

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)-雌甾三烯的合成

蔡祖恂* 倪元 沈竟康[†] 余新娣 王彦秋[‡]

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

合成 7 α , 18-二甲基-19-去甲基-甾体物的关键中间体 **10a** 是通过从 **3a** 与 **4** 的缩合物 **5** 经氢化、环合、再氢化而得到。同样地可获得 7 β , 18-二甲基雌甾二醇衍生物 **10b** 即: **6**→**7b**→**9b**→**10b**。

在甾核上引进 7 α -甲基, 可以增强分子的生物活性。例如: 在抑制兔受孕及产生亲子宫性反应方面, 7 α -甲基炔诺酮口服效力比炔诺酮强 20~30 倍^[1]。合成 7 α -甲基甾体物可用半合成^[2] 或全合成获得^[3~6]。本文报道对映体选择合成化合物 **10a**。 **10a** 是合成 7 α -甲基-19 去甲基甾体的关键中间体。因它经 Birch 还原, 可得 7 α -甲基-19 去甲基化合物。我们的合成路线是先分别合成化合物 **3a** 和 **4** 两个片段。 **4**^[7] 是已知物由 2-乙基-环戊二酮 1,3 与甲基乙烯酮缩合, 所得的缩合物经 L-脯氨酸进行不对称合成后, 再经脱水、还原、叔丁醚化而得。我们用丁香酚经五步^[8] 得已知体 **1**, **1** 经啤酒酵母菌进行不对称还原得光学活性化合物 **2a**。将其和化合物 **1** 经 NaBH₄ 还原所得的消旋体 **2** 分别与 (+)- α -甲氧基- α -三氟甲基苯乙酸做成酯的衍生物^[9]。从测得的 ¹⁹F NMR 谱上显示: 光学活性物 **2a** 的 e.e. 值为 98~99%。 **2a** 的羟基经 Horeau 法^[10] 和 Mosher 法^[11] 测定为 *S* 构型。它的对甲苯磺酸酯 **3a** 和 **4** 在氢化钠的存在下, 缩合得化合物 **5**, **5** 经氢化、环合、再氢化除得 **10a** 外, 尚分得一个 9 位为 β -氢的 **11**。这是因为分子中有 α -甲基的存在, 阻碍氢向背面方向加成。 **7a** 中 14 位碳的氢为 α 构型以及 **11** 中 9 位氢为 β 构型均由 CD 谱确定^[5]。 **7a** 的 NMR 谱在 δ 3.5 ppm 处有三重峰, 偶合常数 8Hz 也足以证明其 CD 环为逆式联结^[4]。 **9a** 的 8 位碳的氢为 β 构型是由于 **7a** 经酸处理后能分离出 **8a**, **8a** 再经酸处理后所得之物与 **7a** 直接经酸处理得到的 **9a** 完全相同。

由于甾核上引进 7 β -甲基也能增强活力, 例如: 7 β , 17 α -二甲基睾丸素据报道是目前有效的治疗一期和二期乳腺癌的口服甾体药物^[12], 因此我们用与合成 7 α -甲基化合物 **10a** 相似的路线合成 7 β -甲基化合物 **10b**。即 **1** 经 NaBH₄ 还原得消旋体 **2**^[13], 再做成它的对甲苯磺酸酯 **3**, **3** 与 **4** 缩合得 **5** 与 **6** 的混合物(44:33)。分出纯的 **6** 后, 进行氢化、环合、再氢化, 仅得一个产物 **10b**。

