

· 基础研究 ·

玫瑰红景天活性成分络塞维的合成研究

钟婷, 胡亚丹, 苏进, 杨淑珍, 何贝桥, 张园园*

北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

[摘要] 目的: 建立一种玫瑰红景天活性成分络塞维的合成方法, 并进行工艺优化。方法: 以肉桂醇为原料, 与2, 3, 4, 6-四-*O*-乙酰基- α -D-吡喃溴代葡萄糖进行糖苷化反应, 脱保护得肉桂醇基- β -D-吡喃葡萄糖苷, 并通过保护与脱保护策略将其改造成糖受体, 与2, 3, 4-三-*O*-乙酰基- β -L-溴代阿拉伯糖进行合成, 最后脱保护得络塞维。结果: 通过该方法合成了二糖苷类化合物络塞维, 其结构经核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)和核磁共振碳谱($^{13}\text{C-NMR}$)表征。结论: 合成方法反应条件温和、操作简单、成本低, 获得的产物和关键中间体可用于相关化合物的深入研究。

[关键词] 玫瑰红景天; 络塞维; 三苯基氯甲烷; 合成

[中图分类号] R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)05-0781-06

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200530002

Synthesis Research of Active Constituent Rosavin from *Rhodiola rosea*

ZHONG Ting, HU Ya-dan, SU Jin, YANG Shu-zhen, HE Bei-qiao, ZHANG Yuan-yuan*

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

[Abstract] **Objective:** To establish and optimize the synthetic method of an active ingredient named rosavin from *Rhodiola rosea* L. **Methods:** Using cinnamyl alcohol as raw material, glucosylation with 2, 3, 4, 6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide, and then cinnamyl- β -D-glucopyranoside was obtained by deprotection. What's more, it was transformed into a sugar receptor by protection and deprotection strategy and reacted with 2, 3, 4-tri-*O*-acetyl- β -L-arabinopyranosyl bromide. Finally, it was deprotected to obtain rosavin. **Results:** The diglycoside compound rosavin was synthesized by this method, and its structure was characterized by $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$. **Conclusion:** This synthetic method has the advantages on mild reaction conditions, simple operation and low cost. The compounds and key intermediates can be used for as a basis for further study.

[Keywords] *Rhodiola rosea* L.; rosavin; triphenylchloromethane; synthesis

络塞维为肉桂醇基-6-*O*-(α -L-吡喃阿拉伯糖基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(图1), 是由肉桂醇与蚕豆糖所构成的二糖苷。络塞维是天然抗氧化中药玫瑰红景天 *Rhodiola rosea* L. 的活性成分和指标性成分^[1]。据文献报道, 其具有抗疲劳、抗辐射、抗氧化、抗癌、增强免疫、改善学习记忆能力等多种药理活性^[2-5], 应用前景广阔。络塞维主要是从玫瑰红景天中提取、分离、纯化后制备^[6], 但质量分数仅为0.21%~0.55%^[1], 使得分离纯化难度大、成本高, 有必要进行化学合成。目前, 络塞维的合成方法主要有2种^[7-9]: 1) Msashi等^[7]将D-葡萄糖与丙烯醇通过固定化 β -葡萄糖苷酶催化成苷, 然后通过保护与脱保

护策略, 得到烯丙基-2, 3, 4-三-*O*-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷, 再与溴代阿拉伯糖反应, 最后与苯基硼酸反应, 脱苯甲酰基保护基得络塞维。但该方法使用的丙烯醇为剧毒、管制药品, 醋酸钡和固定化 β -葡萄糖苷酶价格昂贵, 且需经过2次苯甲酰基保护的二糖苷的分离, 操作烦琐。2) 另一种思路是通过糖6位羟基暴露的D-吡喃葡萄糖受体与L-吡喃阿拉伯糖供体合成二糖中间体, 再将其制备成二糖供体与肉桂醇进行糖苷化反应, 最后脱保护基得络塞维。但是在二糖中间体合成过程中副产物多, 分离困难, 且进一步制备二糖供体时收率大大降低, 很难得到。

