



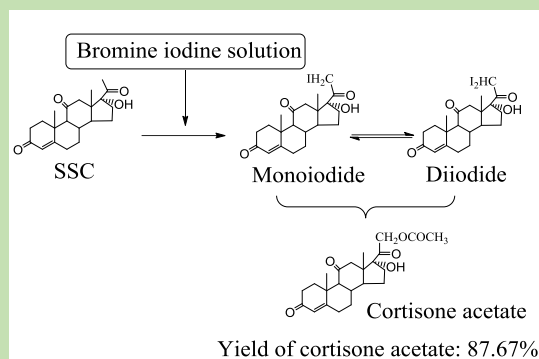
Optimization of iodination reaction for the synthesis of cortisone acetate

Huan LIU¹, Zhengsheng MA¹, Qingfen LIU^{2*}

1. School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an, Shaanxi 710069, China

2. Key Laboratory of Green Process and Engineering, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Abstract: Cortisone acetate is a steroidal drug and an important raw material for the synthesis of steroidal drugs such as prednisone. The preparation of cortisone acetate can be carried out in two steps: iodization and substitution reaction. Iodination reaction is the key step. The maximum molar yield of cortisone acetate was 72.74% in the literature. In this work, the iodization reaction at C-21 position by using 21-deoxycortisone (SSC) as starting raw material and bromine iodine solution as iodinating agent was explored. The conversion of SSC to moniodide and the exchange between moniodide and diiodide were studied. The effects of molar ratio of



SSC to I_2 (bromine iodine solution), feeding rate of bromine iodine solution, extended reaction time and reaction temperature on iodination reaction were investigated. The process was optimized in order to increase the yield of moniodide. The changes of moniodide, diiodide and SSC were detected by HPLC. The results showed that there were competition between the conversion of SSC to moniodide and the continued conversion of moniodide to diiodide. When the contents of moniodide and iodinating agent reached certain values, following continuous addition of iodinating agent, the conversion of moniodide to diiodide became the main reaction, which led to the increase of SSC in the reaction solution. It was also observed that diiodide could be converted to moniodide during extended reaction process, therefore the yield of moniodide could be improved. All the studied factors had significant effects on the iodination reaction. The optimized conditions for the synthesis of moniodide were as follows: molar ratio of SSC to I_2 (bromine iodine solution) 1:0.62, feeding rate of bromine iodine solution 0.33 mL/min (SSC 20 g), extended reaction time 120 min, reaction temperature $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$. Under these optimal conditions, the molar yield of cortisone acetate reached 87.67%, which was 14.93% higher than the yield of literature reported. This optimized process could provide better economic benefits.

Key words: cortisone acetate; iodination reaction; technological optimization; moniodide; diiodide

收稿: 2019-05-20, 修回: 2019-06-04, 网络发表: 2019-06-12, Received: 2019-05-20, Revised: 2019-06-04, Published online: 2019-06-12

基金项目: 国家水体污染控制与治理科技重大专项基金资助项目(编号: 2017ZX07402003); 国家自然科学基金资助项目(编号: 21676272)

作者简介: 刘欢(1994-), 女, 陕西省咸阳市人, 硕士研究生, 应用化学专业, E-mail: liuhuan@ipe.ac.cn; 刘庆芬, 通讯联系人, E-mail: qfliu@ipe.ac.cn.

引用格式: 刘欢, 马政生, 刘庆芬. 醋酸可的松合成中碘化反应工艺优化. 过程工程学报, 2020, 20(2): 205-212.

Liu H, Ma Z S, Liu Q F. Optimization of iodination reaction for the synthesis of cortisone acetate (in Chinese). Chin. J. Process Eng., 2020, 20(2): 205-212, DOI: 10.12034/j.issn.1009-606X.219204.

醋酸可的松合成中碘化反应工艺优化

刘欢¹, 马政生¹, 刘庆芬^{2*}

1. 西北大学化工学院, 陕西 西安 710069

2. 中国科学院过程工程研究所绿色过程与工程重点实验室, 北京 100190

摘要: 以 21-脱氧可的松(SSC)为原料、溴碘液为碘化剂, 研究了 SSC 转化为一碘化物及一碘化物与二碘化物相互转化的反应过程, 考察了摩尔比 SSC/I₂ (溴碘液)、溴碘液滴加速度、反应时间、反应温度等因素对 C-21 位碘化反应的影响, 以获得一碘化物为目标优化了反应工艺, 采用高效液相色谱检测反应体系中一碘化物、二碘化物及 SSC 的浓度变化。结果表明, SSC 转化为一碘化物与一碘化物转化成二碘化物为竞争反应, 在溴碘液滴加结束的后续反应过程中二碘化物可以转化为一碘化物。生成一碘化物最多的最佳工艺条件为 SSC/I₂ (溴碘液)摩尔比 1:0.62、溴碘液滴加速度 0.33 mL/min (SSC 20 g)、后续保温反应时间 120 min、反应温度-3℃。该条件下醋酸可的松的平均摩尔收率为 87.67%, 比文献提高了 14.93%。

