

D-泛醇的合成

冯晓亮, 吾国强, 吕延文, 谢建伟

(浙江工业大学浙西分校化学与制药工程系, 浙江 衢州 324000)

摘要:以 *D, L*-泛解酸内酯、碳酸胍、氢氧化钙为原料, 合成 *D, L*-泛解酸胍, 收率 91.6%。*D, L*-泛解酸胍在甲醇溶液中拆分制备 *D*-泛解酸胍和 *L*-泛解酸胍, *D*-泛解酸胍与硫酸通过水解反应制得 *D*-泛解酸内酯, 收率 92.3%。*D*-泛解酸内酯与 3-氨基丙醇缩合制备 *D*-泛醇, 收率约 100%。*L*-泛解酸胍通过消旋化、内酯化为 *D, L*-泛解酸内酯, 收率 86.5%。拆分剂胍通过回收, 实现了循环使用。通过 IR、元素分析对产物进行了表征。

关键词: *D*-泛醇; *D, L*-泛解酸内酯; 手性拆分; 合成

中图分类号: TQ466.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2006)S1-0186-02

Synthesis of *D*-panthenol

FENG Xiao-liang, WU Guo-qiang, LU Yan-wen, XIE Jian-wei

(Department of Chemical and Medical Engineering, West Branch of Zhejiang University of Technology, Quzhou 324000, China)

Abstract: Guanidine *D, L*-pantoate was synthesized from *D, L*-pantolactone, guanidine carbonate and calcium hydroxide in a yield of 91.6%. Guanidine *D*-pantoate and Guanidine *L*-pantoate were separated from guanidine *D, L*-pantoate in methanol. Guanidine *D*-pantoate was hydrolyzed with sulfuric acid to *D*-pantolactone with a yield of 92.3%. *D*-Panthenol was synthesized from *D*-pantolactone and 3-aminopropanol with a yield of close to 100%. Guanidine *L*-pantoate was racemised to *D, L*-pantolactone with a yield of 86.5%. The resolution agent of guanidine can be reused. The structure of the product was identified by IR and elementary analysis.

Key words: *D*-panthenol; *D, L*-pantolactone; chiral resolution; synthesis

D-泛醇化学名为(*D*)-*N*-(2,4-二羟基- β , β -二甲基丁酰)- β -氨基丙醇, 是一种 B 族维生物, 俗称维生物原 B₅, 是泛醇的右旋异构体, 是 *D*-泛酸的同效物。*D*-泛醇进入人体内能转化为泛酸, 进而合成辅酶 A, 促进人体蛋白质、脂肪、糖类的代谢, 保护皮肤表面的黏膜和毛发光泽, 而缺乏 *D*-泛醇就会导致皮肤病变及生理障碍。

制备 *D*-泛醇的方法是将 *D, L*-泛解酸内酯经过拆分得到 *D*-泛解酸内酯, 再与 3-氨基丙醇反应制得。拆分 *D, L*-泛解酸内酯的方法主要有化学拆分法、生物法及不对称合成法, 生物法及不对称合成法^[1-2]在国际上已进行了数十年的研究, 目前取得了一定进展, 但由于工艺复杂, 仍有较大局限性。传统的化学拆分方法主要采用生物碱如: (-)-马钱子碱、(+)-辛可宁碱、(-)-奎宁碱等为拆分剂, 生成非对映异构体, 通过分步结晶的方法达到分离, 用无机酸分解制得 *D*-泛解酸内酯^[3], 这些方法采用的光学拆分剂价格昂贵, 且难以获得一个较高的光学收率, 因而未能体现工业化的价值。笔者采用 *D, L*-泛解酸内酯为原料, 与游离胍生成泛解酸胍, 通过诱导结晶法制得 *D*-泛解酸胍, 再通过水解、内

酯化反应制得 *D*-泛解酸内酯。对拆分得到的 *L*-泛解酸胍进行了消旋、内酯化, 制备 *D, L*-泛解酸内酯, 使之循环使用, 该消旋化的方法尚未见文献报道。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

