



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102079700 A

(43) 申请公布日 2011.06.01

(21) 申请号 200910234685.5

(22) 申请日 2009.11.27

(71) 申请人 中国药科大学

地址 210009 江苏省南京市童家巷 24 号

(72) 发明人 张大永 吴晓明 李景 汤湧  
王可

(51) Int. Cl.

C07C 62/32(2006.01)

C07C 62/38(2006.01)

C07C 51/09(2006.01)

C07C 51/377(2006.01)

C07C 51/367(2006.01)

C07C 51/373(2006.01)

C07C 235/82(2006.01)

C07C 231/12(2006.01)

C07D 295/088(2006.01)

C07C 69/757(2006.01)

C07C 67/10(2006.01)

C07C 69/145(2006.01)

C07C 67/08(2006.01)

C07C 35/44(2006.01)

C07C 29/147(2006.01)

C07C 69/16(2006.01)

C07C 69/18(2006.01)

C07C 67/29(2006.01)

C07C 49/743(2006.01)

C07C 45/65(2006.01)

C07C 309/73(2006.01)

C07C 303/28(2006.01)

C07C 67/327(2006.01)

C07C 69/753(2006.01)

C07C 67/317(2006.01)

C07C 67/31(2006.01)

C07C 67/313(2006.01)

A61K 31/19(2006.01)

A61K 31/191(2006.01)

A61K 31/16(2006.01)

A61K 31/4453(2006.01)

A61K 31/215(2006.01)

A61K 31/22(2006.01)

A61K 31/047(2006.01)

A61K 31/122(2006.01)

A61K 31/255(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 20 页

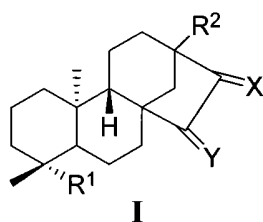
## (54) 发明名称

由甜菊苷合成新颖四环二萜类化合物的方法

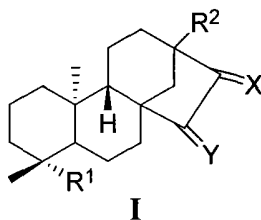
## (57) 摘要

本发明涉及一种廉价、实用可行的由甜菊苷合成新颖四环二萜类化合物的合成方法。化合物结构用通式 (I) 表示, 其中的  $R_1$ 、 $R_2$ 、X、Y 定义见说明书。本发明公开了这类化合物在抗肿瘤和抗炎症方面的潜在应用价值和详细制备方法, 以及 FT-IR、 $^1\text{H}$ NMR、MS 等物理数据。

CN 102079700 A



1. 权利要求具有下列结构通式为 (I) 的新颖四环二萜类化合物及其药学上可接受的盐：



其中：

- a.  $R^1$  表示  $R^3$ 、 $OR^3$ 、 $NR^3R^4$ 、 $CH_2OR^3$ 、 $CH_2NR^3R^4$ 、 $COOR^3$ 、 $CONR^3R^4$  等；
- b.  $R^2$  表示  $R^3$ 、 $OH$ 、 $OR^3$ 、 $OCOR^3$ 、 $OCOR^3R^4$ 、 $COOR^3R^4$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NH_2$ 、 $NR^3R^4$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$  等；
- c.  $X$  或  $Y$  表示  $O$ 、 $S$ 、 $NR^3$  时， $Y$  或  $X$  表示  $CH_2$ 、 $CR^3R^4$ ； $X$ 、 $Y$  还可任何能替代羰基或亚甲基的各种形式前体结构，如 Mannich 碱、亚胺盐等；
- d.  $R^3$ 、 $R^4$  表示直链或带支链的烃基或各种取代的烃基 ( $C_1 \sim C_{10}$ ，如：烷基、环烷基、烯基、炔基等)、芳烃基（如：苯基，任意位置取代的萘基，以及所有五元、六元、大环芳香杂环基团或各种取代的芳烃基），以及各种金属（如： $K$ 、 $Na$ 、 $Li$ ）、离子型（如： $NH_4^+$ 、 $NR_4^+$ 、 $N^+H(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $N^+(CH_2CH_2OH)_3$ ）等。

2. 权利要求具有通式 (I) 结构的化合物的制备方法（按照说明书进行）。

3. 权利要求具有通式 (I) 结构的化合物与至少一种药物上可接受的赋型剂、稀释剂或载体作为制备治疗癌症、抗炎药物中的应用。

## 由甜菊苷合成新颖四环二萜类化合物的方法

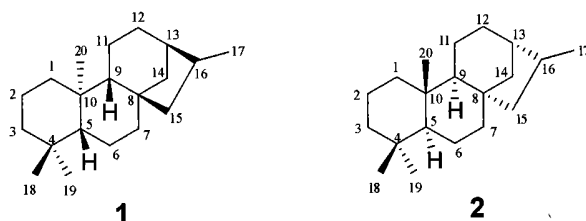
### 技术领域：

[0001] 本发明涉及由廉价易得、经济适用的由甜菊苷合成新颖四环二萜类化合物的合成方法和以此类化合物为活性成分的药物组合在抗肿瘤、抗炎症方面的应用。

### 背景技术：

[0002] 癌症是严重威胁人类身体健康的一类疾病,从天然产物出发寻找高效、低毒的抗癌化合物一直是抗癌药物开发的一个重要方面。其中,二萜类化合物因其独特药理作用受到了广泛的关注,有些已成为药物上市,如紫杉醇,丹参,冬凌草甲素等。四环二萜类是一种通过酸催化途径由焦磷酸牻牛儿基牻牛儿酯 (GGPP) 起始合成的环状二萜类天然化合物,包括贝壳杉烷类二萜和贝叶烷类二萜等。关于这类化合物的提取、分离、结构鉴定等研究目前十分活跃,但针对结构合成的研究相对较少。贝壳杉烷二萜是四环二萜中最重要的代表,其按结构又可分为 ent- 贝壳杉烷二萜类 (1) 和贝壳杉烷二萜类 (2)。1 的 A/B 环为反式骈合, B/C 环和 C/D 环为顺式骈合, C-20 为  $\alpha$  构型, C-5 上的氢为  $\beta$  构型, D 环为  $\beta$  构型, 这类构型称为 ent- 贝壳杉。2 是 1 的对应异构体, 称为贝壳杉烷。在自然界中, 以 ent- 贝壳杉烷 (1) 的形式存在的占了大部分, 并且通常存在的是 16、17 位脱氢成烯产物, 又称 ent- 贝壳杉烯。除上述构型外, 还存在大量重排和开环的贝壳杉烷, 它们之中的很多分子都已被证明具有广泛的生理活性, 如心血管活性, 抗微生物活性以及细胞毒作用 (杨峻山, 等. 实用天然产物手册 — 萜类化合物 [M]. 化学工业出版社 2005. 4)。

[0003]



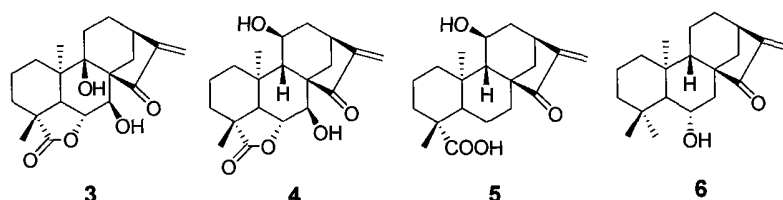
[0004] 近几年来,有关 ent- 贝壳杉烷型二萜的抗癌作用的报道受到了越来越多的关注。对这类化合物的研究揭示了  $\alpha$ -亚甲基酮是这类化合物主要的药效团。例如 Journal of natural products, 2007, 70 (3) :347-352 公开了对一些来源于天然的和人工合成的 ent- 贝壳杉烷型二萜的抗癌作用的研究成果, 他们的结论是: 在他们所研究的化合物中, 无论是天然来源的还是人工合成的 ent- 贝壳杉烷型二萜化合物, 不具备  $\alpha$ -亚甲基酮结构的化合物, 均不具备抗癌活性, 反之, 具备  $\alpha$ -亚甲基酮结构的化合物都有活性。药学与临床研究, 2007, 15 (2) :91-95 中关于对冬凌草甲素的研究进展的综述也指出  $\alpha$ -亚甲基酮结构是冬凌草甲素具备抗癌活性的基础。可以看出, 具备 ent- 贝壳杉烷型二萜骨架的, 具有  $\alpha$ -亚甲基酮结构的化合物是很有开发价值的抗癌活性化合物。

[0005] 具有  $\alpha$ -亚甲基酮结构的二萜化合物的生物活性文献报道很多。冬凌草甲素是具有  $\alpha$ -亚甲基酮结构的二萜化合物的典型代表。张俊峰等 (中华肿瘤防治杂志. 2006, 13 (15) :1131-1133.) 研究表明:  $16 \mu\text{M} \sim 32 \mu\text{M}$  的冬凌草甲素可显著抑制 BEL-7402 细胞的

生长,诱导细胞发生凋亡,并呈现出明显的量-效与时-效关系。Chen(Int J Oncol,2005,26(3):579-588.)等对 DU-145(LNCaP), MCF-7, A2780, PTX10 细胞系的测试结果是  $IC_{50}$  在  $5.8 \mu M \sim 11.72 \mu M$  之间。可以肯定的是,冬凌草甲素具有明显的诱导肿瘤细胞凋亡作用。

[0006] 除了冬凌草甲素外,半边旗也是临床上使用的植物药。张晓等人(中国药学杂志,1999,34(8):512-514.)从半边旗中分离得到了 5 个该类 ent- 贝壳杉烷二萜化合物,并以 5- 氟尿嘧啶为阳性对照,研究了它们对 HL-60、MGC-803、CNE-2Z 和 BEL-7402 等 4 种人肿瘤细胞系的细胞毒作用。其中,3( $IC_{50}$  值分别为  $0.09 \mu M$ 、 $1.7 \mu M$ 、 $0.7 \mu M$  和  $0.6 \mu M$ ) 和 4( $IC_{50}$  值分别为  $2.5 \mu M$ 、 $13.4 \mu M$ 、 $11.5 \mu M$  和  $12.6 \mu M$ ) 的作用强度明显优于 5- 氟尿嘧啶( $IC_{50}$  值分别为  $52.5 \mu M$ 、 $24.3 \mu M$ 、 $22.6 \mu M$  和  $38.4 \mu M$ ),5( $IC_{50}$  值分别为  $26.4 \mu M$ 、 $49.6 \mu M$ 、 $43.3 \mu M$  和  $74.2 \mu M$ ) 的作用强度接近 5- 氟尿嘧啶。Fumihiko Nagashima 等人(Tetrahedron,2005,61:4531-4544.)从一种新西兰苔藓 *Jungermannia* 中分离得到了一种具有明显细胞毒作用的 C-20 无氧取代的 ent- 贝壳杉烷二萜化合物 6,其对人 HL-60 细胞系的  $IC_{50}$  值可达  $0.40 \mu M$ 。

