

皂素皂苷脂肪链中甲基绝对构型的确定

朱向明 曾文彬 俞 彪 惠永正*

(中国科学院上海有机化学研究所 生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 利用 Sharpless 环氧化和 Roush 反应合成了皂素皂苷脂肪链中 C_9 脂肪酸单体的两个非对映异构体, 即 $(3S, 5S, 6S) - 3, 5 -$ 二羟基 - 6 - 甲基 - δ - 辛酸内酯和 $(3S, 5S, 6R) - 3, 5 -$ 二羟基 - 6 - 甲基 - δ - 辛酸内酯. 通过与天然样品进行理化数据对比, 确定了皂素皂苷脂肪链中甲基的绝对构型为 S .

关键词 皂素皂苷, 脂肪酸, 绝对构型

Determination of the Absolute Configuration of Methyl Group in the Acyl Moiety of Quillajasaponins

ZHU Xiang - Ming ZENG Wen - Bin YU Biao HUI Yong - Zheng*

(State Key Laboratory of Bio - organic and Natural Products Chemistry,
Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200032)

Abstract Two diastereoisomers of the C_9 lactone, $(3S, 5S, 6S) - 3, 5 -$ dihydroxy - 6 - methyl - δ - octanolide and $(3S, 5S, 6R) - 3, 5 -$ dihydroxy - 6 - methyl - δ - octanolide, have been enantioselectively synthesized and compared with the natural sample, thereby determining the absolute configuration of the methyl group in the acyl moiety of quillajasaponins to be S .

Keywords quillajasaponin, fatty acid, absolute configuration

皂素皂苷是从蔷薇科植物 *Quillaja Saponaria Molina* 中分离得到的一种带脂肪链的双糖链三萜皂苷, 长期以来在饮料、糖果、烘烤等行业中被人们用作起泡剂, 在化妆品行业中还用作香波的添加剂. 此外, 由于在高度稀释的水溶液中能形成稳定的泡沫, 它还常常被用作一些药物悬浊液的稳定剂. 但近年来最引起人们关注的是它作为免疫辅助剂的生理活性. 皂素 Ema 皂苷与抗原、胆固醇及磷脂共同组成的免疫刺激复合物 (ISCOM)^[1] 被证实是十分有效的抗原提呈途径, 能有效诱导专一性抗体的产生并加强细胞的免疫反应. 作为一种免疫辅助剂, 皂素皂苷在针对动物的一些传染性病毒疾病的疫苗中已被广泛使用, 经含皂素皂苷的疫苗免疫过的 BALB/c 小

鼠可获得比对照更高滴度的抗体^[2], 并可以产生针对 HIV - 1 病毒蛋白有效的遗忘抗体反应, 还可以明显增强对重组蛋白和三个 HIV - 1 变体的抗原特异性增殖反应. 值得一提的是, 皂素皂苷中活性最好, 毒性最低的一个组分 QS - 2I^[3] 具有极强的免疫辅助活性, 依所联用的疫苗不同, 已分别处于 I, II, III 期临床试验阶段, 包括对人体癌症疫苗的研究. 大量实验结果: 表明皂素皂苷是十分有效的体液和细胞免疫反应的引发因子^[4], 随着疫苗佐剂的不断深入研究, 疫苗将不仅仅只是起预防作用, 很有可能会成为治疗疾病的药物.

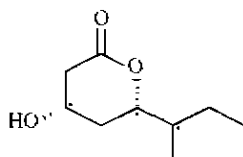
皂素皂苷的结构相当复杂^[5], 自 1988 年 Higuchi 报道第一个结构完整的皂素皂苷以来^[6], 至今已有

* Email: byu@pub.sioc.ac.cn

收稿日期: 2001 - 04 - 20, 修回日期: 2001 - 06 - 01, 稿日期: 2001 - 07 - 09

(Received April 20, 2001. Revised June 1, 2001. Accepted July 9, 2001.)

40 多个皂素皂苷的结构被解析. 皂素皂苷与其它植物皂苷明显不同的一个特征是其特有的脂肪酸链. 其辅助的体液及细胞免疫活性都会因失去脂肪酸链而丧失. 即脂肪酸链对皂素皂苷的生物活性是必需的^[7]. 有关脂肪酸链的结构最早是 Higuchi 在 1987 年报道的^[8]. 在温和的碱性条件下水解皂素皂苷得到了一个 C_9 脂肪酸. 该酸在硅胶柱上很容易转变成 δ -内酯结构. 利用这个内酯, 通过谱学方法确定了皂素皂苷脂肪酸链单体的化学结构. 为 3,5-二羟基-6-甲基辛酸, 如 Scheme 1 所示. 用 Mosher 酯法确定其中两个羟基的绝对构型, 分别为 3*S*,5*S*. 但 6 位甲基的绝对构型通过核磁共振无法确定. 为了对皂素皂苷有更全面的认识, 本文通过不对称合成的手段合成了两个非对映异构体 **16** 和 **25**. 然后与天然样品进行理化数据对比, 确定了皂素皂苷脂肪酸链中甲基的绝对构型^[9].



