

아시아티코사이드로부터 메칠 2 β , 3 β -에폭시-23- 히드록시우르스-12-엔-28-오에이트의 합성 및 이의 환원적 에폭시환 개열반응

주상섭 · 임두연 · 서성기 · 남태규 · 박형근 · 김희두* · 김창민** ·

이민희** · 백형근** · 이민정** · 정영훈***

서울대학교 약학대학, *숙명여자대학교 약학대학, **성균관대학교 약학대학

(Received July 20, 1998)

Formation of Methyl 2 β , 3 β -Epoxy-23- hydroxyurs-12-en-28-oate from Asiaticoside and Its Reductive Epoxide Ring Opening Reaction

Sang-sup Jew, Dooyeon Lim, Sung Ki Seo, Tae Gyu Nam, Hyeung-geun Park,
Hee-Doo Kim*, Chang Min Kim**, Min Hee Lee**, Hyeung Geun Paik**,
Min Jung Lee** and Young Hoon Jung***

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

*College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

**College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

Abstract—Steroidal 2 β , 3 β -epoxy compound was prepared from asiaticoside via six steps and reduced regioselectively with lithium aluminum hydride. Epoxide ring opening furnished **9** as a sole product at reflux condition through axial hydride attack at C-3.

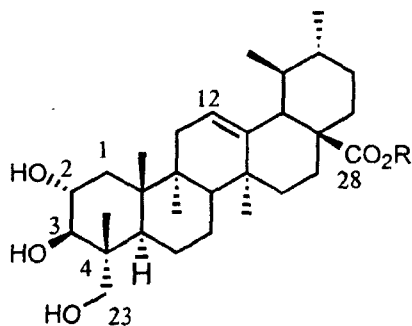
Keywords □ Asiaticoside, steroidal 2 β , 3 β -epoxy compound, axial hydride attack, *Centella asiatica*, Madecassol[®].

Madecassic acid와 asiatic acid 및 그의 3당류인 asiaticoside는 *Centella asiatica*에서 추출되는 물질로서 1941년 Bontems¹⁾에 의해 최초로 분리되어지고 Polonsky²⁾에 의해 구조가 결정되었다. 이들은 오래 전부터 피부상처나 만성궤양등의 치료에 사용되어졌고³⁾ 결핵이나 나병에 의한 피부 변형치료에도 사용되어 왔는데⁴⁾ 이들의 피부상처 치료의 약리작용 기전은 Malpighian층의 세포를 활성화시키고 케라틴화를 유발시킴으로써 이루어진다고 보고되어 있다.⁵⁾ 최근에는 이들의 유도체가 항암효과⁶⁾ 및 항치매효과⁷⁾가 있음이 보고되어 매우 활발한 연구가 이루어지고 있다(Fig. 1).

현재 시판되고 있는 피부질환치료제인 Madecassol[®] 역시 asiaticoside(40%)와 asiatic acid 및 madecassic acid(60%)의 3가지 화합물의 혼합물로서 그중 asiaticoside가 주된 약효를 나타내는 것으로 알려져 있고 asiatic acid 자체는 약효가 없는 것으로 보고된 바 있지만,⁸⁾ 이는 이들 물질의 체내 흡수과정 차이에 기인한 것으로 실제 약효를 나타내는 물질은 asiatic acid 그 자체임을 입증하는 보고⁹⁾가 있어 asiatic acid 유도체의 합성 및 그들의 약리작용에 관심이 모아지고 있다.

본 연구자들은 피부질환 치료제로 사용되어지는 Madecassol[®]의 구조 활성과의 관계를 정립하고자 다양한 asiatic acid 유도체를 합성하기 위한 방법으로 기존의 asiaticoside의 수산기를 제거하거나 다른 관능기로 치환함에 필요한 중간체인 2, 3-에폭시 유도체를 합

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0331-290-7711 (팩스) 0331-292-8800



1 R = 1-[O-α-L-rhamnopyranosyl](1-4)-O-β-D-glucopyranosyl(1-6)-O-β-D-glucopyranose; Asiaticoside

2 R = H; Asiatic acid

Fig. 1 — Structures of asiaticoside and asiatic acid.

성하기로 하였다. 이어 에폭시환 개열반응의 위치선택성을 알아보기 위하여 lithium aluminum hydride (LiAlH₄)를 사용하여 환원반응을 행하였다.

