

## 筋骨草素C在碱性条件下的脱水反应

邱明华 聂瑞麟

(中国科学院昆明植物研究所, 昆明)

**摘要** 具有较为特殊化学结构的蜕皮甾酮筋骨草素C, 在碱性条件下发生脱水反应, 这是一个较为少见的脱水反应。我们对此反应提出了一个可能的机制; 并从热力学及分子轨道理论基础上作了一些定性解释。

**关键词** 筋骨草素C; 海南陆均松甾酮; 脱水反应

蜕皮激素是具有昆虫蜕皮活性, 属于7-烯-6-酮多羟基甾醇结构的一类化合物。其中筋骨草素C (ajugasterone C) (I) 结构较为特殊, 在A环2, 3及14位上有羟基外, 甾核碳11-位上还有一个 $\alpha$ -OH。它首先从日本筋骨草 (*Ajuga japonica* Miq.) 中得到<sup>[1]</sup>。后来又从不同科属的一些植物中得到。我们也从富含 $\beta$ -蜕皮激素的露水草 (*Cyanotis arachnoidea*) 中得到。

筋骨草素C碳11-位的 $\alpha$ -OH, 处于7-烯-6-酮双键的 $\beta$ -位, 脱水后可形成与 $\alpha$ ,  $\beta$ 不饱和酮共轭双键的稳定结构。事实上, 醇的脱水反应一般发生在酸性条件下, 而不是在碱性条件下<sup>[3a]</sup>。在酸性条件下, 羟基一般通过E<sub>1</sub>机理脱水, 酸性试剂起质子化的作用, 成为更好的离去基团, 而形成正碳离子中间体, 最终生成脱水产物——烯。蜕皮激素这类多羟基甾酮, 在酸性条件下, 很容易脱水; 即便在稀酸条件下, 也容易脱去14-位羟基 (14-OH), 形成与 $\Delta^{7,8}$ 共轭产物; 若反应时间较长或酸性较强, 则形成热力学上更稳定的产物<sup>[4]</sup>。但碱性条件下, 很少发生脱水反应。筋骨草素C因为具有11 $\alpha$ -OH的结构, 故在碱条件下脱水生成海南陆均松甾酮 (dacryhainansterone) (II) <sup>[5]</sup>。我们从露水草中得到筋骨草素C后, 重复了这一实验。

鉴于碱性条件下, 很少见羟基脱水的反应。因此我们对筋骨草素C在5% NaOH-MeOH条件下脱水过程进行了探讨, 认为反应的机制是: 在碱作用下, 首先失去C-9-H使C-9形成碳负离子中间体I, 再转化成更稳定的中间体II, 然后失去C-11- $\alpha$ OH, 脱水形成与 $\Delta^{7,8}$ 共轭的双键产物——海南陆均松甾酮, 产率达80%以上 (如图1)。此反应较为完全; 主要由于C-9-H是 $\Delta^{7,8}$ 的烯丙位 $\alpha$ 活泼氢, 被酸化基(碱)夺取后, 形成了碳负离子中间体I, 而I很容易转化成热力学上较稳定的氧负离子中间体II。这类物质系正系(5 $\beta$ -H)甾族化合物, C-2-H与C-9-H之间的距离极为接近, 相

斥作用很大，且C-4与C-9-H之间的作用也不小，因此反应物I的构象较生成物IV而言，不太稳定。在有碳负离子参与的反应过程中，其稳定性对反应是起关键作用的；此反应中，转化产生的中间体II，是烯醇式氧负离子，无论从构象的稳定能上看，还是从电子离域能上看，它是较为稳定，容易产生的。

