

· 论 文 ·

## Ocotillol 及其差向异构体的合成与形成机制

王文智<sup>1,2</sup>, 徐阳荣<sup>1,2</sup>, 李新利<sup>1,2</sup>, 杨静静<sup>1,2</sup>, 孟庆国<sup>1,2\*</sup>(烟台大学<sup>1</sup>新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心;<sup>2</sup>分子药理和药物评价教育部重点实验室, 烟台 264005)

**摘要** 以20(S)-原人参三醇[20(S)-PPT]为原料,采用两条路线合成 ocotillol (**3**) 及其差向异构体(**4**),并探讨其形成机制。路线1:以 *m*-CPBA 氧化20(S)-PPT,制备化合物**3**和**4**,收率分别为44.1%和28.6%;路线2:20(S)-PPT经乙酰化、*m*-CPBA氧化和皂化反应,制备化合物**3**和**4**,收率分别为16.4%和16.2%。化合物**3**和**4**的形成机制推断如下:1)20(S)-PPT的分子内氢键导致C24(25)双键两侧的化学环境不同,两侧被氧化的概率不等,进而得到不等量的化合物**3**和**4**;2)20(S)-PPT被乙酰化后,不能形成分子内氢键,C24(25)双键平面两侧的化学环境近乎相同,经 *m*-CPBA 氧化反应、分子内  $S_N2$  反应和皂化反应,最终得到几乎等物质量的化合物**3**和**4**。

**关键词** ocotillol; 差向异构体; 合成; 形成机制

**中图分类号** R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)03-0282-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160305

**引用本文** 王文智,徐阳荣,李新利,等. Ocotillol 及其差向异构体的合成与形成机制[J]. 中国药科大学学报,2016,47(3):282–287.

**Cite this article as:** WANG Wenzhi, XU Yangrong, LI Xinli, et al. Synthesis and formation mechanism of ocotillol and its epimer[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(3): 282–287.

## Synthesis and formation mechanism of ocotillol and its epimer

WANG Wenzhi<sup>1,2</sup>, XU Yangrong<sup>1,2</sup>, LI Xinli<sup>1,2</sup>, YANG Jingjing<sup>1,2</sup>, MENG Qingguo<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation (Yantai University), Ministry of Education; <sup>2</sup>Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, Yantai University, Yantai 264005, China

**Abstract** Ocotillol (**3**) and its epimer (**4**) have been synthesized from 20(S)-protopanaxatriol [20(S)-PPT] via two routes, and their formation mechanism has been speculated. Route 1: Compounds **3** and **4** were obtained from 20(S)-PPT by oxidation with *m*-CPBA at the yield of 44.1% and 28.6%, respectively. Route 2: Compounds **3** and **4** were prepared from 20(S)-PPT by acetylation, oxidation and saponification at the yield of 16.4% and 16.2%, respectively. The formation mechanism of compounds **3** and **4** is speculated as below: 1) The chemical environments of both sides of C24(25) double bond in 20(S)-PPT are different due to the existence of intramolecular hydrogen bond, which led to the different oxidation ratio of the two sides, and the different yields of compounds **3** and **4**. 2) There is not intramolecular hydrogen bond in acetylated 20(S)-PPT, and the chemical environments of both sides of C24(25) double bond are similar, which resulted in almost equal yields of compounds **3** and **4** synthesized through oxidation with *m*-CPBA, intramolecular  $S_N2$  and saponification.

**Key words** ocotillol; epimer; synthesis; formation mechanism

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81473104) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2012HM036)

奥克梯隆型皂苷(ocotillol type ginsenoside)是侧链含有呋喃环的四环三萜类皂苷,是西洋参的特

征成分,也是鉴别西洋参与人参的显著标志<sup>[1]</sup>。在喜马拉雅假人参、竹节参、狭叶竹节参、珠子参、

越南人参等植物中也存在着一些天然奥克梯隆型皂苷<sup>[2]</sup>。人参属植物中分布的 ocotillol 型皂苷主要有:奥克梯隆(昔元),拟人参皂苷 F<sub>11</sub>、RT<sub>5</sub>、RT<sub>4</sub>、RT<sub>2</sub>,越南人参皂苷 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>13</sub>和珠子参皂苷 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub><sup>[3]</sup>。窦德强等<sup>[4]</sup>在人参叶中分离得到伪人参皂苷 RT<sub>5</sub>,这是迄今在人参中发现的唯一 ocotillol 型皂苷。