* [通信作者] 张园园, 副教授, 研究方向: 中药化学; Tel: (010)53912129, E-mail: choenen@163.com

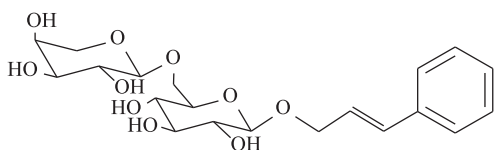


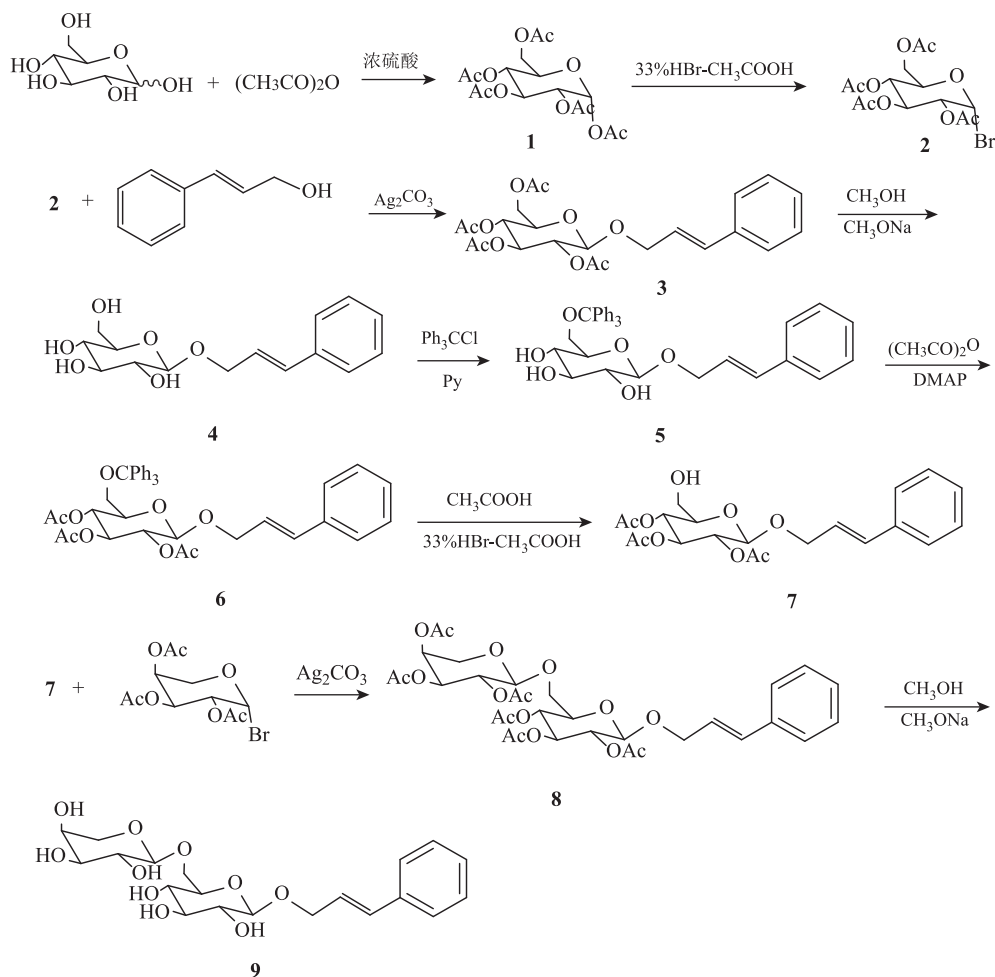
图1 络塞维结构

本研究以肉桂醇为原料,与全乙酰- α -D-溴代葡萄糖进行成苷反应,经脱乙酰基保护获得肉桂醇基- β -D-吡喃葡萄糖苷,接着用三苯基氯甲烷对糖的6'位羟基选择性保护、其他位羟基乙酰化保护及脱糖6'位保护基,特异性地将糖6'位伯羟基暴露,再与全乙酰- β -L-溴代吡喃阿拉伯糖成苷,最后脱乙酰保护基得到络塞维,路线见图2。本方法充分考虑糖类化合物合成过程中的区域选择性和立体选择性,收率较高,且未见文献报道。获得的产物和关键中

