

文章编号: 1004-4353(2021)01-0047-09

桦木醇胺衍生物的合成

冯振, 李金莲, 申希峰, 韩荣弼*

(延边大学 理学院, 吉林 延吉 133002)

摘要: 为了进一步开发和利用桦木醇衍生物,以桦木醇为起始物,在其 C-3、C-28 和 C-30 上进行修饰,得到了 28-O-[2-(吡咯烷-1-基)乙酰基]-桦木醇(2a)、28-O-[2-(哌啶-1-基)乙酰基]-桦木醇(2b)、28-O-[2-(吗啉-4-基)乙酰基]-桦木醇(2c)、28-O-[2-(哌嗪-1-基)乙酰基]-桦木醇(2d)、28-O-(二甲氨基乙酰基)-桦木醇(2e)、28-O-(二乙氨基乙酰基)-桦木醇(2f)、28-O-(二丙氨基乙酰基)-桦木醇(2g)、28-O-(二丁氨基乙酰基)-桦木醇(2h)、28-O-(二戊氨基乙酰基)-桦木醇(2i)、3,28-二-O-[2-(吡咯烷-1-基)乙酰基]-桦木醇(4a)、3,28-二-O-[2-(哌啶-1-基)乙酰基]-桦木醇(4b)、3,28-二-O-[2-(吗啉-4-基)乙酰基]-桦木醇(4c)、3,28-二-O-[2-(哌嗪-1-基)乙酰基]-桦木醇(4d)、3,28-二-O-(二甲氨基乙酰基)-桦木醇(4e)、3,28-二-O-(二乙氨基乙酰基)-桦木醇(4f)、3,28-二-O-(二丙氨基乙酰基)-桦木醇(4g)、3,28-二-O-(二丁氨基乙酰基)-桦木醇(4h)、3,28-二-O-(二戊氨基乙酰基)-桦木醇(4i)、3-O-[2-(吡咯烷-1-基)乙酰基]-桦木醇(6a)、3-O-[2-(哌啶-1-基)乙酰基]-桦木醇(6b)、3-O-[2-(吗啉-4-基)乙酰基]-桦木醇(6c)、3-O-[2-(哌嗪-1-基)乙酰基]-桦木醇(6d)、3-O-(二甲氨基乙酰基)-桦木醇(6e)、3-O-(二乙氨基乙酰基)-桦木醇(6f)、3-O-(二丙氨基乙酰基)-桦木醇(6g)、3-O-(二丁氨基乙酰基)-桦木醇(6h)、3-O-(二戊氨基乙酰基)-桦木醇(6i)、30-(1-吡咯烷基)桦木醇(9a)、30-(1-哌啶基)桦木醇(9b)、30-(4-吗啉基)桦木醇(9c)、N,N'-二-(30-桦木醇基)哌嗪(9d)共 31 种桦木醇胺衍生物,并通过核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)、核磁共振碳谱($^{13}\text{C-NMR}$)、红外光谱(FT-IR)和基质辅助飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)对其结构进行了确认。

关键词: 桦木醇; 衍生物; 仲胺; 二胺; 酰化; 胺化

中图分类号: O629.9

文献标识码: A

Synthesis of betulin amine derivatives

FENG Zhen, LI Jinlian, SHEN Xifeng, HAN Rongbi*

(College of Science, Yanbian University, Yanji 133002, China)

Abstract: In order to further develop and utilize betulin derivatives, betulin was used as the starting material, 31 betulin amine derivatives include 28-O-[2-(pyrrolidin-1-yl)acetyl]-betulin(2a), 28-O-[2-(piperidin-1-yl)acetyl]-betulin(2b), 28-O-[2-(morpholin-4-yl)acetyl]-betulin(2c), 28-O-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-betulin(2d), 28-O-(Dimethylaminoacetyl)-betulin(2e), 28-O-(Diethylaminoacetyl)-betulin(2f), 28-O-(Dipropylaminoacetyl)-betulin (2g), 28-O-(Dibutylaminoacetyl)-betulin(2h), 28-O-(Dihexylaminoacetyl)-betulin (2i), 3,28-Di-O-[2-(pyrrolidin-1-yl)acetyl]-betulin(4a), 3,28-Di-O-[2-(piperidin-1-yl)acetyl]-betulin(4b), 3,28-Di-O-[2-(morpholin-4-yl)acetyl]-betulin(4c), 3,28-Di-O-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-betulin(4d), 3,28-Di-O-(Dimethylaminoacetyl)-betulin(4e), 3,28-Di-O-(Diethylaminoacetyl)-betulin(4f), 3,28-Di-O-(Dipropylaminoacetyl)-betulin(4g), 3,28-Di-O-(Dibutylaminoacetyl)-betulin(4h), 3,28-Di-O-(Dihexylaminoacetyl)-betulin(4i), 3-O-[2-(pyrrolidin-1-yl)acetyl]-betulin(6a), 3-O-[2-(piperidin-1-yl)acetyl]-betulin(6b), 3-O-[2-(morpholin-4-yl)acetyl]-betulin(6c), 3-O-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-betulin(6d), 3-O-(Dimethylaminoacetyl)-betulin (6e), 3-O-(Diethylaminoacetyl)-betulin (6f), 3-O-(Dipropylaminoacetyl)-betulin

收稿日期: 2020-12-03

基金项目: 国家自然科学基金(21362039)

* 通信作者: 韩荣弼(1962—),男,教授,研究方向为有机合成化学.

