

四环二萜的合成研究

5. 对映贝壳杉-16-烯-19-酸的合成

程云行 周维善*

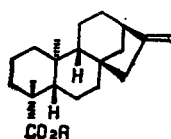
(中国科学院上海有机化学研究所, 上海, 200032)

本文报道了一条从易得的甜叶菊苷(5)出发经二次骨架重排(5→10; 12→11)合成了对映贝壳杉-16-烯-19-酸(1a)及其异构体(3a)。从5→1a的九步反应总产率为9%, 从5→3a的九步反应总产率为17%。

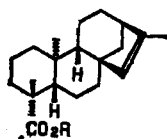
关键词: 甜叶菊苷, 对映贝壳杉-16-烯-19-酸, 植物生长调节作用, 抗真菌活性, 对映贝壳杉-15-烯-19-酸。

对映贝壳杉烯类化合物是具有广泛生理活性的二萜化合物^[1,2], 例如, 对映贝壳杉-16-烯-19-酸(1a)具有类似于赤霉素(gibberellic acid, 2)的植物生长调节作用^[3], 它又是赤霉素生物合成的前体^[3], 它的双键异构体, 对映贝壳杉-15-烯-19-酸(3a)具有极高的抗真菌活性^[4]; 它的9-烯衍生物对映贝壳杉-9(11), 16-二烯酸(grandiflorenic acid, 4)^[5,6]与二萜化合物zoapatanol和montanol同存于墨西哥药用植物zoapatle(montanoa tomentosa)中。它们同为该植物的抗生育活性成分。我们用我国资源非常丰富的甜叶菊苷(stevioside, 5)^[7]为原料改造合成对映贝壳二烯酸(4)的同时, 开展了1a的合成。本文报道了1a和3a的合成。

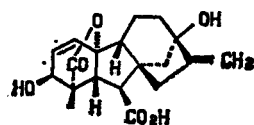
甜叶菊苷(5)甚易转变成苷元, 甜叶菊醇(steviol, 6)^[8]。比较1a和6的结构, 它们主要的差异是在13-O上: 1a在13-O上是一个氢原子, 而6在13-O上是叔羟基。由于从骨架类似



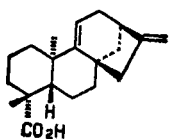
1a R=H;
1b R=Me



3a R=H;
3b R=Me

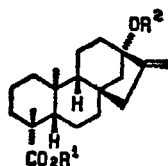


2



4.

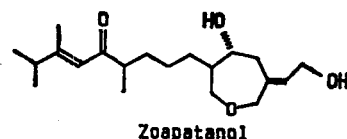
4



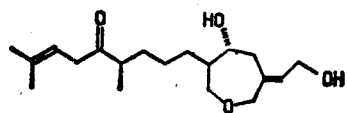
5 R¹=β-glu-β-glu, R²=glu;

