一种 25-羟基胆固醇的合成方法

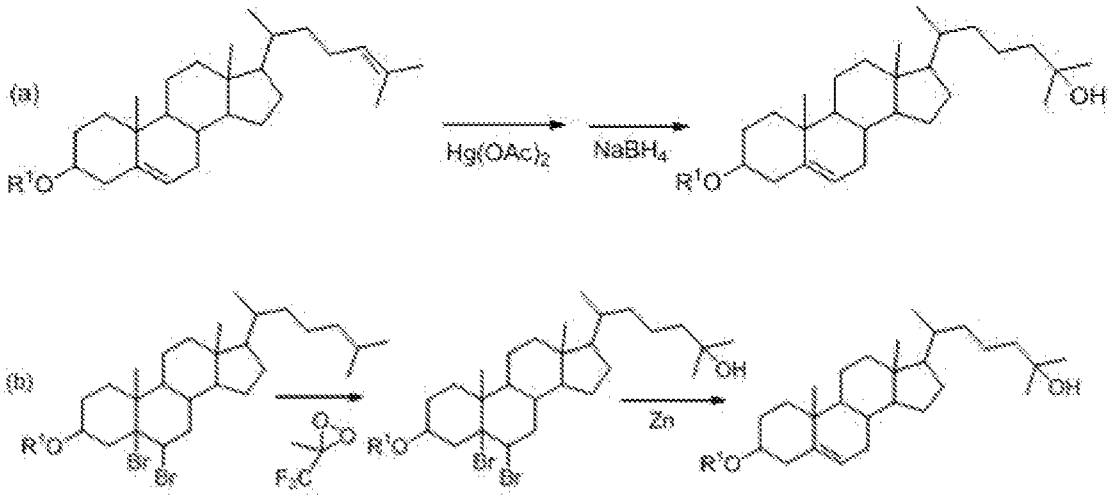
技术领域

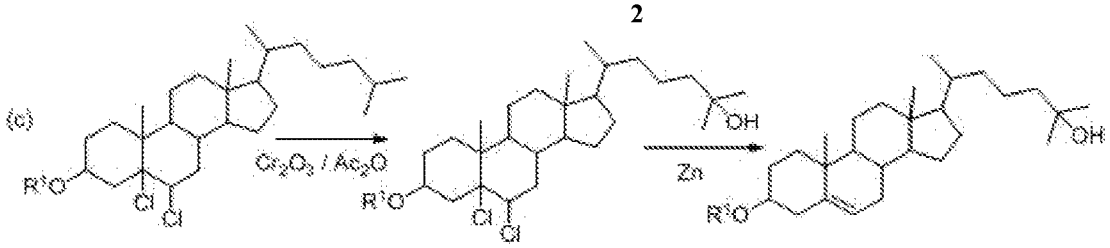
本发明属于中间体合成技术领域，具体涉及一种 25-羟基胆固醇的合成方法。

背景技术

25-羟基胆固醇为合成 25-羟基维生素 D_3 的重要原料，25-羟基维生素 D_3 又名骨化二醇，是维生素 D_3 的活性代谢物，具有更强的生理活性，并且不需要经过肝脏的代谢。它不仅具有普通维生素 D_3 所有的功能，还具有以下独特功能：①某些人体或动物由于肝脏功能紊乱，不能将维生素 D_3 直接转换为 25-羟基维生素 D_3，即使摄取再多的维生素 D_3 也不能吸收。因此 25-羟基维生素 D_3 作为一种活性物质绕过肝脏转化，直接供人或动物吸收作用；②25-羟基维生素 D_3 在动物中使用，可以促进禽类动物的骨骼发育，促进骨密度最大化，减少雏鸡死亡率，减少骨质疏松症及笼养蛋鸡疲劳症，改善蛋壳质量，减少蛋壳破损率，提高孵化率，延长产蛋周期；③25-羟基维生素 D_3 与维生素 D_3 相比，吸收较少受肠道损伤的影响；同时，其在血浆中的含量是维生素 D_3 营养状态的指示剂。

25-羟基胆固醇生产技术难度较大，但市场前景非常好，潜力大。在本发明之前，25-羟基胆固醇一般通过（a）汞羟化还原(Chin. Chem. Lett., 1992, 3, 409)、（b）过氧三氟丙酮羟基化(EP594229)或（c）三氧化铬/乙酸酐羟基化反应(J. Chem. Research (S), 1999, 708)等方法制备，反应式如下：





方法（a）以 24-脱氢胆固醇衍生物为原料，采用了剧毒的 Hg 试剂，操作不安全，存在很大的安全和环保隐患，后处理麻烦，且极易导致产品中 Hg 残留，去除困难，无法达到药用标准，产业化难度大。

