

计 划 生 育 药 物 的 合 成

I. 甾体口服避孕药高诺酮的全合成*

韩广甸 杨光中 郑多楷 鲁桂琛

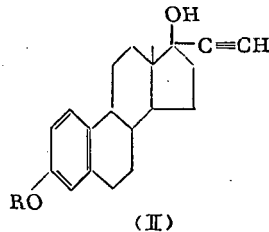
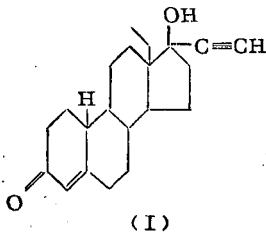
(中国医学科学院药物研究所, 北京)

徐惠琴 张枝梅 牛淑兰

(北京制药厂)

提要 本文报告高诺酮(Norgestrel)(I)的简便合成方法。即用异硫脲盐(V)与2-乙基环戊二酮-1, 3(VI)缩合得VII, 然后在乙二醇中以酸为催化剂, 同时进行环合和17-酮基保护, 生成缩酮(VIII), 再经选择性氢化、锂-氢还原和水解, 得双酮(IX)。双酮(IX)用乙炔-氢氧化钾选择性炔化后, 即可得到60%左右的高诺酮(I)。

高诺酮(I)(又称“dl-18-甲基炔诺酮”, 简称“18-甲”)是一种具有高效的黄体激素^[1]。1966年^[2,3]曾报告0.5 mg高诺酮与0.05 mg炔雌醇(Ethynyl Estradiol)(II_a)配伍, 每天服一次, 每月服21天, 可以用作为女用口服避孕药。鉴于高诺酮比同类口服避孕药的作用强, 剂量小, 因此我们于1969年合成了此化合物, 并且首先减量使用于临床^[4-6], 即用



a. R = H
b. R =

0.3 mg高诺酮与0.03 mg炔雌醇(II_a)配伍, 用作女用短效避孕药, 每天服一次, 每月服22天, 避孕成功率达99.97%。并且由于剂量减少, 副作用也相应减轻, 目前已在全国推广使用。我们又用12 mg高诺酮与3 mg炔雌醚(II_b, 即EEGPE)配伍, 作为每月服一次的女用长效避孕药, 经首都医院及北京市避孕药临床协作组试用于临床, 截至1974年北京市统计的材料, 试用5758例, 共计45153个周期, 最长服用时间达三年以上, 避孕成功率为98.2%^[5]。

