

熊果苷合成新工艺

姚斌¹, 陈万生², 吴秋业¹ (1 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433; 2 第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433)

摘要: 目的 改进天然活性成分熊果苷的合成工艺。方法 以五乙酰葡萄糖、对苯二酚为起始原料, 通过乙酰化保护, 在路易氏酸条件下缩合, 在饱和甲醇氨溶液中脱保护基, 得到最终产物熊果苷 (1)。结果与结论 降低了成本, 原料易得, 工艺简单易行, 产品纯度高, 最终收率达到 40.8%。适合工业化生产。

关键词: 熊果苷; 合成

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)05-0389-02

Improved synthesis of arbutin

YAO Bin¹, CHEN Wan-sheng², WU Qiu-ye¹ (Department of Organic Chemistry, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433 China; 2 Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433 China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the synthetic procedure of arbutin. **METHOD** Using pentaacetyl- β -D-glucose and hydroquinone as primary material, arbutin was synthesized through protection, condensation and deprotection. **RESULT and CONCLUSION** The overall yield was 40.8%. This process has advantages of mild reaction conditions, convenient work-up, and is suitable for industrial production.

KEY WORDS arbutin; synthesis

熊果苷 (arbutin) 是从 blueberry 树叶中分离得到的天然活性物质, 其化学名为 1-(4-羟基) 苯基- β -D-吡喃葡萄糖苷。其药理活性报道有利尿、抗菌并与可待因 (codeine) 具有等效的镇咳效果^[1,2]。近几年来还发现熊果苷是酪氨酸酶抑制剂, 能阻断多巴及多巴醌的合成, 抑制黑色素生成, 从而具有皮肤增白作用^[3]。因此在医药化妆品中应用广泛。目前发达国家美白护肤市场几乎已被熊果苷垄断。

天然活性物质的人工合成是目前中药现代化研究的一个热点。现有文献报道的方法^[4-6]存在中间体溴代乙酰葡萄糖不稳定, 反应条件要求高, 分离手段复杂, 不适合大规模生产 (图 1)。

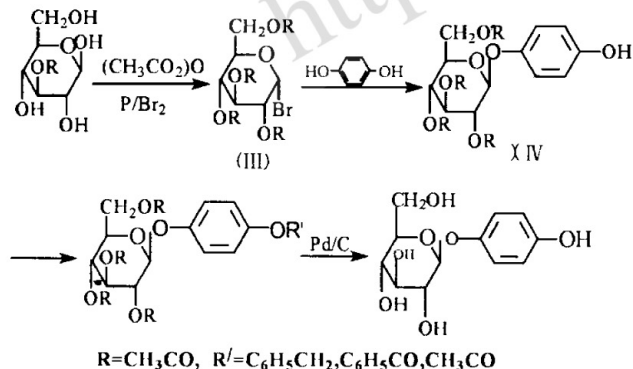


图 1 文献报道的合成路线

Fig 1 Synthetic routes of arbutin from reference

笔者结合以往合成苷类的经验, 设计的合成路线 (图 2), 具有原料易得, 工艺简单易行, 把对苯二酚先制成单乙酰对苯二酚, 然后与 (4) 缩合, 通过控制对苯二酚和乙酸酐的投料比, 使单乙酰对苯二酚产率最高, 采用无水乙醇分步结晶法, 除去少量的双乙酰对苯二酚, 提高了纯度, 同时未反应的对苯二酚能回收, 降低了成本, 产品纯度高, 最终收率 40.8%。

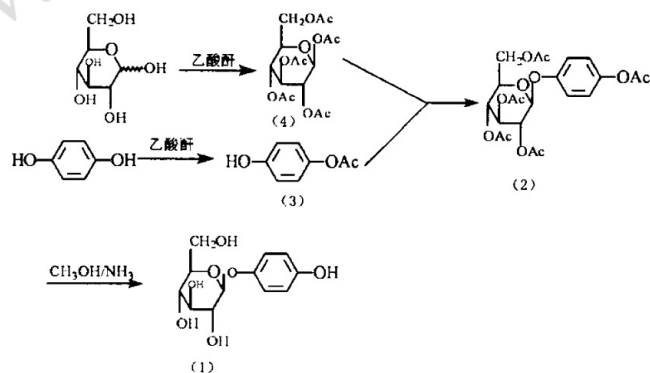


图 2 改进的合成路线

Fig 2 Improved synthetic procedure

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂

Yamatomodel M. P.-21 型熔点测定仪 (温度计已校正); Bruker Spectrospin AC-p 400 型核磁共振仪; WZZ-2A 自动旋

作者简介: 姚斌 (1969-), 男 (汉族), 硕士, 讲师

光仪(数显);葡萄糖(上海化学试剂公司,分析纯);乙酸酐(化学纯);对苯二酚(分析纯);三氟化硼乙醚络合物(北京长阳振兴化工有限公司,分析纯);无水乙酸钠(分析纯)。