[0007]

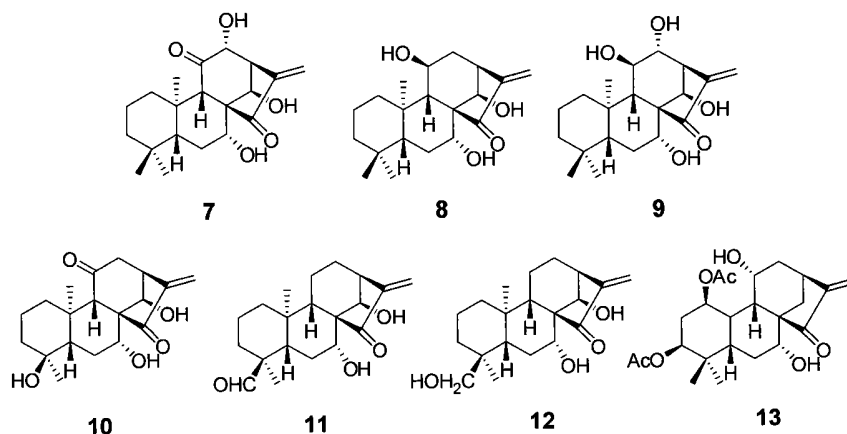


[0008] Xian Li 等人(Phytochem,2006,67:1336-1340.)从 *Isodon phyllostachys* 中分离得到了 14 个该类 ent- 贝壳杉烷二萜化合物,其中有 4 个化合物(7、8、9 和 10,其  $IC_{50}$  值分别为  $2.92 \mu g/ml$ 、 $1.15 \mu g/ml$ 、 $2.74 \mu g/ml$  和  $0.69 \mu g/ml$ )对 K569 细胞系的细胞毒作用强度接近甚至超过顺铂(其  $IC_{50}$  值为  $1.11 \mu g/ml$ )。Sheng-Xiong Huang 等人(J Nat Prod,2005,68(12):1758-1762.)从 *Isodon albopilosus* 中分离得到了 15 种 C-20 无氧取代的 ent- 贝壳杉烷二萜化合物,并研究了它们对 HepG2 细胞系的细胞毒作用,发现了两个具有中等强度活性的化合物(11 和 12,其  $IC_{50}$  值分别为  $13.31 \mu M$ 、和  $13.17 \mu M$ )。

[0009] 李继成等(河南医学研究,2005,14(3):211-214.)研究了内折香茶菜素 D(13)在体内和体外的抗肿瘤活性,对小鼠肝癌(HCA)、肉瘤( $S_{180}$ )、Lewis 肺癌、艾氏腹水癌(ECA)四种模型进行的研究表明,内折素 D 在剂量为  $12.5 mg/kg/d \times 10$  时,对实体型及腹水型肿瘤表现有一定抑制作用,而剂量为  $25 mg/kg/d \times 10$  时,疗效提高,表现出明显抗肿瘤作用。

[0010] 这几种抗肿瘤活性化合物和冬凌草甲素相比较,在结构上没有氧桥结构,结构更为简单。

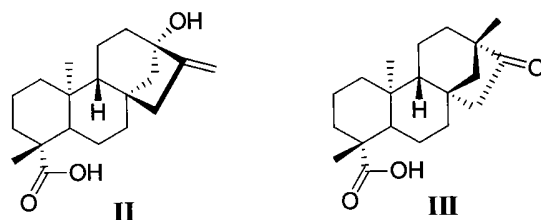
[0011]



### 发明内容：

[0012] 甜菊苷是一种广泛使用的，价格低廉的甜味剂。由甜菊苷通过化学转变，可以得其苷元甜菊醇 ent- 贝壳杉烷二萜化合物 (II) 和 C、D 环重排的贝叶烷二萜化合物 (III)：

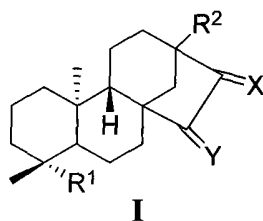
[0013]



[0014] (II) 式具有与冬凌草甲素相同的 ent- 贝壳杉烷型二萜骨架结构，而 (III) 式结构的 C、D 环正好与 (II) 式构型相反。本发明以甜菊苷为原料，通过化学衍生得到 (II) 和 (III) 式，再进行结构改造，着重合成其公认的必需的药效基团  $\alpha$ -亚甲基酮，以得到一系列贝壳杉烷和贝叶烷的衍生物。

[0015] 本发明所提供的新颖四环二萜类化合物及其衍生物和其药学上可接受的盐可用如下通式 (I) 表示：

[0016]

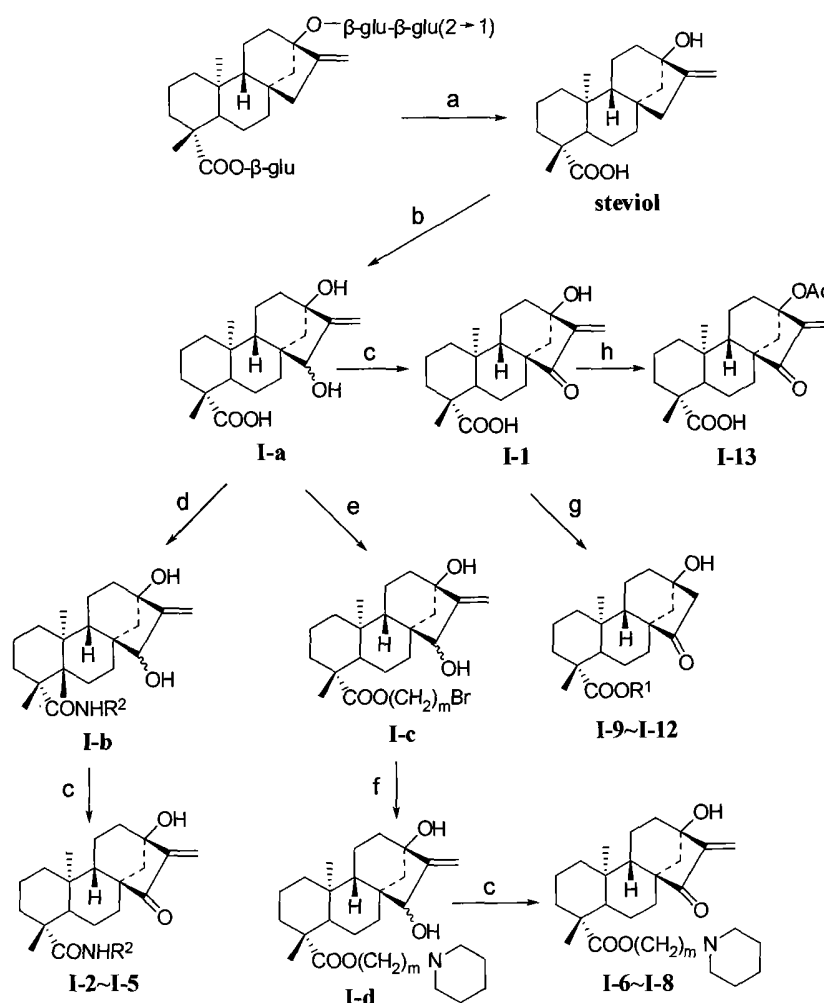


[0017] 其中： $R^1$  表示  $R^3$ 、 $OR^3$ 、 $NR^3R^4$ 、 $CH_2OR^3$ 、 $CH_2NR^3R^4$ 、 $COOR^3$ 、 $CONR^3R^4$  等； $R^2$  表示  $R^3$ 、 $OH$ 、 $OR^3$ 、 $OCOR^3$ 、 $OCOR^3R^4$ 、 $COOR^3R^4$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $NH_2$ 、 $NR^3R^4$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$  等； $X$  或  $Y$  表示  $O$ 、 $S$ 、 $NR^3$  时， $Y$  或  $X$  表示  $CH_2$ 、 $CR^3R^4$ ； $X$ 、 $Y$  还可任何能替代羰基或亚甲基的各种形式前体结构，如 Mannich 碱、亚胺盐等； $R^3$ 、 $R^4$  表示直链或带支链的烃基或各种取代的烃基 ( $C_1 \sim C_{10}$ ，如：烷基、环烷基、烯基、炔基等)、芳烃基（如：苯基，任意位置取代的萘基，以及所有五元、六元、大环芳香杂环基团或各种取代的芳烃基），以及各种金属（如： $K$ 、 $Na$ 、 $Li$ ）、离子型（如： $NH_4^+$ 、 $NR_4^+$ 、 $N^+H(CH_2CH_2OH)_2$ 、 $N^+(CH_2CH_2OH)_3$ ）等。

[0018] 具有通式结构的化合物 (I) 的合成，可以采用多种方法进行，列举如下：

[0019] 第 I 类化合物的合成

[0020]



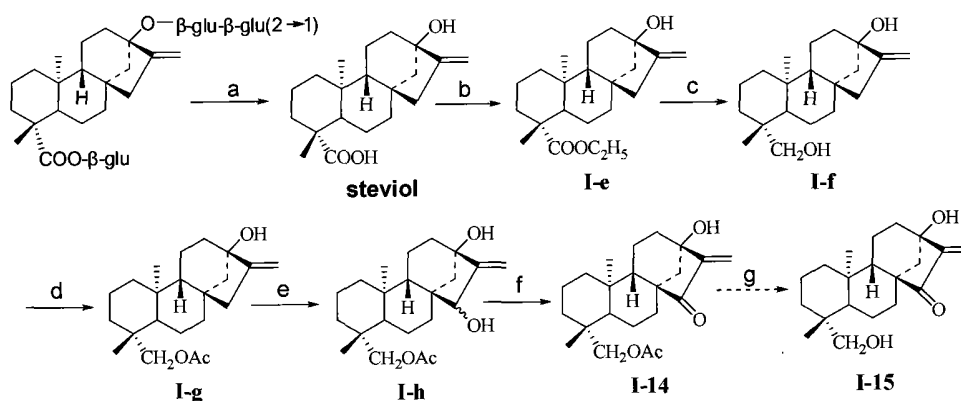
[0021] a : (1) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, (2) KOH, H<sub>2</sub>O ; b : SeO<sub>2</sub>, t-BuOOH, THF ; c : PDC, DMF ; d : DCC, HoBt, NH<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, DMF, THF ; e : Br(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF ; f : piperidine, DMF ; g : R<sup>1</sup>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF ; h : Ac<sub>2</sub>O, DMAP, TEA, THF

[0022] R<sup>1</sup> = I-2 : C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ; I-3 : C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> ; I-4 : CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; I-5 : CH<sub>2</sub>Ph.

