



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 87 1 07343 A

[43] 公开日 1988年6月15日

[21] 申请号 87 1 07343

[22] 申请日 87.12.5

[30] 优先权

[32]86.12.5 [33]FR [31]8617051

[71] 申请人 鲁索-艾克勒夫公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 米歇尔·维法特 让·比恩迪亚

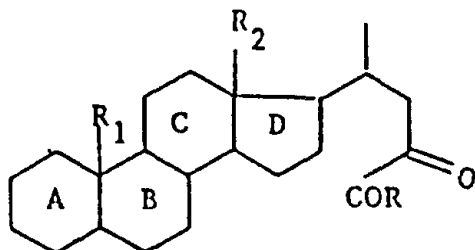
[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 杨 钢 曹恒兴

[54] 发明名称 23 位上酮基的甾族化合物, 其制备方法及其制备 20 酮孕甾烷

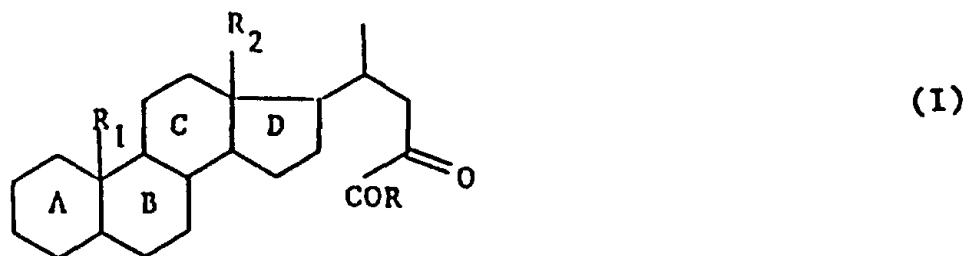
[57] 摘要

A. 本发明的目的是提供制备式 (I) 化合物的方法。



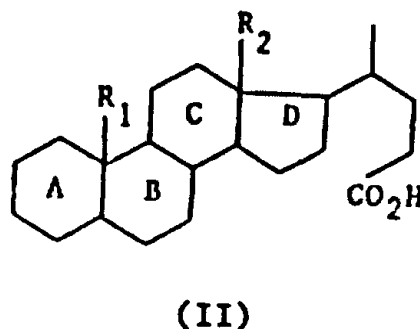
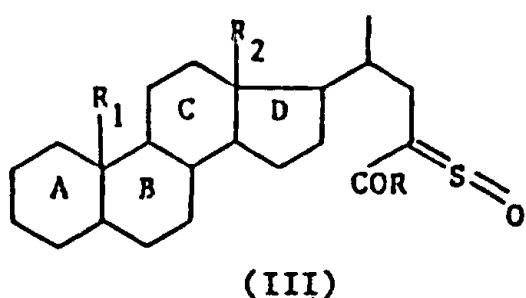
式中 R_1 是氢或甲基, R_2 是甲基或乙基, A, B, C 和 D 环可任意含有 1 个或多个双键, 并且任意由 1 个或多个官能团取代或者 1 个或多个原子或基团取代, R 是卤素, 羟基, 烷氧基, 芳烷硫基或 $-N\langle_{R_A}^{R_B}$. 该化合物可用于制备 20-酮孕甾烷系列。

1. 制备通式(I)产物的方法,



式中, R_1 代表氢原子或甲基, R_2 代表甲基或乙基, 母核A,B,C,D 可以含1 个或多个双键并且可以由下列基团取代: 1个或多个羟基或可以被保护的酮官能团, 1 个或多个点原子, 含有1 ~4 个碳原子的1 个或多个烷基或烷氧基, 或含有2 ~4 个碳原子的一个或多个链稀基或炔基, R代表卤原子、羟基、含有1 ~6 个碳原子的烷氧基、含有7 ~15个碳原子的芳烷氧基、 $-N \begin{smallmatrix} R_3 \\ \text{---} \\ R_4 \end{smallmatrix}$ 基, 其中 R_3 和 R_4 可以相同, 也可不同, 代表氢原子、含有1 ~6 个碳原子的烷基、含有7 ~15个碳原子的芳烷基, 或 R_3 、 R_4 与之键合的氮原子一起形成杂环, 该环可以包括选自氮原子和氧原子的另一个杂原子, 或者R 代表含有1 ~6 个碳原子的烷硫基, 或最多可含15个碳原子的芳硫基或芳烷硫基。

该方法特征在于通式(II)的产物先用形成酸性卤化物的试剂进行处理, 然后再用叔碱、亚硫酰氯处理, 最后可用水、链烷醇、芳链烷醇含 $H-N \begin{smallmatrix} R_3 \\ \text{---} \\ R_4 \end{smallmatrix}$ 的伯胺或仲胺(R_3 和 R_4 的定义同上)、烷硫醇, 芳硫醇或芳烷硫醇处理, 得到式(III) 产物:



式中A,B,C,D,R,R₁和R₂的含意同上,再将式(Ⅲ)的产物进行下列处理:

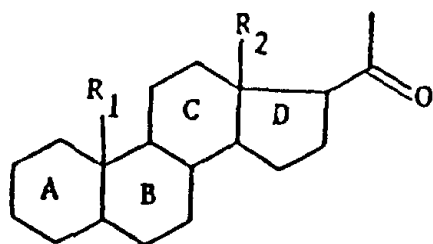
或用含水酸或氧化剂,

或先后分别用卤化试剂和碱性水解剂,

亦可用链烷醇、芳链烷醇、含HN $\begin{smallmatrix} R_3 \\ R_4 \end{smallmatrix}$ 的伯胺或仲胺(式中R₃和R₄的定义同上)、烷硫醇、芳硫醇或芳烷硫醇,处理含R为羟基的式I得到的产物,

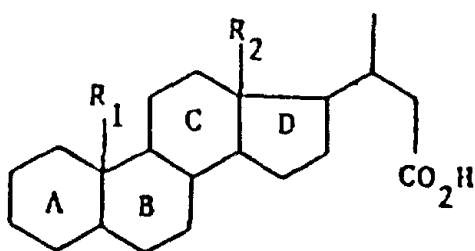
或用形成酸性卤化物的试剂处理含R为羟基的式I得到的产物。

2.式(I)产品在制备式(VI)产品中的应用,



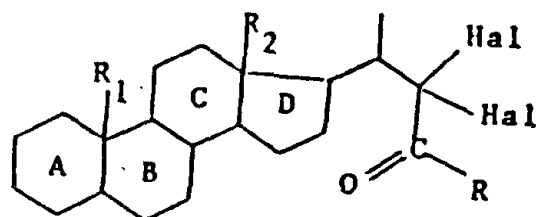
(VI)

