

粟甾酮类似物 $2\alpha, 3\alpha$ -二羟基-6-胆甾酮的合成

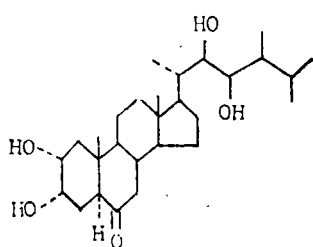
高碧 王植材 郑其煌
(中山大学化学系)

许志文
(厦门大学化学系)

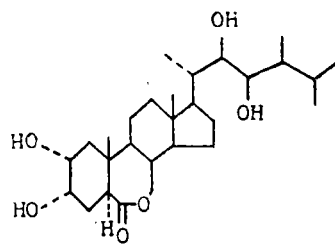
摘 要 本文报道粟甾酮(2)A/B环类似物 $2\alpha, 3\alpha$ -二羟基-6-胆甾酮(1)的合成。以胆甾醇(4)为起始物,经硝化、还原和酸催化水解,得3-羟基-6-羰基胆甾烷(6),碱催化苯磺酰化,消去苯磺酸得6-羰基-2-胆甾烯(8),用 KMnO_4 -PEG800氧化后得目标物(1)。总产率45.1%。本合成路线的总产率高、步骤少,并且产物的后处理简便。

关键词 粟甾酮, A/B环类似物, $2\alpha, 3\alpha$ -二羟基-6-胆甾酮, 合成

粟甾酮(Castasterone, 2)^[1]是一种具有强生理活性的植物生长促进剂,浓度为0.0001ppm时,活性仍有油菜甾醇内酯(Brassinolide, 3)的1/2~1/4,表现在促进细胞的生长和分裂。结构是 $2\alpha, 3\alpha, 22R, 23R$ -四羟基- $24S$ -甲基- 5α -胆甾-6-酮,即A环有顺式邻二羟基, B环为6-酮结构和侧链上连续四个不对称中心。与3不同之处,就是B环不是内酯而是6-酮结构。根据生源学说推测,它可能是3的前体。由于2的含量低,且有极强的生理活性和特殊的甾体结构,其全合成引起广泛重视。合成研究^[2]分为两个方面,即A/B环和侧链的建造。本文报道A/B环类似物 $2\alpha, 3\alpha$ -二羟基-6-胆甾酮(1)的合成。



Castasterone, 2



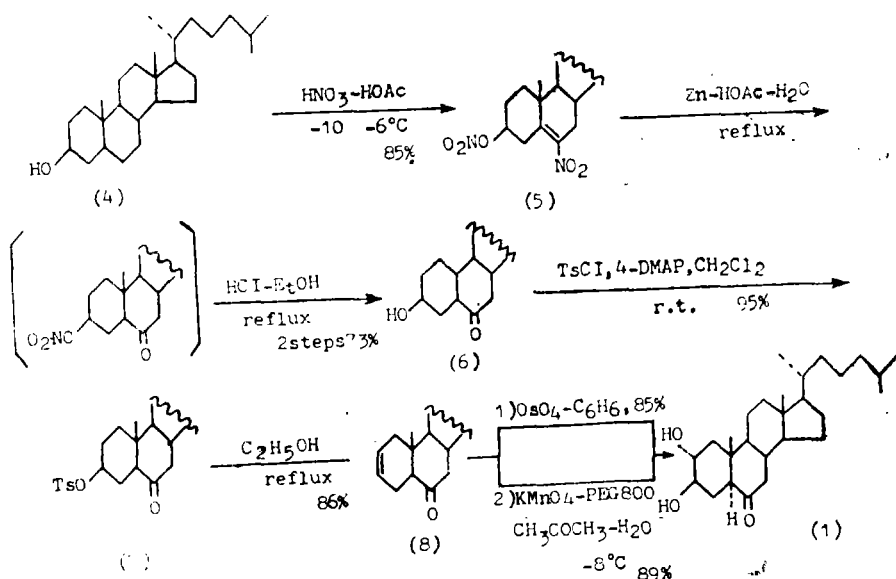
Brassinolide, 3

1 合成路线

1系以胆甾醇(4)为原料,经硝化、还原、酸催化水解、碱催化苯磺酰化、消

本文1991年11月4日收到

去、氧化等6步反应制得。



2 结果与讨论

胆甾醇(4)以冰醋酸为溶剂,在 $-10\sim-6^\circ\text{C}$ 下,用发烟硝酸进行硝化反应,生成6-硝基胆甾醇硝酸酯(5),产率85%。影响该反应的因素是硝酸的浓度和反应温度。只有采用发烟硝酸(密度 $d=1.515$)才能发生硝化反应。温度太高($-5\sim 0^\circ\text{C}$)会发生大量副反应;温度太低($<-10^\circ\text{C}$)会造成反应体系凝固,反应难以进行。适宜的温度范围为 $-10\sim-6^\circ\text{C}$ 。

