

龙脷叶中天然产物 sauropunol A-D 的全合成

王子豪¹, 王诚倩², 徐进宜², 吴晓明¹, 谢唯佳^{2*}

(中国药科大学¹药物科学研究院; ²药物化学教研室, 南京 210009)

摘要 Sauropunol A-D 是从中药龙脷叶中分离出的具有 2-脱氧-3,6 脱水呋喃己糖(昔)结构的化学成分, 具有潜在抗炎、抗菌等生物活性。以 2-脱氧-D-阿拉伯己糖为起始原料, 经多步反应获得 3,5-位以对甲氧基苄基保护的伯醇中间体, 对其进行三氟甲磺酰化所得的三氟甲磺酸酯中间体会自动引发分子内关环反应从而构建 2-脱氧-3,6-脱水-D-葡萄糖呋喃糖昔骨架结构。经脱保护反应, 最终合成了 sauropunol A, B 和 C/D, 总产率分别为 21%, 5% 和 17% (互变异构体 sauropunol C/D)。基于前期文献报道, 对这 4 个化合物 (sauropunol A-D) 的结构进行了确证。

关键词 龙脷叶; sauropunol A-D; 3,6-脱水己糖结构; 分子内环化反应; 天然产物; 全合成

中图分类号 R914.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2017)04-0432-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170407

引用本文 王子豪, 王诚倩, 徐进宜, 等. 龙脷叶中天然产物 sauropunol A-D 的全合成 [J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(4): 432–439.
Cite this article as: WANG Zihao, WANG Chengqian, XU Jinyi, et al. Total synthesis of sauropunol A-D isolated from *Sauropus rostratus* genus plants [J]. *J China Pharm Univ*, 2017, 48(4): 432–439.

Total synthesis of sauropunol A-D isolated from *Sauropus rostratus* genus plants

WANG Zihao¹, WANG Chengqian², XU Jinyi², WU Xiaoming¹, XIE Weijia^{2*}

¹Institute of Pharmaceutical Science; ²Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Sauropunol A-D potentially with anti-inflammatory, anti-bacterial activities were recently isolated from traditional Chinese medicinal plant *Sauropus rostratus*. Herein, we report the total synthesis of sauropunol (A-D) starting from a commercially available 2-deoxy-D-arabino-hexopyranose. The trifluoromethane sulfonation of intermediates could simultaneously trigger intramolecular cyclization to afford 3, 6-anhydro hexofuranoside scaffold. The following deprotection reaction could produce sauropunol A, B and C/D with total yields of 21%, 5%, and 17% (isomer sauropunol C/D), respectively. Structures of the target compounds were confirmed by comparison with NMR spectroscopic properties of those previously reported.

Key words *Sauropus rostratus*; sauropunol A-D; 3, 6-anhydrohexosides; intramolecular cyclization; natural products; total synthesis

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81473081, No. 81673312)

守宫木属 (*Sauropus*) 系大戟科 (Euphorbiaceae) 植物, 全球约存在 53 种, 分布于泰国、印度、马来西亚、澳大利亚和马达加斯加等国家和地区, 我国产 14 种^[1], 分布于华南及西南地区。龙脷叶 (*Sauropus rostratus* Miq.) 属于守宫木属植物, 又名

龙舌叶、龙味叶、牛耳叶等, 为常绿小灌木, 高达 40 cm, 多生长在山坡、山谷、湿润肥沃的丛林中。从守宫木属植物中分离得到的化学成分的结构类型有^[2-6]: (a) 黄酮类 (1~3); (b) 木质素类 (4~6); (c) 生物碱类 (7~9); (d) 三萜类 (10) (见图 1)。

