

曲克芦丁新工艺合成研究

姜玉钦, 吴凯, 毛龙飞, 徐桂清, 李伟

(河南师范大学 化学化工学院; 河南省手性醇类药物工程技术研究中心, 河南 新乡 453007)

摘要:以甲醇钠作为催化剂, 芦丁、环氧乙烷为原料在甲醇中制备曲克芦丁. 研究了在不同温度、反应时间及压强条件下对产品纯度和收率的影响. 经实验证明, 在高压釜内压强 0.2 MPa、温度 75 °C 条件下经 5 h 反应, 无需精制即可得到外标纯度高达 80% 的曲克芦丁.

关键词:甲醇钠; 芦丁; 曲克芦丁; 甲醇

中图分类号:R914.5

文献标志码:A

曲克芦丁(Troxerutin)又名三羟乙基芦丁, 化学名为 3',4',7-三[O-(2-羟乙基)]芦丁, 是治疗脑血管疾病维脑路通的主要成分, 具有抑制血小板凝聚, 防止血栓形成及降低毛细血管通透性等作用^[1], 可有效防止因血管通透性升高引发的组织水肿, 对急性缺血性脑损伤有显著保护作用^[2-4], 并且还可用于治疗静脉曲张, 脑梗塞及中风等多种病症^[5-10]. 具有临床效果好, 安全性高, 价格低廉等优点, 使用极为广泛. 曲克芦丁的制备是以芦丁和环氧乙烷为原料, 碱为催化剂进行醚化反应. 文献报道的方法有: 1) 常压下, 以甲醇和水或水作溶剂, 氢氧化钠作催化剂^[11-13]. 但强碱为催化剂, 易引起水解、氧化等副反应^[4-5]. 2) 常压下, 水作溶剂, 碳酸钠作催化剂, 加入乙二胺四乙酸二钠对金属离子络合, 并且加入亚硫酸钠为抗氧化剂^[14]. 3) 高压下, 甲醇为溶剂, 吡啶或三乙胺为催化剂^[7,15]. 但吡啶价格昂贵, 成本较高, 且吡啶和三乙胺毒性较大, 易残留于产品中, 于人体不利. 4) 高压下, 甲醇作为溶剂, 氢氧化钠为催化剂^[16]. 本课题组在参考相关文献的基础上, 以芦丁和环氧乙烷为原料, 选择价格低廉的弱碱性的甲醇钠为催化剂, 甲醇作溶剂, 研究在不同压强、温度和反应时间对反应效果的影响. 新工艺不仅明显减少水解及氧化副产物的生成, 而且避免了吡啶及三乙胺残留对产品质量的影响. 图 1 列出了该反应进行的一系列过程.

1 试剂与仪器

甲醇钠(安徽金邦医药化工有限公司), 甲醇(中原有机化工有限公司), 芦丁(嘉禾植化), 环氧乙烷(湖北鸿鹏化工有限公司), 盐酸(天津富宇试剂), 乙腈(德国 Merck 公司), 四氢呋喃(德国 Merck 公司), 枸橼酸(阿拉丁试剂), 高压釜(威海新元化工机械有限公司), Agilent1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司, 包含在线脱气机、自动进样器、柱温箱、紫外检测器和四元泵等).

2 实验方法

在高压釜中, 加入 100 g 芦丁、3 g 甲醇钠、190 mL 甲醇, 缓慢通入 18 g 环氧乙烷, 然后通入氮气^[14]使反应体系压强维持在 0.2 MPa, 反应温度控制在 75 °C, HPLC 监控反应, 保温反应 5 h 后, 三羟乙基芦丁的质量分数达最高, 为 79.16%, 此时立即降温终止反应, 滴加盐酸调节反应液 pH 为 4~5^[9-10], 再加入 2 g 活性炭加热回流 0.5 h 后, 趁热过滤, 将滤液冷却至 10 °C, 搅拌条件下结晶, 呈浅黄色晶体, 经过滤、真空干燥即

收稿日期:2017-02-14; 修回日期:2017-05-09.

