研究简报

口服避孕药醋炔醚的合成

韩广甸 黄秋来

(中国医学科学院药物研究所，北京)

醋炔醚 (I) 是具有孕激素活性的甾体化合物[1]，国外曾作为女用口服避孕药进行临床试用[2,3]。我所与首都医院、北京医学院第一附属医院等单位协作，将醋炔醚作为探亲避孕药用于临床，探亲期间，妇女服药一次即可避孕两周。试用千余例，有效率在98%以上，副作用较少[4]。为了提供药理和临床用药，我所曾参考文献方法[5~7]进行制备，即以炔诺酮 (II) 为原料，经乙酰化得醋炔诺酮 (III)，然后制成3-乙氧基烯醇醚 (IV)，再与环戊醇交换得到醋炔醚 (I)。为了使制备方便，我们又研究了醋炔醚的简便合成方法，比上述方法缩短两步反应，收率尚可 (未研究最高产率的条件)。本文报告初步结果如下：

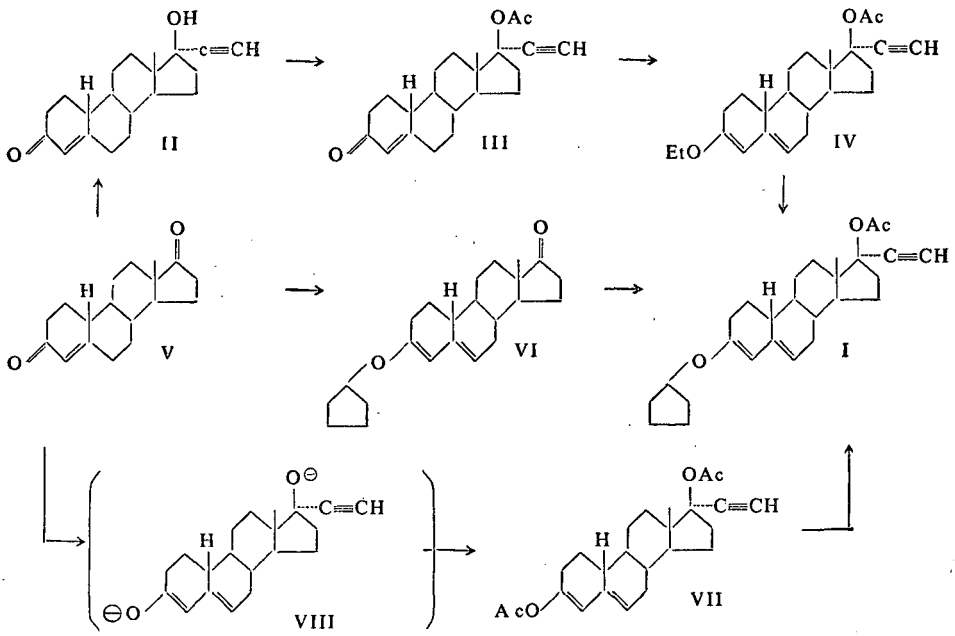

图 1 醋炔醚的合成路线

以合成炔诺酮 (II) 的中间体19-去甲基双酮 (V) 为原料，用对甲苯磺酸为催化剂，在苯溶液中加环戊醇及原甲酸三乙酯，在水浴上慢慢进行减压蒸馏，当大部分溶剂和试剂蒸出后，即得3-环戊基烯醇醚 (VI)，收率70～80%。熔点175～178°C；$[\alpha]_D^{27}$ -98.7° (C 0.86，二氧六环)；元素分析 $C_{23}H_{32}O_2$，计算值%C 79.36，H 8.88；实测值%C 79.36，H 8.76；

本文于1981年11月18日收到。

紫外光谱 λ_{max}^{EtOH} 241 nm (logE 4.32)；红外光谱 $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$1720 (C_{17}-酮基),1639,1613 ($C_{3,5}$-双键)；核磁共振谱(60 兆周，$CDCl_3$，TMS)δ ppm，0.86(S，3 H，C_{18}-CH_3),4.3(m,1H,

—O—)，5.1 (S，1H，C_4-H)，5.2 (m，1H，C_6-H)。然后将环戊基烯醇醚 (VI) 进行乙炔化—乙酰化反应[8]，可得醋炔醚 (I)，收率 80～90%，熔点 176～178°C；$[\alpha]_D^{25}$-200.9° (C 0.956，二氧六环)；元素分析 $C_{27}H_{36}O_3$，计算值%C 79.41，H 8.82；实测值%C 79.22，H 8.76；紫外光谱 λ_{max}^{EtOH} 242 nm (logE 4.33)；红外光谱 $\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$3270 (炔氢)，2100(三键)，1735(乙酰基)，1640，1615 ($C_{3,5}$-双键)；核磁共振谱(60 兆周，$CDCl_3$，TMS)δ ppm，0.79 (S，3 H，C_{18}-CH_3)，2.05 (S，3 H，C_{17}-$OCOCH_3$),2.61(S,1H,—C≡CH)，4.5 (m，1H，

