



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111620775 A

(43)申请公布日 2020.09.04

(21)申请号 202010499047.2

(22)申请日 2020.06.04

(71)申请人 浙江得乐康食品股份有限公司

地址 317300 浙江省台州市仙居县永安工
业园区春晖中路30号

(72)发明人 吴安石 童舜火 王瑞华 潘永亮
陈珺珺

(74)专利代理机构 杭州杭诚专利事务所有限公
司 33109

代理人 尉伟敏

(51)Int.Cl.

C07C 59/13(2006.01)

C07C 51/09(2006.01)

C07J 9/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法

(57)摘要

本发明涉及环木菠萝醇阿魏酸酯的提纯工艺,针对谷维素中的各组分结构相似,很难分离纯化获得高纯度单体的问题,本发明提供一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,先将谷维素溶于醇中,调pH9-11,在0-65℃下反应,液相监控甾醇类阿魏酸酯含量低于1%时结束得反应液;再在反应液中加入烷烃和水进行第一次萃取,分出上层萃取液浓缩得到甾醇,下层萃取液调pH 8.5-9后加烷烃进行第二次萃取,分出上层萃取液二浓缩、结晶、过滤得到环木菠萝醇阿魏酸酯,下层萃取液二处理得到阿魏酸。本发明在保留环木菠萝醇阿魏酸酯的情况下让甾醇类阿魏酸酯水解,实现两者的分离,操作简单,分离率高。

1. 一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 将谷维素溶于C1-C20醇类溶剂中,调pH为9-11,在0-65 °C下反应,甾醇类阿魏酸酯水解为甾醇和阿魏酸,液相监控反应液中甾醇类阿魏酸酯含量低于1%时结束反应,得反应液;

(2) 在反应液中加入烷烃和水进行第一次萃取,分出上层萃取液浓缩得到甾醇,下层萃取液调pH为8.5-9后加烷烃进行第二次萃取,分层形成上层萃取液二和下层萃取液二,分出上层萃取液二浓缩、结晶、过滤得到环木菠萝醇阿魏酸酯,下层萃取液二处理得到阿魏酸。

2. 根据权利要求1所述的一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,步骤(1)的醇类溶剂按1 g谷维素使用4-10 mL的量添加。

3. 根据权利要求1所述的一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,步骤(1)调pH的试剂为碱或强碱弱酸盐,添加质量是谷维素质量的5%-20%。

4. 根据权利要求3所述的一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,碱选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙中的一种,选用氢氧化锂时水解温度为20-25 °C,选用氢氧化钠时水解温度为10-15 °C,选用氢氧化钾时水解温度为0-5 °C。

5. 根据权利要求3所述的一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,强碱弱酸盐为碳酸钾或醋酸钾,选用碳酸钾时水解温度为45-50 °C,选用醋酸钾时水解温度为50-65 °C。

6. 根据权利要求1所述的一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,步骤(1)中液相监控从反应200 min后开始,每30 min监控一次。

7. 根据权利要求1或2所述的一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,步骤(2)中第一次萃取使用的烷烃和水的总体积为反应液体积的1-2倍,烷烃和水的体积比为(1-3):1。

8. 根据权利要求1所述的一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,步骤(2)的下层萃取液二处理得阿魏酸的操作为:将下层萃取液二除去溶剂,降温至25 °C,调pH至2-3,结晶、过滤得阿魏酸。

9. 根据权利要求1所述的一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,其特征在于,步骤(1)中醇类溶剂为乙醇,步骤(2)中加烷烃进行第二次萃取用的是正己烷,第二次萃取在内置式永磁场中进行,磁场的中心强度为0.200T,以1200-1500 r/min的转速搅拌萃取液2-3 h,倒入分液漏斗中静置分层形成上层萃取液二和下层萃取液二。

一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及环木菠萝醇阿魏酸酯的提纯工艺,尤其是涉及一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法。

背景技术

[0002] 谷维素是以环木菠萝醇类为主体的阿魏酸酯和甾醇类的阿魏酸酯所组成的一种天然混合物。临床上常常采用谷维素改善植物神经功能和内分泌调节,此外还具有抗氧化、抗衰老等多种生理作用。因谷维素成分复杂,故其成分提纯对谷维素相关药物生产、药物品质控制有重要意义。

