

# 猪去氧胆酸化学

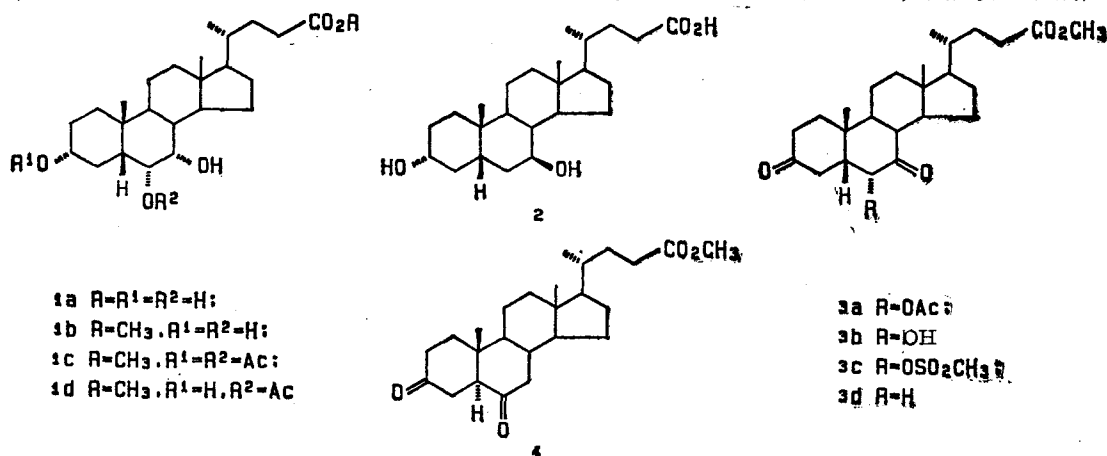
## II. 熊去氧胆酸的合成

王鍾麒\* 姜立中 周维善

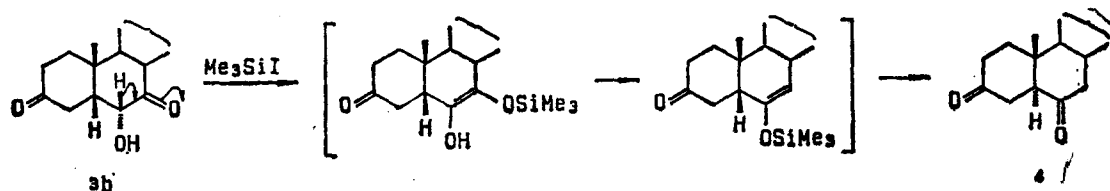
(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

猪胆酸(**1a**)是猪胆汁胆酸的次要成份, 本文报道从**1a**转化成熊去氧胆酸(**2**)的工作。

猪胆酸甲酯(**1b**)在常温下乙酰化得**1c**, **1c**选择性水解得3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -双羟基-6 $\alpha$ -乙酰氧基-5 $\beta$ -胆烷酸甲酯(**1d**), 两步总收率为67%。**1d**经Jones氧化后用碳酸氢钠水解得6 $\alpha$ -羟基-3, 7-双酮基-5 $\beta$ -胆烷酸甲酯(**3b**)。**3b**在无水乙腈中用三甲基碘硅烷处理<sup>[1]</sup>, 未能获得预期产



物**3d**而得**4**, 收率94%。**4**的形成可能是由于在反应中产生的HI引起分子内的烯醇化, 进而7-C的氧功能团被还原, 使分子达到稳定结构之故。



**3b**在三乙胺存在下和甲磺酰氯反应得**3c**, **3c**用碘化钠-锌粉还原<sup>[2]</sup>即得3, 7-双酮-5 $\beta$ -胆烷酸甲酯(**3d**), 两步收率61%。**3d**按已知法还原即得**2**<sup>[3]</sup>。从猪胆酸甲酯(**1b**)经六步反应得熊去氧胆酸前体**3d**的总收率为38%。

## 实 验

熔点均未校正。红外光谱用 Perkin-Elmer 983G-7500 型和 Shimadzu 440 型仪测定, 除

1987年12月12日收到。本文第I报见有机化学, 1989, 9, 83。

国家自然科学基金资助的课题。

注明外均为 KCl 压片。核磁共振用 Varian XL-200 型(200 MHz)测定, TMS 为内标,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂。质谱用 Finnigan 4021 型仪测定。比旋用 WZZ 自动旋光仪测定, 圆二色散用 JASCO 500-C 型仪测定, 快速柱层析洗脱剂为丙酮-石油醚(b. p. 60—90°C) (A. 1:19; B. 1:9; C. 2:8)。常法处理为用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩。

