

^3H -雌酚酮的合成

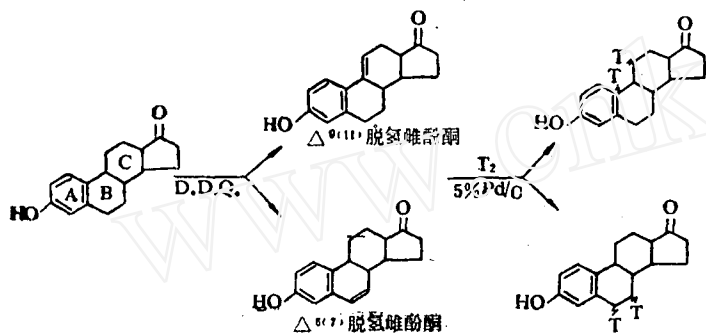
孙志伟 孙家秀 沈德存 夏祖平

(原子能研究所)

关键词 9,11- ^3H 雌酚酮, $\Delta^{9(11)}$ 脱氢雌酚酮。

一、前言

雌酚酮是人类女性体内三种主要性激素(雌酚酮、雌二醇、雌三醇)之一。测定人体内雌酚酮的存在水平,对了解与性生理过程有关的疾患,解决有关计划生育的问题均是必要的。雌酚酮在体内含量甚微,不能用一般化学或物理方法给予定量精确测定,需要应用标记化合物示踪技术。这是我们合成 ^3H -雌酚酮的原因。



用氚来定位标记甾体激素,通常用两种方法:催化氚-卤交换法和催化加成法。雌酚酮常用催化加成法进行标记,因所用前体不同而将

氚标记在不同的位置上。通常所见为6,7- ^3H 雌酚酮或9,11- ^3H 雌酚酮^[1,2]。一般认为,在参与生理代谢的过程中,后者脱氚可能性较小,即更稳定。当应用于体外作诊断工具时,氚在标记物分子上的位置(除不稳定位置外)并不对测定结果产生重要影响。

为利用催化加成法得到 ^3H -雌酚酮,首先需要合成脱氢雌酚酮。具有一个双键的脱氢雌酚酮其双键可以位于C环上的9,11位上,也可以位于B环上的6,7位上,加氚后得到相应位置的氚标记雌酚酮。我们用D.D.Q.(2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌)对雌酚酮脱氢得到 $\Delta^{9(11)}$ 脱氢雌酚酮。文献[3]报道过该方法所得产物中含15%的6,7位脱氢雌酚酮作为同分异构体存在。我们在所得产物中也分离出了两种异构体,并作出了定性鉴定。鉴于作为氚化原料,无需再对产品进行除少量6,7位异构体的分离工作。

二、雌酚酮的脱氢

1. 原料 雌酚酮,上海第九制药厂出品,经无水乙醇重结晶, $\lambda_{\text{max}}=280\text{nm}$; D.D.Q.(E. Merck出品); 丙酮,(北京化工厂出品, A.R. 级); 无水甲醇(北京化工厂出品, A.R. 级); 苯(北京化工厂出品, A.R. 级)。

1982年1月8日收到。

2. 脱氢 将纯化后的雌酚酮 300mg 溶于 24ml 丙酮中, 搅拌下缓缓滴加溶于 10ml 丙酮的 300mg D.D.Q. 溶液, 滴加完毕后, 继续搅拌 2—3 小时, 至全部溶液变为透明桔黄色。将反应液滴加入沸腾的蒸馏水中, 丙酮随之挥发, 水层出现絮状沉淀, 趁热滤出沉淀物, 并用热水洗涤沉淀物数次, 得到粗产品。

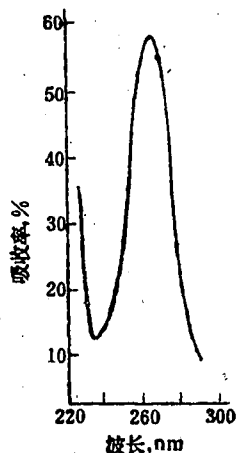


图1 脱氢雌酚酮紫外吸收谱图

$\lambda_{max}=265\text{nm}$.

