

研究简报

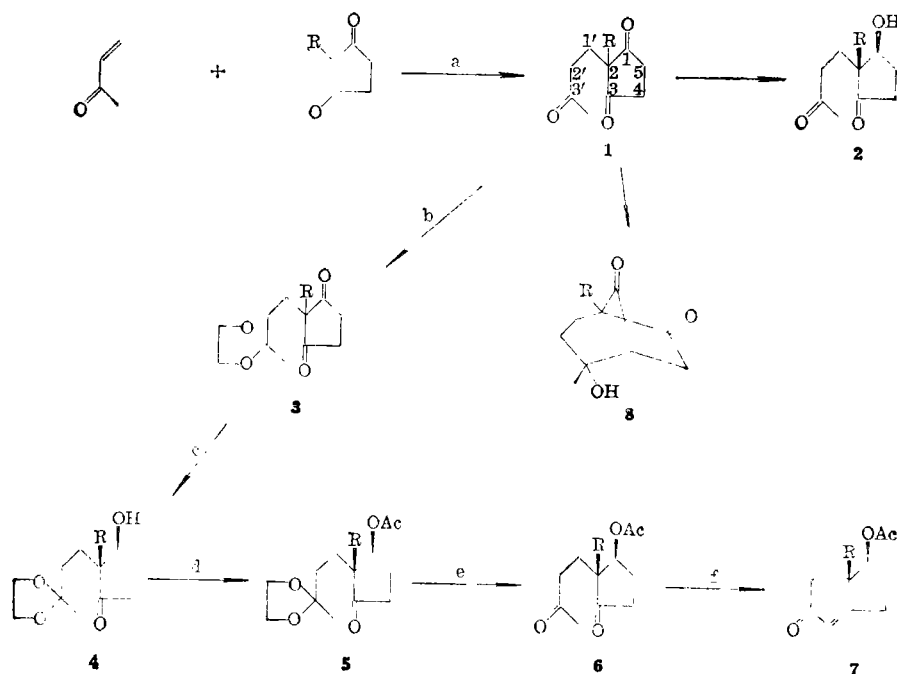
对称二酮类化合物的微生物不对称还原

II. 2-烷基-2-(3'-乙二醇缩酮丁基)-1, 3-环戊二酮 的不对称还原

周维善* 庄治平 王锤麟

(中国科学院上海有机化学研究所)

光学活性的1-β-羟基-2-烷基-2-(3'-羧基丁基)-3-环戊酮(**2**)($R=CH_3, C_2H_5$)以及**2**的合环化合物**7**是全合成甾族的一个重要中间体^[1]. **2**可以由2-烷基-2-(3'-羧基丁基)-1, 3-环戊二酮(**1**)($R=CH_3, C_2H_5$)经微生物不对称还原而得^[2,3]. 但化合物**1**在微生物不对称还原时, 不可避免地产生一定量的消旋双环化合物**8**($R=CH_3, C_2H_5$)^[3,4]. 这是由



$R=CH_3, C_2H_5$

a. $AcOH-H_2O, p-C_6H_4(OH)_2, 80^\circ C, 10$ 小时; b. $(CH_3OH)_2, p-TsOH, C_6H_6$, 回流, 1.5~2.5 小时; c. *Saccharomyces cerevisiae* (2.346), $pH=6.7\sim7.0$, 振荡, 96 小时; d. $Ac_2O-PY, 100^\circ C, 1$ 小时; e. 丙酮-8% H_2SO_4 , 室温, 6 小时; f. $p-TsOH-C_6H_6$, 回流 6~7 小时.

1980年12月31日收到.

* 通讯联系人.

