

甾体激素

II. 9α -氟副肾皮质激素的新合成路线

沈家祥 王清福 蔡永崑 蔡一忠* 林振常
張憲德 張云淮 刘桂蘭 刘育羣

(化学工业部北京医药工业研究院)

提要 自 $16\alpha, 17\alpha$ -环氧孕甾-4-烯- 11α -醇-3,20-二酮(I) 經对甲苯磺酰化和消去反应得到 $16\alpha, 17\alpha$ -环氧孕甾-4,9(11)-二烯-3,20-二酮(II), 用氫溴酸打开环氧。氫解脫溴得到孕甾-4,9(11)-二烯- 17α -醇-3,20-二酮(III), 引入 C_{21} -OAc 得到孕甾-4,9(11)-二烯- $17\alpha, 21$ -二醇-3,20-二酮 21-醋酸酯(IV), 然后按已知方法合成 9α -氟-可的啉(VI)。 (VI) 对(I) 的收率为 17.4% 理論。也进行了由(III) 先引入 $9\beta, 11\beta$ -环氧, 然后引入 C_{21} -OAc 以合成 9α -氟可的啉的試探。

9α -氟-可的啉醋酸酯(VI)^[1] 是第一个被发现为具有增强作用的副肾皮质激素改良体, 其消炎作用约为可的啉(cortisol) 的 10 倍, 而钠貯留作用约为去氧皮甾酮(desoxycorticosterone) 的 2—5 倍。Fried 和 Sabo 等^[2] 以及 Hirschmann 等^[3] 改进的合成法是以 11-表可的啉(11-epi-cortisol) 为原料, 在通过 11α -对甲苯磺酸酯进行消去反应得到关键中间体孕甾-4,9(11)-二烯- $17\alpha, 21$ -二醇-3,20-二酮 21-醋酸酯(IV) 后, 再經三个步骤得到目的物(VI)。此外也有利用可的啉^[4] 或别的中間体^[5] 为原料的方法。

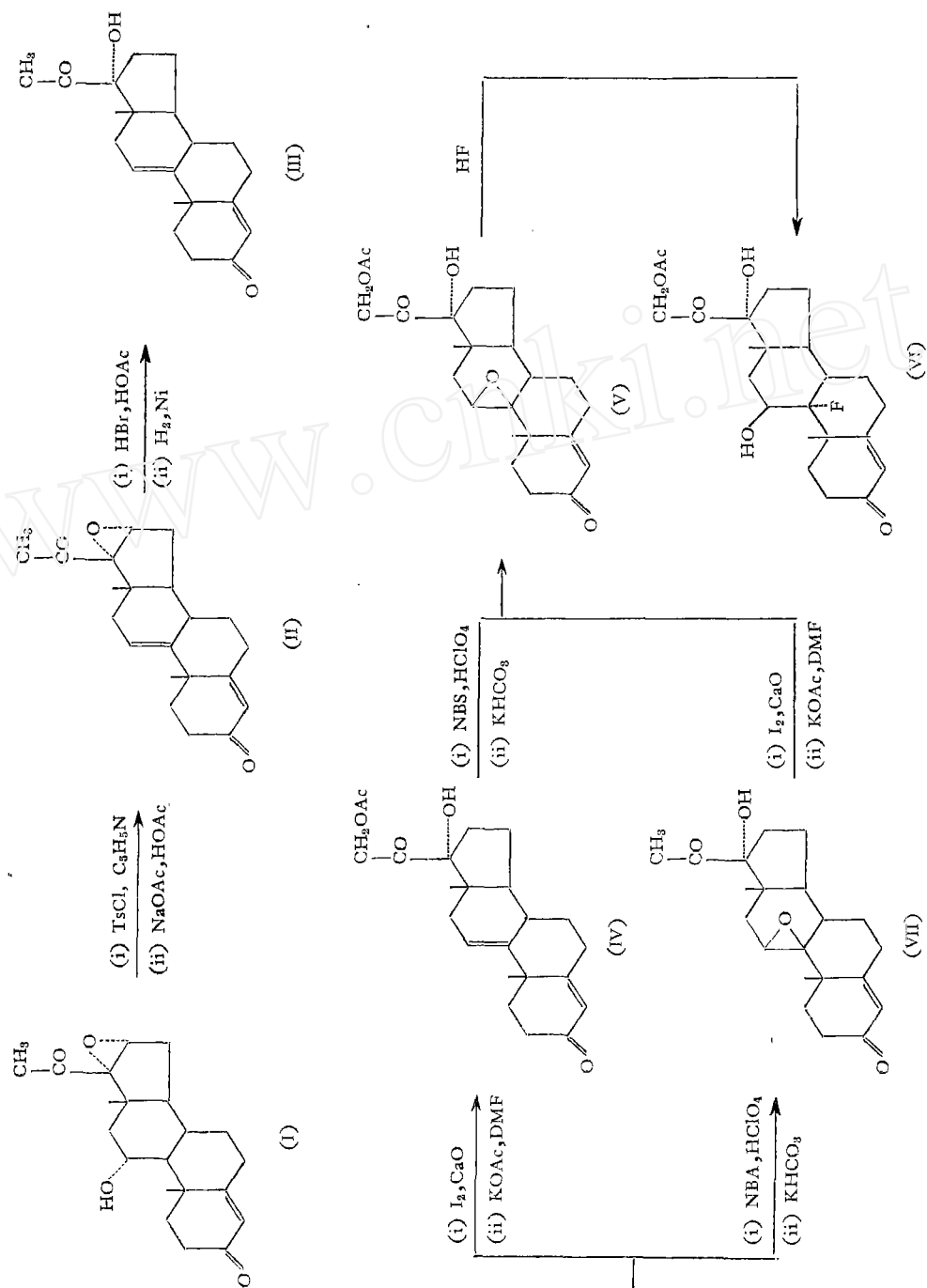
不久前黄鳴龙等^[6] 报导了通过 11α -羟基- $16\alpha, 17\alpha$ -环氧黄体酮^[7](I) 合成可的松醋酸酯(cortisone acetate) 的成功經驗。在此我們报导利用同一中间体(I) 于合成 9α -氟-可的啉醋酸酯的新路线。

