

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 87105307.1

[51]Int.Cl⁵

C07J 1/00

[45]授权公告日 1994 年 10 月 26 日

[24]颁证日 94.8.17

[21]申请号 87105307.1

[22]申请日 87.7.23

[30]优先权

[32]86.7.25 [33]DE[31]P3625315.4

[73]专利权人 舍林股份公司

地址 联邦德国柏林

[72]发明人 埃克哈德·奥托 鲁道夫·维彻特

冈特·尼夫 赛比尔·贝耶

瓦尔特·埃尔格 戴维·亨德森

C07J 51/00

A61K 31/565

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

标事务所

代理人 吴大建 全 菁

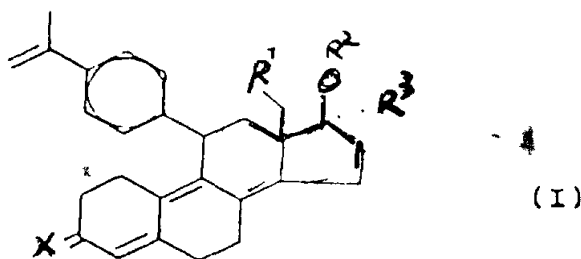
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 11 β -(4-异丙烯基苯基)-4, 9-雌二烯,其
制法及含此化合物的药剂

[57]摘要

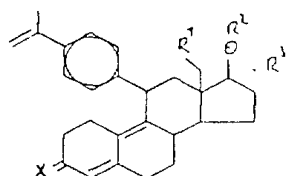
通式 I 所示的新型化合物 11 β -(4-异丙烯基苯基)-4,9-雌二烯具有抗孕激素功效,式中 X 为氧或肟基 NOH, R¹ 为氢或甲基, R² 为氢或(C₁-C₁₀)酰基, R³ 为氢, 氰甲基, -(CH₂)_nCH₂Z, -CH=CH-(CH₂)_mZ 或 -C $\equiv$ C-Y, 其中 n=0~5, m=1~4, Z 为氢或 OR⁴, R⁴ 为氢, (C₁-C₄)烷基或烷酰基, Y 为氢, 氯, 氟, 碘或溴, 烷基, 羟烷基, 烷氧烷基或酰氧烷基且烷基或酰基为 C₁-C₄。



1

权利要求书

1. 通式 I 的 11β -(4-异丙烯基苯基)-4, 9-雌二烯的制备方法



(I)

其中

X=氧

R^1 =氢原子, 甲基

R^2 =氢

$R^3=-(CH_2)_n-CH_2Z$

$=-CH=CH-(CH_2)_m-Z$

$=-C\equiv C-Y$

$=-CH_2-CN$

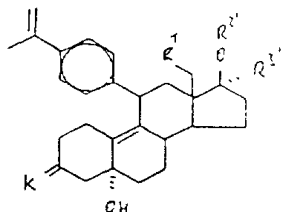
Z=H, OH, OCH₃,

n=0, 1, 2, 3

m=0, 1, 2

Y=H, $-(CH_2)_n-CH_3$

其特征是通式 II 的化合物用酸处理, 其中将通式 II 的化合物溶于可与水混合的溶剂中并用催化量的无机酸或磷酸或有机酸处理所得溶液, 也可用酸性离子交换剂进行该转化过程, 直至分裂出水并脱除保护基, 其中温度 0—100℃ 并且反应过程中进行取样分析



(II)

其中 R^1 同上述定义, K 为酸性介质中可水解的酮保护基, R^2 和 R^3 同上述 R^2 和 R^3 的定义且其中前述的羟基必要时可受到保护。

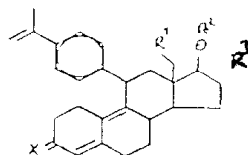
本发明涉及新型 11β -(4-异丙烯基苯基)-4, 9-雌二烯, 其制法及含此化合物的药剂。

US P4540686 已报道 11β -(4-异丙烯基苯基)-4, 9-雌二烯及其抗糖皮质激素功效, 但本

2

发明新型 11β -(4-异丙烯基苯基)-4, 9-雌二烯具有更强的抗孕激素效力。

本发明化合物以通式 I 表示如下



(I)

其中

X 为氧或肟基 NOH

R^1 为氢或甲基

R^2 为氢或 (C_1-C_{10}) 酰基

R^3 为氢, 氰甲基, $-(CH_2)_n-CH_2Z$, $-CH=CH-(CH_2)_mZ$ 或 $-C\equiv C-Y$, 其中 $n=0\sim 5$, $m=1\sim 4$, Z 为氢或 OR^4 , R^4 为氢, (C_1-C_4) 烷基或烷酰基, Y 为氢, 氯, 氟, 碘和溴, 烷基, 羟烷基, 烷氧烷基或酰氧烷基且烷基或酰基为 C_1-C_4 。

