

文章编号: 0529-6579 (2000) 02-0046-05

固-液相转移 Wittig 反应在 甾体支链合成中的应用*

崔建国, 曾陇梅, 陆伟刚, 苏镜娱

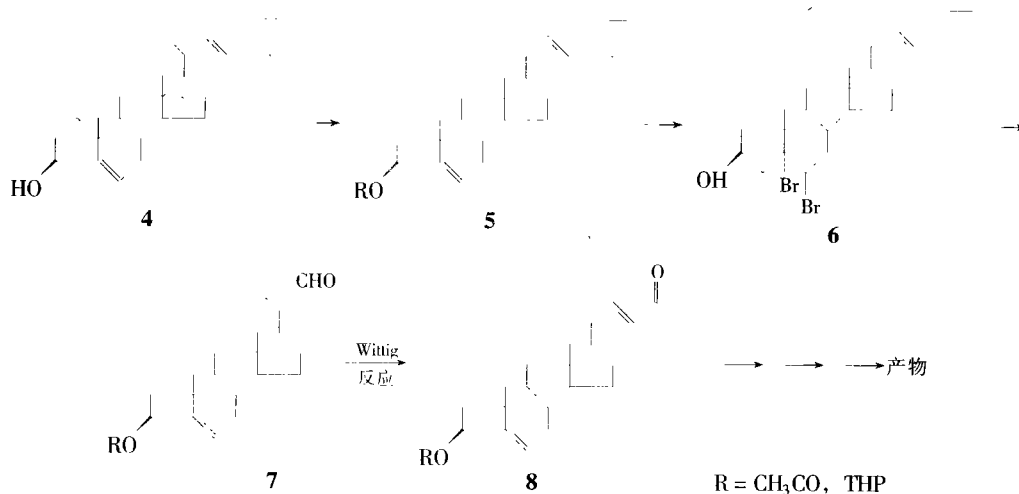
(中山大学化学与化学工程学院, 广州 510275)

摘要: 研究了不同的胆甾醛和 (3-甲基-2-氧丁基) 三苯基溴化膦在不同溶剂体系中的固-液相转移 Wittig 反应, 使此反应在甾体支链的建造中得到了成功的应用。

关键词: 固-液相转移 Wittig 反应; 甾体支链建造; 胆甾醛

中图分类号: O629.21 **文献标识码:** A

近年来, 从海洋生物中分离得到不少新的多羟基甾醇^[1-3], 如化合物 24-methylene-cholest-4-ene-3 β , 6 β -diol (**1**), nephalsterol **A** (**2**) 及 **B** (**3**), 并发现它们具有很好的生理活性, 其中 **1**, **3** 对鼠类白血病细胞具有显著的细胞毒性 ($IC_{50} = 1$ 及 $0.01 \mu\text{g/mL}$), 而化合物 **2** 则具有良好的抗菌消炎作用。这些多羟基甾醇, 均含有相同的 24-亚甲基胆甾烷的支链结构。在研究这些多羟基甾醇的合成中, 从豆甾醇出发, 通过臭氧化等反应生成胆甾-5-烯-22-醛 (**7**), 然后通过 Wittig 反应生成化合物 (**8**), **8** 进一步氢化、24-碳亚甲基化和甾体母核改造等最终完成目标产物的合成, 反应如下。



* 基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (970154); 中山大学前沿科学基金资助项目;

收稿日期: 1999-06-06 作者简介: 崔建国 (1955~), 男, 博士, 教授, 现在广西师范学院化学系工作 通讯联系人: 苏镜娱。

在应用上述路线建造支链结构时, Wittig 反应是关键的一步. 文献中, 此反应是通过 7 与 (3-甲基)-2-氧丁基三苯基膦盐在二甲亚砜作溶剂的条件下, 在 90 °C 反应 96 h 来完成, 化学产率是 68.4%^[4]. 这里, 采用 (3-甲基)-2-氧丁基三苯基溴化膦作为试剂, 通过固-液相转移反应, 在室温条件下反应 24 h 便可完成反应, 并得到 85% 化学产率的产品.

1 结果与讨论

对于三苯基膦盐在固-液相转移条件下的 Wittig 反应, 文献中多有报导^[5]. 但是, 对于三苯基膦盐文献中报导不多. 主要是膦盐的负离子相对于膦盐来说较难形成. 在固-液相转移反应条件下, 反应采用的碱一般是固体碳酸钾或者 KOH, 在此条件下一般膦盐的负离子往往难以形成. 因此, 要使膦盐的固-液相转移 Wittig 反应能够进行, 就要求在生成负离子的碳的邻位上连接有一个较强的吸电子基团, 此时膦盐负离子容易形成, 且要比相应的膦盐负离子活泼得多^[6].

