拟人参皂苷 HQ 的简明高效合成

杨刚强* 李 阳 杨 青 岳 馨 姚 雷 姜永涛*

(烟台大学新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心 分子药理和药物评价教育部重点实验室
(烟台大学) 烟台 264005)

摘要 拟人参皂苷 HQ (PHQ), 化学名称 3β - O - β -D-吡喃葡萄糖基-(20S,24S)-环氧达玛-12 β ,25-二醇, 是一种生物活性较高的稀有人参皂苷 Rh2 在体内的主要代谢产物, 具有潜在的药用价值。目前报道的合成线路复杂且总收率较低, 是因为关键的苷元 C-3 位糖苷化需要合理的保护策略才能实现。通过奥克梯隆型皂苷元 C-3 位的糖苷化条件探索, 首次发现以 Ag_2CO_3 为促进剂, 免保护策略, 即可实现苷元 C-3 位选择性糖苷化制备 PHQ。从商品 20(S)-原人参二醇出发, 经氧化环化、选择性糖苷化和对糖基脱苯甲酰基保护三步完成 PHQ 的合成。本方法为 PHQ 及其衍生物的制备提供了一条简明高效途径。

关键词 拟人参皂苷 HQ; 糖苷化; 奥克梯隆型皂苷; 化学合成

Simple and Efficient Synthesis of Pseudoginsenoside HQ

Yang, Gangqiang* Li, Yang Yang, Qing Yue, Xin Yao, Lei
Jiang, Yongtao*(School of Pharmacy, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation (Yantai University),
Ministry of Education, Yantai University, Yantai 264005)

Abstract Pseudoginsenoside HQ [PHQ, 3β - O - β -D-glucopyranosyl-(20S,24S)-epoxydammarane-12 β ,25-diol] is the main *in vivo* metabolite of 20(S)-ginsenoside Rh2 which has high biological activities, with potential medicinal value. The reported chemical synthesis of PHQ suffered complex synthetic route and low overall yield because the rational protecting group strategies were required for the key glycosylation on C-3 position of sapogenins. In this paper, the glycosylation conditions on C-3 position of ocotillol type sapogenins were investigated, and it was found that it could realize the selective glycosylation on C-3-position of sapogenins to prepare PHQ under the Ag_2CO_3 promoter without the protecting group strategy. A new synthesis of PHQ was achieved in three steps via epoxidation, selective glycosylation and debenzoylation reaction of glycon using commercially available 20(S)-protopanaxadiol as the starting material. This method provides a simple and efficient way for the preparation of PHQ and its derivatives.

Keywords pseudoginsenoside HQ; glycosylation; ocotillol type ginsenoside; chemical synthesis

20(S)-人参皂苷 Rh2 属于红参中的极微量组分, 为原人参二醇组皂苷。药理学研究证实 Rh2 具有良好的肿瘤细胞生长抑制作用^[1], 已进入临床研究阶段。其主要作用机制是调节机体免疫功能^[1a], 诱导肿瘤细胞凋亡^[1c], 对化学抗癌药物具有增效减毒作用^[2]。此外, 在抗过敏、抗炎、耐缺氧等方面均有作用。近年来, 体内、外的代谢研究表明 20,24-环氧的奥克梯隆型代谢产物可能是 C-20 位不含糖基的人参皂苷(如人参皂苷 Rg3、

Rh2、Rg2 和 Rh1)及其苷元(如原人参二醇(PPD)和原人参三醇(PPT))在体内发挥作用的真正有效成分^[3]。

拟人参皂苷 HQ (PHQ, **1**)是 Rh2 在体内的主要代谢产物和潜在的真正有效成分^[4], 化学名称为 3β - O - β -D-吡喃葡萄糖基-(20S,24S)-环氧达玛-12 β ,25-二醇, 属于四环三萜类奥克梯隆(Ocotillol)型人参皂苷(图 1)。活性研究表明, PHQ 具有较好的肿瘤细胞生长抑制作用^[5]。目前, PHQ 主要通过天然来源极其稀少的 Rh2 氧化环化制

* Corresponding authors. E-mail: oceanygq@hotmail.com; yongtao@luye.cn

Received March 2, 2017; revised April 7, 2017; published online May 2, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21502164), the Research Fund for Excellent Young and Middle-age Scientists of Shandong Province (No. BS2015YY039), and the Startup Project of Doctor Scientific Research in Yantai University (No. YX14B17).

