

的相对校正因子, 然后通过校正因子计算其含量。

采用流动相甲醇-水(65:35), 分离效果明显, 可以使木香烃内酯、去氢木香内酯与其他组分完全分离^[1]。选用甲醇、乙醇不同提取溶剂, 结果显示, 甲醇作溶剂超声 30 min 的目标成分提取效率高^[5-6]。因 2 个内酯成分的热不稳定性, 故未考察回流和索氏提取等热提取方式。

采用内标峰的保留时间, 加上相对保留时间, 再根据峰形判断, 即能够正确判断出目标峰的准确位置, 结果表明, 利用上述方法进行峰的定位是可行的。

本实验考察不同品牌的色谱柱和液相系统对木香烃内酯、去氢木香内酯之间相对校正因子的影响, 说明实验中得到的校正因子具有较高的可信度, 通过计算可知“一测多评”法与外标法测到的含量没显著性差异, “一测多评”法可以在对照品缺省的情况下实现定量测定的要求。

REFERENCES

- [1] Ch.P(2010) Vol I(中国药典 2010 年版. 一部) [S]. 2010: 531
- [2] CHENG Q, CHEN D, HUANG Q, et al. Determination of naringin and neohesperidin from Daidai flavones SMEDDS soft capsule by multi-components quantitation with one marker [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(14): 1134-1137.
- [3] WANG Z M, GAO H M, FU X T, et al. Multi-components quantitation by one marker new method for quality evaluation of Chinese herbal medicine [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2006, 31(23): 1925-1928.
- [4] WANG Z M, QIAN Z Z, ZHANG Q W, et al. The technical manual of QAMS [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2011, 36(3): 657-658.
- [5] LIU J H, LI D H, WU X X, et al. A preliminary study on the extraction of Radix Aucklandiae costunolide and dehydrocostuslactone in influence factors [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2009, 20(12): 3013-3014.
- [6] LI H, CHEN B T, WEN L D W, et al. Determination of costunolide and dehydrocostuslactone by HPLC in processed products of Radix Aucklandiae [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2007, 38(11): 1659-1661.

收稿日期: 2013-05-07

地黄苷的全合成

孔祥文(杭州中美华东制药有限公司, 杭州 310011)

摘要: 目的 合成天然苯丙素苷地黄苷。方法 以 D-葡萄糖为起始原料, 经乙酰化、溴代、成醚、脱乙酰基、引入保护基和取代鼠李糖、脱亚苄基、酰化、脱除保护基等反应合成地黄苷。结果 首次完成苯丙素苷地黄苷的化学合成, 其结构经 ¹H-NMR、¹³C-NMR、MS 和元素分析确证, 并与文献数据一致。结论 合成工艺原料易得, 方法可行。

关键词: 地黄苷; 苯丙素苷; 合成; 保护基

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)04-0424-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.010

Total Synthesis of Martynoside

KONG Xiangwen(Hangzhou Zhongmei Huadong Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis the natural phenylpropanoid glycoside, martynoside. **METHODS** Using D-glucose as the starting material, martynoside was successfully synthesized via acetylation, bromination, etherification, removing acetyl, introducing protective groups and substituted rhamnose, removing benzyldiene, acylation, and removing protective groups. **RESULTS** The chemical synthesis of the phenylpropanoid glycoside martynoside was realized for the first time. Its structure was identified by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS spectroscopy, as well as by elemental analysis. **CONCLUSION** The starting materials are easy to get and the method is feasible.

