

赤霉素类化合物中 C, D 环的重排反应研究 I : 偶姻重排反应条件研究*

刘建平

(云南大学 药学院, 云南 昆明 650091)

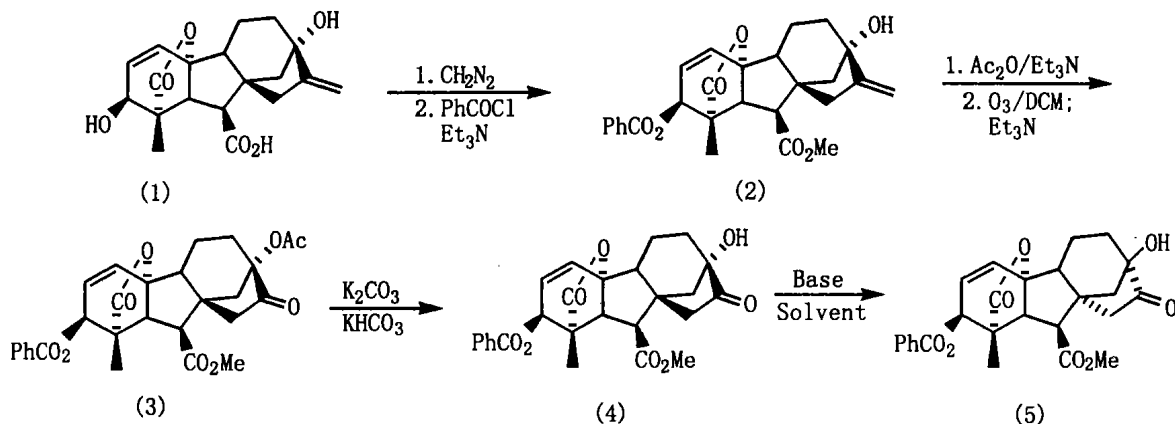
摘要: 研究赤霉素类衍生物(4)在不同的溶剂及碱存在下的 C, D 环偶姻重排反应. 研究表明: 在所选条件下, C, D 环的重排反应为一可逆的平衡反应. 反应平衡时具有赤霉素结构的化合物(4)及其 C, D 环异构体(5)的量比约为 3:7.

关键词: 赤霉素衍生物; 偶姻重排反应; 结构鉴定

中图分类号: O 621.259.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-7971(2002)05-0366-04

赤霉素类化合物(GA_s), 作为一大类植物激素受到人们的关注^[1-3]. 虽然自然界中已经发现的不同结构的赤霉素超过了 130 种, 但真正普遍使用并已成为商品的单一结构 GA 只有赤霉酸(GA₃)(另一常见商品为 GA₄ 及 GA₇ 的混合物). 其他 GA 的结构鉴定或验证, 虽然可用全合成的方法, 但多数是由 GA₃ 进行修饰改造而完成的. 同样, 在

进行此类化合物的结构与活性关系的研究中, 为了得到其他结构的赤霉素, 也常以 GA₃ 为原料进行结构修饰合成. 在赤霉素类化合物的反应中, C, D 环上的结构修饰一直是一个具有挑战性的工作^[3]. 本文报道具有赤霉素结构的 C, D 环偶姻重排反应(acyloin rearrangement)研究结果. 所选择的化合物为 GA₃ 的衍生物(4), 其合成反应为:



1 实验部分

红外光谱(ν_{\max})由 Perkin-Elmer 683 光谱仪

测定(样品溶于 CHCl₃ 中, 用 0.25 mm 样品池测定). 核磁共振谱由 Varian Gemini 300 型仪器测定, CDCl₃ 为溶剂, 氢谱以残余 CHCl₃ 质子峰为内

* 收稿日期: 2000-04-12

基金项目: 云南省自然科学基金资助项目(2000B0001R).

作者简介: 刘建平(1957-), 男, 云南人, 副教授, 主要从事天然产物结构修饰合成研究.

标(7.25), 而碳谱则以 CDCl_3 的中央谱线为内标(77.0). 质谱(70 eV)由 VG Autospec 质谱仪测定.

本研究工作由商品化的赤霉酸(GA_3 , 1)出发, 为提高在有机溶剂中的溶解度及谱学研究的方便, 首先进行了 7-位羧基的酯化; 然后将 3-位羟基转化为苯甲酸酯. 得到化合物(2). 13-位羟基的乙酰化保证了低温下的选择性臭氧化反应能顺利进行, 所得化合物(3)在碱性条件下选择性地酯水解, 以 80% 以上的收率生成所需研究对象化合物(4)^[4]. 化合物(4)在适当的碱催化下发生偶姻重排反应, 得到化合物(5).