[0023] R<sup>2</sup> = I-9 : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; I-10 : C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ; I-11 : C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> ; I-12 : CH<sub>2</sub>Ph.

[0024] I-6 ~ I-8 : m = 2 ~ 4

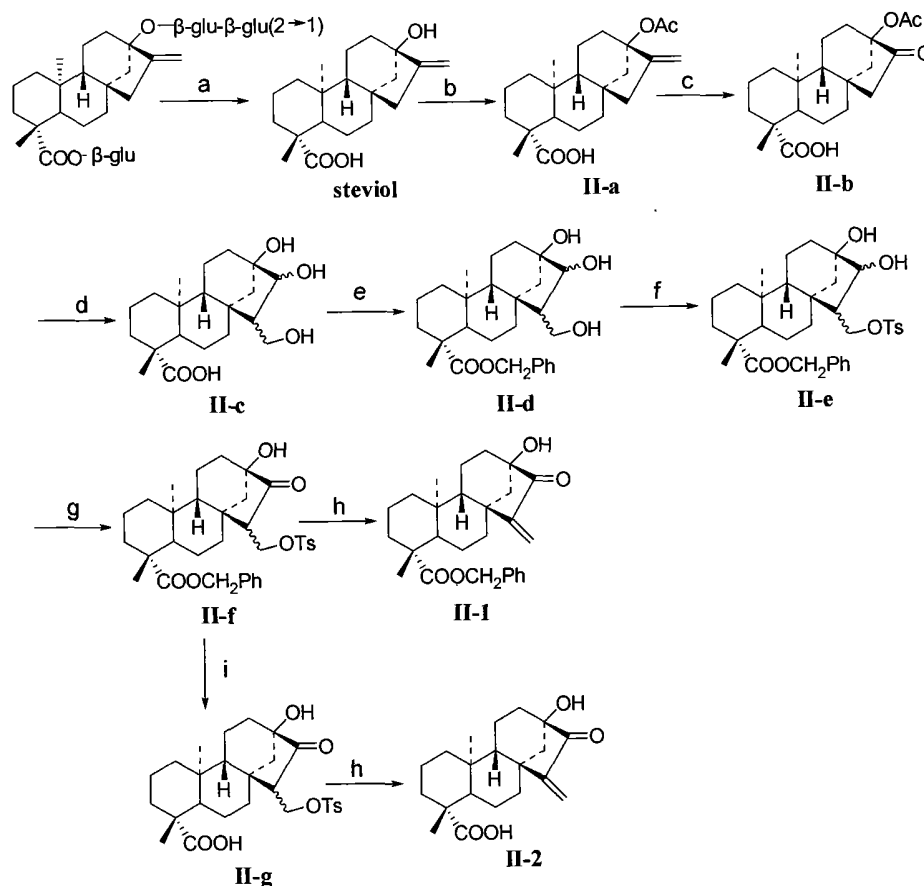
[0025]



[0026] a : (1) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, (2) KOH, H<sub>2</sub>O ; b : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF ; c : LAH, THF ; d : Ac<sub>2</sub>O, TEA, DMAP, THF ; e : SeO<sub>2</sub>, t-BuOOH, THF ; f : PDC, DMF ; g : KOH, CH<sub>3</sub>OH, H<sub>2</sub>O

[0027] 第 II 类化合物合成

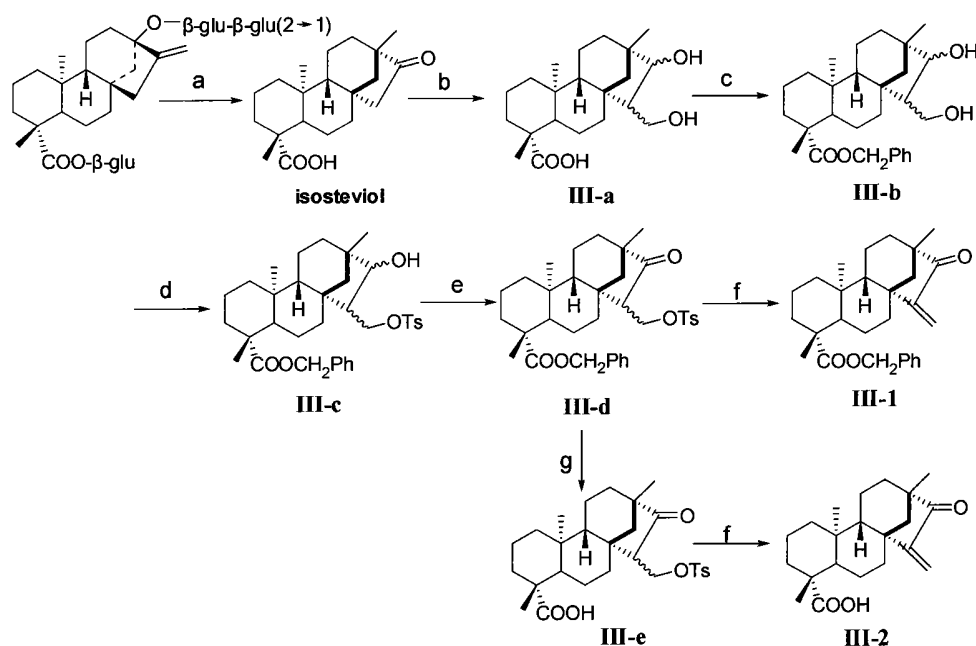
[0028]



[0029] a : (1) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, (2) KOH, H<sub>2</sub>O ; b : Ac<sub>2</sub>O, DMAP, TEA, THF ; c : KMnO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, t-BuOH, H<sub>2</sub>O ; d : HCHO(aq), NaOH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, H<sub>2</sub>O ; e : BrCH<sub>2</sub>Ph, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF ; f : TsCl, Pyridine ; g : PDC, DMF ; h : DMAP, Pyridine ; i : 10% Pd-C, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH

[0030] 第 III 类化合物合成

[0031]

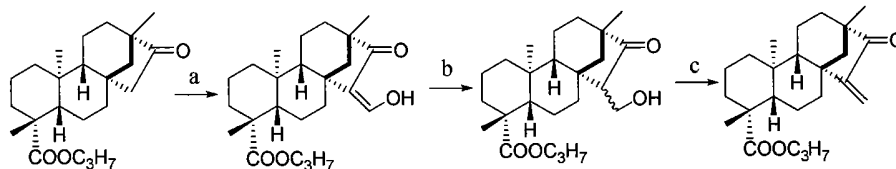


[0032] a : 10 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ; b :  $\text{HCHO}(\text{aq})$  ,  $\text{NaOH}$  ; c :  $\text{BrCH}_2\text{Ph}$  ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ,  $\text{DMF}$  ; d :  $\text{TsCl}$  ,  $\text{Pyridine}$  ; e :  $\text{PDC}$  ,  $\text{DMF}$  ; f :  $\text{DMAP}$  ,  $\text{Pyridine}$  ; g : 10 %  $\text{Pd-C}$  ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  .

[0033] 第 II 类和第 III 类化合物合成方法类似。这类化合物合成的关键是酮羰基  $\alpha$  - 位的环外双键的构筑, 和甲醛进行羟醛缩合再脱水是通常的思路, 但我们发现, 化合物 II-b 与甲醛反应并不能生成设想的  $\alpha$  - 位羟甲基取代产物, 经谱图分析和文献调研, 确认发生了一个异常康尼察罗 (Cannizzarro) 重排, 得到了 II-c。因此须要改变合成方法或路线。考虑到反应步骤少, 首先选择了与 II-c 结构类似的化合物 III-a 作为底物进行实验摸索。

[0034] 对于这类结构, 拟参考类似物的文献路线制定了以下方法

[0035]

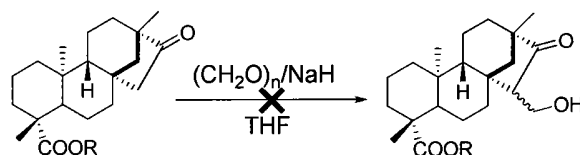


[0036] a :  $\text{HCOCOC}_2\text{H}_5$  ,  $\text{NaH}$  ,  $\text{THF}$  ; b :  $\text{KBH}_4$  ,  $\text{CHCl}_3$  ,  $\text{H}_2\text{O}$  ; c :  $\text{PPA}$

[0037] 但以上法步骤 a 反应时间长 (24h), 产率不高 (40 %), 而我们按此法在异甜菊醇的 C-15 位进行酯缩合反应时因为位阻的原因产率更低 (15 % 左右), 大量原料不反应, 且柱层析时难以将底物和产物分开, 步骤 b 的反应条件也比较少见, 最终放弃了这条路线。

[0038] 康尼察罗 (Cannizzarro) 重排的重要条件是强碱 (含大量  $\text{OH}^-$ ) 溶液, 曾试图以氢氧化钠为碱, 用多聚甲醛在无水  $\text{THF}$  中和化合物相应的酯反应, 同样未能得到预期产物 :

[0039]

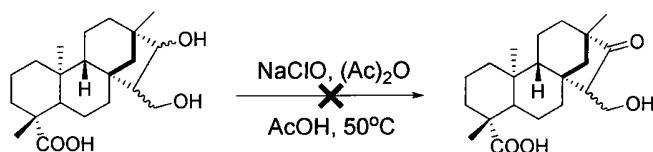


[0040] Stevens 等 (R. V. Stevens, K. T. Chapman, C. A. Stubbs, et al. Tetrahedron Letters, 1982, 23 (45) : 4647-4650.) 报道了用  $\text{NaClO}$  选择性氧化仲醇的方法, 但在此条件



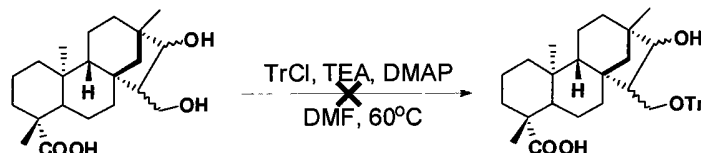
下并不反应：

[0041]



[0042] 伯醇常用的保护基是三苯甲基，但底物与三苯基氯甲烷同样不反应（可能是位阻太大）：

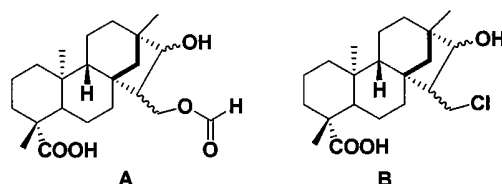
[0043]



