

## 研究简报

雌甾 C<sub>17</sub> 位引入  $\alpha$ -正丁基的研究——  
17  $\alpha$ -正丁基雌二醇-3-环戊醚的合成

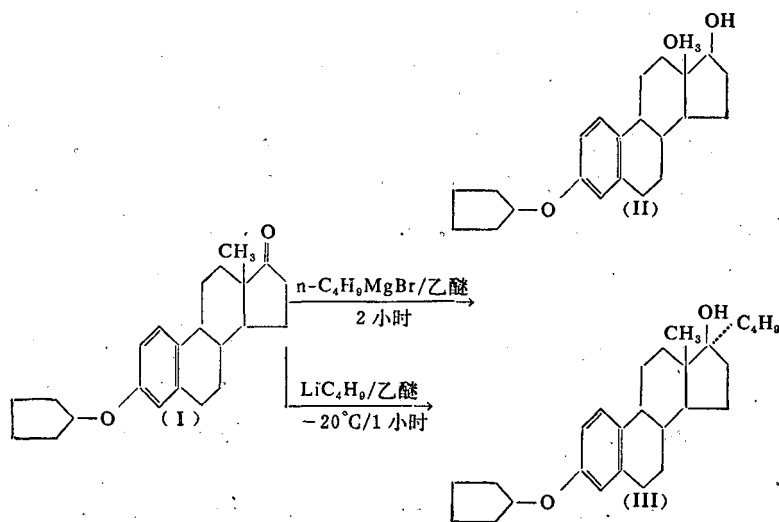
马成禹 陈邦本 王志清 马立人

(军事医学科学院, 北京)

甾体雌激素类衍生物的活性和化学结构有密切的关系。为了探索雌活性的强弱和口服吸收的效果,拟合成 17  $\alpha$ -正丁基-雌二醇-3-环戊醚 (III)。开始用丁基溴化镁在乙醚中与雌酚酮-3-环戊醚 (I) 进行格氏加成反应,但所得产物经红外光谱、质谱和核磁共振光谱证明为雌二醇-3-环戊醚 (II),而不是化合物 (III)。

后改用丁基锂才在 C<sub>17</sub> 位引入了正丁基而得化合物 (III)。(III) 雌活力较 (II) 明显减弱,(II) 皮下给药剂量 1  $\mu\text{g}/\text{鼠}$ ,连续三次,后活杀其子宫增重至  $117.2 \pm 9.9 \text{ mg}$ ,而 (III) 在同样剂量下子宫只增重至  $24.8 \pm 3.5 \text{ mg}$  (略高于空白对照)。指明 C<sub>17</sub> 位引入正丁基后雌活力明显减弱,与 Counsell 等报道的类似衍生物所给出的生物实验结果相一致<sup>(1)</sup>,而不同于国内有关单位报道的结果<sup>(2)</sup>。

上述反应如下所示:



(II) 的产生可能是 (I) 的 D-环及格氏试剂中的  $n\text{-C}_4\text{H}_9$  空间位阻皆大,致出现格氏还原物 (II)<sup>(3,4)</sup>。用正丁基锂才能引入丁基,与金属锂具有较强的正诱导效应而使 C<sub>17</sub> 易成正碳离子有关。

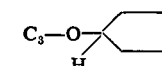
化合物 (III) 未见文献报道。

## 实 验 部 分

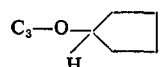
本文检测所用仪器为 Unicam SP-1800 型紫外光谱仪, Beckmann 4260 型红外光谱仪, INM-4 H-100 型核磁共振仪, MAT-711 型质谱仪, 分离用瑞典 LKB 公司产 Uvicord II 紫外检测仪。熔点未校正。

## 雌二醇-3-环戊醚(II)

按格氏反应的常规要求, 在经干燥附有搅拌装置的 150 ml 反应瓶内, 加入 2.5 g (0.102 M) 镁屑, 慢慢滴入 13.7 g (0.1 M) 溴代正丁烷和 34 ml 的无水乙醚混合液, 稍加热, 反应明显, 回流 15 小时, 镁屑基本消失, 此时反应液呈乌黑状。

