



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106928291 B

(45)授权公告日 2020.01.31

(21)申请号 201710120146.3

(22)申请日 2017.03.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106928291 A

(43)申请公布日 2017.07.07

(73)专利权人 河南师范大学

地址 453007 河南省新乡市牧野区建设东路46号

(72)发明人 姜玉钦 张丹丹 杨婷婷 李锡勇

孙亚敏 徐桂清 李伟

(74)专利代理机构 新乡市平原专利有限责任公司

41107

代理人 于兆惠

(51)Int.Cl.

C07H 17/07(2006.01)

C07H 1/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 104478972 A,2015.04.01,

CN 103601772 A,2014.02.26,

CN 104447914 A,2015.03.25,

王德俊等.曲克芦丁合成新工艺.《应用化工》.2011,第40卷(第10期),第1733-1734页.

Jian-Dong Xu et al..Synthesis and antioxidant activities of flavonoids derivatives, troxerutin and 3,4,7-triacetoxyethoxyquercetin.《Chinese Chemical Letters》.2013,第24卷第223-226页.

李灵芝等.曲克芦丁的制备及实验研究.《山西医科大学学报》.2003,第34卷(第4期),第316-317页.

唐精桥等.曲克芦丁的制备及结构鉴定.《中国医药工业杂志》.1996,第27卷(第7期),第291-292页.

审查员 付丹

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种以羧甲基纤维素钠为催化剂采用高压釜制备曲克芦丁的方法

(57)摘要

本发明公开了一种以羧甲基纤维素钠为催化剂采用高压釜制备曲克芦丁的方法,属于曲克芦丁的合成技术领域。本发明的技术方案要点为:将原料芦丁、环氧乙烷、溶剂和催化剂弱碱性高分子化合物羧甲基纤维素钠加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为70~100℃,搅拌升温至设定反应温度后保温反应;HPLC监控反应,反应终点时用冷水迅速降温,关闭数字控制仪,放气,打开高压釜,倒出反应液,将反应液调节为酸性,过滤,向滤液中加入晶种静置析晶,过滤,滤饼经洗涤、烘干后得到目标产品曲克芦丁。本发明使用的催化剂为弱碱性高分子化合物羧甲基纤维素钠,原料来源广泛,价廉无毒,呈弱碱性,避免了因强碱催化引起的水解、氧化等副反应。

1. 一种以羧甲基纤维素钠为催化剂采用高压釜制备曲克芦丁的方法,其特征在于具体步骤为:称量183 Kg芦丁、3.9 Kg催化剂羧甲基纤维素钠、457 Kg无水甲醇和66 Kg环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为90℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至90℃保温反应6 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH=5,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用90 Kg冷乙醇和异丙醇的混合液淋洗滤饼,烘干得到174.7 Kg目标产品曲克芦丁,收率为95.5%,含量为94.5%。

一种以羧甲基纤维素钠为催化剂采用高压釜制备曲克芦丁的方法

技术领域

[0001] 本发明属于曲克芦丁的合成技术领域,具体涉及一种以羧甲基纤维素钠为催化剂采用高压釜制备曲克芦丁的方法。

背景技术

[0002] 曲克芦丁(Troxerutin),化学名称为3',4',7-三[0-2-羟乙基]芦丁或3',4',7-三[0-(2-羟乙基)-5羟基黄酮-3]-芸香苷,是芦丁经羟乙基化合成的半合成黄酮类化合物。曲克芦丁是一类抗凝血药及溶栓药,具有活血化瘀的作用,能够抑制血小板的凝集,有效防止血栓的形成,常用于脑血栓和脑栓塞所致的偏瘫、失语、动脉硬化、静脉曲张、中心视网膜炎、心肌梗塞前综合征以及血管通透性增高所致的水肿。同时能对抗5-羟色胺、缓激肽引起的血管损伤,增加毛细血管抵抗力,降低毛细血管通透性,可防止因血管通透性升高引起的水肿,对急性缺血性脑损伤有显著的保护作用。而且在治疗普通感冒上,能够减缓上呼吸道、下呼吸道感染等症状,同时,对于各种眼底病变或视疲劳,曲克芦丁以滴眼液的制剂形式对人体进行治疗。曲克芦丁还可以用来治疗静脉曲张、脑梗塞及中风后遗症等多种病症,有抗放射性损伤、抗炎症、抗过敏和抗溃疡等作用,具有临床疗效确切、安全性好和价格低等特点。