[0044] 与小分子不同，环状二萜类化合物由于其刚性结构，取代基的空间位阻往往较大，如前述的 13 位羟基难于乙酰化。我们尝试将底物 III-a 乙酰化时发现如果严格控制反应条件，对伯羟基能取得较低的选择性，根据实验摸索，我们最终选择对甲苯磺酰基作为保护基。同时，形成的对甲苯磺酸酯可以作为醇脱水的前体，这样既实现了保护伯羟基的目的，又同时简化了反应步骤，避免了无水和氮气保护反应，收率和工艺性均优于文献路线。

[0045] 此反应中，选用溶剂是重要的，对于底物 III-a 而言，由于这一底物不溶于吡啶，因此一开始我们采用了无水 DMF 为溶剂，加入吡啶作为缚酸剂，DMAP 为催化剂。但我们发现在常温下不反应，反应体系加热到 50°C ~ 60°C 较长时间（48h 以上），底物完全反应，但没有生成目标化合物，而是生成了副产物 A 和 B：

[0046]



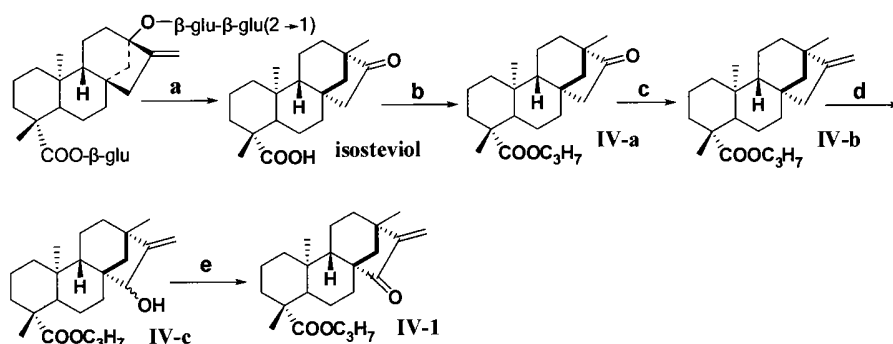
[0047] 产物 A 的生成尤为有趣，推测是 DMF 长时间加热分解导致的结果。虽然没有得到预期目标物，但这样的结果提示我们两点：首先，伯仲两个羟基是有明显选择性差异的，其次，伯羟基反应性不差，需要的是合适的条件。产物 B 的生成则提示了游离氯离子对反应的影响。

[0048] 最终，参照文献中的一般做法，选择了吡啶直接作溶剂，为此调整反应步骤将苯酯化放在路线的早期进行。对于 II-c，虽然可以溶于吡啶，但羧基的存在使得极性过大，后面多步柱层析均需要用二氯甲烷 / 甲醇体系，因此还是选择了首先苯酯化。

[0049] 步骤 c 使用 Lemieux von Rudloffs 试剂氧化时通常用  $K_2CO_3$  为碱，因此 13 位羟基保护用醚类更为稳定，但使用乙酰基可以在后继步骤中一并脱除，有利于简化反应步骤。氧化时用  $NaHCO_3$  代替  $K_2CO_3$ ，因为 pH 值偏低而对产率有所影响。但这样路线减少一步，总的路线是有利的。

[0050] 第 IV 类化合物合成

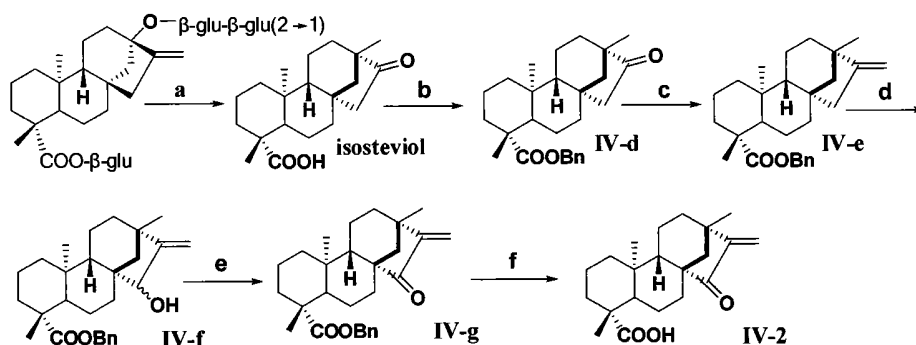
[0051]



[0052] a : 10 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ; b :  $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF ; c :  $\text{CH}_3\text{P}^+\text{Ph}_3\text{I}^-$ ,  $n\text{-BuLi}$ , THF ; d :  $\text{SeO}_2$ ,  $t\text{-BuOOH}$ , THF ; e : PDC, DMF.

[0053] 步骤 c 采用本实验室制备的碘化三苯甲基磷盐, 较溴盐更易反应。在制备时采用乙醚代替了毒性较大的苯, 其他步骤均参照 I 类化合物的合成方法。实验发现, 在碱性条件下很难将 4- 位酯基转换成羧基, 为此改用苄酯保护, 然后再在 5 %  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{HCOOH}$  条件下可顺利得到化合物 IV-2 :

[0054]



[0055] a : 10 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ; b :  $\text{BrBn}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF ; c :  $\text{CH}_3\text{P}^+\text{Ph}_3\text{I}^-$ ,  $n\text{-BuLi}$ , THF ; d :  $\text{SeO}_2$ ,  $t\text{-BuOOH}$ , THF ; e :  $\text{DMSO}$ ,  $(\text{COCl})_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  ; f : 5 %  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{HCOOH}$ .

[0056] 合成方法举例 :

[0057] 温度计未经校正。薄层层析 TLC 采用 GF254 (青岛海洋化工厂) 生产, 与浓度为 0.6 % 的  $\text{CMC-Na}$  蒸馏水搅匀后铺板, 经  $105\text{--}110^\circ\text{C}$  活化 1h-2h 后, 置干燥器中备用, 磷钼酸显色 ; 柱层析采用 200-300 目硅胶, 湿法装柱。 $^1\text{H}$  NMR 由 Bruker 核磁共振仪测定, TMS 为内标。MS 由 Agilent 1100 series LC/MSD Trap (SL) 质谱仪测定。熔点由泰克仪器 XT-4 双目显微熔点测定仪测定。试剂均为市售分析纯产品, 除特别说明外, 不经处理直接使用。由于天然产物中贝壳杉烷二萜的 16、17 位常常脱氢形成双键, 因此下述中 16、17- 脱氢贝壳杉烯直接称为贝壳杉烯。

[0058] 具体实例 1

[0059] 对映 -13- 羟基贝壳杉烯 -19- 酸 (甜菊醇, steviol)

[0060] 将 15g 甜菊苷,  $22\text{gNaIO}_4$  溶于 900mL 水。常温下搅拌 24h。反应液中加入 90g  $\text{KOH}$ , 升温到  $100^\circ\text{C} \sim 105^\circ\text{C}$  反应 1.5h, 冷却后小心酸化, 反应液有大量絮状沉淀产生。乙酸乙酯提取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂后得粗品 2.8g, 粗产率 47.2 %。粗品可直接投下步反应, 若需纯化, 则可用乙醇重结晶, 得纯品白色固体 1.6g。精产率为 27.16 %。ESI-MS :  $317[\text{M-H}]^-$ 。

## [0061] 具体实例 2

[0062] 对映 -13, 15- 二羟基贝壳杉烯 -19- 酸 (15- 羟基甜菊醇) (I-a)

[0063] 将 0.48g  $\text{SeO}_2$ , 1.76mL  $t\text{-BuOOH}$  溶于 45mL THF。搅拌一会儿后加入溶于 50mL THF 中的 2.00g 甜菊醇 (I-1)。室温下反应 20h。向反应体系加入溶有少量亚硫酸氢钠的饱和食盐水, 用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和食盐水洗涤。浓缩提取液后粗品可直接投下步反应。若需纯化, 可柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 2.5 : 1 并加入体积为乙酸和石油醚总体积 0.3% 的醋酸), 得纯品白色固体 1.25g, 产率 59.5%。ESI-MS : 333  $[\text{M-H}]^-$ 。

## [0064] 具体实例 3

[0065] 对映 -13- 羟基 -15- 羰基贝壳杉烯 -19- 酸 (15- 羰基甜菊醇) (I-1)

[0066] 0.50g 15- 羟基甜菊醇 (I-a), 0.80g PDC 溶于 2mL DMF。室温下过夜反应。反应体系加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。浓缩提取液后粗品柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 1 并加入体积为乙酸乙酯和石油醚总体积 0.3% 的醋酸)。得纯品白色固体 0.36g, 产率 : 71.5%。m. p. 236 ~ 238°C。

[0067] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  : 3511, 3457, 3419, 2997, 2946, 2865, 1692, 1648, 1459, 1396, 1338, 1242, 1189, 1156, 1095, 1046.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 11.99(s, 1H, -COOH), 5.82(s, 1H, 17-H), 5.35(s, 1H, 17-H), 2.32(d, 1H  $J$  = 12Hz, 14-H $\alpha$ ), 1.14(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.95(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS : 331  $[\text{M-H}]^-$ 。

[0068] 其中 PDC 按下列方法制备: 称取 100g 三氧化铬, 溶于 100ml 冰水中。在 30°C 下缓慢加入 80ml 吡啶, 滴加完后加入 400ml 丙酮。再将其放入冰箱中冷冻 3 小时, 可见圆底烧瓶内有桔红色晶体产生。减压抽滤, 用丙酮冲洗, 真空干燥。得 128g PDC, 产率为 68.0%。

## [0069] 具体实例 4

[0070] 对映 -13- 羟基 -15- 羰基贝壳杉烯 -19- 正丙酰胺 (I-2)

[0071] 将 0.500g 15- 羟基甜菊醇 (I-a) 溶于 10mL 无水 THF 和, 3mL 无水 DMF 的混合溶液, 加入 0.402g DCC, 0.298g, HoBt, 室温下搅拌 2h 后加入 0.432mL 正丙基胺。加热回流反应 8h。反应液静置放冷后过滤, 滤液中加入 50mL 水, 30mL 乙酸乙酯提取两次, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 得粗品对映 -13, 15- 二羟基贝壳杉烯 -19- 丙酰胺 0.510g。

[0072] 将上述粗品溶于 6mL DMF, 加入 PDC 0.78g, 室温下反应 12h, 反应液加入 30mL 水中, 20mL 乙酸乙酯提三次, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤蒸去溶剂, 得对映 -13- 羟基 -15- 羰基贝壳杉烯 -19- 正丙酰胺粗品 0.49g。粗品柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 1.2), 得纯品泡沫状固体 0.294g。总产率 51.9%。m. p. 158 ~ 160°C。