化合物(5)的合成操作及化合物(4), (5)的波谱数据如下:

氯化钠(120 mg, 60% 溶于矿物油, 3.0 mmol)经二氯甲烷洗涤后加到化合物(4)(500 mg, 1.07 mmol)的二氯甲烷(35 mL)溶液中, 于室温下搅拌反应 5 h. 反应混合物冷却到 0℃ 后加入 20% 的 KH_2PO_4 水溶液(5 mL), 分离出的有机物用饱和食盐水洗涤, 水相用二氯甲烷反萃取(2×10 mL). 合并所得有机溶液. 用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂. 所得混合物经柱层析分离(流动相为 V (乙酸乙酯): V (正己烷) = 1:3)后, 得产物(5)340 mg(收率 68%), 同时回收得到原料(4)135 mg. 所得产物可由乙酸乙酯-正戊烷溶剂进一步重结晶纯化.

化合物(4): m. p. 227 ~ 229℃; IR (ν_{max}): 3540, 3040, 1780, 1755, 1730, 1600 cm^{-1} .

^1H NMR (δ): 1.25(3H, s, 4-Me), 2.00(1H, d, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Hz, H14 β), 2.34(1H, dd, $J_{\text{gem}} = 18.2$, $J_{14\alpha, 15\beta} = 3.4$ Hz, H15 β), 2.48(1H, dd, $J_{\text{gem}} = 11.7$, $J_{14\alpha, 15\beta} = 3.4$ Hz, H14 α), 2.89(1H, d, $J_{5,6} = 10.9$ Hz, H6), 3.56(1H, d, $J_{5,6} = 10.9$ Hz, H5), 3.77(3H, s, OMe), 5.60(1H, d, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, H3), 6.04(1H, dd, $J_{1,2} = 9.3$, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, H2), 6.43(1H, d, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, H1), 7.47 ~ 8.11(5H, m, Ph).

^{13}C NMR (δ): 14.4(C18), 16.9(C11), 32.7(C12), 40.5(C14), 47.5(C15), 47.7(C8), 51.6, 51.7(C5, C6), 52.4(OMe), 52.5(C4), 53.5(C9), 70.5(C3), 78.5(C13), 89.7(C10), 128.5, 129.0, 129.5, 129.7(Ph), 133.5(C2), 133.8(C1), 165.3(PhCO), 171.6(C7), 176.6(C19), 217.4(C16).

LRMS (m/z) 466 (M^+ , 2%), 435(12), 376(2), 361(4), 344(3), 329(3), 316(8), 299(28), 284

(14), 256(47), 242(46), 211(46), 195(40), 183(20), 169(40), 155(50), 143(38), 123(20), 105(100), 91(14), 77(47).

HRMS 实测值: 466.1623; $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_8$ 理论值: 466.1628.

(所得数据与文献[4]报道相符.)

化合物(5): m. p. 133 ~ 135℃. IR (ν_{max}): 3540, 3030, 1780, 1750, 1730, 1600 cm^{-1} .

元素分析(%): 实测值: C, 66.75; H, 5.62; 理论值: C, 66.94; H, 5.62.

^1H NMR (δ): 1.28(3H, s, 4-Me), 1.94(1H, dd, $J_{\text{gem}} = 10.9$, $J_{14\beta, 15\alpha} = 3.7$ Hz, H14 β), 2.10(1H, d, $J_{\text{gem}} = 10.9$ Hz, H14 α), 2.25(1H, d, $J_{\text{gem}} = 19.5$ Hz, H15 β), 2.74(1H, d, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, H6), 3.06(1H, dd, $J_{\text{gem}} = 19.5$, $J_{14\beta, 15\alpha} = 3.7$ Hz, H15 α), 3.61(1H, d, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, H5), 3.78(3H, s, OMe), 5.66(1H, d, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, H3), 6.02(1H, dd, $J_{1,2} = 9.3$, $J_{2,3} = 3.8$ Hz, H2), 6.51(1H, d, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, H1), 7.45 ~ 8.05(5H, m, Ph).

