

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D407/12

A61K 31/35

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97118574.3

[45] 授权公告日 2001 年 6 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1067389C

[22] 申请日 1997.8.21 [24] 颁证日 2001.3.15

[21] 申请号 97118574.3

[30] 优先权

[32] 1996.8.21 [33] DE [31] 19633560.4

[73] 专利权人 巴斯福股份公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 H·施特赖歇尔 W-D·哈比希尔
T·罗森奥

[56] 参考文献

EP436936 1991.7.17 C07J41/00

审查员 曾武宗

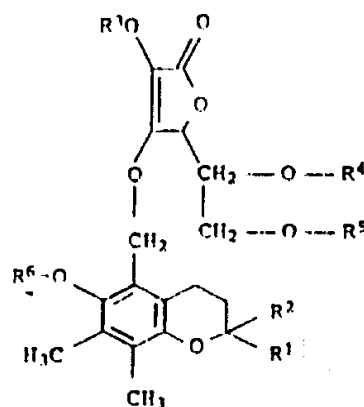
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 李 勇

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物及其制
备和用途

[57] 摘要

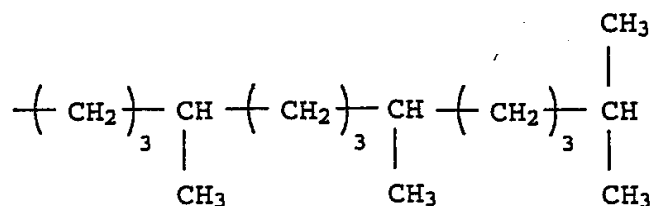
本发明涉及通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸,其中: R^1 是具有 1 至 12 个 C 原子的有机基团,特别是甲基; R^2 是具有 8 至 30 个 C 原子的未取代的或被官能团取代有机基团,特别是植基;和 R^3 是 $-PO_3H_2-$ 或苷基; R^3 、 R^4 和 R^5 各自是氢或烷基或具有 1 至 20 个 C 原子的酰基,特别是氢;以及 R^6 是氢或酰基;通过相应的 5-氯甲基或 5-溴甲基苯并二氢吡喃衍生物与相应于式 I 的抗坏血酸或抗坏血酸衍生物的碱金属或碱土金属盐反应制备上述化合物的方法;以及该粉末化合物作为药物或化妆品活性化合物或食品添加剂、作为生物抗氧化剂用途。



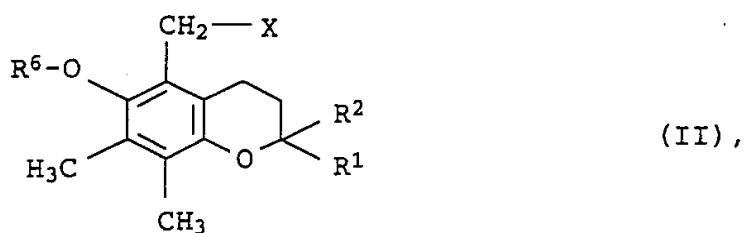
CC1=C(C(=O)OC(R3)C2C(=O)OC2C(OC1C(C)C(C)OC(R2)C(C)OC(R4)C(C)OC(R5)C)OC(R6)C)C

或 R⁴ 和 R⁵ 一起形成未取代的或被一个或多个烷基取代的亚烷基; 以及 R⁶ 是氢或具有 1 至 20 个 C 原子的酰基。

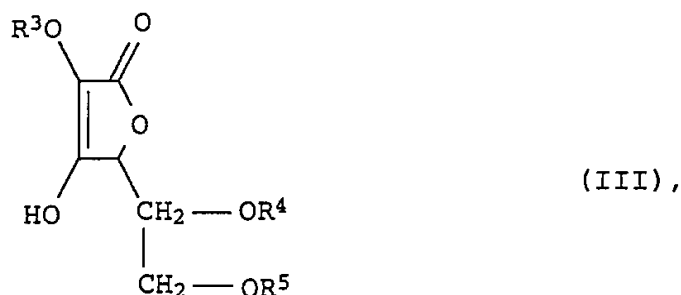
R^2 是植基



3、制备如权利要求 1 所要求的通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物的方法，该方法包括使通式 II 的 5- 卤代甲基苯并二氢吡喃