(I) 与对甲苯磺酰氯在吡啶中反应得到 11α -对甲苯磺酸酯, 后者与无水醋酸鈉在冰醋酸中迴流, 起順式消去反应得到 $16\alpha, 17\alpha$ -环氧孕甾-4,9(11)-二烯-3,20-二酮(II)。按照前文^[12] 所述在合成物质 S 醋酸酯中所作的改进, 由(II) 通过相应的 16β -溴- 17α -羟基化合物的氫化脫溴得到孕甾-4,9(11)-二烯- 17α -醇-3,20-二酮(III); 我們引用略經改良的 Ringold 和 Stork 等^[9] 的 21-碘化和乙酰氧基化方法于(III) 而获得成功, 就方便地制得关键中间体(IV)。 (IV) 对(I) 的收率为 43.5%。由(IV) 合成 9α -氟-可的啉醋酸酯(VI) 的方法是已知的^[2], 但我們在溴羥化一步应用 NBS 在丙酮中进行, 方便而收率也高。在其余各步也作了一些改进。(VI) 对(IV) 的收率为 43%。(VI) 对(I) 的总收率为 17.4%。

曾进行了另一条合成路线的試探研究, 即由(III) 先經溴羥化和脫溴化氫閉环得 9β ,

本文于 1963 年 7 月 15 日收到。

* 东北制药总厂工作人员。



11 β -环氧孕甾-4-烯-17 α -醇-3,20-二酮(VII),再如前法引入21-乙酰氧基于侧链获得成功,从而得到(VI)的前体,即9 β ,11 β -环氧物质S醋酸酯(V)。但是用同样的办法直接引入21-乙酰氧基于16 α ,17 α -环氧化物(II)或自(II)开环得到的16 β -乙酰氧基-17 α -羟基化合物,企图借以通向Triamcinolone^[9]的多次尝试都未获得预期结果。由此可见,Ringold和Stork等的引入21-乙酰氧基的反应,有可能被引伸应用于其他9(11)-脱氢和具有9 β ,11 β -环氧基的17 α -羟基黄体酮类,作为合成9 α -氟副肾皮质激素的一个中间步骤;但在某些其他情况却可能遇到困难。

在以上工作将近完成的时候,我们见到Bergstrom等^[10]在合成黄体酮衍生物的过程中也曾借稍微不同方法制备了中间体(II)和(III)。

实 验 部 分*

16 α ,17 α -环氧孕甾-4,9(11)-二烯-3,20-二酮(II) 取11 α -羟基16 α ,17 α -环氧黄体酮(I,16.2克,熔点232—234 $^{\circ}$ C)溶于无水吡啶(210毫升),加入对甲苯磺酰氯(24.2克),于40—45 $^{\circ}$ C反应7小时后倒入冰水(约800毫升)中。滤集析出的黄色沉淀,用水充分洗涤,干燥后得对甲苯磺酸酯(22克),熔点170—174 $^{\circ}$ C(分解)。

