

齐墩果酸和熊果酸 C₃、C₂₈ 衍生物的合成研究

孙忠浩, 吴海波, 王 丹, 田 瑜*, 许旭东*

中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

摘要: 目的 设计合成齐墩果酸和熊果酸 C₃、C₂₈ 衍生物。方法 先将葡萄糖和半乳糖通过 Schmidt 法制备三氯乙酰亚胺酯糖给体; 然后分别以齐墩果酸和熊果酸为起始原料, 经苄基保护, 再进行糖苷化、苄基脱保护、酰胺化、苯甲酰基脱保护, 得到 10 个酰胺衍生物 F₁~F₁₀。其中 F₁、F₃ 通过四甲基哌啶氧化物 (TEMPO) 及 NaClO/NaClO₂ 氧化体系得到糖醛酸化合物 F₁₁、F₁₂。结果 合成了 5 个熊果酸 C₃ 位葡萄糖苷 C₂₈ 位酰胺衍生物、5 个齐墩果酸 C₃ 位半乳糖苷 C₂₈ 位酰胺衍生物及 2 个熊果酸 C₃ 位葡萄糖醛酸苷 C₂₈ 位酰胺衍生物, 并分别通过 ¹H-NMR、¹³C-NMR 和 MS 确认结构。结论 12 个化合物均未见报道, 为三萜皂苷的构效关系及生物活性研究奠定基础。

关键词: 齐墩果酸; 熊果酸; 三萜皂苷; 酰胺; 糖醛酸; 合成

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)07-0757-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.002

Synthesis of oleanolic acid and ursolic acid C₃ and C₂₈ derivatives

SUN Zhong-hao, WU Hai-bo, WANG Dan, TIAN Yu, XU Xu-dong

Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: Objective To design and synthesize the derivatives of oleanolic acid and ursolic acids C₃ and C₂₈. **Methods** First, glucose and galactose trichloroacetimidates donors were prepared with glucose and galactose by Schmidt method. Then oleanolic acid and ursolic acid were used as starting material to synthesize 10 target compounds F₁ — F₁₀ by the benzyl protection, glycosylation, benzyl deprotection, amidation, and benzoyl deprotection. Iduronate compounds F₁₁ and F₁₂ were obtained from compounds F₁ and F₃ correspondingly via the TEMPO and NaClO/NaClO₂ oxidation system. **Results** Five 3-glucoside-28-amid triterpenoid saponins derivatives, five 3-galactoside-28-amid triterpenoid saponins derivatives, and two 28-amid-3-O-glucuronic acid ursolic derivatives were obtained. All compounds were confirmed by the application of ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and MS. **Conclusion** Twelve compounds are synthesized for the first time, which lays the foundation for the structure-function relationship and bioactivity studies of triterpenoid saponins.

Key words: oleanolic acid; ursolic acid; triterpenoid saponin; acylamide; iduronate; synthesis

辽东槲木 *Aralia elata* (Miq.) Seem. 是五加科槲木属植物, 本实验室前期对辽东槲木化学成分进行了系统研究, 发现其具有较好的抗心肌缺血活性^[1]。目前以槲木皂苷为成分研制的槲木心脉通胶囊已获得药物临床研究批件, 并完成了临床观察。槲木皂苷中化合物齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸显示了良好的心肌保护活性^[2], 其结构见图 1。天然产物中三萜类化合物的结构多样性有限, 活性广泛但都不强, 其中齐墩果酸和熊果酸具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、降糖、调血脂等多种生物活性^[3-7]。天

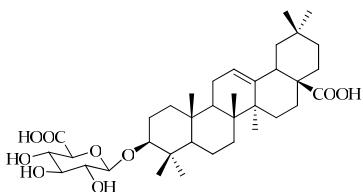
然产物中齐墩果酸和熊果酸多以皂苷形式存在, 且已有大量研究表明, 糖链对三萜类化合物的生物活性关系密切, 糖链的改变可能对皂苷的活性产生较大影响。Matsuda 等^[8]在研究齐墩果酸皂苷对口服葡萄糖大鼠的血糖水平影响时, 发现齐墩果酸 3-糖链和 28-羧基糖链两个结构对降血糖活性极其重要, 并且 C₃ 位连接葡萄糖和葡萄糖醛酸对活性影响显著不同。本实验对齐墩果酸、熊果酸皂苷的 C₃、C₂₈ 位进行结构改造, 得到 12 个化合物, 以期对槲木类皂苷心脏保护方面的活性研究奠定基础。

收稿日期: 2015-04-10

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7144225)

作者简介: 孙忠浩 (1990—), 男, 河南信阳人, 硕士, 主要从事天然产物结构修饰。Tel: (010)57833296 E-mail: sun_zhonghao@126.com