KEY WORDS: martynoside; phenylpropanoid glycosides; synthesis; protective groups

天然苯丙素苷地黄苷(**1**, 结构见图 1)广泛存在于多种药用植物中, 是许多植物提取物中酚类组

份的主要有效成分^[1-3]。最近研究表明, 地黄苷具有多种显著的生物活性, 如抗癌、抗炎、抗氧化、

抗增殖和抗雌激素等^[3-6], 因而日益受到药物化学家和药理学家关注和重视。

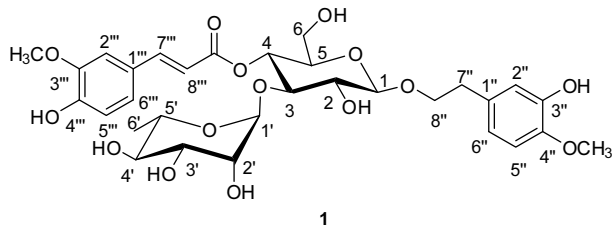


图1 地黄苷的化学结构

Fig 1 The structure of martynoside

然而, 地黄苷在许多植物种类中的含量很低(0.02%~0.4%), 限制了对其生物活性的深入研究。因此, 地黄苷的化学合成就显得尤为重要。

本文首次报道地黄苷的化学合成方法, 其合成路线见图2。

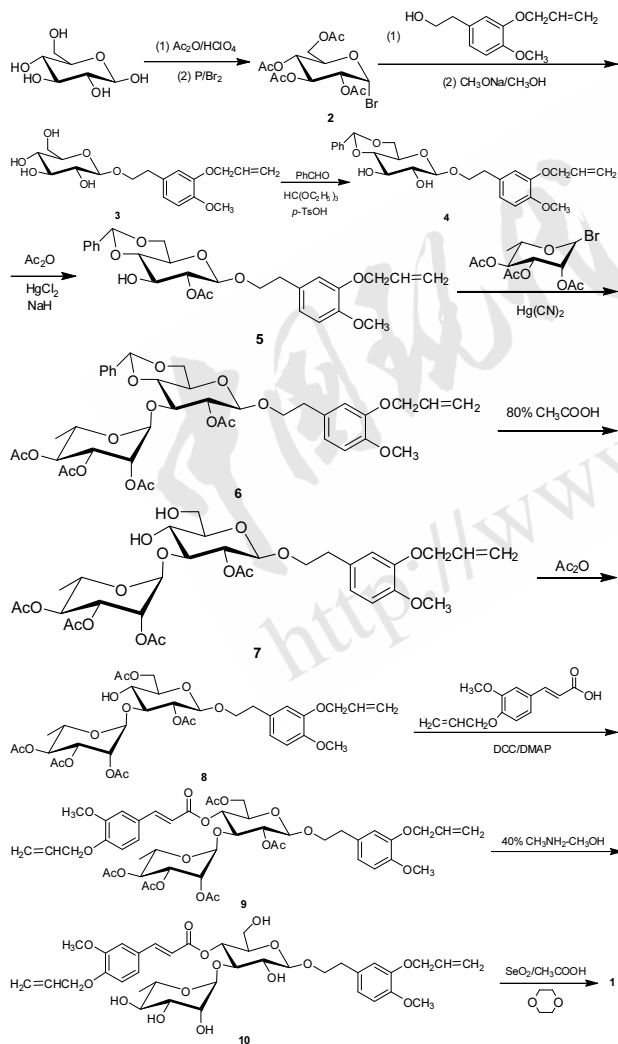


图2 地黄苷的合成路线

Fig 2 The synthetic route of martynoside

以 *D*-葡萄糖为起始原料, 经乙酰化和溴代反应首先合成四乙酰溴代葡萄糖(2)^[7]。采用经典

Knorr-Koenigs 法^[8], 2 与 2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙醇在碳酸银催化下反应制得乙酰化的葡萄糖苷。产物不需分离纯化, 直接用甲醇钠脱去乙酰基得到糖苷 3。在对甲苯磺酸催化下, 中间体 3 与新鲜蒸馏的苯甲醛和原甲酸三乙酯在 THF 中回流得到 4,6-位亚苄基保护的化合物 4, 再选择性地乙酰化 4 的 2-位羟基制得中间体 5。氰化汞催化下, 三乙酰溴代鼠李糖与 5 的混合物于无水甲苯中回流得到二糖 6; 然后在 80% 的乙酸水溶液中回流脱去 4,6-位亚苄基, 得到 4,6-位去保护而 2-位乙酰化的化合物 7。

选择性地乙酰化 7 的 6-位羟基得到 2,6-位乙酰化的中间体 8, 然后在 8 的 4-位引入阿魏酸 4 位烯丙基衍生物制得 9。低温下(-20 °C 左右), 9 在 40% 甲胺-甲醇溶液中反应可成功脱去五个乙酰基得到烯丙基保护的化合物 10。最后用二氧化硒在乙酸-二噁烷条件下^[9]以较满意的收率(77.2%)完全脱去保护基得到化合物 1, 总收率 6.8%。其结构经 ¹H-NMR、¹³C-NMR、MS 和元素分析数据确证, 并与参考文献数据^[10-11]一致。

1 仪器与试剂

NMR 用 Bruker AV-500 MHz 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司)测定, TMS 为内标。MS 用 Hewlett-Packard 1100 LC/MSD 型质谱仪(美国惠普公司)测定。元素分析用 Elementar Vario EL III 型元素分析仪(德国 Elementar 公司)测定。柱层析采用 200-300 目硅胶(青岛海洋化工厂), 湿法装柱。试剂均为市售化学纯或分析纯产品, 除特别说明外, 不经处理直接使用。

2 合成方法

2.1 1-*O*-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙基]-β-*D*-吡喃葡萄糖苷(3)

