熊果酸的 4-氯半乳糖衍生物的合成

张雁冰[1]，　刘丰五[1]，　王克让[2]，　张赛扬[1]，　蒋　莹[2]，　刘宏民[1]

(1. 郑州大学药学院　郑州 450001；2. 郑州大学化学系　郑州 450001)

摘要：以 α-*D*-三乙酰基-1-溴-4-氯半乳糖为原料，经 Koenigs-Knorr 反应、酯化反应，得到 3-O-β-*D*-三乙酰基-4′-氯半乳糖熊果酸乙酯(UA2)、3-羟基-28-O-β-*D*-三乙酰基-4″-氯半乳糖熊果酸酯(UA5)和 3-O-β-*D*-三乙酰基-4′-氯半乳糖熊果酸-28-O-β-*D*-三乙酰基-4″-氯半乳糖酯(UA8)；研究了熊果酸衍生物脱乙酰基的条件，实验表明，在稀盐酸条件下得到 4-氯半乳糖的 2 位保留乙酰基的产物，在固体氢氧化钠条件下得到全脱乙酰基的产物；共合成了 9 个熊果酸的 4-氯半乳糖衍生物，所有目标化合物均为新化合物，其结构经 NMR 得以确认.

关键词：熊果酸；4-氯半乳糖；Koenigs-Knorr 反应；脱乙酰基

中图分类号：O 621.32　　**文章编号**：1671－6841(2009)02－0090－05

0　引言

熊果酸(ursolic acid)又名乌苏酸，属三萜类化合物，在自然界分布广泛[1]并具有广泛的生物活性. 熊果酸在体外对革兰阳性菌、阴性菌、酵母菌有抑制活性，能明显降低大鼠的正常体温，并具有安定作用[2-3]，对抗癌及对肝损伤的保护、抗菌消炎和抗病毒等有较明显的作用.

熊果酸 3 位、28 位都连糖的化合物[4-6]已从天然产物中分离得到，但对其活性研究还比较少. 本文用熊果酸和非天然的 4-氯半乳糖，通过 Koenigs-Knorr 反应、酯化反应，分别合成了熊果酸 3 位、28 位以及 3 位、28 位同时连糖的衍生物，以改善熊果酸的酯水分配系数，寻找高效、低毒的抗癌药物.

1　实验部分

1.1　仪器与试剂

熔点测定采用北京科仪电光仪器厂的 XT5 显微熔点测定仪，温度未校正；高分辨质谱为 Waters Micromass 公司 Q-Tof Micro™高分辨质谱仪；IR 采用 Thermo Nicolet IR200 Spectrometer 红外光谱仪，KBr 压片；NMR 采用瑞士 Bruker DPX-400 型超导核磁共振仪，内标 TMS；反应检测用 GF_{254} 薄层板. 所用试剂为分析纯.

1.2　熊果酸乙酯(UA1)的合成与表征

熊果酸(UA) 1.344 g(1.48 mmol)，依次加入丙酮 35 mL，三乙胺 5 mL，溴乙烷 2.5 mL，回流 6 h，过滤白色沉淀，浓缩，过硅胶柱，石油醚-乙酸乙酯(体积比 4∶1)洗脱，旋蒸得白色固体(UA1) 0.557 g，收率 78%，m.p. 133.6～135.0 ℃；^{1}H-NMR ($CDCl_3$，400 MHz) δ：5.24 (t，J=7.0 Hz，1H-12)，4.06 (q，J=21.3 Hz，2H-乙酯上的 CH_2)，3.22 (q，J=15.7 Hz，1H-3)，1.23 (t，J=14.2 Hz，3H-乙酯上的 CH_3)，0.76 (s，3H)，0.78 (s，3H)，0.86 (s，3H)，0.91 (s，3H)，0.94 (s，3H)，0.98 (s，3H)，1.07 (s，3H)；^{13}C-NMR ($CDCl_3$，400 MHz) δ：14.1，15.4，15.5，16.9，17.0，18.2，21.1，23.2，23.4，24.1，27.1，27.9，28.1，29.6，30.6，33.0，36.6，36.9，38.6，38.7，38.8，39.0，39.5，42.0，47.5，47.8，52.8，55.1，59.9，78.9，125.4，138.1，177.4；IR(KBr)：3 454，2 927，2 870，1 721，1 630；HRMS：calcd for $C_{32}H_{52}O_3$ 507.381 4，found 507.381 7.