(6g), 3-*O*-(Dibutylaminoacetyl)-betulin(6h), 3-*O*-(Diethylaminoacetyl)-betulin(6i), 30-(1-pyrrolidine)-betulin(9a), 30-(1-piperidine)-betulin(9b), 30-(4-morpholine)-betulin(9c), *N,N'*-Di-(30-betulinyl) piperazine(9d) were obtained by modifying C-3, C-28 and C-30 of betulin, and their structure was confirmed by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR and MALDI-TOF-MS.

Keywords: betulin; derivative; secondary amine; diamine; acylation; amination

0 引言

桦木醇(betulin)又名白桦醇酯,是一种天然的羽扇豆烷型五环三萜类化合物,具有消炎^[1-2]、抗 HIV^[3-5]、抗肿瘤^[6-9]等功效.为了进一步开发和利用桦木醇,近年来学者们对桦木醇的结构开展了较多的修饰研究^[10]. H.Kommera 等^[11]研究发现,桦木酸的 C-3 羟基和桦木醇的 C-28 羟基接入氯乙酰后,其衍生物对 10 种癌细胞都显示出极大的活性.目前已有含胺基的化合物药物被应用到临床中,用于治疗癌症、抑郁等^[12-16]. 黄骏凯等^[17]研究发现,在大黄酸中引入不同胺基合成的大黄酸衍生物,对人骨肉瘤细胞的抑制活性显著高于大黄酸.鉴于上述研究的启示,本文以桦木醇为起始物,用 9 种仲胺和二胺在其 C-3、C-28 和 C-30 上进行修饰,合成了 31 种桦木醇胺衍生物,并利用 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、MALDI-TOF-MS 和 FT-IR 对其结构进行了表征.

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

傅立叶变换红外光谱仪, Shimadzu 公司; 300 MHz 核磁共振仪, Bruker 公司; 飞行时间质谱仪, Shimadzu 公司. 氯乙酰氯、二氯甲烷、乙腈、吡啶、对二甲氨基吡啶、三苯基氯甲烷、无水碳酸钾、三氯甲烷、无水乙醇、甲醇、二胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、四氢呋喃、四氯化碳、乙酸酐、硅胶(300~400 目)、分子筛, 国药集团化学试剂有限公司; 氢化钙, 天津市化学试剂研究所有限公司; 无水硫酸镁、三乙胺、氢氧化钠、吡啶对甲苯磺酸盐、偶氮二异丁腈、*N*-溴代琥珀酰亚胺, 天津市科密欧化学试剂有限公司; 二氯甲烷和乙腈在氢化钙中回流, 然后蒸馏并用分子筛保存备用.

1.2 合成方法

1.2.1 系列化合物 2、4、6 的合成

桦木醇由桦树皮(来自长白山地区的白桦树)提取所得,桦木醇中间体 1、3、5 和 7 均来自韩荣弼课题组前期工作所得^[18]. 将用精制乙腈溶解的中间体 1、3、5 和无水碳酸钾置于 50 mL 圆底烧瓶中,室温搅拌 5 min 后加入仲胺,并继续在室温下搅拌至反应物消失(或加入二胺,在 80 °C 油浴下搅拌至反应物消失);将产物用二氯甲烷或者乙酸乙酯溶解后水洗 3 次,然后用石油醚和乙酸乙酯体系或三氯甲烷和甲醇体系进行洗脱. 系列化合物 2、4、6 的合成路线见图 1.

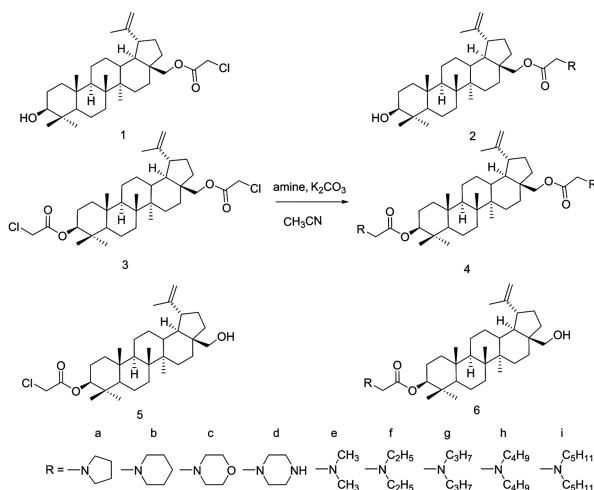


图 1 系列化合物 2、4、6 的合成路线

28-*O*-[2-(吡咯烷-1-基)乙酰基]-桦木醇(2a) 白色固体; $R_f=0.49$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR (KBr, cm^{-1}): 3 429, 2 945, 2 871, 1 736, 1 641, 1 187, 1 005, 882; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.60(1H, s), 4.35(1H, d, $J=10.2$ Hz), 3.93(1H, d, $J=10.2$ Hz), 3.40(2H, d, $J=4.8$ Hz), 3.16~3.24(1H, m), 2.70(4H, s), 2.40~2.50(1H, m), 1.69(3H, s), 1.27(3H, s), 1.04(3H, s), 0.98(3H, s), 0.84(3H, s), 0.77(3H, s); TOF-MS: m/z 554 $[M+H]^+$.