将 20 g(48.6 mmol)四乙酰溴代葡萄糖(2)、10.1 g(48.6 mmol)2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙醇、15 g(54.4 mmol)Ag₂CO₃ 和适量 4Å 分子筛依次加入 80 mL 无水 CH₂Cl₂ 中, 室温下避光搅拌反应 24 h。滤除不溶物, 滤液减压浓缩至干得糖浆状物。加入 80 mL 无水 CH₃OH 和 0.8 g CH₃ONa, 室温搅拌反应 4 h。缓慢滴加 1 mL 浓盐酸, 减压浓缩至干。浓缩物经柱层析(CHCl₃:CH₃OH=15:1)分离, 得蜡状固体 12.3 g, 2 步收率 68.5%, 熔点 68~69 °C。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.42-7.33 (3H, m, Ar-H), 6.02-5.95(1H, m, CH=), 5.35-5.22

(2H, m, =CH₂), 4.63-4.59(2H, m, OCH₂CH=CH₂), 4.47(1H, d, *J*=8.0 Hz, 1-H), 4.20-3.55(7H, m, 3, 4, 5, 6-H, OCH₂CH₂Ar), 3.89(3H, s, CH₃O), 3.51(1H, dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 2-H), 2.89-2.86(2H, m, OCH₂CH₂Ar); ESI-MS (*m/z*): 371.3[M+H]⁺.

2.2 1-*O*-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙基]-4,6-*O*-亚苄基-β-*D*-吡喃葡萄糖苷(4)

将 11.5 g(31.1 mmol)化合物 3、4 mL 新蒸苯甲醛、5 mL 原甲酸三乙酯和 0.25 g *p*-TsOH 加入 200 mL 反应瓶中,加入 50 mL 无水 THF,加热回流反应 5 h。冷至 0~5 °C 后,加入 0.25 g 无水 K₂CO₃,搅拌 0.5 h。滤除不溶物,滤液减压浓缩至干,浓缩物经柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:1)分离,得蜡状固体 11.4 g,收率 80.2%,熔点 105~107 °C。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.40-6.67(8H, m, Ar-H), 6.01-5.90(1H, m, CH=), 5.48(1H, s, OCH(Ph)O), 5.35-5.22(2H, m, =CH₂), 4.60-4.57(2H, m, OCH₂CH=CH₂), 4.71(1H, t, *J*=10.0 Hz, 4-H), 4.39(1H, d, *J*=7.8 Hz, 1-H), 4.26-3.70(6H, m, 3,5,6-H, OCH₂CH₂Ar), 3.89(3H, s, CH₃O), 3.50(1H, dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 2-H), 2.85-2.83(2H, m, OCH₂CH₂Ar); ESI-MS(*m/z*): 459.4[M+H]⁺.

2.3 1-*O*-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙基]-2-*O*-乙酰基-4,6-*O*-亚苄基-β-*D*-吡喃葡萄糖苷(5)

将 9.2 g(20 mmol)化合物 4 和 100 mL 无水 THF 加入 250 mL 反应瓶中,搅拌使固体溶解。加入 0.96 g(40 mmol)NaH,室温搅拌 0.5 h。再加入 5.43 g(20 mmol)HgCl₂,室温搅拌 0.5 h,冷至 0 °C 左右。10 min 内滴加醋酐的无水 THF 溶液(4 mL 醋酐溶于 20 mL 无水 THF),搅拌反应 2 h。加入 20 mL 水和 1 mL 冰醋酸,减压浓缩至干,浓缩物中加入 60 mL CHCl₃ 和 40 mL 水萃取,有机层用水(60 mL×2)和饱和食盐水(60 mL×2)洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤,滤液减压浓缩至干,浓缩物经柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:3)分离,得淡黄色油状产物 7.7 g,收率 76.6%。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.44-6.76(8H, m, Ar-H), 6.03-5.95(1H, m, CH=), 5.51(1H, s, OCH(Ph)O), 5.43-5.28(2H, m, =CH₂), 4.54-4.51(2H, m, OCH₂CH=CH₂), 4.68(1H, t, *J*=10.0 Hz, 4-H), 4.58(1H, dd, *J*=10.0, 4.0 Hz, 2-H), 4.41(1H, d, *J*=7.8 Hz, 1-H), 4.29-3.70(6H, m, 3,5,6-H, OCH₂CH₂Ar), 3.86(3H, s, CH₃O), 2.86-2.81(2H, m, OCH₂CH₂Ar),

2.07(3H, s, CH₃CO); ESI-MS(*m/z*): 501.3[M+H]⁺.