收稿日期：2009-01-05

基金项目：国家自然科学基金资助项目，编号 20472075.

作者简介：张雁冰(1958－)，女，教授，博士，主要从事有机化学、天然药物化学研究，E-mail：zhangyb@zzu.edu.cn；通讯联系人：刘宏民(1960－)，男，教授，博士，主要从事药物化学、天然药物化学及糖化学研究，E-mail：liuhm@zzu.edu.cn.

1.3　3-*O*-β-*D*-三乙酰基-4'-氯半乳糖熊果酸乙酯(UA2)的合成与表征

熊果酸乙酯(UA1) 0.377 g (0.78 mmol),溶于 25 mL 无水氯仿,加入适量无水硫酸钙,搅拌 0.5 h,加活性 0.5 g 碳酸银-硅藻土(质量比 1∶1)(分 3 次加入),溴代三乙酰化 4-氯半乳糖 0.310 g (0.80 mmol)溶于 30 mL 无水氯仿,滴加溴代三乙酰化 4-氯半乳糖氯仿溶液,反应过程中再加无水硫酸钙,反应 5 h 结束,过滤,浓缩,过硅胶柱,石油醚-乙酸乙酯(体积比 9∶1)洗脱,得白色固体(UA2) 0.413 g,收率 67%,m.p. 217.6～218.9 ℃;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400 MHz)δ:5.33(q, *J*=18.0 Hz, ^{1}H-2'-gal$_1$),5.24 (t, *J*=6.8 Hz, 1H-12),5.01(q, *J*=14.0 Hz,1H-3'-gal$_1$),4.50(d, *J*=8.0 Hz,1H-1'-gal$_1$), 4.46(d, *J*=3.2 Hz,1H-4'-gal$_1$), 4.35(m,1H-6'a-gal$_1$),4.18(m,1H-6'b-gal$_1$),4.04(q, *J*=21.2 Hz,2H-酯上 CH$_2$),3.93 (t, *J*=12.8 Hz,1H-5'-gal$_1$),2.11 (s,3H),2.08 (s,3H),2.05 (s,3H)(3 个乙酰基上的 CH$_3$),0.74 (s,3H),0.74 (s,3H),0.86 (s,3H),0.90 (s,3H),0.94 (s,3H),1.06 (s,3H),1.25 (s,3H) (7 个 CH$_3$);^{13}C-NMR (CDCl$_3$,400 MHz) δ:14.1,15.3,16.3,17.0,17.0,18.1,20.7,20.7,20.7,21.1,23.2,23.4,24.1,25.8,27.7,27.9,29.6,30.6,33.0,36.6,38.5,38.8,38.8,39.0,39.5,41.9,47.5,47.8,52.7,55.5,57.7,60.0,62.8,68.7,70.6,71.9,90.6,103.7,125.4,138.0,169.0,170.4,170.4,177.4; IR(KBr):3 452,2 970,2 946,2 872,1 754,1 730,1 634; HRMS: calcd for C$_{44}$H$_{67}$ClO$_{10}$ 813.432 1, found 813.429 3.