(3-甲基)-2-氧丁基三苯基溴化膦在其生成负离子的碳的邻位是 1 个羰基, 羰基有较强的吸电子作用, 因此该化合物的负离子较易形成, 也比较稳定^[7]. 以 K_2CO_3 作为碱, 试验了在不同条件下 (3-甲基)-2-氧丁基三苯基溴化膦与不同甾醛的反应, 结果见表 1.

表 1 不同甾醛与 (3-甲基-2-氧丁基) 三苯基溴化膦的固-液相转移 Wittig 反应

Tab.1 The solid-liquid phase-transfer Wittig reaction of different cholesten-22-als
with (3-methyl-2-oxobutyl) triphenylarsonium bromide

R	溶剂 ¹⁾	反应时间/h ²⁾	产率/%	R	溶剂	反应时间/h	产率/%
Ac	MeCN	96	87	H	MeCN/H ₂ O	21	58
Ac	MeCN/H ₂ O	28	85	H	MeCN/HCONH ₂	9	69
Ac	MeCN/HCONH ₂	9	72	THP	MeCN/H ₂ O	22	81

1) 其中 H₂O 及 HCONH₂ 的加入量大约为 MeCN 的 1%; 2) 反应在室温进行, 并采用 TLC 跟踪反应, 反应完成即停止

从表 1 中可以看到, 当单纯地使用 MeCN 作为溶剂时, 反应进行得较慢, 反应进行了 24 h 后, TLC 中还没有检测到显著的产物斑点. 但是反应进行了 96 h 后, 产率可达到 87%. 但是, 在反应体系中加入痕量的水或甲酰胺后, 可大大加速反应的顺利进行, 这是由于水或甲酰胺的存在增强了负离子形成的缘故. 反应体系中加入痕量的甲酰胺比加入痕量的水后其反应速度要大大加快. 然而, 对于不同的底物, 其反应产率有所不同. 同时, 由于反应是在室温及 K_2CO_3 作为碱的温和条件下进行, 因此不同的 R 基团对反应没有影响, 而且反应也不要求严格的无水条件. 所以, 对于具有类似于 24-亚甲基胆甾烷支链结构的甾体中支链的建造来说, 这是一个很好的方法.

从反应得到的产物来看, 这是一个立体选择性非常好的反应, 能立体专一性地得到反式产物, 从 ¹H NMR 谱可以看到, 3 个产物中 22 与 23 碳-碳之间双键的偶合常数³ J_{H-H} 分别是 16.1 (3 β -乙酰氧基胆甾-5-烯-22-醛, 7a)、15.5 (3 β -(2-四氢吡喃基)氧基胆甾-5-烯-22-醛, 7b)、15.5 (3 β -羟基胆甾-5-烯-22-醛, 7c), 这与根据文献 [8] 介绍的计算方法计算得到的结果³ $J_{反} = 16.0$ 的结果相一致, 因此它们都是反式异构体.

此外, 还分别采用 (3-甲基)-2-氧丁基三苯基溴化膦及甲基三苯基碘化膦和底物 7a

在固-液相转移条件下进行反应. 结果表明, 当 (3-甲基-2-氧丁基) 三苯基溴化膦和 **7a** 在加入痕量甲酰胺, 室温反应 24 h 后, 全部回收原料 **7a** 并得到 (3-甲基-2-氧丙基) 次甲基三苯基膦烷. 也就是说, 形成的碳负离子与磷原子生成了碳-磷双键, 由于此碳-磷双键与邻位羰基的共轭作用, 使到它非常稳定, 在室温条件下难以与底物发生反应. 而当甲基三苯基碘化膦和 **7a** 反应时, 类似条件下在 60 °C 反应 55 h, 全部回收底物 **7a**, 完全没有发生反应. 这是由于在此条件下, 膦盐负离子难以形成的缘故.

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

合成所用试剂均为 AR, 豆甾醇是美国 Aldrich 公司产品. 溶剂按常规方法进行处理, 干燥. **7a** 按照文献 [4] 的方法合成.

红外光谱测定采用美国 Nicolet 205 FT-IR 红外光谱仪, KBr 压片; ^1H NMR 测定采用 JEOL FX-90Q (90 Hz) 及 Unity Inova 500 (500 Hz) 核磁共振仪, CDCl_3 为溶剂, TMS 作内标; 熔点测定采用 X4 显微熔点测定仪, 温度计未经校正.