6 R¹=H, R²=H;

6a R¹=Me, R²=H

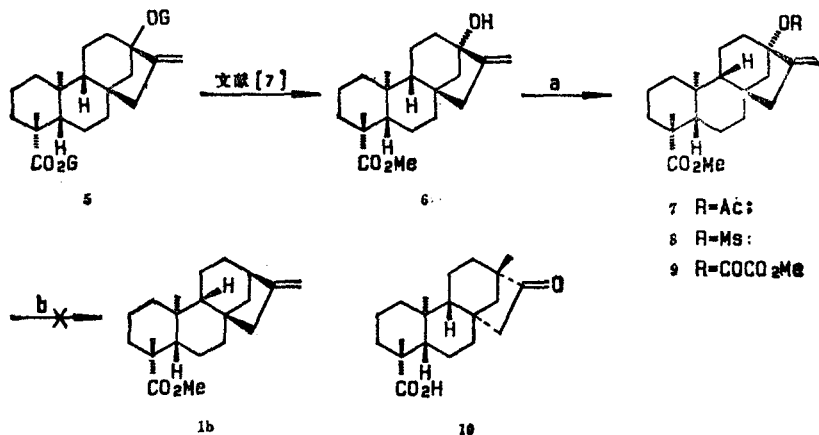


Zoapatanol

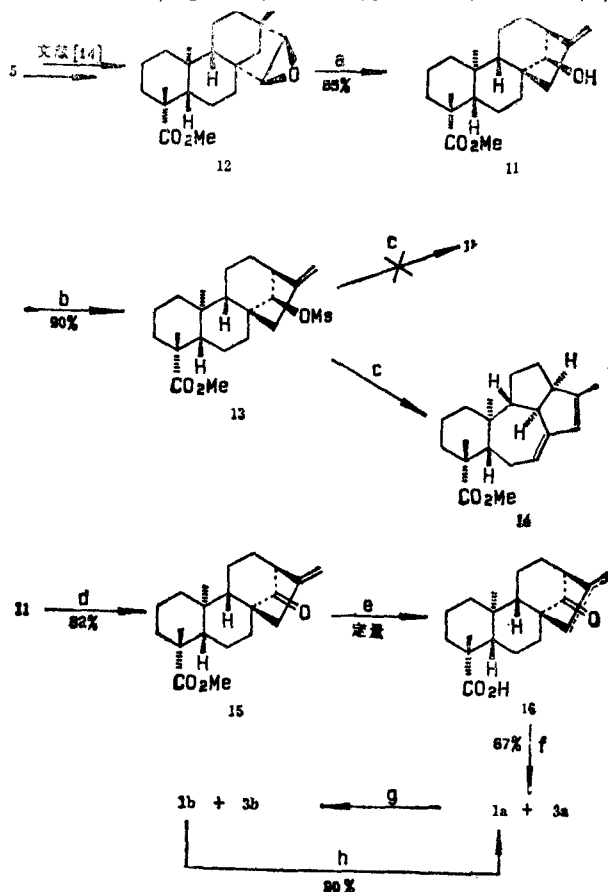


Montanol

的赤霉酸脱去 13-OH 的常法是锂-液氨还原性脱去乙酸酯^[10], 或三丁基锡氢还原性脱去其草酸甲酯^[11]或甲磺酸酯^[12], 因而我们首先把甜叶菊醇(6)转化成这三种衍生物 7, 8 和 9(图式 1). 但是 7, 8 和 9 分别用上述文献方法实行还原性脱去乙酸酯, 草酸甲酯和甲磺酸酯成 1b 均未能成功.



图式 1 a. Ac_2O , Py, DMAP, 或 $(\text{COCl})_2$, THF, 回流, CH_3OH 或 MsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; b. $\text{Li}/\text{liq. NH}_3$, -78°C 或 Bu_3SnH , AIBN, 甲苯, 回流



图式 2 a. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 乙醚, 室温; b. MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , DMAP; c. NaI , Zn, DMF, 回流; d. $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C ; e. LiI , collidine, Ph_3P , 回流; f. 二缩乙二醇, Na , NH_2NH_2 , 回流; g. CH_2N_2 , Et_2O ; h. $4\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{LiOH}$, EtOH , 回流

文献报道甜叶菊苷(5)很易重排成具有贝叶烷(beyerane)骨架的异甜叶菊醇(isosteviol, 10)^[12], 它的 15, 16-环氧贝叶烷类化合物, 在三氯化硼催化下可重排成 14-羟基取代的贝壳杉烯类骨架化合物 11^[13](图式 2)。为此我们希望通过两次重排来实现 1a 的合成, 根据这个设想我们设计了图式 2 所示的合成路线。