*通信作者 田 瑜 (1983—), 女, 辽宁大连人, 博士, 助理研究员, 主要从事天然产物结构修饰与活性研究。E-mail: ytian@implad.ac.cn
许旭东, 研究员, 主要从事天然药物化学研究。E-mail: xdxu@implad.ac.cn

图1 齐墩果酸-3-*O*- β -D-吡喃葡萄糖醛酸的化学结构Fig. 1 Chemical structure of 3-*O*- β -D-glucuronopyranosyl oleanolic acid

1 仪器与试剂

Bruker Avance III 600 型核磁共振波谱仪；赛默飞世尔 LTQ-Orbitrap XL 液质联用仪；Fisher-Johns 熔点测定仪；薄层色谱用高效薄层板（GF-254）和柱色谱用硅胶均购自青岛海洋化工有限公司。

D-葡萄糖（质量分数 99.5%）、*D*-半乳糖（质量分数 99.5%）均购自国药集团化学试剂有限公司；齐墩果酸（质量分数 >98%，绵阳东方源生物科技有限公司）；熊果酸（质量分数 >98%，长沙麓园生物科技有限公司）。所用化学试剂和溶剂均为分析纯，除特殊说明，反应时均未经过进一步纯化。

2 方法与结果

2.1 糖给体的合成

根据文献方法^[9-10]，采用经典的 Schmidt 法制备得到三氯乙酰亚胺酯糖给体。葡萄糖三氯乙酰亚胺酯（**A**₁）和半乳糖三氯乙酰亚胺酯（**A**₂）的总收率分别为 75.0%、73.8%。

2.2 目标化合物的合成

分别以齐墩果酸和熊果酸为起始原料，经苄基保护，再分别与 **A**₁、**A**₂ 进行糖苷化、苄基脱保护、酰胺化、苯甲酰基脱保护，得到 10 个酰胺衍生物 **F**₁~**F**₁₀。其中 **F**₁、**F**₃ 通过四甲基哌啶氧化物（TEMPO）及 NaClO/NaClO₂ 氧化体系^[11]得到糖醛酸化合物 **F**₁₁、**F**₁₂，见图 2。

2.2.1 C₂₈ 位苄基保护的齐墩果酸（B₁）、熊果酸（B₂）的制备 分别将齐墩果酸（5.0 g，10.9 mmol）和熊果酸（5.0 g，10.9 mmol）溶于 175 mL 二氯甲烷，加入溴苄（1.6 mL，13.4 mmol）、四丁基溴化铵（0.4 g，1.24 mmol）、碳酸钾（3.7 g，26.8 mmol）以及 28 mL 水溶液。室温搅拌过夜。分液，有机相依次用 0.1 mol/L 稀盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥。滤过，减压蒸干，得化合物 **B**₁、**B**₂ 粗品。经硅胶柱色谱纯化，石油醚-醋酸乙酯（8:1）洗脱，分别得到白色粉末 **B**₁（5.1 g）、**B**₂（4.8 g），收率分别为 85.1%、82.0%。**B**₁：mp

184.1~189.2；ESI-MS *m/z*: 569.4 [M+Na]⁺；**B**₂：mp 181.2~186.4；ESI-MS *m/z*: 569.9 [M+Na]⁺。

2.2.2 全保护的齐墩果酸-28-苄基-3-*O*- β -D-半乳糖苷（C₁）、全保护的熊果酸-28-苄基-3-*O*- β -D-葡萄糖苷（C₂）的制备 分别将化合物 **B**₁（1.65 g，3.02 mmol）与 **A**₁（2.91 g，3.93 mmol）、**B**₂（1.65 g，3.02 mmol）与 **A**₂（2.91 g，3.93 mmol）溶于 30 mL 干燥二氯甲烷中，加入适量 0.4 nm 分子筛，在无氧无水环境下室温搅拌 1 h，加入 TMSOTf（30 μ L，0.14 mol），继续搅拌 2 h，加入 0.5 mL 三乙胺淬灭反应。滤过，减压蒸干，硅胶柱色谱纯化，石油醚-醋酸乙酯（10:1）洗脱，分别得到白色固体 **C**₁（2.6 g）和 **C**₂（2.8 g），收率分别为 76.6%、82.5%。**C**₁：mp 125.2~127.9；ESI-MS *m/z*: 1145.5 [M+Na]⁺。**C**₂：mp 126.2~127.1；ESI-MS *m/z*: 1145.6 [M+Na]⁺。

2.2.3 全保护的齐墩果酸-3-*O*- β -D-半乳糖苷（D₁）、全保护的熊果酸-3-*O*- β -D-葡萄糖苷（D₂）的制备 将化合物 **C**₁、**C**₂（3 g，2.6 mmol）溶于 30 mL 醋酸乙酯中，预通氮气 2 min 后，加入 10% 钨碳催化剂 1.5 mg，通氢气 5 min，60 °C 加热回流 2.5 h。抽滤，减压蒸干，分别得到白色粉末固体 **D**₁（2.66 g）、**D**₂（2.61 g），收率分别为 96.0%、94.2%。**D**₁：ESI-MS *m/z*: 1 055.5 [M+Na]⁺。**D**₂：ESI-MS *m/z*: 1 055.7 [M+Na]⁺。

