

人参二醇磺酰化反应的研究*

董成梅¹, 蒲 洪¹, 邹 澄^{1△}, 赵 庆², 张莲卿¹, 胡建林¹, 杨淑达¹

(1. 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500;

2. 云南中医学院中药学院, 云南昆明 650500)

摘要:目的 研究三七中人参二醇的磺酰化反应, 制备其衍生物。方法 对人参二醇皂苷 3 位-羟基基团进行结构改造, 通过与磺酰氯试剂反应制备其衍生物, 并通过核磁对其结构进行鉴定。结果 制备了 4 个人参二醇磺酰化衍生物。结论 这 4 个化合物均为新化合物, 这些化合物简便易得, 为得到大量同类衍生物供活性筛选奠定了基础, 由此为三七的深入研究与开发提供了新途径。

关键词: 人参二醇; 衍生物; 磺酰化反应; 合成

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2014)02-0017-04

三七(*Panax notoginseng*(Burk.)F.H.Chen)又名田七、金不换等, 是五加科人参属植物, 是云南省的道地药材。在我国宝贵的中药文化中, 人参属植物, 包括人参、三七等是非常重要的药材。清朝著名药理学著作《本草纲目拾遗》中记载:“人参补气第一, 三七补血第一, 味同而功亦等, 故称人参三七, 为中药中最珍贵者。”世界上许多国家都对人参属植物进行了广泛、深入的研究, 均发现皂苷是其中最主要的活性成分之一^[1]。现代大量研究也证明了三七皂苷对心脑血管系统^[2-3]、血液系统^[4-7]、神经系统^[8-9]、免疫系统^[10-11]以及在抗炎、抗肿瘤、抗衰老等方面都具有良好的药理活性, 且其抗肿瘤活性与结构有关, 构效关系规律如下: 苷元>单糖苷>二糖苷>多糖苷^[12], 表明苷元或苷元衍生物可能是三七发挥抗肿瘤的主要活性物质。因此, 对三七皂苷元进行结构改造的研究具有重要意义。

新药研究开发的一条有效途径是通过对丰产易得的天然产物进行结构改造以期发现新的活性成分^[13]。现代化学研究发现, 三七中的皂苷含量高, 且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。但目前对三七皂苷的研究主要是提取分离, 对皂苷元的结构改造方面的研究工作较少^[14], 为了充分开发利用这一资源植物, 我们课题组对其展开了结构改造研究工作。前期工作中邵曰凤等以三七原人参二醇型总皂苷为原料, 直接采用琼斯氧化的方法, 即将水解反应与氧化反应合并为一步, 简明得到了 4 个人参二醇衍生物^[15]; 张滢等将三七原人参三醇型总皂苷用琼斯试剂氧化, “一锅法” 得到其苷元衍生物, 其中包括 1 个三降达玛烷三萜^[16]和侧链脱去 6 个碳原子的六降达玛烷三萜, 并将得到的氧化产物六降达玛烷三萜与硼氢化钠反应, 得到其还原产物^[17]; 黄兹英等分别将原人参三醇和人参三醇经 Jones 氧化、NaBH₄ 还原和 PCC 氧化, NaBH₄ 还原制备了 10 个衍生物, 其中 4 个化合物为新化合物^[18]。为了研究三七抗肿瘤的构效关系, 本文以人参二醇为原料, 在 DMAP(4-二甲氨基吡啶)^[19]的催化作用下, 将其 3 位 OH 通过与磺酰类化合物反应, 合成了 4 个人参二醇磺酰化衍生物, 其结构与合成路线如图 1 所示, 这 4 个化合物均为新化合物。

* 基金项目: 国家自然科学基金(81160388); 云南省科技厅与昆明医学院联合专项基金(2011FB245); 云南省应用基础研究计划项目(2011FZ097); 云南省天然药物药理重点实验室开放研究基金项目(2013G008)

