

文章编号:1007-6492(1999)02-0042-03

熊果甙的相转移催化合成法

李雯¹, 刘宏民², 章亚东¹, 孟腾³

(1. 郑州工业大学化工学院, 河南 郑州 450002; 2. 郑州大学化学化工学院, 河南 郑州 450052; 3. 河南省城建高等专科学校, 河南 平顶山 467001)

摘要: 对熊果甙的化学合成方法进行了研究. 采用相转移催化法, 用溴化四丁基铵作催化剂, 常压下进行糖式化反应, 所得五乙酰熊果甙经脱保护基后以44%的总收率(以葡萄糖计)得到熊果甙, 产物结构经元素分析、红外光谱、核磁共振谱所证实. 该方法为常压反应, 且原料易得, 操作简单, 对设备要求不高, 具有一定的工业生产价值.

关键词: 熊果甙; 糖式化反应; 相转移催化法; 合成

中图分类号: O 621.3 **文献标识码:** A

熊果甙(Arbutin)是从多种属植物中可分离得到的天然活性物质, 其化学名为4-羟基苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(4-hydroxy-phenyl-β-D-glucopyranoside). 关于熊果甙活性的最初报道为有利尿、抗菌的作用^[1], 1991年报道^[2], 熊果甙具有与可待因(Codeine)等效的镇咳效果, 日本将熊果树叶作为生药收入药典. 除此之外, 作为美白成分, 90年代初, 熊果甙开始用于国内外众多品牌化妆品.

1 合成方法及产物结构

1.1 合成路线

葡萄糖经乙酰化、溴代得溴代四乙酰葡萄糖化合物3, 将对苯二酚单乙酰化得化合物4, 然后经相转移催化得到化合物5, 采用0.1 mol·L⁻¹ CH₃ONa-CH₃OH体系脱保护基后得化合物6. 合成路线见图1.

1.2 方法的选择

由于熊果甙在医药与化妆品行业的广泛应用, 合成工作研究的较多, 国外主要是生物合成方法而化学合成方法的研究很少. 文献[3]报道的方法需反复水洗、碱洗、干燥、过柱分离, 得到化合物7, 且收率极低. 此外, 还有一种专利合成方法^[4], Bu(OCH₂CH₂O)₂Bu作溶剂于110℃和2×10³ Pa的压力下反应4h, 然后经酰化分离出化合物5,

该方法对设备有较高要求.

本文提出的方法原料易得, 为常压反应, 其关键是化合物4的合成. 经过尝试, 醋酸酐:吡啶按1:1摩尔比投料, 主要得到二乙酰化产物, 改用1:1摩尔比在氢氧化钠水溶液中加入醋酸酐得到了化合物4, 收率大于70%, 然后经相转移催化法得到了化合物5, 收率为52.4%, 采用0.1 mol·L⁻¹ CH₃ONa-CH₃OH体系脱保护基后定量得化合物6. 以葡萄糖计其收率为44.6%.

1.3 结构的确定

1.3.1 红外光谱的解析

熊果甙的IR谱图中, 3392 cm⁻¹为羟基的吸收, 呈现较强的宽峰, 表明呈缔合态; 1602 cm⁻¹, 1514 cm⁻¹为苯环典型吸收峰; 1219 cm⁻¹为Ar-O键中碳氧键的伸缩振动; 1113 cm⁻¹, 1067 cm⁻¹为缩醛键C-O-C的特征吸收; 833 cm⁻¹为对位取代苯的弯曲振动. 葡萄糖的吡喃环有3种类型的吸收, 1型吸收相似于二氧六环的环振动, 2型吸收为C₁-H的弯曲振动, 3型吸收774±9 cm⁻¹为吡喃环的呼吸振动. 其中判断糖甙α, β-型最有用的是2型谱带, β-型葡萄糖甙在890 cm⁻¹附近出峰, 熊果甙的2型谱带出现在895 cm⁻¹, 可初步判断该方法制得的熊果甙为β-构型.

1.3.2 核磁共振谱的解析

葡萄糖吡喃环的C-1氢是一个二重峰, 偶合

收稿日期:1999-01-30; 修订日期:1999-03-30

基金项目:国家自然科学基金资助项目(296772030)

作者简介:李雯(1970-), 女, 河南省浚县人, 郑州工业大学助教, 硕士, 主要从事有机合成方面的研究.

