

7- 羰基- 去氢表雄酮- 3- 乙酸酯的合成^①

刘 春^{1,2}, 雷 泽³, 木晓云³, 付正启³, 朱洪友^{1,2,3}

(1. 云南大学 化学科学与工程学院, 云南 昆明 650091;

2. 云南大学 教育部自然资源药物化学重点实验室, 云南 昆明 650091;

3. 昆明云大医药开发有限公司, 云南 昆明 650091)

摘要: 在室温下以 CH_2Cl_2 作溶剂, 加入催化量 (量比 0.05) 的三氧化铬 (CrO_3), 用叔丁基过氧化氢对去氢表雄酮乙酸酯进行烯丙位氧化合成 7- 羰基- 去氢表雄酮- 3- 乙酸酯, 与常规的烯丙基氧化剂 Collins 试剂 (量比 20) 相比, 产率由原来的 37.8% 提高到 85.2%, 且反应条件更温和, 后处理更简单.

关键词: 7- 羰基- 去氢表雄酮- 3- 乙酸酯; 三氧化铬; 叔丁基过氧化氢; 烯丙基氧化; 去氢表雄酮

中图分类号: O 62 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258- 7971(2007)05- 0504- 03

去氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone 简写 DHEA) 是人体肾上腺及性腺分泌的一种 C19 类固醇素, 在人体中具有构筑免疫系统^[1]、调节激素平衡、控制胰岛素过量分泌、维持正常的生理和代谢的作用^[2]. 但它在人体内代谢为雄性及雌性激素, 长期服用会产生头痛、失眠、恶心及腹泻等诸多副作用^[3,4]. 从 150 多个 DHEA 类似物中筛选出的 7- 羰基- 去氢表雄酮- 3- 乙酸酯 (7- keto DHEA acetate 1) 不仅能抗衰老、增强免疫力, 改善脑功能、增强记忆力、预防老年痴呆, 刺激肝脏活性酶, 特别是热酶的代谢, 而且还具有减少脂肪, 维持正常体质指数 BMI (Body Mass Index), 增加骨与肌肉密度与活力等功能^[5], 其生理活性比 DHEA 高 2.5 倍, 且在人体内不会代谢为性激素 (包括雄性及雌性激素), 无毒副作用, 服用安全有效^[6], 因此有望成为 DHEA 最理想的替代品.

化合物 1 以 DHEA- 3- 乙酸酯 (2) 为原料通过烯丙基氧化进行合成, 2 可参照文献 [7] 以薯蓣皂甙元乙酸酯为原料, 经过半开环、氧化、肟化及重排得到 (图 1).

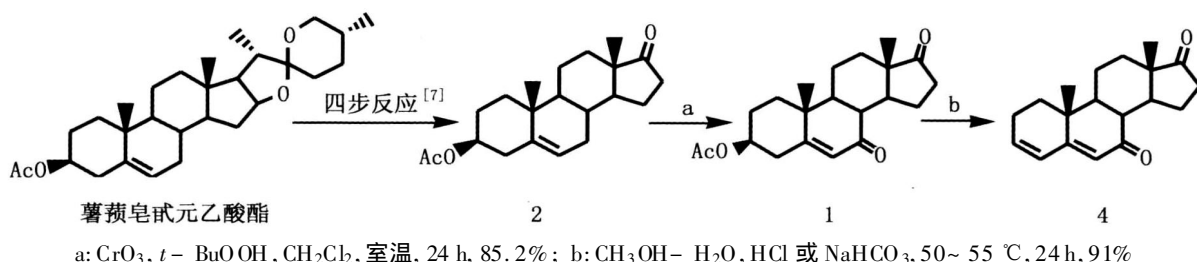


图 1 7- 羰基- 去氢表雄酮- 3- 乙酸酯的合成路线

Fig. 1 The synthetic route of 7- keto DHEA acetate

① 收稿日期: 2007- 03- 23

基金项目: 云南省楚雄州自然科学基金项目 (云楚 2004- 01) 资助.

作者简介: 刘 春 (1978-), 女, 贵州人, 硕士, 主要从事药物合成方面的研究.

通讯作者: 朱洪友 (1968-), 男, 重庆人, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物合成方面的研究.

Collins 试剂($\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pyr}$)^[8], 三氧化铬- 3, 5- 二甲基吡唑($\text{CrO}_3 \cdot 3, 5\text{- dimethylpyrazole}$)^[9], PCC (pyridium chlorochromate) 和 PDC(pyridium dichromate) 是常用的较温和的含铬烯丙基氧化试剂^[10]. 但这些试剂都有一个非常显著的缺点, 即用量很大, 少则十几倍, 多的高达 120 倍, 给反应的后处理带来极大的不便, 且造成很大的环境污染. 本文借鉴文献[11]的方法, 以 CH_2Cl_2 作溶剂, 加入催化量(量比 0.05)的 CrO_3 , 用叔丁基过氧化氢(3)作氧化剂, 在室温下反应 24 h, 以 85.2% 的收率实现了 2 的烯丙位氧化, 而在同等条件下, 以常规的 Collins 试剂(量比 20)作氧化剂氧化 2 时, 收率仅有 37.8%. 进一步的实验表明, 化合物 1 在稀酸或稀碱的醇溶液中, 很容易发生水解并脱水形成 3, 5- 雄二烯- 7, 17- 二酮(4), 因此在化合物 1 进行后处理时, 要防止副产物 4 的产生.