**3a, 6a-双乙酰氧基-7a-羟基-5β-胆烷酸甲酯(1c)** 280 mg **1b** 粗品溶于 3 mL 吡啶中, 加入 1 mL 醋酐, 室温放置 24 h, 倒入冰水中, 乙酸乙酯提取, 10% 盐酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗。常法处理, 得 335 mg 油状物。取少量快速柱层析分离(洗脱剂 B)得 **1c** 纯品,  $[\alpha]_D^{25} + 12.5^\circ$  (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{C}_{20}\text{H}_{46}\text{O}_7 \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (计算值: C, 65.70; H, 8.89。实测值: C, 65.46; H, 8.64)。 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 3580, 1740, 1250  $\text{cm}^{-1}$ 。 $\delta_{\text{H}}$ : 0.68(3H, s, 18-H), 0.92(3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ , 21-H), 0.98(3H, s, 19-H), 2.11(3H, s, 6-OAc), 2.17(3H, s, 3-OAc), 3.66(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88(1H, br, 7-H), 4.54(1H, br, 3-H), 5.04(1H, dd,  $J_1=5.5\text{ Hz}$ ,  $J_2=3.2\text{ Hz}$ , 6-H) ppm。  $m/z$ : 507  $[\text{M}+1]^+$ 。

**3a, 7a-双羟基-6a-乙酰氧基-5β-胆烷酸甲酯(1d)** 230 mg **1c** 粗品溶于 23 mL 甲醇中, 加入 2.3 mL 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 室温放置 20 h。在冷却下用饱和硫酸氢钠水溶液中和, 减压除去溶剂至小体积, 加水, 乙酸乙酯提取。常法处理, 得 210 mg 粗品。柱层析分离(洗脱剂 C)得 **1d**, 收率 67%, m. p. 118—120°C,  $[\alpha]_D^{25} - 1.2^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_6$  (计算值: C, 69.79; H, 9.56。实测值: C, 69.81; H, 9.86)。 $\nu_{\text{max}}$ : 3440, 1740, 1260  $\text{cm}^{-1}$ 。 $\delta_{\text{H}}$ : 0.65(3H, s, 18-H), 0.93(3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ , 21-H), 0.97(3H, s, 19-H), 2.11(3H, s, 6-OAc), 3.42(1H, br, 3-H), 3.66(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88(1H, br, 7-H), 5.03(1H, dd,  $J_1=5.5\text{ Hz}$ ,  $J_2=3.2\text{ Hz}$ , 6-H) ppm。  $m/z$ : 465  $[\text{M}+1]^+$ 。

**6a-乙酰氧基-3, 7-双酮-5β-胆烷酸甲酯(3a)** 300 mg **1d** 溶于 10 mL 丙酮中, 在 10°C 下滴加 0.4 mL Jones 氧化剂, 保温反应 0.5 h, 加异丙醇中止反应, 减压除去溶剂, 加水, 乙酯提取, 饱和碳酸氢钠水溶液洗。常法处理, 得 220 mg, 收率 94%。丙酮-异丙醚重结晶得 **3a** 纯品。m. p. 140—141°C,  $[\alpha]_D^{26} + 2.5^\circ$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$  (计算值: C, 70.41; H, 8.75。实测值: C, 70.55; H, 8.89)。 $\nu_{\text{max}}$ : 1740, 1720, 1240  $\text{cm}^{-1}$ 。 $\delta_{\text{H}}$ : 0.70(3H, s, 18-H), 0.93(3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ , 21-H), 1.37(3H, s, 19-H), 2.13(3H, s, 6-OAc), 3.66(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.43(1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 6-H) ppm。  $m/z$ : 461  $[\text{M}+1]^+$ 。

**6a-羟基-3, 7-双酮-5β-胆烷酸甲酯(3b)** 110 mg **3a** 溶于 6.5 mL 甲醇中, 加入 0.6 mL 含 30 mg  $\text{NaHCO}_3$  水溶液, 搅拌回流 10 min, 冷却。减压除去溶剂, 加水, 乙酸乙酯提取。常法处理, 得 100 mg **3b**, 收率 100%。丙酮-石油醚重结晶后得纯品, m. p. 123.5—125°C,  $[\alpha]_D^{26} - 44.7^\circ$  (c 0.55,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_5 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  (计算值: C, 71.43; H, 9.16。实测值: C, 71.39; H, 9.30)。 $\nu_{\text{max}}$ : 3500, 1730, 1710  $\text{cm}^{-1}$ 。 $\delta_{\text{H}}$ : 0.70(3H, s, 18-H), 0.93(3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ , 21-H), 1.35(3H, s, 19-H), 3.67(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.45(1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ , 6-H) ppm。  $m/z$ : 418  $[\text{M}^+]$ 。

