



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102584928 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201110394750. 8

审查员 王景华

(22) 申请日 2011. 12. 02

(73) 专利权人 杭州市第六人民医院

地址 310014 浙江省杭州市文晖路 201 号

(72) 发明人 田静 刘金城

(74) 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有

限公司 33100

代理人 吴辉辉

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006. 01)

C07H 15/256 (2006. 01)

C07H 1/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1381462 A, 2002. 11. 27,

CN 1995059 A, 2007. 07. 11,

CN 1381463 A, 2002. 11. 27,

权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

一种反式甘草酸的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种反式甘草酸制备方法,将甘草酸二铵直接投入甲醇中,加适量质子酸催化,于室温条件下,以自动连贯式多组分反应方式,选择性合成反式甘草酸甲酯,籍此改变甘草酸立体异构体混合物间的理化性质,使极性较弱的反式甘草酸甲酯于反应液中析出,过滤,即可收得反式甘草酸甲酯,而与顺式甘草酸分离;然后辅以皂化、酸中和等手段制取单一成分的反式甘草酸,并回收顺式甘草酸。本方法解决了甘草酸立体异构体混合物不宜分离的技术难题,具有简单、能耗低、收率高的特点,提高了天然甘草酸的利用率。

1. 一种反式甘草酸的制备方法,其特征在于该方法包括以下步骤:

步骤一,将甘草酸二铵投入甲醇中,加质子酸将固液非均相体系转化为液液均相体系;

步骤二,将步骤一所述液液均相体系于常温常压下酯化反应 72-120 小时,得到的反式甘草酸甲酯结晶用甲醇洗涤后过滤,晾干,即得反式甘草酸甲酯;

步骤三,将步骤二所得反式甘草酸甲酯与 2 mol/L 氢氧化钠溶液按摩尔比(1:5)皂化,加稀酸中和至 pH 为 3,然后用正丁醇萃取并控制 pH 为 4;

步骤四,将步骤三所得萃取液进行减压蒸干后,加质量百分比浓度为 90% 的冰乙酸热溶,常温常压下放冷,搅浑,析晶,过滤,可收得单一成分的反式甘草酸。

2. 根据权利要求 1 所述反式甘草酸的制备方法,其特征在于所述质子酸为甲基苯磺酸或浓硫酸。

3. 根据权利要求 1 所述反式甘草酸的制备方法,其特征在于所述步骤二酯化反应后所得的滤液与 3 倍体积的水混合,放置过夜,倾去上清液或过滤,所得固体用少量水洗,抽干,经摊晾后烘干,即得顺式甘草酸粗品。

一种反式甘草酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于甘草酸制备技术领域,具体是一种反式甘草酸的制备方法。

背景技术

[0002] 反式甘草酸,又名:18 α -甘草酸(18 α -Glycyrrhizic acid)和异甘草酸(Isoglycyrrhizinate),为顺式甘草酸(18 β -甘草酸)的差向异构体。一种结晶性白色粉末,易溶于低碳醇,能溶于热水,水溶液呈弱酸性,冷却后呈胶冻状,难溶于乙醚,对热、碱和盐稳定,PH 小于 3 时溶液会出现沉淀;UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, MS 光谱分析证实 α 体和 β 体有共同结构,差别仅在于 C18 位上 H 构型不同,分别为反式和顺式;经测定比旋光度,反式甘草酸明显低于顺式甘草酸。说明,差向异构体彼此具有相似的理化性质和相对独立的化学结构,即形似而质不同。

[0003] 研究显示,反式甘草酸为甘草酸同分异构体的理想构型,具有以下特点:极性更低,吸收更好;体内分布较合理,肝脏靶向性和抗炎作用更强;对肾脏 11 β -HSD 的抑制能力更弱等。此信息对于具低副作用的反式甘草酸研发具有推动作用。基于天然甘草酸中多为顺式甘草酸,而反式甘草酸含量极低的事实,若要拓展应用,须对天然甘草酸 C18-H 结构化学修饰。

