



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109776644 B

(45) 授权公告日 2021.05.25

(21) 申请号 201910243000.7

(22) 申请日 2019.03.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109776644 A

(43) 申请公布日 2019.05.21

(73) 专利权人 湖北共同药业股份有限公司
地址 441400 湖北省襄阳市宜城市小河镇
高坑一组

(72) 发明人 潘高峰 贺一君 鲁红兵

(74) 专利代理机构 石家庄图歌知识产权代理事
务所(普通合伙) 13136
代理人 张金荣

(51) Int.Cl.
C07J 7/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2554995 A, 1951.05.29
CN 107129516 A, 2017.09.05
CN 106589037 A, 2017.04.26
US 4397947 A, 1983.08.09
US 4397947 A, 1983.08.09

杨始缸. 从柠檬烯一步合成1-甲基-4-乙酰基-1-环己烯.《上海应用技术学院学报(自然科学版)》.2009,第9卷(第3期),第193-195页.

审查员 王瑞

权利要求书2页 说明书6页

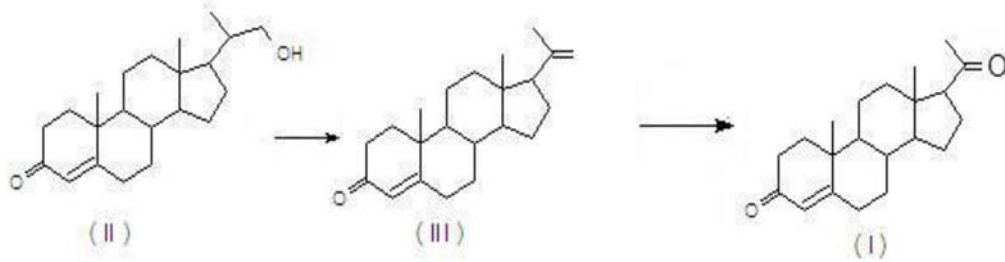
(54) 发明名称

一种黄体酮的合成方法

(57) 摘要

本发明属于甾体激素药物的制备工艺技术领域,具体涉及一种孕激素药物黄体酮的合成方法,本发明提供的合成方法,以式(II)所示化合物为原料,先将式(II)所示化合物与三氟化硼乙醚在纯苯中反应得到式(III)所示化合物;然后将式(III)所示化合物在丙酮中与高锰酸钾、高碘酸钠反应,得到式(I)所示黄体酮粗品,黄体酮粗品用乙醇精制得黄体酮。本发明提出的方法从根本上改变合成路线,采用廉价的起始原料,减少反应步骤,更简单、经济、环保,合成的总收率在80%以上,HPLC含量99.35%以上,利于工业化实施,提高了经济效益。

1. 一种黄体酮的合成方法,其特征在于,合成路线如式(a)所示:



式(a),

具体包括,

消除反应步骤:以式(II)所示化合物为原料,在酸性催化剂和有机溶剂条件下,经过消除反应得式(III)所示化合物;

氧化反应步骤:式(III)所示化合物在强氧化性催化剂和有机溶剂条件下,经过氧化反应得到式(I)所示黄体酮产品;

其中,所述消除反应步骤中的酸性催化剂为三氟化硼乙醚、浓硫酸、对甲苯磺酸中的至少一种;所述有机溶剂为苯、甲醇、乙醇、二氯甲烷中的至少一种;消除反应温度为80-85℃,反应时间为3-5h;

所述氧化反应步骤中的强氧化性催化剂为高锰酸钾、高锰酸钾/高碘酸钠、臭氧中的至少一种;有机溶剂为丙酮、乙醇、甲醇、乙酸乙酯中的至少一种;

所述消除反应的具体步骤为,将式(II)所示化合物在有机溶剂和酸性催化下,于80~85℃搅拌回流反应3-5h,反应完后,加入水终止反应,洗至中性,减压浓缩有机溶剂,结晶得式(III)所示化合物。

2. 根据权利要求1所述的黄体酮的合成方法,其特征在于,所述消除反应步骤中,所述式(II)所示化合物,酸性催化剂,有机溶剂的质量比为1:0.1-1.84:10-15。

3. 根据权利要求1或2所述的黄体酮的合成方法,其特征在于,所述氧化反应步骤中,所述式(III)所示化合物,强氧化性催化剂,有机溶剂的质量比为1:0.03-4.4:8-13,所述的臭氧通入时间为50小时,臭氧发生器的臭氧产生量为50g/h。