收稿日期: 2014-01-16

作者简介: 董成梅(1988-), 女, 云南丽江人, 在读硕士研究生, 主要从事天然药物化学研究。

△通信作者: 邹澄, E-mail: zouchengkm@126.com

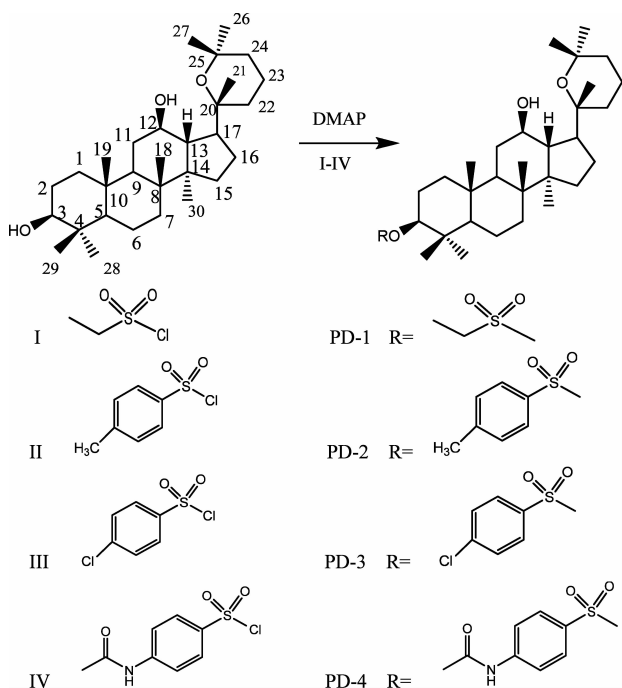


图 1 人参二萜母核及 3-OH 衍生物结构与合成路线

1 仪器、试剂和方法

1.1 仪器

BUCHI R-200 旋转蒸发器, FA2004 电子天平 (上海舜宇恒平科学仪器有限公司), DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限公司), KQ-100 型超声清洗器 (昆山市超声仪器有限公司), SHZ-D 循环水式真空泵 (巩义市予华仪器有限公司), 瑞士 AV-500 核磁共振波谱仪 (美国 Bruker 公司)。

1.2 试剂

人参二醇购买于上海思达医药化工科技有限公司 (经核磁共振氢谱与碳谱检测其纯度达到要求), 所有化学合成试剂主要为分析纯, 购买于上海晶纯实业有限公司 (阿拉丁) 和上海泰坦科技股份有限公司 (阿达玛斯), 柱层析硅胶为青岛海洋化工厂生产的 300~400 目硅胶, 薄层层析硅胶为青岛海洋化工厂生产的硅胶板 GF₂₅₄ 和默克公司生产的高效薄层层析板, 显色剂为 5% 的硫酸乙醇溶液。

1.3 方法

1.3.1 3-O-乙磺酰基-人参二醇的制备 (PD-1)

称取人参二醇 46mg (0.1mmol), 催化剂量的 DMAP, 依次加入 25mL 两口反应瓶中, 用 10mL 无水二氯甲烷充分溶解后, 滴加 5 滴乙基磺酰氯, 置于室温下搅拌反应, TLC 检测反应进程。反应结束

后减压蒸去二氯甲烷, 加入 50mL 乙酸乙酯溶解反应物后依次用蒸馏水洗 2 次, 10% 的 NaOH 溶液洗 2 次, 饱和氯化钠水溶液洗 2 次, 收集酯层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩回收酯层, 经 300~400 目硅胶柱层析分离, 石油醚: 丙酮 (25:1) 洗脱, 得到化合物 PD-1 (结构如图 1 所示) 38.6mg, 产率为 70%, 其 ¹³C NMR 波谱数据见表 1。

1.3.2 3-O-对甲苯磺酰基-人参二醇的制备 (PD-2)

称取人参二醇 23mg (0.05mmol), 催化剂量的 DMAP, 依次加入 25mL 两口反应瓶中, 用 5mL 无水吡啶充分溶解后, 于冰浴条件下加入过量的对甲苯磺酰氯置于室温下搅拌反应, TLC 检测反应进程, 至原料不再消耗后反应停止。将反应液减压旋蒸除去吡啶后, 向残留固体中加入乙酸乙酯 50mL, 过滤除去不溶性杂质, 滤液依次用蒸馏水洗 2 次, 10% 的 NaOH 溶液洗 2 次, 饱和氯化钠水溶液洗 2 次后, 收集酯层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩回收酯层, 经 300~400 目硅胶柱分离, 石油醚: 丙酮 (20:1) 洗脱, 得到化合物 PD-2 (结构如图 1 所示) 16.3mg, 产率为 53%, 其 ¹³C NMR 波谱数据见表 1。