于化合物 **1** 在培养基介质 ($\text{pH}=6.7\sim 7.0$) 中发生环合所致。为了避免这一环合反应所产生的副产物, 我们先将对称三酮 **1** 用乙二醇选择性地保护侧链羰基成 **3** ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$), 然后将所得产物用啤酒酵母菌转化, 得到了光学活性化合物 **4** ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$), 而未分离到双环化合物 **8**。化合物 **4** ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$) 的结构和构型经乙酰化、乙二醇保护基的除去, 环合和脱水成已知化合物 **7** ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$) 而得到证明。值得指出的是对称三酮 **1** 在用乙二醇选择性保护时得到了侧链缩酮化合物 **3** ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$)。

实 验

一般检定方法和所用仪器同前文^[3]。

2-烷基-2-(3'-羰基丁基)-1, 3-环戊二酮 (**1**) ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$) 的制备^[5]

A. **1** ($\text{R}=\text{CH}_3$) 11.2 g (100 mmol) 甲基环戊二酮、110 mg 对苯二酚、60 mL 蒸馏水混合后加入 0.3 mL 冰醋酸和 14 g 甲基乙烯基酮。通氮气, 控制温度在 $80\sim 85^\circ\text{C}$, 搅拌 10 小时。冷却, 加氯化钠使水层饱和, 分出油层, 水层用苯提取两次, 每次 30 mL, 提取液干燥, 浓缩得 17.6 g 淡黄色油状物, 产率 96.7%, b. p. $96\sim 102^\circ\text{C}/0.12\text{ mm}$ (文献值^[4] b. p. $100\sim 109^\circ\text{C}/0.08\text{ mm}$)。红外光谱: $1730, 1770(\text{酮})\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H 核磁共振谱 δ 值 (CCl_4 , 100 MHz, HMDS): 0.98(3H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.62(2H, t, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}_2$), 2.00(3H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2.28(2H, t, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}_2$), 2.68(4H, s, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$)。质谱 m/z : 182 (M^+)。

B. **1** ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) 10 g (80 mmol) 乙基环戊二酮、100 mg 对苯二酚、80 mL 蒸馏水混合后加入 13 mL (11.2 g, 160 mmol) 甲基乙烯基酮。通氮气, 控制温度在 $76\sim 84^\circ\text{C}$, 搅拌 10 小时。冷却, 加氯化钠使水层饱和, 分出油层, 水层用乙醚提取两次, 乙醚提取液用饱和氯化钠水溶液洗两次, 干燥, 浓缩, 蒸馏得 12.13 g 淡黄色油状物, 产率 78%, b. p. $84\sim 90^\circ\text{C}/9\times 10^{-3}\text{ mm}$ (文献值^[4] b. p. $99\sim 101^\circ\text{C}/0.035\text{ mm}$)。红外光谱: $1730, 1770(\text{酮})\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H 核磁共振谱 δ 值 (CCl_4 , 100 MHz, HMDS): 0.70(3H, t, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.50(2H, q, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_2\text{-OHCH}_2\text{CH}_3$), 1.68(2H, t, $J=7\text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}_2$), 2.0(3H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2.32(2H, t, $J=7\text{ Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}_2$), 2.61(4H, s, $\text{OOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$)。质谱 m/z : 196 (M^+)。

2-烷基-2-(3'-乙二醇缩酮丁基)-1, 3-环戊二酮 (**3**) ($\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$) 的制备

A. **3** ($\text{R}=\text{CH}_3$) 1.82 g **1** ($\text{R}=\text{CH}_3$), 加 60 mL 干苯、0.73 mg 对甲苯磺酸和 1.5 mL 乙二醇, 搅拌回流 1.5 小时 (气相色谱鉴定含量大于 80%)。反应液加苯稀释后先用 5% 碳酸氢钠水溶液洗, 再用水洗至中性, 干燥。浓缩后蒸馏, 得 1.94 g 淡黄色油状物, 产率 85.8%, b. p. $94\sim 100^\circ\text{C}/7.5\times 10^{-3}\text{ mm}$ 。红外光谱: $1730(\text{酮})\text{cm}^{-1}$ 。 ^1H 核磁共振谱 δ 值 (CDCl_3 , 200 MHz, TMS): 1.12(3H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.26(3H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2.75(4H, s, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.87(4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$)。

B. **3** ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) 2.2 g **1** ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$), 加 60 mL 干苯、0.9 mg 对甲苯磺酸和 1.6 mL 乙二醇, 搅拌回流 2.5 小时 (气相色谱鉴定含量大于 90%)。反应液同上法处理后得 2.66 g 油状物, 产率 98%, b. p. $107\sim 110^\circ\text{C}/7\times 10^{-3}\text{ mm}$ 。

[分析] $C_{12}H_{18}O_4$ 计算值: C, 64.98; H, 8.39. 实测值: C, 65.05, 65.07; H, 8.31, 8.19.