2.4 1-*O*-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙基]-2-*O*-乙酰基-3-*O*-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-α-*L*-吡喃鼠李糖基)-4,6-*O*-亚苄基-β-*D*-吡喃葡萄糖苷(6)

将 7.5 g(15 mmol)化合物 5、8.8 g(25 mmol)三乙酰溴代鼠李糖^[12]、6.3 g(25 mmol)Hg(CN)₂ 和适量 4Å 分子筛加入 250 mL 反应瓶中,加入 100 mL 无水甲苯,加热回流反应 4 h。冷至室温,滤除不溶物,滤饼用适量甲苯淋洗,滤液减压浓缩至干。浓缩物中加入 80 mL CHCl₃,搅拌 0.5 h。滤除固体,滤液减压浓缩至干,浓缩物用甲醇(约 60 mL)重结晶,得白色固体 8.8 g,收率 76.0%,熔点 183~185 °C。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.49-6.84(8H, m, Ar-H), 6.08-6.03(1H, m, CH=), 5.48-5.30(2H, m, =CH₂), 5.27(1H, s, OCH(Ph)O), 5.22(1H, t, *J*=3.6 Hz, 3'-H), 5.04(1H, dd, *J*=9.7, 4.0 Hz, 2-H), 4.97(1H, dd, *J*=3.6, 1.7 Hz, 2'-H), 4.92(1H, t, *J*=10.0 Hz, 4'-H), 4.87(1H, d, *J*=1.7 Hz, 1'-H), 4.67-4.64(2H, m, OCH₂CH=CH₂), 4.47(1H, d, *J*=8.0 Hz, 1-H), 4.36-3.63(7H, m, 3,4,6,5'-H, OCH₂CH₂Ar), 3.88(3H, s, CH₃O), 3.47(1H, m, 5-H), 2.91-2.86(2H, m, OCH₂CH₂Ar), 2.11(3H, s, CH₃CO), 2.06(3H, s, CH₃CO), 2.04(3H, s, CH₃CO), 2.00(3H, s, CH₃CO), 0.64(3H, d, *J*=6.2 Hz, 6'-H); ESI-MS(*m/z*): 773.4[M+H]⁺.

2.5 1-*O*-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙基]-2-*O*-乙酰基-3-*O*-(2,3,4-三-*O*-乙酰基-α-*L*-吡喃鼠李糖基)-β-*D*-吡喃葡萄糖苷(7)

将 7.7 g(10 mmol)化合物 6 溶于 70 mL 80%乙酸水溶液(体积分数)中,加热至 80 °C 反应 4 h。冷却至室温,加入 80 mL 甲苯,减压浓缩至干。浓缩物溶于 50 mL CHCl₃ 中,分别用冰水(30 mL×1)、5% NaHCO₃ 水溶液(30 mL×1)、水(30 mL×1)和饱和食盐水(30 mL×1)洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤,滤液减压浓缩至干,浓缩物经柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:2)分离,得糖浆物 5.1 g,收率 74.6%。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.48-7.35(3H, m, Ar-H), 6.06-6.02(1H, m, CH=), 5.40-5.22(2H, m, =CH₂), 5.20(1H, t, *J*=3.6 Hz, 3'-H), 4.98(1H, dd, *J*=8.0, 3.6 Hz, 2-H), 4.95(1H, dd, *J*=3.6, 1.7 Hz, 2'-H), 4.92(1H, t, *J*=10.0 Hz, 4'-H), 4.89(1H, d, *J*=1.7 Hz, 1'-H), 4.65-4.59(2H, m, OCH₂CH=CH₂), 4.47(1H, d, *J*=8.0 Hz, 1-H),

4.17-3.53(8H, m, 3,4,5,6,5'-H, OCH₂CH₂Ar), 3.89(3H, s, CH₃O), 2.91-2.86(2H, m, OCH₂CH₂Ar), 2.11(3H, s, CH₃CO), 2.09(3H, s, CH₃CO), 2.05(3H, s, CH₃CO), 2.02(3H, s, CH₃CO), 0.65(3H, d, *J*=6.2 Hz, 6'-H); ESI-MS(*m/z*): 727.3[M+H]⁺.

