

三种环氧孕甾衍生物的合成和光谱特性研究

尹海滨, 郑 虎

四川大学药学院, 四川 成都 610041

摘 要 合成了三种环氧孕甾衍生物: 6-亚甲基-16 β ,17-环氧孕甾-4-烯-3,20-二酮, 6-甲基-16 β ,17-环氧孕甾-4,6-二烯-3,20-二酮和 6-甲基-16 β ,17-环氧孕甾-4-烯-3,20-二酮。其中 6-甲基-16 β ,17-环氧孕甾-4,6-二烯-3,20-二酮未见文献报道。同时应用红外光谱 (FTIR)、紫外光谱 (UV)、及核磁共振氢谱 ($^1\text{H NMR}$) 对三种甾体化合物的结构进行了研究。结果表明, 三种甾体化合物结构上的差异在 FTIR, UV, $^1\text{H NMR}$ 谱中有明显的特征并表现出一定的规律。

关键词 孕甾; 甾体; 红外光谱; 紫外光谱; 核磁共振氢谱

中图分类号: O622.4 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-0593(2007)05-0966-03

引 言

孕甾是一类具有多种生理活性的甾体化合物, 如作为孕激素样作用、抗骨质疏松作用^[1,2], 神经甾体样作用^[3,4]等。通过对孕甾类化合物进行结构改造, 是寻找生理活性强、疗效好、副作用小的孕甾类新药物的有效途径。本文对 16 β ,17-环氧孕甾的 6 位进行了修饰, 以便研究这些化合物生物活性特点, 同时对合成的三种衍生物的光谱特性进行了归纳, 总结。

本文合成了三个环氧孕甾衍生物: 6-亚甲基-16 β ,17-环氧孕甾-4-烯-3,20-二酮 (16 β ,17-epoxy-6-methylene-pregn-4-ene-3,20-dione, EMPD), 6-甲基-16 β ,17-环氧孕甾-4,6-二烯-3,20-二酮 (16 β ,17-epoxy-6-methyl-pregn-4,6-diene-3,20-dione, EMPD) 和 6-甲基-16 β ,17-环氧孕甾-4-烯-3,20-二酮 (16 β ,17-epoxy-6-methyl-pregn-4-ene-3,20-dione, EMPD)。其中 EMPD 未见文献报道。并对这三种衍生物的 FTIR, UV 及 $^1\text{H NMR}$ 谱进行了研究, 归属了谱图的主要峰, 这三种衍生物的结构差异在相应的光谱图中有明显的表征。这对该类结构化合物的结构鉴别、分析提供了有用的资料。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

UV-3101PC 型紫外分光光度计 (日本岛津公司); Bio-

Red 175C 红外光谱仪 (美国 Bio-Rad 公司)。INOVA-400 核磁共振仪 (美国 VARIAN 公司)。16 β ,17-环氧孕甾-4-烯-3,20-二酮由本实验室合成, 其余试剂是国产分析纯。

1.2 三种孕甾衍生物的合成

合成线路如图 1。

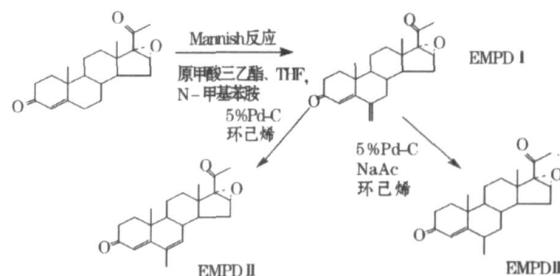


Fig 1 Synthesis of EMPD I, EMPD II, and EMPD III

1.2.1 EMPD 的合成^[5]

将 16 β ,17-环氧孕甾-4-烯-3,20-二酮、无水四氢呋喃、无水乙醇、原甲酸三乙酯、对甲苯磺酸 (1.65 g, 0.013 mol) 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 h, 再加入一份与上述等量的对甲苯磺酸反应 2 h, 然后加入 N-甲基苯胺和甲醛溶液反应 4 h, 冷却后加入浓 HCl, 搅拌, 滴加冰水, 放置。经过滤、洗涤、重结晶得淡黄色粉末产物。