실험방법

시약 및 기기

녹는점은 Gallenkamp 녹는점 측정장치로 사용하였으나 보정하지는 않았으며, IR 스펙트라는 Perkin-Elmer 1710 분광광도계로 측정하였고 cm⁻¹로 표시하였다. ¹H-NMR 스펙트라는 Bruker WP 80 분광광도계를 사용하여 측정하였고 tetramethylsilane을 내부표준물질로 하고 chemical shift는 δ단위로 표기하였다. 박층 크로마토그래피(Tlc)는 silica gel(Kieselgel 60F₂₅₄, Merck)을 사용하였고 자외선, PMA, 및 anisaldehyde 시약으로 확인하였다. 칼럼 크로마토그래피는 silica gel(Kieselgel 60, 230~400 mesh, Merck)을 사용하였다. 실험에 사용되어진 Titrated extract of *Centella asiatica*(TECA)는 Amifarma사로부터 구입하여 사용하였고 그 외 시약과 용매는 Aldrich사에서 구입하여 필요한 경우에 알려진 방법에 따라 정제하였다.

합 성

Methyl 3, 23-O-isopropylideneasiatate의 합성(4)

Methyl asiatate(3)(27.7 mg, 0.06 mmol)을 3 ml의 무수 아세톤에 녹인 후 *p*-TsOH(27.7 mg)을 가하고 환류교반시켰다. 반응물을 물에 넣은 후 5%의 K₂CO₃로 중화시키고 ethyl acetate(10 ml×3)로 추출하고 유기층을 물과 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(benzene : ethyl acetate=3:2)하여 18 mg(60%)의 아세탈 4를 무색 유상물질로 얻었다.

TLC(ethyl acetate : hexane=1:3) R_f 0.24

¹H-NMR(CDCl₃) δ 5.25(1H, m), 3.78(1H, m), 3.60(3H, s), 3.51(1H, d, J=10.5Hz), 3.47(1H, d, J=10.5Hz), 3.32(1H, d, J=9.5Hz), 1.46(3H, s), 1.45 (3H, s), 1.07(3H, s), 0.95(3H, s), 0.94(3H, d, J=5.1Hz), 0.85(3H, d, J=6.5Hz), 0.74(3H, s).

Methyl 2-methanesulfonyl-3, 23-O-isopropylideneasiatate의 합성(5)

Methyl 3, 23-O-isopropylideneasiatic acid(4)(354.7 mg, 0.65 mmol)를 15 ml의 dichloromethane에 용해시키고 triethylamine(82.4 mg, 0.72 mmol)과 methanesulfonyl chloride(99.2 mg, 0.98 mmol)을 가한 후 질소기류 하 0°C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응종결 후 용매를 제거하고 반응혼합물을 ethyl acetate(50 ml×3)로 추출한 후 유기층을 물과 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(ethyl acetate : hexane=1:2)하여 380 mg(93%)의 순수한 아세탈 5를 비결정질체로 얻었다.

TLC(ethyl acetate : hexane=1:2) R_f 0.64

¹H NMR(CDCl₃) δ 5.24(1H, m), 4.69~4.62(1H, m), 3.60(3H, s), 3.57(1H, d, J=10.5Hz), 3.53(1H, d, J=10.5Hz), 3.49(1H, d, J=10.5Hz), 3.01(3H, s), 2.26~2.20(1H, m), 2.23(1H, bs), 1.44(3H, s), 1.40(3H, s), 1.11(3H, s), 1.09(3H, s), 1.07(3H, s), 0.94(3H, d, J=6.0Hz), 0.85(3H, d, J=7.0Hz), 0.72(3H, s).

Methyl 2-methanesulfonylasiatate의 합성(6)

케탈 5(1.2 g, 1.92 mmol)를 30 ml의 MeOH에 용해시키고 *p*-toluenesulfonic acid(480 mg, 2.52 mmol)을 가한 후 질소기류 하에 10분간 환류시켰다. 반응종결 후 100 ml의 물을 가하고 반응액을 5% 탄산칼륨으로

중화시킨 후 ethyl acetate(100 ml×3)으로 추출하고 유기층을 물과 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼크로마토그래피(ethyl acetate : hexane=1:2)하여 1.06 g (94%)의 메실 화합물 **6**을 무색 유상물질로 얻었다.