1.4　3-*O*-β-*D*-2'-乙酰基-4'-氯半乳糖熊果酸乙酯(UA3)的合成与表征

UA2 0.200 g(0.41 mmol),加入无水甲醇 30 mL,稀盐酸 0.5 mL,室温搅拌过夜,浓缩,过硅胶柱,石油醚-乙酸乙酯(体积比 5∶1)洗脱,得白色固体(UA3) 0.142 g,收率 80%,m.p. 169.5～170.9 ℃;^{1}H-NMR (DMSO-*d*$_6$,400 MHz)δ:5.15 (s,1H-12),4.81 (q, *J*=17.7 Hz,1H-2'-gal$_1$),4.46 (d, *J*=7.9 Hz,1H-1'-gal$_1$),4.34 (d, *J*=3.1 Hz,1H-4'-gal$_1$),3.96 (m,3H-3'-gal$_1$,乙酯上 CH$_2$),3.78 (t, *J*=12.9 Hz,1H-5'-gal$_1$),3.50 (m,2H-6'-gal$_1$),3.03 (q, *J*=15.8 Hz,1H-3),1.99 (s,1H),1.04 (s,3H),0.91 (s,3H),0.86 (s,3H),0.85 (s,3H),0.82 (s,3H),0.68 (s,3H),0.63 (s,3H) (7 个 CH$_3$);^{13}C-NMR (DMSO-*d*$_6$, 400 MHz) δ:14.2,15.2,16.4,16.9,17.1,17.8,21.1,21.1,23.0,23.3,23.9,25.6,27.4,27.4,27.5,30.2,32.7,36.3,36.4,38.2,38.4,38.4,38.5,41.7,47.0,47.3,52.6,54.8,59.7,60.5,63.8,69.5,72.1,73.3,88.6,103.0,125.0,138.0,169.2,176.4; IR(KBr):3 432,2 970,2 941,2 872,1 726,1 635; HRMS:calcd for C$_{40}$H$_{63}$ClO$_8$729.410 5,found 729.410 8.

1.5　3-*O*-β-*D*-4'-氯半乳糖熊果酸乙酯(UA4)的合成与表征

UA2 0.200 g(0.41 mmol),加入无水甲醇 30 mL,少量固体氢氧化钠,室温搅拌 0.5 h,浓缩,过硅胶柱,石油醚-乙酸乙酯(体积比 1∶1)洗脱,浓缩得白色固体(UA4) 0.134 g,收率 95%,m.p. 157.0～158.5 ℃;^{1}H-NMR(DMSO-*d*$_6$,400 MHz)δ:5.13 (s,1H),4.24 (d, *J*=3.1 Hz,1H-4'-gal$_1$),4.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1H-1'-gal$_1$),3.93 (q, *J*=21.2 Hz,2H-酯上 CH$_2$),3.60 (m,2H-2',3'-gal$_1$),3.42 (m,2H-6'-gal$_1$),3.25 (t, *J*=16.9 Hz,1H-5'-gal$_1$),3.01(q, *J*=15.8 Hz,1H-3),1.11 (t, *J*=11.0 Hz,3H-酯上 CH$_3$),1.02(s, 3H),0.95 (s,3H),0.89 (s,3H),0.85 (s,3H),0.80 (s,3H),0.73(s,3H),0.64(s,3H)(7 个 CH$_3$);^{13}C-NMR (DMSO-*d*$_6$,400 MHz) δ:14.2,15.3,16.6,16.9,17.1,17.9,21.1,23.0,23.3,23.9,25.8,27.5,27.7,30.2,32.8,36.3,36.4,38.4,38.4,38.6,38.8,39.0,41.7,47.1,47.3,52.6,55.1,59.7,60.7,64.0,70.9,72.0,73.2,88.4,106.2,125.0,138.0,176.4; IR(KBr):3 447,2 942,2 872,1 722,1 629; HRMS: calcd for C$_{38}$H$_{63}$ClO$_{10}$ 687.400 4, found 687.399 3.