1.2 合成方法

1.2.1 五乙酰- β -D-吡喃葡萄糖(4)的制备 在500mL三颈瓶中加入D-葡萄糖10g(0.056mol),乙酸酐48g(0.503mol),无水乙酸钠1g(0.0131mol),加热回流2h。倒入300mL冰水中,搅拌,过滤,得白色固体,干燥,用乙醇重结晶得白色固体17.5g,收率80%,mp 130~131 $^{\circ}$ C(文献^[7] mp 130~131 $^{\circ}$ C)。

1.2.2 单乙酰对苯二酚(3)的制备 在反应瓶中加入2mol/L NaOH水溶液20mL,对苯二酚3.3g(0.03mol),冰浴,剧烈搅拌,缓慢滴加乙酸酐2g(0.02mol),反应1h,用氯仿提取,水洗至中性,干燥,减压蒸干,用无水乙醇分步结晶,除去双乙酰对苯二酚,蒸干得固体3.3g,收率70%,mp 61~62 $^{\circ}$ C(文献^[8] mp 62~63 $^{\circ}$ C)。

1.2.3 五乙酰熊果苷(2)的制备 在氮气保护下,反应瓶中加入(4)37.8g(0.02mol), (3)4.6g(0.03mol),二氯甲烷20mL,三乙胺1mL,室温滴加三氟化硼乙醚液11.2g(0.8mol),滴完后室温反应1h。加入100mL水,分取有机层,水洗,加入无水MgSO₄干燥,减压蒸干,用甲醇重结晶,得针状结晶,烘干,得8.5g,收率90%,mp 145~146 $^{\circ}$ C。(文献^[8] mp 146 $^{\circ}$ C)。

1.2.4 熊果苷(1)的制备 在100mL反应瓶中加入(2)2g和无水甲醇30mL,冰浴下通入干燥氨气使甲醇饱和,在10 $^{\circ}$ C下反应3h。过滤,减压浓缩至干,用醋酸乙酯重结晶,得白色粉末1g,收率81.2%。mp 197~198 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D^{25} = -64^{\circ}$ (C=3.0, H₂O)(文献^[9] mp 199~200 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D^{25} = -64^{\circ}$)。¹H NMR (DMSO): 6.81(2H, d, ArH); 6.62(2H, d, ArH); 4.61(1H, d, J=7.4, H-1); 3.70(1H, m, H-6); 3.48(1H, m, H-6'); 3.24(1H, m, H-5); 3.20(1H, m, H-3'); 3.14(1H, m, H-3); 3.11(1H, m, H-4)。

一般葡萄糖苷其 β 构型偶合常数 $J_{1,2} = 6 \sim 8$ Hz, α 构型

偶合常数 $J_{1,2} < 4$ Hz。熊果苷葡萄糖C-1位上的氢其偶合常数 $J = 7.4$,可确证熊果苷为 β 构型。

2 结果和讨论

本实验用五乙酰葡萄糖代替溴代乙酰葡萄糖,单乙酰对苯二酚代替对苯二酚,提高了产品的总收率。在单乙酰对苯二酚的制备中,通过控制对苯二酚和乙酸酐的投料比,使单乙酰对苯二酚产率最高,采用无水乙醇分步结晶法,除去少量的双乙酰对苯二酚,提高了纯度,同时未反应的对苯二酚能回收,降低了成本。

最终产品采用醋酸乙酯重结晶,收率为91%,除去了人工合成产品中带有的1分子结晶水和其它杂质,使产品与从植物中提取的熊果苷在熔点和旋光度方面完全一致。

参考文献

- [1] Froluce D. Urinary disinfectant activity of bearberry leaf extracts [J]. *Planta Med.* 1969, 18(1): 1-25.
- [2] Strapova A, Tohodar L, Nosalova G. Antisive effect of taibutic [J]. *Pharmazine*, 1991, 46(8): 611-612.
- [3] 李安良,杨淑琴,郭秀茹,等.熊果苷的进展[J]. *日用化学工业*, 2000, 30(2): 62-65.
- [4] 彭师奇,李立朴,毛建伟,等.苷类化合物的研究[J]. *化学学报*, 1989, 47(5): 512-515.
- [5] Kokai T K. A Process for the preparation of pentaacetyl Arbutin [P]. CA 109: 6889n, JP Pat 87263195, 1987-11-16.
- [6] 李雯,刘宏云,章亚东,等.熊果苷的转移催化合成法[J]. *郑州大学学报*, 1999, 20(2): 42-44.
- [7] Conchle J. Advance in carbohydrate chemistry [M], 1957, 161-179.
- [8] Buckingham J. Dictionary orgic of compounds [M]. New York: Chapman And Hall, 1982.
- [9] Martha Windholz. The Merck Index [M]. New York: Merck & CO. Inc, 1983, 792.

收稿日期: 2004-07-28