28-*O*-[2-(哌啶-1-基)乙酰基]-桦木醇(2b) 白色固体; $R_f=0.29$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR (KBr, cm^{-1}): 3 448, 2 940,

1 738, 1 642, 1 178, 1 108, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.71(1H, s), 4.70(1H, s), 4.35(1H, d, $J=10.5$ Hz), 3.91(1H, d, $J=10.5$ Hz), 3.15~3.28(3H, m), 2.38~2.64(5H, m), 1.69(3H, s), 1.27(3H, s), 1.04(3H, s), 0.98(3H, s), 0.84(3H, s), 0.77(3H, s); TOF-MS: m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

28-*O*-[2-(吗啉-4-基)乙酰基]-桦木醇(2c) 白色固体; $R_f=0.27$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 481, 2 946, 1 744, 1 641, 1 193, 1 117, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.61(1H, s), 4.37(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.92(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.72~3.84(4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.13~3.32(3H, m), 2.61(4H, d, $J=5.1$ Hz), 2.37~2.54(1H, m), 1.69(3H, s), 1.27(3H, s), 1.04(3H, s), 0.98(3H, s), 0.84(3H, s), 0.77(3H, s); TOF-MS: m/z 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

28-*O*-[2-(哌嗪-1-基)乙酰基]-桦木醇(2d) 白色固体; $R_f=0.23$, $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{甲醇})=1:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 238, 2 941, 1 748, 1 642, 1 183, 1 157, 880; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.60(1H, s), 4.35(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.91(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.13~3.33(3H, m), 2.95(4H, t, $J=4.8$ Hz), 2.57(4H, d, $J=2.1$ Hz), 2.38~2.52(1H, m), 1.69(3H, s), 1.26(3H, s), 1.04(3H, s), 0.98(3H, s), 0.83(3H, s), 0.77(3H, s); TOF-MS: m/z 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

28-*O*-(二甲氨基乙酰基)-桦木醇(2e) 无色液体; $R_f=0.08$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 930, 1 732, 1 643, 1 462, 1 381, 1 175, 1 101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68(1H, s), 4.58(1H, s), 4.51~4.54(1H, m), 4.29(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32(4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57(8H, m), 2.43~2.48(1H, m), 1.68(3H, s), 1.02(3H, s), 0.96(3H, s), 0.89(3H, s), 0.87(3H, s), 0.87(6H, s), 0.83(6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7,

37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.07, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

28-*O*-(二乙氨基乙酰基)-桦木醇(2f) 无色液体; $R_f=0.21$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 930, 1 732, 1 643, 1 462, 1 381, 1 175, 1 101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68(1H, s), 4.58(1H, s), 4.51~4.54(1H, m), 4.29(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32(4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57(8H, m), 2.43~2.48(1H, m), 1.68(3H, s), 1.02(3H, s), 0.96(3H, s), 0.89(3H, s), 0.87(3H, s), 0.87(6H, s), 0.83(6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

28-*O*-(二丙氨基乙酰基)-桦木醇(2g) 无色液体; $R_f=0.08$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=20:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 930, 1 732, 1 643, 1 462, 1 381, 1 175, 1 101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68(1H, s), 4.58(1H, s), 4.51~4.54(1H, m), 4.29(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32(4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57(8H, m), 2.43~2.48(1H, m), 1.68(3H, s), 1.02(3H, s), 0.96(3H, s), 0.89(3H, s), 0.87(3H, s), 0.87(6H, s), 0.83(6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

28-*O*-(二丁氨基乙酰基)-桦木醇(2h) 无色液体; $R_f=0.20$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 930, 1 732, 1 643, 1 462, 1 381, 1 175, 1 101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68(1H, s), 4.58(1H, s), 4.51~4.54(1H, m), 4.29(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86(1H, d,

$J=11.0$ Hz), 3.32(4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57(8H, m), 2.43~2.48(1H, m), 1.68(3H, s), 1.02(3H, s), 0.96(3H, s), 0.89(3H, s), 0.87(3H, s), 0.87(6H, s), 0.83(6H, s); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

28-*O*-(二戊氨基乙酰基)-桦木醇(2i) 无色液体; $R_f=0.39$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 930, 1 732, 1 643, 1 462, 1 381, 1 175, 1 101, 883; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.68(1H, s), 4.58(1H, s), 4.51~4.54(1H, m), 4.29(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32(4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57(8H, m), 2.43~2.48(1H, m), 1.68(3H, s), 1.02(3H, s), 0.96(3H, s), 0.89(3H, s), 0.87(3H, s), 0.87(6H, s), 0.83(6H, s); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