方法（b）以 5,6-二溴胆固醇衍生物为原料，经过氧三氟丙酮在 25 位氧化制备得到，但三氟丙酮类物质具有极强的毒性，且可能存在特殊毒性，即致畸、致癌、致突变，设备要求高，操作难度大，后处理麻烦，存在很大的安全、环保隐患。

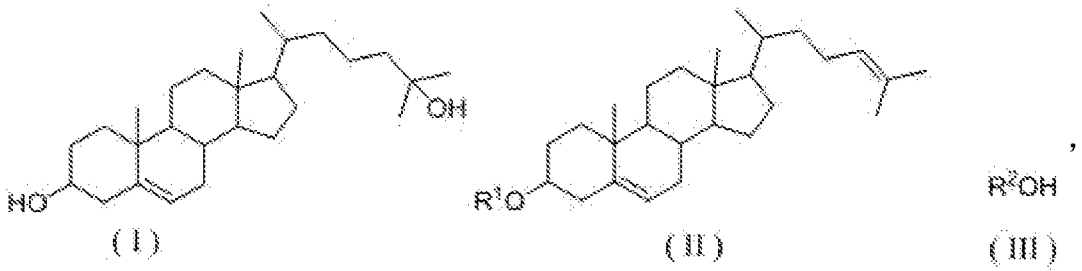
方法（c）以 5,6-二氯胆固醇衍生物为原料，经三氧化铬、乙酸酐或三氟乙酸酐氧化，再用锌粉还原，该方法同样使用重金属 Cr 试剂，用量太大且后处理麻烦，环保隐患大，无法实现产业化。

因此，开发一种高效、环保且易实现工业化的 25-羟基胆固醇的合成方法，具有较高的经济和社会效益。

发明内容

针对现有技术中存在的上述问题，本发明的目的在于提供一种简便、高效的 25-羟基胆固醇的合成方法。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于将 24-脱氢胆固醇衍生物、含羟基试剂加入有机溶剂中，在催化剂存在下于-40℃～150℃温度下反应 1～40 小时，反应完全后用碱水解，反应液再分离处理得到 25-羟基胆固醇，所述的 25-羟基胆固醇、24-脱氢胆固醇衍生物和含羟基试剂的结构式分别如式（I）、式（II）、式（III）所示：



上述式（II）中的 R1 和式（III）中的 R2 相同，为 H 或 C1～C12 的酰基。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于 24-脱氢胆固醇衍生物、含羟基试剂、催化剂的物质的量比为 1：1～100：0.01～1。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的含羟基试剂为水、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、对甲基苯甲酸中的一种或几种任意比例的混合物。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的催化剂为硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、硫酸氢钠、硫酸氢钾、五氧化二磷、三氯化铝、四氯化钛、三氯化铁、氯化镍、氯化钴、氯化锌、氯化镁、氯化钙、三溴化铝、三溴化铁、溴化锌、溴化镁、碘化镁、三氟甲磺酸钪、三氟甲磺酸镧、三氟甲磺酸镱、三氟甲磺酸铱、三氟甲磺酸钕、三氟甲磺酸钐、三氟甲磺酸锌、三氟甲磺酸镓、三氟甲磺酸铜、三氟甲磺酸金、三氟甲磺酸银或三氟甲磺酸铟中的一种。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的有机溶剂为甲苯、二甲苯、氯苯、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、乙酸乙酯、丙酮、丁酮、环己酮中的一种或两种以上任意比例的混合物。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的反应温度为 50℃～80℃，反应时间为 5～8 小时。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的水解温度为 50～80℃，时间为 1～2 小时。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于 24-脱氢胆固醇衍生物、含羟基试剂、催化剂的物质的量之比为 1：5～10：0.01～0.1。

所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于按照如下步骤进行：在室温下，将 24-脱氢胆固醇衍生物溶解于有机溶剂中，加入含羟基试剂和催化剂，在-40℃～150℃温度下搅拌反应 1～40 小时，反应完全后加水分层除去水相，有机相加入碱水溶液，保持体系 PH 为 12，升温至 50℃～80℃，搅拌反应 1～2 小时，反应结束后分液除去水相，有机相再水洗，用无水硫酸钠干燥后过滤、浓缩，得淡黄色粗品，再经乙酸乙酯/石油醚重结晶得到 25-羟基胆固醇。