2.2.4 目标化合物 F₁~F₁₀ 的制备 将化合物 **D**₁、**D**₂（500 mg，0.488 mmol）分别溶于 5 mL 干燥的二氯甲烷中，加入 EDCI（140 mg，0.732 mmol）和 HOBT（98.8 mg，0.732 mmol），室温下搅拌 2 h。冰浴下加入胺 NH₂R₅（1.64 mmol）。室温搅拌 4~10 h。反应液依次用 0.1 mol/L 稀盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥过夜。抽滤，减压蒸干，得化合物 **F**₁~**F**₁₀ 粗品。将化合物 **F**₁~**F**₁₀ 粗品溶于适量的干燥甲醇-二氯甲烷（3:1）中，加入 1 mol/L 甲醇钠甲醇溶液 0.8 mL，室温反应 6 h。阳离子交换树脂调节 pH 值至中性，抽滤蒸干。经硅胶柱色谱纯化，二氯甲烷-甲醇（15:1）洗脱得到目标化合物 **F**₁~**F**₁₀。

化合物 **F**₁：白色粉末，总收率为 52.7%。分子式为 C₃₉H₆₅NO₇Na。ESI-MS *m/z*: 682.56 [M+Na]⁺。¹H-NMR（600 MHz，C₅D₅N） δ : 0.85（3H，t，*J*=0.88（3H，s，CH₃）0.96~0.99（9H，m，CH₃×3），1.04（3H，s，CH₃），1.21（3H，s，CH₃），1.35（3H，s，CH₃），4.90（1H，d，*J*=7.2 Hz），5.42（1H，m）。