**6a-甲磺酰酯-3, 7-双酮-5β-胆烷酸甲酯(3c)** 110 mg (0.26 mmol) **3b** 溶于 4 mL 无水氯仿中, 加入 35 mg (0.33 mmol) 三乙胺, 搅拌下室温滴入 0.5 mL 含 36 mg (0.31 mmol) 甲磺酰氯氯仿溶液, 反应 5.5 h, 室温过夜。氯仿稀释, 用 10% 盐酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗。常法处理后柱层析分离(洗脱剂 C), 得 110 mg **3c**, 收率 84%。丙酮-石油醚重结晶后得纯品, m. p. 138—139°C。  $[\alpha]_D^{17} - 43.1^\circ$  (c 1.23,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{S}$  (计算值: C, 62.88; H, 8.12; S, 6.46。实测值: C, 62.76; H, 8.14; S, 6.73)。 $\nu_{\text{max}}$ : 1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$ 。  $\delta_{\text{H}}$ : 0.70

(3H, s, 18-H), 0.93(3H, d,  $J=6$  Hz, 21-H), 1.38(3H, s, 19-H), 3.20(3H, s, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.42(1H, d,  $J=6$  Hz, 6-H) ppm.  $m/z$ : 497[M+1]<sup>+</sup>.

**3, 7-双酮-5 $\beta$ -胆烷酸甲酯(3d)** 85 mg **3c** 溶于 6 mL 乙二醇二甲醚中, 加入 140 mg 碘化钠, 140 mg 锌粉和 0.1 mL 水, 搅拌回流 48 h, 滤去固体. 加乙酸乙酯稀释, 依次用 5% 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、水和 10% 硫代硫酸钠水溶液洗. 常法处理, 柱层析分离(洗脱剂 A), 得 50 mg **3d**, 收率 73%, m. p. 159—160°C (文献值<sup>[4]</sup>: m. p. 163—166°C),  $[\alpha]_D^{20}$  -34.9° (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>), CD  $\lambda_{max}$  (CH<sub>3</sub>OH): 278 nm,  $\Delta\epsilon = -0.32$ .  $\delta_H$ : 0.69(3H, s, 18-H), 0.93(3H, d,  $J=6$  Hz, 21-H), 1.30(3H, s, 19-H), 3.66(3H, s, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**3, 6-双酮-5 $\alpha$ -胆烷酸甲酯(4)** 100 mg (0.25 mmol) **3b** 溶于 4.5 mL 无水乙腈中(经 CaH<sub>2</sub> 干燥后新鲜蒸出), 加入 120 mg (0.8 mmol) 碘化钠, 在氮气保护下, 滴入 87 mg (0.8 mmol) 三甲基氯硅烷(CaH<sub>2</sub> 干燥重蒸), 室温反应 19 h, 减压除去溶剂. 加入二氯甲烷溶解后用 15% 硫代硫酸钠水溶液洗. 常法处理, 得 90 mg, 收率 94%, 丙酮-石油醚重结晶得纯品, m. p. 142—144°C (文献值<sup>[5]</sup>: m. p. 146—148°C), CD  $\lambda_{max}$  (CH<sub>3</sub>OH): 295 nm,  $\Delta\epsilon = -0.66$ .  $\delta_H$ : 0.69(3H, s, 18-H), 0.95(3H, d,  $J=6$  Hz, 21-H), 0.96(3H, s, 19-H), 3.67(3H, s, OCH<sub>3</sub>) ppm.

### 参 考 文 献

- [1] Ho, T. -L. *Synthetic Commun.*, **1979**, 9, 665.
- [2] Kócovský, P.; Černý, V., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1979**, 44, 246.
- [3] 庄治平, 陈 英, 周维善, *有机化学*, **1986**, 4, 281.
- [4] Hauser, E.; Baumgartner, E.; Meyer, K., *Helv. Chim. Acta*, **1960**, 43, 1595.
- [5] Kawanami, J., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1961**, 34, 671.

## Chemistry of Hyodeoxycholic Acid

### II. The Synthesis of Ursodeoxycholic acid

Wang, Zhong-Qi\* Jiang, Li-Zhong Zhou, Wei-Shan

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

#### Abstract

Methyl hyocholanate (**1b**) was converted to methyl-3, 7-dioxo-5 $\beta$ -cholanate in 38% overall yield in 6 steps which could be reduced to ursodeoxycholic acid by known method.