1.3.3 3-O-对氯苯磺酰基-人参二醇的制备 (PD-3)

称取人参二醇 16mg (0.035mmol), 催化剂量的 DMAP, 依次加入 25mL 两口反应瓶中, 用 5mL 无水吡啶充分溶解后, 于冰浴条件下加入过量的对氯苯磺酰氯置于室温下搅拌反应, TLC 检测反应进程, 至原料不再消耗后反应停止。后处理方法同化合物 PD-2, 回收酯层后, 经 300~400 目硅胶柱分离, 石油醚: 丙酮 (12:1) 洗脱, 得到化合物 PD-3 (结构如图 1 所示) 8.0mg, 产率为 36%, 其 ¹³C NMR 波谱数据见表 1。

1.3.4 3-O-对乙酰氨基苯磺酰基-人参二醇的制备 (PD-4)

称取人参二醇 46mg (0.1mmol), 催化剂量的 DMAP, 过量的对乙酰氨基苯磺酰氯依次加入 25mL 两口反应瓶中, 用 10mL 无水吡啶充分溶解后, 置于 60℃ 油浴中搅拌反应, TLC 检测反应进程, 至原料不再消耗后反应停止。后处理方法同化合物 PD-2, 浓缩回收酯层, 经 300~400 目硅胶柱分离, 石油醚: 丙酮 (2:1) 洗脱, 得到化合物 PD-4 (结构如图 1 所示) 28.9mg, 产率为 44%, 其 ¹³C NMR 波谱数据见表 1。

1.4 光谱数据

通过瑞士 AV-500 型核磁共振波谱仪得到化合

物 PD-1, PD-2, PD-3 和 PD-4 的 ^{13}C NMR(400MHz) 波谱数据(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测定),见表 1。

2 结构鉴定

化合物 PD-1:白色晶体(石油醚-丙酮),体积分数 5%的硫酸乙醇溶液显紫红色。 ^{13}C -NMR(400MHz, CDCl_3)给出 32 个碳信号,包括 9 个甲基峰(原料人参二醇 8 个甲基,乙磺酰基上 1 个甲基),11 个亚甲基峰(原料人参二醇 10 个亚甲基,乙磺酰基上 1 个亚甲基),4 个连氧碳: δ 76.68(C20, s), δ 73.22(C25, s), δ 69.92(C12, d), 碳信号 δ 89.50(C3, d)可证明 PD 的 3 位发生衍生化,其余与文献[1]中原料 PD 的 ^{13}C -NMR 数据比较,二者母核数据基本一致。因此可判定化合物 PD-1 为 3-O-乙磺酰基-人参二醇。

化合物 PD-2:白色结晶(石油醚-丙酮),体积分数 5%的硫酸乙醇溶液显紫红色。 ^{13}C -NMR(400MHz, CDCl_3)给出 37 个碳信号,包括 9 个甲基峰(原料人参二醇 8 个甲基,对甲苯磺酰氯上 1 个甲基),10 个亚甲基峰,相比原料多出一组苯环信号: δ 127.59(C2'/C6', d), δ 129.64(C3'/C5', d), δ 144.21(C1', s), δ 134.89(C4', s), 4 个连氧碳: δ 76.68(C20, s), δ 73.15(C25, s), δ 69.83(C12, d), 碳信号 δ 90.95(C3, d)可证明 PD 的 3 位发生衍生化,其余对照原料均一致。因此可判定化合物 PD-2 为 3-O-对甲苯磺酰基-人参二醇。

化合物 PD-3:白色结晶(石油醚-丙酮),体积分数 5%的硫酸乙醇溶液显紫红色。 ^{13}C -NMR(400MHz, CDCl_3)给出 36 个碳信号,包括 8 个甲基峰,10 个亚甲基峰,相比原料多出一组苯环信号: δ 129.39(C2'/C6', d), δ 128.98(C3'/C5', d), δ 139.91(C1', s), δ 136.36(C4', s), 4 个连氧碳: δ 76.59(C20, s), δ 73.10(C25, s), δ 69.74(C12, d), 碳信号 δ 91.83(C3, d)可证明 PD 的 3 位发生衍生化,其余对照原料均一致。因此可判定化合物 PD-3 为 3-O-对氯苯磺酰基-人参二醇。

