



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101717428 A

(43) 申请公布日 2010.06.02

(21) 申请号 200910155058.2

(22) 申请日 2009.12.15

(71) 申请人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区朝晖六区

(72) 发明人 裴文 孙莉 郭罕奇

(74) 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公

司 33201

代理人 王兵 黄美娟

(51) Int. Cl.

C07J 71/00 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 4 页

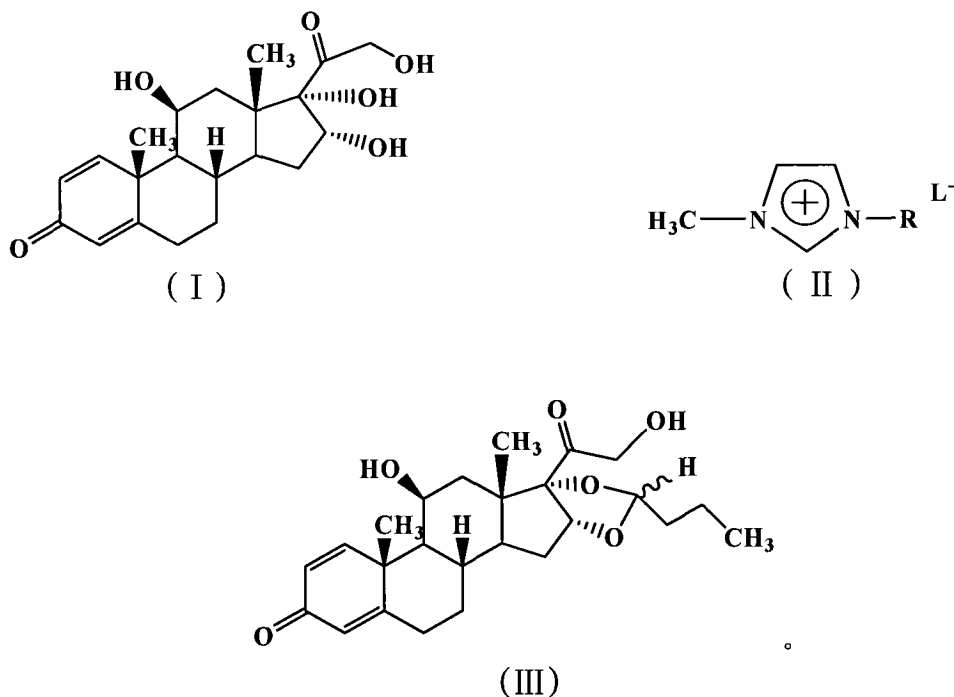
(54) 发明名称

一种布地奈德的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种布地奈德的合成方法,包括如下步骤:将如式(I)所示的16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛加到如式(II)所示的酸性离子液体中,在10~100 $^{\circ}$ C下反应1~10小时,反应结束,反应液经后处理即可得到如式(III)所示的布地奈德;所述16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛投料物质的量比为1:2~5,所述16 α -羟基氢化泼尼松和所述的酸性离子液体的质量比为1:1~10;所述的酸性离子液体中,R为C1~C10的烷基或取代烷基,所述的取代基为磺酸基或羧基,L为HSO₄²⁻,COO⁻,BF₄⁻,BF₆⁻,AlCl₄⁻或CF₃SO₃⁻,该发明易操作,产能高,效率好,三废少,后处理方便,离子液体可重复使用,是经济实用的绿色环保技术。

1. 一种布地奈德的合成方法,其特征在于所述的合成方法包括如下步骤:将如式(I)所示的16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛加到如式(II)所示的酸性离子液体中,在10~100 $^{\circ}$ C下反应1~10小时,反应结束,反应液经后处理即可得到如式(III)所示的布地奈德;所述16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛投料物质的量比为1:2~5,所述16 α -羟基氢化泼尼松和所述的酸性离子液体的质量比为1:1~10;所述的酸性离子液体中,R为C1~C10的烷基或取代烷基,所述的取代基为磺酸基或羧基,L为HSO₄²⁻,COO⁻,BF₄⁻,BF₆⁻,AlCl₄⁻或CF₃SO₃⁻



2. 如权利要求1所述的布地奈德的合成方法,其特征在于所述的的后处理方法为:反应完毕,反应液用二氯甲烷萃取,取有机层,用蒸馏水洗涤,以干燥剂干燥有机层,减压蒸干溶剂,得到如式(III)所示的布地奈德产品。

