

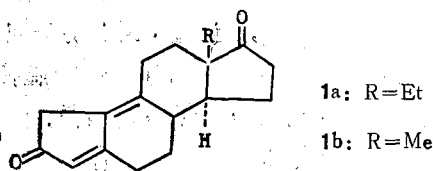
甾体不对称合成的研究

XVI. *dl*-3-氧杂-A-失碳甾体化合物的合成

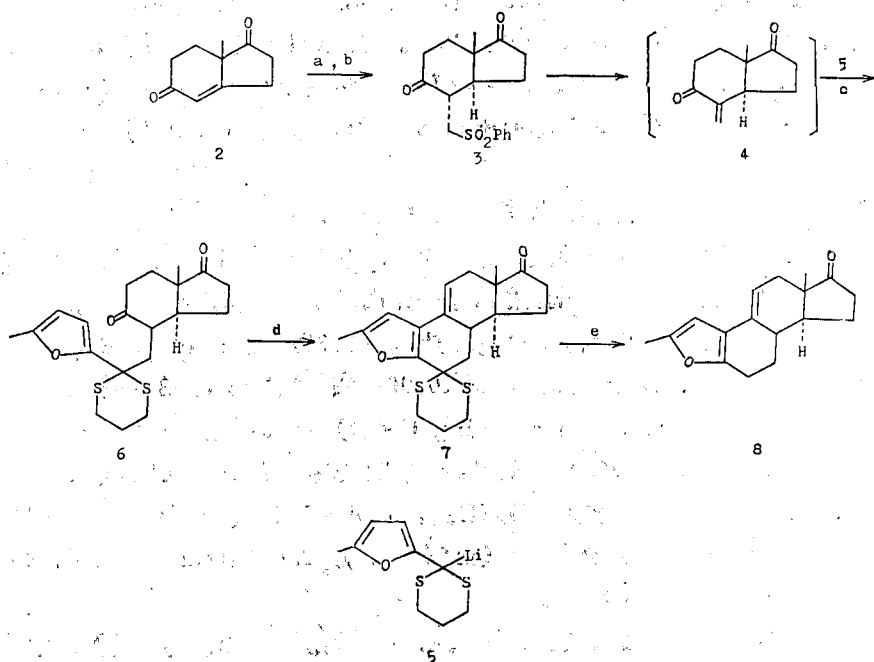
魏国平* 周维善

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032)

在探索新的更有效的避孕药研究中,我们设计了两个新化合物, A-失碳- $\Delta^{3(5),9(10)}$ -二烯甾体 **1a** 和 **1b** 作为合成研究的目标分子。前文^(1,2)已报道 **1a** 的中间体, 消旋和 (+)-2, 18-二甲基-A-失碳-3-氧杂-1,5(10),9(11)-雌甾三烯-17-酮的合成。本文报道 **1b** 的中间体 *dl*-2-甲基-A-失碳-3-氧杂-1,5(10),9(11)-雌甾三烯-17-酮 (**8**) 的合成 (图式 1)。



消旋二酮甾⁽³⁾从消旋-7 a β -甲基-5,6,7,7 a-四氢茛满-1,5-二酮 (**2**) 经多聚甲醛和苯亚磺酸在四甲基乙二胺-乙酸 (3:1) 中的选择性磺酰甲基化和酸性催化氢化制得⁽³⁾,



- a. PhSO_2H , $(\text{CH}_2\text{O})_n$, TMEDA-HOAc (3:1), rt, 5 days; b. 10 % Pd/C, HOAc, H_2 , 5 kg/cm²;
c. THF-HMPA, N_2 , -75°C, $\text{NH}_4\text{Cl-H}_2\text{O}$; d. HOAc-THF- H_2O (1:1:1), 0.33% H_2SO_4 , 75°C, 5 h;
e. Bu_3SnH , benzene, 80°C, 2.5 h.

Scheme 1. Route of synthesis.