2.2 实验步骤

2.2.1 固-液相转移 Wittig 反应的一般操作程序 以 β -乙酰氧基胆甾-5,22-二烯-24-酮(**8a**) 的制备为例. 在一充满 Ar 气氛的反应瓶中, 加进(**7a**) 0.18 g(0.48 mmol), (3-甲基) 丁-2-酮基三苯基溴化砷(**9**) 0.31 g(0.66 mmol), K_2CO_3 90 mg(0.66 mmol), MeCN 4 mL, H_2O 0.04 mL, 在室温下在 Ar 气氛中搅拌反应 28 h(反应过程中采用 TLC 跟踪反应, $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=18:1$). 反应结束后, 加入适量水终止反应, 然后用乙醚萃取反应液, 15 mL $\times$ 3, 醚液水洗 1 次, 饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸出溶剂, 得到浅黄色固体 0.43 g. 该固体用硅胶柱层析分离 ($V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=18:1$), 得到无色针状晶体 0.18 g ($\theta_{\text{mp}}=143\sim 144\text{ }^\circ\text{C}$), 产率 85%. IR ν/cm^{-1} : 2 938, 1 735, 1 693, 1 623, 1 243, 1 039, 990. ^1H NMR (CDCl_3 , 90 Hz): 0.72(s, 3H, 18- CH_3), 1.02(s, 3H, 19- CH_3), 1.10(d, 6.8 Hz, 9H, 21- CH_3 , 26- CH_3 , 27- CH_3), 2.03(s, 3H, CH_3CO), 2.84(m, 1H, 25-CH), 4.60(m, 1H, 3-CH), 5.38(m, 1H, 6-CH), 6.06(d, 16.1 Hz, 1H, 23-CH), 6.73(dd, 16.1 Hz 和 9.0 Hz, 1H, 22-CH).

β -(2-四氢吡喃基)氧基胆甾-5,22-二烯-24-酮(**8b**): (**7b**) 50 mg(0.12 mmol), (**9**) 95 mg(0.20 mmol), K_2CO_3 40 mg(0.3 mmol), MeCN 4 mL, 水 0.04 mL, 室温下在 Ar 气氛中搅拌反应 22 h, 得到白色结晶产物 47 mg ($\theta_{\text{mp}}=143\sim 144\text{ }^\circ\text{C}$), 产率 81%. IR ν/cm^{-1} : 1 693, 1 672, 1 630, 1 461, 1 025, 983. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 Hz): 0.718(s, 3H, 18- CH_3), 1.012(s, 3H, 19- CH_3), 1.102(d, 7.0 Hz, 9H, 21- CH_3 , 26- CH_3 , 27- CH_3), 2.266~2.366(m, 3H, 7- CH_2 和 20-CH), 2.833(m, 1H, 25-CH), 3.516(br. m, 2H, THP 6- CH_2), 3.921(br. m, 1H, 3-CH), 4.715(br. m, 1H, THP 2-CH), 5.347(br. t, 5.0 Hz, 1H, 6-CH), 6.068(d, 15.5 Hz, 1H, 23-CH), 6.717(dd, 15.5 Hz 和 9.0 Hz, 1H, 22-CH).

β -羟基胆甾-5,22-二烯-24-酮(**8c**): (**7c**) 73 mg(0.21 mmol), (**9**) 0.14 g(0.30 mmol), K_2CO_3 70 mg(0.5 mmol), MeCN 4 mL, 甲酰胺 0.04 mL, 室温下在 Ar 气氛中搅拌反应 9 h, 得到白色结晶产物 61 mg ($\theta_{\text{mp}}=114\sim 116\text{ }^\circ\text{C}$), 产率 69%. IR ν/cm^{-1} : 3 423, 1 693, 1 665, 1 623, 1 461, 1 053, 990. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 Hz): 0.731(s, 3H, 18- CH_3), 1.012(s, 3H, 19- CH_3),

1.102 (d, 6.5 Hz, 9H, 21-CH₃, 26-, 27-CH₃), 2.832 (m, 1H, 25-CH), 2.207 ~ 2.309 (br. m, 3H, 7-CH₂, 20-CH), 3.528 (m, 1H, 3-CH), 5.349 (dd, 3.0 和 2.0 Hz, 1H, 6-CH), 6.071 (d, 15.5 Hz, 1H, 23-CH), 6.718 (dd, 15.5 Hz 和 9 Hz, 1H, 22-CH).

