

I-18甲基-3, 17二亚乙二氧基-雌甾-5-烯-11-酮的合成

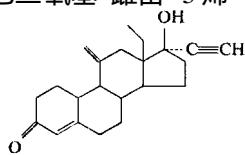
徐 芳 马 涛 廖清江

(中国药科大学计划生育药物研究中心, 南京 210009)

摘要 以 I-18甲基炔诺酮的光学活性中间体氢化物 (1)为原料, 经 6步反应制得了 I-18甲基-3, 17二亚乙二氧基-雌甾-5-烯-11-酮 (7), 其中着重摸索了硼氢化反应, 锂氨还原及将 (4')的 1 α , 1 β -二羟基物用 Jones试剂进行选择性氧化 1 β 羟基的反应条件。

关键词 雌甾-5-烯-11-酮; 硼氢化 氧化反应

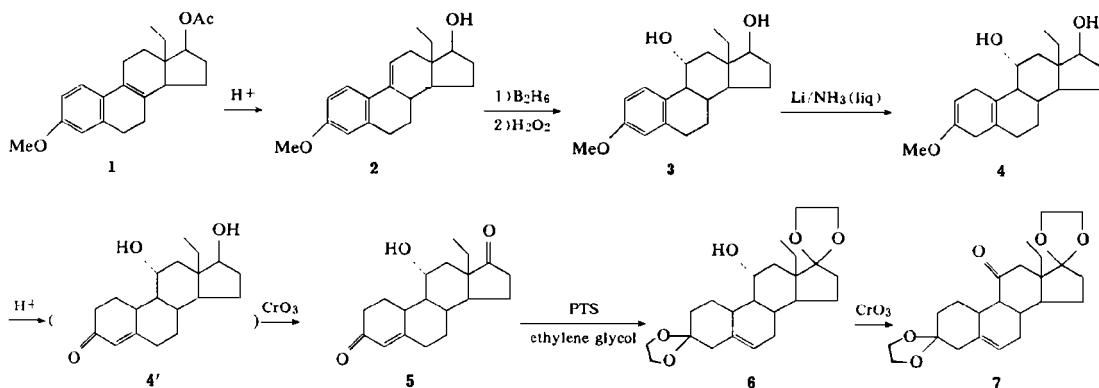
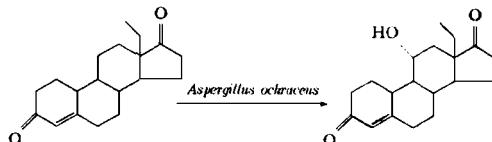
3酮基地索高诺酮 (I) 是一种孕激素避孕药, 它具有抑制排卵的活性。而 I-18甲基-3, 17二亚乙二氧基-雌甾-5-烯-11-酮是 (I)



(1)

的中间体。从分析 (I) 的化学结构, 11-亚甲基可从 11-酮基经 Wittg 反应形成, 而 11-酮基可由羟基氧化而转变。

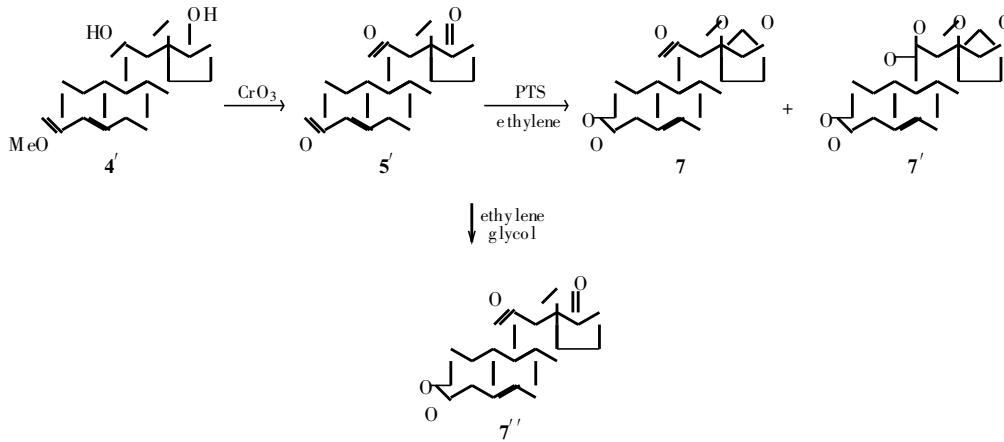
据国外专利及文献报道^[1], 以光学活性二酮为原料, 经微生物氧化引入 11 α 羟基。反应式见 Scheme 1。我们目前缺乏合适的微生物菌种, 便采用化学方法, 摸索了硼氢化-氧化反应, 锂氨还原反应以及选择性氧化引入 17-酮基的反应条件。反应式见 Scheme 2