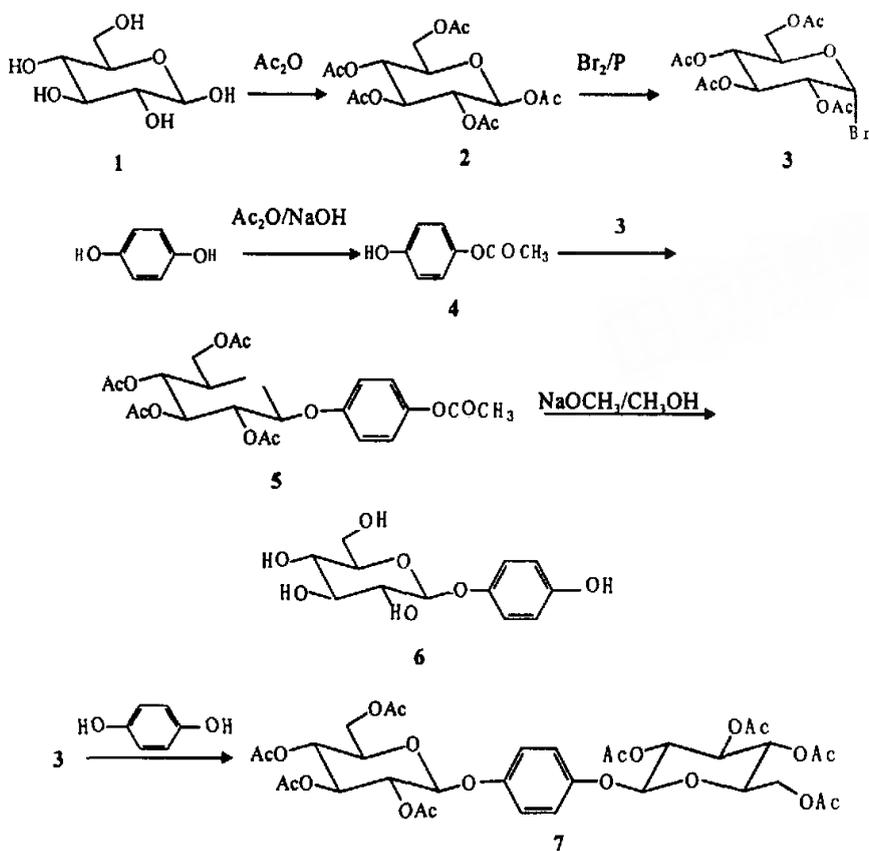


图1 合成路线

常数 $J=7.6\text{Hz}$ 为大偶合,可确证其 β -构型。

2 实验

2.1 测试仪器

四川大学科学仪器厂 WC-1 型显微熔点测定仪;PE-公司 PE-1710 型红外吸收光谱仪, KBr 压片;瑞典 BRUKER 公司 DPX-400 型核磁共振谱仪, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标。

2.2 实验操作

2.2.1 2,3,4,6-四乙酰溴代- α -D-吡喃葡萄糖(3)

在 500 ml 四口瓶中加入 200 ml 乙酸酐,边搅拌边加入 1.2 ml 高氯酸,然后缓缓加入 55 g 葡萄糖,维持温度 $30\sim 40\text{ }^\circ\text{C}$,搅拌 1.5 h,冰水浴冷至 $5\text{ }^\circ\text{C}$ 左右,加入 15 g 红磷,缓缓滴入溴水 90 g (28.8 ml),维持温度在 $10\sim 20\text{ }^\circ\text{C}$ 之间,再慢慢滴入 18 ml 冰水,继续反应 3 h 时。反应完毕,在反应体系中加入氯仿 150 ml,倒入 400 ml 冰水中,过滤除去红磷后分液,水层用氯仿抽提 (30 ml \times 2),合并有机相,用水洗两次,再用 5%~10% 碳酸氢钠

溶液洗至中性,无水硫酸钠干燥后,减压蒸去氯仿,用乙醚重结晶,得白色固体 105 g,收率 85.2%,熔点 $86\sim 88\text{ }^\circ\text{C}$ (与文献[5]报道一致)。

2.2.2 单乙酰对苯二酚(4)

在 50 ml 单口瓶中加入 15 ml ($2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) NaOH 水溶液后,加入 3.3 g 对苯二酚使溶解,在冰浴并剧烈搅拌下,将 2.83 ml 醋酸酐直接加入反应液中,很快有白色固体产生,1 h 后,用 CHCl_3 抽提反应体系 (10 ml \times 3),合并有机相,反复水洗至体系呈中性,无水硫酸钠干燥,过滤,减压抽干氯仿,将所得的固体用无水乙醇重结晶,把析出的透明片状晶体滤去,母液减压抽干后得微粉红色颗粒状晶体 3.3 g,收率 70.2%,熔点 $52\sim 54\text{ }^\circ\text{C}$ 。

2.2.3 五乙酰基熊果甙(5)

在 250 ml 三口瓶中加入 10 ml 水和 10 ml CH_3Cl ,升温至油浴为 $60\text{ }^\circ\text{C}$,加入 2.8 g 溴化四丁基铵使溶解,将 7.0 g 化合物 4 和 17.94 g K_2CO_3 的 60 ml 水溶液倾入反应瓶中,将 13.0 g 化合物 3 溶于 60 ml CH_3Cl ,剧烈搅拌后滴加于反应瓶中,于相同温度下继续搅拌 3 h,分出 CH_3Cl 层,水层

用 CH_3Cl 抽提 3 次, 合并有机相, 水洗至中性, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压抽干 CH_3Cl , 加入无水乙醇并稍热使溶解, 冷却, 析出细针状晶体 8.0 g, 收率 52.5%, 熔点 145~147 °C.

