



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528722 B

(45) 授权公告日 2012.06.20

(21) 申请号 200680056075.5

审查员 宋增锋

(22) 申请日 2006.12.07

(30) 优先权数据

10-2006-0099554 2006.10.12 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.04.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2006/005274 2006.12.07

(87) PCT申请的公布数据

W02008/044809 EN 2008.04.17

(73) 专利权人 克斯莫尔株式会社

地址 韩国京畿道

(72) 发明人 朴成龙 李建民

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

11127

代理人 丁香兰 庞东成

(51) Int. Cl.

C07D 307/62 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

制备结晶 3-0- 烷基 - 抗坏血酸的方法

(57) 摘要

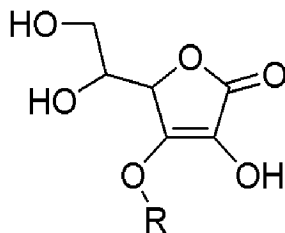
本发明涉及制备由式 1 表示的 3-0- 取代的抗坏血酸衍生物的方法,其中 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸与卤化物在吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂的存在下在有机溶剂中反应,然后进行脱保护。本发明的方法具有通过于室温在较短的时间内结束所述反应而以高纯度和高产率提供目标化化合物的优点。

1. 一种制备由下式 1 表示的 3-0- 取代的抗坏血酸的方法,所述方法包括以下步骤:

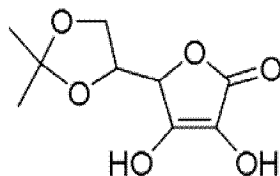
a) 通过在吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂的存在下,在非质子性有机溶剂中使由下式 2 表示的 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸与由下式 3 表示的卤化物反应而制备由下式 4 表示的 3-0- 取代的 -5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸,所述吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂通过将含有聚合物的阴离子交换树脂浸没在多碘阴离子溶液中而制备,所述多碘阴离子溶液由摩尔比为 1 : 1 ~ 5 的碱性碘化物和碘 (I_2) 组成;和

b) 对所述由下式 4 表示的 3-0- 取代的 -5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸脱保护;

[式 1]



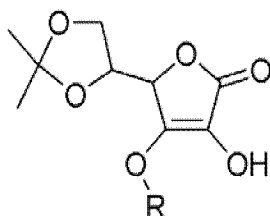
[式 2]



[式 3]

R-X

[式 4]



在式 1、式 3 和式 4 中,R 是 C1 ~ C7 烷基,X 是卤素原子。

2. 如权利要求 1 所述的制备 3-0- 取代的抗坏血酸的方法,其中,所述吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂的含量为 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸的 0.5 重量%~ 5 重量%。

3. 如权利要求 1 所述的制备 3-0- 取代的抗坏血酸的方法,其中,所述步骤 a) 的反应温度的范围是从室温至 70℃。

4. 如权利要求 1 所述的制备 3-0- 取代的抗坏血酸的方法,其中,所述步骤 a) 中的非质子性有机溶剂是选自由二甲亚砜、二甲基甲酰胺、甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺和乙腈组成的组的一种或多种化合物。

5. 如权利要求 1 所述的制备 3-0- 取代的抗坏血酸的方法,其中,所述步骤 b) 的脱保护在全氟磺酸树脂的存在下在乙醇和水的混合溶剂中进行。

制备结晶 3-0- 烷基 - 抗坏血酸的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制备结晶 3-0- 烷基 - 抗坏血酸 (3-0- 取代的 - 抗坏血酸) 的方法, 特别是通过使 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸与卤化物在吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂的存在下在有机溶剂中反应, 然后进行脱保护来制备结晶 3-0- 烷基 - 抗坏血酸 (3-0- 取代的 - 抗坏血酸) 的方法。

背景技术

[0002] L- 抗坏血酸是具有强抗氧化活性的生物活性物, 已被用作用于治疗坏血病的药物, 同时还由于具有广泛的生理活性 (包括抑制已知为黄褐斑或雀斑的成因的黑色素的积累) 而被应用于化妆品。另外, 由于其增强胶原的生物合成和刺激纤维原细胞的生长的效果, L- 抗坏血酸还被用于防止食品的褐变、保持香味和维持新鲜。

