

薯蓣皂苷元衍生物的合成及抗血栓形成活性研究 (II)

付晓丽, 韩英梅, 张士俊

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: **目的** 对薯蓣皂苷元进行结构改造, 从其衍生物中寻找具有抗血栓形成活性的化合物。**方法** 以薯蓣皂苷元为先导化合物, 通过酯化反应合成得到目标化合物, 选择大鼠动静脉旁路血栓形成模型, 评价其体内抗血栓形成活性。**结果** 合成了9个目标化合物, 通过波谱学方法 (NMR、MS) 确证了结构。所合成化合物中连有水杨酰基的化合物 (Di-8, 9) 在抗血栓形成活性筛选试验中显示了较好的活性。**结论** 适当活性基团的引入可以增强薯蓣皂苷元抗血栓形成活性。

关键词: 薯蓣皂苷元; 衍生物; 抗血栓形成活性; 酯化反应; 目标化合物

中图分类号: R284.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)09-1683-06

Synthesis of diosgenin derivatives and their antithrombotic activity (II)

FU Xiao-li, HAN Ying-mei, ZHANG Shi-jun

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design & Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To search antithrombotic substances from diosgenin derivatives by structure modification. **Methods** The target compounds were synthesized by esterification reaction with diosgenin as the leading compound. Antithrombotic activity of these compounds was examined using the thrombogenesis model of arterio-venous bypass in rats. **Results** Nine compounds were prepared and their structures were confirmed by spectral methods (NMR and MS). Two compounds (Di-8 and Di-9) containing salicyl group in structure showed promising antithrombotic activity in screening experiment. **Conclusion** The group of the proper active moiety in structure could improve the antithrombotic activity of diosgenin.

Key words: diosgenin; derivatives; antithrombotic activity; esterification reaction; target compounds

薯蓣皂苷类成分广泛分布于薯蓣科、百合科和豆科植物中, 研究证实该类成分具有抗血小板聚集、抗血栓形成的活性^[1-5]。一些含有这类成分的中成药在心血管病临床得以应用, 取得良好疗效, 而且深入研究发现薯蓣皂苷元为其体内发挥作用的活性主体。乙酰水杨酸具有抗血栓形成作用, 已作为心脑血管疾病的I级预防药物大量使用。其作用机制为通过抑制环氧化酶, 阻止前列腺素的合成而抑制血小板的聚集, 天然苯丙烯酸类化合物通过抑制TXA₂而发挥抗血小板聚集活性, 而这两类化合物普遍具有胃肠道黏膜损伤等不良反应。据报道, 薯蓣皂苷元具有胃黏膜保护作用, 在一定剂量下可以预防吲哚美辛的胃黏膜损伤。本研究基于活性加和以及减轻胃肠道不良反应两个角度考虑, 以薯蓣皂苷元为活性主体骨架, 引入水杨酰、苯丙烯酰基等基团, 通过评价衍生物的体内抗血栓形成活性, 考

察了适当活性基团的引入对薯蓣皂苷元抗血栓形成作用的影响, 为更深入的结构改造研究奠定理论基础。

1 仪器、试剂与材料

Heidolph Laborota 4000 旋转蒸发仪 (德国 Heidolph); 85—2 型恒温磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); AV—400 型核磁共振仪 (Bruker); Thermo finnigan LCQ Advantage MAX 型液相色谱/质谱联用仪; HZS—D 水浴振荡器 (哈尔滨东联电子技术开发有限公司); 薄层色谱硅胶 G 及柱色谱硅胶 H (青岛海洋化工厂); 丙酮、二氯甲烷等试剂为分析纯, 水为蒸馏水; 肝素钠为天津市化学试剂批发部经销; 薯蓣皂苷元, 质量分数为95%, 购自西安小草有限公司。

Wistar 大鼠, 雄性, 体质量 260~320 g, 购自中国医学科学院放射医学研究所。

收稿日期: 2010-12-09

基金项目: 国家重大新药创制大平台子课题 (2009ZX09301-008-P-05); 天津市自然科学基金资助项目 (07TCZJC05300)