2.6 1-*O*-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙基]-2,6-二-*O*-乙酰基-3-*O*-(2,3,4-三-*O*-乙酰基- α -*L*-吡喃鼠李糖基)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(**8**)

将 4.8 g(7 mmol)化合物 **7** 溶于 25 mL 无水 CH₂Cl₂ 中, 加入 1.5 mL 吡啶, 冷至 -15 °C 左右, 搅拌下缓慢滴加含醋酐的无水 CH₂Cl₂ 溶液(0.75 mL 醋酐溶于 7.5 mL 无水 CH₂Cl₂ 中)。滴完, 继续搅拌反应 4 h。反应液减压浓缩至干, 浓缩物溶于 75 mL CHCl₃ 中, 水洗(50 mL \times 3), 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 滤液减压浓缩至干, 浓缩物经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:2)分离, 得糖浆状物 3.8 g, 收率 74.8%。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.46-7.33(3H, m, Ar-H), 6.06-6.02(1H, m, CH=), 5.42-5.25(2H, m, =CH₂), 5.22(1H, t, *J*=3.6 Hz, 3'-H), 5.02(1H, dd, *J*=8.0, 3.6 Hz, 2-H), 4.96(1H, dd, *J*=3.6, 1.7 Hz, 2'-H), 4.92(1H, t, *J*=10.0 Hz, 4'-H), 4.87(1H, d, *J*=1.7 Hz, 1'-H), 4.69-4.62(2H, m, OCH₂CH=CH₂), 4.49(1H, d, *J*=8.0 Hz, 1-H), 3.91-3.35(8H, m, 3,4,5,6,5'-H, OCH₂CH₂Ar), 3.88(3H, s, CH₃O), 2.93-2.89(2H, m, OCH₂CH₂Ar), 2.10(3H, s, CH₃CO), 2.07(3H, s, CH₃CO), 2.04(3H, s, CH₃CO), 2.00(3H, s, CH₃CO), 1.98(3H, s, CH₃CO), 0.69(3H, d, *J*=6.2 Hz, 6'-H); ESI-MS(*m/z*): 685.4[M+H]⁺.

2.7 1-*O*-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙基]-2,6-二-*O*-乙酰基-3-*O*-(2,3,4-三-*O*-乙酰基- α -*L*-吡喃鼠李糖基)-4-*O*-[(*E*)-3-(4-烯丙氧基-3-甲氧苯基)烯丙酰基]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(**9**)

将 3.6 g(5 mmol)化合物 **8**、1.8 g(7.7 mmol) 4-烯丙氧基阿魏酸、1 g(5 mmol) DCC、40 mg DMAP 和适量 4Å 分子筛依次加入 100 mL 无水 CH₂Cl₂ 中, 冷至 0 °C 左右搅拌反应 12 h, 再升至室温继续搅拌反应 12 h。滤除不溶物, 滤液减压浓缩至干, 浓缩物经柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:4)分离, 得黄色油状物 4.1 g, 收率 86.8%。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.64(1H, d, *J*=16.0 Hz, ArCH=CHCO), 7.38-6.84(6H, m, Ar-H), 6.41(1H, d, *J*=16.0 Hz, ArCH=CHCO), 6.08-5.98(2H, m,

2 \times CH=), 5.47-5.25(4H, m, 2 \times =CH₂), 4.98(1H, dd, *J*=8.0, 3.6 Hz, 2-H), 4.94(1H, dd, *J*=3.6, 1.7 Hz, 2'-H), 4.90(1H, t, *J*=10.0 Hz, 4'-H), 4.88(1H, d, *J*=1.7 Hz, 1'-H), 4.69-4.61(4H, m, 2 \times OCH₂CH=CH₂), 4.48(1H, d, *J*=8.0 Hz, 1-H), 3.90-3.32(9H, m, 3,4,5,6,3',5',5'-H, OCH₂CH₂Ar), 3.88(3H, s, 4''-CH₃O), 3.81(3H, s, 3'''-CH₃O), 2.93-2.88(2H, m, OCH₂CH₂Ar), 2.11(3H, s, CH₃CO), 2.08(3H, s, CH₃CO), 2.06(3H, s, CH₃CO), 2.02(3H, s, CH₃CO), 1.99(3H, s, CH₃CO), 0.68(3H, d, *J*=6.2 Hz, 6'-H); ESI-MS(*m/z*): 943.3[M+H]⁺.

2.8 1-*O*-[2-(3-烯丙氧基-4-甲氧苯基)乙基]-3-*O*-(α -*L*-吡喃鼠李糖基)-4-*O*-[(*E*)-3-(4-烯丙氧基-3-甲氧苯基)烯丙酰基]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(**10**)