图式 1 皂素皂苷的 C_9 脂肪酸

Scheme 1 The C_9 fatty acid of quillajasaponins

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

比旋光由 Perkin-Elmer 241 MC 型旋光仪在钠光下测定; 红外光谱由 Shimadzu IR-440 或 Bio Rad FTS-185 型红外光谱仪测定; 质谱用 HP 5989A 或 VG QUATTRO MS/MS 质谱仪测定; 元素分析在 Perkin-Elmer 2400 CHN 型元素分析仪上测定; 核磁共振由 Bruker AM-300 MHz 或 Varian 仪器测定, 均以 $CDCl_3$ 作溶剂, TMS 作内标. 柱层析均用 400 mesh 硅胶, 薄板层析用 HSGF 254 型硅胶板, 显色常用 10% H_2SO_4 -MeOH 或紫外. 反应试剂均为购自国外或国内公司, 未经进一步提纯而直接使用. CH_2Cl_2 , Py, DMF, DMSO 及 Et_3N 等经氢化钙回流后使用. THF, Et_2O 等压钠丝回流后蒸出.

1.2 (2*R*,3*S*)-2,3-环氧-5-苄氧基-1-丙醇 (**3**)

在干燥的三颈瓶中放入预先活化好的 4Å MS 及新蒸 CH_2Cl_2 (18 mL), 在氩气保护下冷却至 $-20^\circ C$, 称取 *L*-(+)-DIPT (79.7 mg) 溶于少量 CH_2Cl_2 加入上述体系中, 随后加入 $Ti(O-i-Pr)_4$

(0.084 mL), 搅拌下加入 2.07 mol/L 的 TBHP 二氯甲烷溶液 (5.6 mL), 控制在 $-20^\circ C$ 下搅拌 30 min. 然后将原料 **2** (1.09 g, 5.67 mmol) 溶于 2.8 mL 二氯甲烷中逐滴加入反应体系, 维持反应温度在 $-20^\circ C \sim -15^\circ C$ 之间, 保持在该温度区间内继续搅拌 3.5 h. 之后允许温度升至 $0^\circ C$, 慢慢倒入 10 mL 新配的 $FeSO_4$ -Citric acid 溶液 (33 g $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 与 11 g 柠檬酸溶于 100 mL H_2O 中, 滤去不溶物, 然后冷至 $0^\circ C$). 两相体系搅拌 10 min 后转移至分液漏斗, 分出有机相. 水相用乙醚提取两次, 合并有机相. 往该有机相中加入 1 mL 预先冷却至 $0^\circ C$ 的 ($w = 0.30$) NaOH 饱和食盐水溶液 (30 g NaOH 溶于 90 mL H_2O , 加入 5 g NaCl 即得), 在 $0^\circ C$ 下剧烈搅拌 1 h, 加 5 mL 水稀释. 分出有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 产品经快速柱层析纯化 [$V(Pet): V(EtOAc) = 2:1$] 得到环氧化合物 **3** (1.10 g, 93%), 经 HPLC 鉴定 *e. e.* 值为 94%.

3: $[\alpha]_D^{25} = -30.6$ (c 4.34, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40~7.26 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.90, 3.61 (AB peak, 2H, $J = 12.5$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.01~1.85 (m, 2H); EIMS m/z : 207 ($M-1$), 189 ($M-1-H_2O$), 163, 107, 105, 91. HR-EIMS calcd for $C_{12}H_{15}O_3$ ($M^+ - 1$): 207.1100; found: 207.1051.

1.3 (3*R*)-5-苄氧基-1,3-戊二醇 (**4**)

将环氧化物 **3** (671 mg, 3.22 mmol) 溶于干燥的 THF (16 mL) 中, 冷至 $0^\circ C$, 用移液管移取 3.5 mol/L 的 Red-Al/甲苯溶液 (1.84 mL, 6.44 mmol), 逐滴加入反应体系, 保持该温度搅拌 3 h, 转移至锥形瓶中, 用乙醚稀释, 加入 5% HCl(aq) 猝灭, 剧烈搅拌至白色沉淀生成, 过滤, 固体用 EtOAc 煮沸, 再过滤, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩抽干, 将所得的油状物溶于 THF (20 mL) 中, 加入 $NaIO_4/H_2O$ (200 mg/2 mL), 室温下反应数小时, 抽去 THF, 水相用 CH_2Cl_2 提取, 硫酸镁干燥, 浓缩, 经柱层析分离纯化 [$V(Pet): V(EtOAc) = 1:1$] 得到 1,3-二醇产物 **4** (4.01 g, 91%).

4: $[\alpha]_D^{25} + 11.1$ (c 1.38, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30 (m, 5H, Ph), 4.52 (s, 2H, $PhCH_2$), 4.09 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (m, 3H).

1.4 (3*S*)-5-苄氧基-1,3-二-O-异亚丙基戊烷 (**5**)

底物 **4** (177 mg, 0.84 mmol) 溶于 DMP (2.0 mL) 中, 加入 *p*-TsOH (25 mg, 0.16 eq), 室温下搅拌 8 h.

