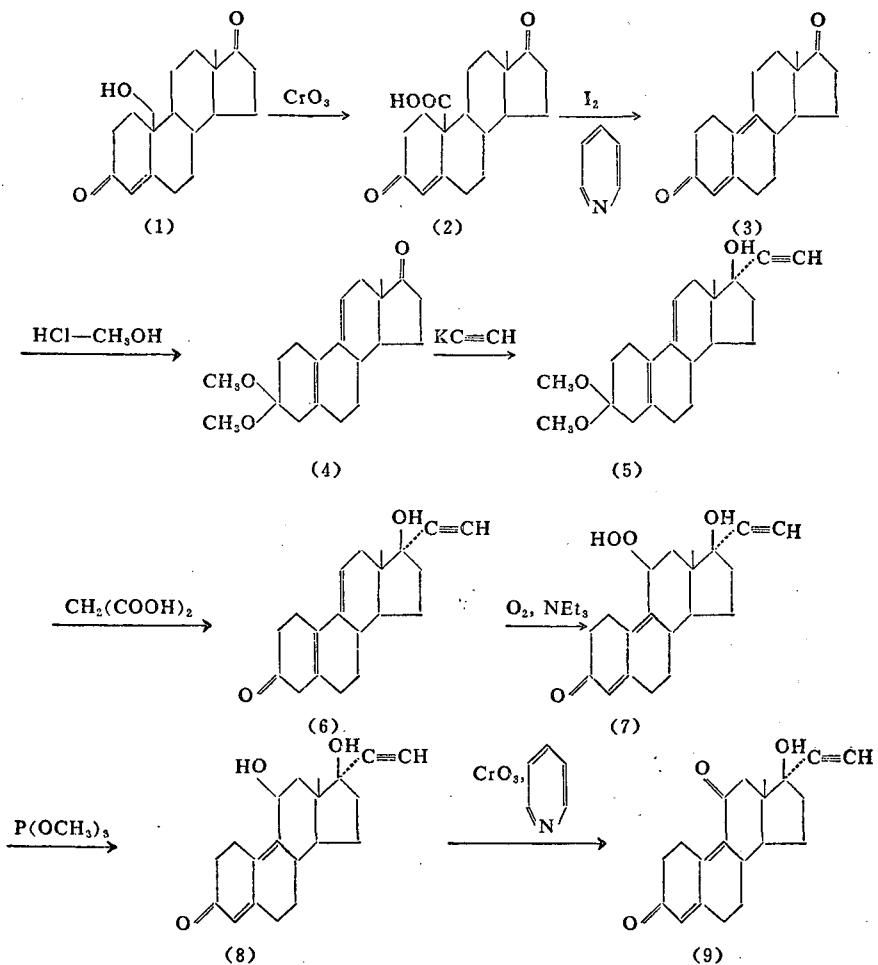


11-酮基- Δ^9 -炔诺酮的合成

陈 炜 张星岳*

(上海计划生育科学研究所; *上海交通大学)

在甾体分子的 9-位、11-位引入二个双键往往可以增强或改变其生理活性⁽¹⁾, 例如 18-甲基三烯炔诺酮与三烯炔诺酮均有比母体 18-甲基炔诺酮与炔诺酮更强的抗生育活性。将 11-位双键改为 11-位酮基, 即在 11-位引入氧原子, 则有抗着床与降胆固醇作用, 11-酮基- Δ^9 -炔诺酮(9)100 μ 对大鼠有抗着床作用, 法国 Roussel-Uclaf 公司进行了全合成, 并作简单报道^(2~3)。我们采用炔诺酮中间体, 19-羟基- Δ^4 -雄甾烯-3,17-二酮(1)为原料, 用半合成路线仅 8 步反应合成了化合物(9)。



化合物(1)~(6), 参照文献(4)合成 18-甲基化合物的方法进行合成。化合物(8), 经脱水反应即得三烯炔诺酮, 此法可代替二氯二氟苯醌脱氢法⁽¹⁾来合成三烯炔诺酮。

11-酮基- Δ^9 -炔诺酮经浙江人民卫生实验院计划生育研究所药理筛选有抗生育作用。

实 验 部 分

测定熔点所用的温度计读数均未校正；紫外光谱用 SP-1800 型紫外分光光度计测定，无水乙醇为溶剂；红外光谱用 SP-100 型红外分光光度计测定，一般用石蜡油糊。

$\Delta^{4,9}$ -雌甾二烯-11 β -过氧羟基-17 α -乙炔基-17 β -羟基-3-酮(7)⁽²⁾

将 0.9 g $\Delta^{5(10),9(11)}$ -雌甾二烯-17 α -乙炔基-17 β -羟基-3-酮(6) 在室温溶于 5 ml 含 1% 三乙胺的甲醇中，搅拌，通氧 2 小时，于 -10°C 冷却 1 小时，减压浓缩得 0.78 g(7)，收率 78%， $[\alpha]_D^{20} -18.8^\circ$ (c, 0.002, CH_3OH)，熔点 $170\sim 172^\circ\text{C}$ (120°C 真空干燥 4 小时后测定)。元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ ，计算值 %C 72.90, H 7.65；实验值 %C 72.84, H 7.61。紫外光谱 λ_{max} nm (ϵ) 300(20500)。红外光谱 ν_{max} cm^{-1} 3430(17-OH), 3300, 2100(17-C \equiv CH), 1650, 1600(Δ^4 -3-C=O)。