1 实验部分

1.1 实验仪器与试剂 XLC- 1 型显微熔点测定仪(温度未校正); Bruker- 500 核磁共振仪(CDCl_3 作溶剂, TMS 为内标); VG- Autospec- 3000 质谱仪. 柱层析用硅胶(0.054~ 0.077 mm)由青岛海洋化工厂生产, 试剂均为化学纯或分析纯.

1.2 去氢表雄酮乙酸酯(2)的合成 参照文献[7], 以薯蓣皂甙元乙酸酯为原料, 经 4 步得到. 白色粉末, m. p.: 167~ 169 °C.

1.3 过氧化叔丁醇(3)的合成 按文献[12]制成体积分数为 70% 的过氧化叔丁醇溶液.

1.4 7- 羰基- 去氢表雄酮- 3- 乙酸酯(1)的合成 将 0.02 g (0.2 mmol) 的 CrO_3 溶于 16 mL 二氯甲烷中, 再加入 4 mL 体积分数为 70% 的过氧叔丁醇及 1.25 g (4 mmol) 的 2, 于室温下搅拌约 24 h, 反应完成后的橙色混合液用中性氧化铝过滤, 滤液减压脱溶剂, 残余物经硅胶柱层析, 用石油醚与乙酸乙酯的混合溶剂($\varphi = V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯}) = 9: 1$)作洗脱剂, 产物再经二氯甲烷与甲醇的混合液($\varphi = 3: 1$)重结晶得无色柱状晶体 1.20 g, 收率: 85.2%, m. p.: 183~ 184 °C (Lit^[13]: 184~ 185 °C). $^1\text{H NMR}$ δ : 5.76(s, 1H, H- 6), 4.75~ 4.70(m, 1H, H- 3), 2.85~ 2.79(m, 1H), 2.62~ 2.59(d, 1H), 2.38~ 2.58(m, 3H), 2.18~ 2.10(m, 1H), 2.06(s, 3H, H- OAc), 2.01~ 1.98(m, 2H), 1.87~ 1.84(m, 1H), 1.72~ 1.79(m, 3H), 1.68~ 1.58(m, 4H), 1.31~ 1.29(m, 1H), 1.24(s, 3H, H- 18), 0.90(s, 3H, H- 19); $^{13}\text{C NMR}$, δ : 219.1(C17), 199.7(C7), 169.2(OAc), 163.8(C5), 125.5(C6), 71.0(C3), 49.0(CH), 46.9(C10), 44.8(CH), 43.4(CH), 37.5(C13), 36.8(CH_2), 35.0(CH_2), 34.6(CH_2), 29.7(CH_2), 26.3(CH_2), 23.2(CH_2), 20.2(OAc), 19.6(CH_2), 16.4(C19), 12.8(C18); EI- MS m/z (70 eV, %) 344(M^+ , 4), 284(100), 256(42), 187(19), 161(49), 134(17), 91(17). HR- MS, $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4(\text{M}^+)$ 计算值: 344.1988, 测定值: 344.1989.

1.5 3, 5- 雄二烯- 7, 17- 二酮(4)的合成 取 0.5 g (1.45 mmol) 化合物 1 溶于 25 mL ($\varphi = 95\%$) 的甲醇溶液中, 加入 0.13 g (1.45 mmol) NaHCO_3 或 2 mL 浓盐酸, 搅拌, 50~ 55 °C 条件下反应 2 h, 反应完成后, 加入 100 mL 水, 用乙醚(3× 25 mL)萃取, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 脱溶剂后用无水乙醇重结晶, 得浅黄色粉末状固体 0.40 g, 收率: 91.0%, m. p.: 158~ 162 °C. $^1\text{H NMR}$ δ : 6.62(m, 1H, H- 3), 6.11(d, 1H, H- 4), 5.28(s, 1H, H- 6), 2.80(m, 1H), 2.48~ 2.52(m, 2H), 2.28~ 2.38(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.87(m, 3H), 1.72~ 1.84(m, 1H), 1.68(m, 2H), 1.53(m, 1H), 1.34~ 1.38(m, 1H), 1.26(m, 1H), 1.14(s, 3H, H- 18), 0.92(s, 3H, H- 19); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 220.4(C17), 201.4(C7), 161.5(C5), 137.1(C3), 127.4(C4), 123.7(C6), 49.6(CH), 48.1(C10), 46.3(CH), 44.8(CH), 36.2(C13), 35.5(CH_2), 32.6(CH_2), 30.6(CH_2), 24.1(CH_2), 23.2(CH_2), 20.4(CH_2), 16.5(C19), 13.7(C18).