通过采用上述技术，与现有技术相比，本发明的有益效果在于：

本发明用 24-脱氢胆固醇衍生物和含羟基试剂作为原料进行反应，用含羟基试剂代替现有技术剧毒的 Hg 试剂，该试剂简单易得、对环境影响小，操作和后处理方便，而且其反应条件温和、操作简单、选择性好、效率高、收率高，后处理简单，产品易分离，易于产业化。

具体实施方式

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：

实施例 1：

在室温下（20～25℃），将 4.27 g（10mmol）24-脱氢胆固醇乙酸酯溶解于 20mL 甲苯中，加入 6.01g（100mmol）乙酸，49.2 mg（0.1mmol）三氟甲磺酸钪（$Sc(OTf)_3$），升温至 50℃，

搅拌反应 5 小时，TLC 跟踪反应完全后，加 10mL 水分层除去水相，有机相加入氢氧化钠水溶液，保持体系 PH≥12，升温至 50℃，搅拌反应 1 小时。TLC 检测反应结束后，分液除去水相，有机相再用 10mL 水洗分层，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤、浓缩，得淡黄色粗品，粗品用 20mL 乙酸乙酯/石油醚（v/v=2:3）重结晶得到 25-羟基胆固醇 3.45g，收率 85.6%，熔点 179.4~180.8℃，^{1}HNMR($CDCl_3$, 400MHz): δ 5.34 (m, 1H, 6-CH), 3.51 (m, 1H, 3-CH), 2.27 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.22-1.69 (m, 18H), 1.21 (s, 6H, 26- and 27-CH_3), 1.06-1.16 (m, 4H), 1.00 (s, 3H, 19-CH_3), 0.93 (d, 3H, 21-CH_3), 0.68 (s, 3H, 18-CH_3)； MS-EI: 402。

上述实施例中，所述的含羟基试剂用水、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、对甲基苯甲酸中的一种或几种任意比例的混合物代替乙酸，催化剂用硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、硫酸氢钠、硫酸氢钾、五氧化二磷、三氯化铝、四氯化钛、三氯化铁、氯化镍、氯化钴、氯化锌、氯化镁、氯化钙、三溴化铝、三溴化铁、溴化锌、溴化镁、碘化镁、三氟甲磺酸镧、三氟甲磺酸镱、三氟甲磺酸铱、三氟甲磺酸钕、三氟甲磺酸钐、三氟甲磺酸锌、三氟甲磺酸镓、三氟甲磺酸铜、三氟甲磺酸金、三氟甲磺酸银或三氟甲磺酸铟代替三氟甲磺酸钪，有机溶剂用甲苯、二甲苯、氯苯、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、乙酸乙酯、丙酮、丁酮、环己酮中的一种或两种以上任意比例的混合物代替甲苯，均能取得同样的技术效果。

实施例 2：

在室温下（20～25℃），将 3.84 g（10mmol）24-脱氢胆固醇溶解于 20mL 氯仿中，加入 6.01g（100mmol）乙酸，0.14g（1mmol）三氯化铝，0.1g 浓盐酸，升温至 60℃，搅拌反应 8 小时， TLC 跟踪反应完全后，加 10 mL 水分层除去水相，有机相加入氢氧化钠水溶液，保持体系 PH≥12，升温至 50℃，搅拌反应 1 小时。TLC 检测反应结束后，分液除去水相，有机相再用 10 mL 水洗分层，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤、浓缩，得淡黄色粗品，粗品用 20mL 乙酸乙酯/石油醚（v/v=2:3）重结晶得到 25-羟基胆固醇 3.24g，收率 80.5%，熔点 179.0~180.5℃。

实施例 3：

在室温下（20～25℃），将 4.88g（10mmol）24-脱氢胆固醇苯甲酸酯溶解于 30mL 二甲苯中，加入 12.20g（100mmol）苯甲酸，34.6 mg（0.1mmol）三氟甲磺酸金（AuOTf），升温至 80℃，搅拌反应 8 小时，TLC 跟踪反应完全后，加 10mL 水分层除去水相，有机相加入氢氧化钠水溶液，保持体系 PH≥13，升温至 80℃，搅拌反应 1 小时。TLC 检测反应结束后，分液除去水相，有机相再用 10mL 水洗分层，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤、浓缩，得淡黄色粗品，粗品用 20mL 乙酸乙酯/石油醚（v/v=2:3）重结晶得到 25-羟基胆固醇 2.95g，收率 73.4%，熔点 179.1~180.9℃。

实施例 4：

24-脱氢胆固醇丙酸酯、甲酸和乙酸 1：1 的混合物、磷酸的物质的量之比为 1：100：1，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 3.50g，收率 87.1%。