其中 R^1 、 R^2 和 R^6 如权利要求 1 所定义和 X 是 Br 或 Cl，与通式 III 的抗坏血酸自身或抗坏血酸衍生物的碱金属盐或碱土金属盐反应，



其中 R^3 至 R^5 如权利要求 1 所定义。

4、如权利要求 3 所要求的制备通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物的方法，其中抗坏血酸或抗坏血酸衍生物的碱金属盐或碱土金属盐是就地制备、即在反应化合物中制备，然后进行反应。

5、如权利要求 1 所要求的通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物作为药物或化妆品的活性化合物或食品添加剂的用途。

6、如权利要求 1 所要求的通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物作为生物抗氧化剂的用途。

7、如权利要求 1 所要求的通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物用于稳定有机物以抗氧、热和/或光的损害作用的用途。

8、如权利要求 1 所要求的通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物用于稳定食品或药物或化妆品制剂以抗氧、热和/或光的损害作用的用途。

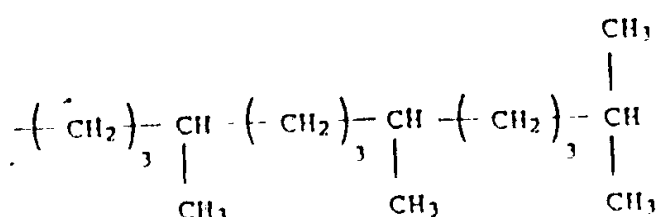
9、如权利要求 1 所要求的通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物的用途，其中包括作为与抗坏血酸或抗坏血酸衍生物的混合物来使用。



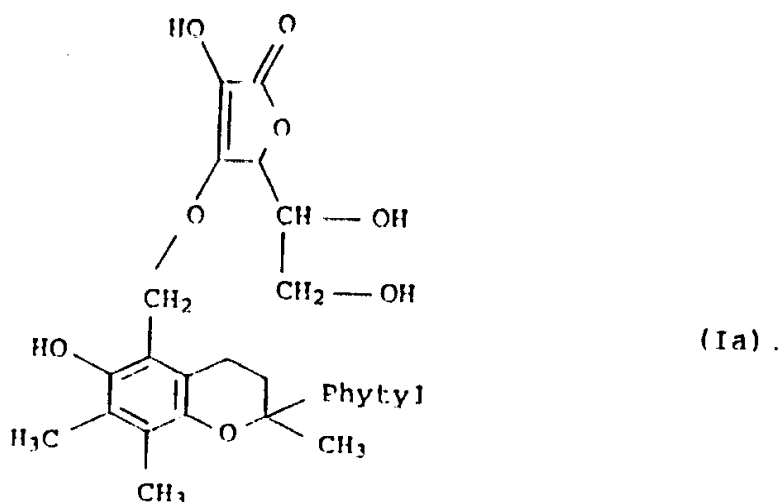
R^7 是具有 1 至 20 个 C 原子的饱和或不饱和的脂族烃基或苯乙烯基。

优选的通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物是, 其中
 R^1 是具有 1 至 4 个 C 原子的脂族烃基;
 R^2 是直链或带甲基支链的、饱和或不饱和的具有 12 至 24 个 C 原子的脂族烃基; 以及
 R^3 、 R^4 和 R^5 是氢, 或具有 1 至 4 个 C 原子的烷基或酰基; 和
 R^6 是氢或具有 1 至 20 个 C 原子的酰基;

特别优选的通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物是, 其中
 R^1 是甲基;
 R^2 是植基