4. 根据权利要求1所述的黄体酮的合成方法,其特征在于,所述强氧化性催化剂为高碘酸钠与高锰酸钾的混合物,其中,高锰酸钾占强氧化性催化剂总质量的0.7-1%。

5. 根据权利要求1所述的黄体酮的合成方法,其特征在于,

当所述强氧化性催化剂为高锰酸钾或高锰酸钾/高碘酸钠时,所述氧化反应温度为60-65℃,反应时间为0.5-1.5h;

当所述强氧化性催化剂为臭氧时,所述氧化反应温度为-25~-15℃,反应时间为40-60h。

6. 根据权利要求5所述的黄体酮的合成方法,其特征在于,

当所述强氧化性催化剂为高锰酸钾或高锰酸钾/高碘酸钠时,所述氧化反应的具体步骤为,将式(III)所示化合物溶于有机溶剂中,搅拌,于60~65℃下缓慢加入强氧化性催化剂,反应完后,抽滤,滤液减压浓缩有机溶剂,降温水析,得式(I)所示黄体酮粗品;将黄体酮粗品用乙醇重结晶,得黄体酮;

当所述强氧化性催化剂为臭氧时,所述氧化反应的具体步骤为,将式(III)所示化合物

溶入有机溶剂中,体系降温至-25~-15℃开始通入臭氧,反应40-60小时,升温至-5~0℃反应1-3h,终止反应,得式(I)所示黄体酮粗品;将黄体酮粗品用乙醇重结晶,得黄体酮。

一种黄体酮的合成方法

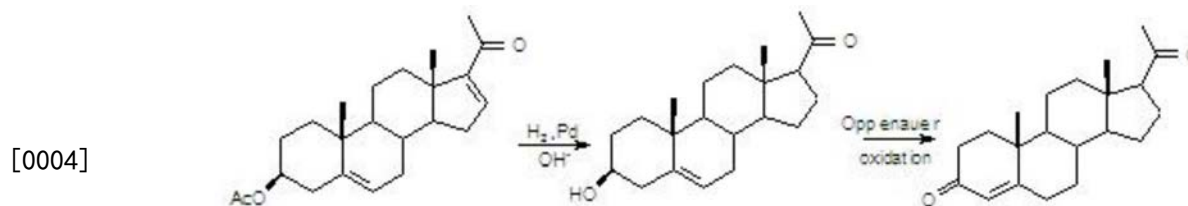
技术领域

[0001] 本发明属于甾体激素药物的制备工艺技术领域,具体涉及一种孕激素药物黄体酮的合成方法。

背景技术

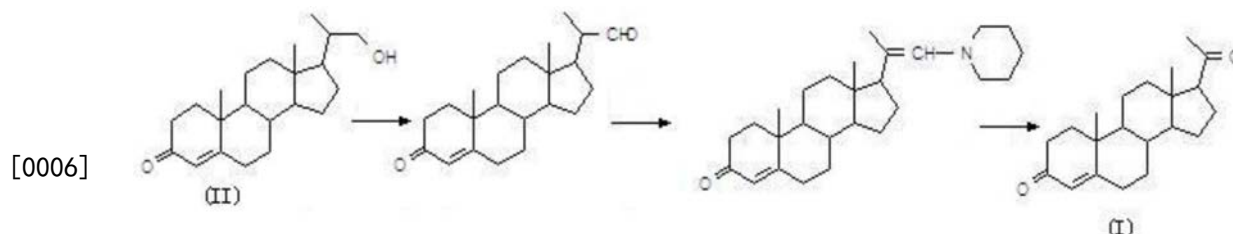
[0002] 黄体酮是一种人体内生性孕激素,在人类生育过程中起重要作用。临床上广泛应用于功能性子宫出血,先兆性流产与习惯性流产,月经过多,痛经、闭经,以及子宫内膜异位症和晚期乳腺癌等,同时也用于计划生育,是一种最基础的孕激素药物。

