

3-乙酰氧基胆甾-5-烯-19-羟基-24-酮的制备与表征*

Preparation and Structural Elucidation of 3 β -acetoxy-19-hydroxy Cholest-5-en-24-one

崔建国 何小玉 黄燕敏 曾陇梅**
Cui Jianguo He Xiaoyu Huang Yanmin Zeng Longmei

(广西师范学院化学系 南宁市明秀路 530001)

(Department of Chemistry, Guangxi Teachers College, Mingxiulu, Nanning, Guangxi, 530001, China)

摘要 通过 3 β -乙酰氧基-5-烯胆甾-24-酮 (2) 与 N-溴代乙酰胺 (NBA) 反应得到 3 β -乙酰氧基-5 α -溴-6 β -羟基胆甾-24-酮 (3), (3) 通过光环化反应后不经分离直接通过锌粉/乙酸水解得到 52% 产率的化合物 3-乙酰氧基胆甾-5-烯-19-羟基-24-酮 (5)。缩短了合成天然多羟基甾醇 24-亚甲基胆甾-5-烯-3 β , 7 β , 19-三醇 (1) 的时间并减少中间过程的物损耗, 进一步提高了反应产率。

关键词 甾醇 3-乙酰氧基胆甾-5-烯-19-羟基-24-酮 合成

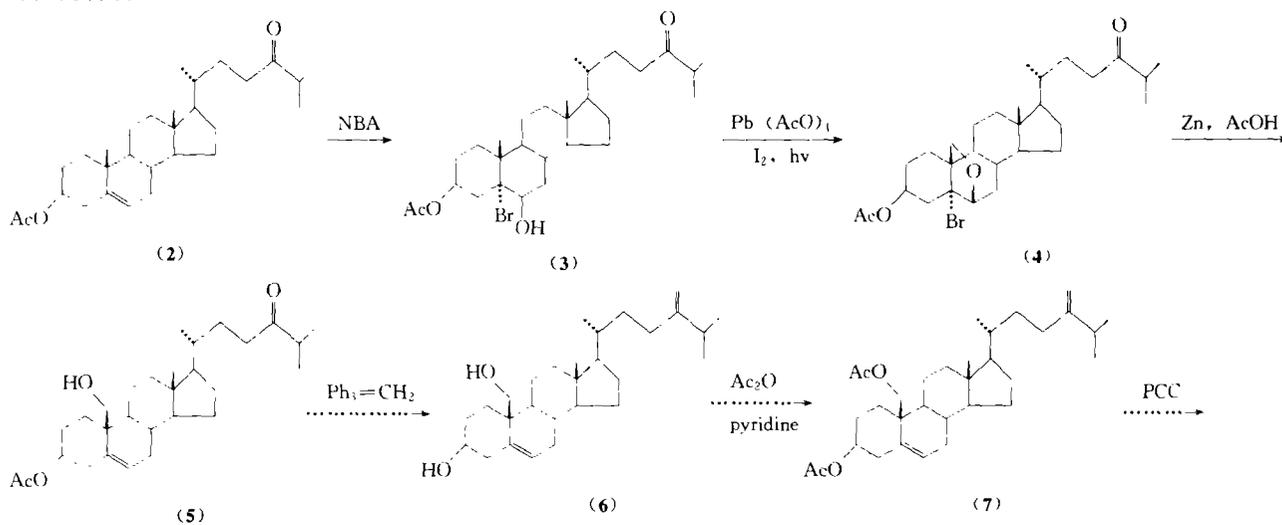
中图分类号 O629.21

Abstract 3 β -acetoxy-19-hydroxy cholest-5-en-24-one (5) is an intermediate used for the synthesis of 24-methylenecholest-5-en-3 β , 7 β , 19-triol (1), a cytotoxic natural sterol from the marine organism. (5) was prepared in 52% yield by the photocyclization and hydrolysis of 3 β -acetoxy-5 α -bromo-6 β -hydroxycholestane-24-one (3) which was obtained by the reaction of 3 β -acetoxycholest-5-en-24-one (2) with N-bromoacetamide (NBA).