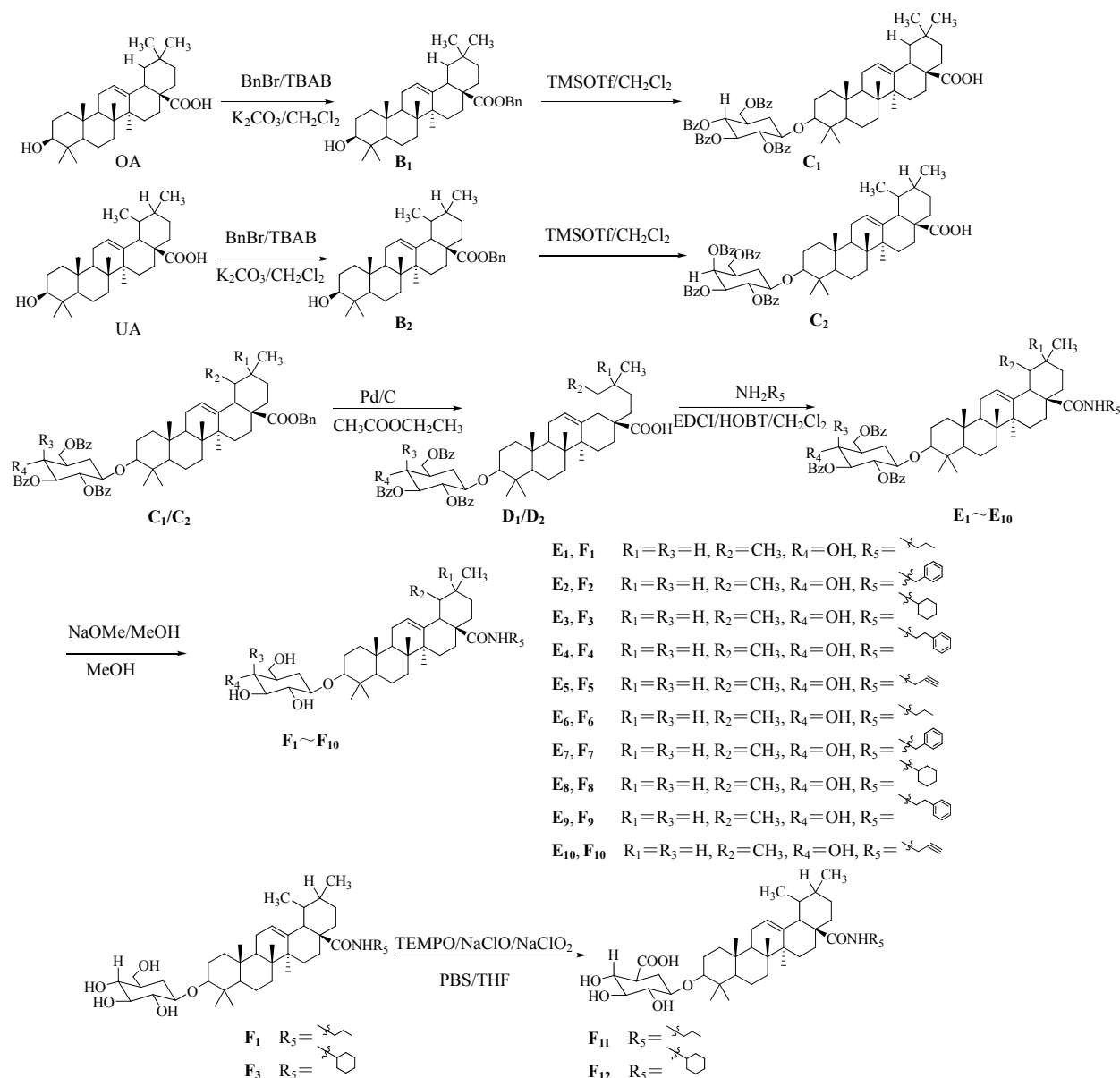


图2 目标化合物的合成路线

Fig. 2 Synthetic routes of target compounds

¹³C-NMR (150 MHz, C₅D₅N) δ : 38.8 (C-1), 24.8 (C-2), 88.9 (C-3), 39.4 (C-4), 55.7 (C-5), 18.4 (C-6), 33.3 (C-7), 39.9 (C-8), 47.8 (C-9), 36.8 (C-10), 23.6 (C-11), 125.6 (C-12), 139.7 (C-13), 42.5 (C-14), 28.2 (C-15), 26.5 (C-16), 47.7 (C-17), 53.4 (C-18), 39.8 (C-19), 39.2 (C-20), 31.1 (C-21), 38.1 (C-22), 28.2 (C-23), 17.0 (C-24), 15.6 (C-25), 17.4 (C-26), 23.7 (C-27), 177.3 (C-28), 17.5 (C-29), 21.3 (C-30), 106.9 (C-1'), 78.2 (C-2'), 78.7 (C-3'), 71.8 (C-4'), 75.7 (C-5'), 63.0 (C-6'), 41.6 (C-1''), 23.1 (C-2''), 11.7 (C-3'').

化合物 F₂: 白色粉末, 总收率为 48.7%。分子

式为 C₄₃H₆₅NO₇Na。ESI-MS m/z : 730.12 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 0.93~1.01 (9H, m, CH₃×3), 1.05 (3H, d, J =6.6 Hz, CH₃), 1.12 (3H, s, CH₃), 1.32 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 5.05 (1H, d, J =7.8 Hz), 5.47 (s, 1H), 7.36 (1H, t, J =7.2 Hz), 7.45 (2H, t, J =7.8 Hz), 7.56 (2H, d, J =7.2 Hz)。¹³C-NMR (150 MHz, C₅D₅N) δ : 38.8 (C-1), 24.8 (C-2), 88.8 (C-3), 39.5 (C-4), 55.8 (C-5), 18.4 (C-6), 33.3 (C-7), 39.9 (C-8), 47.8 (C-9), 36.8 (C-10), 23.5 (C-11), 125.8 (C-12), 140.5 (C-13), 43.5 (C-14), 28.3 (C-15), 26.6 (C-16), 47.8 (C-17), 53.5 (C-18),

39.8 (C-19), 39.2 (C-20), 31.1 (C-21), 38.1 (C-22), 28.2 (C-23), 17.1 (C-24), 15.6 (C-25), 17.4 (C-26), 23.8 (C-27), 177.3 (C-28), 17.4 (C-29), 21.3 (C-30), 106.9 (C-1'), 78.3 (C-2'), 78.7 (C-3'), 71.8 (C-4'), 75.8 (C-5'), 63.0 (C-6'), 42.5 (C-1''), 139.5 (C-2''), 128.7 (C-3''), 128.1 (C-4''), 127.1 (C-5'').

化合物 **F₃**: 白色粉末, 总收率为 31.5%。分子式为 $C_{42}H_{69}NO_7Na$ 。ESI-MS m/z : 722.53 $[M+Na]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, C_5D_5N) δ : 0.93~0.99 (6H, m, $CH_3 \times 2$), 1.03 (3H, s, CH_3), 1.04 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 1.11 (3H, s, CH_3), 1.28 (3H, s, CH_3), 1.45 (3H, s, CH_3), 4.94 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.5 (s, 1H)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, C_5D_5N) δ : 38.9 (C-1), 24.7 (C-2), 88.9 (C-3), 39.5 (C-4), 55.3 (C-5), 18.4 (C-6), 33.3 (C-7), 40.0 (C-8), 47.8 (C-9), 37.0 (C-10), 23.7 (C-11), 125.6 (C-12), 138.7 (C-13), 42.2 (C-14), 28.3 (C-15), 26.4 (C-16), 48.3 (C-17), 51.4 (C-18), 39.8 (C-19), 39.2 (C-20), 31.2 (C-21), 38.2 (C-22), 28.3 (C-23), 17.0 (C-24), 15.6 (C-25), 17.1 (C-26), 23.8 (C-27), 176.2 (C-28), 17.5 (C-29), 21.4 (C-30), 106.9 (C-1'), 78.3 (C-2'), 78.8 (C-3'), 71.9 (C-4'), 75.8 (C-5'), 63.1 (C-6'), 47.7 (C-1''), 25.4 (C-2''), 33.5, 33.4 (C-3''), 25.9 (C-4'').