按文献方法, 我们从甜叶菊苷(5)出发合成了 15 β , 16 β -环氧贝叶烷-19-酸甲酯(12)^[14], 12 在无水乙醚中用三氯化硼乙醚催化重排以 85% 的产率得到了 14-羟基-对映贝壳杉-16-烯-19-酸甲酯(11)^[13, 14], 11 用甲磺酰氯保护得到了甲磺酸酯(13)。我们试图用锌粉-碘化钠^[15]还原性脱去 13 的甲磺酸酯而得对映贝壳杉-16-烯-19-酸甲酯(1b), 但是未得到预期结果, 而得到一个重排产物 14^[16]。由于未能通过脱去甲磺酸酯的方法脱去羟基, 我们想利用黄鸣龙还原法脱羧^[17]来实现。为此, 我们先用 Swern 法氧化 11 的 14-羟基得 14-羰基^[18], 然后将 15 用 $\text{Ph}_3\text{P-LiI-collidine}$ ^[19]水解 19-甲酯而得定量产率的 19-酸 16。16 用黄鸣龙还原法还原得到了目标化合物 1a 及其异构体 3a, 产率为 67%。由于 1a 和 3a 无法分离, 因此把该混合物用重氮甲烷甲酯化而得 1b 和 3b 的混合物, 该混合物用 10% AgNO_3 -硅胶柱层析分离而得 1b 和 3b^[20]。1b, m. p. 89~90°C, $[\alpha]_D -104^\circ(c 0.8, \text{CHCl}_3)$ [文献值^[21]: m. p. 88~89°C, $[\alpha]_D -107^\circ(\text{CHCl}_3)$]; 3b, m. p. 78~80°C, $[\alpha]_D -39.8^\circ(c 1.1, \text{CHCl}_3)$ [文献值^[22]: m. p. 80~81°C, $[\alpha]_D -41^\circ(\text{CHCl}_3)$]. 16 用 $4 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{LiOH}$ 在乙醇中回流即得目标化合物 1a, m. p. 178~180°C, $[\alpha]_D -108^\circ(c 0.7, \text{CHCl}_3)$ [文献值^[23]: m. p. 179~181°C, $[\alpha]_D -110^\circ(\text{CHCl}_3)$], $^1\text{H NMR}$, IR, MS 均与文献报道相同^[23]。

实 验

熔点用 Büchi 535 型熔点仪测定, 温度计未校正。 $[\alpha]_D$ 用 Autopal III 型旋光仪测定。红外光谱用 Shimadzu 440 型仪测定, 液膜法。 $^1\text{H NMR}$ 用 Varian XL-200(200 MHz)型仪测定, TMS 为内标, 氘代氯仿为溶剂。质谱用 JMS-01U 型仪测定。常规操作为用 5% HCl 或饱和碳酸氢钠, 食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。快速层析用硅胶为青岛化工厂生产的硅胶 H。

13-乙酰氧基甜叶菊醇甲酯(7)的制备 4.5g 甜叶菊醇甲酯(6a)^[7]溶于 20mL 吡啶, 然后加入 10mL 醋酐, 200mg DMAP, 室温搅拌过夜, 常法处理, 硅胶柱层析得 4.8g 7, 产率为 94%。m. p. 84~86°C, $[\alpha]_D^{21} -47.4^\circ(c 2.1, \text{CHCl}_3) \cdot \nu_{\text{max}}: 3050(\text{=C-H}), 1720(\text{C=O})\text{cm}^{-1}$. $\delta_{\text{H}}: 4.83[2\text{H, brs, } 2 \times (17\text{-H})], 3.63(3\text{H, s, CO}_2\text{Me}), 1.94(3\text{H, s, CH}_3\text{CO}), 1.09(3\text{H, s, } 18\text{-H}_3), 0.82(3\text{H, s, } 20\text{-H}_3)\text{ppm}$. $m/z: 374(\text{M}^+), 332[\text{M}+1-\text{CH}_3\text{CO}]^+, 314[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}]^+$ 。