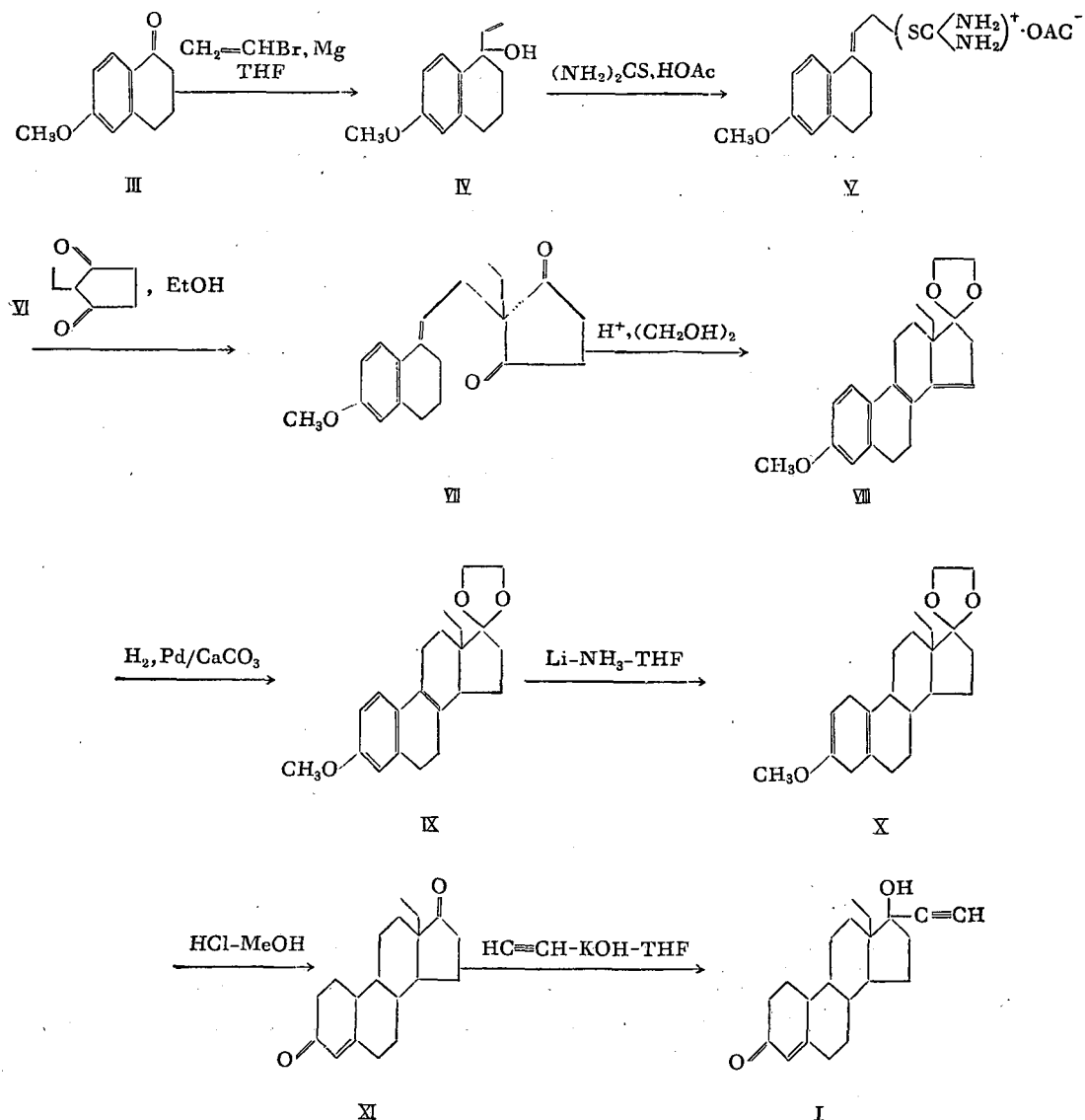
关于高诺酮的合成方法已有一些报道^[7-10], 本文报告以缩酮(IX)^[7]为中间体来制备高诺酮的简便合成方法。缩酮(IX)的合成主要参考了Smith等^[7]的工作, 但在合成方法上我们

* 本文于1979年3月27日收到。

* 此项工作于1969年完成, 1970年曾在国内进行交流。

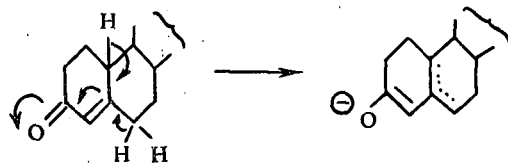
作了一些改进, 本文设计的 IX → I 的路线, 可以避免通常采用的 17-酮基的还原和再氧化的转折步骤。

根据 Назаров 等^[11]的报告, 乙烯溴化镁试剂($\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$)可以在低温下(-20°C)与 6-甲氧基萘满酮(III)发生加成反应, 生成萘满烯醇(IV), 我们在 $40\sim 50^\circ\text{C}$ 温度进行反应, 所得粗品立即与硫脲及冰醋酸反应, 即可获得 60% 以上的 6-甲氧基萘满烯异硫脲醋酸盐(V)的固体^[12]。将此物(V)溶于 50% 乙醇中, 能与 2-乙基环戊二酮-1,3(VI)顺利地缩合而得 VII, 但 VII 的产率比 V 与 2-甲基环戊二酮-1,3 的缩合产物^[12]的产率稍低, 这可能由于 VI 中的 2-乙基比后者中的 2-甲基的立体位阻稍大的缘故。将 VII 溶于少量的苯, 然后加入到乙二醇中, 以对甲苯磺酸为催化剂, 在减压下慢慢进行蒸馏时, 则 VII 发生环合并生成 17-乙二醇缩酮(VIII)。按文献方法用 Pd/CaCO_3 为催化剂, 可将 VIII 选择性地氢化为 IX^[7]。在液氨中用金属