[0003] 但是谷维素中的各组分结构相似,很难分离纯化获得高纯度单体。针对谷维素组分分离的研究报道很少。一篇公布号为CN108558983A的专利公开了《一种分离制备环木菠萝烯醇阿魏酸酯四种活性物质的方法》,采用逆流色谱法从大米米糠提取物中分离制备高纯度环木菠萝烯醇阿魏酸酯等四种活性物质,溶剂体系由三个组分构成:石油醚或正构烷烃、二氯甲烷和乙腈或脂肪醇;体积比为10:(0-3):(7-12);适用于采用各种型号逆流色谱仪分离制备单体环木菠萝烯醇阿魏酸酯、24-亚甲基环木菠萝烯醇阿魏酸酯、菜油甾醇阿魏酸酯和谷甾醇阿魏酸酯,能直接进大量粗品或合成混合物,分离环木菠萝烯醇阿魏酸酯和谷甾醇阿魏酸酯纯度达95%以上,24-亚甲基环木菠萝烯醇阿魏酸酯和菜油甾醇阿魏酸酯纯度达90%以上。但是逆流色谱仪价格昂贵、普及率低,并不是每个实验室都能使用,所以该方法的实用性受限。据此需要一种理想的解决方法。

发明内容

[0004] 为了解决上述技术问题,本发明提供一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,。

[0005] 为了实现上述目的,本发明采用以下技术方案:

一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,包括以下步骤:

(1) 将谷维素溶于C1-C20醇类溶剂中,调pH为9-11,在0-65 °C下反应,甾醇类阿魏酸酯水解为甾醇和阿魏酸,液相监控反应液中甾醇类阿魏酸酯含量低于1%时结束反应,得反应液;

(2) 在反应液中加入烷烃和水进行第一次萃取,分出上层萃取液浓缩得到甾醇,下层萃取液调pH为8.5-9后加烷烃进行第二次萃取,分层形成上层萃取液二和下层萃取液二,分出上层萃取液二浓缩、结晶、过滤得到环木菠萝醇阿魏酸酯,下层萃取液二处理得到阿魏酸。

[0006] 甾醇类阿魏酸酯比环木菠萝醇阿魏酸酯在醇的碱性溶剂中易水解,所以控制好水解时的pH值和时间可以在尽量保留环木菠萝醇阿魏酸酯的情况下让甾醇类阿魏酸酯水解,实现两者的分离,操作简单,分离率高。实验发现,甾醇类阿魏酸酯含量低于1%时停止反应,此时环木菠萝醇阿魏酸酯的损耗较小。甾醇类阿魏酸酯水解生成甾醇和阿魏酸,第一次萃取的时候,甾醇被烷烃萃取到上层,除溶剂后即可得到甾醇;阿魏酸、环木菠萝醇阿魏酸酯、

醇类溶剂和水位于下层萃取液中,用烷烃继续对下层萃取液进行萃取,调节pH至8.5-9,使之前pH 8.5-9下成盐的环木菠萝醇阿魏酸酯能溶于烷烃,用烷烃将环木菠萝醇阿魏酸酯萃取出来,下层萃取液二经处理得到阿魏酸。

[0007] 作为优选,步骤(1)的醇类溶剂按1 g谷维素使用4-10 mL的量添加。

[0008] 作为优选,步骤(1)调pH的试剂为碱或强碱弱酸盐,添加质量是谷维素质量的5%-20%。

[0009] 作为优选,碱选自氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙中的一种,选用氢氧化锂时水解温度为20-25 °C,选用氢氧化钠时水解温度为10-15 °C,选用氢氧化钾时水解温度为0-5 °C。虽然甾醇类阿魏酸酯比环木菠萝醇阿魏酸酯在醇的碱性溶剂中易水解,但是为了通过选择性水解分开两者还是需要大量的实验筛选反应条件,在使甾醇类阿魏酸酯水解的情况下不让环木菠萝醇阿魏酸酯水解。发明人在实验中发现,不同的碱需要配合不同的水解温度,能在最大限度保留环木菠萝醇阿魏酸酯的情况下使甾醇类阿魏酸酯水解。

