

甾体植物生长激素的研究

VI. 从猪去氧胆酸简法合成油菜甾醇内酯和昆虫蜕皮甾酮关键中间体—— Δ^2 -6-酮胆烯酸甲酯

田伟生 周维善*

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

我们已报道从猪去氧胆酸合成具有油菜甾醇内酯 **1** 和 β -蜕皮甾酮 **2** 的 A、B 环结构单元的甾体化合物^[1], 在此合成中, 我们以猪去氧胆酸 **3** 为原料, 经过 6-酮化合物 **4** 等化合物制得 Δ^2 -6-酮胆烯酸甲酯 (**5**), **5** 即为合成油菜甾醇内酯和昆虫蜕皮甾酮的关键中间体。但是从猪去氧胆酸甲酯制备 **4** 时选择性不高, 常伴有约 30% 产率的双酮 **6**, 本文报道从双酮 **6** 合成 **5** 的简法。

3 经重氮甲烷处理所得甲酯 **7** 用 Jones 试剂氧化, 得定量产率的 3, 6-二酮-5 β -胆酸甲酯 (**6**)。 **6** 经异构化后的 **8** 用三甲基氯硅烷和锌汞齐处理^[2] 即得 **5**, 产率 67%。 此法操作方便, 总收率亦高。 用三甲基氯硅烷和锌粉处理 **8** 时, 得到的主要产物为 **9**。 从 **5** 合成 **10** 作了一些改进, 使各步产率又有所提高^[1]。

实 验

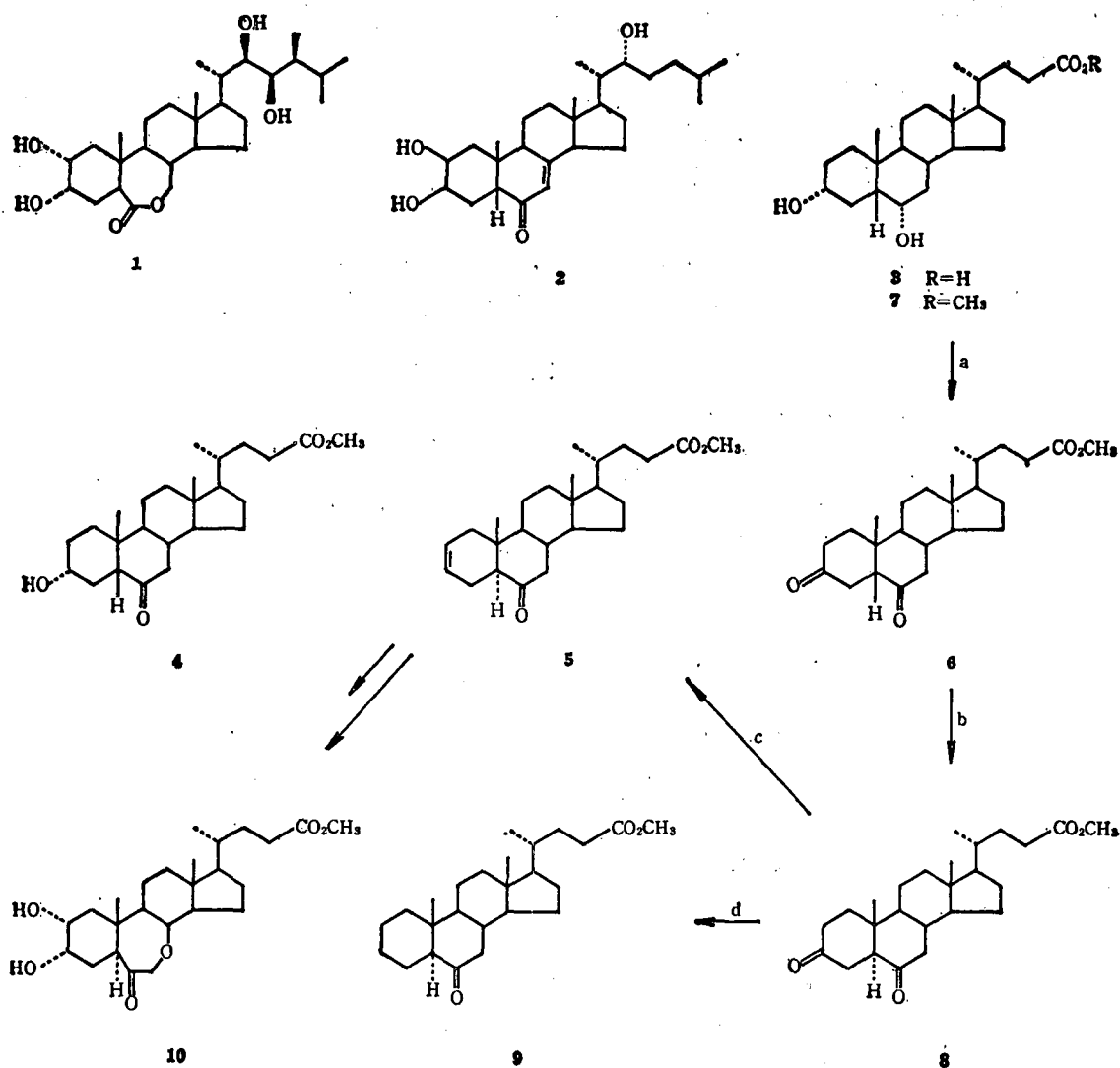
熔点均未校正, 比旋用 Autol-III 旋光仪测定。 IR 用岛津 IR-440 型仪测定。 ^1H NMR 用 EM-360L 和 Varian-200 型仪测定, TMS 作内标。 MS 用 JMS-Finnigan 4021 GC-MS 仪测定。