加入 K_2CO_3 固体中和,过滤,减压下抽去溶剂,浓缩物经快速柱层析纯化得化合物 **5** (229 mg, 100%)。

5: $[\alpha]_D^{15} - 28.7$ (c 3.64, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.30 (m, 5H, Ph), 4.50 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (td, 1H, $J = 12.1, 2.7$ Hz), 3.82 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 1.45, 1.38 (each s, each 3H); EIMS m/z : 250 (M^+), 235 ($M^+ - Me$), 193, 157, 145, 91; HR - EIMS calcd for $C_{15}H_{22}O_3$: 250.15696; found: 250.1567.

1.5 (3S)-1,3-二-O-异亚丙基-5-戊醇(6)

将化合物 **5** (500 mg, 1.997 mmol) 溶于 ($\varphi = 0.95$) EtOH (15 mL), 加入 ($\varphi = 0.10$) Pd/C (0.2 eq), 然后往体系中加入 1 滴三乙胺, 在氢气氛围下充分搅拌过夜, 次日硅胶短柱过滤, 减压抽去溶剂, 浓缩物经快速柱层析纯化 [$V(Pet): V(EtOAc) = 1:1$] 得产物 **6** (317 mg, 99%)。

6: $[\alpha]_D^{15} - 20.2$ (c 1.15, $CHCl_3$); IR ν : 3382, 2994 ~ 2880, 1383, 1202, 1165, 1095, 1060 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.12 (m, 1H), 3.97 (td, 1H, $J = 12.1, 2.8$ Hz), 3.88 ~ 3.72 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 1.46, 1.36 (each s, each 3H), 1.41 (m, 1H); EIMS m/z : 161 ($M^+ + 1$), 145 ($M^+ - Me$), 127, 103, 43; HR - EIMS calcd for $C_8H_{16}O_3 - Me$: 145.0865; found: 145.0875.

1.6 (3R)-3,5-二-O-异亚丙基戊醛(7)

干燥的三颈瓶中, 放入新蒸 CH_2Cl_2 (4 mL) 及 $(COCl)_2$ (0.16 mL), 在氩气保护下冷却至 $-60^\circ C$, 滴加 DMSO/ CH_2Cl_2 溶液 (0.26 mL/0.8 mL), 搅拌约 2 min 后, 将醇 **6** (265 mg, 1.65 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (2 mL) 中滴入上述体系, 低温下反应 30 min, 加入 Et_3N (2 mL) 猝灭, 逐渐升至室温, 加入 10 mL 水, 分出有机相, 水相用二氯甲烷提取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩, 将残余物进行柱层析分离 [$V(Pet): V(EtOAc) = 7:1 \sim 5:1$] 得到醛 **7** (256 mg, 98%)。

7: IR ν : 3399, 2955, 1710, 1368, 1130, 1062 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.78 (s, 1H, CHO), 4.43 (m, 1H), 4.01 (td, 1H, $J = 12.1, 3.0$ Hz), 3.84 (ddd, 1H, $J = 12.1, 5.5, 1.4$ Hz), 2.63 (ddd, 1H, $J = 16.8, 7.2, 1.9$ Hz), 2.48 (ddd, 1H, $J = 16.8, 5.0, 1.7$ Hz), 1.65 (m, 2H), 1.48, 1.37 (each s, each 3H); EIMS m/z : 159 ($M^+ + 1$), 143 ($M^+ - Me$), 129, 101, 43; HR - EIMS calcd for $C_8H_{14}O_3$: 158.0943; found: 145.0963.

1.7 (3R,5S,6S)-1,3-二-O-异亚丙基-6-

甲基-7-烯-1,3,5-辛三醇(8)

在一带支管的反应瓶中, 活化好预先放入的 4Å MS, 在氩气氛围下注入干甲苯 (11 mL) 和 (Z)-(S, S)-Roush 试剂 (4 mL, 1.0 mol/L 干甲苯), 迅速冷却至 $-78^\circ C$, 将醛 **7** (306 mg, 1.93 mmol) 溶于 2.2 mL 干甲苯中, 冷却好后逐滴加入上述体系, 于 $-78^\circ C$ 下反应 3h, 加入 2 mol/L NaOH (7 mL), 冰浴下搅拌 20 min, 硅藻土过滤, 减压下抽去溶剂, 将浓缩物进行快速柱层析纯化 [$V(Pet): V(EtOAc) = 4:1$] 得化合物 **8** (302 mg, 73%)。

8: $[\alpha]_D^{15} - 46.4$ (c 1.03, $CHCl_3$); IR ν : 3465, 3078, 2993 ~ 2874, 1640, 1381, 1201, 1099 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.80 (m, 1H), 5.14 ~ 5.06 (m, 2H), 4.30 ~ 4.21 (m, 1H), 4.02 (td, 1H, $J = 12.1, 2.7$ Hz), 3.87 (ddd, 1H, $J = 11.7, 5.5, 1.4$ Hz), 3.78 (m, 1H), 2.28 (q, 1H), 1.84 ~ 1.58 (m, 4H), 1.50, 1.41 (each s, each 3H), 1.09 (d, 3H, $J = 4.4$ Hz); EIMS m/z : 214 (M^+), 199 ($M^+ - Me$), 159, 157, 101.