作者简介: 付晓丽 (1978—), 女, 天津人, 助理研究员, 硕士, 从事天然产物研究与开发。Tel: (022)23003144 E-mail: fuxl@tjipr.com

2 衍生物的合成

以薯蓣皂苷元为基本骨架, 通过酰化等化学合成反应引入水杨酰和苯甲酰等基团, 形成一系列化合物, 目标化合物结构经 NMR、MS 等方法确认。

2.1 3 β -水杨酰薯蓣皂苷元 (Di-1) 的合成^[6]

称取薯蓣皂苷元 8.28 g, 水杨酸 5.52 g, 加 200 mL 无水二氯甲烷, 溶解。在冰浴冷却下加入 *N,N'*-二环己基碳二亚胺 (DCC) 9.28 g 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 20 mg, TLC 监测反应进程, 反应约 6 h。反应液经常压硅胶柱色谱分离, 得 3 β -水杨酰薯蓣皂苷元 2.5 g, 收率 18.4%。

2.2 3 β -肉桂酰薯蓣皂苷元 (Di-2) 的合成

称取薯蓣皂苷元 8.28 g, 肉桂酸 5.92 g, 加 350 mL 无水二氯甲烷, 溶解。在冰浴冷却下加入 DCC 9.28 g 和 DMAP 40 mg, 室温下反应, TLC 监测反应进程, 反应约 12 h, 反应液滤过, 滤液蒸干, 得白色粉末 7.32 g, 收率为 67.3%。

2.3 3 β -乙酰水杨酰薯蓣皂苷元 (Di-3) 的合成

称取“2.1”项制备的 3 β -水杨酰薯蓣皂苷元 107 mg, 加 20 mL 吡啶, 冰浴冷却下, 边搅拌边滴加 3 mL 乙酸酐, 室温下反应过夜。TLC 监测反应进程, 反应液倾入冰水中, 析出白色粉末, 抽滤, 水洗除吡啶。得 3 β -乙酰水杨酰薯蓣皂苷元 70 mg, 收率为 60%。

2.4 3 β -肉桂酸哌嗪乙酰薯蓣皂苷元 (Di-4) 的合成

2.4.1 肉桂酰氯的合成 称取肉桂酸 3.7 g, 置干燥三颈瓶中, 缓慢加入 5 mL 二氯亚砷, 1 滴吡啶, 在油浴中缓慢加热至 65 °C, 冷凝管上方接排气管, NaOH 水溶液吸收产生的气体, 约 45 min 时, 停止反应。蒸出过量 SOCl₂, 得肉桂酰氯 900 mg, 收率 22.7%。

2.4.2 3 β -肉桂酸哌嗪乙酰薯蓣皂苷元的合成 称取哌嗪乙酰薯蓣皂苷元 270 mg, 加 6 mL 无水二氯甲烷, 称取肉桂酰氯 120 mg, 在冰水浴冷却下滴加肉桂酰氯的二氯甲烷溶液, 加入 5 mg DMAP, TLC 监测反应进程, 室温下反应过夜。反应液加水, 二氯甲烷萃取 2 次 (30 mL $\times$ 2), 有机层蒸干, 得 3 β -肉桂酸哌嗪乙酰薯蓣皂苷元 220 mg, 收率 65.4%。

2.5 3 β -乙酰阿魏酰薯蓣皂苷元 (Di-5) 的合成

2.5.1 乙酰阿魏酸的合成 称取阿魏酸 9.7 g, 加 200 mL 吡啶溶解, 滴加乙酸酐 9 mL, TLC 监测反应进程, 反应 12 h。将反应液倾入水中, 用二氯甲烷萃取 3 次, 有机层依次用稀盐酸, 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 滤过, 蒸干, 得白色粉末 10.2 g, 收率为 84.4%。

2.5.2 乙酰阿魏酰氯的合成 称取乙酰阿魏酸 1.2 g, 缓慢加入 5 mL 二氯亚砷, 1 滴吡啶, 油浴中缓慢加热至 65 °C, 冷凝管上方接排气管, NaOH 水溶液吸收产生的气体, 反应约 60 min 时, 停止反应。反应液减压蒸干, 得淡黄色粉末。