锂还原时^[9], 则 IX 的 $\text{C}_{8,9}$ 双键和苯环同时被还原, 生成化合物(X)。当用盐酸-甲醇处理(X)时, C_3 和 C_{17} 上的保护基团同时发生水解, 生成双酮(XI)。双酮(XI)可用乙炔-氢氧化钾-四

氢呋喃在 C₁₇ 位进行选择性乙炔化, 得到 60% 左右的化合物 (I)*。这可能是由于在碱性条件下, Δ⁴-3 酮基容易发生烯醇化, 因而不会发生 C₃ 位的炔化。在放大试验中, 此步反应的收率可达 80% 以上。



实 验 部 分**

6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘叉乙基异硫脲醋酸盐(V)

在反应瓶中放置 18 g 镁屑, 108 ml 无水四氢呋喃, 15 ml 的 99 g 溴乙烯溶于 105 ml 无水四氢呋喃的溶液及一粒晶体碘, 在搅拌下加热至 55°C 左右, 碘色立即褪去, 反应开始 (如反应太剧烈, 可用冰浴冷却), 滴加剩余的溴乙烯四氢呋喃溶液, 控制滴加速度使反应液的温度保持在 40~50°C 之间, 加毕后继续搅拌 20 分钟, 再加热回流半小时, 然后滴加 36 g 6-甲氧基萘满酮 (III) 溶于 110 ml 的四氢呋喃的溶液, 温度保持在 50~60°C, 半小时加完, 加完后保持此温度搅拌反应 3 小时, 冷却后用 96 g 氯化铵和 600 g 冰进行分解, 用苯提取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 在 40°C 水浴减压浓缩, 得 42 g 6-甲氧基萘满烯醇 (IV) 油状粗品。

在上述粗品 (IV) 中, 加入 15 g 硫脲, 冷却至 10°C 以下, 在搅拌下滴加 135 ml 冰醋酸, 滴加完毕后, 去掉冷却浴, 在室温搅拌 3~4 小时, 得一澄清溶液, 加入 1 l 无水乙醚, 当加至一半时, 液体变稠, 析出大量固体, 加完乙醚后, 用冰浴冷却, 然后减压吸滤, 用少量无水乙醚洗涤, 干燥, 得 40 g 6-甲氧基四氢萘叉乙基异硫脲醋酸盐 (V), mp 125~127°C^[12]。

3-甲氧基-13β-乙基-8,14-开环-1,3,5(10), 9-甾四烯-14,17-二酮(VII)

将上述制得的 40 g 6-甲氧基萘满烯异硫脲醋酸盐 (V), 28 g 2-乙基环戊二酮-1,3 及 850 ml 50% 乙醇混合, 在室温搅拌 7 小时, 用冰浴冷却, 然后过滤, 先用冰水, 再用少量乙醇洗涤结晶, 干燥后得 31.5 g, mp 66~67°C, 用乙醇重结晶一次, 熔点不变。

质谱 m/e (相对强度): 312(M⁺18), 187(100); 紫外光谱 λ_{max}^{nm}(logε): 264(4.32); 红外光谱 (KBr) μ 5.65、5.82、6.1、6.22、6.36; 核磁共振谱 (60 兆周, CDCl₃, TMS 内标) δ 0.77 (3 H, t, J=7, C₁₈-CH₃), 2.62 (4 H, s, 五元环上 2 个 -CH₂-), 3.75 (3 H, s, -OCH₃), 5.40-5.75 (1 H, m, C₁₁-H) ppm。

13β-乙基-17,17-次乙二氧基-3-甲氧基甾五烯-1,3,5(10), 8,14(VIII)

取上述开环物 (VII) 5 g, 用 20 ml 无水苯溶解, 加 50 ml 乙二醇, 0.3 g 对甲苯磺酸, 在 80~90°C 水浴上用水泵慢慢减压蒸馏, 当苯全部蒸出后, 继续减压蒸馏半小时 (此时基本上已无馏出液), 然后改用油泵进行减压蒸馏, 当大部分乙二醇蒸出后, 向残留的固体中加饱

* 在我们的工作完成以后, 1971 年, Rosenberger 等^[8]曾报告了以炔钾在液氨中进行炔化的相似工作, 但他们通过柱层析才获得高诺酮, 产量很低, 500 mg 双酮 (XI) 仅得 116 mg 产物 (I)。

