

6-羟基-D-葡萄糖衍生物的合成研究

黄传辉, 娄小飞, 杜娜娜

(信阳职业技术学院, 河南 信阳 464000)

摘要:目的:利用有机化学反应研究 6-羟基-D-葡萄糖衍生物的合成。方法:以 D-葡萄糖为原料,用丙酮对其 1,2,5,6 羟基进行保护,再对其 5,6 位进行水解、氧化、环合,合成一系列化合物。结果:合成了 6 个化合物,优化了两步反应条件。结论:共合成了 6 个化合物,合成条件得到简化。

关键词:葡萄糖;氧化;衍生物;合成

中图分类号:R914.5

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2011)02-0032-02

1 合成设计

1.1 1,2-氧-异丙叉基- α -D-呋喃葡萄糖的合成

此化合物的制备分为两步,第一步为:以 D-葡萄糖为原料,以丙酮作为溶剂,用干燥的氯化锌,磷酸作为催

化剂,对 D-葡萄糖的 1,2,5,6 位进行双保护,得到了化合物 1;第二步为:化合物 1 在甲醇,硫酸等溶剂中水解得到化合物 2。

反应结构式见图 1。

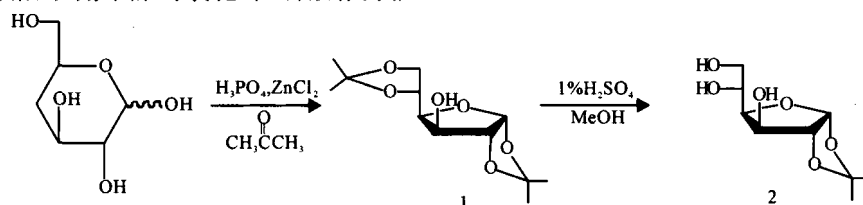


图 1 1,2-氧-异丙叉基- α -D-呋喃葡萄糖的合成

在化合物 1 的合成中,因为产物有水生成,为了使反应向生成产物的方向平衡移动,需要原料、溶剂等都是无水的,因此,所用的氯化锌必须是炒干失去结晶水,丙酮应选用分析纯(需干燥处理)。

制备化合物 1 时由于收率低,由此对其反应条件进行研究,比较了在不同反应条件下生成化合物 1 的收率(见表 1)。

表 1 不同原料与溶剂条件下化合物 1 的收率比较

葡萄糖重量	葡萄糖等级	丙酮等级	产物质量	产物产率
31g	工业级	工业级	8g	17.9%
33g	工业级	分析纯	24g	50.3%
32g	医用级	工业级	10g	21.6%
31g	医用级	分析纯	26g	58.0%

由表 1 可以看出,所用丙酮的级别对产物收率的影响比较大,由此在以后的实验中改进了此操作,稳定并提高了化合物 1 的收率,同时,也提高了产品的质量。

化合物 2 的制备中,加入硫酸-甲醇溶液后原料可能会从溶液中析出,使反应液成为白色浑浊非均相体系,但随着产物的生成原料又会逐渐溶解。本反应时间

不能过长,一般在 12h 左右,避免原料 1,2 位上的保护基团被水解。

制备化合物 1 的目的是以其为原料将其水解以得到化合物 2,以往都是用化合物 1 的纯品进行水解,而要对其提纯需要经过氯仿溶解、萃取、干燥、浓缩、重结晶等步骤,设想如果用化合物 1 的粗品直接水解制取化合物 2,则可省去以上操作,简化了实验操作步骤,以下是分别用化合物 1 的粗品及纯品所制得化合物 2 的产量对照表(表 2)。

表 2 分别用化合物 1 的粗品、精品制得化合物 2 的质量比较

方法 1		方法 2	
化合物 1 的粗品量	化合物 2 的质量	化合物 1 精品量	化合物 2 的质量
33g	12g	27g	15g
35g	13g	24g	13g

由表 2 可以看出,用化合物 1 的粗品与精品制得的化合物 2 的质量基本上一致,故认为对化合物 1 后处理

收稿日期:2010-11-29

作者简介:黄传辉(1985-),男,信阳职业技术学院助教,研究方向为药物合成、药物剂型设计、药物生产工艺改进。

的改进成功。

1.2 以1,2-氧-异丙叉基- α -D-呋喃葡萄糖为原料合成的几个化合物

以化合物2为原料,以吡啶为溶剂,在冰浴下与苯

磺酰氯反应得到化合物3;化合物3在氯仿作为溶剂的条件下,加入PDC进行氧化,在40℃下加热回流反应,得到了化合物4;化合物3在甲醇、氢氧化钾溶液中反应得到了化合物5和6。反应结构式见图2。