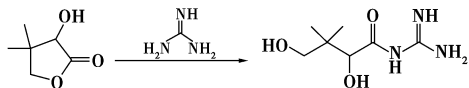
D(L)-泛解酸内酯, 纯度 99% Sigma-Aldrich; 甲醇钠, 纯度 98.5%, 工业品; 碳酸胍, 纯度 98.5%, 工业品; 其余为市售的化学纯或分析纯试剂。WRS-1A 熔点仪, 上海精密科学仪器有限公司; PE-2400 元素分析仪; WZZ-2A 自动旋光仪, 上海精密科学仪器有限公司。红外光谱(IR)用 Nicolet FI-IR 红外光谱仪测定, KBr 压片。

1.2 *D, L*-泛解酸内酯及其 3-氨基丙醇的制备

D, L-泛解酸内酯根据笔者在文献[4]介绍的以草酸二乙酯、异丁醛和甲醛为原料, 通过催化加氢的清洁工艺制备, 收率 77%, 含量 98.5%。3-氨基丙醇按照笔者在文献[5]介绍, 以环己酮为原料合成环己酮肟, 与丙烯腈缩合, 通过催化裂解制备, 收率 60%, 含量 99.0%。

1.3 *D, L*-泛解酸内酯的拆分

1.3.1 *D, L*-泛解酸脒及 *D(L)*-泛解酸脒晶种的制备



在 250 mL 的三口瓶中加入碳酸脒 10 g (0.055 mol) 和 150 mL 水, 搅拌溶解后加入氢氧化钙 8.9 g (0.12 mol), 升温至 60℃, 并在此温度下反应 30~40 min, 过滤, 在氮气保护下, 将 13.0 g (0.1 mol) 的 *D, L*-泛解酸内酯加入滤液中, 保温反应 1 h。反应完毕, 将溶液浓缩至稠厚状, 搅拌下分批投入到丙酮中, 析出结晶, 过滤、烘干得白色粉末状固体 17.2 g, 收率 91.6%, 熔点 129.0~130.1℃ (文献值 129.7℃^[6])。

按上述步骤操作, 以 *D*-泛解酸内酯和 *L*-泛解酸内酯为原料制得 *D*-泛解酸脒和 *L*-泛解酸脒晶种。

1.3.2 *D, L*-泛解酸脒的拆分

在 250 mL 的圆底烧瓶中依次加入 120 mL 甲醇和 *D, L*-泛解酸脒 48.4 g, 然后加热到 45℃, 搅拌溶解, 冷却至 9~10℃, 并加入 0.05 g 的 *D*-泛解酸脒作晶种, 缓慢搅拌, 保温 1 h, 过滤、干燥, 可得白色结晶固体 4.4 g, 熔点 151~152℃, $[\alpha]_D^{20} = -22.5^\circ$ ($c = 4$, 甲醇), 文献值为 $[\alpha]_D^{20} = -22.5^\circ$ ($c = 2$, 甲醇)^[6]。

滤液补加相应量的 4.4 g *D, L*-泛解酸脒及甲醇后, 如上操作, 用 *L*-泛解酸脒作晶种, 制得白色结晶固体 4.2 g, 熔点 151~152℃, $[\alpha]_D^{20} = +22.5^\circ$ ($c = 4$, 甲醇), 文献值为 $[\alpha]_D^{20} = +22.5^\circ$ ($c = 2$, 甲醇)^[6]。

按上述步骤反复操作, 可不断得到 *D*-泛解酸脒和 *L*-泛解酸脒。

1.3.3 水解

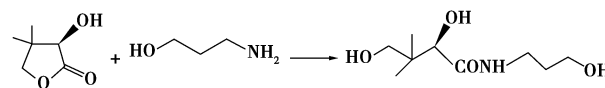
在 100 mL 的圆底烧瓶中加入 *D*-泛解酸脒 14.1 g (0.075 mol) 和 30% 的硫酸 13.7 g (0.042 mol), 升温至 85℃, 保温反应 2 h, 冷却至室温, 用水稀释后, 经氯仿萃取 (50 mL × 3), 合并萃取液, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩脱除氯仿, 制得 *D*-泛解酸内酯 9.0 g, 收率 92.3%, 熔点 88℃ (文献值 89℃), $[\alpha]_D^{20} = -49.8^\circ$ ($c = 4$, 水), 文献值 $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 1$, 水)^[6]。