2.2.2 **9** 的制备 三苯基膦 8.80 g (0.029 mol), 1-溴-3-甲基-2-丁酮 4.50 g (0.027 mol), 溶解在 35 mL 苯中, 加热到 65 °C 在 Ar 气氛中搅拌反应 11 h. 过滤出白色沉淀, 此沉淀用苯洗涤 3 次, 干燥. 然后用 V(氯仿): V(乙酸乙酯) 为 (2:1) 进行重结晶, 得到白色晶体 7.65 g (θ_{mp} = 182 ~ 184 °C), 产率 60%. IR ν/cm^{-1} : 2 797, 1 693, 1 440, 1 032, 744, 688, 477; ¹H NMR (CDCl₃, 90 Hz): 1.17 (d, 7.1, 6H, C(CH₃)₂), 3.24 (m, 1H, CH), 5.97 (s, 2H, COCH₂), 7.50 ~ 7.90 (m, 15H, Ph-H).

2.2.3 β -(2-四氢吡喃基)氧基-5,6-二溴豆甾-22,23-烯(**6b**)的制备 豆甾醇 1.23 g (3 mmol) 溶于 5 mL 二氢吡喃中, 加进一小滴浓盐酸, 微热溶解后, 在室温中搅拌反应 24 h. 然后加进适量乙醚溶解析出的固体. 此溶液分别水洗 1 次, 饱和碳酸钠溶液洗 1 次, 水洗 2 次, 饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥. 过滤并减压蒸出大部分乙醚, 得到的固液混合物重新加热溶解, 置于冰箱中让其析出结晶. 抽滤, 晶体用甲醇洗涤 3 次, 抽干并干燥后, 得到白色片状晶体(**5b**) 1.31 g, 产率 88%. (θ_{mp} = 160 ~ 161 °C); IR ν/cm^{-1} : 2 938, 1 651, 1 461, 1 032, 969, 807. 此产物不用进一步纯化直接作为下一步应用.

化合物(**5b**) 0.50 g (1 mmol) 置于充满 Ar 气氛的反应瓶中, 加进干燥正己烷 25 mL, 搅拌溶解后, 在冰盐浴中冷至 -5 °C. 另把碘苯 0.22 g (1.08 mmol) 溶于 3 mL 干燥正己烷中, 加进 Br₂ 0.16 g (1 mmol), 混合均匀后, 冷至 -5 °C. 然后在 2.5 h 内把二溴碘苯溶液慢慢滴加进(**5b**) 的溶液中, 滴加过程中保持反应温度在 -5 ~ -10 °C. 滴加完毕, 继续在室温搅拌反应 1.5 h. 停止反应, 过滤除去固体杂质, 滤液减压蒸出大部分溶剂, 析出的固体重新加热溶解, 溶液置于冰箱中静置过夜. 加进适量甲醇压碎析出的固体, 过滤, 用甲醇洗涤 3 次, 然后抽干并真空干燥, 得到白色固体产物(**6b**) 0.50 g (θ_{mp} = 113 ~ 115 °C), 产率 76%. IR ν/cm^{-1} : 1 651, 1 461, 1 377, 1 053, 969, 835, 800, 737. ¹H NMR (CDCl₃, 90 Hz): 0.70 (s, 3H, 18-CH₃), 0.79 (d, 6.4 Hz, 3H, 26 or 27-CH₃), 0.84 (d, 6.4 Hz, 3H, 26 or 27-CH₃), 0.81 (t, 7.6 Hz, 3H, 29-CH₃), 1.01 (s, 3H, 19-CH₃), 1.02 (d, 6.7 Hz, 3H, 21-CH₃), 3.52 (m, 2H, THP 6-CH), 4.30 ~ 4.56 (m, 1H, 3-CH), 4.84 (m, 1H, THP 2-CH), 5.08 (t, 5.4 Hz, 2H, 6-CH), 5.12 (br. m, 1H, 22-CH), 5.35 (br. m, 1H, 23-CH).

2.2.4 **7b** 的制备 在一带有电磁搅拌的管状反应器中, 加入(**6b**) 0.91 g (1.4 mmol), 无水二氯甲烷 25 mL, 溶解均匀后, 加进吡啶 0.25 mL, 然后在液氮-乙酸乙酯冷浴中冷至 -83 °C. 搅拌下慢慢通进富含臭氧的氧气流, 反应过程通过 TLC 进行控制 (V(石油醚): V(乙醚) = 10:1). 大约 18 min 后, 反应完成, 停止通入臭氧. 反应液转移到另一反应瓶中, 加进锌粉 2.40 g, 乙酸 3.7 mL, 室温下搅拌反应 5 h. 过滤除去未反应的锌粉, 滤液分别水洗 2 次, ρ = 10% NaHCO₃ 洗 1 次, ρ = 5% NaOH 洗 1 次, 水洗 2 次, 饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸去溶剂, 得到粘稠液体产物 0.6 g. 此产物用少量甲醇溶解, 加进饱和 NaHSO₃ 溶液 15 mL, 室温下搅拌反应 12 h. 然后加进乙醚 15 mL, 搅拌 5 min, 抽滤, 得到的白色固体水洗 3 次, 乙醚洗 1 次, 真空干燥, 得到白色固体 0.47 g.