[0003] 在曲克芦丁的制备方法中,环氧乙烷法反应简便,收率高,故应用最为广泛。环氧乙烷法是以芦丁和环氧乙烷为原料,在反应介质和催化剂存在下发生Williamson醚化亲核取代反应。由于该反应属于连续反应,同时原料芦丁的黄酮骨架中含有四个羟基,且这四个羟基的反应活性相差不大,故反应产物中含有一羟、二羟、三羟及四羟乙基芦丁,其中三羟乙基芦丁(曲克芦丁)是有效成分,而且除四羟乙基芦丁外,一羟、二羟、三羟乙基芦丁都存在异构体,因此反应复杂。

[0004] 心脑血管疾病是国内外人口死亡的主要原因之一,尤其是对于中老年人,脑血栓和脑栓塞是心脑血管疾病的重要危害因素之一,抗凝血药和溶栓药能够降低这些疾病的发生率和死亡率。曲克芦丁对于脑血栓和脑栓塞所致的偏瘫、失语、动脉硬化和血栓性静脉炎等具有很好的疗效。自上市以来,因其价格低廉、药效好,受到广大心脑血管疾病患者的喜爱。因此,提高曲克芦丁的纯度和收率,是一项意义重大且任重道远的任务。

[0005] 曲克芦丁最早由瑞士齐玛药厂经过加氧化乙烯反应制成。梁克军等用氯乙醇-醇介质法首先制得(医药工业, 1977, 8-9: 68),1979年12月,通过药品鉴定并投料生产。王厚全等通过去掉芦丁分子中C₃'和C₄'位上羟基的结晶水,避免了结晶水在合成过程中的屏蔽作用,并通过控制反应中碱的用量、准确地控制反应速率和反应终点沉淀杂质pH值,使产品中三羟乙基芦丁的含量达到70%(CN 1056850C)。2011年,黄新苹等报道了将环氧乙烷和碳酸钠加入到芦丁的水溶液里,75℃下搅拌的方法,含量61%,重量收率141%,但反应过程中需乙二胺四乙酸二钠金属离子络合剂、亚硫酸钠抗氧化剂和磷酸二氢钾作为缓冲盐,操作复杂,另外得到的晶体需要多次重结晶,成本较高(河南师范大学学报, 2011, 39(3):

89-91)。2013年,刘玉发等报道了将环氧乙烷和氢氧化钠加到芦丁的水溶液里,75℃条件下搅拌的方法(Chinese Chemical Letters, 2013, 24: 223-226),但强碱作催化剂,反应后期易引起水解、氧化等副反应,增加了纯化三羟乙基芦丁的难度。章思规等人利用环氧乙烷和芦丁在甲醇中反应,吡啶为催化剂,收率62%(精细化学品及中间体手册,化学工业出版社,2004:1790)。吴振刚等人用环氧乙烷分阶段对芦丁上的酚羟基进行羟乙基化,反应在水或水醇混合溶剂中进行,较有效地减少了四羟乙基芦丁的生成(CN 103113437A),但是程序复杂,操作不便,而且需要加入硼砂作为配位催化剂,增加了物耗能耗。李玉山用环氧乙烷和芦丁在甲醇中反应,吡啶为催化剂,在氮气氛围中,使用超声波辐射进行反应,收率和含量不详,有效地缩短了反应时间,但是在反应结束后需加活性炭脱色,而且超声波方法不适合工业生产(CN 103601772A)。

