

光学活性(+)-3-甲氧基-7 α -甲基-17 α -氰甲基-17 β -羟基-1,3,5(10)-雌甾三烯的合成

蔡祖恽* 倪元 张量**

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海, 200032)

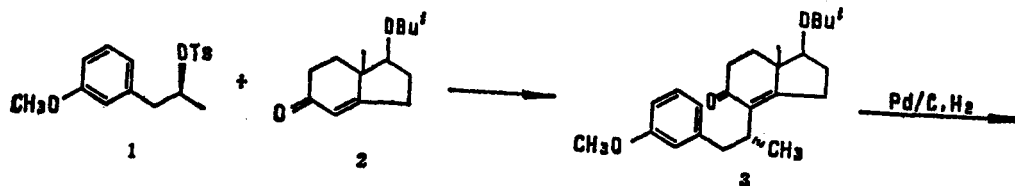
(+)-3-甲氧基-7 α -甲基-17 α -氰甲基-17 β -羟基-1,3,5(10)-雌甾三烯 **12** 是通过从 **1** 与 **2** 的缩合物经氢化、环合、锂氢还原、去叔丁基、氧化、次甲基化以及开环氧共七步反应合成而得。

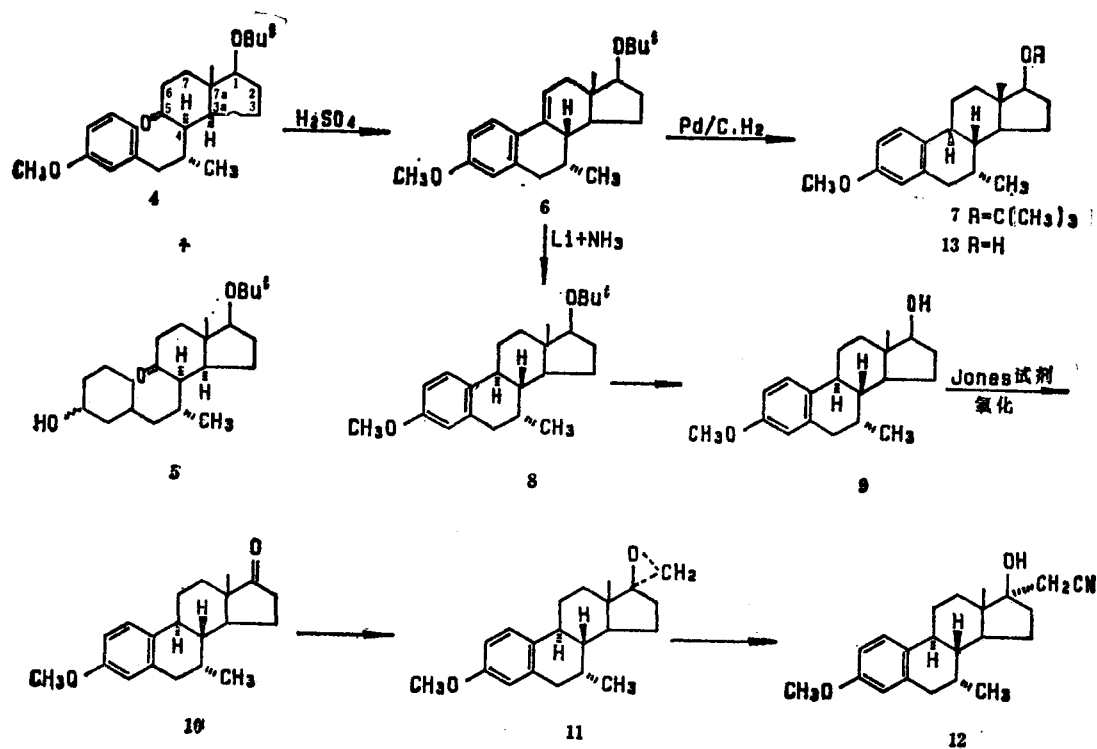
关键词: 甾体避孕药, 全合成。

雌激素不但是女用避孕药中的组成之一, 而且也是治疗妇女病的良药, 以及它还具有抗放射等作用, 所以如何增强它的有效生物活性、减少它的副作用, 仍然是当今被研究的课题之一。