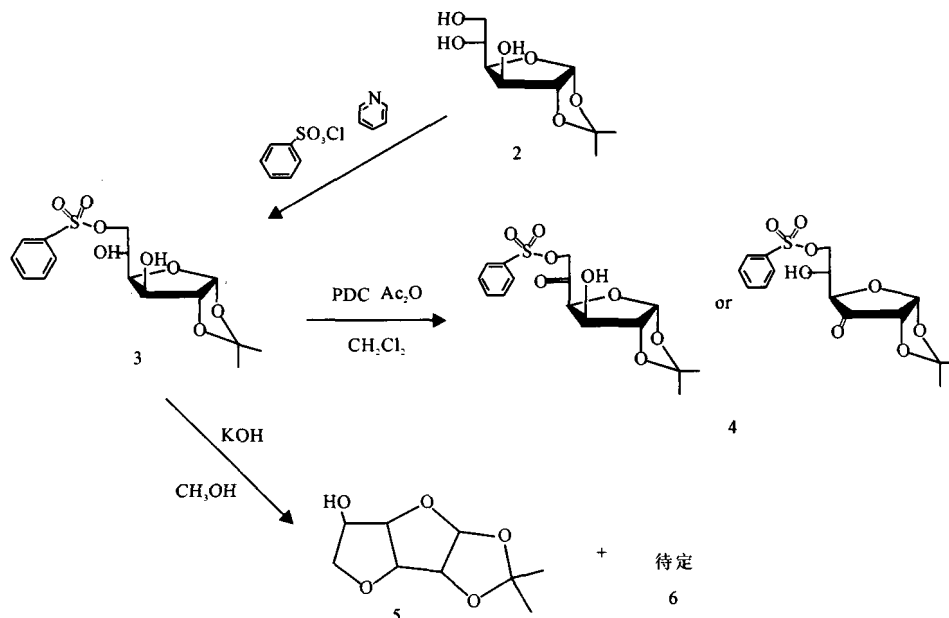


图2 由1,2-丙叉基-3,5,6-三羟基葡萄糖制得的几个化合物

2 试验部分

2.1 化合物1的制备

在250mL圆底烧瓶中加入D-葡萄糖(30.77g, 0.171mol),加入丙酮230mL(分析纯),氯化锌(26g, 0.191mol), $\geq 85\%$ 磷酸0.975mL,在室温下电磁搅拌反应48h,TLC监测终止反应。将反应液抽滤除去未反应的D-葡萄糖,收集滤液于500mL锥型瓶中,在冰浴,电磁搅拌下用饱和氢氧化钠溶液将滤液中和至pH 7~8,有白色固体生成,抽滤,再收集滤液,蒸干除去滤液,得到黄色油状液体或者固体,加入氯仿溶解,用饱和食盐水萃取(50mL \times 3次),再用氯仿反萃饱和食盐水(50mL \times 2次),收集氯仿液,用无水硫酸钠干燥过夜,抽滤,收集滤液,蒸干,得到黄色固体,用环己烷重结晶,得到白色晶体26g,收率为58.0%。

2.2 化合物2的制备

在100mL圆底烧瓶中加入化合物1(9g, 0.035mol),加甲醇45mL溶解,加入1%硫酸45mL,室温下电磁搅拌反应12h,TLC监测终止反应。用碳酸钡中和反应液至pH 7~8,离心(4500转/min \times 2 min),反应体系分为液体和固体层,在布氏漏斗上铺硅胶层(1cm)抽滤2次,得到澄清液体,蒸干,得到白色固体,用甲醇重结晶,得到白色晶体5g,收率为65.7%。

2.3 化合物3的制备

2.3.1 方法1

在50mL圆底烧瓶中加入化合物2(1.5g, 0.007mol),加入吡啶8mL电磁搅拌,待溶解后,置冰浴中,加入苯磺酰氯0.7mL,反应20h,TLC监测终止反应。在反应体系中加入冰水10mL,30min后加入碳酸氢钠中和至无气泡(要少量多次,以免气泡放出过于剧烈而冲出烧瓶),抽滤,用乙酸乙酯洗滤渣(5mL \times 3次),收集滤液,用饱和食盐水萃取(30mL \times 3次),再用乙酸乙酯反萃饱和食盐水(15mL \times 2次),收集乙酸乙酯溶液,加无水硫酸钠干燥过夜,抽滤,收集乙酸乙酯,蒸干,用甲苯带残留吡啶2~3次,得到黄色油状液体或者白色固体,用乙酸乙酯重结晶,得到白色针状结晶1.0g,收率为41.0%。

2.3.2 方法2

在50mL圆底烧瓶中加入化合物2(1.0g, 0.0045mol),加水5mL电磁搅拌使其溶解,加入四氢呋喃10mL,用3mL水溶解氢氧化钠0.2g(0.005mol)加入反应体系,常温下反应约2h,TLC检测终止反应。蒸除反应体系中的四氢呋喃,加入乙酸乙酯(相当于四氢呋喃的量),用饱和食盐水萃取(15mL \times 3次),再用乙酸乙酯反萃饱和食盐水(15mL \times 2次),收集乙酸乙酯溶液,加无水硫酸钠干燥过夜,蒸干,得到黄色油状液体1.5g。柱分(展开剂,氯仿:乙酸乙酯=1:1),得到微黄色油状液体1.2g,收率为73.2%。用乙腈代替四氢呋喃同上。