以及 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自是氢; 即式 Ia 所示的抗坏血酸在生育酚的 5a-位上与生育酚偶合的产物



由于具有抑制氧化和清除自由基作用, 所以苯并二氢吡喃衍生的 α -生育酚 (维生素 E) 和抗坏血酸 (维生素 C) 及抗坏血酸衍生物在生物体系中起重要作用, 而且可以各种方式应用于药物或化妆品中; 根据其极性结构, 维生素 E 在亲油相中优先起自由基清除剂作用, 而维生素 C 及其它抗坏血酸衍生物在水相中则起还原剂作用; 由于这两组化合物的作用协同互补, 它们经常一起使用; 当使用二化合物的混合物时, 由于二氢苯并吡喃衍

生物(例如维生素 E)和抗坏血酸衍生物(例如维生素 C)的极性大不相同, 它们将阻止最佳的相互作用和潜在作用的全面发挥; 物理现象(例如扩散过程、粒径和粒径分布)同样会很不利地影响它们的活性; 因此, 目前市售的维生素 E 制剂仅仅利用了给药剂量的小部分。

维生素 E 用作抗氧、热和光的损害作用的塑料稳定剂的用途例如已经在 DE - A 1136100 和 DE - A 1114319 以及 DE - A 36169 中公开; 同样还公开了维生素 E 对在食品中的脂肪和油类的稳定作用(参见 Ullmanns Encyklopadie der technischen Chemi [Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry], 第 23 卷, 第 649 页)。

已知的二氢苯并吡喃衍生物还有关于活性、亲水体系中的溶解性、体内的分布和可分散性以及挥发性方面的问题有待于解决。

因此, 本发明的目的是制得新的二氢苯并吡喃衍生物, 该衍生物能够避免已知化合物的上述缺点或将其控制在相对小的程度。

特别地, 本发明的目的是提供可有助于提高维生素 E 在人或动物体的吸收能力的新的身体可耐受的维生素 E 衍生物。

在人体内, 维生素 E 在肠道被吸收; 就市售的维生素 E 制剂而言, 目前给药的维生素 E 剂量仅有大约 10 % 可被吸收, 剩余物被没有改变地排泄掉, 而造成这种问题的重要原因是该制剂在碱性肠介质中严重凝结。

在人体中, pH 值在胃和肠道之间明显下降; 当 pH 值在胃中低于 3 (即在酸性范围) 时, 而在肠道中则通常是碱性介质 ($\text{pH} > 9$); 为了提高维生素 E 的可吸收能力, 该活性化合物至少在短期内要以良好的分散形式存在; 由于这难于以物理方式实现, 所以本发明的特别目的是提供可使维生素 E 以良好的分散形式在肠道化学释放的维生素 E 衍生物, 当然在该释放过程中所涉及和形成的所有物质, 必须是生理上可接受的。

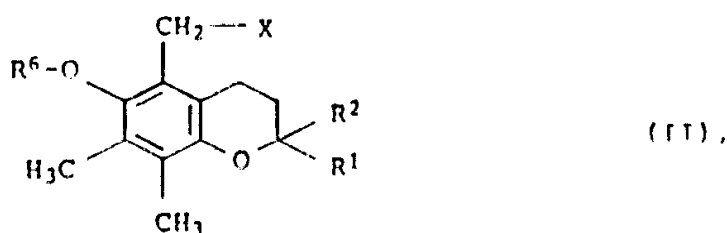
令人惊讶的是, 我们成功地在 5a - 位将维生素 E 偶合在维生素 C 上; 所生成的式 Ia 化合物在酸性介质中(例如在胃中)稳定; 但是, 在碱性介质中(例如在肠道中), 用生成邻醌甲基化物而将抗坏血酸根阴离子从式 Ia 化合物中消除; 然后, 抗坏血酸根阴离子还原邻醌甲基化物中间体为维生素 E, 该维生素 E 现在以良好的分散形式存在因而可容易地被吸收; “沉