基金项目:河南省杰出青年创新人才项目(164100510015;174100510025)

作者简介(通信作者):姜玉钦(1980-), 男, 河南南阳人, 河南师范大学副教授, 研究方向为药物合成, E-mail:zzdxjyq@qq.com.

得成品曲克芦丁 82 g, 熔点 180~182 °C, 呈黄绿色粉末状, 外标质量分数为 81.2%。色谱条件: 色谱柱 Agilent ODS C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 0.1% 枸橼酸水溶液-乙腈-四氢呋喃(79:13:8); 流速: 0.8 mL/min; 检测波长: 254 nm; 柱温: 30 °C; 进样量: 20.0 μL。

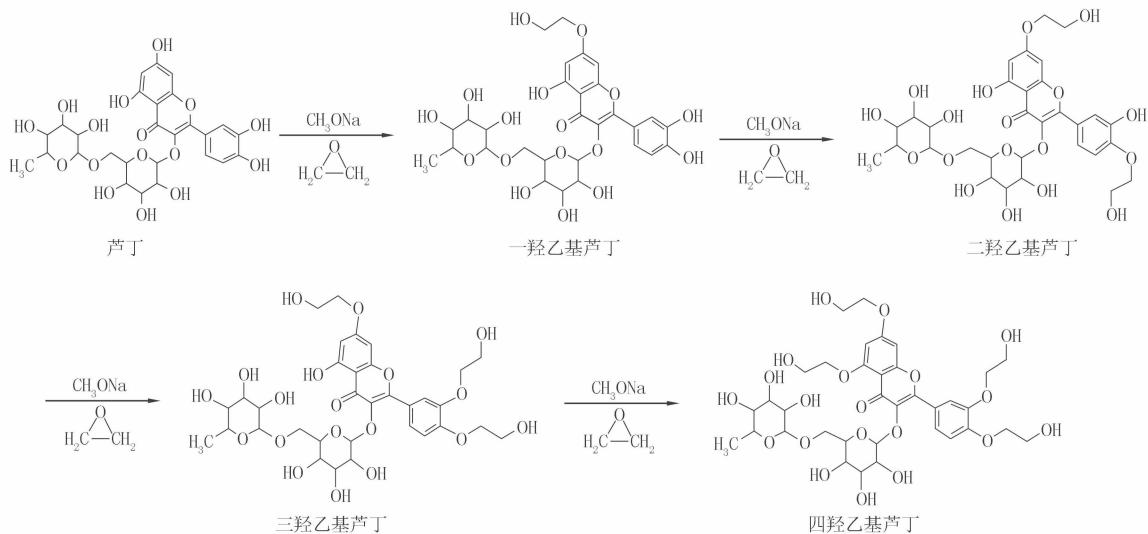


图1 曲克芦丁合成路线

3 结果与讨论

3.1 反应温度对曲克芦丁收率的影响

根据文献及试验可知, 芦丁羟乙基化在反应温度低于 50 °C 几乎不反应或反应极慢^[11], 温度太高又会造成氧化副产物增加。因此, 把所要考察的温度设定为 50 °C~90 °C。操作条件: 在高压釜中, 把 100 g 芦丁、3 g 甲醇钠加入 190 mL 甲醇溶液当中, 缓慢加入 18 g 环氧乙烷后通入氮气维持反应体系压强为 0.2 MPa, 升温至设定温度, 反应 5 h, 通过高效液相法测定三羟乙基芦丁含量来判断最佳反应温度(如表 1 所示)。

由表 1 可知, 温度区间 65 °C~70 °C、70 °C~75 °C 为三羟乙基芦丁在反应液中含量较高的两个区间, 温度达到 80 °C 会在反应后期很短的时间内, 大量的三羟乙基芦丁转化为四羟乙基芦丁, 因此温度设定在 75 °C 较为合理。