关键词: 醋酸可的松; 碘化反应; 工艺优化; 一碘化物; 二碘化物

中图分类号: TQ467.8

文献标识码: A

文章编号: 1009-606X(2020)02-0205-08

1 前言

醋酸可的松既是一种重要的甾体类药物^[1], 也是合成强的松龙^[2,3]、氢化可的松^[4,5]等甾体类药物的关键原料。醋酸可的松生产普遍采用化学合成法^[6,7], 以 21-脱氧可的松(17 α -羟基孕甾-4-烯-3,11,20-三酮, SSC)为原料, 先在 C-21 位发生卤代反应生成卤代物, 卤代物再与醋酸钾发生取代反应生成醋酸可的松(图 1)。文献报道的卤代剂有 I₂^[8-13], Br₂^[14-16]和 ICl^[17-19]等, 工业上常用的卤代剂是碘剂(I₂)及溴碘液(I₂/Br₂ 的甲醇溶液)。以 I₂

为卤代剂合成碘化物, 大量碘离子(I⁻)会随副产物 CaI₂ 流失, 导致 I₂ 浪费, 污染环境^[6,20]; 而以溴碘液为碘化剂, 反应过程中产生的 I⁻与 Br₂ 发生置换反应, 再生为 I₂, 继续发生碘化反应, 见式(1)和(2)。由于 Br₂ 价格只有 I₂ 价格的 1/6, 因此, 以溴碘液为碘化剂可大幅减少碘用量, 成本优势显著, 更具竞争力。

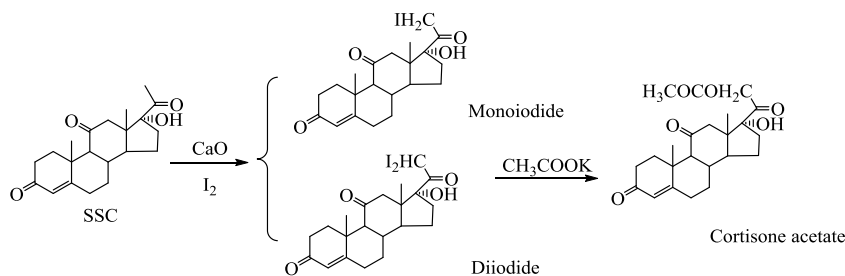
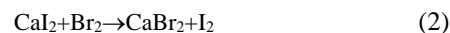


图 1 醋酸可的松的合成路线

Fig.1 Synthetic route of cortisone acetate

根据文献[20], 以 SSC 和溴碘液为原料, 在甾体 C-21 位发生碘化反应主要生成一碘化物(21-碘-17 α -羟基孕甾-4-烯-3, 11, 20-三酮)和二碘化物(21, 21-二碘-17 α -羟基孕甾-4-烯-3, 11, 20-三酮)。酮的 α -H 碘化反应机理^[21-24]如下: 在碱催化下, SSC 脱去质子形成烯醇负离子, 烯醇负离子快速与碘化剂反应生成碘化物, 脱去

质子形成烯醇负离子是限速步骤; 碘化反应生成的一碘化物因碘原子的吸电子诱导效应使 α -H 的酸性增强, 更易脱去质子, 从而使一碘化物转化成二碘化物(图 2)。

在与醋酸钾发生取代反应过程中, 一碘化物和二碘化物均可转化为醋酸可的松。但本课题组研究发现, 一碘化物在 15℃ 下迅速与醋酸钾发生取代反应生成目标

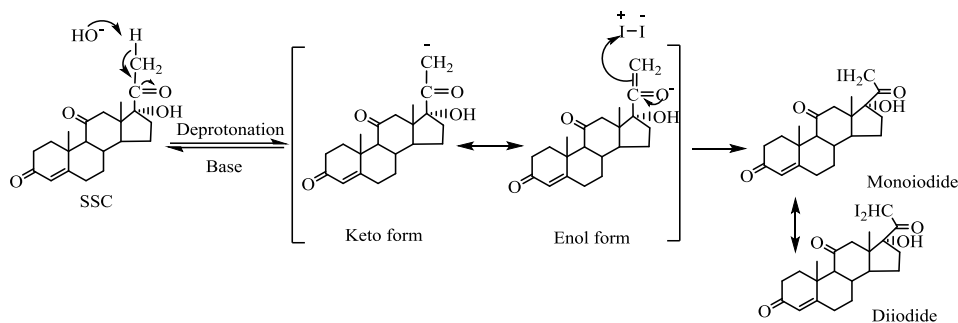


图2 碘化反应机理

Fig.2 The mechanism of iodination reaction

产物醋酸可的松, 而二碘化物难以在短时间内完全转化成醋酸可的松, 反应时间大于 3 h, 反应速度较慢。由此可见, 一碘化物和二碘化物在合成醋酸可的松的后续取代反应中出现明显差异, 二碘化物生成严重制约后续取代反应中醋酸可的松的收率。

