[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07J 33/00
C07J 21/00

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90110133.8

[45]授权公告日 1997 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1035768C

[22]申请日 90.12.19 [24]颁证日 97.6.14
[21]申请号 90110133.8
[30]优先权
[32]89.12.20[33]US[31]453,441
[73]专利权人 默里尔多药物公司
地址 美国俄亥俄州
[72]发明人 诺顿·P·皮特
J·奥尼尔·约翰逊
约瑟夫·P·伯克哈特
[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 黄革生
[56]参考文献
US4814324 C07J33/00

KOCOVSPY,J.ORG.CHEM,53,5816(1988)
审查员 贾书瑾

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

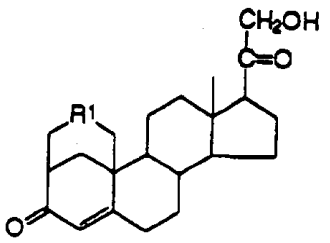
[54]发明名称 2,19-亚甲基环氧基和2,19-亚甲基环硫类桥环甾类化合物的制备方法

[57]摘要

本发明是关于一组 2，19-亚甲基环氧或 2，19-亚甲基环硫类桥环甾族化合物及有关的甾族化合物。该类化合物可以用作芳构酶抑制剂和 19-羟基化酶抑制剂。

权　利　要　求　书

1.制备下式所述化合物的方法

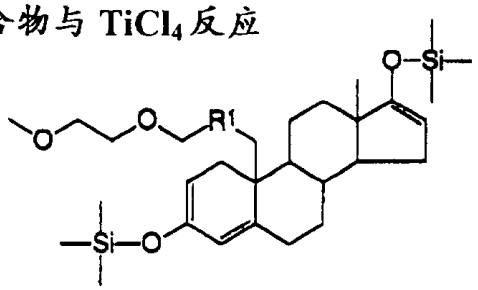


其中:

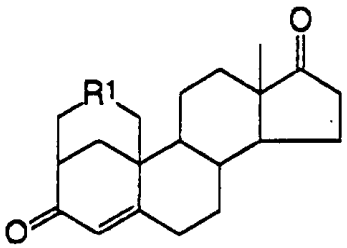
R^1 = O 或 S;

该方法包括:

（A）将下式化合物与 $TiCl_4$ 反应



得到下式所述的化合物:



（ B ）在 Dean-Stark 条件下在过量的乙二醇中用催化量的酸处理步骤（ A ）获得的产物，形成相应的 3， 17 - 双（亚乙二氧基）- 5 - 烯或缩酮化合物；

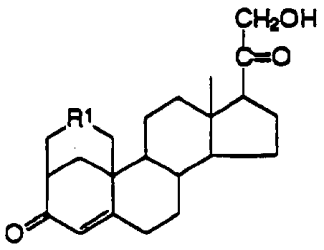
（ C ）在叔丁醇和二氯甲烷中用 0.15 % 高氯酸水溶液在 17 - 位选择性水解步骤(B)的缩酮化合物，得到相应的 17 - 酮；

（ D ）将步骤(C)的 17 - 酮与甲氧基乙酸甲酯和二异丙基氨基锂反应，得到相应的 17 - 位取代的 17 - 羟基甾族化合物；

（ E ）脱水，产生 17 - 环外双键甲氧基酯；

（ F ）用氢化物还原剂还原，产生相应的醇；

（ G ）用酸处理使烯醇醚和 3 - 缩酮水解，产生下式化合物：



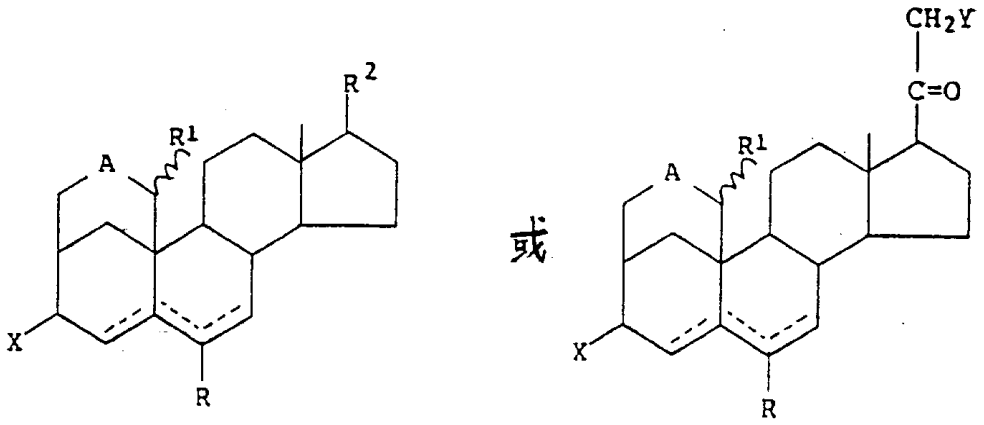
说　　明　　书

2,19—亚甲基环氧基和2,19—亚甲基环硫类桥环甾类化合物的制备方法

雌激素如雌甾酮和雌甾二醇涉及许多生理过程。该类甾族化合物的形成可以由许多种酶所调节。在雄性激素如睾甾酮和雄烯二酮向雌激素如雌甾二醇和雌甾酮的非可逆性转变中，芳构酶是限制速度的酶。因此，如芳构酶抑制剂类化合物可以调节或抑制雄性激素向雌激素转变，因此它们在由于雌激素的存在而加重的临床疾病治疗中具有治疗用途。

已知19－降脱氧皮质甾酮（19－降DOC）可以引起矿物类皮质激素高血压。在19－降甾族化合物（如19－降DOC）的生物合成中，开始的步骤是合适的甾族化合物（如脱氧皮质甾酮（DOC））的肾上腺羟基化作用。因此，通过抑制DOC的19－羟基化作用而抑制19－降DOC的生物合成，这样可以减低存在于有关动物内的19－降DOC的水平和减低由于该物质的存在而造成的高血压。

本发明是关于2，19－桥环甾族的芳构酶和19－羟基化酶抑制剂类化合物，它们有关的中间体，以及它们的制备方法，这些化合物可以用下式表示，



其中 表示单键或双键，

A＝O，S，SO或SO_2，

R＝H，＝CH_2，＝O或－OH，

R^1＝H或C_{1-4}烷基，

R^2＝ ＝O，－OH或－O－（C_{1-4}链烷酰基），

X＝ ＝O，＝CH_2，－OH或－O－（C 链烷酰基）

Y＝H，－OH或－O－（C_{1-4}链烷酰基），并且当Y＝H、－OH或－O－（C_{1-4}链烷酰基）时，X可以不包括－OH，R可以不包括＝O或－OH。

本发明化合物是芳构酶和19－羟基化酶的抑制剂。作为芳构酶抑制剂，它们可以用于治疗血雌激素过多。当高含量的雌激素比较固定时，或者当由于周期性身体机能的作用升高的雌激素含量有短暂的聚增时，这两种情况异常高含量的雌激素均可以用该类化合物来控制。可以用于治疗雌性和雄性两者，但是很显然，在雄性中被认为高含量的雌激素比雌性中被认为是高含量的量要低得多。上述化合物还可以用作为抗生育力剂，此阻止雌性排卵或胚胎在子宫