1.6　3-羟基-28-*O*-β-*D*-三乙酰基-4"-氯半乳糖熊果酸酯(UA5)的合成与表征

熊果酸(UA) 1.245 g(2.73 mmol),溴代 4-氯半乳糖 1.200 g(3.1 mmol),碳酸钾 1.507 g(10.92 mmol),丙酮 60 mL,室温搅拌 3 d,过滤,浓缩,过硅胶柱,石油醚-乙酸乙酯(体积比 3∶1)洗脱,得白色固体(UA5)1.893 g,收率 91%,m.p. 212.5～213.0 ℃;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400 MHz)δ:5.50 (d, *J*=8.3 Hz,1H-1"-gal$_2$),5.44 (t, *J*=18.1 Hz,,1H-2"-gal$_2$),5.29 (s,1H-12),5.04 (q, *J*=13.7 Hz,1H-3"-gal$_2$),4.52 (d, *J*=3.5 Hz,1H-4"-gal$_2$),4.24 (q, *J*=17.5 Hz,1H-6"a-gal$_2$),4.18 (q, *J*=17.6 Hz,1H-6"b-gal$_2$),4.05(t, *J*=12.5 Hz,1H-5"-gal$_2$),3.21 (q, *J*=15.6 Hz,1H-3),2.20 (s,3H),2.06 (s,3H),2.05 (s,3H) (3 个乙酰基上 CH$_3$),1.07(s,3H),0.98 (s,3H),0.94 (s,3H),0.92 (s,3H),0.86 (d, *J*=6.2 Hz),0.77(s,3H), 0.76(s,3H);^{13}C-NMR (CDCl$_3$,400 MHz) δ:15.4,15.5,16.8,17.0,18.2,20.6,20.6,20.6,21.0,23.2,

23.9,27.1,28.0,28.1,30.4,33.2,35.8,36.8,38.6,38.6,38.7,39.0,39.4,42.0,47.4,48.0,52.5,55.1,57.5,62.5,67.0,71.6,71.8,78.9,92.1,126.0,137.1,168.7,170.1,170.2,175.3; IR(KBr):3 559,3 485,2 927,2 870,1 755,1 642; HRMS:calcd for $C_{42}H_{63}ClO_{10}$ 785.100 8, found 785.400 4.

1.7 3-羟基-28-O-β-*D*-2"-乙酰基-4"-氯半乳糖熊果酸酯(UA6)的合成与表征

UA5 0.200 g(0.262 mmol),按UA3的合成方法,得到白色固体(UA6) 0.144 g,收率81%,m.p.240.5~242.4 ℃;^{1}H-NMR(MDOD,400 MHz)δ:5.44 (d, J=8.0 Hz,1H-1"-gal$_2$),5.25 (s,1H-12),5.19 (q, J=18.0 Hz,1H-2"-gal$_2$),4.44 (d, J=3.2 Hz,1H-4"-gal$_2$),4.07 (q, J=13.6 Hz,1H-3"-gal$_2$),3.89 (t, J=12.5 Hz,1H-5"-gal$_2$),3.67 (m,2H-6"-gal$_2$),3.16 (q, J=15.6 Hz,1H-3),2.07 (s,3H-乙酰基上CH_3),1.10 (s,3H),0.96 (s,3H),0.95 (s,3H),0.95 (s,3H),0.88 (d, J=6.4 Hz),0.79 (s,3H),0.77 (s,3H);^{13}C-NMR (MDOD,400 MHz) δ:16.1,16.3,17.5,17.9,21.2,21.4,23.8,24.3,25.1,27.8,28.7,29.4,31.6,34.5,37.3,38.0,39.8,40.0,40.3,40.3,40.9,43.2,48.7,49.3,54.1,56.7,61.8,63.4,71.7,71.8,75.7,79.6,94.0,127.4,138.6,171.3,177.1; IR(KBr):3 423,2 927,2 868,1 736,1 631; HRMS:calcd for $C_{38}H_{59}ClO_8$ 701.379 6,found 701.379 9.

