

四氢香叶醇的醇类衍生物合成及其透皮促进作用

莫芬珠 平其能¹ 哈尼夫¹

(中国药科大学计划生育药物研究中心, ¹药剂学教研室, 南京 210009)

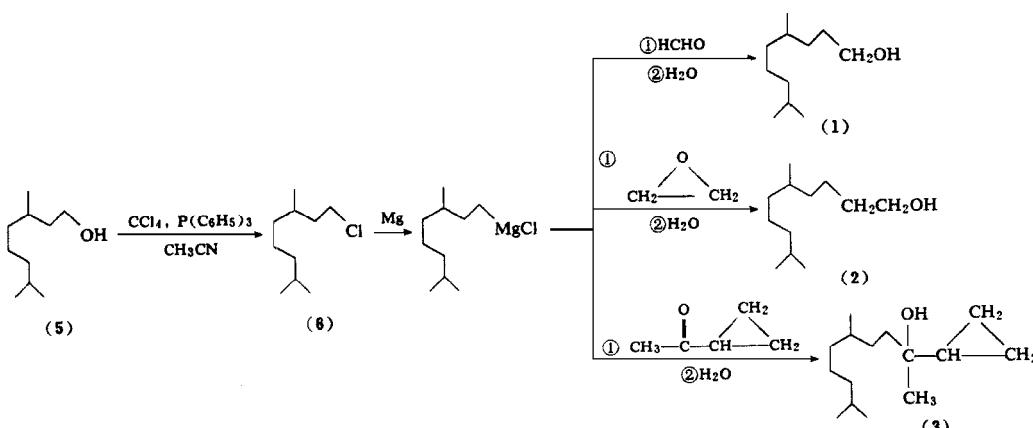
摘要 以四氢香叶醇(3,7二甲基-1辛醇)为原料, 经格林那达反应制得碳链分别增加1个、2个碳原子的第一醇: 4,8二甲基-1壬醇, 5,9二甲基-1癸醇; 增加5个碳原子的第三醇: 5,9二甲基-2环丙基-2癸醇; 增加2个碳原子同时引入一个羟基的5,9二甲基-1,2癸二醇。它们对5氟尿嘧啶的透皮促进作用随碳原子数的增加而减小, 并与空间位阻有关。

关键词 四氢香叶醇; 格林那达反应; 4,8二甲基-1壬醇; 5,9二甲基-1癸醇; 5,9二甲基-2环丙基-2癸醇; 5,9二甲基-1,2癸二醇; 透皮促进作用

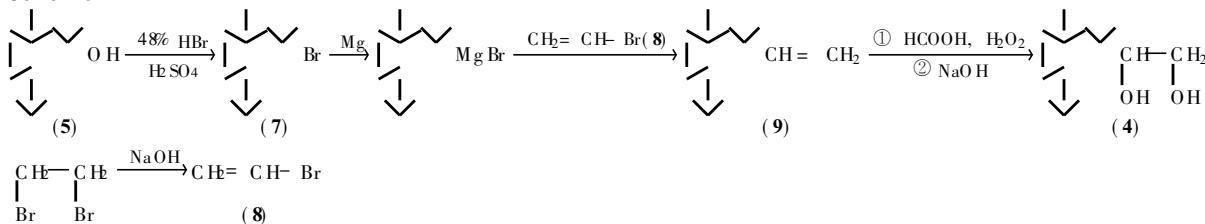
透皮治疗体系(Transdermal Therapeutic System, TTS)无论是对药物用于局部治疗, 还是全身治疗都有显著的优点, 但是由于皮肤角质层的天然屏障作用, 大部分药物的透皮吸收难以达到临床要求, 使用穿透促进剂是改善药物穿透角质层能力的方法之一。为寻找高效、低毒的透皮促进剂, 近年来国内外药学工作者进行了广泛的研究, 挥发油是一类天然促渗剂。平其能等比较了四氢香叶醇、月桂氮酮(Azone)对5氟尿嘧啶的促透效果^[1], 发现前者的作用虽略弱于后者, 但它对皮肤的刺激性较小, 基于四氢香叶醇的这一优势, 我们对其进行结构改造, 研究化学结构与透皮促进效果之间的关系, 以期进一步设计更好的促进剂。