以国产 *l*-18-甲基炔诺酮的中间体光学活性氢化物 **1**为原料,经4步的反应合成了**5** 硼氢化反应所得产物经过氧化氢氧化后,硅胶柱层析分离得产率为40%的 *11α*-羟基化合物 **3**,其化学结构经¹H NMR证实^[2]。锂氨还原按文献方法^[3]进行,反应不完全,产物中混杂的苯胺难以除尽,经改进,在反应体系中不加苯胺,在-50℃,反应6 h,重结晶后产物 **4**产率为70%,**4**在丙酮-硫酸作用下水解得中间体 **4'**,不分离,用Jones试剂在不同

条件下氧化得化合物 **5**或 **5'**。文献报道^[1] *13β*-甲基-3,11,17-三酮物经选择性的缩酮化保护可得3,17-二酮乙二醇缩酮物,我们据此^[1]反应条件只得到3-酮乙二醇缩酮物 **7**。这可能与 *13β*-乙基对酮的空间位阻影响有关。同时发现17酮与11酮缩酮化的选择性降低,虽改变缩酮化反应的条件,产物 **7**和 **7'**的比例大致均为1:1。反应式见 Scheme 3

Scheme 3



我们进一步摸索了 **4'** 选择性氧化 *13β*-羟基的条件,在-20℃下,将 *13β*-羟基氧化成 **5**,产率约40%。

实验部分

熔点用WL-1型显微熔点测定仪,温度计未经校正;红外光谱仪为Shimadzu IR-400;紫外光谱仪为UV-300型;核磁共振仪为JEOL FX-90Q;质谱仪为Nicolet FT HS-2000;旋光仪为PE-241 MG。

l-18-甲基-3-甲氧基雌甾-1,3,5(10),9(11)-四烯-17U-醇(**2**)

化合物 **1** 10.0 g,溶于95%乙醇300 ml,加浓盐酸70 ml,回流2.5 h,冷却至室温,倒入2000 ml冰水中,析出白色固体,抽滤,水洗至中性,常温真空干燥,得固体28.0 g,产率91.3%,红外灯下即软化。粗品直接作为下步原料。

l-18-甲基-3-甲氧基雌甾-1,3,5(10)-三烯-11T,17U-二醇(**3**)

无水T HF 100 ml,加NaBH₄ 2 g,滴加三氟化硼-乙醚复合物8.3 ml,30 min后加化合物 **2** 10.0 g,25℃反应48 h,补加NaBH₄ 1 g及三氟化硼-乙醚复合物4.2 ml,反应24 h,加水使硼烷分解,加3 mol/L NaOH溶液及30% H₂O₂溶液各60 ml,室温搅拌30 min,回流1 h,乙醚提取,水洗至中性,无水Na₂SO₄干燥,过滤,除去溶剂,得白色胶状物10 g,硅胶柱层析,石油醚-乙酸乙酯(3:7)洗脱,得化合物 **3** 4.0 g,收率40%,mp 151~152℃。

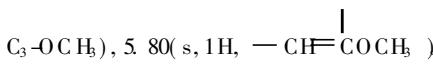
Anal C₂₀H₂₇O₃: C 76.21, H 8.99 (Req C 76.15, H 8.63); IR (KBr) ν 3530, 3460, 1610, 1580, 1500, 1260 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 3.77 (s, 3H-OCH₃), 4.05 (td, 1H, J_{13β, 9β} = 10 Hz, J_{13β, 12β} = 10 Hz, J_{13β, 12β} = 5 Hz), 6.65 (s, 1H, C₄-H), 6.72 (d, 1H, C₂-H), 7.85 (d, 1H, C₁-H); $[\alpha]_D^{23}$ -81.5^o