取上述格氏试剂 10 ml (约 0.025 M), 慢慢往里滴加 1 g (0.003 M) 的雌酚酮-3-环戊醚 (I) 和 10 ml 无水甲苯溶液, 20 分钟滴毕, 再回流 2 小时。放置至室温, 滴加 30% 氯化铵溶液至出现较多白色沉淀物止 (冰水浴冷却), 再滴加 10% 的硫酸至沉淀物消失, 分出有机层, 母液用二氯甲烷提四次 (30 ml × 4), 合并有机相, 蒸馏水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 在 N<sub>2</sub> 气下浓缩至干, 得 (II) 粗制品 1.1 g, 用 30 g 青岛硅胶 (80~120 目) 柱层分离, 以无水乙醚/环己烷 (5%、8%) 洗脱, 紫外检测, 得原料 (I) 0.3 g, (II) 0.35 g, (II) 用二氯甲烷-甲醇重结晶两次, 得白色针状结晶 0.25 g, 产率 25% (按重量计), 熔点 113~114°C。元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> 计算值 % C 81.17, H 9.41, 实验值 % C 79.71、79.49; H 9.72、9.41。红外光谱 (KBr)cm<sup>-1</sup> 1495, 1570, 1615, 3030 为芳环吸收峰, 3490 为 OH<sup>-</sup>吸收峰。紫外光谱 λ<sub>max</sub><sup>OH</sup> 280 nm (ε 2100); 质谱 m/e (相对强度) 340 (M<sup>+</sup>40), 270(100); 核磁共振谱 (100 MC, CDCl<sub>3</sub>, TMS 内标) δ 0.75 (3 H, C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.65(1H, W<sub>1/2</sub>=12, C<sub>17</sub>-H), 4.67 (1 H, W 1/2=10, ) , 6.55 (1 H, J=3, C<sub>4</sub>-H), 6.60 (1 H, J=3, J=8, C<sub>2</sub>-H), 7.07(1 H, J=8, C<sub>1</sub>-H)。

## 17 α-正丁基-雌二醇-3-环戊醚(III)

取化合物 (I) 3 g (0.009 M), 溶于经干燥处理的四氢呋喃 50 ml 内, 滴入丁基锂的反应瓶内 (制法参照文献 (5), 用 0.46 M 金属锂和 0.19 M 溴代正丁烷制得), 控制在 -20°C 左右, 1 小时内滴毕, 室温放置过夜, 在 -20°C 下滴加水约 60 ml 水解, 抽滤, 滤液转入分液漏斗中, 分出水层, 水层用乙醚提三次 (40 ml × 3), 合并有机相, 以无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得油状物 5.2 g, 用硅胶柱分离, 紫外检测, 乙醚-环己烷 (0.5/9.5) 洗脱, 收集第一峰, 浓缩得油状物。用硅胶板 (22 × 33 cm) 分离, 苯展开, 在紫外灯 254 nm 下观察取最前边的荧光带部分, 苯洗脱、浓缩, 得固体物, 用乙醇-甲醇结晶, 得白色无定形结晶 (III) 1.2 g, 产率 40% (按重量计), 熔点 96~97°C。元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub> 计算值 % C 81.75、H 10.16; 实验值 % C 81.79、81.79, H 10.47、10.45; 质谱 m/e 396 (M<sup>+</sup> 100) 328 (50)、310(22); 核磁共振光谱 (CDCl<sub>3</sub>)、δ 0.95 (6 H, 分别为 C<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub> 和丁基侧链上的 CH<sub>3</sub>), 4.70 (1 H, ) , 6.60 (1 H, J=2.5, C<sub>4</sub>-H), 6.65(1 H, J=2.5, J=8, C<sub>2</sub>-H), 7.13 (1 H, J=8, C<sub>1</sub>-H); 红外光谱 (KBr)cm<sup>-1</sup> 3470(OH)

关键词 3-环戊醚雌二醇、17 α-正丁基雌二醇-3-环戊醚、雌二醇。

致谢 本院汤仲明同志代做雌活性试验, 卢湧泉、汤炳生同志代做光谱分析, 曹维君同志代做元素分析; 北京医学院李振肃副教授曾给予指导帮助。

## 参 考 文 献

1. Counsell I R E, et al: Chemical and biological properties of some 17-substituted estradiol derivatives. *J Med Chem* 9:689, 1969
2. 束怀德等: 雌二醇衍生物的构效关系. *药学报* 14:343, 1979
3. Fieser L F, et al: *Organic Chemistry* 3rd Ed, p 204, Cambridge, Massachusetts, 1956
4. Kharasch M S, et al: *Grignard Reaction on Nonmetallic Substances*, New York, Prentice Hall, Inc, p 159, 1954
5. Bertlett P D, et al: The preparation of t-butyllithium. *J Am Chem Soc* 77:2804, 1955, 63:3230, 1941

**A STUDY OF THE INTRODUCTION OF N-BUTYL  
GROUP ONTO C<sub>17</sub>-POSITION OF ESTRADIOL—  
SYNTHESIS OF 17 $\alpha$ -n-BUTYL-17 $\beta$ -ESTRADIOL-  
3-CYCLOPENTYL ETHER**

MA Cheng-yu, CHEN Bang-ben, WANG Zhi-qing and MA Li-ren

(*Academy of Military Medical Sciences, Beijing*)

ABSTRACT

N-Butyl lithium has been proved to be a convenient reagent for introducing n-butyl group onto C<sub>17</sub>-position of estrone-3-cyclopentyl ether. Using conventional Grignard's organomagnesium reagent we obtained 3-O-cyclopentyl-3,17 $\beta$ -estradiol instead of the normal adduct.

**Key words** Estradiol-3-cyclopentyl ether; 17 $\alpha$ -n-Butyl-estradiol-3-cyclopentyl ether; Estradiol