(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117683072 A
(43)申请公布日 2024.03.12

(21)申请号 202311428518.0

(22)申请日 2023.10.31

(71)申请人 台州仙琚药业有限公司
地址 317016 浙江省台州市临海市浙江头门港经济开发区东海第四大道3号

(72)发明人 金旦妮 刘风强 叶有志

(74)专利代理机构 宁波市鄞州盛飞专利代理事务所(特殊普通合伙) 33243
专利代理师 洪珊珊

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

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种6-甲基格氏水解物的合成工艺

(57)摘要

本发明属于化学合成技术领域,具体涉及一种6-甲基格氏水解物的合成工艺。所述6-甲基格氏水解物的合成工艺,包括以17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮为起始原料,依次经过缩酮反应、还原反应、环氧反应、格氏反应、水解反应和消除反应,17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮与乙二醇在催化剂和脱水剂存在下进行反应得到6-甲基缩酮物,与还原剂反应得到6-甲基还原物,6-甲基还原物氯仿溶液与过氧酸在连续流反应器中停留反应得到6-甲基环氧化物,与格氏试剂反应得到格氏反应液,水解反应后与硫酸溶液保温反应,最后进行消除反应得到6-甲基格氏水解物。反应收率较高,能耗低,方法安全。

CN 117683072 A

1.一种6-甲基格氏水解物的合成工艺,其特征在于,所述合成工艺包括以17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮为起始原料,依次经过缩酮反应、还原反应、环氧反应、格氏反应、水解反应和消除反应。

2.根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,缩酮反应是17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮与乙二醇在催化剂和脱水剂存在下进行反应得到6-甲基缩酮物。

3.根据权利要求2所述的合成工艺,其特征在于,17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮与乙二醇的质量比为1.0:2.5～3.5;

和/或催化剂质量为17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮质量的3.0～8.0%。

4.根据权利要求2所述的合成工艺,其特征在于,脱水剂的质量为17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮质量的1.2～1.8倍。

5.根据权利要求1或2所述的合成工艺,其特征在于,还原反应是6-甲基缩酮物与还原剂在55～70℃反应24～48h,真空减压浓缩、调节pH、水析、离心、干燥后得到6-甲基还原物。

6.根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,环氧反应是还原反应所得6-甲基还原物的氯仿溶液与过氧酸在连续流反应器中10～40℃停留反应10～15min调节pH、减压浓缩、过滤、干燥后得到6-甲基环氧化物。

7.根据权利要求6所述的合成工艺,其特征在于,过氧酸是将双氧水、邻苯二甲酸酐和醋酸乙酯在连续流反应器中30～40℃停留反应5～10min,反应后分离反应液,洗涤、分层、干燥、过滤得到。

8.根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,格氏反应是环氧反应所得6-甲基环氧化物与格氏试剂在60～70℃反应4～5h得到格氏反应液。

9.根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,水解反应是氮气气氛中在30～50℃,向冰醋酸溶液中加入格氏反应所得格氏反应液,静置后分离上层有机层得到水解反应液。

10.根据权利要求1所述的合成工艺,其特征在于,消除反应是硫酸溶液与水解反应所得水解反应液20～30℃保温反应1～2h后,缓慢滴加NaOH溶液,加热回流50～70min,降温调节pH后,减压浓缩、水析、离心、干燥得到6-甲基格氏水解物。

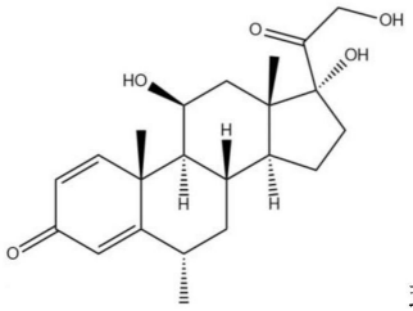
一种6-甲基格氏水解物的合成工艺

技术领域

[0001] 本发明属于化学合成技术领域,具体涉及一种6-甲基格氏水解物的合成工艺。

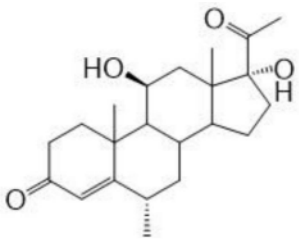
背景技术

[0002] 皮质激素类药物具有抗炎、抗毒、抗过敏、抗休克、抑制免疫以及退热的作用,多用于抑制炎症反应,减少组织的损伤,稳定细胞内的细胞器,批质激素能够缓解急性症状,临床上常见的有地塞米松、强的松、甲强龙、氢化可的松、甲泼尼龙等。其中甲泼尼龙的分子式为$C_{22}H_{30}O_5$,是白色或几乎白色的结晶性粉末,具有较强的抗炎作用,用于危重疾病的急救,其结构式如式(1)所示:

[0003] 

式(1)。

[0004] 6-甲基格氏水解物作为合成皮质激素类药物甲泼尼龙的关键中间体,结构式如式(2)所示:

[0005] 

式(2)。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种6-甲基格氏水解物的合成工艺,以17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮为起始原料,依次进行缩酮反应、还原反应、环氧反应、格氏反应、水解反应和消除反应,具有较高的收率。

[0007] 本发明技术方案中6-甲基格氏水解物的合成工艺,包括以17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮为起始原料,依次经过缩酮反应、还原反应、环氧反应、格氏反应、水解反应和消除反应。

[0008] 进一步地,缩酮反应是17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮与乙二醇在催化剂和脱水剂存在下进行反应得到6-甲基缩酮物。

[0009] 乙二醇和17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮进行缩酮反应会产生水,且是个可逆的反应,脱水剂可以破坏反应产生的水,促使反应向右进行,提高反应产率。

[0010] 进一步地,脱水剂为原甲酸三甲酯、原甲酸三乙酯、乙酰氯、碳二酰亚胺中的一种

或多种。

[0011] 进一步地,17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮与乙二醇的质量比为1.0:2.5～3.5;和/或催化剂质量为17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮质量的3.0～8.0%。

[0012] 进一步地,催化剂为强质子酸,列举为对甲苯磺酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸中的一种或多种。

[0013] 进一步地,脱水剂的质量为17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮质量的1.2～2.0倍。

[0014] 进一步地,缩酮反应的温度为30～35℃,时间为10～12h。

[0015] 优选地,缩酮反应是将17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮、乙二醇、脱水剂搅拌均匀后,升温至20～30℃加入催化剂,反应后降温至25～30℃调节反应液pH至7～8,离心后得到6-甲基缩酮物。

[0016] 进一步地,还原反应是6-甲基缩酮物与还原剂在55～70℃反应24～48h,真空减压浓缩、调节pH、水析、离心、干燥后得到6-甲基还原物。

[0017] 进一步地,还原剂的质量为6-甲基缩酮物质量的0.3～0.8倍。

[0018] 进一步地,还原剂为硼氢化钠、硼氢化钾、氢化锂铝中的一种或多种。

[0019] 优选地,还原反应是将6-甲基缩酮物、氢氧化钠、四氢呋喃和水混合均匀,缓慢加入还原剂进行反应,真空减压浓缩后调节pH至6～7,加水水析0.5～1.0h,离心后干燥得到6-甲基还原物。

[0020] 进一步地,每kg 6-甲基缩酮物加入12～15L四氢呋喃,四氢呋喃和水的体积比为40～120:1。

[0021] 进一步地,氢氧化钠的质量为6-甲基缩酮物质量的0.5～1.0%。

[0022] 进一步地,环氧反应是6-甲基还原物氯仿溶液与过氧酸在连续流反应器中10～40℃停留反应10～15min,调节pH、减压浓缩、过滤、干燥后得到6-甲基环氧化物。

[0023] 进一步地,过氧酸是将双氧水、邻苯二甲酸酐和醋酸乙酯在连续流反应器中30～40℃停留反应5～10min,反应后分离反应液,洗涤、分层、干燥、过滤得到。

[0024] 进一步地,邻苯二甲酸酐、醋酸乙酯和双氧水的质量分别是6-甲基还原物质量的0.5～1.0倍、3.0～4.0倍、3.0～4.0倍。

[0025] 进一步地,6-甲基还原物氯仿溶液中氯仿质量为6-甲基还原物质量的4～8倍。

[0026] 进一步地,6-甲基还原物氯仿溶液是6-甲基还原物和氯仿在10～15℃反应混合25～35min得到。

[0027] 优选地,环氧反应是将6-甲基还原物氯仿溶液和过氧酸加入到连续流反应器中,在10～40℃保温反应10～15min,料液降温至0～5℃,调节反应液pH至7～8,减压浓缩、过滤后60～80℃干燥得到6-甲基环氧化物。