[0003] 然而, 抗坏血酸容易因热、光和空气中的氧所致而氧化以致失去其活性, 并且其不溶于油, 因而其使用受到限制。

[0004] 特别是, 抗坏血酸在水相中更容易氧化。因此, 当其包含在药用化合物、化妆品和食物中时, 生产过程中或长期存储时其效价下降, 并且观察到变色。

[0005] 为改善抗坏血酸的稳定性, 已经开发了许多抗坏血酸的衍生物, 特别是, 关于 3- 取代的抗坏血酸的研究焦点是 3 位羟基 (OH) 被低级烷基、低级烷基羰基或低级烯基取代的 L- 抗坏血酸。

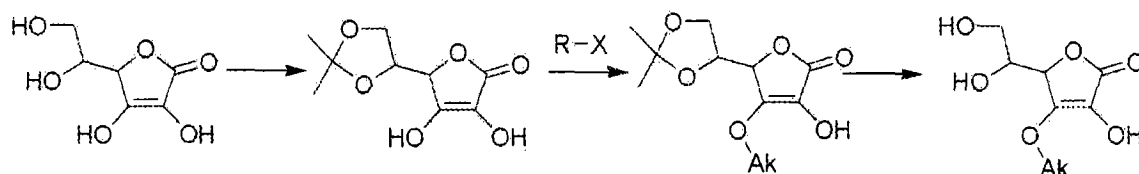
[0006] 在美国专利第 4552888 号、J. Med. Chem., 43, 450 (1965) 和 Can. J. Chem., 31, 793 (1988) 中描述了通过抗坏血酸的烷基化来制备抗坏血酸的衍生物。根据这些描述, 抗坏血酸与甲醇钠 (NaOMe) 在例如二甲亚砜 (DMSO) 或二甲基甲酰胺 (DMF) 等溶剂中反应以得到抗坏血酸的钠盐, 其再与卤代烷反应。然而, 根据该方法, 抗坏血酸的 3 位羟基被烷基取代受到限制, 而且副产物的生成是另一个问题。

[0007] DMSO 或 DMF 在使用中受到限制的原因除了 3- 取代的抗坏血酸的衍生物高度溶解在极性溶剂中, 使得纯化极为困难 (在绝大多数情况中必须使用柱色谱) 并且产率较低外, 还由于其高沸点。

[0008] 为尽力克服传统方法的上述问题, 日本特开昭 58-57373 号公报描述了以异亚丙基保护 L- 抗坏血酸的 5 位和 6 位羟基 (OH), 其前体 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸得以合成 (步骤 1)。步骤 2 中, 卤代烷与 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸反应, 从而得到 3-0- 烷基 -5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸。步骤 3 中, 为恢复 3-0- 烷基 -5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸的 5 位和 6 位的原始羟基, 通过氢化 (水解) 断裂所生成的保护基, 得到 3-0- 烷基 - 抗坏血酸。然而, 步骤 3 中, 强极性溶剂的使用导致产率下降。

[0009] 韩国专利申请第 2001-70672 号公报和第 2004-88312 号公报描述了包括下列步骤的制备 3-0- 取代的抗坏血酸的方法。

[0010]



[0011] 然而,3-羟基的烷基化的低产率和过量使用卤代烷导致的副反应被指出是该方法的不利之处,需要对制得的3-O-烷基-5,6-O-异亚丙基抗坏血酸进行复杂精细的纯化。

发明内容

[0012] 技术问题

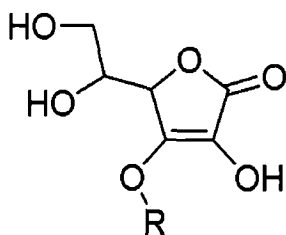
[0013] 本发明的一个目的是解决用于制备抗坏血酸的传统方法的所述问题,并提供以高产率制备3-O取代的抗坏血酸的方法。

[0014] 技术方案

[0015] 本发明提供用于制备由下式1表示的3-O-取代的抗坏血酸的方法,该方法的特征在于以下步骤:a)通过在吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂的存在下,在有机溶剂中使由下式2表示的5,6-O-异亚丙基抗坏血酸与由下式3表示的卤化物反应而制备由下式4表示的3-O-取代的-5,6-O-异亚丙基抗坏血酸;和b)对所述由下式4表示的3-O-取代的-5,6-O-异亚丙基抗坏血酸脱保护。

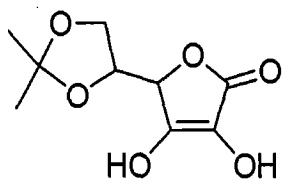
[0016] [式1]

[0017]