上述所得到的亚硫酸氢钠盐悬浮于 1 mL 水中, 加进乙醚 30 mL, ρ = 10% Na₂CO₃ 15 mL, 在分液漏斗中摇匀溶解, 至成为明显的两层, 分出醚层. 水层用乙醚萃取 4 次, 合

并乙醚液, 饱和食盐水洗 3 次至中性, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸出溶剂, 真空干燥, 得到白色固体产物 (**7c**) 0.26g ($\theta_{\text{mp}} = 142 \sim 143\text{ }^{\circ}\text{C}$), 产率 62%. IR ν/cm^{-1} : 3 409, 3 029, 2 713, 1 721, 1 461, 1 060, 955. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{ Hz})$: 0.732(3H, s, 18-CH₃), 1.017(3H, s, 19-CH₃), 1.132(3H, d, 6.5 Hz, 21-CH₃), 3.527(1H, m, 3-H), 5.353(1H, br.m, 6-H), 9.574(1H, d, 3.5 Hz, 22-H).

在加入锌粉和乙酸后, 如果在室温下搅拌 2~3 h, 然后按照上述方法进行后处理. 最后用柱层析进行分离 ($V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯}) = 5:1$), 这时得到 **7c** 和 **7b** 的混合物. (**7b**) 的 $\theta_{\text{mp}} = 131 \sim 134\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{ Hz})$: 0.728(3H, s, 18-CH₃), 1.017(3H, s, 19-CH₃), 1.137(3H, d, 7.4 Hz, 21-CH₃), 3.923(1H, m, 3-H), 3.515(2H, m, THP 6-H), 4.721(1H, m, THP 2-H), 5.352(1H, br.d, 6-H), 9.576(1H, d, 3.0 Hz, 22-H).

参考文献:

- [1] ZHONG Y L, SU J Y, ZENG L M, et al. Structure of a new sterol from the south China sponge *Dysidea fragilis* [J]. Chinese J Chem, 1993, 11: 560.
- [2] ZENG L M, LI X Q, SU J Y, et al. A new cytotoxic dihydroxy sterol from the soft coral *Alcyonium patagonicum* [J]. J Nat Prod, 1995, 58: 296.
- [3] 王贵阳生, 李凤英, 曾陇梅, 等. *Nephthea* 属软珊瑚中 19-羟基甾醇 Nephasterol A 及 B 的结构测定 [J]. 高等学校化学学报, 1992, 13: 623.
- [4] FRYBERG M, OEHLISCHLAGER A C, UNRAU A M. The synthesis of possible polyene intermediates in phytosterol biosynthesis [J]. Tetrahedron, 1971, 27: 1261.
- [5] DENG Y N, LI H D, XU H S. Syntheses of insect pheromones by phase transfer catalytic Wittig reaction [J]. Chin Sci Bull, 1989, 34: 203.
- [6] BIGOT Y L E, HAJJAJI N, RICO I, et al. A simplified Wittig synthesis using a solid-liquid transfer process [J]. Synth Commun, 1985, 15: 495.
- [7] LLOYD D, GOSNEY I, ORMISTON R A. Arsonium ylides (with some mention also of arsinimines, stibonium and bismuthonium ylides) [J]. Chem Soc Rev, 1987, 16: 45.
- [7] HUANG Y Z, SHI L L, LI S W. An efficient and stereoselective synthesis of (*E*)- α -enones via synthesis of brassinosteroid and prostaglandin [J]. Synthesis, 1988(12): 975.
- [8] 杨文火, 王宏钧, 卢葛覃. 核磁共振原理及其在结构化学中的应用 [M]. 福州: 福建科技出版社, 1988. 74.

Application of Solid-Liquid Phase-Transfer Wittig Reaction to the Construction of Side-Chains of Steroids

CUI Jian-guo^{*}, ZENG Long-mei, LU Wei-gang, SU Jing-yu

Abstract: The solid-liquid phase-transfer Wittig reaction of different cholesten-22-als with (3-methyl-2-oxobutyl) triphenylarsonium bromide in various solvent systems was studied. It affords a useful method for the construction of side-chains of steroids.

Keywords: solid-liquid phase-transfer Wittig reaction; construction of side-chains of steroids; cholesten-22-al

* School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China