

四种卤代 PTP1B 抑制剂的化学合成及其活性研究

王保程^{1,2}, 王立军¹, 江波¹, 杨猛³, 史大永¹

(1. 中国科学院 海洋研究所, 山东 青岛 266071; 2. 中国科学院大学, 北京 100049; 3. 青岛科技大学, 山东 青岛 266500)

摘要: 从松节藻中分离的含卤素化合物表现出显著 PTP1B 抑制活性。其中 BPN 效果最佳。为研究 BPN 侧链基团极性对其抑制活性的影响, 本文以香兰素(1)为起始原料, 经过溴代、氧化、还原、傅克烷基化以及酯化等反应, 成功合成了新化合物 2, 3-二溴-1-(2-溴-3, 4-二甲氧基-6-((4-硝基苯氧基)甲基)苯基)-4, 5-二甲氧基苯(10)、4-((3-溴-2-(2, 3-二溴-4, 5-二甲氧基苄基)-4, 5-二甲氧基苄基)醚)苯胺(11)、4-((3-溴-2-(2, 3-二溴-4, 5-二甲氧基苄基)-4, 5-二甲氧基苄基)醚)-4-乙酰乙酸(12)和 3-溴-2-(2, 3-二溴-4, 5-二甲氧基苄基)-4, 5-二甲氧基苯甲醛肟(14)。通过 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 等方法对目标产物进行了结构表征。并对化合物进行了 PTP1B 酶抑制活性的测定, 结果表明化合物侧链极性对 PTP1B 酶抑制活性有显著影响。

关键词: 海洋卤代化合物; PTP1B 抑制剂; 化学合成

中图分类号: Q81 文献标识码: A 文章编号: 1000-3096(2016)12-0056-06

doi: 10.11759/hyxx20160405002

糖尿病是一种以血糖高于平均水平为特征的代谢性疾病。长期高血糖会导致各种组织, 特别是眼、肾、血管、神经、心脏的慢性损害或功能障碍^[1]。糖尿病分 1 型糖尿病和 2 型糖尿病。2 型糖尿病属于多基因遗传性疾病, 疾病发生与生活方式密切相关的, 发病机制尚不十分明确^[2]。

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(Protein Tyrosine Phosphatase, PTP1B)是蛋白酪氨酸磷酸酶(Protein Tyrosine Phosphatases, PTPs)家族中第一个被成功分离的经典的非受体型酪氨酸磷酸酶^[3]。研究发现 PTP1B 酶的高表达, 将使 IR 和 IRS 的去磷酸化水平偏高, 从而减弱胰岛素信号的转导^[4]。PTP1B 基因正成为越来越引人注目的靶基因^[5-8]。寻找 PTP1B 的高活性、高选择性抑制剂对糖尿病治疗有着重要的应用前景^[9]。

本课题组在对山东青岛沿海海藻天然产物的研究中发现, 来源于红藻松节藻 *Rhodomela confervoides* 海洋溴系列化合物 3-溴-4-[(2', 3'-二溴-4', 5'-二羟基苯基)-甲基]-5-[(乙氧基)-甲基]-1, 2-苯二酚(BPN)有明显 PTP1B 酶的抑制效果^[10]。本研究以 BPN 为基础, 通过引进羧基^[11]、氨基以及肟基等极性基团, 设计并合成了四个全新的 BPN 衍生物。并采用比色法进行了所合成化合物对 PTP1B 酶的抑制活性。

1 仪器与材料

质谱仪: Autospec Ultima-Tof 型质谱仪; 核磁共振仪: BRUKER AVANCE-500; 熔点仪: WRS-1B 型数字熔点仪; 鼓风干燥箱: DHG-9245A 型干燥箱; 三用紫外分析仪: WFH-203B 型; 电动搅拌器: SXJO-1 型电动搅拌器; 旋转蒸发仪: RE-2000、Büchi R-200 型; 电热套: DRT-ZN 型电热套; 超声波清洗器: SK7200H 型清洗器。