间体可用于相关化合物的深入研究。本研究还可为苯丙素糖苷类化合物的制备提供参考,有助于该类天然产物在医药领域的进一步应用。

1 材料

ASCEND-400 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司); WZZ-2B 型半自动旋光仪(上海精密科学仪器有限公司); RE-52AA 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); JM-B5002 型电子天平(余姚市纪铭称重校验设备有限公司); X-5 型显微熔点测定仪(巩义市科瑞仪器有限公司); LC-20AT 型制备液相色谱仪(日本岛津公司); Cosmosil 5C₁₈ AR-II 型制备色谱柱(250 mm × 10 mm, 5 μ m, 日本 Nacalai Tesque 公司)。



注: 1. 1, 2, 3, 4, 6-五-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖; 2. 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖; 3. 肉桂醇基-2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷; 4. 肉桂醇基-O- β -D-吡喃葡萄糖苷; 5. 肉桂醇基-6-O-三苯基甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷; 6. 肉桂醇基-2, 3, 4-三-O-乙酰基-6-O-三苯基甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷; 7. 肉桂醇基-2, 3, 4-三-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷; 8. 肉桂醇基-2, 3, 4-三-O-乙酰基-6-O-(2, 3, 4-三-O-乙酰基- α -L-吡喃阿拉伯糖基)- β -D-吡喃葡萄糖苷; 9. 络塞维。

图2 络塞维的合成路线

浓硫酸、乙酸酐(纯度:97%)、分析纯甲醇(北京化工厂);甲醇钠(纯度:98%, Acros Organics 公司);33% 溴化氢乙酸溶液(33% HBr-CH₃COOH)、三苯基氯甲烷(纯度:98%, 北京伊诺凯科技有限公司);Ag₂CO₃(纯度:99%, 天津福晨化学试剂厂);肉桂醇(纯度:98%, 阿拉丁试剂上海有限公司);D-葡萄糖、L-阿拉伯糖(纯度均为98%, 阿达玛斯试剂有限公司);薄层色谱(TLC)板 G(青岛海洋化工有限公司)。

2 方法与结果

2.1 1, 2, 3, 4, 6-五-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖(1)的合成

取乙酸酐 11.5 mL、浓硫酸 30 μ L, 置于圆底烧瓶中, 冰浴条件下, 加入 D-葡萄糖 4.0 g, 搅拌反应 1 h, 撤除冰浴, 室温继续反应 3 h, TLC 监测至反应完全。反应液用二氯甲烷 50 mL 萃取 3 次, 收集、合并有机相并用水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 滤除硫酸钠后, 将有机相减压浓缩得白色粉末, 收率为 93.7%, 熔点为 112~114 $^{\circ}$ C, 与文献报道一致^[10]。

2.2 2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-溴代吡喃葡萄糖(2)的合成

取化合物 1 8.0 g, 用二氯甲烷 10 mL 搅拌溶解, 加入 33% HBr-CH₃COOH 溶液 5 mL, 室温反应 2~3 h, TLC 监测至反应完全。反应液分散于适量冰水中, 收集有机相, 水相用二氯甲烷 15 mL 萃取 3 次, 合并有机相并用水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 滤除硫酸钠后, 减压回收溶剂, 甲基叔丁基醚结晶, 得白色晶体, 收率为 87.6%, 熔点为 86~88 $^{\circ}$ C, 与文献报道一致^[11]。