硝化产物(5)以醋酸为溶剂,用锌还原得6-氨基胆甾醇硝酸酯,不经分离,直接在酸催化下于醇水溶液中回流水解得3-羟基-6-氨基胆甾烷(6),产率73%。与文献^[3,4]制备6的方法相比较,本法具有步骤少,总产率高,中间体不必分离和后处理方便等优点。

还原产物(6)在4-二甲氨基吡啶^[5]的高效催化下,以二氯甲烷为溶剂,室温下与对甲苯磺酰氯反应^[6]引进易离去基团($-\text{OTs}$)形成6-氨基-3-胆甾醇对甲苯磺酸酯(7),产率95%。

磺酸酯(7)在乙醇中回流简便地消去苯磺酸得6-氨基-2-胆甾烯(8),产率86%。从3-对甲苯磺酸酯得到2-甾烯的方法还有环丁酮法^[7], KOH/EtOH 法^[8], LiBr/DMF 法^[9]等,但皆存在试剂难得,操作麻烦或产率较低等缺点。本法^[8]产率较高且简易可行。

由2-甾烯(8)合成2,3-邻二甾醇常用四氧化锇^[7],高锰酸钾及碘-醋酸银氧化法。作者皆作了尝试,结果表明:在聚乙二醇(PEG800)的固-液相转移催化^[10]下,高锰酸钾氧化8得目标物2a,3a-二羟基-6-胆甾酮(1),效果最好,产率89%。四氧

化锇氧化法产率85%, 但试剂昂贵又有毒。碘-醋酸银氧化法产率(70%)较低, 试剂较贵, 并且产物的构型为2 β , 3 β -顺式邻二甾醇, 原因在于C₁₈角甲基对碘的位阻效应不如四氧化锇和高锰酸钾那样显著, 因而结果为2 β , 3 β -顺式二羟基构型。PEG的相转移催化能力与其聚合度(氧乙烯单位, -CH₂CH₂O-, 用n表示)有关, 我们研究了PEG分子量对1产率的影响, 结果表明: PEG800 (n=18) 是合适的固-液相转移催化剂。PEG的相转移催化效果与其用量也有一定关系, 研究结果表明: PEG的用量控制在6.0~8.0mol%为好。使用丙酮为溶剂效果较好, 丙酮对反应物有较好的溶解性能, 促进固-液相转移催化亲核氧化反应的进行。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

无机试剂为CP级或AR级, 有机试剂为CP级。液体试剂均经重蒸, 干燥处理按常法进行; 固体试剂经重结晶, 其中对甲苯磺酰氯在60℃烘2小时。仪器为: Yanaco微量熔点测定仪(温度计未校正), 5DX-FT IR型红外光谱仪(KBr压片), Varian FT-80A型核磁共振谱仪(CDCl₃为溶剂, TMS为内标), Finnigan-MA4510 GC-MS型质谱仪, Perkin-Elmer240型元素分析仪, UV-240型紫外光谱仪。

3.2 5的合成

20g(0.052mol) 4和80ml冰醋酸的混合液冷却到-10~-6℃, 剧烈搅拌下慢慢滴加130ml(1.9mol)95%的发烟硝酸(d=1.5), 约1.5h加完, 继续搅拌0.5h, 抽滤, 冰水洗涤, 得白色固体5(20.5g), 产率85%。m.p.126~128℃。经乙酸乙酯重结晶得白色针状晶体, m.p.126~127℃。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1650, 1515, 1380。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 321。

3.3 6的合成

7g(0.015mol) 5溶于100ml冰醋酸中, 加入12.5g(0.19mol)锌粉和19ml水, 在水浴中加热搅拌2h后, 回流10h, 冷却, 用150ml水稀释, 用3×100ml乙醚萃取, 萃取液用5%NaOH水溶液洗至PH5~6, 再用饱和食盐水洗至中性, 无水Na₂SO₄干燥。过滤、滤液浓缩后, 往浓缩液中加入2ml浓HCl和75ml无水乙醇, 加热回流1.5h, 冷却后抽滤并用水洗, 干燥后得白色固体6(4.3g), 产率73%。经无水乙醇重结晶, 为白色针状晶体, m.p.141~142℃(文献^[3], 142~143℃)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3400, 1705。元素分析: C₂₇H₄₅O₂, 理论值: C, 80.55%; H, 11.52%。实验值: C, 80.14%; H, 11.72%。

3.4 7的合成

5.8g(0.014mol) 6溶于20mlCH₂Cl₂中, 室温下加入3.0g(0.016mol)TsCl和1.5g(0.012mol) 4-DMAP, 室温搅拌6h, 放置过夜, 再加10mlCH₂Cl₂, 混合液倒入100ml