1.2.2 EMPD 的合成^[6]

将 EMPD、无水乙醇、钯碳 (1.20 g, 0.2 mol) 加热回流, 在回流下缓慢加入 5% 环己烯乙醇溶液 20 mL, 反应 3 h, 加入少量浓盐酸, 经减压浓缩、过滤、洗涤、重结晶得产物。

收稿日期: 2006-05-08, 修订日期: 2006-08-16

基金项目: 国家自然科学基金项目 (39430120) 资助

作者简介: 尹海滨, 1964 年生, 四川大学华西药学院在读博士生

e-mail: hmikeyin@hotmail.com

1.2.3 EMPD 的合成^[6]

将 EMPD、无水乙醇、醋酸钠、钯碳(1:20:0.5:0.05)加热回流,在回流下缓慢加入5%环己烯乙醇溶液30 mL,反应10 h,经浓缩、冷却、放置过夜,重结晶,用硅胶柱分离得到产物。

2 结果和讨论

2.1 三种孕甾衍生物的紫外光谱分析

合成的三种孕甾衍生物,均含有 α, β -不饱和酮的结构,其中 EMPD, EMPD 二个化合物有一延伸的共轭双键,并具有 α, β 位的烷基取代,因而其紫外光谱的最大吸收可见明显的规律性变化:EMPD 的最大吸收波长在259 nm,表明16,17-环氧孕甾-4-烯-3,20-二酮经 Mannish 反应生成的 EMPD 增加了一个与 α, β -不饱和酮共轭的双键,最大吸收波长增大;EMPD 的最大吸收波长在287 nm,表明 EMPD 的6位亚甲基双键已经转位;EMPD 的最大吸收在239 nm(见图2),是 EMPD 的6位双键已被还原的证据。EMPD, EMPD 在 α, β -不饱和酮结构的基础上延长了一个共轭双键,并在 α, β 位上有烷基取代,从而产生共轭和超共轭效应,使电子的活动范围增大,吸收出现红移。EMPD 在 α 位上还有烷基取代,因而它的紫外吸收波长较 EMPD 更大。

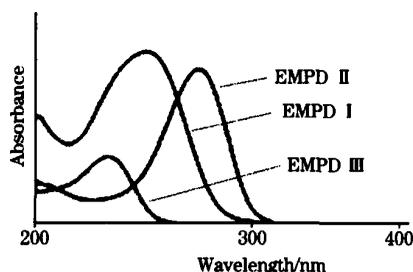


Fig 2 The UV spectra of EMPD I, EMPD II, and EMPD III

根据伍德沃德(Woodward)和费塞尔(Fieser)规则^[7],计算得 EMPD 的最大吸收波长(239 nm)与测定值(239 nm)完全吻合,而 EMPD (计算值280 nm), EMPD (计算值298 nm)的计算值都比实测值高,这可能与2个衍生物的共轭体系空间位阻大,共轭体系的共平面性差,共轭效应减弱有关^[8]。

2.2 三种孕甾衍生物的红外光谱分析^[3,9]

采用 KBr 压片法对孕甾衍生物进行红外光谱测定。三种孕甾衍生物均具-3,20-二酮的结构,在 $1\ 710 \sim 1\ 660\ \text{cm}^{-1}$ 出现的2个较强裂峰是羰基的伸缩振动吸收峰,其中 $1\ 710\ \text{cm}^{-1}$ 附近是 C_{20} 的 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动峰, $1\ 660\ \text{cm}^{-1}$ 附近是 C_3 的 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动峰;在 $1\ 631 \sim 1\ 581\ \text{cm}^{-1}$ 有较弱的双键振动吸收峰,EMPD (见图3), EMPD (见图4)有2个双键,出现2个吸收峰, $1\ 631\ \text{cm}^{-1}$ 附近是6位双键的伸缩振动吸收峰, $1\ 581\ \text{cm}^{-1}$ 附近是4位双键的伸缩振动吸收峰,而 EMPD (见图5)只有4位双键,只出现1个吸收峰。 $3\ 000 \sim 2\ 850\ \text{cm}^{-1}$ 有很强的吸收峰,并存在较复杂的谱带结

