

4-氯-睾酮的合成工艺研究

唐瑞仁, 王湘山

(中南大学 化学化工学院, 湖南 长沙 410083)

摘要:以睾酮为原料,经 4,5-位双键环氧化中间体合成标题化合物 4-氯-睾酮,并探讨了两步反应的工艺条件。结果表明较佳的反应条件为 $n(\text{H}_2\text{O}_2):n(\text{NaOH}):n(\text{睾酮})=5:1.24:1$ 、 $n(\text{浓盐酸}):n(\text{睾酮})=1:1$ 、反应温度依次为 0℃ 和室温、反应时间依次为 20 h 和 3 h,4-氯-睾酮的总收率达 82.6%,粗产品经重结晶后纯度大于 98.6%。

关键词:4-氯-睾酮;睾酮;合成

中图分类号:TQ225.24

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2008)03-0053-03

A study on synthesis of 4-chloro-testosterone

TANG Rui-ren, WANG Xiang-shan

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China)

Abstract: A simple two-step preparation of 4-chloro-testosterone from testosterone by the hydrogen peroxide epoxidation with a total yield of 82.6% is reported, and the reaction conditions are discussed. The optimal conditions are obtained as follows: the mole ratio of H_2O_2 , NaOH and testosterone is 5:1.24:1, the mole ratio of concentrated hydrochloric acid and testosterone is 1:1, the two-step reactions are running at 0℃ and the room temperature for 20 h and 3 h in sequence. The yield of 4-chloro-testosterone can be 82.6%, and the purity of recrystallized product can be higher than 98.6%.

Key words: 4-chloro-testosterone; testosterone; synthesis

甾体是存在于动植物体内、拥有四环结构的一类化合物,它在生命体内具有调控各种物质代谢及生理作用的功能。药用甾体化合物^[1-3]可通过全合成或者对天然甾体物质的降解和其官能团的转化而获得^[4],过去主要从动植物体内提取,现已逐渐由人工方法合成^[5]。4-氯-睾酮(4-氯-17β-羟基-雄甾-4-烯-3-酮)是合成睾酮类衍生物的重要中间体,是一种蛋白同化激素甾体药物,具有蛋白同化活性及雄性作用^[6],结构经改造或修饰后的一些衍生物的雄性变弱,而蛋白同化作用得到显著保留和加强。对甾体化合物的碳碳双键进行环氧化是对其进行修饰的重要反应之一,笔者选用稳定、廉价及绿色环保的 H_2O_2 作为环氧化反应的氧化剂,用其对睾酮 4-位碳碳双键进行环氧化,然后再经过盐酸开环及消除水分子反应合成标题化合物,并优化了工艺条件。此路线具有操作简单、反应条件温和及产率高等优点。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

睾酮,湖南甾体化学品有限公司。Avatar-360-FT 型傅里叶红外光谱仪(KBr 压片);日本岛津公司

QP-2010 型气质联用仪;INOVA-400 MHz 型核磁共振谱仪(CDCl_3 为溶剂)。

1.2 实验方法

合成路线如图 1。

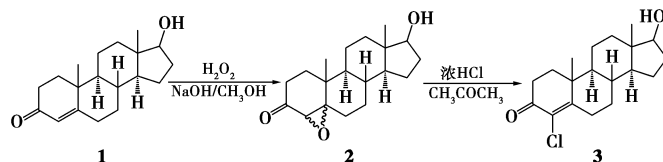


图 1 4-氯-睾酮的合成路线

将 60 g (0.21 mol) 睾酮、甲醇依次加入三口瓶中,将反应液冷冻至设定的温度。将 30% 的 H_2O_2 与事先配制好的 10% 的 NaOH 溶液混合并冷冻到设定的温度,将混合液分两次加入三口瓶中,严格控制反应混合物的温度,薄层色谱法(TLC)显示反应达到终点后,用冰醋酸调节反应溶液的 pH 至中性,再用二氯甲烷萃取反应溶液,收集有机相,依次用饱和 NaHCO_3 溶液、水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。再蒸干溶剂,得到油状的环氧化中间体(2)。

