



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110483611 B

(45)授权公告日 2020.07.07

(21)申请号 201910811283.0

(22)申请日 2019.08.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110483611 A

(43)申请公布日 2019.11.22

(73)专利权人 郑州万牛生物技术有限公司
地址 450001 河南省郑州市中原区高新技术
产业开发区冬青街26号6号楼12层
57号

(72)发明人 蒋德刚 李文博 韩虎峰

(74)专利代理机构 深圳正和天下专利代理事务
所(普通合伙) 44581
代理人 杨波

(51)Int.Cl.
C07J 73/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 108727462 A,2018.11.02,权利要求1-9,实施例2.

CN 108997474 A,2018.12.14,权利要求1-7,实施例,全文.

Aliona G.et al..Synthesis of brassinosteroids with a keto group in the side chain.《steroids》.2015,90-95.

审查员 解佳烨

权利要求书2页 说明书4页

(54)发明名称

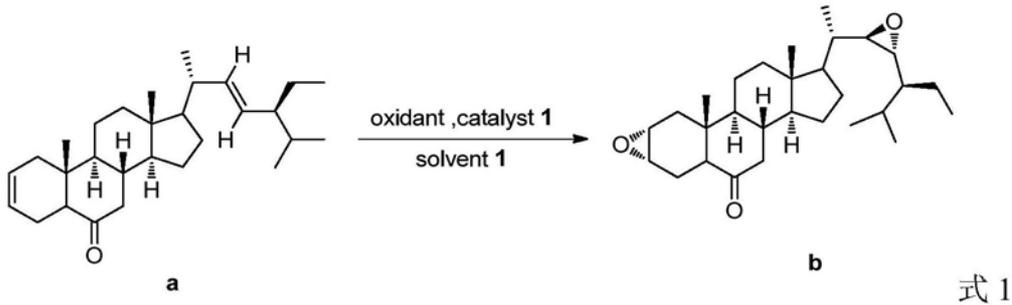
一种28-高芸苔素内酯制备方法

(57)摘要

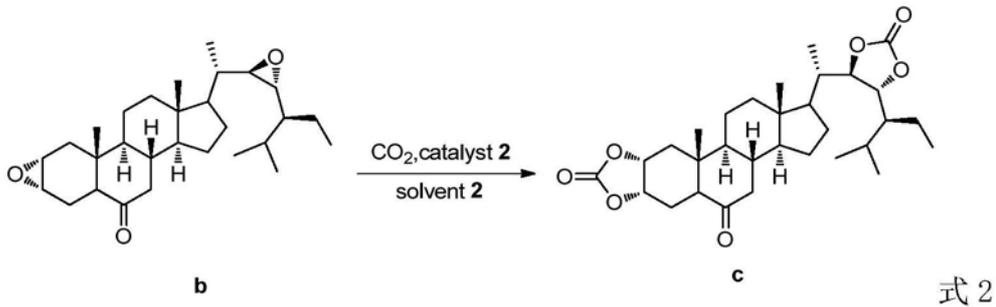
本发明涉及一种28-高芸苔素内酯制备方法,属于有机合成技术领域。本发明以(2,22)-二烯-24S-乙基-5 α -胆甾-6-酮为原料在手性催化剂和氧化剂作用下得到相应的不对称环氧化物,然后经酯化、氧化、水解反应得到。本发明催化剂选择性高,高效,用量少,成本低,工艺简单,操作方便,环境友好具有较好工业应用价值。

1. 一种28-高芸苔素内酯制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

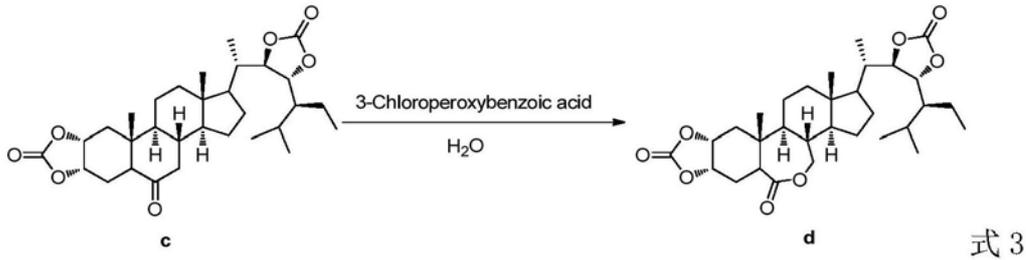
①环氧化:以(2,22)-二烯-24S-乙基-5 α -胆甾-6-酮为原料在氧化剂、第一催化剂、第一溶剂的作用下反应得到中间体b;