1.8 3-羟基-28-O-β-*D*-4"-氯半乳糖熊果酸酯(UA7)的合成与表征

UA5 0.200 g(0.262 mmol),按UA4的合成方法,得到白色固体(UA7) 0.158 g,收率94.5%,m.p.243.2~245.0 ℃;^{1}H-NMR(MDOD,400 MHz)δ:5.33 (d, J=8.0 Hz,1H-1"-gal$_2$),5.23 (t, J=6.4 Hz,1H-12),4.38 (d, J=3.2 Hz,1H-4"-gal$_2$),3.81(m,2H-3",4"-gal$_2$),3.64 (m,3H-5",6"-gal$_2$),3.15 (q, J=16.0 Hz,1H-32),1.10 (s,3H),0.96 (s,3H),0.96 (s,3H),0.95 (s,3H),0.809 (d, J=6.4 Hz),0.81 (s,3H),0.76 (s,3H);^{13}C-NMR (MDOD,400 MHz) δ:16.1,16.3,17.5,18.1,19.4,21.5,23.9,24.4,25.2,27.9,28.7,29.2,31.7,34.4,37.4,38.0,39.8,40.0,40.2,40.4,41.0,43.2,48.7,49.4,54.3,56.7,61.9,63.5,70.8,73.9,75.6,79.7,96.2,127.3,138.9,177.9;IR(KBr):3 423,2 927,2 868,1 736,1 631,1 455,1 385,1 074;HRMS:calcd for $C_{36}H_{57}ClO_7$ 659.369 1,found 659.368 9.

1.9 3-O-β-*D*-三乙酰基-4'-氯半乳糖熊果酸-28-O-β-*D*-三乙酰基-4"-氯半乳糖酯(UA8)的合成与表征

UA5 0.815 g(1.06 mmol),按UA2的合成方法,过硅胶柱,氯仿-乙酸乙酯(体积比10∶1)洗脱,得到白色固体(UA8)0.616 g,收率54%,m.p.130.1~132.0 ℃;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400 MHz)δ:5.50 (d, J=8.3 Hz,1H-1"-gal$_2$),5.44 (t, J=18.2 Hz,1H-2"-gal$_2$),5.33 (q, J=18.1 Hz,1H-2'-gal$_1$),5.29 (s,1H-12),5.03 (q, J=14.7 Hz,1H-3"-gal$_2$),4.98 (q, J=14.3 Hz,1H-3'-gal$_1$),4.51 (d, J=3.7 Hz,1H-4"-gal$_2$),4.48 (d, J=8.0 Hz,1H-1'-gal$_1$),4.97 (d, J=3.6 Hz,1H-4'-gal$_1$),4.36 (q, J=17.6 Hz,1H-6"a-gal$_2$),4.25 (q, J=17.6 Hz,1H-6'a-gal$_1$),4.18(m,2H-6"b-gal$_2$,6'b-gal$_1$),4.04(t, J=12.4 Hz,1H-5"-gal$_2$),3.93 (t, J=13.0 Hz,1H-5'-gal$_1$),2.12 (s,3H),2.11 (s,3H),2.07 (s,3H),2.05 (s,3H),2.05 (s,3H),2.04 (s,3H) (乙酰基上6个CH_3),1.05 (s,3H),0.94 (s,3H),0.91 (s,3H),0.90 (s,3H),0.85 (d, J=6.3 Hz),0.75 (s,3H),0.74 (s,3H);^{13}C-NMR($CDCl_3$,400 MHz) δ:15.4,16.4,16.9,17.0,20.7,20.7,20.7,20.7,20.7,20.7,21.1,23.2,23.3,24.0,25.8,27.7,28.1,29.7,30.5,33.3,35.8,36.6,38.6,38.7,38.8,39.0,39.5,42.0,47.5,48.1,52.6,55.5,57.6,57.7,62.5,62.8,67.1,68.8,70.7,71.7,71.8,71.9,90.6,92.1,103.8,126.1,137.1,168.8,169.0,170.1,170.3,170.4,170.4,175.3; IR(KBr):2 933,2 868,1 753,1 630; HRMS: calcd for $C_{54}H_{78}Cl_2O_{17}$ 1 091.451 4, found 1 091.456 1.

