

人参三醇酸酐酯化衍生物的制备*

张莲卿¹, 段文越¹, 邹澄^{1△}, 陈艳梅¹, 赵庆², 赵沛基³, 胡建林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;
3. 中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204)

摘要: 目的 设计合成人参三醇衍生物。方法 对人参三醇皂苷羟基基团进行结构改造, 通过一系列的酯化反应制备其衍生物, 并通过核磁对其结构进行鉴定。结果 制备了 5 个人参三醇衍生物, 其中 4 个为新化合物。结论 这些化合物简便易得, 因而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开发与开发提供了新途径。

关键词: 人参三醇; 人参三醇衍生物; 酯化反应; 合成

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)01-0005-05

三七 [*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen] 为云南名贵中药材, 是云南省文山州的道地药材。目前国内已经上市的药品有参一胶囊, 是目前国内临床上使用的一个中药单体抗癌药物, 其主要成份是 20(R)-人参皂苷 Rg3。主要功效为提高原发性肺癌、肝癌的疗效, 提高机体免疫功能。其次参一胶囊是目前市场上用于提高和改善癌症患者的自身免疫功能的一种保健品, 其成分为人参皂苷 Rh2^[1-4]。近年三七越来越多的被用于治疗冠心病、心绞痛、心脑血管病、脑出血后遗症等, 在抗肿瘤和治疗肝肾方面的疾病, 也越来越得到科研工作者的重视, 试验及临床的开发也正在向这方面发展^[5-6]。

人参三醇皂苷(20(R)-人参三醇)为达玛烷型三萜类皂苷, 其苷元为 20(S)-原人参三醇型[20(S)-protopanaxatriol], 结构特点: C8 为 β -CH₃、C10 有 β -CH₃、C13 为 β -H、C17 有 β -侧链、C20 构型多为 S。人参三醇组皂苷对神经内分泌系统、免疫系统^[4-6]和脑组织具有保护作用^[7]。

人参皂苷 Rg1 和 Rb1 的含量常作为三七质量控制的指标, Rg1 常作为指标成分参与一些新药的研制开发^[8]。三七皂苷 Rg1 是三七总皂苷的主要单

体成分之一, 现代药理研究证明, 以 Rg1 为代表的 20(R)-人参三醇 S 是三七中的活血成分, 三醇皂苷 Rg1 以浓度依赖式抑制凝血酶诱导的血小板聚集, 浓度升高时, Rg1 作用增强, 而二醇皂苷 Rb1 反而促进血小板聚集。猜测 Rg1 的抗血小板聚集作用可能与抑制血小板升高有关^[9]。此外, Rg1 还有对心肌细胞的保护作用、益智作用^[10-11]、对受损神经的修复作用^[12]、降血糖作用、抗纤维化作用^[13]以及对神经系统^[14]和免疫系统^[15-17]均有很好的药理活性, 此外, 还具有抗衰老^[18-19]和抗疲劳作用^[20]。

在人参三醇的研究方面, 虽有不少关于人参三醇类似物合成的报道, 但极少有涉及羟基的结构改造, 本论文为充分开发利用三七, 以人参三醇为原料, 在 DMAP(4-二甲氨基吡啶)催化剂的作用下, 将其-OH 通过与常见的酸酐基团相连, 合成了 5 个人参三醇衍生物, 其结构与合成路线如图 1 所示。

1 仪器、试剂和方法

1.1 仪器

78-1 型磁力搅拌器(杭州仪器电机厂);
BUCHI R-200 旋转蒸发仪(瑞士);
TN 型托盘式扭力天平(上海第二天平仪器厂);

* 基金项目: 国家自然科学基金(81160388); 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); 昆明医科大学研究生创新基金项目(2014J12)

收稿日期: 2014-10-23

作者简介: 张莲卿(1990-), 女, 云南楚雄人, 在读硕士研究生, 主要从事天然药物化学研究工作。

△通信作者: 邹澄, E-mail: zouchengkm@126.com

FA2004 电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);

HH-2 型数显恒温水浴锅(国华电器有限公司);

DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司);

KQ-100 型超声波清洗器(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 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中心测定)。