[0003] 黄体酮的传统生产方法,是从薯蓣植物中提取薯蓣皂素,经保护、氧化裂解、消除,获得的关键中间体醋酸妊娠双烯醇酮(简称双烯)为原料,经催化加氢、水解、奥氏氧化三步反应制得,其合成路线如反应式(A)所示,其中薯蓣皂素的提取、氧化裂解、双烯的环氧化等工艺,产生废水较多,且不易处理,易污染环境;黄体酮生产的奥氏氧化工艺,采用水蒸汽蒸馏,水耗、能耗大;采用活性镍或钯炭催化加氢,存在安全隐患。更重要的是,随着野生薯蓣植物资源日益枯竭,而人工种植薯蓣植物,也因人工、化肥等种植成本的日益上升,导致皂素、双烯的生产成本成倍增长,致使黄体酮生产成本与市场价格大幅增长,业已对全球黄体酮药物市场产生了重大影响。



(A)。

[0005] 另一种黄体酮的生产方法,是以式(II)化合物为原料,经次氯酸钠氧化、环己烯哌啶缩合、氧化得式(I)所示黄体酮,其合成路线如反应式(B)所示,其中环己烯哌啶缩合反应物气味较大,产生的废水较多,污染较大;氧化反应采用亚铜为催化剂,反应较慢,耗能较多,操作较繁琐。



(B)。

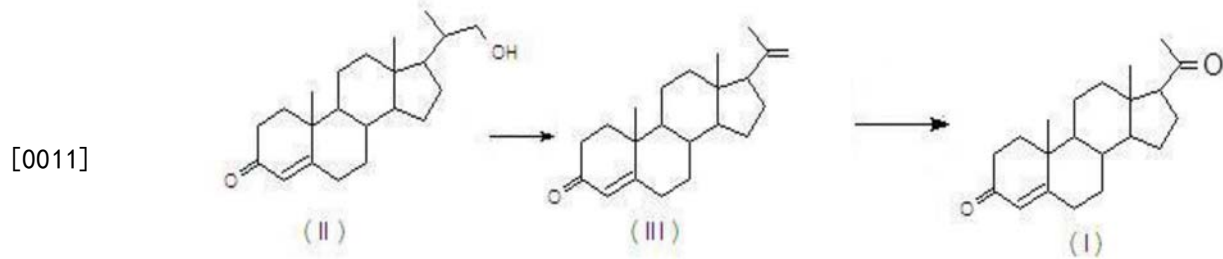
[0007] 因此,寻找一种新的合成黄体酮的方法,原料易得,缩短合成路线,降低成本,减少污染,将具有重大意义。

发明内容

[0008] 因此,本发明要解决的技术问题在于克服现有技术中黄体酮的合成路线长、原料不易得、成本高、污染大等缺陷,从而提供一种黄体酮的合成方法。

[0009] 为解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案:

[0010] 一种黄体酮的合成方法,合成路线如式(a)所示:



式(a),

[0012] 具体包括,

[0013] 消除反应步骤:以式(II)所示化合物为原料,在酸性催化剂和有机溶剂条件下,经过消除反应得式(III)所示化合物;

[0014] 氧化反应步骤:式(III)所示化合物在强氧化性催化剂和有机溶剂条件下,经过氧化反应得到式(I)所示黄体酮产品。

[0015] 进一步地,所述消除反应步骤中的酸性催化剂为三氟化硼乙醚、浓硫酸、对甲苯磺酸中的至少一种;所述有机溶剂为苯、甲醇、乙醇、二氯甲烷中的至少一种。

[0016] 进一步地,所述氧化反应步骤中的强氧化性催化剂为高锰酸钾、高锰酸钾/高碘酸钠、臭氧中的至少一种;有机溶剂为丙酮、乙醇、甲醇、乙酸乙酯中的至少一种。

[0017] 进一步地,所述消除反应步骤中,所述式(II)所示化合物,酸性催化剂,有机溶剂的质量比为1:0.1-0.3:10-15。

[0018] 进一步地,所述氧化反应步骤中,所述式(III)所示化合物,强氧化性催化剂,有机溶剂的质量比为1:3.8-4.4:8-13。

[0019] 进一步地,所述强氧化性催化剂为高碘酸钠与高锰酸钾的混合物,其中,高锰酸钾占强氧化性催化剂总质量的0.7-1%。

[0020] 进一步地,所述消除反应温度为80-85℃,反应时间为3-5h。

[0021] 进一步地,所述消除反应的具体步骤为,将式(II)所示化合物在有机溶剂和酸性催化剂催化下,于80~85℃搅拌回流反应3-5h,反应完后,加入水终止反应,洗至中性,减压浓缩有机溶剂,结晶得式(III)所示化合物。