淀的”维生素 E 的收率基于所使用的式 Ia 化合物为大约 80 %，并可以通过进一步加入维生素 C（即未与维生素 E 结合的形式维生素 C）而进一步提高。

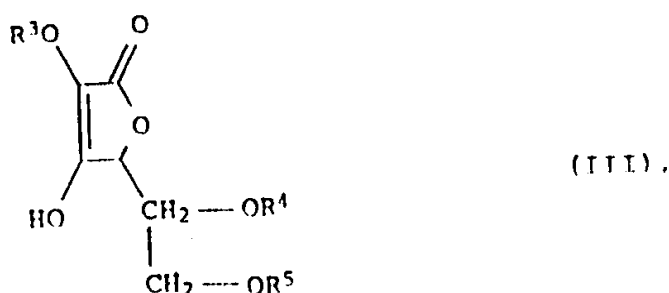
在这种式 Ia 化合物的碱诱导的分裂中，除了作为主产物形成的良好分散的维生素 E 和氧化形式的维生素 C 外，仅仅释放出对-生育醌和非氧化的维生素 C；由于在身体中对-生育醌也通常作为维生素 E 的降解产物出现，因此，从式 Ia 偶合产物释放的所有物质都是生理上可接受的。

式 Ia 化合物和通式 I 的其它苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物的制备是相当简单的。

本发明还涉及通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物的制备方法，该方法包括使通式 II 的 5-卤代甲基苯并二氢吡喃



其中 R^1 、 R^2 和 R^6 具有上述定义和 X 是 Br 或 Cl，与通式 III 抗坏血酸自身或抗坏血酸衍生物的碱金属盐或碱土金属盐反应，



其中 R^3 至 R^5 具有上述定义。

特别有益的是，本发明制备通式 I 苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物、特别是式 Ia 化合物的方法是通过就地制备抗坏血酸衍生物或抗坏血酸自身的碱金属盐或碱土金属盐来进行的，即在反应混合物中，利用碱的存在并随后使之反应来进行。

按照本发明方法，用作起始化合物的通式 II 的 5-卤代甲基苯并二氢

吡喃是已知化合物并例如可通过下述方法制备，即在惰性有机溶剂（例如己烷、庚烷、辛烷或甲苯）中，选择性地溴化或氯化维生素 E 或苯并二氢吡喃衍生物的 5 - 甲基；适合的其中 R^6 为酰基的通式 II 的 5 - 卤代甲基苯并二氢吡喃特别是相应的乙酸酯、棕榈酸酯、山梨酸酯、油酸酯、亚油酸酯和肉桂酸酯。

为了进行本发明的方法，通常使用下述步骤，将抗坏血酸或抗坏血酸衍生物和抗坏血酸的碱金属盐或碱土金属盐或抗坏血酸衍生物的碱金属盐或碱土金属盐或碱金属或碱土金属的氢氧化物在强烈混合下溶于通用溶剂（例如二甲基亚砷）中，冷却溶液至室温，然后用 5a - 溴代 - α - 生育酚或其盐之一处理并在惰性气体保护下边搅拌边在 40 - 60 °C 加热 2 至 6 小时，优选 2.5 至 3.5 小时；以常规的方式处理反应混合物，例如，通过用正己烷和水萃取和继而在 Al_2O_3 上色谱分离；抗坏血酸钠和 5a - 溴代 - α - 生育酚或其盐以近似等摩尔比使用；但是，进一步向反应混合物中加入抗坏血酸有益于阻止副反应（例如生育醌的生成）；每摩尔 5a - 溴代 - α - 生育酚另加的抗坏血酸的量通常是 0.5 至 2 摩尔。