在前期研究中,本课题组以强碱降解拟人参皂苷 F<sub>11</sub>,经硅胶柱色谱得到 ocotillol,X 射线单晶衍射证实其 C20 构型为 *S*,C24 构型为 *R*,为二水合物<sup>[5]</sup>。研究发现,ocotillol 对急性心肌缺血损伤具有一定的保护作用<sup>[6-7]</sup>,并能通过增加谷氨酸释放增强神经元活动<sup>[8]</sup>。此外,拟人参皂苷 F<sub>11</sub>对甲基苯丙胺诱导的神经毒性具有有效的保护作用<sup>[9]</sup>。在前期研究中,本课题组设计以 20(*S*)-原人参三醇[20(*S*)-PPT]为原料,经乙酰化、*m*-CPBA 氧化和皂化反应,得到近乎等物质量的(20*S*,24*R*)-达玛-20,24-环氧-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,25-四醇(**3**)和(20*S*,24*S*)-达玛-20,24-环氧-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,25-四醇(**4**)。经 X 射线单晶衍射证实为 C24 差向异构体,化合物 **3** 的 C24 为 *R* 构型(图 1),化合物 **4** 的 C24 为 *S* 构型(图 2)<sup>[10]</sup>。研究表明,化合物 **3** 具有明显的心肌保护作用,其差向异构体化合物 **4** 不具有此作用,并且化合物 **3** 的绝对生物利用度远高于化合物 **4**,呈现显著立体差异<sup>[11-12]</sup>。

刘金平等<sup>[13]</sup>以 20(*S*)-二醇组皂苷 Rg<sub>3</sub>、Rh<sub>2</sub>、原人参二醇(PPD)为原料,与氧化剂反应,分别得到一种奥克梯隆型新化合物 20(*S*),24(*S*)-伪人参皂苷 GQ、HQ、DQ,初步推测了该反应条件下 ocotillol 型皂苷的形成机制(图 3)。在该机制中间体

的<sup>1</sup>H NMR 谱中,苯环的 4 个质子与该类化合物 8 个甲基以及 3 和 12 位的特征质子峰面积明显不成比例,且化学位移  $\delta$  3.0~5.2 的图谱杂乱,说明该中间体不正确,该反应机制值得进一步商榷。

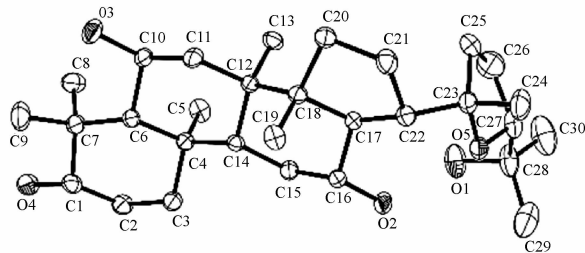


Figure 1 Crystalline structure of compound **3**

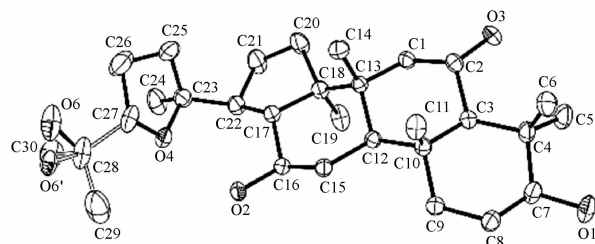


Figure 2 Crystalline structure of compound **4**

为进一步研究以达玛烷型人参皂苷合成两种差向异构 ocotillol 型人参皂苷的选择性及可能的反应机制,本课题组参考文献[13]的反应条件,分别以 20(*S*)-PPD 和 20(*S*)-PPT 为原料,均得到一对 C24 位 ocotillol 型差向异构体,*R* 型体与 *S* 型体的比例均为 3:2。上述实验结果与本课题组前期研究结果<sup>[10]</sup>不相同。因此,本课题组开展了多次重复验证性试验,在文献资料的基础上,结合四环三萜类化合物的结构特点,以及本课题组前期开展的相关的 X 射线单晶衍射试验结果,推断出 ocotillol 及其差向异构体的形成机制。