迄今为止, 文献[6]报道的醋酸可的松的最高摩尔收率为 72.74%, 未见醋酸可的松合成中 SSC 转化为一碘化物及一碘化物与二碘化物相互转化规律的系统研究。本工作以 SSC 和溴碘液为原料, 研究碘化反应过程, 考察 SSC/I₂ (溴碘液) 摩尔比、溴碘液滴加速度、反应时间、反应温度等因素对一碘化物和二碘化物生成的影响, 建

立和优化碘化反应工艺, 为提高醋酸可的松收率提供基础数据。

2 实验

2.1 材料与试剂

乙腈(纯度 99.98%, 色谱纯, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司), SSC(纯度≥98.0%), I₂, Br₂, CaO, CaCl₂, NH₄Cl 和醋酸钾均为工业级, 纯度≥99.0%, 保定九孚生化有限公司提供, 无水甲醇(纯度≥99.5%)和三氯甲烷(纯度≥99.0%)均为分析纯, 购自北京化工厂。溴碘液自制, 为 I₂/Br₂ 的甲醇溶液, I₂:Br₂ 摩尔比为 1:0.93。

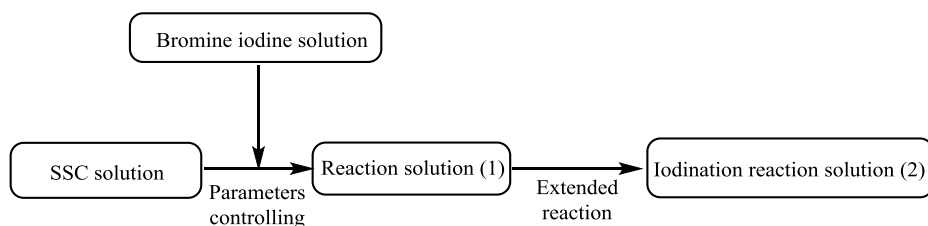


图3 碘化反应操作流程

Fig.3 The operation process of iodination reaction

2.2 实验方法与反应装置

碘化反应操作流程见图 3, 反应装置见图 4。在 500 mL 四口烧瓶中加入 34 mL 甲醇、3.0 g CaCl₂, 搅拌使 CaCl₂ 溶解, 再加入 100 mL 氯仿和 20.0 g SSC, 搅拌至 SSC 完全溶解。将溶液降温至 10℃, 加入 12.0 g CaO, 降温到碘化反应所需温度, 用 BT 100 L 流体计量泵(保定雷弗流体科技有限公司)向溶液中匀速滴加 40 mL 溴碘液至加完, 保温至碘化反应结束。

2.3 检测方法

原料 SSC、产物一碘化物和二碘化物用 Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司)检测, ZORBAX SB-C18 色谱柱(5 μm, 4.6 mm×250 mm), 柱温 40℃, 流

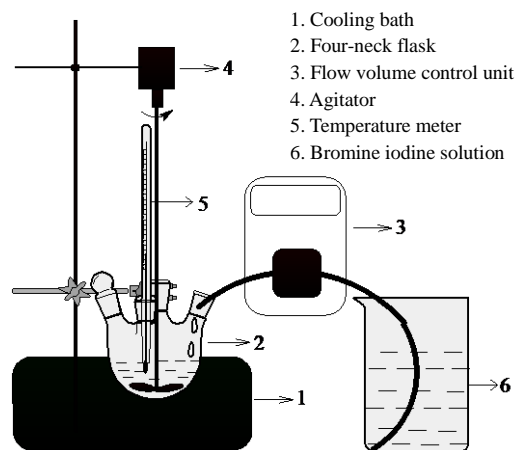


图4 碘化反应装置示意图

Fig.4 The schematic diagram of iodination reaction device

动相为乙腈/水(体积比 40:60), 流速 1.0 mL/min, 进样量 10 μ L, 检测波长 254 nm。由于一碘化物和二碘化物稳定性差, 难以得到标准品, 均采用高效液相色谱峰面积代替浓度进行分析。

2.4 计算方法

SSC 残留率 R 和醋酸可的松收率 Y 计算如下:

$$R(\%) = \frac{\text{反应液中 SSC 物质的量}}{\text{初始反应液中 SSC 物质的量}} \times 100\%$$

$$Y(\%) = \frac{\text{醋酸可的松物质的量}}{\text{初始反应液中 SSC 物质的量}} \times 100\%$$

3 结果与讨论

以体系中产物一碘化物与二碘化物含量及原料 SSC 残留率为指标, 研究碘化反应过程, 并进一步优化碘化反应工艺。

考察了碘化反应过程中 pH 值的变化, 结果显示反应体系的 pH 值从反应开始至结束基本不变, 为 9.5, 在该 pH 下碘化反应可顺利进行。

3.1 碘化反应过程

3.1.1 SSC 转化为一碘化物和二碘化物

在 SSC 20.0 g、温度 $T = -3^\circ\text{C}$ 的反应体系中, 按摩尔比 SSC/I_2 (溴碘液) 分别为 1:0.62 和 1:0.74 匀速滴加溴碘液, 滴加时间均为 150 min, 考察一碘化物和二碘化物生成量随反应时间的变化, 结果见图 5。可见改变反应物 SSC/I_2 摩尔比, 生成一碘化物量最大的时间不同。 SSC/I_2 摩尔比分别为 1:0.62 和 1:0.74 时, 随溴碘液匀速滴加, 一碘化物量分别在 120 和 30 min 时最多, 二者比例为 1:0.40, 即随溴碘液加入量增大, 生成一碘化物量最多的时间缩短, 但量却减少了; 二碘化物分别在反应 90 和 30 min 时检测到, 均在 150 min 时出现最大值, 二者比例为 1:3.66, 表明二碘化物生成量与碘化剂加入量正相关, 即溴碘液加入越多, 生成二碘化物越多。结果表明, SSC 转化为一碘化物与一碘化物转化成二碘化物为竞争性反应(反应 A 和 B)。碘化反应开始时先生成一碘化物(反应 A), 随一碘化物或 I_2 量增加, 一碘化物开始转化为二碘化物(反应 B 的正反应), 即反应 A 和 B 串联进行; 但当一碘化物或 I_2 浓度达到一定值时, 加入的 I_2 主要用于一碘化物转化生成二碘化物, 即主要发生反应 B, 导致更多 SSC 未进行碘化反应, SSC 残留率增大。

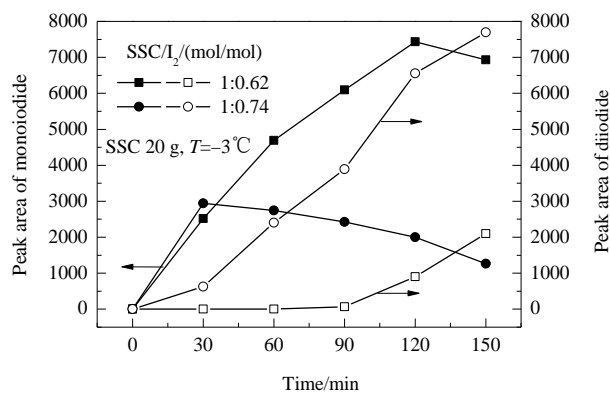
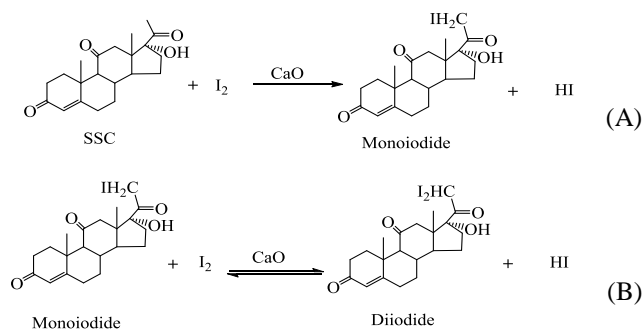


图 5 碘化反应中一碘化物和二碘化物含量随时间的变化

Fig.5 Changes of monoiodide and diiodide contents with reaction time in iodination reaction



3.1.2 二碘化物转化为一碘化物

SSC 20.0 g、摩尔比 $\text{SSC}/\text{I}_2 = 1:0.62$ 、溴碘液 60 min 匀速滴完(滴加速度为 0.67 mL/min)条件下反应, 即时取样检测各物质含量, 结果见图 6。从图可见, 反应初期 ($t \leq 12$ min) 检测到少量一碘化物, 继续滴加碘化剂, SSC 逐渐减少, 一碘化物含量降低, 二碘化物含量逐渐增加。

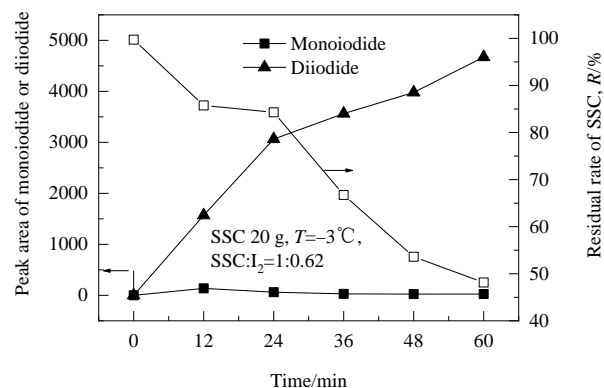


图 6 溴碘液滴加速度为 0.67 mL/min 时 SSC、一碘化物和二碘化物含量的变化

Fig.6 Changes of contents of SSC, monoiodide and diiodide with 0.67 mL/min feeding rate of bromine iodine solution

