碳正离子重排反应合成 Cyclocitrinol 核心骨架

刘涛^a 严语波^b 马海燕^{*,a} 丁凯^{*,c}^(a) 华东理工大学金属有机实验室 上海 200237)^(b) 上海师范大学资源化学实验室 上海 200234)^(c) 中国科学院上海有机化学研究所 天然产物合成重点实验室 上海 200032)

摘要 Cyclocitrinol 是一类具有独特的桥环结构的天然产物, 其桥环核心骨架可由高张力的降薹烯酮开环制备得到. 以商品化的 19-羟基雄甾为原料, 通过高烯丙基碳正离子重排反应, 高效地合成了降薹烯酮关键中间体, 完成了 Cyclocitrinols 天然产物的核心骨架的合成.

关键词 甾体; Mitsunobu 反应; Cyclocitrinol; 碳正离子重排

Synthesis of Cyclocitrinol Skeleton via a Carbocation Rearrangement

Liu, Tao^a Yan, Yubo^b Ma, Haiyan^{*,a} Ding, Kai^{*,c}^(a) Laboratory of Organometallic, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)^(b) Laboratory of Resource Chemistry, Shanghai Normal University, Shanghai 200234)^(c) Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Cyclocitrinol featured a unique bridged bicyclic skeletons, which may be constructed via SmI₂-mediated reaction from a highly strained norcarenone. Herein, using commercially available 19-hydroxy-androstane as starting material, the norcarenone intermediate was synthesized via a novel homoallylic carbocation rearrangement, which was transformed into the core of cyclocitrinols.

Keywords steroids; mitsunobu reaction; cyclocitrinol; carbocation rearrangement

Cyclocitrinol^[1,2]是从海绵 *penicillium citrinum* 分离得到含有独特桥环结构的甾体天然产物, 共有 16 个具有这一核心骨架的天然产物被分离^[3~5]. 对 GPR12-CHO 细胞的测试表明这一家族中的多个化合物在低浓度即可刺激 cAMP (cyclic adenosine monophosphate) 的产生, 而且这种活性是受体依赖的, 这些结果有助于理解神经细胞的再生机制和探索神经受损相关病症的治疗方法^[1]. Cyclocitrinols 独特的结构和显著的生理活性显示出作为药物先导化合物的潜力, 因此合成这类天然产物具有重大意义.

迄今为止没有这类天然产物的全合成报道. 2007 年, Schmaltz 等^[6]合成了其核心骨架, 由于 1,2 位双键难以构建, 采用了迂回的方法, 导致合成路线较长. 我们小组发展的碳正离子重排反应^[7]可直接将易得的高烯丙

醇转化为具有 1,2 位双键的降薹烯酮, 有望用于高效合成 Cyclocitrinols. 本文以商品化的 19-羟基雄烯二酮为原料合成 6-羟基中间体, 通过碳正离子重排反应高效合成了降薹烯酮, 完成了 Cyclocitrinol 骨架的合成, 为进一步的全合成提供了研究基础(Scheme 1).

1 结果与讨论

使用 6-羰基中间体进行重排反应是最直接的方法, 但是文献报道 6-羰基中间体不稳定, 碱性条件下迅速形成 A 环芳构化产物^[8], 因此无法进行后继的重排反应. 我们改用 6-羟基中间体作为重排前体, 按先前报道的方法合成化合物 **2** 后^[9], 保护 6 位羟基后, 脱除 19 位羟基的保护基得到重排前体 **3**. 使用全氟烷基磺酰氟引发重排反应时意外发现, 由于 6 位羟基和 19 位羟基同面, 优

* E-mail: dingkai@mail.sioc.ac.cn

Received April 17, 2014; revised May 13, 2014; published online May 23, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 20902098).

国家自然科学基金青年科学基金(No. 20902098)资助项目.

Scheme 1

先形成环醚副产物 **4** (Scheme 2).

Scheme 2

显然, 改用两个羟基处于异面的 6α -羟基化合物为重排前体可避免分子内的醚化反应. 我们在 19 位羟基上引入大位阻的保护基, 使环氧化反应的选择性发生反转, 高立体选择性地得到 α -环氧产物 **6**^[9]. 然而实验表明 α -环氧重排为烯丙醇较 β -异构体困难得多, 酸催化下仅得到缩酮去保护产物, 而使用更强的酸或是更高温度时, 形成大量副产物 (Scheme 3).