[0073]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 6.02(s, 1H, 17-H), 5.43(s, 1H, 17-H), 5.66(t, 3H,  $J$  = 6Hz, -NH) 3.17 ~ 3.21(m, 2H,  $\text{CONHCH}_2$ ), 2.55(d, 1H,  $J$  = 11Hz, 14-H $\alpha$ ), 0.94(t, 3H,  $J$  = 7.5Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ) 0.99(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS : 374  $[\text{M+H}]^+$ 。

## [0074] 具体实例 5

[0075] 对映 -13- 羟基 -15- 羰基贝壳杉烯 -19- 正丁酰胺 (I-3)

[0076] 将 0.50g 15- 羟基甜菊醇 (I-a) 溶于 10mL 无水 THF 和 3mL 无水 DMF 的混合溶液, 加入 0.40g DCC, 0.29g HoBt, 室温下搅拌 2h 后加入 0.449mL 正丁基胺, 操作按 I-4, 得粗品 0.49g。将上述粗品溶于 5mL DMF, 加入 PDC 0.63g, 操作同 I-4 (柱层析: 乙酸乙酯: 石油醚

(V/V) = 1 : 1.5), 得纯品泡沫状固体 0.31g。总产率 53.5%。m. p. 95 ~ 97°C。

[0077] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3416, 2941, 2864, 1721, 1635, 1523, 1458, 1383, 1332, 1247, 1183。  
 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 6.03(s, 1H, 17-H), 5.43(s, 1H, 17-H), 5.60(t, 1H, J = 5.0Hz-NH), 3.19 ~ 3.26(m, 2H,  $\text{CONHCH}_2$ ), 2.54(d, 1H, J = 10Hz, 14-H $\alpha$ ), 0.94(t, 3H, J = 7.5Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.99(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ), 1.18(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ )。ESI-MS: 388[M+H] $^+$ 。

[0078] 具体实例 6

[0079] 对映-13-羟基-15-羰基贝壳杉烯-19-异丙酰胺(I-4)

[0080] 将 0.60g 15-羟基甜菊醇(I-a)溶于 12mL 无水 THF 和 3.5mL 无水 DMF 的混合溶液, 加入 0.48g DCC, 0.36g HoBt, 室温下搅拌 2h 后加入 0.54mL 异丙基胺, 操作同 I-2, 得粗品对映-13, 15-二羟基贝壳杉烯-19-异丙酰胺 0.51g。

[0081] 将上述粗品溶于 7mL DMF, 加入 PDC 0.78g, 操作同 I-2, 得泡沫状固体 0.33g, 总产率 49.2%。m. p. 210 ~ 212°C。

[0082] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3418, 2958, 2867, 1718, 1633, 1517, 1454, 1395, 1333, 1251, 1110。

[0083]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 6.02(s, 1H, 17-H), 5.43(s, 1H, J = 4.5Hz, -NH), 5.38(s, 1H, 17-H), 3.99 ~ 4.10(m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.5(d, 2H, J = 11Hz, 14-H $\alpha$ ), 1.16(s, 3H 18- $\text{CH}_3$ ), 1.15(d, 3H, J = 1.5Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.14(d, 3H, J = 1.5Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.00(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ )。ESI-MS: 374[M+H] $^+$ 。

[0084] 具体实例 7

[0085] 对映-13-羟基-15-羰基贝壳杉烯-19-苄酰胺(I-5)

[0086] 将 0.40g 15-羟基甜菊醇(I-a)溶于 10mL 无水 THF 和 3.0mL 无水 DMF 的混合溶液, 加入 0.32g DCC, 0.24g HoBt, 室温下搅拌 2h 后加入 0.39mL 苄基胺, 操作同 I-2, 得粗品对映-13, 15-二羟基贝壳杉烯-19-苄酰胺 0.59g。将上述粗品溶于 6mL DMF, 加入 PDC 0.77g, 操作同 I-2, 得泡沫状固体 0.29g, 总产率: 57.5%。m. p. 218 ~ 220°C。

[0087] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3415, 2935, 2861, 1719, 1639, 1520, 1453, 1397, 1329, 1246, 1178, 1099, 1043。

[0088]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 7.26 ~ 7.35(m, 5H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.01(s, 1H, 17-H), 5.91(m, 1H, -NH), 5.43(s, 1H, 17-H), 4.36 ~ 4.46(m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.52(d, 1H, 14-H $\alpha$ ), 1.22(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.94(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ )。ESI-MS: 422[M+H] $^+$ 。

[0089] 具体实例 8

[0090] 对映-13-羟基-15-羰基贝壳杉烯-19-酸 2-(哌啶-1-基)乙酯(I-6)

[0091] 将 0.60g 15-羟基甜菊醇(I-a)溶于 15mL 无水 DMF, 加入 0.62mL 1, 2-二溴乙烷, 0.49g 碳酸钾, 室温下搅拌 4h。反应物加入 50mL 水中, 30mL 乙酸乙酯提取两次, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 得对映-13, 15-二羟基贝壳杉烯-19-酸-(2-溴)乙酯粗品 0.63g。

[0092] 将上述粗品溶于 12mL THF, 加入 0.54mL 哌啶, 0.52g 碳酸钾, 回流反应 10h。反应物加入 40mL 水中, 30mL 乙酸乙酯提取两次, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 得对映-13, 15-二羟基贝壳杉烯-19-酸 2-(1-哌啶基)乙酯粗品 0.67g。

[0093] 将上述粗品 0.37g 溶于 5mL DMF, 加入 PDC 0.49g, 室温下过夜反应。反应物加入 20mL 水中, 20mL 乙酸乙酯提取两次, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去

溶剂,得对映-13-羟基-15-羧基贝壳杉烯-19-酸 2-(哌啶-1-基)乙酯粗品。粗品柱层析(二氯甲烷:甲醇(V/V) = 30 : 1),得纯品油状物 0.18g。总产率 41.0%。

[0094] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3544, 3469, 3414, 3238, 2948, 2866, 1721, 1633, 1523, 1457, 1396, 1332, 1249, 1186, 1150, 1102, 1043.  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 6.02(s, 1H, 17-H), 5.43(s, 1H, 17-H), 4.12 ~ 4.22(m, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ), 2.60(t, 2H,  $J = 5.0\text{Hz}$ ,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.53(d, 1H,  $J = 10\text{Hz}$ , 14-H $\alpha$ ), 2.44(brs., 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ), 0.93(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ), 1.20(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 444[M+H] $^+$

[0095] 具体实例 9

[0096] 对映-13-羟基-15-羧基贝壳杉烯-19-酸 3-(哌啶-1-基)正丙酯(I-7)

[0097] 将 0.60g 15-羟基甜菊醇(I-a)溶于 15mL DMF,加入 0.55mL 1,3-二溴丙烷, 0.49g 碳酸钾,反应操作同 I-6,得对映-13,15-二羟基贝壳杉烯-19-酸-(3-溴)正丙酯粗品 0.80g。将上述粗品溶于 10mL 无水 THF,加入 0.52mL 哌啶,0.61g 碳酸钾。反应操作同 I-6。得对映-13-羟基-15-羧基贝壳杉烯-19-酸 3-(哌啶-1-基)丙酯粗品 0.77g。

[0098] 将 0.38g 上述粗品溶于 5mL 无水 DMF,加入 PDC 0.51g,反应操作同 I-6,粗品柱层析(二氯甲烷:甲醇(V/V) = 35 : 1),得纯品油状物 0.18g,总产率 45.6%。

[0099] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 2938, 2862, 2807, 2771, 1719, 1649, 1604, 1458, 1378, 1333, 1237, 1155, 1098, 1042.

[0100]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.03(s, 1H, 17-H), 5.43(s, 1H, 17-H), 4.00 ~ 4.10(m, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ), 1.20(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.91(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 458[M+H] $^+$

[0101] 具体实例 10

[0102] 对映-13-羟基-15-羧基贝壳杉烯-19-酸 4-(哌啶-1-基)正丁酯(I-8)

[0103] 将 0.50g 15-羟基甜菊醇(I-a)溶于 15mL DMF,加 0.71mL 1,4-二溴丁烷,0.43g 碳酸钾,反应操作同 I-6,得对映-13,15-二羟基贝壳杉烯-19-酸-(4-溴)正丁酯粗品 0.45g。将上述粗品溶于 10mL 无水 THF,加入 0.23mL 哌啶,0.33g 碳酸钾。反应操作同 I-6。得粗品对映-13,15-二羟基贝壳杉烯-19-酸 4-(1-哌啶基)丁酯 0.41g。

[0104] 将上述粗品溶于 8mL DMF,加入 PDC 0.53g。反应操作同 I-6。粗品柱层析(二氯甲烷:甲醇(V/V) = 40 : 1),得纯品油状物 0.21g,总产率:30.6%。

[0105] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 2938, 2862, 2807, 2771, 1719, 1649, 1604, 1458, 1378, 1333, 1237, 1155, 1098, 1042.

[0106]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.03(s, 1H, 17-H), 5.43(s, 1H, 17-H), 4.00 ~ 4.10(m, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ), 1.20(s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 0.91(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 472[M+H] $^+$

[0107] 具体实例 11

[0108] 对映-13-羟基-15-羧基贝壳杉烯-19-酸乙酯(I-9)

[0109] 将 0.25g 粗品 15-羧基甜菊醇(I-1)溶于 10mL DMF,加入 0.43g 碳酸钾,0.11mL 溴乙烷,催化量碘化钾,在室温下反应 8 小时。反应完全后反应液加入 30mL 水,用 25mL 乙酸乙酯提两次,合并提取液,饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥,柱层析(乙酸乙酯:石油醚(V/V) = 1 : 2.5)。得纯品白色固体 0.22g,产率:81.1%。m.p. 147 ~ 149 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0110]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.05(s, 1H, 17-H), 5.43(s, 1H, 17-H), 4.08 ~ 4.14(m, 2H,  $\text{COOCH}_2$ ), 2.52(d, 1H,  $J = 11\text{Hz}$ , 14-H $\alpha$ ), 1.28(t, 3H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),

1. 95 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.92 (3H, 20-CH<sub>3</sub>). ESI-MS :361 [M+H]<sup>+</sup>.