2.5.3 3 β -乙酰阿魏酰薯蓣皂苷元的合成 称取乙酰阿魏酰氯 500 mg, 溶于无水二氯甲烷, 称取薯蓣皂苷元 500 mg, 溶于吡啶中, 在冰浴冷却下, 加入到乙酰阿魏酰氯溶液中, TLC 监测反应进程, 反应 24 h。反应液中加入少量水, 蒸出二氯甲烷, 加入冰水, 析出白色粉末, 抽滤。常压硅胶柱色谱分离, 得 3 β -乙酰阿魏酰薯蓣皂苷元 200 mg, 收率为 21%。

2.6 3 β -乙酰水杨酸哌嗪乙酰薯蓣皂苷元 (Di-6) 的合成

称取哌嗪乙酰薯蓣皂苷元 2.16 g, 溶于无水二氯甲烷中; 将乙酰水杨酰氯溶解在二氯甲烷中, 在冰浴冷却下, 缓慢滴入其中, TLC 监测反应进程, 反应 3 h, 将反应液倒入水中, 有机层蒸干, 丙酮充分洗涤, 滤过, 得 3 β -乙酰水杨酸哌嗪乙酰薯蓣皂苷元 1.5 g, 收率为 23.4%。

2.7 3 β -烟酰薯蓣皂苷元 (Di-7) 的合成^[7]

称取烟酸 2.6 g, 加入吡啶 20 mL, 在 45 °C 以下滴加 2 mL POCl₃, 滴加完毕后, 在 45 °C 下反应 1 h, 得烟酰氯。称取薯蓣皂苷元 1 g, 加入烟酰氯的反应瓶中, 升温至 70 °C, 恒温反应 3 h, 向反应瓶中加入适量水, 放冷, 抽滤, 少量丙酮洗涤, 干燥, 得 3 β -烟酰薯蓣皂苷元 1 g, 收率 80%。

2.8 3 β -双水杨酰薯蓣皂苷元 (Di-8) 的合成

称取薯蓣皂苷元 4.14 g, 双水杨酸酯 5.12 g, 溶于无水二氯甲烷, 冰浴下加入 DCC 4.64 g, DMAP 20 mg, 室温下搅拌, TLC 监测反应进程, 反应约 4 h。常压硅胶柱色谱分离, 得白色粉末 1.76 g, 收率 26.8%。

2.9 3 β -乙酰水杨酸阿魏酸酯酰薯蓣皂苷元 (Di-9) 的合成^[8]

2.9.1 乙酰水杨酰香草醛酯的制备 称取乙酰水杨酸 5.4 g, 溶于 30 mL 吡啶, 0 °C 下滴加苯磺酰氯 4 mL, 30 min 后加香兰素 5 g, 冰浴冷却下反应 4 h, 将反应液倾入冰水混合物中。冷藏, 滤过, 得淡黄色固体, 乙醇重结晶, 得乙酰水杨酰香草醛酯 3.5 g, 收率 37.2%。

2.9.2 乙酰水杨酸阿魏酸酯的合成 称取乙酰水杨酰香草醛酯 2.0 g, 加 40 mL 无水乙醇, 1.4 g 丙二酸, 数滴苯胺, 70 °C 加热, 反应 8 h, 常压硅胶柱色谱分离, 得到乙酰水杨酸阿魏酸酯 1.4 g, 收率 61.7%。

2.9.3 3 β -乙酰水杨酸阿魏酸酯酰薯蓣皂苷元的合成 称取乙酰水杨酸阿魏酸酯 1 g, 加无水二氯甲烷约 5 mL, 滴加二氯亚砷 0.2 mL, 吡啶 2 滴, 在 65 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 1.5 h。称取薯蓣皂苷元 2.32 g, 溶于无水二氯甲烷, 在冰浴冷却下, 缓慢将其滴加到酰氯溶液中, 室温下反应, TLC 监测反应进程, 停止反应后, 反应液倒入适量水中, 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机层, MgSO_4 脱水, 滤液蒸干, 常压硅胶柱色谱分离, 得白色粉末 300 mg, 收率 16.0%。