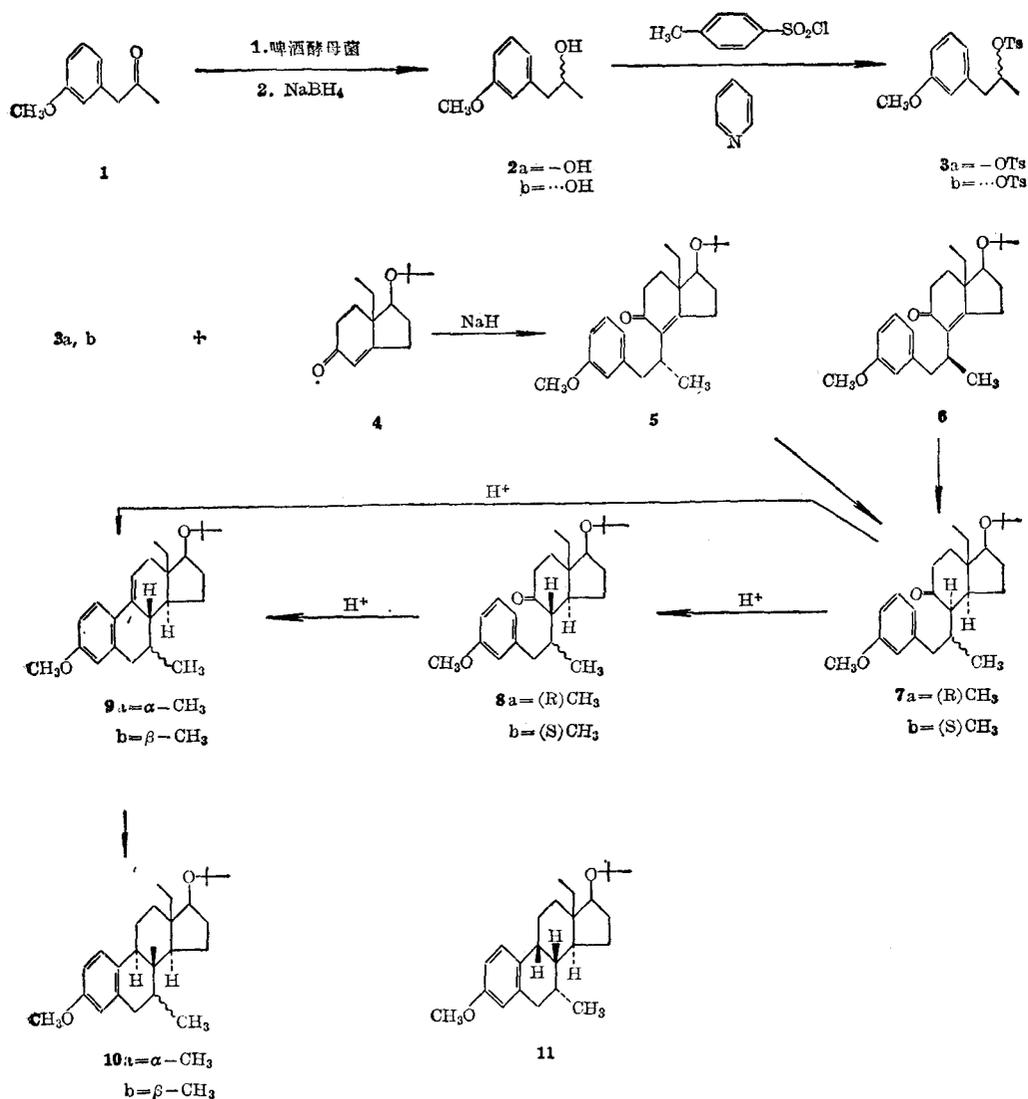
我们比较 **10a** 与 **10b** 的 7-C 位甲基的偶合常数, 它们也符合 Danneels 和 Anteunis^[4] 的报道, 即竖键甲基的偶合常数较横键甲基的大。

由 **10a** 合成 7 α -甲基-19 去甲基甾体物的工作, 拟另文发表。

1984 年 12 月 26 日收到。

* 上海第一医学院药理学系进修生。

本工作中的气相色谱由本所郭广忠与刘汉泉同志操作。



实 验

熔点用 Kofler 仪测定, 比旋用 WZZ 自动旋光仪和 Autopol III Automatic Polarimeter 仪测定. 紫外光谱用上海分析仪器厂 730 型分光光度计测定. 红外光谱用 Zeiss-Jena Specoid 型仪或日本岛津 IR-440 红外光谱仪测定. 核磁共振谱用 EM 360L 60 MHz 和 Varian XL-200 型仪测定, 以 CDCl_3 或 CCl_4 为溶剂, TMS 为内标. 质谱用 JMS-01-U 型仪测定.

