

人参二醇和人参三醇氧化反应的研究*

曹青青¹, 邹澄², 胡建林², 梁宁珈², 董成梅², 蒲洪², 赵庆^{1△}, 陈海丰^{1△}

(1. 云南中医学院中药学院, 云南昆明 650500; 2. 昆明医科大学药学院, 云南昆明 650500)

摘要:目的 研究三七中人参二醇和人参三醇的氧化反应。方法 分别将人参二醇和人参三醇经 PCC 氧化、DDQ 氧化。结果 制备了 4 个衍生物(1~4)。结论 这 4 个化合物合成简单易得,产率较高,为化合物 3 和 4 的制备提供良好的实验方法。其中化合物 3 为新化合物。

关键词:三七; 人参二醇; 人参三醇

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2013)06-0004-03

三七(*Panax notoginseng* (Burk) F.H.Chen)又名金不换、田七等,为五加科植物^[1],是云南省的优势药材,药农愿种,企业乐意生产。且三七皂苷在血液系统、心脑血管系统、神经系统、物质代谢以及抗炎、抗肿瘤等方面均有较好活性^[2]。其中,三七皂苷对抗肿瘤细胞的活性具有苷元>单糖苷>二糖苷>多糖苷的特点^[3],表示苷元或苷元衍生物可能是发挥三七抗肿瘤的主要活性。因此,研究三七皂苷的结构改造具有重要意义。

对丰产、易得天然产物进行结构改造以期发现新的活性成分,是新药研究与开发的一条重要有效途径^[4]。现代化学研究发现,三七中的皂苷含量高^[5],且三七皂苷的苷元类型比较单一,主要为原人参二醇和原人参三醇,是理想的结构改造起始原料。从三七皂苷元结构改造产物中寻找活性成分,对阐述三七的作用机制和发现新的先导化合物有很重要的作用。昆明医科大学邹澄课题组对原人参三醇型总皂苷和人参三醇进行结构改造,获得 10 个衍生物^[6];对三七中原人参二醇型总皂苷直接用琼斯氧化,得到 4 个人参二醇衍生物^[7]。

本文着眼于对人参二醇和人参三醇中的羟基进行结构改造,以人参二醇和人参三醇为原料,采用 PCC 作为氧化剂氧化原料中的羟基,再以 DDQ 作为氧化剂进一步氧化其各自的氧化产物 1 和 2,分别得到化合物 3 和 4。其中化合物 3 为新化合物,见表 1。

1 实验研究

1.1 仪器

78-1 型磁力加热搅拌器(杭州仪器电机厂),ZFQ85A 旋转蒸发器(上海医械专机厂),TN 型托盘式扭力天平(上海第二天平仪器厂),HH-2 型数显恒温水浴锅(国华电器有限公司),瑞士 AM-400 型核磁共振波谱仪(全部化合物的波谱数据均由中国科学院昆明植物研究所仪器测定中心提供)。

1.2 样品与试剂

人参二醇和人参三醇均由昆明医科大学邹澄课题组提供,并经核磁共振氢谱与碳谱检测其纯度达到要求;PCC(氯铬酸吡啶盐)为自制;DDQ(二氯二氰基苯醌,AR);二氧六环(AR);CH₂Cl₂(AR);石油醚(AR);乙酸乙酯(AR);柱层析硅胶(青岛海洋化工厂);薄层层析硅胶 G 板(青岛海洋化工厂);5%硫酸乙醇溶液。

2 方法

2.1 PCC 制备

PCC 的制备:搅拌下,将 100g 三氧化铬迅速加入到 184mL 6mol/L 盐酸中,5min 后将均相体系冷却至 0℃,在至少 10min 内小心加入 79.1mg 吡啶。将反应体系重新冷却至 0℃,得橙黄色固体,过滤,真空干燥 1h,得 PCC 180g。

2.2 人参二醇和人参三醇的氧化反应

2.2.1 人参二醇的 PCC 氧化反应及其产物的 DDQ

* 基金项目: 国家自然科学基金(NO:81060262),国家自然科学基金(NO:81160388)