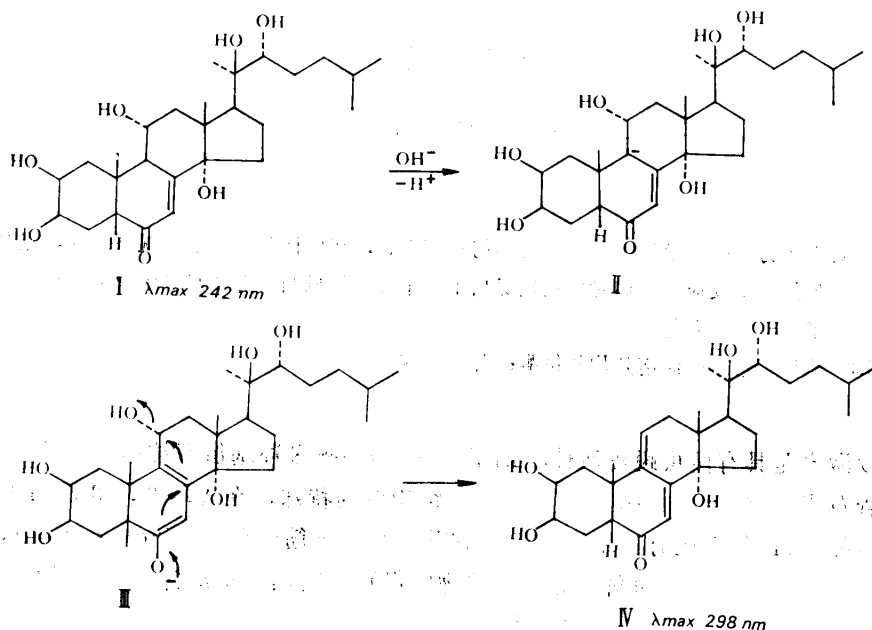


图1 筋骨草素C的脱水反应机制

Fig. 1. Dehydration's mechanism of ajugasterone C

从键能<sup>[3b]</sup>变化，我们可粗略地计算一下此反应的焓变 $\Delta H^\circ$ ：

$$\begin{aligned} \Delta H^\circ &= \sum (\text{反应物键能}) - \sum (\text{生成物键能}) \\ &= 86(\text{C}-\text{OH}) + 83(\text{C}-\text{C}) + 85(\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}) - 146(\text{C}=\text{C}) + 109(\text{O}-\text{H}) \\ &= -1.0\text{kcal/mol} = -4.18\text{kJ/mol} \end{aligned}$$

可见此反应是放热反应。从反应式可以看出1 mol筋骨草素C(I)脱水变成1 mol海南陆均松甾酮(IV)和1 mol水，由熵的概念可认定 $\Delta S$ 大于0，则定性可以估计 $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S < 0$ 。即此反应是热力学自发的。从键能数值可以看出，一般的C-H键能，总是较大的(在98 kcal/mol以上)，但这里9-C-H键因与 $\Delta^7,8$ 双键相邻，形成较活泼的烯丙型C-H键，键能仅为85 kcal/mol，它决定性地影响了脱水反应的焓变 $\Delta H$ 。考虑IV的构象稳定化能，及共轭体系的离域能， $\Delta G$ 值均小于0。因此，筋骨草素C在碱性条件下，很容易脱水，而且产物得率总在80%以上就不难理解了。

从以上论述意义上讲，具有 $\alpha, \beta$ 不饱和酮及其 $\beta$ -OH存在的一类化合物，除极个别的情况外，都将会在碱性条件下发生脱水反应，在双键的 $\alpha, \beta$ 位脱去水，生成与 $\alpha, \beta$ 不饱和酮共轭双键的产物。而且具有 $\beta$ -OH存在的更长的共轭不饱和酮(或醛)，在碱性条件下，也应发生类似的脱水反应。

从构象的稳定化能看，可以设想，如有 $11\beta$ -OH的蜕皮激素存在，将更容易发生碱性条件下的脱水反应。产物IV形成共轭体系，为与羰基(C=O)相共轭的三烯系统，如果忽略O的电负性对共轭体系电子离域作用的影响，作一个定性估计，则与已三烯共轭体系相仿。而此体系由休克尔分子轨道(HMO)理论计算得，其共轭体系离域能为 $DE = 0.988\beta = 17.8 \text{ kcal/mol} = 74.4 \text{ kJ/mol}$ 。可知，即便IV的共轭体系中电子离域作用，受到C=O中O的电负性的一些影响，也是稳定的。按武德华和费赛尔(Woodward and Fieser)经验性规则估计，IV的紫外吸收波长为 $\lambda_{max} = 215 + 12 + 30 + 2 \times 18 + 2 \times 5 = 303 \text{ nm}$ 。实测为 $\lambda_{max} = 298 \text{ nm}$ ，比理论计算低 $\Delta\lambda = 5 \text{ nm}$ 。可知分子中 $\pi_3 \rightarrow \pi_2^*$ (或 $\pi_{\psi_3} \rightarrow \pi_{\psi_4}$ )的跃迁吸收的能量，比共价理论估算还要大 $\Delta\lambda = 5 \text{ nm}$ ，即分子中 $\pi_3 \rightarrow \pi_1^*$ (或 $\pi_{\psi_3} \rightarrow \pi_{\psi_4}$ )轨道之间能量差比共价理论估算还要大，约 $\Delta E = hcN_A \left( \frac{1}{\lambda_{实}} - \frac{1}{\lambda_{估}} \right) = 6.63 \text{ kJ/mol} = 1.59 \text{ kcal/mol}$ 。这是一个不小的数值，从另一个侧面定性反映了产物IV中共轭体系电子离域作用的相对强度。

## 实 验 部 分

紫外光谱用日本岛津UV-210A测定，无水乙醇为溶剂。红外光谱用日本岛津IR-450型测定，KBr压片。 $^1\text{H NMR}$ 用Brucker WH-90M Hz测定，内标TMS，溶剂：DMSO- $d_6$ ；化学位移： $\delta$  (ppm)。质谱用Finnigan-4510型质谱仪测定，EI，70 eV。

