A和B,产物(b)和(c)主要集中在中间层B中。

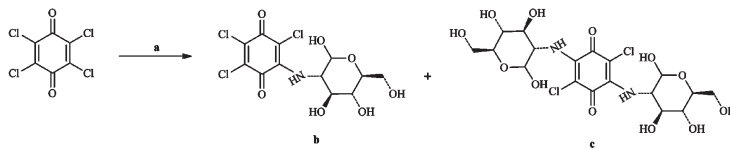


图3 化合物(b)和(c)的制备

Fig. 3 Preparation of Compounds (b) and (c)

1.2.1.3 2,5-二氯-3-((2-呋喃甲基)氨基)-6-(((3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-

2*H*-吡喃-3-基)氨基)环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**d**)的合成

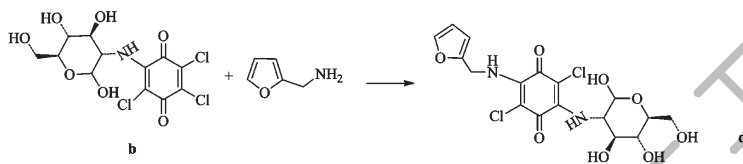


图4 化合物(d)的结构和合成路线

Fig. 4 Chemical structures and synthetic route of compounds (d)

在上述1.2.1.2分出的B层深紫色溶液中,滴入0.97 g(0.01 mol)糠胺的乙醇溶液,于60 °C恒温回流搅拌。TLC跟踪反应进程(展开剂氯仿-甲醇体积比 = 6:1),反应约2.5 h结束。旋转蒸发,温度38 °C(真空度0.095 MPa)。蒸去大部分溶剂后将残余液用硅胶进行柱层析,淋洗剂氯仿-甲醇体积比 = 10:1。接收液点板观察含多个组分。蒸干后,加入少量甲醇溶解,有许多紫黑的粒状物不溶于甲醇。滤出颗粒物,再用少量甲醇洗涤,再将颗粒物加氯仿

溶解,得溶液D为紫色。点板(展开剂同上)确定D溶液有两组分( $R_f = 0.17$ 和 $R_f' = 0.53$ )。D再用硅胶柱层析,展开剂石油醚-乙酸乙酯体积比 = 9:1,得到粉红色溶液, $R_f = 0.42$ (展开剂同上)。经自然晾干,得紫红固体(**d**)0.16 g,收率为3.6%。

1.2.1.4 2,5-二氯-3-吗啡啉基-6-(((3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)环己-2,5-二烯-1,4-二酮(**e**)的合成

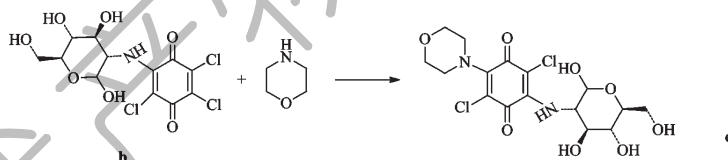


图5 化合物(e)的结构和合成路线

Fig. 5 Chemical structures and synthetic route of compounds (e)

按照1.2.1.1和1.2.1.2,在分离出的B层深紫色溶液中,滴入0.87 g(0.01 mol)吗啡啉的乙醇溶液,其余步骤基本与1.2.1.3相同。经两次过柱层析得到红紫色固体(**e**)0.52 g, $R_f = 0.35$ ,收率11.9%。

1.2.2 含葡萄糖氨基的茶醌类化合物的合成

1.2.2.1 2-(((3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)-4-(((4*R*,5*S*,6*R*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)亚氨基)萘-1(4*H*)-酮(**h**)

乙醇,搅拌下水浴中加热使之溶解。称取氨基葡萄糖盐酸盐2.16 g(0.01 mol),加入10 mL水,在超声波作用下使其溶解,再向其中加入碳酸钠0.53 g(0.005 mol),将此混合液在不断搅拌下,滴入1,4-萘醌的乙醇溶液中,50 °C下水浴加热。TLC跟踪反应进程(展开剂乙酸乙酯-石油醚体积比 = 1:3)。48 h后停止反应,冷却后过滤。滤液旋转蒸发,蒸出溶剂后,粗产物用95%乙醇重结晶3次。得红棕色产物(**h**)0.30 g, $R_f = 0.72$ (展开剂同上),收率12.1%。