实施例 5：

24-脱氢胆固醇已酸酯、苯甲酸、溴化镁的物质的量之比为 1：1：0.01，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 1.50g，收率 37.1%。

实施例 6：

将催化剂换为硫酸氢钠，用量为 1mmol，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 2.21g，收率 55%。

实施例 7：

将催化剂换为溴化锌，用量为 0.5mmol，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 3.33g，收率 82.8%。

实施例 8：

将催化剂换为氯化钴，用量为 2mmol，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 2.51g，收率 62.4%。

实施例 9：

将催化剂换为三氯化铁，用量为 1mmol，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 3.16g，收率 78.6%。

实施例 10：

将催化剂换为三氟甲磺酸铟，用量为 0.2mmol，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 3.39g，收率 84.3%。

实施例 11：

反应温度为-40℃，溶剂换为二氯甲烷，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 1.71g，收率 42.7%。

实施例 12：

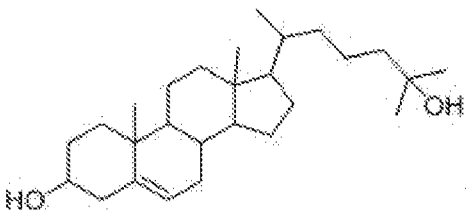
反应温度为 150℃，溶剂换为环己酮，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 1.56g，收率 38.8%。

实施例 13：

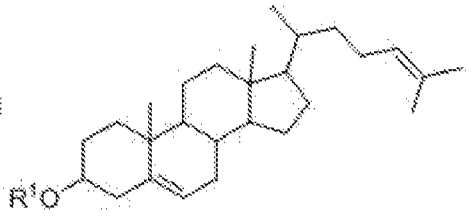
碱换为氢氧化钾，其他操作同实施例 1，得到 25-羟基胆固醇 3.44g，收率 85.6%。

权利要求书

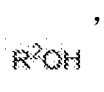
1. 一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于将 24-脱氢胆固醇衍生物、含羟基试剂加入有机溶剂中，在催化剂存在下于-40℃～150℃温度下反应 1～40 小时，反应完全后用碱水解，反应液再分离处理得到 25-羟基胆固醇，所述的 25-羟基胆固醇、24-脱氢胆固醇衍生物和含羟基试剂的结构式分别如式（I）、式（II）、式（III）所示：



（I）



（II）



，

（III）

上述式（II）中的 R1 和式（III）中的 R2 相同，为 H 或 C1～C12 的酰基。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于 24-脱氢胆固醇衍生物、含羟基试剂、催化剂的物质的量比为 1：1～100：0.01～1。

3. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的含羟基试剂为水、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、对甲基苯甲酸中的一种或几种任意比例的混合物。

4. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的催化剂为硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、硫酸氢钠、硫酸氢钾、五氧化二磷、三氯化铝、四氯化钛、三氯化铁、氯化镍、氯化钴、氯化锌、氯化镁、氯化钙、三溴化铝、三溴化铁、溴化锌、溴化镁、碘化镁、三氟甲磺酸钪、三氟甲磺酸镧、三氟甲磺酸镱、三氟甲磺酸铱、三氟甲磺酸钕、三氟甲磺酸钐、三氟甲磺酸锌、三氟甲磺酸镓、三氟甲磺酸铜、三氟甲磺酸金、三氟甲磺酸银或三氟甲磺酸铟中的一种。

5. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的有机溶剂为甲苯、二甲苯、氯苯、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、乙酸乙酯、丙酮、丁酮、环己酮中的一种或两种以上任意比例的混合物。

6. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的反应温度为 50℃～80℃，反应时间为 5～8 小时。

7. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的碱为氢氧化钠或氢氧化钾。

8. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于所述的水解温度为 50～80℃，时间为 1～2 小时。

9. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于 24-脱氢胆固醇衍生物、含羟基试剂、催化剂的物质的量之比为 1：5～10：0.01～0.1。

10. 根据权利要求 1 所述的一种 25-羟基胆固醇的合成方法，其特征在于按照如下步骤进行：在室温下，将 24-脱氢胆固醇衍生物溶解于有机溶剂中，加入含羟基试剂和催化剂，在-40℃～150℃温度下搅拌反应 1～40 小时，反应完全后加水分层除去水相，有机相加入碱水溶液，保持体系 PH 为 12，升温至 50℃～80℃，搅拌反应 1～2 小时，反应结束后分液除去水相，有机相再水洗，用无水硫酸钠干燥后过滤、浓缩，得淡黄色粗品，再经乙酸乙酯/石油醚重结晶得到 25-羟基胆固醇。