进一步尝试将获得的 6β -羟基化合物通过 Mitsunobu 反应转化为 6α -羟基中间体. 考虑后继反应的兼容性, 选择苄基作为 19 位保护基. 按文献[9]方法制备中间体 **7** 后, 与苄溴反应高产率获得重排前体 **8**. 酸催化重排顺利得到 6β -羟基化合物 **9** (Scheme 4).

化合物 **9** 按照常规条件^[10~12]进行 Mitsunobu 反应, 使用 5 equiv. 的试剂, 反应 14 h 后结束, 但有一半以上

Scheme 3

消除副产物 **10'** 产生 (表 1, Entry 1), 同时大大过量的反应试剂使产物的纯化极为困难. 降低反应试剂的量后, 反应时间明显延长, 然而反应的选择性没有改善 (表 1, Entry 2). 将 DEAD 改为 DIAD^[13,14] 后, 反应速度显著提高, 反应试剂量可进一步降低到 1.2 equiv., 但反应的选择性几乎没有变化. 降低温度, 改变亲核试剂也对选择性无影响. 最后发现, 选用三丁基膦^[15]代替三苯基膦后, 尽管反应速度下降, 但反应选择性得到显著提高 (2.6 : 1). 进一步发现, 将 DIAD 改为 DEAD 后反应速度加快一倍, 增加反应试剂的量到 3 equiv. 时可在 4 h 内结束反应, 反应选择性稍微提高 (3 : 1). 对硝基苯甲酰基比苯甲酰基更容易脱除, 然而使用对硝基苯甲酸作为亲核试剂后, 反应不能进行 (表 1, Entry 14).

按优化的条件以 65% 产率大量制备了中间体 **10**, 但是使用经典的钨碳氢化条件不能脱除 19 位苄基, 改用 FeCl_3 脱苄基保护几乎定量地得到化合物 **11**^[16], 化合物 **11** 使用全氟烷基磺酰氟作为活化试剂, 发生碳正离子重排高产率的形成降萆烯酮化合物 **12**, 化合物 **12** 脱除苯甲酰基保护后, 再经 PDC 氧化得到化合物 **14**. 化合物 **14** 经过 SmI_2 开环获得桥环^[6], 构建了 Cyclocitrinols 的核心骨架结构 **15** (Scheme 4).

2 结论

以雄甾-4-烯-3,17-二酮为原料, 通过环氧烯丙醇重排反应高效引入 6β -羟基, 通过 Mitsunobu 反应羟基翻转以避免副反应, 进而发生高烯丙基碳正离子重排得到降萆烯酮, 再利用 SmI_2 开环, 最终以 13 步 11% 总产率成功构建了 Cyclocitrinol 的核心结构, 为 Cyclocitrinols 天然产物的全合成提供了研究基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 由 Bruker-AM 400 型或

Scheme 4

Bruker-AM 300 型核磁共振仪测定, 若无特别注明, 均以 CDCl_3 作溶剂, TMS 为内标; EI-MS 是由美国 AGILENT 5970N 低分辨质谱仪测定; ESI-LRMS 是由美国 Agilent 1100 LCMSD SL 液相色谱-质谱联用仪和 Agilent 1200/G6100A 液质联用仪测定; ESI-HRMS 由 Bruker Daltonics FTMS-7 质谱仪测定; 旋光是由 PERKIN ELMER Polarimeter 1030 旋光仪测定; 固体化合物熔点由 SWG X-4 显微熔点仪测定, 所测熔点均未经温度校正。

试剂纯化参照 Purification of Laboratory Chemicals (Fifth edition); 薄层色谱(TLC)采用 GF₂₅₄ 高效板, 显色剂为紫外灯照射、碘缸显色或 10% 磷钼酸乙醇溶液; 柱层析用硅胶 H (100~200 目和 200~300 目)。

3.2 实验部分

3.2.1 6 β -甲氧基甲氧基-19-羟基雄甾-4-烯-3,17-二酮 (3) 的合成

取化合物 2 (230 mg, 0.64 mmol) 溶于 4 mL 无水二氯甲烷中, 室温搅拌下加入二异丙基乙基胺 (660 μL , 3.8 mmol), 冰浴下逐滴滴加氯甲基甲醚 (200 μL , 2.7 mmol), 有大量白烟产生, 室温反应, 薄层色谱跟踪反应, 至原

