

磷钨酸催化合成乙酰化熊果酸

郑玉丽, 李历茹, 丁杰*

四川轻化工大学化学工程学院, 四川 自贡

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年1月29日; 发布日期: 2023年2月16日

摘要

文章以四氢呋喃为溶剂, 磷钨酸($H_3PW_{12}O_{40} \cdot xH_2O$)为催化剂, 乙酸酐为酰化试剂, 对熊果酸催化合成乙酰化熊果酸进行研究。考察不同溶剂、反应温度、反应物物质的量比、反应时间等因素对乙酰化熊果酸收率的影响。实验结果表明, 适宜的反应条件为: 以四氢呋喃为溶剂, 熊果酸与乙酸酐的摩尔比为1:2, 熊果酸与四氢呋喃料液比(mg/mL)为20:1, 磷钨酸催化剂用量为6.5% (以熊果酸的质量计), 反应温度为60°C, 反应时间为3 h, 乙酰化熊果酸收率最高可达91.02%。

关键词

熊果酸, 乙酰化反应, 磷钨酸, 催化, 乙酸酐

Synthesis of Acetylated Ursolic Acid Catalyzed by Phosphotungstic Acid

Yuli Zheng, Liru Li, Jie Ding*

School of Chemical Engineering, Sichuan University of Light Industry and Chemical Technology, Zigong Sichuan

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Jan. 29th, 2023; published: Feb. 16th, 2023

Abstract

In this paper, the synthesis of acetylated ursolic acid catalyzed by ursolic acid was studied with tetrahydrofuran as solvent, phosphotungstic acid ($H_3PW_{12}O_{40} \cdot xH_2O$) as catalyst and acetic anhydride as acylating agent. The effects of different solvents, reaction temperature, molar ratio of reactants and reaction time on the conversion of acetylated ursolic acid were investigated. The experimental results showed that the suitable reaction conditions were as follows: using tetrahydrofuran as solvent, the molar ratio of ursolic acid to acetic anhydride was 1:2, the ratio of ursolic acid to tetrahydrofuran (mg/mL) was 20:1, and the amount of phosphotungstic acid catalyst was 6.5% (based on the mass of ursolic acid), the reaction temperature is 60°C, and the reaction time is 3 h. The high-

*通讯作者。

est yield of acetylated ursolic acid reached 91.02%.

Keywords

Ursolic Acid, Acetylation Reaction, Phosphotungstic Acid, Catalysis, Acetic Anhydride

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

熊果酸, 属于 α -香树脂醇型五环三萜类化合物, 以游离形式或与糖结合的形式存在于约 27 个科 62 种植物中[1], 是一类比较容易获得的天然化合物。现代药理学研究表明, 熊果酸及其衍生物具有较好的临床开发价值。熊果酸具有抑制癌细胞的增殖、侵袭, 并有诱导细胞凋亡的作用, 对癌细胞表现出较强的细胞毒活性[2]。由于熊果酸在动物体内的生物利用度较低, 一定程度上限制了其在临床上的应用, 因此需要通过结构修饰的方法来提高熊果酸的抗癌活性, 使母体药物的理化性状以及药理学动力得到进一步改善, 保留其良好的生物活性。目前, 对熊果酸的结构修饰多集中在 A 环、C-3 位和 C-28 位[3] [4]。研究证明, 在熊果酸 C-3 位保持极性基团对其保持活性十分重要[5]。

一些学者对熊果酸 C-3 位衍生物的合成进行了研究。文献[6]采用无水吡啶催化合成乙酰化熊果酸, 反应时间耗时较长, 且收率较低, 不利于工业化生产; 文献[7]用高氯酸作催化剂对 3-位的羟基进行酰化反应, 高氯酸具有强烈腐蚀性, 对环境造成污染; 文献[8]利用 dmap 催化合成乙酰化熊果酸, 虽然耗时较短, 但是催化剂用量较大, 成本较高; 文献[9]运用微波法合成乙酰化, 虽然耗时较短, 但是工艺较复杂、成本高, 工业应用难度大。杂多酸化合物是固体酸催化剂的一种, 是含有氧桥的多酸配位化合物, 作为一类新型催化剂, 具有较高的活性和选择性, 杂多酸克服了液体酸的缺点, 可以减少对环境的污染且对设备及管路无腐蚀, 是一种环境友好的绿色催化剂, 被应用于有机合成领域[10] [11], 但将磷钨酸用于催化合成乙酰化熊果酸反应尚未见文献报道。本文对熊果酸 C-3 位进行结构修饰研究, 参考前人对五环三萜类化合物进行结构改造的经验, 将磷钨酸用于催化合成乙酰化熊果酸。

