

人参二醇酰化产物的合成及其对大鼠离体胸主动脉的影响

周金娜, 张荣平, 邹澄*, 杨为民, 段文越, 陈晨, 胡建林

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650500

摘要: 本研究旨在探究人参二醇的酰化反应, 制备其衍生物, 并评价所制备的人参二醇酰化物对 SD 大鼠离体胸主动脉的舒张活性, 通过对人参二醇皂苷 3 位-羟基基团进行结构改造, 与酰氯试剂反应制备其衍生物, 采用核磁共振对其结构进行鉴定后, 利用 Wire Myograph System DMT 血管张力测定仪测定其舒张大鼠胸主动脉活性, 结果显示所制备的 10 个人参二醇酰化衍生物均为新化合物, 其中化合物 PD-3、4、7、9、10 具有显著的舒张胸主动脉活性, 这些化合物值得进一步深入研究。

关键词: 人参二醇; 衍生物; 酰化反应; 三七; 胸主动脉

中图分类号: R284.3; R965.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2020)4-0627-06

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.4.012

Synthesis of panaxadiol acylated products and its effect on isolated rat thoracic aorta

ZHOU Jin-na, ZHANG Rong-ping, ZOU Cheng*, YANG Wei-min, DUAN Wen-yue, CHEN Chen, HU Jian-lin

School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China

Abstract: The purpose of this study was to explore the acylation of panaxadiol, prepare its derivatives, and evaluated the relaxation activity of the prepared panaxadiol acylates on the isolated thoracic aorta of SD rats. The 3-hydroxyl group of panaxadiol saponins was modified and reacted with acyl chloride reagent to prepare its derivatives. After its structure was identified by nuclear magnetic resonance (NMR), the relaxing activity of rat thoracic aorta was determined by Wire Myograph System DMT vascular tension tester. The results showed that the 10 acylated derivatives of panaxadiol were new compounds, among which compounds PD-3, 4, 7, 9 and 10 had significant relaxing activity of thoracic aorta, which were worthy of further study.

Key words: panaxadiol; derivatives; acylation; notoginseng; thoracic aorta

三七属五加科人参属植物, 又名田七, 金不换, 具有止血、散瘀、定痛的功效。三七是我国云南省文山市的道地药材, 在我国已经有 600 年以上的药用历史, 临床上常用于治疗血管疾病, 如动脉粥样硬化^[1,2], 冠心病^[3] 和高血压^[4]。三七发挥药理活性的主要有效成分是三七皂苷^[5-7], 以三七总皂苷为主要成分的药物—血塞通, 具有通脉活络和增加脑血流量的作用。血塞通里的三七皂苷可以在体内发生代谢, 典型代谢为逐步脱糖至生成昔元^[8]。因此, 对三七皂苷元进行结构改造具有重要意义。

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^[9]。三七中昔元类型主要分为原人参二醇和原人参三醇, 目前, 大量的结构改造工作集中于三七皂苷, 主要包括酸水解, 碱水解, 酶裂解等方法, 而针对三七昔元改造的研究方法则较少。为了充分开发利用这一植物资源, 本文以人参二醇为原料, 将其 3 位 OH 通过与酰氯化物(图 1 中 1~10)反应, 合成了 10 个人参二醇酰化衍生物(图 1 中 PD-1~10), 利用 Wire Myograph System DMT 血管张力测定仪测定其舒张大鼠胸主动脉活性, 结构与合成路线如图 1 所示, 这 10 个化合物均为新化合物。

1 仪器和材料

78-1 型磁力搅拌器(杭州仪器电机厂); BUCHI

接受日期: 2019-09-24

接受日期: 2020-04-15

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项重点基金资助项目(2017FE468(-001)); NSFC-云南联合基金(U1502226)