2.3 肉桂醇基-2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷(3)的合成

取肉桂醇 1.3 g, 用二氯甲烷 20 mL 搅拌溶解, 加入 Ag₂CO₃ 2.0 g、化合物 2 6.6 g, 避光室温反应过夜, TLC 监测至反应完全, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷洗 1 次, 合并滤液, 减压回收溶剂, 得粗产物, 直接投入 2.4 项下反应。

2.4 肉桂醇基-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(4)的合成

将化合物 3 粗产物以 5 倍量甲醇于圆底烧瓶中搅拌溶解, 加入适量甲醇钠调 pH 8~9, 室温反应 4 h, TLC 监测至反应完全, 加适量阳离子交换树脂

调 pH 6~7, 滤除阳离子交换树脂, 减压回收溶剂, 柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 12:1), 得白色粉末, 收率为 54.7%, 熔点为 98~99 $^{\circ}$ C。¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz) δ : 7.40 (2H, d, J = 7.2 Hz, H-5, 9), 7.28 (2H, t, J = 7.6 Hz, H-6, 8), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz, H-7), 6.67 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-3), 6.37 (1H, dt, J = 6.0, 16.0 Hz, H-2), 4.55 (1H, dd, J = 13.2, 5.6 Hz, H-1), 4.43 (1H, d, J = 7.6 Hz, H-1'), 4.33 (1H, dd, J = 12.4, 6.4 Hz, H-1), 3.93 (1H, dd, J = 11.6, 1.6 Hz, H-6'), 3.78 (1H, dd, J = 12.0, 5.2 Hz, H-6'), 3.52~3.30 (4H, m, H-2'~5')。¹³C-NMR(CD₃OD, 100 MHz) δ : 136.8 (C-4), 132.5 (C-3), 128.4 (C-6, 8), 127.5 (C-7), 126.3 (C-5, 9), 125.4 (C-2), 102.0 (C-1'), 76.7 (C-3'), 76.5 (C-5'), 73.7 (C-2'), 70.2 (C-4'), 69.6 (C-1), 61.5 (C-6')。以上数据与文献报道一致^[12]。

2.5 肉桂醇基-6-O-三苯基甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷(5)的合成

参考文献[13]方法, 取化合物 4 1.0 g 置于圆底烧瓶中, 用吡啶 5 mL 搅拌溶解, 加入三苯基氯甲烷 1.4 g, 于 50 $^{\circ}$ C 下反应 7 h, TLC 监测至反应完全, 降温至室温后投入 2.6 项下反应。

2.6 肉桂醇基-2, 3, 4-三-O-乙酰基-6-O-三苯基甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷(6)的合成

向 2.5 项下体系中加入乙酸酐 1.9 mL、4-二甲氨基吡啶(DMAP) 20 mg, 室温搅拌过夜, TLC 监测至反应完全, 将反应液分散于适量冰水中, 用二氯甲烷 10 mL 萃取 3 次, 合并有机相, 冰水和适量的稀盐酸各洗 2 次至弱酸性, 最后用冰水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 滤除硫酸钠后, 减压回收溶剂, 柱色谱分离(石油醚-乙酸乙酯, 5:1), 得黄色糖浆状物质, 收率为 76.4%。¹H-NMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.44 (8H, d, J = 7.6 Hz, H-5, 9, 3'', 7'', 9'', 13'', 15'', 19''), 7.34 (8H, dd, J = 7.2, 14.8 Hz, H-6, 8, 4'', 6'', 10'', 12'', 16'', 18''), 7.26 (4H, t, J = 7.2 Hz, H-7, 5'', 11'', 17''), 6.68 (1H, d, J = 16 Hz, H-3), 6.41 (1H, dt, J = 5.6, 16.0 Hz, H-2), 5.25 (1H, t, J = 9.6 Hz, H-3'), 5.18 (1H, t, J = 9.6 Hz, H-4'), 4.96 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-2'), 4.92 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-1'), 4.51 (1H, dd, J = 5.2, 13.2 Hz, H-1), 4.36 (1H, dd,