在该条件下进一步考察了溴碘液滴加完毕后, 于 -3°C 保温反应, SSC、一碘化物和二碘化物含量的变化, 结果见图 7。可见随保温时间延长, SSC 残留率逐渐降低, 一碘化物含量逐渐增加, 但二碘化物含量先增加后降低, 保温反应 30 min 时, 二碘化物含量最大。结果表明, 在后续保温反应的前 30 min, 主要反应为一碘化物向二碘化物的转化, 后续保温反应时间大于 30 min 后, SSC 残留率快速降低, 二碘化物含量也快速减少, 一碘化物含量则快速增加; 后续保温反应 120 min 时达到反应终点, 此时 SSC 和二碘化物含量降至最低, 一碘化物含量最大。与溴碘液滴加完时相比, SSC 残留率从 48.13% 降至 4.92%, 二碘化物含量降低了 93.80%, 一碘化物含量增加了 245.27 倍。该结果表明, 在后续保温反应过程中二碘化物可转化为一碘化物, 有利于提高一碘化物转化率。

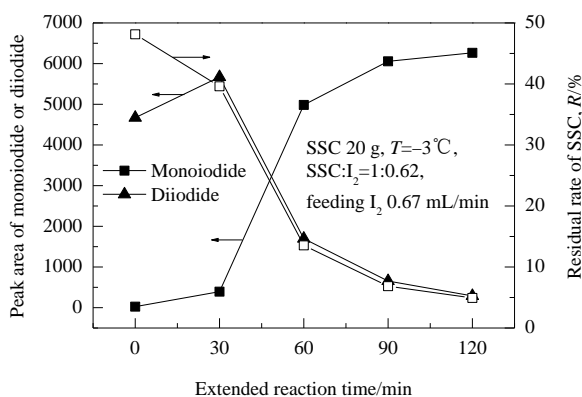


图 7 后续保温反应过程中 SSC、一碘化物和二碘化物含量的变化

Fig.7 Changes of contents of SSC, moniodide and diiodide during extended reaction process

以上结果表明, 通过工艺优化可以控制碘化反应过程中的反应竞争及二碘化物向一碘化物的转化, 从而提高一碘化物转化率, 提高醋酸可的松转化率。

3.2 碘化反应工艺优化

3.2.1 SSC/I_2 比例的影响

反应体系中加入碘化剂的量是影响 SSC 转化率、一碘化物和二碘化物生成率的重要因素。碘化剂加入不足将导致原料 SSC 转化不完全, 碘化剂加入过量又可能生成更多二碘化物, 不利于醋酸可的松合成。以提高一碘化物转化率和降低 SSC 残留率为目标, 通过控制溴碘液用量控制 SSC/I_2 比例, 在溴碘液滴加完后即时取样检测各物质含量, 结果见图 8。 SSC 20.0 g、摩尔比 $\text{SSC}/\text{I}_2=1:(0.50\sim0.74)$ 时, 随溴碘液用量增加, SSC 残留率先降

低后升高, 而一碘化物生成量先缓慢增加后快速降低, 同时二碘化物生成量逐渐增加。 SSC/I_2 为 1:0.50 和 1:0.56 时, SSC 残留率分别为 15.34% 和 10.21%, 表明溴碘液加入量不足, 部分 SSC 未反应, SSC 残留率较大; $\text{SSC}/\text{I}_2=1:0.62$ 时, 一碘化物生成量最大, SSC 残留率为 5.69%; $\text{SSC}/\text{I}_2=1:0.68$ 时, SSC 残留率最低, 为 4.36%, 但一碘化物生成量比最大值减少了 26.63%; $\text{SSC}/\text{I}_2=1:0.74$ 时, SSC 残留率为 10.58%, 一碘化物生成量比最大值减少 81.78%。

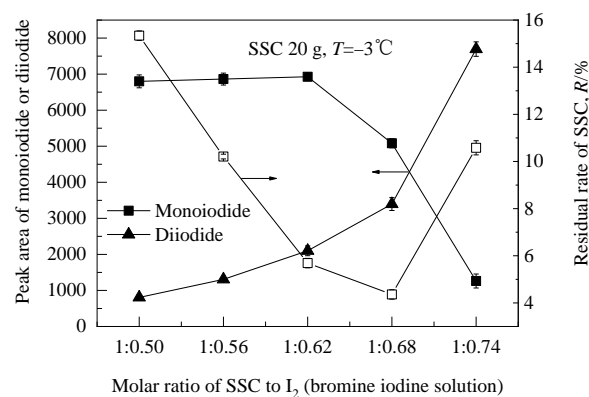


图 8 SSC/I_2 摩尔比对碘化反应的影响

Fig.8 Effects of molar ratio of SSC to I_2 on iodination reaction

以上研究表明, SSC/I_2 是影响碘化反应的关键因素, SSC 转化为一碘化物与一碘化物转化为二碘化物的反应具有竞争性。当一碘化物转化为二碘化物的反应占优势时 ($\text{SSC}/\text{I}_2 > 1:0.68$), SSC 残留率增加、一碘化物下降、二碘化物增加。综合考虑一碘化物生成量和 SSC 残留率, 最佳 SSC/I_2 摩尔比为 1:0.62。