料完全反应, 加 10 mL 水淬灭, 用 30 mL 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得到 244 mg 中间体, 产率为 95%. m.p. 72~73 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{26.3} + 114.9$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.97 (s, 1H, H-4), 4.58 (d, $J=6.7$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 4.54 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, H-19), 4.40 (d, $J=6.7$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 4.34 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, H-19), 4.28 (t, $J=2.7$ Hz, 1H, H-6), 3.33 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 1.99 (s, 3H, Ac-H), 0.94 (s, 3H, H-18); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 219.6, 199.4, 170.4, 157.9, 130.4, 92.9, 74.6, 67.9, 55.5, 53.9, 51.2, 47.5, 40.9, 36.4, 35.6, 34.7, 34.6, 31.6, 30.51, 21.6, 20.9, 20.7, 13.9; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 427.2097 found 427.2090.

将中间体 (174 mg, 0.43 mmol) 溶于 5 mL 甲醇中, 室温搅拌条件下加入无水碳酸钾 (300 mg, 2.2 mmol), 室温反应, 薄层色谱监控反应, 3 h 后原料完全反应, 减压旋去甲醇, 加入 10 mL 二氯甲烷, 加入 2 mol/L 的盐酸 (1 mL, 2 mmol) 酸化, 加入 10 mL 水, 水相用 30 mL 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗

表 1 Mitsunobu 反应的优化
Table 1 Optimization of Mitsunobu reaction

序号	反应试剂(equiv.) ^a	温度	t/h	比例 ^b
1	BzOH/TPP/DEAD (5)	r.t.	14	0.9 : 1
2	BzOH/TPP/DEAD (2)	r.t.	40	0.95 : 1
3	BzOH/TPP/DIAD (2)	r.t.	0.3	0.93 : 1
4	BzOH/TPP/DIAD (1.2)	r.t.	0.5	1.06 : 1
5	BzOH (1.5)/TPP (1.2)/DIAD (1.2)	r.t.	0.5	0.85 : 1
6	BzOH/TPP/DIAD (1.2)	0 °C	0.5	0.9 : 1
7	BzOH/TPP/DIAD (1.2)	-78 ~ 0 °C	1	0.9 : 1
8	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ OH/TPP/DIAD (1.2)	r.t.	0.5	1.1 : 1
9	BzOH/TBP/DIAD (1.2)	r.t.	5	2.6 : 1 (35%)
10	BzOH/TBP/DEAD (1.2)	r.t.	5	2.6 : 1 (67%)
11	BzOH/TBP/DEAD (1.2)	60 °C	5	2.2 : 1 (65%)
12	BzOH/TBP/DEAD (2)	r.t.	5	2.6 : 1 (92%)
13	BzOH/TBP/DEAD (3)	r.t.	4	3 : 1 (100%)
14	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ OH/TBP/DEAD (3)	r.t.	5	0 : 0 (0)

^a 化合物 **9** (123 mg, 0.3 mmol), 溶剂 5 mL 四氢呋喃; acid : TPP(TBP) : DIAD(DEAD)=1 : 1 : 1; TPP=三苯基膦, TBP=三丁基膦, DIAD=偶氮二甲酸二异丙酯, DEAD=偶氮二甲酸二乙酯; ^b NMR 比例, 括号内为转化率。

涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到的粗产品经硅胶柱层析分离, 得到 136 mg 化合物 **3**, 产率 87 %。m.p. 151~152 °C; $[\alpha]_D^{26.3} + 145.3$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.99 (s, 1H, H-4), 4.70 (dd, *J*=33.0, 6.5 Hz, 2H, OCH₂OCH₃), 4.24 (s, 1H, H-6), 4.07 (dd, *J*=10.7, 7.5 Hz, 1H, H-19), 3.84 (dd, *J*=11.1, 7.4 Hz, 1H, H-19), 3.36 (s, 3H, OCH₂OCH₃), 3.13 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 0.94 (s, 3H, H-18); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ : 219.9, 200.0, 160.0, 130.3, 95.4, 78.2, 67.4, 55.8, 53.4, 51.2, 47.7, 43.4, 36.0, 35.6, 35.5, 34.9, 31.6, 30.8, 21.6, 20.2, 13.9; ESI-HRMS calcd for C₂₁H₃₀O₅Na [M+Na⁺]: 385.1991, found 385.1997.