TLC(ethyl acetate : hexane=1:2) R_f 0.08

¹H NMR(CDCl₃) δ 5.24(1H, m), 4.77~4.74(1H, m), 3.69(1H, d, J=10.5Hz), 3.61(3H, s), 3.44(1H, d, J=10.5Hz), 3.20(1H, bs), 3.10(3H, s), 1.08(3H, s), 1.07(3H, s), 0.95(3H, s), 0.94(3H, d, J=5.1Hz), 0.85(3H, d, J=6.5Hz), 0.74(3H, s).

Methyl **2β**, **3β**-epoxy-23-hydroxyurs-12-en-28-oate의 합성(7)

메실 화합물 (**6**) (2.78 g, 4.77 mmol)을 60 ml의 Me-OH에 용해시키고 무수 K₂CO₃ (1.32 g, 9.53 mmol)을 가한 후 질소기류 하에 3일간 실온에서 교반시켰다. 반응종결 후 용매를 제거하고 반응혼합물을 ethyl acetate(100 ml×3)로 추출한 후 유기층을 10% HCl, 포화 NaHCO₃ 수용액, 물과 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼크로마토그래피(ethyl acetate : hexane=1:2)하여 2.05 g(89%)의 순수한 에폭시 화합물 **7**을 백색고체로 얻었다.

m.p. 230~234°C

TLC(ethyl acetate : hexane=1:2) R_f 0.36

IR(KBr): 3400, 2920, 1730, 1430 cm⁻¹.

¹H NMR(CDCl₃) δ 5.27(1H, m), 3.60(3H, s), 3.56(1H, m), 3.31(1H, m), 3.27(1H, m), 3.11(1H, d, J=4.0Hz), 1.12(3H, s), 1.06(3H, s), 0.96(3H, s), 0.94(3H, d, J=5.1Hz), 0.86(3H, d, J=6.4Hz), 0.74(3H, s).

2β, **3β**-Epoxyurs-12-en-23, 28-diol(**8**)과 **2α**-Hydroxyurs-12-ene-23, 28-diol(**9**)의 합성

에폭시 화합물 **7** (140.9 mg, 0.29 mmol)을 5 ml의 tetrahydrofuran에 용해시키고 lithium aluminum hydride(11.0 mg, 0.29 mmol)을 가한 후 질소기류 하에 실온에서 교반시키면서 출발물질이 없어질 때까지 LAH를 소량씩 가하였다. (약 2일) 물과 THF 혼합용매(1:1)로 반응을 종결시킨 후 반응혼합물을 5% HCl(10 ml)에 넣은 후 ethyl acetate(50 ml×3)로 추출하였다.

유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액, 물과 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼크로마토그래피(ethyl acetate : hexane=1:2)하여 44.1 mg(33%)의 순수한 알콜 **8**과 63.3 mg(47%)의 순수한 알콜 **9**를 백색고체로 각각 얻었다.

2β, **3β**-Epoxyurs-12-en-23, 28-diol(**8**)

m.p. 240~243°C

TLC(ethyl acetate : hexane=1:2) R_f 0.28

¹H NMR(CDCl₃) δ 5.16(1H, m), 3.56~3.48(3H, m), 3.27(1H, bs), 3.19(1H, d, J=10.3Hz), 3.11(1H, d, J=4.0Hz), 1.15(3H, s), 1.09(3H, s), 0.99(3H, s), 0.98(3H, d, J=6.4Hz), 0.93(3H, s), 0.81(3H, d, J=5.6Hz).

2α-Hydroxyurs-12-en-23, 28-diol(**9**)

m.p. 230~236°C

TLC(ethyl acetate : hexane=1:2) R_f 0.08

¹H NMR(CDCl₃) δ 5.08(1H, m), 4.04~3.97(1H, m), 3.47(1H, d, J=11.0Hz), 3.25(1H, d, J=11.0 Hz), 3.00(1H, d, J=10.9Hz), 2.94(1H, d, J=11.0 Hz), 1.17(3H, s), 1.05(3H, s), 0.95(3H, s), 0.84(6H, bs), 0.74(3H, d, J=5.9Hz).