R^4 和 Y 中的烷基, 烷酰基和烷氧基中应有 1~4 个碳原子, 其中尤以甲基, 乙基, 丙基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 甲氧基和乙氧基为宜。

R^2 为酰基, 其中尤以甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基和苯甲酰基为宜。

在上述通式的烯基中尤以丙烯基和丁烯基为宜且可为 E- 或 Z- 构型, 即 R^3 为 $-CH=CH-(CH_2)_mZ$ 时, m 优选为 1 或 2。

通式 I 的优选化合物为

11β -(4-异丙烯基苯基)-17 β -羟基-4, 9-雌二烯-3-酮。

11β -(4-异丙烯基苯基)-17 β -羟基-17-(丙炔-1-基)-4, 9-雌二烯-3-酮。

11β -(4-异丙烯基苯基)-17 β -羟基-17-(丙烯-1(Z)-基)-4, 9-雌二烯-3-酮。

11β -(4-异丙烯基苯基)-17 β -羟基-17-(3-羟基丙烯-1(Z)-基)-4, 9-雌二烯-3-酮。

11β -(4-异丙烯基苯基)-17 β -羟基-17-(4-羟基丁烯-1(Z)-基)-4, 9-雌二烯-3-酮。

11β -(4-异丙烯基苯基)-17 β -羟基-18-甲基-4, 9-雌二烯-3-酮。

11β -(4-异丙烯基苯基)-17 β -羟基-18-甲基-17-(丙炔-1-基)-4, 9-雌二烯-3-酮。

11 β - (4-异丙烯基苯基) -17 β -羟基-18-甲基-17-(丙烯-1(Z)-基)-4,9-雌二烯-3-酮,

11 β - (4-异丙烯基苯基) -17 β -羟基-18-甲基-17-(3-羟基丙烯-1(Z)-基)-4,9-雌二烯-3-酮,

11 β - (4-异丙烯基苯基) -17 β -羟基-18-甲基-17-(4-羟基丁烯-1(Z)-基)-4,9-雌二烯-3-酮,

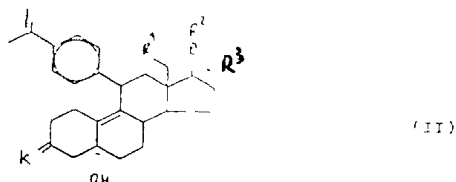
11 β - (4-异丙烯基苯基) -17 β -羟基-17-(3-羟基丙基)-4,9-雌二烯-3-酮,

11 β - (4-异丙烯基苯基) -17 β -羟基-18-甲基-17-(3-羟基丙基)-4,9-雌二烯-3-酮,

11 β - (4-异丙烯基苯基) -17 β -羟基-17-甲氧甲基-4,9-雌二烯-3-酮,

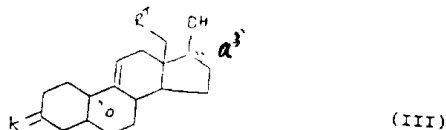
11 β - (4-异丙烯基苯基) -17 β -羟基-17-氧甲基-4,9-雌二烯-3-酮.

本发明通式 I 的 11 β - (4-异丙烯基苯基) -4, 9-雌二烯的制备方法是用已知方式将通式 II 的化合物经受酸性试剂的作用, 从而游离出受保护官能团并选择性分裂出 5 α -羟基, 同时构成 4 (5) -双键且必要时将 17 位和 / 或 R^{3'} 中的自由羟基酯化或将 R^{3'} 中的自由羟基醚化.



其中 R¹ 同上述定义, K 为酸性介质中可水解的酮保护基, R² 和 R^{3'} 同上述 R² 和 R³ 定义, 其中前述的羟基必要时可受到保护.

通式 II 起始化合物是用通式 III 的环氧化合物制得的



其中 R¹ 和 K 同上述定义且其中的 K 最好为酮缩醇; 酮缩硫醇, 肟或甲基肟构型, R^{3'} 为氢原子或 -C=C-(CH₂)_m-OU, 基中 m=1~4, U 为对酸不稳定的羟基保护基 (DE-OS3347 126A1).

