利用过二硫酸盐氧化消除 2-碘双氢非那雄胺制备非那雄胺

毛冀川^a 申玉良^b 曹春雨^b 舒志坚^b
 郑良彬^b 许新华^{*,a}

(^a 湖南大学化工学院 长沙 410082)

(^b 湖南玉新药业有限公司 邵阳 422000)

摘要 系统考察了不同碱及氧化剂对 2-碘二氢非那雄胺(**2a**)氧化消除反应的影响, 实验结果表明, 当以 $K_2S_2O_8$ 为氧化剂时, 反应效果最佳. 以 $K_2S_2O_8$ 为氧化剂, 探索了溶剂、 $K_2S_2O_8$ 用量、温度、时间对反应的影响, 获得最佳反应条件为: 四氢呋喃(THF)为溶剂, 室温反应 10 h, $K_2S_2O_8$ 与 2-碘二氢非那雄胺(**2a**)的投料比为 2 : 1. 在该最优化条件下, 非那雄胺(**3a**)收率为 96%, 纯度为 99.6%. 同时, 该条件也适用于 2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸(**2b**)和 2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸甲酯(**2c**)的氧化消除反应, 得到相应目标产物收率和纯度均高. 本方法具有反应条件温和、产品收率和纯度均高且对环境友好等优点.

关键词 非那雄胺; 过二硫酸盐; 氧化消除; 2-碘双氢非那雄胺

Preparation of Finasteride via Oxidative Elimination of 2-Iododihydrofinasteride by Using Peroxydisulfates as Oxidizing Agents

Mao, Jichuan^a Shen, Yuliang^b Cao, Chunyu^b Shu, Zhijian^b
 Zheng, Liangbin^b Xu, Xinhua^{*,a}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082)

(^b Limited Liability Company of Yu Xin Pharmacy, Shaoyang 422000)

Abstract The influence of various bases and oxidizing agents to the oxidation elimination of 2-iododihydrofinasteride (**2a**) was explored, and the results showed that $K_2S_2O_8$ is the best oxidizing agent. The influences of solvents, amount of $K_2S_2O_8$, temperature and reaction time on the oxidation elimination were also investigated, and the optimal conditions were obtained as follow: tetrahydrofuran (THF), 10 h, room temperature, $n_{K_2S_2O_8} : n_{2a} = 2 : 1$. Finasteride **3a** was obtained in the yield of 96.3% with the purity of 99.6%, when the reaction was performed under optimal conditions. The optimal conditions are also suitable for the oxidation elimination of 2-iodo-3-oxo-4-aza-5 α -androstane-17 β -carboxylic acid (**2b**) and 2-iodo-3-oxo-4-aza-5 α -androstane-17 β -carboxylate (**2c**), for giving the desired products in good yield and high purity. Other advantages include mild conditions, excellent yields, high purity and friendly to environment.

Keywords finasteride; peroxydisulfate; oxidation elimination; 2-iododihydrofinasteride

非那雄胺是一种 4-氮杂甾体化合物, 是睾酮代谢过程中内酶-II 型 5 α -还原酶的特异性抑制剂^[1]. 良性前列腺增生取决于前列腺内睾酮向二氢睾酮的转化. 本药物能有效减少血液和前列腺内的二氢睾酮^[2~4]. 此外, 非那雄胺还可以应用于男性脱发和女性多毛症等疾病, 具有很好的发展潜力^[5~8]. 双氢非那雄胺脱氢反应是制

备非那雄胺的重要方法, 主要包括直接脱氢法和间接脱氢法. 目前, 使用最为广泛的直接脱氢法有: 计量的苯基亚硒酸酐存在下, 双氢非那雄胺的脱氢反应^[9~11]. 该方法使用昂贵、剧毒的苯基亚硒酸酐试剂, 且反应生成的副产物较多, 产品纯度较低. 使用三甲硅基三氟乙酰胺(BSTFA)对双氢非那雄胺的羰基进行硅醚化^[12,13], 继

* Corresponding author. E-mail: xhx1581@hnu.edu.cn

Received April 8, 2017; revised May 9, 2017; published online May 17, 2017.

Project supported by the Important Science & Technology Specific Projects in Hunan Province (No. 2014FJ1010).

湖南省科技重大专项(No. 2014FJ1010)资助项目.