[0018] [式2]

[0019]

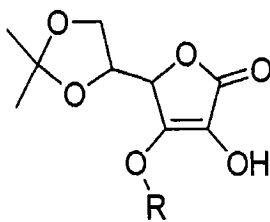


[0020] [式3]

[0021] R-X

[0022] [式4]

[0023]



[0024] 在式 1、式 3 和式 4 中, R 是 C1 ~ C7 烷基或烯基, X 是卤素原子。

[0025] 吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂的优选含量为 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸的 0.5 重量% ~ 5 重量%。可以接受的反应温度为室温至 70°C。但是,在室温时反应在一个小时内完成,因此避免副反应的优选反应温度是室温。

[0026] 反应完成后,使用过滤器将吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂从反应物中除去。卤代烷随后通过真空蒸馏除去,然后在相应溶剂中引发重结晶以得到高纯度的 3-0- 取代的 -5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸。通过传统方法对 3-0- 取代的 -5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸脱保护,从而得到 3-0- 取代的抗坏血酸。

[0027] 本发明的吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂可以通过韩国专利第 600435 号公报中描述的方法制备,其中碱性碘化物和碘 (I_2) 以 1 : 1 ~ 5 的摩尔比混合以制备碘阴离子溶液,并将包含聚合物颗粒的阴离子交换树脂浸没在该溶液中。

[0028] 多碘阴离子溶液优选如下制备:以 1 : 1 ~ 5,更优选为 1 : 1 ~ 3 的摩尔比混合一种或多种选自由碘化钾和碘化钠组成的组的碘化物盐 (I^-) 与碘 (I_2)。例如,将 0.6kg 作为碘化物盐的碘化钾 (KI) 和 0.9kg 碘 (I_2) 在 300mL 水中混合,得到三碘化物 (I_3^-)。

[0029] 根据本发明的制备方法,由吸附在阴离子交换树脂上的多碘阴离子 (I_3^- 、 I_5^- 、 I_7^- 等) 促进烷基化,因此即使在室温时在较短的时间内也能够以高产率引发取代反应从而得到目标物。

[0030] 本发明的阴离子交换树脂为圆形或颗粒型,并通过下述过程制取:将二氯甲烷原子团添加到二乙烯基苯和聚苯乙烯的共聚物中,然后使该混合物与胺反应。此时,通过二乙烯基苯的量调节孔隙率。Amberite 系列 (IRA-410、IRA-411、IRA-400、IRA-402、IRA900、IRA-938、IRA-910、IRA-900C、IRA-93、IRA-94), Dowex 系列 (2×8 (SAR)、1×8 (SBR)、21K (SBRP)、MSA-1、21K (SBR-P)、KWA-1) 和 Diaion 系列 (SA20A、SA10A、SA12A、SA11A、PA312、PA418、PA312L、WA30) 是所述阴离子交换树脂的实例。

[0031] 步骤 a) 中使用的有机溶剂可以是任何溶剂,只要是非质子性的即可,其优选例有二甲亚砜、二甲基甲酰胺、甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺和乙腈。

[0032] 3-0- 取代的抗坏血酸通过对在步骤 a) 中得到的 3-0- 取代的 -5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸进行常规的脱保护而制得。在甲醇或乙醇的存在下在盐酸溶液中引发所述脱保护。此处,优选使用由四氟乙烯和磺酰氯乙烯基醚的共聚物构成的、以 Nafion H (Dupon) 表示的全氟磺酸树脂。可在超过 200°C 时维持耐热性的 Nafion H 通过反应后的过滤过程由反应混合物中回收,并直接使用或再生后使用。

[0033] 用于脱保护的 Nafion H 的优选含量为 3-0- 取代的 -5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸的 0.5 重量% ~ 20 重量%。此时,优选水和乙醇 (1 : 10 ~ 20) 的混合溶剂,优选的反应温度的范围为从室温至 70°C。

[0034] 与在盐酸溶液中进行脱保护的情况相比,使用 Nafion H 进行脱保护的有利之处在

于反应物 3-0- 取代的抗坏血酸具有高纯度。

具体实施方式

[0035] 下面,将参考附图对本发明的实施方式进行详细描述。

[0036] [实施例]

[0037] 将 0.6kg 的碘化钾和 1.8kg 的碘 (I_2) 溶解在 300ml 水中以制备碘化物 (I_5^-) 的溶液。将 20g 阴离子交换树脂 (Amberlite, IRA-402) 在制得的碘化物溶液中浸没 24 小时,通过在淡水中浸泡 24 小时除去附着的碘代化合物。