3.2.2 溴碘液滴加速度的影响

碘化剂滴加速度对碘化反应有影响。在 SSC 20.0 g、摩尔比 $\text{SSC}/\text{I}_2=1:0.62$ 的反应条件下, 通过控制溴碘液滴加时间控制其滴加速度, 溴碘液滴加时间分别为 180, 150, 120, 90 和 60 min 时, 对应的滴加速度分别为 0.22, 0.27, 0.33, 0.44 和 0.67 mL/min, 溴碘液滴加结束后继续保温反应, 总反应时间均为 240 min。在后续保温反应结束时取样, 用 HPLC 检测各物质含量, 结果见图 9。溴碘液滴加速度为 0.22~0.67 mL/min 时, 随滴加速度提高, SSC 的残留率先基本不变而后逐渐增加, 滴加速度大于 0.44 mL/min 时, SSC 残留率增加较快; 一碘化物生成量先增加后降低, 溴碘液滴加速度为 0.33 mL/min 时, 一碘化物含量最大; 二碘化物生成量先增加后降低, 溴碘液滴加速度为 0.44 mL/min 时最多。溴碘液滴加速度为 0.67 mL/min 时, 一碘化物和二碘化物含量均最低,

而 SSC 残留率最大。

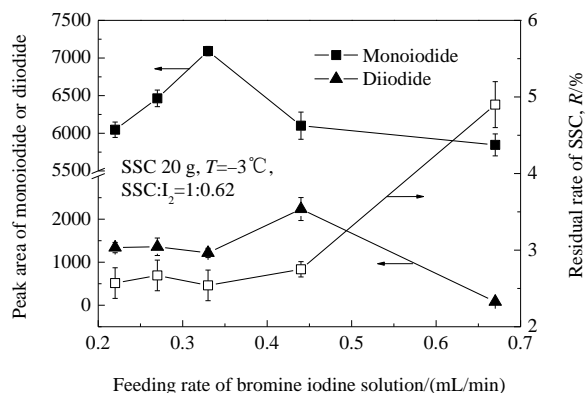


图 9 溴碘液滴加速度对碘化反应的影响

Fig.9 Effects of feeding rate of bromine iodine solution on iodination reaction

该变化趋势是 SSC 转化为一碘化物与一碘化物转化为二碘化物反应竞争的结果。溴碘液滴加速度为 0.33~0.44 mL/min 时 SSC 含量变化较小，但一碘化物含量迅速降低，同时二碘化物含量迅速增加，此时一碘化物转化二碘化物的反应占优势；溴碘液滴加速度增至 0.67 mL/min 时，SSC 转化为一碘化物的量进一步降低，而在保温反应过程中二碘化物向一碘化物转化，导致反应终点时一碘化物和二碘化物均最低，SSC 残留率上升。因此，溴碘液最佳滴加速度为 0.33 mL/min。

3.2.3 反应时间的影响

碘化反应结果表明，溴碘液滴加结束后继续保温反应可促进二碘化物向一碘化物转化，有利于提高一碘化物转化率。在 SSC 20.0 g、摩尔比 $\text{SSC}/\text{I}_2=1:0.62$ 、溴碘

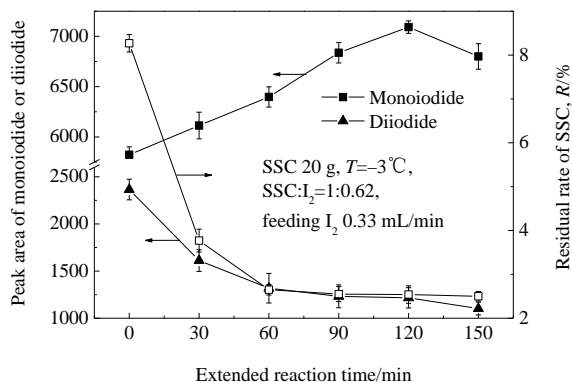


图 10 溴碘液滴加结束后的后续保温反应时间对碘化反应的影响

Fig.10 Effects of extended reaction time on iodination reaction

液滴加速度 0.33 mL/min 的条件下，研究了后续反应时间对碘化反应的影响，结果见图 10。后续保温反应时间延长，SSC 残留率先快速降低后变化很小，后续保温反应 150 min 时最低；而一碘化物含量先增加后降低，在后续保温反应 120 min 时最多，150 min 时比最大值减少了 4.11%；二碘化物含量则逐渐下降。后续保温反应 0~120 min 时，一碘化物含量持续增加，SSC 和二碘化物含量均下降，表明两者同时向一碘化物转化。因此，最佳后续反应时间为 120 min。

3.2.4 反应温度的影响

温度是影响合成反应的重要因素。在 SSC 20.0 g、摩尔比 $\text{SSC}/\text{I}_2=1:0.62$ 、溴碘液滴加速度 0.33 mL/min、后续保温反应时间 120 min 的条件下，研究了反应温度对碘化反应的影响，结果见图 11。反应温度为 -8~12 °C 时，SSC 的残留率保持在 2.25%~3.04%，一碘化物量先增加后降低。反应温度为 -3 °C 时，一碘化物生成量最大，SSC 和二碘化物含量均较低，表明两者均向一碘化物转化。提高反应温度至高于 -3 °C，一碘化物含量下降，SSC 残留量上升，不利于一碘化物生成。结果表明，碘化反应最佳温度为 -3 °C。

