

简法合成甲地孕酮

倪元 张水泉* 余新娣 蔡祖悺

(中国科学院上海有机化学研究所)

摘要: 本文报道了合成甲地孕酮的简便方法,即以 17 α -乙酰氧基-黄体酮(3)为原料,将其烯醇醚(4)经 Mannich 反应,或将 $\Delta^{3,5}$ -3,17 α -二乙酰氧基-黄体酮(2)与二乙氧基甲烷反应,生成 6-次甲基-17 α -乙酰氧基-黄体酮(5),然后将 5 用钯/碳酸钙作催化剂转位得目的物甲地孕酮(6b),总收率分别为 56% 和 50%(均以 17 α -羟基-黄体酮(1)为起始物)。

叙词: 甲地孕酮,合成,孕激素、避孕药。

标识词: C₆-次甲基甾体化合物。

A Simple Synthetic Route for Δ^6 -6-Methyl-17 α -acetoxy-progesterone (Megestrol Acetate)

Ni Yuan Zhang Shuiquan* Yu Xindi Cai Zuyun

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica)

Abstract: A Simple synthetic route for megestrol acetate (6b) is reported. The key intermediate C₆-methylene steroid (5) may be obtained either from enol ether (4) of 17 α -acetoxy-progesterone (3) by Mannich reaction, or from $\Delta^{3,5}$ -3, 17 α -diacetoxy-progesterone (2) by treatment with C₂H₅OCH₂OC₂H₅. Then 5 is isomerized with Pd/CaCO₃ in the presence of cyclohexene and sodium acetate to obtain 6b. The overall yield of route 17 α -hydroxy-progesterone 1→2→3→4→5→6b is 56% and of route 1→2→5→6b is 50%.

Descriptor: megestrol acetate, synthesis, progestin, contraceptive.

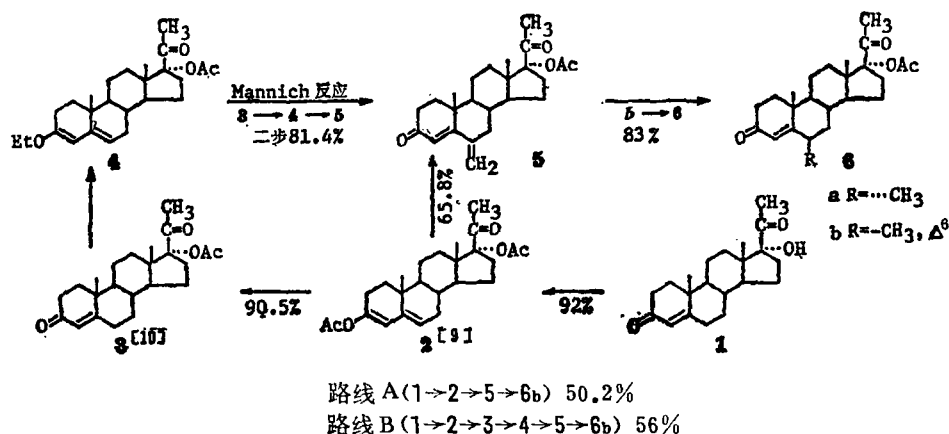
Identifier: C₆-methylene steroid.

甲地孕酮(Δ^6 -6-Methyl-17 α -Acetoxy-Progesterone; Megestrol Acetate; 6b)是一种有效的甾体避孕药^[1,2]。

甲地孕酮的C₆甲基一般是通过下列三种方法引入^[1,3-6]: 用过酸反应生成 5,6-环氧化物,经格氏反应制得^[3,4];或用四溴化碳-吡啶反应生成C₆-二溴次甲基物,再经氢化、转位而得^[5];或用 Vilsmeier 法生成C₆-次甲基物、再经钯/碳转位而得^[6];后者是目前国内生产甲地孕酮所采用的方法。最近 Annen 等报道了合