S-1-(间甲氧苯基)-2-丙醇(2a) 将 4g(0.024 mol)1-(间甲氧苯基)-2-丙酮(**1**)溶于 80 mL 95% 乙醇, 平均分成四份, 各投入 1 L 的经啤酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*) 2.346 培养的发酵液(培养液成份: 葡萄糖 3%, 玉米浆 2%, NaNO_2 0.2%, KCl 0.02%, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.02%, KH_2PO_4 0.1%, K_2HPO_4 0.2%, MgSO_4 0.05%, H_2O 100 mL), 30°C 震荡 72 h 取出. 发酵液经离心后, 菌体和清液分别用乙酸乙酯提取数次, 提取液用无水

Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得粗品, 经硅胶柱层析分离, 得 3.89 g 油状物, 收率 96%, [α]_D¹² + 31.8° (c 1.53, CHCl₃). ν_{\max} (film): 3350(OH), 1600, 1580, 1480(C₆H₅)cm⁻¹. δ_{H} (CCl₄, 60 MHz): 1.15[3H, d, $J=6$ Hz, -CH(OH)CH₃], 2.65[2H, d, $J=6$ Hz, -CH₂CH(OH)-], 3.8(3H, s, OCH₃), 4.0[1H, m, -CH(OH)-], 6.85, 7.3(4H, m, *m*-CH₃OC₆H₄-)ppm. m/z 166(M⁺).

2a 的构型测定 将 33 mg (0.2 mmol) **2a** 及 164 mg (0.52 mmol) α -苯代丁酸酐溶于 1.2 mL 无水吡啶, 室温搅拌过夜, 加 0.5 mL 蒸馏水, 再在室温搅拌 1 h, 加 1 mL 苯及 2 滴酚酞, 用 0.0968 mol/L NaOH 滴定, 共消耗 7 mL NaOH. 水层呈粉红色, 用氯仿提取三次, 弃去氯仿, 水层用 2 mol/L HCl 酸化, 再用 2.0 mL 苯提取, 分出之苯液经无水 Na₂SO₄ 干燥测得的旋光是 -0.174. 由于测得的酸酐是负值, 根据 Horeau 法^[10] 的经验规律, 被测定的醇 **2a** 应是 *S* 构型.

2a 的 (+)MTPA 酯^[9] 将 32 mg (0.2 mmol) **2a** 溶于 0.6 mL 干 CH₂Cl₂ 中, 再加 70 mg (0.3 mmol) (+)MTPA, 40 mg DMPA 及 60 mg DCC (溶于 0.4 mL 干 CH₂Cl₂) 30°C 搅拌过夜, 经 PLC 分离得 78 mg 产物.

2 的 (+)MTPA 酯 将 64 mg (0.4 mmol) **2** 溶于 1.2 mL 干 CH₂Cl₂ 中, 再加 140 mg (0.6 mmol) (+)MTPA, 80 mg DMPA 及 120 mg DCC (溶于 0.8 mL 干 CH₂Cl₂) 30°C 搅拌过夜. 经 PLC 分离得产物 95 mg. $\delta_{19\text{F}}$: **2a**, **2b** 的 (+)MTPA 酯的化学位移分别为 6.747 和 6.776, **2a** 的 e.e. 值为 98~99%.

