

# B-失碳-3, 5-环谷甾烷-6-羟基-6-甲酸及B-失碳-3, 5-环谷甾烷-6-酮的合成

刘兴平 潘鑫复

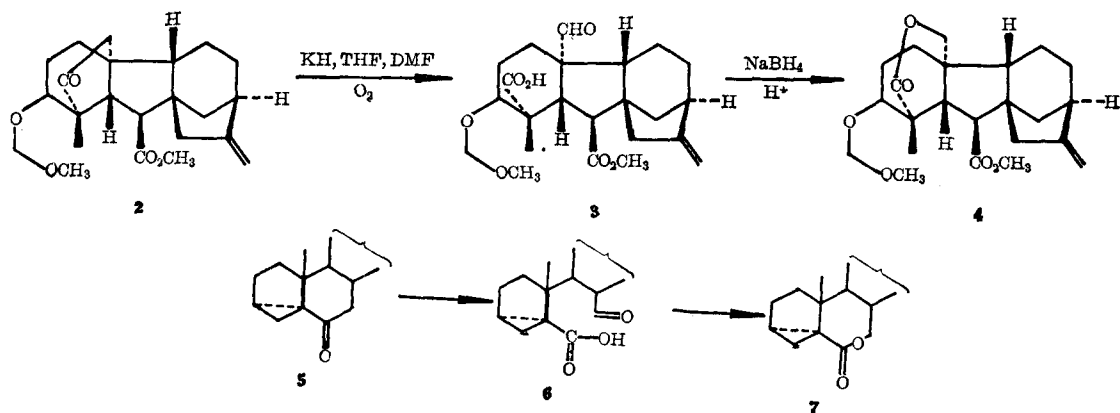
梁晓天\*

(兰州大学有机化学研究所, 兰州)

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

油菜甾醇内酯(brassinolide, **1**)是从油菜花粉中分离到的一种新型高效植物生长激素. 自1979年确定其结构以来<sup>[1]</sup>, 一些实验室先后成功进行了合成<sup>[2]</sup>. 尽管这些合成路线各有特点, 但在B环内酯的建立上, 大都采用了Baeyer-Villiger方法氧化6-酮化合物的路线; 该方法在生成预期的B-高-6-酮-7-氧化合物的同时, 得到了约15%的7-酮-6-氧化合物异构体.

考虑到含有 $\alpha$ -氢的羰基化合物, 在强碱(如 *t*-BuOK)作用下可被氧气氧化断裂成羰基化合物及羧酸这个实验事实<sup>[3]</sup>; 同时, 化合物**2**在KH作用下可用氧气氧化为化合物**3**, 继而还原、合环而成内酯化合物**4**这一反应的实现<sup>[4]</sup>, 我们在油菜甾醇内酯的合成中, 试图将此法移用到B环内酯的建立上, 即由**5**→**7**, 以期得到单一的预期产物——B-高-6-酮-7-氧化合物.



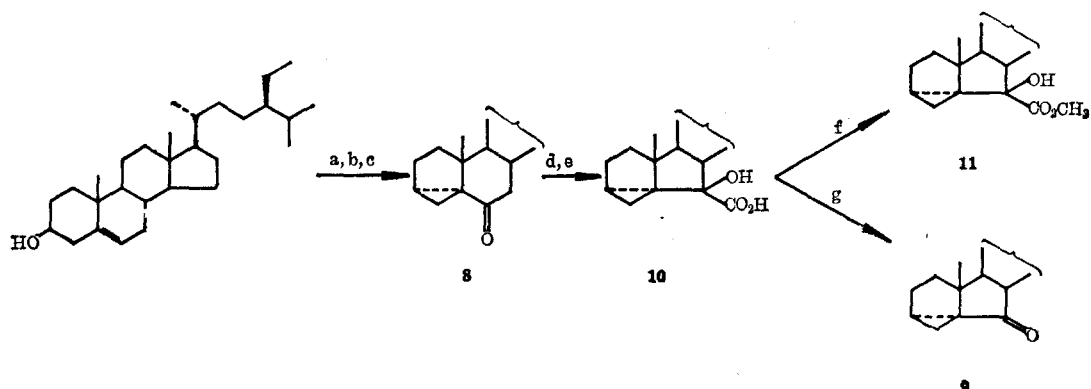
实验表明, 当3, 5-环谷甾烷-6-酮(**8**)经NaH作用后, 用氧气氧化时所得产物并非预期的醛化合物**6**, 而是两种极性较大的非醛混合物. 经柱层析分离后, 得到A、B两个化合物. 由其在薄层层析上所显示的较大极性、斑点拖尾及其光谱数据推断, A、B两个化合物均可能为羧酸. 为此, 分别将A、B两个化合物用重氮甲烷处理, 结果迅速定量地得到了两个 $R_f$ 值较大的化合物, 由其<sup>1</sup>H NMR谱可知, 有甲氧基存在.