将环氧化中间体不分离直接溶于丙酮中,并加入适量的浓盐酸,室温搅拌反应 3 h, TLC 显示反应完成后,将反应混合物慢慢倾入冰水混合液中,待晶

体充分析出后过滤,得类白色固体粗产品,用 95% 乙醇重结晶,得到产物 **3**。

1.3 产物的结构表征

油状的环氧化中间体经丙酮重结晶用于结构测定。气相色谱测定表明重结晶后的化合物 **3** 纯度达 98.6%。它们的结构经质谱(MS)、红外光谱(IR)、核磁共振谱($^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$)检测。

环氧化中间体(4 ξ ,5 ξ -环氧-17 β -羟基-雄甾-3-酮,**2**)是 4 α ,5 α -和 4 β ,5 β -环氧化中间体混合物,白色晶体,熔点 135 ~ 148 $^{\circ}\text{C}$ 。MS, $m/z/\%$: 304 [M^+]。

化合物 **3**(4-氯-17 β -羟基-雄甾-4-烯-3-酮),白色晶体,熔点 187 ~ 189 $^{\circ}\text{C}$ ^[6]。MS, $m/z/\%$: 322 [M^+]。IR, ν/cm^{-1} : 3 449(O—H), 1 666(C=O), 1 586(C=C)。 $^{13}\text{C-NMR}$, δ : 189.8(C3), 126.3(C4), 162.6(C5), 81.3(C17), 34.8, 29.5, 23.8, 30.1, 35.7, 50.3, 34.2, 22.7, 32.9, 45.9, 52.4, 23.0, 30.5, 16.4, 21.4。 $^1\text{H-NMR}$, δ : 3.68(O—H, 1H), 3.18/3.20/3.24 (C₁₇—H, 1H)。

2 结果与讨论

2.1 H₂O₂ 的用量对环氧化反应的影响

环氧化反应是合成 4-氯-睾酮(**3**)的关键环节,笔者考察了 H₂O₂ 的用量对环氧化反应的影响。体系为睾酮 60 g(0.21 mol)、甲醇 1 500 mL、0.26 mol

NaOH 的饱和水溶液,控制反应温度在 -2 ~ 2 $^{\circ}\text{C}$,反应 18 h,结果显示:随着 H₂O₂ 用量的增加,**2** 的收率升高;当 $n(\text{H}_2\text{O}_2):n(\text{睾酮})=5:1$ 时,**2** 的收率达到了 84.8%;当 H₂O₂ 和睾酮的摩尔比大于 5:1 时,随着 H₂O₂ 用量的增加收率逐渐下降。这可能是因为大量的溶剂降低了氢氧负离子的浓度,从而影响了反应速率,为了提高反应速率,H₂O₂ 必须过量。而当 H₂O₂ 和睾酮的摩尔比大于 5:1 时,TLC 跟踪显示反应中有副产物点出现,过分过量的氧化剂也不利于提高收率。所以 H₂O₂ 和睾酮的较佳摩尔比为 5:1。

2.2 NaOH 的用量对环氧化反应的影响

当 H₂O₂ 和睾酮的摩尔比为 5:1 时,其他反应条件与 **2.1** 相同,考察了 NaOH 用量对环氧化反应的影响。当 $n(\text{NaOH}):n(\text{睾酮})=1.24:1$ 时,**2** 的收率达到最大值,其值为 85.1%。当 NaOH 和睾酮的摩尔比小于 1.24:1 时,**2** 的收率随着 NaOH 用量的增加而明显升高,可能是因为过氧化氢负离子的量随着 NaOH 增加而增加,负离子浓度的增加有利于反应向右进行;当 NaOH 和睾酮的摩尔比大于 1.24:1 时,过量的 NaOH 降低了 **2** 的收率。所以 NaOH 和睾酮的较佳摩尔比为 1.24:1。

2.3 反应温度对环氧化反应的影响

环氧化反应一般在较低温度下进行,当 NaOH 和睾酮的摩尔比为 1.24:1 时(其他条件与 **2.2** 相同),

(上接第 52 页)

