



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104109183 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201410317652. 8

(22) 申请日 2014. 07. 04

(71) 申请人 湖北葛店人福药业有限责任公司

地址 436070 湖北省鄂州市葛店经济技术开发区

(72) 发明人 吴谦 杨艳青 殷超 狄飞飞
蔡啸 杜小青

(74) 专利代理机构 湖北武汉永嘉专利代理有限公司 42102

代理人 乔宇

(51) Int. Cl.

C07J 7/00 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书7页

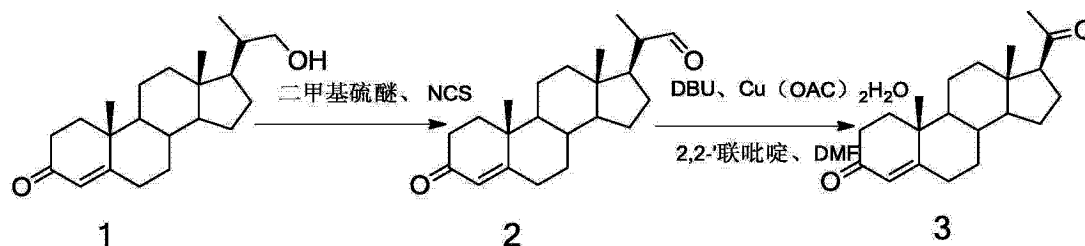
(54) 发明名称

一种合成黄体酮的新工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种合成黄体酮的新工艺,该工艺方法是以植物甾醇发酵产物 (20S)-20- 羟甲基孕 -4- 烯 -3- 酮作为起始原料,用二甲硫醚和 N- 氯代丁二酰亚胺的混合物将其氧化。然后在 DBU 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和 2, 2' - 联吡啶的 DMF 溶液中,进行氧化脱羧反应,制备黄体酮。该工艺简单、收率高,可达 80%、产品质量好、原料易得、制备成本低。

1. 一种合成黄体酮的新工艺,其特征在于:它的工艺路线为:



具体步骤如下:

步骤一:将二甲基醚硫的溶液加入 N-氯代丁二酰亚胺的溶液中,得混合溶液 a,将混合溶液 a 降温,再将起始物 1 (20S)-20-羟甲基孕-4-烯-3-酮的溶液加入混合溶液 a 中,持续搅拌,得混合溶液 b,再向混合溶液 b 中加入三乙胺终止反应,然后经后处理得到化合物 2 ;

步骤二:将化合物 2, DBU, Cu(OAc)₂·H₂O, 2,2'-联吡啶加入 DMF 中,通入空气反应,反应结束后后处理,即得黄体酮。

2. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:所述步骤一中所述的混合溶液 a 的制备是在 -5 ~ 5℃ 低温通氮气的条件下进行的,本发明步骤一中溶解 N-氯代丁二酰亚胺和稀释二甲基醚硫所用的溶剂为甲苯、乙酸乙酯、乙醚、苯、2-甲基呋喃、异丙醚、二甲苯、乙二醇二甲醚、乙酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸丁酯、1,2-二氯乙烷、乙酸异丙酯中的一种;本发明步骤一中溶解起始物 1 所用的溶剂为乙酸乙酯、2-甲基呋喃、乙酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸丁酯、1,2-二氯乙烷、乙酸异丙酯中的一种;

步骤一中所用的溶剂的总用量体积和起始物 1 质量的比例为 20 ~ 30ml/g。

3. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:所述步骤一中所述混合溶液 a 的温度降至 -20 ~ -30℃,再加入起始物 1 的溶液;所述步骤一中的持续搅拌时间为 1 ~ 5h。

4. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:所述步骤一中所述的起始物 1 溶液的加入方式是逐滴加入的,滴加时间为 0.5 ~ 3h。

5. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:步骤一中所述的三乙胺配成溶液加入,加入方式是逐滴加入的,滴加时间为 0.25 ~ 2h;所述配制三乙胺溶液的溶剂为乙酸乙酯、2-甲基呋喃、乙酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸丁酯、1,2-二氯乙烷、乙酸异丙酯中的一种。

6. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:所述步骤一的后处理为加入与化合物 2 相容的溶剂,然后加 HCl 中和过量的三乙胺后,取有机层加水萃取,再将萃取后有机层干燥除去溶剂后,重结晶,得化合物 2;所述步骤一的后处理中加入的溶剂为乙醚、甲苯、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丁酯中的一种,加入的溶剂的量和起始物质量的比例为 10 ~ 20ml/g;本发明步骤一中所述的重结晶所用的溶剂为乙酸乙酯、乙醚、甲醇、乙醇、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃、丙酮、环己烷、乙酸异丙酯、正丁烷中的一种或以上。

7. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:所述的步骤一中 N-氯代丁二酰亚胺和起始物 1 的质量比为 1.2 ~ 1.5 : 1,二甲基硫醚的体积和起始物 1 的质量的比例为 0.5 ~ 0.8 : 1ml/g。

8. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:所述的步骤二中 DBU 和化合物 2 的质量比为 1-5:10, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 和化合物 2 的质量比为 1-2:100, 2, 2'-联吡啶和化合物 2 的质量比为 1-2:100。

9. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:所述步骤二中所述的反应温度是 $15 \sim 30^\circ\text{C}$, 反应时间为 $10 \sim 18\text{h}$ 。

10. 根据权利要求 1 所述的合成黄体酮的新工艺,其特征在于:所述步骤二中 DMF 的体积和化合物 2 的质量的比例为 $1 \sim 20:1\text{ml/g}$;

所述步骤二中的后处理为反应结束后加入与目标产物化合物 3 相容的溶剂,加 HCl 萃取后取有机层加水萃取,水萃取后有机层干燥除去溶剂后,重结晶,得化合物 3;

所述的后处理中添加的溶剂是二氯甲烷、三氯甲烷、1, 2-二氯甲烷中的一种;所述的重结晶所用的溶剂是丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、乙醚、乙酸乙酯、正丁烷、四氢呋喃、环己烷、正己烷、正辛烷、石油醚、异丙醚中的一种或以上。

一种合成黄体酮的新工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及黄体酮的合成方法,尤其涉及一种以(20S)-20-羟甲基孕-4-烯-3-酮为起始原料合成黄体酮的方法。

背景技术

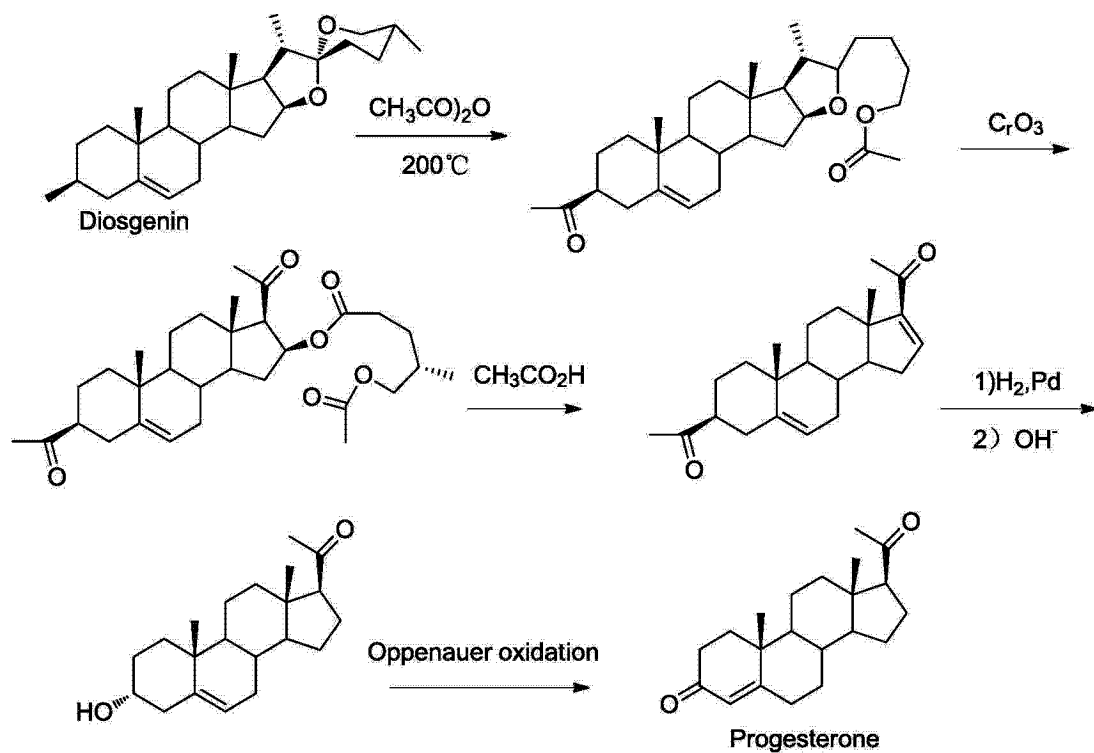
[0002] 孕激素(progestogens)也称黄体激素,它由雌性动物的卵巢黄体分泌的一种含有21个碳原子的类固醇天然孕激素,妊娠后逐渐改由胎盘分泌。这类激素的结构特征为A环有 Δ^4-3 -酮基,C-10位有角甲基,C-17位的侧链为乙酰基。它对子宫内膜的分泌转化、蜕膜化过程、维持性周期及保持妊娠等起重要的作用,也是女用甾体口服避孕药的主要成分,在临床上用有十分重要的用途,目前主要用于月经不调、功能性子宫出血以及治疗由于黄体功能不全引起的先兆性流产、习惯性流产等症。近年来的研究发现,黄体酮不仅仅只是用于治疗妇产科的疾病,还可用于治疗内科和外科中的某些疾病,如:治疗顽固性腹水、睡眠暂停综合征、慢性呼吸衰竭和输尿管结石等。黄体酮还是皮质激素、雄激素和雌激素的前体,是合成一切类固醇激素的中间产物,对甾体激素药物的研究起了推动作用。