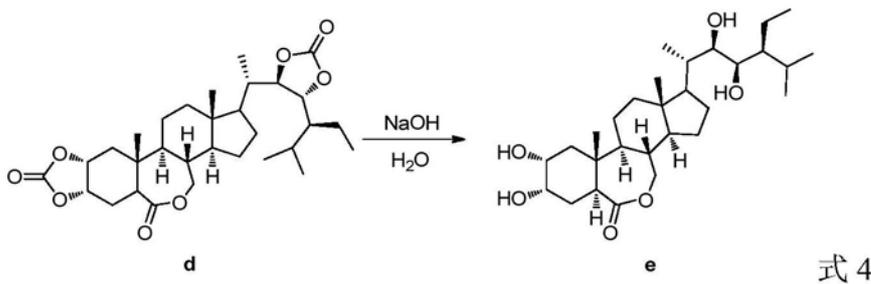
②酯化反应:中间体b在第二催化剂、二氧化碳、第二溶剂作用下得到中间体c;



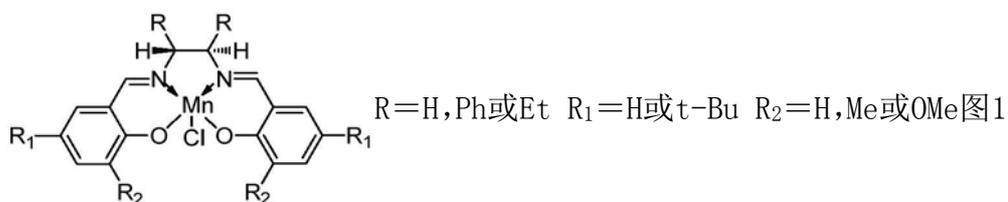
③氧化反应:中间体c在间氯过氧苯甲酸和水作用下得到中间体d;



④水解反应:中间体d在氢氧化钠作用下水解得到目标产物e,即为28-高芸苔素内酯;



步骤①中所述氧化剂为双氧水和次氯酸钠,或,步骤①中所述氧化剂为双氧水;第一催化剂为手性金属salen Mn(III)配合物,结构如图1;第一溶剂为水、二氯甲烷、乙腈、乙醚中的一种;



步骤②中所述第二催化剂为四丁基溴化铵 (TBAB) 和氧化石墨烯 (GO) 组成的二元催化剂; 所述第二溶剂为水、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、二氯甲烷中的一种。

2. 根据权利要求1所述的一种28-高芸苔素内酯制备方法, 其特征在于, 步骤①中, 原料a、与手性催化剂的物质的量之比为1: (0.1%~4%); 原料a、氧化剂、第一溶剂的质量之比为1: (0.09~0.3): (2-10)。

3. 根据权利要求1所述的一种28-高芸苔素内酯制备方法, 其特征在于, 步骤①反应温度为0-30℃。

4. 根据权利要求1所述的一种28-高芸苔素内酯制备方法, 其特征在于, 其中氧化石墨烯由改进的Hummers制备而成。

5. 根据权利要求1所述的一种28-高芸苔素内酯制备方法, 其特征在于, 步骤②中所述中间体b与催化剂的质量之比为1: (0.08~0.2); 中间体b与溶剂的质量比为1: (3-10)。