国家自然科学基金(No. 21502164)、山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(No. BS2015YY039)、烟台大学博士科研基金(No. YX14B17)资助项目。

图1 拟人皂苷 HQ (PHQ, 1) 结构式

Figure 1 Chemical structure of pseudoginsenoside HQ (PHQ, 1)

备获得^[4-6], 来源问题严重制约了与 PHQ 相关的活性和机制等方面的深入研究. 因此, 有课题组研究了 PHQ 的合成方法, 主要包括: (1) 俞飙课题组^[7]报道了以 20(S)-PPD 为原料, 先差异化保护 C-12 位和 C-3 位的羟基, 再氧化环化, 并通过 C-3 位羟基脱保护分离出 C-24 位差向异构体, 然后再依次 C-3 位和 C-25 位羟基差异化

保护后, C-3 位羟基选择性脱保护, 用 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ 促进剂与邻炔基苯甲酸酯型糖基供体糖苷化, 最后脱保护所有羟基合成 PHQ 的线路, 总收率仅有 28.2%, 且促进剂 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ 的成本较高, 以及邻炔基苯甲酸酯型糖基供体的制备较为复杂 (Scheme 1, 线路 A); (2) 李平亚课题组^[6]和 Yang 等^[5]分别报道了以原人参二醇组皂苷和 Rh2 为原料, 经氧化环化合成 PHQ 的线路, 由 Rh2 合成 PHQ 的已知最高产率为 54.6%^[4], 但 Rh2 本身也是难得的天然产物资源, 其化学合成从原料 20(S)-PPD 开始, 需要 C-12 位羟基先保护再糖苷化, 然后脱保护制得^[8], 产率约在 47.4%^[9], 因此本线路的总产率也仅有 25.9% (Scheme 1, 线路 B).

综合分析发现, 皂苷元的 C-3 位糖苷化是化学合成 PHQ 的关键步骤. 糖苷化可以在初始的原人参二醇阶段或者在形成奥克梯隆型皂苷元后发生. 然而, 目前的糖苷化条件中, 均需要选择性保护 C-12 位或者 C-12 位

图式1 已报道的拟人皂苷 HQ 合成方法

Scheme 1 Reported approaches for the synthesis of pseudoginsenoside HQ

和 C-25 位的羟基后才能有效地 C-3 位糖苷化^[7,8], 增加了反应步骤, 合成效率也因此低下. 且在奥克梯隆型皂苷元上直接糖苷化探索研究中, 目前的糖苷化条件对 C-3 位糖苷化无选择性^[7,10].

本文通过多种糖苷化条件的探索, 发现了以碳酸银为促进剂, 其他羟基免保护, 即可实现在奥克梯隆型皂苷元 C-3 位羟基选择性糖苷化, 从而实现简明高效地合成 PHQ.

1 结果与讨论

本文以商品易得的 20(*S*)-PPD 为起始原料, 经氧化环化得到奥克梯隆型皂苷元(20*S*,24*S*)-PDQ (**2**)和(20*S*,24*R*)-PDQ (**3**) (Scheme 2), 他们的绝对构型通过图谱数据与已知文献对比确认^[11]. 此反应条件在工业化放大生产中, (20*S*,24*S*)构型产物 **2** 可达 78.3%^[12].