式中,A,B,C,D,R₁和R₂的定义同上,其特征在于用强氧化剂处理式(I)产物,可得到式(IV)产物:



(IV)

式中,A,B,C,D,R₁和R₂的定义同上,式(IV)产物先后用酸性卤化物形成剂、叔碱、亚硫酸氯和卤化剂处理,最后可用水、链烷醇、芳链烷醇含HN $\begin{smallmatrix} R_3 \\ R_4 \end{smallmatrix}$ 的伯胺或仲胺(式中R₃和R₄的定义同上)、烷硫醇、芳硫醇或芳烷硫醇处理,得到式(V)产物:



式中, A, B, C, D, R₁, R₂的定义同上, Hal代表卤原子, 式(V)产物先用脱卤化氢剂, 再用氧化切割剂处理, 得到所需的式(VI)产物。

3.按权利要求1或2之一的方法, 其特征在于用于形成酸性卤化物的试剂是亚硫酸氯。

4.按权利1所述的方法, 其中制得的通式(I)的产品, 其中R和R'分别为甲基和母核A, B, C和D在其3位上可以含保护的羟基官能团, 在6, 7, 11和12位上可以含选自保护的羟基官能团的1个或多个其他官能团, 在7, 11和12位上可以保护的酮官能团, R代表羟基, 最多可含4个碳原子的烷氧基, 或 $-N \begin{matrix} R'_3 \\ \text{---} \\ R'_4 \end{matrix}$ 基, 其中R'₃和R'₄代表氢原子, 最多可含4个碳原子的烷基, 或R'₃, R'₄与之键合的氮原子共同形成吡啶子基, 吡咯烷子基或吗啉子基。

5.按权利要求1所述的方法, 所制得的通式(I)的产品, 其中母核A, B, C和D在3位上可以含保护的羟基, 在12位上可以含选自保护的羟基官能团的1个或多个其他官能团, 以及在11或12位上可以含保护的酮官能团, R代表羟基, 甲氧基或乙氧基, 或吗啉子基。

6.按权利要求1所述的方法, 其中制得的通式(I)的产物, 符合下列各式:

3 α , 5 β -4-(3-乙酰氧基-11, 23, 24-三氧-胆烷-24-基) 吗啉。

3 α , 5 β -11, 23-二氧-3-羟基-胆烷-24-酸。

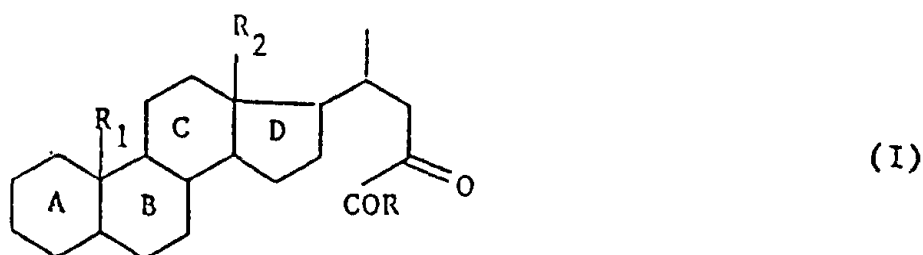
3 α 羟基-11, 23-二氧-5 β -胆烷-24-酸甲酯。

3 α , 5 β -3-乙酰氧基-11, 23-二氧-胆烷-24-酸。

23位上酮基的甾族化合物
其制备方法及其用其制备20酮孕甾烷

本发明涉及包括23位上的酮基的新的甾族化合物产物及其制备方法、它们在制备20酮孕甾烷类产物中的应用和用于此目的中间体。

本发明的任务在于提供通式(I)的产物：



式中, R_1 代表氢原子或甲基, R_2 代表甲基或乙基, 母核A, B, C, D 可以含1个或多个双键并且可以由下列基团取代: 1个或多个羟基或可以被保护的酮官能团, 1个或多个卤原子, 含有1~4个碳原子的1个或多个烷基或烷氧基, 或含有2~4个碳原子的1个或多个链烯基或炔基, R代表卤原子、羟基、含有1~6个碳原子的烷氧基、含有7~15个碳原子的芳烷氧基、 $-N\begin{matrix} R_3 \\ \text{---} \\ R_4 \end{matrix}$ 基, 其中 R_3 和 R_4 可以相同, 也可不同, 代表氢原子、含有1~6个碳原子的烷基、含有7~15个碳原子的芳烷基, 或 R_3 、 R_4 与之键合的氮原子一起形成杂环, 该环可以包括选自氮原子和氧原子的另一个杂原子, 或者R代表含有1~6个碳原子的烷硫基, 或最多可含15个碳原子的芳硫基或芳烷硫基。

当环A, B, C 和D 含1个或多个双键时, 双键的最佳键位是在1(2)4(5), 5(6)或9(11)位上, 或共轭双键系统在3(4)和5(6)或4(5)和6(7)位上, 或3个双键芳族系统上1, 3, 5位上, 或3个双键系统在1(2),

4(5),6(7) 位上。但是最好使用不含双键的产物。

当环A,B,C 和D 由1 个或多个羟基官能团取代时, 则1 个或多个羟基官能团在3,6,7,11和/ 或12位上为最佳。

当环A,B,C 和D 由1 个或多个酮官能团取代时, 酮官能团在3,7,11 或12位上为最佳1 。

当环A,B,C 和D 由1 个或多个卤原子取代时, 举例来说, 则氟、氯或溴原子在6 或9 α 位上为最佳。

当环A,B,C 和D 由1 个或多个烷基取代时, 甲基或乙基在2,6,7 或16 α 或16 β 位上为最佳1 。

当环A,B,C 和D 由1 个或多个烷氧基取代时, 甲氧基或乙氧基在3 或11 β 位上为最佳。

当环A,B,C 和D 由1 个或多个链烯基取代时, 例如乙烯基或烯丙基则在11 β 位上为最佳。

当环A,B,C 和D 由1 个或多个炔基取代时, 例如乙炔基在11 β 位上最佳。

羟基可以按文献中已知的常规方法加以保护。例如能够用: 丙酮化合物类, 环碳酸酯, 原酸酯, 环亚硫酸酯, 与四氢吡喃基、三苯甲基或苄基、酰基如乙酰、琥珀酰或甲酰生成醚。