3. 如权利要求1所述的布地奈德的合成方法,其特征在于如式(II)所示的酸性离子液体,R中的取代烷基为磺酸基。

4. 如权利要求1或3所述的布地奈德的合成方法,其特征在于如式(II)所示的酸性离子液体,式(II)中L为HSO₄²⁻。

5. 如权利要求1所述的布地奈德的合成方法,其特征在于所述的反应温度为50 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C。

6. 如权利要求1所述的布地奈德的合成方法,其特征在于所述的反应时间为3~5小时。

7. 如权利要求1所述的布地奈德的合成方法,其特征在于所述16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛的物质的量比为1:2~3。

8. 如权利要求1所述的布地奈德的合成方法,其特征在于所述16 α -羟基氢化泼尼松与酸性离子液体的质量比为1:2~5。

9. 如权利要求1所述的布地奈德的合成方法,其特征在于所述合成方法按如下步骤进

行:将如式(I)所示的16 α -羟基氢化泼尼松和正丁醛加到如式(II)所示的酸性离子液体中,在50~80 $^{\circ}$ C下反应3~5小时,反应结束,反应液经后处理即可得到如式(III)所示的布地奈德;所述16 α -羟基氢化泼尼松和正丁醛的物质的量比为1:2~3,所述16 α -羟基氢化泼尼松和酸性离子液体的质量比为1:2~5;如式(II)所示的酸性离子液体中,R为磺酸基,L为HSO₄²⁻;所述的后处理方法为:反应完毕,反应液用二氯甲烷萃取,取有机层,蒸馏水洗涤,无水硫酸镁干燥有机层,减压蒸干溶剂,得到如式(III)所示的布地奈德产品。

10. 如权利要求2所述的布地奈德的合成方法,其特征在于所述干燥剂为无水硫酸镁。

一种布地奈德的合成方法

(一) 技术领域

[0001] 本发明涉及一种布地奈德的合成方法,特别是利用酸性离子液体作为反应介质和催化剂,进行合成布地奈德的方法。

(二) 背景技术

[0002] 布地奈德,其英文化学名为(11 β ,16 α)-16,17-[Butylidenebis(oxy)]-11,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione,是一种具有很强消炎作用的皮质激素类药物。由于在同类药品中具有较高的局部和系统作用比,因而更适于局部用药,是以气雾剂吸入治疗哮喘和喷雾于鼻腔治疗过敏反应的一线药物。布地奈德的合成反应中最后一步为以16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛反应,新生成的22位碳为外消旋的缩醛结构。近年来,我们正致力于各类离子液体的合成和离子液体的应用研究,将酸性离子液体作为反应介质和催化剂用于激素类药物的合成工艺中,是经济实用环境友好的清洁生产新技术。

[0003] 离子液体(ionic liquids)是由有机阳离子和无机或有机阴离子两部分组成、在室温及相邻温度下呈液态的离子体系。离子液体具有许多其它物质无法比拟的优点,如液态温度范围宽,没有显著的蒸汽压,热稳定性好,具有酸性或超强酸性,并且酸性可以根据需要进行调变,对许多无机化合物和有机化合物等具有良好的溶解性,电化学窗口宽等。基于这些特点,离子液体在萃取分离、催化反应、电化学等方面有着广泛的应用,有望成为21世纪最有前景的绿色溶剂和催化剂之一。作为一种新型环境友好型催化剂,离子液体可以克服均相催化剂的分离和回收困难、对环境造成污染等缺点,同时兼有均相催化剂高反应活性和多相催化剂易与产物分离的优点,在酸催化的烷基化、酰基化、加氢、酯化和聚合等反应中具有广阔的应用前景,其开发研究正日益受到人们的广泛关注。

[0004] 酸性离子液体实际上当阳离子确定后,酸性是由阴离子的本质决定的。酸性离子液体分为“Lewis酸性离子液体”和“Brønsted酸性离子液体”。酸性离子液体的优点是离子液体作为一种新型环境友好型酸催化剂,具有腐蚀性小;反应条件缓和;酸性可以调节;可以循环使用。克服了传统Lewis酸催化剂带来的环境污染问题,并且在酸催化反应中表现出良好的活性和选择性。