内的植入，或者以减少雄性的交配行为，在雄性中对于交配行为要求脑芳构化。上述化合物对治疗由于雌激素含量增高而产生雄性不育症、男子女性型乳房，以及血雌激素过多（它们可以引发心肌梗塞）也具有价值。本发明化合物也可以用于治疗乳房癌和其他各种雌激素引起的或雌激素激发的肿瘤以及增生组织疾病。

通过19－羟基化酶途径，脱氧皮质甾酮向19－降脱氧皮质甾酮的生物转变加强了它的矿物类皮质激素的作用。矿物类皮质激素过多会引起综合症，该综合症的特征在于血钾过少、代谢性碱中毒、烦渴、多尿和高血压。对于高血压患者，包括原发性醛甾酮过多症、库欣氏综合症、17α－羟基化酶缺乏以及特发性高血压个体，19－降脱氧皮质甾酮的排泄增加这一情况已有报道。本发明化合物可以作为19－羟基化酶抑制剂用作抗高血压剂，对于水肿病人的治疗通常与钠滞留和钾丢失的问题一同进行考虑。

为了获得所希望的效果，可以将本发明化合物经口服、非经胃肠道（例如静脉注射、腹膜内注射、肌内注射或皮下注射，包括直接将有效成分注入组织或肿瘤部位）给予需要治疗的病体，术语“病体”是指温血动物，例如哺乳动物，如人、灵长类、牛、狗、猫、马、羊、小白鼠、大白鼠或猪。本发明化合物也可以按药用制剂的形式服用，还可以将本发明化合物加到延效释放装置中。服用的化合物的量可以在广泛的范围内变化，并且为任何有效剂量。根据需要治疗的病体情况、需要治疗的疾病以及给药方式，需用的化合物的有效剂量每天可以为约0.01－150毫克／公斤体重，最好为每天约0.1－50毫克／公斤体重。

对于口服，可以将化合物配制成固体或液体制剂，例如胶囊剂、小丸剂、片剂、锭剂、粉剂、溶液剂、混悬剂或乳剂。固体单位剂量形式可以是胶囊剂，该胶囊剂可以是含有有效成分和载体（例如润滑剂和惰性填料，如乳糖、蔗糖和玉米淀粉）的普通明胶胶囊剂。在另一实施例中，可以将本发明的有效化合物与一般的片剂基质（如乳糖、蔗糖和玉米淀粉），以及粘合剂（如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶）、崩解剂（如马铃薯淀粉或藻酸）和润滑剂（如硬脂酸或硬脂酸镁）一起制成片剂。

对于非经胃肠道给药，可以将本发明化合物以可注射剂量的溶液剂或混悬剂形式应用，本发明化合物的溶液剂或混悬剂是由化合物、生理上适用的稀释剂和为无菌液体的药用载体（如油包水型）组成的，其中可以加有或者不加有表面活性剂或其他药用辅助剂。可以用于上述制剂的油其实例有石油产品、动物油、植物油或合成的油，例如花生油、豆油和矿物油。一般来讲，水、盐水、葡萄糖和有关糖的水溶液、乙醇和二元醇类（如丙二醇或聚乙二醇）是较好的液体载体，尤其对注射溶液更适用。

可以将本发明化合物以皮肤膏药、长效注射剂或植入制剂的形式给药，它们可以按有效成分的缓释剂型进行配制。可以将有效成分压成小丸剂或小园柱体，并将其以长效注射剂或植入物经皮下或肌内注射植入。植入物可以应用惰性材料，如可生物降解的聚合物和合成的聚硅氧烷，例如由Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ公司制造的硅氧橡胶和Ｓｉｌａｓｔｉｃ®。此外，关于合适的药用载体和配制技术的资料可以在一般的教科书，如Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ

Pharmaceutical Sciences（Mack出版公司，Easton，宾夕法尼亚）中找到。

应用类似于下述文献的实验室方法证实对芳构酶的抑制作用：U.S.专利4，322，416；Johnston等，Endocrinology 115：776，1984；Burkhart等；Steriods 45：357，1985。

本试验中在测定活性之前，于高浓度基质存在下先将芳构酶抑制剂与芳构酶一起预温。与时间相关的酶活性下降说明抑制剂与酶的不可逆结合。

在此时间依赖试验中，将芳构酶抑制剂置于100ul前述试验缓冲液中，得到通常为1nM－10uM的试验浓度，将其加到含600ul NADPH发生系统的35ml离心管中。加入芳构酶制剂700ul后开始预温，通常每ml试验缓冲液有500－800ug微粒体蛋白。这些内容物用涡动混合器混合后，移置25℃分别温育0，10，20和40分钟。然后加入含1β－^{3}H－雄烯二酮的100ul雄烯二酮（约6.8uM）试验缓冲液，使反应系统中基质的试验浓度达0.55uM，后者至少为雄烯二酮米氏常数Km（0.04uM）的10倍。涡动混合后继续温育10分钟，加入氯仿中止反应。用闪烁计数技术测定水相的放射性，以温育0分钟时载体对照的酶活性设定为100%，计算出各预温时间各个抑制剂浓度条件下的酶活性。因此，本文的酶抑制作用以百分率表示，即100%减去抑制剂存在下的酶活性百分率。

时间依赖试验的酶动力学分析采用Ｋｉｔｚ－Ｗｉｌｓｏｎ曲线图。这些分析可以计算出酶失活的表观Ｋｉ值，后者表示产生酶失活最大速率一半所需要的抑制剂浓度。测定了酶失活的假一级速率常数（Ｋｃａｔ）和不同抑制剂浓度下失活的半时间（τ５０）Ｋｃａｔ／Ｋｉ（失活）比值提供了这样一个指数，该指数随酶失活的加重而增加，并随抑制剂与酶活性部位亲和力的增强而增加。下面的化合物（４），即〔３Ｒ－（３α，６ａα，６ｂα，８ａα，１１ａα，１１ｂβ）〕３，４，６ｂ，７，８，８ａ，１０，１１，１１ａ，１１ｂ，１２，１３－十二氢－８ａ－甲基－６Ｈ－３，６ａ－亚甲基环戊并〔５，６〕萘（１，２－Ｃ）环氧辛英－２，９－二酮显示的结果如下：

Ｋｉ（ｎＭ）＝１７．６

τ５０（ｍｉｎ）＝２．８６

Ｋｃａｔ／Ｋｉ＝２２７．３００

在评价化合物对１９－羟基化酶抑制作用的试验中，将化合物溶于二甲亚砜（ＤＭＳＯ）中，浓度为１０ｍＭ，并用ＤＭＳＯ作一系列稀释，使２ｕｌ等分试样加到微量离心管中后，化合物的终浓度为０．０１－１０ｕＭ。在试验缓冲液（１０ｍＭ　ＫＣｌ，１ｍＭ　ＥＤＴＡ，１００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－Ｈｃｌ，ＰＨ８．０中加入ＮＡＤＰＨ发生系统，使试验液浓度为ｌｍＭ　ＮＡＤＰＨ，３ｍＭ葡萄糖－６－磷酸，１　Ｉ.Ｕ.　／ｍｌ葡萄糖－６－磷酸脱氢酶。置３７℃温育５分钟后加入仓鼠肾上腺线粒体蛋白。取出含５．１ｕｇ酶蛋白的反应液等分试样１８０ｕｌ，加入含放射标

