

哺乳动物外激素类似物的合成

张宇 王礼琛 黄嘉梓 廖清江

(有机化学教研室)

摘要 以猪天然外激素为先导化合物,表雄酮为原料,经二条反应路线,通过模板导向的自由基中继续氯化在甾体骨架上引入9位氯,进而消除得3 α -羟基-5 α -9(11)-雄烯-17-酮和3 α -羟基-5 α -9(11)-雄烯-16 α ,17 α -环氧二个中间体,并分别对它们的2,3位及16,17位进行结构改造,合成了9个外激素类似物。初步动物实验表明,其中3 α -羟基-9(11),16-二烯-5 α -雄甾烷和3-羰基-9(11),16-二烯-5 α -雄甾烷的生物活性强于天然外激素。

关键词 哺乳动物外激素;表雄酮;模板导向的自由基中继续氯化

哺乳动物外激素在控制哺乳动物的生殖、调整种群数量等方面起着重要的作用。生物活性强的外激素,用来人为地促使动物发情,缩短动情周期,这对促进稀有哺乳动物的繁衍以及在畜牧业生产上增加优良品种的产出量等方面有重要意义。我们以具有公猪尿样气味的猪天然外激素^[1]5 α -16-雄烯-3-酮和3 α -羟基-5 α -16-雄烯为先导物,参照 Patterson 对这类化合物的结构与气味关系的研究工作^[2],设计并合成了9个外激素类似物(化合物**6,7,9,10,11,12,14,23,24**,见 Scheme 1,2)。

以表雄酮为原料,经二条合成路线(Scheme 1,2),分别利用远程能化反应^[3]在甾体骨架上引入9位氯,进而消除得具有9(11)双键结构的中间体3 α -羟基-5 α -9(11)-雄烯-17-酮和3 α -羟基-5 α -9(11)-雄烯-16 α ,17 α -环氧。该法既克服了用微生物转化引入11位羟基、进而消除得9(11)双键方法中因底物不同而需选用不同菌种的困难,同时也避免了微生物转化法在操作及后处理上的不便。

在 Scheme 1中,3 α -羟基物(4)与(5)转变为其对应的2(3)双键物(6)与(14)时,我们参照从表雄酮转变成其对应的2(3)双键化合物的方法^[4]。由于3 α -羟基受 C₁、C₅位二个 α -氢的位阻

影响,使磺酰化反应较难进行;而反应液中氯离子在3位进行 SN₂反应取代已生成的对甲苯磺酰基更方便,所以反应中很易得3位氯代的副产物。经优化反应条件,发现在55℃下反应,并将对甲苯磺酰氯与反应物的配比提高到1.6:1,使磺酰化反应获得了较为满意的结果。