元素分析 (%): 计算值: C, 54.77; H, 5.43; 实测值: C, 54.66; H, 5.69.

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1750, 1606, 1597, 1504, 1228, 1132, 1075, 1044, 922, 904, 838.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $10^{-6}\delta$: 7.01 (4H, s, ArH), 5.30 (2H, m, H-2', H-3'), 5.18 (1H, m, H-4'), 5.02 (1H, d, J=7.6 Hz, H-1'), 4.30 (1H, m, H-6'), 4.17 (1H, m, H-6'), 3.85 (1H, m, H-5'), 2.29 (3H, s, CH_3COAr), 2.06 (12H, m, COCH_3).

2.2.4 熊果甙 (6)

在 100 ml 烧瓶中加入 2.0 g 化合物 5 和 30 ml 无水甲醇, 加热溶解, 保持温度在 40 °C 左右, 加入 0.8 ml (0.2 mol·L⁻¹) 甲醇钠的甲醇溶液, 保温并振摇, 反应 1 h, 冷却即析出白色针晶 1.2 g, 收率 97.4%, 熔点 158~161 °C.

元素分析 (%): 计算值: C, 48.90; H, 6.33; 实测值: C, 48.76; H, 6.00.

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3392, 1602, 1514, 1219, 1113, 1067, 895, 833, 780.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) $10^{-6}\delta$: 6.84 (2H, d, J=9.2 Hz, ArH), 6.62 (2H, d, J=8.8 Hz, ArH), 4.62 (1H, d, J=7.6 Hz, H-1'), 3.68 (1H, m, H-6'), 3.45 (1H, m, H-6'), 3.24 (1H, m, H-5'), 3.21 (1H, m, H-3'), 3.16 (1H, m, H-3'), 3.12 (1H, m, H-4').

2.2.5 化合物 (7)

将 3.1 g 氢氧化钠, 2.9 g 亚硫酸钠和 7.0 g 对苯二酚溶于 20 ml 水中, 氩气保护下将 9.5 g 化合物 3 与 45 ml 丙酮配成的溶液滴入反应瓶中, 室温搅拌 8 h 后将反应体系用 50% 醋酸酸化, 然后于 40 °C 减压蒸去丙酮, 残留物置冰箱中 30 min, 分出水层, 有机层用水洗涤, 氯仿溶解, 饱和碳酸钠水溶液和水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压蒸去氯仿, 用无水乙醇重结晶, 得结晶块粉末 0.2 g, 收率 2.2%, 熔点 188~190 °C.

元素分析 (%): 计算值: C, 52.99; H, 5.49; 实测值: C, 52.98; H, 5.61.

IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 1762, 1506, 1377, 1218, 1124, 1079, 1044, 844.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $10^{-6}\delta$: 6.94 (4H, s, ArH), 5.27 (4H, m, H-2', H-2'', H-3', H-3''), 5.17 (2H, m, H-4', H-4''), 4.99 (2H, d, J=8.0 Hz, H-1, H-1''), 4.29 (2H, m, H-6', H-6''), 4.17 (2H, m, H-6', H-6''), 3.83 (2H, m, H-5', H-5''), 2.07 (24H, m, COCH_3).

参考文献

- [1] FROHNE D. Urinary disinfectant activity of bearberry leaf extracts[J]. *Planta Med*, 1969, 18(1): 1-25.
- [2] STRAPKOVA A, JOHODAR L, NOSALOVA G. Antitussive effect of arbutin[J]. *Pharmazie*, 1991, 46(8): 611-612.
- [3] 彭师奇, 李立朴, 吴建伟等. 苷类化合物的研究[J]. *化学学报*, 1989, 47(5): 512-515.
- [4] KOKAI T K. Phenylacetylation[P]. JP Patent: 87263195, 1987-11-16.
- [5] 周俊, 杨雁宾, 杨崇仁. 天麻甙及其类似物的合成[J]. *化学学报*, 1980, 38(2): 162-165.

Synthesis of Arbutin by Phase-transfer Catalysis Method

LI Wen¹, LIU Hong-min², ZHANG Ya-dong¹, MENG Teng³

(1. College of Chemical Engineering, Zhengzhou University of Technology, Zhengzhou 450002, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 3. College of Henan City Construction, Pingdingshan 467001, China)

Abstract: In this paper, the synthesis of Arbutin is studied. The method is based on the phase-transfer catalytic reaction with the $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ as catalytic agent under common pressure. The total yield obtained reaches 44% from glucose, which is satisfactory. Structures of Arbutin are identified by elemental analysis IR and NMR. The application of this method to industry is of great value with the use of Arbutin in the field of medicine and cosmetic.

Key words: arbutin; glucosidation; phase-transfer; synthesis