1.3.4 *L*-泛解酸脒的消旋

在 500 mL 的圆底烧瓶中, 分别投入 60 g 甲醇和

40% 的甲醇钠溶液 25 g (0.18 mol), 然后快速加入 22.6 g (0.12 mol) *L*-泛解酸脒, 加热回流反应 3 h。冷却至 20℃ 以下, 加入 150 mL 水, 用 30% 的硫酸调节 pH = 7, 接着补加浓硫酸, 调节 pH = 3~4, 将溶液加热至 65℃ 反应 1 h。减压蒸馏脱除甲醇后, 用氯仿萃取 (75 mL × 3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液经减压蒸馏回收氯仿, 制得 *D, L*-泛解酸内酯 13.5 g, 收率 86.5%, $[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ ($c = 4$, 水)。

1.4 *D*-泛解醇的合成



在 50 mL 的圆底烧瓶中分别加入 4.0 g (0.031 mol) 的 *D*-泛解酸内酯和 2.31 g (0.031 mol) 3-氨基丙醇, 并加入 20 mL 无水乙醇, 在氮气保护下, 升温至 40℃, 保温反应 24 h, 减压蒸馏回收溶剂乙醇后制得无色黏稠液体 6.30 g, 收率约 100%, 用旋光仪测定其旋光度。

2 结果与讨论

D, L-泛解酸脒水溶液蒸馏脱水的过程中, 温度控制十分关键, 当体系的温度高于 100℃ 时, 会造成 *D, L*-泛解酸脒的分解, 生成黏稠的油状物, 影响泛解酸脒晶体的析出和产品的质量。在结晶的过程中, 浓缩制得的 *D, L*-泛解酸脒应逐步分批加入, 搅拌良好, 否则容易造成产品的粘壁和结块, 造成产品转移的困难和损失。

当 *D*-泛解酸脒和 *L*-泛解酸脒水解后, 游离脒存在于萃取后的水相中, 用 30% (质量分数) 氢氧化钠溶液中和至 pH = 7, 将其浓缩至干后加入适量的甲醇加热溶解, 即可回收游离脒, 该游离脒可以直接用于泛解酸脒的合成。

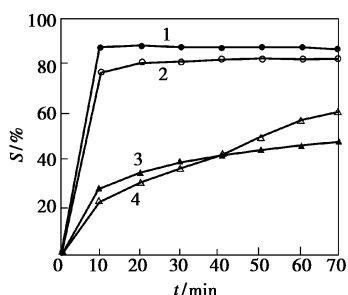
产品为无色黏稠液体, $[\alpha]_D^{20} = +30.5^\circ$ ($c = 4$, 水)。IR (KBr), $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3 345 (—OH), 2 956, 2 877 (C—H), 1 647, 1 538 (仲酰胺 C=O 伸缩振动), 1 074, 1 043 (C—O 弯曲振动)。元素分析, 实测值 (计算值), %: C 44.43 (44.50); H 7.99 (8.06); N 22.21 (22.34)。

参考文献

- [1] The Procter & Gamble Company. Topical leave-on compositions containing selected pantothenic acid derivatives: US, 6495149 [P]. 2002-12-17.

(下转第 190 页)

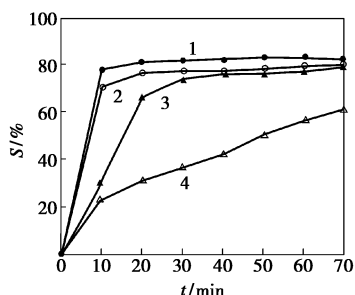
在较小的质量浓度时就可发挥最佳清除效果。对比图 2 和图 3 可知芦丁的水解产物槲皮素的自由基清除能力明显大于芦丁,原因是水解后芦丁形成糖甙键的酚羟基释放了出来,获得了更多的活泼氢,从而提供了更多的活性部位。槲皮素的清除能力随其质量浓度的增加而增大,其原理与芦丁相同。