红外光谱: $1730(\text{酮})\text{cm}^{-1}$.

^1H 核磁共振谱 δ 值(CCl_4 , 100 MHz, HMDS): 0.72(3H, t, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.13(3H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2.53(4H, s, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.73(4H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

(+)-(1*s*, 2*R*)-1-羟基-2-烷基-2-(3'-乙二醇缩酮丁基)-3-环戊酮(4) ($\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5) 的制备

A. 4($\text{R}=\text{CH}_3$) 取 400 mL 由 3% 葡萄糖、2% 玉米浆、0.2% 磷酸氢二钾、0.1% 磷酸二氢钾、0.2% 硝酸钠、0.05% 硫酸镁、0.02% 氯化钾和 0.02% 硫酸亚铁配制而成的培养液, 装于 2L 三角烧瓶中, 灭菌后接入 25 mL 经培养 24 小时的啤酒酵母菌(2.346), 在 $28\sim 30^\circ\text{C}$ 振摇 24 小时, 然后加入 7 mL 含 1.73 g 3($\text{R}=\text{CH}_3$) 的 95% 乙醇溶液, 用 6 *N* 的氢氧化钠调节 pH 至 6.7~7.0, 在 $28\sim 30^\circ\text{C}$ 继续振摇 96 小时, 发酵液离心除去菌渣, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 水洗至中性, 干燥. 浓缩得 1.65 g 油状物. 经 40 g 硅胶柱层析分离, 用丙酮-石油醚洗脱(丙酮含量从 0→50%), 得 1.08 g 油状物及 0.4 g 原料, 产物得率 81% (扣除回收原料), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}-23.3^\circ$ (c. 1.50, C_6H_6). 红外光谱: 3450(羟基), $1730(\text{酮})\text{cm}^{-1}$. ^1H 核磁共振谱 δ 值(CDCl_3 , 200 MHz, TMS): 0.99(3H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.29(3H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 3.94(4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.17(1H, t, $J=4\text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$). 质谱 m/z : 228(M^+).

B. 4($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) 取 1 L 上述培养液置于 5 L 三角烧瓶中, 灭菌后接入 50 mL 经培养 24 小时的啤酒酵母菌(2.346), 在 $28\sim 30^\circ\text{C}$ 振摇 24 小时, 加入 17 mL 含 4.35 g 化合物 3($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) 的 95% 乙醇溶液, 用 6 *N* 氢氧化钠水液调节 pH 6.7~7.0, 在 $28\sim 30^\circ\text{C}$ 继续振摇 96 小时. 按上法处理得 4.2 g 黄色油状物. 取 4 g 此油状物用 100 g 硅胶进行柱层析分离, 用丙酮-石油醚洗脱(丙酮含量从 0→50%), 得 2.5 g 无色结晶及 1.1 g 原料, 产物产率 82% (扣除回收原料), m. p. $68\sim 70^\circ\text{C}$. 用乙酸乙酯-石油醚重结晶三次, m. p. $73\sim 74^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+15.3^\circ$ (c. 1.89, C_6H_6). 红外光谱(石蜡油): 3460(羟基), $1730(\text{酮})\text{cm}^{-1}$. ^1H 核磁共振谱 δ 值(CCl_4 , 100 MHz, HMDS): 0.84(3H, t, $J=8\text{ Hz}$, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.23(3H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 2.80(1H, s, OH), 3.85(4H, s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.08(1H, t, $J=4\text{ Hz}$, $\text{C}_1\text{-H}$). 质谱 m/z : 242(M^+).