将化合物A、B分别用Pb(OAc)<sub>4</sub>-Cu(OAc)<sub>2</sub>-AcOH处理, A得一羰基化合物, 光谱数据表明产物中无双键, 含有五元环酮( $\nu_{\max}$ : 1740 cm<sup>-1</sup>); 结合质谱数据, 其结构应如**9**所示. 由此可以证明A的结构为**10**所示的 $\alpha$ -羟基酸<sup>[5]</sup>, **11**为其甲酯.

1985年11月30日收到.

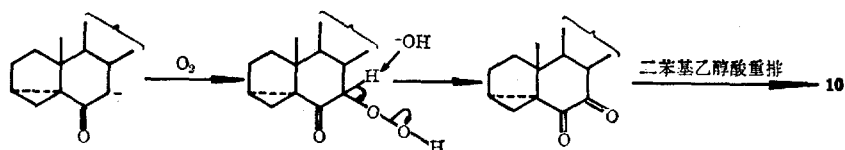
**B** 得另一化合物, 仅从其光谱数据尚难最后确定其结构, 进一步的工作正在进行中。

由此, 我们得到了一种合成化合物 **9**、**10** 和 **11** 的方法, 这三个化合物及用该法合成五元 B 环  $\alpha$ -羟基酸均未见文献报道。



a. TsCl-Py; b. KOAc-Me<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>O; c. CrO<sub>3</sub>-Py; d. NaH-THF-DMF; e. O<sub>2</sub>; f. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>;  
g. Pb(OAc)<sub>4</sub>-Cu(OAc)<sub>2</sub>-AcOH

关于化合物 **10** 生成的反应机理可能是:



如果 OH<sup>-</sup> 首先进攻的是 6-位羰基, 则可能生成预期的醛酸化合物 **6**。α-羟基酸的生成估计是由于 3, 5-三元环减低了 6-位羰基的活性, 从而阻止了 OH<sup>-</sup> 向 6-位羰基进攻所致。

## 实 验

熔点均未校正, 比旋光用 Perkin-Elmer 241 型仪测定。IR 用 Nicolet 5-DX FT-IR 型仪测定。<sup>1</sup>H NMR 用 FT-80A 或 FX-90 型仪测定, TMS 为内标。MS 用 ZAB-HS 型仪测定。

**3, 5-环谷甾烷-6-酮(8)** 2 g (4.8 mmol) 谷甾醇溶解在 20 mL 无水吡啶中, 用冰盐浴冷却至 -10°C 以下, 在搅拌下分批加入 2 g (10.5 mmol) 对甲苯磺酰氯, 室温静置三天后得到几乎定量的 3β-谷甾醇对甲苯磺酸酯。将所得的磺酸酯在 KOAc-Me<sub>2</sub>CO-H<sub>2</sub>O 中回流 25 h, 得 3, 5-环谷甾-6-醇, 产率 90%。将该醇用 CrO<sub>3</sub>-Py 氧化, 得 1.45 g 3, 5-环谷甾烷-6-酮(**8**), 产率 86% (三步总产率为 73%)。经 95% 乙醇重结晶, 得无色结晶, m.p. 81.5—82.5°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 37.8° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O (计算值: C, 84.47; H, 11.65。实测值: C, 84.43; H, 11.52)。ν<sub>max</sub>(KBr): 1690 cm<sup>-1</sup>。δ<sub>H</sub>: 0.60 (1H, s, 3-H), 0.68 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.98 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>) ppm。m/z (EIMS): 412 (M<sup>+</sup>, 100%), 398 ([M-CH<sub>3</sub>+1]<sup>+</sup>, 95), 384 ([M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+1]<sup>+</sup>, 24), 370 ([M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>+1]<sup>+</sup>, 25), 299 ([M-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>+1]<sup>+</sup>, 16), 271 ([M-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>+1]<sup>+</sup>, 28)。

**B-失碳-3, 5-环谷甾烷-6-羟基-6-甲酸(10)** 200 mg (0.49 mmol) **8** 溶于 10 mL 5:3 THF-DMF 混合溶剂中, 用冰盐浴冷至 -20°C 以下, 在搅拌下分批加入过量 NaH, 历时约 20 min。然后于 0°C 在氩气保护下继续搅拌 4 h; 用干燥氧气替代氩气通气 10 min 后将反应体