** 熔点用 Kofler 熔点测定器测定 (未加校正)。紫外光谱用 ORD/UV-5 旋光光谱仪、红外光谱用 Perkin-Elmer 21 型红外光谱仪、核磁共振谱用 JNM-C-60 核磁共振仪、质谱用 JMS-02-B 质谱仪测定。

和碳酸氢钠水溶液，并将固体弄碎，过滤，用少量乙醇洗涤，干燥后得 4.65 g，用二氯甲烷-甲醇重结晶，得 3.4 g，mp 130~131°C(文献^[7]125~127°C)。

元素分析 $C_{22}H_{26}O_3$ 计算值，% C 78.07, H 7.74; 实测值，% C 78.03, H 7.68; 紫外光谱 $\lambda_{max}^{nm}(\log \epsilon)$: 309(4.54); 红外光谱(KBr) μ : 6.22, 6.26, 6.38, 6.67, 6.82, 6.98; 质谱 m/e (相对强度): 338(M^+100), 309(16), 266(80), 251(12), 237(14), 135(18); 核磁共振谱(60兆周 $CDCl_3$ TMS 内标): δ 0.94 (3 H, t, $J=7$, $C_{18}-CH_3$), 3.73 (3 H, s, $-OCH_3$) 3.89 (4 H, s, $-OCH_2CH_2O-$), 5.54~5.69 (1 H, m, $C_{15}-H$)ppm.

13 β -乙基-17,17-次乙二氧基-3-甲氧基甾四烯-1,3,5(10), 8(IX)

称取 1.3 g 5% Pd/CaCO₃ 置于 100 ml 氢化瓶内，加 13 ml 二氧六环，在电磁搅拌下通氢气使催化剂吸氢至饱和，催化剂由棕色变为黑色，然后将 682 mg (2 mM)(VIII) 溶于 15 ml 二氧六环中的溶液加入氢化瓶中。在电磁搅拌下进行常压氢化，共吸收 49 ml 氢气(计算量为 45 ml)。停止反应，滤去催化剂，减压浓缩滤液及洗液，得 0.6 g 微黄色固体粗品。用 20 ml 95% 乙醇重结晶，并用少量活性炭脱色，趁热过滤，在冰箱中放置过夜，析出针状结晶，过滤，干燥后得 0.48 g 结晶，mp 138~9°C。(文献^[7]135~7°C) 元素分析 $C_{22}H_{28}O_3$ 计算值 % C 77.61, H 8.28; 实测值 % C 77.56, H 8.23。紫外光谱 $\lambda_{max}^{nm}(\log \epsilon)$: 210(4.28), 274(4.24); 红外光谱(KBr) μ : 6.25, 6.30, 6.67, 6.82; 质谱 m/e (相对强度): 340(M^+100), 311(50), 295(5), 279(20), 239(50), 99(65); 核磁共振谱(60兆周 $CDCl_3$ TMS 内标) δ 1.04 (3 H, t, $J=6$, $C_{18}-CH_3$), 3.76 (3 H s- OCH_3), 3.90 (4 H, s, $-OCH_2CH_2O-$), 6.5~6.77 (2 H, m, C_2-H , C_4-H), 7.0~7.2 (1 H, m, C_1-H)ppm.

13 β -乙基-17,17-次乙二氧基-3-甲氧基甾二烯-2,5(10), (X)