导入 11 β - (4-异丙烯基苯基) 并同时形成 $\Delta^{9,10}$ -5 α -羟基结构单元的方法与欧洲专利申请公开 No57115 和 110434 所述方法相似, 即用相应的

芳基镁卤化物通过 Cu(I)-催化的格利雅反应来进行 (Tetrahedron Letters, 1979, 2051) 或通过相应的 Ar₂CuLi 或 Ar₂Cu(CN)Li

一类的高铜酸盐或杂铜酸盐转化来进行 (J. Amer. Chem. Soc. 103, (1981) 7672).

所得通式 II 化合物, 其中 R¹ 和 K 同上述定义, R² 和 R^{3'} 同 R² 和 R³ 定义, 其中的羟基必要时可受到保护, 必要时在将 C-17-取代基 R^{3'} 转变成通式 I 最终产品所要求的 R² 和 R³ 的 C-17-取代构型之后, 紧接着用酸或酸性离子交换剂进行处理以选择性分裂出水, 并形成 4(5)-双键, 同时脱掉其中的保护基. 酸处理按已知方法进行, 其中将通式 II 化合物溶于可与水混合的溶剂如甲醇, 乙醇或丙酮水溶液中, 并使催化量的无机酸或磺酸如盐酸, 硫酸, 磷酸, 高氯酸或对甲苯磺酸或有机酸如乙酸处理该溶液直至分裂出水并脱掉保护基. 该转化过程也可用酸性离子交换剂进行, 温度为 0~100℃ 并且可用例如薄层色谱法进行取样分析试验.

在有 K 和 R^{3'} 或 K 和 R^{3'} 的通式 II 和 III 中包括的保护基为酸性介质中易于分裂的基团如亚乙二氧基酮缩醇, 亚乙二氧基酮缩硫醇, 2,2-二甲基三亚甲二氧基酮缩醇, 肟基, 甲氧基亚氨基, 四氢吡喃基, 甲氧甲基或甲氧乙基.

R^{3'} 氢原子被其它的 R^{3'} 基团取代是按构成 C-17-侧链的常规方法通过由 C-17-羟基官能团的奥彭瑞尔氧化作用得到的 17-酮的亲核加成和后续反应来完成的 ("Terpenoids and Steroids, Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1~12).

HC=CY 的亲核加成, 在 Y=氧, (C₁-C₄) 烷基或卤素时, 是借助通式 MC=CY 的化合物来进行的, 其中 Y 同上述定义, M 为碱金属.

相应的炔烃用碱处理可制得金属有机化合物. 因此, 例如通过甲基或丁基锂在适宜的溶剂优选为二烷基醚, 四氢呋喃, 二噁烷, 苯或甲苯中对相应的炔烃作用就可生成碱金属炔化物.

为制得 17-氯乙炔基化合物, 可就地由 1,2-二氯乙烯和碱金属的醚溶液如甲基或丁基锂的醚溶液制成金属有机氯乙炔基化合物, 并在溶液如四氢呋喃或二乙醚中与 17-酮反应. 17-氯乙炔基化合物也可通过卤化相应的乙炔基离析物而制得 (Angew. Chem. 96, 720 (1984)).

在 17 位导入 3-羟基丙炔或丙烯是通过 17-酮的反应来完成的, 与炔丙醇的两个阴离子如与就地生成的炔丙醇的二钾盐反应制得 17-[3-羟基丙炔-1-基]-17 β -羟基化合物或与 3-羟基丙炔的金属衍生物如与 3-(四氢呋喃-2'-基氧基)丙炔-1-锂制得 17-(3-(四氢呋喃-2'-基氧基)丙炔 1-基)-17 β -羟基化合物, 还可随即进行氢化。这可在例如通过在溶剂如甲醇, 乙醇, 丙醇, 四氢呋喃或乙酸乙酯中添加改性贵金属催化剂如铂或钯的情况下进行常温常压氢化来顺利完成。

同系的羟基炔基或羟基烯基的导入可以与炔丙醇相似的方法进行。

羟基-烯基侧链中具有 Z-构型双键的化合物可用钝化的贵金属催化剂氢化相应的炔结构来完成 (J. Fried, J. A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 134; H. O. House: Modern Synthetic Reactions 1972, Seite 19)。作为钝化贵金属催化剂可用添加胺的 10% 钯-硫酸钡或添加乙酸铅 (II) 的 5% 钯-碳酸钙。在取出 1 当量的水后中止氢化。