$J = 6.0, 13.6 \text{ Hz}$, H-1), $3.91 \sim 2.87$ (3H, m, H-5', 6'), 2.05 (3H, s, glc-4'-OAc), 1.95 (3H, s, glc-3'-OAc), 1.72 (3H, s, glc-2'-OAc)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 170.1 (glc-2'-OAc), 169.6 (glc-3'-OAc), 169.1 (glc-4'-OAc), 143.9 (C-2'', 8'', 14''), 136.7 (C-4), 132.4 (C-3), 129.1 (C-6, 8), 128.7 (C-4'', 6'', 10'', 12'', 16'', 18''), $128.4 \sim 128.3$ (C-7, 3'', 7'', 9'', 13'', 15'', 19''), 127.5 (C-5'', 11'', 17''), 126.9 (C-5, 9), 126.0 (C-2), 99.3 (C-1'), 86.3 (Ph₃-C), 73.0 (C-3'), 72.4 (C-5'), 71.7 (C-2'), 69.4 (C-4'), 68.6 (C-1), 61.8 (C-6'), 20.9 (glc-4'-OAc), 20.8 (glc-2'-OAc), 20.6 (glc-3'-OAc)。

2.7 肉桂醇基-2, 3, 4-三-*O*-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷(7)的合成

取化合物6 1.0 g用二氯甲烷10 mL搅拌溶解,加入冰醋酸2.5 mL,于 -20°C 下滴加33% HBr-CH₃COOH溶液195.8 μL ,并在此温度下继续反应2 h, TLC监测至反应完全。将反应液分散于适量冰水中,收集有机相,水相用二氯甲烷5 mL萃取3次,合并有机相,并用冰水洗至中性,无水硫酸钠干燥,滤除硫酸钠后,减压回收溶剂,柱色谱分离(石油醚-乙酸乙酯, 2:1),得无色糖浆状物质,收率为70.8%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.38 (2H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-5, 9), 7.33 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-6, 8), 7.26 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.60 (1H, d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, H-3), 6.23 (1H, dt, $J = 6.4, 16.0 \text{ Hz}$, H-2), 5.27 (1H, t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, H-3'), 5.07 (1H, t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, H-4'), 4.99 (1H, dd, $J = 8.0, 9.6 \text{ Hz}$, H-2'), 4.66 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-1'), $4.54 \sim 3.53$ (5H, m, H-1, 5', 6'), 2.12 (3H, s, glc-2'-OAc), 2.07 (3H, s, glc-4'-OAc), 2.06 (3H, s, glc-3'-OAc)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 171.7 (glc-2'-OAc), 170.3 (glc-3'-OAc), 169.6 (glc-4'-OAc), 136.4 (C-4), 133.0 (C-3), 128.7 (C-6, 8), 128.0 (C-7), 126.5 (C-5, 9), 124.7 (C-2), 99.7 (C-1'), 75.5 (C-3'), 74.1 (C-5'), 71.5 (C-2'), 69.9 (C-4'), 68.9 (C-1), 63.0 (C-6'), 20.8 (glc-2'-OAc), 20.8 (glc-4'-OAc), 20.6 (glc-3'-OAc)。

2.8 肉桂醇基-2, 3, 4-三-*O*-乙酰基-6-*O*-(2, 3, 4-三-*O*-乙酰基- α -L-吡喃阿拉伯糖基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(8)的合成