酮基也可用常用保护基予以保护, 例如缩酮, 尤指乙二醇缩酮, 硫缩醛, 半硫缩醛, 烯醇醚, 烯醇乙酸酯, 烯胺和脞。

然而缩酮, 尤其是乙二醇缩酮用于保护酮基为最佳。当式I 的产物在3 位上含酮基时, 对酮基保护尤为理想。

R 代表卤原子, 尤以氯或溴原子为佳;

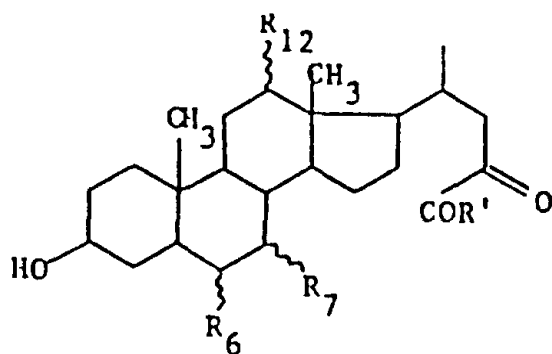
R 也可代表烷氧基, 尤以甲氧基或乙氧基为佳, 但也可以是丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基或己氧基;R也可代表苄氧基或苄乙氧基。

相同或不不同的 R_3 和 R_4 代表氢原子或甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，己基或苄基，或 R_3 、 R_4 与之键合的氮原子共同形成吗啉基，哌啶基或吡咯烷基。R也可代表甲硫基或乙硫基或由如上所述的烷基或烷氧基衍生的烷硫基。R还可以代表苯硫或苄硫基。

本发明的化合物尤指如上定义的通式I的产物，其中R和R'分别为甲基和母核A,B,C和D在3位上可以含保护的羟基官能团，在6,7,11和12位上可以含选自保护的羟基官能团的1个或多个其他官能团，在7,11,和12位上可以含保护的酮官能团,R代表羟基，最多可含4个碳原子的烷氧基，或 $-N(R_3)R_4$ 基，其中 R_3 和 R_4 代表氢原子，最多可含4个碳原子的烷基，或 R_3 、 R_4 与之键合的氮原子共同形成哌啶子基，吡啶烷子基或吗啉子基，尤其是如上定义的通式I的产物，其环A,B,C和D在3位上可以含保护的羟基，在12位上可以含选自保护的羟基官能团的1个或多个其他官能团，以及在11或12位上可以含保护的酮官能团,R代表羟基，甲氧基或乙氧基，或吗啉子基。

在最佳产物中，特别有利是如上定义的通式I的产物的亚族产物，其中母核A,B,C和D在其3位上含保护的羟基，在6,7或12位上含选自保护的羟基官能团的1个或多个其他官能团，在其7,11或12位上含保护的酮官能团。

在最后这一族中，可以例举的产物包括以环A,B,C D为骨架，由天然的或半人工合成的胆汁烷酸衍生的产物。这些产物列表于下：

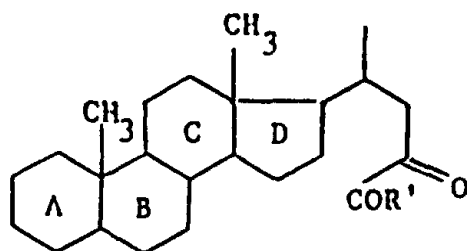


式中, R' 代表羟基, 甲氧基, 乙氧基或吗啉子基, R_6, R_7 和 R_{12} 含有下列意义:

R_6	R_7	R_{12}
H	OH α	OH α
H	OH β	OH α
H	H	H
H	H	OH α
H	OH α	H
OH α	H	H
H	OH β	H
OH α	OH α	H
OH β	OH α	H
OH β	OH β	H
H	H	OH α
H	OH α	OH α

在这些产物中, 对一个或多个羟基也能加以保护, 特别是在3位上的羟基。最佳保护基是乙酰基或甲酰基。

在包括1个或多个酮官能团的这些产物中, 下列产物为最佳:



式中, R' 代表羟基, 甲氧基, 乙氧基或吗啉子基, 并且在3, 7, 11和12位上的取代基具有下列含义:

-3保护酮

-3 OH α , 7酮基, 12OH α

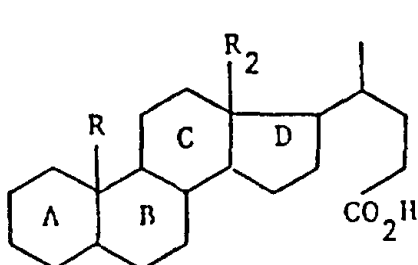
- 3 OH α ,11 酮基
- 3 OH α ,7 OH α ,12 酮基
- 3 OH α ,7 酮基
- 3 OH α ,7 OH β ,12 酮基
- 3 OH,11 酮基,12OH
- 3 OH,11 酮基。

如前所述，对羟基当然也可加以保护。同样也适用于7位或12位上的酮基。酮基的最佳保护基为环状缩酮或非环状缩酮。

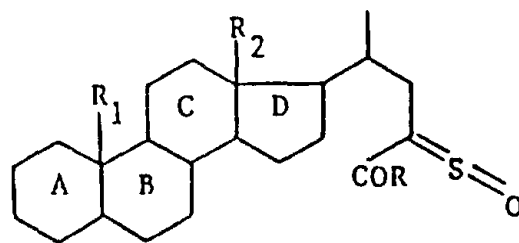
最佳产物将在实施例详述，尤其是下列产物：

- 3 α ,5 β -4-(3-乙酰氧基-11,23,24-三氧-胆烷-24-基) 吗啉。
- 3 α ,5 β -11,23-二氧-3-羟基-胆烷-24-酸。
- 3 α -羟基-11,23-二氧-5 β -胆烷-24 酸甲酯
- 3 α ,5 β -3-乙酰氧基-11,23-二氧-胆烷-24-酸。

本发明的任务还在于提供制备如上定义的通式I 的产物的方法，其特征在于通式(II)的产物先用一种试剂进行处理形成酸性卤化物，继之用叔碱，亚链酰氯处理，最后可用水、链烷醇、芳链烷醇、含 $\text{H}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ 的伯胺或仲胺(R_3 和 R_4 的定义同上)、烷硫醇、芳硫醇或芳烷硫醇处理，得到式(III)产物：