[0028] 进一步地,格氏反应是6-甲基环氧化物与格氏试剂在60～70℃反应4～5h得到格氏反应液。

[0029] 进一步地,每kg 6-甲基环氧化物加入8～12L格氏试剂。优选地,格氏试剂为浓度为0.5～1.0mol/L的甲基氯化镁四氢呋喃溶液。

[0030] 优选地,格氏反应是在6-甲基环氧化物中加入四氢呋喃,在真空度为0.02～0.04MPa的氮气气氛中40～50℃缓慢加入格氏试剂,60～70℃回流4～5h得到格氏反应液。

[0031] 进一步地,每kg 6-甲基环氧化物加入1.0～1.5L四氢呋喃。

[0032] 进一步地,水解反应是氮气气氛中在30～50℃,向冰醋酸溶液中加入格氏反应液,静置后分离上层有机层得到水解反应液。

[0033] 进一步地,冰醋酸溶液中冰醋酸与水的体积比为1.0:5.0～6.0。

[0034] 优选地,水解反应是将冰醋酸溶液降温至-5～5℃,然后在氮气气氛中,升温至30～50℃缓慢加入格氏反应液,再加入环已烷,静置1～3h,分离上层有机层。

[0035] 进一步地,环已烷的体积为冰醋酸体积的3～4倍。

[0036] 进一步地,消除反应是硫酸溶液与水解反应液20～30℃保温反应1～2h后,缓慢滴加NaOH溶液,加热回流50～70min,降温调节pH后,减压浓缩、水析、离心、干燥得到6-甲基格氏水解物。

[0037] 进一步地,硫酸溶液的浓度为0.5～1.0kg/L,用量为90～120L。

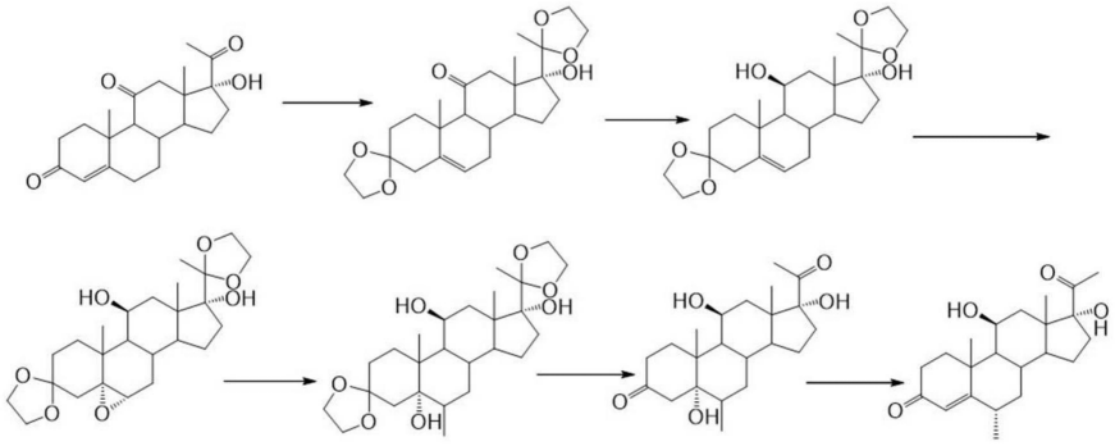
[0038] 进一步地,NaOH溶液的浓度为0.2～0.4kg/L,用量为300～400L。

[0039] 进一步地,加热回流温度为50～60℃。

[0040] 进一步地,降温调节pH是降温至40～50℃调节pH至6～8。

[0041] 优选地,上述6-甲基格氏水解物的合成工艺中调节pH使用的试剂是盐酸、硫酸、醋酸、氢氧化钠、三乙胺中的一种或多种。

[0042] 上述6-甲基格氏水解物的合成工艺,反应过程如下所示:

[0043] 

[0044] 相比现有技术,本发明的技术方案具有如下有益效果:

[0045] (1)以17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮为起始原料,依次经过缩酮反应、还原反应、环氧反应、格氏反应、水解反应和消除反应,以较高收率得到6-甲基格氏水解物;

[0046] (2)缩酮反应时加入脱水剂可以破坏反应产生的水,促使反应向右进行,提高反应产率;