* 通信作者 Tel: 86-015334398300; E-mail: zouchengkm@126.com

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);FA 2004 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);Wire Myograph System DMT 血管张力测定仪(Danish Myo Technology Company);PowerLAB 数据记录和分析系统(澳大利亚 Adinstruments 公司);Motic SMZ168-TL 解剖显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司);WA3010 显微镜(上海医疗器械集团);维纳斯眼科剪(江苏苏科医疗器械有限公司);乌拉坦(天津市轩昂科工贸有限公司)。

样品(20R)-人参二醇(含量 $\geq 90\%$)购买于上海思达医药化工科技有限公司,并经核磁共振氢谱与碳谱确定其结构正确。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。

2 实验方法

2.1 PD-1~7 的制备

称取 7 份人参二醇,每份 46 mg,编号 1~7,催化剂量的 DMAP,依次加入 25 mL 两口反应瓶中,用 5 mL 无水吡啶充分溶解后,1~7 号两口反应瓶分别滴加 15 滴苯甲酰氯,20 滴邻氯苯甲酰氯,5 滴 4-三氟甲基苯甲酰氯,15 滴对甲基苯甲酰氯,15 滴 2,4-二氯苯甲酰氯,5 滴 3-苯基丙酰氯,5 滴特戊酰氯,加热搅拌反应,TLC 检测反应进程。至原料不再消耗后,反应到达终点。室温放冷,将反应液倾入装有 100 mL 水的烧杯中,稍搅拌,静置待酰氯水解完全。用棉花柱过滤,蒸馏水和饱和食盐水冲洗三次,乙酸乙酯冲洗三次,收集酯层。酯层用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩回收酯层,反应物 1~3 经 300~400 目硅胶柱分离,以石油醚:乙酸乙酯(15:1)洗脱,反应物 4~6 经 300~400 目硅胶柱分离,以石油醚:乙酸乙酯(12:1)洗脱,反应物 7 经 300~400 目硅胶柱分离,以石油醚:乙酸乙酯(25:1)洗脱,得到化合物 PD-1~7(结构如图 1 所示)。

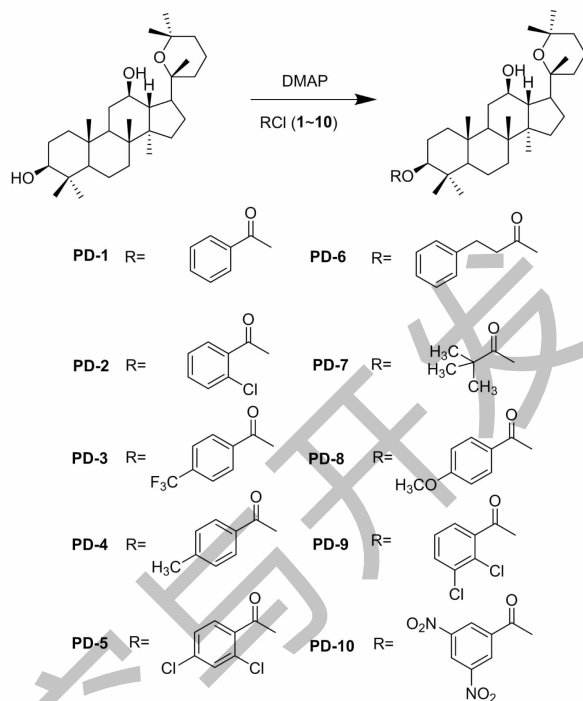


图 1 人参二醇酰化衍生物结构与合成路线

Fig. 1 Structure and synthesis route of panaxadiol acylated derivatives

2.2 PD-8~10 的制备

称取人参二醇 3 份,每份 46 mg,编号 8~10,分别将对甲氧基苯甲酰氯 250 mg,2,3-二氯苯甲酰氯 80 mg,3,5-二硝基苯甲酰氯 60 mg,以及催化剂量的 DMAP,依次加入 25 mL 两口反应瓶中,加入 10 mL 无水吡啶,稍加热使反应物大部分溶解后,置于室温下搅拌反应,TLC 检测反应进程,至原料消耗完全,停止反应。后处理方法同上。浓缩回收酯层,经 300~400 目硅胶柱分离,分别以石油醚:乙酸乙酯(10:1、15:1、12:1)洗脱。得到化合物 PD-8~10(结构如图 1 所示)。