2. 实验部分

2.1. 主要试剂与仪器

熊果酸(西安神农生物科技有限公司)、磷钨酸($H_3PW_{12}O_{40} \cdot xH_2O$, AR, 天津市大茂化学试剂厂)、乙酸酐(AR, 重庆川东化工有限公司)、四氢呋喃(AR, 成都市科隆化学品有限公司)、无水乙醇(AR, 成都市科隆化学品有限公司)、饱和碳酸氢钠(AR, 重庆川东化工有限公司)、氯化钠(AR, 成都市科隆化学品有限公司)、无水硫酸钠(AR, 成都市科隆化学品有限公司)。

SHIMADZU AUY120 电子天平(岛津公司)、DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市科瑞仪器有限公司)、BRUKER ASCEND 600 核磁共振波谱(瑞士 Bruker 公司)、LCQ 型质谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

2.2. 乙酰化熊果酸的合成

在装有温度计、带分水器的回流冷凝管的三颈蒸馏烧瓶中加入一定比例的熊果酸、四氢呋喃, 待熊

果酸完全溶解后，再加入一定比例的乙酸酐和磷钨酸催化剂，控制反应温度，加热回流，反应一定时间后。40℃减压蒸出溶剂，用饱和碳酸氢钠洗涤溶液至微碱性，再水洗至中性，接着用饱和氯化钠溶液洗涤消除乳化，并用无水硫酸钠干燥，减压抽滤。经柱层析硅胶柱纯化粗品，洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯 = 6/1 (V/V)，得白色固体，即乙酰化熊果酸，化学反应式见图 1。计算乙酰化产物收率，并进行 $^1\text{H-NMR}$ 分析测试。

本实验将乙酰化熊果酸的收率作为考察目标，固定反应物熊果酸用量，考察不同溶剂、反应投料比、反应温度、反应时间等因素进行优化实验。

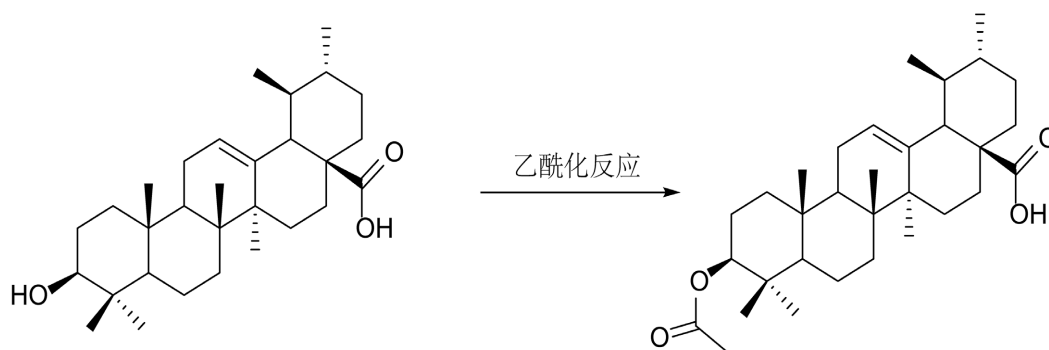


Figure 1. Synthesis of acetylated ursolic acid from ursolic acid
图 1. 熊果酸合成乙酰化熊果酸