[0047] (3)环氧反应采用微通道连续流方法,可以有效降低实验风险,提高安全性,同时节约生产成本,提高生产效率;

[0048] (4)各步反应的温度都不高,能耗低,方法安全。

具体实施方式

[0049] 下面通过具体实施例,对本发明的技术方案作进一步描述说明,应当理解的是,此处所描述的具体实施例仅用于帮助理解本发明,不用于本发明的具体限制。如果无特殊说

明,本发明的实施例中所采用的原料均为本领域常用的原料,实施例中所采用的方法,均为本领域的常规方法。

[0050] 实施例1

[0051] 本实施例6-甲基格氏水解物的合成工艺,包括以下步骤:

[0052] (1)缩酮反应:将300kg 17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮、900kg乙二醇、450kg原甲酸三乙酯在反应釜中搅拌均匀,升温至25℃加入15kg三氟甲磺酸,30℃反应12h后降温至25℃,加入三乙胺调节反应液pH至7,离心后得到6-甲基缩酮物,质量收率为100%;

[0053] (2)还原反应:将6-甲基缩酮物、2kg氢氧化钠、3600L四氢呋喃和60L水在反应釜中混合均匀,缓慢加入150kg氢化锂铝,60℃反应36h,真空减压浓缩后加醋酸调节pH至7,加水水析1.0h,离心后干燥得到6-甲基还原物,收率为98%;

[0054] (3)环氧反应使用微通道连续流工艺:调节平流泵流速和蠕动泵频率,将1000kg 30%双氧水和邻苯二甲酸酐-乙酸乙酯溶液(225kg邻苯二甲酸酐溶于1080kg醋酸乙酯)打入连续流反应器,35℃停留反应6min,使用分离装置将反应液分离,分两次加入硫酸铵溶液洗涤,并静置分层,加入无水硫酸镁干燥、过滤得过氧酸;将6-甲基还原物-氯仿溶液(6-甲基还原物溶于1500kg氯仿)和过氧酸打入连续流反应器,30℃停留反应12min,料液降温至0℃,加入三乙胺调节反应液pH至7,母液用水洗涤后静置分层,有机层减压浓缩后再次用丙酮浓缩,过滤后滤饼与前次滤饼依次用甲醇和水淋洗,80℃烘干得到6-甲基环氧化物,收率为85%;

[0055] (4)格氏反应:在6-甲基环氧化物加入到反应釜中,加入200L四氢呋喃,用氮气置换三次,打开格氏试剂高位槽阀门,在真空度0.03MPa的氮气气氛中45℃缓慢加入1500L格氏试剂,65℃回流5h得到格氏反应液;

[0056] (5)水解反应:将200L冰醋酸、1200L水加入到反应釜中,降温至0℃,用氮气置换三次,40℃下缓慢加入格氏反应液,再加入600L环己烷萃取,静置2h,分离上层有机层获得水解反应液;

[0057] (6)消除反应:通过高位槽将90L浓度0.7kg/L的硫酸溶液加入到水解反应液中,25℃保温反应1.5h,缓慢滴加300L浓度0.25kg/L的NaOH溶液,50℃加热回流60min,降温至45℃加冰醋酸调节pH至6,减压浓缩、水析、离心、干燥得到6-甲基格氏水解物,收率为65%。

[0058] 实施例2

[0059] 本实施例与实施例1的区别仅在于步骤(1)缩酮反应:将300kg 17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮、850kg乙二醇、500kg原甲酸三甲酯在反应釜中搅拌均匀,升温至30℃加入18kg对甲苯磺酸,35℃反应12h后降温至25℃,加入三乙胺调节反应液pH至8,离心后得到6-甲基缩酮物,收率为99%。

[0060] 实施例3

[0061] 本实施例与实施例1的区别仅在于步骤(2)还原反应:将6-甲基缩酮物、2.5kg氢氧化钠、3800L四氢呋喃和65L水在反应釜中混合均匀,缓慢加入160kg硼氢化钠,65℃反应36h,真空减压浓缩后加醋酸调节pH至6,加水水析1.0h,离心后干燥得到6-甲基还原物,收率为96%。