以化合物 **2** 为糖苷化受体(acceptor), 进行 C-3 位选择性糖苷化反应是本研究的关键步骤. 我们认为: 虽然 C-12 位仲羟基与呋喃环上的氧原子存在分子内氢键而增强了 C-12 位氧的亲核能力^[13], 但 C-12 位仲羟基和 C-25 位叔羟基存在不利于糖苷化反应的较大空间位阻, 因此, 在合适的条件下, C-3 位仲羟基可以有更好的反应选择性. 首先, 我们探讨了经典的 Koenigs-Knorr 法(表 1, Entries 1~7), 以碳酸银为促进剂, 在 10~15 °C 的反应温度下, 反应缓慢进行, 糖苷化选择性地发生在

C-3 位仲羟基上, 生成目标糖苷化产物 **5a** (33%)和原酸酯型的糖苷化产物 **6** (43%) (Entry 1). 提高反应温度降低了目标产物 **5a** 的产率, 同时促进了其他糖苷化产物的产生(Entry 2). 溶剂极性增加使糖苷化反应无法进行(Entries 3~4), 利用混合促进剂(碳酸银和三氟甲基磺酸银)^[14], 通过 TLC 跟踪反应发现, 反应在 1 h 左右结束, 但糖苷化 C-3 位选择性显著降低(Entry 5). 增加碳酸银的用量至 10~15 equiv., 糖苷化 C-3 位选择性不受影响, 而原酸酯型糖苷化产物 **6** 显著降低, 以正常的糖苷化产物 **5a** 生成为主(Entries 6~7). 其次, 我们探讨了常用的三氯乙酰亚胺酯法(表 1, Entries 8~12), 其中, 以 TMSOTf 为促进剂的反应有更好的 C-3 位糖苷化选择性和更高的转化率(Entries 8~9). 同样, 在以 TMSOTf 为促进剂的反应中, 反应温度的提高和溶剂极性的增加, 均使反应副产物增多(Entries 10~11). 再次, 我们探讨了 Au(I)催化的糖基邻炔基苯甲酸酯型给体法^[15], 以 Ph₃PAuNTf₂ 为催化剂, 转化率达到 92%, 然而几乎无目标产物 **5a** 获得(Entry 13), 说明本反应条件对 C-3 位糖苷化没有选择性, 文献亦有类似报道^[7]. 最后, 我们探讨了全乙酰基保护的糖基供体(donor)对 C-3 位糖苷化选择性反应的影响, 对比全苯甲酰基保护糖基供体的糖苷化反应(Entry 6), C-3 位糖苷化产物 **5b** 的产率明显降低(Entry 14), 文献亦有类似无选择性的报道^[10c].

图式 2 本文的拟人参皂苷 HQ 合成方法
Scheme 2 Our synthesis of Pseudoginsenoside HQ

表 1 奥克梯隆型皂苷元 2 的 C-3 位糖苷化条件探索^a
Table 1 Glycosylation at C-3 of ocotillol type sapogenins 2

Entry	Donor	Promoter (equiv.)	Solvent	Yield/%		
				5a ^b	5a ^c	6 ^b
1	4a	Ag ₂ CO ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	33	36%	43%
2 ^d	4a	Ag ₂ CO ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	23	27%	30%
3	4a	Ag ₂ CO ₃ (2)	THF	Trace	—	0
4	4a	Ag ₂ CO ₃ (2)	DMF	Trace	—	0
5	4a	AgOTf/Ag ₂ CO ₃ (1.2/2.4)	CH ₂ Cl ₂	18	27%	Trace
6 ^e	4a	Ag ₂ CO ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	57	81%	0
7	4a	Ag ₂ CO ₃ (15)	CH ₂ Cl ₂	51	63%	10%
8	4b	BF ₃ ·Et ₂ O (0.3)	CH ₂ Cl ₂	8	20%	Trace
9	4b	TMSOTf (0.3)	CH ₂ Cl ₂	33	55%	Trace
10 ^d	4b	TMSOTf (0.3)	CH ₂ Cl ₂	30	40%	0
11	4b	TMSOTf (0.3)	THF	Trace	—	0
12	4b	TMSOTf (2)	CH ₂ Cl ₂	32	54%	0
13	4c	PPh ₃ AuNTf ₂ (0.2)	CH ₂ Cl ₂	Trace	—	Trace
14 ^e	4d	Ag ₂ CO ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	(5b, 40%)	(5b, 57%)	0

