

· 研究简报 ·

新型甾体类吡唑并[1,5-*a*]嘧啶化合物的合成

范宁娟^{1a}, 李璐琦^{1b}, 汤江江^{1c*}

(1. 西北农林科技大学 a. 生命科学学院;

b. 生命科学大型仪器共享平台; c. 化学与药学院, 陕西 杨凌 712100)

摘要: 以雄烯二酮为原料, 制得 16*E*-苯亚甲基甾体衍生物(**1**); **1** 和 3-氨基吡唑反应合成了 D-环吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基修饰的雄烯二酮类衍生物, 收率达 72%, 其结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HR-MS(ESI) 表征。

关键词: 雄烯二酮; 甾体衍生物; 吡唑; 吡啶; 合成

中图分类号: O625

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.20051

Synthesis of A Novel Steroidal Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine

FAN Ning-juan^{1a}, LI Lu-qi^{1b}, TANG Jiang-jiang^{1c*}

(a. College of Life Science; b. Life Science Research Core Services;

c. College of Chemistry & Pharmacy, 1. Northwest A&F University, Yangling 712100, China)

Abstract: The 16*E*-benzylidene steroidal derivative was prepared from androstenedione, then reacted with 3-aminopyrazole in the presence of two equivalents of potassium *tert*-butoxide in ethanol to synthesis a novel D-ring fused pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine. The yield was up to 72% and the structure was characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HR-MS(ESI).

Keywords: androstenedione; steroidal derivative; pyrazolo; pyrimidine; synthesis

甾体化合物是一类天然生物活性物质。含杂环修饰的甾体化合物, 特别是在甾体骨架 D-环引入含氮杂环后的甾体衍生物, 具有抗癌^[1-4]和酶抑制^[5]等活性。吡唑并[1,5-*a*]嘧啶衍生物有良好的生物活性^[6], 可作为抗血吸虫剂^[7]、抗肿瘤药物^[8-9], 以及治疗睡眠障碍药物^[10]。

雄烯二酮是一种重要的甾体激素, 在性生理机能表达中扮演了重要角色^[11]。随着甾体化学的不断发展, 研究人员发现雄烯二酮类衍生物还具有其它生物活性, 如抑制某种酶的作用^[12-13]、细胞毒活性^[14-16]等。

本文以雄烯二酮为原料, 制得 16*E*-苯亚甲基甾体衍生物(**1**); **1** 和 3-氨基吡唑反应合成了 D-

环吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基修饰的雄烯二酮类衍生物(**2**, Scheme 1), 收率达 72%, 其结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HR-MS(ESI) 表征。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XT-4 型熔点仪; Bruker Advance III 500 MHz 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); AB SCIEX TripleTOF ® 5600 型高分辨液质联用仪。

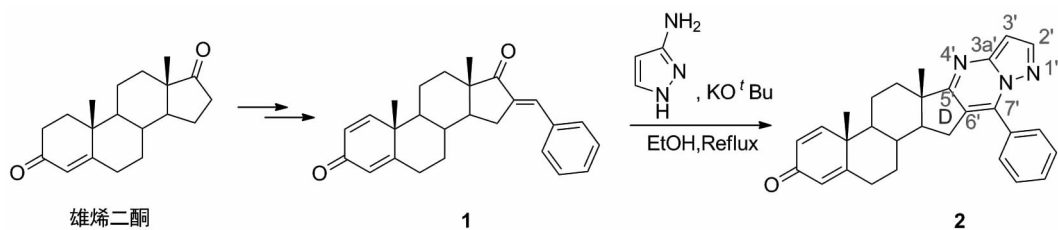
1 按文献方法^[17]合成; 雄烯二酮, 纯度 98%; 其余所用试剂均为分析纯。

收稿日期: 2020-03-05; 修订日期: 2020-04-11

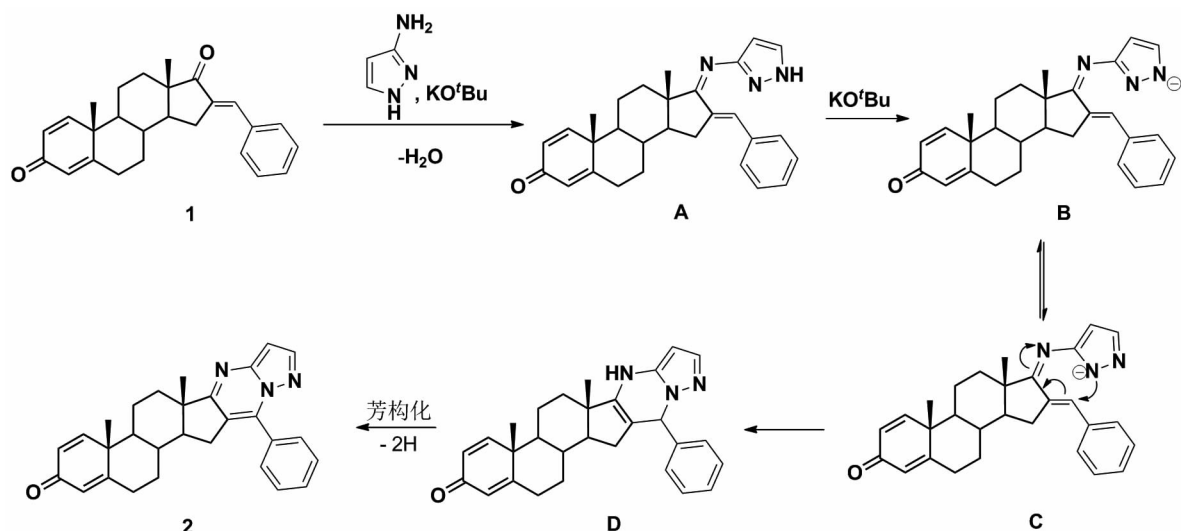
基金项目: 陕西省自然科学基金资助项目(2018JQ2033)