取化合物7 0.4 g,用二氯甲烷6 mL搅拌溶解,

加入Ag₂CO₃ 0.2 g、2, 3, 4-三-*O*-乙酰基- β -L-溴代吡喃阿拉伯糖0.5 g(制备同2.1、2.2项下方法),避光室温反应过夜, TLC监测至反应完全,抽滤,滤饼用二氯甲烷洗1次,减压蒸干溶剂,制备液相色谱法分离(甲醇-水, 7:3),得化合物8,收率为62.7%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.32 (2H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-5, 9), 7.26 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-6, 8), 7.18 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.55 (1H, d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, H-3), 6.37 (1H, dt, $J = 5.2, 15.6 \text{ Hz}$, H-2), $5.18 \sim 4.85$ (6H, m, H-2' ~ 4', 2'' ~ 4''), 4.52 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-1'), 4.41 (1H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, H-1''), $4.45 \sim 4.40$ (1H, m, H-1), 4.21 (1H, dd, $J = 6.4, 13.2 \text{ Hz}$, H-1), $3.96 \sim 3.49$ (5H, m, H-5', 5'', 6'), 2.06 (3H, s, ara-4''-OAc), 1.99 (3H, s, glc-4'-OAc), 1.98 (3H, s, ara-3''-OAc), 1.97 (3H, s, glc-3'-OAc), 1.95 (3H, s, glc-2'-OAc), 1.92 (3H, s, ara-2''-OAc)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 170.2 (glc-2'-OAc), 170.2 (glc-3'-OAc), 170.1 (ara-2''-OAc), 169.5 (ara-3''-OAc), 169.4 (glc-4'-OAc), 169.4 (ara-4''-OAc), 136.4 (C-4), 133.0 (C-3), 128.6 (C-6, 8), 127.9 (C-7), 126.5 (C-5, 9), 124.4 (C-2), 100.8 (C-1''), 99.3 (C-1'), 73.2 (C-3'), 72.9 (C-5'), 71.4 (C-2'), 70.0 (C-3''), 69.5 (C-2''), 69.1 (C-4'), 69.0 (C-1), 67.9 (C-4''), 67.5 (C-6'), 63.1 (C-5''), 20.9 (glc-2'-OAc), 20.8 (ara-2''-OAc), 20.7 (glc-4'-OAc), 20.7 (ara-4''-OAc), 20.6 (glc-3'-OAc), 20.6 (ara-3''-OAc)。

2.9 络塞维(9)的合成

取化合物8 0.4 g,用10倍量甲醇于圆底烧瓶中搅拌溶解,加入适量甲醇钠调pH 8~9,室温醇解2 h, TLC监测至反应完全,加适量阳离子交换树脂调pH 6~7,滤除阳离子交换树脂,减压回收溶剂,柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 5:1),得白色粉末,收率为85.8%。 $[\alpha]_D^{20} = -56.3$ (三氯甲烷-甲醇)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7.43 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, H-5, 9), 7.31 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, H-6, 8), 7.23 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-7), 6.70 (1H, d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, H-3), 6.37 (1H, dt, $J = 6.0, 16.0 \text{ Hz}$, H-2), 4.53 (1H, dd, $J = 5.6, 12.8 \text{ Hz}$, H-1), 4.40 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-1), 4.33 (1H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, H-1''), $4.35 \sim 4.29$ (1H, m, H-1), 4.14

(1H, dd, $J = 2.0, 11.2$ Hz, H-6'), 3.89 (1H, dd, $J = 3.2, 12.4$ Hz, H-5''), 3.83 (1H, s, H-5''), 3.77 (1H, dd, $J = 5.2, 11.2$ Hz, H-6'), 3.67-3.37 (7H, m, H-2' ~ 5', 2'' ~ 4''). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ : 136.8 (C-4), 132.4 (C-3), 128.2 (C-6, C-8), 127.4 (C-7), 126.2 (C-5, C-9), 125.4 (C-2), 103.8 (C-1''), 102.1 (C-1'), 76.5 (C-3'), 75.5 (C-5'), 73.7 (C-2'), 72.8 (C-3''), 71.0 (C-2''), 70.2 (C-4'), 69.6 (C-1), 68.2 (C-4'', 6'), 65.4 (C-5''), 与文献报道一致^[7]。