2α-Hydroxyurs-12-en-23, 28-diol의 합성(**9**)

에폭시 화합물 **7** (87.4 mg, 0.18 mmol)을 5 ml의 tetrahydrofuran에 용해시키고 lithium aluminum hydride(13.6 mg, 0.36 mmol)을 가한 후 질소기류 하에 1시간동안 환류교반시켰다. 물과 THF 혼합용매(1:1)로 0°C에서 반응을 종결시킨 후 반응혼합물을 5% HCl(10 ml)에 넣은 후 ethyl acetate(50 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃ 수용액, 물과 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼크로마토그래피(ethyl acetate : hexane=1:2)하여 80.0 mg(97%)의 순수한 알콜 **9**를 백색고체로 얻었다.

Methyl **2β**, **3β**-epoxy-23-t-butyldimethylsilyloxyurs-12-en-28-oate의 합성(**10**)

에폭시 화합물 **7** (200 mg, 0.41 mmol)을 5 ml의 N,N-dimethylformamide(DMF)에 용해시키고 tert-butyldimethylsilyl chloride(68.5 mg, 0.45 mmol)과 im-

idazole(61.9 mg, 0.91 mmol)을 가한 후 질소기류 하에 실온에서 24시간동안 교반시켰다. 포화 ammonium chloride로 반응을 종결한 후 반응혼합물을 ethyl acetate(50 ml×3)로 추출하였다. 유기층을 5% 묽은 염산, 포화 NaHCO₃ 수용액, 물과 brine으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압하에 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼크로마토그래프(ethyl acetate : hexane=1:4)하여 273.5 mg(100%)의 화합물 **10**을 무색 유상물질로 얻었다.

TLC(ethyl acetate : hexane=1:2) R_f 0.89

¹H NMR(CDCl₃) δ 5.28~5.26(1H, m), 3.60(3H, s), 3.49(1H, d, J=9.7Hz), 3.32(1H, d, J=9.6Hz), 3.21(1H, m), 3.04(1H, d, J=4.1Hz), 1.10(3H, s), 1.05(3H, s), 0.95(3H, s), 0.92~0.85(15H, m), 0.74(3H, s), 0.05(3H, s), 0.04(3H, s).

결과 및 고찰

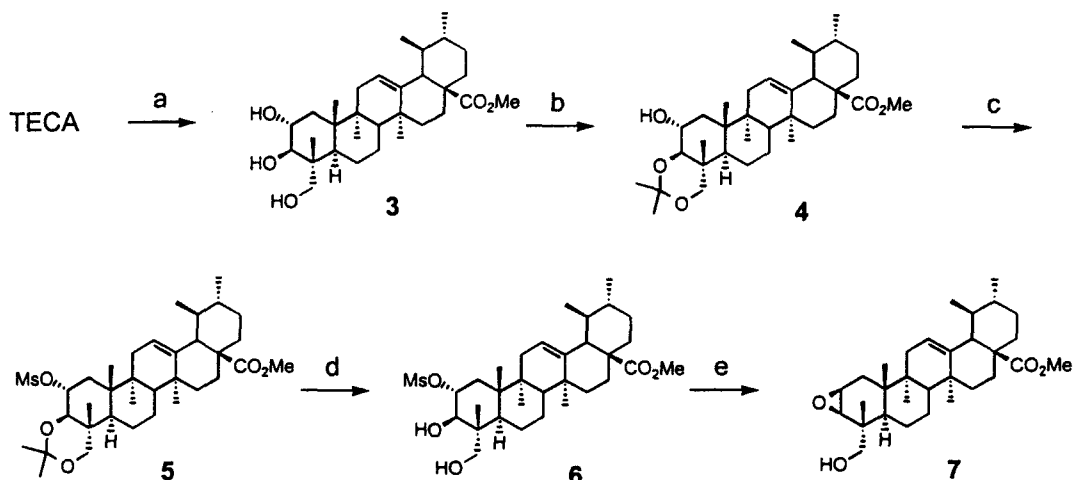
에폭시환의 환원적 개열반응은 천연물 유도체의 다양한 위치에 메칠기나 메칠렌기를 도입하기 위한 유용한 합성방법으로 사용되어 왔다.¹⁰⁾ 또한 친핵체들에 의한 개열반응에 의하여 다양한 관능기 도입이 가능하기에 본 연구자들은 대상화합물로 현재 피부상처치료제로 사용되고 있는 Madecassol[®]의 주성분인 asiaticoside를 선정하여 이로부터 다양한 유도체를 합성하기 위한 전구물질로 에폭시 화합물을 합성하였고 이어 이를 환원제를 사용하여 위치선택적으로 환을 개열하고

자 하였다.