记DOC（终浓度为0．85uM，0．01uci，放射化学纯度为99．8%，NEN Research Products公司，波士顿，MA）的20ul试验缓冲液，起动反应，于37℃温育5分钟。加入800ul 20%CH_3CN-2% Ho Ac 中止反应。将反应物以15，000g速度离心2分钟，并在二根粒度为5um，0．8×10cm的C_{18} Radial Pak柱（Waters，Millipore公司），Milford MA）上进行液相色谱（Beckman仪器公司，San Ramon，CA）分析。色谱缓冲液A为10%CH_3CN-0．1%Ho Ac，缓冲液B为80%CH_3CN-0．1% Ho Ac。先以1ml／分的流速在36分钟内用0－30%缓冲液B作线性梯度洗脱，接着再用100%缓冲液B洗脱。这样就把残留的标记DOC基质和起初的羟基化产物即皮质甾酮和19－羟基－DOC，得以分离，定量测定每个洗脱峰所得到的放射性。19－羟基化酶活性的测定是以测定经代谢的放射性标记DOC的量为基础的，因为皮质甾酮和19－羟基- DOC是单一酶作用的产物。

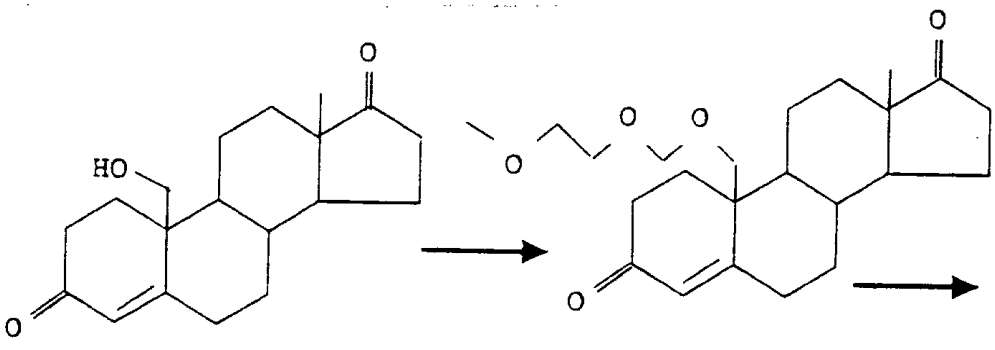
未标记的甾族化合物采用Kratus Spectroflow 773检测器（Kratus分析仪器公司，Ramsey，NJ），通过测定240nm处的吸光度加以监测。假定各种DOC衍生物的消光系数与DOC类似（$\varepsilon=17,200M^{-1}cm^{-1}$）。应用联机Flow－One闪烁光谱仪（Radiomatic仪器－化学公司，Tampa，FL），用1ml流动池测定DOC

代谢物的放射性。

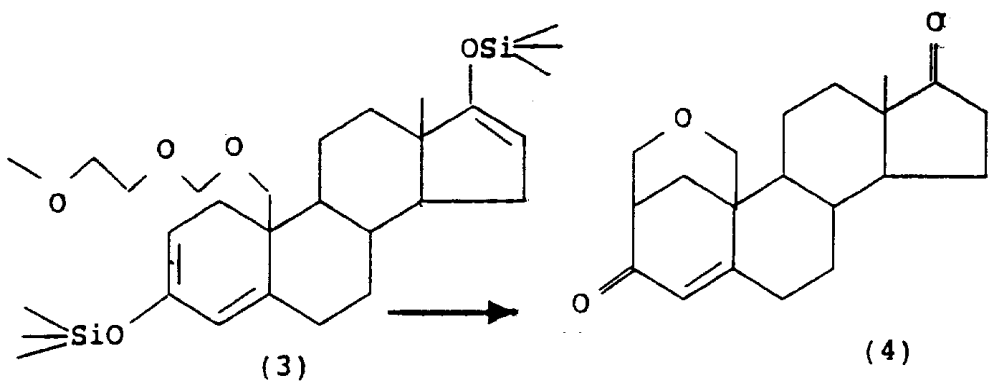
评价时间依赖的酶抑制作用的方法如下：将酶与甾族化合物在37℃预温0或60分钟，然后加入放谢性标记基质，监测5分钟。用Lineweaver－Burk双倒数曲线图求出DOC最初羟基化的表观Km值。半数抑制浓度（IC_{50}）可从酶活性与抑制剂浓度对数为座标的线性－对数图上以图解求出。

可以用不同的方法制备本发明化合物。合成路线1用于制备下述化合物（4），〔－3R（3α，6aα，6bα，8aβ，11aα，11bβ）〕－3，4－6b，7，8，8a，10，11，11a，11b，12，13－十二氢－8a－甲基－6H－3，6a－亚甲基环戊并（5，6）萘（1，2－C）环氧辛英－2，9－二酮。另外，化合物（4）可以命名为2，19－（亚甲基环氧—雄甾－4－烯－3，17－二酮。为了便于理解本发明，甾族化合物的名称和化合物编号用于下述步骤和实例。

反应路线1



(1)　　(2)