本文以四氢香叶醇(化学名3,7二甲基-1辛醇)为原料, 经卤代反应、格林那达反应, 合成了碳链分别增长1个、2个碳原子并保持第一醇结构的4,8二甲基-1壬醇(1)及5,9二甲基-1癸醇(2); 增加5个碳原子的第三醇: 5,9二甲基-2环丙基-2癸醇(3); 目的是考察增长碳链或增加分子的亲脂性对促透作用的影响。又在碳链增加2个碳原子的同时再引入一个羟基, 变第一醇结构为邻二醇, 制得5,9二甲基-1,2癸二醇(4), 考察分子中同时增加亲脂性与亲水性基团, 对药物促透作用的影响。合成途径如下。在Scheme 1中, 我们采用三苯基膦氯化物使羟基转变成卤原子, 进而完成格氏反应。在Scheme 2中, 则采用常规方法由48%HBr与浓H₂SO₄作用使羟基转化为卤原子, 二者均取得了较好的实验结果, 但后者更为经济、合理。

Scheme 1



Scheme 2



1 实验部分

1.1 合成

光谱仪为 IR Perkin Elmer 983, H¹-NMR 仪为 PMX-60si(日本电子公司); 质谱仪为 ZAB-HS (英国 VG 公司); 气相色谱仪为 GTC-PA 温度计、压力计未经校正。

3,7-二甲基-1氯辛烷 (6)^[2]

在装有搅拌器、温度计、回流冷凝管及恒压滴液漏斗的 500 ml 四颈瓶中,加入四氢香叶醇 47 g (0.3 mol),三苯基膦 100 g (0.38 mol) 及乙腈 150 ml,搅拌,在 25℃ 下缓缓滴加四氯化碳 68 g (0.44 mol),反应液逐渐变清,1 h 滴完,继续反应 6 h,放置过夜。减压蒸去溶剂,得到粘稠状半固体。经柱层析石油醚洗脱,蒸去石油醚,减压蒸馏,收集 72~74℃ / 1.333 kPa 微黄透明液 3,7-二甲基-1氯辛烷 (6) 42 g,产率 80% (文献^[2]收率为 70%), GC 含量为 97.10%。

4,8-二甲基-1壬醇 (1)

在装有搅拌器、温度计、带 CaCl₂ 干燥管的回流冷凝管和恒压滴液漏斗的 250 ml 四颈瓶中,加入镁 3.2 g (0.133 mol),干乙醚 8 ml 和少量碘。3,7-二甲基-1氯辛烷 (6) 20 g (0.133 mol) 和干乙醚 90 ml 混合液由恒压滴液漏斗中放下约 5 ml,搅拌,温热,碘的颜色褪去,慢慢滴加上述混合物,约 1 h 滴完,继续搅拌反应 3 h,当镁基本消失时,用干燥 N₂ 将甲醛 6 g (0.20 mol) 蒸汽带入,约 1.5 h 加完,反应液变粘稠后,加入 10% 硫酸冰水溶液,分出乙醚层,水洗至中性,MgSO₄ 干燥,蒸去乙醚,减压蒸馏,收集 88~89℃ / 1.066 kPa 无色透明液 4,8-二甲基-1壬醇 (1) 15 g, 收率 76%, GC 含量为 93.51%。IR (neat) ν 3350, 1060, 2950, 1465, 1380, 1370 cm⁻¹; H¹-NMR (CDCl₃) δ 0.86 (9H, d, *J* = 6.1 Hz, 3CH₃), 1.38 (12H, m, 5CH₂, 2CH), 1.46 (1H, s, O H, D₂O 交换消失), 3.55 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂) ppm; MS *m/e* 无 M⁺, 154 (M-18, 1.9%), 69, 57

5,9-二甲基-1癸醇 (2)

装置和操作步骤基本同“4,8-二甲基-1壬醇 (1)”项下,用镁 1.5 g (0.06 mol)、干乙醚 4 ml 少量碘及由 3,7-二甲基-1氯辛烷 (6) 10 g (0.057 mol) 和干乙醚 45 ml 组成的混合液,制得 3,7-二甲基-1辛基氯化镁格氏试剂溶液后,慢慢通入环氧乙烷 3.5 g (0.079 mol),约 1.5 h 通完,继续搅拌 1 h,撤去冷浴,温度自然上升至室温,反应液变粘稠后,按常规处理,减压蒸馏,收集 86~88℃ / 533 Pa 无色透明液