化合物 **F₄**: 白色粉末, 总收率为 37.4%。分子式为 $C_{44}H_{67}NO_7Na$ 。ESI-MS m/z : 744.60 $[M+Na]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, C_5D_5N) δ : 0.93 (3H, s, CH_3), 0.95 (3H, s, CH_3), 1.01 (3H, s, CH_3), 1.03 (3H, d, $J=6.6$ Hz, CH_3), 1.10 (3H, s, CH_3), 1.28 (3H, s, CH_3), 1.43 (3H, s, CH_3), 5.05 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.46 (1H, s), 7.19 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=7.8$ Hz)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, C_5D_5N) δ : 39.1 (C-1), 24.5 (C-2), 88.7 (C-3), 39.4 (C-4), 55.8 (C-5), 18.4 (C-6), 33.3 (C-7), 39.8 (C-8), 47.8 (C-9), 36.8 (C-10), 23.5 (C-11), 123.1 (C-12), 140.2 (C-13), 42.4 (C-14), 28.3 (C-15), 26.7 (C-16), 48.2 (C-17), 53.4 (C-18), 39.5 (C-19), 39.2 (C-20), 30.8 (C-21), 38.1 (C-22), 28.2 (C-23), 17.0 (C-24), 15.6 (C-25), 17.1 (C-26), 23.8 (C-27), 177.5 (C-28), 17.4 (C-29), 21.2 (C-30), 107.6 (C-1'), 75.5 (C-2'), 76.8 (C-3'), 70.3 (C-4'), 73.1 (C-5'), 62.5 (C-6'), 42.5 (C-1''),

36.2 (C-2''), 139.4 (C-3''), 129.2 (C-4''), 128.8 (C-5''), 126.6 (C-6'')。

化合物 **F₅**: 白色粉末, 总收率为 47.4%。分子式为 $C_{39}H_{61}NO_7Na$ 。ESI-MS m/z : 707.42 $[M+Na]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, C_5D_5N) δ : 0.91 (3H, s, CH_3), 1.2~1.1 (12H, m, $CH_3 \times 4$), 1.31 (3H, s, CH_3), 1.42 (3H, s, CH_3), 3.3 (1H, s), 4.3 (2H, m), 5.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5.53 (1H, s)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, C_5D_5N) δ : 38.8 (C-1), 24.7 (C-2), 88.8 (C-3), 39.4 (C-4), 55.7 (C-5), 18.3 (C-6), 33.2 (C-7), 39.9 (C-8), 47.7 (C-9), 36.7 (C-10), 23.5 (C-11), 125.9 (C-12), 139.2 (C-13), 42.4 (C-14), 28.3 (C-15), 28.2 (C-16), 47.8 (C-17), 53.2 (C-18), 39.7 (C-19), 39.1 (C-20), 31.0 (C-21), 37.7 (C-22), 26.5 (C-23), 17.1 (C-24), 15.5 (C-25), 17.4 (C-26), 23.7 (C-27), 177.1 (C-28), 17.3 (C-29), 21.3 (C-30), 106.8 (C-1'), 78.2 (C-2'), 78.6 (C-3'), 71.7 (C-4'), 75.7 (C-5'), 63.0 (C-6'), 29.1 (C-1''), 81.9 (C-2''), 71.9 (C-3'')。

化合物 **F₆**: 白色粉末, 总收率为 46.6%。分子式为 $C_{39}H_{65}NO_7Na$ 。ESI-MS m/z : 682.66 $[M+Na]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, C_5D_5N) δ : 0.81 (3H, s, CH_3), 0.88 (3H, s, CH_3), 0.92~0.94 (6H, m, $CH_3 \times 2$), 0.97 (3H, s, CH_3), 0.98 (3H, s, CH_3), 1.08 (3H, s, CH_3), 1.20 (3H, s, CH_3), 4.36 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 5.38 (1H, m)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, C_5D_5N) δ : 38.8 (C-1), 26.7 (C-2), 88.7 (C-3), 39.8 (C-4), 55.8 (C-5), 18.5 (C-6), 33.9 (C-7), 39.6 (C-8), 48.0 (C-9), 37.0 (C-10), 23.9 (C-11), 122.8 (C-12), 145.1 (C-13), 42.0 (C-14), 27.9 (C-15), 23.8 (C-16), 46.9 (C-17), 41.7 (C-18), 46.5 (C-19), 31.0 (C-20), 34.5 (C-21), 33.3 (C-22), 28.3 (C-23), 15.6 (C-24), 17.0 (C-25), 17.6 (C-26), 26.2 (C-27), 177.4 (C-28), 33.1 (C-29), 23.8 (C-30), 107.6 (C-1'), 73.2 (C-2'), 75.5 (C-3'), 70.3 (C-4'), 76.9 (C-5'), 62.5 (C-6'), 42.2 (C-1''), 23.4 (C-2''), 11.8 (C-3'')。