构,这是甾体 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动的特点^[10]; $3\ 100 \sim 3\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 是烯烃的 $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动峰,其中 EMPD, EMPD 只含有三取代烯的双键,因而只在 $3\ 054\ \text{cm}^{-1}$ 出现1个吸收峰,EMPD 存在二取代烯和三取代烯的两种双键,在 $3\ 100 \sim 3\ 000\ \text{cm}^{-1}$ 有2个吸收峰,其中 $3\ 083$ 和 $3\ 029\ \text{cm}^{-1}$ 分别为4位和6位双键的 $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动峰。

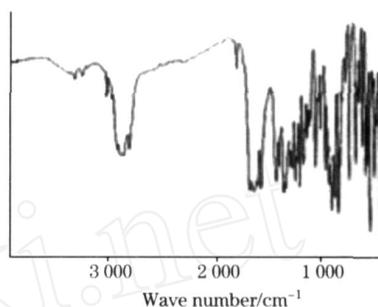


Fig 3 The IR spectra of EMPD

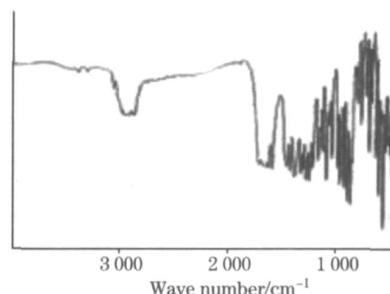


Fig 4 The IR spectra of EMPD

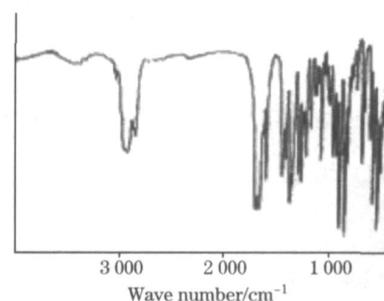
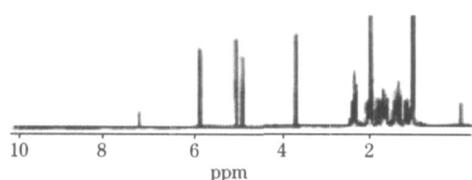
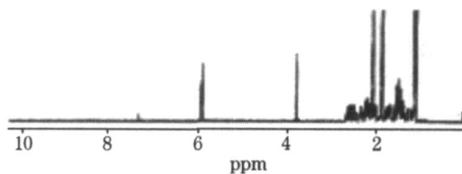
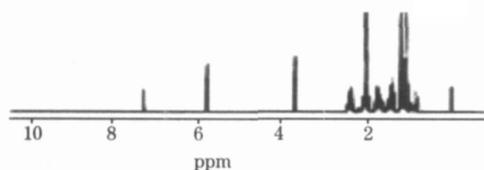


Fig 5 The IR spectra of EMPD

2.3 三种孕甾衍生物的核磁共振氢谱

以氘代氯仿为溶剂,TMS为内标,得到了三种孕甾衍生物的 ^1H NMR谱。EMPD 的核磁氢谱(见图6),图中5.88 ppm(s,1H)是4位双键上的氢,4.92 ppm(s,1H)和5.06 ppm(s,1H)处出现2个峰,表明16,17-环氧孕甾-4-烯-3,20-二酮经 mannish 反应,引入了一个亚甲基;EMPD 的6位双键转位后,生成 EMPD (见图7),在5.87 ppm(s,1H)和5.85 ppm(s,1H)处出现2个峰,并在1.83 ppm(s,3H)处增加一个甲基峰;EMPD 的6位双键还原后,生成的 EMPD (见图8),在5.78 ppm(s,1H)处是4位双键上的氢,1.06至1.07 ppm(d,3H)是6位甲基的氢。以上分析与 ^1H NMR谱图中峰面积积分结果是一致的。