13-甲磺酰氧基甜叶菊醇甲酯(8)的制备 1.2g 甜叶菊醇甲酯(6a)溶于 20mL CH_2Cl_2 中, 加入 3mL 三乙胺, 冷却至 0°C, 加入 1ml 甲磺酰氯, 100mg DMAP, 室温搅拌过夜, 常法处理, 得 1.6g 粗品, 硅胶柱层析(5:1 石油醚-乙酸乙酯)得 1.4g 8, 产率为 94.5%。m. p. 129~130°C, $[\alpha]_D -46.7^\circ(c 0.8, \text{CHCl}_3)$, $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$ (计算值: C, 64.39, H, 8.29; 实测值: C, 64.01, H, 8.50). $\nu_{\text{max}}: 3050(\text{=C-H}), 1720(\text{C=O}), 1640(\text{C=C})\text{cm}^{-1}$. $\delta_{\text{H}}: 5.15, 5.00$ [各 1H, s, $2 \times (17\text{-H})], 3.68(3\text{H, s, CO}_2\text{Me}), 3.00(3\text{H, s, CH}_3\text{SO}_3), 1.23(3\text{H, s, } 18\text{-H}_3), 0.93(3\text{H, s, } 20\text{-H}_3)\text{ppm}$. $m/z: 410[\text{M}^+], 314[\text{M}-\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}]^+$ 。

13-草酸甲酯甜叶菊醇甲酯(9)的制备 1.4g 甜叶菊醇甲酯(6a)溶于 20mL 新蒸的 THF

中,加入0.5 mL草酰氯,氮气氛下回流2h,冷至室温后加入1 mL甲醇,搅拌1h,常法处理,得1.7 g粗品,硅胶柱层析(5:1石油醚-乙酸乙酯)得1.5 g **9**,产率为85%, m. p. 112.5~114.5°C, $[\alpha]_D^{20} - 42.3^\circ$ (c1.0, CHCl₃), ν_{\max} : 1770(C=O), 1745(C=O), 1725(C=O) cm⁻¹. δ_H : 5.00, 4.93[各1H, d, $J=1.5$ Hz, $2 \times (17-H)$], 3.85(3H, s, COCO₂Me), 3.62(3H, s, CO₂Me), 1.15, 0.86(各3H, s, 18-, 20-H₃) ppm. m/z : 418(M⁺), 336[M-OH₃OH]⁺.

对映贝壳杉-16-烯-14 β -羟基-19-酸甲酯(11)的制备 1.8 g **12**溶于120 mL无水乙醚,冷却至0°C,加2.5 mL BF₃·OEt₂溶液,室温反应3h,常法处理,得1.7 g粗品,硅胶柱层析(5:1石油醚-乙酸乙酯)得1.53 g **11**,产率为85%,石油醚重结晶, m. p. 121~123°C, $[\alpha]_D^{20} - 54^\circ$ (c1.1, CHCl₃), C₂₁H₃₂O₅(计算值: C, 75.90; H, 9.64. 实测值: C, 76.08; H, 9.66). ν_{\max} : 3500(OH), 1720(C=O), 1640(C=O) cm⁻¹. δ_H : 4.83[2H, brs, $2 \times (17-H)$], 4.10(1H, brs, 14-H), 3.63(3H, s, CO₂Me), 1.18, 0.84(各3H, s, 18-, 20-H₃) ppm. m/z : 332(M⁺), 315[M-OH]⁺, 301[M+1-OH-CH₃]⁺.

14-甲磺酰氧基对映贝壳杉-16-烯-19-酸甲酯(13)的制备 1.5 g **11**溶于20 mL CH₂Cl₂,加入3 mL Et₃N, 1.0 mL 甲磺酰氯,室温反应3h,常法处理,得2.1 g粗品,硅胶柱层析(7:1石油醚-乙酸乙酯)得1.8 g **13**,产率为90%, m. p. 120.1~120.6°C, $[\alpha]_D^{25} - 68.26^\circ$ (c0.5, CHCl₃), C₂₂H₃₄O₅S(计算值: C, 64.39; H, 8.29. 实测值: C, 64.33; H, 8.42). ν_{\max} : 1720(C=O) cm⁻¹. δ_H : 5.15(1H, s, 14-H), 4.93[2H, brs, $2 \times (17-H)$], 3.63(3H, s, CO₂Me), 1.20, 0.86[各3H, s, 18-, 20-H₃] ppm. m/z : 314[M-CH₃SO₃H]⁺, 301[M+1-CH₃SO₃H-CH₃]⁺, 254[M-CH₃SO₃H-CO₂Me-H]⁺.

