

# 一种 4-氮甾体激素化合物的合成

臧红霞

(邢台学院生物和化学系, 河北 邢台 054001)

**摘要:**以孕甾双烯醇酮醋酸酯为起始原料, 经次溴酸钠氧化、甲醇甲酯化得到 3-羰基-4-雄甾烯-17-羧酸甲酯, 再经 Oppenauer 氧化、双键的氧化切断、氨解环合、 $\Delta^5$  双键加氢、酯氨解反应得酰胺类中间产物, 然后碘化和脱碘反应进行 1,2 位脱氢合成非那甾胺。

**关键词:**非那甾胺; *N*-叔丁基-3-羰基-4-氮杂-5-雄甾-17 $\beta$ -甲酰胺; 合成; 中间体

中图分类号: TQ016

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2009)12-0057-03

## Synthesis of a 4-azasteroid hormones compound

ZANG Hong-xia

(Department of Biology and Chemistry, Xingtai University, Xingtai 054001, China)

**Abstract:** Pregnadienolone acetate is converted to 3-oxo-4-androstene-17-carboxylic methyl ester by hypobromous acid oxidation and ethanol esterification, then to give amide intermediates by Oppenauer oxidation, cleavage of  $\Delta^4$  double bond by oxidation, ring closure by ammonia, hydrogenation of  $\Delta^5$  double bond and ester ammolysis. At last Finasteride is prepared by dehydrogenation of 1,2-position in A-ring with iodination and iodine removal.

**Key words:** Finasteride; *N*-tert-butyl-3-oxo-4-aza-5-androst-17 $\beta$ -formamide; synthesis; intermediate

前列腺组织内二氢睾酮含量的升高是引起了良性前列腺增生症的主要诱因。刺激人类前列腺生长的关键性激素是二氢睾酮(DHT), 而不是睾酮(T)。5 $\alpha$ -还原酶的重要功能是将睾酮不可逆地转化成更强效的雄激素二氢睾酮。非那甾胺(finasteride, *N*-叔丁基-3-酮-4-杂氮-5 $\alpha$ -雄甾-1-烯-17 $\beta$ -酰胺)是一种化学合成的 4-氮甾体激素化合物, 是新的 5 $\alpha$ -还原酶特异抑制剂, 它能不可逆地抑制将睾酮代谢成强效雄激素二氢睾酮, 用于治疗良性前列腺增生, 疗效确切, 副作用小。文献报道的非那甾胺的合成路线<sup>[1-6]</sup>基本上都是以孕甾双烯醇酮醋酸酯为起始原料进行合成, 主要差别在于合成 3-羰基-4-雄甾烯-17 $\beta$ -羧酸后, 开环的前后顺序、酰胺化反应前生成酰氯所使用的试剂、氢化反应所用的催化剂、以及脱氢反应所用的氧化剂不同。研究者也曾对其合成工艺进行了一些改进<sup>[7-11]</sup>, 有些工艺路线减少了反应步骤, 降低了生产成本。笔者在参考有关文献的基础上, 对其合成工艺进行全新改进, 以市面上多见且较便宜的孕烯醇酮醋酸酯为起始原料, 经溴仿、酯化、氧化、还原、胺化等一系列反应得到目标化合物非那甾胺, 具有路线短、中间体均为固体、易操作、收率高等特点, 可大幅降低生产成本, 尤其是可从根本上解决目前工厂普遍存在的 1,2 位脱氢问题。

