



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101302244 B

(45) 授权公告日 2011.04.13

(21) 申请号 200810064675.7

审查员 李士坤

(22) 申请日 2008.06.06

(73) 专利权人 东北林业大学

地址 150040 黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴
路 26 号

(72) 发明人 阎秀峰 王洋 丁为民 于涛

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2006105354 A1, 2006.10.05,

US 5804575, 1998.09.08,

US 6867314 B2, 2005.03.15,

黄宪等. 第 7 章 醛. 《新编有机合成化学》. 化学工业出版社, 2003, (第 1 版), 267-271, 377-379.

Irwin A. Pearl, et al.. VANILLIC ACID.

《Organic Syntheses》. 1963, 第 4 卷 972 ~ 977.

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种桦木酸的生产方法

(57) 摘要

一种桦木酸的生产方法, 以桦木醇为原料, 包括如下步骤的工艺路线: (1) 桦木醇氧化制备桦木醛粗品; (2) 桦木醛粗品氧化得桦木酸粗品; (3) 桦木酸粗品重结晶得桦木酸产品。本发明改变了原有桦木酸合成方法中存在的产物中含有天然桦木酸的对映异构体或工艺路线复杂的缺点, 生产成本低。

1. 一种桦木酸的生产方法，其特征在于：以桦木醇为原料，包括下述步骤：

(1) 桦木醇氧化制备桦木醛粗品：将桦木醇溶于一种有机溶剂中，依次加入 2, 2, 6, 6- 四甲基 -1- 哌啶酮、pH 值为 8.3 ~ 12.5 的无机碱水溶液、三氯异氰尿酸或 N- 氯代丁二酰亚胺，在 25 ~ 75℃ 下搅拌 0.5 ~ 12 小时，反应结束后，静置，分液，有机相浓缩得灰白色桦木醛粗品；所述的桦木醇与 2, 2, 6, 6- 四甲基 -1- 哌啶酮的摩尔比为 1 : 0.01 ~ 0.05，所述的桦木醇与三氯异氰尿酸或 N- 氯代丁二酰亚胺的摩尔比为 1 : 0.8 ~ 1.5，所述的有机溶剂的用量为 100 ~ 200 毫升 / 克桦木醇，所述的无机碱水溶液的用量为 100 ~ 200 毫升 / 克桦木醇；

(2) 桦木醛粗品氧化得桦木酸粗品：将经步骤 (1) 所得的桦木醛粗品溶于一种有机溶剂中，加入氢氧化钠水溶液、新鲜的氧化银，在 25 ~ 85℃ 下搅拌氧化反应 3 ~ 72 小时，反应结束后，自然冷却，过滤，将滤液经酸化、过滤、洗涤、干燥得桦木酸粗品；所述的有机溶剂的用量为 5 ~ 20 毫升 / 克桦木醛粗品；