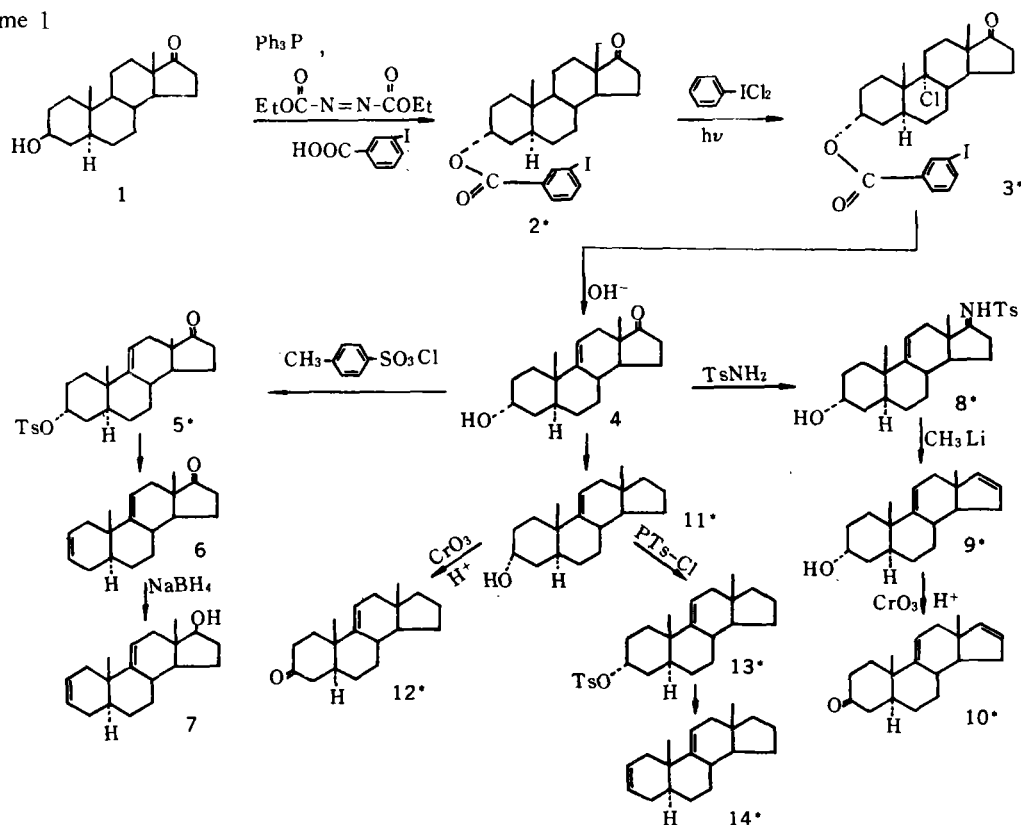
在合成中间体3 α -羟基-5 α -9(11)-雄烯-16 α ,17 α -环氧时,考虑到反应中生成的氯化氢会破坏环氧结构,曾尝试在环氧化前先引入9位氯。参考文献方法^[3]在很稀的溶液中进行游离基反应,期望既在9位引入氯又能避免16(17)双键被氯加成,但未能成功,而得到16(17)双键被氯加成的产物。于是采用 Scheme 2的合成路线,并在光化反应中酌加吡啶,防止了氯化氢对环氧结构的破坏。