1—1.00 mg/mL; 2—0.50 mg/mL; 3—0.10 mg/mL; 4—0.50 mg/mL
1~3 为槲皮素, 4 为 BHT

图 3 不同质量浓度的槲皮素对 DPPH 的清除能力

2.4 同浓度的不同物质对 DPPH 自由基的清除作用比较



1—0.50 mg/mL 槲皮素; 2—0.50 mg/mL 粗提物;
3—0.5 mg/mL 芦丁; 4—0.50 mg/mL BHT

图 4 0.5 mg/mL 各样品和 BHT 对 DPPH 清除能力

图 4 为同质量浓度的不同物质对 DPPH 自由基的清除能力。可知 0.5 mg/mL 的槲皮素、芦丁、粗提

物对 DPPH 自由基的最高清除率分别为 83.75%、80.16%、80.89%, 因此它们对自由基清除能力的强弱顺序为: 槲皮素 > 粗提物 > 芦丁 > BHT, 3 种提取物清除 DPPH 自由基的能力均强于 BHT。

3 结语

槐花米粗提物、芦丁、槲皮素具有良好的自由基清除能力, 对 DPPH 自由基的清除能力明显强于同质量浓度的 BHT。相同质量浓度下, 不同物质对 DPPH 的清除率大小顺序: 槲皮素 > 粗提物 > 芦丁 > BHT。槐花米的 3 种不同提取物都是效果良好的自由基清除剂, 用它们代替 BHT 是可行的, 又能避免 BHT 的毒性, 颇有应用前景。

参考文献

- [1] 孙丽芹, 董新伟. 脂类的自动氧化机理[J]. 中国油脂, 1998, 23: 56-57.
- [2] 郑荣梁. 自由基生物学[M]. 北京: 高等教育出版社, 1992.
- [3] Hayaishi O, Imamura S. The Biological Role of Reactive Oxygen Species in Skin[M]. Tokyo: University of Tokyo Press, 1987: 37-41.
- [4] 潘英明, 张晓璞, 朱金婵, 等. 虎杖中抗氧化成分的提取分离及其活性研究[J]. 精细化工, 2005, 22(11): 69-72.
- [5] Pan Y M, Liang Y, Wang H S, et al. Antioxidant activities of several Chinese medicine herbs[J]. Food Chemistry, 2004, 88: 347-350.
- [6] Wanasundara U N, Shahidi F. Antioxidant and pro-oxidant activity of green tea extracts in marine oil[J]. Food Chemistry, 1998, 63: 335-342.
- [7] 潘英明, 梁英, 黄志清, 等. 苏木、紫草等五种中草药抗氧化活性的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(1): 43-45.
- [8] 汤容, 樊瑞霞. 大豆异黄酮抗癌作用的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(7): 435.
- [9] 赵保路. 自由基和天然抗氧化剂[M]. 北京: 科学出版社, 1999.
- [10] Jankun J, Selman S H, Swiercz R, et al. Why drinking green tea could prevent cancer[J]. Nature, 1997, 387(6): 561.
- [11] 董艳芬, 李坚. 槐花的现代研究与临床应用[J]. 中医药信息, 2001, 18(6): 21-23.
- [12] 孙文基. 天然药物成分提取分离与制备[M]. 中国医药科技出版社, 1999: 357-358. ■

(上接第 187 页)

- [2] Degussa Aktiengesellschaft. Method for the asymmetric hydrogenation of alpha-ketocar-bonyl compounds to optically active alpha-hydroxycarbonyl compounds: US, 5177220[P]. 1993-01-05.
- [3] Alps Pharmaceutical Ind Co, Ltd. Optical resolution of DL-pantolactone: US, 4045450[P]. 1977-04-30.

- [4] 孔诚, 冯晓亮, 徐建忠, 等. α -羟基- β , β -二甲基- γ -丁内酯清洁生产工艺研究[J]. 上海化工, 2003, 28(1): 10-11.
- [5] 冯晓亮, 孔诚, 徐建忠, 等. 3-氨基丙醇合成新工艺研究[J]. 精细化工中间体, 2002, 32(5): 13-14.
- [6] A E C Societe de Chimie Organique et Biologique. Guanidine pantoate: US, 4167522[P]. 1979-09-11. ■