衍生物 Di-1~Di-9 分子式及结构见图 1, $^1\text{H-NMR}$ 及 ESI-MS 数据见表 1, $^{13}\text{C-NMR}$ 数据见表 2。

3 抗血栓形成活性筛选^[9]

将大鼠按体质量随即分为模型组、阳性药阿司匹林组、受试药组。各组 ig 给药 100 mg/kg, 连续给药 3 次, 末次给药后 1 h 麻醉动物 (戊巴比妥钠, 54 mg/kg, ip), 仰卧位固定, 分离右颈总动脉和左颈外静脉。在聚四氟乙烯管的中段放入一根 6 cm 的丝线, 以肝素生理盐水溶液 (50 U/mL) 充满聚四氟乙烯管。将聚四氟乙烯管的一端插入左颈外静脉后, 准确地注入 50 U/kg 的肝素抗凝, 然后再将聚四氟乙烯管的另一端插入右颈总动脉。打开动脉夹, 血液从右颈总动脉流至聚四氟乙烯管内, 返回左颈外静脉。开放血流 15 min 后中断血流, 迅速取出丝线, 称质量, 总质量减去丝线质量即得血栓湿质量。结果见表 3。

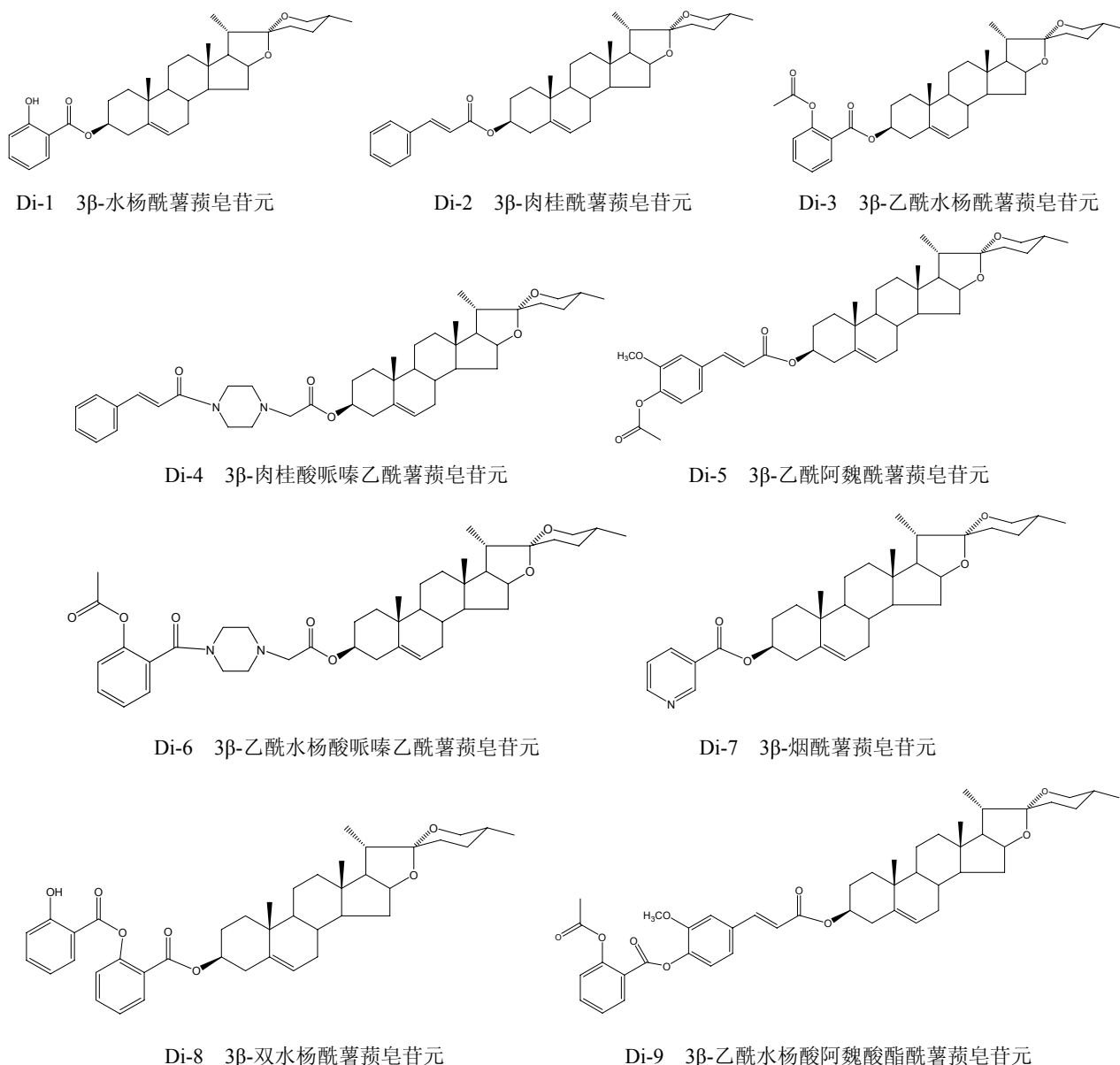


图 1 薯蓣皂苷元衍生物分子式及结构

Fig. 1 Molecular formula and structures of diosgenin derivatives

表 1 薯蓣皂苷元衍生物 ESI-MS 和 $^1\text{H-NMR}$ 数据
Table 1 ESI-MS and $^1\text{H-NMR}$ data of diosgenin derivatives

化合物	ESI-MS	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
Di-1	535 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.77 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 0.96 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.78 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-27), 4.87 (1H, m, H-3), 5.41 (1H, d, H-6), 4.40 (1H, q, H-16), 3.45 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.36 (1H, t, 26-H β), 7.82 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H-4'), 6.94 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H-7'), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, H-5'), 6.85 (1H, ddd, $J = 8, 1.2$ Hz, H-6'), 10.87 (1H, s, 3'-OH)
Di-2	541 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.79 (3H, s, H-18), 1.05 (3H, s, H-19), 0.95 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.78 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-27), 4.73 (1H, m, H-3), 5.38 (1H, d, H-6), 4.39 (1H, q, H-16), 3.44 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.36 (1H, t, 26-H β), 6.40 (1H, d, $J = 16$ Hz, H-2'), 7.65 (1H, d, $J = 16$ Hz, H-3'), 7.49 (2H, t, H-5', 9'), 7.35 (3H, t, H-6', 7', 8')
Di-3	599 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	0.77 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 0.96 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.78 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-27), 4.87 (1H, m, H-3), 5.41 (1H, d, H-6), 4.40 (1H, q, H-16), 3.45 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.36 (1H, t, 26-H β), 8.00 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H-4'), 7.52 (1H, ddd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, H-5'), 7.30 (1H, ddd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, H-6'), 7.06 (1H, d, $J = 8$ Hz), 2.33 (3H, s, H-2'')
Di-4	671 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.79 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 0.95 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.78 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-27), 4.66 (1H, m, H-3), 5.36 (1H, d, H-6), 4.38 (1H, q, H-16), 3.46 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.38 (1H, t, 26-H β), 3.39 (2H, s, H-2'), 3.83 (4H, br s, H-1'', 4''), 2.83 (4H, br s, H-2'' 3''), 6.83 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-2'''), 7.66 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-3'''), 7.48 (2H, m, H-5''', 9'''), 7.36 (3H, m, H-6''', 7''', 8''')