[0004] 现有技术:一般以碱催化异构化反应使天然甘草酸发生构象转化获取反式甘草酸,所得产品为立体异构体混合物;二是在碱催化异构化反应过程中劫取游离型立体异构体混合物酯化或酰化,制取反式甘草酸,但操作难度大,收率低,且未转化的顺式甘草酸不宜回收。目前反式甘草酸应用领域不断扩大,亟待解决单体化合物反式甘草酸的制备问题。

发明内容

[0005] 因此,本发明需要解决的技术问题是公开一种分离立体异构体混合物甘草酸二铵及制取单体化合物反式甘草酸的方法,提供一种具有实用性,适用于工业化生产的反式甘草酸生产工艺。

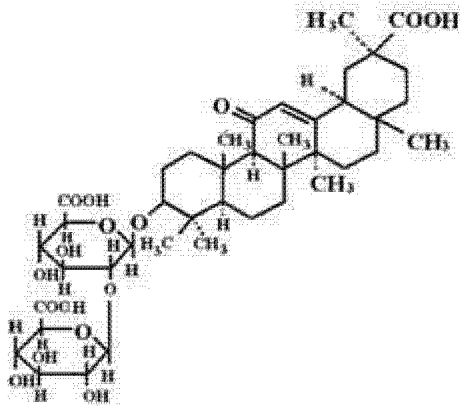
[0006] 以本发明的技术路线是:

[0007] 反式甘草酸甲酯可由甘草酸二铵实施选择性合成制得;反式甘草酸可由甲酯化产品辅以简单的化学反应制得;未转化的顺式甘草酸可常法回收。

[0008] 有关甘草酸二铵制取反式甘草酸同时回收顺式甘草酸的工艺目前尚未见报导。

[0009] 反式甘草酸,化学名为:18 α ,20 β -羧基-11-氧化-正齐墩果烷-12-烯-3 β -基-2-O- β -D-葡萄吡喃糖醛酸基- β -D-葡萄吡喃糖醛酸苷;分子式为:C₄₂H₆₂O₁₆;分子量为:822.92;结构式如下图:

[0010]



[0011] 其生产工艺是基于反式甘草酸易甲酯化的特性,将甘草酸二铵投于甲醇中,加质子酸催化,反式甘草酸甲酯析出,过滤,即得高纯度反式甘草酸甲酯,顺式甘草酸与杂质在母液中不会析出,从而使反式甘草酸与未转化的顺式甘草酸及杂质分离;然后皂化,酸中和,正丁醇萃取,冰乙酸结晶,即可制得单一成分的反式甘草酸,并回收顺式甘草酸。

[0012] 本发明的具体技术方案是:

[0013] 一种反式甘草酸的制备方法,其特征在于该方法包括以下步骤:

[0014] 步骤一,将甘草酸二铵投入甲醇中,加质子酸将固液非均相体系转化为液液均相体系;

[0015] 步骤二,将步骤一所述液液均相体系于室温下酯化反应 72-120 小时,得到的反式甘草酸甲酯结晶用甲醇洗涤后过滤,晾干,即得反式甘草酸甲酯;

[0016] 步骤三,将步骤二所得反式甘草酸甲酯与 2 mol/L 氢氧化钠溶液按摩尔比(1:5)皂化,加稀酸中和至 pH 为 3,然后用正丁醇萃取并控制 pH 为 4;

[0017] 步骤四,将步骤三所得萃取液进行减压蒸干后,加质量百分比浓度为 90% 的冰乙酸热溶,室温下放冷,搅浑,析晶,过滤,可收得单一成分的反式甘草酸。

[0018] 较优地,所述质子酸为甲基苯磺酸或浓硫酸。

[0019] 所述步骤二酯化反应后所得的滤液与三倍体积的水混合,放置过夜,倾去上清液或过滤,所得固体用少量水洗,抽干,经摊晾后烘干,即得顺式甘草酸粗品。

[0020] 其中步骤一,甘草酸二铵为市售,等级(S),含量 $\geq 85\%$;甲醇、质子酸为化学纯;质子酸为最低使用量,以固-液非均相体系转化为液-液均相体系为基准,因为质子酸具有定向催化作用,并能溶于反应体系中,使酯化在液-液均相体系中进行,且室温条件下仅作用于 α 位。