成C₆-次甲基甾体化合物的简便方法^[7],即将 3 与二乙氧基甲烷(或二甲氧基甲烷)、氧氯化磷反应,一步生成 5。本实验室以 $\Delta^{3,5}$ -3,17 α -二乙酰氧基-黄体酮(2)为原料,按文献[7]的反应条件,也得到了 5,收率为65.8%。由于 2 是 3 的前体,因此合成步骤可缩短。我们还以 3 的烯醇醚(4)经 Mannich 反应^[8]得 5,再经钯/碳酸钙催化转位得目的物(6b)。如图所示,路线 A(1→2

* 上海第十二制药厂,1982年11月29收到。



→5→6b)总收率为50%,与文献最高收率相当,但合成步骤简短;路线B(1→2→3→4→5→6b)总收率为56%高于文献报道的最好收率^[6]。

一般制备甲孕酮(6a)和甲地孕酮(6b)都是在环己烯存在下,将5用钯/碳氢化或转位而得^[6b]。我们在醋酸钠和1%的环己烯存在下,用钯/碳酸钙催化,可使5高产率地转位成6b。即使反应时间延长至16倍左右,经紫外光谱检测,反应物中也不出现甲孕酮240 nm的吸收峰。

实验部分

熔点除指明外均未校正,比旋度用WZZ-1型自动旋光仪测定,紫外光谱用Shimadzu UV-200型自动分光仪及730型UV自动测定仪测定,红外光谱用UR-10型仪测定,核磁共振用Varian XL-200型或EM-360型仪测定,质谱用JMS-01 V型仪测定。

6-次甲基-17α-乙酰氧基-黄体酮(5)^[6a]

(A) 于250 ml磨口反应瓶中,依次加入1g 2、1g醋酸钠、30 ml氯仿、30 ml二乙氧基甲烷、3.8 ml氧氯化磷,按文献^[7b]的条件反应和处理,固体残渣用二氯甲烷-甲醇重结晶,得400 mg 5, m.p. 227~229℃,再重结晶一次, m.p. 234~236℃。母液中又得210 mg 5,总得率为65.8%, $[\alpha]_D^{20} + 197^\circ$ (CHCl₃, C, 0.85)。

UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 260nm (ε 16800);

IR $\nu_{\max}^{\text{neujol}}$: 3075 (C₆-CH₂) 1735、1260 (C_{17α}-OCOCH₃), 1610、1675 (Δ⁴-3-酮), 1710 (C₂₀-酮) cm⁻¹。

¹H NMR δ 值 (CHCl₃, 60 MHz, TMS): 0.65 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 1.09 (s, 3H, C₁₉-CH₃), 2.06 (s, 3H, C_{17α}-OCOCH₃), 2.12 (s, 3H, C₂₁-CH₃), 5.0、5.10 (2m, W_{1/2} = 4Hz, 2H, C₆-CH₂), 5.98 (s, 1H, C₄-H)。

MS m/z: 384 (M⁺)。

(B) 于100 ml圆底瓶内,加入5g 3、50 ml无水苯、7 ml无水乙醇、3.9 ml原甲酸三乙酯和21 mg对甲苯磺酸,在油浴中加热搅拌回流70 min,然后,冷至室温,加入1 ml吡啶,减压浓缩后,加入50 ml乙醇及25 ml氯仿,加热溶解。冷至约10℃时,加入1.9 ml N-甲基苯胺、7.5 ml 37%甲醛及120 mg对甲苯磺酸。室温搅拌30 min,再于60℃反应1 h。然后,加入2 ml吡啶,减压浓缩后,加入15 ml甲醇,摇匀,冷至5℃,在搅拌下加入20 ml浓盐酸,再继续搅拌2.5 h左右,过滤析出的固体,滤饼用水洗至中性,干燥得淡黄色粉末4.88 g,用乙酸乙酯重结晶,得暗白色棒状结晶4.2 g, m.p. 232~235℃,收率81.4%,其 $[\alpha]_D$, IR, NMR, MS与A法所得之5完全一致。

Δ⁶-6-甲基-17α-乙酰氧基-黄体酮(6b, 甲地孕酮醋酸酯)^[4, 6b]