3.2.2 6 β ,19-环氧雄甾-4-烯-3,17-二酮(**4**)的合成

将化合物 **3** (175 mg, 0.45 mmol) 溶于 5.6 mL 无水乙腈中, 冰浴搅拌下加入 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU) 和全氟丁基磺酰氟, 室温搅拌 5 min 后完全反应, 旋干溶剂经硅胶柱层析分离, 得到 132 mg 白色固体 **4**, 产率 97%。m.p. 188~189 °C (文献值^[17] m.p. 184~186 °C); $[\alpha]_D^{26.3} - 33.8$ (*c* 1.0, CHCl₃) [文献值^[17] $[\alpha]_D^{25} - 34$ (*c* 1.0)]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.83 (s, 1H, H-4),

4.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H, H-6), 4.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, H-19), 3.54 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, H-19), 0.96 (s, 3H, H-18).

3.2.3 5,6- α -环氧-19-叔丁基二苯基硅氧基雄甾-3,17-二酮-双乙二醇缩酮(**6**)的合成

将化合物 **5** (390 mg, 1 mmol) 溶于 5 mL 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌条件下依次加入叔丁基二苯基氯硅烷 (0.75 mL, 3 mmol)、咪唑 (400 mg, 6 mmol), 薄层色谱监控反应, 20 h 反应完全, 加入 50 mL 水, 50 mL 乙酸乙酯提取, 20 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相再用 50 mL 水洗 2 次, 50 mL 饱和氯化钠洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析得到 0.8 g 白色固体, 加入 10 mL 二氯甲烷, 再加入碳酸氢钠 (170 mg, 2 mmol), 搅拌条件下加入 85% 的间氯过氧苯甲酸 (300 mg, 1.5 mmol) 室温搅拌反应 3 h, 向反应体系加入 5 mL 饱和硫代硫酸钠水溶液除去过量的间氯过氧苯甲酸, 再加入 1 mol/L 的氢氧化钠 (2 mL, 2 mmol) 溶液, 加入 20 mL 水, 用 30 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 10 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, α 环氧 : β 环氧 = 3 : 1 (¹H NMR 比例), 柱层析得到 378 mg 的 α 环氧产物 **6**, 两步产率 60%。m.p. 60~61 °C; $[\alpha]_D^{26.2} - 68.2$ (*c* 1.0, CHCl₃);

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.70~7.63 (m, 4H, Ar-H), 7.42 (m, 6H, Ar-H), 4.01~3.74 (m, 10H), 2.91 (d, $J=3.8$ Hz, 1H, H-6), 2.13 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.10 (s, 9H, *t*-Bu-H), 0.68 (s, 3H, H-18); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 135.9, 135.8, 132.9, 132.7, 129.9, 129.8, 127.74, 127.70, 119.1, 108.6, 65.1, 64.5, 64.0, 62.9, 62.4, 58.3, 51.4, 45.8, 42.7, 39.9, 39.6, 34.1, 31.2, 31.0, 30.6, 28.1, 26.98, 22.4, 20.7, 19.1, 14.4; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 667.3425, found 667.3413.

3.2.4 5,6- β 环氧-19- α 氧基雄甾-3,17-二酮-双乙二醇缩酮(**8**)的合成

将化合物 **7** (7.3 g, 0.018 mol)溶于 115 mL 四氢呋喃和 12 mL 的六甲基磷酸胺混合溶剂中, 搅拌条件下依次加入钠氢(1.3 g, 0.036 mol)、 α -基溴(6.4 mL, 0.036 mol)和四丁基碘化铵(730 mg, 0.1 equiv.), 20 h 反应完, 抽干溶剂, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水, 用 100 mL 乙酸乙酯分别提取 2 次, 合并有机相, 用 50 mL 水洗 2 次, 50 mL 饱和氯化钠洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析得到 8 g 白色固体 **8**, 产率 90 %. m.p. 57~58 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24.1} -22.2$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.38~7.20 (m, 5H, Ar-H), 4.51 (dd, $J=38.3$, 12.1 Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 4.02~3.73 (m, 8H), 3.54 (dd, $J=38.1$, 9.4 Hz, 2H, H-19), 2.98 (s, 1H, H-6), 2.58 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.11 (dt, $J=14.6$, 3.3 Hz, 1H), 2.14~2.11 (m, 1H), 2.10~2.06 (m, 1H), 2.02~1.90 (m, 1H), 0.77 (s, 3H, H-18); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 138.7, 128.3, 127.5, 127.3, 119.4, 109.7, 73.5, 72.0, 65.2, 64.5, 64.2, 64.1, 61.7, 61.5, 50.3, 48.3, 45.7, 42.7, 39.3, 34.1, 31.6, 31.6, 30.8, 30.4, 30.1, 22.6, 21.7, 14.2; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 519.2717, found 519.2729.