粗产品用 75% 甲醇重结晶后得到脱氢的产品, 其紫外吸收谱图见图 1, 核磁共振谱及红外光谱见图 2—6。

图 2 中雌酚酮 1 位氢的化学位移 $\delta_{H_1}=7.11$, 在脱氢后, 该峰向低场位移, $\delta_{H_1}=7.56$ (图 3)。这是由于 9, 11 位双键的去屏蔽作用使峰的 δ 值增加的缘故。图 3 中 $\delta_{x_1}=6.22$ 的新出现的峰即为 9, 11 位上的氢峰。

在对比雌酚酮和脱氢样品之红外光谱图 (图 4) 后, 可见雌酚酮之 A 环在 1620cm^{-1} 、 1580cm^{-1} 及 1500cm^{-1} 处有芳烃之 C=C 伸展振动特征吸收峰。 1500cm^{-1} 处的峰较强。而在脱氢样品红外光谱图中, 由于增加了 9, 11 位双键产生对 A 环的共轭, 使得 1610cm^{-1} 及 1580cm^{-1} 的两个峰靠拢, 而且强度也大于 1500cm^{-1} 的吸收峰。 1450cm^{-1} 处也由于这种共轭, 出现了一个新的强烈的吸收峰。 1300cm^{-1} 处的一OH 吸收峰则移到了 1250cm^{-1} 处。这些变化均说明在样品中产生了与 A 环芳香核共轭的 9, 11 位双键。

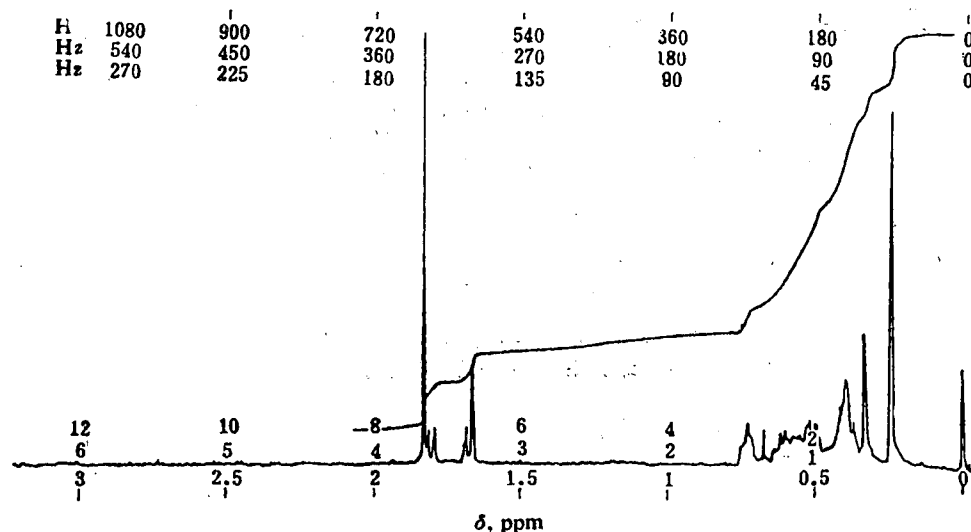


图2 雌酚酮 ^1H 核磁共振谱图

仪器工作频率 90 MHz; 溶剂 CDCl_3 ; 基准物 TMS.

