

## 简法合成甲地孕酮

倪元 张水泉\* 余新娣 蔡祖恽

(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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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:** C<sub>6</sub>-次甲基甾体化合物。

### A Simple Synthetic Route for $\Delta^6$ -6-Methyl-17 $\alpha$ -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 C<sub>6</sub>-methylene steroid (5) may be obtained either from enol ether (4) of 17 $\alpha$ -acetoxy-progesterone (3) by Mannich reaction, or from  $\Delta^{3,5}$ -3, 17 $\alpha$ -diacetoxy-progesterone (2) by treatment with C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Then 5 is isomerized with Pd/CaCO<sub>3</sub> in the presence of cyclohexene and sodium acetate to obtain 6b. The overall yield of route 17 $\alpha$ -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.

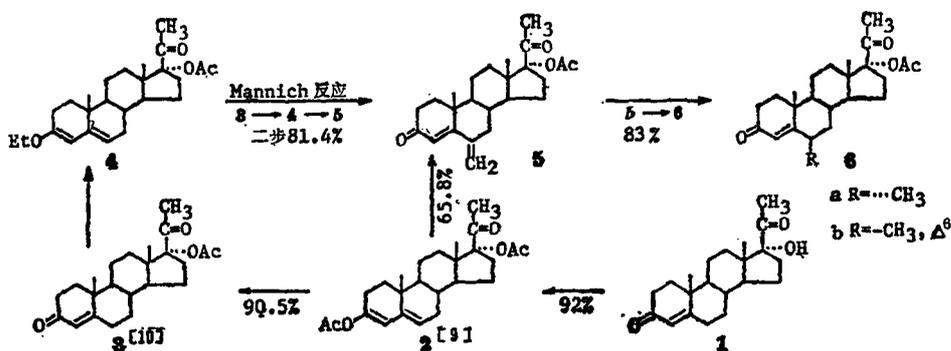
**Identifier:** C<sub>6</sub>-methylene steroid.

甲地孕酮( $\Delta^6$ -6-Methyl-17 $\alpha$ -Acetoxy-Progesterone; Megestrol Acetate; 6b)是一种有效的甾体避孕药<sup>[1,2]</sup>。

甲地孕酮的C<sub>6</sub>甲基一般是通过下列三种方法引入<sup>[1,3-6]</sup>:用过酸反应生成5,6-环氧化物,经格氏反应制得<sup>[3,4]</sup>;或用四溴化碳-吡啶反应生成C<sub>6</sub>-二溴次甲基物,再经氢化、转位而得<sup>[5]</sup>;或用Vilsmeier法生成C<sub>6</sub>-次甲基物、再经钯/碳转位而得<sup>[6]</sup>;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C<sub>6</sub>-次甲基甾体化合物的简便方法<sup>[7]</sup>,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 $\alpha$ -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<sup>[8]</sup>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。



路线 A (1→2→5→6b) 50.2%

路线 B (1→2→3→4→5→6b) 56%

→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<sup>[6]</sup>。

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用钡/碳氢化或转位而得<sup>[6b]</sup>。我们在醋酸钠和1%的环己烯存在下，用钡/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240nm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-01V型仪测定。

### 6-次甲基-17α-乙酰氧基-黄体酮(5)<sup>[6a]</sup>

(A)于250ml磨口反应瓶中，依次加入1g2、1g醋酸钠、30ml氯仿、30ml二乙氧基甲烷、3.8ml氧氯化磷，按文献<sup>[7b]</sup>的条件反应和处理，固体残渣用二氯甲烷-甲醇重结晶，得400mg5，m.p.227~229℃，再重结晶一次，m.p.234~236℃。母液中又得210mg5，总得率为65.8%， $[\alpha]_D^{20} + 197^\circ$ (CHCl<sub>3</sub>, C, 0.85)。

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

IR  $\nu_{max}^{nujol}$ : 3075 (C<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>) 1735、1260 (C<sub>17α</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), 1610、1675(Δ<sup>4</sup>-3-酮), 1710 (C<sub>20</sub>-酮)cm<sup>-1</sup>。

<sup>1</sup>H NMR δ值(CHCl<sub>3</sub>, 60 MHz, TMS): 0.65 (s, 3H, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3H, C<sub>19</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, C<sub>17α</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3H, C<sub>21</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.0、5.10 (2m, W<sub>1/2</sub> = 4Hz, 2H, C<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H)。

MS m/z: 384(M<sup>+</sup>)。

(B)于100ml园底瓶内，加入5g3、50ml无水苯、7ml无水乙醇、3.9ml原甲酸三乙酯和21mg对甲苯磺酸，在油浴中加热搅拌回流70min，然后，冷至室温，加入1ml吡啶，减压浓缩后，加入50ml乙醇及25ml氯仿，加热溶解。冷至约10℃时，加入1.9mlN-甲基苯胺、7.5ml37%甲醛及120mg对甲苯磺酸。室温搅拌30min，再于60℃反应1h。然后，加入2ml吡啶，减压浓缩后，加入15ml甲醇，摇匀，冷至5℃，在搅拌下加入20ml浓盐酸，再继续搅拌2.5h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4.88g，用乙酸乙酯重结晶，得暗白色棒状结晶4.2g，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。

### Δ<sup>6</sup>-6-甲基-17α-乙酰氧基-黄体酮(6b, 甲地孕酮醋酸酯)<sup>[4, 6b]</sup>

于500ml园底瓶内，加入10g5、200ml无水乙醇、4g无水醋酸钠、7g钡/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;  $[\alpha]_D^{17} + 11.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)。

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

IR  $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ : 1730, 1250 (C<sub>17a</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), 1700 (C<sub>20</sub>-酮), 1580, 1620, 1660 ( $\Delta^{4,6}$ -3-酮) cm<sup>-1</sup>。

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  值 (CHCl<sub>3</sub>, 60MHz, TMS): 0.70 (s, 3H, C<sub>18</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3H, C<sub>19</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.89 (s, 3H, C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, C<sub>17a</sub>-OCOCH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, C<sub>21</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.77 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.9 (s, 1H, C<sub>7</sub>-H)。

MS  $m/z$ : 384 (M<sup>+</sup>)。

b. 杨以谦、陈蕙玲、宋锦芬、符翠珍、周寿康、洪明霞、危友民、罗焯镛, 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., Hiscock, 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) 蔡祖辉、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.

### 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.

## 《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)