S-1-(间甲氧苯基)-2-丙醇-对甲苯磺酸酯(3a) 将 3.3 g (9 mmol) **2a** 和 24 mL 干吡啶置于三颈瓶中, 当内温在 0°C 左右时渐渐分批加 6.3 g 对甲苯磺酰氯, 加完后在 0~5°C 搅拌 4h, 然后在室温搅拌过夜, 加数毫升 CH₂Cl₂ 后, 用 2 mol/L HCl 溶液洗至近中性, 再用饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 除去溶剂得 5.1 g 油状粗品 **3a**, 经硅胶柱层析, 得 4.37 g 淡黄色油状纯物, 收率 69.7%. 用丙酮石油醚结晶 m.p. 55~57°C, [α]_D¹⁹ + 20.5° (c 1.35, CHCl₃). ν_{\max} (nujol): 1605, 1580, 1490(C₆H₄)cm⁻¹. δ_{H} (CDCl₃, 200 MHz): 1.33[3H, d, $J=6$ Hz, -CH(OTs)CH₃], 2.4(3H, s, -C₆H₄CH₃), 2.8[2H, 2q, $J=6$ Hz, -CH₂CH(OTs)-], 3.72(3H, s, OCH₃), 4.73[1H, q, $J=6$ Hz, -CH(OTs)-CH₃], 6.52~6.74, 7.08~7.26, 7.58~7.62(8H, m, 苯环-H). m/z 320(M⁺).

(R, S)-1-(间甲氧苯基)-2-丙醇-对甲苯磺酸酯(3) 7.8 g (47 mmol) **2**^[13] 与 16 g 对甲苯磺酰氯反应, 条件同上, 得 7.67 g **3**, m.p. 55~57°C, 收率 51%. IR, ¹H NMR, MS 与 **3a** 相同.

(1S, 7aS)-(+)-1-叔丁氧基-4-[(1R)-2-(3-甲氧苯基)-1-甲基乙基]-7a-乙基-5, 6, 7, 7a-四氢茚满-5-酮(5) 称取 180 mg 80% NaH 在通 N₂ 下置于三颈瓶中, 再用干的正己烷洗数次, 加入 1 g (4.2 mmol) **4** 的 10 mL 干 DME 溶液, 75°C 搅拌 20h 后, 加 1.63 g (5 mmol) **3a** 的 10 mL DME 溶液, 75°C 继续通氮搅拌 20h, 冷到室温, 加饱和 NaH₂PO₄ 水溶液. 有机层用饱和食盐水洗到中性, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压除去溶剂得粗品 2 g, 经硅胶柱层析得 1.16 g 油状物 **5**, 产率 72%. [α]_D²⁷ - 25° (c 1.06, CHCl₃). λ_{\max} (C₂H₅OH): 255 nm (log ϵ 4.39). ν_{\max} (film): 1660, 1620(α , β -不饱和酮), 1600, 1580, 1490(苯环-C=C-), 1260(Ar-OCH₃). δ_{H} (CDCl₃, 200 MHz): 0.76(3H, t, $J=8$ Hz 13-CH₂CH₃), 1.10[9H, s, -OC(CH₃)₃], 1.16(3H, d, $J=8$ Hz, 7 α -CH₃), 2.98~3.1(1H, q, 7-H), 3.44(1H, t, $J=8$ Hz, 17 α -H), 6.48(1H, s), 6.52~6.58(2H, m), 7.00(1H, t, $J=8$ Hz)(C₆H₄).

m/z : 335($M^+ + 1$).