3,28-二-*O*-[2-(吡咯烷-1-基)乙酰基]-桦木醇(4a) 无色液体; $R_f=0.22$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 949, 1 745, 1 641, 1 182, 1 158, 881; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.52~4.68(2H, m), 4.36(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.92(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.42(4H, d, $J=3.9$ Hz), 2.74(8H, s), 2.37~2.56(1H, m), 1.69(3H, s), 1.27(3H, s), 1.04(3H, s), 0.98(3H, s), 0.86(3H, s), 0.84(3H, s); TOF-MS: m/z 665 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,28-二-*O*-[2-(哌啶-1-基)乙酰基]-桦木醇(4b) 无色液体; $R_f=0.28$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 936, 1 748, 1 643, 1 175, 1 130, 883; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.48~4.68(2H, m), 4.36

(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.90(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.21(4H, d, $J=7.2$ Hz), 2.25~2.70(9H, m), 1.69(3H, s), 1.27(3H, s), 1.04(3H, s), 0.98(3H, s), 0.85(6H, s); TOF-MS: m/z 693 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,28-二-*O*-[2-(吗啉-4-基)乙酰基]-桦木醇(4c) 无色液体; $R_f=0.23$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 949, 1 745, 1 641, 1 192, 1 117, 868; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.50~4.64(2H, m), 4.37(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.90(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.78(8H, t, $J=3.9$ Hz), 3.25(4H, d, $J=7.5$ Hz), 2.63(8H, d, $J=3.3$ Hz), 2.38~2.52(1H, m), 1.69(3H, s), 1.27(3H, s), 1.04(3H, s), 0.98(3H, s), 0.86(3H, s), 0.85(3H, s); TOF-MS: m/z 697 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,28-二-*O*-[2-(哌嗪-1-基)乙酰基]-桦木醇(4d) 白色固体; $R_f=0.18$, $V(\text{三氯甲烷}):V(\text{甲醇})=5:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 424, 2 946, 1 743, 1 637, 1 183, 1 014, 883; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.51~4.67(2H, m), 4.37(1H, d, $J=11.7$ Hz), 3.91(1H, d, $J=11.7$ Hz), 3.23(4H, d, $J=8.7$ Hz), 2.98(8H, s), 2.61(8H, s, $J=2.1$ Hz), 2.22~2.51(3H, m), 1.70(3H, s), 1.05(3H, s), 0.99(3H, s), 0.86(9H, s); TOF-MS: m/z 695 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,28-二-*O*-(二甲氨基乙酰基)-桦木醇(4e) 无色液体; $R_f=0.22$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 945, 1 742, 1 641, 1 456, 1 389, 1 196, 1 103, 883; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.66(1H, s), 4.51~4.56(2H, m), 4.31(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.88(1H, d, $J=11.1$ Hz), 4.11~4.23(4H, m), 2.30~2.46(12H, m), 1.68(3H, s), 1.04(3H, s), 0.94(3H, s), 0.82(9H, s); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3): δ 14.8, 16.0, 16.2, 16.6, 18.2, 19.1, 20.8, 23.8, 25.2, 27.1, 28.0, 29.6, 29.8, 34.1, 34.7, 37.1, 37.6, 37.8, 38.4, 41.0, 42.8, 45.3, 45.4, 46.5, 47.8, 48.8, 50.3, 55.3, 60.4, 60.5, 62.9, 81.1, 110.0, 150.1, 170.6, 171.2.

3,28-二-*O*-(二乙氨基乙酰基)-桦木醇(4f) 无色液体; $R_f=0.22$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 945, 1 742, 1 641, 1 182, 1 158, 881; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.52~4.68(2H, m), 4.36

酯)=2:1; IR(KBr, cm^{-1}): 2 939, 1 730, 1 641, 1 456, 1 381, 1 184, 1 093, 883; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.69(1H, s), 4.59(1H, s), 4.51~4.54(1H, m), 4.30(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.88(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.27(4H, d, $J=6.0$ Hz), 2.57(8H, t, $J=7.8$ Hz), 2.44~2.49(1H, m), 1.69(3H, s), 1.03(3H, s), 0.97(3H, s), 0.88(3H, s), 0.93(6H, s), 0.91(6H, s), 0.85(6H, s); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3): δ 12.3, 14.8, 16.1, 16.2, 16.7, 18.3, 19.2, 20.9, 23.9, 25.2, 27.1, 28.1, 29.6, 29.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.9, 38.5, 41.0, 42.8, 46.5, 47.8, 48.9, 50.4, 53.7, 53.9, 55.4, 62.9, 81.3, 110.0, 150.2, 171.8, 171.2.

3,28-二-O-(二丙氨基乙酰基)-桦木醇(4g) 无色液体; $R_f=0.22$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 955, 1 730, 1 643, 1 460, 1 383, 1 180, 1 096, 978; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.68(1H, s), 4.59(1H, s), 4.49~4.54(1H, m), 4.30(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.87(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.28(4H, d, $J=6.9$ Hz), 2.54(8H, t, $J=7.8$ Hz), 2.39~2.48(1H, m), 1.68(3H, s), 1.03(3H, s), 0.97(3H, s), 0.90(6H, s), 0.87(6H, s), 0.85(9H, s); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3): δ 11.8, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.3, 19.2, 20.8, 21.0, 23.9, 25.2, 27.1, 28.1, 29.7, 29.9, 34.2, 34.7, 37.2, 37.7, 37.9, 38.5, 41.0, 42.8, 46.5, 47.8, 48.9, 50.4, 55.2, 55.5, 56.5, 56.6, 62.7, 81.1, 110.0, 150.2, 171.5, 172.2.

