

# 甾体化合物

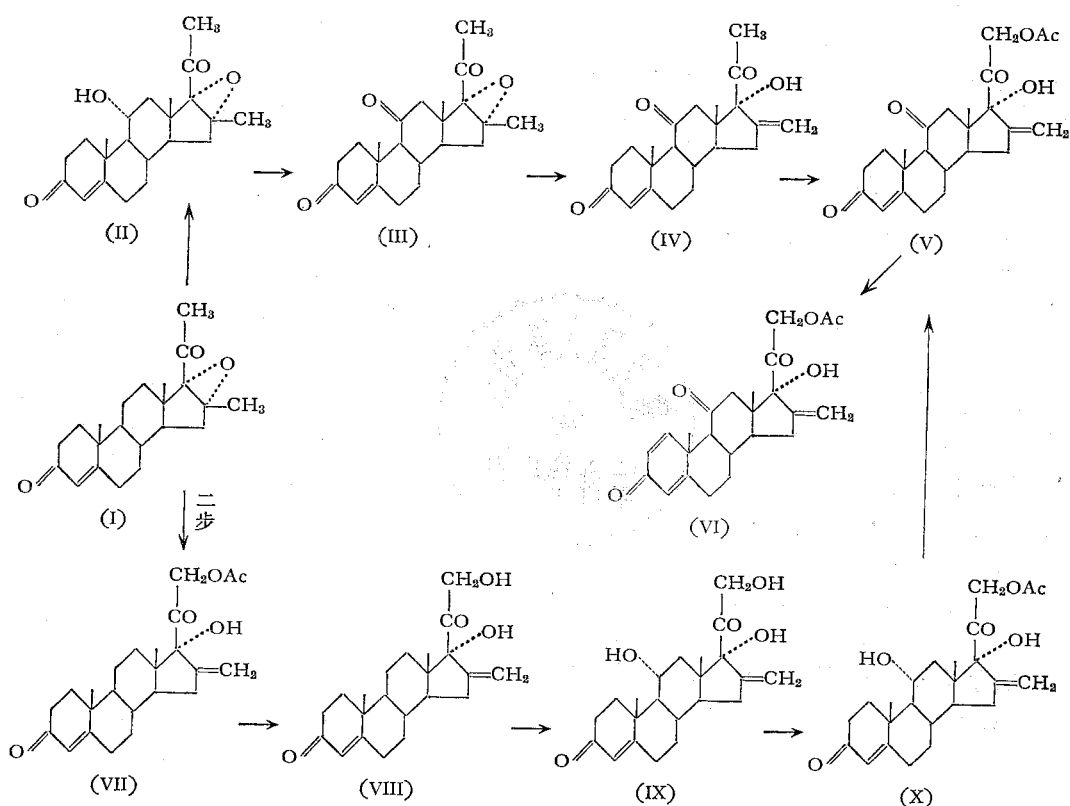
## XL\*. $\Delta^1$ -16-次甲基-11-酮基-17 $\alpha$ -羟基 副肾皮酮的合成

陈毓羣 黄鸣龙

(中国科学院有机化学研究所, 上海)

**提要** 本文是说明用较短的新路线合成  $\Delta^1$ -16-次甲基-11-酮基-17 $\alpha$ -羟基副肾皮酮 (VI), 即在化合物 I 中先引进 C-11 酮基 (III), 再破断 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -氧桥, 加入 21-乙酰氧基及在 C-1 脱氢, 即得目的物 VI.

根据 Mannhardt 等人的报告,  $\Delta^1$ -16-次甲基-11-酮基-17 $\alpha$ -羟基副肾皮酮 (或称  $\Delta^1$ -16-次甲基可的松, 16-methylene prednisone (VI)) 比母体  $\Delta^1$ -可的松具有更强的糖类代



本文于1963年9月28日收到。

\*此类工作以前发表者并未编号, 现按着发表的时间, 将本文作为第 XL 报。

謝作用<sup>[1]</sup>。彼等将 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -环氧-16 $\beta$ -甲基黄体酮 (I) 先經两步制成化合物 VII, 然后水解 C<sub>21</sub>-乙酰基得 VIII, 及用霉菌 *Fusarium equiseti* Saccardo 引进 11 $\alpha$ -羟基得 IX。在氧化此物的 11 $\alpha$ -羟基以前, 先需保护 C<sub>21</sub>-羟基, 即需先行局部乙酰化制成又含 C<sub>21</sub>-乙酰基化合物 X, 然后才能实行氧化及脱氢等而获得目的物 VI<sup>[1,2]</sup>。

通常用 C<sub>21</sub>-乙酰基化合物作原料, 利用霉菌引入 C<sub>11</sub>-羟基时 C<sub>21</sub> 的乙酰基一般均被水解, 因此在这个合成路线上这种 C<sub>21</sub>-乙酰基除去而又需加入的弯路是难以避免的。