前文我们已报道了光学活性 17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7 α (或 7 β), 18-二甲基-1,3,5(10)-雌甾三烯的全合成^[1]。文献[2]报道 17-O 引进氰甲基可增强生物活性, 如 17 α -氰甲基-17 β -羟基-雌甾-4,9-二烯-3-酮(STS 557) 的抗生育活性是 *D*-13-乙基-炔诺酮(*D*-Norgestrel) 的四倍。本文报道光学活性(+)-3-甲氧基-7 α -甲基-17 α -氰甲基-17 β -羟基-1,3,5(10)-雌甾三烯的合成, 目的是希望改善相应的生物活性。

由化合物 **1** 与 **2** 缩合后获得的缩合物 **3** 经 5% Pd/C 1.6 kg 加压氢化, 除得化合物 **4** 外, 还分离到芳环被饱和的同时脱去醚甲基的化合物, 其结构可能为 **5**, **4** 具有正的 OD cotton 值, 所以它的五元环与六元环必然是反式联结, 即 3 α -H 为 α 构型。催化氢化是顺式加成, 因此 4-O 的氢也为 α 构型。**4** 在硫酸作用下环合得环合物 **6**, **6** 再经氢化制得氢化物 **7** 和 **8** 的混合物, **8** 也可由环合物 **6** 经锂在液氨中直接还原得到。**8** 去叔丁基后得 17-醇 **9**, 然后用 Jones 试剂氧化得 7 α -甲基-雌酚酮 **10**, **9** 和 **10** 的熔点、比旋光与文献[3, 4]报道相同。因此可以证明化合物 **8** 中, 8-H 为 β 构型, 9-H 为 α 构型。由此可以推测化合物 **6** 和 **7** 中 8-H 为 β 构型。显然, 在硫酸的环合反应中, **4** 的 4 α -H 发生构型上的转变, 从 α -H 转成为 **6** 的 8 β -H。**7** 与 **8** 为异构体, 因此化合物 **7** 中 9-H 必然为 β 构型^[5] **10** 与氧化二甲基亚甲基甾反应^[6, 7] 得环氧化物 **11**, **11** 再与氰化钠在乙二醇中开环即得标题化合物 **12**, 它的生物活性正在测定中。





实 验

熔点未校正。旋光用 Automatic Polarimeter 仪测定。紫外光谱用日本 shimadzu UV-365 仪测定, 乙醇为溶剂。红外光谱用日本岛津 IR-440 仪测定, 除注明外均为 KCl 压片。核磁共振谱用 EM 360 L 60 MHz 和 Varian XL-200 型仪测定, 以 $CDCl_3$ 或 $COCl_4$ 为溶剂, TMS 为内标。质谱用 Finnigan 4021 型仪测定。

(1*S*, 7*aS*)-(−)-1-叔丁氧基-4-[(1*R*)-2-(3-甲氧苯基)-1-甲基乙基]-7*a*-甲基-2, 3, 5, 6, 7, 7*a*-六氢茚-5-酮(3) 称取 1.034 g 80% NaH, 在通 N_2 下置于三颈瓶中, 用无水正己烷洗数次, 加入 50 mL 含 5.17 g (23.3 mmol) 2 的无水乙二醇二甲醚(DME)溶液, 70~75°C 搅拌 20 h 后加入 50 mL 含 8.27 g (25.8 mmol) 1 的无水 DME 溶液, 在 70~75°C 继续通 N_2 搅拌 20 h, 冷到室温, 加饱和 NaH_2PO_4 水溶液, 有机层用饱和食盐水洗到中性, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂, 得粗品 11 g。经硅胶柱层析, 得 6.27 g 油状物 3, 产率 72.8%, $[\alpha]_D^{25} -38.7^\circ$ (c 0.95, $CHCl_3$)。 λ_{max} : 252(log ϵ 4.16) nm. ν_{max} (薄膜): 1660, 1630, 1580, 1495, 1460, 1260, 1100 cm^{-1} . δ_H ($CDCl_3$, 200 MHz): 0.80 (3H, s, 7*a*- CH_3), 1.14 [9H, s, $(CH_3)_3C$], 1.21 (3H, d, $J=6$ Hz, 4-(1- CH_3)), 3.44 (1H, t, $J=8$ Hz, 1*α*-H), 3.76 (3H, s, OCH_3), 6.6~6.68 (3H, m, Ar-H), 7.1 (1H, m, Ar-H), ppm. m/z : 371 ($[M+1]^+$, 100%), 314 ($[M-(CH_3)_3CO+1]^+$, 51.18).