3. 结果与讨论

3.1. 乙酰化熊果酸的波谱表征

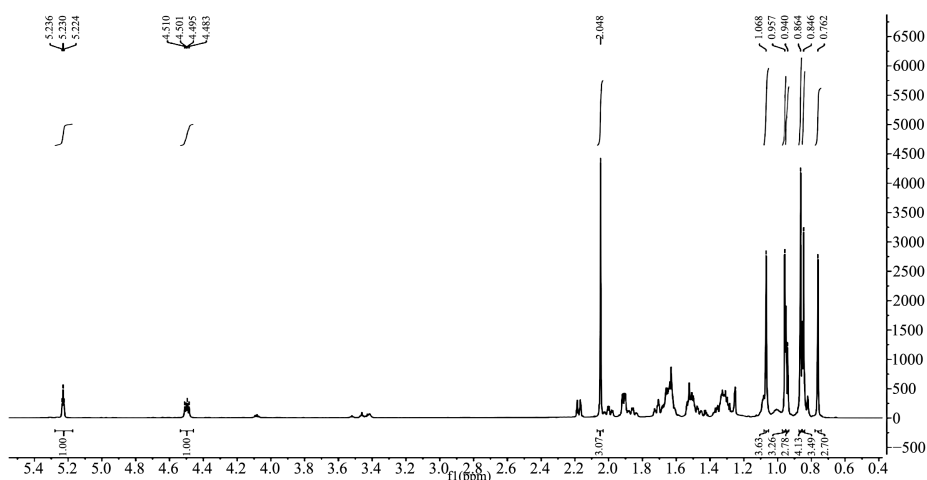


Figure 2. Hydrogen spectrum of acetylated ursolic acid
图 2. 乙酰化熊果酸的氢谱图

分子式: $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_4$; 将所得产物进行分析, 得出 $^1\text{H-NMR}$ 并对所得 $^1\text{H-NMR}$ 进行数据分析与已知化合物进行对比分析, 与质谱相结合, 确定产物的结构, 表明其为乙酰化熊果酸。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz in CDCl_3): δ 5.23 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, 12-H), 4.50 (dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.05 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO-}$), 1.07 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3), 0.94 (s, 3H, CH_3), 0.86 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 3H, CH_3), 0.76 (s, 3H, CH_3), 见图 2。

3.2. 溶剂的选择

固定反应物熊果酸与乙酸酐的摩尔比为 1:2, 熊果酸与四氢呋喃料液比(mg/mL)为 20:1, 磷钨酸催化剂用量为 6.5% (以熊果酸的质量计), 加热回流。控制反应温度为 60℃, 反应 3 h 后停止加热, 其他操作同步骤 2.2, 对比在不同的溶剂体系选择下, 考察三氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲醇对熊果酸乙酰化反应收率的影响。

当其它合成条件相同时, 不同溶剂对反应收率的影响不同。使用甲醇溶剂体系, 乙酰化收率最低, 其原因是因为乙酸酐能与醇发生醇解反应, 因此在醇中的产品的转化率较低, 而且副产物易溶于水, 不利于正反应的进行。使用乙腈溶剂体系, 乙酰化收率较低, 原因可能是因为熊果酸在乙腈中的溶解度不佳, 导致转化率低。四氢呋喃作为溶剂的乙酰化收率最高, 熊果酸能较好的溶解于四氢呋喃, 而生成的乙酰化产物溶于四氢呋喃溶液, 使合成的产物很快转入溶剂, 从而有利于反应, 所以选择四氢呋喃作为熊果酸乙酰化反应的溶剂, 实验结果见表 1。

Table 1. Effect of different solvents on product yield

表 1. 不同溶剂对产品收率的影响

溶剂	三氯甲烷	乙腈	乙酸乙酯	四氢呋喃	甲醇
收率/%	72.83	59.20	75.39	89.92	24.91

3.3. 投料比的影响

熊果酸与乙酸酐的酰化反应属于平衡可逆反应, 原料的摩尔比对产品的收率有较大的影响。为考察最佳反应投料比对产品收率的影响, 固定熊果酸与四氢呋喃料液比(mg/mL)为 20:1, 磷钨酸催化剂用量为 6.5% (以熊果酸的质量计), 加热回流。控制反应温度为 60℃, 反应 3 h 后停止加热, 其他操作同步骤 2.2, 对比不同的反应投料比, 考察对熊果酸乙酰化反应收率的影响, 实验结果见图 3。