经研究表明,守宫木具有减肥、降压、抗氧化、抗菌及抗炎等功效,但这些都是关于守宫木属植物混合

提取物的检测,针对龙胆叶植物中提取的某单一成分的研究未见报道。

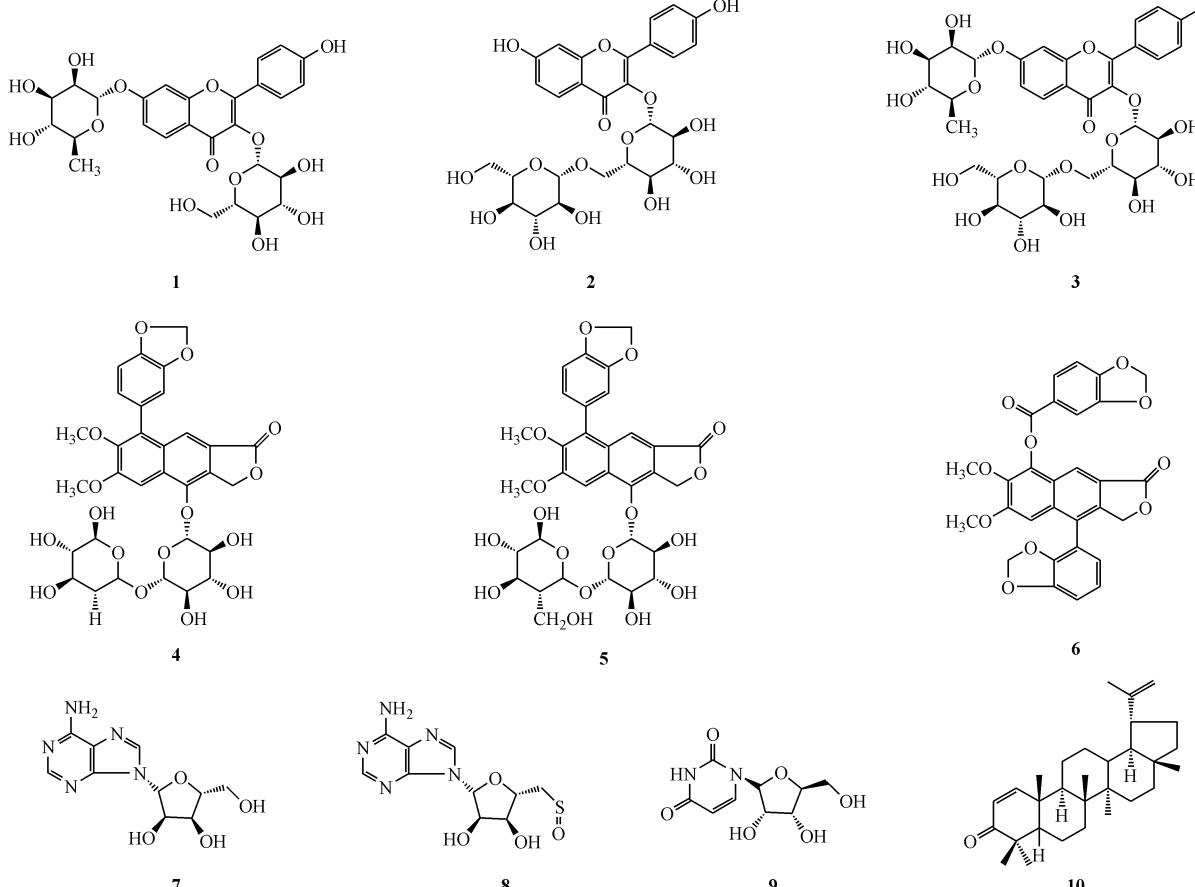


Figure 1 Chemical components isolated from *Sauropus*

王国才等^[7]从守宫木属龙胆叶中分离提取得到了4个具有全新结构的单糖类天然产物(图2),与之前从守宫木属植物中所分离的所有化学成分不同,这4个天然产物具有2-脱氧-3,6-脱水-D-吡喃己糖的结构。而类似3,6-脱水己糖的结构还广泛的存在于其他的活性天然产物以及合成的小分子当中。例如 Iota(ι)-和 Kappa(κ)-卡拉胶,通常在食品工业中用作增稠剂、稳定剂和胶凝剂^[8]。从多细胞果体的细胞状黏菌 *Dictyostelium discoideum* 次级代谢物中分离得到的 Furanodictines A and B^[9],在小鼠 PC-12 细胞水平上具有神经元分化活性,这两个化合物也是第一个天然途径得到的 C-2 位氨基取代、C-3,6 位脱水形成 3,6-脱水己糖衍生物。在天然产物 Staurosporine 上引入一个 3,6-脱水-D-葡萄糖吡喃糖苷可得到脱水葡萄糖苷衍生物活性分子^[10],测试表明构建的活性分子对拓扑异

构酶 I 具有较强的抑制活性。Kouno 等^[11]从传统中药一枝黄花中分离得到了5个含有2-脱氧-3,6-脱水-D-吡喃庚糖结构的天然产物。从文献发现,3,6-脱水单糖结构对于以上天然产物表现出的多种生物活性至关重要,因此开发一种高效构建该类单糖骨架结构的化学方法就显得尤为必要。

已经报道的构建3,6-脱水单糖结构的方法主要有:(1)以6位取代的对甲苯磺酸酯作为离去基团,碱性条件下3位羟基氧原子进攻6位碳原子^[12](路线1-a);(2)以三苯基膦作为离去基团进行的光延反应^[13](路线1-b);(3)路易斯酸催化的分子内环化反应^[14](路线1-c)。分子内成环的策略中,有的需要使用强碱性反应条件,因此底物适用性有限,有的反应试剂毒性很大,另外上述反应都存在反应时间较长且目标化合物产率较低的缺点。

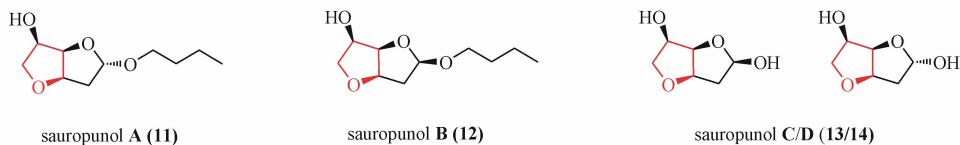
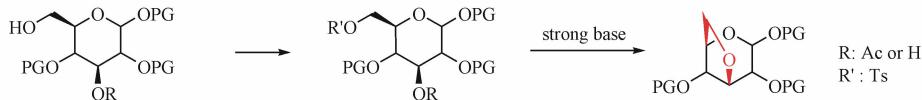
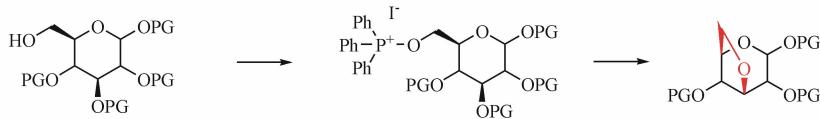


Figure 2 Structures of bioactive molecules containing 3,6-anhydro-hexoside isolated from *Sauvopus rostratus* Miq.