(II)



(III)

式中A,B,C,D,R, R_1 和 R_2 的含意同上，再将式III的产物进行下列处理：

或用含水酸或氧化剂，

或先后分别用卤化试剂和碱性水解剂，

亦可用链烷醇、芳链烷醇、含 $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{smallmatrix}$ 的伯胺或仲胺(式中 R_3 和 R_4 的定义同上)、烷硫醇、芳硫醇或芳烷硫醇,处理含R为羟基的式I得到的产物,

或用形成酸性卤化物的试剂处理含R为羟基的式I得到的产物。

在实施上述方法的最佳途径中,最好用形成酸性卤化物的试剂,这种试剂选自亚硫酸氯、草酰氯或草酰溴、尤以亚硫酸氯为佳。

所用的叔碱选自三乙胺、甲基乙基吡啶,吡啶,二氮二环辛烷,二氮二环壬烯,二氮二环十一碳烯,尤以三乙胺或吡啶为佳。

所用最佳的链烷醇或芳链烷醇是甲醇,乙醇,或苄醇。

能用的伯胺或仲胺选自甲胺或乙胺,二乙胺,吗啉,哌啶,吡咯烷,以吗啉为最佳。当然,相应的硫醇也可使用。

可以用的烷硫醇、芳硫醇或芳烷硫醇,最好选自甲硫醇、乙硫醇和硫苄醇。

用于优先将式II产物转化为式I产物的含水酸是硫酸,也可用另一种无机酸或有机酸,如盐酸或乙酸。

使用氧化剂时,可用高锰酸钾、过氧化氢、臭氧、过硼酸盐或过硫酸盐。

一般说来,含水酸或氧化剂对式II产物的作用导致R为羟基的式I产物的形成。如有需要并且期望得到式I的其他产物时,也可以进行制备,例如用链烷醇如甲醇分别或同时与之作用,即可得到R为羟基的式I产物,或用伯胺或仲胺如吗啉与之作用,即可得到 $\text{R}-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{smallmatrix}$ 的式I产物,还可采用相应的硫醇。最佳的方法是在存在期望得到式I衍生物的链烷醇或伯胺或仲胺的条件下,进行酸水解或氧化反应。

当然,也可以将选自上面所列的酸性卤化物的形成剂与 $\text{R}-\text{OH}$ 的式I产物相作用。

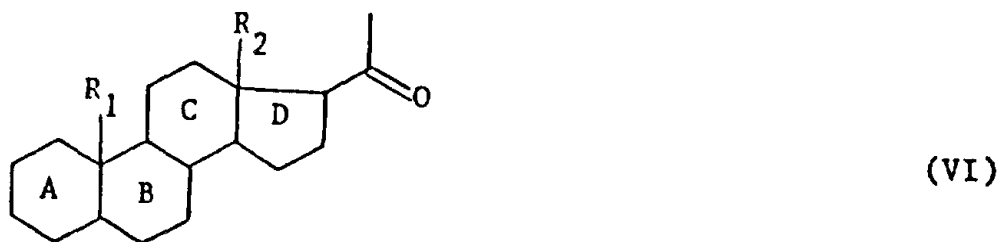
上述用式II产物制备产物的反应最好是在溶剂或与水略微相溶或根

本不相溶的溶剂（如二氯甲烷和三氯甲烷）的混合物中进行。

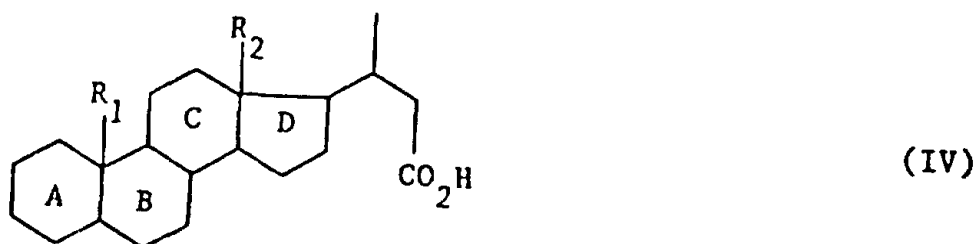
当然，环A,B,C和D上的官能团的常规保护或去保护反应，在合成开始时就能在式II产物或用式(I)得到的产物上进行。例如，为了得到A环上含有自由羟基的相应产物，可将A环3位上含有由酰基（如乙酰基或甲酰基）保护的羟基的式(I)产物进行常规的皂化反应。操作按常规方法，通过溶于溶剂中，如甲醇、二氯甲烷、水或它们的混合物的碱作用，这些碱例如有：氢氧化钠，氢氧化钾或钾的碳酸盐。

反之，为了保护例如3位上的自由羟基，也可将式(I)产物通过保护基衍生物如乙酐的作用达到。

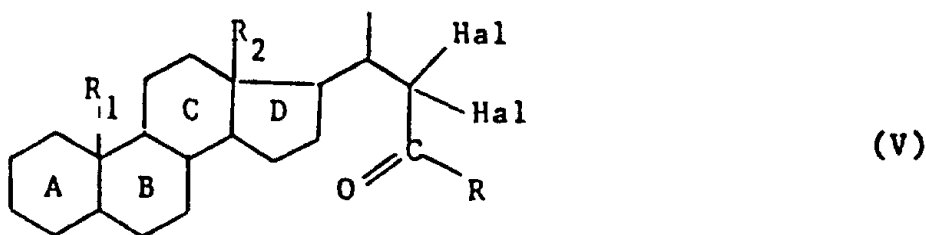
本发明的任务还在将如上定义的式(I)产物用于制备式(VI)产物：



式中,A,B,C,D,R₁和R₂的定义同上，其特征在于用强氧化剂处理式(I)产物，可得到式(IV)产物：



式中,A,B,C,D,R₁和R₂的定义同上，式(IV)产物先后用酸性卤化物形成剂、叔碱、亚硫酸氯和卤化剂处理，最后可用水、链烷醇、芳链烷醇含HN=C(R₃)₂的伯胺或仲胺（式中R₃和R₄的定义同上）、烷硫醇、芳硫醇或芳烷硫醇处理，得到式(V)产物：



式中, A, B, C, D, R₁, R₂的定义同上, Hal代表卤原子, 式(V)产物先用卤化氢剂, 再用氧化切割剂(oxidizing cutting agent)处理, 得到所需的式(VI)产物。

