

發明專利說明書 200406215

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97109883

※申請日期：92.4.28

※IPC 分類：A61K31/58

壹、發明名稱：(中文/英文)

皂素之立體特殊合成/STEREOSPECIFIC SYNTHESIS OF SAPOGENINS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

費托泰克有限公司/Phytotech Limited

代表人：(中文/英文)

載瑞 大衛 瑞斯、塞孟 查理 羅茲/ Daryl David Rees、Simon Charles Loach

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國 PE29 2HY 劍橋郡，哥德曼卻斯特，西街 9 號，聖體屋

國籍：(中文/英文)

英國/united Kingdom

參、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 菲力浦 詹姆斯 剛尼/ Philip James Gunning

2. 彼德 大衛 堤芬/ Peter David Tiffin

住居所地址：(中文/英文)

1. 英國 PE29 2HY 劍橋郡，哥德曼卻斯特，西街 9 號 植物製藥公共有限公司

2. 英國 PE29 2HY 劍橋郡，哥德曼卻斯特，西街 9 號 植物製藥公共有限公司

國籍：(中文/英文)

1. 英國/united Kingdom

2. 英國/united Kingdom

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國 ； 2002/10/28 ； 0225106.4

2. 英國 ； 2003/01/22 ； 0301505.4

3.

4.

5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 3-羥基-5 β -H 類固醇類皂素及其衍生物之立體特殊合成。

【先前技術】

某些皂素及其衍生物(較特定的說，為具有 5 β 氫原子之皂素，更特定的說，為具有 3-羥基及 5- β 氫原子之皂素，例如，菝葜皂素(Σ αρσασαπογενιν)、表菝葜皂素(επι Σ αρσασαπογενιν)、異菝葜皂素(σμιλαγενιν)、表菝葜皂素(epismilagenin))已顯示在治療認知官能不良及其他情形是有用的。該等活性已揭露於例如世界專利第 99/48482 號、第 99/48507 號、第 01/49703 號、第 02/079221 號及第 01/23406 號，其所揭示之內容將包含於此作為參照。此處所使用之環狀系統及碳原子位置命名之圖式與該等先前之出版物相同。

本文件敘述用以合成 3-羥基類固醇及 3-羥基類固醇類皂素。目前已可以由對應之 3-酮基-5 α -H-類固醇合成 3 β -羥基-5 α -H-類固醇，例如，其合成可使用在四氫呋喃及甲醇中之硼氫化鈉或使用在二乙醚中之氫化鋁鋰(Helv. Chim. Acta,66, 192-217, (1983))。

美國專利第 3,875,195 號(1975)之揭露將包含於此作為參照，其敘述於含有雷尼鎳(Raney nickle)之低級羧酸內，於加壓下將 3-酮基-5 β -H-類固醇以及氫氣作觸媒性還原為 3 β -羥基-5 β -H-類固醇。該等人員提到米耳溫-旁多夫-佛利還原(Meerwein-Ponndorf-Verley(MPV)reduction)會導致生成相同比例之 3 α 及 3 β -羥基類固醇。而要分離該混合物據報告是困難的。

自從於 1970 年代早期導入高立體障礙三烷基硼氫化物還原劑，通常稱為 selectride[®](Brown 等，J. Am. Chem. Soc. 94, 7159-7161(1972))，已有許多出版物將該等還原劑被應用於特定之固醇合成方法。例如，Steroids, 36, 299-303(1980)、Steroids, 45, 39-51(1985), J. Chem. Soc. Commun. 1239-1240(1982)、Tetrahedron, 40, 851-854(1984)、Helv. Chim. Acta, 66, 192-217(1983)、美國專利第 6,150,336 號(2000)及 Tetrahedron, 45, 3717-3730(1989)，其所揭露之內容將包含於此作為參照，該等敘述以立體特殊 selectride 還原特定 3-酮基-5 β 及 3-酮基-5 α 類固醇為其對應之 3 β -OH、5 β -H 及 3 α -OH、5 α -H 固醇。

與類固醇類皂素相關的部分，該技藝敘述了將異菝葜皂酮以異環氧丙鋁於異丙醇中進行還原，以合成異菝葜皂素之方法，為一種 MPV 還原(Marker 等，J. Amer. Chem. Soc., 2525(1940))。Marker 報告將菝葜皂酮還原會生成菝葜皂素及表菝葜皂素之混合物(Marker 及 Rohrmann，J. Amer. Chem. Soc., 61, 943(1939))。該等出版物之揭露內容將包含於此作為參照。

該技藝亦報告特定之觸媒性加氫反應，例如，利用布朗登氏(Blunden's)製備法製造外提果皂素(epitigogenin)，其係將提果皂酮(tigogenone)於含 2% 鹽酸之冰醋酸內以亞當氏(Adam's)觸媒(鉑(IV)氧化物)進行加氫反應(J. Nat. Prod. 42, 478-482(1979); Onderstepoort J. Vet. Res., 61, 351-359(1994))。Marker 報告將菝葜皂酮於乙醇中以亞當氏(Adam's)觸媒進行加氫作用會生成表菝葜皂素(Marker 及 Rohrmann 等，J. Amer. Chem. Soc., 61, 943(1939))。該技藝亦報告硼氫化鈉還原，例如，利用麥爾氏(Miles's)製備法藉使用硼氫化鈉由菝葜皂酮製造表菝葜

皂素(J. Agric. Food Chem., 41, 914-917 (1993))。該技藝亦報告氫化鋁鋰還原，例如，利用德拉西氏(Djerassi's)製備法由異菝葜皂酮製造表異菝葜皂素 (J. Am. Chem. Soc., 74, 422-424 (1952))及利用拉吉氏(Lajis's)製備法由菝葜皂酮製造表菝葜皂素 (Steroids, 58, 387-389 (1993))。該等出版物之揭露內容將包含於此作為參照。

美國專利第 5,703,052 號(1997)、第 5,807,834 號(1998)及第 5,939,398 號(1999)之揭露內容將包含於此作為參照，其報告以 K-Selectride[®]於低溫下合成 3 α -羥基-5 α -H 皂素之方法。

世界專利第 02/079221 號(2002 年 10 月 10 日公開)在實施例 6 中敘述了一種合成表菝葜皂素之方法，係將菝葜皂酮利用三第 3 丁氧基氫化鋁鋰進行還原。然而，該揭示在所有國家中並非先前技術。

本發明尋求提供改良過之 3-羥基-5- β -氫類固醇類皂素的立體特殊合方法，更理想的說，係世界專利第 99/48482 號、第 99/48507 號、第 01/49703 號、第 02/079221 號及第 01/23406 號定義及敘述之 3 β -羥基,5 β -H-皂素及其衍生物，例如，對應之皂素及其他生理上可接受的形式，例如鹽類及酯類，其可作為先驅藥物。

於一最佳具體例中，本發明欲提供一種以立體特殊合成菝葜皂素、異菝葜皂素、表菝葜皂素、表異菝葜皂素及其前驅藥物與其他生理上可接受形式之有效方法。

【發明內容】

發明概述

本發明之第一型態提供一種立體特殊方法，用以製備 3-羥

基-5 β -H類固醇類皂素或其衍生物，該方法包含以一種還原劑還原3-酮基-5 β -H類固醇類皂素，該還原劑包含立體障礙有機硼烷或有機氫化鋁。

起初以立體特殊還原所產生之3-羥基-5 β -H類固醇類皂素尚可接著再以例如該領域周知之衍生化技術轉換為所欲之衍生物形式。該轉換可在原位或在另外不同的反應系統發生，且可與還原反應同時進行或接續進行。