3.2.5 6 β -羟基-19- α 氧基雄甾-4-烯-3,17-二酮(**9**)的合成

将化合物 **8** (8 g, 16 mmol)溶于 150 mL 的丙酮, 室温搅拌条件下加入对甲苯磺酸(1.6 g, 8 mmol), 薄层色谱监控反应, 30 min 反应完全, 抽干溶剂, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水, 用 100 mL 乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机相, 100 mL 水洗 2 次, 50 mL 饱和氯化钠洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析得到 6.2 g 白色固体 **9**, 产率 89 %. m.p. 67~68 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24.8} +125.5$ (c 0.75, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.39~7.24 (m, 5H, Ar-H), 5.97 (s, 1H, H-4), 4.52 (q, $J=11.6$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 4.28 (s, 1H, H-6), 4.01 (s, 1H, 6-OH), 3.84 (dd, $J=73.2$, 8.9 Hz, 2H, H-19), 0.88 (s, 3H, H-18); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 220.4, 199.9, 163.7, 136.6, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 74.8, 73.9, 71.9, 53.5, 51.2, 47.7, 41.7,

37.2, 35.7, 35.2, 34.6, 31.4, 30.4, 21.5, 20.6, 13.9; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 431.2193, found 431.2187.

3.2.6 6 α -苯甲酰氧基-19- α 氧基雄甾-4-烯-3,17-二酮(**10**)的合成

将化合物 **9** (407 mg, 1 mmol)溶于 15 mL 的无水四氢呋喃, 室温搅拌条件下加入苯甲酸(390 mg, 3 mmol)和三正丁基磷(0.73 mL, 3 mmol), 冰浴缓慢加入偶氮二甲酸二乙酯(400 μL , 3 mmol), 薄层色谱监控反应, 反应 4 h, 化合物 **10** 和副产物 **10'**的 ^1H NMR 比例为 3:1, 抽干溶剂, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 用 20 mL 乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机相, 20 mL 水洗 2 次, 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析得到 333 mg 白色固体 **10**, 产率 65 %. m.p. 69~70 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{26.8} +196.1$ (c 0.75, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.10 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.60 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.41~7.24 (m, 5H, Ar-H), 6.21 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H-4), 5.98 (ddd, $J=12.1$, 5.3, 1.7 Hz, 1H, H-6), 4.55 (q, $J=12.1$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.75 (dd, $J=22.1$, 9.3 Hz, 2H, H-19), 0.87 (s, 3H, H-18); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 219.9, 199.0, 165.2, 163.4, 137.4, 133.4, 129.7, 129.6, 128.5, 127.9, 127.7, 121.9, 73.8, 73.2, 70.9, 54.0, 51.1, 47.7, 43.6, 36.6, 35.6, 34.5, 34.2, 33.8, 31.4, 21.6, 20.8, 13.8; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 535.2455, found 535.2465.

3.2.7 6 α -苯甲酰氧基-19-羟基雄甾-4-烯-3,17-二酮(**11**)的合成

将化合物 **10** (256 mg, 0.5 mmol)溶于 10 mL 的二氯甲烷, 室温搅拌条件下加入三氯化铁(250 mg, 1.5 mmol), 薄层色谱监控反应, 反应 3 h, 加 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯搅拌 1 h, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 20 mL 水洗 1 次, 10 mL 饱和氯化钠洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 柱层析处理, 得到 196 mg 白色固体 **11**, 产率 92 %. m.p. 195~196 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25.5} +199.2$ (c 1.05, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.06 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.59 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, Ar-H), 6.14 (s, 1H, H-4), 5.84 (dd, $J=12.1$, 4.9 Hz, 1H, H-6), 4.01 (dd, $J=80.9$, 10.9 Hz, 2H, H-19), 0.92 (s, 3H, H-18); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 219.8, 199.1, 165.6, 162.6, 133.6, 129.7, 129.3, 128.5, 122.6, 71.0, 66.0, 53.7, 50.9, 47.7, 44.8, 36.7, 35.6, 34.5, 34.3, 33.4, 31.4, 21.6, 20.7, 13.8; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 445.1985, found 445.1978.