对化合物**6,7,9,10,11,12**以猪为实验对象进行初步动物实验,结果表明化合物**9,10**的生物活性较天然外激素强。

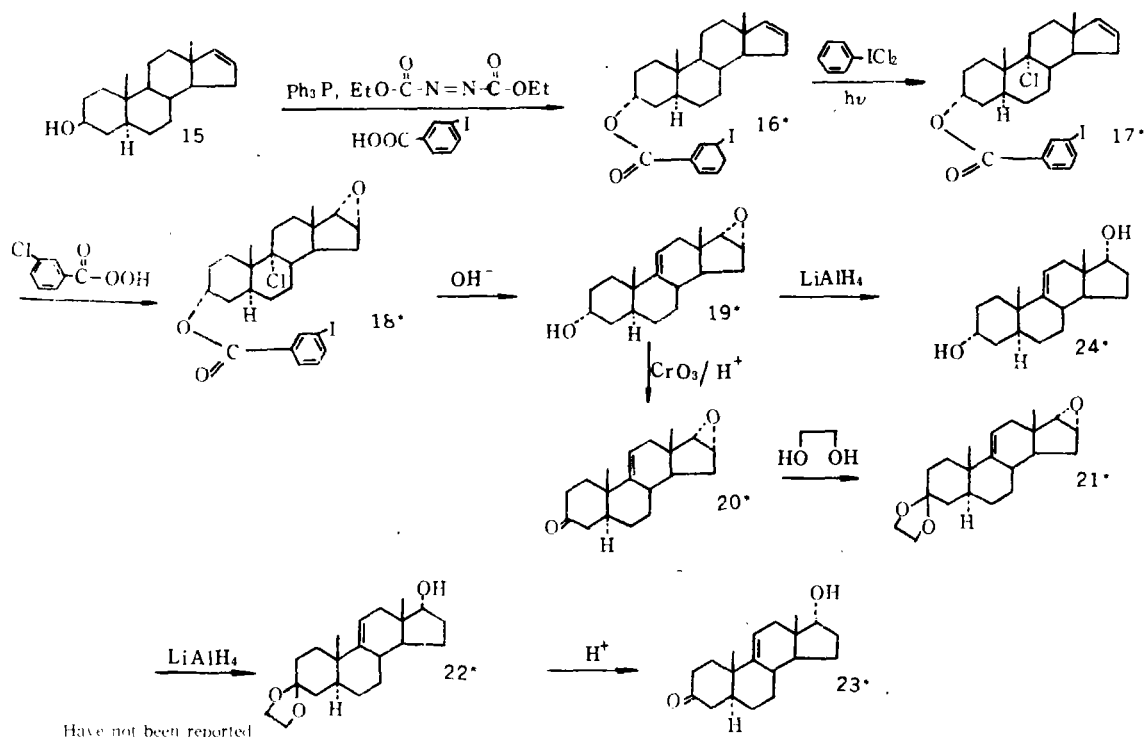
实验部分

熔点由 WL-1型显微熔点仪测定,未校正;红外光谱仪为 IR-400型,溴化钾压片;质谱仪为 Nicolet FIMS-2000型;核磁共振仪为 JEOL-FX-90Q型,TMS为内标。

Scheme 1



Scheme 2



3 α -间碘苯甲酸酯-5 α -17-雄酮(2)的制备

表雄酮1 5 g(0.0172 mol),三苯基磷5 g(0.0186 mol)及间碘苯甲酸4.5 g(0.0181 mol)溶于无水四氢呋喃80 ml中,滴加偶氮二乙酸二乙酯的四氢呋喃溶液30 ml(1 g/10 ml,0.0172 mol),室温反应10 h,硅胶柱层分离(乙醚-石油醚/1:1),无水乙醇重结晶得白色针状结晶2(5.2 g,58.0%); mp 124—125 $^{\circ}$ C; Anal C₂₆H₃₃OI, C 60.21, H 6.42(Req C 60.00, H 6.35); IR ν 1730, 1710 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.85(s, 6H, 10CH₃), 5.25(m, 1H, C₃- β H), 7.16(t, 1H, Ar-H), 7.80—8.08(m, 2H, Ar-H), 8.53(t, 1H, Ar-H)。

3 α -间碘苯甲酸酯-5 α -9 α -氯-17雄酮(3)的制备

化合物2 5 g(0.0103 mol)溶于二氯甲烷200 ml中,充氮气5 min,加入二氯碘苯3.5 g(0.0127 mol)。在氮气存在下光照(300 W 白炽灯)反应2 h,硅胶柱层分离(乙醚-石油醚/1:1),得化合物3(2.0 g,54.5%); mp 160—161 $^{\circ}$ C; Anal C₂₆H₃₂OCl₂, C 56.58, H 5.85(Req C 56.27, H 5.77); ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.87(s, 3H, 13CH₃), 1.12(s, 3H, 10CH₃), 5.30(m, 1H, C₃- β H), 7.18(t, 1H, Ar-H), 7.80—8.10(m, 2H, Ar-H), 8.45(t, 1H, Ar-H); MS m/z 518(M⁺, -HCl), 270(M⁺, -HCl, -IC₆H₄COO), 255(M⁺, -HCl, -IC₆H₄COOCH₃)。

3 α -羟基-5 α -9(11)-雄烯-17酮(4)的制备

化合物3 5 g(0.0958 mol)溶于二氧六环50 ml及10%氢氧化钾甲醇溶液50 ml中,回流2 h,浓缩至干,水洗,过滤得白色固体(2.7 g); mp 183—185 $^{\circ}$ C; 醋酸乙酯重结晶得粒状结晶, mp 185—187 $^{\circ}$ C; [α]_D²⁵145 $^{\circ}$ (文献^[5] mp 187—189 $^{\circ}$ C, [α]_D²⁵140 \pm 2 $^{\circ}$); IR ν 3550, 3050, 1720 cm⁻¹。

3 α -对甲苯磺酰-5 α -9(11)-雄烯-17-酮(5)的制备

化合物4 2 g(0.0070 mol)溶于吡啶15 ml中,加入对甲苯磺酰氯2.5 g(0.0121 mol),于55 $^{\circ}$ C下反应4.5 h。冷却后倒入水中得固体。丙酮-水重结晶得白色固体(2.4 g,80%); mp 167—169 $^{\circ}$ C; Anal C₂₆H₃₄O₂S, C 70.15, H 7.82(Req C 70.59, H 7.69); ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.78(s, 3H, 13CH₃), 0.86(s, 3H, 10CH₃), 4.75(m, 1H, C₃- β H), 5.33(m, 1H, C₁₁, C=CH), 7.30(t, 2H, Ar-H), 7.79(d, 2H, Ar-H)。