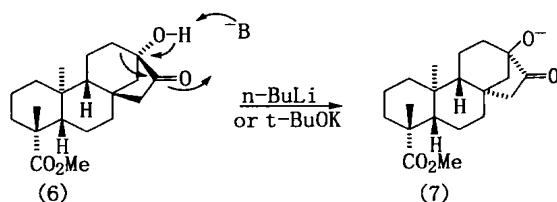
^{13}C NMR (δ): 14.3(C18), 17.8(C11), 34.9(C12), 46.4(C14), 47.6(C15), 48.5(C8), 50.0, 50.8(C5, C6), 51.6(C4), 52.4(OMe), 55.8(C9), 71.2(C3), 81.3(C13), 88.5(C10), 128.6, 129.1, 129.7, 129.9(Ph), 132.7(C2), 133.6(C1), 165.3(PhCO), 172.4(C7), 176.8(C19), 215.5(C16).

LRMS (m/z) 466 (M^+ , 3%), 435(3), 344(3), 300(10), 271(5), 256(22), 240(25), 211(16), 197(12), 169(14), 155(26), 122(8), 105(100), 91(10).

HRMS 实测值: 466.1625; $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_8$ 理论值: 466.1628.

2 结果与讨论

据文献[5,6]报道, 化合物(6)在强碱性条件下可发生偶姻重排生成其异构体(7):



在反应中, 化合物(6)与碱生成的羟基氧负离子形成碳氧双键(新的羰基), 而其上的一个碳碳单键发生重排, 使原来的羰基双键打开, 生成新的 α -羟基酮(7), 这时, C, D 环的相对构像发生改变. 只要具有这种结构的 α -羟基酮都可能发生偶姻重排反应, 因此, 我们认为这一反应可以用于化合物(4)转化为所需目标分子(5). 当然, 由于化合物(4)中内酯环的存在, 不可能像化合物(5)一样, 使用很强的碱及相应条件, 以避免内酯环碱性水解开环. 此外, 在强碱条件下(如 NaOH/KOH 在

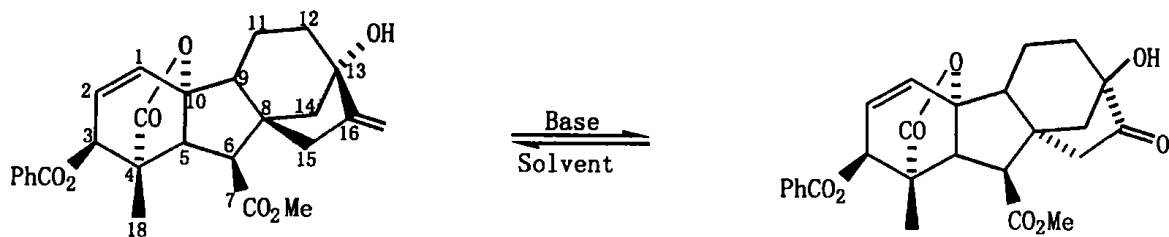


表 1 偶姻重排反应条件

Tab. 1 The conditions for the acyloin rearrangement

碱	溶剂	温度 $t/^\circ\text{C}$	反应结果*
n-BuLi	THF	20	A
t-BuOK	t-BuOH	20	A
t-BuOK	THF	20	A
DBU	THF	67	B
DBU	CH ₂ Cl ₂	40	B
K ₂ CO ₃	DMF	20	B
K ₂ CO ₃	DMF	150	A
NaH	THF	0~20	C
NaH	Et ₂ O	20	B
NaH	DMF	20	C
NaH	CH ₂ Cl ₂	20~40	68%#
NaH	ClCH ₂ CH ₂ Cl	20~83	56%#
LiH	CH ₂ Cl ₂	20~40	B

* A: 原料消失, 但没有得到预期产物. B: 无反应, 回收得大部分原料. C: 大部分原料消失, 但只得到少量(<10%)预期产物. #: 分离提纯后(5)的产率.

从表中数据可以看出: 以氢氧化钠(NaH)为碱, 二氯甲烷(DCM)为溶剂在室温下反应, 可以得到

MeOH/EtOH 中), 3-位的苯甲酰基也可能被水解, 并进一步使GA的A环发生反-羟醛缩合反应而开环^[2]. 因此, 本研究工作的关键就是寻找合适的反应条件以实现C, D环的重排而不发生其他副反应.