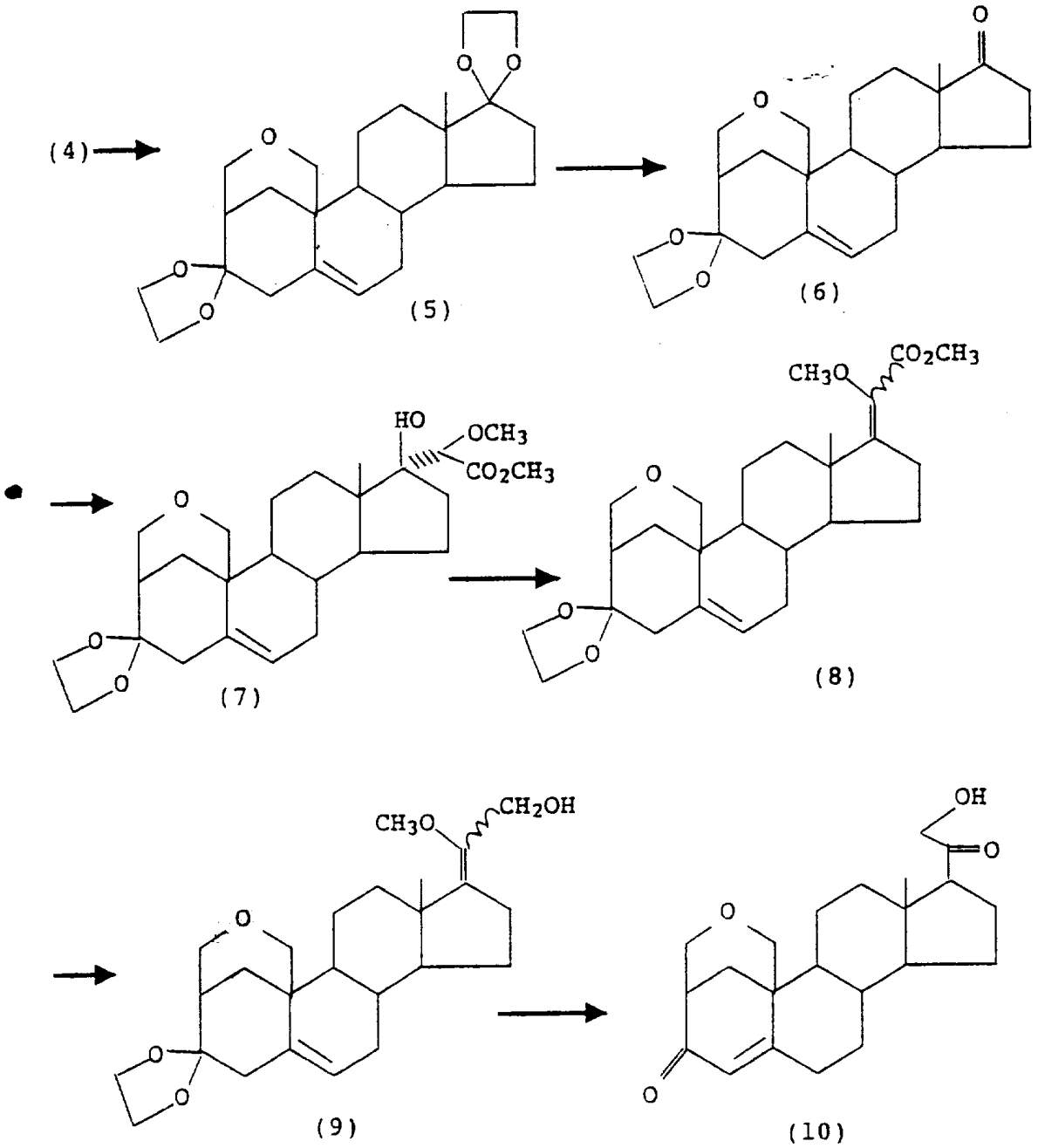


(3) (4)

使可以买得到的甾族起始化合物（1）与二异丙基乙胺和1－氯－2，5－二氧杂己烷反应，生成化合物19－〔（2－甲基基乙氧基）甲氧基〕雄甾－4－烯－3，17－二酮（2）。然后将化合物（2）与三甲基甲硅烷基氯化物、二异丙胺和n－Buli的混合物反应，生成化合物19－〔（2－甲氧基乙氧基）甲氧基－3，17－二〔三甲基甲硅烷基）氧〕雄甾－2，4，16－三烯（3）。再使化合物（3）与$TiCl_4$反应，得到所需要的化合物2，19－（亚甲基环氧）雄甾－4－烯－3，17－二酮（4）。另外，为了制备其中A＝S的化合物，应用相应的19－硫代甾族起始化合物，并且反应按类似于反应路线1的方法进行。其中A＝SO和$A＝SO_2$的化合物可以从其中A＝S的相应化合物制备，其方法是在溶剂如二氯甲烷中将A＝S的相应化合物分别用1或2相当量的3－氯－过氧苯甲酸处理。

应用反应路线2制备在17位上有羟基乙酰基取代基的化合物，

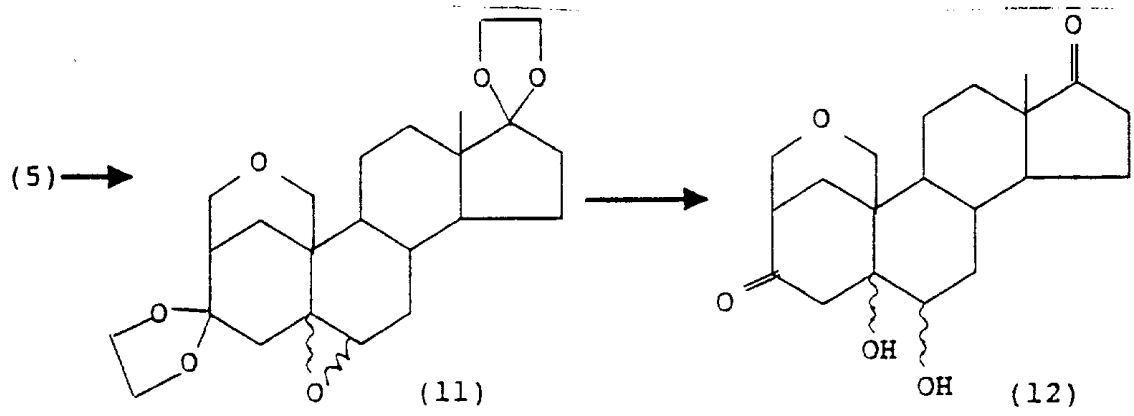
反应路线2

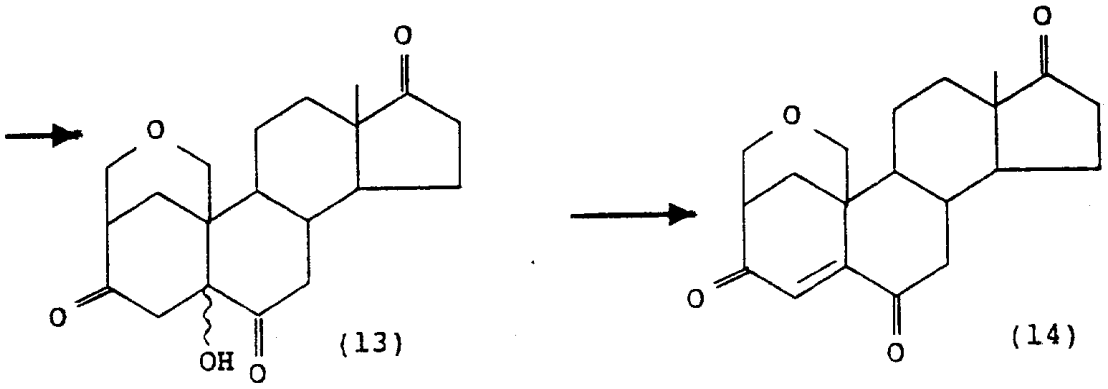


于过量的乙二醇中将起始化合物2，19－（亚甲基环氧）雄甾－4－烯－3，17－二酮（4）用催化量的酸，如甲磺酸处理，生成相应的3，17－二（二亚甲基二环氧）化合物（5）。然后于叔丁醇和二氯甲烷中用0．15%高氯酸水溶液使化合物（5）在17位上进行有选择地水解，得到相应的17－酮（6）再使酮（6）与甲氧基乙酸甲酯和二异丙基氨基锂反应，生成17位酮加分路即亚甲基的酯，得到17位取代的17－羟基甾族化合物（7）。脱水，这样就引入了17－环外双键，将生成的甲氧基酯（8）用氢化物还原剂如氢化二异丁基铝进行还原，得到相应的醇（9），再将醇（9）用酸处理使 17 位烯醇醚和3位缩酮进行水解，得到所需的化合物21－羟基－20－酮（10）。