[0111] 具体实例 12

[0112] 对映 -13- 羟基 -15- 羰基贝壳杉烯 -19- 酸丙酯 (I-10)

[0113] 0.15g 粗品 15- 羰基甜菊醇 (I-1) 用 5mL DMF 溶解, 加入 0.17g 碳酸钾, 0.07mL 1- 溴代正丙烷, 碘化钾少量。操作同 I-9。柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 2.6)。得纯品白色固体 0.12g, 产率 : 71.0%。m. p. 139 ~ 141°C。

[0114] IR (KBr) v cm<sup>-1</sup> : 2478, 3420, 2955, 2926, 2882, 1724, 1694, 1646, 1457, 1380, 1324, 1242, 1166, 1098, 1048.

[0115] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 6.03 (s, 1H, 17-H), 5.44 (s, 1H, 17-H), 3.97 ~ 4.16 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 2.52 (d, 1H, 14-Hα), 1.21 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.99 (t, 3H, J = 6.0Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>). ESI-MS : 375 [M+H]<sup>+</sup>.

[0116] 具体实例 13

[0117] 对映 -13- 羟基 -15- 羰基贝壳杉烯 -19- 酸丁酯 (I-11)

[0118] 0.18g 粗品 15- 酮基甜菊醇 (I-1) 溶于 6mL DMF, 加入 0.19g 碳酸钾, 0.087mL 1- 溴代正丁烷, 碘化钾少量。操作同 I-9。柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 2.8)。得纯品白色固体 0.16g, 产率 : 76.1%。m. p. 100 ~ 101°C。

[0119] IR (KBr) v cm<sup>-1</sup> : 3478, 3420, 2953, 2926, 2868, 1725, 1694, 1644, 1458, 1382, 1325, 1241, 1164, 1099.

[0120] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 6.05 (s, 1H, 17-H), 5.44 (s, 1H, 17-H), 4.00 ~ 4.12 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>), 2.53 (d, 1H, J = 12Hz, 14-Hα), 1.21 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.97 (t, 3H, J = 6.0Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>). ESI-MS : 389 [M+H]<sup>+</sup>.

[0121] 具体实例 14

[0122] 对映 -13- 羟基 -15- 羰基贝壳杉烯 -19- 酸苄酯 (I-12)

[0123] 0.12g 粗品 15- 羰基甜菊醇 (I-1) 溶于 5mL DMF, 加入 0.25g 碳酸钾, 0.077mL 溴化苄, 碘化钾少量。操作同 I-9。柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 2.8)。得纯品白色固体 0.12g, 产率 : 78.7%。m. p. 186 ~ 189°C。

[0124] IR (KBr) v cm<sup>-1</sup> : 3471, 2954, 2920, 2861, 1726, 1695, 1645, 1455, 1380, 1324, 1240, 1161, 1097. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 7.28 ~ 7.39 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.04 (s, 1H, 17-H), 5.44 (s, 1H, 17-H), 5.17, 5.07 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 40Hz, J<sub>2</sub> = 12Hz CH<sub>2</sub>Ph), 2.45 (d, 1H, J = 12Hz, 14-Hα), 0.83 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>). ESI-MS : 423 [M+H]<sup>+</sup>.

[0125] 具体实例 15

[0126] 对映 -13- 乙酰氧基 -15- 羰基贝壳杉烯 -19- 酸 (I-13)

[0127] 将 0.12g 粗品 15- 羰基甜菊醇 (I-1) 溶于 4mL 无水 THF, 依次加入 0.55mL 三乙胺, 0.25mL 乙酸酐, 0.022g DMAP。室温下反应 36h。反应完全后反应液加入 20mL 水, 再用约 20mL 乙酸乙酯提取。提取液依次用稀盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂后得粗品 0.10g。粗品用制备薄层层析 (二氯甲烷 : 甲醇 (V/V) = 20 : 1)。得纯品白色固体 0.080g。产率 : 59.2%。

[0128] IR (KBr) v cm<sup>-1</sup> : 3471, 2954, 2920, 2861, 1726, 1695, 1645, 1455, 1380, 1324, 1240, 1161, 1097.

[0129]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 10.25 ~ 12.51 (brs., 1H, COOH), 6.08 (s, 1H, 17-H), 5.42 (s, 1H, 17-H), 3.19 (d, 1H,  $J = 12\text{Hz}$ , 14-H $\alpha$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.29 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 1.08 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ) ESI-MS : 373  $[\text{M-H}]^-$ .

[0130] 具体实例 16

[0131] 对映 -13- 羟基贝壳杉烯 -19- 酸乙酯 (甜菊醇乙酯) (I-e)

[0132] 将 2.90g 甜菊醇溶于 15mL DMF, 加入 0.44mL 溴乙烷, 1.50g 碳酸钾, 少量碘化钾、四丁基溴化铵。常温下搅拌过夜。反应结束后, 加入 50mL 饱和食盐水, 乙酸乙酯提取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂得粗品 2.80g, 粗产品不经纯化可直接进行下步反应。粗产率 88.7%。ESI-MS : 751  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

[0133] 具体实例 17

[0134] 对映 -13- 羟基贝壳杉烯 -19- 醇 (I-f)

[0135] 将 1.54g LAH 加入 80mL 绝对无水 THF。将 2.8g 甜菊醇乙酯 (I-1) 溶于 25mL 绝对无水 THF, 冰水浴下滴加。滴加完毕后在氮气保护下回流反应 150min, 停止加热后搅拌过夜。在反应液中加入少量 NaOH 水溶液, 抽滤, 母液旋干后得粗品 2.15g。粗产率 : 87.4%。

[0136] ESI-MS : 631  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

[0137] 具体实例 18

[0138] 对映 -13- 羟基 -19- 乙酰氧基贝壳杉烯 (I-g)

[0139] 将 2.10g 对映 -13- 羟基贝壳杉烯 -19- 醇 (I-f) 溶于 100mL 无水 THF, 依次加入 6.40mL 三乙胺, 3.12mL 乙酸酐, 0.41g DMAP。室温下反应 8h。反应完全后将 THF 浓缩至 20mL 左右, 加入 80mL 水, 再用约 50mL 乙酸乙酯提两次。合并提取液, 依次用稀盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂后得粗品 1.91g。粗品柱层析除去双乙酰化产物 (梯度洗脱, 分别用乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 10 和乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 5 洗脱), 得纯品 1.31g, 产率 : 54.8%。ESI-MS : 715  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

[0140] 具体实例 19

[0141] 对映 -13, 15- 二羟基 -19- 乙酰氧基贝壳杉烯 (I-h)

[0142] 将 0.22g  $\text{SeO}_2$ , 0.96mL  $t\text{-BuOOH}$  溶于 30mL THF。将 1.12g 对映 -13- 羟基 -19- 乙酰氧基贝壳杉烯 (I-g) 溶于 20mL THF 后加入其中。室温下搅拌 18h。反应完全后反应液浓缩至余 15mL 后加入 30mL 水, 再加入 50mL 乙酸乙酯提取。提取液用含少量亚硫酸氢钠的饱和食盐水洗涤, 再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 得粗品 1.30g。粗品柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 1.5), 得纯品 0.84g。产率 71.4%。

[0143]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 5.30 (dd, 2H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.23, 3.90 (d, 1H, d, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.82 (s, 1H, 15-H), 2.03 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.05 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.98 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS : 380  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

[0144] 具体实例 20

[0145] 对映 -13- 羟基 -15- 羰基 -19- 乙酰氧基贝壳杉烯 (I-14)

[0146] 将 0.82g 对映 -13, 15- 二羟基 -19- 乙酰氧基贝壳杉烯 (I-h) 溶于 15mL DMF, 加入 PDC 1.33g。室温下搅拌过夜后加入 50mL 水, 30mL 乙酸乙酯提取两次, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 得粗品 0.73g。粗品柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 2.8), 得纯品白色固体 0.57g。产率 69.1%。m. p. 169 ~ 170°C。

[0147] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3466, 3419, 2938, 2863, 1716, 1644, 1450, 1386, 1304, 1250, 1153, 1102, 1038.

[0148]  $^1\text{H}$ -NMR (400MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm): 6.05 (s, 1H, 17-H), 5.45 (s, 1H, 17-H), 4.21, 3.98 (d, 1H d, 1H 19-2H), 2.53 (d, 1H, 14-H $\alpha$ ), 2.04 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.11 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 3H 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 383  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

[0149] 具体实例 21

[0150] 对映-13-羟基-15-羰基贝壳杉烯-19-醇 (I-15)

[0151] 将 0.45g 对映-13-羟基-15-羰基-19-乙酰氧基贝壳杉烯 (I-14) 溶于由 15mL THF 和 7.5mL 甲醇组成的混合溶剂中, 向其中滴加 4.5mL 30% 氢氧化钾水溶液。室温下过夜反应。反应体系加入 50mL 水, 稀盐酸酸化, 用 30mL 乙酸乙酯提取两次, 合并提取液, 分别用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 得粗品 0.39g。粗品柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (V/V) = 25 : 1), 得纯品白色固体 0.030g。产率 7.5%。

[0152]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$ , ppm): 5.81 (s, 1H, 17-H), 5.35 (s, 1H, 17-H), 5.34 (s, 1H, 13-OH), 4.15 (t, 1H,  $J = 3.0\text{Hz}$  18-OH), 3.47 (m, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.15 (m, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.33 (d, 1H,  $J = 12\text{Hz}$ , 14-H $\alpha$ ), 1.02 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.92 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 319  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0153] 具体实例 22

[0154] 对映-13-乙酰氧基贝壳杉烯-19-酸 (II-a)

[0155] 将 6.5g 未经纯化的甜菊醇 (I) 粗品溶于 100mL 无水 THF, 依次加入 23.8mL 无水三乙胺, 13.8mL 乙酸酐, 再加入 DMAP 1.0g。室温下反应 36h。反应完全后反应液浓缩至约 25mL, 加入 100mL 水, 再用约 50mL 乙酸乙酯提取两次。合并提取液, 依次用稀盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 活性炭脱色, 蒸去溶剂后得粗品 6.3g。粗产率: 85.6%。ESI-MS: 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0156] 具体实例 23

[0157] 对映-13-乙酰氧基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸 (II-b)

[0158] 将 6.30g 对映-13-乙酰氧基贝壳杉烯-19-酸 (II-a) 溶于 220mL THF。慢慢加入溶有 19.60g 高碘酸钠的高碘酸钠水溶液 140mL。反应液中再加入 7.14g 碳酸氢钠和 4.35g 高锰酸钾, 另有 0.90g 高锰酸钾在随后的 36 小时内分 3 次加入, 常温下搅拌 36 小时。待反应液紫色消失后减压抽滤除去  $\text{MnO}_2$ , 滤液浓缩至 60mL 左右, 加入 180mL 水, 稀盐酸酸化, 再用 60mL 乙酸乙酯提三次, 合并提取液, 依次用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂得粗品。粗品柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 2.5, 加入总体积 0.3% 的冰醋酸), 得纯品 3.00g。产率: 48.7%。