系冷却至  $-20^{\circ}\text{C}$ , 滴入 6 mL 乙酸乙酯, 搅拌 10 min, 再逐滴加入 5 mL 水, 并用盐酸将反应液酸化至 pH 1—2, 分出有机相。水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 萃取液合并于有机相, 用水、饱和食盐水洗涤后以  $\text{MgSO}_4$  干燥, 除去溶剂, 得 170 mg 粗品。经柱层析分离(120—180 目硅胶, 以 95:5—75:25 石油醚-丙酮梯度洗脱), 得两个化合物, 其中  $R_f$  值较大者为 **10** ( $R_f$  0.17, GF<sub>254</sub> 硅胶板, 0.5% CMC 水溶液调制, 85:15 石油醚-丙酮展开), 重 75 mg, m. p.  $180-183^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 19.7^{\circ}$  ( $c$  0.5, THF),  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$  (计算值: C, 78.37; H, 10.81. 实测值: C, 78.33; H, 10.69).  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3460 (br), 1730  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$ : 0.60 (1H, s, 3-H), 0.68 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.98 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ) ppm.  $m/z$  (EIMS): 444 ( $\text{M}^+$ , 15%), 426 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ , 36), 399 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{H}]^+$ , 100), 385 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_3+1]^+$ , 75), 285 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}]^+$ , 40).

**B-失碳-3, 5-环谷甾烷-6-羟基-6-甲酸甲酯 (11)** 将 15 mg (0.034 mmol) **10** 溶于 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 加入重氮甲烷的乙醚溶液, 待黄色不褪时静置 1 h, 抽去溶剂, 得 15 mg 粘稠状固体物, 产率 97%.  $\nu_{\text{max}}$  (薄膜): 3520, 1730  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$ : 0.58 (1H, s, 3-H), 0.69 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.98 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 3.75 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.  $m/z$  (EIMS): 440 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ , 14%), 426 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3+1]^+$ , 26), 399 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$ , 52), 385 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3+1]^+$ , 50), 299 ( $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}]^+$ , 24).

**B-失碳-3, 5-环谷甾烷-6-酮 (9)** 取 25 mg (0.056 mmol) **10** 溶于 3 mL 冰乙酸中, 然后加入少许  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  及 20 mg  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , 加热回流 5 h. 在真空下遂将乙酸除去, 加入 5 mL 水, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取数次。萃取液依次用  $\text{NaHCO}_3$  溶液、水、饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 除去溶剂, 得 20 mg **9**, 产率 89%, 经乙醇结晶, 得无色晶体, m. p.  $89-90^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 12.3^{\circ}$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $\nu_{\text{max}}$  (薄膜): 1740  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$ : 0.55 (1H, s, 3-H), 0.70 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.02 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ) ppm.  $m/z$  (EIMS): 398 ( $\text{M}^+$ , 100%), 384 ( $[\text{M}-\text{CH}_3+1]^+$ , 92), 370 ( $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5+1]^+$ , 14), 257 ( $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}]^+$ , 26).

## 参 考 文 献

- [1] Grove, M. D.; Spencer, G. F.; Rohwedder, W. K.; Mandava, N.; Worley, J. F.; Warthen, J. D, Jr.; Steffens, G. L.; Flippen-Anderson, J. L.; Cook, J. C., Jr.; *Nature*, **1979**, 281, 216.
- [2] a. Fung, S.; Siddall, J. B., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1979**, 102, 6580; b. Ishiguro, M.; Takatsuto, S.; Morisaki, M.; Ikekawa, N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 962; c. Thompson, M. J.; Mandava, N. B.; Meudt, W. J.; Lusby, W. R.; Spaulding, D. W., *Steroids*, **1981**, 38, 567; d. Sakakibara, M.; Mori, K., *Agric. Biol. Chem.*, **1983**, 47, 663.
- [3] Von Doering, W. E.; Haines, R. M., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 482.
- [4] Dawe, R. D.; Mander, N.; Turner, J. V.; Pan, X.-F., 待发表.
- [5] Oeda, H., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1934**, 9, 8.

## Synthesis of B-nor-3, 5-cyclositostane-6-hydroxy-6-carboxylic acid and B-nor-3, 5-cyclositostane-6-one

Liu Xin-Pin Pan Xin-Fu

(Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou)

Liang Xiao-Tian\*

(Institute of Materia Medica Chinese Academy of Medical sciences, Beijing)

### Abstract

Treatment of 3, 5-cyclositostane-6-one with sodium hydride in THF-DMF followed by oxidation with oxygen gave B-nor-3, 5-cyclositostane-6-ol-6-carboxylic acid (**10**), which was oxidized by lead tetraacetate to afford B-nor-3, 5-cyclositostane-6-one (**9**). Among other things, the acidic property of **10** can be demonstrated by formation of a methyl ester **11** upon treatment with diazomethane.