应用反应路线3制备化合物（14）：2，19－（亚甲基环氧）雄甾－4－烯－3，6，17－三酮。

反应路线3



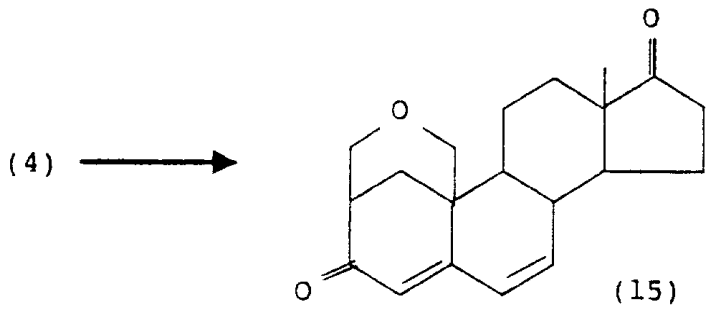


(13)　　(14)

在二氯甲烷中于0℃使起始化合物二缩酮（５）与间氯过苯甲酸反应，得到环氧化物（１１）。于ＴＨＦ和Ｈ₂Ｏ中用高氯酸使环氧化物开环，得到相应的二醇（１２）。在于环过程中，缩酮也被脱去。然后用琼斯氧化反应将二醇（１２）氧化为羟基一酮（１３）。将羟基一酮（１３）溶于苯中，并用对甲苯磺酸脱水，得到甾族化合物三酮（１４）。

用合适的起始化合物进行脱氢，可以得到在甾族化合物环系统上含有多个双键的化合物。例如，在叔丁醇中用氯醌使２，１９－（亚甲基环氧）雄甾－４－烯－３，１７－二酮（４）脱氢，得到相应的二烯（１５），见下面反应路线４所示。

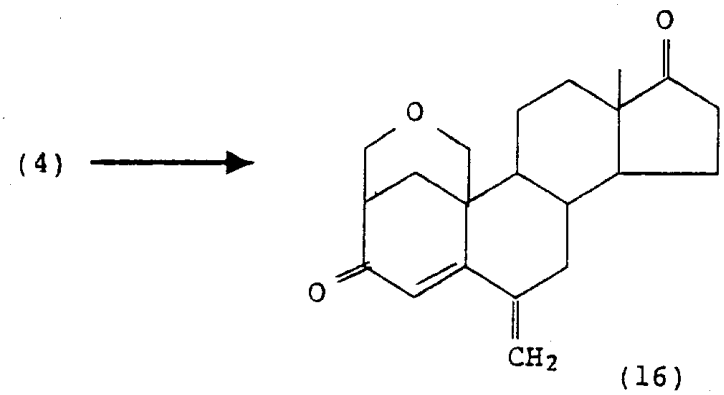
反应路线４



(4)　　(15)

为了得到其中R为$=CH_2$的本发明化合物，将2，19—（亚甲基环氧）雄甾—4—烯—3，17—二酮（4）与甲醛缩醇反应，见下面反应路线5所示：

反应路线5

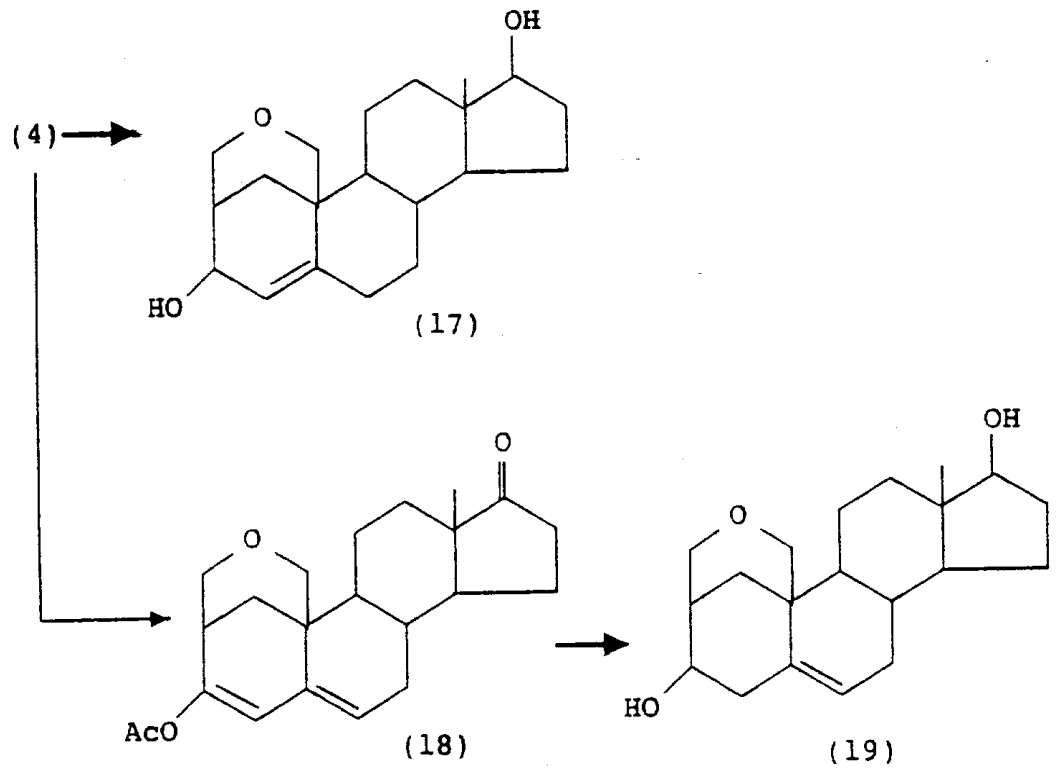


(16)