3 讨论

3.1 化合物1的合成

以葡萄糖为原料、浓硫酸为催化剂、乙酸酐为酰化试剂,合成全乙酰- α -D-吡喃葡萄糖。在D-葡萄糖投料4.0 g、浓硫酸用量为30 μL 的条件下,以室温反应完全所需时间和收率为指标,考察葡萄糖-乙酸酐投料比分别为1:3.5、1:4.5、1:5.5、1:7.0。结果表明,化合物1收率分别为65.6%、91.9%、93.7%、94.6%,反应时间分别为18.0、5.0、3.0、2.5 h。综合成本和效率,以葡萄糖-乙酸酐1:5.5为最佳条件。

3.2 化合物2的合成

用33% $\text{HBr-CH}_3\text{COOH}$ 溶液对化合物1进行溴代反应,葡萄糖1.5 g用33% $\text{HBr-CH}_3\text{COOH}$ 溶液1 mL反应完全,且产率较高。溴代糖常温易分解,后处理需在低温下进行,用甲基叔丁基醚结晶。

3.3 化合物4的合成

将2.3项下粗产物在碱性条件下与甲醇进行酯交换反应,不同用量的甲醇对反应完成时间和收率有影响,甲醇用量增加,反应时间缩短,产率提高。综合成本和效率,选用5倍量甲醇进行反应。

3.4 化合物8的合成

化合物7在 Ag_2CO_3 催化下与2,3,4-三-O-乙酰基- β -L-溴代吡喃阿拉伯糖进行亲核取代反应,合成糖苷,考察各反应物的投料比对产物收率的影响。结果表明,随着 Ag_2CO_3 和溴代阿拉伯糖投料量的增加,反应收率增加,但变化幅度不大。从节约成本的角度,选择化合物7- Ag_2CO_3 -三乙酰溴代阿拉伯糖投料比为1:0.75:1.5,收率为62.7%。

3.5 化合物9的合成

化合物9的合成同化合物4的合成,用甲醇和

甲醇钠脱乙酰基保护,但为了防止脱保护过程中二糖链断开,应加大甲醇的用量(10倍量),使其在短时间内快速反应完全。

4 结论

近年来,研究者们逐渐认识到寡糖及糖苷类化合物的生物学意义,寡糖类化合物的化学合成技术也快速发展。大量的天然产物的糖基部分存在龙胆二糖、芸香糖、蚕豆糖等1 $\rightarrow$ 6连接二糖,但是合成报道较少,因此,探索区域选择性和立体选择性高的路线合成1 $\rightarrow$ 6连接二糖具有一定的研究意义。

本研究在合成络塞维的过程中,用三苯基氯甲烷对葡萄糖的6'位伯羟基进行选择性保护,脱保护后6'位羟基裸露从而合成1 $\rightarrow$ 6连接糖苷键。三苯基氯甲烷基团庞大,使用其作保护基团具有选择性高、保护基团产物稳定和保护基团容易脱去的优点。本研究使用三苯基氯甲烷作为保护基团合成络塞维具有创新性,以期能够为相关二糖的合成研究工作提供新思路。

络塞维有广泛的生物学活性,本研究制备糖基供体后,在成苷反应中通过7步合成络塞维,总产率为15.92%。与文献相比,虽然未能缩短合成步骤,但实验成本降低,且条件温和、操作简单,对人体的危害和环境的污染影响较小,具有良好的工业化前景。需要说明的是,在化合物8的合成过程中,由于样品量较少,采用了制备液相进行分离,如后期大量制备可进一步探索硅胶柱色谱法进行分离。

参考文献

- [1] 卢义德,姚欣,张因,等. HPLC法测定玫瑰红景天中3种有效成分的含量[J]. 西北药学杂志,2009,24(6): 452-453.
- [2] 张慧云,马朝阳,王洪新. 玫瑰红景天提取物 rosavin 抗疲劳作用的实验研究[J]. 食品工业科技,2013,34(6): 357-359.
- [3] HUANG S C, LEE F T, KUO T Y, et al. Attenuation of long-term *Rhodiola rosea* supplementation on exhaustive swimming-evoked oxidative stress in the rat[J]. Chin J Physiol, 2009, 52(5): 316-324.
- [4] SKOPIŃSKA-RÓZEWSKA E, HARTWICH M, SIWICKI A K, et al. The influence of *Rhodiola rosea* extracts and rosavin on cutaneous angiogenesis induced in mice after grafting of syngeneic tumor cells[J]. Central-Eur J Immunol, 2008, 33(3): 102-107.