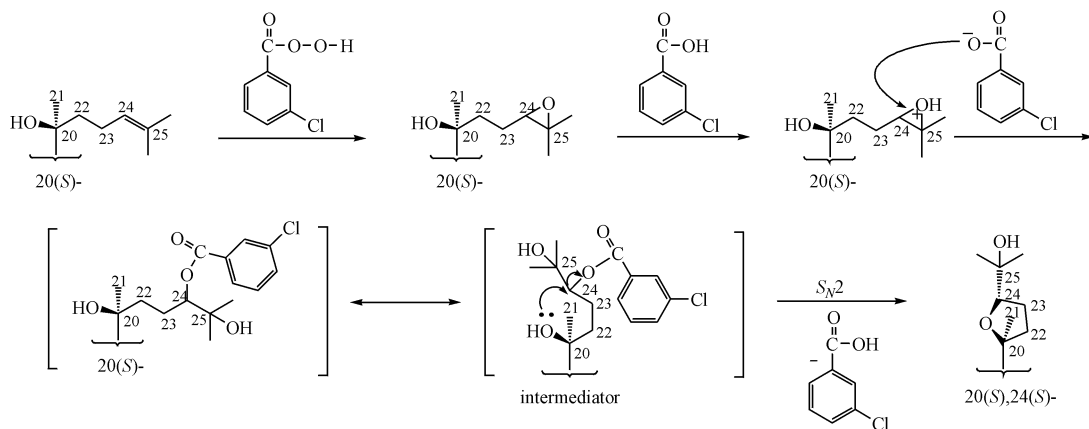
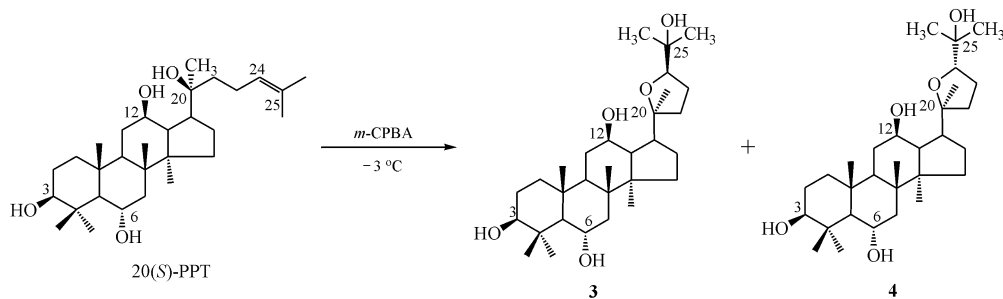


