

去氢甲基睾丸素的合成工艺研究

姚爱平 盛 荣 胡永洲(杭州 310031 浙江大学湖滨校区药物化学教研室)

摘要 目的:研究蛋白同化激素去氢甲基睾丸素的合成工艺。方法:以去氢表雄酮醋酸酯为原料,经格氏反应,水解,沃氏氧化,DDQ 脱氢等四步反应制得。结果:该合成路线不仅收率高,产品纯,而且无需过柱分离。结论:该工艺路线适合工业化生产。

中国现代应用药学杂志 2000 年 4 月第 17 卷第 2 期

• 125 •

关键词 去氢甲基睾丸素;甲基睾丸素;蛋白同化激素;合成

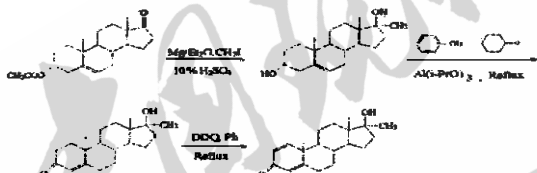
Synthesis of methandrostenolone

Yao Aiping(Yaog AP), Sheng Rong(Sheng R), Hu Yongzhou(Hu YZ) (*Department of Medicinal Chemistry, Hubing Campus of Zhejiang University, Hangzhou 310006*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** A simple procedure of four steps for the synthesis of methandrostenolone is studied. **METHODS:** With dehydroepiandrosterone 3-acetate as the raw material, the reactions included grignard reaction, hydrolysis, oppenauer oxidation and dehydrogen by DDQ(2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone). **RESULTS:** Yields and purity is satisfied. **CONCLUSION:** This procedure is suitable for industry production.

KEY WORDS methandrostenolone, 17-methyltestosterone, anabolic hormones synthesis

去氢甲基睾丸素(化学名:17 α -甲基-17 β -羟基-1,4-雄甾二烯-3-酮,又名大力补)是甲基睾丸素的衍生物,既能增加氨基酸合成蛋白质,又能抑制氨基酸分解为脲素,同时伴有钙、磷、钾等的贮留。作为蛋白同化激素,在临床上可用于治疗骨质疏松症、非手术性乳腺癌、肌肉萎缩和再生障碍性贫血等。该产品国内外曾研制^[1],但产品需经柱层析分离或者收率过低,不能适用于规模化生产。我们从工业化生产角度出发,找出一条无需过柱,操作简便、收率较高、适合规模生产的合成路线。合成路线如下。



1 甲基雄烯二醇的制备

在装有 3.0g 镁条和 80ml 无水乙醚的三颈瓶中搅拌下慢慢滴加 4.0ml CH_3I ,加毕,继续回流搅拌 2.5h,得格氏试剂。

将 10g 去氢表雄酮醋酸酯溶于 60ml 苯中,共沸脱水 40min。降温至 30℃,然后缓慢滴加入上述格氏试剂中,加料速度以保持回流为宜。加毕,继续回流 0.5h。冷却至室温,冰水浴下缓慢滴入 100ml 水,随后用 10% 稀 H_2SO_4 调溶液 pH ≤ 5 ,室温搅拌 10min。减压回收溶剂,残留物抽滤,用温水洗至中性,烘干,得 9.1g 甲基雄烯二醇粗品,熔点 185℃。

2 甲基睾丸酮的制备

将上述粗品和 140ml 甲苯的混合物加热搅拌,共沸脱水 40min 后,加入 30ml 环己酮继续共沸脱水 20min,迅速加入 2.5g 异丙醇铝,加热回流反应 1.5h 后,冷却至室温,用 10% H_2SO_4 洗涤,分去酸水层。甲苯层依次

用饱和 $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 洗至中性,用水汽蒸馏除去甲苯和环己酮。残余物用 CHCl_3 提取,无水 Na_2SO_4 干燥,减压回收溶剂得甲基睾丸素粗品。粗品用乙酸乙酯溶解,活性炭脱色后,得白色针状晶体 6.4g,熔点 163 ~ 164℃,文献值 161 ~ 166℃^[2]。上述两步总收率为 70.0%。

3 去氢甲基睾丸素的合成

1.0g 甲基睾丸素,100mg 对硝基苯酚和 1.0g DDQ (2,3-二氯-5,6-二氧苯醌)在 25ml 无水苯中回流 12h,冷却至室温。抽滤除去氢醌,滤液用 10% NaOH 充分洗涤,静置,分去水层,苯层依次用 $\text{NaHSO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 洗至中性,干燥,减压回收溶剂,固体物在甲醇中用活性炭脱色,趁热过滤,回收甲醇后,残余物用乙二醇二甲醚/石油醚重结晶得 0.65g 白色晶体。熔点 162 ~ 164℃,文献值 163 ~ 164℃^[3]。收率: 65.5%。 $\text{UV}\lambda_{\text{max}} = 246\text{nm}$,与美国药典(1975)报道一致。 $\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$: 3450(OH); 2860 ~ 2930(CH_3); 1660($\text{C}=\text{O}$); $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: 7.08 ~ 7.06(d, 1H, $J = 10.1\text{Hz}$), 6.24 ~ 6.22(d, 1H, $J = 12.1\text{Hz}$), 6.07(s, 1H), 2.50 ~ 2.44(ddd, 1H), 2.39 ~ 2.35(m, 1H), 1.98 ~ 1.95(m, 1H), 1.89 ~ 1.87(m, 1H), 1.85 ~ 1.82(m, 1H), 1.79 ~ 1.76(m, 1H), 1.74 ~ 1.71(m, 1H), 1.70 ~ 1.66(m, 1H), 1.62 ~ 1.55(m, 1H), 1.51(brs, 1H), 1.38 ~ 1.28(m, 2H), 1.25(s, 3H), 1.22 ~ 1.21(m, 1H), 1.19(s, 3H), 1.17 ~ 1.15(m, 1H), 1.07 ~ 0.99(m, 1H), 0.94(s, 3H)。

参考文献

- 1 吴培芳,彭贵章.大力补合成工艺改革.医药工业,1984,6: 44.
- 2 Merck Index 12th: 6206.
- 3 Merck Index 12th: 6018.

收稿日期:1999-05-28

中国现代应用药学杂志 2000 年 4 月第 17 卷第 2 期