Fig 6 The ^1H NMR spectra of EMPDFig 8 The ^1H NMR spectra of EMPDFig 7 The ^1H NMR spectra of EMPD

3 结 论

合成的 3 个孕甾衍生物, 其结构上的差异, 在 FTIR, UV, ^1H NMR 谱中有明显的规律性变化。从这些谱图的变化, 既可确定目标产物 EMPD, EMPD 和 EMPD 的结构, 同时为该类结构化合物的确认提供了资料。谱图中未见杂质峰干扰, 表明合成的产物纯度较高, 目标产物的合成和提纯方法是可行的。

参 考 文 献

- [1] MCNeeley SG, Schinfeld JS, Stovall TG, et al. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1991, 34(3): 253.
- [2] Fuse H, Fukumoto S, Sone H, et al. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1997, 12(4): 590.
- [3] Baulieu EE, Robel P. J. *Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 1990, 37: 395.
- [4] Morfin R, Young J, Corpechot C, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89: 5118.
- [5] Pranco B, Emico DS, Antonio D, et al. *Steroids*, 1993, 58(11): 527.
- [6] Burn D, Kirk D, Petrow V, et al. *Tetrahedron*, 1965, V21: 1619.
- [7] NING Yong-cheng(宁永成). *Spectroscopic Methods and Theories (2nd ed.) (有机化合物鉴定和有机波谱学·第2版)*. Beijing: Science Press(北京: 科学出版社), 2000. 371.
- [8] XING Qi-yi, XU Rui-qiu(邢其毅, 徐瑞秋). *Basic Organic Chemistry (2nd ed.) (基础有机化学·第二版)*. Beijing: Higher Education Press(北京: 高等教育出版社), 1993. 505.
- [9] QIAN Jun-hong, XU Wen-lin(钱俊红, 许文林). *Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析)*, 2003, 23(4): 602.
- [10] XU Yi-zhuang, TAO Jing, XU Zhen-hua, et al(徐怡庄, 陶靖, 许振华, 等). *Science in China(series B)(中国科学·B辑)*. 1999, 29(1): 1.

Synthesis and Spectral Analysis of Three Kinds of Epoxy Pregnene Derivatives

YIN Hai-bin, ZHENG Hu

West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract Three kinds of derivatives, 16 β ,17 α -epoxy-6-methylene-pregn-4-ene-3,20-dione (EMPD), 16 β ,17 α -epoxy-6-methyl-pregn-4,6-diene-3,20-dione (EMPD) and 16 β ,17 α -epoxy-6-methyl-pregn-4-ene-3,20-dione (EMPD) were synthesized and their FTIR, UV and ^1H NMR spectra were described. EMPD is a novel compound. In the UV spectra, the maximum absorptions peaks of EMPD, EMPD and EMPD are at 259, 287 and 239 nm respectively. Their IR spectra are also obviously different. For EMPD, there are two absorption peaks, which are respectively at $3\,084\text{ cm}^{-1}$ originated from $=\text{CH}_2$ and $3\,030\text{ cm}^{-1}$ from $\text{C}=\text{CH}$. For EMPD and EMPD, there is only one absorption peak at $3\,054\text{ cm}^{-1}$. From $1\,710\text{--}1\,660\text{ cm}^{-1}$, only one absorption peak appears for EMPD, but two appear for EMPD and EMPD. In ^1H NMR spectrum, the peaks at 4.92(s, 1H), 5.06(s, 1H) and 5.88(s, 1H) were observed for EMPD; the peaks at 1.83(s, 3H), 5.87(s, 1H) and 5.85(s, 1H) for EMPD; while the peaks at 1.06-1.07(d, 3H), 5.78 ppm(s, 1H, $1\text{ ppm} = 1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), for EMPD.

Keywords Pregnene; Steroid; FTIR; UV; ^1H NMR

(Received May 8, 2006; accepted Aug. 16, 2006)