对映贝壳杉-16-烯-14-酮-19-酸甲酯(15)的制备 5 mL 2 mol·dm⁻³草酰氯二氯甲烷溶液加入20 mL CH₂Cl₂中,冷却至-78°C,滴加10 mL含有2.3 mL DMSO的二氯甲烷溶液,滴加过程中反应温度不超过-60°C,约20 min滴完,反应在氮气保护下进行,20 min后,在30 min内滴入20 mL含有2.3 g **11**的二氯甲烷溶液,反应30 min后,加入5 mL二异丙基乙基胺,搅拌20 min,移去冷浴,自然升温至-40°C以上后,倒入100 mL水中,用300 mL乙酸乙酯提取,常法处理,得2.2 g粗品,硅胶柱层析(20:1石油醚-乙酸乙酯)得1.8 g **15**(回收200 mg **11**),产率82%, m. p. 144~147°C, $[\alpha]_D^{18} - 65^\circ$ (c0.8, CHCl₃), ν_{\max} : 1720(C=O), 1705(C=O), 1640(C=O) cm⁻¹. δ_H : 4.90[2H, s, $2 \times (17-H)$], 3.60(3H, s, CO₂Me), 1.20, 0.85(各3H, s, 18-, 20-H₃) ppm. m/z : 330[M⁺], 302[M-CO]⁺.

15的水解 1.3 g **15**溶于60 mL 2, 4, 6-三甲基吡啶中,加入4.2 g Ph₃P, 3.5 g LiI^[19],在氮气氛下回流3h,蒸去溶剂,加入10 mL 5% NaOH溶液,100 mL水,石油醚提去大部分Ph₃P,然后水相用5% HCl酸化,乙醚提取,水洗,食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得1.2 g定量产率的**16**. **16**为一个混合物,15-烯:16-烯为2:1.

对映贝壳杉-16-烯-19-酸(1a)的制备 1.5 g Na加入30 mL新蒸二缩乙二醇中,微微加热至不再有氢气产生后,加入2 mL NH₂NH₂(从NaOH中新蒸出来),搅拌30 min后加入1.2 g **16**,在氮气保护下190°C回流13h,然后蒸去多余的NH₂NH₂,在210°C回流15h,冷却至室温,加入100 mL水,用5% HCl酸化,乙醚提取,无水硫酸钠干燥,浓缩得1.3 g粗产品.

上述粗品用CH₂N₂甲酯化后,经10% AgNO₃-硅胶柱层析分离(100:1石油醚-乙酸乙酯)得650 mg的**3b**(15-烯)和320 mg的**1b**(16-烯). **3b**: m. p. 78~80°C, $[\alpha]_D^{20} - 39.8^\circ$ (c1.1, CHCl₃) [文献值^[22]: m. p. 80~81°C, $[\alpha]_D - 41^\circ$ (CHCl₃)]. δ_H (60 MHz, CCl₄): 5.08(1H, brs, 15-H), 3.63(3H, s, CO₂Me), 1.70, 1.20, 0.84(各3H, s, 17-, 18-, 20-H₃) ppm. **1b**:

m. p. 89~90°C, $[\alpha]_D^{20} - 104^\circ$ (c 0.8, CHCl_3) [文献值^[21]: m. p. 88~89°C, $[\alpha]_D - 107^\circ$ (CHCl_3)]. δ_{H} (60MHz, CDCl_3): 4.82[2H, brs, $2 \times (17\text{-H})$], 3.63(3H, s, CO_2Me), 2.60(1H, s, 13-H), 1.20, 0.83(各 3H, s, 18-, 20- H_3)ppm.