2.3 波谱数据

化合物 PD-1 白色针状结晶(CHCl_3);mp: 198~200 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, s, H-30), 0.92 (3H, s, H-18), 0.95 (3H, s, H-19), 0.99 (3H, s, H-28), 1.01 (3H, s, H-29), 1.18 (3H, s, H-26), 1.22 (3H, s, H-27), 1.26 (3H, s, H-21), 4.72 (1H, dd, $J = 4.0, 12.0$ Hz, H-3), 6.31 (1H, brs, -OH), 7.54 (1H, s, H-5'), 8.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-3' and 7'), 7.43 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-4' and 6'); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.5 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 81.4 (d, C-3), 38.2 (s, C-4), 55.9 (d,

C-5), 18.1 (t, C-6), 34.7 (t, C-7), 39.7 (s, C-8), 49.7 (d, C-9), 36.3 (s, C-10), 30.5 (t, C-11), 69.8 (d, C-12), 49.0 (d, C-13), 51.1 (s, C-14), 31.1 (t, C-15), 23.7 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.6 (s, C-20), 19.3 (q, C-21), 35.6 (t, C-22), 16.7 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.1 (s, C-25), 28.1 (q, C-26), 33.0 (q, C-27), 15.6 (q, C-28), 27.0 (q, C-29), 17.0 (q, C-30), 166.2 (s, C-1'), 130.9 (s, C-2'), 129.5 (d, C-3'), 128.2 (d, C-4'), 132.6 (s, C-5'), 128.2 (d, C-6'), 129.5 (d, C-7')。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后, 鉴定化合物为 3-苯甲酰酯-人参二醇。

化合物 PD-2 白色针状结晶 (CHCl₃); mp. 208 ~ 210 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (3H, s, H-30), 0.93 (3H, s, H-18), 0.95 (3H, s, H-19), 0.96 (3H, s, H-28), 0.99 (3H, s, H-29), 1.18 (3H, s, H-26), 1.22 (3H, s, H-27), 1.26 (3H, s, H-21), 4.76 (1H, dd, *J* = 4.0, 12.0 Hz, H-3), 6.39 (1H, brs, -OH), 7.3 ~ 7.8 (4H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 38.5 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 82.5 (d, C-3), 38.0 (s, C-4), 56.0 (d, C-5), 18.1 (t, C-6), 34.7 (t, C-7), 39.7 (s, C-8), 49.7 (d, C-9), 36.3 (s, C-10), 30.4 (t, C-11), 69.9 (d, C-12), 49.0 (d, C-13), 51.1 (s, C-14), 31.1 (t, C-15), 23.6 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.6 (s, C-20), 19.3 (q, C-21), 35.6 (t, C-22), 16.7 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.1 (s, C-25), 28.1 (q, C-26), 32.9 (q, C-27), 15.5 (q, C-28), 27.0 (q, C-29), 17.0 (q, C-30), 165.6 (s, C-1'), 131.2 (s, C-2'), 132.1 (s, C-3'), 130.9 (d, C-4'), 133.4 (d, C-5'), 126.5 (d, C-6'), 130.9 (d, C-7')。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后, 鉴定化合物为 3-邻苯甲酰酯-人参二醇。

化合物 PD-3 淡黄色无定型粉末 (CHCl₃); mp. 191 ~ 192 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (3H, s, H-30), 0.93 (3H, s, H-18), 0.96 (3H, s, H-19), 1.01 (3H, s, H-28), 1.02 (3H, s, H-29), 1.20 (3H, s, H-26), 1.23 (3H, s, H-27), 1.28 (3H, s, H-21), 4.76 (1H, dd, *J* = 4.0, 10.7 Hz, H-3), 6.55 (1H, brs, -OH), 8.14 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-2' and 6'), 7.70 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H-3' and 5'); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 38.5 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 82.2 (d, C-3), 38.2 (s, C-4), 55.9 (d, C-5), 18.1