为了实现此重排反应, 我们选择了不同的碱、溶剂、反应温度及时间, 研究了在不同条件下化合物(4)重排生成化合物(5)的反应, 其反应结果见表1.

较满意收率的重排产物(5). 化合物(4)在此条件下是稳定的, 即使在回流条件下仍然可得相同结果.

此外, 研究还发现, 这是一个平衡反应, 在反应达到平衡时, 化合物(4)和(5)的量比约为3:7. 因此, 在分离得到化合物(5)的同时, 仍可回收得到原料(4). 为了证实这是一个平衡反应, 作者还将化合物(5)作为原料进行相同的反应, 同样得到了化合物(4)和化合物(5)的混合物, 其量比仍为大约3:7.

化合物(5)的生成, 可由其核磁共振氢谱的变化, 特别是H-5及H-6的偶合常数变化来确证. 对于含19个碳的赤霉素类化合物, 其¹H NMR谱的特征之一是在化学位移 δ 2.5~3.5之间H-5和H-6出现典型的AB系统的偶合, 偶合常数一般在10~11 Hz之间^[3]. 而当C/D环发生变化之后, 由于构像的变化, 使H-5及H-6之间的偶合常数降为6~8 Hz^[7]. 在化合物(4)中, H-5, H-6的偶合常数为10.9 Hz, 而在其异构物(5)中, 相应的偶合常数降为7.6 Hz[化合物(4)和(5)结构的进一步研究及确证将另文讨论].

致谢: 作者感谢 L. Mander 教授对研究工作的指导.

参考文献:

- [1] MACMILLAN J. Biosynthesis of the gibberellin plant hormones[J]. Natural Product Reports, 1997, 14(3): 221—243.
- [2] HANSON J R. The chemistry of the gibberellins[J]. Natural Product Reports, 1990, 7(1): 41—59.
- [3] MANDER L N. The chemistry of gibberellins: an overview[J]. Chem Rev, 1992, 92(4): 573—612.
- [4] LOMBADO L, MANDER L N, TURNER J V. Improved procedures for the degradation of gibberellic acid. The preparation of substrate for synthesis studies [J]. Aust J Chem, 1981, 34(4): 745—753.
- [5] MOSETTIG E, BEGLINGER U, DOLDER F, et al. The absolute configuration of steviol and isosteviol[J]. J Am Chem Soc, 1963, 85(15): 2305—2309.
- [6] DJERASSI C, QUITT P, MOSETTIG E, et al. Optical rotatory dispersion studies. LVIII. The complete configurations of steviol, kaurene and the diterpene alkaloids of the garryfoline and atisin groups[J]. J Am Chem Soc, 1961, 83(17): 3720—3722.
- [7] MANDER L N, PYNE S G. Studies on gibberellin synthesis. Assembly of an ethanophenanthrenoid lactone and conversion into a gibbane derivative[J]. Aust J Chem, 1981, 34(9): 1899—1911.

Studies on the C, D ring rearrangement of gibberellin derivative I : studies on the conditions of acyloin rearrangement

LIU Jiann ping

(The School of Pharmacy, Yunnan University, Kunming 650091, China)

Abstract: The acyloin rearrangement reaction of C, D ring of gibberellin derivative(4) with bases in different solvents was studied and 68% yield was achieved when the corresponding GA ketone(4) was treated with sodium hydride in dichloromethane at room temperature.

Key words: gibberellin; acyloin rearrangement; structural determination

* * * * *

(上接第 360 页)

The physical characters of strong black hole(primordial black hole)

ZHOU Xunxiu^{1,2}, JIAO Shaoping¹

(1. Applied Physics Department, South West Jiaotong University, Chengdu 610031, China;

2. Department of Physics, Sichuan Normal College, Nanchong 637002, China)

Abstract: The strong black hole (primordial black hole) created from the Early Universe has been discussed about its temperature and energy density and considered to be composed of a large number of microquarks in super-high dense state with high temperature and statistical thermal equilibrium. The calculation about its lifetime, duration time of explosion and energy emission rate shows that the strong black hole is probably the best candidate to ultrahigh energy gamma ray bursts. The obvious difference of physical property between the nucleons of the early universe and the current stage has been discussed and the non-consistent pattern in mass and radius formula of Astror-Particle has been explained in this paper.

Key words: violent expansion of the universe; strong black hole(primordial black hole); super high dense state with high temperature; statistical thermal equilibrium; ultrahigh energy gamma ray bursts