

2-Acetyl-11-Keto- Δ 12:13-Oleanolic Ketol Acetate 及 其他誘導體의 合成

金 京 鎬

Kyung Ho Kim*. Synthesis of 2-Acetyl 11-keto Δ 12:13
Oleanolic ketol acetate and other derivatives.

(* Dept. of Pharmacology, Medical College, Seoul National University)

The derivative of glycyrrhetic acid which have similar effects of desoxycorticosterone acetate was prepared glycyrrhetinyl chloride by the chlorination with thionyl chloride at low temperature.

2-Acetyl-11-keto- Δ 12:13 oleanolic ketol acetate (30) was synthesized by diazotating glycyrrhetinyl chloride with diazomethan and the acetylation with anhydro acetic acid.

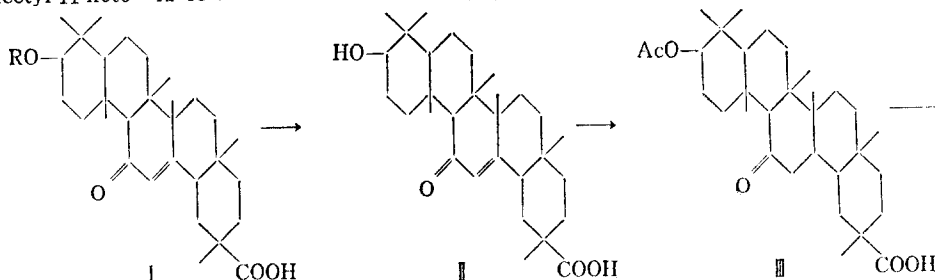
2-Acetyl- Δ 12:13 oleanolic ketol acetate (28) was synthesized by chlorinating oleanolic acid with thionyl chloride, and by diazotating oleanolyl chloride with diazomethan and the acetylation with anhydroacetic acid.

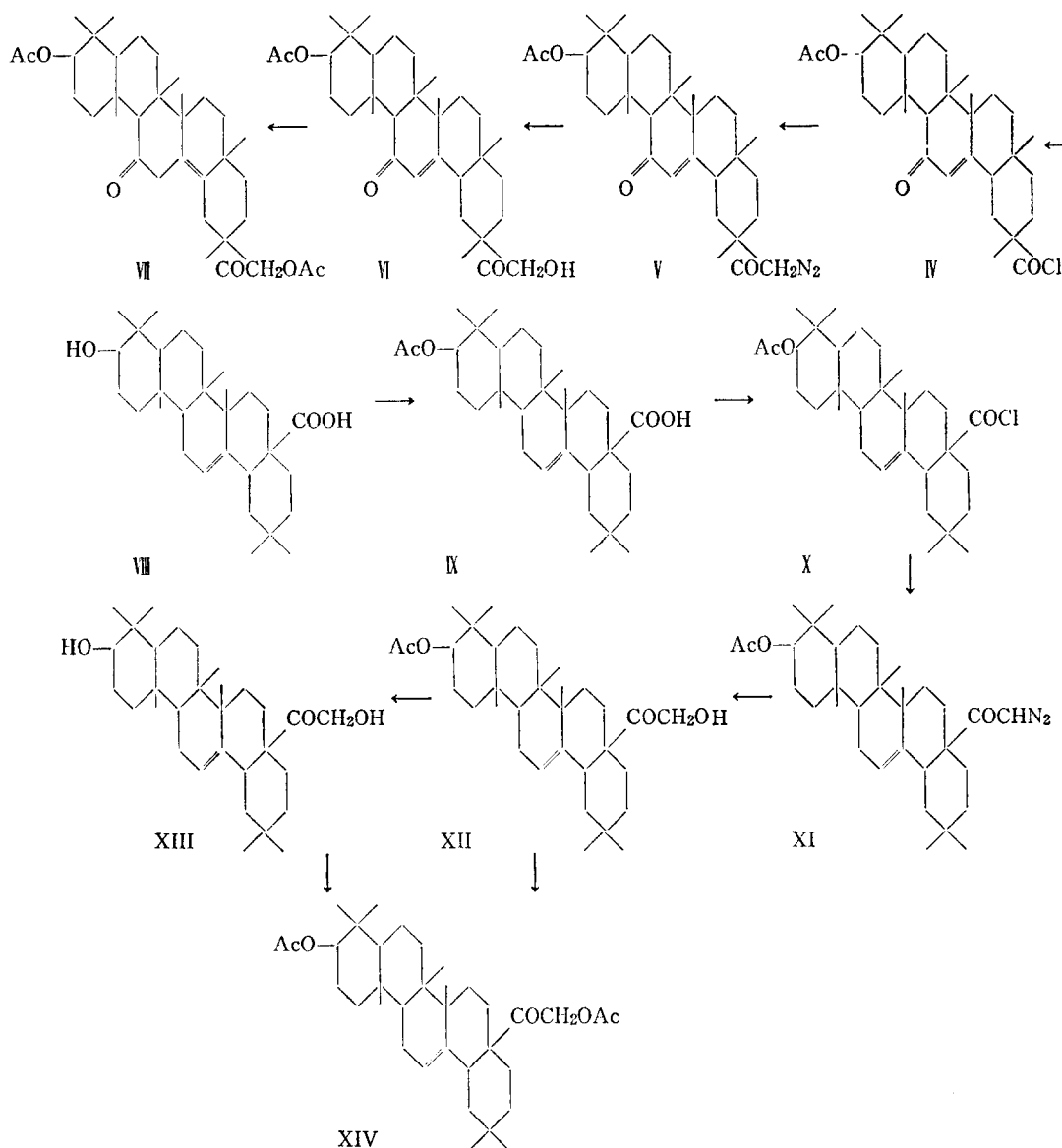
(Received February 28, 1962)