3.2.8 5,19-环-6 α -苯甲酰氧基雄甾-1-烯-3,17-二酮(**12**)的合成

将化合物 **11** (380 mg, 0.9 mmol) 溶于 5 mL 的二氯甲烷, 冰浴搅拌下先后加入 DBU (190 μ L, 1.26 mmol), 全氟丁基磺酰氟 (200 μ L, 1.1 mmol), 薄层色谱监控反应, 冰浴反应 20 min. 100~200 目粗硅胶快速过柱, 抽干溶剂, 加入三乙胺 6 mL, 回流反应 2 h, 抽干溶剂, 柱层析处理, 得到 298 mg 白色固体 **12**, 产率 83%. m.p. 65~67 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{25.6} + 70.63$ (c 0.85, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.05 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.59 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.46 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.30 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, H-1), 5.84 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, H-2), 5.35 (dd, $J=9.9, 5.9$ Hz, 1H, H-6), 2.91 (d, $J=18.5$ Hz, 1H, H-4), 2.71 (d, $J=18.5$ Hz, 1H, H-4), 2.48 (dd, $J=19.4, 8.5$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, H-19), 0.94 (s, 3H, H-18), 0.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, H-19); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 219.6, 196.5, 165.7, 154.4, 133.4, 129.7, 129.6, 128.5, 124.8, 72.4, 49.8, 48.2, 43.8, 37.7, 35.6, 32.5, 32.2, 31.3, 29.2, 28.6, 25.3, 24.4, 21.5, 14.1; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 427.1880, found 427.1859.

3.2.9 5,19-环-6 α -羟基雄甾-1-烯-3,17-二酮(**13**)的合成

将化合物 **12** (205 mg, 0.5 mmol) 溶于 10 mL 的甲醇, 加入碳酸钾 (410 mg, 3 mmol), 薄层色谱监控反应, 反应 1 h. 加入 4 mL 饱和氯化铵, 加入 30 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯萃取, 再用 20 mL 乙酸乙酯提取水相 2 次, 合并有机相, 10 mL 饱和氯化钠洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析处理得到 105 mg 白色固体 **13**, 产率 70%. m.p. 96~98 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{26.3} + 200.2$ (c 1.8, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.24 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, H-1), 5.78 (d, $J=10.1$ Hz, 1H, H-2), 4.00 (dd, $J=10.0, 5.9$ Hz, 1H, H-6), 2.98 (d, $J=18.8$ Hz, 1H, H-4), 2.72 (d, $J=18.8$ Hz, 1H, H-4), 2.45 (dd, $J=19.3, 8.7$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, H-19), 0.88 (s, 3H, H-18), 0.34 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, H-19); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 220.1, 198.2, 155.1, 124.5, 70.2, 49.7, 48.2, 44.0, 38.0, 35.8, 35.6, 32.4, 31.2, 29.3, 29.0, 26.7, 24.4, 21.5, 14.0; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 301.1798, found 301.1790.

3.2.10 5,19-环雄甾-1-烯-3,6,17-三酮(**14**)的合成

将化合物 **13** (180 mg, 0.6 mmol) 溶于 6 mL 的二氯甲烷中, 室温搅拌下加入重铬酸吡啶盐 (270 mg, 0.72 mmol), 反应 6 h, 薄层色谱监控反应完全, 柱层析得到 170 mg 白色固体 **14**, 产率 95%. m.p. 225~227 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{26.3} + 183.2$ (c 0.35, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.29 (d, $J=10.4$ Hz, 1H, H-1), 5.89 (d, $J=10.4$

Hz, 1H, H-2), 3.07 (d, $J=19.5$ Hz, 1H, H-4), 2.83 (d, $J=19.5$ Hz, 1H, H-4), 0.95 (s, 3H, H-18), 0.84 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, H-19); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 218.8, 205.1, 194.9, 149.8, 126.3, 50.3, 47.9, 41.3, 40.5, 36.8, 35.5, 35.3, 31.8, 31.1, 30.7, 27.7, 24.2, 21.2, 14.1; EI-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 298.1569, found 298.1566. 表征数据和理化性质与文献[6]一致.