5 α -2,9(11)-二烯-17-雄酮(6)的制备

化合物5 1.3 g(0.0294 mol)溶于三甲基吡啶6 ml中,130 $^{\circ}$ C反应3 h。冷却后倒入10%硫酸水溶液中,石油醚提取,浓缩后用无水乙醇重结晶,得浅黄色结晶(430 mg,54.4%); mp 125—126 $^{\circ}$ C(文献^[6] mp 131—133 $^{\circ}$ C);

Anal C₁₉H₂₆O, C 84.74, H 10.06(Req C 84.44, H 9.63); ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.81(s, 3H, 13CH₃), 0.90(s, 3H, 10CH₃), 5.34(m, 1H, C₁₁, C=CH), 5.61(m, 2H, C₂, C₃, HC=CH); MS m/z 270(M⁺), 255(M⁺, -CH₃), 216(M⁺, -CH₂=CH-CH=CH₂), 201(M⁺, -CH₃, -CH₂=CH-CH=CH₂)。

5 α -2,9(11)-二烯-17 β -羟基-雄甾烷(7)的制备

化合物6 400 mg(0.0148 mol)溶于无水乙醇10 ml及少许二氯甲烷中,加入四氢硼酸钠200 mg,室温反应2.5 h。浓缩后水洗,过滤得白色固体(400 mg,100%);无水乙醇重结晶得针状结晶, mp 154—156 $^{\circ}$ C(文献^[6] mp 160—162 $^{\circ}$ C); Anal C₁₉H₂₈O, C 83.76, H 10.06(Req C 83.82, H 10.29); IR ν 3300, 3040, 3020 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.69(s, 3H, 13CH₃), 0.89(s, 3H, 10CH₃), 3.75(t, 1H, C₁₇- α H), 5.32(m, 1H, C₁₁, C=CH), 5.61(m, 2H, C_{2,3}, HC=CH); MS m/z 272(M⁺), 257(M⁺, -CH₃), 239(M⁺, -CH₃, -H₂O), 200(M⁺, -H₂O, -CH₂=CH-CH=CH₂), 185(M⁺, -CH₃, -H₂O, -CH₂=CH-CH=CH₂)。

3 α -羟基-9(11)-烯-5 α -雄甾烷-17-对甲苯磺酰胺(8)的制备

化合物4 3.5 g(0.0122 mol)溶于甲醇50 ml中,对甲苯磺酰胺2.7 g(0.0147 mol)于冰乙酸15 ml中加热溶解后加入反应液中,回流30 min。冷却得固体(4.6 g,83.2%); mp 233—235 $^{\circ}$ C; 甲醇重结晶得白色针状结晶, mp 235—236 $^{\circ}$ C; Anal C₂₆H₃₆O₃N₂S, C 67.94, H 8.08, N 5.90(Req C 68.42, H 7.90, N 6.14); IR ν 3510, 3200, 3030 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.75(s, 3H, 13CH₃), 0.89(s, 3H, 10CH₃), 4.05(m, 1H, C₃- β H), 5.3(m, 1H, C₁₁, C=CH), 6.91(s, 1H, NH, 加D₂O消失), 7.25(d, 2H, Ar-H), 7.80(d, 2H, Ar-H)。

3 α -羟基-9(11),16-二烯-5 α -雄甾烷(9)的制备

化合物8 3.2 g(0.0070 mol)溶于无水四氢呋喃30 ml中,于5 $^{\circ}$ C以内滴加甲基锂的乙醚溶液20 ml(1.7 mol/L, 0.0343 mol),加毕,室温反应2 h。升温至35 $^{\circ}$ C反应4.5 h。冷却至室温,加入水30 ml,乙醚提取,提取液浓缩,甲醇重结晶得白色固体(820 mg); mp 125—126 $^{\circ}$ C; Anal C₁₉H₂₆O, C 83.72, H 10.35(Req C 83.82, H 10.29); ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.66(s, 3H, 13CH₃), 0.91(s, 3H, 10CH₃), 4.03(m, 1H, C₃- β H), 5.36(m, 1H, C₁₁, HC=CH), 5.60—5.90(m, 2H, C_{16,17}, HC=CH); MS m/z 272(M⁺), 257(M⁺, -CH₃), 239(M⁺, -CH₃, -H₂O), 185(M⁺, -CH₃, -H₂O, -CH₂=CH-CH=CH₂)。