将 50 mg **1b** 溶于 10 mL EtOH 中, 加入 2 mL 4 mol·dm⁻³ LiOH 水溶液, 回流 24h, 蒸去乙醇, 常法处理, 得 43 mg **1a**, 产率为 90%, m. p. 178~180°C, $[\alpha]_D^{20} - 108^\circ$ (c 0.7, CHCl_3) [文献值^[21]: m. p. 179~181°C, $[\alpha]_D - 110^\circ$ (CHCl_3)]. ν_{max} : 3500(OH), 1690(C=O)cm⁻¹. δ_{H} (60 MHz, CDCl_3): 4.83[2H, brs, $2 \times (17\text{-H})$], 1.20, 0.85(各 3H, s, 18-, 20- H_3)ppm. m/z : 302[M⁺], 287, 259.

参 考 文 献

- [1] Dev, S.; Misra, R., "CRC Handbook of Terpenoids, Diterpenoids", Vol. IV CRC press Inc., Boca Raton, 1986.
- [2] 富士熏, 化学(日本), 1980, 10, 142.
- [3] Katsumi, M.; Phinney, B. O.; Jefferies, P. R.; Henrick, O. A., *Sciences*, 1964, 144, 849.
- [4] Chittawong, V.; Miles, D. H.; Hedin, P. A.; Kokpol, U., "Proceedings of UNESCO Regional Seminar on the Chemistry of Mangrove Plants" Bangkok, Thailand, 1987, 122.
- [5] Lozoyl, X.; Enriquez, R. G.; Bejar, E.; Estrada, A. V.; Giron, H.; Ponce-Monter, H.; Gallegos, A. J., *Contraception*, 1983, 27, 267.
- [6] 董祥英, 陈敏, 荆伟, 黄大宪, 沈珊梅, 李惠庭, 药学报, 1989, 24, 833.
- [7] Wood, H. B.; Allerton, R.; Diehl, H. W.; Fletcher, H. G., *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 875.
- [8] Mosettig, E.; Ness, W. R., *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 884.
- [9] Dawe, R. D.; Mander, L. N.; Turner, T. V.; Pan, X. F., *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 5725.
- [10] Beale, M. H.; MacMillan, J., *J. Chem. Res.*, 1980, 289.
- [11] Dolan, S. C.; MacMillan, J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 1588.
- [12] Mosettig, E.; Beglinger, U.; Dolder, F.; Licht, H.; Quitt, P.; Waters, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2305.
- [13] Kapadi, A. H.; Dev, S., *Tetrahedron Lett.*, 1965, 1255.
- [14] Hanson, J. R., *Tetrahedron*, 1967, 23, 793.
- [15] Koconsky, P.; Cerny, V., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1979, 44, 246.
- [16] Cheng, Y. X.; Zhou, W. S.; Wu, H. M., *Chinese J. Chem.*, 1992, 10, 89.
- [17] Bell, R. A.; Ireland, R. E.; Partyka, R. A., *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 2530.
- [18] Omura, K.; Swern, D., *Tetrahedron*, 1978, 43, 1651.
- [19] Lewis, N. J.; MacMillan, J., *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1980, 1279.
- [20] Gupta, A. S.; Dev, S., *J. Chromat.*, 1963, 12, 189.
- [21] Henrick, O. A.; Jefferies, P. R., *Aust. J. Chem.*, 1964, 17, 915.
- [22] Ekong, D. E. U.; Organ, A. U., *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 311.
- [23] Anthonsen, T.; Chantharasakul, S., *Acta Chem. Scand.* 1971, 25, 1925.

Study on the Tetracyclic Diterpenoids

5. Synthesis of *ent*-Kaur-16-en-19-oic Acid

Cheng, Yun-Xing Zhou, Wei-Shan*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai, 200032)

Abstract

ent-kaur-16-en-19-oic acid (**1a**) and its double bond isomer **3a** were synthesized from stevioside (**5**) via two skeleton rearrangements in 9 steps with the total yield of 9% and 17% respectively.