1.8 (3R,5S,6S)-1,3-二-O-异亚丙基-6-甲基-7-烯-5-叔丁酸辛酯(9)

将高烯丙醇 **8** (209 mg, 0.975 mmol) 溶于无水吡啶 (9 mL), 加入 PivCl (0.15 mL), 室温下搅拌 53 h, 减压下抽去大部分吡啶, 用乙醚稀释, 依次用 5% HCl, 饱和食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤浓缩, 不经纯化直接做下一步反应。

1.9 (3R,5S,6S)-1,3-二-O-异亚丙基-6-甲基-5-叔丁酸辛酯(10)

将上步粗品溶于 EtOAc (1 mL), 随后加入 ($\varphi = 0.95$) EtOH (10 mL) 及 ($\varphi = 0.10$) Pd/C (0.2 eq), 加入 1 滴三乙胺, 在氢气氛下搅拌 5 h, 硅胶短柱过滤, 减压抽去溶剂至抽干, 直接用于下一步反应。

1.10 (3R,5S,6S)-6-甲基-1,3-二羟基-5-叔丁酸辛酯(11)

将上步粗品加入到 ($\varphi = 0.80$) HOAc (10 mL) 中, 室温下搅拌过夜, 减压下抽去溶剂, 用甲苯带二次, 残余物经柱层析分离 [$V(Pet): V(EtOAc) = 4:1 \sim 2:1$] 得双羟基中间体 **11** (185 mg, 73% **8**)。

11: $[\alpha]_D^{17} - 27.7$ (c 1.10, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.99 (dt, 1H, $J = 11.0, 2.8$ Hz), 3.79 (br, 2H), 3.57 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz), 3.23 (br, 2H, OH), 1.21 (s, 9H, $t-Bu$), 0.92 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.93, 67.85, 62.32, 56.22, 35.19, 33.75, 33.54, 32.79, 21.82, 20.77, 8.65, 6.13; EIMS m/z : 261

($M+1$), 243 ($M+1-H_2O$), 225 ($M+1-2H_2O$), 159 ($M-Piv$), 141 ($M-Piv-H_2O$), 123 ($M-Piv-2H_2O$). HR-EIMS calcd for $C_{14}H_{28}O_4$: 260.1988; found: 260.2016.

1.11 (3*R*,5*S*,6*S*)-6-甲基-3-羟基-1,5-二-叔丁酸辛酯(12)

将化合物 11 (168 mg, 0.645 mmol) 溶于干燥的 CH_2Cl_2 (1 mL) 及 Py (1.5 mL) 中, 冰水浴冷却下, 逐滴加入 $PivCl$ (0.08 mL), 室温下搅拌 7 h, 直接浓缩, 浓缩物经柱层析分离 [$V(Pet): V(EtOAc) = 12:1$] 得产物 12 (211 mg, 95%).

12: $[\alpha]_D^{18} 0.45$ ($c 1.01$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.08 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 1.24 (s, 9H, $t-Bu$), 1.20 (s, 9H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.92 (t, 3H, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 180.04, 178.52, 73.47, 64.02, 61.41, 40.52, 39.16, 39.05, 38.67, 36.08, 27.29, 27.17, 26.20, 14.13, 11.63; EIMS m/z : 345 ($M+1$), 327 ($M+1-H_2O$), 243, 225, 141. HR-EIMS calcd for $C_{19}H_{37}O_5$ ($M+1$): 345.2642; found: 345.2646.

1.12 (3*R*,5*S*,6*S*)-6-甲基-3-*O*-(三乙基硅基)-1,5-二-叔丁酸辛酯(13)

在 0℃ 及氩气氛围下, 将底物 12 (105 mg, 0.305 mmol) 溶于干燥的 CH_2Cl_2 (3 mL) 中, 加入 Et_3N (0.8 mL), 随后注入 $TESOTf$ (0.09 mL, 1.3 eq), 于 0℃ 下搅拌 1 h, 加入 0.3 mL 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液猝灭反应, 用乙醚稀释, 依次用水、饱和食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩抽干, 直接用于下一步反应.

1.13 (3*R*,5*S*,6*S*)-6-甲基-3-*O*-(三乙基硅基)-1,5-辛二醇(14)

将上一步粗品 13 (~ 0.3 mmol) 溶于干燥的 CH_2Cl_2 (6 mL) 中, 在氩气氛围下冷却至 $-78^\circ C$, 逐滴加入 1.0 MDIBAL-H/hexane 溶液 (1.5 mL), 反应 1 h, 加入适量甲醇猝灭, 乙醚稀释, 依次用饱和 $NaHCO_3$ (aq), 饱和食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤浓缩, 浓缩物经柱层析纯化 [$V(Pet): V(EtOAc) = 4:1$] 得化合物 14 (71 mg, 82% 12).