本文于 1988 年 11 月 1 日收到。

*现址: 中国科学院上海药物研究所

产率分别为 78.6% 和 63.6%。5'-甲基咪喃二噻烷阴离子 (5) 在 HMPA 存在下 (THF, -75°C) 与 3 经过中间体 4 共轭加成得到 9, 10-开环-3-氧杂-A-失碳甾体 (6), 产率 34.8%。6 在酸性介质中 (THF-HOAc-H₂O 1:1:1, 0.33% H₂SO₄) 环化得化合物 7, 产率 93.3%。7 用三丁基锡氢⁽⁴⁾在苯中脱硫得目的物 8, 产率 70%。从 8 合成目标分子 1b 的研究正在进行之中。

实 验 部 分

测熔点和沸点的温度计读数均未校正。红外光谱用 Shimadzu 440 测定。核磁共振谱用 EM 360 L (60 MHz) 或 XL 200 (200 MHz) 测定, TMS 作内标。质谱用 Shimadzu GCMS-QP 100 和 Finigan 4021 测定。

dl-7 a β -甲基-4-(苯磺酰甲基)-5, 6, 7, 7 a-四氢茛满-1, 5-二酮

将 CD 环合成原 dl-7 a β -甲基-5, 6, 7, 7 a-四氢茛满-1, 5-二酮 (2) 16.4 g (100 mmol), 多聚甲醛 3.6 g, 苯亚磺酸 18 g, 于氮气气氛下溶于四甲基乙二胺 50 ml, 然后在冰浴冷却和搅拌下慢慢加入乙酸 17 ml。移去冰浴, 通氮气室温搅拌 3 d。再补加四甲基乙二胺 20 ml 和乙酸 10 ml, 再搅拌 2 d。反应液用二氯甲烷稀释, 用 10% HCl 溶液、5% NaHCO₃ 溶液和食盐水依次洗涤, 水层用二氯甲烷抽提。合并有机层, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩后经硅胶柱层析, 乙酸乙酯-石油醚梯度洗脱得产物 25.0 g, 产率 78.6%。经乙酸乙酯重结晶, mp 159~160 $^{\circ}\text{C}$ 。元素分析 C₁₇H₁₈O₄S, 计算值 % C 64.15, H 5.66, S 10.063; 实测值 % C 64.10, H 5.70, S 9.65。IR (KBr) cm⁻¹ 1740 (five membered ring C=O), 1660, 1645 (unsaturated C=O), 1583, 1300, 1140, 750, 690。¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 1.30 (s, 3H, -CH₃), 4.14, 4.33 (AB, 2H, J = 12 Hz, -SO₂CH₂C=C), 7.50~7.95 (m, 5H, Ar-H)。MS -MS m/z (%) 319 (M⁺+1, 100), 193 (21), 177 (52), 91 (69), 77 (65)。

dl-7 a β -甲基-4-(苯磺酰甲基)-全氢茛满-1, 5-二酮 (3)

将上述四氢茛满酮 2.7 g (8.5 mmol) 溶于乙酸 200 ml 中, 加入 10% Pd/C 450 mg, 加压 (5 kg/cm²) 搅拌氢化, 过滤后蒸去溶剂, 用乙醇-异丙醚结晶后得产物 2.12 g, 经柱层析, 乙酸乙酯-石油醚梯度洗脱, 得纯产物 1.92 g, 产率 63.6%。mp 116~118 $^{\circ}\text{C}$ 。元素分析 C₁₇H₂₀O₄S, 计算值 % C 63.75, H 6.25, S 10.00; 实测值 % C 63.64 H 6.24, S 10.004。IR (KBr) cm⁻¹ 1730 (five membered ring C=O), 1710 (six membered ring C=O), 1450, 1300, 1140, 760, 695, ¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 1.23 (s, 3H, -CH₃), 3.02, 3.20, 4.06 (m, 3H, -CHCH₂SO₂), 7.55~7.72 (m, 3H, Ar-H), 7.88~7.98 (m, 2H, Ar-H)。MS m/z (%) 321 (M⁺+1, 14), 320 (M⁺, 2), 179 (100), 161 (22), 119 (25), 77 (67), 55 (96)。

dl-2-甲基-9, 10-开环-A-失碳-3-氧杂-6-(2', 6'-二硫杂环己烷)-1, 5(10)-雌甾二烯-9, 17-二酮 (6)

将二异丙胺 0.085 ml 溶于新蒸的 THF 0.7 ml 中, 氮气下 -75°C 滴加 n-BuLi/hexane 0.3 ml (1.98 mol/L, 游离碱 0.16 mol/L), 搅拌 1 h 后滴入含有 5'-甲基咪喃二噻烷 65 mg (0.325 mmol) 的 THF 0.5 ml 溶液, 搅拌反应 1 h。加入新蒸 HMPA 0.13 ml, 溶液变成红色搅拌 15 min, 于 -75°C 滴入含 380 mg (0.25 mmol) 的 THF 1.4 ml 溶液搅拌反