(3) 桦木酸粗品重结晶得桦木酸产品：步骤 (2) 所得的桦木酸粗品以乙醇、甲醇或乙酸为溶剂重结晶得桦木酸产品。

2. 按照权利要求 1 所述的桦木酸的生产方法，其特征在于：步骤 (1) 中的有机溶剂为二氯甲烷、氯仿或乙酸乙酯。

3. 按照权利要求 1 所述的桦木酸的生产方法，其特征在于：步骤 (1) 中的无机碱水溶液为氢氧化钠水溶液、碳酸钠水溶液、或碳酸氢钠水溶液。

4. 按照权利要求 1 所述的桦木酸的生产方法，其特征在于：步骤 (2) 中的有机溶剂是四氢呋喃、二氧六环、乙醇或丙酮。

一种桦木酸的生产方法

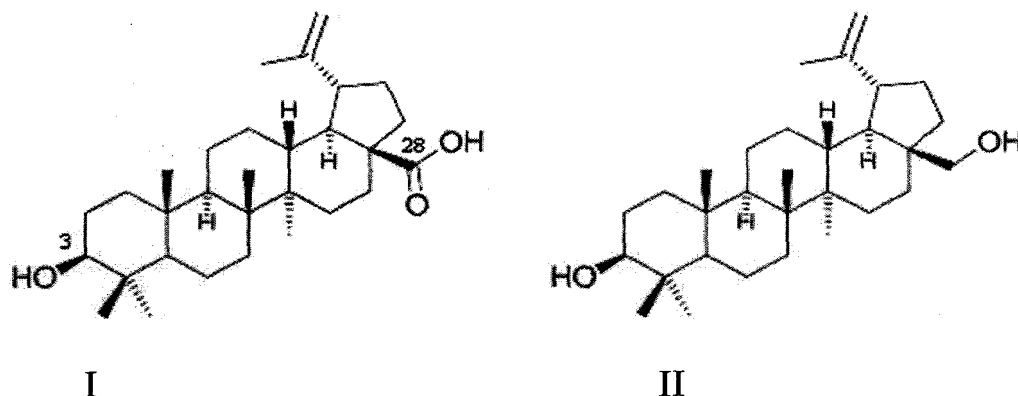
技术领域

[0001] 本发明涉及天然化合物的半合成生产方法，尤其涉及一种从桦木醇半合成桦木酸的生产方法。

背景技术

[0002] 桦木酸 (betulinic acid, I), 又名白桦脂酸, β -桦木酸, 是一种五环三萜类植物次生代谢产物, 为针状结晶, 分子式: $C_{30}H_{48}O_3$, 分子量 456.71, 分子结构式:

[0003]



[0004] 桦木酸具抗疟、抗炎、抗 HIV 病毒活性, 并且对一系列肿瘤细胞系显示出细胞毒活性, 是一种应用开发前景广阔的抗癌和抗艾滋病化合物。桦木酸在植物中的含量有限, 但是桦木酸的结构类似物——桦木醇 (betulin, II) 在白桦树皮中的含量很高, 可达到 10 ~ 35%, 桦木酸可经由桦木醇半合成制得。

[0005] 美国专利商标局分别于2001年5月15日, 2001年8月7日, 2002年6月18日, 2005年3月15日公开了题为“Methods for manufacturing betulinic acid”的系列发明专利, 提供了通过五步反应合成桦木酸的方法: 首先将桦木醇酰化为桦木醇 3, 28-二羧酸酯, 再将桦木醇 3, 28-二羧酸酯醇解为桦木醇-3-醋酸酯, 然后分步氧化桦木醇-3-醋酸酯为桦木醛-3-醋酸酯、桦木酸-3-醋酸酯, 最后将桦木酸-3-醋酸酯去保护生成桦木酸。这种方法反应路线长, 反应条件复杂, 生产成本高。

[0006] 1998年9月8日,美国专利商标局公开了题为“Methods of manufacturing betulonic acid”的发明专利。该发明提供了一种两步合成桦木酸的工艺:首先通过Jones氧化形成桦木酮酸中间体,然后经过选择性还原反应,生成桦木酸。该方法尽管方法简单,但还原后生成的是桦木酸和无生物活性的桦木酸的对映异构体—— α -桦木酸的混合物,经重结晶处理后产品中仍含有 α -桦木酸。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种选择性制备桦木酸，且工艺路线简单、产品易纯化的桦木酸生产方法。

[0008] 为了达到上述目的，本发明采用的技术方案是以桦木醇为原料，包括如下步骤的工艺路线：(1) 桦木醇氧化制备桦木醛粗品 (2) 桦木醛粗品氧化得桦木酸粗品 (3) 桦木酸粗品重结晶得桦木酸产品。