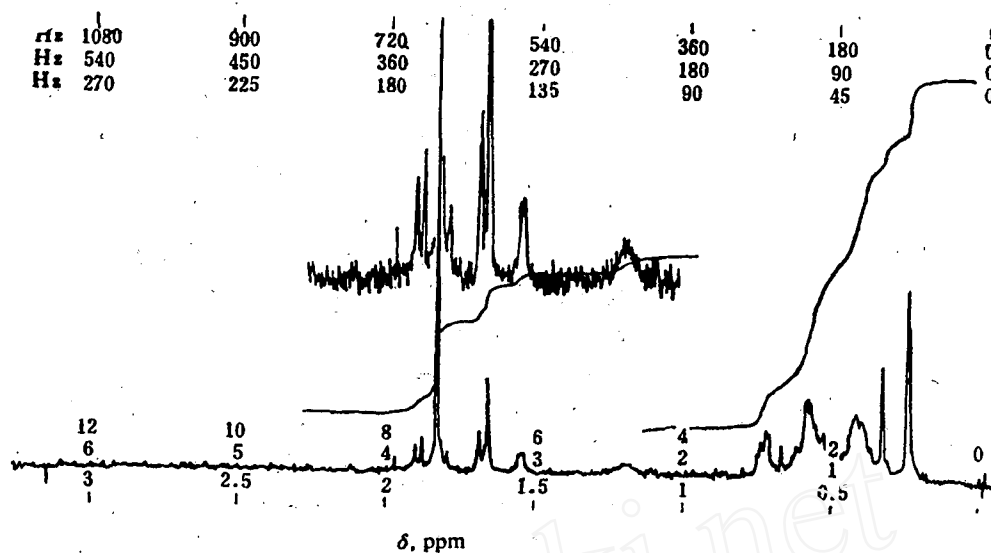
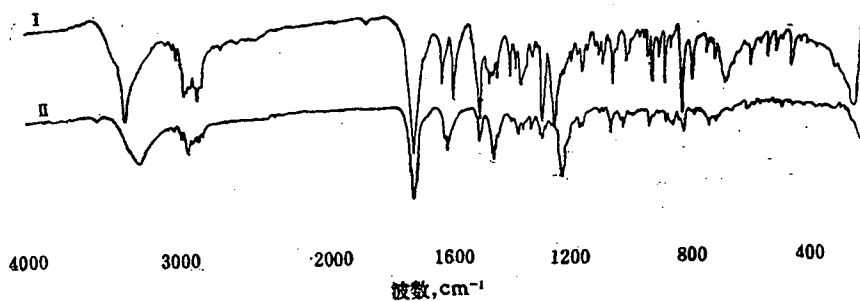
图3 脱氢雌酮¹H核磁共振谱图

图4 雌酮和脱氢雌酮红外光谱图

I——雌酮； II——脱氢雌酮。

3. 两种异构体的分离及鉴定 将所得脱氢产品用聚酰胺层析薄膜、以苯:无水甲醇=9:1(体积比)为展开剂上行展开(室温)。样品分离为两个点,点1之 R_f 值为0.87,点2之 R_f 值为0.66。

将上述两个点分别取下用无水乙醇浸泡洗脱,然后以无水乙醇为空白对照,用岛津UV-210A紫外分光光度计测定,其最大紫外吸收峰分别为:点1, $\lambda_{max}=264\text{nm}$;点2, $\lambda_{max}=\text{---}$

266nm。其紫外吸收图谱见图5，点1在280nm处无分裂吸收峰，故不包含未反应的雌酚酮，其紫外最大吸收峰与文献[4]一致，可断定为 $\Delta^{9(11)}$ 脱氢雌酚酮。红外光谱及核磁共振谱也都证明这一点。

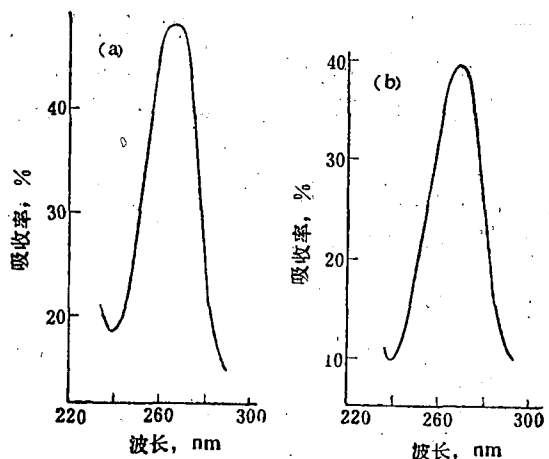


图5 紫外吸收光谱图

(a)——层析点1， $\Delta^{9(11)}$ 脱氢雌酚酮；
(b)——层析点2， $\Delta^{6(7)}$ 脱氢雌酚酮。

点2的最大紫外吸收峰值为266nm，说明它不是未反应的雌酚酮。当以点1与点2不加分离的原料进行催化加氢反应时，得到的产物只有一种，就是雌酚酮。 $\lambda_{max}=266nm$ 之点2已不复存在，这表明点2加氢后也变成了雌酚酮，说明它亦为脱氢雌酚酮之一种。根据文献[3]的论述：用D.D.Q.对雌酚酮进行脱氢反应，主要脱氢位置在9，11位，但也有少许是在6，7位脱氢。因此推断，我们得到的点2最大可能是 $\Delta^{9(11)}$ 脱氢雌酚酮的同分异构体，即 $\Delta^{6(7)}$ 脱氢雌酚酮。