(+)-(1*s*, 7*as*)-7*a*-烷基-1-乙酰氧基-7, 7*a*-二氢-5(6*H*)-茛满酮 7($\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5) 的制备

A. 7($\text{R}=\text{CH}_3$) 500 mg 4($\text{R}=\text{CH}_3$) 溶于 5 mL 吡啶, 加入 0.5 mL 醋酐, 在 100°C 加热反应 1 小时. 冷却, 倒入 150 mL 冰水中. 乙醚萃取三次, 常法处理得 0.62 g 油状物 5($\text{R}=\text{CH}_3$). 将 5 直接溶于 28 mL 丙酮中, 慢慢滴入 3.2 mL 8% (体积比) 的硫酸水溶液, 室温搅拌 5 小时. 倒入 200 mL 冰水中, 乙酸乙酯提取, 常法处理得 0.46 g 油状物 6($\text{R}=\text{CH}_3$), 然后取 0.45 g 溶于 35 mL 苯中, 加入 300 mg 对甲苯磺酸, 回流 6 小时. 加苯稀释. 常法处理得 430 mg 油状物. 经少量硅胶柱层析, 3:7 丙酮-石油醚洗脱, 得 370 mg 油状物 7($\text{R}=\text{CH}_3$), $[\alpha]_{\text{D}}^{24}+28.3^\circ$ (c. 0.99, CHCl_3) [文献值^[3] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}+28.6^\circ$ (c. 3.67, CHCl_3)]. 红外光谱: 1730, 1240(酯), 1660(α , β 不饱和酮) cm^{-1} .

B. **7** ($R = C_2H_5$) 300 mg **4** ($R = C_2H_5$) 加 3 mL 吡啶、0.3 mL 醋酐, 在 100°C 加热反应 1 小时. 冷却, 倒于 60 mL 冰水中. 照上法处理得 320 mg 油状物 **5** ($R = C_2H_5$). 将 **5** 直接溶于 14 mL 丙酮中, 慢慢加入 1.6 mL 8% (体积比) 的硫酸水溶液, 室温搅拌 6 小时, 倒于 200 mL 冰水中, 乙酸乙酯提取, 按常法处理得 260 mg 油状物 **6** ($R = C_2H_5$). 取 230 mg **6** 溶于 15 mL 苯中, 加入 200 mg 对甲苯磺酸, 回流 7 小时, 用苯稀释. 按常法处理, 得 230 mg 油状物 **7** ($R = C_2H_5$), 制备薄层层析纯化后得分析样品. $[\alpha]_D^{25} + 21^\circ$ (c. 1.54, CHCl_3), [文献值^[3] $[\alpha]_D^{36} + 22.9^\circ\text{C}$ (c. 2.14, CHCl_3)]. 紫外光谱 (C_2H_5OH): 238(s, 14500) nm. 红外光谱: 1730, 1250(酯), 1670(α, β 不饱和酮) cm^{-1} .

参 考 文 献

- [1] 周维善, 化学通报 **3**, 1 (1978).
 [2] 周维善, 黄大中, 王钟麒, 科学通报 **12**, 561 (1980); Zhou Weishan, Huang Dazhong, Wang Zhongqi, *Kexue Tongbao* **25**, 741 (1980).
 [3] 周维善, 黄大中, 董纪昌, 王钟麒, 化学学报 **40**, 465 (1982).
 [4] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **39**, 1612 (1974).
 [5] J. Gutzwiller, P. Buchschacher, A. Fürst, *Synthesis* 167 (1977).

ASYMMETRICAL REDUCTION OF THE SYMMETRICAL DIKETONES BY MICRO-ORGANISM

II. ASYMMETRICAL REDUCTION OF 2-ALKYL- 2-(3'-ETHYLENEGLYCOL KETAL-BUTYL)-1, 3- CYCLOPENTANEDIONE

ZHOU WEI-SHAN* ZHUANG ZI-PIN WANG ZHONG-QI
 (Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica)

ABSTRACT

The C_3 -ethyleneglycolketal-butyl compounds **3** ($R = \text{CH}_3, C_2H_5$) obtained from selective protection of symmetrical triketones **1** ($R = \text{CH}_3, C_2H_5$) with ethylene glycol were asymmetrically reduced to the optically active hydroxy-compounds **4** ($R = \text{CH}_3, C_2H_5$) by *Saccharomyces cerevisiae* (2.346).

The structure and configuration of compounds **4** ($R = \text{CH}_3, C_2H_5$) were established by converting them into the known compound **7** ($R = \text{CH}_3, C_2H_5$).