3-羰基-9(11),16-二烯-5 α -雄甾烷(10)的制备

化合物**9** 320 mg(0.0012 mol)经 Jones' s 氧化法氧化,丙酮-水重结晶得白色固体(250 mg, 78.7%); mp 97—99℃; Anal C₁₉H₂₆O, C 84.42, H 9.81 (Req C 84.44, H 9.63); IR ν 3020, 1710 cm⁻¹; MS *m/z* 270(M⁺), 255(M⁺, -CH₃), 213(M⁺, -CH₃, -CH₂=C=O)。

3 α -羰基-5 α -9(11)-雄烯(11)的制备

化合物**4** 2 g(0.0069 mol)经黄鸣龙法还原,丙酮-水重结晶得针状结晶(1.7 g, 89.5%); mp 130—132℃; Anal C₁₉H₃₀O, C 82.79, H 11.44 (Req C 83.21, H 10.95); IR ν 3300, 3030 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.65(s, 3H, 13CH₃), 0.88(s, 3H, 10CH₃), 4.05(m, 1H, C₃- β H), 5.35(m, 1H, C₁₁, HC=CH); MS *m/z* 274(M⁺), 259(M⁺, -CH₃), 241(M⁺, -CH₃, -H₂O), 187(M⁺, -CH₃, -H₂O, -CH₂=CH-CH=CH₂)。

3-羰基-5 α -9(11)-雄烯(12)的制备

化合物**11** 200 mg(0.0007 mol)经 Jones' s 氧化,甲醇重结晶得颗粒状结晶: mp 99—101℃(文献^[7] mp 98—101℃); IR ν 3030, 1700 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.65(s, 3H, 13CH₃), 1.12(s, 3H, 10CH₃), 5.36(m, 1H, C₁₁, C=CH)。

3 α -对甲苯磺酸酯-5 α -9(11)-雄烯(13)的制备

化合物**11** 0.7 mg(0.0026 mol), 对甲苯磺酰氯 0.8 g(0.0042 mol)溶于无水吡啶 7 ml 中, 55℃下反应 4.5 h。冷却后倒入水中, 得固体。取部分硅胶柱层分离(石油醚-乙醚/20:1), 得产物: mp 120—121℃; Anal C₂₆H₃₆O₃S, C 72.63, H 8.64 (Req C 72.90, H 8.41); ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.63(s, 3H, 13CH₃), 0.86(s, 3H, 10CH₃), 4.25(m, 1H, C₃- β H), 5.29(m, 1H, C₁₁, C=CH), 6.30(d, 2H, Ar-H), 6.79(d, 2H, Ar-H)。

2.9(11)-二烯-5 α -雄甾烷(14)的制备

上步反应粗品溶于三甲基吡啶中, 130℃反应 3 h。冷却后倒入水中, 石油醚提取, 浓缩后硅胶柱层分离(30—60℃石油醚)得产物, 丙酮-水重结晶得针状结晶: mp 36.5—37.5℃; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.53(s, 3H, 13CH₃), 0.85(s, 3H, 10CH₃), 5.30(m, 1H, C₁₁, HC=CH), 5.63(m, 2H, C₂, C₃, C=CH)。

3 α -间碘苯甲酸酯-5 α -17-雄酮(16)的制备

取化合物**15**, 与化合物**2** 同法制备。无水乙醇重结晶得针状结晶(4.3 g, 58.4%); mp 112—114℃; Anal C₂₆H₃₃OI, C 62.17, H 6.83 (Req C 61.90, H 6.55); ¹HNMR(CDCl₃) 0.75(s, 3H, 13CH₃), 0.86(s, 3H, 10CH₃), 5.25(m, 1H, C₃- β H), 5.60—5.90(m, 2H, C_{16,17}, HC=CH), 7.20(t, 1H, Ar-H), 7.95(m, 2H, Ar-H), 8.35