[0003] 从动物卵巢黄体中提取得到的黄体酮,得量甚微,且不宜提纯。因此黄体酮的合成受到了化学家们的极大关注。黄体酮的合成早已有报道,1940年Russell Marker通过薯蓣皂甙元的铬酐氧化降解产物孕甾-5,16-二烯-20-酮-3-醇乙酸酯进行合成(Marker, R. E.; Krueger, J. J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 3349.)。还有报道以 3β -乙酰基- Δ^5 -胆烯酸脱氢异雄甾酮、脱氢异雄甾酮、麦角甾醇(Daglish, A. F.; Green, J.; Poole, V. D. J. Chem. Soc. 1954, 2627)、豆甾醇(Heyl, F. W.; Herr, M. E. J. Am. Chem. Soc. 1950, 2617)和胆甾醇(Li, J.-W. The Foundation of Steroid Chemistry, Chemical Industry Press, Beijing, 1989, P. 125)为原料进行半合成,也可以通过全合成方法制得但通过小分子合成甾体骨架的方法繁琐,合成效率较低但除少数例子外,尚不能在工业生产上与半合成方法竞争。

[0004] 主要有以下工艺合成路线:

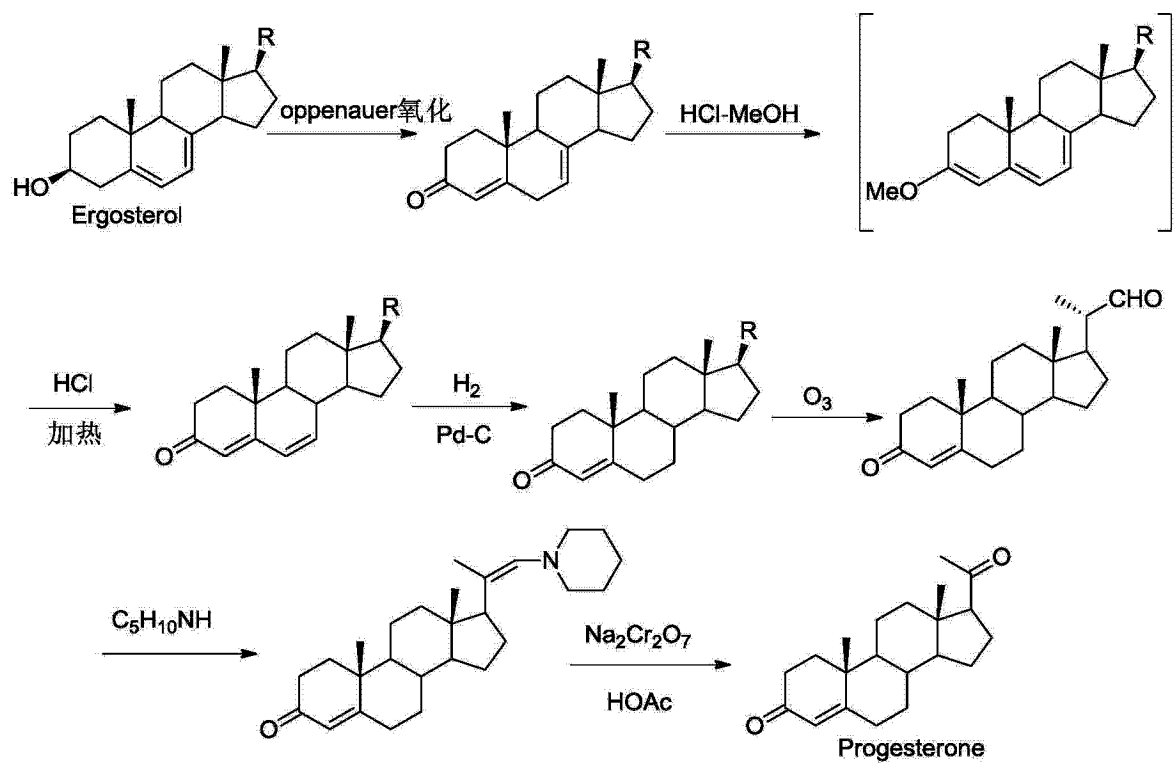
[0005] (1) 由薯蓣皂甙元为原料合成黄体酮

[0006]