Di-5	633 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.79 (3H, s, H-18), 1.07 (3H, s, H-19), 0.95 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.78 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-27), 4.74 (1H, m, H-3), 5.41 (1H, d, H-6), 4.40 (1H, q, H-16), 3.46 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.38 (1H, t, 26-H β); 乙酰阿魏酰基: 6.36 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-2'), 7.62 (1H, d, $J = 16$ Hz, H-3'), 7.10 (1H, s, H-5'), 7.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-8'), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-9'), 3.86 (3H, s, OCH_3), 2.32 (3H, s, OAc -)
Di-6	703 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.75 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 0.96 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.75 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-27), 4.70 (1H, m, H-3), 5.35 (1H, d, H-6), 4.40 (1H, q, H-16), 3.45 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.34 (1H, t, 26-H β), 3.83 (2H, s, H-2'); 哌嗪环: 4.72 (1H, br s), 4.14 (1H, br s), 3.82 (2H, br s), 3.50 (2H, br s), 3.38 (2H, br s); 乙酰水杨酰基: 7.45 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.29 (3H, s, OAc -)
Di-7	520 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.80 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 0.94 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.79 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-27), 4.90 (1H, m, H-3), 5.42 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-6), 4.40 (1H, q, H-16), 3.47 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.37 (1H, t, 26-H β); 烟酸基团: 0.98 (1H, q), 8.34 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.22 (1H, s)
Di-8	655 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.78 (3H, s, H-18), 0.99 (3H, s, H-19), 0.96 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.75 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-27), 4.76 (1H, m, H-3), 5.29 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-6), 4.40 (1H, q, H-16), 3.47 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.37 (1H, t, 26-H β); 双水杨酸基团: 0.84 (1H, s, -OH), 8.13 (2H, q), 7.64 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 8$ Hz)
Di-9	743 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.80 (3H, s, H-18), 1.04 (3H, s, H-19), 0.98 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 0.79 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-27), 4.75 (1H, m, H-3), 5.41 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-6), 4.41 (1H, q, H-16), 3.47 (1H, dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 26-H α), 3.38 (1H, t, 26-H β); 乙酰水杨酸-阿魏酸基团: 8.24 (1H, dd, $J = 8, 1.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 16$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.15 (4H, q), 6.38 (1H, d, $J = 16$ Hz), 3.84 (3H, - OCH_3), 2.29 (3H, - OAc)