^a Conditions: donor (2 equiv.), acceptor (1.0 equiv.), promoter, 4 Å molecular sieves, solvent, 10~15 °C, 2 d, unless otherwise stated. ^b Yield refers to the pure isolated product and is calculated based on the acceptor. ^c Yield based on recovered starting material (acceptor), “—”: not determined. ^d The reaction temperature was 30 °C. ^e The trace amount of orthoester was converted into the acceptor 2 by adding 0.2 equiv. of TMSOTf at the end of reaction.

以上结果显示: 在上述条件中, 以苯甲酰基保护糖基供体, 10 equiv. 碳酸银为促进剂, 二氯甲烷为溶剂, 在 10~15 °C 反应的条件最佳, 本反应可获得最好的 C-3 位糖苷化选择性和产率。

根据实验反应的现象和结果, 在表一中所述最佳条件对 C-3 位糖苷化选择性的可能机理进行阐述(Scheme 3)。在非极性溶剂中, 碳酸银作用下, 糖基供体形成氧碳鎓正离子中间体 7, 邻位效应形成相对稳定的氧碳鎓正离子中间体 8, 糖基供体上苯甲酰基的位阻效应与 C-12 位仲羟基和 C-25 位叔羟基的位阻效应, 选择性地使位阻相对较小的 C-3 位仲羟基反式进攻中间体 8 形成目标 β 糖苷产物 5a。

最后, 糖苷化产物 5a 经脱苯甲酰基保护高收率地转化为 PHQ (1), 所得产物经核磁共振氢谱、碳谱和高分辨质谱确证。其中, 糖端基质子的耦合常数 $J_{1',2'}$ 为 7.8 Hz 可以判断所合成化合物 1 的糖苷键为 β 构型; 糖苷化前后 C-3 位的化学位移向低场移动, 由 δ_c 78.8 移至 δ_c 90.6, C-12 位与 C-25 位的化学位移无变化, 可以判断所合成化合物 1 的糖苷键连接在 C-3 位上。且化合物 1 与文献报道 PHQ 在氘代吡啶中的图谱数据基本一致^[4,5,7]。

2 结论

本文以商品易得的 20(S)-PPD 为原料, 经 3 步反应简明、高效地合成具有高活性的稀有人参皂苷 Rh2 在体内的主要代谢产物 PHQ, 总收率 32%(回收产率 45%)。该合成方法较之已报道合成 PHQ 的方法, 具有步骤少, 糖苷化免保护策略等优点, 可为深入研究其药理活性及结构改造奠定物质基础。

图式 3 奥克梯隆型皂苷元 2 的 C-3 位选择性糖苷化机理
Scheme 3 Plausible mechanism for selective glycosylation at C-3 of ocotillol type sapogenins 2

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

NMR 用 Bruker VANCE-400 核磁共振仪测定, 以 TMS 作为内标; 高分辨质谱(HRMS)在 Thermo Scientific Q Exactive 质谱仪上测定; 旋光采用 SGW-3 自动旋光仪测定。薄层色谱(TLC)采用 HSGF254(烟台化学工业研究所), 柱层析使用硅胶为 200~300 目(烟台化学工业研究所)。所用试剂和溶剂为市售化学纯或分析纯; 要求无水的溶剂均用分子筛干燥处理。

3.2 实验方法

3.2.1 (20*S*,24*S*)-达玛-20,24-环氧-3 β ,12 β ,25-三醇(**2**)和(20*S*,24*R*)-达玛-20,24-环氧-3 β ,12 β ,25-三醇(**3**)的合成