[0010] 作为优选,强碱弱酸盐为碳酸钾或醋酸钾,选用碳酸钾时水解温度为45-50 °C,选用醋酸钾时水解温度为50-65 °C。

[0011] 作为优选,步骤(1)中液相监控从反应200 min后开始,每30 min监控一次。

[0012] 作为优选,步骤(2)中第一次萃取使用的烷烃和水的总体积为反应液体积的1-2倍,烷烃和水的体积比为(1-3):1。

[0013] 作为优选,步骤(2)的下层萃取液二处理得阿魏酸的操作为:将下层萃取液二除去溶剂,降温至25 °C,调pH至2-3,结晶、过滤得阿魏酸。

[0014] 作为优选,步骤(1)中醇类溶剂为乙醇,步骤(2)中加烷烃进行第二次萃取用的是正己烷,第二次萃取在内置式永磁场中进行,磁场的中心强度为0.200T,以1200-1500 r/min的转速搅拌萃取液2-3 h,倒入分液漏斗中静置分层形成上层萃取液二和下层萃取液二。第二次萃取的萃取液中有正己烷、乙醇、水、碱、阿魏酸和环木菠萝醇阿魏酸酯。普通萃取时环木菠萝醇阿魏酸酯溶于正己烷形成上层萃取液二,乙醇、水、碱和阿魏酸组成下层萃取液二,但是存在分层时间长、萃取分液不彻底的缺点。磁场对分液有影响,乙醇在磁场作用下粘度会增加,而正己烷在磁场的作用下粘度几乎不变,乙醇粘度增加后,乙醇分子间距减小,乙醇分子裹挟着阿魏酸分子一起下沉从正己烷中分离出来,使阿魏酸和环木菠萝醇阿魏酸酯的分离更彻底,而乙醇的粘度增加也有利于加快分液。磁场会使液液相平衡的平衡组分发生变化,但是变化呈非线性波动趋势,所以磁场的中心强度取值是不可预测的,有些磁场中心强度下甚至会出现负效应,即不利于萃取过程的液相分离,所以本发明的磁场的中心强度值是发明人在筛选溶剂的基础上优化得到的创造性成果。另外,上层萃取液二浓缩、结晶、过滤得到环木菠萝醇阿魏酸酯,发明人发现磁场作用对环木菠萝醇阿魏酸酯的结晶也有促进作用。施加磁场后的环木菠萝醇阿魏酸酯结晶出来的晶体粒径比普通结晶出来的晶体粒径大10-30%;施加磁场后晶体的生成量也比普通晶体的生成量增加20-40%。

[0015] 与现有技术相比,本发明控制好谷维素水解时的pH值和时间在尽量保留环木菠萝醇阿魏酸酯的情况下让甾醇类阿魏酸酯水解,实现两者的分离。而且甾醇类阿魏酸酯水解得到的甾醇和阿魏酸液可以轻松分离出来,作为医药原料。

具体实施方式

[0016] 下面通过具体实施例,对本发明的技术方案做进一步说明。

[0017] 本发明中,若非特指,所采用的原料和设备等均可从市场购得或是本领域常用的,实施例中的方法,如无特别说明,均为本领域的常规方法。

[0018] 以米糠油中的谷维素为原料,谷维素的成分为:环木菠萝烯醇阿魏酸酯31.173%,24-亚甲基环木菠萝烯醇阿魏酸酯33.591%,菜油甾醇阿魏酸16.877%,谷甾醇阿魏酸酯10.339%,油菜甾醇阿魏酸酯4.081%,谷甾烷醇阿魏酸酯3.939%。其中环木菠萝烯醇阿魏酸酯和24-亚甲基环木菠萝烯醇阿魏酸酯属于本发明需要得到的环木菠萝醇阿魏酸酯,菜油甾醇阿魏酸、谷甾醇阿魏酸酯、油菜甾醇阿魏酸酯和谷甾烷醇阿魏酸酯为甾醇类阿魏酸酯。

[0019] 实施例1

一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,包括以下步骤:

(1) 将10g谷维素溶于100 mL乙醇中,加入0.6 g氢氧化钠调pH为10,在15 °C下反应200min后开始隔30 min用液相监控反应液中的甾醇类阿魏酸酯含量,甾醇类阿魏酸酯含量低于1%时,结束反应,得反应液;

(2) 往反应液中加入反应液体积1V的正己烷和0.5V水进行第一次萃取,萃取液分为上层萃取液和下层萃取液,上层萃取液浓缩得甾醇;下层萃取液调pH为9后加正己烷100 mL进行第二次萃取,得萃取液二,萃取液二分为上层萃取液二和下层萃取液二,静置40 min后分液,上层萃取液二浓缩、结晶、过滤得到环木菠萝醇类阿魏酸酯,下层萃取液二脱除溶剂后降温至25 °C,加酸调节pH=3,结晶、过滤得到阿魏酸。

[0020] 经上述处理得到的环木菠萝醇类阿魏酸酯纯度达99.0%以上,收率达95%。

[0021] 实施例1的步骤(1)中调pH所用试剂还可以是氢氧化钾或碳酸钾,只是水解温度需要相应调节,选用氢氧化钾时水解温度可以为0-5 °C,选用碳酸钾时水解温度为45-50 °C。

[0022] 实施例2

一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,包括以下步骤:

(1) 将10g谷维素溶于80 mL甲醇中,加入2 g氢氧化锂调pH为11,在20 °C下反应200 min后开始隔30 min用液相监控反应液中的甾醇类阿魏酸酯含量,甾醇类阿魏酸酯含量低于1%时,结束反应,得反应液;

(2) 往反应液中加入反应液体积0.5V的正戊烷和0.5V的水进行第一次萃取,得萃取液,萃取液分为上层萃取液和下层萃取液,上层萃取液浓缩得甾醇;下层萃取液调pH为8.5后加正戊烷100 mL进行第二次萃取,得萃取液二,萃取液二分为上层萃取液二和下层萃取液二,静置40 min后分液,上层萃取液二浓缩、结晶、过滤得到环木菠萝醇类阿魏酸酯,下层萃取液二脱除溶剂后降温至25 °C,加酸调节pH=2,结晶、过滤得到阿魏酸。

[0023] 经上述处理得到的环木菠萝醇类阿魏酸酯纯度达99.0%以上,收率达93%。

[0024] 实施例3

一种选择性水解谷维素制备环木菠萝醇阿魏酸酯的方法,包括以下步骤:

(1) 将10g谷维素溶于40 mL正二十烷醇中,加入0.5 g醋酸钾调pH为10,在60 °C下反应200min后开始隔30 min用液相监控反应液中的甾醇类阿魏酸酯含量,甾醇类阿魏酸酯含量低于1%时,结束反应,得反应液;

(2) 往反应液中加入反应液体积1.5V的正己烷和0.5V水进行第一次萃取,得萃取液,萃

取液分为上层萃取液和下层萃取液,上层萃取液浓缩得甾醇;下层萃取液调pH为9后加正庚烷100 mL进行第二次萃取,得萃取液二,萃取液二分为上层萃取液二和下层萃取液二,静置40 min后分液,上层萃取液二浓缩、结晶、过滤得到环木菠萝醇类阿魏酸酯,下层萃取液二脱除溶剂后降温至25 °C,加酸调节pH=3,结晶、过滤得到阿魏酸。

[0025] 经上述处理得到的环木菠萝醇类阿魏酸酯纯度达99.0%以上,收率达92%。

[0026] 实施例4

同实施例1,区别在于加入氢氧化钠调pH后在20 °C下反应,本实例得到的环木菠萝醇类阿魏酸酯纯度达99.0%以上,收率达91%。

[0027] 实施例4与实施例1相比,仅将水解反应的温度从15°C提高到了20°C,不在优选范围10-15°C内,环木菠萝醇类阿魏酸酯的收率就从95%降到了91%。因为水解温度不在优选范围内时,甾醇类阿魏酸酯水解未完全环木菠萝醇阿魏酸酯就开始水解,降低了环木菠萝醇类阿魏酸酯的收率;环木菠萝醇阿魏酸酯的水解对甾醇的纯度也有影响。

[0028] 实施例5

同实施例1,区别在于第二次萃取在内置式永磁场中进行,磁场的中心强度为0.200T,以1500 r/min的转速搅拌萃取液2 h,倒入分液漏斗中静置10 min分层形成上层萃取液二和下层萃取液二。本实例得到的环木菠萝醇类阿魏酸酯纯度达99.8%以上,收率达96%。本实施例可以在1200-1500 r/min的转速下搅拌萃取液2-3 h,对结果影响不大。

[0029] 实施例5和实施例1相比,水解反应和第一次萃取的操作是一样的,区别仅在于第二次萃取。实施例5因为在磁场中进行,环木菠萝醇类阿魏酸酯和阿魏酸的分离更快更彻底,所以静置的时间缩短后纯度还比实施例1高;因为磁场作用对环木菠萝醇类阿魏酸酯的结晶也有促进作用,结晶量增加,收率也得到了提高。

[0030] 对比例1

同实施例5,区别在于磁场的中心强度为0.300T,本实例得到的环木菠萝醇类阿魏酸酯纯度达89.2%以上,收率达96%。前文提到磁场会使液液相平衡的平衡组分发生变化,但是变化呈非线性波动趋势,所以磁场的中心强度取值是不可预测的,有些磁场中心强度下甚至会出现负效应,例如本对比例的0.300T,与实施例5的0.200T相差不大,但是并不利于萃取过程的液相分离。

[0031] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非对本发明作任何形式上的限制,虽然本发明已以较佳实施例揭露如上,然而并非用以限定本发明,任何熟悉本专业的技术人员,在不脱离本发明技术方案范围内,当可利用上述揭示的技术内容作出些许更动或修饰为等同变化的等效实施例,但凡是未脱离本发明技术方案内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与修饰,均仍属于本发明技术方案的范围。