如果在制备溶液中立即使用通式 II 的 5 - 卤代甲基苯并二氢吡喃，则将特别有益于该方法的进行。

本发明还涉及通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物（特别是式 Ia 化合物）作为药物或化妆品的活性化合物或食品添加剂、或作为生物抗氧剂的用途。

此外，本发明还涉及通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物（特别是式 Ia 化合物）对有机物（特别是食品、药物或化妆制剂或塑料）抗氧、热和/或光的稳定作用的用途。

通式 I 的苯并二氢吡喃基抗坏血酸衍生物（特别是式 Ia 化合物）在与抗坏血酸或抗坏血酸衍生物作为混合物使用时，上述用途特别有效。

下述实施例用以更详尽地说明本发明方法。

实施例 I

在装有有效电磁搅拌器的 250ml 烧瓶中, 在 60 °C 将 2.18g(11mmol)干燥细粉状的抗坏血酸钠、2.64g(15mmol)粉末状的抗坏血酸和 50ml 二甲基亚砜 (DMS) 的混合物搅拌 2 小时 (h), 然后将反应混合物冷却至室温 (RT); 在 2 小时过程中, 在惰性气体保护下搅拌的同时, 加入于 10ml 四氢呋喃 (THF) 和 10ml DMS 的混合物中的 5.1g(10mmol) 5a - 溴代 - α - 生育酚溶液; 而后, 将混合物在 50 °C 搅拌 3h 后冷却至 RT; 继而, 用 100ml 正己烷和 50ml 水处理反应混合物, 萃取该混合物, 分离所形成的相; 将含有主要量 DMS 的水相用 10ml 正己烷萃取后, 用每次 20ml 水将合并的有机相洗至不含 DMS; 将有机相仔细地用 Na_2SO_4 干燥后, 用 20g 中性 Al_2O_3 和 50ml 无水正己烷处理; 搅拌混合物直至溶剂无色; 随后, 利用多孔玻璃过滤器分离掉黄色 Al_2O_3 , 用 50ml 乙醚洗涤直至滤液呈无色; 然后, 用 100ml 甲醇从黄色 Al_2O_3 中萃取出所需的式 Ia 产物; 得到纯的 5a - 苯并二氢吡喃基抗坏血酸 (Ia) 的甲醇溶液, 由此在室温下减压除去甲醇, 得到纯的 5a - 苯并二氢吡喃基抗坏血酸 (Ia), 收率为基于所使用的 5a - 溴代 - α - 生育酚理论值的 63%; 通过元素分析和 ^{13}C - NMR、 ^1H NMR、FAB - MS 和 MALDI - TOF - MS 确定其如式 Ia 所示的结构。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6/\text{CDCl}_3$): δ 2.11 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 2.13 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 2.63 (t, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.6 (d, 2H, $\text{-CH-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$), 3.7 (m, 1H, $\text{-CH-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$), 4.63 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-O}$), 4.77 (d, 1H, $\text{-CH-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$).

未显示类异戊二烯侧链在 2.0ppm 以下的强共振。

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6/\text{CDCl}_3$): δ 11.8 (C-8b), 12.1 (C-7a), 19.5 (C-4a'), 19.6 (C-8a'), 20.8 (C-4), 21.0 (C-2'), 22.5 (C-13'), 22.6 (C-12a'), 23.6 (C-2a), 24.5 (C-6'), 24.8 (C-10'), 27.9 (C-12'), 31.6 (C-3), 32.6 (C-8'), 32.7 (C-4'), 37.3 (C-7'), 37.4 (C-5'), 37.5 (C-9'), 37.6 (C-3'), 39.4 (C-11'), 39.8 (C-1'), 61.9 ($\text{-CO}_2\text{OH}$), 71.0 ($\text{-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$), 74.3 (C-2), 77.9 ($\text{-CH-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$), 115.1 (C^{Ar}), 116.1 (C^{Ar}), 119.5 (=C-O-CH_2), 123.0 (C^{Ar}), 125.5 (C^{Ar}), 144.6 (C^{Ar}), 147.3 (C^{Ar}), 156.8 (=C-OH), 173.8 (CO)
MALDI-TOF-MS m/z : 606 ($\text{M}+\text{H}^+$)