此處所使用之「立體障礙有機硼烷」一詞特別指鹼金屬三烷基或三芳基硼氫化物還原劑例如，三第2丁基硼氫化鋰、三矽啞基(trisiamyl)硼氫化鋰或三苯基硼氫化鋰或為在鋰之位置置換為鉀或鈉的相應還原劑。烷基以包括1~7個碳原子較佳，以3~7個碳原子最佳。芳基以包括6~12個碳原子較佳，亦可以有烷基取代基。該等還原劑有時總稱為「selectride」還原劑，但必需了解此處所使用之用語”「selectride」並不意圖限定本發明之還原劑為來自任一特定製造商或來源且來自任意製造商或來源之還原劑皆可使用。更詳細之討論，參照 J. Seyden-Penne(VCH Publishers, Inc)著之”Reduction by almino- and Borohydrides in Organic Synthesis”。在本發明之中較佳可使用之立體障礙有機硼烷為三第2丁基硼氫化鋰(L-selectride)、三第2丁基硼氫化鉀(K-selectride)、三第2丁基硼氫化鈉(N-selectride)、三矽啞基硼氫化鋰(LS-selectride)、三矽啞基硼氫化鉀(KS-selectride)、三苯基硼氫化鉀及三苯基硼氫化鋰。

此處使用之「有機氫化鋁」一語係特別指任何還原劑其包含鋁及氫化物組成部分及有機基團(如，烷基或烷氧基，以包含1~7個碳原子較適當)，如雙-(2-甲氧乙氧基)氫化鋁鋰(Red-Al[®])、

二異丁基氫化鋁(DIBAL)或三-第 3 丁氧基氫化鋁鋰(LTBA)。更詳細之討論，參照 J. Seyden-Penne(VCH Publishers, Inc)著之 "Reduction by almino- and Borohydrides in Organic Synthesis"。本發明中使用之有機氫化鋁較佳為 Red-Al、DIBAL 及 LTBA。

此處使用之皂素相關「衍生物」一詞係特別指相應之皂素及其他生理上可接受的形式，例如鹽類及酯類，其可作為先驅藥物。皂素及其衍生物可以很容易的以該技術領域周知的反應互相變換。皂素之衍生物形式可在該分子之任一或多個位置帶有任何所欲之衍生基。例如，皂素及酯類衍生物可在 A 環上之第 3 位置帶有衍生基。此處使用之「皂素」一詞可認為包含所有其衍生物形式，除非在本文中有很明顯之相反含意。

為連結以下要討論之本發明第 3 型態，此處使用之「衍生物」一詞亦指皂素之活性衍生物，其可被使用在該反應中。

藉適當選擇還原劑，本方法可以由商業上可取得或很容易製備的起始物質以大體或至少主要在光學異構為純化之形式製備多種 3α -羥基、 5β -H及 3β -羥基、 5β -H皂素及其衍生物，而其整體產率為良好或極佳(如，高於約 80%轉換率)，通常可避免異構體混合物分離之困難。

立體障礙有機硼烷或有機氫化鋁還原劑之使用先前不曾被應用在 3 -酮基- 5β -H類固醇類皂素。麥爾氏(Miles's)製備法製造表菝蕈皂素 (J. Agric. Food Chem., 41, 914-917 (1993)) 之揭露內容將包括於此作為參照，其係使用硼氫化鈉作為還原劑，即使在該技術被報告當時已知有更具選擇性之試劑 LTBA。

當還原劑為相對高立體障礙有機硼烷(超過約 2 個碳原子之

有機基)，所得到之皂素主要為 3 β -羥基,5 β -H皂素。

當還原劑為相對低立體障礙有機硼烷(有機基最多約 2 個碳原子)，所得到之皂素主要為 3 α -羥基,5 β -H皂素。

當還原劑為有機氫化鋁，所得到之皂素主要為 3 α -羥基,5 β -H皂素。

此處，3-酮基,5 β -H皂素之表示法係方便表示還原起始物質的方法，並不一定意含在該分子之其他部位，如 A 環以外，酮基為飽和或不具有酮基，且若有需要在該分子之其他部位不欲發生反應之位置可作適當保護。3-酮基,5 β -H皂素起始物質與所欲之終產物於該分子上 A 環上除第 3 位置以外其他位置亦可為不同；此情形下，所需之轉變熟悉該領域者可利用已知之方式進行，以使整個合成路徑之一部分導向所欲之終產物。

3-酮基,5 β -H皂素起始物質可以適當的藉氧化對應之 3-OH皂素製備。例如，菝葜皂酮可藉以重鉻酸吡啶氧化製備，如麥爾氏(Miles's)所述 (J. Agric. Food Chem., 41, 914-917 (1993))、如布朗登氏(Blunden's) (J. Nat. Prod. 42,478-482(1979))及 WO-98/07741 所述之瓊斯氧化(Jones oxidation)，該等之揭露內容將包括於此作為參照。異菝葜皂酮已可由薯蕷皂酮(diosgenone)利用將該 α,β -不飽和酮之雙鍵還原生產(薯蕷皂酮本身是由薯蕷皂素氧化製備)(Marker 等, J. Am. Chem. Soc. 2525(1940))(Irismetov & Goryaev, Izv. Akad. Nauk Kaz. SSR, Ser. Khim., 2, 47-52(1981))。

於本發明之一較佳具體例中，3-酮基,5 β -H類固醇類皂素起始物質係由對應之 Δ^4 ,3-酮基類固醇類皂素，例如，薯蕷皂酮，利用異質性觸媒加氫作用來製備。異質性觸媒加氫作用會將 Δ^4 ,3-酮基類固醇類皂素主要轉變為對應之 5 β -H 3-酮產物，例如，

異菝葜皂酮，然後，再依本發明第一型態進行還原。

異質性觸媒加氫作用可使用氫及鈀觸媒於有機溶劑中適當進行。鈀觸媒較佳為存在於支持體上，例如硫酸鋇、碳酸鈣、石墨或碳。鈀較佳為使用前-還原形式者。

當以薯蓣皂酮為起始物質且在觸媒加氫作用後尚利用立體障礙有機硼烷還原劑使異菝葜皂酮還原，則所得到之產物為異菝葜皂素。

異質性觸媒加氫作用可使用氫及鈀觸媒於有機溶劑中適當進行。鈀觸媒較佳為存在於支持體上，例如硫酸鋇、碳酸鈣、石墨或碳。鈀較佳為使用前-還原形式者。

當以薯蓣皂酮為起始物質且在觸媒加氫作用後尚利用有機氫化鋁還原劑使異菝葜皂酮還原，則所得到之產物為表異菝葜皂素。

本發明之第二型態提供一方法，用以將 3α -羥基- 5β -H-類固醇類皂素及其衍生物轉變為 3β -羥基- 5α -H-類固醇類皂素，該方法包括使 3α -羥基- 5β -H-類固醇類皂素之 3-羥基活性衍生物以有利於親核性取代的條件與親核物接觸使第 3 位置反轉，之後再依所需選擇性的調整第 3 位置之取代基。