(t, C-6), 34.7 (t, C-7), 39.7 (s, C-8), 49.8 (d, C-9), 36.3 (s, C-10), 30.4 (t, C-11), 70.0 (d, C-12), 49.0 (d, C-13), 51.1 (s, C-14), 30.1 (t, C-15), 23.7 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.6 (s, C-20), 19.3 (q, C-21), 35.6 (t, C-22), 16.7 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.2 (s, C-25), 28.1 (q, C-26), 32.9 (q, C-27), 15.6 (q, C-28), 27.0 (q, C-29), 16.9 (q, C-30), 165.0 (s, C-1'), 125.3 (s, C-2'), 129.8 (d, C-3'), 125.3 (d, C-4'), 134.1 (s, C-5'), 125.3 (d, C-6'), 129.8 (d, C-7'), 29.6 (s, -CF₃)。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后, 鉴定化合物为 3-对三氟甲基苯甲酰酯-人参二醇。

化合物 PD-4 白色针状结晶 (CHCl₃); mp. 213 ~ 215 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (3H, s, H-30), 0.92 (3H, s, H-18), 0.96 (3H, s, H-19), 1.01 (3H, s, H-28), 1.20 (3H, s, H-29), 1.24 (3H, s, H-26), 1.26 (3H, s, H-27), 1.28 (3H, s, H-21), 4.72 (1H, dd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, H-3), 2.41 (3H, s, H-4'-CH₃), 7.94 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-2' and 6'), 7.24 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3' and 5'); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 38.5 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 81.1 (d, C-3), 38.2 (s, C-4), 55.9 (d, C-5), 18.1 (t, C-6), 34.7 (t, C-7), 39.7 (s, C-8), 49.7 (d, C-9), 36.3 (s, C-10), 30.4 (t, C-11), 70.0 (d, C-12), 49.0 (d, C-13), 51.1 (s, C-14), 31.1 (t, C-15), 23.7 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.7 (s, C-20), 19.3 (q, C-21), 35.6 (t, C-22), 16.7 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.2 (s, C-25), 28.0 (q, C-26), 32.9 (q, C-27), 15.5 (q, C-28), 27.0 (q, C-29), 17.0 (q, C-30), 166.3 (s, C-1'), 128.1 (s, C-2'), 129.5 (d, C-3'), 128.9 (d, C-4'), 143.2 (s, C-5'), 128.9 (d, C-6'), 129.5 (d, C-7'), 21.6 (q, -CH₃)。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后, 鉴定化合物为 3-对甲基苯甲酰酯-人参二醇。

化合物 PD-5 白色针状结晶 (CHCl₃); mp. 198 ~ 201 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (3H, s, H-30), 0.92 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, s, H-19), 0.94 (3H, s, H-28), 0.98 (3H, s, H-29), 1.17 (3H, s, H-26), 1.21 (3H, s, H-27), 1.24 (3H, s, H-21), 4.74 (1H, dd, *J* = 4.4, 11.2 Hz, H-3), 6.34 (1H, brs, -OH), 7.45 (1H, s, *J* = 2.0 Hz, H-1'), 7.28 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2'), 7.76 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3');

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.5 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 82.9 (d, C-3), 38.0 (s, C-4), 55.9 (d, C-5), 18.1 (t, C-6), 34.7 (t, C-7), 39.7 (s, C-8), 49.7 (d, C-9), 36.3 (s, C-10), 30.5 (t, C-101), 69.8 (d, C-12), 49.0 (d, C-13), 51.1 (s, C-14), 31.0 (t, C-15), 23.6 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.6 (s, C-20), 19.3 (q, C-21), 35.6 (t, C-22), 16.7 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.1 (s, C-25), 28.1 (q, C-26), 32.9 (q, C-27), 15.5 (q, C-28), 27.0 (q, C-29), 17.0 (q, C-30), 164.7 (s, C-1'), 132.3 (s, C-2'), 137.9 (s, C-3'), 129.1 (d, C-4'), 130.8 (s, C-5'), 126.9 (d, C-6'), 134.6 (d, C-7')。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后, 鉴定化合物为 3-(2,4-二氯苯甲酰酯)-人参二醇。