收稿日期: 2013-09-06 修回日期: 2013-11-22

作者简介: 曹青青(1987~),女,安徽合肥人,硕士研究生在读,主要从事药物化学研究。

△通信作者: 赵庆, E-mail: tempzhao@163.com; 陈海丰, E-mail: chenhaifeng0701@sina.com

表1 化合物1,2,3,4的¹³C NMR数据

C	1	2	3	4	C	1	2	3	4
1	39.7(t)	41.0(t)	39.9(t)	40.7(t)	16	25.1(t)	24.7(t)	24.0(t)	23.9(t)
2	31.1(t)	33.8(t)	32.2(t)	32.2(t)	17	54.6(d)	54.7(d)	55.1(d)	46.0(d)
3	218.0(s)	214.4(s)	217.1(s)	213.7(s)	18	15.9(q)	16.3(q)	16.7(q)	17.1(q)
4	38.0(s)	51.5(s)	40.2(s)	70.8(s)	19	16.9(q)	15.6(q)	15.8(q)	16.3(q)
5	55.3(d)	51.1(d)	56.3(d)	64.9(d)	20	76.5(s)	69.1(s)	74.6(s)	76.7(s)
6	19.7(t)	210.9(s)	19.7(t)	209.9(s)	21	19.4(q)	19.3(q)	25.7(q)	23.9(q)
7	34.2(d)	52.3(t)	33.8(t)	51.9(t)	22	35.7(t)	35.5(t)	36.9(t)	33.6(t)
8	32.0(s)	46.9(s)	47.3(s)	42.9(s)	23	16.2(t)	16.1(t)	16.3(t)	16.3(t)
9	49.2(d)	48.8(d)	53.7(d)	33.6(d)	24	36.4(t)	36.3(t)	39.1(t)	37.0(t)
10	30.5(s)	43.6(s)	37.2(s)	46.1(s)	25	51.0(s)	76.5(s)	70.7(s)	74.5(s)
11	20.9(t)	31.0(t)	33.5(t)	39.8(t)	26	33.0(q)	32.9(q)	27.3(q)	27.3(q)
12	69.8(d)	73.2(d)	211.9(s)	210.4(s)	27	27.0(q)	27.0(q)	33.6(q)	25.7(q)
13	49.2(d)	49.7(d)	45.9(d)	55.7(d)	28	26.7(q)	21.5(q)	15.2(q)	24.1(q)
14	48.0(s)	43.3(s)	55.7(s)	54.2(s)	29	16.2(q)	24.1(q)	26.6(q)	21.6(q)
15	30.9(t)	30.8(t)	33.5(t)	30.5(t)	30	16.9(q)	17.1(q)	20.9(q)	15.8(q)

氧化反应

取 121mg 人参二醇溶于 25mL CH₂Cl₂ 中,加入 300mg PCC,室温下搅拌 1h(TLC 检测反应进程),反应结束,将反应物直接经 300~400 目硅胶柱层析分离,用石油醚:乙酸乙酯(4:1,2:1)梯度洗脱,得到化合物 1(119mg)。将 112mg 化合物 1 溶于数滴二氧六环中,加入 233mg DDQ,110℃油浴条件下搅拌 30min(TLC 检测反应进程),反应结束后将混合物经硅胶柱色谱分离,石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脱,得到化合物 3(59mg)。反应流程见图 1。

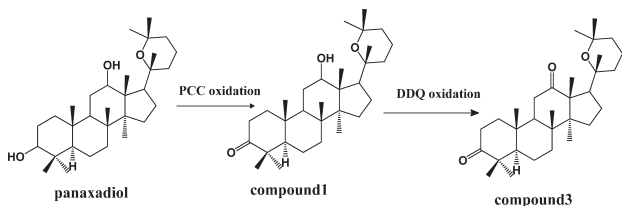


图1 人参二醇的 PCC、DDQ 氧化反应流程图

2.2.2 人参三醇的 PCC 氧化反应及其产物的 DDQ 氧化反应

取 100mg 人参三醇溶于 20mL CH₂Cl₂ 中,加入 250mg PCC,室温下搅拌 1h(TLC 检测反应进程),反应结束,将反应物直接经 300~400 目硅胶柱层析分离(常压柱),用石油醚:乙酸乙酯(3:1,1:1)梯度洗

脱,得到化合物 2 约 90mg。将 64mg 化合物 2 溶于 0.5mL 二氧六环中,加入 178mg DDQ,110℃油浴条件下搅拌 30min(TLC 检测反应进程),反应结束后混合物经硅胶柱色谱分离,石油醚:乙酸乙酯(7:3)洗脱,除去过量的 DDQ;再经 300~400 目硅胶柱层析分离,石油醚:乙酸乙酯(4:1)洗脱,得到化合物 4(27mg)。反应流程见图 2。