Key words sterols, 3 β -acetoxy-19-hydroxy cholest-5-en-24-one, synthesis

24-亚甲基胆甾-5-烯-3 β , 7 β , 19-三醇 (1) 是从软珊瑚 (*N. tiehriera* *verseveldt*) 中分离得到的多羟基甾醇, 具有很强的细胞毒性^[1]。为了进一步确证该化合物的结构及进一步对该化合物进行研究, 我们拟合成该化合物。

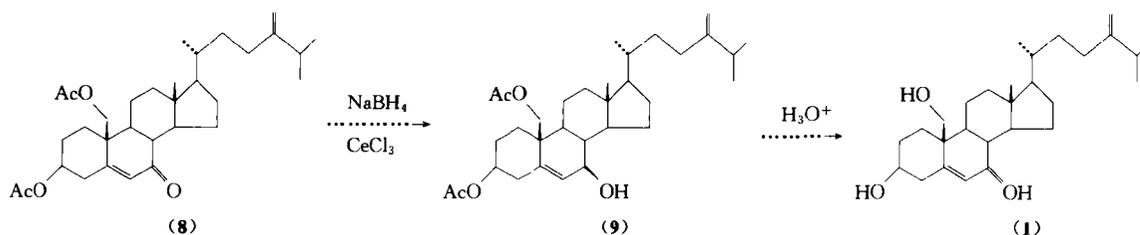
合成从豆甾醇出发, 经过 6 步反应得到化合物 (2)^[2]。然后从化合物 (2) 出发, 经过 8 步反应合成 24-亚甲基胆甾-5, 6-烯-3 β , 7 β , 19-三醇 (1)。反应式为:



2002-05-20 收稿, 2002-09-11 修回。

* 国家自然科学基金(批准号: 29932030); 广西自然科学基金(桂科自 0135002)。

** 中山大学化学与化学工程学院 广州 510275 (Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou, Guangdong, 510275, China)。



从上述反应中可以看到,甾醇中 19-羟基的引入是化合物(1)合成过程中的一个重要步骤。通过研究,我们在化合物(3)中直接引进 19-羟基,从化合物(3)出发直接一步合成得到了化合物(5)。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

合成所用试剂均为分析纯试剂,化合物(2)根据文献[1]所列方法制备。溶剂按常规方法进行处理,干燥。红外光谱测定采用美国 Nicolet 205 FT-IR 红外光谱仪和 Nicolet FT 360 红外光谱仪, KBr 压片;¹H 核磁共振谱测定采用 Varian^{Unity}INOVA 500 NB(500 MHz)核磁共振仪, CDCl₃ 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。

1.2 实验步骤

1.2.1 3-乙酰氧基-5 α -溴-6 β -羟基胆甾-24-酮(3)的制备

化合物(2) 0.24 g 溶于含有 0.01 ml HClO₄ 和 0.11 ml H₂O 的 2 ml 二氧六环中, 微热使(2)溶解后, 冷却至室温, 避光搅拌下分 4 次加入 N-溴代乙酰胺(NBA) 0.22 g, 每次加料间隔时间为 10 min。加料完毕, 继续搅拌 30 min。停止反应, 加入 5% Na₂SO₃ 使反应溶液变为无色。然后用二氯甲烷萃取 3 次, 合并萃取液, 分别水洗、5% KHCO₃ 洗、水洗、饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸出溶剂, 残液柱层析分离, 得到 0.20 g 白色固体产物(3), 同时回收原料 25 mg, 产率 76%。mp. 145~147°C; IR (KBr) ν : 3 409, 2 945, 1 735, 1 707, 1 574, 1 461, 1 370, 1 271, 1 243, 1 159, 1 039, 969, 610 cm⁻¹。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.675 (s, 3H, 18-CH₃), 0.907 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 21-CH₃), 1.091 (d, 6H, J = 7.0 Hz, 26-CH₃, 27-CH₃), 1.318 (s, 3H, 19-CH₃), 2.039 (s, 3H, C₃-CH₃CO), 2.608 (m, 1H, J = 7.0 Hz, 25-CH), 4.181 (brs, 1H, 6-CH), 5.471 (m, 1H, 3-CH)。