(**1S**, **7aS**)-(+) -1-叔丁氧基-4-[(**1S**)-2-(3-甲氧苯基)-1-甲基乙基]-7a-乙基-5,6,7,7a-四氢茛苳满-5-酮(**6**) 称取 730 mg 80% NaH 在通 N_2 下, 加入 3.65 g (15.4 mmol) **4** 的 36 mL DME 溶液, 75°C 搅拌 20 h, 加入 5.95 g (18.5 mmol) **3** 的 36 mL DME 溶液, 再在 75°C 继续通 N_2 搅拌 20 h, 处理方法同上. 经硅胶柱层析得 4 g **5** 和 **6** 的油状混合物, 产率 67.8%, 经气相色谱检定, **5** 与 **6** 的比例是 44:33, 4.55 g **5** 与 **6** 的混合物再经硅胶柱层析得 560 mg 纯油物 **6**, $[\alpha]_D^{25} + 72.7^\circ$ (c 0.8, C_2H_5OH). $\lambda_{max}(C_2H_5OH)$: 254 nm, $\nu_{max}(film)$: 1660, 1620 (α , β -不饱和酮), 1600, 1580, 1485, 1460 (苯环—C=C—) cm^{-1} . $\delta_H(CCl_4, 200 MHz)$: 0.94 (3H, t, $J = 8 Hz$, 13- CH_2CH_3), 1.07 [9H, s, $OC(CH_3)_3$], 1.23 (3H, d, $J = 7 Hz$, 7- $\beta-CH_3$), 2.87 (1H, t, $J = 9 Hz$, 7-H), 3.08 (1H, t, $J = 8 Hz$, 17- $\alpha-H$), 3.74 (3H, s, OCH_3), 6.48 (1H, s). 6.58 (2H, d, $J = 8 Hz$), 7.04 (1H, d, $J = 8 Hz$) (C_6H_4). m/z : 384(M^+).

(**1S**, **3aS**, **4R**, **7aS**)-(+) -1-叔丁氧基-4-[(**1R**)-2-(3-甲氧苯基)-1-甲基乙基]-7a-乙基-六氢茛苳满-5-酮(**7a**) 将 110 mg 5% Pd/C 加到含有 105 mg (0.27 mmol) **5** 的 20 mL 甲醇溶液中, 在 2 个大气压下, 室温氢化 17 h, 滤去钯碳, 用 PLC 分离, 得 50 mg 油状物 **7a**, 产率 47.4%, $[\alpha]_D^{25} + 8.9^\circ$ (c 0.99, $CHCl_3$). $\lambda_{max}(C_2H_5OH)$: 280 (log ϵ 3.36), 273 (3.39) nm, $\nu_{max}(film)$: 1703, 1600, 1582, 1486, 1260 cm^{-1} . $\delta_H(CDCl_3, 200 MHz)$: 0.92 (3H, d, $J = 7 Hz$, 7- $\alpha-CH_3$), 1.08 (3H, t, $J = 6 Hz$, 13- CH_2CH_3), 1.15 [9H, s, $OC(CH_3)_3$], 3.52 (1H, t, $J = 8 Hz$, 17-H), 3.8 (3H, s, OCH_3), 6.74, 7.18 (m, 苯环-H). m/z : 387($M^+ + 1$). $CD(CH_3OH)\lambda_{max}$: 293 nm ($\Delta\epsilon + 0.78$).

(**1S**, **3aS**, **4R**, **7aS**)-(+) -1-叔丁氧基-4-[(**1S**)-2-(3-甲氧苯基)-1-甲基乙基]-7a-乙基六氢茛苳满-5-酮(**7b**) 214 mg (55.7 mmol) **6** 溶于 20 mL 甲醇中, 加 200 mg 5% Pd/C 通 N_2 21 h, 得 207 mg 粗油, 经 PLC 分离得 122 mg 油状物 **7b**, 产率 56.7%, $[\alpha]_D^{25} + 32.4^\circ$ (c 0.58, C_2H_5OH). $\lambda_{max}(C_2H_5OH)$: 273, 280 nm. $\nu_{max}(film)$: 1700, 1600, 1580, 1490, 1460, 1260 cm^{-1} . $\delta_H(CCl_4, 200 MHz)$: 0.86 (3H, d, $J = 7.8 Hz$, 7- $\beta-CH_3$), 1.10 [9H, s, $OC(CH_3)_3$], 3.45, (1H, t, $J = 6 Hz$, 17- $\alpha-H$), 3.72 (3H, s, OCH_3), 6.57 (s, 1H), 6.62 (2H, d, $J = 8 Hz$), 7.04 (1H, d, $J = 8 Hz$) (C_6H_4). m/z : 386(M^+). $CD(CH_3OH)\lambda_{max}$: 282 nm ($\Delta\epsilon + 0.26$).