化合物 PD-6 白色无定型粉末 (CHCl_3); mp. 192 ~ 193 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.77 (3H, s, H-30), 0.82 (3H, s, H-18), 0.87 (3H, s, H-19), 0.89 (3H, s, H-28), 0.97 (3H, s, H-29), 1.18 (3H, s, H-26), 1.22 (3H, s, H-27), 1.26 (3H, s, H-21), 4.48 (1H, dd, $J = 5.0, 10.0$ Hz, H-3), 6.48 (1H, brs, -OH), 2.95 (2H, m, H-2'), 2.63 (2H, m, H-3'); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.5 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 80.9 (d, C-3), 37.8 (s, C-4), 55.9 (d, C-5), 18.1 (t, C-6), 34.8 (t, C-7), 39.8 (s, C-8), 49.8 (d, C-9), 36.4 (s, C-10), 30.4 (t, C-11), 70.0 (d, C-12), 49.1 (d, C-13), 51.2 (s, C-14), 31.0 (t, C-15), 23.7 (t, C-16), 54.7 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.7 (s, C-20), 19.4 (q, C-21), 35.7 (t, C-22), 16.4 (t, C-22), 37.0 (t, C-23), 73.2 (s, C-24), 27.9 (q, C-25), 33.0 (q, C-26), 15.6 (q, C-27), 27.1 (q, C-28), 17.0 (q, C-29), 172.6 (s, C-30), 36.2 (t, C-1'), 31.1 (t, C-2'), 140.5 (s, C-3'), 128.4 (d, C-4'), 128.5 (d, C-5'), 128.4 (d, C-6'), 128.5 (d, C-8'), 128.4 (d, C-9')。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后, 鉴定化合物为 3-苯丙酰酯-人参二醇。

化合物 PD-7 白色针状结晶 (CHCl_3); mp. 188 ~ 189 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (3H, s, H-30), 0.85 (3H, s, H-18), 0.86 (3H, s, H-19), 0.88 (3H, s, H-28), 0.92 (3H, s, H-29), 1.19 (3H, s, H-26), 1.20 (3H, s, H-27), 1.23 (3H, s, H-21), 1.28 (9H, s, H-2', 3', 4'), 4.44 (1H, dd, $J = 6.4, 10.0$

Hz, H-3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.4 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 80.1 (d, C-3), 38.0 (s, C-4), 55.8 (d, C-5), 18.1 (t, C-6), 34.7 (t, C-7), 39.7 (s, C-8), 49.7 (d, C-9), 36.3 (s, C-10), 30.3 (t, C-11), 70.1 (d, C-12), 48.9 (d, C-13), 51.2 (s, C-14), 31.0 (t, C-15), 23.5 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.6 (s, C-20), 19.3 (q, C-21), 35.6 (t, C-22), 16.5 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.2 (s, C-25), 27.9 (q, C-26), 32.9 (q, C-27), 15.5 (q, C-28), 27.0 (q, C-29), 16.9 (q, C-30), 178.1 (s, C-1'), 38.9 (s, C-2'), 27.1 (q, C-3'), 27.1 (q, C-4'), 27.1 (q, C-5')。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后, 鉴定化合物为 3-特戊酰酯-人参二醇。