5,9-二甲基-1癸醇 (2) 7 g, 收率 63%, GC 含量为 99.55%。IR (neat) ν 3350, 1060, 2950, 1465, 1380, 1370 cm⁻¹; H¹-NMR (CDCl₃) δ 0.86 (9H, d, *J* = 6.1 Hz, 3CH₃), 1.38 (14H, m, 6CH₂, 2CH), 1.41 (1H, s, OH, D₂O 交换消失), 3.64 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, CH₂O H) ppm; MS *m/e* 无 M⁺, 168 (M-18, 11.2%), 83, 69, 57

5,9-二甲基-2环丙基-2癸醇 (3)

在装置同上的 100 ml 四颈瓶中,加入镁 1.7 g, 3,7-二甲基-1氯辛烷 (6) 11.5 g 与自制的甲基环丙基甲酮^[3] 6.7 g, 操作步骤基本同上,减压蒸馏收集 124~125℃ / 1.333 kPa 无色透明液 5,9-二甲基-2环丙基-2癸醇 (3) 8.6 g, 收率 57.8%, GC 含量为 98.21%。IR (neat) ν 3420, 1150, 2940, 1460, 1380, 1370, 3011, 1020 cm⁻¹; H¹-NMR (CDCl₃) δ 0.38 (4H, m, 2CH₂), 0.87 (9H, d, *J* = 6.1 Hz, 3CH₃), 1.00 (3H, s, CH₃), 1.30 (1H, s, OH, D₂O 交换消失), 1.41 (13H, m, 3CH, 5CH₂) ppm; MS *m/e* 无 M⁺, 206 (M-18, 6.2%), 95, 67

溴代乙烯 (8)

在 150 ml 的圆底烧瓶上装一根长约 15 cm 长的回流冷凝管,冷凝管上口的导气管经 CaCl₂ 干燥系统与收集器相连。向烧瓶中加入 BrCH₂CH₂Br 120 g (0.64 mol),乙二醇 8 ml 和固体 NaOH 43.2 g (1.08 mol), 70℃ 油浴加热,30 min 有气体产生,经冰盐浴冷却,收集器中收集无色透明液 54.3 g, 收率 80%。IR (neat) ν 3040, 1640, 650 cm⁻¹。

5,9-二甲基-1癸烯 (9)

装置和操作步骤基本同“4,8-二甲基-1壬醇 (1)”项下,用镁 1.5 g (0.08 mol)、少量碘、干乙醚 50 ml 及由 3,7-二甲基-1溴辛烷 (7) (制备方法参考文献^[4]) 16.3 g (0.073 mol) 和干乙醚 10 ml 组成的混合液,制得 3,7-二甲基-1辛基溴化镁格氏试剂溶液后,加入由少许 FeCl₃ 和干 THF 10 ml 组成的混悬液,冷却至 0℃, 经 CaCl₂ 干燥管通入上述 CH₂=CHBr (8) 气体,约 1.5 h 通完,室温搅拌反应 1 h, 加热回流 2 h, 放置过夜,按常规处理后,减压蒸馏,收集 49~51℃ / 1.333 kPa 无色透明液 5,9-二甲基-1癸烯 (9) 6 g, 收率 52%。IR (neat) ν 3040, 1640, 2950, 1385, 1375 cm⁻¹。

5,9-二甲基-1,2癸二醇 (4)

在装有搅拌器、回流冷凝管及滴液漏斗的 50 ml 四颈瓶中,加入 30% H₂O₂ 3.5 ml (0.044 mol) 及 88% 甲酸水溶液 14.95 ml (0.334 mol), 在 40±1℃ 下,滴加 5,9-二甲基-

1-癸烯(9)4.1 g(0.244 mol), 30 min滴完, 搅拌反应15 h, 减压蒸馏去甲酸和水, 冷却, 慢慢加入5% NaOH水溶液4 mL, 室温搅拌过夜, 乙醚萃取(10 mL), 饱和食盐水洗两次, MgSO₄干燥, 蒸去乙醚, 减压蒸馏, 收集120°C /666 Pa无色透明液5, 9-二甲基-1, 2癸二醇(4)1.6 g, 收率32.7%, GC含量为98.54%。IR(neat)ν3350, 1020~1120, 2950, 1385, 1375 cm⁻¹; H-NMR(CC_l₄)δ0.87(9H, d, J=6.1 Hz, 3CH₃), 1.38(12H, m, 2CH, 5CH), 3.20(3H, m, CH-CH₂), 4.51(2H, s, 2OH) ppm; MS m/e无M⁺, 171(M-29, 6.9%), 117, 69, 57