而经 2,3-二氯-4,5-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)氧化脱氢是制备非那雄胺的另一种有效的方法^[14~16]. 该方法使用昂贵且对水敏感的 BSTFA 试剂作为反应原料, 增加了反应了操作难度, 且得到目标产物的纯度和产率均较低. 因此, 双氢非那雄胺直接脱氢制备非那雄胺的方法不适用于工业化生产. 间接脱氢法是制备非那雄胺的另一种重要方法, 首先通过对双氢非那雄胺羰基硅醚化, 通过在双氢非那雄胺中引入易离去基团(如卤原子、磺酰基或亚磺酰基), 继而在强碱(如叔丁醇钾^[17]或 DBU^[18])作用下, 通过消除反应得到非那雄胺. 但该反应需要在强碱性条件下进行, 反应底物和目标产物均会发生一定程度的分解, 从而导致反应的副产物增加. 在无机碱存在下, 以间氯过氧苯甲酸^[19]或过硫酸氢钾复合盐^[20]作为氧化剂, 通过氧化消除的方法制备非那雄胺也是制备非那雄胺的另一种重要的方法. 该方法具有产率高、纯度高优点, 但间氯过氧苯甲酸价格昂贵, 且易爆炸, 不适用于工业化生产. 而过硫酸氢钾在温度高于 65 °C 时容易发生分解, 在使用和存储过程中存在一定的安全隐患. Jasic 等^[21,22]报道了通过在双氢非那雄胺中引入苯亚磺酰基, 继而在甲苯中回流反应, 经 4 步反应制备非那雄胺的方法. 该方法反应步骤复杂, 反应条件苛刻, 不适用于工业化生产.

综上所述, 目前报道的制备非那雄胺的方法均存在原料昂贵或易分解、反应条件苛刻、对环境污染严重、产物产率和纯度均较低等不足(主要存在图 1 所示的三种杂质). 而国际上对非那雄胺原料药的纯度要求极高, 目前报道的制备非那雄胺的方法难以达到要求. 因此, 急需开发出一种反应条件温和、成本低廉、产率和纯度均高的方法来制备非那雄胺及其类似物, 从而进一步推广其在药物发展中的应用.

图 1 非那雄胺制备产生的杂质

Figure 1 Impurities through the synthesis of finasteride

杂质的产生主要是由反应过程中所用的试剂引起的. 在双氢非那雄胺直接氧化消除制备非那雄胺的过程中, 没有完全反应的原料在苯基亚磺酰基或 DDQ 存在

下, 通常会产生杂质 A 和 C. 而采取间接氧化消除方法, 通过选择合适的氧化剂进行氧化消除, 可以避免杂质 C 的生成. 同时, 2-碘双氢非那雄胺的极性与双氢非那雄胺差异较大, 通过重结晶方法容易得到高纯度的 2-碘双氢非那雄胺, 因从而避免了杂质 A 的生成.

本工作以过二硫酸钾作为氧化剂, 通过 2-碘双氢非那雄胺氧化消除反应制备高纯度的非那雄胺. 该方法同时适用于 2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸(2b)和 2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸甲酯(2c)的氧化消除反应, 高产率地得到了 3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -甲酸(3b)和 3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -甲酸甲酯(3c), 后者是合成度他雄胺的关键中间体. 本方法为非那雄胺及其类似物的制备提供了一个绿色、高效的途径.

1 结果与讨论

根据文献[23]方法合成了 2-碘双氢非那雄胺(2a)、2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸(2b)和 2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸甲酯(2c). 通过重结晶或柱层析的方法得到了高纯度的 2-碘代物(Eq. 1).

首先, 以 THF 为溶剂, 以 2-碘双氢非那雄胺的氧化消除反应作为模型反应, 考察不同碱或氧化剂及反应时间对反应的影响, 结果见表 1.

由表 1 可知, 当以双氧水、高氯酸、高碘酸、过氧甲酸、过氧乙酸或过氧三氟乙酸作为氧化剂时, 反应产率均较低(Entries 1~6). 而以过二硫酸钠、过二硫酸铵作为氧化剂时, 反应在室温下有效进行, 获得较高的产率(Entries 7, 8). 当 2-碘双氢非那雄胺的氧化消除反应在强碱条件下进行时, 产率均较低(Entries 10~12). 主要是因为强碱性条件下, 底物和目标产物均发生一定程度的分解. 当以过二硫酸钾作为氧化剂, 反应在室温下进行 10 h, 产率高达 96%, 继续延长反应时间至 15 h, 反应产率没有变化. 因此, 选择过二硫酸钾作为最佳氧化剂, 反应时间为 10 h.