6. 根据权利要求1所述的一种28-高芸苔素内酯制备方法, 其特征在于, 步骤②反应温度为25-50℃。

一种28-高芸苔素内酯制备方法

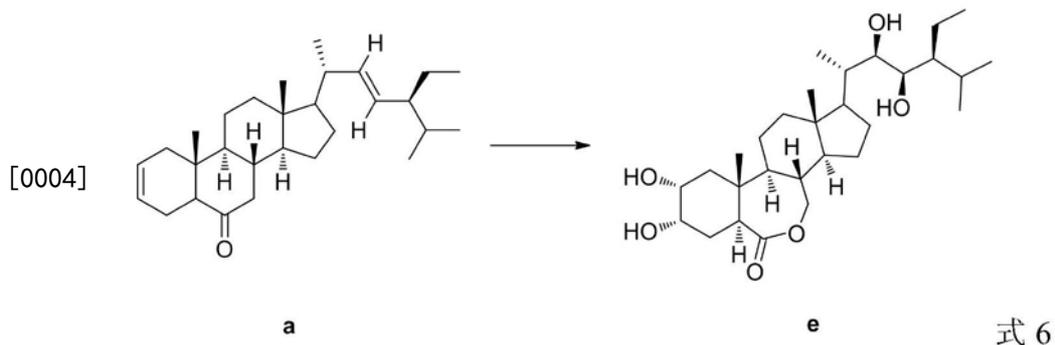
技术领域

[0001] 本发明涉及一种28-高芸苔素内酯制备方法方法,属于有机合成技术领域。

背景技术

[0002] 芸苔素内酯是植物生长促进剂,在1979年由美国农业部的工作人员首次分离得到。它在纳克/单个植物水平上表现出活性,比其他已知类型的植物生长促进剂低几个数量级的浓度。目前已被发现的芸苔素内酯类似物有40多种,但生物活性较高且存在实用价值的只有四、五种,且已经实现人工的合成,如美国的BR,日本的Epi BR和Homo BR等(28-高芸苔素内酯的合成工艺研究[D].黄斌荣,南昌大学,2015)。据报道芸苔素内酯即使在极低的剂量水平下显着提高了几种商业上重要作物的产量(ACS Symposium Series 474; American Chemical Society:Washington,DC,1991)。其中28-高芸苔素内酯的生物活性最高,是目前唯一对单、双子叶和木本科植物均高活性的植物激素,因此28-高芸苔素内酯的合成具有重要的理论研究和现实意义。

[0003] 通过研究已有28-高芸苔素内酯的合成报道,发现其关键步骤为烯烃的双羟基化生成目标产物(式6)。



[0005] 目前合成方法存在或氧化剂为昂贵且剧毒的四氧化锇,烯烃的双羟基化立体选择性不高造成成本高、污染严重等问题;手性催化剂用量大,或与产物难以分离无法实现重复利用从而造成成本高、操作繁琐等问题,大大限制了其应用。

[0006] 因此,目前急需对其工艺进行改进,寻找适用于工业化生产的制备方法。

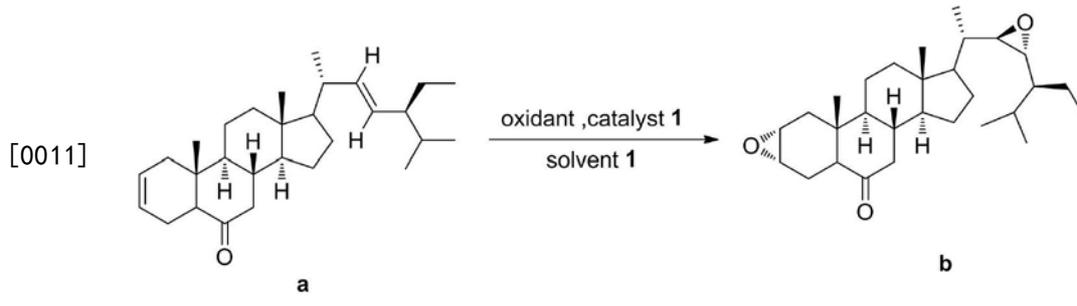
发明内容

[0007] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供一种成本低、操作简便、环境友好、具有较好工业应用价值的28-高芸苔素内酯合成方法。