所用强氧化剂可选自琼斯试剂(铬酸和硫酸水溶液)、乙酸高铅过氧化氢、重铬酸钾。

在式(IV)产物上所用酸性卤化物形成剂可从由上所述中选择, 尤以亚硫酸氯为佳。其他试剂也可从上所述中选择。

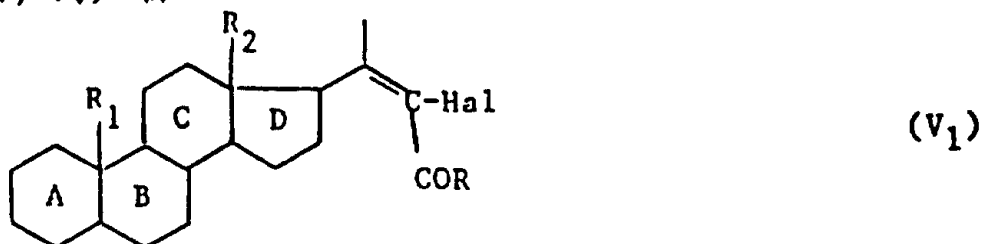
所用卤化试剂可以是卤素, 如溴, 也可以是卤化试剂, 如磺酰氯。

用于在式(V)产物上的脱卤化氢剂最好是强碱剂, 例如三通

B, (C₆H₅CH₃N⁺_{CH₃} CH₃OH)[⊖], 碱金属醇化物, 如乙醇钠或乙醇钾, 叔丁醇钾, 氨基钠或氨基钾¹。还可预计到可利用碱如氢氧化钠或氢氧化钾在链烷醇如甲醇、乙醇或甘醇二甲醚中回流。最后, 应予注意的还有碱性树脂, 如离子交换树脂(amberlite)。

在合成最终阶段用于获得式(VI)产物的氧化切割剂, 选自臭氧和氧化剂, 如氧化钨或氧化锰。

根据申请人的测定, 脱卤化氢剂对式(V)产物的作用, 从而产生式(V₁)的产物:



该产物在氧化切割以后, 生成式(VI)产物。

当然, 在将式(I)产物用于制备式(VI)产物时, 环A, B, C, 和D上

进行保护和去保护官能团的常规反应可以用于式(I)的原料产物,也可以用于合成的中间产物。

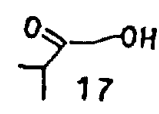
特别是在对式(V)中间产物进行脱卤化氢反应,导致酰基保护基如乙酰基或甲酰基皂化的情况下,含有自由羟基的产物在存在吡啶下由乙酰再酰基化。

上述诸方法也属本发明的任务,其特征在于所用的酸性卤化物形成剂是亚硫酸氯。

由于在任何情况下,形成亚磺基官能团的反应都包括使用的亚硫酸氯,所以在以酸性卤化物形成剂为亚硫酸氯的最佳条件下,上述试剂即a)酸性卤化物形成剂的作用,b)叔碱,c)亚硫酸氯结合在一起,相当于在叔碱存在下对亚硫酸氯式(II)产物的作用。

最后,如上定义的式(IV)和(V)产物也是本发明的任务,这类产物是一种新的工业产品并且是一种利用式(I)产物所必需的值得注意的工业产品。

对胆汁烷酸类的许多天然产物和以这些天然产物为原料通过常规方法能够制备的产物而言,在制备式(I)产物工艺开始阶段所用的式(II)产物是一种已知产物。

式(VI)产物是孕甾酮系产物,这些产物具有令人感兴趣的药理特征。此外,这些产物可用作构成去氧可的松链: 或17位上其他链的基本原料。

以下实施例用于说明本发明而不是限制本发明。

实施例1: 3 α ,5 β -11,23-二氧-3-羟基-胆烷-24-酸

步骤A: 3 α ,5 β -3-乙酰氧基-11-氧-胆烷-24-酸。

将200g 3 α -羟基-11-氧-3 β 胆烷-24-酸和400cm³乙酰混合,加热至45 $^{\circ}$ C,一次性加入2g对甲苯磺酸和20cm³乙酸。5分后温度升至63 $^{\circ}$ C,在60 $^{\circ}$ C保持1小时,然后温度降至55 $^{\circ}$ C。约1小时后,在55 $^{\circ}$ C下

加入400cm³蒸馏水，冷却至10℃后，对生成的沉淀物进行分离、洗涤和减压干燥。得到211g所需产品，熔点225℃（纯度约99%）。

将106克所得产品溶于二氯甲烷，进行硅过滤，用二氯甲烷和乙酸乙酯混合物(9/1)洗脱，得到105克纯产品，熔点225℃。

检验：

红外光谱(三氯甲烷) C_m⁻¹

OH酸		1720(ep)
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	配合物	1705(max)
$\text{C} \begin{array}{c} \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	乙酸酯	1251

核磁共振谱(CDCl₃) ppm

18位上CH ₃ 的H	0.62
21位上CH ₃ 的H	0.88~0.93
19位上CH ₃ 的H	1.2
ACO的H	2.03
3位上的H	4.72
COOH的H	8.1

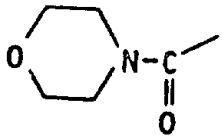
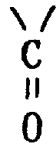
步骤B: 3 α , 5 β -4-(3-乙酰氧基-11,23,24-三氧-胆烷-24-基)吗啉

在惰性气氛下，将68克 3 α , 5 β -3-乙酰氧基-11-氧-胆烷-24-酸、250cm³二氯甲烷和0.35cm³N,N-二甲基甲酰胺混合并在二氯甲烷中回流约15分，加入12.8cm³亚硫酸氯。再回流45分钟，继之通过减压蒸馏浓缩干燥。将250cm³二氯甲烷加入结晶酰基氯并在-15℃下再加12.8cm³亚硫酸氯。在-25℃和大约1小时30分钟内，加入46.5cm³三乙胺和46.5cm³二氯甲烷混合物，得到的悬浮液搅拌30分钟。维持温度在-25℃下并保持大约30分钟下，加入35.5cm³吗啉和50cm³二氯甲烷混合物，搅拌30分钟，然后在大约10分钟内，加入350cm³水，同时允许温度