1.2.2.2 2-氯-3-(((3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)萘-1,4-二酮(**i**)

称取1,4-萘醌1.58 g(0.01 mol),加入10 mL

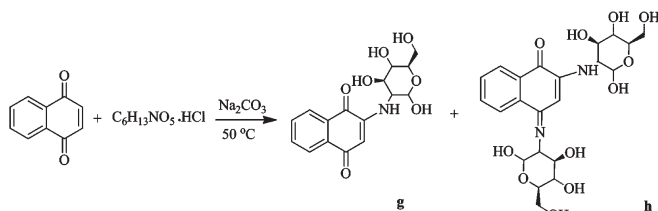


图6 化合物(h)的结构和合成路线

Fig. 6 Chemical structures and synthetic route of compounds (h)

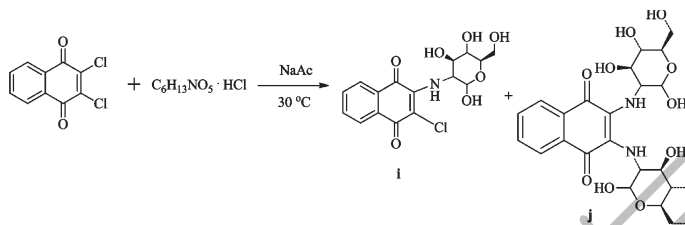


图7 化合物(i)的结构和合成路线

Fig. 7 Chemical structures and synthetic route of compounds (i)

称取2,3-二氯-1,4-萘醌 2.27 g (0.01 mol), 加入 10 mL 甲醇溶解。取氨基葡萄糖盐酸盐 2.16 g (0.01 mol), 加入 30 mL 甲醇, 在超声波作用下使之溶解。再加入醋酸钠 0.82 g (0.01 mol), 将此混合液滴入 2,3-二氯-1,4-萘醌甲醇溶液, 于 30 °C 水浴中加热, TLC 跟踪反应(展开剂正丁醇-水饱和溶液上层), 12 h 后停止反应。反应液过滤, 滤渣为粗产物。用乙醇对粗产物重结晶三次。再将产物用硅胶

柱层析。以乙酸乙酯:乙醇体积比 = 1:1 为淋洗剂。将过柱出来主要液体旋转蒸发。用同样方法再次柱层析一次, 得棕褐色产物(i) 0.14 g,  $R_f = 0.80$  (展开剂同上), 收率 3.8%。

### 1.2.3 含葡萄糖氨基的萘醌类化合物的合成

1.2.3.1 4-(((3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)萘-1,2,9,10-四酮(k)

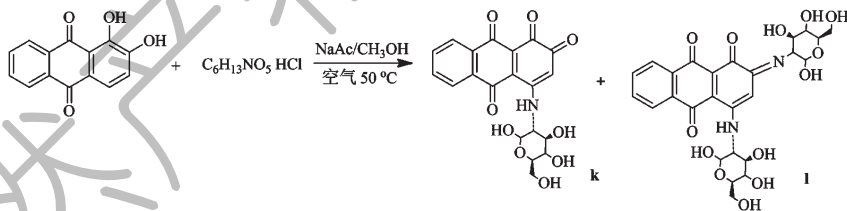


图8 化合物(k)的结构和合成路线

Fig. 8 Chemical structures and synthetic route of compounds (k)

称取 2.40 g (0.01 mol) 茜素, 加入 10 mL 甲醇进行溶解。称取 2.16 g (0.01 mol) 氨基葡萄糖盐酸盐, 加入约 30 mL 甲醇, 在超声波作用下进行溶解, 再加入醋酸钠 0.82 g (0.01 mol), 混匀。将氨糖溶液滴入茜素的甲醇溶液, 于 50 °C 水浴加热。TLC 跟踪反应(展开剂正丁醇-水饱和溶液上层), 经 10 h 反应结束。冷至室温后, 过滤, 滤液旋转蒸发, 析出粗产物用甲醇进行三次重结晶, 产物晾干, 得橘黄色固体(k) 2.71 g,  $R_f = 0.22$  (展开剂同上), 收率