著者は desoxy corticosteron acetate (D.C.A)의 缺乏으로 因한 疾病에 有効한 D.C.A.의 藥理作用은 C_{20} 에 存在하는 $-CO-CH_2OCOCH_3$ 基에 基因한다는 事實과 glycyrrhetic acid 自體가 D.C.A.의 缺乏症에 D.C.A.와 類似한 藥理作用이 있는 點에 立却하여 비록 D.C.A.와 glycyrrhetic acid의 構造는 相違하나 萬一 glycyrrhetic acid 또는 그의 類似構造化合物인 oleanolic acid 에 $-CO-CH_2OCOCH_3$ 基을 置換시키므로서 D.C.A.에 比하여 D.C.A.의 缺乏으로 因한 疾病에 對한 強力한 藥理作用이 나타날 수도 있을 것을 期待하여 本研究를 試圖하였다. 著者は Houseman 法에 依하여 glycyrrhiza glabra L, var, typica 에서 glycyrrhetic acid 를 抽出²⁾하였고, Ruzicka 氏法에 依하여 粗 glycyrrhetic acid 를 製造하였으며, Aluminum Column Chromatography 法으로 精製하였다. 다음 acetyl glycyrrhetic acid 의 chloride 을 製造하여 材料物質로 供與하였으며, 一方 Eugenia Caryophyllata Thunberg 에서 常法에 依하여 oleanolic acid^{1),4)}을 抽出하여 材料物質로 供與하였다. glycyrrhetic acid 를 acetylation 한 다음 chlorination³⁾함에 있어서 冷時 thionyl chloride 와 作用시킨 것이 溫時 $POCl_3$ 와 作用시킨것 보다도 收得量이 良好하였다. $CH_3NH_2 \cdot HCl$ 에서 CH_3N_2 을 合成하여 acid chloride 를 diazo 化하였다. 이것을 다시 加水分解한 다음 acetylation 하여 glycyrrhetic acid 의 C_{30} 에 carboxyl group 를 $-COCH_2OCOCH_3$ 基로 置換해서 2-acetyl-11-keto- Δ 12:13 oleanolic ketol acetate (30)을 얻었다. 一方 oleanolic acid 도 上記 glycyrrhetic acid 로부터 2-acetyl 11-keto- Δ 12:13 oleanolic ketol acetate (30)를 製造한 方法으로 2-acetyl-olenolic-ketol acetate (28)를 얻었다. 2-acetyl-oleanolic-ketol acetate (28)의 diacetyl 基를 認知하기 爲하여 다음과 같은 實驗을 하였다. 下表의 XII 을 deacetylation 한 XIII 을 diacetylation 한것과 XII 을 直接 acetylation 하여 얻은 成體의 融點은 同一하였으며 混融點도 相異함이 없었다.

VII 과 XIV 의 acetyl 基의 測定結果 (Freundberg 氏法)는 다음과 같다. VII:15.4%. XIV:15.6% 以上の 結果로서 各己 2 mol.의 acetyl 基를 所有함을 알 수 있다.

2-acetyl-11-keto- Δ 12:13 oleanolic ketol acetate (30)과 2-acetyl oleanolic ketol acetate (28)의 合成過程.





VII와 XIV의 藥理學的 研究結果는 後報코져 한다. 本研究에 있어 始終指導를 하여주신 吳鎮燮博士께 深謝하는 바이다.