猪去氧胆酸甲酯 (**7**) 在 0°C 下滴加新鲜制备的重氮甲烷乙醚溶液到 15 mL 含 100 mg 猪去氧胆酸的乙醚悬浮液中, 至反应液黄色不消退。 然后在 0—5°C 搅拌 15 min, 减压除去乙醚, 粗品用苯结晶, 得 105 mg **7**, 产率 89%, m. p. 123—125°C (文献值^[1]: m. p. 124—126°C)。

3, 6-二酮-5 β -胆酸甲酯 (**6**) 200 mg **7** 溶于 10 mL 丙酮中, 在 -10°C 下滴加 0.6 mL Jones 试剂, 然后在 -10—0°C 搅拌 25 min, 加 2 mL 异丙醇分解过量试剂, 减压蒸去丙酮, 得 200 mg 无色针晶 **6**, 产率 100%, m. p. 135—137°C, $[\alpha]_D^{25} - 72$ (c 0.1, HClO_4) [文献值^[3]: m. p. 137—139°C, $[\alpha]_D - 67$ (CH_3OH)]. $\nu_{\max}(\text{KCl})$: 1740 (甲酯), 1700 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} 。

3, 6-二酮-5 α -胆酸甲酯 (**8**) 2 g **6** 溶于 40 mL 2.5% 盐酸甲醇液中, 室温放置过夜, 析出无色结晶, 过滤。 用 80% 甲醇洗涤、干燥, 得 1.72 g **8**, 产率 86%, m. p. 148—150°C, $[\alpha]_D^{35} + 4.2$ (c 0.03, HClO_4) (文献值^[4]: m. p. 152—154°C, $[\alpha]_D + 6^\circ$)。

Δ^2 -6-酮-5 α -胆烯酸甲酯 (**5**) 355 mg **8**, 850 mg Zn-Hg 和 10 mL 含 1 mL 三甲基氯硅烷的无水四氢呋喃溶液, 室温搅拌反应 96 h。 滤去无机盐和未反应的 Zn-Hg, 滤液减压浓缩得胶状物, 经快速柱层析, 得 227 mg **5**, 产率 67%, $[\alpha]_D^{25} + 27.6$ (c 0.34, HClO_4) [文献值^[1]: $[\alpha]_D^{18}$



a—Jones 试剂; b—2.5% HCl/MeOH; c—Hg-Zn, Me₃SiCl; d—Zn, Me₃SiCl

+19.7(c 1.57, OHCl₃)]. ν_{\max} : 3020(C—H) 1730, 1700, 1660(C=O), 1240 cm⁻¹. m/z : 386(M⁺), 371[M—CH₃]⁺, 358[M—OCH₃]⁺, 271[M—C₆H₁₁O₂]⁺.