65.3%。

1.2.3.2 3,4,9,10-四氧-1-(((3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)-3,4,9,10-四氧萘-2-磺酸钠(m) 和 4,9,10-三氧-3-(((3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)氨基)-1-(((3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3-基)亚氨基)-1,4,9,10-四氧萘-2-磺酸钠(n)

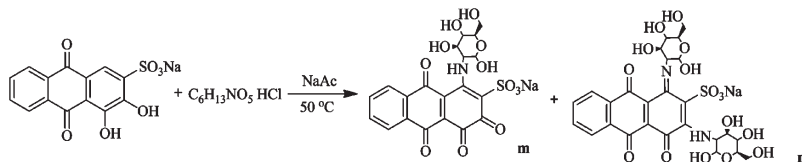


图9 化合物(m)和(n)的结构和合成路线

Fig. 9 Chemical structures and synthetic route of compounds (m) and (n)

取茜素红 3.42 g (0.01 mol), 加入 10 mL 甲醇进行溶解。称取氨基葡萄糖盐酸盐 2.16 g (0.01 mol), 加入 30 mL 甲醇, 在超声波作用下进行溶解。再加入醋酸钠 0.82 g (0.01 mol), 混匀。将氨糖溶液滴入茜素红的甲醇溶液, 于 50 °C 水浴中加热。TLC 跟踪反应(正丁醇-水饱和溶液上层), 6 h 反应结束。过滤, 滤液呈紫色, 静止后发现析出橙红色和白色晶体颗粒。过滤后, 用少量乙醇洗涤沉淀, 将洗涤液与上述滤液合并。将合并液旋蒸, 对蒸干的固体产物用甲醇重结晶三次。再用硅胶柱层析。先用展开剂正丁醇-乙酸乙酯体积比 = 3:2 的溶液冲淋, 再用乙酸乙酯-正丁醇-水体积比 = 10:2:1 洗脱剂冲淋。将分出液旋蒸, 得红紫色固体(m) 0.16 g, 收率 3.0%。红棕色固体粉末(n) 0.12 g,  $R_f = 0.45$  (展开剂同上), 收率 3.6%。

## 2 化合物的表征

### 2.1 产品(d)的表征

紫红固体; 熔点: 142.3 ~ 144.1 °C; UV (MeOH),  $\lambda_{\max}/\text{nm}$ : 347; IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3447 (s), 3271 (s), 1661 (w), 1640 (m), 1568 (s), 1485 (s), 1425 (s), 1340 (m), 1277 (w), 1236 (w), 1214 (w), 1142 (w), 1056 (w), 1012 (w), 749 (m), 529 (m), 474 (w);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H, H-26), 7.09 (s, 1H, NH-18), 6.36 (dd,  $J = 3.1, 1.7$  Hz, 1H, H-25), 6.33 (s, 1H, H-24), 5.05 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -28), 1.67 (s, 1H, NH-29), 1.42 (s, 1H, OH-19), 1.38 (s, 1H, OH-20), 1.33 (s, 1H, OH-17), 1.25 (s, 5H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15), 0.88 (s, 1H, OH-22), 0.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -21); HR-EI-MS [Found:  $m/z$  487.0878 (M + K)<sup>+</sup>, calcd for:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{KN}_2\text{O}_8$ : 487.0077]。

### 2.2 产品(e)的表征

红紫色固体; 熔点高于分解点; UV (MeOH),  $\lambda_{\max}/\text{nm}$ : 211, 300; IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3408 (s), 1619 (m), 1561 (w), 1403 (w), 1313 (w), 1190 (w), 1104

(s), 899 (m), 872 (s), 594 (m), 439 (m)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  5.27 (dd,  $J = 34.1, 2.8$  Hz, 1H, H-9), 4.12 (d,  $J = 23.4$  Hz, 1H, H-11), 4.07 ~ 3.91 (m, 1H, OH-20), 3.75 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -19), 3.71 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -21), 3.56 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, OH-15), 3.50 (s, 2H, OH-17, OH-18), 1.98 (dd,  $J = 24.7, 0.9$  Hz, 1H, NH), 1.31 (dd,  $J = 7.9, 6.8$  Hz, 1H, OH-20), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_2$ -23, H-12), 1.05 (t,  $J = 6.8$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ -24,  $\text{CH}_2$ -26), 0.89 ~ 0.79 (m, 1H, H-13);  $^{13}\text{C NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  114.82, 114.53, 114.21, 113.51, 141.98, 130.08, 121.16, 99.99, 61.04, 56.51, 34.86, 19.01; HR-EI-MS [Found:  $m/z$  438.9590 (M + H)<sup>+</sup>, calcd for:  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_8$ : 439.0675]。