筋骨草素C (I)，从露水草得到。无色颗粒状结晶(DMSO- $d_6$ )，mp 268—270°C。UV  $\lambda_{max}$ : 242 nm ( $\epsilon$  11000)。IR  $\nu_{max}$ : 3440, 1658  $\text{cm}^{-1}$ 。MS m/e: 462 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 444 ( $M^+ - 2\text{H}_2\text{O}$ ), 426 ( $M^+ - 3\text{H}_2\text{O}$ ), 379 ( $M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}$ ), 361 ( $M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ ), 343 ( $M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O} - 2\text{H}_2\text{O}$ ), 145 ( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2$ ), 127 ( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2 - \text{H}_2\text{O}$ ), 109 ( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2 - 2\text{H}_2\text{O}$ ), 101 ( $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}$ ), 83 ( $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ )。  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 0.75 (18-H, s, 3H), 0.88 (6H, 26, 27-H), 1.08 (3H, s, 19-H), 烯氢质子5.62。

筋骨草素C (I)的脱水反应：取I约60 mg，加入5% NaOH-MeOH溶液3 ml，室温放置3小时，加水得固体，过滤，水洗干净后干燥，得脱水产物IV约50mg。

海南陆均松甾酮(IV)：UV  $\lambda_{max}$ : 298 nm ( $\epsilon$  11768)。IR  $\nu_{max}$ : 3400, 1640  $\text{cm}^{-1}$ 。MS m/e: 361 ( $M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}$ ), 343 ( $M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O} - \text{H}_2\text{O}$ , 基峰), 325 ( $M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O} - 2\text{H}_2\text{O}$ ), 145 ( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2$ ), 109 ( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2 - 2\text{H}_2\text{O}$ )。  $^1\text{H NMR}$   $\delta$ : 0.77 (3H, s, 18-H), 0.89 (6H, d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 26, 27-H), 0.99 (3H, s, 19-H), 1.06 (3H, s, 21-H), 烯氢5.62 (1H, d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ , 7-H), 6.17 (1H, br., 11-H)。

致谢 植化室分析仪器组协助分析UV, IR,  $^1\text{H NMR}$ , MS。与孙汉董副研究员进行过有益的讨论。

## 参 考 文 献

- 1 Imai S, Murata E, Fujioka S. *Chem Commun* 1969; 546—547
- 2 聂瑞麟, 邱明华. 云南植物研究 1987; 9:253—256
- 3 凯里 F A, 森德伯格 R J 著, 夏炽中译. 高等有机化学 A卷 结构与机理. 北京: 人民教育出版社, 1981; a 235; b 8
- 4 Martin Jacobson, Grosby D G. *Naturally Occurring Insecticide*. New York, Marcel Dekker Inc., 1971; 339—340.
- 5 侯嵩生, 王国亮, 夏克敏. 植物学报 1982; 24: 347—354

## THE DEHYDRATION OF AJUGASTERONE C UNDER BASE CONDITIONS

Qiu Minghua, Nie Rulin

(Kunming Institute of Botany, Academia Sinica, Kunming)

**Abstract** The base-catalyzed dehydration of hydroxyl compounds is unusually studied in dehydration reactions. A special phytoecdysone, carrying a hydroxyl group on C<sub>11</sub>-position, ajugasterone C on treatment with 5% KOH-MeOH solution, eliminated a H<sub>2</sub>O, then afforded a product dacryhainansterone (IV) in over 80% yield at room temperature.

In this paper, the mechanisms of dehydration of ajugasterone C is undoubtedly suggested (Fig. 1); first, reactant I formed C<sub>9</sub> allylic carbanion intermediate II in the KOH-MeOH solution, since the allylic hydrogen C<sub>9</sub>-H is the active hydrogen with very weak acidic; the negative charge is spread among the conjugated carbons and oxygen, immediately transformed resonance-stabilized oxyanion intermediate III. The III is very stable oxyanion to give the product dacryhainansterone IV.

In the dehydration of ajugasterone C under base conditions, it is a key that the value of C<sub>9</sub>-H Bond Energy only is 85 kcal/mol. So much, the enthalpy  $\Delta H^\circ$  of dehydration reaction is a negative value (exothermic reaction); in other words, the dehydration is a spontaneous reaction in thermodynamics. The qualitative explanations are also given in the structure theory for the mechanisms of dehydration.

The compounds of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketons or aldehydes (the unsaturated ketons or aldehydes with higher conjugated systems), which containing a hydroxyl group at  $\beta$ -position, eliminated a H<sub>2</sub>O to give a product of higher conjugated systems. The lead was suggested in this paper.

**Key words** Ajugasterone C; Dacryhainansterone; Dehydration