Figure 3 Formation mechanism of ocotillol in literature<sup>[13]</sup>

## 1 合成路线

以 20(*S*)-PPT 为原料, 合成化合物 **3** 和 **4**, 见

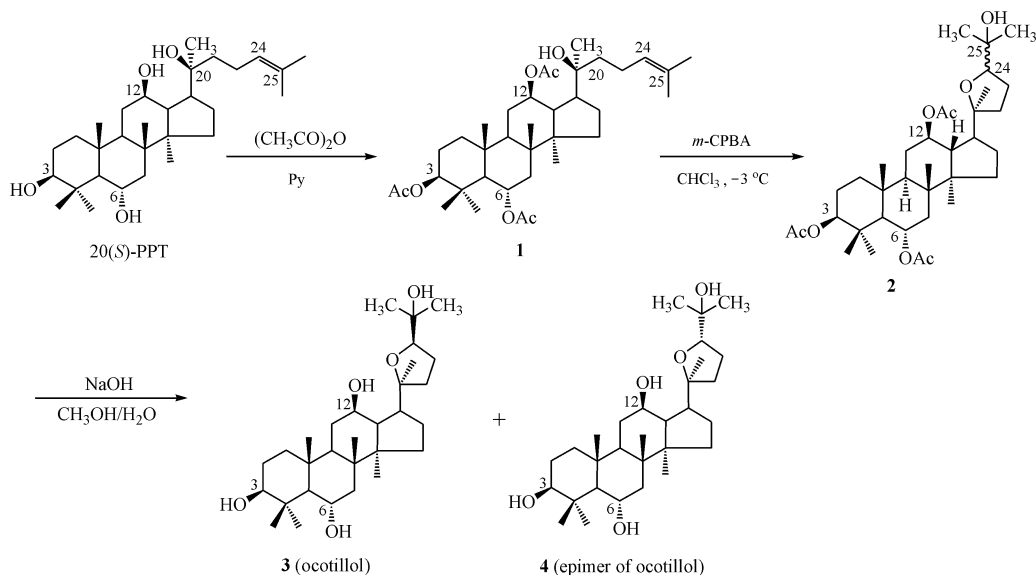
合成路线 1。20(*S*)-PPT 在氯仿中经 *m*-CPBA 直接氧化, 经柱色谱后得到化合物 **3** 和 **4**, 收率分别为 44.1% 和 28.6%。



Scheme 1 Synthetic route 1 of compound **3** and **4**

20(*S*)-PPT 经乙酰化、*m*-CPBA 氧化、皂化, 三步反应, 合成化合物 **3** 和 **4**, 见合成路线 2。以吡啶为溶剂, 20(*S*)-PPT 与乙酸酐反应, 得到 3,6,12-三乙酰基原人参三醇(**1**)。将化合物 **1** 溶解在氯仿

中, 经 *m*-CPBA 氧化, 得到 20(*S*)-20,24-环氧-3,6,12-三乙酰基原人参三醇(**2**)。以甲醇-水为溶剂, 用氢氧化钠水解化合物 **2**, 得到化合物 **3** 和 **4**, 收率分别为 16.4% 和 16.2%。



Scheme 2 Synthetic route 2 of compound **3** and **4**

## 2 实验部分

### 2.1 仪器及试剂

20(*S*)-PPT 为本实验室自制; 其他试剂均为市售分析纯。Avance-400 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司); Mariner 型质谱仪(美国应用生物系统公司); XT3A 显微数字熔点仪(北京市科仪电光仪器厂); 温度未经校正; 薄层色谱板(HSG F254, 烟台大学生物科学与工程研究所); 薄层色谱硅胶(青岛海洋化工有限公司)。

### 2.2 化学合成

2.2.1 (20*S*, 24*R*)-达玛-20,24-环氧-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,25-四醇(**3**)及其 C24 差向异构体(**4**)的合成(路线 1) 在 500 mL 反应瓶中加入氯仿 150 mL, 20(*S*)-PPT(2.70 g, 5.67 mmol), 搅拌至全部溶解。冷却至  $-3^{\circ}\text{C}$ , 滴加间氯过氧苯甲酸(3.91 g, 22.67 mmol) 的氯仿溶液, 恒温反应 6 h, 加入异丙醇(6 mL, 77.86 mmol), 搅拌 30 min, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干, 得到白色固体。硅胶柱色谱,

用乙酸乙酯重结晶,得化合物 **3**,为白色结晶(1.23 g,44.1%); mp 249 ~ 250 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.30 (1H, td,  $J = 3.9, 10.4$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4.75 (1H, dd,  $J = 5.3, 8.5$  Hz,  $\text{C}_{24}\text{-H}$ ), 4.42 (1H, td,  $J = 4.7, 10.2$  Hz,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ), 3.60 (1H, dd,  $J = 5.0, 11.6$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.20 (3H, s,  $\text{C}_{28}\text{-CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{C}_{27}\text{-CH}_3$ ), 1.14 (3H, s,  $\text{C}_{29}\text{-CH}_3$ ), 1.12 (3H, s,  $\text{C}_{26}\text{-CH}_3$ ), 1.08 (3H, s,  $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$ ), 1.02 (3H, s,  $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$ ), 0.91 (3H, s,  $\text{C}_{19}\text{-CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{C}_{30}\text{-CH}_3$ ); ESI-MS,  $m/z$ : 493.47  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 457.77  $[\text{M} - 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 。