### 2.3 产物(h)表征

红棕色固体; 熔点: 225.5 ~ 228.2 °C。UV (MeOH),  $\lambda_{\max}/\text{nm}$ : 310 nm; IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3446 (m), 2997 (w), 2936 (w), 1582 (s), 1417 (s), 1042 (m), 1013 (m), 923 (m), 648 (m), 618 (m)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-20), 8.39 (s, 1H, H-5), 8.29 (dd,  $J = 14.7, 8.7$  Hz, 1H, H-27), 8.20 (dd,  $J = 5.7, 3.3$  Hz, 1H, H-18), 8.13 (s, 1H, OH-12), 8.11 (dd,  $J = 5.8, 3.3$  Hz, 1H, H-15), 7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-1), 7.86 (dd,  $J = 5.8, 3.2$  Hz, 1H, H-14), 7.81 (s, 1H, OH-34), 7.78 (dd,  $J = 5.8, 3.3$  Hz, 1H, H-13), 7.67 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H-23), 7.65 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-3), 7.58 ~ 7.53 (m, 1H, H-4), 7.51 (s, 1H, OH-7), 7.07 (s, 1H, OH-29), 6.98 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H-25), 6.63 (s, 1H, OH-9), 6.00 (s, 1H, OH-10), 5.18 (s, 1H, OH-31), 4.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H-26), 3.96 (s, 1H, OH-32), 3.91 (s, 1H, H-11), 3.80 (s, 1H, H-11), 3.76 (s, 1H, H-2), 3.71 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-24), 3.55 (s, 1H, H-33), 3.51 (s, 1H, H-33), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, NH); HR-EI-MS [Found:  $m/z$  494.0877 (M-2H)<sup>2-</sup>, calcd

for:  $C_{22}H_{26}N_2O_{11}$ : 494. 1537]。

## 2.4 产物(i)表征

棕褐色固体;在熔点以下分解;UV (MeOH),  $\lambda_{\max}/\text{nm}$ : 213, 277; IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3435 (s), 1573 (s), 1414 (s), 1020 (w), 926 (w), 650 (m), 621 (w);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 ~ 7.32 (m, 1H, H-13), 6.53 (t,  $J = 0.4$  Hz, 1H, H-14), 6.12 (s, 1H, OH-12), 6.01 ~ 6.00 (m, 1H, H-15), 5.68 (s, 1H, OH-7), 5.36 ~ 5.35 (m, 1H, H-18), 5.34 (s, 1H, OH-9), 4.76 ~ 4.76 (m, 1H, H-5), 3.32 (dd,  $J = 1.3, 0.8$  Hz, 1H, H-1), 2.67 ~ 2.58 (m, 1H, H-3), 2.10 (s, 1H, OH-10), 2.05 ~ 2.02 (m, 1H, H-2), 1.24 (s, 3H,  $-\text{CH}_2$ , H-4), 0.92 ~ 0.77 (m, 1H, NH); HR-EI-MS [Found:  $m/z$  369. 0554 (m), calcd for:  $C_{16}H_{16}ClNO_7$ : 369. 0615; Found:  $m/z$  368. 0544 (M-H) $^-$ , calcd for:  $C_{16}H_{15}ClNO_7$ : 368. 0537]。

## 2.5 产物(k)表征

橘黄色固体;熔点 250 ~ 252  $^{\circ}\text{C}$ ; UV (MeOH),  $\lambda_{\max}/\text{nm}$ : 214, 273; IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3397 (s), 2934 (w), 1662 (s), 1571 (m), 1414 (s), 1255 (w), 1102 (s), 664 (m);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (ddd,  $J = 6.7, 4.6, 1.8$  Hz, 2H, H-13, H-14), 7.86 (s, 1H, H-5), 7.84 (s, 1H, H-24), 7.79 (ddd,  $J = 14.5, 7.3, 1.5$  Hz, 2H, H-15, H-18), 7.28 (s, 1H, OH-12), 6.37 (s, 1H, OH-7), 4.96 ~ 4.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.93 ~ 4.92 (m, 1H, H-4), 3.71 (dd,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, 1H, H-1), 3.48 (s, 1H, OH-9), 1.25 (s, 1H, OH-10), 1.25 ~ 1.24 (m, 1H, H-2), 1.23 (s, 1H, H-3), 1.21 (s, 1H, NH); HR-EI-MS [Found:  $m/z$  451. 0266 (M + H + Cl), calcd for:  $C_{20}H_{18}ClNO_9$ : 451. 0670]。