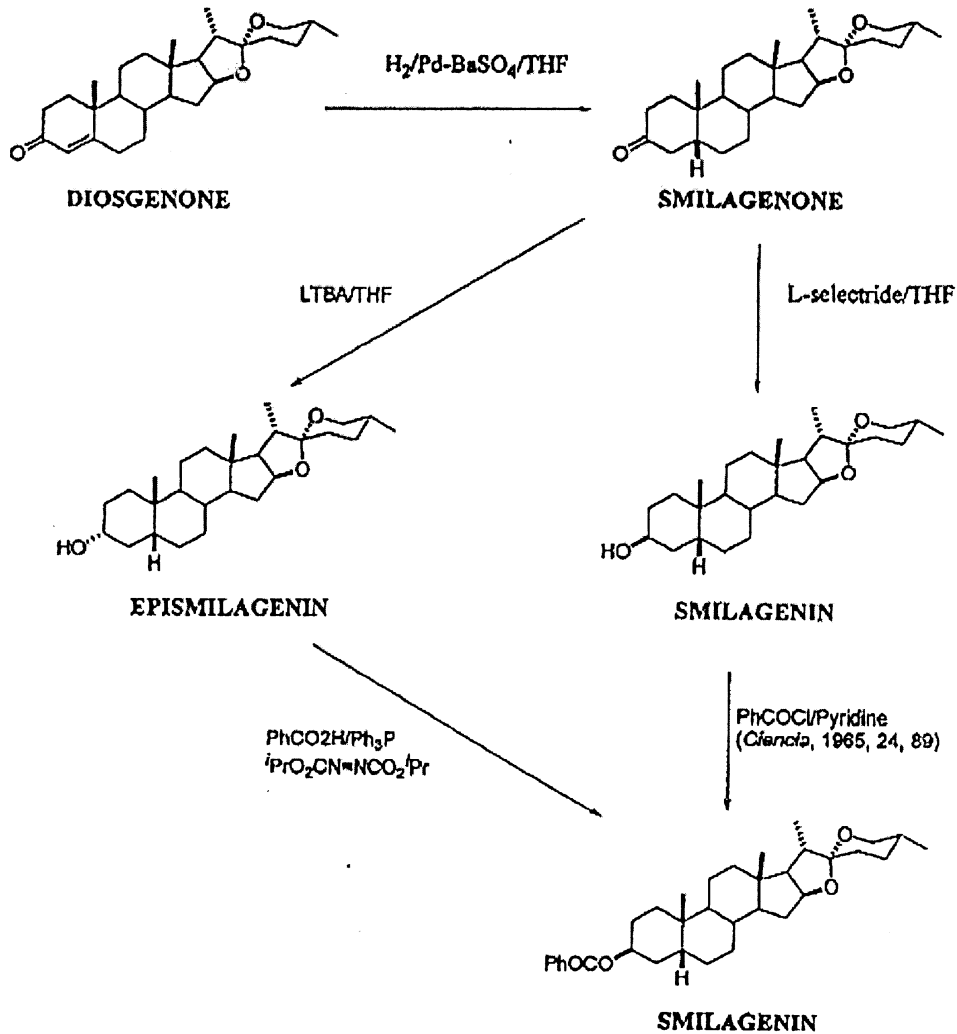
該反應會經由 S_N2 機制進行，以產生所需之反轉產物。有一特別值得注意的反應步驟為米索諾布(Mitsunobu)反應(Hughes, Organic Reactions, 1992,42,337-400)。當該反應步驟應用於皂素，3-OH 皂素會經由其 3-羥基活性形式轉變為在第 3 位置反轉之相應 3-酯。所使用之試劑為二烷基偶氮二羧酸酯、三芳基磷及依所欲酯類適當之有機酸或其鹽。「烷基」一語較佳為指包括 1~7 個碳原子之烷基。「芳基」一語較佳為指包括 6~12 個碳原

子之芳基，且該等芳基基團可選擇性的有烷基的取代基。

有一替代性反應步驟，牽涉先製備皂素之活性衍生物，該活性衍生物可參與親核性取代反應，例如，為第 3-O 位置上取代之有機硫酸化衍生物，如 3-甲磺酸酯或 3-甲苯磺酸酯衍生物。

當本發明第二型態之反應所使用之有機酸包括可能會參與本反應所不欲反應之基團時，例如，胺基，該基團可以用傳統方式加以適當保護。

綜觀全體，本發明提供一種程序，用以合成有用的類固醇類皂素例如異菝契皂素或表異菝契皂素，其可從很容易取得之物質，如薯蕷皂酮，利用選擇性還原以控制立體化學，例如以下圖示 1 所代表之特殊化合物。

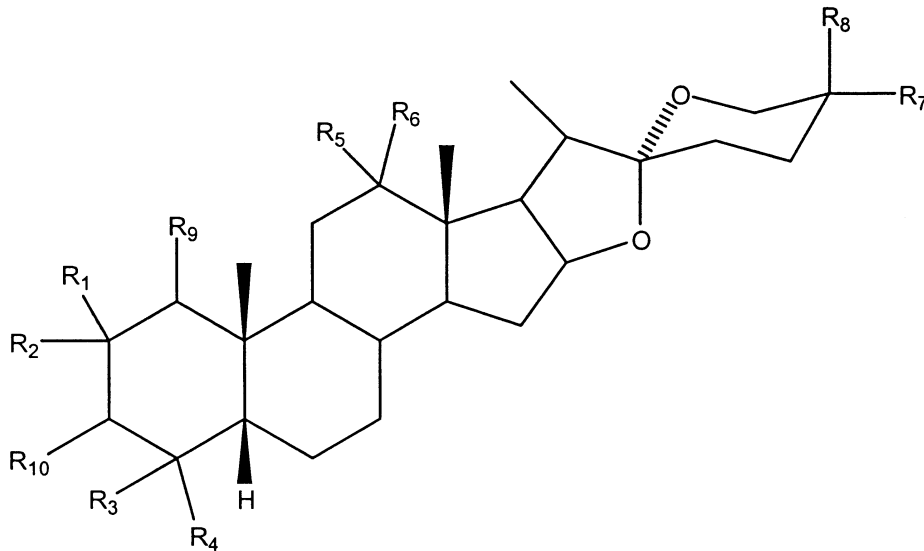


本發明之方法可用於製備3-羥基5 β -H類固醇類皂素，例如菝葜皂素、異菝葜皂素、表菝葜皂素及表異菝葜皂素及其衍生物。皂素之先驅藥物及其他生理上可接受之形式可由該等3-OH化合物以傳統方式製備，以下將會更詳細敘述。

發明詳述

皂素終產物

本發明之方法較佳為使用於製備皂素終產物，其係擇自如下之通式：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自獨立，為H、 C_{1-4} 烷基、OH或OR(其中， $R=C_{6-12}$ 芳基或 C_{1-4} 烷基)，或者 R_5 及 R_6 一起代表=O(羰基)或受保護羰基，在碳核3(即， R_{10} 所附著之A環碳)之立體化學可為R或S，且 R_{10} 可為OH、O-連結糖基或任意有機酯基(包括脂肪族及胺基酸酯)

除非上述特定之式子使用投影式(wedge and dash convention)，且，除非其光學特殊性為本發明之一特性，在式中之立體化學皆為非特定且包括所有的立體異構物和異構物混合物。

此處使用之「生理上可接受之先驅藥物」係意指依本發明有用之化合物其先驅藥物，其係指在合理的醫學判斷範圍下，本發明之化合物及若可能的話，其兩性離子，在以合理之有利/風險量及有效使用量下，可適當使用於與人類組織及低等動物接觸而不會引發毒性、刺激性、過敏反應等。「先驅藥物」一詞係指一種化合物，其在體內可迅速轉化，例如，在血液中水解，以產生如上式母化合物。關於先驅藥物之透徹討論提供如下:Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Examining Division., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al, Examining Division., Academic Press, 42, p. 309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Hundgaard, Examining Division., Chapter 5; Design and Applications of Prodrugs p.113-193, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77.p285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, p.692, 1984;Prodrugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, Examining Division. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1978, 該等文獻被包含於此以茲參照。

「生理上可接受之鹽類」一詞意指本發明化合物相對上無毒性之無機及有機酸加成鹽類及鹼加成鹽類。這些鹽類可在化合物之最終分離及純化期間於原位製備，或者藉分別使已純化之化合物反應以製備。見例如 S.M.Berge 等, Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci.,66:p1-19(1977)，包括於此以茲參照。