1.2 试剂

20(R)-人参三醇由本课题组提供,并经核磁共振氢谱与碳谱检测其纯度达到要求。

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)。

所有有机试剂为分析纯或重蒸化学纯,均购自昆明市医药公司化学试剂玻璃仪器采购站。柱层析硅胶为青岛海洋化工厂生产,薄层层析硅胶为青岛海洋化工厂生产的硅胶板 G。

1.3 方法

1.3.1 3 β ,6 α -O-乙酰基-人参三醇的制备(1)

称取 20(R)-人参三醇 50mg, DMAP 50mg, 无水吡啶 5mL 依次加入 25mL 两口反应瓶中,溶解后滴加无水乙酸酐 1mL, 室温下搅拌反应, TLC 确定反应终点。反应完全后将冷却的反应液倾入 80mL 冷水中,不断搅拌,滴加 5% HCl 溶液至 pH $\approx$ 5.0-5.5,使大量白色沉淀逐渐析出,放置过夜,减压抽滤,用蒸馏水洗沉淀物为中性。待沉淀物干后上 300~400 目硅胶柱于石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脱,得到化合物 1(图 1),产率为 82%,其 ^{13}C NMR 波谱数据见表 1。

1.3.2 3 β ,6 α -O-丙酰基-人参三醇的制备(2)

称取 20(R)-人参三醇 50mg, DMAP 45mg, 无水吡啶 5mL 依次加入 25mL 两口反应瓶中,溶解后滴加无水丙酸酐 1mL, 室温下搅拌反应, TLC 确定反应终点。后处理方法同化合物 1。将酯层浓缩后上 300~400 目硅胶柱分离,洗脱体系用石油醚:乙酸乙

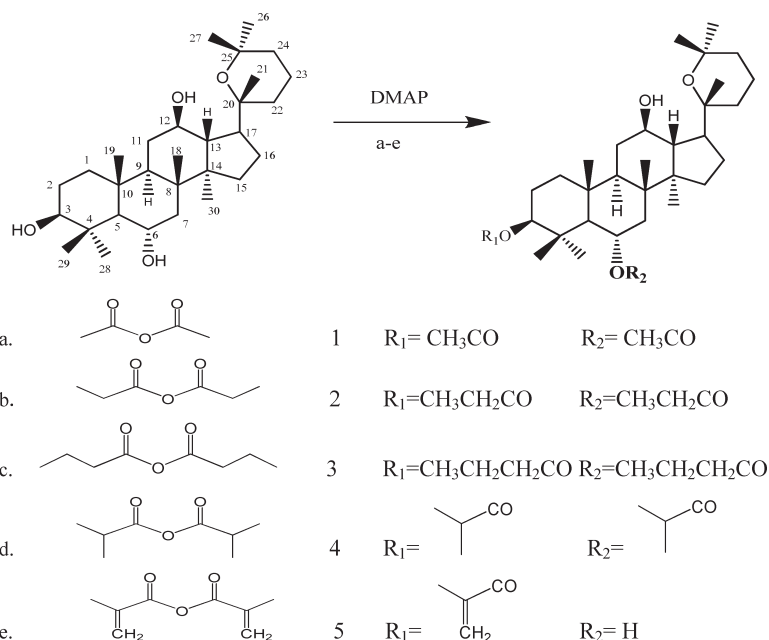


图 1 人参三醇母核及 3-OH 衍生物结构与合成路线

酯(10:1)洗脱,得到化合物 2(图 1),产率为 86%,其 ^{13}C NMR 波谱数据见表 1。

1.3.3 3 β ,6 α -O-丁酰基-人参三醇的制备(3)

称取 20(R)-人参三醇 50mg, DMAP 45mg, 无水吡啶 5mL 依次加入 25mL 两口反应瓶中,溶解后滴加无水丁酸酐 1mL, 室温下搅拌反应, TLC 确定反应终点。后处理方法同化合物 1。将浓缩后的酯层经 300~400 目硅胶柱分离,洗脱体系用石油醚:乙酸乙酯(7:1)洗脱,得到化合物 3(图 1),产率为 85%,其 ^{13}C NMR 波谱数据见表 1。

1.3.4 3 β ,6 α -O-异丁酰基-人参三醇的制备(4)