### 1 合成路线

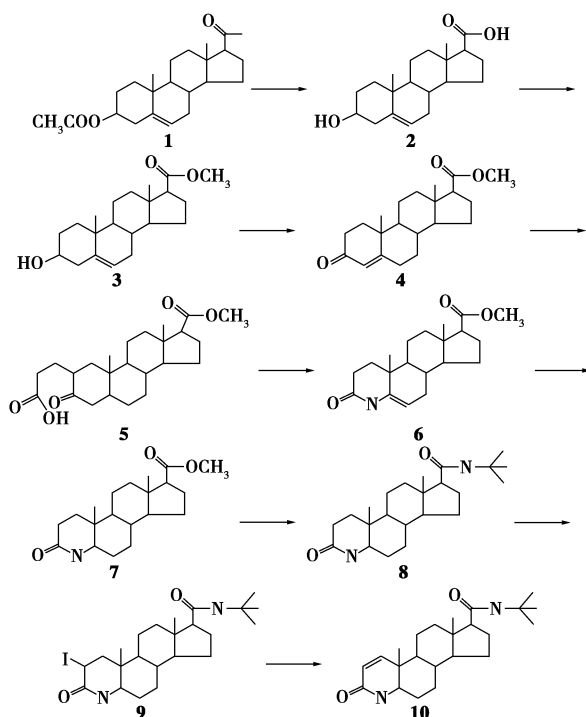


图 1 非那甾胺的合成路线

合成路线见图 1。原料孕甾双烯醇酮醋酸酯(1), 即 3 $\beta$ -羟基孕甾-5-烯-20-酮-3-醋酸酯可由

醋酸妊娠双烯醇酮经催化氢化(16-位双键)制得。

对于  $\Delta^5$  双键加氢,文献[12]是以  $\text{PtO}_2$  或钨作催化剂,在冰醋酸中加压或常压条件下借助催化剂进行还原,笔者则采用了相对温和的硼氢化钾作为还原剂。另外,文献方法是先脱 1,2 位氢再将 17 位羧基改造为酰胺,笔者改为先做好 17 位酰胺再进行脱氢,也获得了成功。在合成酰胺化合物时,利用了格式试剂良好的亲核性质进行胺化反应,代替了以往通常使用草酰氯或者价格较低的氯化亚砷;常压下通过碘化反应和脱碘两步反应代替了使用毒性较大的苯亚硒酸酐,对中间产物 *N*-叔丁基-3-羰基-4-氮杂-5-雄甾-17 $\beta$ -甲酰胺中 1,2 位脱氢,收率较高,安全性好。

## 2 实验部分

### 2.1 主要试剂及仪器

孕甾烯醇酯、1,4-二氧六环、溴素、甲醇、对甲苯磺酸、异丙醇铝、叔丁醇、碳酸钠、乙酸乙酯、冰醋酸、醋酸胺、四氢呋喃(THF)、甲苯、高锰酸钾、高碘酸钠、镁条、溴乙烷、二氯甲烷、碘、三乙胺、二甲基甲酰胺(DMF)、叔丁醇钾、叔丁胺,以上试剂均为化学纯。510P 型傅里叶红外光谱仪;Carlo Erba 1106 型元素分析仪。

### 2.2 制备 3-羟基孕甾-5-烯-17-羧酸(2)

将氢氧化钠(29.3 g,配制成 10% 溶液)加入反应瓶中,搅拌,冰浴冷却下滴加溴(29.8 g),加毕保温搅拌 15 min,滴加 1,4-二氧六环(166 mL),温度不超过 10℃,得次溴酸钠溶液,于 0℃ 下保存备用。

称取 20 g 孕甾烯醇酯,加入 200 mL 1,4-二氧六环、120 mL 水,搅拌,冷却至 5℃,加入上述自制的次溴酸钠溶液,控温不超过 10℃ 下反应 4 h,用薄层色谱 TLC(石油醚/乙酸乙酯体积比 5:1,磷钼酸显色)检测原料反应完全。然后加入 10% (质量分数)亚硫酸钠溶液,加热至回流 15 min。以浓盐酸调节反应体系 pH 为 3~4。冷却至 50℃,减压浓缩回收 1,4-二氧六环。冷藏结晶,抽滤,冷水洗涤,烘干得白色固体(2)19.685 g,收率 98.5%。熔点 265~270℃。

在此需要注意的是在制备及滴加次溴酸钠溶液时要避光操作,以防次溴酸钠溶液分解;1,4-二氧六环测定水分后留待下批套用。

### 2.3 制备 3-羟基孕甾-5-烯-17-羧酸甲酯(3)

羧酸的甲酯化反应:12 g 3-羟基孕甾-5-烯-17-羧酸(2)、180 mL 甲醇和 1.2 g 对甲苯磺酸,加热回流 3 h,加入 0.6 g 对甲苯磺酸,继续回流 3 h,再加入

0.6 g 对甲苯磺酸,继续回流 3 h,总计 9 h。TLC(石油醚/乙酸乙酯体积比 2:1,磷钼酸显色)检测原料反应完全。减压蒸除甲醇,加水搅拌溶解,冷藏结晶,过滤洗涤,烘干得 11.73 g 白色固体化合物 3,收率 98%。熔点 170~175℃。

### 2.4 制备 3-羰基-4-雄甾烯-17 $\beta$ -羧酸甲酯(4)

Oppenauer 氧化:反应瓶中依次加入 6 g 化合物 3、100 mL 甲苯,30 min 回流脱水,稍降温加入 10 mL 环己酮,回流脱水 30 min。降温至 90℃,加入 0.2 g 异丙醇铝,加热回流 2 h。以 TLC(氯仿,产品紫外显色,原料磷钼酸显色)检测原料反应完全。降至室温,加入 15 mL 10% (质量分数)的 NaOH 溶液,搅拌 10 min。滤除絮状物,分层,水层用甲苯萃取,合并有机相,减压浓缩甲苯液,加少量水继续浓缩至干(工业生产可采用水蒸气蒸馏法,除去有机溶液),加甲醇 30 mL 溶解,用 300 mL 水水析,搅拌 2 h,冷藏 4 h。过滤,烘干得粗品,用石油醚打浆,过滤得白色产物 4,共 4.54 g,收率 75.6%。