此處所使用之「有機酯類」一詞係指任何可藉使 R_{10} 為 OH 之化合物與具有可形成酯類之有機酸或其活性衍生物進行反應而產生之酯類。有機酸例如可為脂肪族羧酸或胺基酸。有機酯基，沒有限制，可選自例如：(乙氧羰基羥基) cathylate 酯、乙酸酯、琥珀酸酯、丙酸酯、正丁酸酯、異丁酸酯、戊酸酯、異戊酸酯、正己酸酯、異丙酸酯、乙酸二乙酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、苯甲酸酯、乙酸苯酯、丙酸苯酯、肉桂酸酯、苯二甲醯、甘胺酸酯、丙胺酸酯、纈胺酸酯、、苯丙胺酸酯、異白胺酸酯、甲硫胺酸酯、精胺酸酯、天冬胺酸酯、半胱胺酸酯、谷胺酸酯、組胺酸酯、離胺酸酯、脯胺酸酯、絲胺酸酯、蘇胺酸酯、色胺酸酯、酪胺酸酯、胡延索酸酯、蘋果酸酯、取代脂肪族，例如，氯乙酸酯、甲氧乙酸酯、受保護胺基酸酯基團，例如，Boc-胺基甘胺酸酯(Boc=第 3 丁氧基羰基)、Boc-胺基戊酸酯、CBZ-胺基甘胺酸酯(CBZ=苯氧代羰基)、CBZ-胺基藻酸酯，及取代芳香族酯基，例如，對溴苯醯氧基、鄰溴苯醯氧基、對甲氧基苯醯氧基，氯苯甲酸酯，例如，對氯苯醯氧基，二氯苯甲酸酯，例如，2,4-二氯苯醯氧基，硝基苯甲酸酯，例如，對硝基苯醯氧基或 3,5-二硝基苯醯氧基等。

此處所使用之「糖類」一詞特別係指單、雙或三糖，以及其醯化形。任何糖類皆可，無限制，例如碳數為 5~6 之單醛糖或酮糖，較佳為形成環狀之五員環糖或六員環糖形式，為 α 或 β 異頭物皆可且可具有 Δ 或 Λ 之光學異構物。適當之糖類包括有葡萄糖、甘露糖、果糖、半乳糖、麥芽糖、纖維二糖、蔗糖、鼠李糖、木糖、阿拉伯糖、岩藻糖、奎諾糖、異蕪荖糖(apiose)、乳糖、半乳糖-葡萄糖、葡萄糖-阿拉伯糖、岩藻糖-葡萄糖、鼠李糖-葡

萄糖、葡萄糖-葡萄糖-葡萄糖、葡萄糖-鼠李糖、甘露糖-葡萄糖、葡萄糖-(鼠李糖)-葡萄糖、葡萄糖-(鼠李糖)-鼠李糖、葡萄糖-(葡萄糖)-葡萄糖、半乳糖-(鼠李糖)-半乳糖及其醯化衍生物(如乙醯化)。

本發明之第一型態

3-酮基,5 β -H類固醇類皂素為依本發明第1型態製備所欲皂素步驟之起始物質，其較佳為對應於所欲皂素分子上之所有點，除第3位置之基團以外。然，若有必需或所欲，可於還原反應使用適當保護基，然後接續再移除以產生所欲之皂素。

此處所使用之「保護基」一詞係指用以保護反應性官能基的基團，例如，羥基或羧基，使其存在於終產物中以避免其參與所不欲其參與的反應。傳統之保護基可依標準用法使用，例如，見 T.W.Green 及 P.G.M. Wuts”Protective Groups in Organic Chemistry” John Wiley and Sons,1991; J.F.W McOmie in “Protective Groups in Organic Chemistry” Plenum Press, 1973.

已有許多試劑被發現可以有效的選擇性生產異菝契皂素或表異菝契皂素，如下表 1 所示。吾人很驚訝的發現使用 K-、L-或 N-Selectride[®](三-第 2 丁基硼氫化鉀、鋰或鈉)或對應之三苯基硼氫化物會導致以高立體選擇性方式形成 3 β -羥基，如，異菝契皂素。使用較少立體障礙之三乙基硼氫化鋰還原劑則會導致以高立體選擇性方式形成 3 α -羥基，如，表異菝契皂素。吾人又意外的發現使用有機氫化鋁如 ATBA 也會導致以高立體選擇性方式形成 3 α -羥基，如，異菝契皂素。

在依本發明對 3-酮基,5 β -H類固醇類皂素進行立體選擇性還原時，吾人發現在終產物中可得到主要之 3-羥基類固醇而與次

多之 3-表異構物其莫耳比例至少約為 10:1，也有實施例至少約 15:1。

表 1 異菝契皂素還原反應之選擇性

| 試劑 | 溫度°C | 溶劑 | 異菝契 皂素% | 表異菝契 皂素% | 異菝契 皂酮% |
|---------------------------------------|------|------|------------|-------------|------------|
| LiAlH(O' Bu) ₃ | 室溫 | THF | 5.0 | 95.0 | - |
| LiBHET ₃ | -78 | THF | 22.8 | 74.3 | - |
| *AlH ₃ | 0 | THF | 14.4 | 83.1 | - |
| *BH ₃ | 0 | THF | 11.8 | 83.9 | - |
| *9-BBN | -78 | THF | 10.4 | 51.4 | 37.5 |
| *NaBH ₄ /CeCl ₃ | -78 | THF | 4.4 | 89.5 | - |
| L-selectride [®] | -78 | THF | 91.1 | 3.4 | 4.7 |
| L-selectride [®] | -5 | THF | 92.7 | 4.2 | 2.5 |
| L-selectride [®] | 20 | THF | 92.7 | 4.8 | 2.2 |
| L-selectride [®] | -78 | 甲苯 | 90.8 | 5.5 | 2.5 |
| L-selectride [®] | -78 | DEM | 54.0 | 4.0 | 41.1 |
| L-selectride [®] | 20 | 環己烷 | 74.9 | 13.9 | 8.5 |
| L-selectride [®] | -78 | THF | 97.3 | 1.6 | 0.2 |
| N-selectride [®] | -5 | THF | 94.2 | 2.6 | 0.5 |
| N-selectride [®] | -78 | THF | 96.5 | 2.0 | 0.3 |
| K-selectride [®] | -10 | THF | 93.6 | 4.0 | 0.6 |
| K-selectride [®] | -78 | MTHF | 92.2 | 6.3 | - |
| K-selectride [®] | -78 | THF | 91.5 | 4.4 | 3.2 |
| LS-selectride [®] | -78 | THF | 95.5 | 0.4 | 0.3 |
| KS-selectride [®] | -78 | THF | 91.0 | 4.6 | 1.7 |

* =比較反應

吾人發現，低溫(例如，約 -78°C)對於本發明之方法並非必需。還原反應一般可於 $-100\sim 25^{\circ}\text{C}$ 下進行，較佳為在 $-40\sim 25^{\circ}\text{C}$ ，更佳為約 $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$ ，且較佳為於溶劑中進行，溶劑係擇自四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(MTHF)、甲苯、1,4-二氧陸園、第3丁甲醚之溶劑及該等溶劑之混合物，其中以四氫呋喃最佳。

於一較佳具體例，3-酮基,5 β -H類固醇類皂素起始物質，例如，異菝葜皂素可由對應之 $\Delta^4,3$ -酮基類固醇類皂素，例如，薯蕷皂酮，利用異質性觸媒加氫作用製備。

$\Delta^4,3$ -酮基類固醇類皂素，例如，薯蕷皂酮，其本身之製備較佳為將對應之 $\Delta^4,3$ -羥基類固醇類皂素，例如，薯蕷皂素，進行氧化反應以得到 $\alpha\beta$ -不飽和酮類。可注意到，以於碳上之鈀作為觸媒直接還原薯蕷皂素主要會得到5 α -產物，提果皂素。

Marker(Marker 等, J. Am. Chem. Soc. 2525(1940))提出可利用以醚中之鈀-硫酸鋇為觸媒在氫存在下將薯蕷皂苷酮還原為異菝葜皂酮。但低濃度(500份體積;正常體積範圍為5~30份體積)及高觸媒負載量(1000%;正常觸媒負載量範圍為1~20%)使所述之製程對大規模製造上不可行且不經濟。另一額外考量為醚類對於大規模生產在安全性上是不適當的。