2 化合物的合成

2.1 目标化合物的合成路线

如图 1 所示, 以经济易得原料香草醛(1)为原料, 用溴素进行取代反应, 得到 5-溴香草醛(2); 化合物 2

收稿日期: 2016-04-05; 修回日期: 2016-05-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(41276167); 山东省重点研发计划(2015GGF01039); 青岛市基础研究计划项目(No.14-2-4-35-jch); 国家高层次人才特支计划“万人计划”; 国家海洋实验室“鳌山人才计划”[Foundation: National Natural Science Foundation of China, No. 41276167; Key research and development program of Shandong Province, No.2015GGF01039; Qingdao basic research project, No.14-2-4-35-jch; National high level talent special plan “million people plan”; The National Marine Laboratory “Ao Shan talent plan”]

作者简介: 王保程(1991-), 男, 山东枣庄人, 硕士研究生, 研究方向为海洋药物, E-Mail: wbache@163.com; 史大永, 通信作者, 电话: 0532-82898719, E-mail: shidayong@qdio.ac.cn

与碘甲烷在碳酸钾的DMF悬浊液中反应生成5-溴藜芦醛(3); 化合物3在二甘醇中于120℃发生还原反应得5-溴-3,4-二甲氧基甲苯(4); 化合物3在冰乙酸中进一步溴代生成5,6-二溴藜芦醛(5), 收率为60%; 化合物5被硼氢化钠还原以后得到5,6-二溴藜芦醇(6); 化合物4和6在三氯化铝催化下进行傅克烷基

化反应, 生成化合物7; 化合物7用NBS在四氯化碳溶液中发生溴的取代, 生成化合物8; 化合物8与PNP反应得到新化合物10; 化合物10用水合肼进行还原得到化合物11; 化合物8进行取代和水解反应得到化合物9; 化合物9与丁二酸酐进一步生成化合物12。