应 1 h。用饱和 NH_4Cl 溶液 3 ml 分解，滤去沉淀物，水层用乙酸乙酯抽提。饱和食盐水洗， Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，粗产物经硅胶柱层析，用乙酸乙酯—石油醚梯度洗脱得原料二噻烷 27 mg，产物 25 mg，产率 34.8%。IR (film) cm^{-1} 1740 (five membered ring C=O), 1720 (six membered ring C=O), 1660, 1560, 1020. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ppm 1.26 (s, 3 H, 13- CH_3), 2.29 (s, 3 H, 2- CH_3), 5.94 (d, 1 H, $J=3$ Hz, C_1 -H), 6.40 (d, 1 H, $J=4$ Hz, C_{10} -H)。MS m/z (%) 379 (M^++1 , 40), 378 (M^+ , 4), 272 (56), 140 (100), 55 (40)。

dl-2-甲基-A-失碳-3-氧杂-6(2',6'-二硫杂环己烷) 1,5(10),9(11)-雌甾三烯-17-酮(7)

将 6 18 mg 溶于 $\text{HOAc-THF-H}_2\text{O}$ (1:1:1) (含 0.33% H_2SO_4) 0.7 ml 的混合溶剂中，在氮气下于 75°C 搅拌反应 5 h，冷后用乙酸乙酯稀释，水洗，用乙酸乙酯抽提水层。合并有机层，用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤， Na_2SO_4 干燥，减压浓缩后经柱层析，乙酸乙酯—石油醚梯度洗脱分离得产物 16 mg，产率 93.3%。mp $198\sim 200^\circ\text{C}$ 。元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ ，计算值 % C 66.01, H 6.71; 实测值 % C 65.86, H 6.65 IR (KBr) cm^{-1} 1740 (five membered ring C=O), 1645, 1600, 1590, 1560, 800. $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ ppm 1.25 (s, 3 H, 13- CH_3), 2.31 (s, 3 H, 2- CH_3), 5.69 (m, 1 H, C_{11} -H), 6.01 (s, 1 H, C_1 -H)。MS m/z (%) 361 (M^++1 , 14), 360 (M^+ , 25), 286 (41), 253 (100), 195 (64)。

dl-2-甲基-A-失碳-3-氧杂-1,5(10),9(11)-雌甾三烯-17-酮(8)

将 7 20 mg (0.0055 mmol) 于氮气下溶于干燥苯 10 ml 中，加入偶氮二异丁腈 1 mg 和三丁基锡氢 65 mg (0.22 mmol)，于 80°C 加热搅拌 2.5 h。冷后减压浓缩，残留物用制备板层析，经乙酸乙酯—石油醚 (15:85) 展开分离得到产物 10 mg，产率 70%。IR (film) cm^{-1} 1740 (five membered ring C=O), 1570, 1460, 800. $^1\text{HNMR}(\text{CCl}_4)\delta$ ppm 1.18 (s, 3 H, 13- CH_3), 2.44 (s, 3 H, 2- CH_3), 5.70 (br, 1 H, C_{11} -H), 6.05 (s, 1 H, C_1 -H)。MS m/z (%) 257 (M^++1 , 24), 199 (38), 57 (90), 41 (100)。

致谢 上海有机化学研究所分析室协助测定各种光谱。

关键词 呋喃基二噻烷；二酮砜；A-失碳甾体

参 考 文 献

1. 周维善, 戴伟民. 甾体不对称合成的研究. 13. 两个新的(±)-3-氧杂-A-失碳甾体合成. 化学学报 1986; 44: 472.
2. 周维善, 等. 甾体化合物不对称合成的研究XV. 光学活性3-氧杂-A-失碳甾体化合物的合成. 同上 1987; 45: 818.
3. Nassim B, et al. Total synthesis of dinordrin and analogues. *J Chem Soc Perkin Trans I* 1983; 2337.
4. Gutierrez CG, et al. Tri-n-butyltin hydride: A selective reducing agent for 1,3-dithiolanes. *J Org Chem* 1980; 45:3393.

STUDY ON ASYMMETRIC SYNTHESIS OF STEROIDS

XVI. SYNTHESIS OF *dl*-3-OXA-A-NOR STEROID

GP Wei and WS Zhou

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

ABSTRACT A synthesis of racemic 3-oxa-A-nor steroid, **8**, is reported. The conjugated addition of anion **5** of 5'-methylfuryl dithiane with **4**, an intermediate formed from the racemic dionesulfone **3** afforded **6**, which was converted to **7** by cyclization under acidic condition. Desulfurization of **7** with tri-n-butyltin hydride gave the title compound **8**, which is an intermediate of the target molecule **1b**.

Key words Furyldithiane; Dionesulfone; A-nor steroid