化合物 PD-4:白色晶体(石油醚-丙酮),体积分数 5%的硫酸乙醇溶液显紫红色。 ^{13}C -NMR(400MHz, CDCl_3)给出 38 个碳信号,包括 9 个甲基峰(原料人参二醇 8 个甲基,对乙酰氨基苯磺酰氯上 1 个甲基),10 个亚甲基峰,相比原料多出 1 个羰基 δ 169.09($\text{CH}_3\text{CO}-$, s) 和一组苯环信号 δ 128.83

表 1 目标化合物的 ^{13}C NMR 数据(400MHz, CDCl_3)

C	PD-1	PD-2	PD-3	PD-4
1	38.64(t)	38.65(t)	38.69(t)	38.67(t)
2	27.07(t)	25.09(t)	25.09(t)	25.11(t)
3	89.50(d)	90.95(d)	91.83(d)	91.18(d)
4	38.61(s)	37.60(s)	38.64(s)	38.62(s)
5	56.07(d)	56.07(d)	56.05(d)	56.02(d)
6	19.35(t)	18.27(t)	18.28(t)	18.73(t)
7	34.69(t)	34.67(t)	34.65(t)	34.62(t)
8	39.71(s)	39.69(s)	39.69(s)	39.66(s)
9	49.72(d)	49.70(d)	49.70(d)	49.68(d)
10	36.37(s)	36.38(s)	36.38(s)	36.37(s)
11	30.44(t)	30.47(t)	30.50(t)	30.44(t)
12	69.92(d)	69.83(d)	69.74(d)	70.05(d)
13	48.99(d)	49.01(d)	49.04(d)	48.95(d)
14	51.14(s)	51.12(s)	51.11(s)	51.17(s)
15	31.08(t)	31.07(t)	31.07(t)	31.07(t)
16	25.25(t)	24.76(t)	24.93(t)	22.62(t)
17	54.63(d)	54.64(d)	54.64(d)	54.59(d)
18	16.18(q)	16.15(q)	16.14(q)	16.14(q)
19	16.08(q)	16.05(q)	16.05(q)	16.06(q)
20	76.68(s)	76.68(s)	76.59(s)	76.68(s)
21	25.08(q)	19.35(q)	19.35(q)	19.37(q)
22	35.67(t)	35.67(t)	35.67(t)	35.66(t)
23	16.95(t)	16.21(t)	16.22(t)	16.96(t)
24	36.83(t)	36.79(t)	36.80(t)	36.76(t)
25	73.22(s)	73.15(s)	73.10(s)	73.24(s)
26	29.33(q)	27.81(q)	27.87(q)	27.80(q)
27	32.97(q)	32.99(q)	32.99(q)	32.95(q)
28	15.56(q)	15.54(q)	15.54(q)	15.53(q)
29	28.10(q)	27.06(q)	27.06(q)	27.07(q)
30	18.32(q)	16.95(q)	16.95(q)	18.25(q)
1'	46.21(t)	144.21(s)	139.91(s)	132.08(s)
2'	8.33(q)	127.59(d)	129.39(d)	128.83(d)
3'		129.64(d)	128.98(d)	119.12(d)
4'		134.89(s)	136.36(s)	142.85(s)
5'		129.64(d)	128.98(d)	119.12(d)
6'		127.59(d)	129.39(d)	128.83(d)
-CH ₃		21.62(q)		24.65(q)
CH ₃ CO-				169.09(s)

(C2'/C6', d), δ 119.12(C3'/C5', d), δ 132.08(C1', s), δ 142.85(C4', s), 4 个连氧碳: δ 76.68(C20, s), δ 73.24(C25, s), δ 70.05(C12, d), 碳信号 δ 91.18(C3, d)可证明 PD 的 3 位发生衍生化,其余与文献中原料 PD 的相关峰对照一致。因此可判定化合物 PD-4 为 3-O-对乙酰氨基苯磺酰基-人参二醇。