将 3.8 g(4 mmol)化合物 **9** 溶于 60 mL CH₂Cl₂ 中, 冷至 -20 °C 左右, 加入 100 mL 40%(体积分数) MeNH₂-CH₃OH 溶液, 搅拌反应 9 h。反应液减压浓缩至干, 浓缩物经柱层析(CH₃OH: CH₂Cl₂ = 1:19)分离, 得 1.7 g 糖浆状化合物 **10**, 收率 57.6%。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.62(1H, d, *J*=16.0 Hz, ArCH=CHCO), 7.39-6.86(6H, m, Ar-H), 6.44(1H, d, *J*=16.0 Hz, ArCH=CHCO), 6.08-5.98(2H, m, 2 \times CH=), 5.48-5.27(4H, m, 2 \times =CH₂), 4.97(1H, d, *J*=1.7 Hz, 1'-H), 4.90(1H, t, *J*=9.3 Hz, 4-H), 4.68-4.59(4H, m, 2 \times OCH₂CH=CH₂), 4.40(1H, d, *J*=8.0 Hz, 1-H), 3.87(3H, s, 4''-CH₃O), 3.85-3.30(11H, m, 2,3,5,6,2',3',4',5',5'-H, OCH₂CH₂Ar), 3.83(3H, s, 3'''-CH₃O), 2.90-2.86(2H, m, OCH₂CH₂Ar), 1.08(3H, d, *J*=6.5 Hz, 6'-H); ESI-MS(*m/z*): 733.2[M+H]⁺.

2.9 1-*O*-[2-(3-羟基-4-甲氧苯基)乙基]-3-*O*-(α -*L*-吡喃鼠李糖基)-4-*O*-[(*E*)-3-(4-羟基-3-甲氧苯基)烯丙酰基]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(**1**, 地黄苷)

将 1.6 g(2.2 mmol)化合物 **9** 溶于 72 mL 二噁烷中, 搅拌下加入 0.5 g(4.5 mmol) SeO₂ 和 0.2 mL 冰醋酸, 加热至 80 °C 反应 3 h。冷至室温, 反应液减压浓缩至干, 浓缩物经柱层析(乙酸乙酯: 正己烷=1:2 \rightarrow 1:1)分离, 得 1.1 g 淡黄色粉末状化合物 **1**, 收率 77.2%, 熔点 132~134 °C。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz, δ): 4.38(1H, d, *J*=8.0 Hz, 1-H), 3.39(1H, dd, *J*=9.3, 8.0 Hz, 2-H), 3.79(1H, t, *J*=9.3 Hz, 3-H), 4.92(1H, t, *J*=9.3 Hz, 4-H), 3.52(1H, t, *J*=9.3 Hz, 5-H), 3.57(1H, m, 6-H),

3.61(1H, m, 6-H), 5.19(1H, d, $J=1.5$ Hz, 1'-H), 3.83(1H, dd, $J=3.5, 1.5$ Hz, 2'-H), 3.58(2H, m, 3', 5'-H), 3.30(1H, m, 4'-H), 1.09(3H, d, $J=6.5$ Hz, 6'-H), 6.70(1H, d, $J=2.0$ Hz, 2''-H), 6.83(1H, d, $J=8.0$ Hz, 5''-H), 6.69(1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 6''-H), 2.82(2H, m, 7''-H), 3.71(1H, m, 8''-H), 4.02(1H, m, 8'''-H), 7.20(1H, d, $J=2.0$ Hz, 2'''-H), 6.81(1H, d, $J=8.0$ Hz, 5'''-H), 7.08(1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 6'''-H), 7.66(1H, d, $J=16.0$ Hz, 7'''-H), 6.38(1H, d, $J=16.0$ Hz, 8'''-H), 3.88(3H, s, 4''-CH₃O), 3.81(3H, s, 3'''-CH₃O); ¹³C-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 104.20(1-C), 76.20(2-C), 81.64(3-C), 70.59(4-C), 76.53(5-C), 62.38(6-C), 103.02(1'-C), 72.34(2'-C), 72.12(3'-C), 73.78(4'-C), 70.61(5'-C), 18.42(6'-C), 132.72(1''-C), 117.10(2''-C), 147.12(3''-C), 147.34(4''-C), 112.80(5''-C), 121.25(6''-C), 36.52(7''-C), 72.24(8''-C), 127.64(1'''-C), 111.91(2'''-C), 150.30(3'''-C), 149.09(4'''-C), 116.40(5'''-C), 124.01(6'''-C), 147.81(7'''-C), 115.09(8'''-C), 56.38(4''-CH₃O), 56.50(3'''-CH₃O), 168.20(C=O); ESI-MS(m/z): 653.2[M+H]⁺. Anal. Calcd. for C₃₁H₄₀O₁₅: C 57.05, H 6.18; found: C 57.29, H 6.02.