3,28-二-O-(二丁氨基乙酰基)-桦木醇(4h) 无色液体; $R_f=0.22$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 953, 1 730, 1 643, 1 460, 1 381, 1 176, 1 098, 883; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.69(1H, s), 4.59(1H, s), 4.49~4.55(1H, m), 4.30(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.88(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.33(4H, d, $J=6.1$ Hz), 2.57(8H, t, $J=7.8$ Hz), 2.40~2.49(1H, m), 1.69(3H, s), 1.03(3H, s), 0.97(3H, s), 0.88(3H, s), 0.93(6H, s), 0.90(6H, s), 0.85(6H, s); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.7, 18.3, 19.2, 20.6, 20.9, 23.9, 25.2, 27.1, 28.1, 29.6, 29.8, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7,

37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.2, 54.3, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.4.

3,28-二-O-(二戊氨基乙酰基)-桦木醇(4i) 无色液体; $R_f=0.22$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 930, 1 732, 1 643, 1 462, 1 381, 1 175, 1 101, 883; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.68(1H, s), 4.58(1H, s), 4.51~4.54(1H, m), 4.29(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86(1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32(4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57(8H, m), 2.43~2.48(m, 1H), 1.68(3H, s), 1.02(3H, s), 0.96(3H, s), 0.89(3H, s), 0.87(9H, s), 0.83(6H, s); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

3-O-[2-(吡咯烷-1-基)乙酰基]-桦木醇(6a) 白色固体; $R_f=0.25$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 404, 2 941, 1 743, 1 639, 1 184, 1 104, 879; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.51~4.65(2H, m), 3.82(1H, d, $J=10.2$ Hz), 3.26~3.44(3H, m), 2.67(4H, s), 2.33~2.49(1H, m), 1.70(3H, s), 1.04(3H, s), 0.99(3H, s), 0.85(3H, s), 0.87(6H, s); TOF-MS: m/z 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-O-[2-(哌啶-1-基)乙酰基]-桦木醇(6b) 白色固体; $R_f=0.30$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 454, 2 941, 1 744, 1 639, 1 185, 1 104, 880; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.70(1H, s), 4.47~4.65(2H, m), 3.81(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.35(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.19(2H, d, $J=1.2$ Hz), 2.53(4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.31~2.48(1H, m), 1.70(3H, s), 1.04(3H, s), 0.99(3H, s), 0.85(3H, s), 0.86(6H, s); TOF-MS: m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-O-[2-(吗啉-4-基)乙酰基]-桦木醇(6c) 白色固体; $R_f=0.28$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 448, 2 941, 1 743, 1 635, 1 196, 1 117, 898; ^1H NMR(300 MHz,

CDCl_3): δ 4.70 (1H, s), 4.47~4.66 (2H, m), 3.71~3.88 (5H, m), 3.35 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.23 (2H, s), 2.63 (4H, d, $J=3.6$ Hz), 2.32~2.49 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.86 (6H, s); TOF-MS: m/z 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-O-[2-(哌嗪-1-基)乙酰基]-桦木醇(6d) 白色固体; $R_f=0.20$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=1:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3436, 2940, 1739, 1644, 1192, 1029, 881; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.70 (1H, s), 4.49~4.66 (2H, m), 3.80 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.34 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.21 (2H, s), 2.95 (4H, t, $J=4.2$ Hz), 2.58 (4H, d, $J=3.3$ Hz), 2.31~2.49 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.86 (6H, s); TOF-MS: m/z 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-O-(二甲氨基乙酰基)-桦木醇(6e) 无色液体; $R_f=0.08$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2930, 1732, 1643, 1462, 1381, 1175, 1101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.51~4.54 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32 (4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57 (8H, m), 2.43~2.48 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.02 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.83 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

3-O-(二乙氨基乙酰基)-桦木醇(6f) 无色液体; $R_f=0.20$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2930, 1732, 1643, 1462, 1381, 1175, 1101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.51~4.54 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32 (4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57 (8H, m), 2.43~2.48 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.02 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.83 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

3-O-(二丙氨基乙酰基)-桦木醇(6g) 无色液体; $R_f=0.08$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=20:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2930, 1732, 1643, 1462, 1381, 1175, 1101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.51~4.54 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32 (4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57 (8H, m), 2.43~2.48 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.02 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.83 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

3-O-(二丁氨基乙酰基)-桦木醇(6h) 无色液体; $R_f=0.21$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2930, 1732, 1643, 1462, 1381, 1175, 1101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.51~4.54 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.32 (4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57 (8H, m), 2.43~2.48 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.02 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.83 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

3-O-(二戊氨基乙酰基)-桦木醇(6i) 无色液体; $R_f=0.38$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2930, 1732, 1643, 1462, 1381, 1175, 1101, 883; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.68 (1H, s), 4.58 (1H, s), 4.51~4.54 (1H, m), 4.29 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.86 (1H, d,

$J=11.0$ Hz), 3.32(4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.52~2.57(8H, m), 2.43~2.48(1H, m), 1.68(3H, s), 1.02(3H, s), 0.96(3H, s), 0.89(3H, s), 0.87(9H, s), 0.83(6H, s); ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 14.8, 16.1, 16.2, 16.8, 18.2, 19.2, 20.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.1, 27.6, 28.1, 29.6, 29.9, 31.9, 34.2, 34.7, 37.1, 37.7, 37.8, 38.5, 41.0, 42.8, 46.4, 47.8, 48.9, 50.3, 54.6, 54.7, 55.2, 55.4, 62.7, 81.0, 110.0, 150.2, 171.7, 172.3.