化合物 **F₇**: 白色粉末, 总收率为 43.6%。分子式为 $C_{43}H_{65}NO_7Na$ 。ESI-MS m/z : 730.12 $[M+Na]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, C_5D_5N) δ : 0.84 (3H, s, CH_3), 0.93~0.98 (6H, m, $CH_3 \times 2$), 1.03~1.08 (6H, m, $CH_3 \times 2$), 1.19 (3H, s, CH_3), 1.49 (3H, s, CH_3), 4.56 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 5.4 (1H, s), 7.24 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.29~7.34 (4H, m)。

^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 38.7 (C-1), 26.6 (C-2), 88.6 (C-3), 39.7 (C-4), 55.7 (C-5), 18.4 (C-6), 33.8 (C-7), 39.5 (C-8), 47.9 (C-9), 36.9 (C-10), 23.8 (C-11), 122.8 (C-12), 144.8 (C-13), 42.1 (C-14), 27.9 (C-15), 23.7 (C-16), 46.9 (C-17), 41.9 (C-18), 46.4 (C-19), 30.8 (C-20), 34.3 (C-21), 33.0 (C-22), 28.2 (C-23), 15.5 (C-24), 17.0 (C-25), 17.4 (C-26), 26.1 (C-27), 177.5 (C-28), 33.2 (C-29), 23.7 (C-30), 107.5 (C-1'), 73.2 (C-2'), 75.4 (C-3'), 70.2 (C-4'), 76.8 (C-5'), 62.4 (C-6'), 43.5 (C-1''), 140.7 (C-2''), 128.7 (C-3''), 128.0 (C-4''), 127.1 (C-5'').

化合物 **F₈**: 白色粉末, 总收率为 27.5%。分子式为 $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{NO}_7\text{Na}$ 。ESI-MS m/z : 722.66 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 0.82 (3H, s, CH_3), 0.88 (3H, s, CH_3), 0.93 (3H, s, CH_3), 0.96 (3H, s, CH_3), 0.98 (3H, s, CH_3), 1.07 (3H, s, CH_3), 1.20 (3H, s, CH_3), 4.36 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.4 (1H, s)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 38.7 (C-1), 26.6 (C-2), 88.7 (C-3), 39.8 (C-4), 55.8 (C-5), 18.4 (C-6), 33.8 (C-7), 39.5 (C-8), 47.9 (C-9), 36.9 (C-10), 23.8 (C-11), 122.6 (C-12), 144.9 (C-13), 42.2 (C-14), 27.8 (C-15), 23.7 (C-16), 46.8 (C-17), 41.9 (C-18), 46.2 (C-19), 30.8 (C-20), 34.3 (C-21), 32.9 (C-22), 28.2 (C-23), 15.6 (C-24), 17.0 (C-25), 17.8 (C-26), 26.0 (C-27), 176.3 (C-28), 33.2 (C-29), 23.7 (C-30), 107.5 (C-1'), 73.1 (C-2'), 75.4 (C-3'), 70.2 (C-4'), 76.8 (C-5'), 62.4 (C-6'), 48.5 (C-1''), 25.5, 25.4 (C-2'', C-6''), 33.5 (C-3''), 25.9 (C-4'')。

化合物 **F₉**: 白色粉末, 总收率为 28.0%。分子式为 $\text{C}_{44}\text{H}_{67}\text{NO}_7\text{Na}$ 。ESI-MS m/z : 722.66 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 0.79 (3H, s, CH_3), 0.81 (3H, s, CH_3), 0.94 (m, 6H, $\text{CH}_3\times 2$), 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.02 (s, 3H, CH_3), 1.18 (s, 3H, CH_3), 4.33 (d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.27 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.28 (m, 2H), 7.36 (t, $J=7.2\text{Hz}$)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 38.7 (C-1), 26.6 (C-2), 88.6 (C-3), 39.7 (C-4), 55.7 (C-5), 18.4 (C-6), 33.6 (C-7), 39.5 (C-8), 47.9 (C-9), 36.9 (C-10), 23.8 (C-11), 122.8 (C-12), 144.7 (C-13), 42.1 (C-14), 27.8 (C-15), 23.7 (C-16), 46.8 (C-17), 41.8 (C-18), 46.4 (C-19), 30.8 (C-20),