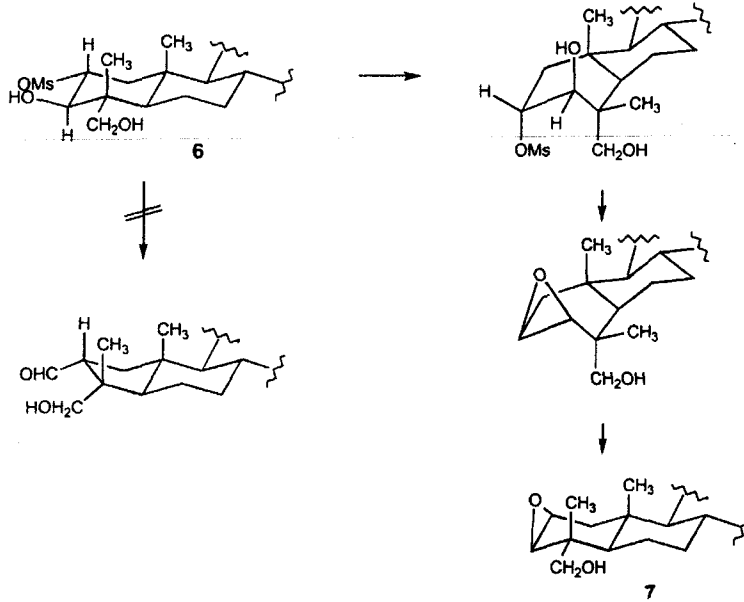
목적하고자 하는 에폭시 화합물은 다음과 같은 합성경로로 합성되었다. 즉 TECA로부터 염기 가수분해, 메칠화반응 및 아세탈화를 행하여 얻어진 methyl 3, 23-O-isopropylidene asiataate(**4**)¹¹⁾에 triethylamine 존재 하 methanesulfonyl chloride를 반응시켜 methyl 2-methansulfonyl-3, 23-O-isopropylidene asiataate(**5**)를 93%의 수율로 얻은 후 이를 p-toluenesulfonic acid로 처리하여 보호기가 제거된 화합물 **6**을 94%의 수율로 합성하였다. 이어 무수 탄산칼륨을 사용하여 분자내 S_N2반응에 의한 에폭시화 반응을 행함으로써 2β, 3β-epoxy-23-hydroxyurs-12-en-28-oate(**7**)를 89%의 수율로 합성하였다(Scheme I).

Reagents: a) NaOH, MeOH and then CH₂N₂, MeOH; b) p-TsOH, acetone, reflux, 60%; c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 93%; d) p-TsOH, MeOH, rt, 94%; e) K₂CO₃, MeOH, rt, 89%.

상기 합성과정에서 에폭시화 반응은 매우 느리게 진행되었는데(실온에서 3일) 이는 분자내 S_N2 반응이 진행되기 위하여 친핵체와 이탈기가 서로 axial 위치로 있어야 하기 때문에 보다 불안정한 boat conformation을 취함으로써 전체적인 반응속도가 늦어졌으리라 사료된다. 또한 일반적으로 상기 반응의 경쟁반응으로는 전위반응에 의한 환 축소반응이 일어나 5원환의 알데히드 화합물이 생성되지만 본 화합물의 경우 환 축소반응이 진행될 경우 4위치의 methyl기와 10위치의 methyl기와의 입체반발이 커지게 되므로 환 축소반응



Scheme I—Synthetic route to methyl 2β, 3β-epoxy-23-hydroxyurs-12-en-28-oate.

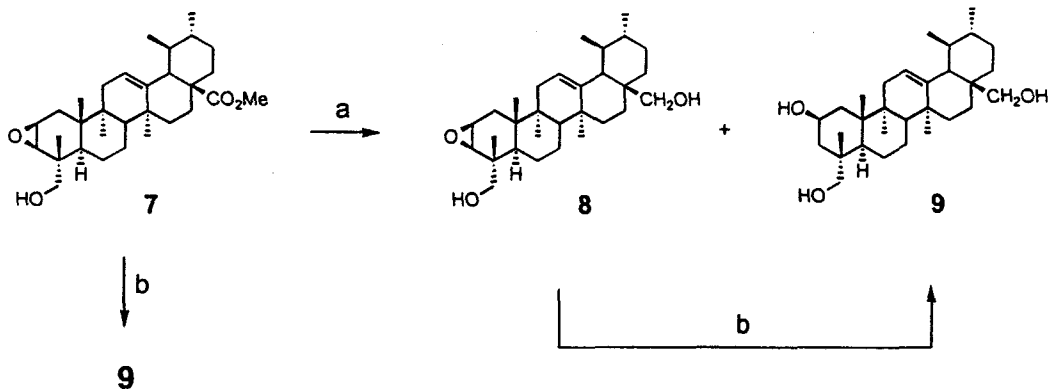


Scheme II — Reaction pathway of epoxide ring formation.