3.2.11 5,19-环-5,10-断-雄甾-1(10)-烯-3,6,17-三酮(**15**)的合成

将化合物 **14** (90 mg, 0.3 mmol) 溶于 5 mL 的四氢呋喃中, 室温搅拌下通氮气鼓泡 5 min, 加入新制的 0.2 mol $\cdot$ L $^{-1}$ 的二碘化钐的四氢呋喃溶液 (5 mL, 1 mmol), 反应 2 min 后空气淬灭反应, 加入 10 mL 饱和氯化铵, 加入 30 mL 的水和 20 mL 乙酸乙酯萃取, 再用 20 mL 乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机相, 5 mL 饱和氯化钠洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析得到 50 mg 白色晶体 **15**, 产率 55%. m.p. 160 $^{\circ}$ C (分解); $[\alpha]_D^{23.9} + 42.1$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.78 (dd, $J=8.3, 3.4$ Hz, 1H, H-1), 3.29 (dd, $J=19.3, 3.2$ Hz, 1H, H-2), 3.08~3.05 (m, 1H), 3.01~2.82 (m, 2H), 2.65~2.35 (m, 6H), 2.22~1.95 (m, 4H), 1.84 (dt, $J=13.1, 3.1$ Hz, 1H), 1.68~1.52 (m, 4H), 1.49~1.31 (m, 1H), 0.93 (s, 3H, H-18); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 219.2, 209.0, 207.8, 143.9, 121.3, 55.1, 50.8, 49.3, 48.5, 43.5, 43.0, 42.6, 36.3, 35.4, 31.1, 27.7, 26.0, 21.7, 14.1; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 300 ($[\text{M}]^+$, 37), 206 (30), 187 (10), 176 (100), 150 (36), 131 (26), 123 (22), 105 (46), 91 (74), 79 (62), 67 (30), 55 (60), 41 (42); EI-HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 300.1725, found 300.1723. 表征数据和理化性质与文献[6]一致.

References

- [1] Du, L.; Zhu, T. J.; Fang, Y. C.; Gu, Q. Q.; Zhu, W. M. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1343.
- [2] Amagata, T.; Amagata, A.; Tenney, K.; Valeriote, F. A.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4393.
- [3] Kozlovsky, A. G.; Zhelifonova, V. P.; Ozerskaya, S. M.; Vinokurova, N. G.; Adanin, V. M.; Grafe, U. *Pharmazie* **2000**, *55*, 470.
- [4] Marinho, A. M. D.; Rodrigues, E.; Ferreira, A. G.; Santos, L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*(6B), 1342.
- [5] Aronica, S. M.; Katzenellenbogen, B. S. *Mol. Endocrinol.* **1993**, *7*, 743.
- [6] Sheikh, S. E.; Greffen, A. M.; Lex, J.; Neudörfl, J. M.; Schmalz, H. G. *Synlett* **2007**, 1881.
- [7] Chen, L.; Ding, K.; Tian, W. S. *Chem. Commun.* **2003**, (7), 838.
- [8] Nagaoka, M.; Numazawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 983.
- [9] Yan, Y. B.; Liu, T.; Ding, K.; Tian, W. S. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 63.
- [10] Persky, R.; Albeck, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3775.
- [11] Diaz, S.; Gonzalez, A.; Bradshaw, B.; Cuesta, J. *J. Org. Chem.*

- 2005, 70, 3749.
- [12] Wang, G. J.; Martin, M. S.; Yang, H.; Williams, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4203.
- [13] Zhang, Q. W.; Zhou, H. Y.; You, Q. D. *Chin. J. Pharm.* **2007**, 38, 733 (in Chinese).
(张庆文, 周后元, 尤启冬, 中国医药工业杂志, **2007**, 38, 733.)
- [14] Czemecki, S.; Valery, J. M. *Synthesis* **1991**, (3), 239.
- [15] Zhang, W.; Luo, S.; Fang, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18.
- [16] Rodebaugh, R.; Debenham, J. S.; Bert, F. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5477.
- [17] Ueberwasser, H.; Kalvoda, J.; Heusler, K.; Anner, G.; Wettstein, A. *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 344.

(Li, L.; Fan, Y.)