[0006] 羧甲基纤维素钠,是当今世界上使用范围最广、用量最大的纤维素种类,属阴离子型纤维素醚,为白色或乳白色纤维状粉末或颗粒,无嗅,无味,无毒。羧甲基纤维素钠通常是由天然纤维素与苛性碱及氯醋酸反应制得的一种阴离子型高分子化合物,其原料来源广泛易得,天然无毒,呈弱碱性,目前尚没有关于以羧甲基纤维素钠为催化剂催化合成曲克芦丁的相关报道。

发明内容

[0007] 本发明解决的技术问题是提供了一种以羧甲基纤维素钠为催化剂采用高压釜制备曲克芦丁的方法,该方法具有反应条件温和、终点容易控制、成本相对较低、经济环保且操作简便等优点,是一条具有工业生产价值的合成路线。

[0008] 本发明为解决上述技术问题采用如下技术方案:一种以羧甲基纤维素钠为催化剂采用高压釜制备曲克芦丁的方法,其特征在于具体步骤为:

[0009] (1)将原料芦丁、环氧乙烷、溶剂和催化剂弱碱性高分子化合物羧甲基纤维素钠加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为70~100℃,搅拌升温至设定反应温度后保温反应;

[0010] (2)HPLC监控反应,反应终点时用冷水迅速降温,关闭数字控制仪,放气,打开高压釜,倒出反应液,将反应液调节为酸性,过滤,向滤液中加入晶种静置析晶,过滤,滤饼经洗涤、烘干后得到目标产品曲克芦丁。

[0011] 进一步优选,步骤(1)中的溶剂优选为无水甲醇。

[0012] 进一步优选,步骤(1)中芦丁、环氧乙烷和催化剂弱碱性高分子化合物羧甲基纤维素钠的投料摩尔比为1:5~8:0.005~0.2,芦丁与溶剂的质量比为1:1.5~5。

[0013] 进一步优选,步骤(1)中的保温反应时间为3~7 h。

[0014] 进一步优选,步骤(1)数字控制仪的电压调为200 V,设定转速为1500 r/min。

[0015] 进一步优选,步骤(2)中通过盐酸调节反应液的pH为5~6。

[0016] 进一步优选,步骤(2)中滤饼通过冷的有机溶剂淋洗,该有机溶剂为乙醇或异丙醇中的一种或多种。

[0017] 进一步优选,步骤(2)中有机溶剂的用量为芦丁质量的0.5~5倍。

[0018] 本发明采用的催化剂羧甲基纤维素钠,是一种弱碱性的高分子化合物,在反应中不产生水,从根本上避免了原料芦丁及其杂质在反应过程中发生水解,另外羧甲基纤维素

钠为一种弱碱,反应温和,能够有效抑制反应向四羟乙基芦丁进行,而且具有反应过程绿色、后处理简便及有毒物质残留少等优点。

[0019] 本发明与现有技术相比具有以下明显优点:本发明使用的催化剂为弱碱性高分子化合物羧甲基纤维素钠,原料来源广泛,价廉无毒,呈弱碱性,避免了因强碱催化引起的水解、氧化等副反应。

具体实施方式

[0020] 以下通过实施例对本发明的上述内容做进一步详细说明,但不应该将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明上述内容实现的技术均属于本发明的范围。

[0021] 实施例1

[0022] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、3.9 Kg (15 mol) 羧甲基纤维素钠、732 Kg无水甲醇和105 Kg (2400 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为80℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至80℃保温反应6 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,放气,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 5,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用90 Kg冷乙醇淋洗滤饼,烘干得到175 Kg目标产品曲克芦丁,收率为95.6 %,含量为90.5 %。

[0023] 实施例2

[0024] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、7.9 Kg (30 mol) 羧甲基纤维素钠、274 Kg无水甲醇和92 Kg (2100 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为70℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至70℃保温反应6 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,放气,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 6,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用180 Kg冷异丙醇淋洗滤饼,烘干得到174 Kg目标产品曲克芦丁,收率为95.1 %,含量为92.8 %。