抗病毒颗粒的薄层鉴别

孙晓英

(大同市同煤集团总医院,山西 大同 037003)

摘要:目的:建立抗病毒颗粒的薄层鉴别方法。方法:采用薄层层析法对抗病毒颗粒中的川芎、牛蒡子等进行薄层色谱鉴别。结果与结论:本试验所确定的鉴别方法稳定可靠,能较为合理地对方中各组分进行定性鉴别,重复性强,可作为抗病毒颗粒的鉴别方法。

关键词:抗病毒颗粒;薄层鉴别;定性鉴别

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2011)02-0034-02

抗病毒颗粒以川芎活血行气,祛风止痛;牛蒡子宣肺祛痰,利咽散结;防风和解清热,透邪达表;金银花辛凉透表,清热解毒;虎杖清热解毒,化痰止咳。总观全方具有清热解毒、解表之功效。该药为抗病毒之临床有效方剂,用于多种病毒性疾病的预防和治疗。为了控制其质量,对其主要成分进行薄层鉴别研究,报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

层析缸,紫外分光光度计,旋转蒸发器。

1.2 材料

硅胶G(青岛海洋化工厂生产);川芎、牛蒡子、防风、金银花、虎杖等药材,经鉴定均为正品;甲醇、乙醇等

试剂均为分析纯;抗病毒颗粒剂。

2 方法与结果

2.1 川芎的 TLC 鉴别

取本品 0.5g,研细,加入 70%乙醇溶液 10mL,超声提取,过滤,滤液挥干后用 20mL 蒸馏水溶解,再用 40mL 乙酸乙酯溶液分两次萃取,合并萃取液,浓缩至 1mL 作为供试品溶液;处方中除去川芎,按相同工艺制成颗粒剂 0.5g,按供试品制备方法,制备川芎阴性液;取川芎对照品 0.5g,加入乙醇溶液 10mL,超声提取 15min,即得。依照 TLC(薄层色谱法)(中国药典 2005 年版第一部附录 VI B)^[1]的方法进行实验,分别量取上述供试品、阴性液 15 μ L,对照品 5 μ L,点于同一含有硅胶

2.4 化合物 4 的制备

称取化合物 3 (0.648g, 0.0017mol)于 50mL 圆底烧瓶中,加入二氯甲烷 10mL, PDC 0.3g, 乙酸酐 0.5mL, 电磁搅拌,在油浴 40℃下回流反应 2h, TLC 监测终止反应。将反应体系中的二氯甲烷蒸干,在圆底烧瓶中加入乙酸乙酯 15mL, 超声,静置,反应液分为固液两层,在铺有硅胶层(1.5cm)的布氏漏斗中将液体层抽滤,在固体层中再加入乙酸乙酯,超声,抽滤。反复如此, TLC 检测直至脂相中无产物为止。收集乙酸乙酯溶液,用饱和碳酸氢钠萃取(20mL×3 次),再用饱和食盐水萃取(20mL×3 次),收集乙酸乙酯溶液,用无水硫酸钠干燥过夜,蒸干乙酸乙酯,得到黄灰色油状液体 0.539g。柱分(展开剂, 氯仿:乙酸乙酯=1:1),得到黄色油状液体 0.400g, 收率为 62.0%。

2.5 化合物 5、6 的制备

称取化合物 3(0.400g, 0.0011mol)加入 50 mL 圆底

烧瓶中,加入甲醇 3mL 电磁搅拌使溶解,另取 KOH 0.2g (0.0036mol)放入烧杯中,加水 5mL 溶解,倒入圆底烧瓶中,常温下反应 5h, TLC 监测终止反应。用稀盐酸溶液调节反应液至中性,蒸干,得白色固体,柱分(展开剂, 氯仿:乙酸乙酯=1:1),分别得到白色固体(化合物 5) 0.055g(结构待定)。白色固体(化合物 6) 0.020g, 收率为 10.0%。

参考文献:

- [1] 田庚元,冯宇澄. 多糖类免疫调节剂的研究和应用[J]. 化学进展, 1994, 6 (2): 114-119.
- [2] 唐有祺. 生命的化学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1998.
- [3] 张惟杰. 糖复合物生化研究技术[M]. 杭州:浙江大学出版社, 1999.
- [4] 孙昌俊,王义贵,李洪祥,等. 糖苷合成研究(VI) 1-B-D-(5-取代-2-呋喃甲酸)-糖酯的合成及其抗肿瘤活性[J]. 中国药物化学杂志, 1996(9): 1621.

(责任编辑:王尚勇)

收稿日期:2010-11-27