3.2 反应时间对曲克芦丁收率的影响

在固定加料比例, 反应温度和反应釜压力前提下对反应时间进行研究, 具体反应条件: 在高压釜中, 把 100 g 芦丁、3 g 甲醇钠加入 190 mL 甲醇溶液当中, 缓慢加入 18 g 环氧乙烷后通入氮气维持反应体系压强为 0.2 MPa, 升温至 75 °C, 在反应至表中所设定时间时分别取样, 通过 HPLC 进行检测三羟乙基芦丁的质量分数。

由表 2 可知, 反应的前 5 h, 三羟乙基芦丁的含量是随着反应的进行逐渐增加, 三羟乙基芦丁主要是在 3~5 h 内生成, 当反应时间超过 5 h, 三羟乙基芦丁快速转化为四羟乙基芦丁。因此反应时间控制在 5 h 最佳。

3.3 反应体系压力对曲克芦丁收率的影响

表 3 是反应体系压力对曲克芦丁收率的影响。反应条件: 在高压釜中, 把 100 g 芦丁、3 g 甲醇钠加入 190 mL 甲醇溶液当中, 通入环氧乙烷后通入氮气维持反应体系压力为表中所设定数值, 升温至 75 °C, 反应至表 3 中所设定时间, 通过 HPLC 来检测反应液中三羟乙基芦丁的含量。

由表 3 可知, 压强对曲克芦丁的合成收率的提高起到促进的作用, 甲醇作为溶剂在常压下反应很缓慢^[12], 随着压力的增加, 反应收率逐渐提高, 压强超过 0.2 MPa 后收率提高不明显, 为了便于生产节约成本, 不对反应釜做过高要求, 选择 0.2 MPa 比较合适。

表1 反应温度对曲克芦丁收率的影响

| 编号 | 反应温度/℃ | 三羟乙基芦丁质量分数/% |
|----|--------|--------------|
| 1 | 50~55 | 23.77 |
| 2 | 55~60 | 52.65 |
| 3 | 60~65 | 69.31 |
| 4 | 65~70 | 72.52 |
| 5 | 70~75 | 79.16 |
| 6 | 75~80 | 60.46 |
| 7 | 80~85 | 47.19 |

表2 反应时间对曲克芦丁收率的影响

| 编号 | 反应时间/h | 三羟乙基芦丁质量分数/% |
|----|--------|--------------|
| 1 | 2 | 33.53 |
| 2 | 3 | 61.65 |
| 3 | 4 | 71.31 |
| 4 | 5 | 79.16 |
| 5 | 6 | 62.97 |
| 6 | 7 | 20.46 |
| 7 | 8 | 11.19 |

表3 反应体系压强对曲克芦丁收率的影响

| 编号 | 反应体系压强/MPa | 三羟乙基芦丁质量分数/% |
|----|------------|--------------|
| 1 | 0.10 | 11.17 |
| 2 | 0.12 | 16.04 |
| 3 | 0.14 | 35.16 |
| 4 | 0.16 | 59.78 |
| 5 | 0.18 | 71.21 |
| 6 | 0.20 | 79.16 |
| 7 | 0.22 | 79.83 |
| 8 | 0.24 | 79.72 |

3.4 反应溶剂的对曲克芦丁收率的影响

文献有报道用水、甲醇、水和甲醇混合作溶剂,原料芦丁易溶于甲醇,不易溶于水.产品曲克芦丁易溶于水,不易溶于甲醇.对文献报道的几种溶剂做了对比试验,除反应溶剂不同外,其他条件均保持相同,在反应过程中,水的存在易引起水解现象,产生一系列水解产物,并且由于曲克芦丁易溶于水中,不利于产品的收集,因此采用甲醇作溶剂.反应条件:在高压釜中,加入100 g芦丁、3 g甲醇钠、190 mL所筛选溶剂,搅拌升温至回流,缓慢通入18 g环氧乙烷后通入氮气^[8]使反应体系压强维持在0.2 MPa,反应温度控制在75℃左右,通过HPLC监测反应5 h,反应液中三羟乙基芦丁的含量,以及冷却析晶后所得产品的外标含量及收率.