1.2.2 系列化合物 9 的合成

将用质量分数为 2% 的氢氧化钠甲醇溶液溶解的化合物 8a-d 置于圆底烧瓶中, 回流搅拌至反应物消失; 旋干溶剂后用二氯甲烷溶解, 再用饱和氯化钠溶液洗有机层 3~4 次. 化合物 8a-d 的合成路线见图 2.

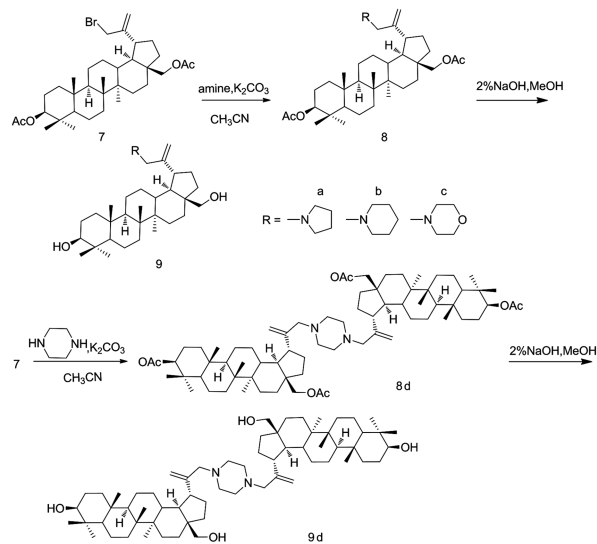


图 2 系列化合物 9 的合成路线

3,28-二-O-乙酰-30-(1-吡咯烷基)桦木醇(8a) 白色固体; $R_f=0.34$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 924, 2 855, 1 739, 1 460, 1 260, 1 240, 1 026; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.97(1H, s), 4.79(1H, s), 4.40~4.60(1H, m), 4.27(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.85(1H, d, $J=11.1$ Hz), 2.72~3.01(2H, m), 2.27~2.57(5H, m), 2.09(3H, s), 2.06(3H, s), 1.05(3H, s), 0.99(3H, s), 0.86(6H, s), 0.85(3H, s).

3,28-二-O-乙酰-30-(1-哌啶基)桦木醇(8b) 白色固体; $R_f=0.62$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=5:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 923, 2 854, 1 738, 1 462, 1 261, 1 243, 1 027, 885; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 5.04(1H, s), 4.77(1H, s), 4.37~4.56(1H, m), 4.28(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.84(1H, d, $J=11.1$ Hz), 2.67~2.98(2H, m), 2.21~2.54(5H, m), 2.08(3H, s), 2.06(3H, s), 1.05(3H, s), 0.98(3H, s), 0.86(6H, s), 0.85(3H, s).

3,28-二-O-乙酰-30-(4-吗啉基)桦木醇(8c) 白色固体; $R_f=0.63$, $V(\text{石油醚}):V(\text{丙酮})=2:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 923, 2 854, 1 736, 1 460, 1 261, 1 076, 1 023; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 5.15(1H, s), 4.84(1H, s), 4.39~4.58(1H, m), 4.28(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.85(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.62~3.79(4H, m), 2.72~3.04(2H, m), 2.21~2.63(5H, m), 2.08(3H, s), 2.06(3H, s), 1.05(3H, s), 0.98(3H, s), 0.86(6H, s), 0.85(3H, s).

N,N' -二-(3,28-二-O-乙酰-30-桦木醇基)哌嗪(8d) 白色固体; $R_f=0.45$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 2 924, 2 854, 1 736, 1 373, 1 258, 1 023; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.98(2H, s), 4.79(2H, s), 4.42~4.59(2H, m), 4.27(2H, d, $J=11.1$ Hz), 3.85(2H, d, $J=11.1$ Hz), 2.71~2.99(4H, m), 2.24~2.62(10H, m), 2.09(6H, s), 2.06(6H, s), 1.05(6H, s), 0.99(6H, s), 0.86(12H, s), 0.85(6H, s); TOF-MS: m/z 1 134 $[M+H]^+$.

30-(1-吡咯烷基)桦木醇(9a) 白色固体; $R_f=0.11$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 349, 2 942, 2 870, 1 460, 1 032; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.92(1H, s), 4.90(1H, s), 3.79(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.35(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.17~3.25(1H, m), 2.93~2.97(2H, m); TOF-MS: m/z 510 $[M+H]^+$.

30-(1-哌啶基)桦木醇(9b) 白色固体; $R_f=0.51$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 411, 2 938, 2 867, 1 458, 1 033; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.88(1H, s), 3.80(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.34(1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.20(1H, m), 2.88~3.19(1H, m), 2.76~2.84

(2H, m); TOF-MS: m/z 526 $[M+H]^+$.