[0021] 步骤二,室温条件下的酯化对甘草酸立体异构体混合物中反式甘草酸的选择性 100%;对顺式甘草酸的选择性几乎为零;反式甘草酸甲酯须用甲醇洗涤;干燥的方式为晾干。

[0022] 步骤三,反式甘草酸甲酯室温下皂化速率较快,一般为 1-3h,以溶液澄清为基准;正丁醇具弱碱效应,萃取过程可使 pH 值回升, pH 控制在 4,不得大于或小于,否则不利后续析晶操作。其中,反式甘草酸甲酯通过上述皂化(碱水解)及酸中和的方法制取反式甘草酸外,还可通过其他常规或已知的方法制取反式甘草酸。

[0023] 将上述水醇法回收的顺式甘草酸粗品加冰乙酸重结晶,室温放置,搅浑,析晶,过滤,可收得单一成分的顺式甘草酸。

[0024] 本发明反式甘草酸生产工艺的特点之一是酯化过程为一种自动连贯式多组分 (Domino) 反应方式, 无论是甘草酸二铵的分解还是甲醇的溶剂化效应抑或是质子酸多个单元反应等, 即第一个反应的产物已建立了第二个反应所需的功能骨架, 然后不经分离地进行预期的反应。且反应于 r, t 条件下进行, 能耗低, 副反应少, 收率高。

[0025] 特点之二是采用顺式甘草酸和反式甘草酸不同的理化性质来进行分离: 甘草酸二铵为含有 70% 左右反式甘草酸和 30% 左右顺式甘草酸的立体异构体混合物的盐类, 可应用有机合成反应原理, 选择性合成反式甘草酸甲酯, 籍此改变立体异构体混合物间的理化性质, 使极性较弱的反式甘草酸甲酯于反应液中析出, 而与未转化的顺式甘草酸分离, 过滤, 即得高纯度的反式甘草酸甲酯;

[0026] 特点之三在于本发明制得的反式甘草酸为游离型, 可根据制剂需要添加计算量的金属及碱(碳酸盐) 制取多种甘草酸的盐类产品, 亦可直接供药用。

[0027] 本发明的技术效果如下:

[0028] 1. 获取单一成分的化合物反式甘草酸同时回收顺式甘草酸, 提高天然甘草酸利用率。

[0029] 2. 工艺简单、实用、经济、环保, 解决了设备后处理及其副产品的回收问题, 适用于工业大规模生产。

[0030] 3. 抗肝损效果明显, 以同类药物(甘利欣、异甘草酸镁) 的临床表现, 具有高效低副优势, 应用前景广阔。

附图说明

[0031] 图 1 为甘草酸二铵的 HPLC 检测结果图。

[0032] 图 2 为顺式甘草酸的 HPLC 检测结果图。

[0033] 图 3 为反式甘草酸的 HPLC 检测结果图。

具体实施方式

[0034] 以下结合实施例对本发明作进一步叙述。

[0035] 实施例 1

[0036] 取甘草酸二铵 100g (0.117mol) 与甲醇 500g (15.606mol), 投入反应罐中混合, 搅拌均匀, 加对甲基苯磺酸 20g (0.105mol), 于 r, t 条件下, 反应 120 小时, 反式甘草酸甲酯结晶析出完全, 过滤, 甲醇洗, 抽干, 晾干, 即得高纯度反式甘草酸甲酯 60g; 滤液加 3 倍量水沉, 放置过夜, 倾去上清液, 过滤, 适量水洗, 抽干, 干燥, 得顺式甘草酸(粗品) 35g。