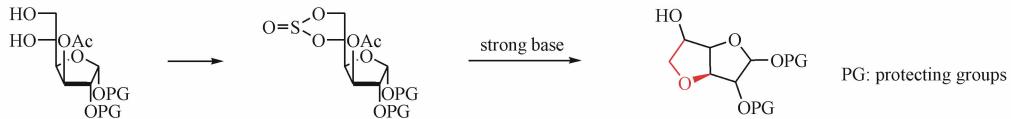
a) intramolecular cyclization with tosylate as leaving group



b) intramolecular cyclization with phosphonium as leaving group



c) intramolecular cyclization with cyclic sulfite as leaving group



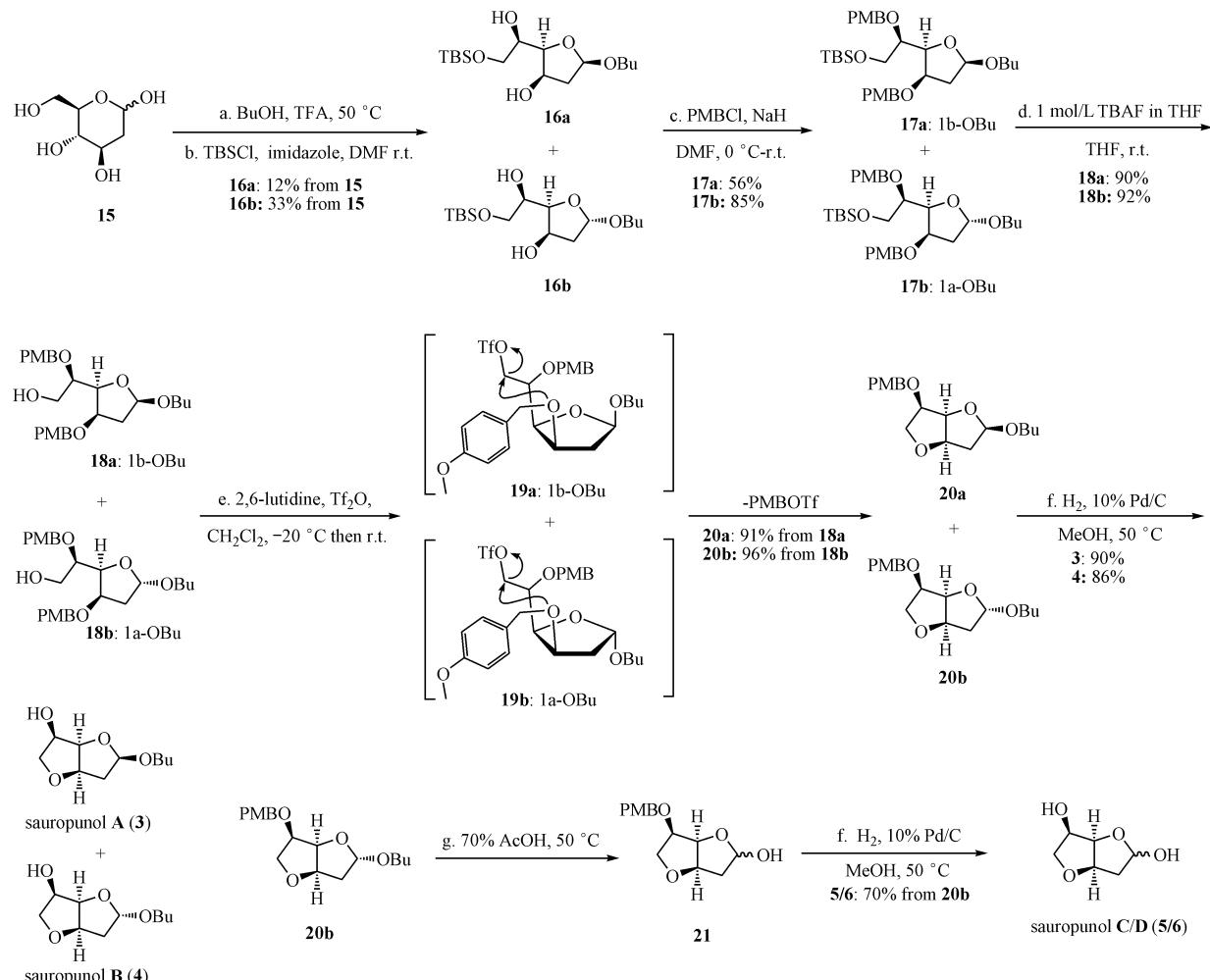
Scheme 1 Common methods of constructing 3,6-anhydro-hexoside structures fragments

2014年本课题组成功地开发了一种以单糖分子6位取代的三氟甲磺酸酯作为离去基团、3位对甲氧基苄基作为进攻基团的合成方法,同样也得到了系列3,6-脱水单糖目标化合物^[15]。该方法具有反应条件温和、反应时间较短、底物适用性较好、目标产物产率较高等优点。运用该合成策略,本研究完成了天然产物saupunol B(12)的全合成。为了进一步研究从龙胆叶中提取的具有2-脱氧-3,6-脱水-D-吡喃己糖结构骨架的天然产物的生物活性,本课题组对4种天然产物的全合成工作进行研究,为进一步的生物活性研究和结构修饰奠定基础。

1 合成路线

以市售2-脱水-D-阿拉伯己糖为起始原料,在50℃加热条件下,以1%三氟乙酸为催化剂,与无水正丁醇发生糖苷化反应,得到吡喃糖苷与呋喃糖苷的混合物,不经分离直接在6位选择性引入叔丁基二甲基硅烷保护基,经柱色谱分离得到一对呋喃糖端基异构体16a(产率33%)和16b(产率12%)。中间体16a/16b中两个裸露的仲羟基在