17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7a, 18-二甲基-1, 3, 5(10)9(11)-雌甾四烯(**9a**), (**1S**, **3aS**, **4S**, **7aS**)-(+) -1-叔丁氧基-4-[(**1R**)-2-(3-甲氧苯基)-1-甲基乙基]-7a-乙基六氢茛苳满-5-酮(**8a**) 170 mg (0.44 mmol) **7a** 溶于 1 mL 乙醇, 加入浓硫酸 0.05 mL, 室温搅拌 15 h, 经 PLC 分离得 116 mg 油状物 **9a**, 产率 71.6%, 以及 22 mg 油状物 **8a**.

化合物 **9a** $[\alpha]_D^{25} = +29.56^\circ$ (c 0.56, C_2H_5OH). $\lambda_{max}(C_2H_5OH)$: 266 nm. $\nu_{max}(film)$: 1605, 1570, 1495, 1460 (苯—C=C—), 1230 cm^{-1} . $\delta_H(CCl_4, 200 MHz)$: 0.71 (3H, d, $J = 7 Hz$, 7- $\alpha-CH_3$), 0.92 (3H, t, $J = 8 Hz$, 13- CH_2CH_3), 1.12 [9H, s, $OC(CH_3)_3$], 3.55 (1H, t, $J = 8 Hz$, 17- $\alpha-H$), 3.72 (3H, s, OCH_3), 6.15 (1H, m, $w_{1/2} = 12 Hz$, 11-H), 6.4 (1H, s), 6.54, 7.4 (2H, d, d, $J = 8 Hz$) (苯环-H). m/z : 368(M^+).

化合物 **8a** $[\alpha]_D^{25} + 20.2^\circ$ (c , 1.54, $CHCl_3$), $\nu_{max}(film)$: 1700 (C=O) 1600, 1580, 1485 (苯—C=C—), 1260 (—C— OCH_3) cm^{-1} . $\delta_H(CCl_4, 60 MHz)$: 0.85 (3H, d, $J = 6 Hz$, 7- CH_3), 1.06 [12H, s, — $C(CH_3)_3$, 13- CH_2CH_3], 3.7 (3H, s, — OCH_3), 3.5 (1H, t, 17- $\alpha-H$), 6.5~6.6, 6.9~7.05 (m, 苯环-H), m/z : 386(M^+).

化合物 **9a** 将 66 mg **8a** 用以上相同的条件经 H_2SO_4 环合得 47 mg 油状物 **9a**, $[\alpha]_{\text{D}}$, UV, IR, NMR, MS 的物理常数与由 **7a** 经酸环合后所分得的 **9a** 完全一致。

17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7 β , 18-二甲基-1, 3, 5(10)9(11)-雌甾四烯(9b), 及 **(1S, 3aS, 4S, 7aS)-(+) -1-叔丁氧基-4-[(1S)-2-(3-甲氧苯基)-1-甲基乙基]-7a 乙基-六氢茚满-5-酮(8b)** 100 mg (0.26 mmol) **7b** 溶于 1 mL 甲醇, 外部用冷水冷却, 滴加 0.2 mL 10 mol/L HCl 约 5 min 成混浊液, 室温搅拌 2h, 经 TLC 检查, 只有 1/3 原料环合, 故再加 0.3 mL 10 mol/L HCl, 搅拌 3.5 h 后除去溶剂, PLC 分离得 14 mg 油状物 **9b** 以及 75 mg **8b**。

化合物 **9b** $[\alpha]_{\text{D}}^{29} + 106^\circ (c, 1.37, \text{CHCl}_3)$. $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$: 264 nm. $\nu_{\text{max}}(\text{film})$: 1600, 1580, 1500, 1485, 1260 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{CCl}_4, 60 \text{ MHz})$: 0.95 (3H, d, $J=6 \text{ Hz}$, 7- βCH_3), 1.18 [12H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 13- CH_2CH_3], 3.7 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.95 (1H, d, $J=6 \text{ Hz}$, 11-H), 6.5 (1H, s), 6.62, 7.36 (2H, d, $J=8 \text{ Hz}$). m/z : 368 (M^+).