以过二硫酸钾为氧化剂, 以 2-碘双氢非那雄胺的氧化消除反应作为模型反应, 考察溶剂及反应温度对反应

的影响, 结果见表 2.

表 1 不同碱或氧化剂及时间对反应的影响^a

Table 1 Influence of various base, oxidizing agents and reaction time on the reaction

Entry	Base or Oxidizing agent	Time/h	Yield ^b / % of 3a
1	H ₂ O ₂	6	31
2	HClO ₄	6	7.0
3	HIO ₄	6	6.5
4	HCOOOH	6	32
5	CH ₃ COOOH	6	43
6	CF ₃ COOOH	6	51
7	Na ₂ S ₂ O ₈	6	86
8	K ₂ S ₂ O ₈	6	95
9	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	6	67
10	NaOH	6	28
11	^t BuOK	6	78
12	EtONa	6	54
13	K ₂ S ₂ O ₈	10	98
14	K ₂ S ₂ O ₈	15	98

^a Reaction conditions: 2-iododihydrofinasteride (2.0 mmol), base or oxidizing agents (6.0 mmol), THF (10 mL), r.t.; ^b Isolated yields (column chromatography).

表 2 反应溶剂、温度对反应的影响^a

Table 2 Influence of solvents and temperature on the reaction

Entry	Solvent	Temp./°C	Yield ^b / % of 3a
1	DMF	25	92
2	THF	25	97
3	DMSO	25	98
4	Toluene	25	18
5	CH ₂ Cl ₂	25	23
6	THF	0	76
7 ^c	THF	0	81

^a Reaction conditions: 2-iododihydrofinasteride (2.0 mmol), K₂S₂O₈ (6.0 mmol), solvent (10 mL); ^b Isolated yields (column chromatography). ^c Reaction time: 15 h.

由表 2 可知, 当以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、THF 作为溶剂时, 反应在室温下均可以有效进行, 均获得较高的产率. 由于 DMF 和 DMSO 沸点较高, 反应结束后难以除去, 因此选择 THF 作为反应的最佳溶剂. 当反应在 0 °C 下进行, 尽管延长反应时间至 15 h, 反应产率只有 81%, 因此选择室温作为反应的最佳温度.

最后, 以过二硫酸钾为氧化剂, 以 THF 作为反应溶剂, 以 2-碘双氢非那雄胺的氧化消除反应作为模型反应, 反应在室温下进行 10 h, 考察 2-碘双氢非那雄胺与氧化剂的物质的量之比对反应的影响, 结果见表 3.

由表 3 可知, 当 2-碘双氢非那雄胺与过二硫酸钾的物质的量之比为 1.0 时, 即使延长反应时间至 15 h, 反应只获得 73% 的产率. 随着过二硫酸钾的量增加, 产率相应增加, 当过二硫酸钾用量达 2.0 equiv. 时, 反应产率达 96%. 继续增加氧化剂的用量, 反应产率没有变化,

因此选用 2-碘双氢非那雄胺与氧化剂的物质的量之比为 2.0 作为最佳投料比.

表 3 2-碘双氢非那雄胺与氧化剂的量对反应的影响^a

Table 3 Influence of the amount of 2-iododihydrofinasteride and K₂S₂O₈ on the reaction

Entry	<i>n</i> _{2-iododihydrofinasteride}	<i>n</i> _{K₂S₂O₈}	Yield of 3a ^b / %
1	2.0	2.0	68
2 ^c	2.0	2.0	73
3	2.0	3.0	94
4	2.0	4.0	98
5	2.0	5.0	98

^a Reaction conditions: 2-iododihydrofinasteride (2.0 mmol), K₂S₂O₈, THF (10 mL), r.t., 10 h; ^b Isolated yields (column chromatography). ^c Reaction time: 15 h.

在获得最优条件基础上, 考察了 2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸(**2b**)和 2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸甲酯(**2c**)的氧化消除反应情况(Eq. 2). 由 Eq. 2 可知, 该反应条件对 17 位为羧基或甲酯基的非那雄胺类似物均具有很好的适用性, 均高产率地获得了相应的目标产物.

根据已有文献的报道^[19], 提出 2-碘双氢非那雄胺氧化消除制备非那雄胺的可能机理如 Scheme 1.