[0159]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$ , ppm): 12.03 (s, 1H,  $-\text{COOH}$ ), 2.14 (d, 2H,  $J = 18\text{Hz}$ , 14-H $\alpha$ ), 1.98 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.12 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.930 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 363  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0160] 具体实例 24

[0161] 对映-13, 16-二羟基-15-羟甲基-17-去甲贝壳杉烷-19-酸 (II-c)

[0162] 将 1.8g 对映-13-乙酰氧基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸 (II-b) 溶于 7mL 乙醇, 搅拌下向其中滴加含 1.0g 氢氧化钠的 6.5mL 氢氧化钠水溶液。加入 1.3mL 甲醛水溶



液,升温至75℃反应3.5小时,再升温至80℃反应30min。冷却后将反应液倾入水中,稀盐酸酸化后析出大量沉淀,过滤,沉淀用大量水洗涤,干燥后得粗品对映-13,16-二羟基-15-羟亚甲基-17-去甲贝壳杉烷-19-酸1.38g,粗品可直接投下步反应,粗产率78.8%。若需纯化,则可柱层析(二氯甲烷:甲醇(V/V)=15:1)。

[0163]  $^1\text{H}$  NMR(300Hz DMSO- $d_6$   $\delta$ , ppm): 11.89(s, 1H, COOH), 4.39(d, 1H,  $J = 3.9\text{Hz}$ , 17-OH), 4.26(t, 1H,  $J = 4.2\text{Hz}$ , 15-CH<sub>2</sub>OH), 4.17(s, 1H, C-13-OH), 3.35 ~ 3.58(m, 3H, 16-H, 15-CH<sub>2</sub>OH), 1.10(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.82(s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>)。ESI-MS: 370[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[0164] 具体实例 25

[0165] 对映-13,16-二羟基-15-羟甲基-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯(II-d)

[0166] 将1.28g对映-13,16-二羟基-15-羟甲基-17-去甲贝壳杉烷-19-酸(II-c)溶于22mL DMF,加入1.26g碳酸钾,0.70mL溴化苄,碘化钾少量,在室温下反应5小时。反应完全后反应液加入70mL水中,用40mL乙酸乙酯提两次,提取液用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂,得粗品对映-13,16-二羟基-15-羟甲基-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯1.59g。粗产率98.7%。

[0167] 具体实例 26

[0168] 对映-13,16-二羟基-15-对甲苯磺酰氧甲基-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯(II-e)

[0169] 将1.58g对映-13,16-二羟基-15-羟甲基-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯(II-d)溶于17mL无水吡啶,加入1.22g对甲苯磺酰氯,0.26g DMAP,30℃下搅拌过夜。反应液投入60mL水中,30mL乙酸乙酯提两次,合并提取液,用稀盐酸洗至酸性,再用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,柱层析(乙酸乙酯:石油醚(V/V)=2:1)。得纯品1.22g,产率:53.7%。

[0170]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ , ppm): 7.78, 7.46(d, 2H,  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 7.36(m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.08, 5.01(dd, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.77(d, 1H,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 17-OH), 4.26(s, 1H, 13-C-OH), 4.05 ~ 4.09, 3.93 ~ 3.96(m, 1H, m, 1H, 15-CH<sub>2</sub>OTs), 3.46(dd, 1H,  $J^1 = 4.5\text{Hz}$ , 16-CH), 2.41(s, 3H,  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 1.09(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.47(s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>)。ESI-MS: 614[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[0171] 具体实例 27

[0172] 对映-13-羟基-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯(II-f)

[0173] 将1.12g对映-13,16-二羟基-15-对甲苯磺酰氧甲基-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯(II-5)溶于12mL无水DMF,加入PDC 1.02g。反应液室温下搅拌一夜,加入50mL水,再用30mL乙酸乙酯提取两次,合并提取液,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,得粗品。粗品柱层析(乙酸乙酯:石油醚(V/V)=1:2,得纯品0.71g。产率:63.6%。

[0174]  $^1\text{H}$  NMR(500MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ , ppm): 7.74, 7.47(d, 2H,  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 7.37(m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.20(s, 1H, 13-C-OH), 5.09(m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.21, 3.94(m, 1H, m, 1H, 15-CH<sub>2</sub>OTs), 2.42(s, 3H,  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 1.15(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.50(s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>)。ESI-MS: 612[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[0175] 具体实例 28

[0176] 对映-13-羟基-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸

(II-g)

[0177] 将 0.22g 对映-13-羟基-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯 (II-f) 溶于 5mL 无水乙醇, 加入 10% Pd-C25mg, 催化氢化反应 24 小时, 反应液过滤, 旋干, 得粗品 0.16g。产率: 85.7%。

[0178] 具体实例 29

[0179] 对映-13-羟基-15-亚甲基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯 (II-1)

[0180] 将 0.45g 对映-13-羟基-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸苄酯 (II-f) 溶于 4.5mL 无水吡啶, 加入 0.09g DMAP, 回流反应 6 小时。反应液放冷后倾入 20mL 水中, 10mL 乙酸乙酯提两次, 合并提取液, 用稀盐酸、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 3.2)。得纯品油状物 0.18g, 产率: 56.3%。

[0181]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm): 7.34 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.07 (d, 1H, 17-H), 5.30 (d, 1H, 17-H), 5.18, 4.98 (dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.22 (d, 2H, 14-H $\alpha$ ), 1.26 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.50 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 450  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

[0182] 具体实例 30

[0183] 对映-13-羟基-15-亚甲基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸 (II-2)

[0184] 将 0.16g 对映-13-羟基-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-氧代-17-去甲贝壳杉烷-19-酸 (II-g) 溶于 3mL 无水吡啶, 加入 0.04g DMAP, 回流反应 6 小时。反应液放冷后倾入 20mL 水中, 15mL 乙酸乙酯提两次, 合并提取液, 用稀盐酸洗至酸性, 再用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (V/V) = 30 : 1)。得纯品白色固体 0.05g。产率: 47.4%。m. p. 208 ~ 210°C。

[0185]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm): 6.22 (d, 1H, 17-H), 5.64 (d, 1H, 17-H), 1.28 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.70 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 350  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

[0186] 具体实例 31

[0187] 对映-15-羧基贝叶烷-19-酸 (异甜菊醇 isosteviol)

[0188] 在 500mL 三颈瓶中加入 40.0g 甜菊苷, 300mL 10% 硫酸, 95°C 下反应 5h。反应液中产生大量沉淀, 放冷后减压过滤, 大量水洗涤, 得粗品 15.1g, 乙醇重结晶, 得纯品 10.9g。产率 68.9%。

[0189] 具体实例 32

[0190] 对映-15-羟甲基-16-羟基贝叶烷-19-酸 (III-a)

[0191] 在 100mL 三颈瓶中加入 7.0g 异甜菊醇, 加入 15.4mL 乙醇溶解。搅拌下向其中滴加含 2.5g 氢氧化钠的 15.4mL 氢氧化钠水溶液。再加入 5.78mL 甲醛水溶液, 升温至 75°C 反应 3.5 小时。冷却后将反应液倾入水中, 稀盐酸酸化后析出大量沉淀, 过滤, 沉淀用大量水洗涤, 干燥后得粗品 6.3g, 粗品用乙醇重结晶, 得纯品 4.1g, 产率 56.1%。

[0192]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$ , ppm): 11.85 (s, 1H, COOH), 4.28 ~ 4.31 (16-OH, 15- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.37 ~ 3.57 (m, 2H, 15- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.31 (m, 1H, 16-H), 2.49 (d, 1H, 14-H $\alpha$ ), 1.09 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.807 (s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 0.769 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 723  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

[0193] 具体实例 33

[0194] 对映-15-羟甲基-16-羟基贝叶烷-19-酸苄酯 (III-b)

[0195] 将 1.80g 对映-15-羟甲基-16-羟基贝叶烷-19-酸溶于 25mLDMF, 加入 1.87g 碳酸钾, 1.03mL 溴化苄碘化钾少量, 操作同 II-4, 柱层析 (乙酸乙: 石油醚 (V/V) = 2.5 : 1), 得纯品 1.68g。产率: 70.4%。

[0196] ESI-MS : 458 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[0197] 具体实例 34

[0198] 对映-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-羟基贝叶烷-19-酸苄酯 (III-c)

[0199] 将 0.42g 15-羟亚甲基-16-羟基贝叶烷-19-酸苄酯 (III-b) 溶于 5mL 无水吡啶, 加入 0.36g 对甲苯磺酰氯, 0.12gDMAP, 操作同 II-e。柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 4)。得纯品 0.39g。产率: 68.8%。

[0200] <sup>1</sup>H NMR (500MHz CDCl<sub>3</sub> δ, ppm) : 7.635 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.82, 7.32 (d, d, 2H, 2H, SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OTs) 3.97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OTs) 3.44 (m, 1H, 16-H), 2.35 (s, 3H, SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.15 (d, 1H, 14-H α), 1.17 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 3H, 13-CH<sub>3</sub>), 0.60 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>)。ESI-MS : 612 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[0201] 具体实例 35

[0202] 对映-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-羰基贝叶烷-19-酸苄酯 (III-d)

[0203] 将 1.37g 对映-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-羟基贝叶烷-19-酸苄酯 (III-4) 溶于 13mL 无水 DMF, 加入 1.31gPDC。操作同 II-f。粗品柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 7), 得纯品 1.01g。产率 74.0%。

[0204] ESI-MS : 610 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[0205] 具体实例 36

[0206] 对映-15-亚甲基-16-羰基贝叶烷-19-酸苄酯 (III-e)

[0207] 将 0.62g 对映-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-羰基贝叶烷-19-酸苄酯 (III-d) 溶于 4mL 无水吡啶, 加入 0.13gDMAP。反应操作同 II-1, 柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 12)。得纯品油状物 0.37g。产率: 84.1%。

[0208] IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup> : 2941, 2853, 1723, 1630, 1455, 1382, 1327, 1240, 1227, 1147, 1102, 1033. <sup>1</sup>H NMR (500MHzCDCl<sub>3</sub> δ, ppm) : 7.33 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.95 (s, 1H, 17-H), 5.17 (s, 1H, 17-H), 5.17, 4.98 (d, 1H, d, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.21 (d, 1H, 14-H α), 1.24 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 3H, 13-CH<sub>3</sub>), 0.51 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>)。ESI-MS : 421 [M+H]<sup>+</sup>。

[0209] 具体实例 37

[0210] 对映-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-羰基贝叶烷-19-酸 (III-f)