化合物 **8b** $[\alpha]_{\text{D}}^{29} + 9^\circ (c, 0.63, \text{CHCl}_3)$. $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$: 273, 280 nm. $\nu_{\text{max}}(\text{film})$: 1700, 1600, 1580, 1485, 1450, 1260 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{CCl}_4, 60 \text{ MHz})$: 0.86 (3H, d, $J=7 \text{ Hz}$, 7 β - CH_3), 1.13 [12H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 13- CH_2CH_3], 3.5 (1H, t, $J=7 \text{ Hz}$, 17 α -H), 3.78 (3H, s, OCH_3), 6.6 (1H, s), 6.65, 7.05 (2H, d, d) (C_6H_5). m/z : 386 (M^+).

化合物 **9b** 将 75 mg **8b** 于 4 mL 甲醇和 2 mL THF 中, 外部用冷水冷却, 滴加 4 mL 10 mol/L HCl 于上述溶液中, 在室温搅拌 6.5 h, 减压除去溶剂, 用乙酸乙酯提取, 有机层用饱和 NaHCO_3 溶液洗到中性, 无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂得 71 mg 油状物, 经 PLC 分离得 52 mg **9b**. $[\alpha]_{\text{D}}$, UV, IR, NMR 与由 **7b** 用酸处理所得的产物 **9b** 完全一致。

17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7 α , 18-二甲基-1, 3, 5(10)雌甾三烯(10a) 及 **17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7 α , 18-二甲基-9 β -H-1, 3, 5(10)雌甾三烯(11)** 70 mg (0.19 mmol) **9a** 溶于 4 mL 乙酸乙酯, 加 200 mg 10% Pd/C 室温氢化 38 h, 过滤, 减压除去溶剂。粗产物经 PLC 分得 20 mg 油状物 **10a**, 产率 28.4% 以及 12 mg **11**。

10a 经石油醚结晶, m.p. 151~154 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 23.1^\circ (c, 0.53, \text{CHCl}_3)$. $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$: 279, 287 nm. $\nu_{\text{max}}(\text{film})$: 1610, 1572, 1500, 1460, 1252 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$: 1.00 (3H, d, 8 Hz, 7 α - CH_3), 1.04 [9H, s, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.64 (2H, m, 7, 8-H), 3.0 (m, $w_{1/2}$ 12 Hz, 9-H), 3.24 (1H, t, $J=6 \text{ Hz}$, 17 α -H), 3.8 (3H, s, OCH_3), 6.64 (1H, s), 6.70~6.77 (1H, d, $J=7 \text{ Hz}$), 7.20~7.28 (1H, d, $J=7 \text{ Hz}$) (C_6H_5). m/z : 370 (M^+). $\text{CD}(\text{CH}_3\text{OH}) \lambda_{\text{max}}$: 279 nm ($\Delta\epsilon + 0.23$).

化合物 **11** $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$: 276, 286 nm. $\nu_{\text{max}}(\text{film})$: 1610, 1580, 1500, 1460, 1390, 1360, 1250, 1265, 1200 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{CCl}_4, 60 \text{ MHz})$: 0.92 (3H, d, $J=6 \text{ Hz}$, 7 α - CH_3), 1.03 [12H, s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, 13- CH_2CH_3], 3.33 (1H, t, $J=3 \text{ Hz}$, 17 α -H), 3.6 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.36 (1H, s), 6.4, 6.8 (2H, d, d, $J=6 \text{ Hz}$) (C_6H_5). m/z : 370 (M^+). $\text{CD}(\text{CH}_3\text{OH})$: λ_{max} 276 nm ($\Delta\epsilon - 0.22$).