首先, 在氧化剂存在下, 2-碘双氢非那雄胺中的碘被氧化为高价碘, 从而增加碘的离去能力, 使得 C—I 更容易断裂, 使消除反应有效进行, 高产率得到非那雄胺目标产物.

2 结论

首次报道无碱参与下的氧化消除反应制备非那雄胺(**3a**)的方法, 该方法同样适用于非那雄胺类似物的制备, 反应均获得较高的产率和纯度(**3a**~**3c**, 94%~96%). 该反应具有原料稳定(过二硫酸钾 100 °C 以上分解)、反

应条件温和、环境友好、产率高、分离纯化简单和产品纯度高等优点, 为非那雄胺及其类似物的高产率、高纯度制备提供了一个有效的方法. 上述研究工作已申请国家发明专利^[23].

图式 1 氧化消除反应的可能机理

Scheme 1 Proposal mechanism of the oxidation elimination reaction

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 与 ^{13}C NMR (以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 作溶剂, TMS 为内标) 用 INOVA-400 型核磁共振仪测定, 质谱由 MAT 95 XP 型高分辨质谱仪测定, 高效液相色谱 (HPLC) 用 Agilent 1100 型高效液相色谱仪测定, 所用试剂均为分析纯. 所用溶剂 DMF、THF、 CH_2Cl_2 、甲苯、DMSO 均为商用溶剂. 所用无机碱如 NaOH、EtONa、 $t\text{BuONa}$, 氧化剂如双氧水、高碘酸、高氯酸、过氧甲酸、过氧乙酸、过氧三氟乙酸、过二硫酸铵、过二硫酸钠、过二硫酸钾均为商用试剂, 无需进一步处理.

3.2 实验方法

3.2.1 2-碘化物的制备

氮气保护下, 向装有雄甾 20.0 mmol 和三乙胺 (9.3 mL) 的混合物中加入 100 mL 干燥二氯甲烷, 将反应混合液温度降至 $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 搅拌 15 min. 待原料完全溶解后, 氮气保护下, 向反应混合液中滴加 5.6 mL 三甲基氯硅烷. 滴加完成后, 继续在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 30 min. 然后, 将温度上升到 $-5\sim 0\text{ }^\circ\text{C}$, 每隔 30 min 分多次向反应液中加入 5.6 g 单质碘, 继续反应 4 h. 反应结束后, 用 50 mL 20% 的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬灭反应, 并用 10 mL 二

氯甲烷萃取水相, 合并有机相, 加入 15 mL 甲苯, 减压除去部分溶剂至溶液大约为 20 mL. 室温下, 缓慢滴加 50 mL 石油醚, 室温下搅拌 2 h, 析出淡黄色粉末. 抽滤得粗产品, 经 THF/ H_2O 重结晶得到目标产物.

使用 HPLC 对产品进行纯度分析, 分析方法为: 流动相为 $V_{\text{水}}:V_{\text{甲醇}}:V_{\text{四氢呋喃}}=80:10:10$, 流速为 1.5 mL/min.

2-碘双氢非那雄胺(**2a**)^[24]: 9.6 g, 纯度为 99.7%, 产率为 96%. m.p. $230\sim 232\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit.^[24] $230\sim 232\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.68 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.80~4.75 (m, 1H), 3.20~3.16 (m, 1H), 2.59~2.56 (m, 1H), 2.18~1.92 (m, 4H), 1.78~1.60 (m, 8H), 1.35 (s, 9H), 1.26~1.21 (m, 2H), 1.10~0.98 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.85~0.81 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.645, 168.871, 60.892, 57.495, 55.503, 51.130, 50.825, 48.909, 43.797, 43.797, 39.452, 38.353, 34.746, 29.367, 29.044, 26.978, 24.280, 23.234, 21.114, 18.352, 13.200, 11.062; MS (EI) m/z (%): 500 (M^+ , 52), 374 (100), 317 (13), 274 (31), 58 (44).

2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸(**2b**)^[24]: 8.37 g, 产率为 94%, 纯度为 99.5%. m.p. $222\sim 223\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit.^[24] $223\sim 224\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.80 (s, 4H), 3.07~3.04 (m, 1H), 2.27~2.23 (m, 1H), 1.99~1.91 (m, 3H), 1.58~1.04 (m, 14H), 0.75 (s, 3H), 0.60~0.58 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 175.18, 167.81, 60.49, 55.15, 54.98, 50.50, 48.81, 43.77, 39.26, 38.10, 34.80, 29.49, 26.42, 24.44, 23.65, 22.13, 21.01, 13.74, 11.12; MS (EI) m/z (%): 445 (M^+ , 16), 318 (100), 304 (24), 289 (31), 272 (16), 247 (23), 232 (16), 173 (14), 147 (30), 128 (56), 91 (33), 56 (58).