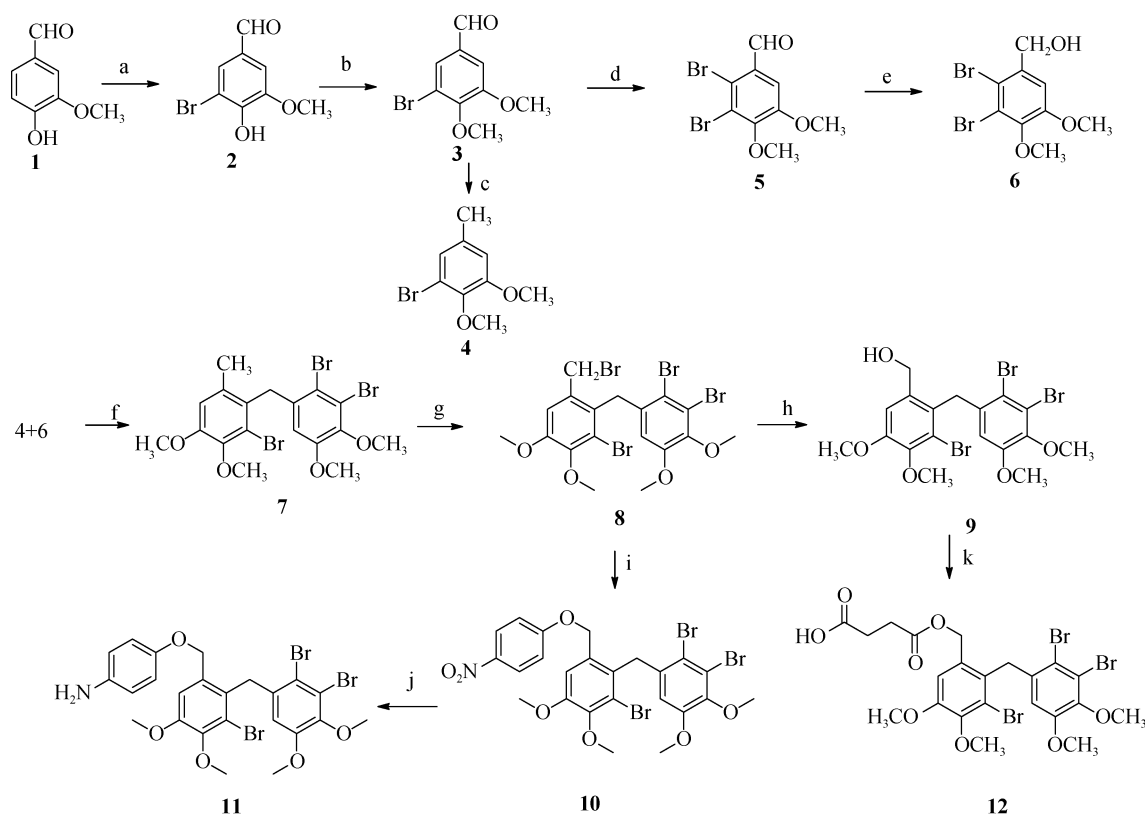


图 1 化合物 2~12 的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of compounds 2-12

(a) Br_2 , CH_3OH , 0°C ; (b) CH_3I , K_2CO_3 , DMF, RT; (c) 80% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH, Diglycol, 120°C ; (d) Br_2 , CH_3COOH , 60°C ; (e) NaBH_4 , CH_3OH , 0°C ; (f) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , RT; (g) NBS, AIBN, CCl_4 , *h\nu*; (h) K_2CO_3 , 1, 4-dioxane, H_2O , 90°C ; (i) PNP, K_2CO_3 , 58°C ; (j) K_2CO_3 , FeCl_3 , Hha, 85°C ; (k) ACN, DDSA, DMAP, Pyr, 50°C

2.2 合成步骤

2.2.1 5-溴香草醛(2)

冰水浴下, 向 100 mL 溶有香草醛(1) (15.2 g, 100 mmol) 的甲醇中, 滴加 Br_2 (5.5 mL, 110 mmol), 室温搅拌 1 h, 在冰水浴下, 10 min 内向其中滴加 50 mL 水, 有黄色沉淀析出, 继续搅拌 15 min, 将沉淀过滤, 用冰水洗涤沉淀, 干燥得 5-溴香草醛 (2) 21.9 g, 产率 95%。

化合物 2 理化性质如下: 白色晶体, 熔点 $160\sim 162^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H, CHO), 7.67(s, 1H, ArH), 7.34(s, 2H, ArH), 3.98(s, 3H,

OCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 189.5, 148.9, 147.8, 130.2, 130.0, 108.2, 108.4, 56.6。以上数据与文献[12]相符, 确定化合物 2 为 5-溴香草醛。

2.2.2 5-溴藜芦醛(3)

室温下, 将化合物 2 (20.7 g, 90 mmol) 和 17.9 g K_2CO_3 加入 200 mL DMF 中, 搅拌下将 MeI (8.1 mL, 130 mmol) 滴加入反应液中, 持续搅拌 24 h 后, 反应用浓盐水淬灭, 用二氯甲烷萃取, 洗涤干燥后, 减压蒸干溶剂, 得到白色固体 21.3 g, 产率 97%。

化合物 3 理化性质如下: 白色固体, 熔点 $60\sim 62^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H, CHO), 7.64(s, 1H, ArH), 7.38(s, 1H, ArH), 3.96(s, 3H, OCH_3),

3.95(s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)δ 189.7, 154.5, 151.8, 133.4, 128.7, 117.9, 110.2, 60.8, 56.3。以上数据与文献[12]相符, 确定化合物 3 为 5-溴藜芦醛。

2.2.3 3-溴-4, 5-二甲氧基甲苯(4)

室温下, 将 5-溴藜芦醛(3)(24.4 g, 100 mmol)加入 200 mL 二甘醇中, 缓缓加入 80%的水合肼 10.1 mL, 混合液搅拌 20 min, 向混合液中加入 15 g K₂CO₃, 搅拌 10 min 后, 将反应液升温到 120℃, 反应 2 h, 反应液冷却后, 将反应液倒入 200 mL 冰水中, 用二氯甲烷萃取, 有机相再用稀盐酸和水洗涤, 无水硫酸镁干燥后减压浓缩, 得无色液体(化合物 4) 21.5 g, 产率为 93%。