化合物 PD-8 白色针状结晶 (CHCl_3); mp. 209 ~ 210 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, s, H-30), 0.91 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, s, H-19), 0.99 (3H, s, H-28), 1.03 (3H, s, H-29), 1.18 (3H, s, H-26), 1.22 (3H, s, H-27), 1.26 (3H, s, H-21), 4.69 (1H, dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, H-3), 3.85 (3H, s, H-4'-OCH₃), 6.38 (1H, brs, -OH), 6.91 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-2' and 6'), 8.00 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-3' and 5'); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.5 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 81.0 (d, C-3), 38.2 (s, C-4), 55.9 (d, C-5), 18.1 (t, C-6), 34.7 (t, C-7), 39.7 (s, C-8), 49.7 (d, C-9), 36.3 (s, C-10), 30.4 (t, C-11), 69.9 (d, C-12), 49.0 (d, C-13), 51.1 (s, C-14), 31.1 (t, C-15), 23.8 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.6 (s, C-20), 19.3 (q, C-21), 35.6 (t, C-22), 16.7 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.1 (s, C-25), 28.1 (q, C-26), 32.9 (q, C-27), 15.6 (q, C-28), 27.0 (q, C-29), 17.0 (q, C-30), 166.0 (s, C-1'), 123.3 (s, C-2'), 131.4 (d, C-3'), 113.4 (d, C-4'), 163.1 (s, C-5'), 113.4 (d, C-6'), 131.4 (d, C-7')。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后, 鉴定化合物为 3-对甲氧基苯甲酰酯-人参二醇。

化合物 PD-9 白色无定型粉末 (CHCl_3); mp. 188 ~ 189 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (3H, s, H-30), 0.90 (3H, s, H-18), 0.92 (3H, s, H-19), 0.97 (3H, s, H-28), 1.00 (3H, s, H-29), 1.19 (3H, s, H-26), 1.23 (3H, s, H-27), 1.27 (3H, s, H-21), 4.77 (1H, dd, $J = 4.0, 11.4$ Hz, H-3), 6.47

(1H, brs, -OH), 7.24 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-1'), 7.59 (1H, dd, $J = 8.0, 12.7$ Hz, H-2'), 7.61 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, H-3'); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.6 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 83.1 (d, C-3), 38.1 (s, C-4), 56.0 (d, C-5), 18.2 (t, C-6), 34.7 (t, C-7), 39.8 (s, C-8), 49.8 (d, C-9), 36.4 (s, C-10), 30.5 (t, C-11), 70.0 (d, C-12), 49.0 (d, C-13), 51.2 (s, C-14), 31.1 (t, C-15), 23.6 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.2 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.7 (s, C-20), 19.4 (q, C-21), 35.7 (t, C-22), 16.7 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.2 (s, C-25), 28.1 (q, C-26), 33.0 (q, C-27), 15.6 (q, C-28), 27.1 (q, C-29), 17.0 (q, C-30), 165.3 (s, C-1'), 132.7 (s, C-2'), 128.7 (s, C-3'), 134.4 (s, C-4'), 133.9 (d, C-5'), 127.1 (d, C-6'), 128.7 (d, C-7')。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后,鉴定化合物为3-(2,3-二氯苯甲酰酯)-人参二醇。

化合物 PD-10 黄色无定型粉末 (CHCl_3); mp. 222 ~ 224 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (3H, s, H-30), 0.94 (3H, s, H-18), 0.98 (3H, s, H-19), 1.02 (3H, s, H-28), 1.06 (3H, s, H-29), 1.21 (3H, s, H-26), 1.25 (3H, s, H-27), 1.29 (3H, s, H-21), 4.86 (1H, dd, $J = 5.9$ Hz, 9.5 Hz, H-3), 6.77 (1H, brs, -OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 38.4 (t, C-1), 25.1 (t, C-2), 84.2 (d, C-3), 38.2 (s, C-4), 55.9 (d, C-5), 18.1 (t, C-6), 34.6 (t, C-7), 39.7 (s, C-8), 49.8 (d, C-9), 36.3 (s, C-10), 30.3 (t, C-11), 70.1 (d, C-12), 48.9 (d, C-13), 51.2 (s, C-14), 31.1 (t, C-15), 23.7 (t, C-16), 54.6 (d, C-17), 16.1 (q, C-18), 16.1 (q, C-19), 76.6 (s, C-20), 19.3 (q, C-21), 35.6 (t, C-22), 16.7 (t, C-23), 37.0 (t, C-24), 73.4 (s, C-25), 28.1 (q, C-26), 32.9 (q, C-27), 15.6 (q, C-28), 27.0 (q, C-29), 16.9 (q, C-30), 162.1 (s, C-1'), 134.5 (s, C-2'), 129.3 (d, C-3'), 148.6 (s, C-4'), 122.1 (d, C-5'), 148.6 (s, C-6'), 129.3 (d, C-7')。化合物波谱数据与未酰化的化合物数据^[10]进行对比后,鉴定化合物为3-(3,5-二硝基苯甲酰酯)-人参二醇。