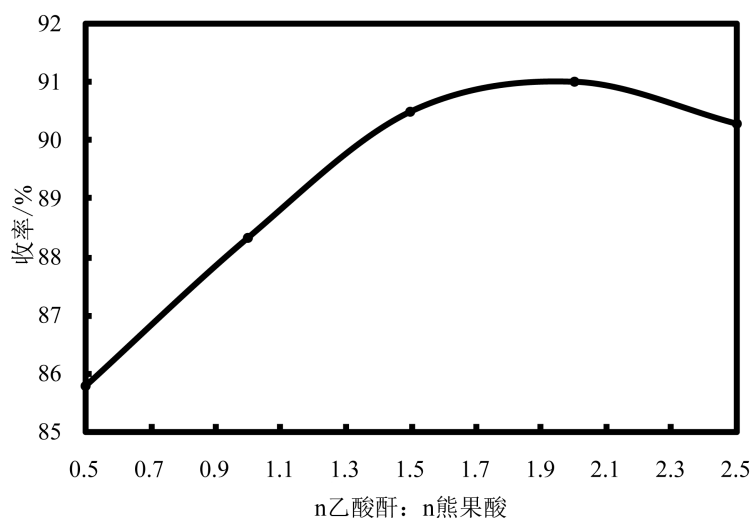


Figure 3. Effect of feeding ratio on product yield

图 3. 投料比对产品收率的影响

由图 2 可以看出, 随着熊果酸与乙酸酐的摩尔比增加时, 乙酰化收率越来越高, 当熊果酸与乙酸酐的摩尔比为 1:2 时, 乙酰化收率最高, 继续提高熊果酸与乙酸酐的摩尔比时, 可以看出, 乙酰化收率反而降低, 原因可能是因为催化剂杂多酸是一种强质子酸, 采用杂多酸 - 乙酸酐体系催化时, 杂多酸与乙

酸酐同时作用使四氢呋喃发生开环聚合反应，导致乙酰化收率降低。实验结果表明，当熊果酸与乙酸酐的摩尔比为 1:2 时，乙酰化熊果酸收率最高为 91.02%。

3.4. 反应温度的影响

固定反应物熊果酸与乙酸酐的摩尔比为 1:2，熊果酸与四氢呋喃料液比(mg/mL)为 20:1，磷钨酸催化剂用量为 6.5% (以熊果酸的质量计)，反应 3 h，其他操作同步骤 2.2，对比在不同的反应温度下，考察对熊果酸乙酰化反应收率的影响，实验结果见图 4。

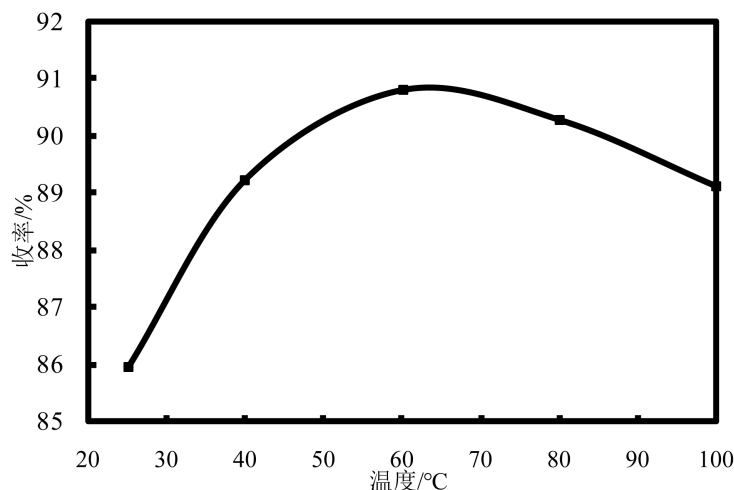


Figure 4. Effect of temperature on product yield

图 4. 温度对产品收率的影响

熊果酸的乙酰化反应速率较慢，而提高反应温度可缩短到达热力学平衡的时间，温度升高，乙酰化收率增大，但反应温度超过 60°C 时，乙酰化收率逐渐降低，可能是因为反应温度太高可能会引起副产物的生成，使产物颜色变深，造成后处理困难。所以应在保持产品颜色不变的情况下尽可能提高温度。实验结果表明，最适于的温度为 60°C，乙酰化熊果酸收率最高为 90.82%。