[0062] 实施例4

[0063] 本实施例与实施例1的区别仅在于步骤(3)环氧反应微通道连续流工艺:调节平流

泵流速和蠕动泵频率,将1050kg 30%双氧水和邻苯二甲酸酐-乙酸乙酯溶液(250kg邻苯二甲酸酐溶于1100kg醋酸乙酯)打入连续流反应器,32℃停留反应10min,使用分离装置将反应液分离,分两次加入硫酸铵溶液洗涤,并静置分层,加入无水硫酸镁干燥、过滤得过氧酸;将6-甲基还原物-氯仿溶液(6-甲基还原物溶于1550kg氯仿)和过氧酸打入连续流反应器,25℃停留反应14min料液降温至2℃,加入三乙胺调节反应液pH至8,母液用水洗涤后静置分层,有机层减压浓缩后再次用丙酮浓缩,过滤后滤饼与前次滤饼依次用甲醇和水淋洗,70℃烘干得到6-甲基环氧化物,收率为84%。

[0064] 实施例5

[0065] 本实施例与实施例1的区别仅在于步骤(4)格氏反应:在6-甲基环氧化物加入到反应釜中,加入220L四氢呋喃,用氮气置换三次,打开格氏试剂高位槽阀门,在真空度0.03MPa的氮气气氛中40℃缓慢加入1600L格氏试剂,62℃回流5h得到格氏反应液;最终6-甲基格氏水解物收率为64%。

[0066] 实施例6

[0067] 本实施例与实施例1的区别仅在于步骤(5)水解反应:将250L冰醋酸、1200L水加入到反应釜中,降温至-2℃,用氮气置换三次,45℃下缓慢加入格氏反应液,再加入800L环己烷萃取,静置1.5h,分离上层有机层获得水解反应液;最终6-甲基格氏水解物收率为64%。

[0068] 实施例7

[0069] 本实施例与实施例1的区别仅在于步骤(6)消除反应:通过高位槽将100L浓度0.7kg/L的硫酸溶液加入到水解反应液中,28℃保温反应1.5h,缓慢滴加320L浓度0.25kg/L的NaOH溶液,60℃加热回流60min,降温至40℃加冰醋酸调节pH至7,减压浓缩、水析、离心、干燥得到6-甲基格氏水解物,收率为65%。

[0070] 实施例8

[0071] 本实施例与实施例1的区别仅在于步骤(1)缩酮反应:将300kg 17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮、900kg乙二醇、315kg原甲酸三乙酯在反应釜中搅拌均匀,升温至25℃加入15kg三氟甲磺酸,30℃反应12h后降温至25℃,加入三乙胺调节反应液pH至7,离心后得到6-甲基缩酮物,收率为90%。

[0072] 实施例9

[0073] 本实施例与实施例1的区别仅在于步骤(1)缩酮反应:将300kg 17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮、900kg乙二醇、600kg原甲酸三乙酯在反应釜中搅拌均匀,升温至25℃加入15kg三氟甲磺酸,30℃反应12h后降温至25℃,加入三乙胺调节反应液pH至7,离心后得到6-甲基缩酮物,收率为85%。

[0074] 对比例1

[0075] 本对比例与实施例1的区别仅在于步骤(3)环氧反应为将225kg邻苯二甲酸酐加入到反应釜中,加入1080kg醋酸乙酯和1000kg双氧水,35℃搅拌反应20h,静置后上层有机层即为过氧酸,将6-甲基还原物、1500kg氯仿在反应釜中15℃搅拌反应24h,缓慢滴加过氧酸,20℃保温反应12h,用三乙胺调节反应液pH至7,离心、干燥得到6-甲基环氧化物,收率为78%。

[0076] 实施例1-7以17α-羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮为起始原料,依次经过缩酮反应、还原反应、环氧反应、格氏反应、水解反应和消除反应,以较高收率得到6-甲基格氏水解物,

实施例8使用较少含量的原甲酸三乙酯,反应产率降低,实施例9使用较多含量的原甲酸三乙酯,溶解物料较多,影响反应效率和产品收率,对比例1环氧反应采用常规反应釜反应,反应时间长,产物收率低。

[0077] 最后应说明的是,本文中所描述的具体实施例仅仅是对本发明精神作举例说明,而并非对本发明的实施方式的限定。本发明所属技术领域的技术人员可以对所描述的具有实施例做各种各样的修改或补充或采用类似的方式替代,这里无需也无法对所有的实施方式予以全例。而这些属于本发明的实质精神所引申出的显而易见的变化或变动仍属于本发明的保护范围,把它们解释成任何一种附加的限制都是与本发明精神相违背的。