(下转第806页)

- occlusion; Characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion[J]. *Surv Ophthalmol*, 2018, 63(6): 816-850.
- [21] KUNZMANN A T, MURRAY L J, CARDWELL C R, et al. PTGS2 (cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: A systematic review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(9): 1490-1497.
- [22] FATHI N, RASHIDI G, KHODADADI A, et al. STAT3 and apoptosis challenges in cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 117: 993-1001.
- [23] LU X Y, YARBROUGH W G. Negative regulation of RelA phosphorylation: Emerging players and their roles in cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(1): 7-13.
- [24] 李刚. 基于“祛瘀生新”治则应用活血化瘀药物干预显微外科手术组织修复的实验及临床研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [25] NOMA H, MIMURA T, EGUCHI S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(2): 160-165.
- [26] WANG C H, CAO G F, JIANG Q, et al. TNF- α promotes human retinal pigment epithelial (RPE) cell migration by inducing matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression through activation of Akt/mTORC1 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(1): 33-38.
- [27] YAMAWAKI T, ITO E, MUKAI A, et al. The ingenious interactions between macrophages and functionally plastic retinal pigment epithelium cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14): 5945-5953.
- [28] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 signaling: The Yin and the Yang[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5): 310-322.
- [29] LI Y, ZHOU Y. Interleukin-17: The role for pathological angiogenesis in ocular neovascular diseases[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 247(2): 87-98.
- [30] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展[J]. *中草药*, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [31] 陈娟, 顾俊菲, 汪春飞, 等. 组分结构中药与网络药理学: 病理机制网络的系统整体调控[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 758-764.

(收稿日期: 2020-04-22 编辑: 田苗)

(上接第785页)

- [5] DIMPFL W, SCHOMBERT L, PANOSSIAN A G. Assessing the quality and potential efficacy of commercial extracts of *Rhodiola rosea* L. by analyzing the salidroside and rosavin content and the electrophysiological activity in hippocampal long-term potentiation, a synaptic model of memory[J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi:10.3389/fphar.2018.00425.
- [6] MUDGE E, LOPES-LUTZ D, BROWN P N, et al. Purification of phenylalkanooids and monoterpene glycosides from *Rhodiola rosea* L. roots by high-speed counter-current chromatography[J]. *Phytochem Anal*, 2013, 24(2): 129-134.
- [7] MSASHI K, HIROYUKI A. Synthesis of rosavin and its analogues based on a Mizoroki-Heck type reaction[J]. *Tetrahedron*, 2005, 16(15): 2625-2630.
- [8] PATOV S A, PUNEGOV V V, KUCHIN A V. Synthesis of the *Rhodiola rosea* glycoside rosavin[J]. *Chem Nat Compd*, 2006, 42(4): 397-399.
- [9] 惠永正, 杨志奇, 王爱玲. 玫瑰红景天中活性成份 rosavin 的制备方法: CN101456885[P]. 2009-06-17.
- [10] 陈方达, 陈耀笼, 张洋. β -熊果苷合成新方法[J]. *浙江化工*, 2016, 47(9): 29-31.
- [11] 梅青刚, 赵洪, 聂东, 等. 溴代乙酰葡萄糖和溴代乙酰鼠李糖的便捷合成[J]. *精细化工*, 2017, 34(8): 949-953.
- [12] 邓梅. 红景天苷、酪萨维类似物的合成[D]. 西安: 第四军医大学, 2007.
- [13] 李文举, 唐鹏飞, 李秀珍. 一种龙胆二糖的合成方法: CN107286207A[P]. 2017-10-24.

(收稿日期: 2020-05-30 编辑: 田苗)