试剂如对甲苯磺酸、强的无机酸、酸性离子交换树脂，或者优先选用的磷酰氯及甲醛缩二甲醇或甲醛缩二乙醇最适合用于实现上述缩合反应。

用反应路线6制备2，19—（亚甲基环氧）雄甾—4—烯—3，17—二醇（19）。

反应路线6



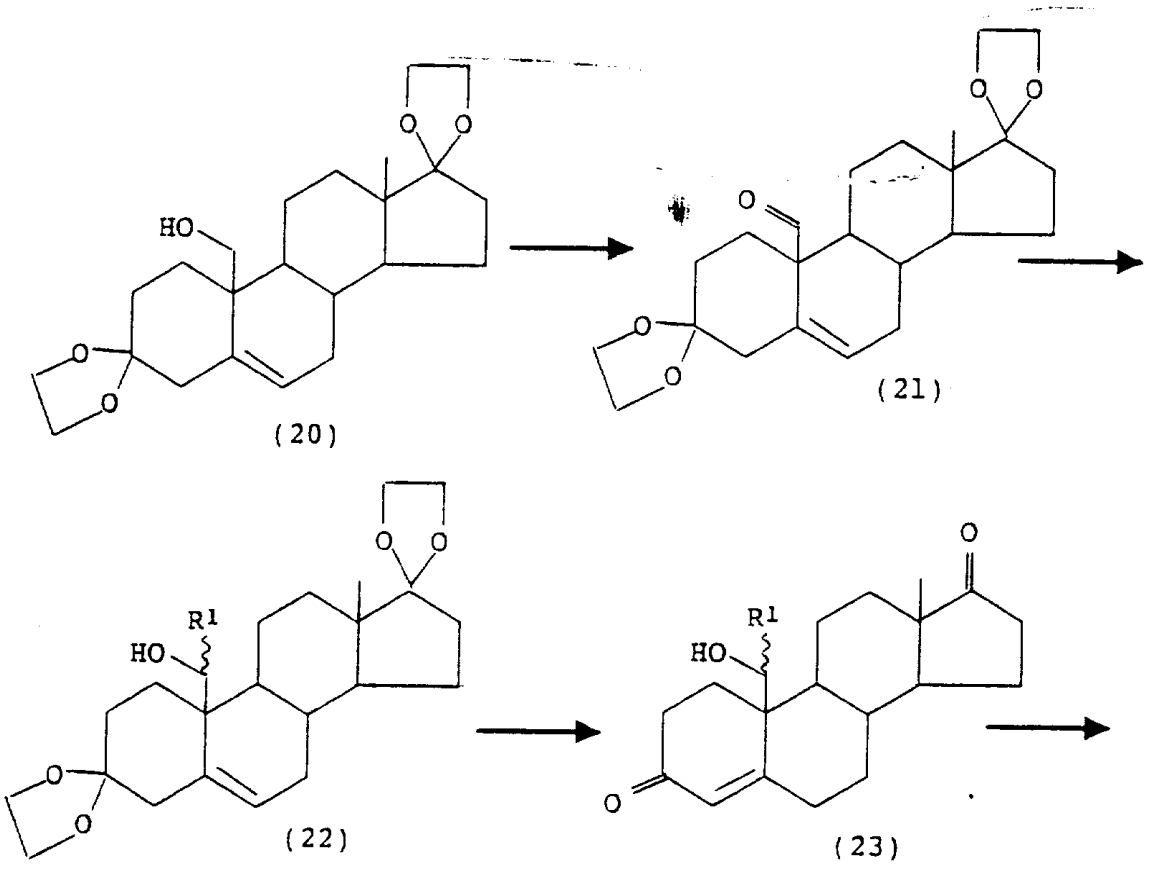
在乙醇中用硼氢化钠还原起始化合物2，19－（亚甲基环氧）雄甾－4－烯－3，17－二酮（4），得到相应的二醇（17）。为了制备5，6－烯二醇（19），将起始化合物2，19－（亚甲基环氧）雄甾－4－烯－3，17－二酮（4）用催化量的对甲苯磺酸处理，并在溶剂（如Ac_2O）中加热。然后将混合物冷却。再向该混合物中依次加入吡啶，乙醇，结果得到二烯醇乙酸酯（18）。

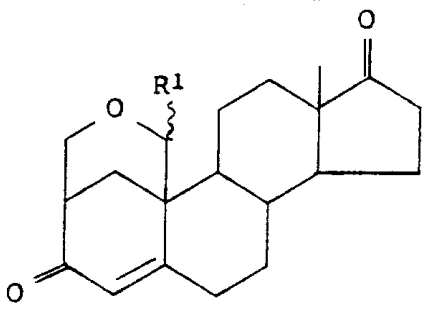
另外，二烯醇乙酸酯（18）最好按下法制备：将过量的

Ac_2O和催化量的70%$HClO_4$水溶液加到甾族化合物（4）的EtOAc中。然后将混合物搅拌15分钟，并注入稀Na_2CO_3中，萃取，用稀Na_2CO_3和盐水洗涤，得到二烯醇乙酸酯（18）。在EtOH中，于−15℃将二烯醇乙酸酯（18）用硼氢化钙处理。反应混合物中加入HOAc，并在EtOAc和H_2O之间进行分配，得到二醇（19）。将二醇（19）用酐（如乙酸酐）处理，得到相应的二乙酸酯。

用反应路线7制备其中R′为CH_3的化合物。

反应路线7



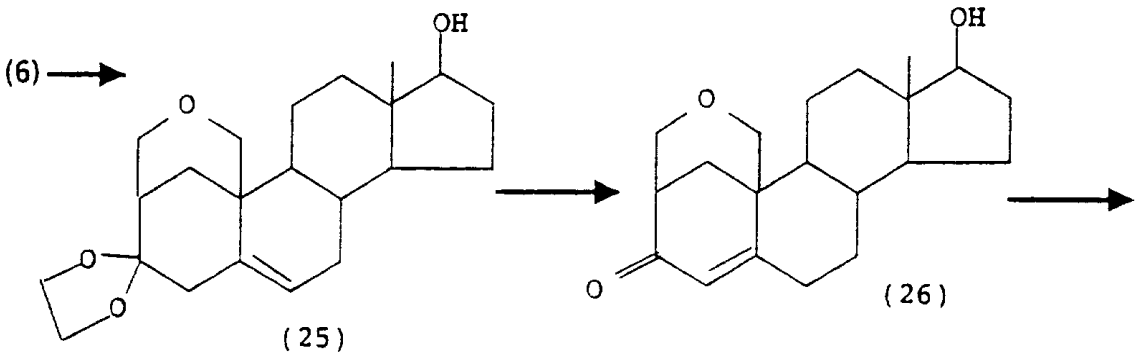


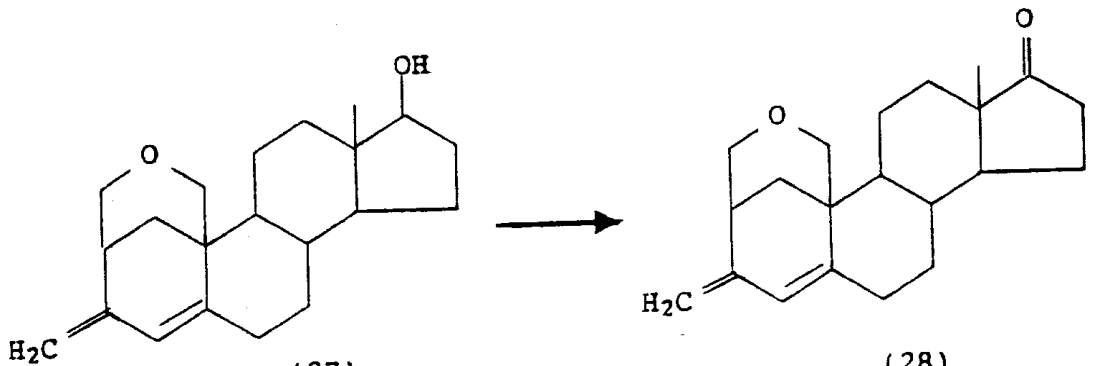
(24)