(1*S*, 3*aS*, 4*R*, 7*aS*)-(+) -1-叔丁氧基-4-[(1*R*)-2-(3-甲氧苯基)-1-甲基乙基]-7*a*-甲基-2, 3, 3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-八氢茚满-5-酮(4) 将 294 mg 的 5% Pd/C 加到含有 294 mg (79.5 mmol) 3 的 30 mL 甲醇溶液中, 于室温, 在 1.6 kg 压力下通氢 7 h, 滤去钯碳, 用

制备 TLC 分离, 得 146 mg 氢化物 **4**, 产率 55.8%, 并回收 34 mg 原料 **3**. **4** 的 $[\alpha]_D^{25} + 26^\circ$ (c 4.25, CHCl_3). ν_{\max} (薄膜): 1710, 1600, 1582, 1490, 1462, 1260, 1190 cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3 , 200 MHz): 0.93 (3 H, s, 7 α - CH_3), 0.94 [3 H, d, $J=7$ Hz, 4-(1- CH_3)], 1.14 [9 H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 3.46 (1 H, t, $J=8$ Hz, 1 α -H), 3.78 (3 H, s, OCH_3), 6.75 (3 H, m, Ar-H), 7.18 (1 H, m, Ar-H) ppm. m/z : 373 ($[\text{M}+1]^+$, 22.19%), 315 ($[\text{M}-(\text{CH}_3)_3\text{C}]^+$, 1.24), 299 ($[\text{M}-(\text{CH}_3)_3\text{COH}+1]^+$, 8.05).

另外还分得一结晶物, 其结构可能为 **5**, 88 mg, 产率 33.6%, m. p. 190~192°C, $[\alpha]_D^{25} - 12^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). ν_{\max} : 3500, 1700, 1360, 1200, 1080 cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3 , 200 MHz): 0.77 (3 H, s, 7 α - CH_3), 1.14 [9 H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.18 [3 H, d, $J=8$ Hz, 4-(1- CH_3)], 3.5 (1 H, t, $J=8$ Hz, 1 α -H) ppm. m/z : 306 ($[\text{M}-(\text{CH}_3)_3\text{C}-1]^+$, 4.73%), 289 ($[\text{M}-(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 13.82), 269 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11}]^+$, 10.08).

17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7 α -甲基-1, 3, 5(10)-雌甾四烯(6) 将 0.147 g (0.395 mmol) **4** 溶于 4 mL 含有硫酸的乙醇溶液 (4 mL 乙醇含有 0.4 mL 浓硫酸), 室温搅拌 22 h, 有结晶析出, 得 87 mg **6**, 产率 62%. 用甲醇重结晶, m. p. 114.5~117.5°C, $[\alpha]_D^{25} + 56^\circ$ (c 0.7, CHCl_3). λ_{\max} : 265 nm. ν_{\max} : 1605, 1578, 1500, 1460, 1230, 1200 cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3 , 200 MHz): 0.8 (3 H, d, $J=8$ Hz, 7 α - CH_3), 0.82 (3 H, s, 13- CH_3), 1.2 [9 H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 3.6 (1 H, t, $J=8$ Hz, 17 α -H), 3.82 (3 H, s, OCH_3), 6.32 (1 H, m, 11-H), 6.62 (1 H, d, $J=4$ Hz, 1-H), 6.74, 7.6 (2 H, dd, $J=8$ Hz, 2-H, 4-H) ppm. m/z : 354 (M^+ , 79.2%), 297 ($[\text{M}-(\text{CH}_3)_3\text{C}]^+$, 44.19).