[0022] 进一步地,当所述强氧化性催化剂为高锰酸钾或高锰酸钾/高碘酸钠时,所述氧化反应温度为60-65℃,反应时间为0.5-1.5h;

[0023] 当所述强氧化性催化剂为臭氧时,所述氧化反应温度为-25~-15℃,反应时间为40-60h。

[0024] 进一步地,当所述强氧化性催化剂为高锰酸钾或高锰酸钾/高碘酸钠时,所述氧化反应的具体步骤为,将式(III)所示化合物溶于有机溶剂中,搅拌,于60~65℃下缓慢加入强氧化性催化剂,反应完后,抽滤,滤液减压浓缩有机溶剂,降温水析,得式(I)所示黄体酮粗品;将黄体酮粗品用乙醇重结晶,得黄体酮;

[0025] 当所述强氧化性催化剂为臭氧时,所述氧化反应的具体步骤为,将式(III)所示化合物溶入有机溶剂中,体系降温至-25~-15℃开始通入臭氧,反应40-60小时,升温至-5~0℃反应1-3h,终止反应,得式(I)所示黄体酮粗品;将黄体酮粗品用乙醇重结晶,得黄体酮。

[0026] 进一步地,所述式(II)所示化合物由植物甾醇发酵获得。

[0027] 本发明技术方案,具有如下优点:

[0028] 1. 本发明提供的黄体酮的合成方法,以式(II)所示化合物为原料,经过消除反应和氧化反应制得。本发明提出的方法从根本上改变合成路线,采用廉价的起始原料,减少反应步骤,更简单、经济、环保,合成的总收率在80%以上,HPLC含量99.35%以上,利于工业化实施,提高了经济效益。

[0029] 2. 本发明所提供的两步法合成黄体酮的方法未见任何报道,无论从收率、反应条件苛刻程度、工艺路线的简洁度、原子经济学、绿色环保、安全性和价格成本角度都大大优于传统工艺。

[0030] 本方法各个步骤中,消除反应,所用的酸性催化剂最优选为三氟化硼乙醚,此催化剂的活性较高,反应用量为催化剂量,所以后处理时分层所用的水较少;而浓硫酸催化用量为投料量等体积量,后处理时所用的水较多,而且需用大量的碱中和所产生的的废水,因此,用三氟化硼乙醚催化,产生的废水较少,而且较好处理。氧化反应,所用的氧化体系最优选为高锰酸钾/高碘酸钠,相比传统的高锰酸钾氧化,此体系所用的高锰酸钾量极少,从而大大减少重金属离子废水的产生。

[0031] 3. 本发明提供的黄体酮的合成方法,各步骤避免了传统合成工艺中一些有毒有害危险试剂的使用,同时反应收率大大提高。用本方明制备得到黄体酮,大大降低了生产成本,其生产工艺中“三废”排放大幅度降低,这是其他方法无法达到的。以本发明所述及的方法制备得到的黄体酮由于其反应条件温和,反应比较完全,经简单纯化后其纯度可达到99%以上。

[0032] 4. 本发明提供的黄体酮的合成方法,其原料可经过植物甾醇发酵得到,从根本上降低了成本,发酵具有绿色环保,能耗低等优点。

具体实施方式

[0033] 提供下述实施例是为了更好地进一步理解本发明,并不局限于所述最佳实施方式,不对本发明的内容和保护范围构成限制,任何人在本发明的启示下或是将本发明与其他现有技术的特征进行组合而得出的任何与本发明相同或相近似的产品,均落在本发明的保护范围之内。

[0034] 实施例中未注明具体实验步骤或条件者,按照本领域内的文献所描述的常规实验步骤的操作或条件即可进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规试剂产品。

[0035] 实施例1

[0036] 本实施例提供一种黄体酮的合成方法,其包括以下步骤:

[0037] (1) 消除反应

[0038] 将式(II)化合物20g、250g苯加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,加入2g三氟化硼乙醚,升温至80℃回流反应,回流反应4小时,TLC(薄层色谱法)检测反应无原料,降温至50℃,