烯基侧链中具有 E-构型双键的化合物可按已知方法还原炔结构来完成。文献中已报道了一系列链炔转化成反式烯烃的方法如还原反应, 可用氢化锂铝 (J. Amer. Chem. Soc. 89, (1967) 4245), 用二异丁基氢化铝和甲基锂 (J. Amer. Chem. Soc. 89, (1967) 5085) 或在弱酸性介质中在水或二甲基甲酰胺存在下用硫酸铬 (II) (J. Amer. Chem. Soc. 86, (1964) 4358) 或一般在交替氧化情况下借助过渡金属化合物的作用进行还原反应。

在 17 位引入 3-羟基丙烷可通过 17-酮与 3-卤代丙醇的金属衍生物反应完成, 其中在金属化过程中羟基作为醇化物 (Tetrahedron Letters 1978, 3013) 或作为受保护官能团而存在, 反应后形成 17-(3-羟丙基)-17 β -羟基化合物或末端羟基受保护的化合物。上述 R^{3'} 或 R^{3''} 的类似保护基适于此。

还可以类似于 3-卤代丙醇的相应方式引入同系羟烷基。

17-氧甲基侧链的构成可按已知方法用 17-酮完成, 如按 Z. Chem. 18 (1978) 259 用 17-螺环氧

化物并用 HCN 使螺环氧化物分裂。

17 位和表示 R^{3'} 的基团中的自由羟基可按已知方法酯化或醚化。

通式 I 的新型化合物是很有价值的药物, 对孕激素受体具有很强的亲和力, 而自身又不具有孕激素活性。这些化合物为孕酮的竞争性拮抗药 (抗孕激素) 且适于诱导流产, 因为这些化合物可排除受体中维持妊娠所必须的孕酮。因可用于调节性交后的生育力, 所以这些化合物是非常有价值的有效药物。

也可针对激素的不均匀性而用其诱发月经以及流产。

此外, 还可用于其治疗与激素有关的癌症。

本发明通式 I 化合物还显示出抗糖皮质激素活性, 因而还可用于治疗皮质激素诱发的障碍 (青光眼), 并用于防治长期治疗过程中随糖皮质激素出现的副作用 (柯兴氏综合症)。因此, 这些化合物还可防治因糖皮质激素分泌过多而伴随的障碍如肥胖症, 动脉硬化, 高血压, 骨质疏松, 糖尿病以及失眠等。

还发现, 通式 I 的新型化合物不但出人意料地具有非常好的抗孕激素和抗糖皮质激素功效, 而且其中还可观察到这两种作用是分别行使的。

为确定其抗孕激素特征而检定了其流产功效。

试验是用重约 200g 的雌鼠进行的。在成功地进行交配之后通过检定阴道涂片上的精子而保证已妊娠。有精子显示的当天作为妊娠的第 1 天 (= d1 p.c.)。

在胚囊着床 d5p.c. 至 d7p.c. 之后用每一种试验物质以及溶剂对这些动物进行试验。后于 d9p.c. 将动物致死并检查子宫内的植入体和吸收状况。然后对整个子宫拍照。把植入体缺损视为流产。

将试验药物溶于苯甲酸苄酯-蓖麻油混合物 (混合比 1+9)。每次剂量的溶剂体积为 0.2ml。皮下 (s.c.) 给药。

本发明化合物的优越性还应就本发明化合物 17-(3-羟基丙烯-1 (Z) -基)-17 β -羟基-11 β -(4-异丙烯基苯基)-4, 9-雌二烯-3-酮 (A) 的生物活性与 EP82400025.1 所述的 11 β -(4-二甲基氨基苯基)-17 β -羟基-17 α -(丙炔-1-基)-4, 9 (10) -雌二烯-3-酮 RU38486 (B), EP84101721.3 所述的 11 β -(4-二甲基氨基苯基)

-17 β -羟基-17 α -(3-羟基丙基)-4, 9 (10)-雌二烯-3-酮 (C) 和 EP84730147.0 所述的 11 β -(4-二甲基氨基苯基)-17 β -羟基-17 α -(3-羟基丙基)-1(Z)-基)-4, 9 (10)-雌二烯-3-酮 (D) 进行比较而体现出来。

表

试验药物	妊娠鼠的流产试验 剂量 mg / 动物 / 天 s.c.	流产率
		流产(positiv)-n / 总数-n
A	3.0	4 / 4
	1.0	4 / 4
	0.3	4 / 4
B	3.0	4 / 4
	1.0	2 / 4
	0.3	0 / 4
C	10.0	4 / 4
	1.0	4 / 4
	0.3	0 / 4
D	3.0	4 / 4
	1.0	4 / 4
	0.3	0 / 4