氢化钠存在的条件下,以对甲氧基苄基进行保护得到中间体17a(产率85%)和17b(产率56%)。以无水四氢呋喃为溶剂,在室温下以四丁基氟化铵(TBAF)的四氢呋喃溶液选择性脱除中间体17a/17b中6位的硅醚保护,得到一对3,5位以对甲氧基苄基保护的伯醇中间体(18a和18b),产率分别为92%和90%。后将伯醇18a/18b分别溶于二氯甲烷,在-20℃下加入1.5倍equiv.三氟甲磺酸酐,3倍当量2,6-二甲基吡啶,反应5 min之后将反应体系置于室温条件下继续反应1 h,在此过程中,反应体系中产生的三氟甲磺酸酯在所处反应液的弱碱性条件下自动环合生成关键的3,6-脱水己糖结构中间体(20a和20b),产率分别为96%和91%。在50℃条件下,经过Pd/C催化氢化脱苄得到目标产物saupunol A和B(总产率分别为21%和5%)。将中间体20a溶于70%醋酸溶液,在室温下搅拌2 d可以选择性地实现对中间体20a中1位去糖苷化反应,得到中间体21,产率80%,后经Pd/C催化氢化得到目标产物saupunol C/D(13/14,总收率17%),见路线2。所得化合物的核磁共振光谱和质谱性质与之前文献报道一致^[16]。



Scheme 2 Preparation of sauropunol A-D (11-14) from 2-deoxy-D-arabino-hexopyranose (15)

2 实验部分

2.1 材料

熔点采用 XT-4 双目显微熔点仪测定;旋光度采用 JASCO DIP-370 数字旋光仪测定;IR 通过 Nicolet Impact 410 型红外光谱仪测定,KBr 压片;NMR 通过 Bruker AV-300 和 Jeol JNM-ECA 500 核磁共振仪测定,TMS 作为内标,CDCl₃ 作为溶剂;低分辨和高分辨率质谱用 Agilent QTOF 6520 质谱仪测定,ESI 作为离子源。薄层色谱(TLC)板采用高效硅胶板 GF₂₅₄(青岛海洋化工厂);柱色谱用 100~200 目或 200~300 目柱色谱硅胶(青岛海洋化工厂),湿法装柱。所有的有机试剂均为市售的分析纯产品,均经过无水硫酸钠或重新蒸馏的除水处理。

2.2 化学合成

2.2.1 丁基 2-脱氧-6-O-二甲基叔丁基硅基-D-阿拉伯糖呋喃糖(16a/16b)的合成 将 2-脱氧-D-阿拉伯己糖(15, 4 g, 24.4 mmol)溶于丁醇 60 mL 中,加入三氟醋酸 1 mL,至油浴 50 °C 加热,反应 18 h。将反应液淬灭,减压浓缩,硅胶柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇,100:1),得到 LLY-1 混合物。将第 1 步得到的混合物溶于无水二氯甲烷溶液 20 mL 中,0 °C 冰浴下依次加入咪唑(3.32 g, 48.8 mmol),叔丁基二甲基氯硅烷(4.76 g, 31.8 mmol),后室温反应 12 h。加入冰水淬灭,二氯甲烷萃取 3 次,水洗 3 次,饱和氯化钠水溶液洗 1 次,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干。硅胶柱色谱分离(石油醚-乙酸乙酯,20:1)得到无色油状的 α-端基异构体 16a(2.7 g, 33%)。 $[\alpha]_D^{20} = +46.9^\circ (c = 1.0 \text{ in } \text{CHCl}_3)$; IR (ν ,

cm^{-1}) : 3 415, 2 928, 2 856, 2 384, 1 638, 1 618, 1 464, 1 400, 1 256, 1 109, 1 035, 837, 779, 750; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.19 (1H, t, J = 4.3 Hz), 4.49 (1H, m), 3.83 ~ 3.78 (3H, m), 3.66 (1H, dd, J = 10.1, 4.3 Hz), 3.58 (1H, dt, J = 9.5, 6.7 Hz), 3.30 (1H, dt, J = 9.5, 6.7 Hz), 3.01 (1H, s), 2.90 (1H, s), 2.09 (2H, t, J = 4.4 Hz), 1.49 ~ 1.40 (2H, m, - CH_2), 1.30 ~ 1.22 (2H, m, - CH_2), 0.85 ~ 0.83 (12H, m, TBS-H), 0.03 (6H, s, TBS-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 103.1, 79.1, 71.7, 70.2, 67.3, 64.0, 41.5, 31.2, 25.3 (C \times 3), 18.8, 17.8, 13.3, -5.9, -6.0; HRMS (ESI) for $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{NaO}_5\text{Si}$ [M + Na] $^+$: Calcd. 357.2073; Found 357.2068。

同时,该反应硅胶柱色谱分离(石油醚-乙酸乙酯,25:1),得到无色油状的 β 端基异构体**16b**(977 mg, 12%)。[α] $_{\text{D}}^{20}$ = -32.7°(c = 1.0 in CHCl_3); IR(ν , cm^{-1}): 3 415, 3 135, 2 958, 1 463, 1 638, 1 618, 1 460, 1 400, 1 251, 1 122, 1 094, 836, 780; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.03 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.33 (1H, s), 3.85 ~ 3.77 (3H, m), 3.68 ~ 3.63 (1H, m), 3.60 (1H, dt, J = 9.5 Hz, 6.7 Hz), 3.27 (1H, dt, J = 9.5 Hz, 6.4 Hz), 2.09 ~ 1.98 (2H, m), 1.47 ~ 1.40 (2H, m, - CH_2), 1.32 ~ 1.20 (2H, m, - CH_2), 0.84 ~ 0.80 (12H, m, TBS-H), 0.00 (6H, s, TBS-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 103.4, 82.4, 71.0, 70.7, 66.9, 64.5, 40.6, 31.1, 25.4 (C \times 3), 18.8, 17.8, 13.3, -5.9 (C \times 2); HRMS (ESI) for $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{NaO}_5\text{Si}$ [M + Na] $^+$: Calcd. 357.2073; Found 357.2067。