(t, 1H, Ar-H)。

3 α -间碘苯甲酸酯-16 α , 17 α -环氧-5 α -雄甾烷(17)的制备

化合物**16** (2.0 g, 0.0041 mol)溶于氯仿中, 5—8℃下滴加间氯过氧苯甲酸的氯仿液 2 g(0.0066 mol), 反应 6 h。反应液经常法后处理, 乙醇重结晶得白色针状结晶(1.7 g, 82.4%); mp 125—126℃; Anal C₂₆H₃₃OI, C 59.88, H 6.22 (Req C 60.00, H 6.35); ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.75(s, 3H, 13CH₃), 0.85(s, 3H, 10CH₃), 3.09(d, 1H, C₁₇- β H), 3.34(d, 1H, C₁₆- β H), 5.26(m, 1H, C₃- β H), 7.20(t, 1H, Ar-H), 7.93(m, 2H, Ar-H), 8.35(t, 1H, Ar-H)。

3 α -间碘苯甲酸酯-5 α -雄甾烷-9 α -氟-16 α , 17 α -环氧(18)的制备

化合物**17** 1.0 g(0.0019 mol)溶于二氯甲烷中, 通氮气赶氧 10 min, 加入二氯化碘苯 0.8 g(0.0029 mol)及吡啶 1 ml, 在氮气存在下光照反应 2 h (300 W 白炽灯)。硅胶柱层分离(石油醚-乙醚/20:1), 得白色针状结晶(0.65 g, 71.1%); mp 151—153℃; Anal C₂₆H₃₂O₃ICl, C 56.04, H 5.91 (Req C 56.27, H 5.77); MS *m/z* 500(M⁺, -HCl, -H₂O), 270(M⁺, -HCl, -IC₆H₄COOH), 255(M⁺, -HCl, -IC₆H₄COOH, -CH₃), 237(M⁺, -HCl, -H₂O, -CH₃, -IC₆H₄COOH)。

3 α -羟基-5 α -9(11)-雄烯-16 α , 17 α -环氧(19)的制备

取化合物**18**, 同化合物**4**法水解。甲醇重结晶得针状结晶: mp 128—129℃; Anal C₁₉H₂₆O₂, C 79.16, H 9.91 (Req C 79.17, H 8.41); IR ν 3460, 3030, 840 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.65(s, 3H, 13CH₃), 0.89(s, 3H, 10CH₃), 3.14(d, 1H, C₁₇- β H), 3.40(d, 1H, C₁₆- β H), 4.05(m, 1H, C₃- β H), 5.30(m, 1H, C₁₁, C=CH)。

3-羰基-5 α -9(11)-雄烯-16 α , 17 α -环氧(20)的制备

化合物**19** 0.3 g(0.0011 mol)溶于二氯甲烷 10 ml 中, 加入三氧化铬吡啶盐酸盐试剂 0.6 g(0.0028 mol)及醋酸钠少许, 10℃左右反应 3.5 h。过滤, 固体以乙醚洗涤。滤液浓缩, 甲醇重结晶得白色片状结晶(0.27 g, 90.6%); mp 161—162℃; Anal C₁₉H₂₆O₂, C 79.32, H 9.20 (Req C 79.20, H 9.09); IR ν 3020, 1710, 840 cm⁻¹。

3-缩酮-5 α -9(11)-雄烯-16 α , 17 α -环氧(21)的制备

化合物**20** 0.27 g(0.0009 mol)及吡啶盐酸盐 0.1 g(0.0009 mol)溶于苯 30 ml 及乙二醇 30 ml 中, 回流 10 h, 浓缩后倒入水中得固体。甲醇-水重结晶得白色针状结晶(0.29 g, 93.1%); mp 142—144℃; Anal C₂₁H₃₀O₃, C 76.10, H 9.40 (Req C 76.36, H 9.09); IR ν 3020, 840 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.65(s, 3H, 13CH₃), 0.91(s, 3H, 10CH₃), 3.14(d, 1H, C₁₇- β H), 3.38(d, 1H, C₁₆- β H), 3.90

(4H, s, -O-CH₂-CH₂-O-), 5.34(m, 1H, C₁₁, C=CH)。

3-缩酮-5 α -9(11)-雄烯-17 α -醇(22)的制备

化合物21 0.28 g(0.0009 mol)溶于无水四氢呋喃20 ml中,加入四氢锂铝0.2 g(0.0032 mol),室温反应30 min,回流2 h。常法处理,甲醇-水重结晶得白色针状结晶(0.21 g, 75.07%); mp 151-152°C; Anal C₂₁H₃₂O₃, C 75.40, H 9.91(Req C 75.90, H 9.64); IR ν 3300, 3030 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.60(s, 3H, 13CH₃), 0.96(s, 3H, 10CH₃), 3.75(d, 1H, C₁₇- β H), 3.90(s, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-), 5.36(m, 1H, C₁₁, C=CH)。