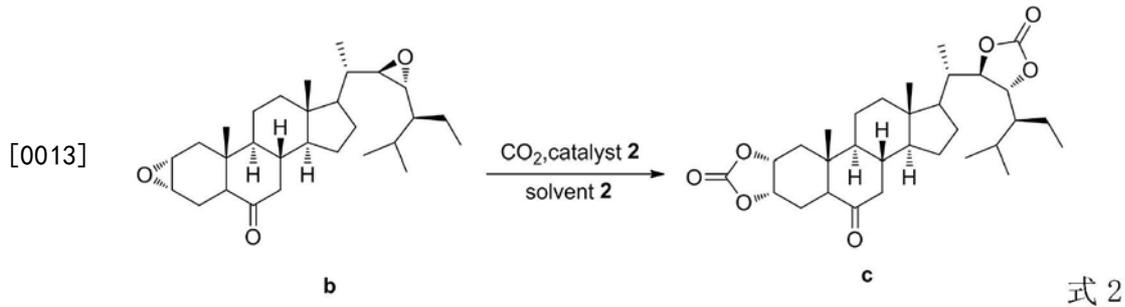
[0008] 为实现上述目的,本发明以(2,22)-二烯-24S-乙基-5 α -胆甾-6-酮为原料制备28-高芸苔素内酯,具体技术方案如下:

[0009] 包括以下四步:

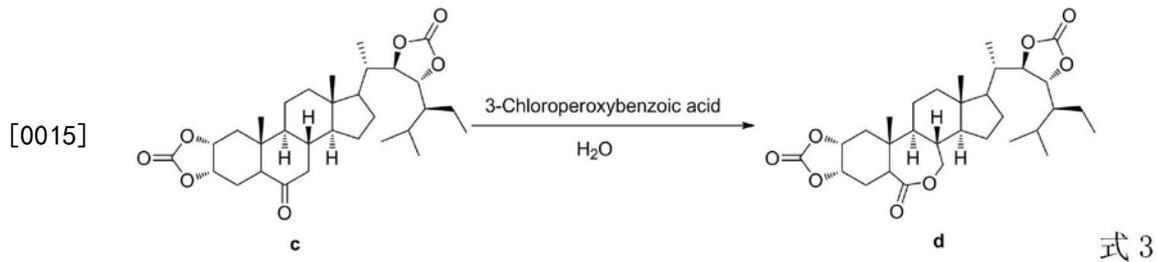
[0010] ①环氧化:以(2,22)-二烯-24S-乙基-5 α -胆甾-6-酮为原料在氧化剂、第一催化剂、第一溶剂的作用下反应得到中间体b。



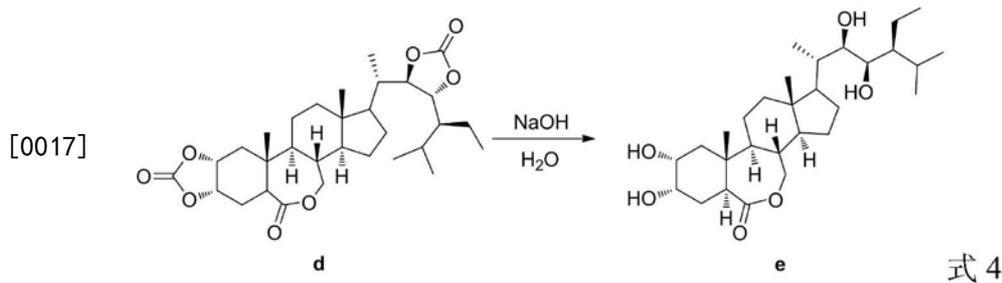
[0012] ②酯化反应: 中间体b在第二催化剂、二氧化碳、第二溶剂作用下得到中间体c。



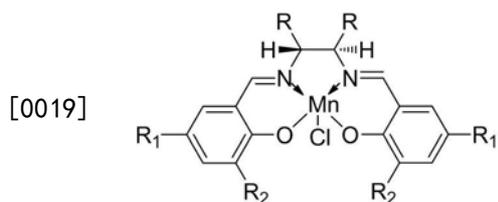
[0014] ③氧化反应: 中间体c在间氯过氧苯甲酸和水作用下得到中间体d。



[0016] ④水解反应: 中间体d在氢氧化钠作用下水解得到目标产物e, 即为28-高芸苔素内酯。



[0018] 上述步骤①中所述氧化剂为双氧水和次氯酸钠, 优选双氧水; 第一催化剂手性金属salen Mn(III)配合物, 结构如式5; 第一溶剂为水、二氯甲烷、乙腈、乙醚中的一种, 优选水。