### 2.5 制备 3,5-开裂-A-失碳-5-羰基-3-酸-雄甾-17 $\beta$ -羧基甲酯(5)

双键的氧化切断:118 mL 叔丁醇、8 g 化合物 4,搅拌溶解,搅拌下加入 48 mL 15% 碳酸钠水溶液,加热至回流,缓慢滴加高锰酸钾和高碘酸钠的水溶液,滴加完毕,继续回流 1 h,以 TLC(甲苯/三氯甲烷/甲醇体积比 15:5:1,  $R_f = 0.43$ )板层检测反应完毕后,冷却至室温,抽滤,浓缩蒸去大部分叔丁醇,用 6 mol/L 盐酸调 pH 为 2~3,以乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,蒸干得 5.28 g 白色粉末 5,收率为 66%。熔点 197~199℃。

### 2.6 制备 3-羰基-4-氮杂-5-雄甾烯-17 $\beta$ -羧酸甲酯(6)

氨解环合:将 8.5 g 产物 5 溶于 135 mL 冰醋酸中,加入醋酸胺 6.6 g,加热回流 5 h,板层(苯/甲醇体积比 4:1,  $R_f = 0.69$ )检测反应完毕后,降温,减压蒸馏除去冰醋酸,再加少量甲苯带净醋酸,加入甲醇 20 mL,冷冻结晶,过滤,得淡黄色固体 6.59 g,收率为 77.5%。熔点 > 250℃,高效液相色谱(HPLC)测得纯度 > 98%。

### 2.7 制备 3-羰基-4-氮杂-5-雄甾-17 $\beta$ -羧酸甲酯(7)

$\Delta^5$  双键加氢:在常压、温和条件下,对化合物 6 中 5,6 位双键进行还原。5 g 化合物 6、300 mL 二氯甲烷、5.75 g 对甲苯磺酸,低温下分批加入硼氢化钾(总计 4 g),2 h 加完,自然升温至 10℃ 以下反应 7 h,

板层(苯/甲醇体积比4:1,  $R_f = 0.53$ )检测反应完毕。加入丙酮,抽滤,滤液调至中性,分离有机层,无水硫酸钠干燥,蒸干,加入60 mL甲醇,加热回流30 min,减压浓缩蒸去大部分甲醇,冷却至室温,过滤得白色固体(7)3.7 g,平均收率73.2%。HPLC测得纯度>98%。

## 2.8 制备 *N*-叔丁基-3-羰基-4-氮杂-5-雄甾-17 $\beta$ -甲酰胺(8)

(1)制备格式试剂:将4.2 g干燥镁条放入反应瓶中,氩气保护下注入10 mL的四氢呋喃,再加入1.5 mL的溴乙烷,反应引发后滴加17 mL溴乙烷和80 mL四氢呋喃的混合溶液,滴加速度以保持微弱回流,镁条反应完后保持回流30 min,冷却格式试剂。密封备用。

(2)酯的氨解:将13.98 mL叔丁胺溶于120 mL无水四氢呋喃中,冰浴下滴加自制乙基溴化镁溶液,温度保持在40℃,搅拌20 min,加入3.5 g化合物7,温度控制在30℃,加完后保温反应30 min,板层检测反应完毕,20℃以下加入10 mL饱和氯化铵溶液,再以10%的盐酸调节pH=3左右,搅拌15 min,板层(苯/甲醇体积比=4:1,  $R_f = 0.45$ )检测主产物下的中间体消失,用饱和碳酸氢钠溶液中和至中性,分离有机层,水相用二氯甲烷提取2次,合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗涤1次,无水硫酸镁干燥,蒸干,加热回流30 min,减压蒸去大部分溶剂,冷藏结晶,过滤烘干,得3.33 g淡黄色固体8,收率95.2%,熔点257℃,HPLC测纯度>97%。