从表4可以看出,该反应在甲醇、水中能够顺利地反应,但是在乙醇中反应速度非常慢,不利于工业化生产.而水作溶剂或水和甲醇混合作溶剂外标含量比较低,说明反应过程中生成的杂质比较多,不符合中国药典对曲克芦丁口服级新要求.

表4 反应溶剂的优化

| 编号 | 溶剂 | 三羟乙基芦丁质量分数/% | 外标质量分数/% | 重量收率/% |
|----|------|--------------|----------|--------|
| 1 | 甲醇 | 79.16 | 81.0 | 82.6 |
| 2 | 水 | 72.12 | 75.1 | 76.7 |
| 3 | 甲醇和水 | 75.78 | 76.6 | 77.3 |
| 4 | 乙醇 | 58.51 | 40.8 | 65.7 |

3.5 溶剂用量的选择

尝试了芦丁与溶剂甲醇不同的配比进行试验,并分析其对实验结果的影响,该对比实验是保持其他参数不变,只改变芦丁与甲醇的质量比,反应情况及结果见表5.

从表5中得出,溶剂的减少可以加快反应的速度,但是由于该反应是SN₂反应,反应过快,反应终点不容易控制,易生产四羟乙基芦丁,从而影响三羟乙基芦丁的含量,导致制备出的产品不符合国家新的药典标准要求,需要进行多次处理,从而增加了生产成本;而溶剂过多,反应速率减慢,生产效率低,因此综合各因素考虑,选择

使用芦丁与甲醇质量比为 1 : 1.5 的溶剂量进行实验.

3.6 析晶方式对实验结果的影响

产品析晶是该工艺中关键步骤,在该工艺析晶板块,主要研究析晶温度和析晶方式对重量收率的影响.实验情况和结果见表 6.

表 5 溶剂用量对实验结果的影响

| 编号 | 芦丁质量/乙醇质量 | 三羟乙基芦丁质量分数/% | 反应时间/h | 外标质量分数/% | 重量收率/% |
|----|-----------|--------------|--------|----------|--------|
| 1 | 1 : 2.5 | 77.24 | 7 | 82.5 | 81.2 |
| 2 | 1 : 2.5 | 77.11 | 7 | 82.5 | 81.1 |
| 3 | 1 : 2 | 78.71 | 5.5 | 81.4 | 82.0 |
| 4 | 1 : 2 | 78.67 | 5.5 | 81.5 | 82.1 |
| 5 | 1 : 1.5 | 79.16 | 5 | 81.2 | 82.3 |
| 6 | 1 : 1.5 | 79.39 | 5 | 81.0 | 81.9 |
| 7 | 1 : 1 | 73.60 | 3.5 | 78.9 | 81.5 |
| 8 | 1 : 1 | 73.65 | 3.5 | 79.0 | 81.6 |

表 6 析晶方式对实验结果的影响

| 编号 | 析晶方式 | 析晶温度/℃ | 析晶时间/h | 外标质量分数/% | 重量收率/% |
|----|------|--------|--------|----------|--------|
| 1 | 搅拌 | 10 | 18 | 81.0 | 82.0 |
| 2 | 静置 | 10 | 18 | 82.0 | 60.6 |
| 3 | 搅拌 | 10 | 3 | 80.4 | 63.5 |
| 4 | 搅拌 | 20 | 3 | 80.5 | 61.0 |
| 5 | 搅拌 | 25 | 3 | 80.7 | 59.4 |

在 5 批实验中,编号 1 为确定工艺中的析晶方式,编号 2 是把反应液静置析晶,放置 3 h 后,没有晶体出现,继续放置,当放置到 18 h 后,进行抽滤晶体,烘干,得到产品重量收率为 60.60%,外标含量为 82.03%,两者对比,发现搅拌能够促进晶体析出;编号 3、4、5 批实验,是在相同的搅拌速率和析晶时间下,只改变析晶温度,实验结果表明,温度越高,析出的晶体越少;编号 1、3 批实验,两者仅在析晶时间上有差别,编号 1 析晶时间长,得到的产品重量收率要明显高于编号 3,并且两者在外标含量上基本一致.因此选择在 10 ℃条件下,搅拌析晶 18 h 后进行抽滤、烘干,得到的产品符合口服级质量要求.