(1) 将此酯与2,6-二甲基吡啶(160毫升)共热,回流1小时后倒入冰水中。放置后滤集析出的沉淀,水洗,干燥得粗品(II,12.7克),熔点179—181 $^{\circ}$ C;自乙醇重结晶得11.9克(对I收率为77.9%),熔点180—182 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D^{190}(c=0.54, \text{氯仿})$ 。

(2) 将此酯与无水醋酸钠(20克)在冰醋酸(200毫升)中加热,回流30分钟后倒入冰水中。滤集析出的沉淀,水洗,干燥得粗品(II,16.2克),熔点179—182 $^{\circ}$ C;用丙酮重结晶后得12.9克(对I收率为84%),熔点180—182 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D^{190}$ (氯仿)。

分析 $C_{21}H_{25}O_3$

计算值,% C 77.20; H 8.10

实验值,% C 77.06; H 7.96

文献^[10]: 熔点181—182 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D + 190^{\circ}$ (氯仿)。

孕甾-4,9(11)-二烯-17 α -醇-3,20-二酮(III) 取16 α ,17 α -环氧孕甾-4,9(11)-二烯-3,20-二酮(II,10克,熔点180—182 $^{\circ}$ C)在搅拌下溶于冰醋酸(50毫升),冷却至18 $^{\circ}$ C并保持于18—20 $^{\circ}$ C,慢慢滴加溴化氢的冰醋酸溶液(44克HBr/100毫升醋酸,12.8毫升)拆开氧环;搅拌反应40分钟后倾入冰水中。滤集析出的沉淀,水洗至中性,真空干燥,得16 β -溴-17 α -羟基-孕甾-4,9(11)-二烯-3,20-二酮(12.1克),熔点174—177 $^{\circ}$ C(分解)。

将所得的16 β -溴-17 α -羟基化合物溶于乙醇(150毫升),加入冰醋酸(2毫升)及W-2级Raney镍^[11](2.5克),在气密装置中常压下搅拌氢化;10分钟后开始滴加醋酸铵在乙醇中的10%溶液以控制氢化脱溴的进程至氢气吸收达理论量,通常约需2小时,醋酸铵乙醇溶液耗用量约20—30毫升。加热回流反应30分钟,趁热过滤除去镍,滤液浓缩析出白色结晶,放冷后过滤收集之。洗涤,干燥并自丙酮结晶一次即得(III,7.3克,对II收率为73%),熔点205—210 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D + 65.6^{\circ}$ ($c=1.75, \text{氯仿}$)。用丙酮再结晶一次后熔点211—

* 所有熔点均未校正。

213.5°C. 文献^[10]: 熔点 214—216°C, $[\alpha]_D^{25} + 67^\circ$ (氯仿).

孕甾-4,9(11)-二烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮-21-醋酸酯(IV) 顺次将孕甾-4,9(11)-二烯-17 α -醇-3,20-二酮(III, 7.5 克, 熔点 205—210°C)、氯仿(30 毫升)、甲醇(30 毫升)、氧化钙(9 克)及氢氧化钙(0.15 克)搅拌混合均匀,在 4°C 左右滴加碘(7.2 克)在四氢呋喃(14 毫升)中的溶液,于 1—2 小时内加毕. 俟碘色完全消退,过滤除去不溶物,并用氯仿-甲醇混合溶液洗涤. 洗液与滤液合并,在减压下浓缩至干得 21-碘代物,不加分离即用二甲基甲酰胺(75 毫升)分次溶解. 冷却至 0—5°C,加入新熔融而经冷却、研细的醋酸钾(15 克),搅拌反应 30 分钟,再在 1—1.5 小时内逐渐升温至 50°C,保持于此温度反应 2 小时. 冷却至 -14°C,搅拌 1 小时后过滤;用少量冷二甲基甲酰胺洗涤,抽干. 取出滤饼,加冰水(约 200 毫升)搅拌溶去醋酸钾,重新滤去不溶部分,水洗至中性,干燥. 所得固体(7.1 克,熔点 226—230°C)与吡啶(14.2 毫升)及醋酐(14.2 毫升)共热溶解,放冷析出结晶,滤集并用水洗,干燥即得(IV, 6.3 克,对 III 收率为 71%),熔点 232—234°C,与由 11 β -表甾的唑啉醋酸酯制的样品测混合熔点不降低, $[\alpha]_D^{25} + 114^\circ$ ($c = 1.65$, 氯仿).