表2 薯蓣皂苷元衍生物 ^{13}C -NMR 数据
Table 2 ^{13}C -NMR data of diosgenin derivatives

化合物	^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3)
Di-1	36.9 (C-1), 28.8 (C-2), 74.3 (C-3), 38.1 (C-4), 139.3 (C-5), 122.8 (C-6), 32.0 (C-7), 31.4 (C-8), 50.0 (C-9), 36.7 (C-10), 20.8 (C-11), 39.8 (C-12), 40.2 (C-13), 56.4 (C-14), 31.8 (C-15), 80.8 (C-16), 62.1 (C-17), 16.3 (C-18), 19.3 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.2 (C-22), 31.6 (C-23), 27.8 (C-24), 30.3 (C-25), 66.8 (C-26), 17.2 (C-27), 169.6 (C-1'), 112.9 (C-2'), 161.7 (C-3'), 117.5 (C-4'), 135.5 (C-5'), 118.9 (C-6'), 129.9 (C-7')
Di-2	36.9 (C-1), 28.8 (C-2), 73.9 (C-3), 38.1 (C-4), 139.7 (C-5), 122.4 (C-6), 32.0 (C-7), 31.4 (C-8), 50.0 (C-9), 36.7 (C-10), 20.8 (C-11), 39.8 (C-12), 40.2 (C-13), 56.4 (C-14), 31.8 (C-15), 80.7 (C-16), 62.1 (C-17), 16.3 (C-18), 19.3 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.2 (C-22), 31.6 (C-23), 27.8 (C-24), 30.3 (C-25), 66.8 (C-26), 17.2 (C-27), 166.3 (C-1'), 118.7 (C-2'), 144.4 (C-3'), 134.5 (C-4'), 128.8 (C-5', 9'), 128.0 (C-6', 8'), 130.1 (C-7')
Di-3	37.0 (C-1), 28.8 (C-2), 74.6 (C-3), 38.1 (C-4), 139.5 (C-5), 122.7 (C-6), 32.0 (C-7), 31.4 (C-8), 49.9 (C-9), 36.8 (C-10), 20.8 (C-11), 39.7 (C-12), 40.2 (C-13), 56.4 (C-14), 31.8 (C-15), 80.7 (C-16), 62.1 (C-17), 16.3 (C-18), 19.4 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.2 (C-22), 31.4 (C-23), 27.8 (C-24), 30.3 (C-25), 66.8 (C-26), 17.1 (C-27), 169.5 (C-1'), 123.7 (C-2'), 150.5 (C-3'), 124.0 (C-4'), 133.6 (C-5', 9'), 125.9 (C-6', 8'), 131.7 (C-7'), 163.9 (C-1''), 21.1 (C-2'')
Di-4	36.8 (C-1), 28.7 (C-2), 75.6 (C-3), 37.9 (C-4), 139.1 (C-5), 122.7 (C-6), 32.0 (C-7), 31.5 (C-8), 49.8 (C-9), 36.6 (C-10), 20.7 (C-11), 39.6 (C-12), 40.2 (C-13), 56.4 (C-14), 31.8 (C-15), 80.7 (C-16), 62.1 (C-17), 16.2 (C-18), 19.2 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.2 (C-22), 31.5 (C-23), 27.6 (C-24), 30.3 (C-25), 66.7 (C-26), 17.1 (C-27), 165.4 (C-1'), 57.4 (C-2'); 呋喃环: 52.0, 44.4, 40.7 (C-1'', 2'', 3'', 4''); 桂皮酰基: 166.8 (C-1'''), 116.2 (C-2'''), 143.6 (C-3'''), 134.9 (C-4'''), 128.6 (C-5''', 9'''), 127.7 (C-6''', 8'''), 130.2 (C-7''')