ZnO 纳米颗粒能够增加酶的有效固定量,提高电极的响应电流值,与一般的 CHIT 包埋 HRP 传感器相比具有明显的增敏效应。用这种方法制作的传感器具有良好的稳定性及重现性。

参考文献

- [1] Liu Bao-Hong, Cao Yong, Chen Dan-Dan, *et al.* Amperometric biosensor based on a nanoporous ZrO₂ matrix[J]. *Anal Chim Acta*, 2003, 478: 59 - 66.
- [2] Chen X G, Cheng J, Dong S J. Amperometric tyrosinase biosensor based on a sol-gel-derived titanium oxide-copolymer composite matrix for detection of phenolic compounds[J]. *Analyst*, 2001, 126: 1728 - 1732.
- [3] Huang He, Hu Nai-Fei, Zeng Yong-Huai, *et al.* Electrochemistry and electrocatalysis with heme proteins in chitosan biopolymer films[J]. *Anal Biochem*, 2002, 308: 141 - 151.
- [4] Topoglidis E, Cass A E G, O'Regan B. Immobilisation and bioelectrochemistry of proteins on nanoporous TiO₂ and ZnO films[J]. *J Electroanal Chem*, 2001, 517: 20 - 27.
- [5] Gill I, Ballesteros A. Encapsulation of biologicals within silicate, siloxane, and hybrid sol-gel polymers: An efficient and generic approach[J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(34): 8587 - 8598.
- [6] Feng Ping, Wan Qing, Wang Tai-Hong. Contact-controlled sensing properties of flowerlike ZnO nanostructures[J]. *Appl Phys Lett*, 2005, 87: 213111.
- [7] Cohen I A. The dimeric nature of heme hydroxides[J]. *J Am Chem Soc*, 1969, 91(8): 1980 - 1983.
- [8] Gorton L, Lindgren A, Larsson T. Direct electron transfer between heme-containing enzymes and electrodes as basis for third generation biosensors[J]. *Anal Chim Acta*, 1999, 400: 91 - 108.
- [9] Jia J, Wong B, Wu A, *et al.* A method to construct a third-generation horseradish peroxidase biosensor: self-assembling gold nanoparticles to three-dimensional sol-gel network[J]. *Anal Chem*, 2002, 74: 2217 - 2223.
- [10] Jiang De-Sheng, Long Sheng-Ya, Huang Jun. Immobilization of pycnoporus sanguineus laccase on magnetic chitosan microspheres[J]. *Biochem Eng J*, 2005, 25: 15 - 23.
- [11] Dunbar R A, Jordan J D, Bright F V. Development of chemical sensing platforms based on sol-gel-derived thin films: Origin of film age vs performance trade-offs[J]. *Anal Chem*, 1996, 68: 604 - 610. ■

研究了反应温度对环氧化反应的影响。结果显示,与大多数环氧化反应一样,0℃为此环氧化反应较合适的温度,此时**2**的收率为87.1%。当反应在0℃以下进行时,反应进行比较缓慢(实验证明在-4℃反应48 h,**2**的收率可达90.2%),反应由动力学控制;但当反应温度较高时,H₂O₂不稳定,TLC显示有极性较大的反应副产物生成,可能是氢氧负离子或羟甲基负离子进攻三元环,得到邻二取代产物。

2.4 反应时间对环氧化反应的影响

固定反应温度为0℃,其他条件与2.3相同时,随着反应时间的增加,**2**的收率逐步升高。当反应20 h时,收率达到了91.0%,随后收率基本保持不变。故选择反应时间为20 h。

2.5 CH₃OH的用量对环氧化反应的影响

CH₃OH用量直接影响H₂O₂的浓度,影响反应速率。固定反应时间为20 h,其他条件与2.4相同,考察CH₃OH的用量对环氧化反应的影响。结果为:CH₃OH用量的改变对**2**的收率影响较小,当CH₃OH的用量为1 500 mL时,**2**的收率达到了91.5%。可能是因为在能完全溶解反应物的前提下,逐渐增加CH₃OH的用量,一方面降低了H₂O₂的浓度,从而降低了反应速率;另一方面,有利于增强反应活化度而有利于反应向右进行。故CH₃OH用量对收率存在正负双方面的影响,本实验中CH₃OH合适用量为1 500 mL。