2.4 舒张 SD 大鼠胸主动脉血管的评价^[11]

2.4.1 制备血管环

准备 10% 的乌拉坦 (1.00 mL/100g) 将 SD 大鼠腹腔注射麻醉, 迅速取出胸主动脉置于 4 °C MOPS-PSS 液中。在体式解剖显微镜下, 用显微手术器械

将胸主动脉周围组织分离干净。剪成约 2 mm 动脉环穿 60 μm 金属丝备用 (注意尽量不要损伤血管内皮等)。

2.4.2 平衡血管环

浴槽恒温 37 °C, 盛 MOPS-PSS 工作液 5 mL, 并且持续通入 95% O_2 和 5% CO_2 的混合气体后将动脉血管环挂置于浴槽固定器上, 调节微调装置, 给血管环 15 mN 的预负荷。每隔 20 min 换 1 次 MOPS-PSS (37 °C) 工作液, 每次 5 mL, 平衡三次后, 然后更换 MOPS-KPSS 工作液 (含 60 mM K^+) 5 mL 检测血管环活性, 检测两次, 每次 5 min。当收缩力为预负荷 2 倍左右时认为活性合格, 用 MOPS-PSS (37 °C) 工作液洗涤 2 ~ 3 次后再加入 5 mL MOPS-PSS (37 °C) 工作液平衡后用于实验, 然后按照预先计算的给药体积加药。

2.4.3 受试药物对 SD 大鼠离体胸主动脉的舒张实验

胸主动脉平衡并检测血管环活性合格后, 加入 200 $\mu\text{mol/L}$ 去氧肾上腺素 (PE) 5 μL 收缩血管, 待收缩达到最大值且平衡后, 将受试药物用 DMSO 配制成 800 $\mu\text{mol/L}$, 并且用 PowerLAB 数据记录和分析系统采集数据。每一个受试药物取 8 根血管环进行重复试验。

2.4.4 数据处理

采用 SigmaStat10.0 统计分析软件对数据进行分析处理, 本实验数据结果采用舒张率 (%) 来表示, 相对张力值计算公式为: 相对张力值 = (X-平衡值) / (PE 收缩值-平衡值) $\times 100\%$, 当相对张力小于 50% 时, 认为受试药对 SD 大鼠胸主动脉具有舒张作用, 相对张力越小, 受试药舒张作用越显著。阳性对照为人参二醇。

3 实验结果

由表 1 可以看出, 所制备的化合物 **PD-3**、**4**、**7**、**9**、**10** 有明显的舒张 SD 大鼠胸主动脉活性。其中化合物 **PD-3** 和 **PD-7** 舒张 SD 大鼠活性优于阳性对照人参二醇, 特别是化合物 **PD-3** (结果如表 1 所示)。

4 结果与讨论

制备得到的 10 个人参二醇酰化化合物均为新化合物, 未见相关报道。实验集中对于人参二醇的 3-位羟基进行结构改造, 并且发现, 目标产物产率的高低与酰氯试剂的空间位阻有关, 位阻越小则产率越高, 反应得越完全。实验操作简单, 并且各目标产物的产率均在 50% 以上。由于人参二醇的 3-位羟