Di-5	37.0 (C-1), 28.8 (C-2), 74.1 (C-3), 38.2 (C-4), 139.7 (C-5), 122.5 (C-6), 32.1 (C-7), 31.4 (C-8), 49.9 (C-9), 36.8 (C-10), 20.8 (C-11), 39.7 (C-12), 40.3 (C-13), 56.4 (C-14), 31.8 (C-15), 80.8 (C-16), 62.1 (C-17), 16.3 (C-18), 19.4 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.3 (C-22), 31.4 (C-23), 27.9 (C-24), 30.3 (C-25), 66.8 (C-26), 17.1 (C-27); 乙酰阿魏酰基: 166.2 (C-1'), 118.9 (C-2'), 143.7 (C-3'), 133.5 (C-4'), 121.2 (C-5'), 151.4 (C-6'), 141.3 (C-7'), 111.2 (C-8'), 111.2 (C-9'), 55.9 (C-1''), 168.7 (C-2''), 20.8 (C-3'')
Di-6	36.7 (C-1), 28.7 (C-2), 76.7 (C-3), 37.8 (C-4), 138.8 (C-5), 123.1 (C-6), 32.1 (C-7), 31.3 (C-8), 49.8 (C-9), 36.6 (C-10), 20.7 (C-11), 39.6 (C-12), 40.2 (C-13), 56.3 (C-14), 31.7 (C-15), 80.7 (C-16), 62.0 (C-17), 16.2 (C-18), 19.2 (C-19), 41.5 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.3 (C-23), 27.5 (C-24), 30.2 (C-25), 66.8 (C-26), 17.1 (C-27), 163.5 (C-1'), 55.2 (C-2'); 呋喃环: 51.0, 44.0, 38.4; 乙酰水杨酰基: 169.5, 123.0, 147.5, 126.1, 131.3, 127.4, 127.7, 21.0, 166.8
Di-7	36.9 (C-1), 28.8 (C-2), 75.2 (C-3), 38.0 (C-4), 139.4 (C-5), 122.7 (C-6), 32.0 (C-7), 31.3 (C-8), 49.9 (C-9), 36.7 (C-10), 20.8 (C-11), 39.8 (C-12), 40.2 (C-13), 56.4 (C-14), 31.8 (C-15), 80.7 (C-16), 62.0 (C-17), 16.2 (C-18), 19.3 (C-19), 41.6 (C-20), 14.4 (C-21), 109.2 (C-22), 31.8 (C-23), 27.7 (C-24), 30.2 (C-25), 66.8 (C-26), 17.0 (C-27); 烟酸基团: 123.4, 126, 137.1, 150.7, 153.0, 164.5
Di-9	37.0 (C-1), 28.8 (C-2), 75.2 (C-3), 38.0 (C-4), 139.7 (C-5), 122.4 (C-6), 32.0 (C-7), 31.8 (C-8), 49.9 (C-9), 36.7 (C-10), 20.8 (C-11), 39.8 (C-12), 40.2 (C-13), 56.4 (C-14), 31.9 (C-15), 80.8 (C-16), 62.0 (C-17), 16.3 (C-18), 19.3 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.2 (C-22), 31.4 (C-23), 27.8 (C-24), 30.3 (C-25), 66.8 (C-26), 17.1 (C-27); 乙酰水杨酸-阿魏酸基团: 55.9 (-OCH ₃), 20.9 (-OAc), 169.6, 166.2, 162.2, 151.5, 151.2, 143.7, 141.2, 134.6, 133.7, 132.4, 126.1, 124.0, 123.4, 122.3, 121.2, 118.9, 111.3