(C 0.5, CHCl₃)。

1-18-甲基-3-甲氧基-雌甾-2,5(10)-三烯-2-烯-11T,17U-二醇 (4)

液氮 100 ml, 加入切碎的锂 1.5 g, 搅拌 30 min, 滴加溶有化合物 3 1 g 的无水 THF 16 ml, -50°C 反应 6 h, 滴加无水乙醇 20 ml 至反应液变白。除去氨, 加水 50 ml, 乙醚提取, 水洗至中性。无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得泡沫状物 4 0.9 g, 乙醚重结晶得 0.71 g, mp 161~163°C, 产率 71%。

Anal C₂₀H₃₀O₅ C 75.61, H 9.34 (Req C 75.67, H 9.21), IR(KBr) ν : 3940, 3400, 1600, 1440, 1200 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 3.40(s, 3H,



1-18-甲基-1-k-羟基-雌甾-4-烯-3,17-二酮 (5)

化合物 4 1 g, 溶于丙酮 40 ml, 加 10% 硫酸溶液 0.58 ml, 30°C 反应 2 h, 冷却得 4', 不分离, 于 -20°C 滴加 Jones 试剂 1 ml, 反应 5 min, 加异丙醇分解, 室温下减压蒸去溶剂, 加水 100 ml, 乙酸乙酯提取, 水洗至中性, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得粗品 5, 丙酮重结晶得白色晶体 0.42 g, mp 189~190°C (lit^[1] 191~192°C); IR(KBr) ν : 3420, 1725, 1640, 1620 cm⁻¹。

1-18-甲基-雌甾-4-烯-3,11,17-三酮 (5')

化合物 4 1 g, 溶于丙酮 40 ml, 加 10% 硫酸溶液 0.58 ml, 30°C 反应 2 h, 冷却得 4', 于 -10°C 滴加 Jones 试剂 2.5 ml, 反应 20 min, 加异丙醇分解, 常温减压蒸去溶剂, 加水 200 ml, 抽滤得粗品 5' 0.8 g, 乙醚重结晶得 0.73 g, mp 168~170°C (lit^[4] 169~171°C), 产率 73%。IR(KBr) ν : 1740, 1700, 1660, 1610 cm⁻¹。

1-18-甲基-3,17-二亚乙二氧基-雌甾-5-烯-11 α -醇 (6)

化合物 5 0.35 g, 溶于无水苯 35 ml, 加乙二醇 8 ml, PTS 0.15 g, 回流分水 5 h, 冷至室温, 分出苯层, 水洗至中性, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得油状物, 放置后析出固体粗品 6 0.4 g, 乙酸乙酯重结晶得 0.3 g, 产率 66.6%, mp 148~150°C。Anal C₂₃H₃₃O₅ C 71.20, H 8.33 (Req C 70.90, H 8.54)

[\alpha]_D²³ -11° (C 1, C HCl₃)

1-18-甲基-3,17-二亚乙二氧基-雌甾-5-烯-11-酮 (7)

A法:

化合物 5' 0.5 g, 溶于苯 50 ml, 加 PTS 0.25 g, 乙二醇 12.5 ml, 回流分水 4 h, 冷却, 分出苯层, 水洗至中性, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩得 0.65 g 浆状物。以硅胶柱层析, 石油醚-乙酸乙酯 (4:1) 洗脱, 得化合物 7 0.15 g, mp 149~151; IR(KBr) ν : 1700, 1430, 1160, 1100 cm⁻¹。

另得化合物 7' 0.16 g, mp 129~135 IR(KBr) ν : 1430, 1160, 1100 cm⁻¹。

B法:

化合物 6 0.4 g, 溶于丙醇 15 ml, -10°C 滴加 Jones 试剂 0.6 ml, 反应 20 min, 加异丙醇破坏过量氧化剂, 抽滤, 滤渣用丙酮 5 ml 洗涤, 合并滤液, 加 NaHCO₃ 饱和溶液至中性, 浓缩, 加 100 ml 冰水, 抽滤, 烘干, 得粗品 7 0.35 g, mp 140~146°C, 乙醚重结晶得白色晶体 0.25 g, 产率 63%, mp 149~151°C 与 A 法所得 7 相混和熔点不变。