3 结果与讨论

制备得到的 4 个磺酸酯化合物均为新化合物,未见相关报道。其中化合物 PD-1(3-O-乙磺酰基-人参二醇)的产率明显高于其他 3 个化合物,猜测原因可能为反应时乙基磺酰氯的空间位阻小于其他 3 个含苯环的磺酰氯化合物,导致该反应较容易发生且能达到反应终点,因此产率较高。另外,有关人参二醇 3-位羟基酰化的反应要受到反应条件(溶剂、温度、湿度、时间)及催化剂的影响,尤其是本试验中一定要注意试剂的无水操作,以免造成反应物的水解。由于 3-位羟基部分的立体位阻使反应速度慢而且不完全,因此选用合适的催化剂也显得尤为重要,本文选用 DMAP 为反应催化剂,并以吡啶作为反应溶剂,不仅增加了反应速度,而且还提高了目标化合物的产率。

参考文献:

- [1] 魏均娟,杜元冲. 三七—现代科学研究及应用[M]. 昆明:云南科技出版社,1996:120,58.
- [2] 唐旭东,江建青,贷常文,等. 三七总皂苷对心肌缺血一再灌注中中性粒细胞浸润的影响及其核转录机制的实验研究[J]. 成都中医药大学学报,2002,25(3):3.
- [3] 顾国嵘,黄培志,葛均波,等. 缺血及三七总皂苷预处理对心肌缺血一再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华急诊医学杂志,2005,14(4):307.
- [4] Dong TX, Cui XM, Song ZH, et al. Chemical assessment of roots of *Panax notoginseng* in China regional and seasonal variations in its active constituents [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51:4617-4623.
- [5] 金楠,周莉. 三七花中总皂苷对大鼠血液流变学的影响 [J]. 中国药师,2007,10(12):1193-1195.
- [6] 龚玲. 三七皂苷治疗脑出血 49 例临床观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志,2005,8:864.
- [7] 钱煦岱,高瑞兰,王珂. 三七皂苷对人骨髓 CD34+造血干/祖细胞的增殖分化作用 [J]. 中国实验血液学杂志,2003,11(2):120-123.
- [8] 郭长杰,伍杰雄,李芳馨. 三七总皂苷对痴呆大鼠模型学习记忆行为的影响及其机理探讨 [J]. 中国药房,2004,15(10):598.
- [9] 乔萍,杨贵贞. 三七皂苷单体 Rgl 对 D-半乳糖模型学习记忆和免疫功能的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版),2003,29(3):267-269.
- [10] 江源,刘翠,陈清彬. 三七皂苷 Rgl 对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国现代中药,2006,8(3):9-11.
- [11] 潘育方,邹燕. 三七皂苷 Rgl 抗疲劳和耐缺氧作用的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2006,8(5):1120.
- [12] 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.
- [13] 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,2004,68:135-137.
- [14] 魏均娟,陈业高,张红彬,等. 达玛烷型皂苷人参低元醇衍生物及制备方法[P]. 中国专利:93108189.0.
- [15] 邵曰凤,赵庆,邹澄,等. 三七原人参二醇型总皂苷的琼斯氧化[J]. 中国民族民间医药,2009,18(17):33-34.
- [16] 张滢,赵声定,邹澄,等. 一锅法制备三降达玛烷型三萜 [J]. 云南中医学院学报,2011,34(6):18-19.
- [17] 张滢,邵曰凤,邹澄,等. 六降达玛烷三萜的硼氢化钠还原[J]. 中国民族民间医药,2011,18(17):32.
- [18] 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,2011,32(11):10-12.
- [19] 张春桃,卢茂芳,刘恒言. DCC/DMAP 催化制备乙酰阿魏酸苯丙醇酯[J]. 中国实用医药,2010,5(23):37-38.

(编辑:岳胜难)

Sulfonylation of Panaxadiol

DONG Cheng-mei¹, PU Hong¹, ZOU Cheng¹, ZHAO Qing²,
ZHANG Lian-qing¹, HU Jian-lin¹, YANG Shu-da¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective To study the sulfonylation of panaxadiol from *Panax notoginseng*. **Methods** A series of panaxadiol derivatives have been synthesized by Sulfuryl chloride with 3-hydroxy group of panaxadiol. The chemical structures of these derivatives were identified by NMR. **Results** Four derivatives were obtained. **Conclusion** These four derivatives were new compounds and can be obtained readily thus a large number of derivatives can be synthesized similarly for bioassay. This provides a new approach for the research and development of *Panax notoginseng*.

KEY WORDS: Panaxadiol; derivatives; Sulfonylation; synthesis