称取 20(R)-人参三醇 50mg, DMAP 45mg, 无水吡啶 5mL 依次加入 25mL 两口反应瓶中,溶解后滴加无水异丁酸酐 15 滴,室温下搅拌反应, TLC 确定反应终点。反应完全后将反应液倾入 100mL 接近饱和的 NaCl 溶液中,稍搅拌,静置待沉淀析出,沉淀析出较完全后,用棉花柱过滤滤液,蒸馏水和饱和食盐水冲洗 3 次,乙酸乙酯溶解,弃去水层。酯层用无水 Na₂SO₄ 干燥,浓缩回收酯层,经 300~400 目硅胶柱于石油醚:乙酸乙酯(15:1)洗脱,得到化合物 4(图 1),产率为 75%,其 ^{13}C NMR 波谱数据见表 1。

1.3.5 3-O-甲基丙烯酰基-人参三醇的制备(5)

称取人参三醇 50mg, DMAP 45mg, 无水吡啶 5mL 依次加入 25mL 两口反应瓶中,溶解后滴加无

水甲基丙烯酸酐 20 滴, 升温至 60℃搅拌反应, TLC 确定反应终点。后处理方法同化合物 4。将酯层浓缩后经 300~400 目硅胶柱分离, 洗脱体系用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脱, 得到化合物 **5**(图 1), 产率为 80%。其 ^{13}C 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 **1-5** 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。

表 1 目标化合物的 ^{13}C NMR 数据(100MHz, CDCl_3)

C	20(R)人参三醇	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5
1	41.33(t)	39.23(t)	39.35(t)	39.25(t)	39.32(t)	38.41(t)
2	27.49(t)	27.07(t)	27.06(t)	27.06(t)	27.06(t)	27.08(t)
3	78.54(d)	80.25(d)	79.94(d)	79.94(d)	79.75(d)	80.91(d)
4	40.48(s)	40.68(s)	40.71(s)	40.72(s)	40.77(s)	39.00(d)
5	61.92(d)	58.65(d)	58.63(d)	58.64(d)	58.63(d)	61.55(d)
6	70.39(t)	70.63(t)	70.52(t)	70.46(t)	70.62(t)	69.70(t)
7	35.92(t)	36.36(t)	35.62(t)	35.62(t)	35.63(t)	35.65(t)
8	47.70(s)	42.47(s)	40.71(s)	40.72(s)	40.77(s)	40.94(s)
9	49.99(d)	49.25(d)	49.25(d)	49.26(d)	49.30(d)	49.24(d)
10	39.55(s)	38.13(s)	37.73(s)	37.67(s)	37.81(s)	38.41(s)
11	31.44(t)	30.29(t)	30.31(t)	30.33(t)	30.29(t)	30.35(t)
12	67.86(d)	69.59(d)	69.58(d)	69.59(d)	69.59(d)	68.50(d)
13	49.60(d)	48.68(d)	48.68(d)	48.6(d)	48.70(d)	48.71(d)
14	51.40(s)	50.99(s)	50.98(s)	50.97(s)	50.97(s)	50.96(s)
15	32.12(t)	31.04(t)	32.96(t)	32.96(t)	32.96(t)	32.97(t)
16	25.51(t)	25.05(t)	25.02(t)	25.02(t)	25.02(t)	25.07(t)
17	55.05(d)	54.57(d)	54.55(d)	54.55(d)	54.55(d)	54.60(d)
18	16.65(q)	16.70(q)	16.71(q)	16.71(q)	16.69(q)	16.66(q)
19	17.57(q)	16.94(q)	17.08(q)	17.08(q)	17.05(q)	16.98(q)
20	77.02(s)	77.30(s)	77.33(s)	77.32(s)	77.32(s)	77.29(s)
21	19.73(q)	19.36(q)	19.34(q)	19.34(q)	19.35(q)	19.34(q)
22	36.66(t)	35.64(t)	35.62(t)	35.62(t)	35.63(t)	36.36(t)
23	17.41(t)	16.78(t)	16.94(t)	16.94(t)	16.96(t)	16.98(t)
24	39.50(t)	37.65(t)	37.73(t)	37.67(t)	37.81(t)	38.23(t)
25	73.15(s)	73.12(s)	73.08(s)	73.09(s)	73.08(s)	73.12(s)
26	33.29(q)	32.98(q)	32.96(q)	32.96(q)	32.96(q)	32.97(q)
27	28.29(q)	29.66(q)	28.35(q)	27.06(q)	27.06(q)	27.08(q)
28	31.32(q)	30.25(q)	30.28(q)	30.28(q)	30.28(q)	31.05(q)
29	16.63(q)	16.20(q)	16.18(q)	16.19(q)	16.19(q)	16.20(q)
30	17.68(q)	17.12(q)	19.34(q)	19.30(q)	19.10(q)	19.34(q)
1'		170.97(s)	174.20(s)	173.44(s)	176.73(s)	167.20(s)
2'		21.99(q)	28.35(t)	36.99(t)	34.47(d)	136.86(s)
3'			9.26(q)	18.56(t)	19.35(q)	125.00(t)
4'				13.67(q)	18.86(q)	18.36(q)
1''		170.17(s)	173.65(s)	172.87(s)	176.53(s)	
2''		21.27(q)	27.99(t)	36.66(t)	34.47(d)	
3''			8.91(q)	18.20(t)	19.23(q)	
4''				13.60(q)	18.45(q)	