同时得到化合物 **4**,为白色结晶(0.80 g, 28.6%); mp 263 ~ 264 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.10 (1H, td,  $J = 3.6, 10.4$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.86 (1H, dd,  $J = 6.8, 8.4$  Hz,  $\text{C}_{24}\text{-H}$ ), 3.52 (1H, td,  $J = 4.4, 10.4$  Hz,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ), 3.17 (1H, dd,  $J = 4.8, 11.6$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.30 (3H, s,  $\text{C}_{28}\text{-CH}_3$ ), 1.26 (3H, s,  $\text{C}_{26}\text{-CH}_3$ ), 1.25 (3H, s,  $\text{C}_{29}\text{-CH}_3$ ), 1.06 (3H, s,  $\text{C}_{27}\text{-CH}_3$ ), 1.04 (3H, s,  $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$ ), 0.96 (3H, s,  $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$ ), 0.91 (3H, s,  $\text{C}_{19}\text{-CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{C}_{30}\text{-CH}_3$ ); ESI-MS,  $m/z$ : 493.47  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 457.46  $[\text{M} - 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 。

2.2.2 (2*S*,24*R*)-达玛-20,24-环氧-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,12 $\beta$ ,25-四醇(**3**)及其 C24 差向异构体(**4**)的合成(路线2)

3,6,12-三乙酰基原人参三醇(**1**) 在 250 mL 反应瓶中加入吡啶 90 mL 和 DMAP (192 mg, 1.55 mmol),再加入 20(*S*)-PPT (7.20 g, 2.65 mmol),搅拌至全溶,加入乙酸酐 (8.64 mL, 7.52 mmol),室温反应 100 min,减压浓缩,加入乙酸乙酯,转移至分液漏斗中,有机相依次用 1 mol/L 盐酸、水和饱和食盐水各洗一次,无水硫酸钠干燥,减压蒸干,经硅胶柱色谱,得到无色半固体 **1** (4.59 g, 57.6%);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.7, 170.0, 169.5, 131.2, 125.0, 83.6, 79.9, 75.9, 70.2, 58.6, 52.9, 52.4, 49.3, 44.4, 42.2, 40.5, 39.2, 38.1, 37.5, 36.0, 31.2, 30.2, 28.0, 26.9, 26.2, 25.7, 23.1, 22.2, 21.8, 21.4, 21.1, 17.6, 17.2, 17.1, 16.8, 16.7; ESI-MS,  $m/z$ : 585.5  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ , 525.48  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}]^+$ , 465.44  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - 2\text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}]^+$ , 405.40  $[\text{M} -$

$\text{H}_2\text{O} - 3\text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}]^+$ 。

20(*S*)-20,24-环氧-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ ,12 $\beta$ -三乙酰基原人参三醇(**2**) 在 50 mL 反应瓶中加入氯仿 10 mL,化合物 **1** (3.83 g, 6.36 mmol),搅拌至全部溶解,冷却至 -3 °C,滴加间氯过氧苯甲酸 (3.27 g, 18.97 mmol) 的氯仿溶液,反应 2 h。加入异丙醇 (5 mL, 64.88 mmol),搅拌 30 min,有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干,得到白色固体 3.44 g,硅胶柱色谱,用乙酸乙酯重结晶,得到化合物 **2**,为白色结晶(3.20 g, 81.4%); mp 205 ~ 206 °C;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.7, 170.3, 170.0, 85.5, 85.3, 79.9, 75.9, 70.2, 70.2, 55.5, 52.1, 51.8, 49.0, 45.8, 42.1, 40.4, 39.2, 38.0, 37.6, 37.6, 31.0, 30.2, 28.1, 27.7, 26.8, 25.5, 24.1, 23.0, 22.7, 22.0, 21.8, 21.7, 17.4, 17.3, 16.9, 16.7; ESI-MS,  $m/z$ : 619.54  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 559.50  $[\text{M} - \text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}]^+$ , 499.45  $[\text{M} - 2\text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}]^+$ , 481  $[\text{M} - 2\text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ , 439.40  $[\text{M} - 3\text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}]^+$ , 421.39  $[\text{M} - 3\text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 。