加入200ml水终止反应,分层洗至中性。减压浓缩苯至糊状,加入30甲醇带尽苯,加入30g甲醇,搅拌析晶,降温至0~5℃,保温30分钟,抽滤,70℃干燥至恒重,得淡黄色式(III)化合物18.4g,HPLC含量98.5%,收率92.0%。

[0039] 可以看出,酸性催化剂选用三氟化硼乙醚,使用量较少,而且所得的式(III)化合物用甲醇精制后收率和质量都较好。

[0040] (2) 氧化反应

[0041] 将18.4g式(III)化合物、200g丙酮加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,加热至60℃回流,滴加含高锰酸钾0.55g、高碘酸钠77.2g的350ml水溶液,滴加完,回流反应1小时,抽滤,滤液减压蒸除丙酮,加入200ml水水析30分钟,抽滤,60℃干燥至恒重得白色式(I)粗品17.2g。收率93.47%。

[0042] 将17.2g式(I)粗品、300ml乙醇加入到反应瓶中,升温回流至物料溶解,减压蒸馏乙醇,至母液量为1.5倍粗品重量(25.6g),冷冻析晶30分钟,抽滤,60℃干燥至恒重,得白色式(I)黄体酮16.2g,HPLC含量99.35%,精制收率94.1%。从式(II)到黄体酮精品收率81.0%。

[0043] 氧化剂选用高锰酸钾/高碘酸钠体系,高锰酸钾用量极少,氧化所得式(I)粗品经乙醇精制后,收率和HPLC都较好。

[0044] 实施例2

[0045] 本实施例提供一种黄体酮的合成方法,其包括以下步骤:

[0046] (1) 消除反应

[0047] 将式(II)化合物20g、250g苯加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,加入10g对甲苯磺酸,升温至80℃回流反应,回流反应6小时,TLC(薄层色谱法)检测反应无原料,降温至50℃,加入200ml水终止反应,分层洗至中性。减压浓缩苯至糊状,加入30甲醇带尽苯,加入30g甲醇,搅拌析晶,降温至0~5℃,保温30分钟,抽滤,70℃干燥至恒重,得淡黄色式(III)化合物18.0g,HPLC含量98.0%,收率90.0%。

[0048] (2) 氧化反应

[0049] 将18.0g式(III)化合物、200g丙酮加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,加热至65℃回流,滴加含高锰酸钾0.52g、高碘酸钠75.6g的350ml水溶液,滴加完,回流反应1小时,抽滤,滤液减压蒸除丙酮,加入200ml水水析30分钟,抽滤,60℃干燥至恒重得白色式(I)粗品15.3g。收率85%。

[0050] 将15.3g式(I)粗品、300ml乙醇加入到反应瓶中,升温回流至物料溶解,减压蒸馏乙醇,至母液量为1.5倍粗品重量(22.9g),冷冻析晶30分钟,抽滤,60℃干燥至恒重,得白色式(I)黄体酮13.0g,HPLC含量99.1%,精制收率85.0%。从式(II)到黄体酮精品收率65%。

[0051] 可以看出,消除反应用对甲苯磺酸,反应时间较长,收率较用三氟化硼乙醚低,而且经氧化反应后所得的式(I)收率较低。

[0052] 实施例3

[0053] 本实施例提供一种黄体酮的合成方法,其包括以下步骤:

[0054] (1) 消除反应

[0055] 将式(II)化合物20g、250g二氯甲烷加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,将体系降温至0~5℃,滴加浓硫酸20ml,控温0~5℃,滴加毕,于0~5℃反应2h,TLC(薄层色谱法)检测

反应无原料,加入水200ml终止反应,分层洗至中性。减压浓缩二氯甲烷,用水带尽二氯甲烷,加入200ml水水析,过滤,得淡黄色式(III)化合物19.0g,收率95.0%。

[0056] (2) 氧化反应

[0057] 将19.0g式(III)化合物、200g丙酮加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,加热至63℃回流,滴加含高锰酸钾0.57g、高碘酸钠79.8g的350ml水溶液,滴加完,回流反应1小时,抽滤,滤液减压蒸除丙酮,加入200ml水水析30分钟,抽滤,60℃干燥至恒重得白色式(I)粗品16.3g。收率86.0%。