[0020] R=H, Ph或Et R₁=H或t-Bu R₂=H, Me, OMe或t-Bu 式5

[0021] 上述步骤①中,原料a、与手性催化剂的物质的量之比为1:(0.1%~4%)以 Mn的含量计;原料a、氧化剂、第一溶剂的质量之比为1:(0.09~0.3):(2-10)。

[0022] 上述步骤①反应温度为0-30℃。

[0023] 上述步骤②中所述第二催化剂为四丁基溴化铵(TBAB)和氧化石墨烯(GO)组成的二元催化剂,其中氧化石墨烯由改进的Hummers法制备而成;所述第二溶剂为水、四氢呋喃、乙酸乙酯、二氧六环、二氯甲烷中的一种,优选水。

[0024] 上述步骤②中所述中间体b与催化剂的质量之比为1:(0.08~0.2);中间体b与溶剂的质量比为1:(3-10)。

[0025] 上述步骤②反应温度为25-50℃。

[0026] 本发明的有益效果是:

[0027] 本发明在现有制备方法的基础上,对其合成条件进行了进一步研究和改进,第一催化剂为手性金属salenMn(III)配合物,选择性更高,用量是已报到催化剂的1/1000~1/25,操作简便,高效为工业化创造了条件;第一氧化剂和溶剂可采用双氧水和水,避免了常规有机溶剂和氧化剂的使用,更为经济绿色;第二催化剂为固载催化剂,与产物易分离,可循环使用,工艺成本低、环境友好符合工业化大生产的要求,具有良好的工业应用价值。

具体实施方式

[0028] 下面结合具体实施例对本发明的实施方式作进一步说明。

[0029] 实施例所用手性催化剂结构如式5所示:Cat 1(R=H,R₁=t-Bu,R₂=t-Bu)、Cat 2(R=Ph,R₁=H,R₂=t-Bu)、Cat 3(R=Ph,R₁=t-Bu,R₂=t-Bu)、Cat 4(R=Et,R₁=t-Bu,R₂=Me);催化剂TBAB/GO中,TBAB含量为0.3%mol/g。

[0030] 实施例1

[0031] 在带有温度计和搅拌器的反应器中加入(2,22)-二烯-24S-乙基-5α-胆甾-6-酮(410.67g,1mol)、Cat 1(0.5mol%)、水(830ml),0℃搅拌下加入双氧水(37.41g),TLC检测至反应完全,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗,回收二氯甲烷得到中间体b 404.16g待用,收率91.3%。向反应器中依次加入中间体b(404.16g)、TBAB/GO(32.6g)和水(1210ml),室温下通入二氧化碳至反应完全,离心分离回收TBAB/GO,加入水洗,得到中间体c(410.75g)待用,收率86.0%。将得到的中间体c、水(1230ml)到反应器中,10℃下缓慢加入间氯过氧苯甲酸(134.6g),室温搅拌40min,水洗,二氯甲烷萃取,回收二氯甲烷得到中间体d待用,将得到的中间体d、40%氢氧化钠水溶液(200g),50℃搅拌,TLC检测至反应完全,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,干燥,得到28-高芸苔素内酯(308.7g,纯度95%,总收率62.4%)。

[0032] 实施例2

[0033] 在带有温度计和搅拌器的反应器中加入(2,22)-二烯-24S-乙基-5α-胆甾-6-酮(410.67g,1mol)、Cat 1(0.1mol%)、水(1640ml),0℃搅拌下加入双氧水(41.1g),TLC检测至反应完全,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗,回收二氯甲烷得到中间体b 395.75g待用,收率89.4%。向反应器中依次加入中间体b(395.75g)、TBAB/GO(39.6g)和水(1980ml),室温下通入二氧化碳至反应完全,离心分离回收TBAB/GO,加入水洗,得到中间体c(401.7g)待用,收率84.7%。将得到的中间体c、水(1500ml)到反应器中,10℃下缓慢加入间氯过氧苯甲酸(130.6g),室温搅拌40min,水洗,二氯甲烷萃取,回收二氯甲烷得到中间体d待用,将得到的