34.4 (C-21), 32.9 (C-22), 28.2 (C-23), 15.5 (C-24), 17.0 (C-25), 17.3 (C-26), 26.1 (C-27), 177.5 (C-28), 33.1 (C-29), 23.6 (C-30), 107.5 (C-1'), 73.1 (C-2'), 75.4 (C-3'), 70.2 (C-4'), 76.8 (C-5'), 62.4 (C-6'), 42.5 (C-1''), 36.2 (C-2''), 140.2 (C-3''), 129.2 (C-4'', C-8''), 128.8 (C-5'', C-7''), 126.6 (C-6'')。

化合物 **F₁₀**: 白色粉末, 总收率为 43.2%。分子式为 $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{NO}_7\text{Na}$ 。ESI-MS m/z : 707.69 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 0.83 (3H, s, CH_3), 0.87 (3H, s, CH_3), 0.94 (3H, s, CH_3), 0.97 (3H, s, CH_3), 0.99 (3H, s, CH_3), 1.08 (3H, s, CH_3), 1.20 (3H, s, CH_3), 3.19 (1H, m), 4.33 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.25 (1H, s)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 38.7 (C-1), 26.6 (C-2), 88.6 (C-3), 39.8 (C-4), 55.7 (C-5), 18.4 (C-6), 33.1 (C-7), 39.6 (C-8), 47.9 (C-9), 36.9 (C-10), 23.8 (C-11), 122.9 (C-12), 144.7 (C-13), 41.9 (C-14), 28.0 (C-15), 23.6 (C-16), 46.7 (C-17), 41.7 (C-18), 46.0 (C-19), 30.8 (C-20), 33.9 (C-21), 33.0 (C-22), 28.2 (C-23), 15.5 (C-24), 17.0 (C-25), 17.1 (C-26), 26.1 (C-27), 177.9 (C-28), 33.0 (C-29), 23.3 (C-30), 107.5 (C-1'), 73.1 (C-2'), 75.4 (C-3'), 70.3 (C-4'), 76.8 (C-5'), 62.4 (C-6'), 29.2 (C-1''), 71.8 (C-3''), 82.1 (C-2'')。

2.2.5 化合物 F₁₁、F₁₂ 的制备 将化合物 **F₁**、**F₃** (120 mg, 0.175 mmol), 溶于 3 mL 四氢呋喃中, 依次加入 0.67 mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 值为 6.7)、TEMPO (1.9 mg, 12.2 μmol), 加热到 35 $^{\circ}\text{C}$, 将 2 mol/L 亚氯酸钠溶液 175 μL 及 2 mol/L 次氯酸钠溶液 93 μL 分成 5 等份, 每隔 30 min 依次加入 1 份。35 $^{\circ}\text{C}$ 下, 反应 8 h。加入少量的亚硫酸钠溶液, 减压蒸干, 经硅胶柱色谱分离, 二氯甲烷-甲醇-水 (50:10:1) 洗脱分别得到目标化合物 **F₁₁**、**F₁₂**。

化合物 **F₁₁**: 白色粉末, 总收率为 3.8%。分子式为 $\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{NO}_8\text{Na}$ 。ESI-MS m/z : 696.49 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 0.83 (3H, t, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$, CH_3), 0.86~0.9 (6H, m, $\text{CH}_3\times 2$), 1.06~1.12 (6H, m, $\text{CH}_3\times 2$), 1.31 (3H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.66 (3H, s, CH_3), 4.90 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 5.42 (1H, m)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ : 38.5 (C-1), 24.8 (C-2), 88.9 (C-3), 39.4 (C-4), 55.5 (C-5), 18.4 (C-6), 33.4 (C-7), 39.4 (C-8), 47.9 (C-9), 36.8 (C-10), 23.6 (C-11),

125.2 (C-12), 140.1 (C-13), 42.5 (C-14), 28.3 (C-15), 26.5 (C-16), 47.7 (C-17), 52.8 (C-18), 39.6 (C-19), 39.1 (C-20), 31.1 (C-21), 38.1 (C-22), 28.1 (C-23), 17.1 (C-24), 15.6 (C-25), 17.3 (C-26), 23.7 (C-27), 177.3 (C-28), 17.6 (C-29), 21.3 (C-30), 106.8 (C-1'), 75.2 (C-3'), 73.0 (C-2'), 71.3 (C-4'), 76.5 (C-5'), 41.6 (C-1''), 23.1 (C-2''), 11.8 (C-3'')。