1.2.2 3-乙酰氧基胆甾-5,6-烯-19-羟基-24-酮(5)的制备

化合物(3) 120 mg 溶解于 24 ml 无水苯/环己烷

(1/3)的混合溶剂中, 然后加进四乙酸铅(LTA) 320 mg、碘 120 mg、碳酸钙 200 mg。在氩气保护并不断搅拌下, 用 2 个 300 W 灯泡进行光照反应。7 h 后停止反应, 此时溶液从紫红色变为无色。过滤, 固体部分用石油醚反复洗涤, 合并洗液和滤液, 水洗 2 次、饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥。

过滤, 减压除去溶剂, 得到棕黄色粘稠液体。在此液体中加进 95% 乙酸 6 ml, 锌粉 0.5 g, 在 40~45°C 搅拌反应 4 h。过滤, 用二氯甲烷洗涤固体 4 次。合并滤液和洗液。水洗、饱和 Na₂CO₃ 溶液洗、水洗 2 次、饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥。

减压除去溶剂后, 得到的淡黄色胶状物通过硅胶柱层析分离(流动相: 石油醚: 丙酮 = 8: 1), 得到白色固体产物 553 mg, 产率 52%。mp. 132~133°C; IR (KBr) ν : 3 465, 2 945, 1 735, 1 707, 1 635, 1 468, 1 370, 1 271, 1 243, 1 039, 920, 800 cm⁻¹。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.725 (s, 3H, 18-CH₃), 0.912 (d, 3H, J = 7.0 Hz, 21-CH₃), 1.089 (d, 6H, J = 7.0 Hz, 26-CH₃, 27-CH₃), 2.032 (s, 3H, CH₃CO), 2.606 (m, 1H, J = 7.0 Hz, 25-CH), 3.615 (d, 1H, J = 11.5 Hz, 19-CH), 3.831 (d, 1H, J = 11.5 Hz, 19-CH), 4.642 (tt, 1H, J = 11.5 and 5.0 Hz, 3-CH), 5.776 (t, 1H, J = 2.5 Hz, 6-CH)。

同时分离得到另一白色固体 16 mg(产率 13%), 不同溶剂下 TLC 显示为一个点, ¹H NMR 分析是化合物(4)和 3-乙酰氧基胆甾-5,6-烯-24-氧-19-醛的混合物, 比例为 1: 0.3。

3-乙酰氧基-6,19-环氧胆甾-24-酮(4): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.692 (s, 3H, 18-CH₃), 0.896 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 21-CH₃), 1.093 (d, 6H, J = 7.0 Hz, 26-CH₃, 27-CH₃), 2.032 (s, 3H, CH₃CO), 2.603 (m, 1H, J = 7.0 Hz, 25-CH), 3.738 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 19-CH), 3.920 (d, 1H, J = 8.5 Hz, 19-CH), 4.058 (d, 1H, J = 4.5, 6-CH), 5.192 (m, 1H, 3-CH)。

3-乙酰氧基胆甾-5-烯-24-氧-19-醛: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.621 (s, 3H, 18-CH₃), 0.889 (d, 3H, J = 6.5 Hz, 21-CH₃), 1.093 (d, 6H, J = 7.0 Hz, 26-CH₃, 27-CH₃), 2.008 (s, 3H, CH₃CO), 2.606

(m, 1H, J = 7.0 Hz, 25-CH), 4.592 (tt, 1H, J = 11.5 and 4.5 Hz, 3-CH), 5.880 (d, 1H, J = 5.5 Hz, 6-CH), 9.655 (s, 1H, 19-H)。

2 结果与讨论

参考文献[3,4]的方法,我们使化合物(3)在类似的条件下反应7h,然后得到的产物(4)没有分离就直接采用锌粉及醋酸进行水解4h(40~45°C),此时得到52%的化合物(5)和13%的化合物(4)与3-乙酰氧基胆甾-5-烯-24-氧-19-醛的混合物,这个混合物在TLC上表现为一个点(石油醚:丙酮 = 不同比例)。采用这一方法生成的环氧化物不用分离,缩短了反应周期,并减少了中间过程的物料损耗,进一步提高了反应产率。