冰水中,抽滤,干燥得浅黄色固体 **7** (7.4g),产率95%。用丙酮重结晶,得一白色针状晶体, m.p.181~182°C(文献^[3]: 169~179°C)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}):1710, 1600, 1480, 830。元素分析: $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_4\text{S}$;理论值: C, 73.34%; H, 9.41%。实验值: C, 73.69%; H, 9.53%。

3.5 **8**的合成

5.6g(0.01mol) **7**溶于80ml无水乙醇中,加热回流5h,冷却,用碎冰水稀释,收集沉淀物,干燥得一淡黄色或白色固体 **8** (3.3g),产率86%。用无水乙醇重结晶得白色针状晶体, m.p.102~104°C(文献^[3]: 104.5~105.5°C)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3010, 1710, 1640。元素分析: $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$;理论值: C, 84.29%; H, 11.55%。实验值: C, 83.94%; H, 11.78%。

3.6 **1**的合成

1.9g(0.0050mol) **8**溶于10ml丙酮中,加入0.28g(0.0050×7%mol)PEG800溶于2ml丙酮的溶液,于低温浴槽中冷却至反应体系的温度为-8°C左右,激烈搅拌,于0.5h内加入0.47g(0.003mol)KMnO₄溶于10mlH₂O的溶液,继续搅拌2h,用10%NaHSO₃水溶液还原过量的KMnO₄,20分钟后抽滤,并用1:2丙酮水溶液洗去MnO₂吸附的产品,收集滤液,减压蒸去大部分溶剂,然后用3×20mlCHCl₃萃取,饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥。过滤,减压蒸出溶剂,得白色固体 **1** (1.9g),产率89%。用乙酸乙酯重结晶得一白色片状晶体, m.p.208~209°C。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}):3420, 1710, 1690。¹HNMR(CDCl₃,特征部分) δ (ppm), 0.69(s,18-CH₃), 0.76(s,19-CH₃) 0.85~0.97(d,3×CH₃), 2.69(dd,H-5), 3.77(br,H-2), 4.06(br,S,H-3)。MS(m/z): 419(M+1), 401, 383, 358, 351, 347(100%,基峰), 346, 345, 344, 340, 329, 328, 326, 315, 310, 305, 287, 269, 263, 245, 227, 155。

参 考 文 献

- 1 Yokota T, Arima M, Takahashi N. Tetrahedron Lett, 1982, 23: 1275
- 2 田伟生. 有机化学, 1984, 4: 259
- 3 Dodson R M, Riegel B. J Org Chem, 1948, 13: 424
- 4 Kondo M, Mori K. Agric Biol Chem, 1983, 47:97
- 5 郑其煌, 曾陇梅. 中国医药工业杂志, 1991, 22:318
- 6 郑其煌, 苏镜娱, 曾陇梅. 中山大学学报(自然科学版), 1991, 30(3): 39
- 7 Thompson M J, Mandava N. J Org Chem, 1979, 44: 5002
- 8 郑其煌, 隋乐恕, 郭奇珍. 厦门大学学报(自然科学版), 1989, 28(4): 401
- 9 郑其煌, 隋乐恕, 郭奇珍. 有机化学, 1989, 9: 438

The Synthesis of Castasterone Analogue $2\alpha, 3\alpha$ -Dihydroxy-6-Cholesterone

Gao Bi* Wang Zhicai Zheng Qihuang Xu Zhiwen

Abstract This paper reports the synthesis of $2\alpha, 3\alpha$ -dihydroxy-6-cholesterone (1) with an overall yield of 45.1%, it is a A/B rings analogue of castasterone (2). Starting from cholesterol(4), nitration, reduction and acid-catalyzed hydrolysis as key steps, 3-hydroxy-6-cholesterone(6) was obtained in good yield. 6 was then base-catalyzed sulphonylated and desulphonylated by the usual ways to 2-cholesten-6-one (8). The oxidation of 8 by KMnO_4 -PEG800 gave the target product(1). This synthetic route has advantages of few reaction steps, easily obtainable pure products as well as high total yield.

keywords castasterone, A/B rings analogue, $2\alpha, 3\alpha$ -dihydroxy-6-cholesterone, synthesis

广东省化工原料公司液化气体部

专业经营工业气体和特种气体

广东省化工原料公司液化气体部专业经营国产和进口的各类气体。品种有普通氧气、高纯氧气、普通氮气、纯氮、高纯氮气、工业氩气、高纯氩气、普通氢气、高纯氢气、溶解乙炔、二氧化碳、液氨、氨气、氟气、氙气、氪气、氙气、氙气、半导体用气(电子气)、有机高纯气体、混合气体及氟里昂等。

另外, 本部还开展有关气体高压钢瓶的出售和出租业务。

地 址: 广州市沿江西路新基路26号四楼

电 话: 8877331, 8882793, 8884078—244, 243

电 挂: 1040

邮政编码: 510130

* Department of Chemistry