2 结构鉴定

化合物 **1**: 白色晶体(石油醚-乙酸乙酯), 10% 的硫酸乙醇溶液显紫红色。¹H-NMR 谱(400MHz)给出两组乙酰基信号, 2.04(3H, s)、 δ 2.05(3H, s)为两个乙酰基-CH₃ 的质子信号, 说明两个乙酰基与 20(R)-人参三醇相连接; 另给出一组 20(R)-人参三醇特征信号, δ H4.60(1H, m)为 C-3 质子信号, δ H5.34(1H, m)为 C-6 质子信号, δ H3.56(1H, m)为 C-12 质子信号。推测化合物 **1** 可能是 3 β , 6 α -O-乙酰基-人参三醇。¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃)给出 34 个碳信号, 与 20(R)-人参三醇比较增加了 4 个碳, 这 4 个碳为两组乙酰基信号, 其中有两个羰基信号: δ 170.97(C1', s), δ 170.17(C1'', s), 甲基信号: 21.99(C2', s), δ 21.27(C2'', s), 20(R)-人参三醇的 12-OH 位阻较大, 推测化合物 **1** 可能是 20(R)-人参三醇-3 β , 6 α -二乙酸酯, 另给出一组 20(R)-人参三醇特征信号, δ C80.25、77.30、73.12、70.63、69.59 分别为连氧碳 C-3、C-20、C-25、C-6 和 C-12 信号, 同时给出其余碳信号, 将该化合物的 ¹³C-NMR 谱与 20(R)-人参三醇比较, 除乙酰基部分其它基本一致, 说明两个乙酰基与 20(R)-人参三醇相连接, 因此可判定化合物 **1** 为 3 β , 6 α -O-乙酰基-人参三醇。此化合物已有文献报道^[21]。

化合物 **2**: 白色晶体(石油醚-乙酸乙酯), 10% 的硫酸乙醇溶液显紫红色。¹H-NMR 谱(400MHz)给出两组丙酰基信号, δ 2.29(2H, t)、 δ 2.31(2H, t)、 δ 2.28(3H, m)、 δ 2.27(3H, m)为两个丙酰基-CH₂CH₃ 的质子信号, 说明两个丙酰基与 20(R)-人参三醇相连接; 另给出一组 20(R)-人参三醇特征信号, δ H4.46(1H, m)为 C-3 质子信号, δ H5.37(1H, m)为 C-6 质子信号, δ H3.53(1H, m)为 C-12 质子信号。推测化合物 **2** 可能是 3 β , 6 α -O-丙酰基-人参三醇。¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃)给出 36 个碳信号, 包括两个羰基碳: δ 174.20(C1', s), δ 173.65(C1'', s), 10 个甲基峰(原料人参三醇 8 个甲基, 两个丙酰基上 2 个甲基), 11 个亚甲基峰(原料 9 个亚甲基, 丙酰基上 2 个亚甲基), 5 个连氧碳: δ 77.33(C20, s), δ 73.08(C25, s), δ 69.58(C12, d), 碳信号 δ 79.94(C3, d), δ 70.52(C6, d)可证明 20(R)-人参三醇的 3 位、6 位发生衍生化, 其余对照原料均一致。因此可判定化合物 **2** 为 3 β , 6 α -O-丙酰基-人参三醇。