化合物 4 理化性质如下: 无色液体。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ 6.91(s, 1H, ArH), 6.66(s, 1H, ArH), 3.84(s, 3H, OCH₃), 3.83(s, 3H, OCH₃), 2.28(s, 3H, ArCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)δ 153.5, 144.2, 135.0, 124.9, 117.3, 112.6, 60.1, 56.4, 20.9。以上数据与文献[13]相符, 确定化合物 4 为目标化合物。

2.2.4 5, 6-二溴藜芦醛(5)

室温下, 将 Br₂(10.0 mL, 200 mmol)滴加到 300 mg 还原性铁粉和的化合物 3 (24.4 g, 100 mmol) 的乙酸溶液中。反应液 70℃回流 3 h 后, 冷却至室温, 滤去铁粉, 蒸干溶剂, 所得固体用氯仿溶解, 用 Na₂SO₃ 的水溶液洗涤 2 次后, 有机相蒸干, 固体用丙酮重结晶, 得无色针状结晶 20.5 g, 产率 63%。

化合物 5 理化性质如下: 白色针状结晶, 熔点 128~130℃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ 10.27(s, 1H, CHO), 7.46(s, 1H, ArH), 3.94(s, 3H, OCH₃), 3.93(s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)δ 191.6, 159.3, 152.8, 131.4, 122.8, 121.9, 111.7, 60.8, 56.2。文献[14]报道了该化合物的合成。

2.2.5 2, 3-二溴-4, 5-二甲氧基苯甲醇(6)

冰水浴下, 将硼氢化钠 (0.95 g, 25 mmol) 加入到溶于 5, 6-二溴藜芦醛 (5) (16.2 g, 50 mmol) 的 100 mL 甲醇溶液中, 搅拌, TLC 检测, 原料点消失后, 向反应液中滴加 10%的稀盐酸至溶液呈弱酸性, 蒸去甲醇, 所得固体用等体积的二氯甲烷和水萃取, 有机相用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩后得白色固体 15.1 g, 产率为 93%。

化合物 6 理化性质如下: 白色固体, 熔点 92~94℃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ 7.04(s, 1H, CHO), 4.71(s, 2H, CH₂), 3.88(s, 3H, OCH₃), 3.85(s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)δ 152.5, 146.8, 137.3, 121.7, 114.9, 111.6, 65.8, 60.5, 56.1。文献[15]报道了

该化合物的合成。

2.2.6 2, 3-二溴-1-(2-溴代-3, 4-二甲氧基-6-甲基苯基)-4, 5-二甲氧基苯(7)

在冰水浴下, 将化合物 6 (6.52 g, 20 mmol)和化合物 4 (4.62 g, 20 mmol)加入到 CH₂Cl₂ (100 mL)中, 搅拌下溶解。将 AlCl₃ (5.33 g, 40 mmol) 缓缓加入反应液中, 室温下, 搅拌 30 min 后, 将反应液倒入冰水中, 用稀盐酸(1 mmol/L), 和水分别洗涤反应液, 有机相用无水硫酸镁干燥后减压浓缩得到固体粗产品, 采用 CH₃OH 重结晶得到白色固体 9.6 g, 产率为 89%。

化合物 7 理化性质如下: 白色固体, 熔点 115~117℃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ 6.78(s, 1H, ArH), 6.14(s, 1H, ArH), 4.17(s, 2H, ArCH₂Ar), 3.89(s, 3H, OCH₃), 3.84(s, 3H, OCH₃), 3.83(s, 3H, OCH₃), 3.56(s, 3H, OCH₃), 2.17(s, 3H, ArCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)δ 152.6, 152.0, 146.2, 144.9, 135.8, 134.2, 129.5, 122.4, 121.7, 117.6, 113.8, 111.7, 60.5, 60.4, 56.4, 56.2, 40.5, 20.8。

2.2.7 2, 3-二溴-1-(2-溴-6-(溴甲基)-3, 4-二甲氧基苯基)-4, 5-二甲氧基苯(8)