1.10 3-O-β-*D*-2'-乙酰基-4'-氯半乳糖熊果酸-28-O-β-*D*-2"-乙酰基-4"-氯半乳糖酯(UA9)的合成与表征

UA8 0.250 g(0.23 mmol),按UA3的合成方法,过硅胶柱,氯仿-甲醇(体积比12∶1)洗脱,得白色固体(UA9)0.143 g,收率68%,m.p.225.3~227.0 ℃;^{1}H-NMR((CD_3)$_2$CO-d_6,400 MHz) δ:5.51(d, J=8.4 Hz,1H-1"),2.01 (s,3H) (乙酰基的CH_3),2.03 (s,3H) (乙酰基的CH_3),1.14 (s,3H),1.04 (s,3H),0.95 (s,3H),0.95 (s,3H),0.86 (d, J=6.4 Hz,3H),0.81 (s,3H),0.80 (s,3H);^{13}C-NMR ((CD_3)$_2$CO-d_6,400 MHz) δ:15.8,16.7,17.5,18.7,21.0,21.2,21.2,23.5,23.8,24.6,26.5,28.2,28.8,31.0,33.9,36.6,37.2,39.4,39.6,39.6,40.3,42.7,48.5,49.3,53.5,56.3,61.3,62.0,63.5,63.7,71.1,71.3,72.4,73.4,74.6,75.3,89.5,93.2,107.1,126.6,138.2,169.7,169.7,175.4;IR(KBr):3 450,2 970,2 944,1 729,1 652,1 437,1 367,1 090; HRMS:calcd for $C_{46}H_{70}Cl_2O_{13}$ 923.409 1, found 923.410 9.

1.11　3-O-β-*D*-4'-氯半乳糖熊果酸-28-O-β-*D*-4"-氯半乳糖酯(UA10)的合成与表征

UA8 0.250 g(0.23 mmol)，按 UA3 的合成方法，过硅胶柱，氯仿-甲醇(体积比 10∶1)洗脱，浓缩得白色固体(UA10) 0.176 g，收率 92%，m.p. 238.5～240.1 ℃；^{1}H-NMR((CD$_3$)$_2$CO-d_6，400 MHz) δ：5.40 (d，J=8.0 Hz，1H-1"-gal$_2$)，5.22 (t，J=6.8 Hz，1H-3)，4.54 (d，J=5.2 Hz，1H-4"-gal$_2$)，4.41(d，J=3.6 Hz，1H-4'-gal$_1$)，4.38 (d，J=7.6 Hz，1H-1'-gal$_1$)，4.24 (t，J=10.7 Hz，1H-5"-gal$_2$)，3.92 (m，3H-3"，4"，5"-gal$_2$)，3.78 (m，2H-3'，4'-gal$_1$)，3.69 (m，5H-2"-gal$_2$，6"-gal$_2$，6'-gal$_1$)，3.57 (q，J=16.8 Hz，1H-2'-gal$_1$)，3.15 (q，J=15.6 Hz，1H-3)，1.10 (s，3H)，1.03 (s，3H)，0.94 (s，3H)，0.94 (s，3H)，0.88 (d，J=6.4 Hz)，0.82 (s，3H)，0.80 (s，3H)；^{13}C-NMR ((CD$_3$)$_2$CO-d_6，400 MHz) δ：15.9，16.7，17.3，17.6，18.8，21.2，23.7，23.9，24.7，26.7，28.2，28.7，31.1，33.8，36.8，37.2，39.4，39.6，40.4，40.4，40.4，42.7，48.4，48.6，53.7，56.3，61.5，62.0，63.5，63.7，70.6，72.4，73.4，73.4，74.6，75.2，89.5，95.4，107.1，126.5，138.5，175.9；IR(KBr)：3 452，2 970，2 943，1 740，1 437，1 368，1 068；HRMS：calcd for C$_{42}$H$_{66}$Cl$_2$O$_{11}$ 839.388 8，found 839.389 8.