[0037] ①取反式甘草酸甲酯 60g, 加氢氧化钠溶液 (2mol/L) 300ml, 于 r, t 条件下皂化, 至溶液澄清(约 2 小时), 加稀硫酸调至 PH 3.0, 用正丁醇萃取至 PH 4.0, 减压, 蒸干, 最后加 90% 冰乙酸热溶, 放冷, 搅浑, 析晶, 过滤, 干燥, 得纯品反式甘草酸 56g;

[0038] ②取顺式甘草酸(粗品) 35g, 加 35% 冰乙酸重结晶, 放置, 析晶, 过滤, 干燥, 得纯品顺式甘草酸 25g。

[0039] 总产率(纯品计) 81%。

[0040] $[\alpha]_D^{20} +18.0^\circ$ (50% C₂H₅OH, 1%)

[0041] $E_{1cm}^{120.5}$ (50% C₂H₅OH, 1%)。

[0042]

元素分析	测定值(%)	计算值(%)
C	61.35	61.30
H	7.60	7.59

[0043] 实施例 2

[0044] 取甘草酸二铵 100g (0.117mol) 与甲醇 350g (10.924mol), 投入反应罐中混合, 搅拌均匀, 加浓硫酸 8g (0.0816mol), 于 r, t 条件下反应 72 小时, 反式甘草酸甲酯结晶析出完全, 过滤, 甲醇洗, 抽干、晾干, 即得高纯度反式甘草酸甲酯 61g; 滤液加 3 倍量水沉, 放置过夜, 倾去上清液, 过滤, 适量水洗, 抽干, 干燥, 得顺式甘草酸(粗品) 33g。

[0045] ①取反式甘草酸甲酯 61g, 加氢氧化钠溶液 (2mol/L) 305ml, 于 r, t 条件下皂化, 至溶液澄清(约 2 小时), 加稀硫酸调至 PH 3.0, 用正丁醇萃取至 PH 4.0, 减压, 蒸干, 最后加 90% 冰乙酸热溶, 放冷, 搅浑, 析晶, 过滤, 干燥, 得纯品反式甘草酸 57g;

[0046] ②取残物 33g, 加 35% 冰乙酸重结晶, 放置, 析晶, 过滤, 干燥, 得纯品顺式甘草酸 23g。

[0047] 总产率(纯品计) 80%。

[0048]

元素分析	测定值(%)	计算值(%)
C	61.40	61.30
H	7.62	7.59

[0049] $[\alpha]_D^{20} +18.0^\circ$ (50% C₂H₅OH, 1%) $E_{1cm}^{119.1}$ (50% C₂H₅OH, 1%) 。

