

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利说明书

(10) 申请公布号 CN 1542016 A

(43) 申请公布日 2004. 11. 03

---

(21) 申请号 CN200310108521.0

(22) 申请日 2003. 11. 07

(71) 申请人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市徐汇区枫林路 354 号

(72) 发明人 俞飏 彭文杰 林峰 韩秀文

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

代理人 肖剑南

(51)Int.CI

C07J63/00

权利要求说明书 说明书 幅图

---

(54) 发明名称

葡萄糖醛酸苷齐墩果烷型双糖链三萜皂甙的化学合成

(57) 摘要

本发明要解决的问题是提供一种葡萄糖醛酸苷齐墩果烷型双糖链三萜皂甙新的合成方法。本发明提供了一种葡萄糖醛酸苷齐墩果烷型双糖链三萜皂甙(GOTCAB 皂甙)的新的实用的合成方法, 该方法包括如下步骤: (1)先连接 28 位糖链; (2)再连接 3 位糖基; (3)经保护基操作

后连接 3 位其余糖基；(4)经保护基操作空出 6'位(3位第一个糖基的 6 位)羟基；(5)选择性氧化 6'位伯羟基成羧酸；(6)最后碱性条件下脱除所有保护基。此前尚无对 **GOTCAB** 皂甙的合成报道。本发明提供了一种全新的实用的方法。

法律状态

法律状态公告日

法律状态信息

法律状态

## 权利要求说明书

1.一种葡萄糖醛酸苷齐墩果烷型双糖链三萜皂甙(GOTCAB 皂甙)的新的实用的合成方法，其特征是该方法包括如下步骤：

(1)以齐墩果烷型三萜为原料先连接 28 位糖链；(2)再连接 3 位糖基；(3)经保护基操作后连接 3 位其余糖基；(4)经保护基操作空出 6'位羟基；(5)选择性氧化 6'位伯羟基成羧酸；(6)最后碱性条件下脱除所有保护基。

2.如权利要求 1 所述的的合成方法，其特征是各步骤如下：

(1)28位羧基的糖苷化：齐墩果烷型三萜可以直接和溴糖苷在碱性条件下反应，得到酯糖苷；

(2)3位羟基的糖苷化：使用的糖基给体的 2 位羟基以苯甲酰基或取代的苯甲酰基保护，1 位羟基以三氯乙酰亚胺酯或三氟乙酰亚胺酯活化，促进剂使用催化量的路易斯酸或质子酸；

(3)其它糖苷化均使用三氯乙酰亚胺酯或三氟乙酰亚胺酯给体；

(4)经保护基操作空出 6'位羟基；

(5)氧化 6'位伯羟基成羧酸。

(6)碱性条件下脱除保护基得到目标化合物，其结构通式如下：

R1, R2, R3=H 或糖基; R4=糖基

3.如权利要求 1 或 2 所述的的合成方法,其特征是所述的糖基为葡萄糖基、甘露糖基、半乳糖基、阿拉伯糖基、木糖基等或它们组成的寡糖基。

4.如权利要求 1 或 2 所述的的合成方法,其特征是所述的齐墩果烷型三萜为齐墩果酸。

5.如权利要求 1 或 2 所述的的合成方法,其特征是所述的糖苷化的原料-糖苷化给体是异头位羟基被活化,其余羟基被保护基保护的糖基。

6.如权利要求 5 所述的的合成方法,其特征是所述的保护基是 Bz、Ac, Bn。

7.如权利要求 2 所述的的合成方法,其特征是所述的齐墩果烷型三萜的 3 位羟基的糖苷化给体的 2 位羟基以苯甲酰基(Bz)或取代的苯甲酰基保护。所述的路易丝酸或质子酸是三烷基硅基三氟甲磺酸酯和三氟甲磺酸等,所述的糖基给体的 1 位羟基以三氯乙酰亚胺酯或三氟乙酰亚胺酯活化。氧化 6'位伯羟基成羧酸使用 TEMPO 介导的氧化法选择性氧化。

8.如权利要求 2 所述的的合成方法，其特征是所述的取代的苯甲酰基上的取代基是 RO-，ROOC-，Cl，Br，其中 R=烷基；三烷基硅基三氟甲磺酸酯的烷基为 C1~C4 的烷基。