方法 I 将 10 g 碎锂分次加到 -40°C 以下的 300 ml 液氨中，搅拌约 30 分钟，锂全部溶解，然后加入 75 ml 四氢呋喃和 20 ml 苯胺，并在 -40°C 以下滴加 10 g 缩酮氢化物(IX) 溶于 75 ml 四氢呋喃的溶液，加毕后，在此温度下继续搅拌反应 1.5 小时。然后约在 1 小时内滴加 110 ml 无水乙醇(内温不超过 -40°C)。在反应物的蓝色褪去变为白色时开始升温，蒸去氨，到内温上升至 25°C 时，向残留物中加 100 ml 水，过滤，滤渣用 100 ml 氯仿洗涤三次，合并滤液和洗液，用水 100 ml 洗两次，减压浓缩至小量后，再加 5~10% 氨水，再减压浓缩以带走苯胺，如此反复数次，直至馏出液不显浑浊而残留的油状物中基本不含苯胺为止。然后向残留物中加少量甲醇，冷却，析出结晶，过滤，用冷甲醇洗，干燥后得白色针状结晶 8.0 g，用氯仿-甲醇重结晶，m. 123~125°C。元素分析 $C_{22}H_{32}O_3$ 计算值，% C 76.60; H 9.37, 实测值，% C 76.36; H 9.69; 红外光谱(KBr) μ : 5.90, 6.00, 8.17; 质谱 m/e (相对强度): 344(M^+90), 315(2), 299(5), 282(4), 243(11), 99(100); 核磁共振谱(60兆周 $CDCl_3$ TMS 内标): δ 0.93 (3 H, t, $J=6.5$, $C_{18}-CH_3$), 2.65 (4 H, m, C_1-H , C_4-H), 3.43 (3 H, s, $-OCH_3$), 3.75 (4 H, s, $-OCH_2CH_2O-$), 4.57 (1 H, m, C_2-H)ppm.

方法 II 在 -40°C 以下将 10 g 碎锂分次加入 300 ml 液氨中，搅拌 30 分钟，待锂全溶后，加无水乙醚 75 ml 和四氢呋喃 45 ml，然后保持在 -40°C 以下，滴加 5 g 缩酮氢化物(IX) 溶于 30 ml 四氢呋喃的溶液，于 30 分钟内加毕，然后在 -40°C 继续搅拌反应 1.5 小时，再在此温度下滴加 100 ml 无水乙醇至反应物蓝色褪去成为白色，再加 10% 醋酸水溶液 360 ml，升温蒸去氨，然后用氯仿提取三次，水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物中加入少量甲醇，冷却，过滤析出的结晶，得 3.0 g，mp 120~130°C，与上述方法 I 所得产物混合熔点不下降，光谱一致。

13 β -乙基-甾-4-烯-3,17-二酮 (XI)

将上述锂氨还原物 (X) 10 g 溶于 200 ml 氯仿中, 通入氮气, 加甲醇 100 ml, 浓盐酸 10 ml, 在 35~40°C 下搅拌反应 2 小时。冷却后, 用 10% 氨水中和到 pH~8。停止通氮气, 反应液用水洗两次, 水层用氯仿提取三次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 加入甲醇, 冷却后析出结晶, 过滤, 得白色结晶 7.2 g, mp. 150~160°C, 用氯仿-甲醇重结晶, mp. 156~7°C。元素分析 $C_{19}H_{26}O_2$ 计算值, % C 79.67; H 9.15, 实测值, % C 79.98 H 9.34; 紫外光谱 $\lambda_{max}^{nm}(\log \epsilon)$: 237(4.25); 红外光谱 (KBr) μ : 5.76, 5.96, 6.15; 质谱 m/e(相对强度): 286(M⁺100), 268(12), 258(43), 242(36), 230(12), 215(6), 200(24), 110(25); 核磁共振谱(60 兆周 CDCl₃ TMS 内标): δ 0.78(3 H, t, J=7.0 C₁₈-CH₃), 5.80(1 H, s, C₄-H) ppm。

高诺酮, 18-甲基炔诺酮; 13 β -乙基-17 β -羟基-17 α -乙炔基-甾-4-烯-3-酮 (I)

将 4 g 粉状氢氧化钾置于 10 ml 不含过氧化物的无水四氢呋喃中, 搅拌下通入不含空气的干燥乙炔气流, 排尽反应瓶中的空气, 然后慢慢滴加 1 g 双酮 (XI) 溶于 40 ml 无水四氢呋喃(含 10 滴无水丙酮)的溶液。加毕后, 继续在室温下搅拌并向液面下通入乙炔气流 2~2.5 小时, 反应瓶中应避免空气进入。反应完后, 加适量水使固体溶解, 分出四氢呋喃层、水层用乙醚提取二次, 乙醚液与反应液合并, 用稀盐酸洗至呈微酸性, 再用少量饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂, 残留物中加适量甲醇浸泡, 得白色固体, 过滤, 用少量甲醇洗, 干燥, 粗品重 0.77 g, 用乙酸乙酯重结晶一次, 得 0.6 g, mp. 201~3°C, 分析样品 mp 204~6°C(醋酸乙酯)。元素分析 $C_{21}H_{28}O_2$ 计算值, % C 80.7, H 9.0, 实测值, % C 80.76 H 8.95; 紫外光谱 $\lambda_{max}^{nm}(\log \epsilon)$: 238(4.28); 红外光谱 (KBr) μ : 3.07, 3.14, 6.02, 6.14; 质谱 m/e(相对强度): 312(M⁺100), 283(14), 245(97); 核磁共振谱(60 兆周 CDCl₃ TMS 内标): δ 1.14(3 H, t, J=6.0, C₁₈-CH₃), 2.22(1 H, s, -C \equiv CH) 5.85 (1 H, s, C₄-H) ppm。