2.2.2 丁基 2-脱氧-3,5-O-二对甲氧基苄基-6-O-二甲基叔丁基硅基-D-阿拉伯糖呋喃糖苷(**17a/b**)的合成

将化合物**16a**(500 mg, 1.49 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 10 mL 中,加入 PMBCl 0.90 mL(6.70 mmol),冰浴降温至 0 °C,分3次加入 NaH (297 mg, 7.42 mmol),反应4 h。反应结束,加入冰水淬灭,二氯甲烷萃取3次,水洗3次,饱和氯化钠水溶液洗1次,无水硫酸钠干燥12 h,过滤,旋干。硅胶柱色谱分离(石油醚-乙酸乙酯,30:1),得到淡黄色油状化合物**17a**(730 mg, 85%)。[α] $_{\text{D}}^{20}$ = -4.1°(c = 1.0 in CHCl_3); IR(ν , cm^{-1}): 2 928, 2 855, 1 615, 1 514, 1 400, 1 249,

1 121, 1 039, 835; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 ~ 7.12 (4H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz, PMB-H), 6.77 ~ 6.73 (4H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz, PMB-H), 5.15 (1H, dd, J = 5.5, 3.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.41 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.40 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.28 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.14 (1H, t, J = 4.0 Hz), 3.96 ~ 3.90 (2H, m), 3.82 (1H, dt, J = 7.2, 1.6 Hz), 3.71 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.67 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.60 (1H, dt, J = 9.5, 6.6 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 14.3, 5.7 Hz), 1.89 (1H, ddd, J = 14.3, 5.2, 3.8 Hz), 1.50 ~ 1.40 (2H, m), 1.30 ~ 1.22 (2H, m), 0.85 ~ 0.83 (12H, m, TBS-H), 0.00 (6H, s, TBS-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 158.4 (C \times 2), 128.7, 128.6, 113.2, 113.1, 102.9, 78.5, 77.6, 76.1, 71.8, 70.2, 67.3, 63.7, 54.7 (C \times 2), 38.7, 31.3, 25.5 (C \times 3), 18.8, 17.8, 13.4, -5.9 (C \times 2); HRMS (ESI) for $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{NaO}_7\text{Si}$ [M + Na] $^+$: Calcd. 594.3224; Found 597.3222。

参照该合成方法,将化合物**16b**(970 mg, 2.90 mmol)作为原料,得到淡黄色油状化合物**17b**(933 mg, 56%)。[α] $_{\text{D}}^{20}$ = -120.5°(c = 1.0 in CHCl_3); IR(ν , cm^{-1}): 3 415, 3 134, 2 956, 2 932, 2 857, 1 617, 1 514, 1 400, 1 249, 1 122, 1 095, 1 067, 1 038, 836, 813, 778; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 ~ 7.11 (4H, dd, J = 20.0, 8.6 Hz, PMB-H), 6.76 ~ 6.73 (4H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz, PMB-H), 5.03 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz), 4.68 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.49 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.29 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.07 (1H, t, J = 4.6 Hz), 3.98 (1H, dd, J = 10.7, 1.6 Hz), 3.92 ~ 3.80 (2H, m), 3.74 ~ 3.69 (7H, m), 3.64 (1H, dt, J = 9.5, 6.8 Hz), 3.31 (1H, dt, J = 9.5, 6.6 Hz), 2.16 ~ 1.91 (2H, m), 1.56 ~ 1.46 (2H, m), 1.35 ~ 1.28 (2H, m), 0.85 ~ 0.83 (12H, m, TBS-H), 0.00 (6H, s, TBS-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 158.4 (C \times 2), 131.1 (C \times 2), 130.2 (C \times 2), 128.7 (C \times 4), 113.1 (C \times 2), 103.2, 80.8, 77.5, 76.2, 72.1, 69.9, 67.3, 64.4, 54.7 (C \times 2), 37.0, 31.4, 25.5 (C \times 3), 18.9, 17.9, 13.4, -5.8, -5.9; HRMS (ESI) for $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{NaO}_7\text{Si}$ [M + Na] $^+$: Calcd. 597.3224;

Found 597.3225。

2.2.3 丁基 2-脱氧-3,5-O-二对甲氧基苄基-D-阿拉伯糖呋喃糖苷(18a/18b)的合成 将化合物 17a (730 mg, 1.25 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL)中, 加入 1.0 mol/L 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(15 mL), 冰浴降温至 0 ℃, 反应 12 h。TLC 点板, 反应结束, 加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 3 次, 水洗 3 次, 饱和氯化钠水溶液洗 1 次, 无水硫酸钠干燥 12 h, 过滤, 旋干。硅胶柱色谱分离(石油醚-乙酸乙酯, 10:1), 得到淡黄色油状化合物 18a (538 mg, 92%)。[α]_D²⁰ = +4.1°(c = 1.0 in CHCl₃); IR (ν , cm⁻¹): 3 416, 2 924, 2 853, 1 736, 1 614, 1 514, 1 466, 1 400, 1 249, 1 175, 1 121, 1 036, 823; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.26 ~ 7.16 (4H, m, PMB-H), 6.88 ~ 6.82 (4H, m, PMB-H), 5.25 (1H, dd, J = 5.5, 3.4 Hz), 4.55 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.47 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.34 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.24 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 8.0, 3.8 Hz), 3.95 ~ 3.84 (2H, m), 3.80 ~ 3.78 (7H, m), 3.67 (1H, dt, J = 9.6, 6.6 Hz), 3.39 (1H, dt, J = 9.6, 6.6 Hz), 2.35 ~ 2.28 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.57 ~ 1.48 (2H, m, -CH₂CH₂), 1.38 ~ 1.31 (2H, m, -CH₃CH₂), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz, -CH₃CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.2 (C × 2), 130.5, 130.1, 130.0, 129.7, 129.4, 129.3, 129.2, 129.2, 113.8, 113.8, 103.2, 80.3, 77.8, 76.0, 71.9, 70.6, 67.9, 62.6, 55.2 (C × 2), 42.5, 39.0, 31.7, 19.3, 13.8; HRMS (ESI) for C₂₆H₃₆NaO₇ [M + Na]⁺: Calcd. 483.2359; Found 483.2354。