30-(4-吗啉基)桦木醇(9c) 白色固体; $R_f=0.32$, $V(\text{石油醚}):V(\text{丙酮})=2:1$; IR (KBr, cm^{-1}): 3 411, 2 944, 2 867, 1 455, 1 035; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.92(1H, s), 4.90(1H, s), 3.82(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.34(1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.20(1H, m), 2.80~2.94(2H, m); TOF-MS: m/z 528 $[M+H]^+$.

N,N' -二-(30-桦木醇基)哌嗪(9d) 白色固体; $R_f=0.29$, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=4:1$; IR(KBr, cm^{-1}): 3 395, 2 941, 2 871, 1 457, 1 039; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.91(2H, s), 3.80(2H, d, $J=11.1$ Hz), 3.22(2H, d, $J=11.1$ Hz), 3.18~3.19(2H, m), 2.94(4H, m); TOF-MS: m/z 967 $[M+H]^+$.

2 结果与分析

化合物 2a 的结构如图 3 所示. 由化合物 2a 的 ^1H -NMR 谱中的几组氢信号(δ 4.70、4.60、4.35、3.93、3.16~3.24、2.40~2.50、1.69、1.27、1.04、0.98、0.84、0.77)和 FT-IR 中的羟基(3 429 cm^{-1})和双键(1 641 cm^{-1})的振动吸收峰可知, 化合物 2a 中存在桦木醇骨架. 再由化合物 2a 的 ^1H -NMR 谱中 δ 3.40、2.70 处的乙酰基和仲胺中 C-1' 的亚甲基氢的信号, 化合物 2a 的 FT-IR 谱中的羰基(1 736 cm^{-1})、酯碳氧键(1 187 cm^{-1})、碳氮键(1 005 cm^{-1})振动吸收峰, 化合物 2a 的 MALDI-TOF-MS 谱中的 m/z 554 分子离子峰, 以及化合物 2a 与桦木醇 R_f 值的差异等可证实反应生成的是 28-O-[2-(吡咯烷-1-基)乙酰基]-桦木醇.

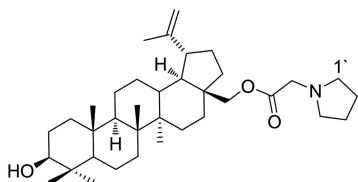


图 3 化合物 2a 的结构

用哌嗪对中间体 7 的 30 位进行修饰显示(合成路线如图 2 所示), 该反应的大部分取代发生在哌嗪的两个氮上, 即主要产物为化合物 8d. 化合物 8d 结构如图 4 所示. 由化合物 8d 的 ^1H -NMR 谱中的几组氢信号(δ 4.98、4.79、4.27、3.85、

2.71~2.99、1.05、0.99、0.86、0.85)可知, 化合物 8d 中存在桦木醇骨架. 再由化合物 8d 的 ^1H -NMR 谱中哌嗪的 C-1' 亚甲基氢信号(δ 2.24~2.62), 化合物 8d 的 FT-IR 谱中的羰基(1 736 cm^{-1})、酯碳氧键(1 258 cm^{-1})、碳氮键(1 373 cm^{-1})振动吸收峰, 化合物 8d 的 MALDI-TOF-MS 谱中的 m/z 1 134 分子离子峰, 以及化合物 8d 与桦木醇 R_f 值的差异等可证实反应生成的是 N,N' -二-(3,28-二-O-乙酰-30-桦木醇基)哌嗪. 本文所合成的其他 29 个桦木醇胺衍生物经 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、FT-IR 和 MALDI-TOF-MS 综合解析确认, 其结构也是均基于桦木醇骨架生成的.

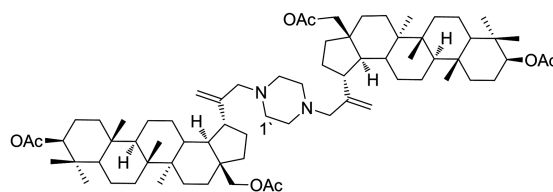


图 4 化合物 8d 的结构

在合成化合物 4a-c 的过程中, 在室温(25 $^{\circ}\text{C}$)下当以化合物 3 和 K_2CO_3 的摩尔比为 1:2, 反应溶剂为二氯甲烷时, 化合物 4a 的产率为 67%, 化合物 4b 的产率为 65%, 化合物 4c 的产率为 70%. 上述条件下未有化合物 4d 生成. 当反应温度为 80 $^{\circ}\text{C}$, 化合物 3 和 K_2CO_3 的摩尔比不变, 而改变反应溶剂时, 反应有化合物 4d 生成, 且其产率随溶剂的不同而不同. 其中: 以二氯甲烷作为溶剂时, 化合物 4d 的产率为 24%; 以二甲基甲酰胺作为溶剂时, 化合物 4d 的产率为 33%; 以乙二醇二甲醚作为溶剂时, 化合物 4d 的产率为 34%; 以乙腈作为溶剂时, 化合物 4d 的产率为 47%; 以四氢呋喃作为溶剂时, 化合物 4d 的产率为 35%; 以四氯化碳作为溶剂时, 化合物 4d 的产率为 30%. 表 1 为反应物间的不同摩尔比对产率的影响. 由表 1 可以看出, 中间体化合物 3、 K_2CO_3 、哌嗪间的不同摩尔比对化合物 4d 的产率具有很大影响, 其中中间体化合物 3、 K_2CO_3 、哌嗪的摩尔比为 1:4:10, 反应溶剂为乙腈时, 化合物 4d 的产率最高(68%). 在中间体化合物 1 和 5 与哌嗪的实验中, 中间体与 K_2CO_3 、哌嗪的最佳摩尔比为 1:2:5.

