

## การสังเคราะห์ยาไตรแอมซิโนโลนจากสเตียรอยด์สกัดได้จากป่านศรนารายณ์

Synthesis of triamcinolone from hecogenin, a steroid extracted from *Agave sisalana* Perr.

### บทคัดย่อ

การสังเคราะห์ยาไตรแอมซิโนโลน ซึ่งเป็นยาแก้อักเสบที่สำคัญ สามารถทำได้โดยใช้ปฏิกิริยา 12 ขั้นตอนได้ผลผลิตคิดเป็น 1.3 เปอร์เซ็นต์ จากเฮกโคจีนิน ซึ่งแยกได้จากน้ำเหลืองทิ้งของใบป่านศรนารายณ์ ขั้นตอนการสังเคราะห์ เริ่มจากปฏิกิริยา acetylation ของเฮกโคจีนิน ได้เฮกโคจีนิน อะซิเตด คิดเป็น 93 เปอร์เซ็นต์ ปฏิกิริยาขจัดไฮโดรเจนโมเลกุลของเฮกโคจีนิน อะซิเตด เพื่อให้ได้ 9(11)-dehydrohecogenin acetate(5) ทำได้ 2 วิธี วิธีแรก ทำปฏิกิริยา bromination-dehydrobromination ตามด้วย debromination ได้สาร(5) คิดเป็น 33 เปอร์เซ็นต์ วิธีที่ 2 สามารถทำได้ในขั้นตอนเดียวโดยทำปฏิกิริยากับ diphenyldiselenide และกรด m-iodoxy-benzoic ได้สาร(5) คิดเป็น 75 เปอร์เซ็นต์ การขจัดหมู่คาร์บอนิลของสาร(5)ทำโดยใช้วิธีของ Nagata-Ittazaki ได้สาร  $\Delta^{9(11)}$ -22-isallospirosten-3 $\beta$ -ol(6) คิดเป็น 74 เปอร์เซ็นต์ การเปลี่ยนสาร(6) ไปเป็นสาร 3-acetoxy-5 $\alpha$ -pregna-9,16-diene-20-one(7) สามารถทำได้ในขั้นตอนรวมของ 3 ปฏิกิริยา การทำปฏิกิริยาออกซิเดชันเฉพาะที่พันธะคู่ตำแหน่ง C16-C17 ของสาร(7) ทำโดยใช้เทคนิคการออกซิไดซ์อย่างต่อเนื่องด้วยสารโปแตสเซียมเปอร์แมงกาเนสที่อุณหภูมิ 0 $^{\circ}$ C ได้สาร 3 $\beta$ -acetoxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\alpha$ -pregn-9(11)-ene-20-one(8) ซึ่งได้ทำการปกป้องหมู่ไฮดรอกซิลโดยเปลี่ยนเป็น acetonide แทนที่ได้สาร(3 $\beta$ -acetoxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidenedioxy)-5 $\alpha$ -pregn 9(11)-ene-20-one(9) การขจัดหมู่ acetate ที่วง A ของสาร(9) โดยเป็นเป็นหมู่ไฮดรอกซิลและทำปฏิกิริยา oxidative dehydrogenation ต่อเนื่องไปโดยใช้ กับ diphenyldiselenide และกรด m-iodoxybenzoic ได้สาร 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidenedioxy)-5 $\alpha$ -pregn-1,4,9(11)-triene-3,20-dione(11) คิดเป็น 60 เปอร์เซ็นต์

