

电子能量 700 eV,电子倍增 1.3 kV,扫描速率 10 000 amu/s,质量扫描范围 300-400 amu

2 结果与讨论

对南瓜籽油甲酯化后的总离子流色谱图,采用计算机检索与人工解释各峰相应的质谱图,并参考有关资料,共鉴定出 8种化合物,采用面积归一化法测定了它们的相对含量,结果见表 1

表 1 南瓜籽油的脂肪酸组成

Table 1 Composition of fatty acid in *C. moschata* seed oil

峰号	脂肪酸习惯名称	含量 %	峰号	脂肪酸习惯名称	含量 %
1	肉豆蔻酸	0.08	8	硬脂酸	22.14
5	棕榈酸	19.70	9	亚油酸	32.06
6	15-甲基十六酸	0.06	10	亚麻酸	0.16
7	油酸	24.40	11	花生酸	0.50

由表 1可见南瓜籽的脂肪酸按出峰时间先后依次为十四酸(0.08%)、棕榈酸(19.07%)、15-甲基-十六酸(0.06%)、油酸(24.40%)、硬脂酸(22.14%)、亚油酸(32.06%)、亚麻酸(0.16%)、花生酸(0.50%)共 8种。其中不饱和脂肪酸占 56.62%,主要不饱和脂肪酸为油酸、亚油酸。亚油酸、亚麻酸都具有降低血液中的甘油三酯,调节胆固醇,治疗和预防动脉硬化等疾病的功效。南瓜籽油除含有丰富的不饱和脂肪酸外,还含有植物甾醇、矿物质、氨基酸、维生素等多种生物活性物质,是一种很有开发价值的新型保健油。

References

- [1] Tian D H. *Practice Dictionary of Chinese Materia Medica* (实用中药辞典) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.
- [2] Rybaltovskii O V. On the discovery of cucurbitin—a component of pumpkin seed with anthelmintic action [J]. *Med Parazitol (Mosk)* 1966, 35(4): 487-488.
- [3] Eagles J M. Treatment of depression with pumpkin seeds [J]. *Br J Psychiatry*, 1990, 157: 937-938.
- [4] Suphakarn V S, Yarnnon C, Ngunboonsri P. The effect of pumpkin seeds on oxalocrystalluria and urinary compositions of children in hyperendemic area [J]. *Am J Clin Nutr*, 1987, 45: 115-121.
- [5] Suphiphat V, Morjaroen N, Pukboonme I, et al. The effect of pumpkin seeds snack on inhibitors and promoters of urolithiasis in Thai adolescents [J]. *J Med Assoc Thai*, 1993, 76: 487-493.
- [6] Zhang X, Ouyang J Z, Zhang Y S, et al. Effect of the extracts of pumpkin seeds on the urodynamics of rabbits: an experimental study [J]. *Acta Univ Med Tongji* (同济医科大学学报), 1994, 14: 235-238.
- [7] Schiebel-Schlösser G, Friederich M. Phytotherapy of BPH with pumpkin seeds—a multicenter clinical trial [J]. *Zeits Phytother*, 1998, 19: 71-76.
- [8] Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlösser G. Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients [J]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 2000, 7: 200-240.
- [9] Carbin B E, Eliasson R. Treatment by curbicin in benign prostatic hyperplasia (BPH) [J]. *Swed J Biol Med*, 1989, 2: 7-9.
- [10] Carbin B E, Larsson B, Lindahl O. Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols [J]. *Br J Urol*, 1990, 66: 639-641.

齐墩果酸酯的合成研究(I)

陈莉,孔祥文*,张奕华*

(1. 中国药科大学 新药研究中心,江苏 南京 210009)

齐墩果酸(Oleanolic acid, OLA)是一种齐墩果烷型五环三萜类化合物,具有保肝、抗炎、降血脂和降血糖等生理活性,是治疗慢性肝炎和黄疸型肝炎的常用药物,临床上应用的有齐墩果酸片等,但其治疗不够理想^[1]。为此,我们以齐墩果酸为先导化合物合成了一系列衍生物,目的是经药理研究筛选出活性更好的化合物。3位为游离羟基的齐墩果酸酯类是合成中所需的重要中间体,因齐墩果酸的 28位羧基酸性较弱,位阻较大,一般的酯化反应较难进行。我们进行了大量的探索,发现用丙酮作溶剂,三乙胺

为除酸剂,溴代烷与 OLA反应可成功地制备 3-羟基齐墩果酸酯类(图 1)。

1 实验部分

1.1 主要仪器: Nicolet Impact 410型红外光谱仪(KBr压片); Bruker AM-300型核磁共振仪(CDCl₃为溶剂, TMS为内标), HP1100型质谱仪。

1.2 齐墩果酸苄酯(I)的制备: 将 OLA(1 g, 2.19 mmol)、丙酮(20 mL)、三乙胺(2 mL)、苄溴(1.04 mL, 8.70 mmol)依次加入 50 mL反应瓶,搅拌回流反应, TLC监测, 6 h后反应结束,滤除白色沉淀,滤