升至0℃。加4.7cm³乙酸，并在2~5℃和大约1小时30分钟内，加49.6g高锰酸钾，混合物用240cm³水稀释，在2~5℃下搅拌1小时。在5~10℃和大约30分钟内，加入43g亚硫酸氢钠，同时加浓硫酸(12cm³)的冰水(150cm³)溶液。萃取后，二氯甲烷相用水洗涤，脱水，在20℃和均匀搅拌下，大约1小时30分钟内先后加入5g硫酸镁和60g铝CBI。再在室温下搅拌1小时30分钟，过滤后通过减压蒸馏将滤液浓缩干燥。将80cm³乙酸乙酯加入残渣，然后通过减压蒸馏浓缩干燥，去除残留的二氯甲烷，将100cm³乙醇加入残留物，在40℃左右温度下将其搅拌溶解，溶液冷却至0℃开始结晶，静置16小时后，分离得到57.6g所需产品，熔点122~123℃。

将母液浓缩干燥，得到22g残留物，经滴定测定含有83.5%所需产品。

检验：红外光谱(三氯甲烷)cm⁻¹。

	1641
区域 	1723 (ep)
	1715
	1704

核磁共振谱(CDCL₃),ppm

18位上CH ₃ 的H	0.67
21位上CH ₃ 的H	0.9~1.0
19位上CH ₃ 的H	1.17
ACO的H	2.0
3位上的H	4.7

吗啉中的H

3.4~3.8

步骤C: 3 α , 5 β -11, 23- 二氧-3- 羟基- 胆烷-24-酸。

在惰性气氛下, 将前一步骤得到的0.5g产品, 5cm³的5%甲醇水溶液和0.75% 氢氧化钠(锭中) 混合在一起, 在室温下放置24小时。溶液沉清后加入2N盐酸水溶液, 至pH呈酸性。用乙酸乙酯提取。提取液脱水后经减压蒸馏浓缩干燥, 得到0.4g所需产品。

检验: 红外光谱(三氯甲烷)cm⁻¹ 。

3 羟基OH	3605	区域C:O	1781
酸的3 种形式	3410	ep	1750
	1781		1700
	3510(单体)		1710
			1703

实施例2: 3 α , 5 β -11, 23- 二氧-3- 羟基- 胆烷-24-酸。

步骤A: 3 α - 甲酰氧基-11-氧-23-亚硫酰基-5 β - 胆烷-24-酸。

将83.7g 3 α - 甲酰氧基-11-氧-23-亚硫酰基-5 β 胆烷-24-酸、840cm³二氯甲烷和168cm³吡啶混合, 冷却至10℃, 大约5 分钟, 同时允许温度升至20℃, 加32cm³ 亚硫酰。在20℃下搅拌1 小时后, 在大约5 分钟内加入84cm³ 水并在20℃下搅拌15分钟。然后将反应混合物注入盐酸冰水溶液, 搅拌后离心, 用二氯甲烷提取。提取液用活性炭处理, 再经减压蒸馏浓缩干燥。得到98.5g 所需的粗制品, Rf.-0.45, 用三氯甲烷、异丙醇和乙酸混合物(85:14:1) 洗脱。

检验:

元素分析: C₂₅H₃₆O₆S(464.60)

计算值: C%64.82, H% 7.81, S%6.90

实际值: 64.8 , 7.7 , 7.00

紫外光谱(乙醇)

吸收峰值: 282nm, $E_1^1 = -157$, $\epsilon = 6400$

77% 镜。

步骤B: 3 α - 羟基-11,23- 二氧-5 β - 胆烷-24-酸的甲基醚。

在惰性气氛下, 将步骤A 得到的2g 3 α - 甲酰氧基-11-氧-23-亚硫酰基-5- β 胆烷- 24- 酸粗制品、20cm³甲醇和0.4cm³浓硫酸混合, 回流加热2 小时, 然后注入水和冰混合物中, 用乙酸乙酯提取。提取液经水洗涤, 通过减压蒸馏干燥浓缩。残渣经硅层析并用二氯甲烷和乙酸乙酯混合物(9:1) 洗脱, 得到0.64g 所需产品, 再由二氯甲烷和异丙醚混合物结晶, 纯化得到的所需产品, 熔点约75℃。(Rf = 0.32, 用二氯甲烷和乙酸乙酯混合物(85:15) 洗脱)。

红外光谱(三氯甲烷)

不存在甲酸而存在OH, 酮并不共轭而且酯带很宽。

18位上甲基的H: 0.67

20位上甲基的H: 0.9 ~ 1.0

19位上甲基的H: 1.14

H : 3.67

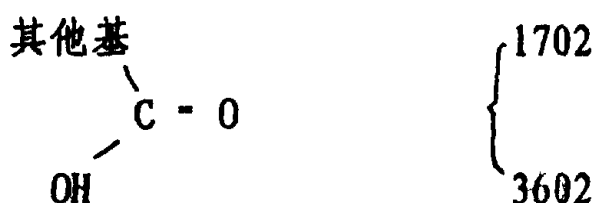
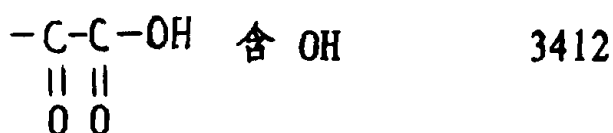
COOCH₃ 的H : 3.9

步骤C: 3 α , 5 β -11,23- 二氧-3- 羟基- 胆烷-24-酸。

在惰性气氛下, 将前一步骤所得的产品5g、5cm³甲醇、1.3cm³水和35毫克氢氧化钠(锭中)混合, 在20℃下搅拌20小时。然后将反应混合物注入N 盐酸和冰混合物中, 搅拌后生成的沉淀物经分离和水洗涤后, 溶于二氯甲烷, 经减压蒸馏浓缩干燥, 得到0.43g 所需产品。

检验:

红外光谱(三氯甲烷)cm⁻¹。



实施例3: 3 α - 羟基-11,23- 二氧-5 β - 胆烷-24-酸。

步骤A: 3 α - 甲酰氧基-11-氧-22,23- 二溴-5 β - 胆烷-24-酸。

在惰性气氛下, 将20.9g 3 α - 甲酰氧基-11-氧-5 β - 胆烷-24-酸、200cm³ 二氯甲烷和32cm³吡啶混合。在大约5 分钟内在5 $^{\circ}\text{C}$ 下同时允许温度升至20 $^{\circ}\text{C}$, 加入8cm³亚硫酸氯, 在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1 小时, 然后冷却至10 $^{\circ}\text{C}$ 。在大约5 分钟内, 加入8cm³溴并在20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1 小时。将反应混合物注入水和冰混合物中, 搅拌, 离心, 再用二氯甲烷提取。提取液经脱水, 用含少量铝的活性炭处理, 过滤和减压蒸馏浓缩干燥。将40cm³甲酸加入残留物, 加热至沸点保持5 分钟后, 经减压蒸馏去除甲酸。再缓慢加入40cm³异丙醚, 冷却后分离得到24.6g 所需产品。