2-碘-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酸甲酯(**2c**)^[24]: 8.55 g, 产率为 94%, 纯度为 99.3%. m.p. $236\sim 238\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit.^[24] $235\sim 238\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.54 (s, 1H), 4.77 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 3.18 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 2.60~2.57 (m, 1H), 2.38~2.33 (m, 1H), 2.15~2.02 (m, 3H), 1.87~1.21 (m, 10H), 1.15~0.97 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.65~0.63 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 174.35, 169.07, 60.86, 55.18, 55.08, 51.35, 50.76, 48.88, 44.13, 39.39, 37.95, 34.84, 29.38, 26.84, 24.34, 23.53, 20.97, 18.56, 13.59, 11.07; MS (EI) m/z (%): 459 (M^+ , 14), 400 (5), 332 (100), 318 (17), 303 (29), 272 (16), 247 (23), 232 (15), 201 (24), 147 (18), 128 (34), 110 (26), 93 (30), 56 (65).

3.2.2 2-碘化物消除脱碘

在 250 mL 的圆底烧瓶中, 加入 THF (50 mL) 和 2-碘化物(10.0 mmol), 室温下搅拌使原料完全溶解, 向反应混合液中缓慢滴加含 20.0 mmol 过二硫酸钾的饱和水溶液. 滴加完成后, 室温下继续反应 10 h. 反应结束后, 向反应液中加入去离子水 300 mL(对于 **3b** 的处理需滴加 2.0 mol/L 的硫酸直至 pH 值为 2), 室温搅拌 1 h, 抽滤得产品.

非那雄胺(**3a**)^[19]: 3.57 g, 产率 96%, 纯度为 99.6%. m.p. 252~254 °C (Lit.^[19] 257~259 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.797 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.814 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.568 (s, 1H), 5.090 (s, 1H), 3.363~3.293 (m, 1H), 2.162 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.030~1.963 (m, 1H), 1.777~1.733 (m, 2H), 1.702~1.449 (m, 8H), 1.353 (s, 9H), 1.293~1.255 (m, 4H), 0.975 (s, 3H), 0.698 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.622, 166.477, 150.877, 123.026, 59.683, 57.487, 55.654, 51.125, 47.598, 43.946, 38.452, 35.331, 29.441, 29.055, 26.016, 23.258, 21.269, 13.294, 12.015; MS (EI) m/z (%): 372 (M⁺, 100), 357 (42), 317 (20), 272 (48), 58 (44).

3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -甲酸(**3b**)^[25]: 3.01 g, 产率 95%, 纯度为 99.8%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.82 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.29~2.27 (m, 1H), 2.00~1.94 (m, 2H), 1.71~1.60 (m, 5H), 1.42~1.14 (m, 6H), 1.00~0.97 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.64~0.61 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 175.16, 165.64, 150.92, 123.59, 59.55, 55.23, 54.92, 47.50, 43.89, 39.07, 38.16, 35.35, 29.53, 25.49, 24.39, 23.65, 21.04, 13.83, 12.33; MS (EI) m/z (%): 317 (M⁺, 100), 299 (35), 274 (15), 256 (13), 221 (9), 176 (6), 147 (13), 136 (20), 123 (24), 110 (93), 79 (37), 77 (24), 56 (50).

3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-1-烯-17 β -甲酸甲酯(**3c**)^[26]: 3.11 g, 产率 94%, 纯度为 99.7%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.80 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.81 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35~3.33 (m, 1H), 2.39~2.35 (m, 1H), 2.18~2.04 (m, 2H), 1.85~1.61 (m, 7H), 1.43~1.02 (m, 7H), 0.97 (s, 3H), 0.68~0.64 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 174.35, 166.66, 151.00, 122.98, 59.65, 55.33, 55.09, 51.35, 47.56, 44.28, 39.43, 38.05, 35.43, 29.45, 25.94, 24.34, 23.57, 21.13, 13.68, 12.02; MS (EI) m/z (%): 330 (M⁺, 53), 400 (5), 298 (42), 242 (7), 210 (20), 141 (10), 125 (100), 89 (15), 77 (13), 70 (6).