[0058] 将16.3g式(I)粗品、300ml乙醇加入到反应瓶中,升温回流至物料溶解,减压蒸馏乙醇,至母液量为1.5倍品质量(24.5g),冷冻析晶30分钟,抽滤,60℃干燥至恒重,得白色式(I)黄体酮14.3g,HPLC含量99.2%,精制收率88.0%。从式(II)到黄体酮精品收率71.5%。

[0059] 消除反应的酸性催化剂选用浓硫酸,所得的消除物式(III),由于没有经过甲醇精制,所以收率较高,但是经氧化反应后,所得的式(I)精品收率也较低。

[0060] 所以消除反应选用酸性催化剂三氟化硼乙醚可以大大提高式(III)的收率和质量。

[0061] 实施例4

[0062] 本实施例提供一种黄体酮的合成方法,其包括以下步骤:

[0063] (1) 消除反应

[0064] 将式(II)化合物20g、250g苯加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,加入2g三氟化硼乙醚,升温至80℃回流反应,回流反应4小时,TLC(薄层色谱法)检测反应无原料,降温至50℃,加入200ml水终止反应,分层洗至中性。减压浓缩苯至糊状,加入30g甲醇带尽苯,加入30g甲醇,搅拌析晶,降温至0~5℃,保温30分钟,抽滤,70℃干燥至恒重,得淡黄色式(III)化合物18.4g,HPLC含量98.5%,收率92.0%。

[0065] (2) 氧化反应

[0066] 将18.4g式(III)化合物、200g丙酮加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,用10%硫酸溶液调节体系PH=2~3,加入高锰酸钾3.86g,升温至60℃回流反应4小时,体系降至20℃,用10%氢氧化钠溶液调节体系PH至中性,负压回收丙酮,用水带尽丙酮,过滤,水洗至中性,60℃干燥至恒重,得白色式(I)粗品14.7g,收率80.0%。

[0067] 将14.7g式(I)粗品、300ml乙醇加入到反应瓶中,升温回流至物料溶解,减压蒸馏乙醇,至母液量为1.5倍粗品质量(22.0g),冷冻析晶30分钟,抽滤,60℃干燥至恒重,得白色式(I)黄体酮12.9g,HPLC含量99.1%,精制收率88.0%。从式(II)到黄体酮精品收率64.5%。

[0068] 可以看出,氧化剂选用酸性高锰酸钾,所得的黄体酮精品收率较低,且高锰酸钾用量较多。

[0069] 实施例5

[0070] 本实施例提供一种黄体酮的合成方法,其包括以下步骤:

[0071] (1) 消除反应

[0072] 将式(II)化合物20g、250g苯加入到反应瓶中,搅拌溶解物料,加入2g三氟化硼乙醚,升温至80℃回流反应,回流反应4小时,TLC(薄层色谱法)检测反应无原料,降温至50℃,加入200ml水终止反应,分层洗至中性。减压浓缩苯至糊状,加入30g甲醇带尽苯,加入30g甲醇,搅拌析晶,降温至0~5℃,保温30分钟,抽滤,70℃干燥至恒重,得淡黄色式(III)化合物

18.4g, HPLC含量98.5%, 收率92.0%。

[0073] (2) 氧化反应

[0074] 将18.4g式(III)化合物、200g甲醇加入到反应瓶中, 搅拌溶解物料, 将体系降温至-20℃, 开始通入臭氧, 于-25~-15℃反应50小时, 加入氢氧化钠溶液(3.68g氢氧化钠和184g水), 于-5~0℃反应2小时, 加入54ml二氯甲烷提取三次, 水层降温至-5℃, 用盐酸溶液(36.8g盐酸和水184g)调节PH=1~2, 过滤, 水洗至中性, 60℃干燥至恒重得白色式(I)粗品15.2g, 收率82.0%。

[0075] 将15.2g式(I)粗品、300ml乙醇加入到反应瓶, 升温回流至物料溶解, 减压蒸馏乙醇, 至母液量为1.5倍粗品总量(22.8g), 冷冻析晶30分钟, 抽滤, 60℃干燥至恒重, 得白色式(I)黄体酮13.5g, HPLC含量99.15%, 精制收率88.8%, 从式(II)到黄体酮精品收率67.5%。

[0076] 氧化剂选用臭氧, 虽然环保, 但是氧化反应时间较长, 产生了较多杂质, 导致收率较低。

[0077] 显然, 上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例, 而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说, 在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引申出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。