2.6 浓盐酸的用量对开环消除反应的影响

浓盐酸使环氧化中间体质子化,同时其氯离子进攻质子化的三元环更有利于开环反应,化合物开环后,开环产物在合适的酸性环境下可以发生消除反应生成4-氯-睾酮(**3**)。0.21 mol 睾酮经环氧化后所得全部环氧化中间体在室温下反应3 h(经TLC法跟踪确定反应时间约为3 h),以适量的能完全溶解反应物质的丙酮为溶剂,其他条件不变,研究了浓盐

酸的用量对反应的影响。

随着浓盐酸用量的增加,4-氯-睾酮(**3**)的收率逐渐升高;当浓盐酸用量为55 mL(0.21 mol),即 $n(\text{HCl}):n(\text{睾酮})=1:1$ 时,收率达到了90.3%;当浓盐酸用量超过55 mL时,随着浓盐酸用量的增加,收率基本不变。因三元环如果完全被质子化,再增加浓盐酸的用量对反应的影响可以忽略。反应所需浓盐酸的最佳用量 $n(\text{HCl}):n(\text{睾酮})=1:1$ 。

2.7 实验的可重复性

综上可得,当睾酮(**1**)的用量为0.21 mol时,两步反应的最优条件分别为:①环氧化反应时间20 h,温度为0℃,溶剂CH₃OH的用量为1 500 mL, $n(\text{H}_2\text{O}_2):n(\text{NaOH}):n(\text{睾酮})=5:1.24:1$;②开环消除反应时间为3 h,反应温度为室温,适量的丙酮作溶剂,浓盐酸的用量为55 mL(0.21 mol)。在上述条件下,5次平行实验的结果显示,重复性良好,4-氯-睾酮(**3**)的平均总收率达82.6%。

参考文献

- [1] Kannan A, Clercq E D, Pannecoque C. Synthesis and anti-HIV activity of a bile acid analog of cosalane[J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(46): 9385 - 9391.
- [2] Bubert C, Leese M P, Mahon M F, et al. 3, 17-Disubstituted-2-alkylestra-1, 3, 5(10)-trien-3-ol derivatives: Synthesis, in vitro and in vivo anti-cancer activity[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(18): 4431 - 4443.
- [3] Salem O I A, Frotscher M, Scherer C, et al. Novel 5 α -reductase inhibitors: synthesis, structure-activity studies, and pharmacokinetic profile of phenoxybenzoylphenyl acetic acids[J]. *J Med Chem*, 2006, 49(2): 748 - 759.
- [4] Tang R R, Guo C C, Fan B L. Direct stereoselective asymmetric synthesis and characterization of 17 α -acetoxy-19-nor-progesterone[J]. *J Cent South Univ Technol*, 2004, 11(3): 300 - 303.
- [5] Yang Q, Fan B L, Tang R R. Synthesis and characterization of mibolerone [J]. *J Cent South Univ Technol*, 2007, 14(4): 285 - 288.
- [6] Ringold H J, Batres E, Mancera O, et al. Steroids. LXXXII. ¹ Synthesis of 4-halo hormone analogs[J]. *J Org Chem*, 1956, 21(12): 1432 - 1435. ■

欢迎登陆现代化工网站

现代化工网站是由中国化工信息中心《现代化工》编辑部主办的,目前开通近10年,已成为编辑部和外界联系的重要纽带和科技信息发布的窗口。为了丰富内容,为浏览者提供更多有价值的信息,编辑部已对网站进行了全新改版。改版后的《现代化工》网站不但可以提供电子版期刊内容,同时增设了“焦点论坛”、“专家介绍”、“企业推介”、“跨国公司动态”、“科技动态”、“行业信息”、“新技术新产品推介”、“会展信息”、“产品展示”等全开放栏目。欢迎登陆《现代化工》网站 <http://www.xdhg.com.cn>。