于500 ml圆底瓶内,加入10 g 5、200 ml无水乙醇、4 g无水醋酸钠、7 g钯/碳酸钙及1%

环己烯, 搅拌加热回流 1h。用紫外光谱检测, 当只有 288 nm **6b** 的特征吸收峰时, 停止反应。趁热过滤, 滤液减压浓缩至干, 冲入冰水, 捣碎固体, 过滤, 水洗至中性, 干燥得米黄色粉末 9.7 g, 用乙醇-二氯甲烷重结晶, 得白色结晶 8.3 g, 收率 83%, m.p. 217~219°C; $[\alpha]_D^{17} + 11.5^\circ$ (CHCl₃)。

UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 287 nm (ϵ 25400)。

IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$: 1730, 1250 (C_{17a}-OCOCH₃), 1700 (C₂₀-酮), 1580, 1620, 1660 ($\Delta^{4,6}$ -3-酮) cm⁻¹。

¹H NMR δ 值 (CHCl₃, 60MHz, TMS): 0.70 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 1.10 (s, 3H, C₁₉-CH₃), 1.89 (s, 3H, C₆-CH₃), 2.00 (s, 3H, C_{17a}-OCOCH₃), 2.06 (s, 3H, C₂₁-CH₃), 5.77 (s, 1H, C₄-H), 5.9 (s, 1H, C₇-H)。

MS m/z : 384 (M⁺)。

参 考 文 献

- [1] a. 永田 亘, 板崎 弘, “新医薬品の合成法(下)” 津田恭介、野上寿编, p. 525, 地人书馆, 东京, 昭和 47 年。
b. Petrow, V., *Chem. Technol.*, 1977, 7, 563.
- [2] a. 中国科学院上海有机化学研究所一室 101 组, 有机化学, 1981, 149.
b. 杨以谦、陈蕙玲、宋锦芬、符翠珍、周寿康、洪明霞、危友民、罗炽镛, 生殖与避孕, 1982, 2(4), 23.
- [3] Ringold, H. J., Ruelas, J. P., Batres, E., Djerassi, C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 3712.
- [4] Babcock, J. C., Gutsell, E. S., Herr, M. E., Hogg, J. A., Stucki, J. C., Barnes, L. E., Dulin, W. E., *ibid.*, 1958, 80, 2904.
- [5] Liisberg, S., Godfredsen, W. O., Vangedal, S., *Tetrahedron*, 1960, 9, 149.
- [6] (a) Burn, D., Cooley, G., Davies, M. T., Ducker, J. W., Ellis, B., Feather, P., Hiscok, A. K., Kirk, D. N., Leftwick, A. P., Petrow, V. and Williamson, D. M., *ibid.*, 1964, 20, 597.
(b) Burn, D., Kirk, D. N. and Petrow, V., *ibid.*, 1965, 21, 1619.
- [7] (a) Annen, K., Hofmeister, H., Laurent, H., Wiechert, R., *Ger. Offen. DE 3,004, 508* (1981); *CA*, 1982, 96, 6951.
(b) Annen, K., Hofmeister, H., Laurent, H., Wiechert, R., *Synthesis*, 1982, 34.
- [8] (a) Van Rheenen, Verlan, H., *Ger. offen.* 2,055,895 (1971); *U.S.* 3,642,840 (1972); *CA.*, 1971, 75, 49443 j.
(b) 蔡祖恂、程起陆、余新娣、倪元, 药化学报, 1982, 17, 233.
- [9] Pemmaraju, N. R., Edwards, B. E., *U. S.* 3,321,495 (1967); *CA*, 1967, 67, 117103 k.
- [10] Windholz, M., “*Merck Index*”, 9th ed., p. 4756, Merck Co., New Jersey, 1976.

《有机化学》1984 年第 2 期要目

龙脑化学的进展

全氟磺酸酯在合成上的新应用

具有重复单元的共轭分子的量子化学计算及其应用(下)

含杂元素单环化合物 Hantzsch-Widman 命名系统修订
规则

光电子能谱(六)