—O—)，5.15 (S，1H，C_4-H)，5.3(m，1H，C_6-H),(文献报道[5,6],熔点 180～183°C，182～184°C，$[\alpha]_D$ −212°，−125°[二氧六环])。

如果直接将 19-去甲基双酮(V)进行乙炔化—乙酰化反应，则所得产物为烯醇双醋酸酯 (VII)，收率 50%，熔点 161～164°C；$[\alpha]_D^{20}$-177.6°(C 1.25，丙酮)；元素分析 $C_{24}H_{30}O_4$，计算值%C 75.39，H 7.81；实测值%C 75.55,H 7.95;紫外光谱 λ_{max}^{EtOH} 234 nm (logE 4.35)；红外光谱 ν_{max}^{KBr} cm^{-1}，3300(炔氢)，2050(三键)，1752，1732 ($C_{3,17}$-乙酰基)，1663，1632 ($C_{3,5}$-双键)；核磁共振谱(60 兆周，$CDCl_3$，TMS)δppm，0.88 (S，3 H，C_{18}-CH_3),2.12 (S，3 H，C_{17}-$OCOCH_3$)，2.22(S，3 H，C_3-$OCOCH_3$)，2.68(S，IH，—C≡CH)，5.32 (S，1H，C_4-H)，5.5(m，1H，C_6-H)。(文献报道[6]，熔点 175-8°C)。烯醇双醋酸酯(VII)的获得证实了我们的推测[9]，即 19-去甲基双酮 (V) 在 C_{17}-酮基炔化时，其 Δ^4-3-酮基变为烯醇离子(VIII)，因此在加入醋酸酐时，甚易生成烯醇双醋酸酯 (VII)。至于 VII 与环戊醇发生交换反应而生成醋炔醚的工作，文献已有报道[6]。

致谢 熔点用 Kofler 熔点测定仪测定(未校正)。紫外光谱和旋光用 ORD/UV-5 旋光光谱仪、红外光谱用 Perkin-Elmer 399-B 红外光谱仪、核磁共振谱用 JNM-C-60 核磁共振仪测定，均由本所分析室测定，特此致谢。

关键词 口服避孕药、醋炔醚、19-去甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮的 3,5-烯醇环戊醚，17α-乙炔基-19-去甲基睾丸素-3,17-双醋酸酯，乙炔化-乙酰化反应

参 考 文 献

1. Giannina T, et al: Biological profile of quingestanol acetate. *Proc Soc Exp Biol Med* 131:781, 1969
2. Rubio B, et al: New postcoital oral contraceptive. *Contraception* 1:303, 1970
3. Lotoin B R and Berman E: Once a month oral contraceptive quinestrol and quingestanol. *Obstet Gynecol* 35:933, 1970
4. 中国医学科学院药物研究所避孕药组：醋炔醚的药理作用。中华医学杂志 5:261, 1978
5. Ercoli A and Gardi R: 3-Enolethers of Δ^4-3-oxosteroids of the androstane or pregnane series. *Ger* 1,159,940, 1963; CA 61:7086 a, 1964
6. Ercoli A and Gardi R: 17α-Ethynyl-19-norandrostanes. *US* 3,159,620, 1964; CA 62:6539 b, 1965
7. Ercoli A and Gardi R: Δ^4-3-Keto steroidal enol ethers. *J Am Chem Soc* 82:746, 1960
8. Shapiro E, et al: A concomitant ethynylation and esterification reaction. *J Org Chem* 33:1673, 1968
9. 韩广甸等 甾体口服避孕药高诺酮的全合成.药学学报 15:169, 1980

SYNTHESIS OF AN ORAL CONTRACEPTIVE QUINGESTANOL

HAN Guang-dian and HUANG Qiu-lai

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT

Quingestanol (I) is a potent progestational agent with prolonged activity, and is used as an oral contraceptive. It was formerly obtained in 4 steps from 19-nor-androst-4-en-3,17-dione (V). We wish to report now the synthesis in two steps from dione (V) by etherification with cyclopentanol, triethyl orthoformate and a catalytic amount of p-toluenesulfonic acid followed by ethynylation with sodium acetylide and concomitant acetylation. When dione (V) was treated with the same ethynylation-acetylation procedure, 17α-ethynyl-19-nortestosterone-3,17-diacetate. (VII) was obtained, thus the supposition[9] made previously was verified that the Δ^4-3-one in (V) was enolized to $\Delta^{3,5}$-diene-3-ol ion (VIII) during ethynylation. The enol acetate (VII) could be converted into quingestanol (I) according to the method reported[6].

Key words Oral contraceptive; Quingestanol; 3-cyclopentanol enol ether of 19-nortestosterone; 17α-ethynyl-19-nortestosterone 3,17-diacetate; Ethynylation-acetylation