Anal C₂₃H₃₁O₅ C 71.63, H 8.39 (Req C 71.29 H 8.06); IR(KBr) ν : 1700, 1430, 1160, 1100 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.87(m, 4H, C₇-(OCH₂)₂), 3.92(s, 4H C₅-(OCH₂)₂), 5.45(d, 1H, C₆-H); [\alpha]_D²³ -119°C (C 0.5, CHCl₃)

参 考 文 献

- 1 Van Den Brock AL, Bokhoven C, Hobblen PM *et al.* 11-Alkyldene steroids in the 19-nor series. *Recl Trav Chim Pays-Bas*, 1975, 94(2): 35
- 2 Baran JS, Langford DD, Laos mand I *et al.* The synthesis of 1 β -alkyl-19-norsteroids, a novel class of potent steroid hormones-I. *Tetrahedron* 1977, 33(6): 609
- 3 韩广甸, 杨光中, 郑多楷等. 计划生育药物的合成 I. 雌甾口服避孕药高诺酮的全合成. 药学学报, 1980, 15(3): 169
- 4 杨玉我, 李振肃. 1 α -羟基炔雌醚和 1 α -甲氧基炔雌醚的合成及其抗育活性作用. 药学学报, 1987, 22(3): 191

Studies on Synthesis of *l*-18-Methyl-Estra-5-Ene-3, 11, 17-Trione-3, 17-Diethylene Acetel

Xu Fang, Mao Tao, Liao Qingjiang

Research Center of Drugs for Family Planning, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract A new route(totally 6 steps of reaction) was designed. The starting material was *l*-18-methoxy-estra-1, 3, 5(10), 8-tetraen-1 β -olacetate. Some reaction-conditions were studied mainly including hydroboration, Li-NH₃ reduction and the selective oxidation of *l*-18-methyl-estra-4-ene-3-one-1 α , 1 β -diol agent.

Key words Estra-5-ene-11-one; Hydroboration-Oxidation

【文摘 043】 吡拉西坦的一步合成新方法 徐云根, 杨春, 华维一等. 中国医药工业杂志 1996; 27(2): 54

设计了以 α -吡咯烷酮与氯乙酰胺直接缩合制备吡拉西坦(piracetam, 脑复康)的方法, 收率达56.7%。

【文摘 044】 盐酸丁咯地尔片的气相色谱测定 丁黎, 钱薇. 中国医药工业杂志, 1996, 27(3): 119

以二十二碳烷为内标, 用GC法直接测定盐酸丁咯地尔片的含量, 样品不需分离, 操作简便。线性范围为1.0~4.5 μ g, 平均回收率为99.7%, RSD为0.59%。

【文摘 045】 安钠咖注射液的双波长标准加入法测定. 严拯宇, 姜新民, 孙艳秋. 中国医药工业杂志, 1996, 27(3), 131

本文根据标准加入法的特点与双波长等吸收原理, 将二者结合起来, 使成为双波长标准加入法。该

法弥补了双波长法测定点少、误差大, 操作繁琐以及常规标准加入法不能用于含有未知浓度或信号干扰物的样品分析的缺陷, 只用两个波长即可同时测定样品中待测物与干扰物的含量。用该法对安钠咖注射液进行测定, 标准曲线方程为 $A = -0.0075C + 0.02748, r = 0.9999$ 操作简便, 结果准确。

【文摘 046】 蛇床子中一个新的角型呋喃香豆素 蔡金娜, 王峰涛, 徐国钧, 车镇涛. 药学学报, 1996; 31(4): 267

从辽宁新民产蛇床 *Cnidium monnieri* 果实中分离鉴定8个化合物, 分别为欧山芹素(oreoselone, I), β -谷甾醇(II), 哥伦比亚内酯(columbianadin, III), 佛手柑内酯(bergapten, IV), *O*-乙酰哥伦比亚甙元(*O*-acetylcolumbianetin, V), *O*-乙酰异蛇床素(eniforin A, VI), 爱得尔庭(edultin, VII)和 $2'$ -乙酰白芷素($2'$ -acetyl angelicin, VIII)。其中化合物VIII为一新化合物, 化合物I系首次从该植物中分得。