化合物 **F₁₂**: 白色粉末, 总收率为 1.4%。分子式为 $C_{42}H_{66}NO_8Na$ 。ESI-MS m/z : 726.53 $[M+Na]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, C_5D_5N) δ : 0.82 (3H, s, CH_3), 0.92 (3H, s, CH_3), 0.94 (3H, s, CH_3), 1.04~1.10 (6H, m, $CH_3 \times 2$), 1.29~1.39 (6H, m, $CH_3 \times 2$), 4.81 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 5.3 (1H, s)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, C_5D_5N) δ : 38.7 (C-1), 24.9 (C-2), 88.8 (C-3), 39.6 (C-4), 55.7 (C-5), 18.3 (C-6), 33.3 (C-7), 39.8 (C-8), 47.7 (C-9), 37.0 (C-10), 23.7 (C-11), 123.5 (C-12), 139.4 (C-13), 42.4 (C-14), 28.3 (C-15), 26.4 (C-16), 48.3 (C-17), 53.1 (C-18), 39.3 (C-19), 39.0 (C-20), 31.2 (C-21), 38.2 (C-22), 28.3 (C-23), 17.0 (C-24), 15.5 (C-25), 17.1 (C-26), 23.7 (C-27), 177.4 (C-28), 17.4 (C-29), 21.5 (C-30), 107.0 (C-1'), 72.4 (C-2'), 74.9 (C-3'), 71.6 (C-4'), 75.7 (C-5'), 51.2 (C-1''), 25.4 (C-2''), 33.5, 33.5 (C-3'', C-5''), 25.9 (C-4'')。

3 讨论

本文利用 Schmidit 经典方法制备了葡萄糖和半乳糖三氯乙酰亚胺酯糖给体, 并分别与齐墩果酸、熊果酸进行了糖苷化反应, 再对 C_{28} 进行酰胺化, 成功得到了 10 个酰胺类皂苷衍生物。

在进行酰胺化时, 尝试使用了不同的方法。如果通过中间体 **D₁/D₂** 与草酰氯成酰胺, 再与不同的胺反应生成酰胺, 与文中的方法相比, 此法收率不稳定, 副反应较多, 操作复杂。而使用 EDCI 和 HOBT 的酰胺化方法, 反应易控制, 有较为稳定的收率, 且操作简单。因此本文选择了后者。

化合物 **F₁₁**、**F₁₂** 的结构确认中, 其碳谱中找不到醛酸的糖基峰, 高分辨质谱显示有醛酸化合物的相对分子量。查阅文献发现, 确实有醛酸碳谱中羰基峰丢失的现象^[12-13], 因此将其结构定为糖醛酸皂苷。葡萄糖醛酸作为人体的代谢中间产物, 具有重

要的生理活性。三萜化合物的活性广泛, 通过合成三萜糖醛酸皂苷, 可能会得到一些意想不到的活性先导物, 能够为三萜类化合物的构效关系研究提供物质基础, 值得深入探究。

参考文献

- [1] 张家鑫, 田 瑜, 钟晓明, 等. 辽东槲木三萜皂苷类化学成分的研究 [J]. 中国药房, 2013, 24(15): 1380-1382.
- [2] 孙桂波, 徐惠波, 温富春, 等. 去葡萄糖竹节参皂苷 IVa 对心肌电生理特性的影响 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(11): 1407-1408.
- [3] Kim Y K, Yoon S K, Ryu S Y. Cytotoxic triterpenes from stem bark of *Physocarpus intermedius* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(5): 485-486.
- [4] Zhang P, Hao J, Liu J, *et al*. Synthesis of 3-deoxypentacyclic triterpene derivatives as inhibitors of glycogen phosphorylase [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(8): 1414-1418.
- [5] Kashiwada Y, Wang H K, Nagao T, *et al*. Anti-AIDS agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(9): 1090-1095.
- [6] Marquina S, Maldonado N, Garduño-Ramírez M L, *et al*. Bioactive oleanolic acid saponins and other constituents from the roots of *Viguiera decurrens* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56(1): 93-97.
- [7] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调血脂、抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [8] Matsuda H, Li Y, Murakami T, *et al*. Antidiabetic principles of natural medicines. III. structure-related inhibitory activity and action mode of oleanolic acid glycosides on hypoglycemic activity [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1998, 46(9): 1399-1403.
- [9] Schmidt R R, Michael J. Facile synthesis of α - and β -O-glycosyl imidates; Preparation of glycosides and disaccharides [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1980, 19(9): 731-732.
- [10] 郑利刚, 刘 洋, 刘永祥, 等. 单糖活性给体合成方法的改进 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(5): 352-354.
- [11] Zhao M Z, Li J, Mano E *et al*. Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids with sodium chlorite catalyzed by TEMPO and Bleach [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(7): 2564-2566.
- [12] Mei H, Kazunori O, Peigen X. Triterpenoid glucuronide saponins from root bark of *Aralia armata* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39(1): 179-185.
- [13] 李 娟, 毕志明, 肖雅洁, 等. 怀牛膝的三萜皂苷成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(3): 178-180.