[0211] 将 0.41g 对映-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-羰基贝叶烷-19-酸 (III-e) 溶于 11mL 无水乙醇, 加入 10% Pd-C40mg, 催化氢化反应 48 小时, 反应液过滤, 旋干, 得粗品对映-15-对甲苯磺酰氧甲基异甜菊醇 0.31g, 产率 89.2%。

[0212] ESI-MS : 501 [M-H]<sup>-</sup>。

[0213] 具体实例 38

[0214] 对映-15-亚甲基-16-羰基贝叶烷-19-酸 (III-2)

[0215] 将 0.31g 对映-15-对甲苯磺酰氧甲基-16-羰基贝叶烷-19-酸 (III-f) 溶于 4mL 无水吡啶, 加入 0.075gDMAP, 操作同 II-1, 柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 (V/V) = 35 : 1)。得纯品白色固体 0.15g。产率: 73.6%。m. p. 190 ~ 192°C。

[0216] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3465, 3421, 2951, 2858, 1724, 1690, 1632, 1455, 1394, 1330, 1258, 1175.  $^1\text{H}$  NMR(500MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm): 8.7 ~ 12.6 (brs., 1H, COOH), 6.10 (s, 1H, 17-H), 5.52 (s, 1H, 17-H), 2.20 (d, 1H, 14-H $\alpha$ ), 1.31 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.05 (s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 0.72 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 329  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0217] 具体实例 39

[0218] 对映 -16- 羧基贝叶烷 -19- 酸丙酯 (IV-a)

[0219] 将 5.54g 异甜菊醇 (isosteviol) 溶于 45mL DMF, 加 2.70mL 1- 溴代正丙烷, 12.00g 碳酸钾, 再加入少量 KI, 室温下反应 20h。将反应液加入 200mL 冰水中, 有大量沉淀析出, 抽滤。60°C 下干燥 24h 以上。粗品乙醇重结晶, 得纯品 3.82g。产率 58.0%。

[0220] 具体实例 40

[0221] 对映 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸丙酯 (IV-b)

[0222] 在三颈瓶中加 30mL 绝对无水 THF, 加入 5.25g 甲基三苯基碘化磷, 三颈瓶的一个瓶口用橡胶塞塞好。冰水浴下在氮气保护下用注射器缓缓注入 8.30mL 正丁基锂, 常温下搅拌 3h 后滴加入溶于 15mL 绝对无 THF 中的彻底干燥的 3.60g 对映 -16- 羧基贝叶烷 -19- 酸丙酯 (IV-a), 氮气保护下回流 24h 以上。反应液放冷后先加入几滴乙醇, 然后倾入 100mL 水中, 用 60mL 乙酸乙酯提取两次, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂。粗品柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 60)。洗脱液可再用活性炭脱色, 得油状物纯品 (含有少量色素) 2.92g。产率 81.6%。

[0223]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm): 4.71 (s, 1H, 17-H), 4.61 (s, 1H, 17-H), 3.95 ~ 4.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.19 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.00 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ) 0.77 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ )。

[0224] 甲基三苯基碘化磷的制备: 将 5.5g 三苯基磷溶于绝对无水乙醚中 (约 10mL), 加入 4.2g 预先冷却的碘甲烷。塞紧瓶塞静置两天。加入绝对无水乙醚真空抽滤, 绝对无水乙醚洗涤, 真空干燥, 得微黄色固体 7.7g。产率 91.2%。

[0225] 具体实例 41

[0226] 对映 -15- 羟基 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸丙酯 (IV-c)

[0227] 将 0.265g  $\text{SeO}_2$ , 1.76mL  $t\text{-BuOOH}$  加入 19mL 二氯甲烷, 搅拌一会儿后加入溶于 13mL 二氯甲烷中的 1.4g 对映 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸丙酯 (IV-b)。室温下反应 20 小时。

[0228] 将反应溶剂减压蒸去部分 (不可蒸干), 加入溶有少量亚硫酸氢钠的饱和食盐水, 用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和食盐水洗涤。浓缩提取液后得粗品, 柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 12 : 1), 得纯品 1.05g。产率: 71.8%。

[0229]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm): 5.36 (s, 1H, 17-H), 5.07 (s, 1H, 17-H), 4.60 (d, 1H, 15-H), 4.06 ~ 4.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.26 (d, 2H,  $J = 13\text{Hz}$ , 14-H $\alpha$ ), 1.36 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.22 (s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 1.13 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS: 392  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

[0230] 具体实例 42

[0231] 对映 -15- 羧基 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸丙酯 (IV-1)

[0232] 将 0.56g 对映 -15- 羟基 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸丙酯溶于 7mL DMF, 加入 PDC 0.86g。室温下过夜反应。反应体系加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯提取, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤。提取液浓缩, 粗品柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 (V/V) = 1 : 24)。得纯品油

状物 0.43g, 产率 :77.2%。

[0233] IR(KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  :3374, 2933, 2860, 2617, 2444, 2398, 2298, 2166, 1720, 1655, 1597, 1456, 1380, 1251, 1149, 1105, 1039.  $^1\text{H}$  NMR(300MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm) :5.90(s, 1H, 17-H), 5.00(s, 1H, 17-H), 3.95 ~ 4.03(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.18(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.13(s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 1.02(t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.63(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ). ESI-MS :390[M+ $\text{NH}_4$ ] $^+$ .

[0234] 具体实例 43

[0235] 对映 -16- 羧基贝叶烷 -19- 酸苄酯 (IV-d)

[0236] 将 3.18g 异甜菊醇 (isosteviol) 溶于 30mL DMF, 加 1.20mL 溴化苄, 14.50g 碳酸钾, 再加入少量 KI, 室温下反应 20h。将反应液加入 150mL 冰水中, 有大量沉淀析出, 抽滤。60°C 下干燥 24h 以上。粗品乙醇重结晶, 得纯品白色固体 3.43g。产率 84.1%。熔点 :99 ~ 100°C。  $^1\text{H}$  NMR(300MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm) :7.33(m, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.10(dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.24(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.06(s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 0.63(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ )。ESI-MS :426[M+ $\text{NH}_4$ ] $^+$

[0237] 具体实例 44

[0238] 对映 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸苄酯 (IV-e)

[0239] 在三颈瓶中加 30mL 绝对无水 THF, 加入 5.25g 甲基三苯基碘化磷, 三颈瓶的一个瓶口用橡胶塞塞好。冰水浴下在氮气保护下用注射器缓缓注入 6.4mL 正丁基锂, 常温下搅拌 3h 后滴加入溶于 15mL 绝对无 THF 中的彻底干燥的 4.08g 对映 -16- 羧基贝叶烷 -19- 酸苄酯 (IV-a), 氮气保护下回流 36h 以上。反应液放冷后先加入几滴乙醇, 然后倾入 100mL 水中, 用 60mL 乙酸乙酯提取两次, 合并提取液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂。粗品柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 60)。洗脱液可再用活性炭脱色, 得油状物纯品 (含有少量色素) 3.57g。产率 88.0%。

[0240]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm) :7.30(m, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.10(dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.68(s, 1H, 17-H), 4.58(s, 1H, 17-H), 1.19(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.01(s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 0.68(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ )。ESI-MS :485[M+Br] $^-$

[0241] 甲基三苯基碘化磷的制备 :将 5.5g 三苯基磷溶于绝对无水乙醚中 (约 10mL), 加入 4.2g 预先冷却的碘甲烷。塞紧瓶塞静置两天。加入绝对无水乙醚真空抽滤, 绝对无水乙醚洗涤, 真空干燥, 得微黄色固体 7.7g。产率 91.2%。

[0242] 具体实例 45

[0243] 对映 -15- 羟基 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸苄酯 (IV-f)

[0244] 将 0.610g  $\text{SeO}_2$ , 2.50mL  $t\text{-BuOOH}$  加入 30mL THF, 搅拌一会儿后加入溶于 10mL THF 中的 3.551g 对映 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸苄酯 (IV-b)。室温下反应 20 小时。将反应溶剂减压蒸去部分 (不可蒸干), 加入溶有少量亚硫酸氢钠的饱和食盐水, 用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和食盐水洗涤。浓缩提取液后得粗品, 柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 12), 得纯品 3.172g。产率 :85.94%。

[0245]  $^1\text{H}$  NMR(300MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ , ppm) :7.32(m, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.16(dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.01(s, 1H, 17-H), 4.89(s, 1H, 17-H), 4.37(d, 1H, 15-H), 1.20(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.06(s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ), 0.69(s, 3H, 20- $\text{CH}_3$ )。ESI-MS :440[M+ $\text{NH}_4$ ] $^+$ .

[0246] 具体实例 46

[0247] 对映 -15- 羧基 -16, 17- 去氢贝叶烷 -19- 酸苄酯 (IV-g)

[0248] 将 0.33mL 草酰氯溶于约 10mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 液氮降温至 -78℃, 搅拌 5min, 滴液漏斗加入 0.49mLDMSO/7mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 搅拌约 20min, 保持温度不得超过 -75℃。加入 1.219g 对映 -15- 羟基 -16,17- 去氢贝叶烷 -19- 酸苄酯 (IV-c) 反应 2h, 反应完毕后, 滴加 2.10mLTEA 搅拌 10min, 升至室温, 加入 50mL 水催灭, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取, 提取液用饱和食盐水洗涤。浓缩提取液后得粗品, 柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 30), 得纯品白色固体 0.880g。产率 : 72.21%。熔点 : 106 ~ 108。

[0249] <sup>1</sup>H NMR (300MHz CDCl<sub>3</sub> δ, ppm) : 7.36 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.02 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.92 (s, 1H, 17-H), 5.18 (s, 1H, 17-H), 1.20 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3H, 13-CH<sub>3</sub>), 0.63 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>). ESI-MS : 438 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

[0250] 具体实例 47

[0251] 对映 -15- 羧基 -16,17- 去氢贝叶烷 -19- 酸 (IV-2)

[0252] 将催化量的 5% Pd-C 加入到 18% HCOOH 的 MeOH 中, 将加入 100mg 对映 -15- 羧基 -16,17- 去氢贝叶烷 -19- 酸苄酯 (IV-1), 室温反应 20h, 过滤, 浓缩得粗品, 柱层析 (乙酸乙酯 : 石油醚 (V/V) = 1 : 5)。得纯品 45mg。产率 : 57.3%。<sup>1</sup>H NMR (300MHz CDCl<sub>3</sub> δ, ppm) : 5.95 (s, 1H, 17-H), 5.10 (s, 1H, 17-H), 1.21 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 3H, 13-CH<sub>3</sub>), 0.64 (s, 3H, 20-CH<sub>3</sub>). ESI-MS : 348 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。