3 结果与讨论

3.1 化合物 3 的立体构型

可以根据葡萄糖环端基质子的耦合常数确定得到的立体专一性糖苷键的构型: 对吡喃葡萄糖, 当糖苷键为 β 型时, 耦合常数为 6~8 Hz; 当糖苷键为 α 时, 耦合常数为 2~4 Hz^[13]。在化合物 3 的 ¹H-NMR 谱上, 葡萄糖环 1 位 H 质子的耦合常数 $J=8.0$ Hz, 可以确定糖苷立体构型为 β 型。

3.2 化合物 6 的合成和立体构型

为使取代鼠李糖顺利引入葡萄糖的 3-位, 需要保护糖苷 3 的 2,4,6-位羟基, 故先合成 4,6-位亚苄基保护的化合物 4。为选择性保护糖苷 4 的 2-位羟基, 利用氯化汞法使 4 的 2-位选择性地乙酰化制得 2,4,6-位保护而 3-位游离的中间体 5。然后在氯化汞催化下, 可以顺利地使 5 的 3-位引入三乙酰基鼠李糖得到关键中间体 6。

同样地, 根据化合物 6 的 ¹H-NMR 谱中葡萄糖环 1 位 H 质子的耦合常数(8.0 Hz) 可以确定其立体构型也为 β 型。而通过鼠李糖环的 1 位 H 质子化学位移(4.87)和耦合常数(1.7 Hz)与 β 型(δ

5.84, $J=6.4\sim 8.0$ Hz)^[12]相比较, 可判断化合物 6 中鼠李糖环的立体构型为 α 型。

3.3 化合物 9 的合成

为在 7 的 4-位羟基上引入阿魏酸 4 位烯丙基衍生物, 则需考虑先将 6-位羟基进行保护。由于 6-位羟基的反应活性较 4-位高, 且空间位阻小, 故 7 与醋酐在较低的温度下(-15 °C 左右)反应选择性地得到 2,6-位乙酰化的中间体 8。但由于 8 的结构中 4-位羟基空间位阻较大, 在引入阿魏酸 4 位烯丙基衍生物时采用常规的酰氯法收率不太理想。而在 DCC 和 DMAP 催化下, 化合物 8 与 4-烯丙氧基阿魏酸于二氯甲烷中反应以 86.8% 的高收率制得 9。

3.4 地黄苷的合成

在尝试了多种方法脱除化合物 10 中的保护基后, 发现 Pd(II)催化的脱除方法^[14-15]原料价格较昂贵, 而且收率不高(44.5%)。而采用相对价廉的二氧化硒在乙酸-二噁烷条件下能以较高的收率(77.2%)完全脱去烯丙基得到化合物 1, 即地黄苷。

综上所述, 以 D-葡萄糖为起始原料经 10 步反应合成地黄苷。该合成方法原料易得, 操作简便可行, 总收率 6.8%。

REFERENCES

- [1] OWEN P W, HAUBNER R, HULL W E, et al. Isolation and structure elucidation of the major individual polyphenols in carob fibre [J]. Food Chem Toxicol, 2003, 41(12): 1727-1738.
- [2] XIE L H, WANG X, BASNET P, et al. Evaluation of variation of acteoside and three major flavonoids in wild and cultivated scutellaria baicalensis roots by micellar electrokinetic chromatography [J]. Chem Pharm Bull, 2002, 50(7): 896-899.
- [3] PAPOUTSI Z, KASSI E, MITAKOU S, et al. Acteoside and martynoside exhibit estrogenic/antiestrogenic properties [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2006, 98(1): 63-71.
- [4] SARACOGU I, INOUE M, CALIS I, et al. Studies on constituents with cytotoxic and cytostatic activity of two Turkish medicinal plants Phlomis armeniaca and Scutellaria salviifolia [J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18(10): 1396-1400.
- [5] MIAO J L, WANG W F, YAO S, et al. Antioxidative properties of martynoside: pulse radiolysis and laser photolysis study [J]. Free Radical Res, 2003, 37(8): 829-833.
- [6] GYURKOVSKA V, ALIPIEVA K, MACIUK A, et al. Anti-inflammatory activity of Devil's Claw *in vitro* systems and their active constituents [J]. Food Chem, 2011, 125(1): 171-178.
- [7] LI Y W, LI Y X, ZHANG W, et al. A convenient one-pot preparation of acetylated glycopyranosyl bromides [J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2004, 24(4): 438-439.
- [8] PAULSEN H. Synthesis of complex oligosaccharide chains of glycoproteins [J]. Chem Soc Rev, 1984, 13(1): 15-45.
- [9] KAWADA T, ASANO R, HAYASHIDA S, et al. Total