實 驗 之 部

1) Glycyrrhetic Acid

Glycyrrhizine (I) 2 gm을 10% H_2SO_4 20 c.c와 같이 水浴上에서 5時間加熱한 다음 濾過하여 殘渣를 溫水로 數回洗滌한 後 乾燥, 乾燥物을 細磨하여 ether에 溶解시켜 活性炭으로 處理한 다음 蒸溜殘留物을 Alumina column에 通過시킨 後에 稀 M-OH로 再結晶한다. m.p. 280~282°C

2) Oleanolic acid (VIII)

濃縮한 丁香 ether-ext를 5% KOH와 같이 振盪하면 中間에 生成되는 褐色의 析出物을 濾取하여 水洗, 乾燥한 後 稀 HCl을 注加하여 酸性으로하여 ether와 振盪한다. 黄色의 ether溶液을 一回 脫色炭으로 處理

한 후에 ether 蒸溜殘溜物을 M-OH 로 數回 再結晶한다. 絹絲樣光澤性無色結晶 m.p. 290~292°C.

3) II, VIII 의 acetylation.

1 gm(II)에 無水酢酸 10 c.c 를 加하여 30分間 水浴上에서 加熱한 다음 眞空蒸溜하고 M-OH-CHCl₃ 의 混合 溶媒로 再結晶한다. VIII→IX 은 上記方法과 同一함. m.p. III : 296-298°C. IX : 245-248°C.

4) III→IV, IX→X 의 Chlorination.

a) 3 gm(III)을 CCl₄ 100 c.c 에 溶解하고 SOCl₂ 5 c.c 를 加하여 常溫에서 2日間 放置한 다음 眞空蒸溜로 CCl₄ 와 SOCl₂ 를 完全溜去한다. X 의 chlorination 도 同一함.

b) 2.95 gm(III)을 0.25% alkali 性 E-OH 100 c.c 를 加하여 III 을 完全溶解시킨 다음 眞空蒸溜로 E-OH 을 除去한 다음 乾燥한다. 다음 sodium 鹽을 CCl₄ 100 c.c 에 溶解하고 POCl₃ 를 注加한 다음 5時間 40°C 로 保持, 1日間 常溫에서 放置한 다음 眞空蒸溜하여 CCl₄ 와 POCl₃ 를 完全溜去한다. X 의 Chlorination 도 同一함.

5) IV→VI, X→XII.

3 gm(IV)을 ether 에 溶解하고 어름에 冷却시키면서 nitroso methyl urea 10 gm 에서 얻은 diazomethane ether 溶液을 加하여 低溫에서 부터 徐徐히 溫度를 높여 常溫에서 2日間 放置한 다음 ether 溜去殘溜物을 E-OH 에 溶解하고 HCl 5 c.c 를 加하여 水浴上에 1時間 加熱還流시킨다. E-OH 溜去物을 水과 5% KOH 로 各各 數回洗滌한 다음 M-OH-CHCl₃ 로 再結晶한다. XII 도 上記와 同一함. VI 은 羽毛狀結晶, m.p. 236-237°C. XII 은 無定形結晶, m.p. 120°C

6) 2-Acetyl-11-keto- Δ 12:13-Oleanolic ketol acetate (30). (VI→VII)

前의 acetylation 方法과 同一하나 VI 을 無水酢酸에서 30分間 水浴上에서 加熱하면 葉狀光澤性結晶이 析出된다. m.p. 301~302°C.

計算值 : C₃₅H₅₂O₆ : (M.W. = 568.35). C; 74.22. H; 9.14.

實驗值 : C; 74.56 : H; 9.45.

acetyl 基의 測定 :

理論值 : 15.8% 實驗值 : 15.4%

7) XII→XIII.

XII 을 5% alkali 性 E-OH 에 溶解하고 1時間 加熱한 다음 E-OH 蒸溜殘溜物을 水로 洗滌한 다음 M-OH 로 再結晶한다. 針狀結晶, m.p. 187-188°C.

計算值, C₃₁H₅₀O₃ : (M.W. = 470.31). C; 79.15 : H; 10.61.

實驗值, C; 79.56 : H; 10.94.

8) 2-Acetyl- Δ 12:13-Oleanolic-ketol acetate (28) (XII→XIV, XIII→XIV).

前의 acetylation 方法과 同一함. 光澤性小板狀結晶. m.p. 214-215°C

計算值, C₃₅H₅₄O₅; (M.W. = 554.35) C, 75.82; H, 9.74.

實驗值, C, 76.14; H, 10.04.

acetyl 基의 測定; 上記 6의 方法과 同一함.

理論值 : 16.2%

實驗值 : 15.6%

(서울大學校 醫科大學 藥理學教室)

文 獻

- 1) Ruzicka and Leuenberg, *Helv. Chim. Acta.* **19**, 122(1936).
- 2) Ruzicka, *Ibid.*, **19**, 1402(1936)
- 3) E, Polvotoetiite, *J. Am. Chm Soc.*, **78**, 1414(1956)
- 4) S. Kwata, *J. Pharm. Assoc.*, **53**, 68(1943)