参照该合成方法, 将化合物 17b (933 mg, 1.6 mmol) 作为原料, 得到淡黄色油状化合物 18b (672 mg, 90%)。[α]_D²⁰ = -163.6°(c = 1.0 in CHCl₃); IR (ν , cm⁻¹): 3 416, 2 931, 2 870, 1 638, 1 613, 1 514, 1 465, 1 400, 1 249, 1 174, 1 121, 1 065, 1 036, 823; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.28 ~ 7.14 (4H, dd, J = 32.1, 8.5 Hz, PMB-H), 6.84 ~ 6.81 (4H, d, J = 8.4 Hz, PMB-H), 5.14 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.58 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.52 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.46 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.36 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.16 (1H, t, J = 4.1 Hz), 4.06 ~ 4.01 (1H, m), 3.98 ~ 3.93 (1H, m),

3.90 ~ 3.85 (1H, m), 3.80 ~ 3.74 (7H, m), 3.70 (1H, dt, J = 9.5, 6.8 Hz), 3.39 (1H, dt, J = 9.5, 6.5 Hz), 2.52 (1H, s), 2.24 (1H, d, J = 14.2 Hz), 2.05 (1H, dt, J = 14.2, 5.6 Hz), 1.61 ~ 1.52 (2H, m, -CH₂CH₂), 1.44 ~ 1.34 (2H, m, -CH₃CH₂), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz, -CH₃CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 158.7, 158.6, 129.9 (C × 2), 129.1 (C × 2), 128.84 (C × 2), 128.77 (C × 2), 113.4, 113.2, 103.3, 81.5, 76.1, 76.0, 71.2, 69.9, 67.6, 61.7, 54.8, 54.7, 36.7, 31.3, 18.8, 13.4; HRMS (ESI) for C₂₆H₃₆NaO₇ [M + Na]⁺: Calcd. 483.2359; Found 483.2352。

2.2.4 丁基 2-脱氧-3,6-脱水-5-O-对甲氧基苄基-D-阿拉伯糖呋喃糖苷(20a/20b) 将化合物 18a (538 mg, 1.17 mmol) 溶解到干燥的二氯甲烷 3 mL 中, 加入 4 Å 分子筛, Ar 保护, 温度降至 -20 ℃, 加入 2,6-二甲基吡啶 0.341 mL, 5 min 后, 加入三氟甲磺酸酐 0.25 mL, -20 ℃ 搅拌至原料反应完全, 升温到 0 ℃, 搅拌 1 h, 室温搅拌 2 h。过滤, 旋干。硅胶柱色谱分离(石油醚-乙酸乙酯, 20:1), 得到无色油状化合物 20a (361 mg, 96%)。[α]_D²⁰ = +76.3°(c = 1.0 in CHCl₃); IR (ν , cm⁻¹): 3 131, 2 385, 1 640, 1 613, 1 513, 1 401, 1 249, 1 081, 418; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 ~ 7.29 (2H, m, PMB-H), 6.89 ~ 6.86 (2H, m, PMB-H), 5.34 (1H, dd, J = 5.2, 1.7 Hz), 4.79 ~ 4.74 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.54 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.48 (1H, t, J = 4.7 Hz), 4.00 ~ 3.93 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.77 (1H, dd, J = 6.4, 1.9 Hz), 3.70 (1H, dt, J = 9.7, 6.7 Hz), 3.59 (1H, t, J = 8.7 Hz), 3.40 (1H, dt, J = 9.7, 6.7 Hz), 2.26 ~ 2.18 (1H, m), 2.11 ~ 2.03 (1H, m), 1.56 ~ 1.49 (2H, m, -CH₂CH₂), 1.39 ~ 1.33 (2H, m, -CH₃CH₂), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz, -CH₃CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 159.4, 129.8, 129.7, 129.3, 113.8, 105.6, 82.1, 78.8, 78.2, 72.2, 67.7, 67.5, 55.2, 41.4, 31.7, 19.3, 13.8; HRMS (ESI) for C₁₈H₂₆NaO₅ [M + Na]⁺: Calcd. 345.1678; Found 345.1678。

参照该合成方法, 将化合物 18b (672 mg, 1.46 mmol) 作为原料, 得到无色油状化合物 20b (428 mg, 91%)。[α]_D²⁰ = +4.55°(c = 0.15 in CHCl₃); IR (ν , cm⁻¹): 3 426, 2 923, 2 851, 1 641,