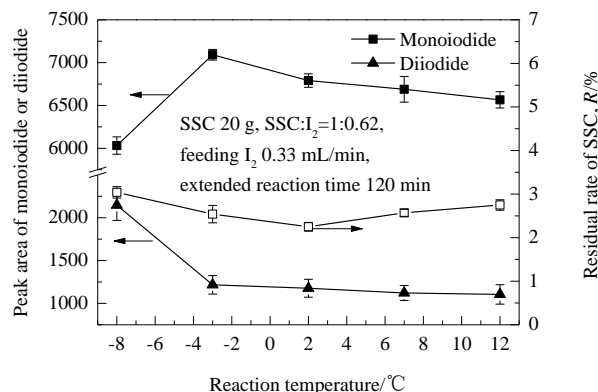


图 11 反应温度对碘化反应的影响

Fig.11 Effects of reaction temperature on iodination reaction

3.3 最佳工艺验证

SSC 量为 20 g 时，碘化反应的最佳条件为：摩尔比 SSC/I_2 (溴碘液) 1:0.62、溴碘液滴加速度 0.33 mL/min、滴加溴碘液结束后后续保温反应时间 120 min、反应温度 -3 °C。将 SSC 量提高到 100 g，溴碘液滴加速度相应提高 5 倍至 1.65 mL/min，进行 3 次碘化反应，并进一步合成醋酸可的松，结果见表 1。结果表明，在最佳工艺条件下，一碘化物合成反应稳定，醋酸可的松的平均摩尔收率为 87.67%，比文献[6]提高了 14.93%，且醋酸可的松纯度 $\geq 98\%$ ，达到了中国药典[25]的要求。

表 1 最佳工艺条件下的实验结果
Table 1 Experimental results under the optimum conditions

Trial No.	Residual rate of	Peak area of	Molar yield of cortisone	Purity of cortisone	Average yield of cortisone
	SSC/%	monoiodide	acetate, Y/%	acetate/%	acetate/%
1	2.52	7091.97	87.61	98.86	
2	2.50	7104.88	87.78	98.88	87.67
3	2.45	7154.27	87.61	98.84	

4 结 论

以 21-脱氧可的松(SSC)为原料、溴碘液为碘化剂，研究了 SSC 转化为一碘化物及一碘化物与二碘化物相互转化的反应过程，确定了关键影响因素，优化了碘化反应工艺，并进一步合成醋酸可的松，得到以下结论：

(1) SSC 转化为一碘化物与一碘化物转化成二碘化物为竞争反应。一碘化物或碘化剂浓度达到一定值时，再加入的碘化剂主要用于一碘化物转化为二碘化物，导致 SSC 残留率增大。在滴加溴碘液结束后的保温反应过程中，二碘化物转化为一碘化物，可提高一碘化物转化率。

(2) SSC/I₂ (溴碘液)摩尔比、溴碘液滴加速度、溴碘液滴加结束后的后续保温反应时间、反应温度等参数对一碘化物、二碘化物生成均有显著影响。

(3) 最佳反应条件为：SSC/I₂ (溴碘液)摩尔比 1:0.62、溴碘液滴加速度 0.33 mL/min (20 g SSC)、溴碘液滴加结束后的后续保温反应时间 120 min、反应温度-3℃。该条件下，SSC 100 g 的反应体系中，醋酸可的松的平均摩尔收率为 87.67%，比文献提高了 14.93%。

参考文献

[1] Muhtadi F J. Cortisone acetate [J]. Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, 1999, 26(1): 167–245.

[2] Wang M, Zhang L, Shen Y, et al. Effects of Hydroxypropyl-β-cyclodextrin on steroids 1-en-dehydrogenation biotransformation by *Arthrobacter simplex* TCCC 11037 [J]. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2009, 59(1/2/3): 58–63.

[3] Zhi H Z, Zhi G Y. Studies on the application of microorganisms immobilized by radiation in the pharmaceutical industry [J]. Journal of Radioanalytical & Nuclear Chemistry, 1988, 125(1): 157–164.

[4] Oliveto E P, Rausser R, Weber L, et al. 11-Oxygenated steroids: XVI. the preparation of hydrocortisone from cortisone acetate [J]. Journal of the American Chemical Society, 1956, 78(8): 1736–1738.

[5] Szpilfogel S A, Posthumus T A P, Winter M S D, et al. Synthesis of 1,2-dehydroderivatives of adrenal cortical hormones [J]. Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 1956, 75(4): 475–480.

[6] 赵岩岩. 醋酸可的松合成的新工艺研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2015: 16–42.

Zhao Y Y. Research on new process in synthesis of cortisone acetate [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2015: 16–42.

[7] Ringold H J, Stork G. Steroids: XCIII. introduction of the cortical

hormone side-chain [J]. Journal of the American Chemical Society, 1958, 80(1): 250.

[8] 黄鸣龙, 蔡祖恂, 王志勤, 等. 副肾皮酮乙酸酯的合成 [J]. 化学学报, 1959, 25(5): 295–301.