17 β -叔丁氧基-3-甲氧基-7 β , 18-二甲基-1, 3, 5(10)雌甾三烯(10b) 62 mg (0.168 mmol) **10b** 溶于 4 mL 乙酸乙酯, 加 120 mg 5% Pd/C, 氢化 24 h, 滤去催化剂, 经 PLC 分离得 40 mg 油状物 **12b**, 产率 64.2%, 能转化为结晶, m.p. 53~55 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} - 65.5^\circ (c, 0.8, \text{CHCl}_3)$. $\lambda_{\text{max}}(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$: 273, 284 nm. $\nu_{\text{max}}(\text{film})$: 1610, 1580, 1495, 1460, 1390, 1360, 1320, 1250, 1200 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$: 0.81 (3H, d, $J=6 \text{ Hz}$, 7 β - CH_3), 1.0 (3H, t, $J=6 \text{ Hz}$, 13- CH_2CH_3), 1.15 [9H, s, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 2.74~2.86 (1H, m, $J=8 \text{ Hz}$ 7-H),

3.5(1H, t, $J=8$ Hz, 17 α -H), 3.8(3H, s, OCH₃), 6.72(1H, s), 6.74(2H, d, $J=8$ Hz), 7.11(1H, d, $J=8$ Hz)(C₆H₅). CD(CH₃OH) λ_{\max} : 274 nm($\Delta\epsilon-0.71$), 225 nm($\Delta\epsilon+0.86$).

参 考 文 献

- [1] Duncan, G. W.; Lyster, S. C.; Campbell, J. A., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1964**, *116*, 800.
- [2] Grunwell, J. F.; Benson, H. D.; Johnston, J. O'Neal.; Petrow, V., *Steroids*, **1976**, *27*, 759.
- [3] Eder, U.; Gibian, H.; Haffer, G.; Neef, G.; Sauer, G.; Wiechert, R., *Chem. Ber.*, **1976**, *109*, 2948.
- [4] Eder, U.; Haffer, G.; Neef, G.; Sauer, G.; Seeger, A.; Wiechert, R., *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 3161.
- [5] Sauer, G.; Junghans, K.; Eder, U.; Haffer, G.; Neef, G.; Wiechert, R.; Cleve, G.; Hoyer, G. A., *Liebigs Ann.*, **1982**, 431.
- [6] Eder, U., *J. Steroid Biochemistry*, **1979**, *11*, 55.
- [7] Hojos, Z. G.; Parrish, D. R., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615.
- [8] 井上博纯, 药学杂志(日), **1967**, *87*, 1419.
- [9] Oppolzer, W.; Chapuis, C., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4665.
- [10] Horeau, A. *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 506; Horeau, A.; Kagan, H. B., *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 2431; Mabry, J. J.; Renold, W.; Miller, H. E.; Kagan, H. B., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 681.
- [11] Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543; Dale, J. A.; Mosher, H. S., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512; Sullivan, G. R.; Dale, J. A.; Mosher, H. S., *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2143.
- [12] Manfred, E. Wolff (Ed.), "Burger's Medicinal Chemistry", 4th part II, John Wiley, N. Y. **1979**, p. 639.
- [13] Bailey, K.; By, A. W.; Graham, K. C.; Verner, D.; *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 3143.

The Synthesis of Optically Active 17 β -*tert*-Butoxy-3-methoxy-7 α (or 7 β), 18-Dimethyl-1, 3, 5 (10) estratriene

Cai Zu-Yun* Ni Yuan Sun Jing-Kang Yu Xin-Di Wang Yan-Qiu

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

Abstract

The key intermediate for the synthesis of 7 α , 18-dimethyl-19-norsteroids **10a** has been secured from the compound **5**, which was obtained by condensation of **3a** and **4**. Hydrogenation of **5** followed by dehydration and hydrogenation gave **10a**. 7 β , 18-Dimethyl estratriendiol derivative **10b** was obtained in a similar way.