3-羰基-5 α -9(11)-雄烯-17 α -醇(23)的制备

化合物22 0.17 g(0.0051 mol)在酸性条件下去保护基。甲醇-水重结晶得白色针状结晶(0.14 g, 95.2%); mp 151-153°C; Anal C₁₉H₂₈O₂·1/2H₂O, C 76.76, H 9.69(Req C 76.76, H 9.76); IR ν 3300, 3030, 1700 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.60(s, 3H, 13CH₃), 0.73(s, 3H, 10CH₃), 3.75(d, 1H, C₁₇- β H), 5.39(m, 1H, C₁₁, C=CH); MS *m/z* 289(M⁺+1), 270(M⁺, -H₂O), 255(M⁺, -H₂O, -CH₃), 213(M⁺, -H₂O, -CH₃, -CH₂=C=O)。

3 α , 17 α -二羰基-5 α -9(11)-雄烯(24)的制备

化合物19 0.1 g(0.0004 mol)用四氢锂铝同22法处理。甲醇重结晶得簇状结晶(0.07 g, 69.5%); mp 200-201°C; Anal C₁₉H₃₀O₂·1/2H₂O, C 76.59, H 10.42(Req C

76.25, H 10.37); IR ν 3250, 3020 cm⁻¹; ¹HNMR(CDCl₃) δ 0.60(s, 3H, 13CH₃), 0.91(s, 3H, 10CH₃), 3.76(d, 1H, C₁₇- β H), 4.04(m, 1H, C₃- β H), 5.38(m, 1H, C₁₁, C=CH); MS *m/z* 289(M⁺-1), 272(M⁺, -H₂O), 257(M⁺, -H₂O, -CH₃), 293(M⁺, -H₂O, -CH₃, -H₂O), 185(M⁺, -H₂O, -CH₃, -H₂O, -CH₂=CH-CH=CH₂)。

致谢 动物实验由江苏海安种畜场完成。

参考文献

- 1 R. L. S. Patterson Taint in boar fat. *J Sci Food and Agri*, 1968; **19**:31
- 2 R. L. S. Patterson Identification of Musk-odour component of boar salivary gland. *J Sci Food and Agri*, 1968; **19**:434
- 3 R. Breslow, Richard J. Corcoran, Barry B. Snider, et al. Selective hydrogenation of steroids using attached aryl iodide templates. *J Am Chem Soc*, 1977; **99**:915
- 4 李志达, 郭文琛, 何长云. 抗肿瘤新药硫雄醇的合成, 医药工业, 1983; **14**:1
- 5 Harold L., Edwin J. Kepler Isolation of steroids from the urine of patients with adrenal cortical tumors and adrenal cortical hyperplasia; A new 17-ketosteroid and rostan-3(α), 11-diol-17-one. *J Bio Chem*, 1945; **161**:235
- 6 Alan M Bell, Virginia EM, Chambers S. Ewart, et al. Microbiological hydroxylation of steroids. *J Chem Soc (Perkin Trans)*, 1974; 312
- 7 W. Klyne and Sheila Palmer Urinary steroids and related compounds. *J Chem Soc*, 1958:4548

Synthesis of the Relative Compounds of Mammalian Exohormone

Zhang Yu, Wang Lichen, Huang Jiazi, Liao Qinjian

Department of Organic Chemistry

Based on two known natural exohormones of pigs and some correlative compounds, nine compounds were designed. Starting from epiandrosterone, by two routes, with the method of radical-relay chlorination directed by template, the chlorine was introduced into the steroid's structure on point nine. And the intermediates 3 α -hydroxy-5 α -9(11)-androstene-17-one (4) and 3 α -hydroxy-5 α -9(11)-androstene-16 α , 17 α -one (19) were obtained by elimination. Their structures on position 2, 3 and position 16, 17 were modified and these nine compounds were synthesized. The animal experiment indicated that the compounds 5 α -androst-9(11), 16-diene-3-one and 3 α -hydroxy-9(11), 16-diene-5 α -androstane were more effective than the natural exohormones.

Key words Mammalian exohormone; Epiandrostan; Radical-relay chlorination directed by template