熔点248 $^{\circ}\text{C}$, Rf. -0.40, 用三氯甲烷、异丙醇和乙酸混合物(85:14:1) 洗脱。

分析 : C₂₅H₃₆O₅Br₂ , 576, 38

计算值: C% 52.09, H% 6.30, Br% 27.73

实际值: 52.0 , 6.30, 27.4

步骤 B: 3 α - 羟基-11,23- 二氧-5 β - 胆烷-24-酸。

在惰性气氛下，将前一步骤得到的产品46.6g 和930cm³的N 氢氧化钠混合，悬浮液在100 °C下加热4 小时，冷却后加冰，再加100cm³盐酸，然后浓缩并用乙酸乙酯提取。提取液经脱水，用含少量铝的活性炭处理，然后过滤，滤液经减压蒸馏浓缩干燥，再将二氯甲烷加入残渣进行结晶。分离得到25.4g 所需产品，熔点约155 °C。

产品经硅层析，用三氯甲烷、异丙醇和乙酸混合物(80:18.5:1.5)洗脱。所需的部分经浓缩，再加乙酸乙酯，用水洗涤后脱水，并经减压蒸馏浓缩干燥，由丙酮和石油醚(沸点60~80°C)混合物结晶。得到所需产品，熔点130 °C ,Rf.=0.35,用三氯甲烷、异丙醇和乙酸混合物(78:20:2)洗脱。

红外光谱(三氯甲烷)

存在OH,11-酮基和 -C-COOH

核磁共振谱(CDCl₃)ppm.

18位上甲基的H: 0.68

20位上甲基的H: 0.9~1.0

19位上甲基的H: 1.18

游离H :4.4

实施例4:3 $\alpha, 5 \beta$ -3- 乙酰氧基-11,23- 二氧- 胆烷-24-酸。

在惰性气氛下，将141mg 3 $\alpha, 5 \beta$ -11,23- 二氧-3- 羟基- 胆烷-24-酸、0.3cm³ 乙酐和3mg 对甲苯磺酸混合，在20°C下搅拌2 小时，然后加2cm³ 水，再搅拌15分钟。用乙酸乙酯提取后，提取液用水洗涤、脱水并经减压蒸馏浓缩干燥。残渣经硅层析并用二氯甲烷、异丙醇和乙酸混合物(87:12.5:0.5)洗脱，得到80mg所需产物。

红外光谱(三氯甲烷)cm⁻¹ 。

存在 $\begin{array}{c} \text{C} - \text{COOH} \\ || \\ \text{O} \end{array}$

OH 酸 3420

$\begin{array}{l} >C=O \\ \left\{ \begin{array}{l} 1781 \\ 1723 \end{array} \right. \end{array}$

11 酮基 1723

实施例 5:3 α -乙酰氧基-11,20-二氧-5 β -孕甾烷

步骤 A:3 α ,5 β -3-乙酰氧基-11-氧-24-降胆烷-23-酸。

在惰性气氛下,将 893mg 3 α ,5 β -3-乙酰氧基-11-,23-二氧-胆烷-24-酸和 6cm³ 乙酸混合,在 15℃ 和大约 20 分钟内,加 4.5cm³ 琼斯氧化溶液(制备方法:267g CrO₃和 230cm H₂SO₄,加水至 1000cm³),在 15℃ 搅拌 5 分钟。然后将反应混合物注入冰水,用二氯甲烷提取。提取液先后用 0.1M 的硫代硫酸钠水溶液和水洗涤,脱水并经减压蒸馏浓缩干燥,残渣用硅层析并用二氯甲烷和丙酮混合物(9:1)洗脱,得到 680mg 所需产物,熔点 110 ~ 120 °C,不很纯。

红外光谱(三氯甲烷)

存在乙酸酯、11-氧和酸。

核磁共振谱(CDCl₃)ppm.

18 位上甲基的 H: 0.66

21 位上甲基的 H: 0.97 ~ 1.02

19 位上甲基的 H: 1.18

ACO 的 H : 2.0

H₃ : 4.68

步骤 B:4-3 α ,5 β -3-乙酰氧基-22,22-二溴-11-氧-24-降胆烷-23-基-吗啉

在惰性气氛中,将 4.1g 前一步骤所得产品、41cm³ 二氯甲烷和 6.35 cm³ 吡啶混合,在 0 ~ 5 °C 下加 1.57cm³ 亚硫酸氯后,随即加 1.6cm³ 溴,

在20℃搅拌1小时。在0~5℃和大约15分钟内，加8.5cm³吗啉，搅拌1小时，同时允许温度回升至20℃。然后将反应混合物注入400cm³的2N冰盐酸中并用三氯甲烷提取。提取液用水洗涤、脱水，通过减压蒸馏浓缩干燥。残渣(6.5g)经硅层析并用环己烷和乙酸乙酯混合物(8:2)洗脱，得到2.075g所需产品。

检验：

红外光谱(三氯甲烷)cm⁻¹。

OAC	1724
	1364
C-O 配合物	1267-1251-1235
11- 氧	1704
酰胺	1645

核磁共振谱(CDCl₃)ppm

18位上甲基的H:	0.74
19位上甲基的H:	1.16
21位上甲基的H:	1.34 ~ 1.42
ACO 的H	: 1.8
吗啉的H	: 3.76
H ₃	: 4.7

分 析:C₂₄H₄₃Br₂NO₅ 645.48

计算值:C% 53.96, H% 6.71, N% 2.17, Br% 24.76

实际值: 53.9, 6.7, 2.1, 24.6

步骤C :3 α- 乙氧基-11,20- 二氧-5 β- 孕甾烷。

1. 脱溴水合反应

在惰性气氛下，将250mg 前一步骤得到的产品, 2.5cm³ 甲醇和 2.5cm³ 三通 β(或氢氧化苄基三甲基铵)的40% 水溶液混合，回流加热

1 小时。冷却后，将反应混合物注入冰水中并用二氯甲烷提取。提取液用水洗涤、脱水并经减压蒸馏浓缩干燥，得到的120mg 所需产品，用于下步反应。

2. 乙酰化反应

在惰性气氛下，将上述得到的产品、1.2cm³吡啶和0.48cm³ 乙酐混合，接触20小时，然后全部注入冰水,30 分钟后用二氯甲烷提取。提取液用水洗涤、脱水并经减压蒸馏浓缩干燥，得到的170mg 所需乙酰化产品用于下步反应。