其他人員亦有對將薯蕷皂酮還原為異菝葜皂酮進行研究。德拉西(Djerassi)於大氣壓力下以預還原之10%Pd-C(0.8g)將乙醇(450ml)中之薯蕷皂酮(10g)還原。粗製異菝葜皂酮係以水沉澱分離並由氯仿/甲醇再結晶以純化為熔點 $179\sim 183^{\circ}\text{C}$ 的異菝葜皂酮(7.2g, 72%)。當反應於氫氧化鉀(3g)存在下進行時其產率沒有改變。分析上純化的樣本於 $186\sim 188^{\circ}\text{C}$ 下熔化(Djerassi, Yashin and Rosenkranz, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 422)。該製程因薯蕷皂

酮於乙醇之低溶解度以致於有很稀的缺點。

於孕烷(pregnane)系列中，Suvorov 發現吡啶在加氫反應之結果上具有明顯的作用。典型上，在該製程中選擇之觸媒為 10% 鈀於碳酸鈣上(Pd-CaCO₃)。在該等情形中，發現選擇性明顯優於在醇性溶劑中進行之反應，即使有添加苛性鈉(Subvorov and Yaroslavtseva, Steroids, 1961,1270)。該研究所使用之步驟牽涉冷卻到稀鹽酸上及將該產物萃取至氯仿。有機萃取物被以稀鹽酸、8%重碳酸鈉水溶液及水清洗直到對石蕊試紙呈現中性。該方法會導致生成多量需要處理之水性廢物，包括吡啶和鹵化溶劑，會使處理成本上升。

Irismetov 證明可以在高選擇性下將薯蕷皂酮還原為異菝葜皂酮。在其研究中，薯蕷皂酮(1g)於大氣壓下被於吡啶(30ml)中之 5%Pd-CaCO₃(1g)還原。以過濾去除觸媒並將溶劑蒸發，殘渣被由醇再結晶以得到熔點為 209-211°C 之固體。產率沒有被提供(Irismetov and Goryayev, Izv. Akad. Nauk Laz. SSR, Ser. Khim., 1982,2,47)。對大規模生產而言，該製造法之缺點為高觸媒負載量(100%)及稀釋溶液。吡啶為有毒溶劑且其較常是在大規模製造上以計量方式作為酸之清除者。

美國專利第 736,818 號請求以鈀觸媒於無機鹼存在下及於無水介質中將 3-酮基- Δ^4 -類固醇還原為 5 β -H 類固醇。較佳之溶劑為甲醇而較佳之鹼為氫氧化鉀。薯蕷皂酮沒有被例示。吾人發現薯蕷皂酮很難溶於醇(特別是乙醇)，因此會使該製程非常稀釋。且該方法仍須萃取的步驟。

美國專利第 763,301 號提出利用鹼(即，氫氧化鈉或鉀)於還原 3-酮基- Δ^4 -類固醇時增加 5 β -H 產物之量。該專利在文中對於

利用三乙胺有特別之聲明。可選擇之溶劑有乙醇、醚、乙酸乙酯及甲基環己烷被提出，而以 1,4-二氧陸園為較佳溶劑。

吾人意外發現在適當溶劑中使用於支持體如硫酸鋇上之鈀(Pd-BaSO₄)或碳酸鈣上之鈀(Pd-CaCO₃)，可以提供經濟且可大規模化之製程。特別是，吾人發現之製程可在商業上可行之濃度以低觸媒負載量下操作。再者，吾人意外發現該等觸媒之還原型比非還原型更有選擇性。如下表 1 所示。

表 1 一般篩選研究

| 溶劑/觸媒 | 異菝萆 皂酮/% | 提果 皂酮/% | 薯蕷 皂酮/% | 提果 皂素/% |
|-------------------------------|-------------|------------|------------|------------|
| Pd-BaSO ₄ (r)/THF/ | 95.7 | 2.1 | <0.1 | 1.2 |
| Pd-BaSO ₄ (u)/THF/ | 84.0 | 13.1 | - | - |
| Pd-CaCO ₃ (r)/THF/ | 91.4 | 6.9 | - | 1.7 |
| Pd-CaCO ₃ (u)/THF/ | 81.1 | 14.2 | - | 1.7 |

註：(r)表示觸媒之還原型，(u)為非還原型。

5%Pd/石墨(強生馬特雷 450 型)及 10%Pd/C(強生馬特雷 39 型)亦為本製程之適當觸媒。

適當之溶劑可擇自四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(MTHF)、甲苯、1,4-二氧陸園、甲基異丁酮，其中以四氫呋喃最佳。該等溶劑已發現比吡啶為佳。以該等溶劑，該製程可在 1~50 份體積下操作，又以 3~30 份體積較佳，以 3~10 份體積最佳。觸媒負載量範圍為 1~25%，較佳為 1~10%，最佳為 1~5%。

吾人意外發現壓力增加會使製程之選擇性較低。該反應以在 1~5bar 氫氣下操作為佳，又以 1~2bar 氫氣下更佳。

溫度之增加亦發現會使選擇性減弱。反應以在 15~75°C 下操

作較佳，以 20~50°C 下更佳，又以 20~30°C 下最佳。

四氫呋喃(THF) 相較於乙醇及其他可能之醚取代溶劑，例如，二乙氧基甲烷及第 3 丁基甲醚，可使對於薯蕷皂酮之溶解度有所改善。這會得到較高通量及較經濟之製程。本製程相較於乙醇/水性氫氧化鈉系統，提供了一簡單之步驟。

有許多溶劑可用於有效純化異菝契皂酮，包括環己烷、2-丁酮、2-丙醇及甲醇；其實施例列於下表 2。

表 2 粗製異菝契皂酮之再結晶

| 溶劑 | 體積 | 產率/% | 異菝契 皂酮/% | 提果 皂酮/% | 薯蕷 皂酮/% | 提果 皂素/% |
|------|----|------|-------------|------------|------------|------------|
| 輸入 | - | | 91.35 | 5.15 | 1.71 | 1.27 |
| 2-丁酮 | 5 | 70 | 97.77 | 1.20 | 0.39 | 0.51 |
| 環己烷 | 8 | 72 | 97.71 | 1.10 | 0.33 | 0.57 |
| 2-丙醇 | 12 | 60 | 97.40 | 1.35 | 0.37 | 0.71 |

本發明之較佳型態為將加氫作用之異菝契皂酮四氫呋喃溶液依本發明第一型態直接進行還原反應。此舉可避免分離及乾燥中間產物異菝契皂酮，可節省時間及設備使用並可預期在製造成本上有所改進。吾人意外發現由本製程產生之不純物(主要是表提果皂素及表異菝契皂素)可藉將粗製異菝契皂素再結晶以移除。

本發明之第二型態

本發明之第二型態提供將 3 α -羥基-5 β -H類固醇類皂素及其衍生物，藉由立體特殊性反轉反應轉換為 3 β -羥基-5 β -H類固醇類皂素及其衍生物例如酯類。例如，表菝契皂素可以藉二異丙基偶氮二羧酸酯、三苯基磷及苯甲酸之作用，以所謂之米索諾布

(Mitsunobu)反應(Hughes, Organic Reactions, 1992,42,337-400)順利的轉變為新穎化合物菝葜皂素苯甲酸酯，若有必需或所欲，可於還原反應使用適當保護基，然後接續再移除以產生所欲之皂素。故，菝葜皂素苯甲酸酯及其製備亦進一步構成本發明之特徵之一。以類似方式，表菝葜皂素可轉變為已知之酯類菝葜皂素苯甲酸酯。本製程不限定於苯甲酸酯，可活用於產生脂肪酸酯，例如，乙酸酯、丙酸酯、正丁酸酯、異丁酸酯、正己酸酯、異己酸酯、棕櫚酸酯、取代脂肪酸酯，例如，氯乙酸酯、甲氧乙酸酯、受保護胺基酸酯，例如 Boc-胺基甘胺酸酯、Boc-胺基纈胺酸酯、CBZ-胺基甘胺酸酯或取代芳香族酯類，例如，氯苯甲酸酯、硝基苯甲酸酯、二氯苯甲酸酯等。