* 收稿日期: 2003-05-11

作者简介: 陈莉(1967-),女,江苏徐州人,讲师,中国药科大学新药中心在职博士,主要从事抗肝炎药物研究。 Tel (025)3271447

E-mail chenlidu@sohu.com

* 中国药科大学 2003届毕业生

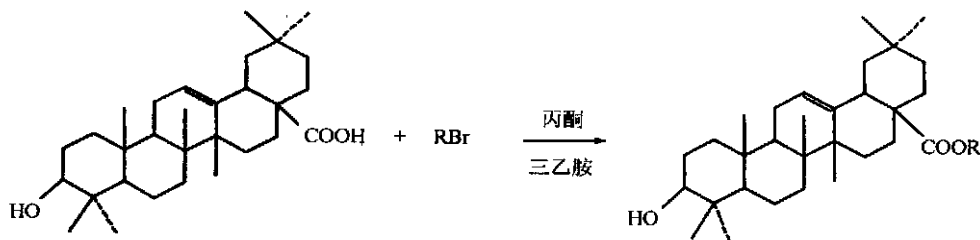


图 1 合成路线

Fig. 1 Route of synthesis

液浓缩,浓缩物硅胶柱色谱(石油醚 醋酸乙酯 = 4:1),得白色固体 865 mg,收率 72%。 IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3 400(OH), 1 735(C=O), 1 665(Ar)。 ¹H-NMR(CDCl₃), δ 3.15(1H, m, 3 α -H), 5.29(1H, t, J= 3.3 Hz, H-12), 5.34(2H, s, O-CH₂-Ar), 7.19(5H, Ar-H) ESI-MS(*m/z*): 569(M+ Na)

1.3 齐墩果酸乙酯(II)的制备:按(I)的方法制备,收率 70%。 IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3 405(OH), 1 738(C=O)。 ¹H-NMR(CDCl₃), δ 3.17(1H, m, 3 α -H), 4.12(2H, q, O-CH₂), 5.27(1H, t, J= 3.3 Hz, H-12) ESI-MS(*m/z*): 569(M+ Na)

1.4 齐墩果酸 2-溴乙酯(III)的制备:按(I)的方法制备,收率 72%。 IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3 447(OH), 1 730(C=O)。 ¹H-NMR(CDCl₃), δ 3.16(1H, m, 3 α -H), 3.58(2H, t, J= 6 Hz, Br-CH₂), 4.58(2H, t, J= 6 Hz, O-CH₂), 5.29(1H, t, J= 3.3 Hz, H-12) ESI-MS(*m/z*): 585(M+ Na)

1.5 齐墩果酸 3-溴丙酯(IV)的制备:按(I)的方法制备,收率 74%。 IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3 500(OH), 1 716(C=O)。 ¹H-NMR(CDCl₃), δ 3.15(1H, m, 3 α -H), 3.30(2H, t, J= 6 Hz, Br-CH₂), 4.08(2H, t, J= 6 Hz, O-CH₂), 5.28(1H, t, J= 3.3 Hz, H-12) ESI-MS(*m/z*): 599(M+ Na)

1.6 齐墩果酸 4-溴丁酯(V)的制备:按(I)的方法制备,收率 75%。 IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3 505(OH), 1 714(C=O)。 ¹H-NMR(CDCl₃), δ 3.15(1H, m, 3 α -H), 3.30(2H, t, J= 6 Hz, Br-CH₂), 4.07(2H, t, J= 6 Hz, O-CH₂), 5.27(1H, t, J= 3.3 Hz, H-12) ESI-MS(*m/z*): 613(M+ Na)

2 讨论

2.1 文献报道^[2]用齐墩果酸与碘甲烷反应可制备酯类产物,但因为碘甲烷的活性较强,除 28位羟基生成酯外,3位羟基也能醚化,得到的产物为 3-O-羧基生成酯,我们用不同的溴代烷与齐墩果酸反应,结

果成功制备了 3-游离羟基齐墩果酸酯类

2.2 文献报道采用相转移催化剂、苯为溶剂^[3],或用六甲基磷酸胺(HMPA)为溶剂,加 25% NaOH^[4]为除酸剂,OLA与 RBr反应可制备目标化合物。考虑到上述溶剂毒性大,不适宜工业化生产,我们进行了工艺改进 结果见表 1

表 1 目标化合物的合成方法及收率比较

Table 1 Comparison of getting rates of object compound by different synthetic methode

目标化合物	收率 %		
	CH ₂ Cl ₂ /三乙胺	DMF/25% NaOH	丙酮 三乙胺
I	20	30	72
II	23	34	70
III	18	29	72
IV	19	30	74
V	20	33	75

2.2.1 首先采用 CH₂Cl₂为溶剂,三乙胺作除酸剂,反应结果不理想,产率很低

2.2.2 改用 DMF为溶剂,25% NaOH为除酸剂,结果虽有所改善,但仍不理想,后处理烦琐

2.2.3 将 OLA与 RBr在无水丙酮/三乙胺条件下加热回流,反应容易进行,后处理简单,且产物较易分离,收率较高。

本文共合成了 5个齐墩果酸酯类化合物,3位均为游离羟基。其中,化合物III~V带有活性基团 Br,可转化为多种衍生物。

References

- [1] Wang B, Jiang Z. Study of Oleanolic acid [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1992, 27(7): 393-397.
- [2] Mehrotra R, Singh C, Popli S P. Cetyl methylammonium bromide catalyzed sodium periodate oxidation of olean-12en-28-ols and urs-12en-28-ols construction of Δ^{11-13} , 28-epoxy system of saikogenins partial synthesis of 16-deoxysaikogenin-F [J]. *Indian J Chem Sect B*, 1990, 29B(5): 425-429.
- [3] Puntambekar H M, Naik D G, Kapadi A H. Pot-pot conversion of carboxylic acids into esters using phase transfer catalysis [J]. *Indian J Chem*, 1993, 32B(7): 793-794.
- [4] Nishino H, Nishino A, Takayasu J *et al*. Inhibition of the tumor-promoting action of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate by some oleanane-type triterpenoid compounds [J]. *Cancer Res*, 1988, 48(9): 5210-5215.