第一作者简介: 范宁娟(1980-), 女, 汉族, 陕西岐山人, 博士, 主要从事天然产物有机化学研究。

通信联系人: 汤江江, 副教授, E-mail: tangjiang11@nwsuaf.edu.cn



Scheme 1



Scheme 2

1.2 2 的合成

将 **1** 0.372 g (1 mmol) 溶于 5 mL 无水乙醇中, 加入叔丁醇钾 0.224 g (2 mmol) 和 3-氨基吡啶 0.083 g (1 mmol), 搅拌下回流反应 6 h。冷却至室温, 减压浓缩, 粗产物加入 45 mL 乙酸乙酯和 15 mL 水, 萃取, 有机层用饱和氯化钠溶液 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 40/1, V/V) 纯化得淡黄色固体 **2** 0.313 g, 收率 72%, m. p. 178 ~ 180 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 ~ 1.19 (m, 1H), 1.23 (s, 3H, 18-H), 1.33 (s, 3H, 19-H), 1.63 ~ 1.71 (m, 3H), 1.98 ~ 2.08 (m, 4H), 2.33 ~ 2.42 (m, 2H), 2.51 ~ 2.55 (m, 1H), 2.64 ~ 2.74 (m, 2H), 6.09 (s, 1H, 4-H), 6.27 (dd, J = 1.5 Hz, 10.0 Hz, 1H, 2-H), 6.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 1-H), 7.54 ~ 7.59 (m, 3H, Ar-H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 2'-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 17.51, 18.86, 22.57, 28.93, 32.60, 32.94, 32.97, 34.78, 43.60, 45.99, 52.52,

54.68, 96.23, 119.76, 124.32, 127.87, 128.63, 129.59, 130.23, 130.48, 142.15, 143.76, 149.27, 155.19, 168.03, 173.81, 186.18; HR-MS (ESI) m/z : Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 436.2383, found 436.2339。

2 结果与讨论

2.1 2 的合成反应机理

以催化剂叔丁醇钾为例, 分析了 **2** 的合成反应机理, 结果见 Scheme 2: 在叔丁醇钾作用下, 3-氨基吡啶与化合物 **1** 中的 α, β -不饱和酮片段脱去一分子水生成亚胺 A; A 在碱性环境中去质子化转变为 B; B 的互变异构体 C 发生分子内的内迈克尔加成反应得到中间体 D; D 经芳构化得到目标产物 **2**。

2.2 催化剂对反应的影响

以甲醇钠作为碱性催化剂, **2** 收率仅 23% (Entry 1), 即使延长反应时间至 12 h, 收率也没有明显提升 (Entry 2)。在证实了 **2** 的结构后, 考察了其它催化剂对收率的影响, 结果见表 1。以

氢氧化钾作为碱性介质,在乙醇中反应 6 h 的收率只有 12% (Entry 3),如果碱换成叔丁醇钠或叔丁醇钾,反应 6 h 后的环化收率分别增至 62% 和 72% (Entry 4 ~ 5),延长叔丁醇钾的反应时间至 12 h,收率变化不大(Entry 6),可见大位阻碱有利于环化反应的发生。需要指出的是,如果无碱性介质参与反应,则关环反应不能进行(Entry 7)。

表 1 催化剂对 2 收率的影响

Table 1 Effect of catalysts on the yield of 2

Entry	Base	Solvent	Time/h	Yield/%
1	NaOMe	EtOH	6	23
2	NaOMe	EtOH	12	27
3	KOH	EtOH	6	12
4	NaO ^t Bu	EtOH	6	62
5	KO ^t Bu	EtOH	6	72
6	KO ^t Bu	EtOH	12	73
7	—	EtOH	6	0