反應步驟可替代性的包括事先形成活性形之 $3\alpha,5\beta$ -皂素，例如，甲磺酸酯(mesylate 甲磺酸酯)或對甲苯磺酸酯(tosylate 甲苯磺酸酯)。該活性形可與羧酸之陰離子鹽類（例如，鈉鹽、鉍鹽或鉀鹽）以親核性取代之傳統方式反應。

所得化合物之回收

依本發明之任一型態所製備之化合物可利用傳統之方法從反應混合物中回收。例如，化合物可藉將溶劑從反應混合物中蒸餾掉以回收，或者，將溶劑從反應混合物中蒸餾掉以後，依需要將殘渣倒入水中再以與水不相溶之有機溶劑萃取，再將該溶劑由萃取物中蒸餾出去。此外，若有必要，產物可再進一步藉各種周知的技術再作純化，例如，再結晶、再沉澱或各種層析法，特別是管柱層析法或製備性薄層層析法。

【實施方式】

以下之實施例非限定的說明以選擇性還原反應控制立體化

學以合成菝葜皂素、表菝葜皂素、異菝葜皂素及表異菝葜皂素。該等實施例亦說明將 3α -羥基, 5β -H皂素以立體特殊轉變為 3β -羥基, 5β -H皂素及其衍生物。

實施例 1：由異菝葜皂酮與 L-Selectride®於 -10°C 下合成異菝葜皂素

異菝葜皂酮(657g)被溶解於四氫呋喃(4000ml)且該溶液以氮氣吹氣並冷卻以使內部溫度為約 -10°C 。將 L-Selectride®(2400ml;1M於四氫呋喃)以約 50 分鐘之期間添加並攪拌 90 分鐘。緩慢添加檸檬酸(600g)溶於水(2000ml)之溶液，並維持溫度低於 0°C 。使混合物回溫至室溫並再攪拌 30 分鐘。將水層分開並以二氯甲烷(1500ml)萃取。結合之有機萃取物以水(4000ml)清洗並以硫酸鎂乾燥。將有機萃取物蒸發至乾以得到異菝葜皂素。

實施例 2：由異菝葜皂酮與 K-Selectride®於 -15°C 下合成異菝葜皂素

將 K-Selectride®(1600ml; 1M 於四氫呋喃)於氮氣下於約 -15°C 添加至異菝葜皂酮(500g)於四氫呋喃(3500ml)之溶液內。將反應混合物於此溫度下攪拌 30 分鐘並以檸檬酸水溶液(393g 於 1300ml 水)冷卻，維持內部溫度約 0°C 。混合物被回溫至室溫並將四氫呋喃於大氣壓力下蒸發直到固體沉澱。固體被過濾出並以泵乾燥。

將該固體溶解於二氯甲烷(DCM)(6000ml)、乾燥(硫酸鎂)並蒸發為白色固體，再由異丙醇再結晶(IPA)(5000ml)以得到異菝葜皂素。

實施例 3：由異菝葜皂酮與 N-Selectride®於 -78°C 下合成異菝葜皂素

皂素

將 N-Selectride®(0.64ml; 1M 於四氫呋喃)於-78°C 下以 10 分鐘的期間添加至異菝葜皂酮(206mg)於四氫呋喃(10ml)之溶液內。將反應混合物攪拌並以 10%檸檬酸水溶液(2g 於 20ml 水)冷卻，並將產物萃取至 DCM(2×50ml)、乾燥(硫酸鎂)並蒸發為無色油。將該油提取至丙酮(20ml)，再加入水(50ml)。將沉澱物以過濾收集並乾燥以得到異菝葜皂素(200mg, 97%)。

實施例 4：由薯蕷皂酮合成異菝葜皂素

將薯蕷皂酮(500g)於 40-45°C 下溶解於四氫呋喃(2000ml)並以氫氣使不活性化。加入 5%Pd-BaSO₄(還原形)(100g);對燒瓶通入氫氣並在氫氣環境下攪拌約 6.5 小時。將燒瓶冷卻至室溫並以矽藻土(50g)墊片過濾移除觸媒。將溶劑蒸發以得到粗製異菝葜皂素的固體殘渣。

將本製程重複 2 次，將 2 批次之產物收集(902.8g)，於室溫下在氫氣環境將其再泥狀化於環己烷(2260ml)內約 30 分鐘。將固體以過濾收集並以真空烤箱於約 40°C 下乾燥隔夜以得到純化之異菝葜皂素(749.1g;75%)。

實施例 5：由薯蕷皂酮合成異菝葜皂素

將薯蕷皂酮(700g)溶解於四氫呋喃(4500ml)並以氫氣使不活性化。將該混合物以活性碳(35g)處理並以 5%Pd-BaSO₄(還原形)(35g)於 25°C 及 2.5bar 氫氣下進行加氫作用。將觸媒以過濾移除並將混合物濃縮至約 1/4 的體積。然後以約 30 分鐘之期間添加水(3000ml)，並過濾得到的固體。將該固體以甲醇(560ml)清洗並於 40~45°C 下真空乾燥以得到異菝葜皂素(630g,90%)。

實施例 6：縮短加氫作用及還原反應

將薯蓣皂酮(500g)溶解於四氫呋喃(2500ml)並以氫氣使不活化。加入 5%Pd-BaSO₄(還原形)(100g);將燒瓶通入氫氣並於氫氣環境下攪拌約 5 小時。以矽藻土(20g)墊片過濾移除觸媒。將殘渣以四氫呋喃(1000ml)清洗並將溶液直接使用於次一個步驟。

將 K-Selectride®(1600ml; 1M 於四氫呋喃)於約 -15°C 在氫氣環境下添加至上述異菝葜皂酮(500g)於四氫呋喃之溶液。將該反應混合物於此溫度下攪拌 30 分鐘並以檸檬酸水溶液(393g 於 1300ml 水)冷卻，維持內部溫度在約 0°C。將該混合物回溫至室溫並將四氫呋喃於大氣壓力下蒸發直到有固體沉澱。該固體被濾出並以泵乾燥。

將該固體溶解於二氯甲烷(6000ml)、乾燥(硫酸鎂)並蒸發為白色固體，並以 2-丙醇(5000ml)進行再結晶。將該固體進一步以丙酮(5000ml)再結晶。將固體於約 80°C 下以真空烤箱乾燥以得到純化之異菝葜皂素(154.5g)。

熔點 184.7-187.0°C ; $[\alpha]_D^{20} = -73.3^\circ$;IR_{vmax} 3456, 2928, 1451, 1376, 1050, 979, 896 cm⁻¹;ESI-MS m/z 417[M+1]⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz):其中, δ 4.39(1H, br q, J=8Hz), 4.10(1H br s), 3.46(1H, br dd, J=11Hz) , 3.39(1H, t, J=11Hz) , 0.98(3H, s) , 0.97(3H, d, J=7Hz) , 0.79(3H, d, J=7Hz) , 0.76(3H,s)ppm; ¹³C NMR(CDCl₃, 126MHz):δ 14.47, 16.43, 17.10, 20.83, 23.86, 26.48, 26.50, 27.75, 28.73, 29.89, 30.24, 31.32, 31.73, 33.46, 35.21, 36.45, 39.78, 40.24, 40.63, 41.54, 56.41, 62.19, 66.79, 66.98, 80.87, 109.20 ppm; C77.94%; H10.75% (C₂₇H₄₄O₃ 之理論值: C77.84%;H10.64%)。