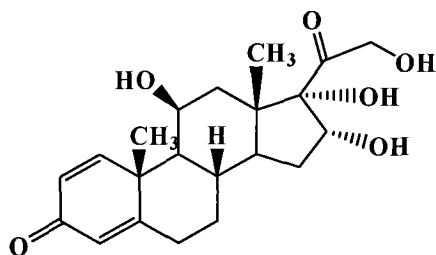
(三) 发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种酸性离子液体的新用途,将其应用到激素类药物的合成领域。利用酸性离子液体既可以用于反应介质又可以作为催化剂性质,通过改变反应时间和反应温度等工艺条件,研究激素类药物中缩醛反应的绿色合成方法。

[0006] 本发明采用的技术方案如下:

[0007] 一种布地奈德的合成方法,所述的合成方法包括如下步骤:将如式(I)所示的16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛加到如式(II)所示的酸性离子液体中,在10~100 $^{\circ}$ C下反应1~10小时,反应结束,反应液经后处理即可得到如式(III)所示的布地奈德;所述16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛投料物质的量比为1:2~5,所述16 α -羟基氢化泼尼松

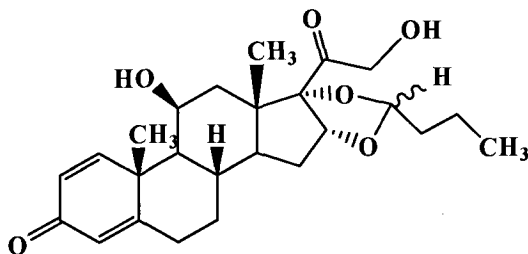
和所述的酸性离子液体的质量比为 1 : 1 ~ 10 ;所述的酸性离子液体中,R 为 C1 ~ C10 的烷基或取代烷基,所述的取代基为磺酸基或羧基,L 为 HSO_4^{2-} , COO^- , BF_4^- , BF_6^- , AlCl_4^- 或 CF_3SO_3^- [0008]



(I)



(II)



(III)

[0009] 本发明中,所述的的后处理方法为:反应完毕,反应液用二氯甲烷萃取,取有机层,用蒸馏水洗涤,以干燥剂干燥有机层,减压蒸干溶剂,得到如式 (III) 所示的布地奈德产品。

[0010] 优选的,本发明中如式 (II) 所示的酸性离子液体,R 中的取代烷基为磺酸基,L 为 HSO_4^{2-} 。

[0011] 进一步,本发明所述的反应温度优选为 $50^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 。

[0012] 进一步,本发明所述的反应时间为 3 ~ 5 小时。

[0013] 更进一步,本发明所述 16 α -羟基氢化泼尼松与正丁醛的物质的量比优选为 1 : 2 ~ 3。

[0014] 再进一步,所述 16 α -羟基氢化泼尼松与酸性离子液体的质量比优选为 1 : 2 ~ 5。

[0015] 本发明中所述干燥剂为无水硫酸镁。

[0016] 较为具体的,本发明所述布地奈德的合成方法按如下步骤进行:将如式 (I) 所示的 16 α -羟基氢化泼尼松和正丁醛加到如式 (II) 所示的酸性离子液体中,在 $50 \sim 80^\circ\text{C}$ 下反应 3 ~ 5 小时,反应结束,反应液经后处理即可得到如式 (III) 所示的布地奈德;所述 16 α -羟基氢化泼尼松和正丁醛的物质的量比为 1 : 2 ~ 3,所述 16 α -羟基氢化泼尼松和酸性离子液体的质量比为 1 : 2 ~ 5;如式 (II) 所示的酸性离子液体中,R 为磺酸基,L 为 HSO_4^{2-} ;所述的的后处理方法为:反应完毕,反应液用二氯甲烷萃取,取有机层,蒸馏水洗涤,无水硫酸镁干燥有机层,减压蒸干溶剂,得到如式 (III) 所示的布地奈德产品。

[0017] 本发明与现有技术相比,其有益效果体现在:该技术易操作,产能高,效率好,三废少,后处理方便,离子液体可重复使用,是经济实用的绿色环保技术。

(四) 具体实施方式

[0018] 下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述,但本发明的保护范围并不仅限于此。

[0019] 实施例 1

[0020] 将 0.1g (2.66×10^{-4} mol) 16 α -羟基氢化泼尼松 (I), 0.04g (5.32×10^{-4} mol) 正丁醛和 0.2g 的甲基丁基磺酸基咪唑硫酸盐酸性离子液体加入反应瓶中,保持温度在 80 $^{\circ}$ C,反应 3 小时。反应过程用 TLC 跟踪监测,以环己烷:丙酮(体积比)=5:5 的混合溶剂作为展开剂,直至原料点消失。然后用 5 \times 3mL 二氯甲烷萃取,合并萃取液,用 3 \times 5mL 蒸馏水洗涤后,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏至恒重,得白色固体产品布地奈德 (III) 0.11g,原料 16 α -羟基氢化泼尼松 (I) 转化率为 100%,收率为 95%。