# 说明书

技术领域

本发明涉及齐墩果烷型五环三萜皂甙的合成方法，尤其涉及葡萄糖醛酸苷齐墩果烷型双糖链三萜皂甙合成方法。

背景技术

葡萄糖醛酸苷齐墩果烷型双糖链三萜皂甙(glucuronide oleanane-typetriterpene carboxylic acid 3 28-O-bisdesmoside, 简称 GOTCAB)是一类结构如下图所示的皂甙。其特点是：(1)甙元为齐墩果烷型五环三萜；(2)三萜的 3-OH 和 28-COOH 皆为糖基取代；(3)3位糖链以  $\beta$ -D-葡萄糖醛酸苷与甙元相连。在 1962 年-1997 年期间，已在 20 科植物中分离鉴定了 192 个 GOTCAB 皂甙[Tan, N.; Zhou, J.; Zhao, S. *Phytochemistry* 1999, 52, 153-192.] 其后，新的结构以更快的速度被发现。一些 GOTCAB 皂甙已被发现具有各种生物和生理活性。而对其化学合成尚未见报道。事实上迄今对其它三萜皂甙的合成报道也非常有限。下面以人参皂甙 Ro(1)和从 *Aralia dasycarpa* 中分离的皂甙 2 为例报道对这一类皂甙的一种实用的合成方法。

GOTCAB 结构通式(甙元为齐墩果烷型三萜) $R_{1}$ ,  $R_{2}$ ,  $R_{3}$ =H 或糖基;  $R_{4}$ =糖基

人参皂甙 Ro(1, 英文名 Ginsenoside Ro 或 Chikusetsusaponin V; 化学命名: 28-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl oleanate 3-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucuronopyranoside) 几乎存在于所有的人参植物(*Panax species*), 唯一的例外是未在三七 (*Panax notoginseng*)中发现[Tanaka, O.; Kasai,

R.Saponins of Ginseng and Related Plants.InProg.Chem.Org.Nat.Prod.; Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G.W.; Tamm, Ch., Eds.; Springer-Verlag: Wien, New York, 1984; Vol.46, pp1-76.]. 其它多种植物中也存在人参皂甙 Ro(1), 如:

(a)*Fagus sylvatica*[Romussi, G.; Bignardi, G.; Falsone, .G.; Wendisch, D.Arch.Pharm.1987, 320, 153-8].(b)*Hericium erinaceus*[Qian, F.; Du, S.; Xu, G.; Li, M.; Zeng, C.; Shu, Y.Zhongcaoyao, 1988, 19, 290-3].(c)*Polyscias scutellaria*[Paphassarang, S.; Raynaud, J.; Lussignol, M.; Cabalion, P.J.Nat.Prod.1990, 53, 163-6].(d)*Hemsleya graciliflora*[Kasai, R.; Tanaka, T.; Nie, R.L.; Miyakoshi, M.; Zhou, J.; Tanaka, O.Chem.Pharm.Bull.1990, 38, 1320-2].(e)*H.dolichocarpa*[Shi, Y.; Yang, P.; Nie, R.Yunnan Zhiwu Yanjiu 1990, 12, 460-2].(f)*Wedelia calendulaceae*[Govindachari, T.R.; Premila, M.S.Indian J.Chem., Sect.B 1991, 30B, 466-8].(g)*Achyranthes fauriei*[Ida, Y.; Katsumata, M.; Satoh, Y.; Shoji, J.Planta Med.1994, 60, 286-7].(h)*A.bidentata*[Marouf, A.; Desbene, S.; Khanh, T.C.; Wagner, H.; Correia, M.; Chauffert, B.; Lacaille-Dubois, M.A.Pharmaceutical Biology 2001, 39, 263-267].(i)*Aralia armata*[Fang, Z.; Lei, J.; Zeng, X.Zhiwu Xuebao 1995, 37, 74-80].(j)*A.cordata*[Kawai, H.; Nishida, M.; Tashiro, Y.; Kuroganagi, M.; Ueno, A.; Satake, M.Chem.Pharm.Bull.1989, 37, 2318-21].(k)*Kochia indica*[Mohamed, K.M.; Hasanean, H.H.; Ohtani, K.; Yamasaki, K.Bull.Pharm.Sci., Assiut Univ.1998, 21, 27-36]人参皂甙 Ro(1), 作为 GOTCAB 的一个结构代表, 不具有其它皂甙通常具有的溶血性[Nakamura, T.; Inoue, K.; Nojima, S.; Sankawa, U.; Shoji, J.; Kawasaki, T.; Shibata, S.J.Pharmacobio-Dyn.1979, 2, 374-382. ] 也没有细胞毒性[Atopkina, L.N.; Malinovskaya, G.V.; Elyakov, G.B.; Uvarova, N.I.; Woerdenbag, H.J.; Koulman, A.; Pras, N.; Potier, P.Planta Med.1999, 65, 30-34. ] 却能显著增加其它疏水化合物在水中的溶解性[(a)Zhou, X.-H.; Kasai, R.; Yoshikawa, M.; Kitagawa, I.; Tanaka, O.Chem.Pharm.Bull.1991, 39, 1250-2.(b)Patent JP 59162931/1984 ; Chem.Abstr.102, 67394. ] 人参皂甙 Ro(1)还在细胞和小鼠模型上显示了显著的抗凝血活性[(a)Matsuda, H.; Namba, K.; Fukuda, S.;