$\Delta^{4,9}$ -雌甾二烯-11 β , 17 β -二羟基-17 α -乙炔基-3-酮(8)⁽²⁾

将 2 g(7) 溶于 10 ml 甲醇，加入 1 ml $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$ ，反应 2 小时，冷至室温，加入 2 ml 30% 过氧化氢与 2 ml 水，室温搅拌 2 小时，倾入水中，用二氯甲烷提取，水洗，干燥，减压浓缩，粗品用乙醚精制，得 1.36 g(8)，得率 71.7%，熔点， $173\sim 174^\circ\text{C}$ 。 $[\alpha]_D^{20} -42^\circ$ (c, 0.005, CH_3OH)。元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ ，计算值 %C 76.88, H 7.75；实验值 %C 76.80, H 8.01。紫外光谱 λ_{max} nm (ϵ) 297(18590)。红外光谱 ν_{max} cm^{-1} 3460(11-, 17-OH), 3310, 2100(17-C \equiv CH), 1660, 1600(Δ^4 -3-C=O)。

$\Delta^{4,9}$ -雌甾二烯-17 α -乙炔基-17 β -羟基-3, 11-二酮(9)

将 0.6 g 铬酐在搅拌下加到 6 ml 无水吡啶中，搅拌 15 分钟，缓慢地加入 1 g(8) 溶于 6 ml 吡啶的溶液，室温搅拌反应 24 小时。过滤，滤液中加入水，用二氯甲烷提取。二氯甲烷提取液分别用水、稀酸、稀碱、水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得粗品。粗品分别用乙酸乙酯、甲醇重结晶，得 0.41 g(9)，得率 41.3%，熔点 $219\sim 220^\circ\text{C}$ 。 $[\alpha]_D^{20} -143^\circ$ (c, 0.006, CH_3OH)。元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ，计算值 %C 77.38, H 7.15；实验值 %C 77.21, H 7.30。紫外光谱 λ_{max} nm (ϵ) 312(21500)。红外光谱 ν_{max} cm^{-1} 3420(17-OH), 3300, 2100(17-C \equiv CH), 1720(11-C=O), 1640, 1600(Δ^4 -3-C=O)。

关键词 11-酮基- Δ^9 -炔诺酮 ($\Delta^{4,9}$ -雌甾二烯-17 α -乙炔基-17 β -羟基-3, 11-二酮)； $\Delta^{4,9}$ -雌甾二烯-11 β , 17 β -二羟基-17 α -乙炔基-3-酮； $\Delta^{4,9}$ -雌甾二烯-11 β -过氧羟基-17 α -乙炔基-17 β -羟基-3-酮； $\Delta^{5(10),9(11)}$ -雌甾二烯-17 α -乙炔基-17 β -羟基-3-酮

致谢 本文承中国科学院上海有机化学研究所周维善教授审阅

参 考 文 献

1. Mathieu J. *Proceedings of the International Symposium on Drug Research*. Montreal, 1967;134~158.
2. Roussel-Uclaf. Total synthesis of 13-alkyl steroids. *Neth Appl* 6,414,702;CA 1965;63.18222g.
3. Roussel-Uclaf. $\Delta^{4,9}$ -3-Oxo-11 β -hydroxy-19-norsteroids. *Ger Offen* 1,229,526;CA 1967;66:55647j.
4. 中国科学院上海有机化学研究所甾族激素组，上海第九制药厂：口服避孕药三炔炔诺酮和 dl-18-甲基三炔炔诺酮的合成。化学学报 1975;33:139.

SYNTHESIS OF 11-KETO- Δ^9 -NORETHISTERONE

CHEN Wei and ZHANG Xing-Yue*

(*Synthesis Department of Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai; *Chemistry Department of Jiao Tong University, Shanghai*)

ABSTRACT We have introduced a carbonyl group at the 11-position and a double bond at the 9-position of norethisterone in order to increase its antifertility potency. The starting material for the preparation of 11-keto- Δ^9 -norethisterone(9) was 19-hydroxy- Δ^4 -androstene-3,17-dione(1), which was converted to the title compound by partial synthesis through the sequence of reactions:(1) \rightarrow (9).

11-Keto- Δ^9 -norethisterone was found to possess very potent antifertility effect by preliminary screening tests.

Key words 11-Keto- Δ^9 -norethisterone ($\Delta^{4,9}$ -Estradiene-17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-3, 11-dione); $\Delta^{4,9}$ -Estradiene-11 β , 17 β -dihydroxy-17 α -ethynyl-3-one; $\Delta^{4,9}$ -Estradiene-11 β -perhydroxy-17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-3-one; $\Delta^{5(10),9(11)}$ -Estradiene-17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-3-one