从表中可以看出, 使用本发明化合物 (A) 时只需 0.3mg 的剂量即可非常有效地进行流产, 也就是说要比现有技术中的化合物有效 3~10 倍。

为了说明抗糖皮质激素功效, 检测了本发明药物对酪氨酸-氨基转移酶 (TAT) 的作用。这一试验体系以测定 RHC 细胞 (Rat Hepatoma Cells) 培养基上肝酶酪氨酸氨基转移酶 (TAT) 的活性为基础的。这种酶对酪氨酸的初始代谢阶段起催化作用, 不仅在肝中而且在肝细胞瘤中都可由糖皮质激素诱发。活性在粗浸出物中很容易测得 (Granner 和 Tomkins, (1970) Meth. Enzymol. 15, 633)。这种酶可将酪氨酸的氨基转移到 2-氧代-戊二酸上, 从而形成谷氨酸和对羟基苯基丙酮酸盐。用对羟基苯基丙酮酸盐可在碱性溶液中生成更稳定的对羟基苯甲醛, 于 331nm 处测得其吸收峰。RHC 细胞里的 TAT 活性在用可的素 (在 10^{-6} M 时有最大活性) 或地塞米松 (在 10^{-7} M 时有最大活性) 时显示出有赖于剂量的诱导。这一活性的刺激效果要基数值高出 4~6 位。同时用皮质激素和抗糖皮质激素

进行治疗直至 TAT 活性下降。

本发明化合物 (A) 在这一试验中显示出的活性为作为标准进行观察的药物 RU38.486 (B) 的 2% (7th Int. Congress of Endocrinology July 1-7, 1984, Quebec City, Canada; Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton)。

由于化合物 (A) 的抗孕激素效果比 (B) 强 10 倍, 因此其抗糖皮质激素效力和抗孕激素效力可以很明显地区分开。

本发明化合物的更突出的特征是与现有技术中的化合物比具有更高的代谢稳定性。

因此本发明还涉及以制药学上容许的即在应用剂型下无毒的通式 I 化合物, 且必要时还有常见的助剂和赋形剂为基础制成的药剂。

本发明化合物可按已知的盖伦制药方法制成肠内, 经皮, 胃肠外或局部服用的制剂, 且可制成片剂, 糖衣丸, 胶囊, 粒剂, 栓剂, 植入体, 可注射的无菌水或油溶液, 悬浮液或乳液, 软膏, 乳膏剂和凝胶。

可将活性物质与盖伦制药方法中常用的助剂如阿拉伯胶, 滑石粉, 淀粉, 甘露糖, 甲基纤维素, 乳糖, 表面活性剂如 Tweens^(R) 或 Myrj^(R), 硬脂酸镁, 水性或非水性载体石蜡衍生物, 润湿剂, 分散剂, 乳化剂, 保藏剂和正味的芳香物质 (例如醚香油)。

因此, 本发明还涉及含有至少一种本发明化合物作活性物质的药物组合物。

每剂量单位中含约 1~100mg 活性物质, 本发明化合物用量为每人每天约 1~1000mg。

例 1

17-(3-羟基丙基-1(Z)-基)-17 β -羟基-11 β -(4-异丙基苯基)-4, 9-雌二烯-3-酮

2.21g(3.49mmol) 17-[3-(四氢呋喃-2-基氧基)丙基-1(Z)-基]-11 β -(4-异丙基苯基)-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9-雌烯-5 α ,17 β -二醇的 20ml 70% 乙酸水溶液于 50℃ 下搅拌 60 分钟。冷却后倒进冰水中, 加氨水溶液进行中和并用二氯甲烷抽提。在硅胶上用乙酸乙酯/己烷混合物对粗产物进行层析即得 1.02g 所需的化合物。

$[\alpha]_D^{25} = 207^\circ$ (c=0.50; CHCl₃)

起始物料用下述方法制得:

a) 向 0.95g (39mmol) 镁在 10ml 无水四氢

呋喃 (THF) 中形成的悬浮液中于 40℃ 下添加 7.69g (39mmol) 1-溴-4-异丙烯基苯醇 (Chem. Ber. 55, 1922, 3406) 在 40ml 无水 THF 中形成的溶液。镁完全溶解后, 将溶液冷却到 +5℃ 并向反应液中加入 100mg (1mmol) 氯化酮。搅拌 15 分钟后于 5℃ 下向其中滴加 2g (3.9mmol) 17-[3-(四氢呋喃 2-基氧基)-丙炔-1-基]-5 α , 10 α -环氧-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9(11)-雌烯-17 β -醇溶于 20ml 无 THF 中形成的溶液。然后使反应混合物过夜缓慢热到室温, 之后再倒入冰水/氨水溶液混合物并用乙酸乙酯抽提。将这样制得的油状粗产物在氧化铝上用乙酸乙酯/己烷进行层析 (Merck, Stufe III, neutral) 即得 2.4g 17-[3-(四氢呋喃-2-基氧基)-丙炔-1-基]-11 β -(4-异丙烯基苯基)-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9-雌烯-5 α , 17 β -二醇。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta = 0.47\text{ppm}(\text{s}, 3\text{H}, \text{H}-18);$