14: $[\alpha]_D^{19} -7.3$ ($c 1.64$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.22 (m, 1H), 3.85 ~ 3.69 (m, 3H), 1.85 (dd, 2H, $J = 12.1, 6.0$ Hz), 0.93 (m, 15H), 0.64 (q, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 71.66, 69.79, 60.12, 40.99, 39.67, 38.85, 25.75, 13.93, 12.10, 7.03, 5.10; EIMS m/z : 291 ($M+1$), 273 ($M+1-H_2O$), 255, 243, 159, 123. HR-EIMS calcd for $C_{15}H_{34}$

O_3Si-OH ; 273.2251; found: 273.2234.

1.14 (3*S*,5*S*,6*S*)-3-*O*-(三乙基硅基)-6-甲基- δ -辛酸内酯(15)

在无水无氧条件下, 将底物 14 (350 mg, 1.2 mmol) 溶于干燥的丙酮 (25 mL) 中, 加入钌催化剂 $RuCl_2(PPh_3)_3$ (345 mg, 0.3 eq) 及预先处理好的 NMO (1.04 g, 7.4 eq, $150^\circ C$ 下干燥数小时), 室温下搅拌过夜, 次日抽去丙酮, 用乙醚稀释, 依次用 ($\varphi = 0.05$) $HCl(aq)$, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩, 将残余物进行柱层析纯化 [$V(Pet): V(EtOAc) = 20:1$] 得内酯 15 (250 mg, 74%).

15: $[\alpha]_D^{19} 3.3$ ($c 1.55$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.12 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H, $J = 17.0, 5.9$ Hz), 2.43 (dd, 1H, $J = 17.0, 8.3$ Hz), 2.05 (m, 1H); EIMS m/z : 287 ($M+1$), 269 ($M+1-H_2O$), 257, 239, 171, 155, 129. HR-EIMS calcd for $C_{13}H_{25}O_3-Si-Et$; 257.1574; found: 257.1584.

1.15 (3*S*,5*S*,6*S*)-3-羟基-6-甲基- δ -辛酸内酯(16)

将内酯 15 (130 mg, 0.454 mmol) 溶于干燥的 THF (6 mL) 中, 室温下加入 1.0 mol/L TBAF/THF 溶液 (1.0 mL), 搅拌 10 min, 加水稀释, 转移至分液漏斗, 用乙醚提取四次, 合并有机相, 硫酸镁干燥, 过滤浓缩, 得一油状物, 经快速柱层析纯化 [$V(Pet): V(EtOAc) = 1:1$] 得所需产物 16 (69 mg, 88%).

16: $[\alpha]_D^{17} +38.2$ ($c 1.07$, CH_3OH), $[Lit^{[8]} +39.5$ ($c 1.15$ CH_3OH)] ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.22 (m, 1H, 3-H), 4.11 (dt, 1H, 5-H, $J = 12.1, 4.1$, 3.0 Hz), 2.90 (ddd, 1H, 2eq-H, $J = 17.0, 5.9, 1.2$ Hz), 2.42 (dd, 1H, 2ax-H, $J = 17.0, 8.1$ Hz), 2.15 (m, 1H, 4eq-H), 1.72 ~ 1.50 (m, 3H, 4ax-H, 6-H, 7-H), 1.26 (m, 1H, 7'-H), 0.96 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 0.92 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.87 (1-C), 80.33 (5-C), 64.15 (3-C), 39.66 (2-C), 38.78 (6-C), 34.88 (4-C), 24.85 (7-C), 13.86 (6-Me), 11.52 (8-C); EIMS m/z : 173 ($M+1$), 155 ($M+1-H_2O$), 137 ($M+1-2H_2O$), 113. HR-EIMS calcd for $C_9H_{16}O_3$: 172.1100; found: 172.1102.

1.16 (3*R*,5*S*,6*S*)-1,3-二-*O*-异亚丙基-6-甲基-7-烯-1,3,5-辛三醇(17)

实验操作与 Roush 反应产物 8 的合成类似.

17: $[\alpha]_D^{20} -10.65$ ($c 1.02$, $CHCl_3$); ν_{max} : 3370, 2943, 1741, 1419, 1377, 1277, 1105, 1002, 914 cm^{-1} ; 1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.80 (m, 1H), 5.14 ~ 5.06 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.99 (td, 1H, $J = 12.1, 2.8$ Hz), 3.87 (ddd, 1H, $J = 11.5, 5.5, 1.4$ Hz), 3.78 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.46, 1.38 (each s, each 3H), 1.06 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz); EIMS m/z : 195 ($M - 1 - \text{H}_2\text{O}$), 185, 157, 105, 43.

1.17 (3*R*, 5*S*, 6*R*) - 6 - 甲基 - 1,3 - 二羟基 - 5 - 叔丁酸辛酯 (20)

化合物 20 的合成方法与 11 相同, 具体操作一致.