ปฏิกิริยา epoxidation ของสาร(11) ไปเป็นสาร epoxide(13) และ (13a) ทำโดย 2 วิธี ทำปฏิกิริยา epoxidation โดยตรงด้วย m-chloroperbenzoic acid. ได้  $\alpha$ -epoxy ไฮโซเมอร์(13a) ขณะที่การออกซิไดซ์โดยผ่านสารมัธยันตร์ bromohydrin(12) จะได้  $\beta$ -epoxide ไฮโซเมอร์(13) คิดเป็น 71 เปอร์เซ็นต์จากสาร(11) ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของสาร(13) ด้วย 5%กรดไฮโดรฟลูออริกที่อุณหภูมิ 0 $^{\circ}$ C ได้สาร 9 $\beta$ -fluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(isopropylidenedioxy)pregn-1,4-diene-3,20-dione(14) การขจัดหมู่ปกป้อง acetonide ของสาร(14) โดยทำปฏิกิริยากับกรดตามด้วยการเติมหมู่อะซิเตดได้สาร 16 $\alpha$ -acetoxy-9 $\beta$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxypregn-1,4-dione-3,20-dione(20) จากนั้นจึงทำปฏิกิริยา bromination ตามด้วย acetoxylation เข้าที่ตำแหน่ง C21 ได้สาร 16 $\alpha$ ,21-diacetoxy-9 $\beta$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxypregn-1,4-diene-3,20-dione(21) ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสสาร(21) ด้วย 70%กรดเปอร์คลอริกที่อุณหภูมิ 0 $^{\circ}$ C ได้ไตรแอมซิโนโลน คิดเป็น 80 เปอร์เซ็นต์จากสาร (21)

สำคัญ : ไตรแอมซิโนโลน การสังเคราะห์ ป่านศรนารายณ์ สเตียรอยด์ ยาแก้อักเสบ

## ABSTRACT

The Synthesis of triamcinolone, an anti-inflammatory drug, has been completed by 12 steps in 1.3% overall yield from hecogenin, isolated from waste juice of *Agave sisalana*'s leaves. The sequence of steps involved acetylation of hecogenin gave hecogenin acetate(1) in 93%. Dehydrogenation of (1) to give 9(11)-dehydrohecogenin acetate(5) has been performed by two pathways. The first pathway, the classical bromination-dehydrobromination followed by debromination were used to provide the product(5) in 33% yield, whereas in the second pathway compound(5) was obtained in one step 75% yield by dehydrogenation using diphenyldiselenide in conjugated with m-iodoxybenzoic acid. Removal of the carbonyl group at C-12 of compound(5) by Nagata-Ittazaki reduction was proceeded well to produced  $\Delta^{9(11)}$ -22-isoallospirosten-3 $\beta$ -ol(6) in 74%. Transformation of (6) to 3-acetoxy-5 $\alpha$ -pregna-9,16-diene-20-one(7) was carried out by one pot three steps reaction. Selective oxidation at C16 double bond of (7) was performed by continuous flow technique using potassium permanganate at 0°C to give 3 $\beta$ -acetoxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-5 $\alpha$ -pregn-9(11)-ene-20-one(8) which was protected directly as acetonide (9). Acetate hydrolysis at A-ring of (9) followed by oxidative dehydrogenation using diphenyldiselenide and m-iodoxybenzoic acid gave 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidenedioxy)-5 $\alpha$ -pregn-1,4,9(11)-triene-3,20-dione(11) in 60% yield.

Epoxidation of (11) to the corresponding epoxide(13) and (13a) were performed in two methods. Direct epoxidation using m-chloroperbenzoic acid led to the  $\alpha$ -epoxy isomer(13a) whereas oxidation via bromohydrin intermediate(12) gave  $\beta$ -epoxyisomer(13) in 71% overall yield from (11). Hydrolysis of (13) using 5% hydrofluoric acid at 0°C gave 9 $\beta$ -fluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidenedioxy)pregn-1,4-diene-3,20-dione(14). Deprotection of ketal group by acid hydrolysis followed by acetylation gave 16 $\alpha$ -acetoxy-9 $\beta$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxypregn-1,4-dione-3,20-dione(20) was carried out by bromination and acetoxylation led to 16 $\alpha$ ,21-diacetoxy-9 $\beta$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxypregn-1,4-diene-3,20-dione(21). Hydrolysis of (21) using 70% perchloric acid at 0°C gave triamcinolone in 80% yield from (21).

**Key words :** triamcinolone, synthesis, *Agave sisalana*, steroids, anti-inflammatory.