化合物 **3** 及其 C24 差向异构体 **4** 在 50 mL 反应瓶加入甲醇 24 mL,水 2 mL,化合物 **2** (2.48 g, 4.53 mmol),再加入氢氧化钾 (1.60 g, 28.61 mmol),加热至 100 °C,搅拌,反应 30 min,补加氢氧化钾 (520 mg, 9.29 mmol),再反应 1 h,减压浓缩,加入适量水,出现大量白色沉淀,抽滤,得到白色固体 1.68 g,硅胶柱色谱,用乙酸乙酯重结晶,得到化合物 **3**,为白色结晶(0.80 g, 收率 34.9%); mp 249 ~ 250 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.30 (1H, td,  $J = 3.9, 10.4$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 4.75 (1H, dd,  $J = 5.3, 8.5$  Hz,  $\text{C}_{24}\text{-H}$ ), 4.42 (1H, td,  $J = 4.7, 10.2$  Hz,  $\text{C}_{12}\text{-H}$ ), 3.60 (1H, dd,  $J = 5.0, 11.6$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 1.20 (3H, s,  $\text{C}_{28}\text{-CH}_3$ ), 1.16 (3H, s,  $\text{C}_{27}\text{-CH}_3$ ), 1.14 (3H, s,  $\text{C}_{29}\text{-CH}_3$ ), 1.12 (3H, s,  $\text{C}_{26}\text{-CH}_3$ ), 1.08 (3H, s,  $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$ ), 1.02 (3H, s,  $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$ ), 0.91 (3H, s,  $\text{C}_{19}\text{-CH}_3$ ), 0.88 (3H, s,  $\text{C}_{30}\text{-CH}_3$ ); ESI-MS,  $m/z$ : 493.47  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 457.77  $[\text{M} - 2\text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 。同时得到化合物 **4**,为白色结晶(0.78 g, 34.6%); mp 263 ~ 264 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.10 (1H, td,  $J = 3.6, 10.4$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 3.86 (1H, dd,  $J = 6.8, 8.4$  Hz,  $\text{C}_{24}\text{-H}$ ), 3.52 (1H, td,  $J = 4.4,$

10.4 Hz,  $C_{12}$ -H), 3.17 (1H, dd,  $J = 4.8, 11.6$  Hz,  $C_3$ -H), 1.30 (3H, s,  $C_{28}$ -CH<sub>3</sub>), 1.26 (3H, s,  $C_{26}$ -CH<sub>3</sub>), 1.25 (3H, s,  $C_{29}$ -CH<sub>3</sub>), 1.06 (3H, s,  $C_{27}$ -CH<sub>3</sub>), 1.04 (3H, s,  $C_{21}$ -CH<sub>3</sub>), 0.96 (3H, s,  $C_{18}$ -CH<sub>3</sub>), 0.91 (3H, s,  $C_{19}$ -CH<sub>3</sub>), 0.88 (3H, s,  $C_{30}$ -CH<sub>3</sub>); ESI-MS,  $m/z$ : 493.47 [M + H]<sup>+</sup>, 457.46 [M - 2H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>.

### 2.3 Ocotillol 及其差向异构体的形成机制

烯烃与过氧酸反应,形成的环氧化合物具有立体专一性,由于反应是通过亲电进攻进行的,导致了氧原子对双键的顺式加成,过氧酸从空间阻碍较小的一侧进攻烯烃,主要生成受阻较小的环氧化合物中间体<sup>[14]</sup>。以二氯甲烷作溶剂, $m$ -CPBA 氧化烯丙醇类化合物时,会产生两种立体构型的环氧乙烷衍生物,且两种环氧乙烷衍生物的比例因双键上取代基的不同而有较大差异<sup>[15]</sup>。环氧化合物开环反应是一种特殊的亲核取代反应,酸性条件下按  $S_N2$  机制进行,所以,亲核试剂总是从离去基团(氧桥)的背面进攻中心碳原子,导致中心碳原子构型改变。