分析 $C_{23}H_{29}O_5$

计算值, % C 71.50; H 7.77

实验值, % C 71.36; H 7.60

文献^[2]: 熔点 236—237°C, $[\alpha]_D^{25} + 120^\circ$ ($c = 1.0$, 氯仿).

9 β ,11 β -环氧孕甾-4-烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮-21-醋酸酯(V)

(1) 取孕甾-4,9(11)-二烯-17 α ,21-二醇-3,20-二酮-21-醋酸酯(IV, 13.29 克,熔点 232.5—236°C)混悬于丙酮(530 毫升)中冷至 0—5°C,加入溴代琥珀酰亚胺(9.3 克),又在 10 分钟内滴加过氯酸(0.2 克分子浓度,44 毫升). 搅拌 1 小时后,使温度自然上升至 15—20°C,继续搅拌 1.5 小时. 冷却至 0°C,加入亚硫酸钠溶液(10%,4.7 毫升)及水(60 毫升),30°C 以下减压抽去丙酮,滤集析出的黄色固体,为溴脲化合物湿品;水洗,压干,湿重 19.79 克. 若取少量在室温真空干燥后,熔点在 120—130°C 之间, $[\alpha]_D^{25} + 143^\circ$ ($c = 0.72$, 氯仿). 但可直接将湿品混悬于甲醇(785 毫升)中,冷却至 5°C 左右,滴加碳酸氢钾溶液(12.78 克溶于 42 毫升水中),在 50°C 搅拌 2 小时,放置过夜(约 40—45°C),又在 50°C 搅拌 1 小时,使脱溴化氢反应完成. 以醋酸中和至中性. 在 50°C 减压蒸出一部分甲醇,加水(100 毫升)稀释并继续蒸出全部甲醇,析出黄色块状固体. 用冰浴冷却后,过滤,水洗,干燥后,熔点 188—192°C(9.71 克). 以无水吡啶(9 毫升)润湿,加热至 40—50°C,加入醋酐(7 毫升)重行乙酰化,摇匀放置过夜后,冰冷 2 小时,过滤,以稀醋酸洗,再以水洗至中性. 干燥后得(V, 10.81 克,对 VI 收率为 78.3%),熔点 204—209°C, $[\alpha]_D^{25} + 21^\circ$ ($c = 0.82$, 氯仿). 甲醇精制(得 8.85 克,对 IV 收率为 64%),熔点 209—212°C, $[\alpha]_D^{25} + 19^\circ$ ($c = 0.82$, 氯仿),紫外吸收峰(甲醇溶液): 243 毫微米($\epsilon = 16,800$),红外吸收峰(KBr 片): 2.98,5.74,5.82,6.04,6.16,8.13 微米. 文献^[2]: 熔点 209—211°C, $[\alpha]_D^{25} + 21^\circ$ ($c = 0.82$, 氯仿),紫外吸收峰(甲醇溶液): 243 毫微米($\epsilon = 15,500$),红外吸收峰(石蜡油磨): 2.98,5.87,6.00,6.18 微米.

分析 $C_{23}H_{32}O_6$

计算值, % C 68.67; H 7.51

实验值, % C 69.11; H 7.24

(2) 取 9 β , 11 β -环氧孕甾-4-烯-17 α -醇-3, 20-二酮(VII, 0.7 克, 熔点 199—200 $^{\circ}$ C) 与氯仿(3 毫升)、甲醇(3 毫升)、氧化钙(0.7 克)和氢氧化钙少许混匀, 冷至 5 $^{\circ}$ C, 滴加碘(0.6 克)在四氢呋喃(1 毫升)及甲醇(1 毫升)中的溶液, 然后逐渐升温到 15 $^{\circ}$ C, 40 分钟后碘色消褪, 滤除不溶物, 将滤液倒入冰水中, 滤集析出的沉淀, 减压干燥得 21-碘代物(0.9 克)。与无水醋酸钾(3 克)、二甲基甲酰胺(15 毫升)在 32—35 $^{\circ}$ C 搅拌反应 2 小时, 再升温至 55—60 $^{\circ}$ C 反应 2 小时, 然后冷却, 过滤, 并用水洗涤, 干燥后得粗品(0.3 克)。将此粗品与醋酐(0.5 毫升)及吡啶(0.5 毫升)温热后放置, 冷却, 滤取结晶, 洗涤干燥后得(V, 0.3 克), 熔点 204—208 $^{\circ}$ C; 与由(1)所得之样品作混合熔点不降低。