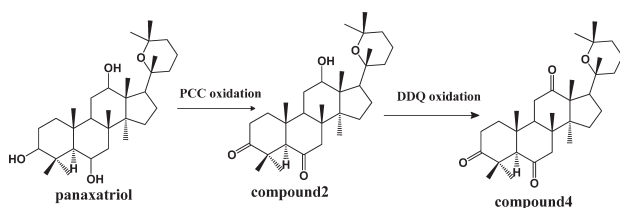


图2 人参三醇的 PCC、DDQ 氧化反应流程图

3 结果与讨论

预试表明,虽然人参二醇与琼斯试剂反应可得到化合物 3,人参三醇与琼斯试剂反应可得到化合物 4,但收率均很低。具体地说,如果在常温下反应 24h,主产物是化合物 1 或 2,而化合物 3 或 4 的产率很低;如果在较高的温度下反应,则有很多的副产物生成,化合物 3 或 4 的产率仍然很低。但如果采用两步氧化反应(即先采用 PCC 氧化,再用 DDQ 氧化),则可得到较高产率的化合物 3 和 4。经

Scifinder 检索后得知,该化合物 3 为新化合物。化合物 1,2,4 均为已知成分,其的 NMR 波谱数据与文献^[6]一致。

参考文献

- [1] 徐冬英. 三七名称及其有文字记载时间的考证[J]. 广西中医学院学报, 2000, 17(3): 91.
- [2] Ye ZG, Xue BY, Dai BQ, et al. Comparative study on pharmacological action of ginseng saponins and notoginseng saponins[J]. China J Chinese Medicinal Information, 1996, 3(5): 11-14.
- [3] 张春红, 李向高, 张连学, 等. 人参二醇衍生物抗肿瘤活性

- 比较的初步结果[J]. 中国天然药物, 2004, 2(6): 369-371.
- [4] 邹澄, 赵庆, 郝小江, 等. 丰产易得天然产物结构改造值得重视[J]. 中国民族民间医药杂志, 2004(3): 135-137.
- [5] 浦湘渝, 张荣平, 邹澄. 不同产地三七总皂甙的含量研究[J]. 云南中医中药杂志, 2001, 22(4): 36.
- [6] 黄兹英, 赵声定, 邹澄, 等. 三七原人参三醇型总皂苷和人参三醇的 4 个衍生物的合成研究 [J]. 昆明医学院学报, 2011(11): 10-12.
- [7] 邵曰凤, 赵庆, 邹澄, 等. 三七原人参三醇型总皂苷的琼斯氧化[J]. 中国民族民间医药杂志, 2009, 17: 33-34.

(编辑: 迟越)

Research of Oxidation Reaction of Panaxadiol and Panaxatriol

CAO Qing-qing¹, ZOU Cheng², HU Jian-lin², LIANG Ning-jia², DONG Cheng-mei²,
PU Hong², ZHAO Qing², CHEN Hai-feng²

(1. Faculty of pharmacy, Yunnan university of Traditional Chinese Medical, Kunming Yunnan 650200, China;
2. School of Pharmaceutical Sciences, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

ABSTRACT: Objective To research the oxidation reaction of panaxadiol and panaxatriol from panax notoginseng. **Methods** Panaxadiol and panaxatriol were oxidized by PCC and DDQ, respectively. **Results** Four derivatives (compound 1~4) were obtained. **Conclusion** The four compounds are easy to obtain with relatively higher yeild, which provided a good pathway to obtain compound 3 and 4. Compound 3 was a new compound.

KEY WORDS: panax notoginseng; panaxadiol; panaxatriol

(上接第 3 页)

- [7] Willner P. Animal models of depression. an overview[J]. Pharmacol Ther, 1990, 45(3): 425-455.
- [8] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible mid-

dle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91

(编辑: 迟越)

The Effects of Manipulating Needles Points on the Behaviors of the Rat Models with Post-stroke Depression

CHANG En-hui¹, XIAO Wei², CHU Hao-ran², GUO Xiao-li²,
ZHANG Xian-bao², WANG Yan¹, YANG Qi-lu¹

(1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei Anhui 230038, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei Anhui 230061, China)

ABSTRACT: Objective By observation and analysis of the effects of manipulating needles in Baihui, Fengfu, Shenmen and Taichong points on the behaviors, neurological deficits and weights of the rat models with post-stroke depression, to provide scientific evidence for acupuncture of post-stroke depression. **Methods** Establishing of MCAO models and CUMS models in minds of rats, observing the weights of rats and the changed results of the open field tests and sucrose consumption tests. **Results** After the treatments, comparing to the results of rats in model group, the weights and the behavioural assessments of rats in acupuncture group and medical group increase markedly ($P < 0.05$); while the behavioural assessments of rats between acupuncture group and medical group are still same ($P > 0.05$). **Conclusion** Acupuncture of Baihui, Fengfu, Shenmen and Taichong points and Fluoxetine Hydrochloride are both have clinical efficacies, and the efficacies are equivalent.

KEY WORDS: PSD; acupuncture; behavioural science