[0007] (2) 由麦角甾醇为原料合成

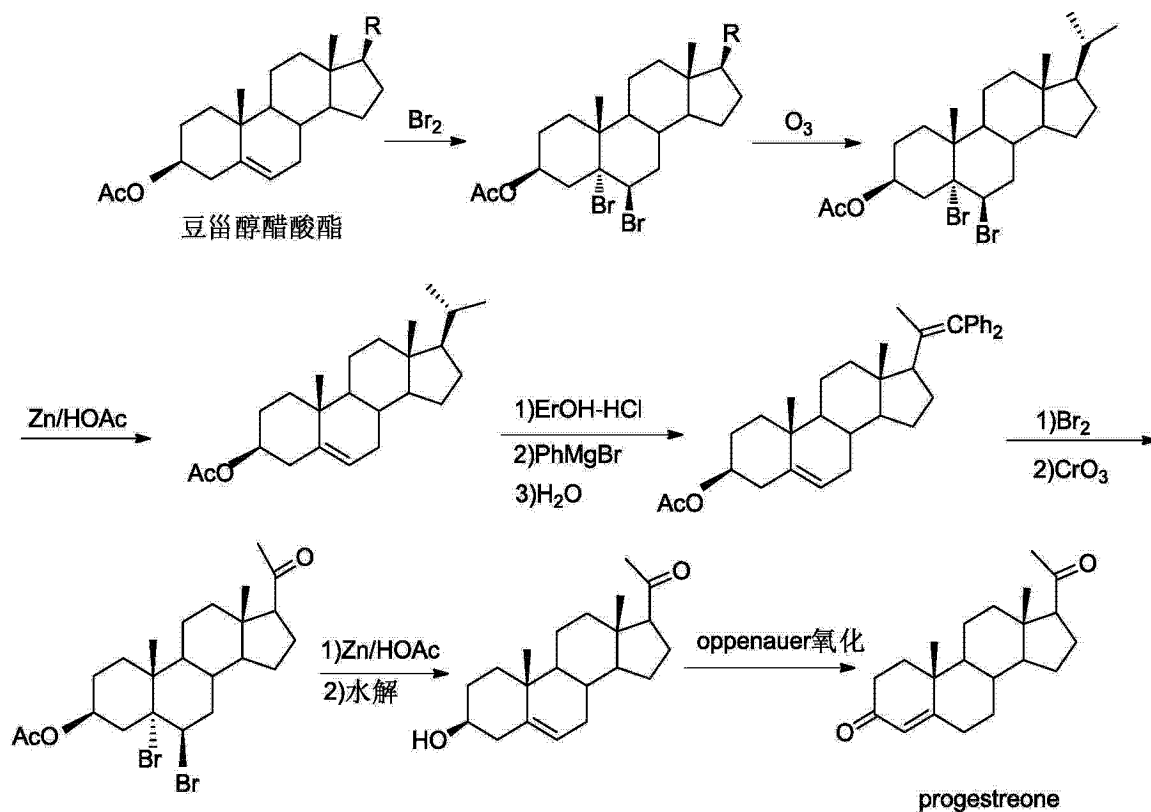
[0008]



(3)