20(*S*)-PPD (41 mg, 0.089 mmol)溶于1,4-二氧六环(1 mL)中,滴加溶于1,4-二氧六环(0.5 mL)的间氯过氧苯甲酸(*m*-CPBA, 28 mg, 0.12 mmol),在80 °C下反应4 h,用饱和Na₂SO₃猝灭反应,加饱和NaHCO₃溶液,用乙酸乙酯萃取,合并的有机相经饱和食盐水洗涤后,无水硫酸钠干燥,浓缩.经柱层析得到白色固体**2** (24 mg, 0.050 mmol, 57%) and **3** (18 mg, 0.038 mmol, 43%).

化合物 **2**^[11c,11d]: m.p. 190~193 °C; $[\alpha]_D^{20} + 4.3$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.78 (s, 1H), 3.88 (dd, *J*=10.7, 5.3 Hz, 1H), 3.52 (td, *J*=10.3, 4.7 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J*=11.3, 4.8 Hz, 1H), 2.25 (td, *J*=10.5, 4.3 Hz, 1H), 2.10~1.46 (m, 16H), 1.31~1.10 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76~0.73 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 87.3, 87.1, 78.8, 70.5, 70.0, 55.9, 52.1, 50.2, 48.8, 48.7, 39.7, 38.9, 38.8, 37.1, 34.7, 32.2, 31.6, 31.6, 28.8, 28.5, 28.0, 28.0, 27.4, 25.0, 24.1, 18.3, 17.7, 16.3, 15.4, 15.3. HRMS (ESI, positive) calcd for C₃₀H₅₂O₄Na [M+Na]⁺ 499.3758, found 499.3745.

化合物 **3**^[11c,11d]: m.p. 223~226 °C; $[\alpha]_D^{20} + 16.1$ (*c* 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.84 (dd, *J*=8.8, 6.8 Hz, 1H), 3.51 (td, *J*=10.5, 4.6 Hz, 1H), 3.18 (dt, *J*=9.9, 4.5 Hz, 1H), 2.19 (td, *J*=10.9, 3.6 Hz, 1H), 2.08~1.82 (m, 4H), 1.72~1.39 (m, 10H), 1.34~1.26 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.14~0.96 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.73~0.71 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 86.5, 85.4, 78.8, 71.0, 70.1, 55.9, 52.0, 50.5, 49.3, 47.9, 39.7, 38.9, 38.9, 37.1, 34.8, 32.6, 31.3, 31.2, 28.6, 28.0, 27.9, 27.6, 27.4, 26.1, 25.0, 18.2, 18.1, 16.3, 15.3, 15.3. HRMS (ESI, positive) calcd for C₃₀H₅₂O₄Na [M+Na]⁺ 499.3758, found 499.3748.

3.2.2 3 β -O-(2',3',4',6'-四-O-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-(20*S*,24*S*)-环氧达玛-12 β ,25-二醇(**5a**)的合成

化合物 **2** (20 mg, 0.042 mmol)、**4a** (56 mg, 0.085 mmol)和4Å分子筛(200 mg)悬浮于无水DCM (1 mL)中,氩气保护下搅拌 0.5 h后,加入碳酸银(116 mg, 0.42 mmol)于10~15 °C反应2 d.加TMSOTf (2 μ L, 0.01 mmol)后结束反应,用硅藻土层过滤后浓缩,经柱层析得到白色固体**5a** (25 mg, 0.024 mmol, 57%, 回收产率