1.2 透皮促进作用

采用离体大鼠皮肤及Franz扩散池, 在37°C及搅拌条件下, 进行渗透实验, 取大鼠腹部皮肤分别用各种促进剂处理12 h, 采用紫外分光光度法以不含药的皮肤洗脱液为空白, 测定过饱和水溶液中5氟尿嘧啶渗透皮肤到达接收池生理盐水中的药量, 计算渗透速率K_p和增渗因子E.R.(以无促渗剂的5-Fu渗透系数为参照), 结果如表1

Tab 1. Enhancing effect of tetrahydrogeraniol derivatives

No.	Name	K _p (cm/h×10 ⁻³) (n=6)	E.R.
1	3, 7-dimethyl-1-octanol	170.0±5.60	48.30±3.87
2	4, 8-dimethyl-1-nonanol	53.32±5.34	36.78±3.71
3	5, 9-dimethyl-1-decanol	29.96±1.85	18.60±1.27
4	5, 9-dimethyl-2-cyclopropyl-2-decanol	16.37±3.48	11.30±2.40
5	5, 9-dimethyl-1, 2-decanediol	56.46±6.12	38.94±4.22
6	no penetration enhancer	1.45±0.10	1.0

由表可见, 在四氢香叶醇及合成得到的四个含羟基的

衍生物中, 随碳链增长, 疏水性增加, 促透作用显著减少。例如, 结构同为第一醇, 增加一个次甲基的4, 8-二甲基-1壬醇的促渗倍数为36.78±3.71, 再增加一个次甲基的5, 9-二甲基-1癸醇, 其效果下降至18.60±1.27。当碳链继续增长得到5, 9-二甲基-2环丙基-2癸醇时, 其亲水性进一步下降, 增渗因子则降为11.30±2.40。除增加碳原子引起促透效果下降外, 其中的第三醇结构中, 羟基α碳原子的环丙基、甲基造成的空间位阻也许更进一步使促渗性下降。相反, 在增加2个碳原子的5, 9-二甲基-1, 2癸二醇的分子中, 就因为比5, 9-二甲基-1癸醇多一个羟基, 其促透效果又上升到与增加一个次甲基的4, 8-二甲基-1壬醇相当。由此可见, 促透剂分子中亲水性与亲脂性的平衡, 对发挥促渗作用有较大的影响。设想, 如果将四氢香叶醇分子中的醇羟基改造成其它极性基团, 改变分子极性, 进一步考察促渗透剂亲水亲脂的平衡作用, 这将会是我们下一步的合成方向。

致谢 红外光谱及气相色谱由我校理化测试中心邱宁婴副教授测定; 质谱及核磁共振谱由南京大学化学化工学院分析中心测定。

参考文献

- 1 Hanif R, Ping Qineng, Liu Guojie. Enhancing effect of geranoal on the permeation of 5-flourouracil through excised rat skin. 中国药科大学学报, 1997, 28(4): 206
- 2 Dhananjoy Nasipuri, Swadesh R. Cyclisation reactions. JCS Perkin I, 1975: 262
- 3 George WC, Ray CE, Joseph RL. Org Synth Coll Vol IV. New York: John Wiley and Sons, 1963. 597~600
- 4 李述文, 范如霖. 实用有机化学手册. 上海: 科学技术出版社, 1981. 150~151

Synthesis and Enhancing Effect of Tetrahydrogeraniol Derivatives

Muo Fenzhu, Ping Qineng, Hanif R. M.

Research Center of Drugs for Family Planning; ¹Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Four derivatives were prepared from tetrahydrogeraniol via Grignard reaction. They are 4, 8-dimethyl-1-nanol, 5, 9-dimethyl-1-decanol, 5, 9-dimethyl-2-cyclopropyl-2-decanol, and 5, 9-dimethyl-1, 2-decanediol, and they were evaluated as penetration enhancer toward 5-Flourouracil. The results showed that the enhancing effects declined as the numbers of carbon atoms in these derivatives increase and also related with the steric-hindrance.

Key words Tetrahydrogeraniol (3, 7-dimethyl-1-octanol); Grignard reaction; 4, 8-Dimethyl-1-nanol; 5, 9-Dimethyl-1-decanol; 5, 9-Dimethyl-2-cyclopropyl-2-decanol; 5, 9-Dimethyl-1, 2-decanediol; Penetration enhance