

熊果甙的合成

蔡卫民 (浙江省医药工业公司, 杭州 310012)

晏正华 (江西九洲制药厂, 330009)

摘要 熊果甙具有利尿、抗菌、镇咳作用, 并有皮肤增白作用。其可从植物中提取分离得到, 本文以葡萄糖和对苯二酚为原料合成制取, 方法简便, 可靠, 具有实用价值。

关键词 熊果甙 合成

熊果甙(β -Arbutin)广泛存在于多科属植物中, 据报道有利尿、抗菌作用, 并可作为尿道消毒剂。体外试验时, 能抑制胰岛素的降解。口服后在体内很快水解而产生氢醌, 与葡萄糖醛酸结合, 在碱性尿中可释放游离氢醌而起杀菌作用。经多种动物实验证明, 熊果甙具有镇咳作用, 且毒性很低。近年来还发现熊果甙有皮肤增白作用, 用于化妆品增白剂, 副作用小, 效果好。熊果甙可从植物中提取得到, 如从毛大丁草中获得。本文以葡萄糖, 对羟基苯酚为原料, 用人工合成的方法制取。国内尚未见有关这方面的研究报道。合成路线如图1所示。

实验与结果

熔点用WL-1显微熔点仪测定, 温度未校正, 旋光仪用Perkin Elmer 241MC(美国)。本文所用试剂均为市售分析纯。

1 β -五乙酰葡萄糖(I)

无水葡萄糖100 g, 无水醋酸钠50 g, 冰醋酸500 g, 搅拌混匀, 加热至120°C, 反应1 h, 冷至室温, 加水稀释, 析出(I)白色粉末, 用乙醇重结晶得白色针状结晶180 g(85%), mp 129~131°C。

2 四乙酰对苯二酚葡萄糖甙(II)

取(II)35 g, 加对苯二酚12 g, 加热使之熔融, 加对甲苯磺酸约0.5 g, 搅拌并减压抽气, 反应40 min。冷却, 用氯仿萃取, 合并萃取液, 水洗, 无水氯化钙干燥。减压回收溶剂, 得(II)粗品, 重结晶得白色针状结晶8.2 g(32%), mp 136°C

3 五乙酰对苯二酚葡萄糖甙(III)

取上述(II), 加冰醋酸150 ml, 无水乙酸钠20 g, 加热回流2 h, 反应完毕, 加水700 ml, 搅拌, 静置, 析出结晶性沉淀, 过滤, 滤饼用乙醇重结晶, 活性炭脱色得(III)晶体7.6 g(85%), mp 145°C, $[\alpha]_D^{20} - 24.1^\circ$ (丙酮)

4 熊果甙(对苯二酚葡萄糖甙)(IV)

取(III)10 g, 溶于50 ml 10% 碳酸钠水溶液与50 ml 甲醇的混合液中, 搅拌反应4 h, 过滤, 滤液减压浓缩, 残渣用乙酸乙酯重结晶, 得白色针状结晶5.3 g(90%), mp 164°C, 在110°C温度下干燥失去结晶水, mp 199°C。

讨论

(1) 四乙酰对苯二酚葡萄糖甙的制备是合成熊

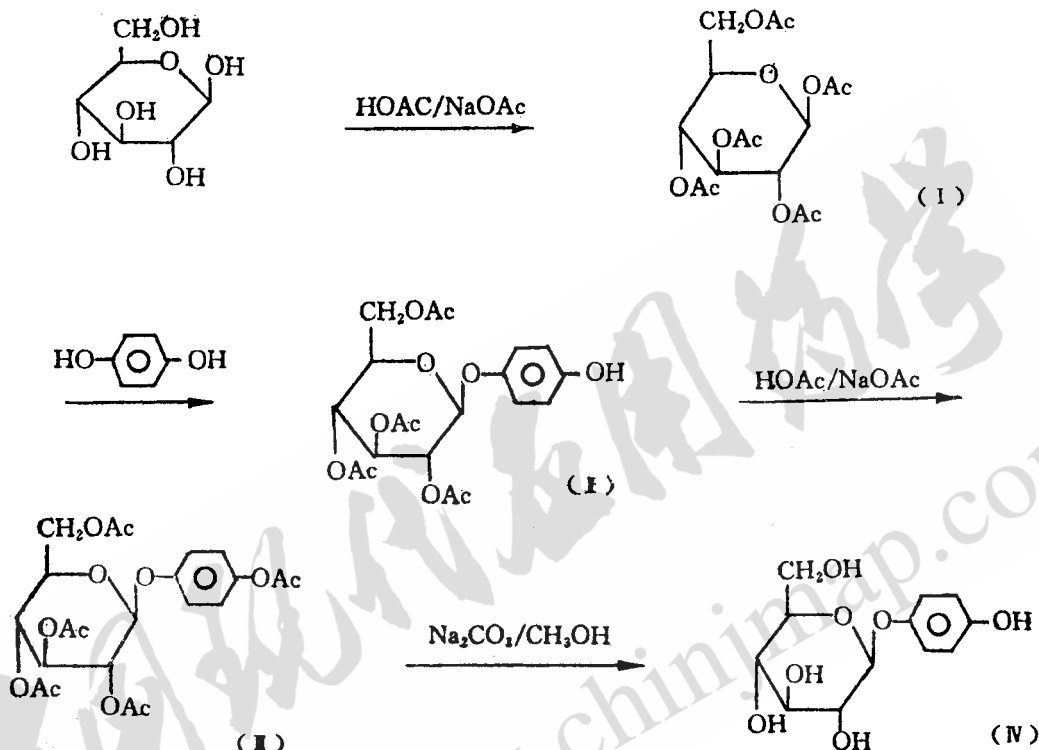


图1 熊果甙的合成路线

果甙的关键步骤，可以采用固体物熔融后，在催化剂存在下进行反应，也可选用合适的有机溶剂如苯、高级醇，己烷等作反应介质进行反应，有机溶剂有利于分散物料使之成为均相反应。但在实际应用中，不如熔融反应直接简便。

(2) 缩合反应可能产生副产物有四乙酰对苯二酚葡萄糖甙，为了减少副产物，投料时对苯二酚需过量。

(3) 用氯仿抽提四乙酰对苯二酚葡萄糖甙后，

反应液中含有未反应的对苯二酚，用水重结晶后可重新利用。本文用回收的对苯二酚作原料制备熊果甙，成本下降。

(4) 在制取中间体四乙酰对苯二酚葡萄糖甙后，也可不经五乙酰对苯二酚葡萄糖甙步骤而直接碱水解去乙酰基得到熊果甙，但收率较低。

上述熊果甙的合成方法简便，可靠，具有实用价值。