化合物 **3**: 白色晶体(石油醚-丙酮), 10% 的硫

酸乙醇溶液显紫红色。¹H-NMR 谱(400MHz)给出两组丁酰基信号, δ 2.30(2H, t)、 δ 2.28(2H, t)、 δ 2.26(2H, t)、 δ 2.24(2H, t)、 δ 1.66(3H, m)、 δ 1.64(3H, m)为两个丁酰基-CH₂CH₂CH₃ 的质子信号, 说明两个丙酰基与 20(R)-人参三醇相连接; 另给出一组 20(R)-人参三醇特征信号, δ H4.46(1H, m)为 C-3 质子信号, δ H5.37(1H, m)为 C-6 质子信号, δ H3.53(1H, m)为 C-12 质子信号。推测化合物 **3** 可能是 3 β , 6 α -O-丁酰基-人参三醇。¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃)给出 38 个碳信号, 包括两个羰基碳: δ 173.44(C1', s), δ 172.87(C1'', s), 10 个甲基峰(原料人参三醇 8 个甲基, 两个丁酰基上 2 个甲基), 13 个亚甲基峰(原料 9 个亚甲基, 两个丁酰基上 4 个亚甲基), 5 个连氧碳: δ 77.32(C20, s), δ 73.09(C25, s), δ 69.59(C12, d), 碳信号 δ 79.94(C3, d), δ 70.46(C6, d)可证明 20(R)-人参三醇的 3 位、6 位发生衍生化, 其余对照原料均一致。因此可判定化合物 **3** 为 3 β , 6 α -O-丁酰基-人参三醇。

化合物 **4**: 白色晶体(石油醚-丙酮), 10% 的硫酸乙醇溶液显紫红色。¹H-NMR 谱(400MHz)给出两组异丁酰基信号, δ 2.52(H, t)、 δ 2.28(H, t)、 δ 1.58(3H, t)、 δ 1.53(3H, t)、 δ 1.24(3H, s)、 δ 1.19(3H, s)为两个异丁酰基-CH(CH₃)CH₃ 的质子信号, 说明两个丙酰基与 20(R)-人参三醇相连接; 另给出一组 20(R)-人参三醇特征信号, δ H4.4, 5(1H, m)为 C-3 质子信号, δ H5.35(1H, m)为 C-6 质子信号, δ H3.53(1H, m)为 C-12 质子信号。推测化合物 **4** 可能是 3 β , 6 α -O-异丁酰基-人参三醇。¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃)给出 38 个碳信号, 包括两个羰基碳: δ 176.73(C1', s), δ 176.53(C1'', s), 12 个甲基峰(原料人参三醇 8 个甲基, 两个异丁酰基上 4 个甲基), 9 个亚甲基峰(原料 9 个亚甲基), 5 个连氧碳: δ 77.32(C20, s), δ 73.08(C25, s), δ 69.59(C12, d), 碳信号 δ 79.75(C3, d), δ 70.62(C6, d)可证明 20(R)-人参三醇的 3 位、6 位发生衍生化, 其余对照原料均一致。因此可判定化合物 **4** 为 3 β , 6 α -O-异丁酰基-人参三醇。

化合物 **5**: 白色晶体(石油醚-丙酮), 10% 的硫酸乙醇溶液显紫红色。¹H-NMR 谱(400MHz)显示相比 20(R)-人参三醇 C-3 δ H4.51(1H, m)质子信号发生位移, δ H5.53(1H, m)C-6 质子信号, δ H3.57(1H, m)C-12 质子信号并未改变, 推测物 **5** 为 3-O-甲基丙烯酰基-人参三醇。¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃)给

出34个碳信号,包括一个羰基碳: $\delta 167.20(C1',s)$,9个甲基峰(原料人参三醇8个甲基,甲基丙烯酰基上1个甲基),相比原料多出一对烯碳: $\delta 136.86(C2',s)$, $\delta 125.00(C3',t)$,5个连氧碳: $\delta 77.29(C20,s)$, $\delta 73.12(C25,s)$, $\delta 68.50(C12,d)$, $\delta 69.70(C6,d)$,碳信号 $\delta 80.91(C3,d)$ 可证明20(R)-人参三醇的3位发生衍生化,其余对照原料均一致。因此可判定化合物5为3-O-甲基丙烯酰基-人参三醇。