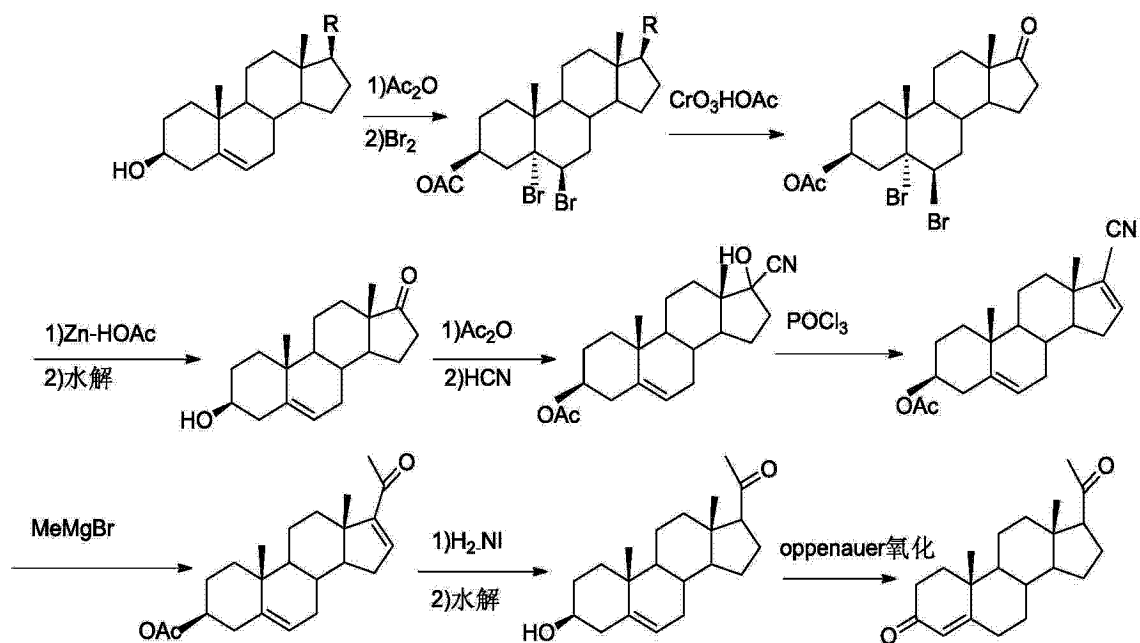
[0009] 由豆甾醇为原料合成黄体酮

[0010]



[0011] (4) 由胆甾醇为原料合成黄体酮

[0012]



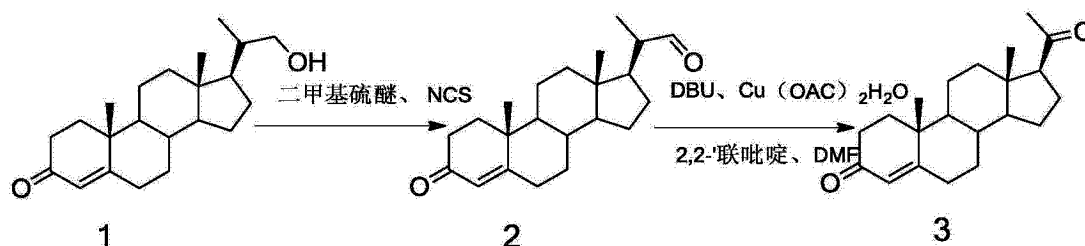
发明内容

[0013] 为解决原料成本增加和合成效率低下的问题,本发明提供一种新的以更容易得到的植物甾醇发酵得来的原料 (20S)-20-羟甲基孕-4-烯-3-酮为起始物料合成黄体酮的方法,该工艺简单、收率高、产品质量好、原料易得、制备成本低。

[0014] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0015] 一种合成黄体酮的新工艺,它是以植物甾醇发酵产物 (20S)-20- 羟甲基孕-4- 烯-3- 酮作为起始原料经过氧化,氧化脱羧反应制得黄体酮,工艺路线为:

[0016]



[0017] 具体步骤如下:

[0018] 步骤一:将二甲基醚硫的溶液加入 N- 氯代丁二酰亚胺的溶液中,得混合溶液 a,将混合溶液 a 降温,再将起始物 1 (20S)-20- 羟甲基孕-4- 烯-3- 酮的溶液加入混合溶液 a 中,持续搅拌,得混合溶液 b,再向混合溶液 b 中加入三乙胺终止反应,然后经后处理得到化合物 2 ;

[0019] 步骤二:将化合物 2, DBU (1, 8- 二氮杂二环十一碳-7- 烯), Cu (OAc)₂·H₂O, 2, 2'- 联吡啶加入 DMF 中,通入空气反应,反应结束后后处理,即得黄体酮。

[0020] 按上述方案,本发明步骤一中所述的混合溶液 a 的制备是在 -5 ~ 5℃ 低温通氮气的条件下进行的,本发明步骤一中溶解 N- 氯代丁二酰亚胺和稀释二甲基醚硫所用的溶剂为甲苯、乙酸乙酯、乙醚、苯、2- 甲基呋喃、异丙醚、二甲苯、乙二醇二甲醚、乙酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸丁酯、1, 2- 二氯乙烷、乙酸异丙酯中的一种;本发明步骤一中溶解起始物 1 所用的溶剂为乙酸乙酯、2- 甲基呋喃、乙酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸丁酯、1, 2- 二氯乙烷、乙酸异丙酯中的一种。