## 2.6 产物(m)表征

红紫色固体;熔点 > 307  $^{\circ}\text{C}$ ; UV (DMSO),  $\lambda_{\max}/\text{nm}$ : 295, 287; IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3446 (s), 3033 (m), 2854 (m), 1626 (m), 1593 (m), 1489 (s), 1355 (s), 1269 (s), 1176 (s), 1063 (m), 1042 (s), 1014 (m), 925 (w), 869 (m), 794 (m), 713 (m), 641 (m), 594 (m), 452 (w);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25 ~ 8.16 (m, 1H, H-13), 7.93 ~ 7.88 (m, 1H, H-14), 7.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-5), 4.32 (s, 2H, H-15, H-18), 3.42 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H, OH-7, OH-12, OH-9, OH-10), 2.90 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-1), 1.13 (t,

$J = 7.3$  Hz, 1H, H-3), 1.04 (t,  $J = 7.0$  Hz, 5H, H-2, H-4,  $\text{CH}_2$ , NH)。因(m)难溶于水、甲醇和乙腈等溶剂,故没有测得其质谱。

## 2.7 产物(n)表征

红棕固体粉末;熔点 > 308  $^{\circ}\text{C}$ ; UV (DMSO),  $\lambda_{\max}/\text{nm}$ : 273; IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3447 (s), 2997 (w), 2935 (w), 1582 (s), 1417 (s), 1097 (m), 1043 (m), 1012 (m), 923 (m), 648 (m), 621 (m), 463 (w)。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.62 (s, 1H, OH-12), 8.16 (dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz, 4H, H-13, H-14, H-15, H-18), 7.99 (s, 2H, H-5, H-34), 7.93 ~ 7.74 (m, 4H, OH-10, OH-9,  $\text{CH}_2$ -11), 4.96 (s, 1H, OH-41), 4.45 (s, 1H, OH-7), 3.71 ~ 3.52 (m, 5H, OH-38, OH-39, OH-36,  $\text{CH}_2$ -40), 2.89 (s, 3H, H-1, H-2, H-3), 2.54 (s, 2H, H-4, NH), 1.14 (s, 4H, H-30, H-31, H-32, H-33)。(n)难溶于水、甲醇和乙腈等溶剂,故没有测得其质谱。

## 3 结论

氨基葡萄糖盐酸盐和碱反应先得到氨基葡萄糖,不经分离提纯,直接与等物质的量的四氯苯醌进行反应,生成一元葡萄糖氨基取代三氯苯醌(b),再加入等物质的量的糠胺或吗啡啉继续反应,得到具有杂环结构的葡萄糖氨基苯醌(d)和(e)。氨基葡萄糖与等物质的量的2,3-二氯-1,4-萘醌通过取代法可生成单葡萄糖氨基取代萘醌(i)。卤代醌取代法反应操作简单,但需经过二次柱层析分离,收率较低。

氨基葡萄糖与等物质的量的1,4-萘醌、茜素及茜素红通过加成-氧化法可分别生成相应氨基醌(h)、(k)、(m)和(n)。(h)和(k)收率高于卤代醌取代法,通过优化反应条件,可以提高收率。(m)和(n)收率较低,与茜素红分子中磺酸钠基团的位置有关。加成-氧化法不需经过二次柱层析分离,操作相对简单。

## 参考文献

- 1 Driscoll JS, Hazard GF, Wood HB, *et al.* Structure-antitumor activity relationships among quinone derivatives. *Cancer Chemother Rep*, 1974, 4: 1-362.
- 2 Chen Q (陈群). Study on synthesis of 2-amino-3-chloro-1,4-naphthalenedione. *Adv Fine Petrochem* (精细石油化工进展), 2011, 12(1): 40-42.