3 结果

实验结果表明,在制备得到的5个化合物中,其中5个化合物的产率均大于70%以上,化合物2(3 β ,6 α -O-丙酰基-人参三醇)和3(3 β ,6 α -O-丁酰基-人参三醇)产率最高,都达到了85%,化合物5只在3位发生反应,其余化合物的3位、6位羟基均发生酰化,12位由于位阻大不发生反应。总体来看,用酸酐酯化法制备人参三醇酰化产物时,以DMAP作为反应催化剂,具有反应条件温和、反应时间较短,产率高等优点。

4 讨论

在人参三醇3-位羟基酰化的反应中,反应溶剂、温度、湿度、时间及催化剂均会影响反应的进行。加之6-位羟基部分加大了3-位羟基酯化的位阻,使得反应的速度慢而且不完全,本文利用酸酐酯化,并加入的碱性催化剂DMAP为反应催化剂,并以吡啶作为反应溶剂,增加了反应速度的同时,而且还提高了目标化合物的产率。

参考文献:

- [1] Newman, D J, Gragg G M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years [J]. J. Nat. Prod., 2007, 70: 461-477.
- [2] 徐晓军, 石淑文, 汤永民, 等. 人参皂苷 Rh2 抗白血病多药耐药细胞 K562/VCR 作用研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1131-1135.
- [3] 刘雅飞, 崔玉娜, 赵余庆, 等. 基于抗肿瘤活性的达玛烷型人参皂苷(元)机构修饰[J]. 中草药, 2013, 44(9): 1203-1210.
- [4] 蒲洪, 董成梅, 邹澄, 等. 三七二醇型皂苷元磺酰胺类衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26: 1739-1744.
- [5] 董成梅, 蒲洪, 邹澄, 等. 人参二醇磺酰化反应的研究[J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(2): 17-20.

- [6] 董成梅, 蒲洪, 邹澄, 等. 酸酐酯化法制备人参二醇衍生物 [J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(6): 4-8.
- [7] 刘宗超, 周官恩, 赵克建, 等. 三七三醇皂苷对大鼠脑缺血/再灌注脑损伤保护作用的实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, (1): 38-40.
- [8] 卢弘, 邢东明, 孙立红, 等. CBN 中葛根素、人参皂苷 Rg1 的高效液相色谱测定法及其在脑缺血再灌注大鼠体内的药代动力学[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(5): 591-592.
- [9] 窦德强, 靳玲, 陈英杰. 人参的化学成分及药理活性的研究进展与展望[J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(2): 151.
- [9] Gillis C N. Panax ginseng pharmacology: A nitric oxidelink [J]. Biochem Pharmacol, 1997, 54(1): 1-8.
- [10] 朱丹. 拟人参皂苷 F11 依赖潜能研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [11] 李平亚, 刘金. 伪人参皂苷-Pdq 及其半合成方法和其药物用途[P]. 中国, CN1706862, 2005-12-14.
- [12] Hasegawa H, Benno Y. Anticarcinogenesis in mice by ginseng-hydrolyzing colonic bacteria Microb [J]. Ecol Health Di, 2000, 12: 85.
- [13] 黄媛. “氧化碱解”法制备原人参皂苷和原人参二醇的结构修饰研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [14] 刘继华, 刘金平, 卢丹, 等. 20(S)-原人参二醇氨基酸衍生物的合成[J]. 药物化学, 2010, 27(10): 918-920.
- [15] 孟庆国, 衣涛松, 何杰, 等. 20(S)-原人参二醇及 20(S)-原人参三醇新衍生物的设计、合成及体外抗肿瘤活性测定[C]. // 创新药物及新品种研究、开发学术研讨会论文集. 烟台: 2006: 133-139.
- [16] 王朋. 新型达玛烷苷元 25-OH-PPD 的结构修饰及抗肿瘤活性研究[D]. 延边: 延边大学, 2012.
- [17] 苑浩男. 25-甲氧基-原人参二醇衍生物的合成、抗肿瘤活性和构效关系[D]. 延边: 延边大学, 2011.
- [18] 楼金, 张龙清, 张兴权. 20(S)-原人参二醇衍生物、含有它们的药物组合物及其应用 [P]. 中国, CN1651451. 2005-08-10.
- [19] Shin M H, Jung J H, Chang E H, et al. Regioselective synthesis of ginsenoside Rh2 [J]. Yakhak Hdechi, 2001, 45(4): 328-333.
- [20] 马双刚, 姚建文, 王振华, 等. 原人参二醇低元醇衍生物及制备方法[P]. 中国, CN1704427. 2005-12-07.
- [21] Atopkina LN, Denisenko VA. Synthesis of panaxatriol glucosides[J]. J. Chemistry of Natural Compounds. 2009, 45: 5.