辅助材料(Supporting Information) 所有中间体和目标产物的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 光谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Roberts, J. L.; Fiedler, V.; Imperato-McGinley, J.; Whiting, D.; Olsen, E.; Shupack, J. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1999**, *41*, 555.
- [2] Kaufman, K. D.; Olsen, E. A.; Whiting, D.; Savin, R.; Devillez, R.; Bergfeld, W.; Price, V. H.; Neste, D. V.; Roberts, J. L. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1998**, *39*, 578.
- [3] Thompson, I. M.; Goodman, P. J.; Tangen, C. M.; Lucia, M. S.; Miller, G. J.; Ford, L. G.; Lieber, M. M.; Cespedes, R. D.; Atkins, J. N.; Lippman, S. M.; Carlin, S. M.; Ryan, A.; Szczepanek, C. M.; Crowley, J. J.; Coltman, C. A. *New Engl. J. Med.* **2003**, *349*, 215.
- [4] Gormley, G. J.; Stoner, E.; Bruskewitz, R. C. *New Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 1185.
- [5] Leyden, J.; Dunlap, F.; Miller, B.; Winters, P.; Lebwohl, M.; Hecker, D.; Kraus, S.; Baldwin, H.; Shalita, A. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1999**, *40*, 930.
- [6] Iorizzo, M.; Vincenzi, C.; Voudouris, S. *Arch. Dermatol.* **2006**, *142*, 298.
- [7] Thai, K. E.; Sinclair, R. *Brit. J. Dermatol.* **2002**, *147*, 812.
- [8] Rhodes, L.; Harper, J.; Uno, H.; Gaito, G.; Audette-Arruda, J.; Kurata, S.; Berman, C.; Primka, R.; Pikounis, B. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **1994**, *79*, 991.
- [9] Youngho, M.; Namdu, K.; Kyungik, L.; Cheolkyung, K.; Gwansun, L.; Youngkil, C. *WO 03027132*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 271852].
- [10] Suchitra, C.; Maitra, K.; Raut, D.; Shilpa, L.; Dodla, H.; Ravindrakumar, Y.; Bhattacharya, A.; Suryanarayana, M. V.; Samanta, G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 9201.
- [11] Yatendra, K.; Rakesh, S.; Saridi, M. D. K.; Keshav, D.; Swargam, S. *WO 05075497*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 230062].
- [12] Yao, Z. Y.; Jiang, C.; Sun, X. L. *CN 101863956*, **2010** [*Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 580540].
- [13] Zheng, X. L.; Luo, D.; Gao, H. S.; Jiang, N. F. *CN 102558290*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 229879].
- [14] Jiang, Z.-X.; Ye, J.-Q.; Jiang, L. *Steroids* **2005**, *70*, 690.
- [15] Srinivasa, R. D. V.; Trinadhachari, G. N.; Prabakar, K. J. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 663.
- [16] Reddy, M. S.; Rajan, S. T.; Rao, M. V. N. B.; Vyas, K.; Reddy, S. V.; Rekha, K. S. *WO 2002020553*, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 236864].
- [17] King, A. O.; Weinstock, L. M.; Anderson, K. R.; Shuman, R. F. *EP 428366*, **1991** [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 72017].
- [18] Zheng, X.; Luo, D.; Gao, H.; Jiang, N. *CN 102558290*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 229879].
- [19] Young, M.; Dong, J. K.; Park, C. H. *WO 05007670*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 156211].
- [20] Zhan, J. L.; Fan, Y. L. *CN 105646641*, **2016** [*Chem. Abstr.* **2016**, *165*, 81000].
- [21] Jasic, M.; Kollmann, H.; Lachmann, B.; Noe, C.; Zobl, K. *WO 05066195*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 153579].
- [22] Wang, Z. X.; Ceccarelli, A. P.; Raheem, M. A.; Guntoori, B. R. *US 20070173523*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 189318].
- [23] Xu, X. H.; Shen, Y.-L.; Cao, C.-Y.; Shu, Z.-J. *CN 104004050*, **2016** [*Chem. Abstr.* **2016**, *161*, 433093].
- [24] King, A. O.; Anderson, R. K.; Shuman, R. F.; Karady, S.; Abramson, N. L.; Douglas, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3384.
- [25] Bhattacharya, A.; DiMichele, L. M.; Dolling, U. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3318.
- [26] Rasmusson, G. H.; Reynolds, G. F.; Steinberg, N. G. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2298.

(Cheng, F.)