我们的路线是先引进 C<sub>11</sub>-羰基后引进 C<sub>16</sub>-次甲基及 C<sub>21</sub>-乙酰基, 因此可以避免上述的弯路, 即将 I 先用霉菌 *Rhizopus nigricans* 引进 C<sub>11</sub>  $\alpha$ -羟基得 II, 用铬酐-吡啶氧化得 11-酮化合物, 再破环氧<sup>[3]</sup>得 16-次甲基化合物 IV, 此物用 Ringold 和 Stork<sup>[4]</sup> 上 C<sub>21</sub>-乙酰基方法得 16-次甲基可的松乙酸酯 (V), 最后用 2, 3-双氯-5, 6-双氧-苯醌<sup>[5]</sup> 脱氢得目的物 VI, 本法步骤较少且各步得率均不劣。

## 实 驗 部 分\*

所有熔点均未校正, 旋光率均在氯仿中测定, 紫外光谱用 Unicam 分光光度计 (S. P. 500 型) 测定, 溶剂为乙醇, 红外光谱用 Zeiss (Jena) U. R. 10 型, 在石蜡油中测定。

### 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -环氧-16 $\beta$ -甲基-11 $\alpha$ -羟基- $\Delta^4$ -孕甾烯 3, 20-双酮 (II)

5 克化合物 I (熔点 160—161 $^{\circ}$ ) 用 *Rhizopus nigricans* 霉菌按照 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -环氧黄体酮上 11 $\alpha$ -羟基的方法行羟化反应<sup>[6]</sup>, 然后用乙酸乙酯提取, 得柱状结晶 3.87 克, 熔点 195—200 $^{\circ}$ , 經氯仿-甲醇重结晶二次, 得 3.08 克, 熔点 202—204 $^{\circ}$  的化合物 II,  $[\alpha]_D^{20} + 114^{\circ}$  ( $c$ , 0.9),  $\nu_{\text{高基}}$  1612, 1660 ( $\Delta^4$ -3-酮), 1690 (20-酮), 3400 (羟基) 厘米<sup>-1</sup>。

分析 C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>

計算值, % C 73.71; H 8.44

实验值, % C 73.75; H 8.44

### 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -环氧-16 $\beta$ -甲基- $\Delta^4$ -孕甾烯-3, 11-20 三酮 (III)

2 克化合物 II 溶于 20 毫升无水吡啶中, 将此溶液倒入铬酐-吡啶的复合物中 (2 克铬酐加入 20 毫升吡啶) 于 20 $^{\circ}$  放置 20 小时后, 滤去棕色沉淀, 用少量吡啶洗涤, 滤液及洗液合并倒入冰盐水中, 有片状结晶析出, 过滤, 得 1.75 克的粗产物 (熔点 173—175 $^{\circ}$ )。将此结晶溶于 10 毫升苯中, 通过 15 克中性氧化铝的层析柱, 用苯洗脱。洗脱液减压去苯后所余固体在丙酮中重结晶二次得 1.5 克熔点 178—180 $^{\circ}$  的化合物 III,  $[\alpha]_D^{20} + 230^{\circ}$  ( $c$ , 1.0),  $\nu_{\text{高基}}$  1615, 1665 ( $\Delta^4$ -3-酮), 1705 (C<sub>11</sub>-, C<sub>20</sub>-酮) 厘米<sup>-1</sup>。

分析 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>

計算值, % C 74.13; H 7.92

实验值, % C 74.08; H 7.91

### 16-次甲基-17 $\alpha$ -羟基- $\Delta^4$ -孕甾烯-3, 11, 20-三酮 (IV)

3.31 克 III 溶于 200 毫升干苯中, 蒸出 40 毫升苯, 加入对甲苯磺酸 144 毫克, 迴流 2.5 小时, 冷却至 40 $^{\circ}$  以下, 减压蒸出苯 100 毫升, 瓶壁有大量结晶析出, 过滤。结晶用 2% 碳

\* 紫外光谱及碳氢分析均系由本所分析室作, 红外光谱由本所物理化学研究室测定, 霉菌氧化由本所微生物组协助; 王云雯同志参加技术工作, 特此致谢。

酸氫鈉溶液和水洗滌, 干燥后得熔点 230—240° 的粗产品 (2.8 克). 經氯仿-甲醇重結晶后得熔点 246—250° 的化合物 IV (2.15 克),  $[\alpha]_D^{25} + 83^\circ (c, 0.8)$ ,  $\nu_{\text{高羧}} 1610, 1660 (\Delta^4\text{-3-酮})$ , 1690 ( $C_{11}$ -,  $C_{20}$ -双酮), 3470 (羥基), 890, 3080 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ) 厘米<sup>-1</sup>.