Huang M L, Cai Z Y, Wang Z Q, et al. Synthesis of acetic acid ester of accessory kidney ketone [J]. Acta Chimica Sinica, 1959, 25(5): 295–301.

[9] Bowers A, Ringold H J. Steroids. XCV.¹ synthesis of 6α-methyl-21-desoxycortisone: a new route to 6α-methylcortisone [J]. Journal of the American Chemical Society, 1958, 80(12): 3091–3093.

[10] Pinkus A G, Gopalan R. Acid-catalyzed iodination of a hindered alkyl aryl ketone: 2,4,6-trimethylacetophenone (I). rate dependence on iodine concentration [J]. Tetrahedron, 1986, 42(13): 3411–3418.

[11] Prebil R, Stavber S. Aerobic oxidative α-iodination of carbonyl compounds using molecular iodine activated by a nitrate based catalytic system [J]. Tetrahedron Letters, 2014, 55(41): 5643–5647.

[12] 林琳. 孕甾 21-位碘代反应的研究 [D]. 天津: 天津理工大学, 2012: 13–23.

Lin L. Study on pregnadien 21-iodination reaction [D]. Tianjin: Tianjin University of Technology, 2012: 13–23.

[13] 李一帆, 徐伟, 朱勃. 无有机溶剂的芳香化合物的氧气氧化碘化反应 [J]. 化学研究与应用, 2014, (2): 290–293.

Li Y F, Xu W, Zhu Q. A organic-solvent-free aerobic oxidative iodination of arenes [J]. Chemical Research and Application, 2014, (2): 290–293.

[14] 赵岩岩, 冯书晓, 章亚东. 合成醋酸可的松新路线中脱保护反应的研究 [J]. 河南化工, 2015, 32(4): 22–25.

Zhao Y Y, Feng S X, Zhang Y D. Study on deprotection in a new process for synthesis of cortisone acetate [J]. Henan Chemical Industry, 2015, 32(4): 22–25.

[15] 赵云现, 李超, 余伟. 醋酸可的松的制备方法: CN 103232514 [P]. 2013–08–07.

Zhao Y X, Li C, Yu W. Preparation method of cortisone acetate: CN 103232514 [P]. 2013–08–07.

[16] 冯书晓, 杨春梅. 以雄烯二酮为原料合成醋酸可的松的两种路线比较 [J]. 合成化学, 2018, 26(6): 444–449.

Feng S X, Yang C M. Comparison of two routes for the synthesis cortisone acetate starting from androstendione [J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 2018, 26(6): 444–449.

[17] 黄伯芬, 王樱, 程斌. 医药中间体 5-氨基-2,4,6-三碘异酞酸的合成研究 [J]. 化工新型材料, 2006, 34(9): 43–45.

Huang B F, Wang Y, Cheng B. Study on synthesis of 5-amino-2,4,6-triiodo-isophthalic acid as medicine intermediate [J]. New Chemical Materials, 2006, 34(9): 43–45.

[18] 谢何青, 李敬芬. 医药中间体 17α-羟基-21-碘黄体酮的合成工艺改进 [J]. 自动化应用, 2008, (5): 34–35.

Xie H Q, Li J F. Improvement of synthesis techics of medical intermediat 17α-hydroxy-21-iodopregn progesterone [J]. Automation Application, 2008, (5): 34–35.

- [19] 谢何青, 夏平. 正交试验设计在 17 α -羟基-21-碘黄体酮合成工艺改进中的应用 [J]. 数理医药学杂志, 2008, 21(5): 609–611.
Xie H Q, Xia P. Orthogonal experimental design in 17 α -hydroxy-21-iodine progesterone improved synthesis of the application [J]. Journal of Mathematical Medicine, 2008, 21(5): 609–611.
- [20] 李超, 余伟. 一种醋酸可的松的制备方法: CN105669809 [P]. 2016–03–16.
Li C, Yu W. A preparation method of cortisone acetate: CN105669809 [P]. 2016–03–16.
- [21] Carey F A. Advanced organic chemistry [M]. 5th Ed. New York: Plenum Press, 1984: 249–310.
- [22] Fieser L F, Fieser M A P. Advanced organic chemistry [M]. New York: Reinhold Publisher Corporation, 1961: 449–484.
- [23] 郑穹. 醛或酮 α -卤代反应的过渡态理论分析 [J]. 大学化学, 1993, 8(4): 50–51.
Zheng Q. Theoretical analysis of transition state of aldehyde or ketone α -halogenation analysis [J]. University Chemistry, 1993, 8(4): 50–51.
- [24] 苏桂田. α -卤代反应和历程分析及应用 [J]. 沈阳师范大学学报 (自然科学版), 2000, 18(3): 70–75.
Su G T. The analysis and application of α -halogenated reaction and process [J]. Journal of Shenyang Normal University (Natural Science Edition), 2000, 18(3): 70–75.
- [25] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1521–1522.
National Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: part 2 [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2015: 1521–1522.