3. 臭氧分解反应

在惰性气氛下，将所得产品、2.5cm³1,2-二氯乙烷和1cm³乙酸混合，在-5℃下臭氧化氧流经15分钟。过量的臭氧用通入氮气去除，然后将反应混合物徐徐注入过量的碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷提取，提取液用水洗涤、脱水并经减压蒸馏浓缩干燥，得到115mg 所需产品(3 α- 乙酰氧基-11,20- 二氧-5 β- 孕甾烷)。

粗制品经硅层析并用环己烷和乙酸乙酯混合物(8:2)洗脱，得到16mg所需的纯产品，经红外光谱测定，其与真实样品相同。

实施例6:3 α- 乙酰氧基-11,20- 二氧-5 β孕甾烷，从3 α,5 β-3- 乙酰氧基-11-氧-24-降胆烷-23-酸起始制备

1. 溴化反应

在惰性气氛下，将实施例5 中步骤A 所得的3.2g 3 α,5 β-3- 乙酰氧基-11 氧-24 降胆烷-23-酸(滴定率为85%)、32cm³ 二氯甲烷和6.1cm³吡啶混合，在-50 ℃和大约10分钟内，滴加1.2cm³亚硫酸氯，然后在-10 ℃和大约10分钟内，加入0.6cm³溴。在20℃下搅拌2 小时30分钟后，在-5℃和大约20分钟内加入8cm³二乙胺。然后在20℃下搅拌1 小时，再将反应混合物注入2N冰盐酸，搅拌15分钟。用二氯甲烷提取，提取液用水洗涤、脱水、活性炭处理和减压蒸馏干燥。得到5.1 克所需粗

溴化产品用于下步反应。

2. 三通B(脱溴水合) 处理

在惰性气氛下，将1.5g上述得到的粗溴化产品、15cm³ 甲醇和12cm³ 三通B(氢氧化苄基三甲基铵) 的40% 水溶液混合，回流加热1 小时30分钟，冷却后注入水中并用二氯甲烷提取。提取液用氯化钠和水溶液、0.5M磷酸二氢钠水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤，然后脱水并通过减压蒸馏浓缩，得到的837mg 所需粗制品用于下步反应。

3. 乙酰化反应

在惰性气氛下，将837mg 上述产品、3cm³吡啶和1.5cm³ 乙酐混合，在20℃下搅拌20小时。加入几毫升水，搅搏1 小时后，将反应混合物注入氯化钠饱和水溶液中，用二氯甲烷提取。提取液用饱和氯化钠水溶液洗涤、脱水，并经减压蒸馏浓缩干燥，得到954mg 所需乙酰化粗制品用于下步反应。

4. 臭氧化反应

将上一步得到的954mg 乙酰化粗制品、15cm³二氯甲烷和8cm³ 乙酸混合，在0℃下臭氧化氧流经1 小时。然后将反应混合物注入水中并用二氯甲烷提取。提取液用氯化钠饱和水溶液洗涤，脱水，并经减压蒸馏浓缩干燥，得到992mg 粗臭氧化产品。粗产品经硅层析并用环己烷和乙酸乙酯混合物(75:25) 洗脱，得到106mg 所需3 α - 乙酰氧基-11,20- 二氧-5 β 孕甾烷。

红外光谱(三氯甲烷):

经测定，得到的产品与3 α - 乙酰氧基-11,20- 二氧-5 β - 孕甾烷的真实样品相同。

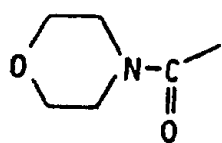
对照实施例:3 α ,5 β -4-(3-乙酰氧基-11,23,24-三氧一胆烷-24-基) 吗啉

在惰性气氛下，将68克 3 α ,5 β -3- 乙酰氧基-11-氧- 胆烷-24-酸

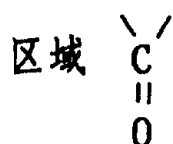
250cm³二氯甲烷和0.35cm³N,N-二甲基甲酰胺混合并在二氯甲烷中回流约15分，加入12.8cm³亚硫酸氯。再回流45分钟，继之通过减压蒸馏浓缩干燥。将250cm³二氯甲烷加入结晶酰基氯并在-15℃下再加12.8cm³亚硫酸氯。在-25℃和大约1小时30分钟内，加入46.5cm³三乙胺和46.5cm³二氯甲烷混合物，得到的悬浮液搅拌30分钟。维持温度在-25℃下并保持大约30分钟下，加入35.5cm³吗啉和50cm³二氯甲烷混合物，搅拌30分钟，然后在大约10分钟内，加入350cm³水，同时允许温度升至0℃。加4.7cm³乙酸，并在2~5℃和大约1小时30分钟内，加49.6g高锰酸钾，混合物用240cm³水稀释，在2~5℃下搅拌1小时。在5~10℃和大约30分钟内，加入43g亚硫酸氢钠，同时加浓硫酸(12cm³)的冰水(150cm³)溶液。滗析后，二氯甲烷相用水洗涤，脱水，在20℃和均匀搅拌下，大约1小时30分钟内先后加入5g硫酸镁和60g铝CBT1。再在室温下搅拌1小时30分钟，过滤后通过减压蒸馏将滤液浓缩干燥。将80cm³乙酸乙酯加入残渣，然后通过减压蒸馏浓缩干燥，去除残留的二氯甲烷，将100cm³乙醇加入残留物，在40℃左右温度下将其搅拌溶解，溶液冷却至0℃开始结晶，静置16小时后，分离得到57.6g所需产品，熔点122~123℃。

将母液浓缩干燥，得到22g残留物，经滴定测定含有83.5%所需产品。

检验：红外光谱(三氯甲烷)cm⁻¹



1641



1723 (ep)

1715

	1704
核磁共振谱 (CDCL ₃), ppm	
18位上CH ₃ 的H	0.67
21位上CH ₃ 的H	0.9~1.0
19位上CH ₃ 的H	1.17
ACO 的H	2.0
3 位上的H	4.7
吗啉中的H	3.4~3.8