表1 反应物间的不同摩尔比对产率的影响

组别	化合物 3、K ₂ CO ₃ 、哌嗪的 摩尔比	产率/%
1	1 : 2 : 2	47.0
2	1 : 3 : 2	48.0
3	1 : 4 : 2	51.0
4	1 : 5 : 2	51.0
5	1 : 4 : 5	55.0
6	1 : 4 : 10	68.0
7	1 : 4 : 15	67.0

3 结论

本文以桦木醇为原料,对其进行酰化和胺化后得到了 31 种桦木醇胺衍生物.为了提高产物的产率,对反应条件进行了优化.利用波谱法对 31 种桦木醇胺衍生物的结构进行了确认.今后我们将对所合成的化合物进行活性测试,为桦木醇及其衍生物的药用研究提供基础理论数据.

参考文献:

- [1] RECIOM C, GINER R M, MÁÑEZ S, et al. Investigations on the Steroidal anti-inflammatory activity of triterpenoids from diospyros leucomelas [J]. *Planta Medica*, 1995, 61(1):9-12.
- [2] HONDA T, LIBY K T, SU X B, et al. Design, synthesis, and anti-inflammatory activity both in vitro and in vivo of new betulinic acid analogues having an enone functionality in ring A [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(24):6306-6309.
- [3] SUN I C, SHEN J K, WANG H K, et al. Synthesis and anti-HIV activity of betulin derivatives [J]. *Anti-AIDS Agents: Part 32*, 1998, 8(10):1267-1272.
- [4] QIAN K, YU D, CHEN C H, et al. Anti-AIDS agents. 78. Design, synthesis, metabolic stability assessment, and antiviral evaluation of novel betulinic acid derivatives as potent anti-human immunodeficiency virus (HIV) agents [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52(10):3248-3258.
- [5] WEI Y, MA C M, CHEN D Y, et al. Anti-HIV-1 protease triterpenoids from *Stauntonia obovatifolia* Hayata subsp. *intermedia* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(9):1875-1879.
- [6] CHINTHARLAPALLI S, PAPINENI S, RAMAIAH S K, et al. Betulinic acid inhibits prostate cancer growth through inhibition of specificity protein transcription factors [J]. *Cancer Research*, 2007, 67(6):2816-2823.
- [7] BILDZIUKEVICH U, RÁROVÁ L, Šaman D, et al. Picolyl amides of betulinic acid as antitumor agents causing tumor cell apoptosis [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 145:41-50.
- [8] LIN Y C, CHEN H Y, HSIEH C P, et al. Betulin inhibits mTOR and induces autophagy to promote apoptosis in human osteosarcoma cell lines [J]. *Environmental Toxicology*, 2020, 35(8):879-887.
- [9] SYLWIA K K, BEBENEK E, SLAWINSKA-BRYCH A, et al. Synthetic betulin derivatives inhibit growth of glioma cells in vitro [J]. *Anticancer Research*, 2020, 40(11):6151-6158.
- [10] JONNALAGADDA S C, SUMAN P, MORGAN D C, et al. Recent developments on the synthesis and applications of betulin and betulinic acid derivatives as therapeutic agents [J]. *Studies in Natural Products Chemistry*, 2017, 53:45-84.
- [11] KOMMERA H, KALUDEROVIĆ G N, KALBITZ J, et al. Synthesis and anticancer activity of novel betulinic acid and betulin derivatives [J]. *Archiv Der Pharmazie*, 2010, 343(8):449-457.
- [12] 仲伯华,张有志,张艳萍,等.胺类化合物及其医药用途:中国, CN101613347B [P], 2009-12-30.
- [13] 刘森. 萘酰亚胺类化合物作为抗肿瘤药物的研究进展 [J]. *河南化工*, 2011, 18:6-9.
- [14] 王卓婷. Salviskinone A 的苯并咪唑基和二(2-甲基乙基)胺基衍生物的组合物在预防或治疗胰腺纤维化药物中的应用:中国, CN105998003A [P], 2016-10-12.
- [15] 江春平,吴俊华. Daphmalenine A 的 O-(二乙基)乙基衍生物在制备抗肝纤维化药物中的应用:中国, CN104922120A [P], 2015-09-23.
- [16] 王玉斌,陆鹏,袁新睿,等. 1-苄基-4-(2,4-二氯苯乙基)哌啶在制备抗肿瘤药物中的应用:中国, CN104758286B [P], 2015-07-08.
- [17] 黄骏凯,何黎琴,黄鹏,等. 大黄酸胺基醇酯衍生物的合成及其抗骨肉瘤细胞活性 [J]. *药学学报*, 2018, 53(2):249-255.
- [18] 池万福. 桦木醇衍生物的合成及生理活性研究 [D]. 延吉:延边大学, 2012.