2.15(s, 3H, CH₃-烯炔); 4.8(s(宽), 1H, H-THP-醚); 5.05 和 5.4(每 s, 每 1H, H-烯炔)。

b) 于常温常压下向 2.35g (3.73mmol) a) 所得产物的 37ml 乙醇溶液中添加 2.4ml 吡啶和 235mg 钯/硫酸钡 (10% Pd) 进行氢化。氢吸收停止后从催化剂中滤出清液并将滤液浓缩, 即得 2.2g 17-[3-(四氢呋喃-2-基氧基)-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9-雌烯-5 α , 17 β -二醇。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta = 0.49\text{ppm}(\text{s}, 3\text{H}, \text{H}-18);$

2.15(s, 3H, CH₃-烯炔); 4.8(s(宽), 1H, H-THP-醚); 5.05 和 5.38(每 s, 每 1H, H-烯炔); 5.5~5.8(m, 2H, H-烯炔 C-20 和 C-21)。

例 2

17-(4-羟基丁烯-1(Z)-基)-17 β -羟基-11 β -(4-异丙烯基苯基)-4,9-雌二烯-3-酮

与例 1 所述酸分裂方法类似, 用 2.5g 17-(4-羟基丁烯-1(Z)-基)-11 β -(4-异丙烯基苯基)-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9-雌烯-5 α , 17 β -二醇可制得 1.28g 所需的化合物。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 222^\circ (\text{CHCl}_3; c = 0.505)$

起始化合物用下述方法制得:

a) 在气体保护下将 13.9g 镁屑加入 175ml 无水四氢呋喃中, 并依次与溶在 500ml 无水四氢呋喃中的 0.5ml 二溴甲烷和 96g 90% 1-氯-4-异丙烯基苯混合。紧接着将反应混合物加热回流直至完全

生成格利雅试剂。再将溶液冷却至 0℃, 掺入 1.6g 氯化亚铜 (I), 并紧接着缓慢地掺入 42.5g 5 α , 10 α -环氧-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9(11)-雌烯-17 β -醇溶于 250ml 无水四氢呋喃中形成的溶液。反应混合物缓慢搅拌过夜至室温, 之后再冷却至 0℃ 并掺入 250ml 饱和氯化铵溶液。将有机相与水相分开并用乙酸乙酯多次抽提。组合起来的有机相再用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。剩余物用己烷/乙酸乙酯在氧化铝上进行层析 (neutral, Stufe III) 后分离出 29.6g 白色泡沫状 11 β -(4-异丙烯基苯基)-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9-雌烯-5 α , 17 β -二醇。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta = 0.33\text{ppm}(\text{s}, 3\text{H}, \text{H}-18);$

2.13(s, 3H, CH₃-烯炔); 5.03(s, 1H, H-烯炔)

5.39(s, 1H, H-烯炔); 7.1—7.5(m, 4H, H-芳炔)。

b) 在气体保护下将 29ga) 得到的化合物溶于 600ml 无水甲苯中并依次掺入 16g 三异丙氧基铝和 118ml 环己酮。紧接着将反应混合物加热回流, 并用水分离器分出约三分之一的甲苯。反应完全 (以薄层法进行控制) 之后将反应溶液冷却至室温并掺入饱和碳酸氢钠溶液。形成的悬浮液用 "Celite" 过滤并用乙酸乙酯再充分洗涤过滤残余物。过滤有机分离出来后再用乙酸乙酯多次抽提水相。组合起来的有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩。剩余物在氧化铝上用乙酸乙酯/己烷混合物进行层析 (neutral, Stufe III) 即可分离出 23.4g 白色泡沫状 11 β -(4-异丙烯基苯基)-5 α -羟基-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9-雌烯-17-酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta = 0.5\text{ppm}(\text{s}, 3\text{H}, \text{H}-18);$

2.13(s, 3H, CH₃-烯炔); 4.3(d J = 6.5Hz, 1H, H-11);