Tani, T.; Kubo, M.Chem.Pharm.Bull.1986, 34, 2100-4.(b)Patent JP57163315/1982; Chem.Abstr.98: 78132].、抗炎活性[(a)Lee, Y.-M.; Saito, H.; Takagi, K.; Shibata, S.; Shoji, J.; Kondo, N.Chem.Pharm.Bull.1977, 25, 1391-8.(b)Matsuda, H.; Samukawa, K.; Kubo, M.Planta Med.1990, 56, 19-23. ] 抗肝炎病毒活性 [Matsuda, H.; Samukawa, K.; Kubo, M.Planta Med.1991, 57, 523-6.(b)Kubo, M.; Matsuda, H.Patent JP 04005235/1992; Chem.Abstr.116: 158902. 和其它活性。

GOTCAB 皂甙(2) [3-O- {  $\beta$ D-半乳糖(1 $\rightarrow$ 2)-[  $\beta$ D-葡萄糖(1 $\rightarrow$ 3)] $\beta$ D-葡萄糖醛酸}-齐墩果酸-28-O-  $\beta$ D-葡萄糖] 是肖等于1999年从 *Aralia dasyphylla* 的根部树皮中分离得到[Xiao, K.; Yi, Y.H.; Wang, Z.Z.; Tang, H.E.; Li, Y.Q.; Lin, H.W.J.Nat.Prod.1999, 62, 1030-1032. ] 这种植物在民间一直用于治疗肝炎、糖尿病, 也可以用作补药, 它的嫩芽还可以食用。该分子对两类植入人类癌细胞的细胞株(KB 和 HeLa-S<sub>3</sub>)的半抑制浓度分别为 1.2 $\mu$ g/mL 和 0.02 $\mu$ g/mL, 优于对照实验中用的 5-氟尿嘧啶和阿糖胞苷, 它们对两类细胞株的半抑制浓度分别为 0.93(KB), 0.44 $\mu$ g/mL(HeLa-S<sub>3</sub>)和 0.81(KB), 0.23 $\mu$ g/mL(HeLa-S<sub>3</sub>)。

## 发明内容

本发明要解决的问题是提供一种葡萄糖醛酸昔齐墩果烷型双糖链三萜皂甙的新的合成方法。

本专利提供了一种葡萄糖醛酸昔齐墩果烷型双糖链三萜皂甙(GOTCAB 皂甙)的新的实用的合成方法, 该方法包括如下步骤:

- (1)以齐墩果烷型三萜为原料先连接 28 位糖链;
- (2)再连接 3 位糖基;
- (3)经保护基操作后连接 3 位其余糖基;
- (4)经保护基操作空出 6'位(3位第一个糖基的 6 位)羟基;
- (5)选择性氧化 6'位伯羟基成羧酸;
- (6)最后碱性条件下脱除所有保护基。



具体来说，推荐各步骤如下：

(1) 28位羧基的糖苷化：齐墩果烷型三萜可以直接和糖基溴苷在碱性条件下在相转移催化剂的存在下反应，以非常高的产率得到酯糖苷，而无需保护 3-OH。所述的碱推荐为无机碱(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠等)或有机碱如 DBU。所述的相转移催化剂推荐为四级铵盐(如  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ )。溶剂推荐为极性溶剂(如 DMF、DMSO)。反应温度推荐在 10-140°C。