X 射线单晶衍射数据表明<sup>[16-18]</sup>,20 位羟基的氧原子与 12 位羟基的氢原子形成分子内氢键,化合物 **3** 和 **4** 均存在分子间和分子内氢键,而化合物 **4** 的 3、6、12 羟基乙酰化物只存在分子间 O-H...O

氢键,表明 12 位羟基乙酰化后,不能形成分子内氢键。

以  $m$ -CPBA 直接氧化 20(*S*)-PPT,12 位羟基的氢原子与 20 位羟基的氧原子形成分子内氢键, C24(25) 双键平面两侧的化学环境不同, $m$ -CPBA 从两侧氧化双键的概率不同,生成不等量的 C24 差向异构 24,25-环氧乙烷中间体。在酸性条件,该环氧中间体不稳定,氧原子容易接受一个质子,生成𬞟盐,24 位碳原子的正电荷密度增大,20 位羟基进攻空间位阻较小的 24 位碳原子,经分子内  $S_N2$  反应,得到不等量的化合物 **3** 和 **4**。

20(*S*)-PPT 乙酰化后,12 位的羟基被乙酰化,20 位羟基的氢原子不能够与 12 位羟基的氧原子形成分子内氢键,双键平面两侧的化学环境基本相同, $m$ -CPBA 从两侧氧化双键的概率几乎均等,进一步经分子内  $S_N2$  反应,得到等量和极性均相同的 C24 差向异构体 **2**,经皂化反应脱除乙酰基,得到等量的化合物 **3** 和 **4**。

基于上述 ocotillol 及其差向异构体的合成实验结果,结合烯烃双键环氧化反应和  $S_N2$  反应特点,以及前期研究开展的相关的 X 射线单晶衍射试验数据,推断出该反应条件下差向异构体 **3** 和 **4** 的形成机制,见图 4。

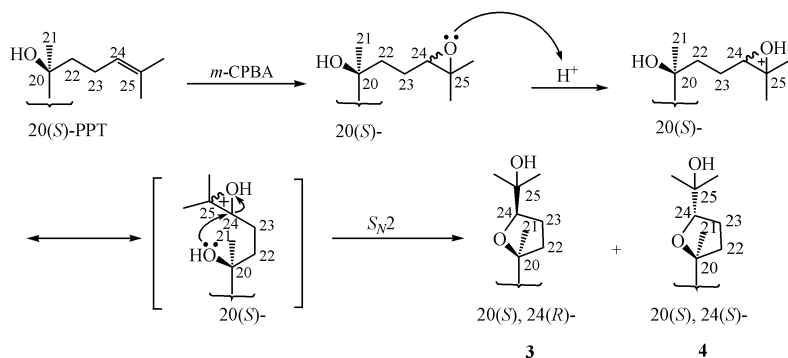


Figure 4 Formation mechanism of C24 epimers

## 3 结论

以 20(*S*)-PPT 为原料,经  $m$ -CPBA 直接氧化合成化合物 **3** 和 **4**,产率分别为 44.1% 和 28.6%,明显高于 20(*S*)-PPT 经乙酰化、 $m$ -CPBA 氧化、皂化三步反应合成化合物 **3** 和 **4** 的产率(分别为 16.4% 和 16.2%)。推断并提出了差向异构体 **3**

和 **4** 的形成机制:① $m$ -CPBA 首先选择性氧化 C24(25) 位的双键,生成一对 C24 差向异构的 24,25-环氧乙烷中间体;②在酸性条件下,氧原子质子化生成𬞟盐,使碳氧键极性增强,有利于 20 位羟基进攻空间位阻较小且正电荷密度更高的 24 位碳原子,经分子内  $S_N2$  反应,形成 20,24-四氢呋喃环,得到差向异构体 **3** 和 **4**。