(编辑: 杨阳)

(英文摘要见第13页)

- [9] 钟玲,臧志和,鲁朝江. 芦丁的溶解度及油水分配系数研究[J]. 中国药业,2009,18(19):10-11.
- [10] 胡荣,黄华,杜洋,等. 佐米曲普坦在不同 pH 条件下的平衡溶解度和表观油水分配系数 [J]. 重庆医科大学学报,2010,35(8):1235-1237.
- [11] 杨建宏,王莉,王彤. 苦参碱平衡溶解度及表观油水分配系数测定[J]. 宁夏医科大学学报,2011,33(5):498-499.
- [12] 徐雅贞,杨兆祥,张伟. 紫外分光光度法测定曲杞芪苷的解离常数[J]. 云南中医学院学报,2012,35(3):43-46.
- [13] 单进军,狄留庆,赵晓莉,等. 瑞香素平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(5):449-450,458.
- [14] 于秀珍,何垢,钱一鑫,等. HPLC 法测定大豆苷元的平衡溶解度和表观油水分配系数 [J]. 安徽农业科学,2009,37(10):4367-4368.
- [15] 杨秀丽,孙进,何仲贵. 格列吡嗪油水分配系数和平衡溶解度的测定[J]. 中国药剂学杂志,2009,7(3):121-126.
- (编辑:杨阳)

Determine the Equilibrium Solubility and Apparent Oil/Water Partition Coefficient of Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside

FANG Fang, CHEN Yun-jian, AN Li-zhen, GONG Yun-qi
(Kunming Pharmaceutical Corp, Kunming 650100, China)

ABSTRACT: Objective To determine the equilibrium solubility of Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside by UV Spectrophotometry in different media and the octanol-water and octanol in a buffer fluid system apparent oil-water partition coefficient to provide a basis for the development of design Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside preparations. **Methods** Measuring the equilibrium solubility of Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside in different medium. Using the shake flask method for the determination of Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside apparent oil-water partition coefficient, measuring wavelength of 319nm. **Results** The equilibrium solubility of Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside in water was 5.77 mg/ml at 37 °C, and the solubility was 4.53mg/mL in 0.1mol/L HCl, in physiological saline was 5.21mg/mL, in a phosphate buffer solution of different pH value, its solubility gradually increased with the increase of pH;Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside in n-octanol and water relative to the performance of oil-water partition coefficient, Papp was 3.12;when pH is during 2 to 8, there is no significantly affected by pH influence performance hydrophilic. **Conclusion** The equilibrium solubility in water and oil-water partition coefficient of Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside are correlated to pH of the medium, The stability of the new formulation of the drugs can be increased by changing the pH value. Its measurement results are important to further research to Piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside, formulation research and in vivo absorption, distribution and metabolic processes important reference.

KEY WORDS: piceatannol 3'-O-β-D-glucopyranoside; equilibrium solubility; apparent oil-water partition coefficient

(原文见第5页)

Preparation of Panaxadiol Derivatives with Acid Anhydrides

ZHANG Lian-qing¹, DUAN Wen-yue¹, ZOU Cheng¹, CHEN Yan-mei¹,
ZHAO Qing², ZHAO Pei-ji³, HU Jian-lin¹

(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;
3. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in Western China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

ABSTRACT: Objective To design and synthesize panaxadiol derivatives. **Methods** A series of panaxadiol derivatives have been synthesized with simple acylation of hydroxy group of panaxadiol. The chemical structures of these derivatives were identified by NMR. **Results** Five derivatives were obtained and four of them were new compounds. **Conclusion** These derivatives 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; Panaxadiol derivatives; acylation reaction; synthesize