将化合物 7 (5.39 g, 10 mmol) 和 AIBN (200 mg) 加入到 CCl₄ (100 mL)中, 搅拌下溶解。在光照下, 将 NBS (2.14 g, 12 mmol)缓慢加入到反应液中, 反应过程中出现黄色悬浮物, 反应大约 2 h 后, 停止光照, 结束反应, 将反应液抽滤除去反应中出现的黄色悬浮物, 抽滤后反应液减压浓缩后经过柱层析纯化得到淡黄色固体(化合物 8) 2.85 g, 产率 46%。

化合物 8 理化性质如下: 淡黄色固体, 熔点 140~141℃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ 6.93(s, 1H, ArH), 6.16(s, 1H, ArH), 4.35(s, 2H, CH₂), 4.36(s, 2H, CH₂), 3.95(s, 3H, OCH₃), 3.89(s, 3H, OCH₃), 3.84(s, 3H, OCH₃), 3.56(s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)δ 152.5, 152.2, 147.3, 146.3, 135.6, 133.5, 130.5, 122.9, 121.8, 117.4, 113.9, 112.6, 60.3, 60.5, 56.4, 56.2, 39.5, 31.7。

2.2.8 3-溴-2-[(2', 3'-二溴-4', 5'-二甲氧基-苯基)-甲基]-4, 5-二甲氧基苯甲醇(9)

将化合物 8(2.82 g)和碳酸钾(4 g)加入到 1, 4-二氧六环(20 mL)和水(20 mL)的混合液中, 90~100℃回流, TLC 检测, 反应终点后, 向混合液中加入等体积的氯仿和水萃取, 有机相减压浓缩, 得白色固体 2.27 g, 产率 91%。

化合物 9 理化性质如下: 白色固体, 164~166℃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)δ 7.09(s, 1H, ArH), 6.24(s, 1H, ArH), 4.53(s, 2H, CH₂), 4.22(s, 2H, CH₂), 3.90(s,

3H, OCH₃), 3.90(s, 3H, OCH₃), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.55(s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 152.3, 151.2, 146.0, 145.9, 136.6, 135.9, 128.8, 122.5, 121.7, 117.4, 111.8, 111.4, 63.1, 62.2, 60.4, 56.2, 56.1, 39.2.

2.2.9 2, 3-二溴-1-(2-溴-3, 4-二甲氧基-6-((4-硝基苯氧基)甲基)苯甲基)-4, 5-二甲氧基苯(10)

向 100 mL 反应瓶中加入 1 g 化合物 9, 另取 20 mL 丙酮加入反应瓶中, 等化合物 9 全溶后, 分别称取 0.226 g 对硝基苯酚和 0.45 g 碳酸钾固体加入到反应瓶中。升温到 58℃, 到达回流状态。TLC 检测反应进程。当反应 4 h 后, 原料化合物 9 反应完全, 停止反应。反应结束后, 向反应液中加入等体积的乙酸乙酯和碳酸钾溶液萃取, 有机相干燥后减压浓缩, 得到固体通过硅胶柱进行柱层析分离, 得到白色固体 1.04 g, 产率为 95%。

化合物 10 理化性质如下: 白色固体。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11(d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.46(s, H, ArH), 6.91(d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.61(s, H, ArH), 5.28(s, 2H, CH₂), 4.17(s, 2H, CH₂), 3.89(s, 3H, OCH₃), 3.78(s, 3H, OCH₃), 3.69(s, 3H, OCH₃), 3.41(s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO) δ 163.66, 152.46, 152.44, 146.84, 145.84, 141.45, 136.59, 132.72, 130.42, 126.25, 126.25, 122.57, 121.34, 116.91, 115.53, 115.53, 115.43, 112.58, 70.12, 60.60, 60.55, 56.18, 56.74, 40.18。此化合物为新化合物。

2.2.10 4-((3-溴-2-(2, 3-二溴-4, 5-二甲氧基苄基)-4, 5-二甲氧基苄基)醚)苯胺(11)