5.04(s, 1H, H-烯炔); 5.39(s, 1H, H-烯炔);

7.17(d, J = 8Hz, 2H, H-芳炔); 7.37(d J = 8Hz, 2H, H-芳炔);

IR(KBr): 1740cm⁻¹ 五环酮。

c) 将 5gb) 中得到的甾族化合物溶于 150ml 无水四氢呋喃中并在气体保护下于 0℃ 依次掺入 17.15g 叔丁醇钾和 5.8ml 3-丁炔-1-醇。使反应混合物过夜缓慢热到室温, 之后倒入饱和氯化铵溶液中并用乙酸乙酯多次抽提水相。组合起来的有机相用硫酸钠干燥并用真空浓缩。剩余物再于氧化铝

(neutral, Stufe III) 上用乙酸乙酯/己烷混合物进行层析即可分离出 4.2g 白色泡沫状 17-(4-羟基丁烯-1-基)-11 β -(4-异丙烯基苯基)-3, 3-(2, 2-二甲基三氧甲二氧基)-9-雌烯-5 α , 17 β -二醇。

IR (KBr): 2220cm⁻¹ 三键

d)以类似于实例 1b) 所述的方法将 4gc) 所述化合物还原。然后可分离出 3.95g 泡沫状粗产物 17-(4-羟基丁烯-1 (Z)-基)-11 β -(4-异丙烯基苯基)-3, 3-(2, 2-二甲基三氧甲二氧基)-9-雌烯-5 α , 17 β -二醇。

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.53ppm(s,3H,H-18);

2.13(s,3H,CH₃-烯炔);4.26(d J=6.5Hz,H-11);

5.04(s,1H,H-烯炔);5.38(s,1H,H-烯炔);

5.5(m,1H,H-烯炔,C-21);5.69(d J=11Hz,H-烯炔,C-20);7.1-7.45(m,4H,H-芳炔)。

例 3

17-甲氧甲基-17 β -羟基-11 β -(4-异丙烯基苯基)-4,9-雌二烯-3-酮

以类似于例 1 所述的酸分裂方法,将 3g 17-甲氧甲基-11 β -(4-异丙烯基苯基)-3,3-(2,2-二甲基三氧甲二氧基)-9-雌烯-5 α ,17 β -二醇转化成 1.48g 所需的化合物。

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.56ppm(s,3H,H-18);

2.13(s,3H,CH₃-烯炔);3.22(d, J=9.5Hz,1H,H-20);

3.43(s,3H,CH₃-O);3.57(d J=9.5Hz,1H,H-20);

4.38(d J=6.5Hz,1H,H-11);5.06(s,1H,H-烯炔);

5.38(s,1H,H-烯炔);5.77(s,1H,H-4);

7.14(d J=8Hz,2H,H-芳炔);7.39(d J=8Hz,2H,H-芳炔)。

起始化合物可用下述方法制得:

a)在气体保护下将 15g 按实例 2 步骤 b) 制得的中间产物溶于 300ml 无水二甲基甲酰胺中并于 0℃ 下依次掺入 31.2g 三甲基碘化铊和 18g 丁醇钾。将反应混合物缓慢搅拌过夜至室温,然后倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯多次抽提水相。组合起来的有机相用硫酸钠干燥,真空浓缩后的剩余物再用乙酸乙酯/己烷混合物于氧化铝(neutral, Stufe III) 上进行层析即可分离出 3.4g 白色

泡沫状 11 β -(4-异丙烯基苯基)-3, 3-(2, 2-二甲基三氧甲二氧基)-9-雌烯-[17(β -1)螺-3]-环氧乙烷-5 α 醇。

¹H-NMR(吡啶-d₅): δ =0.64ppm(s,3H,H-18);

2.07(s,3H,CH₃-烯炔);32.57(d J=5Hz,1H,H-20);

2.95(d J=5Hz,1H,H-20);4.36(d J=6Hz,1H,H-11);5.01(s,1H,H-烯炔);5.07(s,1H,H-烯炔);

7.32(d J=8.5Hz,2H,H-芳炔);7.53(d J=8.5Hz,2H,H-2 芳炔)。

b) 在气体保护下将 5ga) 所得产物溶于 100ml 3 摩尔甲醇的甲醇的钠溶液中,然后加热回流 3 小时。冷却至室温后将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯多次抽提水相。组合起来的有机相用硫酸钠干燥并真空蒸出溶剂。剩余物在氧化铝(neutral, Stufe III) 上用乙酸乙酯/己烷进行层析即可分离出 4.5g 白色泡沫状 17-甲氧甲基-11 β -(4-异丙烯基苯基)-3, 3-(2, 2-二甲基三氧甲二氧基)-9-雌烯-5 α , 17 β -二醇。