## 参考文献

- [1] Li YX, Liu SF, Wang XN. Pseudoginsenoside F11—an outstanding symbol to distinguish ginseng (*Panax ginseng*) from American ginseng (*P. Quinquefolius*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1995, **26** (10): 540–541.
- [2] Zhang JT. *The Chemistry, Metabolism and Biological Activities of Ginseng* (人参冠百草-人参化学、生物学活性和药代动力学研究进展) [M]. Beijing: Beijing Chemical Industry Press. 2008:45.
- [3] Zhang QH, Lu D, Li PY, et al. Review on the study of ocotillol-type saponins [J]. *Ginseng Res* (人参研究), 2011(4): 47–51.
- [4] Dou DQ, Chen YJ, Ren J, et al. Ocotillone-type ginsenoside from leaves of *Panax ginseng* [J]. *J Chin Pharm Sci* (中国药学 英文版), 2002, **11** (4): 119–121.
- [5] Meng QG, Liu LD, Guo HM, et al. (3*R*, 6*R*, 12*R*, 20*S*, 24*S*)-20, 24-Ep-oxy-dammarane-3, 6, 12, 25-tetraol dihydrate [J]. *Acta Crystallogr E*, 2010, **66** (12): o3210.
- [6] Yu C, Fu F, Yu X, et al. Cardioprotective effect of ocotillol, a derivate of pseudoginsenoside F11, on myocardial injury induced by isoproterenol in rats [J]. *Arzneimittel-Forsch*, 2007, **57** (9): 568–572.
- [7] Fu X, Kong L, Tang M, et al. Protective effect of ocotillol against doxorubicin-induced acute and chronic cardiac injury [J]. *Mol Med Rep*, 2014, **9** (1): 360–364.
- [8] Wang ZJ, Sun L, Peng W, et al. Ginseng derivative ocotillol enhances neuronal activity through increased glutamate release: a possible mechanism underlying increased spontaneous locomotor activity of mice [J]. *Neuroscience*, 2011, **195**: 1–8.
- [9] Liu YL, Wu CF. The study on the protect effect of PF11 on MA-induced neurotoxicity [C]. //Proceedings of 7th National Conference on Drug Dependence (第七届全国药物依赖性学术会议 论文摘要汇编), 2003: 24.
- [10] Meng QG, Bi Y, Wang L, et al. Synthesis, structural determination of a new ocotillol derivative and its epimer [J]. *Lett in Org Chem* 2011, **8** (9): 682–685.
- [11] Han B, Meng QG, Li Q, et al. Effect of 20 (*S*)-protopanaxatriol and its epimeric derivatives on myocardial injury induced by isoproterenol [J]. *Arzneimittel-Forsch* 2011, **61** (3): 148–152.
- [12] Wang W, Wu X, Wang L, et al. Stereoselective property of 20 (*S*)-protopanaxadiol ocotillol type epimers affects its absorption and also the inhibition of p-glycoprotein [J]. *PLoS One*, 2014, **9** (6): e98887.
- [13] Liu JP. Studies on isolation, structure modification and pharmacological activities of saponins from the leaves and stems of *Panax quiquefolium* L. cultivated in China (国产西洋参茎叶皂苷分离\_结构修饰及其生物活性研究) [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2005.
- [14] Xin BW, Zhang XL. Stereochemistry of olefin epoxidation [J]. *Tianjin Chem Ind* (天津化工), 1998(4): 9–11.
- [15] Walder A, Avelino C, Tindrasena R, et al. Diastereoselective catalytic epoxidation of chiral allylic alcohols by the TS-1 and Ti- $\beta$  zeolites: evidence for a hydrogen-bonded, peroxy-type loaded complex as oxidizing species [J]. *J Org Chem*, 1997, **62** (11): 3631–3637.
- [16] Meng QG, Tan WJ, Hou GG, et al. Synthesis and structural characterization of two epimers driven from 20 (*S*)-protopanaxadiol [J]. *J Mol Struct*, 2013, **1054/1055**: 1–5.
- [17] Zhang L, Guo HM, Li WJ, et al. (3*R*, 6*R*, 12*R*, 20*S*, 24*R*)-20, 24-Epoxydammarane-3, 6, 12, 25-tetraol [J]. *Acta Crystallogr E*, 2011, **67** (4): o846.
- [18] Guo HM, Wang L, Wang N, et al. (3*R*, 6*R*, 12*R*, 20*S*, 24*S*)-3, 6, 12-Triacetyl-20, 24-ep-oxy-dammarane-3, 6, 12, 25-tetra-ol [J]. *Acta Crystallogr E*, 2010, **67** (1): o59.