从化合物(5)的红外吸收光谱来看,3465 cm^{-1} 是19-位羟基的吸收峰,1735 cm^{-1} 和1707 cm^{-1} 分别是3-位乙酰氧基中的羰基及24-位羰基的吸收峰。从800 cm^{-1} 处双键单氢的面外弯曲振动吸收可知这是一个三取代双键,即甾核中的 C_5-C_6 双键。从 ^1H NMR谱图数据来看, δ 5.776的t峰是甾核双键 C_6-H 的信号, δ 4.642的tt峰是 C_3-H 的信号。另外,与19-羟基处于同一个碳上的2个氢,由于它们的磁不等同性,这2个氢裂分成两组d峰,位置分别在 δ 3.831和 δ 3.615,偶合常数为11.5 Hz。原来19-甲基的吸收峰已经消失,存在的只有18-甲基(δ 0.725, s峰)、21-甲基(δ 0.912, d峰)、26-和27-甲基(δ 1.089, d峰)及乙酰基中甲基(δ 2.032, s峰)的共振吸收峰。与羰基相邻的 $\text{C}_{25}-\text{H}$ 的化学位移在 δ 2.606,而 $\text{C}_{23}-\text{H}$ 和 C_7-H 的4个氢化学位移则在 δ 2.17-2.50的多重峰位置。

从反应得到的另一组分的 ^1H NMR谱图数据来

看, δ 4.058的共振峰是化合物(4)的 C_6-H 的信号,由于与环氧相连,所以处于较低场。 δ 3.920和 δ 3.738分别是19-碳上2个氢的共振峰,由于与环氧相连,所以磁不等价,裂分为两组d峰,J值等于8.0 Hz。 δ 5.192是化合物(4)的 C_3-H 的共振峰,因为受到 C_5-Br 的影响,使它移向更低场。

在 δ 9.655的地方出现积分值是0.31的共振峰是醛基上氢的信号,结合谱图上 δ 5.880积分值等于0.34的双键氢(C_5-C_6 双键, C_6-H)、 δ 4.592积分值等于0.31的 C_3-H ,同时结合在化合物(4)的几个甲基相邻处出现的另外积分值较小的甲基单峰,我们可以断定该组分是一个混合物,所含的另一个成分是开环的3-乙酰氧基胆甾-5,6-烯-24-氧-19-醛,它与化合物(4)的比例为0.3:1。

参考文献

- 1 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. 高等学校化学学报, 1992, 13(5):623.
- 2 Cui Jianguo, Zeng Longmei, Su Jingyu et al. . Synthesis of Polyhydroxysterols(I): Synthesis of 24-methylenecholesterol-4-en-3 β , 6 β -diol, a cytotoxic natural hydroxylated sterol. Steroids, 2001, 66(1):33.
- 3 Rodewald W J, Jaszczynski J R, Sicinski R R. 19-Functionalized steroids. Part I. An Improved Synthesis of Androst-5-ene-3 β , 17 β , 19-triol Derivatives, Polish J Chem, 1978, 52: 501.
- 4 Ohnishi S, Kosaki T, Osawa Y. Synthesis of 19-hydroxy-[7- $^3\text{H}_2$] androstenedione for human metabolism studies. Steroids, 1990, 55:5.

(责任编辑:邓大玉)

病毒巧用胜过抗生素

日本高知医科大学用病毒治疗金黄色葡萄球菌(MRSA)感染病获得成功,这将对探索此类感染病的有效疗法大有帮助。

这一新方法利用的是一种可以杀死细菌的噬菌体病毒。研究人员让一组老鼠感染MRSA,但不注入噬菌体,24h后发现近90%的老鼠死亡。让另一组感染MRSA的老鼠在1h内注入噬菌体,这组老鼠则全部平安无事。老鼠摄入噬菌体后,噬菌体随着血流动,在全身各个部位发挥作用。直接注射噬菌体和混入食饵吞下的效果一样,且噬菌体注入过量也无任何副作用。

在感染病治疗过程中,经常遇到MRSA等耐药性细菌,即便使用新型抗生素,耐药性细菌也可能会很快适应。利用噬菌体病毒攻击耐药性细菌,最终可能成为最强有力的治疗感染病的手段。

据《科学时报》