2　结果与讨论

2.1　3-O-β-*D*-三乙酰基-4'-氯半乳糖熊果酸乙酯及脱乙酰基产物的合成

以熊果酸为原料通过酯化[7]合成熊果酸乙酯(UA1)，然后与 α-*D*-1-溴-2，3，6-三乙酰基-4-氯半乳糖(G2)反应，通过 Koenigs-Knorr 糖苷化法得到 3-O-β-*D*-2'，3'，6'-三乙酰基-4'-氯半乳糖熊果酸乙酯(UA2)．在脱乙酰基时尝试了不同方法，发现若用稀盐酸催化，室温搅拌 24 h 可以高产率(80%)得到一乙酰基的产物 3-O-β-*D*-2'-乙酰基-4'-氯半乳糖熊果酸乙酯(UA3)，该化合物的结构通过高分辨质谱、核磁共振谱得以确定．在^{13}C-NMR 上有 2 个羰基碳 176.4，169.2，通过 HMBC 谱发现 1.99 处 H(1'-H)与 169.2 的碳(2'-乙酰基羰基碳)偶合，169.2 的碳又与 4-氯半乳糖上 2 位 H 偶合，所以确定乙酰基在 4'-氯半乳糖的 2 位，176.4为 28 位碳．若以少量固体氢氧化钠催化进行脱乙酰基反应，在 0.5 h 可以高产率(95%)得到全脱乙酰基产物(UA4)．无论是稀盐酸还是氢氧化钠都对糖苷键无影响．合成路线见图 1.

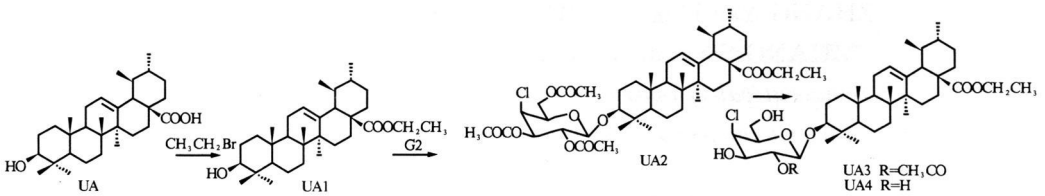

图 1　3-O-β-*D*-4'-氯半乳糖熊果酸乙酯衍生物的合成路线

Fig.1　Synthesis route of the derivatives of 3-O-β-*D*-4'-chlorogalactose ursolic ethyl ester

2.2　3-羟基-28-O-β-*D*-三乙酰基-4"-氯半乳糖熊果酸酯及脱乙酰基产物的合成

以熊果酸为原料，与 G2 酯化合成了 3-羟基-28-O-β-*D*-三乙酰基-4"-氯半乳糖熊果酸酯(UA5)．脱乙酰基时，如用稀盐酸催化，可以高产率(81%)得到一乙酰基的产物(UA6)，通过 HMBC 谱图可确定乙酰基在 4-氯半乳糖上 2 位．用少量固体氢氧化钠催化，反应 0.5 h 可以高产率(94.5%)得到全脱乙酰基产物(UA7)，酸碱对酯键无影响．比用三乙胺-甲醇-水(体积比 8∶1∶1)室温搅拌 6 h 得 50%的产率，在产率、反应时间、试剂方面均有很大改善．合成路线见图 2.