三、脱氢雌酚酮加氟

1. 原料 脱氢雌酚酮（自制），5mg；5% Pd/C（自制），20mg；二氧六圆，化学纯，重蒸，1ml；氟气。

2. 反应 在高真空通氟系统中，在溶解了脱氢雌酚酮的二氧六圆溶液中加入催化剂后，进行脱气处理。在737mmHg氟压下，常温搅拌，反应一小时。回收氟气后，取下反应瓶，滤去催化剂，加入乙醇，用冷冻干燥法脱游离氟，反复三次。再加少许氯仿在干燥产物反应瓶中，使之溶解。

3. 纯化 将上述反应物氯仿溶液，以每厘米约0.3mg的载量点在聚酰胺层析薄膜上，

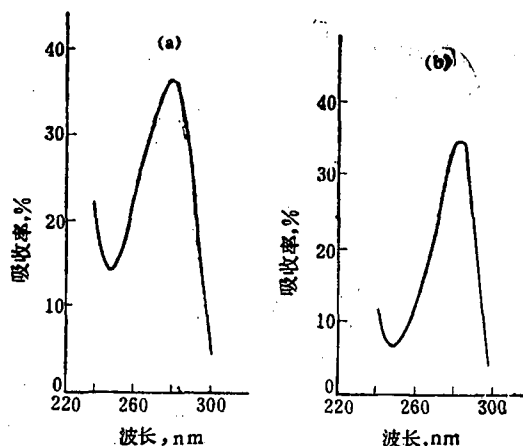


图6 3H -雌酚酮(a)与雌酚酮(b)的紫外吸收光谱

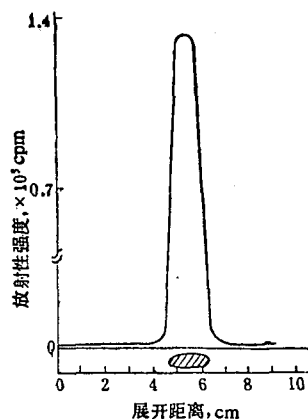


图7 3H -雌酚酮放射性层析图谱

以甲苯:95%乙醇=9:1为展开剂,室温展开,得到和标准雌酚酮相对应的唯一一个层析点。

将此样品层析点剪下,用少许无水乙醇浸泡半小时以洗脱样品。洗脱液经过滤后,经紫外分光测定,最大吸收峰与雌酚酮相同,为280nm(见图6)。再进行液体闪烁测定(用PPO-POPOP为闪烁体的甲苯闪烁液)得到产物³H-雌酚酮的放射性比度为25Ci/mM。

用聚酰胺层析膜,以甲苯:95%乙醇(9:1)为展开剂展开,按每1cm为一段,分段测放射性,测得产品放化纯度为96%,见图7。

参加本工作的还有廖莎同志;本工作核磁部分系本所党淑琴同志及中国科学院化学所陈邦钦同志协助进行;红外光谱部分由顾振芳同志协助进行;一并致谢。

参 考 文 献

- [1] P. Narasinka Poo, *Steroids*, 18 (2), 219 (1971).
- [2] 医学科学院分院仪器所同位素室标记组, *放射医学*, 2, 27 (1976).
- [3] Mary Fieser and Louis Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, New York, Wiley, 84, 1967.
- [4] B. J. Magerlein et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (9), 2220 (1958).

THE SYNTHESIS OF ³H-ESTRONE

SUN ZHIWEI · SUN JIAXIU · SHEN DECUN · XIA ZUPING

(*Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275, Beijing*)

ABSTRACT

Estrone and D. D. Q. are reacted to produce $\Delta^{9(11)}$ -estrone by dehydrogenation reaction. With 5% Pd/C as catalyst and dioxane as solvent, the estrone is tritiated by the addition of tritium gas, resulting in ³H-estrone which has a specific activity of 25 Ci/mM, and a radiochemical purity of 96%.

Key words 9,11-³H-estrone, $\Delta^{9(11)}$ -Dehydroestrone.