(2) 3位羟基的糖苷化：使用的糖基给体的 2 位羟基以苯甲酰类保护基(如苯甲酰基 Bz、如邻-迭氮甲基-苯甲酰基 AZMB 等)保护；1 位羟基以三氯乙酰亚胺酯或三氟乙酰亚胺酯活化；促进剂推荐使用催化量的路易斯酸或质子酸，如三烷基硅基三氟甲磺酸酯(如三甲基硅基三氟甲磺酸酯 TMSOTf，三乙基硅基三氟甲磺酸酯 TESOTf，叔丁基二甲基硅基三氟甲磺酸酯 TBSOTf)和三氟甲磺酸(HOTf)等。所述的糖基给体推荐为葡萄糖基、甘露糖基、半乳糖基、阿拉伯糖基、木糖基等或它们组成的寡糖基。此处溶剂、反应温度、用量比等为常规条件。

(3) 其它糖苷化反应均推荐使用糖基三氯乙酰亚胺酯或三氟乙酰亚胺酯给体；促进剂推荐使用催化量的路易斯酸或质子酸。

(4) 推荐使用 TEMPO 介导的氧化法选择性氧化 6'位伯羟基成羧酸。推荐以次氯酸钙( $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ )或次氯酸钠( $\text{NaClO}$ )为共氧化剂。其它条件为常规条件。

(5) 碱性条件下(如 NaOMe, NaOH, LiOH 等)脱除保护基得到目标化合物，其结构通式例如：

R1, R2, R3=H 或糖基；R4=糖基

们组成的寡糖基。

所述的糖苷化的原料(即连接糖基的原料-糖苷化给体)推荐为异头位羟基被活化, 其余羟基被(如 Bz、Ac, Bn 等)保护基保护的糖基。

所述的齐墩果烷型三萜推荐为齐墩果酸, 其结构式例如

取代的苯甲酰基指其苯基上被其它任何基团取代的苯甲酰基, 如 RO-, ROOC-(R = 烷基, 推荐为 C1~C4 的烷基), Cl, Br 等。

上述三烷基硅基三氟甲磺酸酯的烷基推荐为 C1~C4 的烷基。

前述保护基操作为常规条件。

我们曾用如下顺序进行齐墩果烷型三萜 3, 38-双糖链皂甙的合成: 用保护基先保护齐墩果烷型三萜的 28 为羧基; 接上 3 位糖基或部分糖基; 脱除 28 位保护基; 连接 28 位糖基; 脱保护得到目标分子。[(a)Yu, B.; Xie, J.; Deng, S.; Hui, Y.J.Am.Chem.Soc.1999, 121, 12196-12197.(b)Sun, J.; Hah, X.; Yu, B.Carbohydr.Res.2003, 338, 827-833. 但现在的合成路线步骤短, 总产率高。

<mode-for-invention><p>具体实施方式

## 实施例 1

人参皂甙 Ro(1)的合成

试剂和条件: (a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{H}_2\text{O}$ , reflux, 90%. (b) TBSOTf(0.1 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4 MS, rt, 91%. (c)  $\text{Bu}_3\text{P}$ , THF- $\text{H}_2\text{O}$ , 75%. (d) TBSOTf(0.4equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4 MS, rt, 79%. (e)  $\text{AcCl}$ , MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C-rt, 89%. (f) TEMPO,  $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ , KBr,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{CHCl}_3$ - $\text{H}_2\text{O}$ , 0°C, 89%. (g) NaOMe, MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 72%.

具体实验和数据:

(1) 2, 3, 4, 6-Tetra-O-benzoyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl oleanolic ester(4): 将齐墩果酸(195mg, 0.43mmol)和 2, 3, 4, 6-四-O-苯甲酰基- $\alpha$ -D-葡萄糖溴苷(377mg, 1.3当量)溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.0mL)和水(5.0mL)组成的两相体系, 并加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (151mg, 2.5当量)及  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ (56mg, 0.4当量), 然后加热回流直至 TLC 显示反应完成。反应体系用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释, 然后分别用水、饱和 NaCl 水溶液洗, 有机相合并后用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。旋干, 用硅胶柱分离纯化(甲苯:乙酸乙酯=25:1), 得到泡沫状固体 4(398mg, 产率 90%)。  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.04(d, J=7.2Hz, 2H), 7.97(d, J=7.5Hz, 2H), 7.90(d, J=7.2Hz, 2H), 7.83(d, J=7.2Hz, 2H), 7.59-7.28(m, 12H), 5.99(t, J=9.6Hz, 1H), 5.96(d, J=8.1Hz, 1H), 5.78-5.69(m, 2H), 5.28(s, 1H), 4.56(dd, J=3.0, 12.3Hz, 1H), 4.46(dd, J=5.4, 9.3Hz, 1H),

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/868022044035006104>