[0009] 本发明的优点是：

[0010] 1. 本发明以桦木醇为原料经氧化得桦木醛粗品后再进行氧化，使氧化产物中，只生成有生物活性的桦木酸，而不含无活性的 α -桦木酸。

[0011] 2. 本发明采用分步氧化，选用的氧化剂均具有高选择性，不会影响 C-3 位羟基，因而不需要进行官能团保护。

[0012] 3. 本发明工艺路线短，处理方法简单，产品纯化容易。

具体实施方式

[0013] 下面结合本发明的实施例作进一步详细描述：

[0014] 一种桦木酸的生产方法，以桦木醇为原料，包括下述步骤：

[0015] (1) 桦木醇氧化制备桦木醛粗品：将桦木醇溶于一种有机溶剂中，依次加入 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶酮、pH 值为 8.3 ~ 12.5 的无机碱水溶液、三氯异氰尿酸或 N-氯代丁二酰亚胺，在 25 ~ 75℃ 下搅拌 0.5 ~ 12 小时，反应结束后，静置，分液，有机相浓缩得灰白色桦木醛粗品；所述的桦木醇与 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶酮的摩尔比为 1 : 0.01 ~ 0.05，所述的桦木醇与三氯异氰尿酸或 N-氯代丁二酰亚胺的摩尔比为 1 : 0.8 ~ 1.5，所述的有机溶剂的用量为 100 ~ 200 毫升 / 克桦木醇，所述的无机碱水溶液的用量为 100 ~ 200 毫升 / 克桦木醇；

[0016] (2) 桦木醛粗品氧化得桦木酸粗品：将经步骤 (1) 所得的桦木醛粗品溶于一种有机溶剂中，加入氢氧化钠水溶液、新鲜的氧化银，在 25 ~ 85℃ 下搅拌氧化反应 3 ~ 72 小时，反应结束后，自然冷却，过滤，将滤液经酸化、过滤、洗涤、干燥得桦木酸粗品；所述的有机溶剂的用量为 5 ~ 20 毫升 / 克桦木醛粗品；

[0017] (3) 桦木酸粗品重结晶得桦木酸产品：步骤 (2) 所得的桦木酸粗品以乙醇、甲醇或乙酸为溶剂重结晶得桦木酸产品。

[0018] 所述的桦木酸的生产方法，步骤 (1) 中的有机溶剂为二氯甲烷、氯仿或乙酸乙酯。

[0019] 所述的桦木酸的生产方法，步骤 (1) 中的无机碱水溶液为氢氧化钠水溶液、碳酸钠水溶液、或碳酸氢钠水溶液。

[0020] 所述的桦木酸的生产方法，步骤 (2) 中的有机溶剂是四氢呋喃、二氧六环、乙醇、丙酮。

[0021] 实施例 1

[0022] 将 44.3 克 (0.1mol) 桦木醇溶于 5000 毫升二氯甲烷中，在搅拌下依次加入 0.156 克 (0.001mol) 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶酮、pH 值为 8.3 的碳酸氢钠水溶液 5000 毫升、20 克 (0.15mol) N-氯代丁二酰亚胺，在 25℃ 下搅拌反应 10 小时后，静置分层，有机层减压蒸馏除去二氯甲烷得桦木醛粗品 45.5 克。将所得桦木醛粗品溶于 910 毫升乙醇中，加入 30% 氢氧化钠水溶液 50 毫升，然后加入 24 克新鲜的氧化银，在 70℃ 下搅拌反应 5 小时，过滤，向滤液中滴加浓盐酸酸化至 pH 值为 2.5，然后倾倒入 5000 毫升冰水中，二氯