20: $[\alpha]_D^{19} - 22.6$ (c 1.10, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.93 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.95 (br, 2H, OH), 1.22 (s, 9H, t -Bu), 0.89 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 180.42, 74.27, 67.83, 61.81, 39.53, 39.15, 38.59, 38.24, 27.28, 24.74, 15.05, 11.34; EIMS m/z : 261 ($M + 1$), 243 ($M + 1 - \text{H}_2\text{O}$), 159 ($M - \text{Piv}$), 141 ($M - \text{Piv} - \text{H}_2\text{O}$), 123 ($M - \text{Piv} - 2\text{H}_2\text{O}$). HR - EIMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4$ ($M + 1$): 261.2067; found: 261.2106.

1.18 (3*R*, 5*S*, 6*R*) - 6 - 甲基 - 3 - 羟基 - 1,5 - 二 - 叔丁酸辛酯 (21)

实验操作步骤与化合物 12 的合成一样.

21: $[\alpha]_D^{18} + 0.38$ (c 1.16, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.97 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 1.21 (s, 9H, t -Bu), 1.17 (s, 9H), 0.89 (m, 6H); EIMS m/z : 345 ($M + 1$), 344 (M), 326 ($M - \text{H}_2\text{O}$), 243, 225, 141. HR - EIMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_5$ ($M + 1$): 345.2642; found: 345.2639.

1.19 (3*S*, 5*S*, 6*R*) - 3 - O - (三乙基硅基) - 6 - 甲基 - (- 辛酸内酯 (24)

实验操作步骤与化合物 15 的合成一致.

24: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.11 (m, 2H), 2.83 (ddd, 1H, $J = 17.3, 5.8, 1.7$ Hz), 2.43 (dd, 1H, $J = 17.3, 8.7$ Hz), 2.06 (m, 1H), 0.97 (m, 15H), 0.62 (q, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.90, 80.57, 64.68, 40.47, 38.82, 34.87, 24.71, 14.04, 11.40, 6.69, 4.78.

1.20 (3*S*, 5*S*, 6*R*) - 3 - 羟基 - 6 - 甲基 - δ - 辛酸内酯 (25)

实验操作步骤与其异构体 16 的合成一致.

25: $[\alpha]_D^{17} + 34.7$ (c 1.32, CH_3OH); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.25 (m, 1H, 3 - H), 4.10 (ddd, 1H, 5 - H, $J = 12.0, 5.7, 2.9$ Hz), 2.92 (ddd, 1H, 2eq - H, $J = 17.1, 5.9, 1.4$ Hz), 2.45 (dd, 1H, 2ax - H, $J = 17.1, 8.2$ Hz), 2.19 (m, 1H, 4eq - H), 1.78 (m,

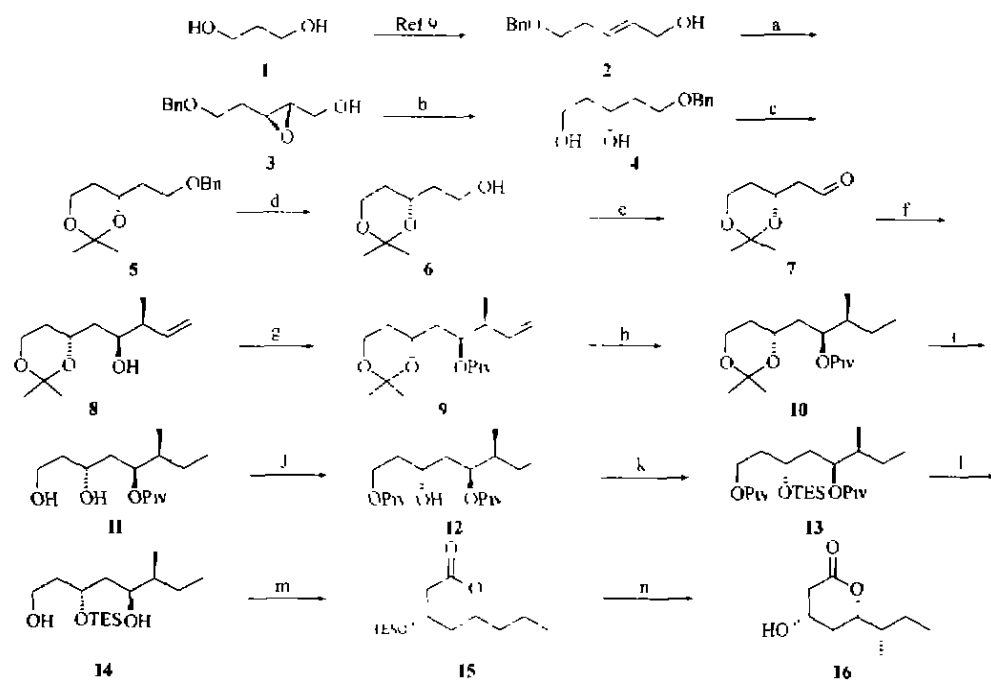
1H, 7 - H), 1.68 ~ 1.52 (m, 2H, H - 6, 4ax - H), 1.26 (m, 1H, 7' - H), 0.93 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.60 (1 - C), 80.95 (5 - C), 64.87 (3 - C), 39.62 (2 - C), 38.74 (6 - C), 33.90 (4 - C), 24.74 (7 - C), 14.01 (6 - Me), 11.41 (8 - C); EIMS m/z : 173 ($M + 1$), 155 ($M + 1 - \text{H}_2\text{O}$), 137 ($M + 1 - 2\text{H}_2\text{O}$), 113. HR - EIMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$: 172.1100; found: 172.1120.