表1 化合物舒张SD大鼠胸主动脉活性结果

Table 1 Results of compound relaxation of thoracic aorta activity in SD rats

化合物 Compound	浓度 Concentration ($\mu\text{mol/L}$)	相对张力值 Relative gravity value(% of PE)
PD-3	800	40.06
PD-4	800	49.41
PD-7	800	33.82
PD-9	800	45.17
PD-10	800	45.12
人参二醇 Panaxadiol	800	40.32

基的位阻使得反应速度缓慢,因此实验在选取合适催化剂方面也尤为谨慎,最终选定 DMAP 为催化剂。与此同时,采用吡啶为反应溶剂也大大加快了反应速度并提高了各目标产物的产率。值得一提的是,实验中,要注意在无水环境下进行,以免造成试剂的水解。

利用SD大鼠胸主动脉建立的离体模型,将所制备得到的人参二醇酰化产物进行舒张SD大鼠胸主动脉活性初步筛选,结果显示化合物 PD-3、4、7、9、10 具有舒张作用,并且化合物 PD-3 和 PD-7 舒张血管活性优于人参二醇,研究发现人参二醇酰化产物的舒张血管活性与 C-3 位所连基团上的取代基有关,首先,C-3 位连接小分子取代基舒张血管活性优于大分子取代基,其次,C-3 位连有苯环并且存在取代基的化合物有舒张血管活性,并且发现,C-3 位连有苯环并且具有邻位取代的化合物能抑制舒张血管活性,而间、对位存在吸电子取代基的化合物活性较好。这些实验结果为人参二醇结构修饰及与舒张胸主动脉活性的构效关系的研究提供了有利依据,与此同时也需要进一步的体内药理作用机制研究。

参考文献

1 Zhao S,Zheng MX,Chen HE,et al. Effect of *Panax notoginseng* saponins injection on the p38MAPK pathway in lung tis-

sue in a rat model of hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Chin J Integr Med*,2015,21:147-151.

2 Wang Z,Jiang JY,K Y,et al. Vasodilatory effects of flower of *Panax notoginseng* saponins on rat aorta[J]. *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)*,2014,30:956-960.

3 Shang Q,Xu H ,Liu Z ,et al. Oral *Panax notoginseng* preparation for coronary heart disease: asystematic review of randomized controlled trials [J]. *Evid-Bvid Compl Alt*,2013,2013(1):940125.

4 Huang J. Effects of *Panax notoginseng* flower on blood pressure and plasma factors in patients with hypertension [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药)*,2017,26:112-113.

5 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 Agr Food Chem*,2003,51:4617-4623.

6 W LO,Zhan HQ,Yan JL,et al. Study on protective mechanism of notoginsenoside-Rg₁ in hippocampi of focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2006,18:219-245.

7 Xia KP,Ca HM,Shao CZ. Protective effect of notoginsenoside R1 in a rat model of myocardial ischemia reperfusion injury by regulation of vitamin D₃ upregulated protein 1/NF- κ B pathway[J]. *Die Pharmazie*,2015,70:740-744.

8 Zeng M,Pan L,Qi S,et al. Systematic review of recent advances in pharmacokinetics of four classical Chinese medicines used for the treatment of cerebrovascular disease [J]. *Fitoterapia*,2013,88:50-75.

9 Zou C,Zhao Q,Hao XJ,et al. Structural change of natural products is worth attention[J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm(中国民族民间医药)*,2004,68:135-137.

10 Yang YW,He BL,Xu XL,et al. NMR lines of panaxadiol belonging to 2D NMR spectrum[J]. *Chin J Magn Reson(波谱学杂志)*,1994,11:427-429.

11 Hou XM,Liu Y,Niu YG,et al. Enhancement of voltage-gated K⁺ channels and depression of voltage-gated Ca²⁺ channels are involved in quercetin-induced vasorelaxation in rat coronary artery[J]. *Planta Med*,2014,6:465-72.