向 100 mL 反应瓶中加入 0.3 g 的原料化合物 10, 加入 10 mL 乙醇溶液溶解, 加入活性炭 28 mg, 三氯化铁 20 mg, 碳酸钾固体 30 mg。升高温度至 85℃。回流状态下缓慢滴加水合肼。TLC 检测反应进度。反应完成后抽滤除去催化剂三氯化铁和活性炭, 滤液加入等体积水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析分离, 得到白色固体产率为 93%。

化合物 11 理化性质如下: 白色固体。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.34(s, H, ArH), 6.49(d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.42(d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.13(s, H, ArH), 4.86(s, 2H, CH₂), 4.62(s, 2H, NH₂), 4.14(s, 2H, CH₂), 3.86(s, 3H, OCH₃), 3.74(s, 3H, OCH₃), 3.69(s, 3H, OCH₃), 3.44(s, 3H, OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO) δ 152.48, 152.31, 149.73, 146.35, 145.84, 143.32, 136.69, 134.46, 122.37, 121.24, 116.96, 116.02, 116.02, 115.25, 115.25, 114.62, 112.69, 69.45, 60.57, 60.61, 56.66, 56.21, 40.08。此化合物为新化合物。

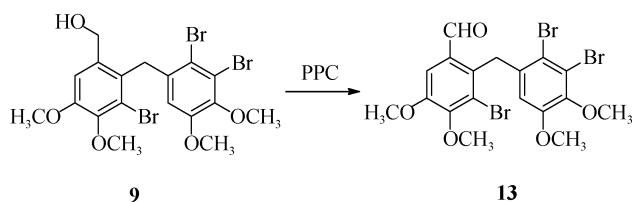
2.2.11 4-((3-溴-2-(2, 3-二溴-4, 5-二甲氧基苄基)-4, 5-二甲氧基苄基)醚)-4-乙酰乙酸(12)

100 mL 三口瓶中, 在 N₂ 保护条件下, 加入 20 mL

乙腈, 0.4 g 丁二酸酐, 0.38 g DMAP, 约 0.8 mL 吡啶, 全溶后加入 1.1 g 化合物 9, 50℃ 条件下反应 3 h 后, TLC 检测反应完全。将反应液减压浓缩, 加入稀盐酸、乙酸乙酯洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤后浓缩旋干得到白色固体 1.27 g, 产率 97%。

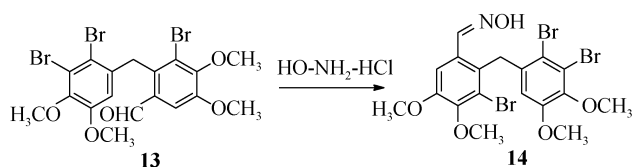
化合物 12 理化性质如下: 白色固体。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.20(s, H, ArH), 6.10(s, H, ArH), 5.02(s, 2H, CH₂), 4.07(s, 2H, CH₂), 3.86(s, 3H, OCH₃), 3.74(s, 3H, OCH₃), 3.67(s, 3H, OCH₃), 3.57(s, 3H, OCH₃), 2.32(s, 2H, CH₂), 2.25(s, 2H, CH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO) δ 173.62, 172.08, 152.47, 152.27, 145.87, 136.26, 132.89, 129.32, 122.09, 121.36, 116.83, 114.20, 112.33, 64.80, 60.80, 60.47, 56.54, 56.27, 39.94, 28.90, 28.85。此化合物为新化合物。

2.2.12 3-溴-2-(2, 3-二溴-4, 5-二甲氧基苄基)-4, 5-二甲氧基苯甲醛(13)



室温条件下, 向 100 mL 反应瓶中加入 2 g 化合物 9, 将反应瓶至于磁力搅拌器上, 加入 20 mL 处理过的无水二氯甲烷。向其中加入 1.6 g 氯铬酸吡啶盐, 全溶后溶液呈黑色。反应 2h, 将反应液抽滤。用水洗涤后, 有机相干燥, 减压浓缩蒸干。得到的油状物通过硅胶柱进行柱层析分离, 分离后得到白色固体 1.5 g, 产率为 78.9%。

2.2.13 3-溴-2-(2, 3-二溴-4, 5-二甲氧基苄基)-4, 5-二甲氧基苯甲醛肟(14)