2 结果与讨论

按照文献[10], 从简单的原料 1,3 - 丙二醇出发, 经 4 步反应首先制备了烯丙醇 2, 然后 2 在 Sharpless 环氧化条件下^[11], 即在 (+) - DET, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ 及 4Å MS 存在下, 用 TBHP 选择性氧化, 以 93% 的产率得到了 (2*R*, 3*S*) - 环氧醇 3, 经 HPLC 测定, 环氧化产物的 *e.e.* 值为 94%, 如 Scheme 2 所示. 接着用 Red - Al 区域选择性开环^[12], 以 91% 产率得到化合物 4, 异亚丙基保护双羟基, 定量地生成中间体 5. 氢化脱去苄基, Swern 氧化即得光学活性的醛 7. 7 与预先制备好的 Roush 试剂^[13], (S, S) - diisopropyltartrate - (Z) - (-) - crotylboronate, 进行不对称反应. 根据 Roush 反应经验规则, 用 (S, S) - 酒石酸酯烯丙基硼酸酯与醛反应时, 观察到的是亲核试剂对羰基的 Re - 进攻, 因而所得产物为 (5*S*, 6*S*) - 高烯丙醇 8. 此时我们曾试图通过 8 的氢化, 酸解获得饱和的 1,3,5 - 三羟基中间体, 选择性氧化以直接制备得目标产物 δ - 内酯, 但反应没有成功. 于是我们改用 PivCl 保护其 5 位羟基, 氢化双键, 酸解脱去异亚丙基, 以三步 73% 的总收率, 先制得 1,3 - 二醇 11, 接着用 PivCl 选择性地保护其伯羟基, 再在 Et_3N 作用下, 用 TESOTf 保护其仲羟基, 然后用 DIBAL - H 脱去两个 Piv, 以两步 78% 的总收率得到 1,5 - 二醇 14. 14 在 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 的催化下^[14], 用 NMO 区域选择性地氧化, 以 74% 的产率得到了 3 位羟基保护的 (- 内酯 15, 最后用 TBAF 脱去 TES 保护, 以 88% 的产率顺利地拿到了 (3*S*, 5*S*, 6*S*) - 3,5 - 二羟基 - 6 - 甲基 - δ - 辛酸内酯 16.

为了使构型的确定更加可靠, 我们合成了 16 的另一个非对映异构体 25. 合成该异构体关键在于改变 Roush 试剂中双键的构型, 于是我们用反式丁烯和非天然酒石酸酯制备了 (R, R) - diisopropyltartrate - (E) - (-) - crotylboronate, 然后与醛 7 反应, 以 69% 的产率得到 Roush 反应的产物 17 (8 的非对映

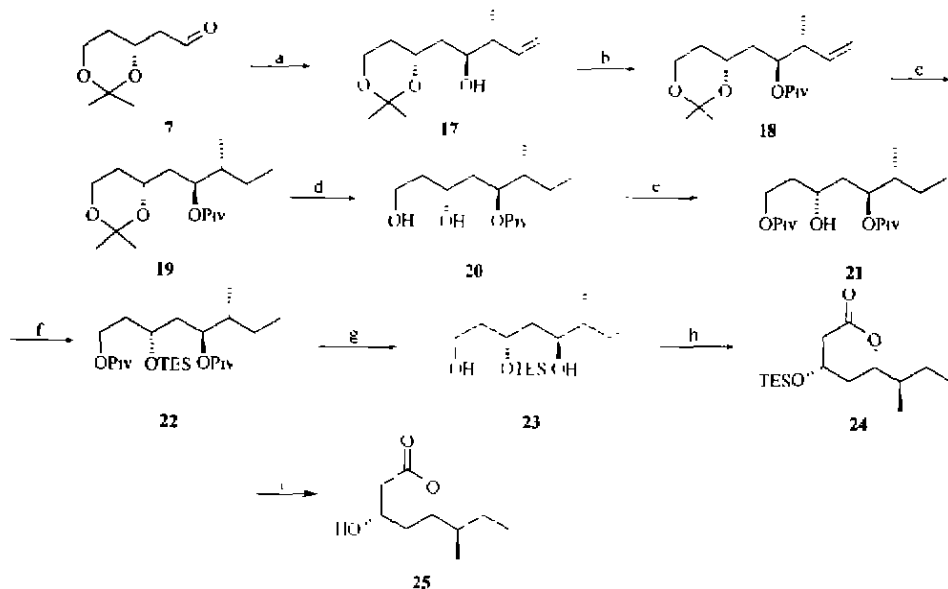
异构体),按上述相同的路线合成了甲基构型相反的 δ -辛酸内酯 **25**, 如 Scheme 3 所示. 化合物 **25** 和 **16** 的物理常数和光谱数据的差别见表 1.