3.5. 反应时间的影响

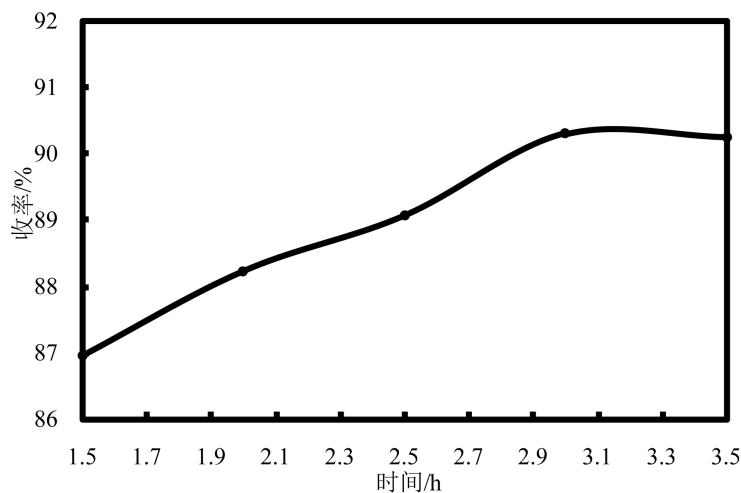


Figure 5. Effect of time on product yield

图 5. 时间对产品收率的影响

固定反应物熊果酸与乙酸酐的摩尔比为 1:2, 熊果酸与四氢呋喃料液比(mg/mL)为 20:1, 磷钨酸催化剂量为 6.5% (以熊果酸的质量计), 反应 3 h, 其他操作同步骤 2.2, 对比在不同的反应温度下, 考察对熊果酸乙酰化反应收率的影响, 实验结果见图 5。

反应时间小于 2.5 h 时, 随着反应时间的增加, 乙酰化收率也随之增加, 这说明反应时间不够, 不能达到最佳效果。当反应时间超过 2.5 h, 收率变化不大, 乙酰化产物的收率趋于平衡, 再延长反应时间对收率影响不大。原因可能是熊果酸的乙酰化反应已基本完成或已取代乙酰基的空间位阻, 因此收率不会随着反应时间的延长而无限地增加, 实验结果表明, 最适宜的反应时间为 3 h, 乙酰化熊果酸收率最高为 90.3%。

4. 结论

磷钨酸($H_3PW_{12}O_{40} \cdot xH_2O$)对于熊果酸与乙酸酐酰化反应制备乙酰化熊果酸具有良好的催化活性, 可满足绿色环保要求。磷钨酸催化合成乙酰化熊果酸的优化条件为: 以四氢呋喃为溶剂, 熊果酸与乙酸酐的摩尔比为 1:2, 熊果酸与四氢呋喃料液比(mg/mL)为 20:1, 磷钨酸催化剂量为 6.5% (以熊果酸的质量计), 反应温度为 60℃, 反应时间为 3 h, 乙酰化熊果酸收率最高可达 91.02%。

参考文献

- [1] 陈武, 熊筱娟, 李开泉, 等. 乌索酸的化学、药理及临床研究[J]. 宜春医专学报, 2001, 13(2): 123-126.
- [2] 宋蕾蕾. 熊果酸衍生物的合成与表征及抗癌、抗菌活性研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 辽宁师范大学, 2010.
- [3] 陈艳华, 侯熙彦, 支德福, 李常, 田甜, 孙竞阳, 赵龙铨, 赵春晖. 齐墩果酸和熊果酸衍生物的合成、表征及抗癌活性的研究[J]. 有机化学, 2016, 36(4): 795-802.
- [4] Chen, J., Fu, H., Wang, Z., et al. (2014) A New Synthetic Ursolic Acid Derivative IUA with Anti-Tumor Efficacy against Osteosarcoma Cells via Inhibition of JNK Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **34**, 724-733. <https://doi.org/10.1159/000363037>
- [5] Meng, Y.Q., Zhang, L.F., Liu, D.Y., et al. (2016) Synthesis and Antitumor Activity Evaluation of Novel Ursolic Acid Derivatives. *Journal of Asian Natural Products Research*, **18**, 280-288. <https://doi.org/10.1080/10286020.2015.1070830>
- [6] Zhang, L.F., Meng, Y.Q. (2016) Synthesis and Anti-Tumor Activity of Ursolic Acid Derivatives in C-3 Hydroxy and C-28 Carbonyl. *Journal of Shenyang University of Chemical Technology*, **30**, 117-123.
- [7] 德丽达·木拉提别克. 多花蔷薇根中熊果酸的提取纯化、结构修饰及其生物活性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆师范大学, 2019.
- [8] 于婷婷, 李磊, 崔华博, 孟艳秋. 熊果酸 C-3, C-28 位衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. 化学通报, 2017, 80(11): 1055-1060.
- [9] 甘亚, 廖洪利, 吴也, 夏春勇, 王武强. 微波法合成熊果酸衍生物[J]. 化学与生物工程, 2014, 31(3): 38-39.
- [10] 张妙葱. 负载型杂多酸催化剂的制备及催化合成乙酸异丙酯的性能研究[D]: [硕士学位论文]. 齐齐哈尔: 齐齐哈尔大学, 2013.
- [11] 蒋广平, 王洪波, 罗峰. 杂多酸盐催化合成柠檬酸三丁酯研究[J]. 生物质化学工程, 2016, 50(4): 26-30.