表 3 薯蓣皂苷元衍生物对大鼠动静脉旁路血栓形成的影响
($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组 别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	血栓质量/mg
模型	—	20.6±7.2
阿司匹林	100	10.5±7.1**
薯蓣皂苷元	100	16.1±5.2
Di-1	100	21.5±8.6
Di-2	100	23.4±3.5
Di-3	100	20.5±3.7
Di-4	100	22.8±7.6
Di-5	100	23.7±3.8
Di-6	100	24.1±6.4
Di-7	100	29.3±12.1
Di-8	100	8.9±4.1**
Di-9	100	7.6±3.2**

与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

4 讨论

本研究基于活性加和以及减少胃肠道不良反应两个角度考虑设计合成了系列化合物。在体动物抗血栓形成活性评价中, 连有双水杨酰基的化合物 Di-8 和同时引入阿魏酰和乙酰水杨酰基的化合物 Di-9 显示了较强的抑制活性, 而且其作用强于母体化合物薯蓣皂苷元, 与阳性药阿司匹林相近。单乙酰水杨酰、单水杨酰以及单阿魏酰基取代的化合物未显示活性。这些结果说明适当活性基团的引入可以增强薯蓣皂苷元抗血栓形成活性, 而且活性基团

的数目与活性强度密切相关。薯蓣皂苷元系甾体类骨架, 与内源性甾体激素类结构相近, 其在体内可能通过多种途径调节血小板的功能。水杨酰、阿魏酰等基团的引入增强其活性, 是否归因于这些活性片段之间的协同作用有待进一步研究。对于前述活性化合物对胃肠道黏膜的影响正在评价中。

参考文献

[1] 马海英, 周秋丽, 王本祥. 黄山药总皂苷和薯蓣皂苷元抗高脂血症及体外抗血小板聚集比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 26(2): 323-325.

[2] 李自民, 徐先俊, 殷昌好. 地奥心血康抗血栓形成实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(7): 390-391.

[3] 田友清, 丁 平, 寇俊萍, 等. 薯蓣皂苷元对小鼠下腔静脉结扎血栓形成及相关因子的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2007, 21(1): 32-34.

[4] 赵娜夏, 韩英梅, 张士俊. 穿龙薯蓣中抗血栓活性成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 652-655.

[5] 付晓丽, 韩英梅, 张士俊. 薯蓣皂苷元衍生物的合成及抗血栓形成活性研究 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 46-49.

[6] 廖联安, 郭奇珍. 4-二甲氨基吡啶的合成及催化的有机反应 [J]. 合成化学, 1995, 3(3): 215-216.

[7] 梁 峰, 程浩文. 烟酸肌醇酯的合成 [J]. 应用化工, 2001, 30(3): 19-20.

[8] Zhang L P, Ji Z Z. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity of cinnamic acids, their derivatives and analogues [J]. Acta Pharm Sin, 1992, 27(11): 817-823.

[9] 徐叔云, 卞如濂, 陈 修, 等. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.