## 2.9 制备 *N*-叔丁基-3-羰基-4-氮杂-5 $\alpha$ -雄甾-1-烯-17 $\beta$ -甲酰胺(10,非那雄胺)

(1)上碘:将化合物(8)3 g溶于30 mL二氯甲烷中,加入3.35 g三乙胺,搅拌冷至-15℃,缓慢滴加5 mL三甲基氯硅烷,5 min后,加入碘,控制反应温度应在0℃左右反应3 h,板层检测反应完全,在-15℃以下滴加饱和硫代硫酸钠和饱和碳酸氢钠溶液,滴完后搅拌5 min,分层,水层用二氯甲烷萃取2次,合并有机层,饱和硫代硫酸钠溶液洗涤1次,饱和食盐水洗至中性,有机层水洗至中性,无水硫酸镁干燥,减压浓缩,加入正己烷,固化,蒸去溶剂,加入乙腈,搅拌30 min,浓缩固化,得黄色固体碘化物(9)3.97 g。

(2)脱碘:将叔丁醇钾溶于25 mL二甲基甲酰胺中,搅拌冷却至-10℃以下,将化合物(9)溶于17 mL二甲基甲酰胺中,滴加至反应瓶中,反应体系温度控制在-10℃以下,激烈搅拌反应10 min,在0℃以下

滴加冰醋酸(约8 mL)终止反应,搅拌5 min,缓慢滴加21%氯化钠溶液(225 mL),反应温度控制在0℃左右,再倒入100 mL 21%氯化钠溶液中,控温20℃下搅拌1 h后抽滤,水洗3次,60℃真空干燥得浅橘黄色固体2.71~2.85 g(粗品),TLC检测有小极性杂质和少量8。

(3)粗品柱层析:31 g硅胶(200~300目)用乙酸乙酯湿法装柱,2.80 g粗品用10 mL二氯甲烷溶解,以纯乙酸乙酯洗脱,收集组分9浓缩析晶至稠厚,冰箱中放置冷析1 h后,抽滤。少量冰乙酸乙酯洗涤,60℃真空干燥,得白色晶体2.12 g。

(4)精制:将上述粗品2.0 g加入20 mL乙醇和0.10 g活性炭回流脱色30 min,热过滤,以少量丙酮洗涤滤饼3次,合并滤液,减压浓缩至快干,加入乙酸乙酯15 mL带2次乙醇后,再加入乙酸乙酯12 mL减压浓缩至稠厚,冰水冷析1 h后,抽滤,少量冰乙酸乙酯洗涤,60℃真空干燥,得类白色晶体(10)1.83 g,熔点254~256℃,HPLC测纯度>99.4%(面积归一法),元素分析(括号内为理论值),%:C 73.92(74.19),H 9.87(9.68),N 7.60(7.53),O 8.67(8.60)。红外光谱(IR),KBr压片, $\nu/\text{cm}^{-1}$ :3 435、3 230、2 959、2 905、1 688、1 663、1 600、1 025、967、936、720。

## 参考文献

- [1] 彭东明,黄可龙,刘艳飞.非那雄胺的合成工艺改进[J].中国药物化学杂志,2005(10):288-290.
- [2] 李效军,陈立功,方芳,等.非那雄胺合成路线图解[J].中国医药工业杂志,2001,32(5):236-238.
- [3] 郑锦鸿,徐芳,廖清江.良性前列腺增生治疗新药非那雄胺的合成[J].中国药物化学杂志,1996,6(3):203-206.
- [4] 郑锦鸿,徐芳,廖清江.非那雄胺合成过程中两个5 $\beta$ 异构体的分离和鉴定[J].中国药科大学学报,1996,27(3):129-130.
- [5] 吴少扬.5 $\alpha$ -还原酶抑制剂非那雄胺的合成[J].湘潭大学自然科学学报,2003,6:43-45.
- [6] 郑锦鸿,徐芳,廖清江.3-羰基-4-雄甾烯-17 $\beta$ -羧酸的合成新法[J].中国药物化学杂志,1998,29(7):293-295.
- [7] 郑锦鸿,徐芳,廖清江.非那雄胺的合成新法[J].中国医药工业杂志,2003,34(3):105-107.
- [8] 曾运才,吴少扬.非那雄胺的合成工艺研究[J].胶体与聚合物,2002,20(4):44-45.
- [9] 盛荣,胡永洲.非那雄胺的合成研究[J].中国药学杂志,2004,39(3):226-228.
- [10] 聂雪,蒋金芝,陈国辉,等.非那雄胺合成工艺改进[J].广州化学,2004,31(2):18-22.
- [11] 姚菊英,葛文,等.3-酮基-4-雄甾烯-17 $\beta$ -羧酸甲酯的合成改进[J].中国医药工业杂志,2005,36(10):595-596.
- [12] 杨艳,红梅,屈成果,等.非那雄胺的合成[J].药实践杂志,2007,25(5):311-312. ■