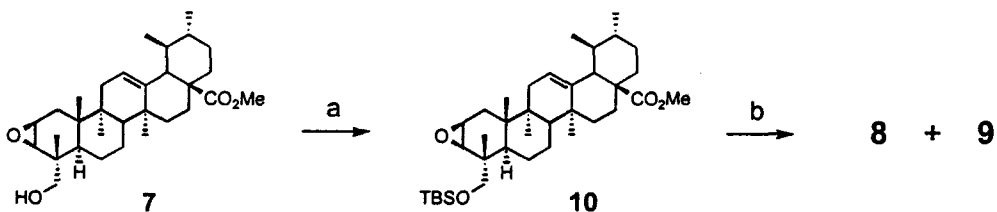
대신 에폭시화 반응이 진행되었다(Scheme II).

화합물 7의 위치선택적인 에폭시화의 환원적 개열반응을 검토하기 위하여 lithium aluminum hydride를 환원제로 사용하여 에폭시환을 개열하고자 하였다.

다음 Scheme III에서 나타난 바와 같이 실온에서 반응을 행하였을 시 화합물 8와 화합물 9의 혼합물을 33:47의 비율로 얻었으나 이들을 환류 가온 하였을 시 화합물 9를 97%의 수율로 얻을 수 있었고 화합물 8도 같



Scheme III — Reductive epoxide ring opening reaction.



Scheme IV — Reductive epoxide ring opening reaction.

은 실험조건에서 정량적으로 화합물 9로 전환되어졌다 (Scheme III).

이와 같이 위치선택적으로 에폭사이드가 개열되어 3위치의 수산기가 선택적으로 제거된 화합물을 얻게 되었는데 이는 수소음이온이 4위치의 4급 탄소에 의한 입체장애에도 불구하고 탄소 3위치에 axial 공격을 행하였고 이는 반응도중 안정한 chair conformation의 전이상태를 형성하며 진행되어 diaxial 화합물이 얻어지기 때문이다.

Reagents: a) LiAlH₄, THF, rt, 3d.; b) LiAlH₄, THF, reflux, overnight, 97%

이어 에폭시환의 개열반응에 있어 입체장애에 의한 위치선택성의 변화를 알아보기 위하여 화합물 7을 dimethylformamide용매하 tert-butyltrimethylsilyl chloride와 imidazole로 처리하여 silyl ether 10을 정량적으로 얻은 후 이를 환류 가온 하 2일 동안 lithium aluminum hydride로 환원시킨 후 이어 tetrabutylammonium fluoride를 사용하여 탈실릴화를 행하여 화합물 8과 9를 3:2의 비율로 얻을 수 있었다(Scheme IV).

이 결과에 비추어 C-23위치에서의 입체장애는 단지 에폭시환 개열반응성을 상당히 저하시킴을 초래하였을 뿐 에폭시환 개열반응 시 위치선택성에는 영향을 전혀 주지 못하였다. 이는 앞서 언급한바와 같이 탄소 3위치의 axial 공격에 의한 diaxial 화합물 생성이 보다 안정한 반응경로임을 입증한다.

Reagents: a) TBSCl, imidazole, DMF, rt; b) 1. LiAlH₄, THF, reflux, 2d., 2. TBAF, THF, rt

이와 같은 결과의 중요성은 asiaticoside에 존재하는 3가지의 수산기중 2α위치의 수산기는 입체장애가 전혀 없고 23위치의 수산기는 1급 알콜이기에 일반적인 방법에 의하여 쉽게 수산기를 제거하거나 다른 관능기로의 전환이 가능하지만,¹²⁾ 3β위치의 수산기는 주위의 상당한 입체장애를 받아 반응성이 매우 낮은 관능기이기에 이를 제거하거나 이 위치에 새로운 관능기를 도입하기가 매우 어렵게 여겨진다. 그러나 본 합성경로 구축으로 선택적으로 3β위치의 수산기 제거는 물론 다양한 관능기의 도입이 가능하여졌기에 본 화합물의 유도체 개발에 도움이 되리라 사료된다.