17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7 α -甲基-9 β -氢-1, 3, 5(10)-雌甾三烯(7)和 17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7 α -甲基-1, 3, 5(10)-雌甾三烯(8) 将 52.5 mg (0.148 mmol) **6** 溶于 3 mL 乙酸乙酯, 加入 125 mg 5% Pd/C, 在 2 kg 压力下, 15°C 通氢搅拌 50 h, 过滤. 减压除去溶剂, 得 57 mg 粗品, 再经制备 TLC 分离, 得 38 mg **7**, 产率 72%. 同时分离出 3.5 mg 化合物 **8** [m/z : 356 (M^+ , 92.76%), $\text{CD}(\text{CH}_3\text{OH})$: λ_{\max} 280 nm ($\Delta\epsilon=0.148$)].

7 用甲醇重结晶, m. p. 88~90°C, $[\alpha]_D^{25} + 9.48^\circ$ (c 1.63, CHCl_3). ν_{\max} : 1602, 1570, 1498, 1460, 1250, 1190 cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3 , 200 MHz): 0.82 (3 H, s, 13- CH_3), 1.04 [9 H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.08 (3 H, d, $J=7$ Hz, 7 α - CH_3), 3.16 (1 H, t, $J=8$ Hz, 17 α -H), 3.78 (3 H, s, OCH_3), 6.62 (1 H, d, $J=2$ Hz, 4-H), 6.70 (1 H, d, $J=8$ Hz, 1-H), 7.24 (1 H, d, $J=8$ Hz, 2-H) ppm. m/z : 356 (M^+ , 82.91%), 299 ($[\text{M}-(\text{CH}_3)_3\text{C}]^+$, 96.48). $\text{CD}(\text{CH}_3\text{OH})$: λ_{\max} 280 nm ($\Delta\epsilon=0.235$).

化合物 6 的锂氨还原 将已经钠干燥过的液氨, 通入三颈瓶中约 30 mL, 再加 0.2 mL 苯胺, 在 -50~-60°C 下滴入 2 mL 含 95 mg (26.8 mmol) **6** 的四氢呋喃溶液, 5 min 内加完, 然后加入 200 mg 切成小块的锂, 在 -50~-60°C 反应 3 h 后, 加固体 NH_4Cl , 则反应物由蓝色变为白色, 放置过夜. 用乙酸乙酯提取, 提取液经饱和 NH_4Cl 洗到中性, 无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂, 得结晶 70 mg, 经甲醇重结晶, 得 60 mg **8**, 产率 62.8%, m. p. 129~130°C, $[\alpha]_D^{25} + 51.8^\circ$ (c 0.5, CHCl_3). λ_{\max} : 278, 286 nm. ν_{\max} : 1602, 1580, 1500, 1460, 1230, 1198 cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3 , 60 MHz): 0.76 (3 H, s, 13- CH_3), 0.82 (3 H, d, $J=7$ Hz, 7 α - CH_3), 1.15 [9 H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 3.73 (3 H, s, OCH_3), 6.6 (1 H, s, 4-H), 6.75, 7.2 (2 H, dd, $J=8$ Hz, 1-H, 2-H) ppm. m/z : 356 (M^+ , 100%), 300 ($[\text{M}-(\text{CH}_3)_3\text{C}+1]^+$, 66.47).