甲烷萃取、浓缩得桦木酸粗品，粗品经乙醇重结晶得桦木酸产品 23.6 克，纯度 92.9%，收率 48%。

[0023] 实施例 2

[0024] 将 44.3 克 (0.1mol) 桦木醇溶于 4430 毫升氯仿中，在搅拌下依次加入 0.78 克 (0.005mol) 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶酮、pH 值为 11.5 的碳酸钠水溶液 4430 毫升、26 克 (0.11mol) 三氯异氰尿酸，在 50℃ 下搅拌反应 0.5 小时后，静止分层，有机层减压蒸馏除去氯仿得桦木醛粗品 44.0 克。将所得桦木醛粗品溶于 220 毫升四氢呋喃中，加入 30% 氢氧化钠水溶液 50 毫升，然后加入 24 克新鲜的氧化银，在 40℃ 下搅拌反应 30 小时，过滤，向滤液中滴加浓盐酸酸化至 pH 值为 2.5，然后倾倒入 5000 毫升冰水中，二氯甲烷萃取、浓缩得桦木酸粗品，粗品经甲醇重结晶得桦木酸产品 22.6 克，纯度 93.1%，收率 46%。

[0025] 实施例 3

[0026] 将 44.3 克 (0.1mol) 桦木醇溶于 5000 毫升二氯甲烷中，在搅拌下依次加入 0.25 克 (0.0016mol) 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶酮、pH 值为 12.5 的氢氧化钠水溶液 5000 毫升、18.6 克 (0.08mol) 三氯异氰尿酸，在 30℃ 下搅拌反应 3 小时后，静置分层，有机层减压蒸馏除去二氯甲烷得桦木醛粗品 45.0 克。将所得桦木醛粗品溶于 450 毫升二氧六环中，加入 30% 氢氧化钠水溶液 50 毫升，然后加入 24 克新鲜的氧化银，在 85℃ 下搅拌反应 12 小时，过滤，向滤液中滴加浓盐酸酸化至 pH 值为 2.5，然后倾倒入 5000 毫升冰水中，二氯甲烷萃取、浓缩得桦木酸粗品，粗品经乙醇重结晶得桦木酸产品 23.3 克，纯度 94.0%，收率 48%。

[0027] 实施例 4

[0028] 将 22.2 克 (0.05mol) 桦木醇溶于 4440 毫升乙酸乙酯中，在搅拌下依次加入 0.30 克 (0.0019mol) 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶酮、pH 值为 9.5 的碳酸钠水溶液 4440 毫升、8 克 (0.06mol) N-氯代丁二酰亚胺，在 75℃ 下搅拌反应 12 小时后，静置分层，有机层减压蒸馏除去乙酸乙酯得桦木醛粗品 25.0 克。将所得桦木醛粗品溶于 150 毫升丙酮中，加入 30% 氢氧化钠水溶液 30 毫升，然后加入 13 克新鲜的氧化银，在 25℃ 下搅拌反应 72 小时，过滤，向滤液中滴加浓盐酸酸化至 pH 值为 2.5，然后倾倒入 2500 毫升冰水中，二氯甲烷萃取、浓缩得桦木酸粗品，粗品经乙酸重结晶得桦木酸产品 12.1 克，纯度 92.1%，收率 49%。

[0029] 实施例 5

[0030] 将 44.3 克 (0.1mol) 桦木醇溶于 5000 毫升二氯甲烷中，在搅拌下依次加入 0.35 克 (0.0022mol) 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶酮、pH 值为 12.0 的碳酸钠水溶液 5000 毫升、26 克 (0.11mol) 三氯异氰尿酸，在 35℃ 下搅拌反应 2 小时后，静止分层，有机层减压蒸馏除去二氯甲烷得桦木醛粗品 44.8 克。将所得桦木醛粗品溶于 900 毫升乙醇中，加入 30% 氢氧化钠水溶液 50 毫升，然后加入 24 克新鲜的氧化银，在 75℃ 下搅拌反应 3 小时，过滤，向滤液中滴加浓盐酸酸化至 pH 值为 2.5，然后倾倒入 5000 毫升冰水中，二氯甲烷萃取、浓缩得桦木酸粗品，粗品经乙醇重结晶得桦木酸产品 23.7 克，纯度 91.2%，收率 47%。