9 α -氟-可的唑醋酸酯(VI) 在聚乙烯塑料瓶中, 置无水四氢呋喃(33 克)、氯仿(40 毫升)、无水氟化氢(26.7 克), 在干冰-丙酮浴中冷却, 保持浴温为 -65 $^{\circ}$ C 左右。一次加入预先冷至 -30 $^{\circ}$ C 的环氧化合物(V, 5.3 克)的氯仿(40 毫升)溶液。反应液呈红色。20 分钟后, 移入冰浴中反应 4 小时。将此反应液滴加到碳酸钾溶液(碳酸钾 100 克溶于 200 毫升水和碎冰(300 克)、氯仿(20 毫升)的混合液中, pH 值为 9—10, 分出氯仿层, 水层以氯仿抽提(6 次, 每次 50 毫升), 合并氯仿提取液, 水洗二次(分别为 100 毫升, 50 毫升), 无水硫酸钠干燥过夜。滤去硫酸钠后, 在 40 $^{\circ}$ C 以下减压蒸出氯仿, 至体积为 20 毫升时停止。加入无水苯(6 毫升), 析出大量结晶, 冷却后滤集, 以氯仿、氯仿-苯(1:1)洗涤, 干燥后得(VI, 4.05 克), 熔点 221—227 $^{\circ}$ C。母液浓缩又得(0.34 克), 熔点 204—214 $^{\circ}$ C。合并, 以吡啶-醋酐乙酰化, 并以醋酸乙酯重结晶得(3.73 克), 对 V 收率为 67%; 熔点 225—230 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D^{25} + 151^{\circ}$ ($c = 0.53$, 氯仿), 紫外吸收峰(乙醇溶液): 238 毫微米 ($\epsilon = 16,800$), 红外吸收峰(KBr 片): 2.98, 3.06, 5.80, 5.85, 6.05, 6.15, 8.05 微米。文献^[2]: 熔点 232—233 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D^{25} + 143^{\circ}$ ($c = 0.50$, 氯仿), 紫外吸收峰(乙醇溶液): 238 毫微米 ($\epsilon = 16,800$), 红外吸收峰(石蜡油磨): 2.94, 3.03, 5.75, 5.82, 6.07, 6.11, 8.05 微米。

分析 $C_{23}H_{31}O_6F$

计算值, % C 65.39; H 7.39; F 4.52

实验值, % C 65.51; H 7.26; F 4.18

9 β , 11 β -环氧孕甾-4-烯-17 α -醇-3, 20-二酮(VII) 取孕甾-4, 9(11)-二烯-17 α -醇-3, 20-二酮(III, 2.8 克)与二氧六环(48.5 毫升)搅拌均匀后, 加入过氧酸溶液(6%, 22.6 毫升), 并在 20 $^{\circ}$ C 和避光下, 30 分钟内加入溴代乙酰胺(2.6 克)后, 在室温继续搅拌 1.5 小时。此时可见析出结晶。冷至 5 $^{\circ}$ C 以下, 加亚硫酸钠溶液(10%, 约 22 毫升)至反应液不再使碘化钾淀粉试液变蓝。冷至 -8 $^{\circ}$ C 并放置 2 小时后滤集结晶, 洗涤后真空干燥得溴脲化合物(2 克), 熔点 166—167 $^{\circ}$ C(分解)。将此溴脲化合物混悬于甲醇(294 毫升)及碳酸氢钾(2 克)的水(20 毫升)溶液中, 微热至 40 $^{\circ}$ C 使之溶解, 然后放置过夜。加水(50 毫升), 减压浓缩, 滤集析出的黄色固体, 干燥后, 熔点 186—192 $^{\circ}$ C(1.53 克)。用丙酮(15 毫升)加热溶解并用少量活性炭脱色过滤, 浓缩至 10 毫升, 冷却, 滤集析出的结晶, 干燥后得(VII, 1.2 克, 对 III 收率 41%), 熔点 199—200 $^{\circ}$ C。