1.612, 1.514, 1.402, 1.121, 1.082, 1.033; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 ~ 7.27 (m, 2H, PMB-H), 6.88 ~ 6.85 (m, 2H, PMB-H), 5.21 (dd, 1H, J = 4.1, 2.1 Hz), 4.71 ~ 4.67 (m, 2H), 4.62 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 4.47 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.97 ~ 3.94 (m, 1H), 3.93 ~ 3.90 (m, 1H), 3.88 ~ 3.85 (m, 1H), 3.84 ~ 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (dt, 1H, J = 9.4, 6.9 Hz), 2.14 ~ 2.11 (m, 2H), 1.61 ~ 1.52 (m, 2H, - CH_2CH_2), 1.40 ~ 1.33 (m, 2H, - CH_3CH_2), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz, - CH_3CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 158.8, 129.7, 129.0, 113.2, 104.6, 81.5, 81.3, 78.2, 71.2, 67.8, 67.2, 54.7, 41.2, 31.0, 18.9, 13.4; HRMS (ESI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_5$ [M + Na]⁺: Calcd. 345.167 8; Found 345.167 5。

2.2.5 Sauropunol A/B 的合成 将化合物 **20a** (150 mg, 0.47 mmol) 溶于甲醇溶液 8 mL 中, 加入 10% Pd/C (200 mg) 形成悬浮液。在排出容器中的空气达到预平衡后, 在氢气环境下加热 50 ℃ 反应至完全。将催化剂滤出并用甲醇洗涤, 将滤液和洗液合并后减压浓缩, 得到浅黄色油状物。然后将其进行柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 20:1 → 10:1), 得到无色油状化合物 **11** (82 mg, 86%)。化合物 **11** [α]_D²⁵ = +86.1° (c = 0.94 in CHCl_3); IR (ν , cm^{-1}): 3 475, 3 415, 2 923, 2 851, 2 361, 2 342, 1 638, 1 618, 1 122, 1 079, 619; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.30 (dd, 1H, J = 5.1, 2.1 Hz), 4.77 ~ 4.72 (m, 1H), 4.52 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 4.24 ~ 4.15 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H, J = 9.2, 5.7 Hz), 3.67 (dt, 1H, J = 9.5, 6.7 Hz), 3.55 (dd, 1H, J = 9.2, 6.6 Hz), 3.38 (dt, 1H, J = 9.5, 6.6 Hz), 2.64 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 2.23 (ddd, 1H, J = 14.2, 7.2, 2.2 Hz), 2.10 (ddd, 1H, J = 14.2, 5.0, 3.6 Hz), 1.57 ~ 1.47 (m, 2H, - CH_2CH_2), 1.41 ~ 1.27 (m, 2H, - CH_3CH_2), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz, - CH_3CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 106.1, 81.9, 80.4, 71.8, 71.6, 67.8, 40.7, 31.5, 19.2, 13.7; HRMS (ESI) for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ [M + Na]⁺: Calcd. 225.110 3; Found 225.110 1。

参照该合成方法, 将化合物 **20b** (150 mg, 0.47 mmol) 作为原料, 得到无色油状化合物 **12** (86 mg, 90%)。化合物 **12** [α]_D²⁵ = -17.33° (c = 0.81 in

CHCl_3); IR (ν , cm^{-1}): 3 475, 3 415, 2 926, 2 853, 1 638, 1 618, 1 514, 1 250, 1 109, 1 081, 1 035, 619; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.25 (t, 1H, J = 3.5 Hz), 4.71 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 4.62 ~ 4.58 (m, 1H), 4.21 ~ 4.17 (m, 1H), 3.91 ~ 3.86 (m, 1H), 3.80 ~ 3.73 (m, 1H), 3.49 (dt, 1H, J = 9.5, 6.8 Hz), 3.10 ~ 3.06 (m, 1H), 2.22 ~ 2.19 (m, 2H), 1.65 ~ 1.55 (m, 2H), 1.42 ~ 1.32 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 106.1, 84.1, 81.4, 73.1, 70.9, 68.8, 39.9, 31.1, 18.8, 13.4; HRMS (ESI) for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ [M + Na]⁺: Calcd. 225.110 3; Found 225.110 8。

2.2.6 Sauropunol C/D 的合成 将化合物 **20a** (200 mg) 溶解于 70% 醋酸水溶液中, 室温下搅拌 48 h, 反应结束后, 用饱和碳酸氢钠溶液将反应液调至中性。用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液洗 1 次, 旋干得淡黄色油状物, 进行一步还原氢化, 之后进行柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 20:1 → 10:1) 分离, 得到无色油状外消旋产物化合物 **13,14** (116 mg, 70%)。

3 结果与讨论

以 2-脱氧葡萄糖(**15**)为起始原料, 分别以叔丁基二甲基氯硅烷和对甲氧基苄基保护不同羟基, 再经过单糖 3,6-脱水环合反应得到关键中间体 3,6-脱水己糖结构, 后经还原氢化脱除保护基, 最终合成了天然产物 sauropunol **A** 和 **B**, 总产率分别为 21% 和 5%; 将中间体 **20a** 经 70% 的醋酸处理选择性去糖苷键得到中间体 **21** 后, 再经催化氢化得到外消旋的天然产物 sauropunol **C/D**, 这对光学异构体可以相互转化, 无法通过柱色谱分离, 总收率为 17%。

参 考 文 献

- [1] Wang PH, Lee SS. Active chemical constituents from *Sauropolis androgynus* [J]. *J Chin Chem Soc*, 1997, 44(2): 145 ~ 149.
- [2] Rao SN, Vasanth S, Pattabhi V. Lup-1, 20(29)-dien-3-one, a triterpenoid from *Agyneia bacciformis*, A. Juss [J]. *Acta Crystallogr*, 2004, 60(6): 1092 ~ 1093.
- [3] Lu C, Bai L, Shen Y. Five unusual natural carbohydrates from *Actinosynnema pretiosum* [J]. *Chem Nat Comp*, 2008, 44(5): 594 ~ 597.
- [4] Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a physiological messenger