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.5ppm(s,3H,H-18);

2.13(s,3H,CH₃-烯炔);3.48(s,3H,CH₃-O);

4.25(d J=6Hz,1H,H-11);5.04(s,1H,H-烯炔);

5.38(s,1H,H-烯炔);7.17(d J=8.5Hz,2H,H-芳炔);

7.36(d J=8.5Hz,2H,H-芳炔)。

例 4

17-氟甲基-17 β -羟基-11 β -(4-异丙烯基苯基)-4,9-雌二烯-3-酮

采用类似于例 1 所述的酸分裂方法用 3g 17-氟甲基-11 β -(4-异丙烯基苯基)-3, 3-(2, 2-二甲基三氧甲二氧基)-9-雌烯-5 α , 17 β -二醇即可制得 1.5g 所需的化合物。

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.6ppm(s,3H,H-18);

2.14(s,3H,CH₃-烯炔);4.44(d J=6Hz,1H,H-11);

5.07(s,1H,H-烯炔);5.38(s,1H,H-烯炔);

5.79(s,1H,H-4);7.13(d J=8Hz,2H,H-芳炔);

7.41(d J=8Hz,2H,H-芳炔)

IR(KBr):2260cm⁻¹ 腈

起始物料用下述方法制得:

a)在气体保护下将 5g 按例 3 步骤 a) 制得的

化合物溶于 100ml 乙醇中并掺入 15g 氰化钾溶于 33ml 水中形成的溶液。将反应混合物过夜加热到 50℃，然后倒入冰水中并用乙酸乙酯多次抽提水相。组合起来的有机用硫酸钠干燥后进行真空浓缩。剩余物在氧化铝 (neutral, Stufe III) 上用乙酸乙酯/己烷混合物进行层析即可分离出 4g 白色泡沫状 17-氰甲基-11β-(4-异丙烯基苯基)-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9-雌烯-5α,17β-二醇。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3); \delta = 0.52\text{ppm}(\text{s}, 3\text{H}, \text{H}-18);$

$2.13(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-烯 烃}); 4.32(\text{d } J = 6.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H}-11);$

$5.04(\text{s}, 1\text{H}, \text{H-烯 烃}); 5.39(\text{s}, 1\text{H}, \text{H-烯 烃});$

$7.15(\text{d } J = 8\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H-芳 烃}); 7.39(\text{d } J = 8\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H-芳 烃})$

$\text{IR}(\text{KBr}): 2250\text{cm}^{-1}$ 腈

例 5

17-(丙炔-1-基)-17β-羟基-11β-(4-异丙烯基苯基)-4,9-雌二烯-3-酮

采用类似于例 1 所述的酸分裂方法即可用 2.5g 17-(丙炔-1-基)-11β-(4-异丙烯基苯基)-3,3-(2,2-二甲基三亚甲二氧基)-9-雌烯-5α,17β-二醇制得 1.36g 所需的化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3); \delta = 0.52\text{ppm}(\text{s}, 3\text{H}, \text{H}-18);$

$1.77(\text{s}, 3\text{H}, \text{H}-22); 2.13(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-烯 烃});$

$4.43(\text{d } J = 6.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H}-11); 5.05(\text{s}, 1\text{H}, \text{H-烯 烃});$

$5.37(\text{s}, 1\text{H}, \text{H-烯 烃}); 5.78(\text{s}, 1\text{H}, \text{H}-4);$

$7.3(\text{d } J = 8\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H-芳 烃});$

$7.4(\text{d } J = 8\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H-芳 烃})$ 。

起始物料可用下述方法制得:

a) 于 0℃ 下经 30 分钟时间用甲基乙炔饱和 150ml 无水四氢呋喃。相继于 0~5℃ 下滴加 19ml 15% 正丁基锂的己烷溶液，然后搅拌 15 分钟，之后再加入 3g 按例 2b) 所得酮的 25ml 无水四氢呋喃溶液。再搅拌 2 小时后将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯多次抽提水相。组合起来的有机相用硫酸钠干燥后进行真空浓缩。剩余物在氧化铝 (neutral, Stufe III) 上用乙酸乙酯/己烷混合物

进行层析即可得到 2.73g 白色泡沫起始物料。

$\text{IR}(\text{KBr}): 2230\text{cm}^{-1}$ 三键