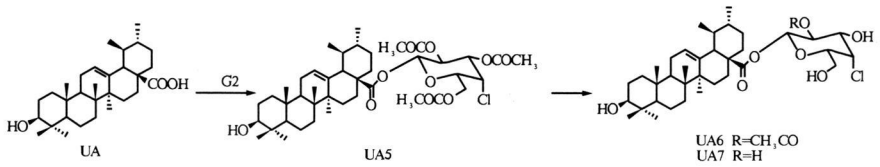

图 2　3-羟基-28-O-β-*D*-4"-氯半乳糖熊果酸酯衍生物的合成路线

Fig.2　Synthesis route of the derivatives of 3-hydroxy-28-O-β-*D*-4"-chlorogalactose ursolic ester

2.3 3-O-β-*D*-三乙酰基-4'-氯半乳糖熊果酸-28-O-β-*D*-三乙酰基-4''-氯半乳糖酯及脱乙酰基产物的合成

以UA5为原料,糖苷化合成了含有2个4-氯半乳糖的产物(UA8),用稀盐酸脱乙酰基得到2个4-氯半乳糖的2位都保留乙酰基的产物(UA9),用少量固体氢氧化钠脱乙酰基得到全脱乙酰基产物(UA10).合成路线见图3.

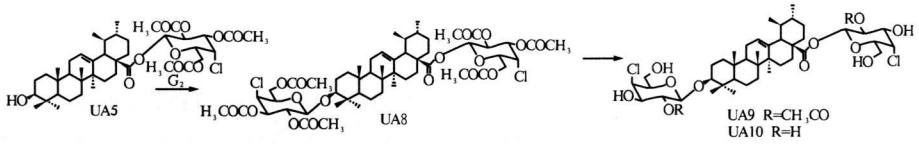

图3 二-4-氯半乳糖熊果酸酯衍生物的合成路线

Fig.3 Synthesis route of the derivatives of dia-4-chlorogalactose ursolic ester

参考文献:

[1] 赵玉丛,李建军,刘国际,等.山茱萸中熊果酸提取及含量测定[J].郑州大学学报:理学版,2005,37(1):78-81.

[2] 吴立军.天然药物化学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2003.

[3] 熊斌,雷志勇,陈虹.熊果酸药理学的研究进展[J].国外医学:药学分册,2004,31(3):133-136.

[4] Shaker K H, Bernhardta M, Elgamal M H A, et al. Triterpenoid saponins from *Fagonia indica*[J]. Phytochemistry, 1999,51:1049-1153.

[5] Miyase T, Melek F R, Ei-Gindi O D, et al. Saponins from *Fagonia arabica*[J]. Phytochemistry, 1996,41:1175-1179.

[6] Miyase T, Shiokawa K I, Zhang Dongming, et al. Araliasaponins I-XI, triterpene saponins from the roots of *Aralia decaisneana*[J]. Phytochemistry, 1996, 41:1411-1418.

[7] Whistler L R. Methods in Carbohydrate Chemistry[M]. New York: Acdemic Press, 1962.

Synthesis of the Derivatives of Ursolic Acid 4-Chlorogalactose

ZHANG Yan-bing[1], LIU Feng-wu[1], WANG Ke-rang[2],
ZHANG Sai-yang[1], JIANG Ying[2], LIU Hong-min[1]
(1. *School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou* 450001, *China*;
2. *Department of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou* 450001, *China*)

Abstract: With triacetyl-bromide-4-chlorogalactose, through Koenigs-Knorr reaction and esterification reaction, 3-O-β-*D*-triacetyl-4'-chlorogalactose ursolic ethyl ester(UA2), 3-hydroxy-28-O-β-*D*-triacetyl-4''-chlorogalactose ursolic ester(UA5), and 3-O-β-*D*-triacetyl-4'-chlorogalactose ursolic acid-28-O-β-*D*-triacetyl-4''-chlorogalactose ester(UA8) are synthesized. The condition of deacetylation is studied, 2-acetyl-4-chlorogalacose is obtained in dilute hydrochloric acid, and all deacetylated products are obtained in sodium hydroxide. Nine derivatives of ursolic acid 4-chlorogalactose are obtained, and the structures of all products are characterized by NMR.

Key words: ursolic acid; 4-chlorogalactose; Koenigs-Knorr reaction; deacetylation