결 론

피부질환치료제로 사용되는 asiaticoside의 유도체

합성을 위하여 기존의 asiaticoside로부터 여러 단계를 거친 후 얻어진 메실 화합물에 무수 탄산칼륨을 사용하여 분자내 S_N2반응에 의한 에폭시화 반응을 행함으로써 우수한 수율로 2β, 3β-에폭시 화합물을 합성하였고 이어 에폭시환을 lithium aluminum hydride를 사용하여 개열반응을 행하였을 시 수소음이온이 선택적으로 C-3 위치에 axial 공격을 하여 탄소 3위치의 수산기가 제거된 2α-hydroxyurs-12-en-23, 28-diol이 생성되었다. 합성된 화합물은 기존의 asiaticoside에 비해 lipophilicity가 증가되었기에 보다 피부투과가 용이함으로 약효의 향상이 기대된다. 현재 이들 유도체의 합성 및 약효검색이 수행중이다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술처 특정연구개발사업(G7 과제) 및 서울대학교 RCNDD 연구비의 지원으로 이루어졌기에 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Bontems, J. E. : A new heteroside, asiaticoside, isolated from *Hydrocotyle asiatica* L. *Bull. Sci. Pharmacol.* **49**, 186(1941).
- 2) Polonsky, J. : Chemical constitution of asiaticoside and asiatic acid. *Compt. rend.* **228**, 1450 (1949).
- 3) Rosen, H., Blumenthal, A. and McCallum, J. : Effect of asiaticoside on wound healing in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **125**, 279 (1967).
- 4) Boiteau, P., Buzas, A., Lederer, E. and Polonsky, J. : Chemical constitution of asiaticoside, a heteroside form-naturally used against leprosy. *Bull. soc. chim. biol.* **31**, 46(1949).
5. a) Lawrence, J. C. : The effect of asiaticoside on gunia pig skin. *J. Invest. Dermatol.* **49**, 95 (1967).
b) Anne, M. : The effect of asiaticoside on pig skin in organ culture. *Eur. J. Pharmacol.* **4**, 334 (1968).
- 6) Vogel, H. G., De Souza, N. J. and D'Sa, A. : Effect of terpenoids isolated from *Centella asiatica* on granuloma tissue. *Acta Ther.* **16**, 285 (1990).
- 7) Souza, D., John, N., Virbala, S., Durgarao, D.

- P., Krishnaji, I. P., Dawoodbhai, L. A., Shantaram, M. S. and Juergen, B. : Preparation of 2,3,23-trihydroxyuro-12-ene and its derivatives as serotonergic receptor antagonists. *Eur. Pat. Appl.*, EP 383, 171(1990).
- 8) Kiesswetter, H. : Treatment of wounds with asiaticoside (madecassol). *Wien. Med. Wochschr.* **114**, 124 (1964).
- 9) a) Bonte, F., Dumas, M., Chaudagne, C. and Meyveck, A. : Influence of asiatic acid, madecassic acid and asiaticoside on human collagen 1 synthesis. *Planta Med.* **60**, 133 (1994). b) Rush, W. R., Murray, G. R. and Graham, D. J. M. : The comparative steady-state bioavailability of the active ingredients of Madecassol. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.* **18**, 323 (1993). c) Chasseaud, L. F., Fry, B. J., Hawkins, D. R., Lewis, J. D., Sword, I. P., Taylor, T. and Hathway, D. E. : Metabolism of asiatic acid, madecassic acid and asiaticoside. *Arzneim.-Forsch.* **21**, 1379 (1971).
- 10) Murai, S. : Reduction of epoxide, Chapter 4.4 in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, S. M., ed., Pergamon, Oxford, **8**, 871 (1991).
- 11) a) Sakakibara, J. S. and Kaiya, T. : Terpenoids of *Rhododendron japonicum*. *Phytochemistry* **22**, 2547 (1983). b) Sung, T. V., Lavaud, C., Porzel, A., Steglich, W. and Adam, G. : Triterpenoids and their glycosides from the bark of *Schefflera octophylla*. *Phytochemistry* **31**, 227 (1992).
- 12) Unpublished results.