81%), 回收原料 **2** (6 mg, 0.0013 mmol, 30%), m.p. 110~125 °C; $[\alpha]_D^{17} + 18.5$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.58 (tt, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.52~7.48 (m, 2H), 7.44~7.34 (m, 7H), 7.28 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 5.91 (t, *J*=9.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.59 (dd, *J*=9.7, 4.5 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J*=9.7, 2.8 Hz, 2H), 4.85 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*=11.9, 3.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J*=12.0, 6.7 Hz, 1H), 4.16 (ddd, *J*=10.0, 6.7, 3.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J*=11.4, 4.9 Hz, 1H), 3.51 (dt, *J*=10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=11.7, 4.5 Hz, 1H), 2.25 (td, *J*=10.2, 9.6, 3.9 Hz, 1H), 2.07~0.60 (m, 21H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.63 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.0, 165.8, 165.3, 165.0, 133.4, 133.3, 133.2, 133.0, 129.8 (2C), 129.7 (2C), 129.7 (2C), 129.6 (2C), 129.5, 129.3, 128.8, 128.7, 128.4 (4C), 128.2 (4C), 103.2, 90.6, 87.4, 87.1, 72.9, 72.1, 71.9, 70.5, 70.2, 70.1, 63.4, 56.1, 52.1, 50.1, 48.8, 48.7, 39.6, 38.9, 38.7, 36.7, 34.6, 32.1, 31.6, 31.6, 28.8, 28.5, 28.0, 27.5, 25.9, 25.0, 24.1, 18.0, 17.7, 16.1, 15.9, 15.4. HRMS (ESI, positive) calcd for C₆₄H₇₈-O₁₃Na [M+Na]⁺ 1077.5335, found 1077.5368.

3.2.3 3 β -O-(2',3',4',6'-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-(20*S*,24*S*)-环氧达玛-12 β ,25-二醇(**5b**)的合成

化合物 **2** (49 mg, 0.103 mmol)、**4d** (85 mg, 0.207 mmol)和4Å分子筛(161 mg)悬浮于无水CH₂Cl₂ (1 mL)中,氩气保护下搅拌 0.5 h后,加入碳酸银(283 mg, 1.03 mmol)于10~15 °C反应2 d.加TMSOTf (3.7 μ L, 0.0204 mmol)后结束反应,用硅藻土层过滤后浓缩,经柱层析得到白色固体**5b** (33 mg, 0.041 mmol, 40%, 回收产率 57%), 回收原料 **2** (15 mg, 0.031 mmol, 30%), m.p. 76~92 °C; $[\alpha]_D^{19} + 6.4$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.21 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.04 (t, *J*=9.2 Hz, 2H), 4.53 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J*=12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J*=12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J*=10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J*=9.8, 5.6, 2.3 Hz, 1H), 3.52 (td, *J*=10.2, 4.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=11.5, 4.6 Hz, 1H), 2.24 (ddd, *J*=13.0, 8.8, 3.6 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 170.6, 170.4, 169.4, 169.1, 102.9, 90.7, 87.3, 87.1, 72.8, 71.5, 71.5, 70.5, 70.0, 68.7, 62.2, 56.2, 52.1, 50.2, 48.8, 48.7, 39.7, 38.9, 38.8, 36.8, 34.7, 32.2, 31.6, 31.5, 28.8, 28.5, 28.0, 27.6, 25.8, 25.0,

24.2, 20.7, 20.7, 20.6, 20.6, 18.1, 17.7, 16.2, 16.0, 15.4. HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{44}H_{71}O_{13}$ $[M+H]^+$ 807.4889, found 807.4899.

3.2.4 3',4',6'-三-*O*-苯甲酰基- α -D-吡喃葡萄糖-1', 2'-[(2*S*,24*S*)-环氧-12 β ,25-二羟基-达玛烷-3 β -氧基原苯甲酸酯] (6)的合成

化合物 2 (26 mg, 0.055 mmol)、4a (73 mg, 0.110 mmol)和 4 Å 分子筛(260 mg)悬浮于无水 CH_2Cl_2 (1 mL)中, 氩气保护下搅拌 0.5 h 后, 加入碳酸银(31 mg, 0.11 mmol)于 10~15 °C 反应 2 d. 用硅藻土层过滤后浓缩, 经柱层析得到白色固体 5a (19 mg, 0.018 mmol, 33%) 和 6 (25 mg, 0.024 mmol, 43%), 回收原料 2 (2 mg, 0.0042 mmol, 8%).