已知的二缩酮化合物（２０）经过Ｓｗｅｒｎ氧化反应，得到氧化的二缩酮（２１）。然后将化合物（２１）用R′ ＭｇＢｒ或R′ Ｌｉ处理，得到R′ 取代的羟基化合物（２２），其中R′ 的定义同上。在ＴＨＦ中用Ｈｃｌ 水溶液处理化合物（２２），得到二酮（２３）。按反应路线１类似的方式处理二酮（２３），得到R′ 取代的２，１９－（亚甲基环氧）雄甾－４－烯－３，１７－二酮（２４）。

用反应路线８制备其中Ｘ为＝CH_2的化合物。

反应路线８





(27) (28)

在EtOH中，于0℃向起始的17－酮基化合物（6）中加入过量的$NaBH_4$。30分钟后加入CH_3COCH_3，并浓缩。将残余物加到CH_2Cl_2中，依次用0.5N盐酸溶液、水、盐水洗涤，得到相应的17－羟基化合物（25）。向化合物（25）的THF溶液中加入盐酸水溶液，生成相应的3－酮基－17－羟基化合物（26）。然后用$(C_6H_5)_3P=CH_2$处理化合物（26），得到相应的3－亚甲基－17－羟基化合物（27）。再用琼斯氧化法使化合物（27）的C－17位氧化，生成3－亚甲基－17－酮化合物（28）。然后按反应路线2类似的方法有选择地处理化合物（28），生成相应的21－羟基－20－酮化合物。

提供下述实例，以便详细叙述本发明。无论如何不应将它们解释为是对本发明的限制。

实例1

在氩气流下将19－羟基雄甾－4－烯－3，17－二酮（1）（4.54g，15.0mmol）在CH_2Cl_2（40ml）中的溶液搅拌，并向其中加入二异丙基乙胺（5.23ml，30.0mmol），随后再加入1－氯－2，5－二氧杂己烷（2.57ml，22.5mmol）。20小时后，反应液用CH_2Cl_2（60ml）稀释，有机相依次用水（75ml）、0.5N盐酸（2×75ml）、饱和$NaHCO_3$（35ml）和盐水（75ml）洗涤。经干燥（$MgSO_4$）和浓缩得到橙色油状物（6.33g）。将该油状物溶于10ml EtOAc／己烷（65：35）中，并装入柱中。经快速层析（7.5×15cm硅胶柱），用EtOAc／己烷（65：35）洗脱，得到19－〔（2－甲氧基乙氧基）甲氧基〕雄甾－4－烯－3，17－二酮（2）。重量为4.44g。高分辨率质谱（$C_{23}H_{34}O_5$），计算值（M^+）：390.2406；实测值（M）：390.2401；误差：－1.3ppm。

实例2

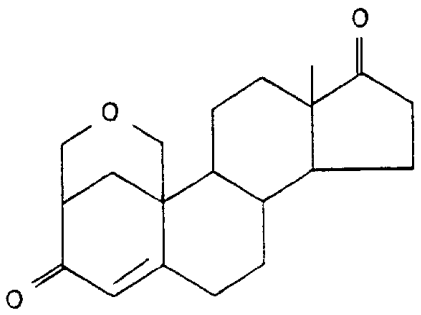
在氩气流下将二异丙胺（0.37ml，2.65mmol）在THF（7ml）中的溶液搅拌并冷却至－20℃，向其中加入正丁基锂（1.03ml，2.42M的己烷溶液，2.49mmol）。12分钟后，再快速地加入已冷却（－20℃）的三甲基甲硅烷基氯化物（0.74ml，5.81mmol）在

THF（1ml）中的溶液。2分钟后向其中滴加已冷却（－20℃）的实例1的产物（2）（324mg，0.83mmol）在THF（2ml）中的溶液，然后加入0.5ml THF。反应液于－20℃搅拌30分钟，然后慢慢地将其温热至室温。反应液于室温下搅拌30分钟，加入三乙胺（1ml），反应液用乙醚稀释至50ml。有机相依次用饱和$NaHCO_3$溶液（50ml＋20ml）和盐水／饱和$NaHCO_3$溶液（20ml，3：1的混合液）洗涤。经干燥（$MgSO_4$）和浓缩，得到淡黄色油状物。向该产品中加入己烷，混合物经浓缩，然后在高真空下放置5分钟，以除去THF和三乙胺，得到19－〔（2－甲氧基乙氧基）甲氧基〕－3，17－二〔（三甲基甲硅烷基）氧〕雄甾－2，4，16－三烯（3）（定量的）。

实例3

在氩气流中将实例2的产物（3）（0.83mmol）在CH_2Cl_2（8ml）中的溶液搅拌并冷却至－20℃，向其中快速地加入$TiCl_4$溶液（2.49ml，1M $TiCl_4$的CH_2Cl_2溶液，2.49mmol）。生成褐色混悬液，再加入CH_2Cl_2（8ml）。于－20℃将反应混悬液搅拌35分钟，用CH_2Cl_2稀释，并倒入饱和的$NaHCO_3$溶液中。分层，水层用另外的CH_2Cl_2萃取。合并的有机层依次用饱和$NaHCO_3$（2×）溶液、0.5N盐酸（1X）和盐水洗涤，经干燥（$MgSO_4$）和浓缩得到乳白色油状物。向该产物中加入

4ml EtOAc／己烷（50：50），将固体压碎，加热混悬液，在将上清液倒入柱（2×10cm硅胶柱）中进行快速层析前将其冷却至室温。上清液按上述方法装填柱，（2×10cm硅胶柱），用EtOAc／己烷（50：50）洗脱，以15－20ml流出液的一份进行收集。将含产物的流出液浓缩，得到淡黄色油状物。向残余物中加入Et_2O，振摇烧瓶，得到固体。经浓缩得到油腻的白色固体（0.14g）。然后将该产物和2ml EtOAc／己烷（3：1）一起研磨。从烧瓶壁尽可能多的将固体刮下来，过滤混悬液，得到白色固体（56mg）。于高真空和丙酮回流的温度下将白色固体干燥6小时，得到化合物，〔3R－（3α，6aα，6bα，8aβ，11aα，11bβ）〕－3，4－6b，7，8，8a，10，11，11a，11b，12，13－十二氢－8a－甲基－6H－3，6a－亚甲基环戊并（5，6）萘（1，2－C）环氧辛英－2，9－二酮，或命名为2，19－（亚甲基环氧）雄甾－4－烯－3，17－二酮，mp.204－213℃，（重量仍然为56mg）。