- synthesis of the phenylpropanoid glycoside, acteoside [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(25): 9268-9271.
- [10] MIYASE T, KOIZUMI A, UENO A, et al. Studies on the acyl glycosides from *Leucopsetrum japonicum*(MIQ.) Kitamura et Murata [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(8): 2732-2737.
- [11] ZHOU B N, BAHLER B D, HOFMANN G A, et al. Phenylethanoid glycosides from *digitalis purpurea* and *Penstemon linarioides* with PKC α -inhibitory activity [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(11): 1410-1412.
- [12] MIAO C Q. A convenient one-pot preparation of acetoacetyl-sidase compounds [J]. *J Xinxiang Univ: Nat Sci Ed*(新乡学院学报:自然科学版), 2011, 28(6): 511-512.
- [13] LAI D. Studies on synthesis of protected α -D-gal(1 \rightarrow 4)- β -D-glc and its analogues [D]. Xiangtan: University of Xiangtan, 2008.
- [14] ZHANG S Q, LI Z J, WANG A B, et al. Synthesis of a phenylpropanoid glycoside, Osmanthuside B6 [J]. *Carbohydr Res*, 1998, 308(3): 281-285.
- [15] LI Q, LI S C, LI H, et al. Total synthesis of syringalide B, a phenylpropanoid glycoside [J]. *Carbohydr Res*, 2005, 340(9): 1601-1604.

收稿日期: 2013-11-07

大分子壳聚糖对单壁碳纳米管水分散性的影响

祝侠丽^{1,2}, 谢莹霞¹, 黄胜楠¹, 张慧娟¹, 焦晓静¹, 张英杰¹, 张振中^{1*} (1.郑州大学药学院, 郑州 450001; 2.河南中医学院药学院, 郑州 450003)

摘要: 目的 利用大分子壳聚糖改善单壁碳纳米管的水分散性。方法 采用混酸氧化法(浓硫酸:浓硝酸=3:1)对单壁碳纳米管进行羧基化处理。冰浴超声分散法制备壳聚糖修饰的单壁碳纳米管并采用紫外分光光度法、红外分光光度法、差示扫描量热法等进行验证。恒温振荡法考察壳聚糖修饰单壁碳纳米管的水分散性。结果 壳聚糖修饰单壁碳纳米管在水、PBS(pH 7.4)及醋酸缓冲液(pH 4.0)中的分散度均有明显增加, 分散浓度分别为 1.99, 2.04, 1.76 mg·mL⁻¹。结论 壳聚糖能明显改善单壁碳纳米管的水分散性。

关键词: 单壁碳纳米管; 壳聚糖; 水分散性

中图分类号: R914.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)04-0429-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.011

Investigation on Water Dispersibility of Single-walled Carbon Nanotubes Functionalized with Macromolecular Chitosan

ZHU Xiaoli^{1,2}, XIE Yingxia¹, HUANG Shengnan¹, ZHANG Huijuan¹, JIAO Xiaojing¹, ZHANG Yingjie¹, ZHANG Zhenzhong^{1*} (1.School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou, 450001; 2.School of Pharmacy, Henan University of TCM, Zhengzhou, 450003)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the poor water solubility of single-walled carbon nanotubes(SWNTs) by using chitosan(CHI). **METHODS** Carboxyl SWNTs were obtained by mixed acid methods(sulfuric acid and nitric acid 3 : 1). CHI modified SWNTs(CHI/SWNTs) were prepared with ice bath ultrasonic dispersion method and characterized by UV, FT-IR and DSC. The dispersibility of CHI/SWNTs in water, PBS(pH 7.4) and acetic acid-sodium acetate buffer(pH 4.0) was determined with constant temperature oscillation methods. **RESULTS** The maximum dispersion concentration of CHI/SWNTs in water, PBS (pH 7.4) and acetic acid-sodium acetate buffer (pH 4.0) were 1.99, 2.04 and 1.76 mg·mL⁻¹, respectively, much higher than SWNTs. **CONCLUSION** Chitosan can significantly improve the water dispersibility of SWNTs.

KEY WORDS: single-walled carbon nanotubes; chitosan; water dispersibility

单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWNTs)是一种具有空心管状结构的纳米材料, 具有热传导及电磁性能、较好的光学性能、体表比

大及强大的吸附性能^[1]等特殊性质, 在抗癌药物靶向递药^[2-3]、肿瘤显影诊断方面应用前景广阔^[4]。但由于 SWNTs 不溶于水和常见的有机溶剂, 严重

基金项目: 国家自然科学基金(30973660)

作者简介: 祝侠丽, 女, 博士, 讲师 Tel: 13783470772
Tel: (0371)67781910 E-mail: zhangzz08@126.com

E-mail: zhuxiali1980@126.com

*通信作者: 张振中, 男, 博士, 教授, 博导