17 β -羟基-3-甲氧基-7 α -甲基-1, 3, 5(10)-雌甾三烯(9) 52 mg (0.146 mmol) **8** 溶于

0.5 mL 二氧六环, 加 0.1 mL $4 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{HCl}$, 通 N_2 回流 3h, 冷却到室温后, 直接用制备 TLC 分离, 得 40 mg **9**, 产率 91%, 用甲醇-水重结晶, 得针状结晶, m. p. $128 \sim 129^\circ\text{C}$, 与已知物^[3] 混合熔点不下降, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 74^\circ$ (c 0.6, CHCl_3). [文献值^[3]: m. p. $129 \sim 131^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 66^\circ$ (c 0.58, CHCl_3)]. ν_{max} : 3450, 1610, 1580, 1500, 1450, 1380, 1320, 1250, 1238, 1040 cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3 , 60 MHz): 0.77 (3H, s, 13- CH_3), 0.86 (3H, d, $J=6 \text{ Hz}$, 7 α - CH_3), 3.76 (3H, s, OCH_3), 6.66 (1H, s, 4-H), 6.76, 7.26 (2H, dd, $J=8 \text{ Hz}$, 1-H, 2-H) ppm. m/z : 300 (M^+ , 66.45%). $\text{CD}(\text{CH}_3\text{OH})$: λ_{max} : 280 nm ($\Delta\epsilon - 0.337$).

17 β -羟基-3-甲氧基-7 α -甲基-9 β -氢-1, 3, 5(10)-雌甾三烯(13) 30 mg (0.084 mmol) **7** 溶于 0.4 mL 二氧六环, 加入 0.1 mL $4 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{HCl}$, 通 N_2 回流 3h, 直接用制备 TLC 分离, 得 24 mg **13**, 产率 95%, 用甲醇-水重结晶, m. p. $110 \sim 111^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} - 9.5^\circ$ (c 0.4, CHCl_3). δ_{H} (CDCl_3 , 200 MHz): 0.86 (3H, s, 13- CH_3), 1.09 (3H, d, $J=8 \text{ Hz}$, 7 α - CH_3), 3.78 (3H, s, OCH_3), 6.62 (1H, s, 4-H), 6.72, 7.24 (2H, dd, $J=8 \text{ Hz}$, 1-H, 2-H). m/z : 300 (M^+ , 100%), 283 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + 1]^+$, 1.78).

3-甲氧基-7 α -甲基-1, 3, 5(10)-雌甾三烯-17-酮(10) 67 mg (0.22 mmol) **9** 溶于 1 mL 用 CrO_3 处理过的丙酮, 滴入 0.17 mL Jones 试剂, 在室温搅拌 1 h 后, 用异丙醇破坏过量的氧化剂, 得结晶, 乙酸乙酯提取, 饱和 NaCl 水洗至中性, Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂, 得结晶 65 mg, 用乙酸乙酯重结晶后得 31 mg **10**, m. p. $154 \sim 156^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{10} + 143.3^\circ$ (c 1.65, CHCl_3) [文献值^[4]: m. p. $160 \sim 161^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{10} + 144^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)]. ν_{max} (石蜡油): 1740, 1610, 1570, 1490, 1450, 1270, 1050 cm^{-1} . δ_{H} (ODCl_3 , 60 MHz): 0.9 (3H, d, $J=7 \text{ Hz}$, 7 α - CH_3), 0.93 (3H, s, 13- CH_3), 3.8 (3H, s, OCH_3), 6.7 (1H, s, 4-H), 6.76, 7.26 (2H, dd, $J=7 \text{ Hz}$, 1-H, 2-H) ppm. m/z : 298 (M^+ , 100%), 283 ($[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 2.68).

3-甲氧基-7 α -甲基-螺旋-17 β -环氧-雌甾-1, 3, 5(10)-三烯(11) 80% NaH 200 mg (6.7 mmol) 用无水四氢呋喃洗两次后, 加入 4 mL 无水 DMSO, 通 N_2 , 搅拌, 在 $65 \sim 70^\circ\text{C}$ 加热 45 min 后冷到 0°C , 滴入 3.5 mL 含碘化三甲基氧硫 660 mg (3.0 mmol) 的 DMSO 溶液, 15 min 加完, 室温搅拌 1 h. 将 4 mL 含 200 mg (0.67 mmol) **10** 的无水 THF 溶液加到上述反应液中, 室温搅拌过夜. 减压除去溶剂, 倒入冰水中, 用 CH_2Cl_2 提取, 经制备 TLC 分离, 得 128 mg **11**, 产率 61%, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 44.6^\circ$ (c 0.56, CHCl_3). ν_{max} : 1610, 1570, 1490, 1270, 1030, 810 cm^{-1} . δ_{H} (ODCl_3 , 60 MHz): 0.83 (3H, d, $J=6 \text{ Hz}$, 7 α - CH_3), 0.9 (3H, s, 13- CH_3), 2.6, 2.93 (2H, dd, $J=4 \text{ Hz}$, 环氧 CH_2), 3.73 (3H, s, OCH_3), 6.6 (1H, s, 4-H), 6.6, 7.2 (2H, d, $J=7 \text{ Hz}$, 1-H, 2-H) ppm. m/z : 312 (M^+ , 100%), 282 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^+$, 10.09).