元素分析：$C_{20}H_{26}O_3$：计算值：C，76.40；H，8.34。
实测值：C，76.60；H，8.53。

以类似的方法制得相应的硫化合物，2，19－（亚甲基环硫）雄甾－4－烯－3，17－二酮，mp.183－199℃。

实例4

实例3的产物用催化量的甲磺酸和过量的乙二醇的苯溶液处理，并在迪安－斯达克装置中加热回流，生成相应的化合物（5）3，17－二（亚乙基二环氧）－5－烯

实例5

将实例4的产物在二氯甲烷和叔丁醇中的溶液用0.15%高氯酸水溶液处理。混合物在搅拌下以缓缓回流的状态加热2小时，然后使其冷却至室温。将反应混合物倒入饱和碳酸钠水溶液中，并萃取到EtOAc中。EtOAc萃取液用水和盐水洗涤，经硫酸镁干燥、浓缩并经硅胶层析，用EtOAc／己烷（2：3）洗脱，得到相应的17－酮化合物（6）。

实例6

向冷的二异丙基氨基锂（由二异丙基胺和正丁基锂在己烷中反应制得）的四氢呋喃溶液中缓缓地加入甲氧基乙酸甲酯在四氢呋喃中的溶液。再滴加实例5产物在四氢呋喃中的溶液，5－10分钟内加完。该溶液于相同温度下搅拌3小时。然后滴入饱和氯化铵水

溶液，将混合物倒入冰水中，并用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，经硫酸钠干燥、过滤并浓缩，得到17－取代的甾族化合物（7）。粗产物经硅胶层析，用1：1乙酸乙酯：己烷洗脱，得到的产物为异构体的混合物。

实例7

将实例6的产物在吡啶和CH_2Cl_2中的溶液冷却至0℃，并滴入亚硫酰氯，在5－10分钟内滴完。于相同温度搅拌75分钟后，将溶液倒入冰水中。有机层用盐水洗涤2次，经硫酸钠干燥、过滤和浓缩，得到粗产物。经快速层析（以30%乙酸乙酯／70%己烷洗脱）得到甲氧基酯（8）。

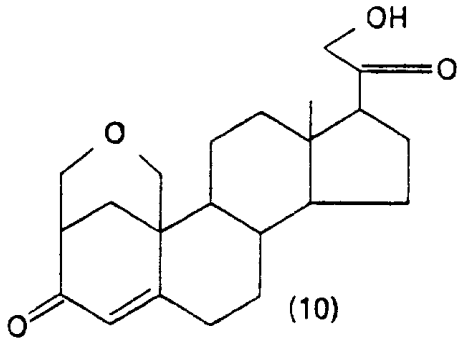
实例8

将实例7的产物在甲苯中的溶液冷却至－20℃，并滴入20%氢化二异丁基铝的己烷溶液。溶液于－20℃搅拌30分钟。加入水，混合物于0℃搅拌20分钟，倒入冰水中并用3：1乙醚：二氯甲烷萃取。萃取液用盐水洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物进行快速层析，用3：2乙酸乙酯：己烷洗脱，得到醇（9）。

实例9

将0.5NHcl 水溶液加入实例8产物的THF溶液中。4天后，反应液用CH_2cl_2／H_2O稀释，分层，有机层用盐水洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。下式所示的羟基酮经硅胶快速层析

分离，用EtOAc／己烷（4：1）洗脱。



(10)

高分辨率质谱（$C_{22}H_{31}O_4$），计算值：MH^+ 359.2222
实测值：MH^+ 359.2204；误差：5.0ppm。

实例10

于0℃将间氯过苯甲酸的二氯甲烷溶液加入实例4产物（5）的溶液中。混合物于0℃保持16小时，然后用二氯甲烷稀释，依次用水、10%碳酸钠和盐水洗涤，再经干燥和蒸发。通过层析分离得到环氧化物（11）。

实例11

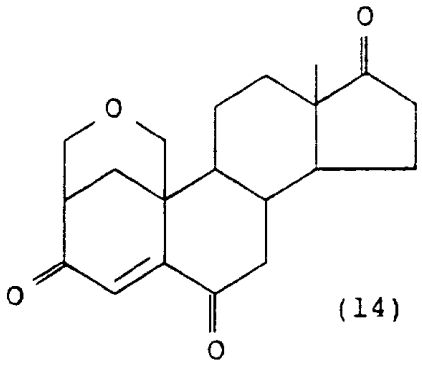
将70%高氯酸水溶液滴入实例10产物（11）的THF和水的溶液中，反应液于室温搅拌48小时。混合物用二氯甲烷稀释，用Na_2CO_3水溶液和盐水洗涤，然后经干燥（$MgSO_4$）和浓缩。通过层析分离得到相应的二醇（12）

实例１２

于０℃将琼斯试剂滴入实例１１产物（１２）的丙酮溶液中，直至棕色持续１５分钟。加入甲醇。然后混合物在二氯甲烷和水之间进行分配。有机相用盐水洗涤，再经干燥和浓缩。通过层析分离得到羟基酮（１３）。

实例１３

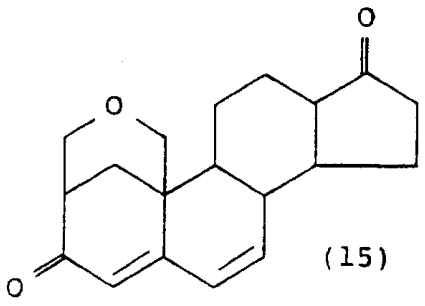
将催化量的对甲苯磺酸加入实例１２产物（１３）的苯溶液中。用迪安－斯达克水分离器将混合物加热回流３０分钟。然后将冷却的溶液倒入水中。有机相用Na_2CO_3水溶液和盐水洗涤，经干燥和蒸发将残余物层析分离得到下式所示的三酮化合物，２，１９－（亚甲基环氧）雄甾－４－烯－３，６，１７－三酮（１４）。



(14)

实例１４

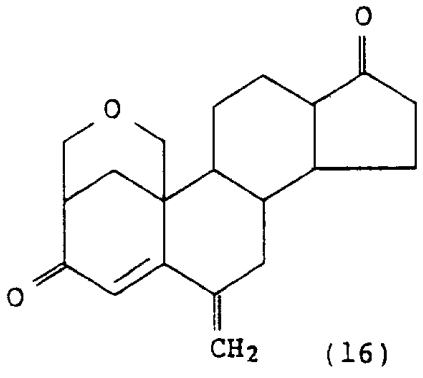
将氯醌（１．２当量）加入实例３产物（４）的叔丁醇溶液中。混合物回流３小时、冷却，然后浓缩缩残余物溶于$CHCl_3$中，并依次用水、NaOH水溶液和盐水洗涤。经干燥和浓缩，再通过层析分离得到下式所示的化合物：



(15)

实施例１５

将乙酸钠和含有甲醛缩二甲醇和磷酰氯的无水氯仿组成的混悬液搅拌回流１小时。加入实例３产物（４）后，向混合物中滴入磷酰氯，在２．５小时内滴加完毕。然后将反应液搅拌回流适当时间。将混悬液冷却，并在剧烈搅拌下滴入饱和碳酸钠水溶液直至水层的ＰＨ呈碱性。分离有机层，用水洗涤，经硫酸钠干燥。浓缩和纯化后得到下式所示的化合物。



(16)