- molecule [J]. *Annu Rev Biochem*, 1994, **63**:175 – 195.
- [5] Kojda G, Kottenberg K. Regulation of basal myocardial function by NO [J]. *Cardiovasc Res*, 1999, **41**(3):514 – 523.
- [6] Nathan C, Xie Q. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls [J]. *Cell*, 1994, **78**(6):915 – 918.
- [7] Wang CH, Wen L, Liu HL, et al. Five natural carbohydrates from the leaves of *Sauvopus rostratus* [J]. *Carbohydr Res*, 2013, **384**(1):99 – 101.
- [8] Yang K, Wang Z, Brenner T, et al. Sucrose release from agar gels: effects of dissolution order and the network in homogeneity [J]. *Food Hydrocolloids*, 2015, **43**:100 – 106.
- [9] Kikuchi H, Saito Y, Komiya J, et al. Furanodictine A and B: amino sugar analogues produced by cellular slime mold dictyostelium discoideum showing neuronal differentiation activity [J]. *J Org Chem*, 2001, **66**(21):6982 – 6987.
- [10] Saulnier MG, Langley DR, Frennesson DB, et al. Novel 3',6'-anhydro and N12,N13-bridged glycosylated fluoroindolo[2,3-a] carbazoles as topoisomerase I inhibitors. Fluorine as a leaving group from *sp*³ carbon [J]. *Org Lett*, 2005, **7**(7):1271 – 1274.
- [11] Shiraiwa K, Yuan S, Fujiyama A, et al. Benzyl benzoate glycoside and 3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid derivatives from *Solidago decurrens* [J]. *J Nat Prod*, 2011, **75**(1):88 – 92.
- [12] Fujita K, Yamamura H, Imoto T, et al. Synthesis of 6A,6X-di-O-(*p*-tosyl)- β -cyclodextrins and their structural determination through enzymic hydrolysis of 3A,6A;3X,6X-dianhydro- γ -cyclodextrins [J]. *J Org Chem*, 1988, **53**(9):1943.
- [13] Fujita K, Tahara T, Yamamura H, et al. Specific preparation and structure determination of 3A,3C,3E-tri-O-sulfonyl- β -cyclodextrin [J]. *J Org Chem*, 1990, **55**(3):877.
- [14] Jadhav V, Pedersen CM, Bols M. A study of anhydrocellulosides a cellulose structure with residues in a ¹C₄ conformation more prone to hydrolysis [J]. *Org Biomol Chem*, 2011, **9**(21):7525.
- [15] Liu L, Wang CQ, Liu D, et al. Construction of 3,6-anhydrohexosides via intramolecular cyclization of triflates and its application to the synthesis of natural product isolated from leaves of *Sauvopus rostratus* [J]. *Org Lett*, 2014, **16**(19):5004 – 5007.
- [16] Zhang CX, Wang CQ, Wang ZH, et al. Total synthesis, structural elucidation and anti-inflammatory activity evaluation of 2-deoxy-3,6-anhydro hexofuranoside derivatives isolated from *Sauvopus rostratus* [J]. *Org Biomol Chem*, 2016, **14**(46):10906 – 10913.

· 校园信息 ·

中国药科大学开发的国家Ⅰ类抗肿瘤新药 去氧鬼臼毒素获得临床批件

由中国药科大学医药化工研究所朱雄、吴葆金研究员负责研发,具有自主知识产权的国家Ⅰ类抗肿瘤新药去氧鬼臼毒素及其注射剂经过长达八年的艰苦努力,日前顺利通过了国家食品药品监督管理总局审批,获得了CFDA颁发的Ⅰ~Ⅲ期药物临床研究批件,这是中国药科大学在创新药研究领域取得的又一重要成果。

去氧鬼臼毒素(以下简称DPT)是从中药中提取的有效成分,自然界存在于桃儿七等药用植物中,但含量极微,且在水中不溶。研究团队经过多年的研究,一是用化学半合成的方法制备出高纯度的DPT,从而解决了原料药的来源问题;二是用羟丙基- β -环糊精与DPT制备复合物的办法解决了水溶性问题,为该化合物的成药性奠定了基础。临床前研究表明,DPT体外实验对多种人源性肿瘤细胞有很强的杀伤作用,抗肿瘤活性强。体内研究表明,DPT对非小细胞肺癌、乳腺癌和胃癌等实体瘤有效,与紫杉醇的抗肿瘤活性相当或更好,尤其对耐紫杉醇和长春瑞滨的瘤株有效。肿瘤的耐药性是肿瘤化疗中普遍存在的棘手问题,而DPT对耐药肿瘤株有效,有望成为临幊上治疗耐药肿瘤患者的新药。

据悉,参与本项目临床前研究主要有我校“新药筛选中心”、“江苏省药物代谢动力学重点实验室”、“江苏省肿瘤发生与干预重点实验室”以及中国科学院上海药物研究所和江苏鼎泰药物研究股份有限公司等单位,项目的前期成功是校企产学研合作和各方协同创新的结果。去氧鬼臼毒素及其注射剂目前拥有5项国家发明专利证书,该项目先后得到了国家“十三五”重大新药创制重大专项及省级课题的资助。《中国药科大学学报》发表相关研究成果——去氧鬼臼毒素-碘丁基醚- β -环糊精包合物的制备及抗肿瘤作用等两篇研究文章(2010,41(5):447 – 450;2014,45(3):301 – 306)。

(本刊编辑部)