化合物 6: m.p. 111~123 °C; $[\alpha]_D^{17} + 0.8$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.09 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 2H), 7.94 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, $J=7.6$, 1.8 Hz, 2H), 7.61 (tt, $J=7.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (tt, $J=7.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (tt, $J=7.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.42~7.37 (m, 5H), 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.02 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=3.0$, 1.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.40 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.78~4.75 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=12.1$, 2.7 Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=12.1$, 5.3 Hz, 1H), 3.97 (ddd, $J=8.3$, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, $J=10.8$, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (td, $J=10.0$, 4.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=11.2$, 4.4 Hz, 1H), 2.22 (td, $J=10.6$, 4.3 Hz, 1H), 2.09~1.26 (m, 17H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15~1.09 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.06~0.98 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.94~0.88 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.67~0.62 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.9, 165.1, 164.5, 137.4, 133.6, 133.4, 133.0, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.7 (2C), 129.6, 129.1, 129.0, 128.5 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.9 (2C), 126.2 (2C), 122.2, 97.4, 87.3, 87.1, 81.3, 72.6, 70.5, 70.0, 69.3, 68.3, 67.6, 64.0, 56.3, 52.1, 50.1, 48.8, 48.7, 39.6, 38.9, 38.7, 36.8, 34.7, 32.1, 31.6, 31.6, 28.8, 28.5, 28.1, 28.0, 25.0, 25.0, 24.2, 18.3, 17.7, 16.3, 16.2, 15.4. HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{64}H_{79}O_{13}$ $[M+H]^+$ 1055.5515, found 1055.5525.

3.2.5 3 β -*O*- β -D-吡喃葡萄糖基-(2*S*,24*S*)-环氧达玛-12 β ,25-二醇(1)的合成

化合物 5a (22 mg, 0.021 mmol)溶于甲醇 (1 mL), 在冰水浴上加入甲醇钠(7 mg, 0.13 mmol), 反应 2 h, 用阳离子交换树脂中和反应液、过滤、浓缩. 经柱层析得到白色固体 1 (13 mg, 0.020 mmol, 98%). m.p. 185~190 °C; $[\alpha]_D^{22} + 9.5$ (c 1.0, MeOH); 1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ : 4.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J=12.2$, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=10.1$, 4.6 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=11.8$, 5.1 Hz, 1H), 3.49 (td, $J=10.4$, 4.6 Hz, 1H), 3.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.25~3.21 (m, 1H), 3.20~3.15 (m, 2H), 2.22 (td, $J=10.7$, 3.9 Hz, 1H), 2.04~1.00 (m, 20H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.88~0.80 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 106.7, 90.6, 88.9, 88.5, 78.3, 77.7, 75.7, 72.1, 71.7, 71.3, 62.8, 57.6, 53.3, 51.6, 50.2, 49.8, 41.0, 40.4, 40.3, 38.0, 35.9, 33.4, 32.8, 32.7, 29.4, 29.1, 28.4, 27.2, 26.5, 26.2, 26.1, 19.3, 18.3, 17.0, 16.8, 15.9. HRMS (ESI, positive) calcd for $C_{36}H_{63}O_9$ $[M+H]^+$ 639.4467, found 639.4477.