致谢 红外光谱承中国医学科学院药物研究所黄量教授测定; 元素分析为我院分析室所作, 谨此致谢。

参 考 文 献

- [1] Fried, J., Sabo, F.: 9 α -Fluoro Derivatives of Cortisone and Hydrocortisone, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 1455.
- [2] Fried, J., Sabo, F.: Halogenated Corticoids I. 9 α -Halogen Derivatives of Cortisone and Hydrocortisone, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1130.
- [3] Hirschmann, R. F., Miller, R., Wood, J., Jones, R. E.: The Reaction of Epoxides with Anhydrous Hydrogen Fluoride in the presence of Organic Bases. The Preparation of 9 α -Fluoro-4-pregnene-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dione 21-Acetate and its 1-Dehydro analog, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 4956.
- [4] Bornstein, S., Littell, R., Williams, J. H.: Steroidal Cyclic Ketals VIII. $\Delta^{4,9(11)}$ -pregnadiene-17 α , 21-diol-3,20-dione, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4830.
- [5] Graber, R. P., Haven, A. C., Jr., Wendler, N. L.: $\Delta^{9(11)}$ -Dehydro Cortical Steroids. Synthesis of $\Delta^{9(11)}$ -Anhydro-17-hydroxycortisosterone Acetate. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 4722.
- [6] 黄鸣龙、蔡祖暉、王志勤、周維善、陈毓羣、金善燁、徐錦文、仲同生: 副腎皮甾乙酸酯的合成, *化学学报*, 1959, **25**, 295.
- [7] Ercoli, A., de Ruggieri, P., Morte D. D.: Corticosteroids III. Microbiological Oxidation of 16 α , 17 α -Oxidoprogesterone. Successive Conversion into 17 α -Hydroxy-11 α -oxoprogesterone (21-Deoxycortisone), *Gazz. chim. ital.*, 1955, **85**, 628; *C. A.*, 1956, **50**, 5001c.
- [8] Ringold, H. J., Stork, G.: Steroids XCIII. Introduction of the Cortical Hormone Side-chain, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1938, **80**, 250.
- [9] Bernstein, S., Lenhard, R. H., Allen, W. S., Heller, M., Littell, R., Stolar, S. M., Feldman, L. I., Blank, R. H.: 16-Hydroxylated Steroids IV. The Synthesis of the 16 α -Hydroxy Derivatives of 9 α -Halo-steroids, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 5693.
- [10] Bergstrom, C. G., Nicholson, R. T., Elton, R., Dodson, R. M.: 17 α -Acetoxy-9-halo-11-oxygenated-progesterones. A New Class of Orally Active Progestins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 4432.
- [11] Mazingo, R.: Catalyst, Raney Nickel, W-2. in *Organic Syntheses, Collective volume III*, p. 181.
- [12] 沈家祥、李廷书、王清福、徐会莹、林振常、张云淮、侯福忠、刘育羣: 甾体激素 I. 物质 S 醋酸酯合成的改进. *药化学报*, 本期 194 页.

STEROID HORMONES

II. ALTERNATIVE ROUTE TO THE SYNTHESIS OF 9 α -FLUORO-CORTICOIDS

SHEN CHIA-CHIANG, WANG TSING-FU, TSAI YONG-KUNG, TSAI J-ZHONG,

LIN ZHEN-CHANG, CHANG HSIEN-TEH, CHANG YUEN-HUEI,

LIU GUEI-LAN AND LIU YUE-CHUEN

(Peking Institute for Pharmaceutical Research, Ministry of Chemical Industries)

ABSTRACT

The method of Ringold and Stork for the introduction of cortical hormone side chain was extended to the 9(11)-unsaturated steroid analogue. Thus, starting from 16 α ,17 α -epoxypregn-4-en-11 α -ol-3,20-dione (I), tosylation and elimination of the tosylate group gave 16 α ,17 α -epoxypregn-4,9(11)-dien-3,20-dione (II), cleavage of the epoxide ring with hydrobromic acid and debromination by hydrogenolysis gave pregn-4,9(11)-dien-17 α -ol-3,20-dione (III), then introduction of the 21-acetoxy group gave pregn-4,9(11)-dien-17 α , 21-diol-3,20-dione 21-acetate (IV), from which 9 α -fluorocortisol (VI) was obtained by known method. The overall yield of (VI) to (I) was 17.4 per cent of theory. An alternative synthesis proceeding through epoxidation of (III) prior to the introduction of 21-acetoxy group was also shown to be workable.