致谢 原北京医药工业研究院蔡永崑、田惠珍同志曾参加部分合成工作。动物实验是本所药理室所做, 光谱分析和元素分析均系本所分析室测定。特此一并致谢。

参 考 文 献

- [1] Edgren RA, et al: Biological effects of racemic and resolved 13 β -ethyl-4-gonen-3-one. *Steroids*, 2:731, 1963.
- [2] Roland M: Wy 3707, a totally synthesized progestogen for contraception. *Internat J Fertil*, 11: 401, 1966.
- [3] O'roark HC, et al: Preliminary clinical study of Wy-3707 with ethinyl estradiol as an oral contraceptive. *Internat J Fertil*, 11:406, 1966.
- [4] 中国医学科学院: 一种新的口服避孕药—18-甲基炔诺酮的人工全合成及其临床试用情况, 内部资料, 1970.
- [5] 北京第三制药厂: 18-甲基炔诺酮合成工艺, 北京医药工业, (1), 29, 1975.
- [6] Lei Haipeng: Pharmacological models in contraceptive development. *WHO Symposium, Geneva*, p 165, 1973.
- [7] Smith H, et al: Totally synthetic steroids hormones. Part II. 13 β -Alkylgon-1, 3, 5 (10)-trienes. 13 β -Alkylgon-4-en-3-one and related compounds. *J Chem Soc*, 4472, 1964.
- [8] Rosenberger M, et al: Steroid Total Synthesis. Part IV. (\pm)-13 β -Ethyl-17 α -Ethinyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-one. *Helv Chim Acta*, 54:2857, 1971.
- [9] Rufer C. et al: Total Synthese von Optisch Activen 13-Äthylgonan Derivaten. *Ann Chem*, 702: 141, 1967.
- [10] Samer G, et al: Synthesis of D-norgestrel. *Angew Chem (Eng. Ed.)*, 14:417, 1975.
- [11] Назаров И Н, идр: Действие магнийбромвинила на 6-метокситетралон-1 и Енольные эфиры дегидрорезорцина и метилдигидрорезорцина, *ДАН СССР*, 112:1067, 1957.
- [12] Kuo C H, et al: A Synthesis of estrone via novel intermediates, mechanism of the coupling reaction of vinyl carbinol with a β -Diketone. *J Org Chem*, 33:26, 1968.

STUDIES OF SYNTHETIC CONTRACEPTIVES

I. THE TOTAL SYNTHESIS OF NORGESTREL

Han Guangdian, Yang Guangzhong, Zheng Duokai and Lu Guishen

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

Xu Huiqin, Zhang Zhimei and Niu Shulan

(The Pharmaceutical Works of Beijing)

ABSTRACT

Norgestrel is a steroid with potent progesterone activity. It has been succeeded in using 12 mg norgestrel with 3 mg quinestrol(EEGPE)once a month as a new long acting oral contraceptive. The synthetic method of norgestrel is described in this report. 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthylidene ethyl isothiuronium acetate (V) was condensed with 2-ethyl-1, 3-cyclopentadione to give compound (VII), which was converted to (VIII) in ethylene glycol using acid as a "catalyst" through cyclization and simultaneous protection of the 17-keto group. Compound(VIII)was hydrogenated, reduced and hydrolysed to give dione (XI). After selective ethynylation of dione (XI) with potassium hydroxide and acetylene in THF, the final product norgestrel (I) was obtained in good yield.