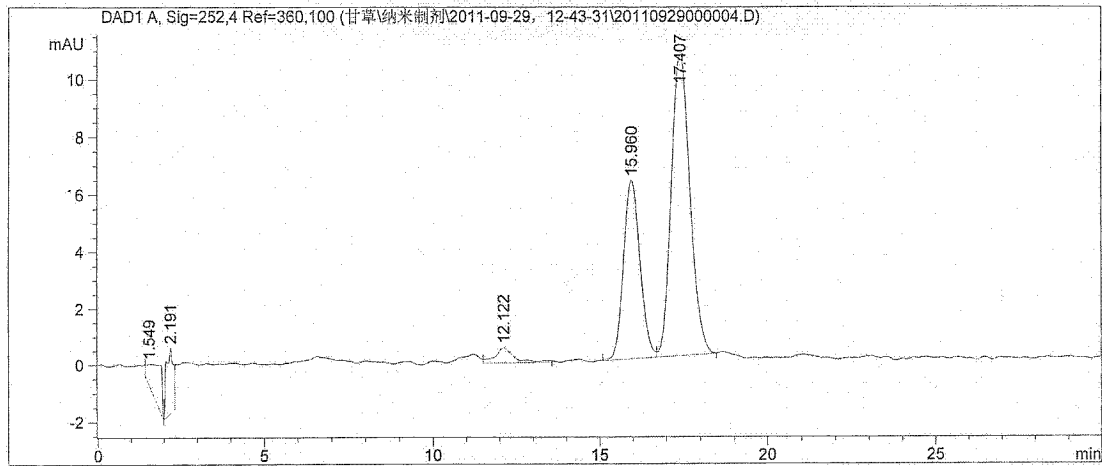


图 1

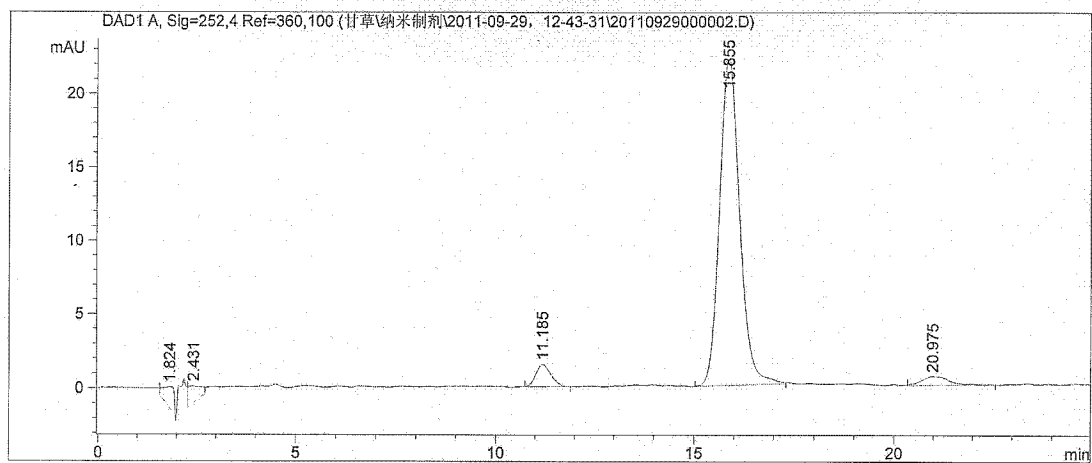


图 2

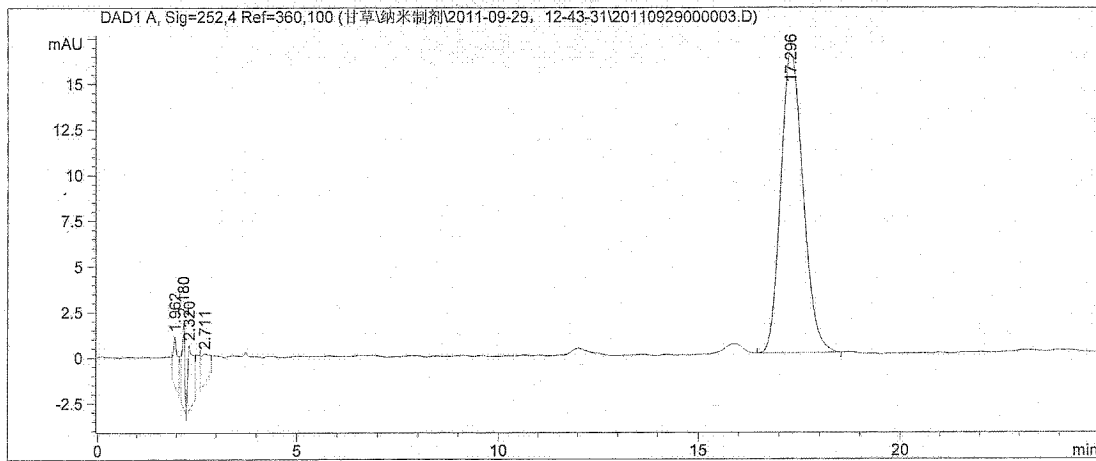


图 3