辅助材料(Supporting Information) 中间体及最终产物的氢谱和碳谱图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Si, J. G.; Tian, C. E. *Lishizhen Med. Mater. Med. Res.* **2016**, *27*, 1190 (in Chinese).
(司建功, 田长恩, 时珍国医国药, **2016**, *27*, 1190.)
(b) Yang, Z. Q.; Zhao, T. T.; Liu, H. L.; Zhang L. D. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 19383.
(c) Li, B. H.; Zhao, J. O.; Wang, C. Z.; Searle, J.; He, T. C.; Yuan, C. S.; Du, W. *Cancer Lett.* **2011**, *301*, 185.
- [2] Zhang, J. W.; Zhou, F.; Wu, X. L.; Zhang, X. X.; Chen, Y. C.; Zha, B. S.; Niu, F.; Lu, M.; Hao, G.; Sun, Y.; Sun, J. G.; Peng, Y.; Wang, G. J. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165*, 120.
- [3] Yang, J. *Ph.D. Dissertation*, Jilin University, Changchun, **2016** (in Chinese)
(杨洁, 博士论文, 吉林大学, 长春, **2016**.)
- [4] Li, L.; Chen, X. Y.; Zhou, J. L.; Zhong, D. F. *Drug Metab. Dispos.* **2012**, *40*, 2041.
- [5] Yang, J.; Li, X. W.; Sun, T.; Gao, Y.; Chen, Y. X.; Jin, Y. R.; Li, Y. *Steroids* **2016**, *106*, 26.
- [6] Liu, J. *Ph.D. Dissertation*, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, **2016** (in Chinese).
(刘金平, 博士论文, 沈阳药科大学, 沈阳, **2005**.)
- [7] Shen, R. Z.; Xin, C.; Laval, S.; Sun, J. S.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10279.
- [8] Yang, N.; Yang, S. L.; Zhao, Y. Q. *Drugs Clinic* **2014**, *29*, 574 (in Chinese)
(杨宁, 杨世林, 赵余庆, 现代药物与临床, **2014**, *29*, 574.)
- [9] Liao, J. X.; Sun, J. S.; Niu, Y. M.; Yu, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3075.
- [10] (a) Atopkina, L. N. Uvarova, N. I. *Chem. Nat. Compd.* **1981**, *17*, 254.
(b) Samoshina, N. F.; Novikov, V. L.; Denisenko, V. A.; Uvarova, N. I. *Chem. Nat. Compd.* **1983**, *19*, 299.
(c) Atopkina, L. N.; Novikov, V. L.; Denisenko, V. A.; Uvarova, N. I. *Chem. Nat. Compd.* **1985**, *21*, 674.
(d) Atopkina, L. N.; Uvarova, N. I. *Chem. Nat. Compd.* **1986**, *22*, 421.
(e) Atopkina, L. N.; Samoshina, N. F.; Denisenko, V. A.; Pokhilo, N. D.; Uvarova, N. I. *Chem. Nat. Compd.* **1986**, *22*, 415.
- [11] (a) Yosioaka, I.; Yamauchi, H.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 502.
(b) Appendino, G.; Gariboldi, P.; Wollenweber, E. Sironi, A.;

- Molinari, H. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 923.
- (c) Bi, Y.; Tian, J. W.; Wang, L.; Zhao, F. L.; Zhang, J. F.; Wang, N.; Sun, H. J.; Meng, Q. G. *J. Med. Plant. Res.* **2011**, *5*, 2424.
- (d) Li, L.; Chen, X. Y.; Li, D.; Zhong, D. F. *Drug Metab. Dispos.* **2011**, *39*, 472.
- [12] Ren Y. Y. *M.S. Thesis*, Jilin University, Changchun, **2012** (in Chinese).
(任媛媛, 硕士论文, 吉林大学, 长春, **2012**.)
- [13] Meng, Q. G.; Tan, W. J.; Hou, G. G.; Zhang, X. Y.; Hu, X. Y.; Yang, F.; Bai, G. J.; Zhu, W. W.; Cai, Y.; Bi, Y. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1054–1055*, 1.
- [14] Ueda, M.; Yang, G. Q.; Ishimaru, Y.; Itabashi, T.; Tamura, S.; Kiyota, H.; Kuwahara, S.; Inomata, S.; Shoji, M.; Sugai, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5832.
- [15] Li, Y.; Yang, X. Y.; Liu, Y. P.; Zhun, C. S.; Yang, Y.; Yu, B. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 1871.

(Zhao, X.)