[0021] 实施例 2

[0022] 将 0.1g (2.66×10^{-4} mol) 16 α -羟基氢化泼尼松 (I), 0.06g (7.98×10^{-4} mol) 正丁醛和 1g 的甲基癸酸基咪唑硫酸盐酸性离子液体加入反应瓶中,保持温度在 50 $^{\circ}$ C,反应 10 小时。反应过程用 TLC 跟踪监测,以环己烷:丙酮(体积比)=5:5 的混合溶剂作为展开剂,直至原料点消失。然后用 5 \times 3mL 二氯甲烷萃取,合并萃取液,用 3 \times 5mL 蒸馏水洗涤后,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏至恒重,得白色固体产品布地奈德 (III) 0.1g,原料 16 α -羟基氢化泼尼松 (I) 转化率为 100%,收率为 90%。

[0023] 实施例 3

[0024] 将 0.1g (2.66×10^{-4} mol) 16 α -羟基氢化泼尼松 (I), 0.06g (7.98×10^{-4} mol) 正丁醛和 1g 的甲基丁基咪唑三氟磺酸酸盐酸性离子液体加入反应瓶中,保持温度在 50 $^{\circ}$ C,反应 1 小时。反应过程用 TLC 跟踪监测,以环己烷:丙酮(体积比)=5:5 的混合溶剂作为展开剂,直至原料点消失。然后用 5 \times 3mL 二氯甲烷萃取,合并萃取液,用 3 \times 5mL 蒸馏水洗涤后,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏至恒重,得白色固体产品布地奈德 (III) 0.11g,原料 16 α -羟基氢化泼尼松 (I) 转化率为 100%,收率为 95%。

[0025] 实施例 4

[0026] 将 0.1g (2.66×10^{-4} mol) 16 α -羟基氢化泼尼松 (I), 0.04g (5.32×10^{-4} mol) 正丁醛和 0.2g 的甲基丁基磺酸基咪唑醋酸盐酸性离子液体加入反应瓶中,保持温度在 80 $^{\circ}$ C,反应 3 小时。反应过程用 TLC 跟踪监测,以环己烷:丙酮(体积比)=5:5 的混合溶剂作为展开剂,直至原料点消失。然后用 5 \times 3mL 二氯甲烷萃取,合并萃取液,用 3 \times 5mL 蒸馏水洗涤后,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏至恒重,得白色固体产品布地奈德 (III) 0.1g,原料 16 α -羟基氢化泼尼松 (I) 转化率为 100%,收率为 89%。

[0027] 实施例 5

[0028] 将 0.1g (2.66×10^{-4} mol) 16 α -羟基氢化泼尼松 (I), 0.04g (5.32×10^{-4} mol) 正丁醛和 0.2g 的甲基丁基咪唑氯铝酸盐酸性离子液体加入反应瓶中,保持温度在 100 $^{\circ}$ C,反应 10 小时。反应过程用 TLC 跟踪监测,以环己烷:丙酮(体积比)=5:5 的混合溶剂作为展开剂,直至原料点消失。然后用 5 \times 3mL 二氯甲烷萃取,合并萃取液,用 3 \times 5mL 蒸馏水洗涤后,

分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏至恒重,得白色固体产品布地奈德 (III)0.093g,原料 16 α -羟基氢化泼尼松 (I) 转化率为 100%,收率为 80%。

[0029] 实施例 6

[0030] 将 0.1g (2.66×10^{-4} mol) 16 α -羟基氢化泼尼松 (I), 0.04g (5.32×10^{-4} mol) 正丁醛和 0.2g 的甲基辛基咪唑六氟磷酸盐酸性离子液体加入反应瓶中,保持温度在 100°C,反应 1 小时。反应过程用 TLC 跟踪监测,以环己烷:丙酮(体积比) = 5 : 5 的混合溶剂作为展开剂,直至原料点消失。然后用 5 \times 3mL 二氯甲烷萃取,合并萃取液,用 3 \times 5mL 蒸馏水洗涤后,分出有机层,无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏至恒重,得白色固体产品布地奈德 (III)0.096g,原料 16 α -羟基氢化泼尼松 (I) 转化率为 100%,收率为 86%。