图式 2

Scheme 2

Reagents and Conditions: (a) *L*-(+)-DET, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$, TBHP, 4Å MS, CH_2Cl_2 , -20°C, overnight, 93%, e. e. > 94%; (b) Red-Al, THF, -20°C, 3h, 91%; (c) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*-TsOH, 100%; (d) H_2 , Pd/C, EtOH, r. t., 4h, 99%; (e) Swern[O], 98%; (f) (*S,S*)-diisopropyltartrate-(*Z*)-(−)-crotylboronate, 4Å MS, toluene, 73%; (g) PivCl , Py; (h) H_2 , Pd/C, 95% EtOH, r. t., 5h; (i) 1 (AcOH): $\text{V}(\text{H}_2\text{O}) = 4:1$, 73% (3 steps); (j) PivCl , Py- CH_2Cl_2 , 95%; (k) TESOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C; (l) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C, 82% (2 steps); (m) NMO, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, acetone, 74%; (n) TBAF, THF, r. t., 10 min, 88%.



图式 3

Scheme 3

Reagents and Conditions: (a) (*R,R*)-diisopropyltartrate-(*E*)-(−)-crotylboronate, 4Å MS, toluene, -78°C, 69%; (b) PivCl , Py; (c) H_2 , Pd/C, EtOH, r. t., 5h; (d) $\text{V}(\text{AcOH})$: $\text{V}(\text{H}_2\text{O}) = 4:1$, 73% (3 steps); (e) PivCl , Py- CH_2Cl_2 , 95%; (f) TESOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C; (g) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C; (h) NMO, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, acetone, 57.0% (3 steps); (i) TBAF, THF, r. t., 10 min, 90%.

表 1 化合物 16, 25 和天然样品的一些数据比较

Table 1 The data of compounds 16, 25 are compared with the nature samples

化合物	$[\alpha]_D^{20}(\text{CH}_3\text{OH})$	偶合常数	化学位移 $\delta_{\text{T-H}}$
16	+38.2(c 1.07)	$J_{5,6} = 4.1 \text{ Hz}$	1.57
25	+34.7(c 1.32)	$J_{5,6} = 5.7 \text{ Hz}$	1.78
天然样品	+39.5(c 1.15)	$J_{5,6} = 4.1 \text{ Hz}$	1.57

我们将两个异构体的旋光值、氢谱、碳谱等数据与天然样品进行了仔细的比较,此外还测了两个异构体与天然样品分别混合后的混合样品的氢谱,结果表明内酯 16 与天然样品的氢谱完全重合,从而确定了天然样品中甲基的绝对构型为 S,我们首次明确了皂素皂苷中 C_9 脂肪酸单体的结构为:3(S)-5(S)-二羟基-6(S)-甲基辛酸.最近,Kenne 等用 X 射线衍射方法证明了皂素皂苷 C_9 的绝对构型^[15],与我们测定的结果是一致的.

本文为“庆祝邢其毅教授九十华诞暨执教六十年”征文

References

- (a) Moren, B. *Nature*, **1988**, 332, 287.
(b) Roubi, A. M. *C & EN*, **1995**, September 11, 28.
(c) Livingston, P. O.; Ragupathi, G. *Cancer Immunol. Immunother.*, **1997**, 45, 10.
(d) Sjolander, A.; Cox, J. C. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1998**, 34, 321.
- Wu, J. - Y.; Gardner, B. H.; Murphy, C. I.; Seals, J. R.; Kensil, C. R.; Recchia, J.; Beltz, G. A. G. W. Newman, M. J. Newman, J. *Immunol.*, **1992**, 148, 1519.
- Kensil, C. R.; Soltysik, S.; Patel, U.; Marciani, D. J. *Vaccines*, **1992**, 92, 35.
- (a) Campbell, J. B.; Peerbaye, Y. A. *Saponin, Res. Immunol.*, **1992**, 143, 526.
(b) Claassen, L.; Osterhaus, A. *Saponin, Res. Immunol.*, **1992**, 143, 531.
- Seiten, D. C. V.; Werken, G. V. D. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1996**, 404, 185.
- Higuchi, R.; Tokunitsu, Y.; Komori, T. *Phytochemistry*, **1988**, 27, 1165.
- Kensil, C. R.; Soltysik, S.; Wheeler, D. A.; Wu, J. Y. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1996**, 404, 165.
- Higuchi, R.; Komori, T. *Phytochemistry*, **1987**, 26, 2357.
- Zhu, X.; Yu, B.; Hui, Y.; Higuchi, R.; Kusano, T.; Miyamoto, T. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 717.
- Osa, I.; Murai, A. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1.
- Guo, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5765.
- Mu, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1378.
- (a) Roush, W. R.; Ando, K.; D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6339.
(b) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6348.
- Sharpless, K. B.; Akashi, K.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 29, 2503.
- Nord, L. I.; Kenne, L. *Carbohydr. Res.*, **2000**, 329, 817.

(Ed. SHEN Hong)

(ZHENG Guo - Cheng)