5a - 生育酚基抗坏血酸作为活性化合物在化妆品配方中的用途实施例

实施例 2

脱脂防晒凝胶组合物

质量含量 (重量%)

0.40	丙烯酸酯/C ₁₀ -C ₃₀ 丙烯酸烷基酯交联聚合物
0.25	羟乙基纤维素
8.00	辛基甲氧基肉桂酸酯
1.00	4-甲基亚苄基樟脑
0.50	5a-生育酚基抗坏血酸 (Ia)
0.20	乙二胺四乙酸二钠
5.00	甘油
0.15	香料
0.30	咪唑烷基脲
0.25	甲基-对-羟基苯甲酸钠
0.15	丙基-对-羟基苯甲酸钠
5.00	PEG-25 PABA
0.10	氢氧化钠
加至 100	水

实施例 3

保湿霜组合物

质量含量 (重量%)

6.00	PEG-7-氢化蓖麻油
5.00	棕榈酸异丙酯
6.00	矿物油
5.00	西蒙得木油
5.00	杏仁油
1.00	5a-生育酚基抗坏血酸 (Ia)
0.60	硬脂酸镁
2.00	PEG-45/十二烷基二醇共聚物

5.00	甘油
0.25	甲基 - 对 - 羟基苯甲酸
0.15	丙基 - 对 - 羟基苯甲酸
5.00	咪唑烷基脲
0.15	香料
0.20	乙二胺四乙酸二钠
加至 100	水

实施例 4

不含防腐剂的晚霜组合物

质量含量 (重量%)

5.00	PEG - 7 - 氢化蓖麻油
4.00	棕榈酸异丙酯
4.00	辛/癸酸甘油三酯
3.00	5a - 生育酚基抗坏血酸 (Ia)
1.50	PEG - 45/十二烷基二醇共聚物
0.50	硬脂酸镁
1.50	双甲酮 (Dimethicone)
4.00	1, 2 - 丙二醇
4.00	甘油
8.00	611 醇
0.15	香料
加至 100	水

实施例 5

抗皱霜组合物

质量含量 (重量%)

6.00	PEG - 7 - 氢化蓖麻油
5.00	棕榈酸异丙酯

1.00	矿物油
3.00	辛/癸酸甘油三酯
0.60	硬脂酸镁
1.00	N - 氨基羧基 - 2, 3 - O - 异丙基 - L - 酮古洛糖酰胺
1.00	乙酸生育酚酯
2.00	PEG - 45/十二烷基二醇共聚物
0.20	视黄醇
1.50	5a - 生育酚基抗坏血酸 (1a)
0.30	甘油
0.70	硫酸镁
0.25	甲基 - 对 - 羟基苯甲酸
0.15	丙基 - 对 - 羟基苯甲酸
0.20	抗坏血酸单磷酸钠
0.10	α - 生育酚
0.10	抗坏血酸棕榈酸酯
0.15	香料
加至 100	水

实施例 6

保湿日霜组合物

质量含量 (重量%)

2.00	Cremophor A6
2.00	Cremophor A25
10.00	矿物油
3.00	辛/癸酸甘油三酯
3.00	异硬脂酸
3.00	N - 氨基羧基 - 2,3 - O - 异丙基 - L - 酮古洛糖酰胺
1.50	乙酸生育酚酯

2.00	D - panthenol USP
2.50	5a - 生育酚基抗坏血酸 (Ia)
0.20	视黄醇
0.30	甘油
0.15	二溴氟基丁烷
0.20	抗坏血酸单磷酸钠
0.10	α - 生育酚
0.10	抗坏血酸棕榈酸酯
0.15	香料
加至 100	水