7 α -甲基-17 α -氰甲基-3, 17 β -雌二醇-3-甲醚(12) 128 mg (0.41 mmol) **11** 溶于 5 mL 乙二醇中, 然后加入 250 mg NaCN (5.1 mmol), 在 $80 \sim 85^\circ\text{C}$ 反应 2 h 后将反应液倒入冰中, 有固体析出, 过滤, 滤液用乙醚提取, 除去乙醚后得的固体与第一次滤得的固体合并, 制备 TLC 分离, 得 132 mg **12**, 产率 95%, $[\alpha]_{\text{D}}^{30} + 36.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3), 经甲醇重结晶, m. p. $144 \sim 146^\circ\text{C}$. ν_{max} : 3300, 2250, 1660, 1620, 1582, 1518 cm^{-1} . δ_{H} (ODCl_3 , 200 MHz): 0.86 (3H, d, $J=7 \text{ Hz}$, 7 α - CH_3), 0.96 (3H, s, 13- CH_3), 2.66 (2H, d, $J=8 \text{ Hz}$, CH_2ON), 3.8 (3H, s, OCH_3), 6.64 (1H, s, 4-H), 6.73, 7.20 (2H, d, $J=8 \text{ Hz}$, 1-H, 2-H) ppm. m/z : 339 (M^+ , 100%), 298 ($[\text{M} - \text{CH}_2\text{ON} - 1]^+$, 38.85).

第二军医大学周廷森同志参加了部分氢化实验; 夏克敏同志制备了碘化二甲基氧硫, 特此

致谢.

参 考 文 献

- [1] 蔡祖俸,倪 元,沈竟康,余新娣,王彦秋,化学学报,1986, 44, 78.
Cai, Zu-Yun; Ni Yuan; Sun Jen-Kon; Yu Xin-Di; Wang Ye-Qiu., *J. Chem. Soc. Chem., Commun.*, 1985, 1277.
- [2] Ponsold, K., *Pharmazie*, 1979, 34, 312.
- [3] Wieland, P.; Anner, G., *Helv.*, 1967, 50, 1453.
- [4] Kalvoda, J.; Krahenbuhl, Oh.; Desaulles, P. A.; Anner, G., *Helv.*, 1967, 50, 281.
- [5] Bischofberger, K.; Bull, J. R., *Tetrahedron*, 1985, 41, 365.
- [6] Cook, C.; Cooley, R. C.; Wall, M. E., *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 2789.
- [7] Hubneer, M.; Noack, I., *J. Prakt. Chemie*, 1972, 314, 667.

The Synthesis of (+)-3-Methoxy-7 α -methyl-17 α -Cyanomethyl- 17 β -hydroxy-1, 3, 5-(10)-Estratriene

Cai, Zu-Yun* Ni, Yuan Zhang, Liang

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai, 200032)

Abstract

The titled compound **12** was obtained through seven steps using the compound **3** as starting material. Hydrogenated compound **4** obtained from **3** was cyclized with H₂SO₄ to the compound **6**, hydrogenation of which gave a mixture of the compound **7** and **8**. The compound **8** was also secured directly by reduction of **6** with Li and liq. NH₃. Deprotection of the compound **8** by HCl gave the compound **9** which was oxidized to the compound **10**. Introducing the methylene group by dimethyl oxosulfonium methylide at 17-ketone in the compound **10** gave the epoxide **11** which was cleaved to the titled compound **12** by NaCN.