3 结论

以雄烯二酮为原料,合成了 D-环吡唑并[1, 5-*a*]吡啶基修饰的雄烯二酮类衍生物。该方法具有收率较高、操作简便等优点,为合成此类甾体类衍生物提供了参考。

参考文献

- [1] IVANYI Z, SZABO N, HUBER J, *et al.* Synthesis of D-ring-substituted (50R)- and (50S)-17 β -pyrazolinylandrostene epimers and comparison of their potential anticancer activities[J]. *Steroids*, 2012, **77**(5):566 – 574.
- [2] SZABO N, IVANYI Z, SZECSI M, *et al.* Synthesis of methoxycarbonylpyrazolylandrostene derivatives, and their potential inhibitory effect on androgen biosynthesis and cell proliferation[J]. *Steroids*, 2015, **98**(6):143 – 152.
- [3] LI J, ZHAO X M, LI L B, *et al.* Design, synthesis and cytotoxic activity of a novel series of steroidal phenylpyrazoles[J]. *Steroids*, 2016, **107**(3):45 – 54.
- [4] SHI Y K, WANG B, SHI X L, *et al.* Synthesis and biological evaluation of new steroidal pyridines as potential anti-prostate cancer agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, **145**(10):11 – 22.
- [5] BANDAY A H, SHAMEEM S A, JEELANI S. Ster-

oidal pyrazolines and pyrazoles as potential 5 α -reductase inhibitors; Synthesis and biological evaluation[J]. *Steroids*, 2014, **92**(12):13 – 19.

- [6] SRINIVASULU C, RAJSHEKHAR K, BALAKUMAR C, *et al.* An insight on synthetic and medicinal aspects of pyrazolo[1, 5-*a*]pyrimidine scaffold[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, **126**(27):298 – 352
- [7] SENG K, NOVINSO T, WILSON H, *et al.* Synthesis and antischistosomal activity of certain pyrazolo[1, 5-*a*]pyrimidines [J]. *J Med Chem*, 1981, **24**(5):610 – 613.
- [8] KAMAL A, TAMBOLI J R, NAYAK V L, *et al.* Ramakrishna synthesis of pyrazolo[1, 5-*a*]pyrimidine linked aminobenzothiazole conjugates as potential anti-cancer agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(11):3208 – 3215
- [9] HASSAN A S, MADY M F, AWAD H M, *et al.* Synthesis and antitumor activity of some new pyrazolo[1, 5-*a*]pyrimidines [J]. *Chinese Chem Lett*, 2017, **28**(2):388 – 393.
- [10] MIRZA N R, RODGERS R J, MATHIASSEN L S. Comparative cue generalization profiles of L-838, 417, SL651498, Zolpidem, CL218, 872, Ocinalon, Bretazenil, Zopiclone, and various benzodiazepines in chlórdiazepoxide and zolpidem drug discrimination [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, **316**(3):1291 – 1299.
- [11] LEDER B Z, LONGCOPE C, CATLIN D H, *et al.* Oral androstenedione administration and serum testosterone concentrations in young men[J]. *J Am Med Assoc*, 2000, **283**(6):779 – 782.
- [12] MALTAIS R, FOURNIER M A, POIRIER D. Development of 3-substituted-androsterone derivatives as potent inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3[J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, **19**(15):4652-4668.
- [13] DJIGOU G B, KENMOGNE L C, ROY J, *et al.* Synthesis of 3-spiromorpholinone androsterone derivatives as inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(13):6360 – 6360.
- [14] MOHAREB R M, WARDAKHAN W W, ELMEGEED G A, *et al.* Hetero-cyclizations of pregnenolone: Novel synthesis of thiosemicarbazone, thiophene, thiazole, thieno[2, 3-*b*]pyridine derivatives and their cytotoxicity evaluations[J]. *Steroids*, 2012, **77**(14):1560 – 1569.
- [15] MOHAREB R M, AL-OMRAN F. Reaction of preg-

- nenolone with cyanoacetylhydrazine: Novel synthesis of hydrazide-hydrazone, pyrazole, pyridine, thiazole, thiophene derivatives and their cytotoxicity evaluations[J]. Steroids, 2012, **77**(14): 1551 – 1569.
- [16] KANCHITHALAIVAN S, KUMAR R R, PERUMAL S. Synthesis of novel 16-spiro steroids: Spiro-7'-(aryl) tetrahydro-1*H*-pyrrolo [1, 2-*c*] [1, 3] thiazolo-trans-androsterone hybrid heterocycles[J]. Steroids, 2013, **78**(4): 409 – 417.
- [17] 范宁娟, 段敏, 汤江江. 新型 16*E*-苯亚甲基甾体衍生物的合成及其抗癌活性[J]. 合成化学, 2018, **26**(11): 797 – 801.
- (FANG N J, DUAN M, TANG J J. Synthesis of the 16*E*-benzylidene steroidal derivatives and their anti-cancer activities [J]. Chinese J Syn Chem, 2018, **26**(11): 797 – 801.)