實施例 7：縮短加氫作用及還原反應

將 L-Selectride®(527ml; 1M 於四氫呋喃)於約 -10°C 在氮氣環境下添加至異菝葜皂酮(156g)於四氫呋喃之溶液(由對薯蕷皂酮進行加氫作用得到)。將該反應混合物於此溫度下攪拌 30 分鐘並回溫至室溫，再攪拌隔夜。將該混合物以添加檸檬酸水溶液(311g 於 3800ml)與二氯甲烷(2200ml)混合物之方式冷卻，使內部溫度維持在 30°C 以下。將水相分開並以二氯甲烷(400ml)再萃取。將組合之有機萃取物以檸檬酸水溶液(160g 於 2200ml)清洗並蒸餾至體積變少。添加 2-丙醇(3000ml)並將該混合物再度蒸餾至體積為約 1/2。添加另外之 2-丙醇(1500ml)再將該混合物再度蒸餾至體積為約 1/2。將該混合物加熱迴流並冷卻。將混合物進一步冷卻至 0~10°C 並過濾。將固體於真空烤箱於 60~65°C 下乾燥以得到異菝葜皂素。產量為 94.0g。

實施例 8：將異菝葜皂酮還原為表異菝葜皂素

將三第 3 丁氧氫化鋁鋰(99ml, 1M 於四氫呋喃)逐滴加入異菝葜皂酮(32.0g, 77.2mmol)於四氫呋喃(800ml)之溶液，添加速率為使溫度可維持於 14~16°C。當添加完成時將該混合物於室溫下再攪拌 2 小時。將殘餘之還原劑以小心添加氯化鋁溶液(30g 於 400ml 水)之方式抑制。將該混合物過濾並將該固體以二氯甲烷清洗(300ml)。將組合之濾液蒸發並使殘渣以二氯甲烷(300ml)及水(300ml)分層。將水層進一步以二氯甲烷萃取(2× 300ml)。將組合之有機物乾燥(硫酸鎂)並蒸發至白色固體(25.7g)。將該固體以丙酮(1250ml)再結晶，並將所得固體(19.0g)於 40°C 在真空烤箱乾燥隔夜。固體最後再以 2-丙醇(300ml)進行再結晶並將溶液熱過濾以移除任何有機物。將濾液冷卻，過濾固體並以 60°C 在真空烤箱乾燥隔夜以得到表異菝葜皂素(9.0g)。

熔點 223-227°C; $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$ ($c=5\text{gI}^{-1}$, CHCl_3); $\text{IR}_{\text{vmax}}(\text{KBr})$ 3392, 2937, 1451, 1369, 1051, 982, 864 cm^{-1} ; $\text{ESI-MS } m/z$ 417 $[\text{M}+1]^+$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: 其中, δ 4.40(1H, br q, $J=8\text{Hz}$), 3.62(1H septet $J=10,10,5,5\text{Hz}$), 3.48(1H, br dd, $J=11\text{Hz}$), 3.37(1H, t, $J=11\text{Hz}$), 0.97(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95(3H, s), 0.79(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.75(3H, s) ppm; $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 75\text{MHz})$: δ 14.91, 16.85, 17.55, 20.99, 23.78, 27.08, 27.49, 30.68, 31.75, 32.18, 35.09, 35.75, 35.85, 40.62, 40.91, 41.04, 41.99, 42.39, 56.74, 62.59, 67.23, 72.10, 81.30, 109.64 ppm; C77.77%; H10.59% ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$ 之理論值: C77.84%; H10.64%)。

實施例 9：由表異菝契皂素合成異菝契皂素苯甲酸酯

將二異丙基偶氮二羧酸酯(0.81g, 4.0mmol)於乾四氫呋喃(2ml)之溶液添加至攪拌過之表異菝契皂素(0.83g, 2.0mmol)、三苯基磷(1.05g, 4.0mmol)及苯甲酸(0.49g, 4.0mmol)於乾四氫呋喃之溶液。將該混合物於室溫下攪拌並以薄層層析(TLC)監測。2小時後起始物質已被消耗。以真空移除溶劑,使殘留之漿狀物溶解於醚(30ml)再以飽和之重碳酸鈉水溶液(25ml)清洗溶液。以硫酸鎂乾燥有機層並轉移到低矽膠墊,以醚清洗該墊。將清洗物與濾液之組合於真空下濃縮以得到異菝契皂素苯甲酸酯白色固體。

實施例 10：由表菝契皂素合成菝契皂素苯甲酸酯

將二異丙基偶氮二羧酸酯(0.81g, 4.0mmol)於乾四氫呋喃(2ml)之溶液添加至攪拌過之表菝契皂素(0.83g, 2.0mmol)、三苯基磷(1.05g, 4.0mmol)及苯甲酸(0.49g, 4.0mmol)於乾四氫呋喃之溶液。將該混合物於室溫下攪拌並以薄層層析(TLC)監測。2小時後起始物質已被消耗。以真空移除溶劑,使殘留之漿狀物溶解

於醚(30ml)再以飽和之重碳酸鈉水溶液(25ml)清洗溶液。以硫酸鎂乾燥有機層並轉移到低矽膠墊，以醚清洗該墊。將清洗物與濾液之組合於真空下濃縮以得到菝契皂素苯甲酸酯白色固體。

熔點 173-175°C; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 0.77(3H, σ , 18-XH₃), 1.00(3H, δ , ρ =6.7Hz, 21-XH₃), 1.04(3H, s, 19-CH₃), 1.08(3H, d, J =7.0Hz, 27-CH₃), 1.1-2.1(27H, 複雜多分支, 脂肪族), 3.31(1H, br. d, J =10.9Hz, 26-OCHH), 3.96(1H, br. dd, J =10.9Hz, 2.0Hz, 26-OCHH), 4.42(1H, m, 16-OCH), 5.34(1H, br. s, H-3), 7.44(2H, br. t, J =7.6Hz, 芳香族 H), 7.55(1H, br. t, J =7.6Hz, 芳香族 H), 8.05(2H, br. d, J =7.6Hz, 芳香族 H) ppm; ^{13}C NMR(125.6MHz, CDCl_3): δ 14.56, 16.28, 16.71, 21.17, 24.28, 25.41, 26.01, 26.19, 26.69, 27.31, 31.02, 31.33, 31.98, 35.37, 35.37, 37.92, 40.28, 40.08, 40.91, 42.36, 56.63(C-14), 62.33(C-17), 65.36(C-26), 71.54(C-3), 81.22(C-16), 109.94(C-22), 128.54(芳香族 H), 129.73(芳香族 H), 131.39(芳香族 H), 132.9(芳香族 H), 166.13(羰基)ppm。

實施例 11：由菝契皂酮合成表菝契皂素

將三第 3 丁氧氫化鋁鋰於四氫呋喃之溶液(1M, 41.71kg)於乾氮氣下在 -23~-30°C 添加至攪拌過之菝契皂酮(17.38kg)於乾四氫呋喃(約 70kg)之溶液。將生產線以四氫呋喃清洗並將混合物於 -23~-30°C 攪拌約 3 小時。將得到之溶液小心的以硫酸鈉水溶液抑制(5.67kg 於 28.67kg 水)。以過濾去除無機鹽類並以四氫呋喃(184kg)清洗。添加水(63.18kg)並以蒸餾移除大量之四氫呋喃。加入額外的水(126.44kg)並以過濾分離產物。將產物以水(2× 17.38kg)及丙酮(4× 13.73kg)清洗。將產物於 35~40°C 下乾燥以得