向 100 mL 反应瓶中加入 1.1 克化合物 10, 加入乙醇和水各 10 mL。混合均匀后, 加入盐酸羟胺 0.18 mg, 碳酸钠固体 0.42 mg。反应温度为 90℃。TLC 检测反应进度。1 h 后反应完全。向反应液中加入等体积的水和乙酸乙酯, 用分液漏斗进行萃取。有机相用无水硫酸钠进行干燥。减压浓缩旋干, 得到固体通过硅胶柱进行柱层析分离, 分离后得到白色固体 1.09 g, 产率为 96%。

化合物 14 理化性质如下: 白色固体。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.13(s, H, CH), 7.42(s, H, ArH),

6.12(s, H, ArH), 4.32(s, 2H, CH₂), 3.89(s, 3H, OCH₃), 3.78(s, 3H, OCH₃), 3.71(s, 3H, OCH₃), 3.49(s, 3H, OCH₃), 2.08(s, H, OH); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO) δ 152.72, 152.59, 147.41, 147.10, 146.02, 136.57, 130.04, 129.09, 122.54, 121.66, 116.98, 112.52, 110.78, 60.66, 60.64, 56.51, 56.45, 39.86。此化合物为新化合物。

3 PTP1B 酶抑制活性测定

将待测化合物 **10**, **11**, **12** 和 **14** 用 DMSO 配制成不同浓度的供试品溶液, 取 2 μL 供试品溶液加入到标准的测活体系(50 mmol/L) Tris-HCl, pH 6.5, 2 mmol/L pNPP, 2% DMSO, 30 nmol/L hGST-PTP1B), 化合物在测活体系中的终浓度为 20 μg/mL, 阴性对照: DMSO, 阳性对照: 正钒酸钠(抑制率为 95.4%, 浓度 20 μg/mL), 反应温度为 37°C, 动态测定波长为 405 nm 处的光吸收, 时间 30 min, 计算化合物对 PTP1B 酶的抑制率。

表 1 化合物 **10**, **11**, **12** 和 **14** 的 PTP1B 酶抑制率
Tab. 1 *In vitro* PTP1B inhibitory activity for compounds **10**, **11**, **12**, and **14**

化合物	抑制率(%)
10	23.51
11	44.57
12	38.64
14	46.72

4 结论

研究表明 PTP1B 酶在胰岛素信号通路中起重要的负调控作用, 是目前被普遍认可的一个新兴的糖尿病和肥胖症治疗靶点。化合物极性的大小影响药物的药代动力学性质, 利用化学手段将不同极性的分子与化合物连接, 从而改变或修饰化合物的理化性质。

本文以海洋天然产物 BPN 为基础, 设计合成新化合物 **10**, **11**, **12** 和 **14**, 并对其体外 PTP1B 酶抑制活性进行了测定。结果表明化合物表现出一定的 PTP1B 酶抑制活性。在 BPN 侧链上的基团极性大小影响其 PTP1B 酶抑制活性, 具体表现为: 化合物 **10**, **14** 和 **12** 表现出递增的极性, 其抑制活性在极性很大或很小时降低。在化合物 **10** 的基础上合成了化合物 **11**, 适当增加化合物极性。化合物 **11** 与化合物 **10** 相比活性得到提高。因此合适的化合物极性对提高 PTP1B 酶的抑制活性是至关重要的, 并为以后进行构效关系研究提供了实验基础。

参考文献:

- [1] Akkati S, Sam K G, Tungha G. Emergence of promising therapies in diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2011, 51(6): 796-804.
- [2] Wang C, Wang L, Yang Z. Role of protein tyrosine phosphatase 1B in the type 2 diabetes and obesity[J]. *Hereditas* (Beijing), 2004, 26(6): 941-946.
- [3] Tonks N K, Diltz C D, Fischer E H. Purification of the major protein-tyrosine-phosphatases of human-placenta[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1988, 263(14): 6722-6730.
- [4] Ai W, Wei X Y, Lin X P, et al. Guignardins A-F, spirodioxynaphthalenes from the endophytic fungus *Guignardia* sp. KcF8 as a new class of PTP1B and SIRT1 inhibitors[J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(35): 5806-5814.
- [5] R H van Huijsduijnen, W H B Sauer, A Bombrun, et al. Prospects for inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B as antidiabetic drugs[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, 47(17): 4142-4146.
- [6] Heneberg P. Use of protein tyrosine phosphatase inhibitors as promising targeted therapeutic drugs[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, 16(6): 706-733.
- [7] Zhang L, Jiang C S, Gao L X, et al. Design, synthesis and in vitro activity of phidianidine B derivatives as novel PTP1B inhibitors with specific selectivity[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016, 26(3): 778-781.
- [8] Shi D Y, Xu F, He J, et al. Inhibition of bromophenols against PTP1B and anti-hyperglycemic effect of *Rhodomela confervoides* extract in diabetic rats[J]. *Chinese Sci Bull*, 2008, 53(16): 2476-2479.
- [9] Li J, Guo S J, Su H, et al. Total synthesis of bis-(2, 3-dibromo-4, 5-dihydroxyphenyl)-methane as potent PTP1B inhibitor[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2008, 19(11): 1290-1292.
- [10] Shi D Y, Guo S J, Jiang B, et al. HPN, a synthetic analogue of bromophenol from red alga *Rhodomela confervoides*: Synthesis and Anti-Diabetic effects in C57BL/KsJ-db/db mice[J]. *Marine Drugs*, 2013, 11(2): 350-362.
- [11] Liu G, Xin Z L, Pei Z G, et al. Fragment screening and assembly: A highly efficient approach to a selective and cell active protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46(20): 4232-4235.
- [12] A Furstner, F Stelzer, A Rumbo, et al. Total synthesis of the turrianes and evaluation of their DNA-cleaving properties[J]. *Chemistry-a European Journal*, 2002, 8(8): 1856-1871.
- [13] Wittmer F B, Raiford I C. Oxidation of 3, 4-dimethoxycinnamic acid and substitution products with alkaline potassium

- permanganate solution[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1945, 10(6): 527-532.
- [14] Ford P W, Davidson B S. Synthesis of varacin, a cytotoxic naturally-occurring benzopentathiepin isolated from a marine ascidian[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1993, 58(17): 4522-4523.
- [15] Glombitza K W, Sukopp I, Wiedenfeld H. Antibiotics from algae. 37. rhodomelol and methylrhodomelol from polysiphonia-lanosa[J]. Planta Medica, 1985, 51(5): 437-440.

Investigation of synthesis and PTP1B inhibitory activity of four new halogenated compounds

WANG Bao-cheng^{1, 2}, WANG Li-jun¹, JIANG Bo¹, YANG Meng³, SHI Da-yong¹

(1. Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266500, China)

Received: Apr. 5, 2016

Key words: Halogenated compounds; PTP1B inhibitory activity; Chemosynthesis

Abstract: Halogenated compounds separated from *Rhodomela confervoides* have demonstrated significant protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory activity. Of these compounds, the inhibitory activity of BPN is the best. To further investigate the effects of side chain polarity, in this assay we synthesized four new compounds, including (2, 3-dibromo-1-(2-bromo-3, 4-dimethoxy-6-((4-nitrophenoxy)methyl)benzyl)-4, 5-dimethoxybenzene (**10**), 4-((3-bromo-2-(2, 3-dibromo-4, 5-dimethoxybenzyl)-4, 5-dimethoxybenzyl)oxy)aniline (**11**), 4-((3-bromo-2-(2, 3-dibromo-4, 5-dimethoxybenzyl)-4, 5-dimethoxybenzyl)oxy)-4-oxobutanoic acid (**12**), and 3-bromo-2-(2, 3-dibromo-4, 5-dimethoxybenzyl)-4, 5-dimethoxybenzaldehyde oxime (**14**)). We tested the inhibitory activity of these compounds against PTP1B and found compound **14** to display better inhibitory activity with appropriate side chain polarity.

(本文编辑: 康亦兼)