[0021] 按上述方案,本发明步骤一中所用的溶剂的总用量体积(溶解 N- 氯代丁二酰亚胺所用的溶剂和稀释二甲基醚硫所用的溶剂及溶解起始物 1 所用的溶剂的用量总和)和起始物 1 质量的比例为 20 ~ 30ml/g。

[0022] 按上述方案,本发明步骤一中所述混合溶液 a 的温度降至 -20 ~ -30℃,再加入起始物 1 的溶液;所述步骤一中的持续搅拌时间为 1 ~ 5h。

[0023] 按上述方案,本发明步骤一中所述的起始物 1 溶液的加入方式是逐滴加入的,滴加时间为 0.5 ~ 3h。

[0024] 按上述方案,本发明步骤一中所述的三乙胺配成溶液加入,加入方式是逐滴加入的,滴加时间为 0.25 ~ 2h,所述配制三乙胺溶液的溶剂为乙酸乙酯、2- 甲基呋喃、乙酸甲酯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸丁酯、1, 2- 二氯乙烷、乙酸异丙酯中的一种。

[0025] 上述方案中,所述步骤一的后处理为加入与化合物 2 相容的溶剂,然后加 HCl 中和过量的三乙胺后,取有机层加水萃取,再将萃取后有机层干燥除去溶剂后,重结晶,得化合物 2。

[0026] 按上述方案,所述步骤一的后处理中加入的溶剂为乙醚、甲苯、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丁酯中的一种,加入的溶剂的量和起始物质量的比例为 10 ~ 20ml/g;本发明步骤一中所说的重结晶所用的溶剂为乙酸乙酯、乙醚、甲醇、乙醇、乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃、丙酮、环己烷、乙酸异丙酯、正丁烷中的一种或以上。

[0027] 按上述方案,所述的步骤一中 N- 氯代丁二酰亚胺和起始物 1 的质量比为 1.2 ~

1.5:1,二甲基硫醚的体积和起始物 1 的质量的比例为 0.5 ~ 0.8 :1ml/g。

[0028] 按上述方案,所述的步骤二中 DBU(1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯)和化合物 2 的质量比为 1.5-5:10,Cu(OAc)₂·H₂O 和化合物 2 的质量比为 1-2:100,2,2'-联吡啶和化合物 2 的质量比为 1-2:100。

[0029] 按上述方案,本发明步骤二中所述的 DMF 的体积和化合物 2 的质量的比例为 1 ~ 20:1ml/g。

[0030] 按上述方案,本发明步骤二中所述的反应温度是 15 ~ 30℃,反应时间为 10 ~ 18h。

[0031] 按上述方案,本发明步骤二中所述的后处理为反应结束后加入与目标产物化合物 3 相容的溶剂,加 HCl 萃取后取有机层加水萃取,水萃取后有机层干燥除去溶剂后,重结晶,得化合物 3。

[0032] 按上述方案,本发明步骤二中所述的后处理中添加的溶剂是二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯甲烷中的一种;所述的重结晶所用的溶剂是丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、乙醚、乙酸乙酯、正丁烷、四氢呋喃、环己烷、正己烷、正辛烷、石油醚、异丙醚中的一种或以上。

[0033] 本发明的优势:

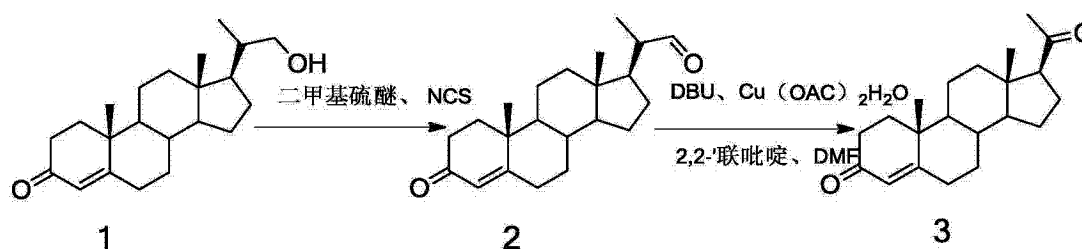
[0034] 本发明工艺与已有技术相比,原料易得、操作简单、工艺流程简短、收率高(总收率可达到 80%左右)、产品质量好、成本低的优点。

具体实施方式

[0035] 下面结合实施例对本发明进行进一步阐述,其并不用于限制本发明。

[0036] 该方法是以 (20S)-20-羟甲基孕-4-烯-3-酮作为起始原料经过氧化,氧化脱羧反应制得黄体酮,工艺路线为:

[0037]



[0038] 实施例 1:

[0039] 步骤一:取 10.0g N-氯代丁二酰亚胺加入 150ml 甲苯溶液中,搅拌溶解,再取 5.0ml 二甲基硫醚加入 50ml 甲苯中,混合均匀后,在 0℃通氮气的条件下,加入上述 N-氯代丁二酰亚胺的甲苯溶液中,得混合溶液 a,再将混合溶液降温至 -25℃,取将起始原料 8.0g 溶于 100ml 二氯甲烷溶液,然后 45min 内逐滴加入混合溶液 a 中,保持体系温度在 -25℃条件下,持续搅拌 2h,得混合溶液 b,再取 3.0g 三乙胺溶于 10.0ml 二氯甲烷,20min 内逐滴加入混合溶液 b,滴完搅拌 5min 之后撤去冷浴,加入乙醚 150ml,加入 1%的 HCl 中和过量三乙胺,取有机层加水萃取,有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,再用乙酸乙酯-正丁烷重结晶,得化合物 2。收率为 90%。

[0040] 步骤二:取化合物 210g,DBU2g,Cu(OAc)₂·H₂O0.16g,2,2'-联吡啶 0.14g 一起加入到 10ml DMF 中,快速搅拌,在 20℃鼓入空气,反应 14h,向反应液中加入三氯甲烷,用 1%的

HCl 萃取后取有机层加水萃取,水萃取后有机层用无水硫酸钠干燥后蒸去溶剂,再用四氢呋喃-正辛烷重结晶,即得到黄体酮,收率 89.4%。HPLC 主峰 99.2%。

[0041] 实施例 2:

[0042] 步骤一:取 25.0g N-氯代丁二酰亚胺加入 400ml 乙二醇二甲醚溶液中,搅拌溶解,再取 15.0ml 二甲基醚硫加入 100ml 乙二醇二甲醚溶液中,混合均匀后,在 -5℃通氮气的条件下,加入上述 N-氯代丁二酰亚胺的乙二醇二甲醚溶液中,得混合溶液 a,再将混合溶液降温至 -30℃,将起始原料 20.0g 溶于 200ml 三氯甲烷溶液,然后 1h 内逐滴加入混合溶液 a 中,在 -30℃条件下,持续搅拌 4h,得混合溶液 b,再取 15.0g 三乙胺溶于 80ml 三氯甲烷,45min 内逐滴加入混合溶液 b,滴完搅拌 5min 之后撤去冷浴,加入乙醚 300ml,用 1%的 HCl 中和过量三乙胺,取有机层加水萃取,有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,再用四氢呋喃-正丁烷重结晶,得化合物 2,收率为 87.4%。

[0043] 步骤二:取化合物 25g, DBU1.5g, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.1g, 2,2'-联吡啶 0.08g 一起加入到 25ml DMF 中,快速搅拌,在 30℃鼓入空气,反应 12h,向反应液中加入二氯甲烷,用 1%的 HCl 萃取后有机层加水萃取,水萃取后有机层用无水硫酸钠干燥后蒸去溶剂,再用甲醇-正己烷重结晶,即得到黄体酮,收率 85.5%。HPLC 主峰 98.9%。

[0044] 实施例 3:

[0045] 步骤一:取 65.0g N-氯代丁二酰亚胺加入 500ml 乙酸乙酯溶液中,搅拌溶解,再取 40.0ml 二甲基醚硫加入 250ml 乙酸乙酯中,混合均匀后,在 0℃通氮气的条件下,加入上述 N-氯代丁二酰亚胺的乙酸乙酯溶液中,得混合溶液 a,再将混合溶液降温至 -25℃,将起始原料 50.0g 溶于 500ml 1,2-二氯乙烷溶液,然后 1.5h 内逐滴加入混合溶液 a 中,在 -25℃条件下,持续搅拌 2.5h,得混合溶液 b,再取 30.0g 三乙胺溶于 150ml 1,2-二氯乙烷,1h 内逐滴加入混合溶液 b,滴完搅拌 5min 之后撤去冷浴,加入乙酸乙酯 500ml,用 1%的 HCl 中和过量三乙胺,有机层加水萃取,有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,再用乙醇-正丁烷重结晶,得化合物 2,收率为 89.5%。

[0046] 步骤二:取化合物 2 约 50g, DBU20g, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.9g, 2,2'-联吡啶 0.9g 一起加入到 500ml DMF 中,快速搅拌,在 20℃鼓入空气,反应 16h,向反应液中加入三氯甲烷,用 1%的 HCl 萃取后有机层加水萃取,水萃取后有机层用无水硫酸钠干燥后蒸去溶剂,再用乙腈-环己烷重结晶,即得到黄体酮,收率 88.3%。HPLC 主峰 99.1%。