到表菝契皂素(14.48kg)。

前述內容係廣泛的敘述本發明，並無限定。一般熟悉本技術之人員可輕易的作各種變化和修飾，且該等亦變化和修飾亦包含在本申請案及後續專利之範圍內。

伍、中文發明摘要：

一種製備皂素及其衍生物之立體特殊方法，係將 3-酮基,5 β -H 類固醇類皂素以立體障礙有機硼烷或有機氫化鋁還原製備。3 β -羥基,5 β -H 類固醇類皂素或其衍生物之製備可利用以相對高立體障礙有機硼烷試劑作為還原劑使 3-酮基,5 β -H 類固醇類皂素，或者，使 3 α -羥基，5 β -HH 類固醇類皂素或其衍生物進行 S_N2 反轉。有機氫化鋁可用於製備 3 α , 5 β 皂素或其衍生物。本發明提供一種方便的途徑，可以由很容易取得或易製備之起始物質（例如，薯蕷皂酮，可由薯蕷皂素製備）合成有用的類固醇類皂素，例如，菝葜皂素（Sarsasapogenin）、表菝葜皂素（episarsasapogenin）、異菝葜皂素（smilagenin）、表菝葜皂素（epismilagenin）及其酯類。

陸、英文發明摘要：

A method to stereospecifically prepare a sapogenin or a derivative thereof by reducing a 3-keto,5 β -H steroidal sapogenin with a hindered organoborane or an organo-aluminium hydride. A 3 β -hydroxy,5 β -H steroidal sapogenin or derivative thereof may be prepared by reducing the 3-keto,5 β -H steroidal sapogenin using as reducing agent a relatively highly hindered organoborane reagent or by S_N2 inversion of a 3 α -hydroxy,5 β -H steroidal sapogenin or derivative thereof. The organo-aluminium hydride may be used to prepare a 3 α ,5 β -sapogenin or derivative thereof. The invention provides a convenient route to useful steroidal sapogenins such as sarsasapogenin, episarsasapogenin, smilagenin, epismilagenin and esters thereof, from readily available or easily preparable starting materials (e.g. diosgenone, preparable from diosgenin).

拾、申請專利範圍：

1. 一種以立體特殊方式製備 3-羥基-5 β -H 類固醇類皂素及其衍生物之方法，該方法包括以包含立體障礙有機硼烷或有機氫化鋁之還原劑使 3-酮基,5 β -H 類固醇類皂素還原。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該還原劑為一種立體障礙有機硼烷，在該立體障礙有機硼烷中有機基包括多於 2 個碳原子且所得到之皂素主要為 3 β -羥基,5 β -H 皂素。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中該立體障礙有機硼烷係擇自三第 2 丁基硼氫化鋰、三第 2 丁基硼氫化鉀、三第 2 丁基硼氫化鈉、三矽啞基(trisiamyl)硼氫化鋰、三矽啞基硼氫化鉀、三苯基硼氫化鉀及三苯基硼氫化鋰。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中立體障礙有機硼烷為三第 2 丁基硼氫化鋰。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中有機氫化鋁為三第 3 丁氧基氫化鋁鋰。

6. 如之前申請專利範圍項任一項之方法，其中，主要得到之皂素與其次的 3-表異構物其莫耳比至少約 10:1。

7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中，該比例至少為 15:1。

8. 如之前申請專利範圍任一項之方法，其係在有機溶劑內實施，有機溶劑係擇自四氫呋喃、甲苯、第 3 丁甲醚、二乙氧基甲烷、1,4-二氧陸園、2-甲基四氫呋喃及其任一種混合物。

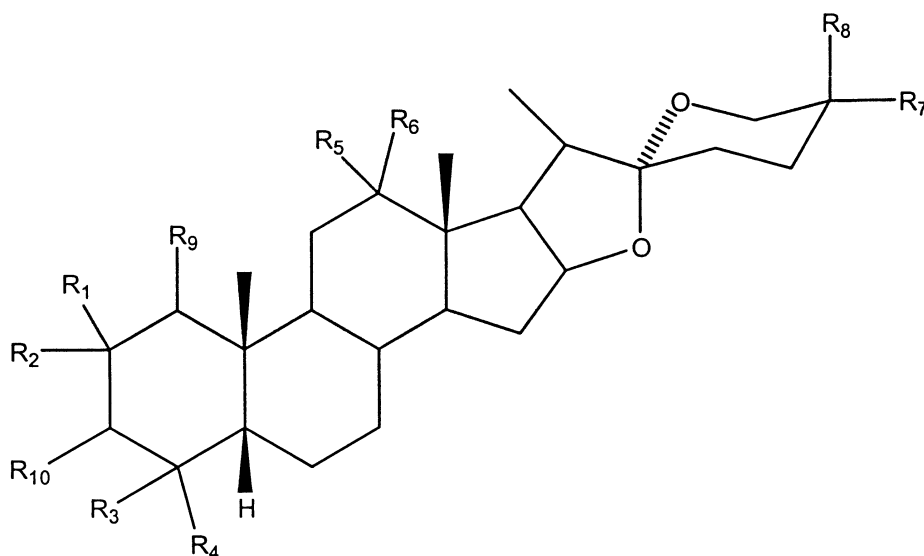
9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中，有機溶劑主要以四氫呋喃構成。

10. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中，有機溶劑主要以甲苯構成。

11. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中，有機溶劑主要以 1,4-二氧陸園構成。

12. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中，有機溶劑主要以 2-甲基四氫呋喃構成。

13. 如之前申請專利範圍任一項之方法，其中所欲之皂素為以下通式之化合物：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 各自獨立，為 H 原子、 C_{1-4} 烷基、OH 或 OR(其中， $R=C_{6-12}$ 芳基或 C_{1-4} 烷基)，或者 R_5 及 R_6 一起代表=O(羰基)或受保護羰基，在碳 3 核心(即， R_{10} 所附著之 A 環碳)之立體化學可為 R 或 S，且 R_{10} 可為 OH、O-連結糖基或任意有機酯基。

14. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中皂素係擇自菝葜皂素、表菝葜皂素、異菝葜皂素、表菝葜皂素及其酯類。

15. 如之前申請專利範圍任一項之方法，其中 3-酮基,5 β -H 類固醇類皂素起始物質係以對應之 $\Delta^4,3$ -酮基類固醇類皂素利用異質性觸媒加氫作用來製備，並將 $\Delta^4,3$ -酮基類固醇類皂素主要轉變為對應之 5 β -H,3-酮。

16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中異質性觸媒加氫作用係使用氫氣及鈀觸媒於有機溶劑內進行。

17. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中鈀觸媒係位於支持體上。

18. 如申請專利範圍第 15~17 項之方法，其中 $\Delta^4,3$ -酮基類固醇類皂素係薯蕷皂酮。

19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中薯蕷皂酮係由薯蕷皂素氧化得到。

20. 一種方法，係用於使 3α -羥基- 5β -H類固醇類皂素及其衍生物轉變為 3β -羥基- 5β -H類固醇類皂素及其衍生物，其包括使 3α -羥基- 5β -H類固醇類皂素之 3 -羥基-活性衍生物與親核試劑在有利於親核取代之條件下接觸，以使第 3 位置進行反轉，之後可依需要對第 3 位置之取代基進行選擇性後續調整。

21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中該反應係依照米索諾布(Mitsunobu)反應步驟進行，以生成 3β -羥基- 5β -H類固醇類皂素之酯類衍生物。

22. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中皂素之活性衍生物為有機磺酸酯衍生物。

23. 如之前申請專利範圍任一項之方法，其中起初形成之皂素後續再轉變為其先驅藥物之形式或其另外生理上可接受之形式。

24. 一種方法，係用於合成異菝葜皂素，包括薯蕷皂酮之觸媒性加氫反應，再接著將所得到之 3 -酮基, 5β -H類固醇類皂素以立體障礙有機硼烷還原。

25. 一種方法，係用於合成表異菝葜皂素，包括薯蕷皂酮之

觸媒性加氫反應，再接著將所得到之 3-酮基,5 β -H類固醇類皂素以有機氫化鋁還原。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