[0025] 实施例3

[0026] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、15.8 Kg (60 mol) 羧甲基纤维素钠、274 Kg无水甲醇和105 Kg (2400 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为70℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至70℃保温反应3 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,放气,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 5,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用400 Kg冷乙醇淋洗滤饼,烘干得到176 Kg目标产品曲克芦丁,收率为96.2 %,含量为93.4 %。

[0027] 实施例4

[0028] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、0.39 Kg (1.5 mol) 羧甲基纤维素钠、732 Kg无水甲醇和92 Kg (2100 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为90℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至90℃保温反应7 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,放气,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 6,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用300 Kg冷乙醇和异丙醇的混合液淋洗滤饼,烘干得到175.5 Kg目标产品曲克芦丁,收率为95.9 %,含量为94.3 %。

[0029] 实施例5

[0030] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、3.9 Kg (15 mol) 羧甲基纤维素钠、457 Kg无水甲醇和79 Kg (1800 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为90℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至90℃保温反应5 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 5,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用200 Kg冷乙醇淋洗滤饼,烘干得到177.2 Kg目标产品曲克芦丁,收率为96.8 %,含量为91.3 %。

[0031] 实施例6

[0032] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、3.9 Kg (15 mol) 羧甲基纤维素钠、915 Kg无水甲醇和92 Kg (2100 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为80℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至80℃保温反应6.5 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 6,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用300 Kg冷异丙醇淋洗滤饼,烘干得到177.9 Kg目标产品曲克芦丁,收率为97.2 %,含量为93.8 %。

[0033] 实施例7

[0034] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、15.8 Kg (60 mol) 羧甲基纤维素钠、732 Kg无水甲醇和79 Kg (1800 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为80℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至80℃保温反应4 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 5,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用200 Kg冷乙醇和异丙醇的混合液淋洗滤饼,烘干得到178.3 Kg目标产品曲克芦丁,收率为97.4 %,含量为92.8 %。

[0035] 实施例8

[0036] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、7.9 Kg (30 mol) 羧甲基纤维素钠、732 Kg无水甲醇和66 Kg (1500 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为100℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至100℃保温反应5 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 5,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用90 Kg冷异丙醇淋洗滤饼,烘干得到178.6 Kg目标产品曲克芦丁,收率为97.6 %,含量为91.9 %。

[0037] 实施例9

[0038] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、3.9 Kg (15 mol) 羧甲基纤维素钠、457 Kg无水甲醇和66 Kg (1500 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为90℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至90℃保温反应6 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 5,并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用90 Kg冷乙醇和异丙醇的混合液淋洗滤饼,烘干得到174.7 Kg目标产品曲克芦丁,收率为95.5 %,含量为94.5 %。

[0039] 实施例10

[0040] 称量183 Kg (300 mol) 芦丁、7.9 Kg (30 mol) 羧甲基纤维素钠、457 Kg无水甲醇和105 Kg (2400 mol) 环氧乙烷加入到高压釜中,打开数字控制仪,设定反应温度为75℃,转速为1500 r/min,搅拌升温至75℃保温反应4.5 h;HPLC监控反应结束后,用冷水迅速降温,并停止搅拌,关闭数字控制仪,打开高压釜,倒出反应液,用盐酸调节反应液的pH = 6,

并抽滤催化剂,向滤液中加入晶种静置析晶,抽滤,用90 Kg冷乙醇淋洗滤饼,烘干得到178 Kg目标产品曲克芦丁,收率为97.3 %,含量为92.2 %。

[0041] 以上实施例描述了本发明的基本原理、主要特征及优点,本行业的技术人员应该了解,本发明不受上述实施例的限制,上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理,在不脱离本发明原理的范围下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进均落入本发明保护的范围内。