中间体d、40%氢氧化钠水溶液(152g),50℃搅拌,TLC检测至反应完全,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,干燥,得到28-高芸苔素内酯(336.9g,纯度96.5%,总收率68.1%)。

[0034] 实施例3

[0035] 在带有温度计和搅拌器的反应器中加入(2,22)-二烯-24S-乙基-5 α -胆甾-6-酮(410.67g,1mol)、Cat 2(0.3mol%)、水(1230ml),30℃搅拌下加入双氧水(132.2g),TLC检测至反应完全,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗,回收二氯甲烷得到中间体b 370.7g待用,收率83.0%。向反应器中依次加入中间体b(401.1g)、TBAB/GO(80.2g)和水(4010ml),50℃通入二氧化碳至反应完全,离心分离回收TBAB/GO,加入水洗,得到中间体c(423.6g)待用,收率88.1%。将得到的中间体c、水(2000ml)到反应器中,10℃下缓慢加入间氯过氧苯甲酸(137.7g),室温搅拌40min,水洗,二氯甲烷萃取,回收二氯甲烷得到中间体d待用,将得到的中间体d、40%氢氧化钠水溶液(163g),50℃搅拌,TLC检测至反应完全,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,干燥,得到28-高芸苔素内酯(327.5g,纯度95.8%,总收率64.3%)。

[0036] 实施例4

[0037] 在带有温度计和搅拌器的反应器中加入(2,22)-二烯-24S-乙基-5 α -胆甾-6-酮(410.67g,1mol)、4-苯基吡啶氮氧化物(5mol)、Cat 3(1mol%)、水(1232ml)0℃下搅拌,分批加入次氯酸钠(82.1g),TLC检测至反应完全,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗,回收二氯甲烷得到中间体b 409.0g待用,收率92.4%。向反应器中依次加入中间体b(409.0g)、TBAB/GO(70.5g)和水(1210ml),室温下通入二氧化碳至反应完全,离心分离回收TBAB/GO,加入水洗,得到中间体c(406g)待用,收率82.8%。将得到的中间体c、水(1500ml)到反应器中,10℃下缓慢加入间氯过氧苯甲酸(132g),室温搅拌40min,水洗,二氯甲烷萃取,回收二氯甲烷得到中间体d待用,将得到的中间体d、40%氢氧化钠水溶液(200g),50℃搅拌,TLC检测至反应完全,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,干燥,得到28-高芸苔素内酯(342.8g,纯度97.3%,总收率69.3%)。

[0038] 实施例5

[0039] 在带有温度计和搅拌器的反应器中加入(2,22)-二烯-24S-乙基-5 α -胆甾-6-酮(410.67g,1mol)、4-苯基吡啶氮氧化物(5mol)、Cat 4(4mol%)、水(1000ml)0℃下搅拌,分批加入次氯酸钠(103g),TLC检测至反应完全,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗,回收二氯甲烷得到中间体b 400.6g待用,收率90.5%。向反应器中依次加入中间体b(400.6g)、TBAB/GO(80.1g)和水(4006ml),室温下通入二氧化碳至反应完全,离心分离回收TBAB/GO,加入水洗,得到中间体c(405.8g)待用,收率84.5%。将得到的中间体c、水(2000ml)到反应器中,50℃下缓慢加入间氯过氧苯甲酸(131.2g),室温搅拌40min,水洗,二氯甲烷萃取,回收二氯甲烷得到中间体d待用,将得到的中间体d、40%氢氧化钠水溶液(200g),50℃搅拌,TLC检测至反应完全,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,干燥,得到28-高芸苔素内酯(323.5g,纯度95.8%,总收率65.4%)。

[0040] 在本发明其他制备实施例中,催化剂、溶剂可使用本发明所限定的种类进行替换,配体的种类,各步骤反应原料的用量及具体反应条件可以在本发明限定的范围内进行适应性调整,可达到与实施例相当的效果。