[0038] 将混合物过滤并用蒸馏水洗涤,直至混合物变为中性。将上述过程重复 4 次,然后于 $80^\circ\text{C} \sim 90^\circ\text{C}$ 在减压 (10mmHg) 下干燥所述产物,从而得到 Nafion H。

[0039] [实施例 1] 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸的合成

[0040] 在由 100ml 二甲亚砜和 40ml 丙酮构成的混合溶剂中加入 17.6g 的 L- 抗坏血酸、15.6g 的 1,2- 二甲氧基丙烷和 1.2g 的对甲苯磺酸,随后于 50°C 搅拌 5 小时。将制得的反应混合物在 20°C 真空蒸馏以除去剩余的丙酮和未反应的 1,2- 二甲氧基丙烷,从而得到 20.5g 目标化合物 (产率 :95%)。

[0041] [实施例 2] L-3-0- 乙基 - 异亚丙基抗坏血酸的合成

[0042] 在 100ml 的 DMF 中加入 20.5g (0.095 摩尔) 实施例 1 中制备的 5,6-0- 异亚丙基抗坏血酸和 1.0g 吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂,并于室温在搅拌的条件下向其中缓慢加入 12.3g (0.11 摩尔) 的乙基溴。添加完成时,于室温搅拌持续 3 小时,然后将吸附有多碘阴离子的阴离子交换树脂从反应混合物中滤出。通过真空蒸馏除去 DMF 和乙基溴。然后,添加 180ml 水和乙酸乙酯 (120ml \times 2) 以分离有机层,随后收集有机层。将所述有机层在减压下浓缩,残留物在乙酸乙酯 / 己烷 (1 : 1) 中重结晶,以得到 22.0g 的 3-0- 乙基 - 异亚丙基抗坏血酸 (产率 :95%)。

[0043] mp : $105^\circ\text{C} \sim 106^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4) ppm, δ 1.28 (6H, s), 1.34 (3H, t), 4.12 (3H, m), 4.51 (2H, q), 4.65 (1H, d, 3Hz)。

[0044] [实施例 3] L-3-0- 乙基 - 抗坏血酸的制备

[0045] 将 12.4g 实施例 1 中得到的 3-0- 乙基 - 异亚丙基抗坏血酸溶解在 100ml 蒸馏水中,并向其中添加 10ml 2N 的盐酸溶液。该混合物在 60°C 反应 2 小时并在减压下浓缩以得到粘性液体产物。在制得的液体产物中加入乙醇,然后使其浓缩以得到粗结晶 3- 乙基 - 抗坏血酸。将该粗结晶 3- 乙基 - 抗坏血酸在乙酸乙酯 / 乙醇 (8 : 2) 中重结晶以得到 8.6g 白色结晶 3-0- 乙基 - 抗坏血酸 (产率 :84.3%)。

[0046] mp : $113 \sim 114^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4) ppm, δ 1.36 (3H, t), 3.58 \sim 3.67 (2H, m), 3.77 \sim 3.85 (1H, m), 4.54 (2H, q), 4.75 (1H, d, 1.3Hz)。

[0047] [实施例 4] L-3-0- 乙基 - 抗坏血酸的制备

[0048] 将 12.4g 实施例 1 中得到的 3-0- 乙基 - 异亚丙基抗坏血酸与 1.1g Nafion H 一同溶解在蒸馏水 (10ml) / 乙醇 (90ml) 的混合溶剂中,随后于 60°C 搅拌 2 小时。通过过滤除去 Nafion H,将混合物浓缩成粗结晶 3- 乙基 - 抗坏血酸。将该粗结晶 3- 乙基 - 抗坏血酸在乙酸乙酯 / 乙醇 (8 : 2) 中重结晶以得到 7.6g 白色结晶 3-0- 乙基 - 抗坏血酸。

[0049] mp : $113 \sim 114^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4) ppm, δ 1.36 (3H, t), 3.58 \sim 3.67 (2H, m), 3.77 \sim

3.85 (1H, m), 4.54 (2H, q), 4.75 (1H, d, 1.3Hz)。

[0050] 工业实用性

[0051] 本发明的制备方法具有的有利之处在于,通过于室温在较短的时间内进行反应提供高产率和高纯度的目标化合物,所述方法是经济、有效的大批量生产方法。