6-酮-5 α -胆酸甲酯(9) 200 mg **8** 溶于 5 mL 新蒸馏的四氢呋喃中, 然后加到 5 mL 含 480 mg 锌粉和 400 mg 新蒸馏的三甲基氯硅烷的无水四氢呋喃中, 回流反应 27 h. 过滤除去锌盐和未反应的锌粉. 滤液浓缩, 加乙醚溶解后依次用 10% 碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 干燥, 减压蒸去溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离, 得 120 mg 油状物 **9**, 产率 60%. ν_{\max} : 1720(CO₂CH₃), 1700(C=O) cm⁻¹. δ_H 0.62(3H, s, 18-H₃), 0.64(3H, s, 19-H₃), 0.9(3H, d, $J=8$ Hz, 21-H₃), 3.62(3H, s, OCH₃) ppm. m/z : 388(M⁺), 373[M—CH₃]⁺.

2 α , 3 α -二羟基-6-氧代-7-氧杂-5 α -胆酸(10) 100 mg **5** 溶于 10 mL 丙酮, 加 10 mg 四氧化锇(溶于 0.5 mL 叔丁醇)和 2 mL 含 150 mg *N*-甲基吗啉 *N*-氧化物的水溶液, 室温搅拌 92 h. 加饱和亚硫酸氢钠水溶液分解未反应完的四氧化锇, 然后用二氯甲烷提取, 提取液经洗涤, 干燥, 减压除去溶剂, 苯结晶, 得 88 mg **2 α , 3 α -二羟基-5 α -胆烷-6-酮酸甲酯**, 产率 81%,

m. p. 173—175°C, $[\alpha]_D^{25} + 3.7$ (c 0.87, CHCl_3). ν_{\max} : 3300 (br, 缔合羟基), 1680 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

80 mg 2α , 3α -二羟基- 5α -胆烷-6-酮酸甲酯用 5% 氢氧化钾甲醇溶液皂化, 得 70 mg 2α , 3α -二羟基- 5α -胆烷-6-酮酸, m. p. 190—200°C, m/z : 406 (M^+).

260 mg 2α , 3α -二羟基- 5α -胆烷-6-酮酸加到 5 mL 含 1 mL 三氟醋酐和 1.5 mL 30% 双氧水的二氯甲烷溶液中, 室温搅拌 8 h. 常法处理, 粗品用丙酮结晶, 得 260 mg **10**, 产率 97%, m. p. 214—215°C, $[\alpha]_D^{25} + 53.5$ (c 0.2, CH_3OH). ν_{\max} : 3450 (br, OH, CO_2H), 1730 (CO_2H) 1710 (内酯) cm^{-1} . m/z : 422 (M^+), 404 [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}$] $^+$, 386 [$\text{M}-2\times\text{H}_2\text{O}$] $^+$.

参 考 文 献

- [1] 周维善, 田伟生, 化学学报, **1984**, *42*, 1173.
- [2] (a) Motherwell, W. B., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1973**, 935;
(b) Hodge, P.; Khan, M. N., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1975**, 809.
- [3] Hoehn, W. M.; Linsk, J.; Moffett, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1855.
- [4] Gallagher, T. F.; Xenos, J. R., *J. Biol. Chem.*, **1946**, *165*, 365.

Studies on Steroidal Plant Growth Hormone

VI. Conversion of Methyl 3, 6-Diketoallocholanate into Methyl Δ^2 -6-Ketoallocholanate

Tian Wei-Sheng Zhou Wei-Shan*

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

Abstract

Methyl 3, 6-diketo-allocholanate was converted into methyl Δ^2 -6-ketoallocholanate by treatment with TMS-Cl and zinc amalgam in 67% yield.