2 结果与讨论

化合物 1 合成的关键步骤是烯丙基氧化, 常规的铬试剂进行烯丙基氧化时不仅用量大, 而且反应后生成了粘稠的浆状物, 需要大量的有机溶剂进行萃取, 同时大量含铬废弃物也会造成较大的环境污染. 在室温下, 以 CH_2Cl_2 作溶剂, 使用催化量的三氧化铬, 用叔丁基过氧化氢作氧化剂, 不仅反应条件温和, 后处理

方便, 收率较高, 而且污染也少得多, 是一种比较理想的含铬烯丙基氧化试剂. 值得注意的是, 化合物 1 在稀酸或稀碱的醇溶液中不稳定, 较易水解并脱水形成共轭体系, 因此在 1 进行后处理时, 应尽量避免稀酸、稀碱及用冷却热饱和溶液的方法在醇溶液中进行重结晶.

参考文献:

- [1] 马奔. 去氢表雄酮的免疫调节作用[J]. 现代免疫学, 2005, 25(5): 423- 425.
- [2] 贾悦, 王晓东. 脱氢表雄酮的研究进展[J]. 国外医学计划生育分册, 2003, 22(2): 78- 81.
- [3] LARDY H, HENWOOD S M, WEEKS C E. An acute oral gavage study of 3(- Acetoxyandrost- 5- ene- 7, 17- dione (7 - oxo- DHEA- acetate) in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 254: 120- 123.
- [4] 陈冠敏, 黄宗锈, 郑丽红, 等. 去氢表雄酮的毒性研究[J]. 卫生毒理学杂志, 2004, 18(1): 31- 32.
- [5] LARDY H A, KNEER N, WEI Y, et al. Ergosteroids II: Biologically active metabolites and synthetic derivatives of dehydroepiandrosterone[J]. Steroids, 1998, 63: 158- 165.
- [6] HENWOOD S M, WEEKS C E, LARDY H. An escalating dose oral gavage study of 3(- Acetoxyandrost- 5- ene- 7, 17- dione(7- oxo- DHEA- acetate) in rhesus monkeys[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 254: 124- 126.
- [7] ROSENKRANZ G, MANCERA O, SONDHEIMER F, et al. Steroids LXXXI transformation of sapogenins to andro- gens and estrogens. Beckmann rearrangement of (16- 20- ketosteroids[J]. J Org Chem, 1956, 21: 520- 522.
- [8] DAUBEN E, LORBER M, FULLERTON D S. Allylic oxidation of olefins with chromium trioxidepyridine complex[J]. J Org Chem, 1969, 34(11): 3 587- 3 592.
- [9] SALINOND W G, BARTA M A, JEFFREHY L. Allylic oxidation with 3, 5- dimethylpyrazole. Chromium trioxide complex steroidal Δ^5 - 7- Ketones[J]. J Org Chem, 1978, 43(10): 2 057- 2 059.
- [10] 李春, 司伊康. 烯丙位氧化的几种方法[J]. 有机化学, 2003, 23(6): 518- 525.
- [11] MUZART J. Synthesis of unsaturated carbonyl compounds via a chromium- mediated allylic oxidation by 70% tert- butyl hydroperoxide[J]. Tetrahedron Lett, 1987, 28(40): 4 665- 4 668.
- [12] MILAS N A, SURGENOR D M. Studied in organic peroxides. VIII. t- butyl hydroperoxide and di- t- butyl peroxide[J]. J Am Chem Soc, 1946, 68(2): 205- 208.
- [13] ARSENOU E S, KOUTSOUREA A I, FOUSTERIS M A, et al. Optimization of the allylic oxidation in the synthesis of 7 - keto- Δ^5 - steroidal substrates[J]. Steroids, 2003, 68: 407- 414.

Efficient synthesis of 7-keto-DHEA acetate

LIU Chun^{1,2}, LEI Ze³, MU Xiao-yun³, FU Zheng-qi³, ZHU Hong-you^{1,2,3}

(1. Chemical Science and Engineering College, Yunnan University, Kunming 650091, China;

2. Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource (Yunnan University),

Ministry of Education, Kunming 650091, China;

3. Yunnan University Medical Development Co, Ltd, Kunming 650091, China)

Abstract: 7-keto-dehydroisoandrosterone(DHEA) acetate was efficiently synthesized from dehydroisoandrosterone 3-acetate and tert-butylhydroperoxide catalyzed by chromium(VI) oxide. This allylic oxidation proceeded smoothly under the mild conditions. The yield was 85.2%, is 37.5% for using collins reagent. This novel allylic oxidation reagent avoided using reagent and large volume of solvent in traditional chromium(VI) complexes oxidation procedures, was more convenient, efficient.

Key words: 3-acetate; 7-keto DHEA acetate; chromium(VI) trioxide; tert-butylhydroperoxide; allylic oxidation; dehydroisoandrosterone