分析  $C_{22}H_{28}O_4$

計算值, % C 74.13; H 7.92

实验值, % C 74.57; H 7.89

### 16-次甲基可的松乙酸酯 (V)

1.3 克化合物 IV 溶于 8 毫升氯仿和 5 毫升甲醇的混合液中, 冷却到 0° 加 1.2 克氧化鈣. 在攪拌下逐滴加入 0.98 克碘溶于 5 毫升四氫呋喃和 5 毫升甲醇的溶液, 維持温度在 2—5°, 經 2.5 小时加完. 滤去氧化鈣, 后者用少量氯仿洗滌. 滤液及洗液在 20° 以下抽干, 加入 0.1 克硫代硫酸鈉的冰水溶液. 有淡黄色固体析出, 过滤, 用冰水洗滌, 在棕色干燥器中干燥过夜, 得 1.65 克碘化物. 将此碘化物溶于 15 毫升二甲基甲酰胺中, 加入 3.5 克新鮮熔融并研碎的醋酸鉀, 在 0—10°, 20°, 30° 各攪拌 1 小时, 然后升高到 50—60° 攪拌 2 小时. 冷却, 滴入冰水約 6 毫升. 有細小針状結晶析出, 过滤, 用水洗滌. 干燥后得 0.82 克粗产品 (熔点 208—210°). 将此物溶于苯中, 經 10 克 II 級中性氧化鋁层析, 收集苯-丙酮 (1:1) 洗脫液. 从洗脫液得 0.68 克針状結晶 (在苯中析出), 熔点 214—216°, 在甲醇-乙酸乙酯中結晶得 V (片状結晶), 熔点 215—217°,  $[\alpha]_D^{25} + 145^\circ (c, 1.0)$ ,  $\nu_{\text{高羧}} 1610, 1665 (\Delta^4\text{-3-酮})$ , 1695 ( $C_{11}$ -,  $C_{20}$ -双酮), 1725 ( $C_{21}$ -乙酰氧基), 3390 (羥基), 890, 3080 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ) 厘米<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\text{高羧}} 238$  毫微米 (4.22). 上述 V 的物理常数与文献所載者完全一致.

分析  $C_{24}H_{30}O_6$

計算值, % C 69.54; H 7.30

实验值, % C 69.70; H 7.57

### $\Delta^4$ -16-次甲基可的松乙酸酯 (VI)

0.16 克化合物 V 溶于 10 毫升干苯中加入 0.25 克 2, 3-双氯-5, 6-双氰苯醌, 在氮气流中迴流 48 小时. 冷却后經 2% 碳酸氫鈉, 水洗滌, 无水硫酸鈉干燥的苯液通过中性氧化鋁以除去杂质, 得熔点 216—218° 的片状結晶 (80 毫克),  $[\alpha]_D^{25} + 128^\circ (c, 1.1)$ .  $\lambda_{\text{高羧}} 238$  毫微米 (4.21),  $\nu_{\text{高羧}} 1610, 1625, 1670 (\Delta^4\text{-3-酮的特征})$ , 1705 ( $C_{11}$ -,  $C_{20}$ -双酮), 1735 ( $C_{21}$ -乙酰氧基), 3400 (羥基), 890, 3080 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ) 厘米<sup>-1</sup>. 所有此种物理常数都与文献所載化合物 VI 的常数完全一致.

分析  $C_{24}H_{28}O_6$

計算值, % C 69.88; H 6.84

实验值, % C 69.99; H 7.09

## 参 考 文 献

- [1] Mannhardt, H. J. 等: *Tetrahedron letters*, 1960, No. 16, p. 21.
- [2] Taub, D. 等: *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 2258.
- [3] 黄鳴龙等: 化学学报, 1961, **27**, 97.
- [4] Ringald, H. J. & Stork, G.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 250.
- [5] Burn, D. 等: *Proc. Chem. Soc.*, 1960, 14.
- [6] 黄鳴龙等: 化学学报, 1959, **25**, 295.

## SYNTHESIS OF 16-METHYLENE PREDNISONE ACETATE

CHEN YUH-CHENG AND HUANG MIN-LON

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

### ABSTRACT

An alternative route for the synthesis of 16-methylene prednisone acetate (VI) is reported. Thus microbiological hydroxylation of  $16\alpha$ -,  $17\alpha$ -epoxide- $16\beta$ -methyl- $\Delta^4$ -pregne-3, 20-dione (I) with *Rhizopus nigricans* afforded the  $11\alpha$ -hydroxyl compound II, which was oxidized to the 11-keto compound III. The cleavage of  $16\alpha$ -,  $17\alpha$ -epoxide afforded IV, which on introduction of  $C_{21}$ -acetoxy at and dehydrogenation at  $C_1$  yielded the final product VI.