[0047] 实施例 4:

[0048] 步骤一:取 120.0g N-氯代丁二酰亚胺加入 1L 乙醚溶液中,搅拌溶解,再取 60ml 二甲基醚硫加入 500ml 乙醚溶液中,混合均匀后,在 5℃通氮气的条件下,加入上述 N-氯代丁二酰亚胺的乙醚溶液中,得混合溶液 a,再将混合溶液 a 降温至 -25℃。将起始原料 100.0g 溶于 1L 二氯甲烷溶液,2h 内然后逐滴加入混合溶液 a 中,在 -25℃条件下,持续搅拌 5h,得混合溶液 b,再取 50.0g 三乙胺溶于 500ml 二氯甲烷,1.5h 内逐滴加入混合溶液 b,滴完搅拌 5min 之后撤去冷浴,加入乙醚 1.5L,用 1%的 HCl 中和过量三乙胺,有机层加水萃取,萃取后有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,再用乙醇-正丁烷重结晶,得化合物 2,收率为 87.8%。

[0049] 步骤二:取化合物 2 约 100g, DBU30g, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 1.5g, 2,2'-联吡啶 1.3g 一起加入到 2L DMF 中,快速搅拌,在 25℃鼓入空气,反应 16h,向反应液中加入三氯甲烷,用 1%的 HCl 萃取后有机层加水萃取,水萃取后有机层用无水硫酸钠干燥后蒸去溶剂,再用乙腈-环

己烷重结晶,即得到黄体酮,收率 86.9%。HPLC 主峰 98.5%。

[0050] 实施例 5:

[0051] 步骤一:取 1.5kg N-氯代丁二酰亚胺加入 10L 甲苯溶液中,搅拌溶解,再取 800ml 二甲基醚硫加入 1.5L 甲苯溶液中,混合均匀后,在 -5℃通氮气的条件下,加入上述 N-氯代丁二酰亚胺的甲苯溶液中,得混合溶液 a,再将混合溶液 a 降温至 -20℃。将起始原料 1kg 溶于 15L 二氯甲烷溶液,3h 内然后逐滴加入混合溶液 a 中,在 -20℃条件下,持续搅拌 3h,得混合溶液 b,再取 500.0g 三乙胺溶于 1L 二氯甲烷,2h 内逐滴加入混合溶液 b,滴完搅拌 5min 之后撤去冷浴,加入乙酸乙酯 10L,用 1%的 HCL 中和过量三乙胺,有机层加水萃取,萃取后有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,再用乙醇-正丁烷重结晶,得化合物 2,收率为 87.3%。

[0052] 步骤二:取化合物 2 约 500g, DBU150g, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 8.5g, 2,2'-联吡啶 7.5g 一起加入到 6L DMF 中,快速搅拌,在 18℃鼓入空气,反应 16h,向反应液中加入三氯甲烷,用 1%的 HCl 萃取后有机层加水萃取,水萃取后有机层用无水硫酸钠干燥后蒸去溶剂,再用乙腈-环己烷重结晶,即得到黄体酮,收率 86.1%。HPLC 主峰 98.7%。

[0053] 实施例 6:

[0054] 步骤一:取 2.5kg N-氯代丁二酰亚胺加入 25L 甲苯溶液中,搅拌溶解,再取 1L 二甲基醚硫加入 2L 甲苯溶液中,混合均匀后,在 0℃通氮气的条件下,加入上述 N-氯代丁二酰亚胺的甲苯溶液中,得混合溶液 a,再将混合溶液降温至 -25℃,将起始原料 2kg 溶于 30L 二氯甲烷溶液,3h 内然后逐滴加入混合溶液 a 中,在 -25℃条件下,持续搅拌 2h,得混合溶液 b,再取 1kg 三乙胺溶于 1L 二氯甲烷,2h 内逐滴加入混合溶液 b,滴完搅拌 5min 之后撤去冷浴,加入乙醚 30L,用 1%的 HCl 中和过量三乙胺,有机层加水萃取,萃取后有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,再用乙醇-环己烷重结晶,得化合物 2,收率为 89.6%。

[0055] 步骤二:取化合物 2 约 1.5kg, DBU300g, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 24g, 2,2'-联吡啶 21g 一起加入到 20L DMF 中,快速搅拌,在 25℃鼓入空气,反应 14h,向反应液中加入二氯甲烷,用 1%的 HCl 萃取后有机层加水萃取,水萃取后有机层用无水硫酸钠干燥后蒸去溶剂,再用丙酮-正丁烷重结晶,即得到黄体酮,收率 88.2%。HPLC 主峰 99.3%。