4 结 论

本研究以甲醇钠为催化剂,甲醇作为溶剂在高压釜中制备曲克芦丁.该工艺的优势在于甲醇钠作为催化剂有效地提高降低杂质含量并提高产品收率,配合甲醇溶剂和高压釜的使用缩短了实验路线及反应时间,并且 0.20 MPa 的压强对反应设备要求不高,因此该工艺适合工业化生产.实验表明,在高压釜中,0.2 MPa 压强下,把 100 g 芦丁、3 g 甲醇钠加入 190 mL 甲醇溶液当中,通入环氧乙烷升温至 75 ℃,反应 5 h 后在 10 ℃条件下,搅拌析晶,得到曲克芦丁外标含量不低于 80%,收率不低于 81%.

参 考 文 献

- [1] 陈文梅,金鸣,吴伟.芦丁抑制家兔血小板激活因子诱导血小板活化作用的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2002,22(4):283-285.
- [2] Maurya D K, Balakrishnan S, Salvi V P, et al. Protection of cellular DNA from γ -radiation-induced damages and enhancement in DNA repair by troxerutin[J]. Molecular Cellular Biochemistry, 2005, 280(1):57-68.
- [3] 叶丹妮,蔡卓,蒋翠文,等.曲克芦丁对 Belousov-Zhabotinskii 振荡体系的扰动及其含量测定[J].高等学校化学学报,2016,37(1):31-36.
- [4] 金荣富,陈静,张晖,等.注射用曲克芦丁有效成分含量测定方法研究[J].广州化工,2016,44(3):106-109.
- [5] Vinothkumar R, kumar R V, Karthikkumar V, et al. Oral supplementation with troxerutin(trihydroxyethylrutin), modulates lipid peroxidation and

- antioxidant status in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis[J]. *ScienceDirect*,2014,37(1):174-184.
- [6] Zhang Z F,Fan S H,Zheng Y L,et al. Troxerutin improves hepatic lipid homeostasis by restoring NAD⁺-depletion-mediated dysfunction of lipin 1 signaling in high-fat diet-treated mice[J]. *Biochemical Pharmacology*,2014,91(1):74-86.
- [7] Siegers C P,Ali S S ,Tegtmeier M. Aescin and troxerutin as a successful combination for the treatment of inner ear perfusion disturbances[J]. *ScienceDirect*,2008,15(3):160-163.
- [8] Zhang Z F,Zhang Y Q,Fan S H,et al. Troxerutin protects against 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)-induced liver inflammation by attenuating oxidative stress-mediated NAD⁺-depletion[J]. *Journal of Hazardous Materials*,2015,283:98-109.
- [9] Lu J,Wu D M,Hu B,et al. Chronic administration of troxerutin protects mouse brain against D-galactose-induced impairment of cholinergic system [J]. *Neurobiology of Learning and Memory*,2010,93(2):157-164.
- [10] Geetha R,Yogalakshmi B,Sreeja S,et al. Troxerutin suppresses lipid abnormalities in the heart of high-fat-high-fructose diet-fed mice[J]. *Mol Cell Biochem*,2014,387(1):123-134.
- [11] 李玉山. 曲克芦丁合成工艺研究[J]. *应用化工*,2008,37(8):1060-1062.
- [12] 黄新苹,黄艳芹,杨冉,等. 曲克芦丁合成工艺研究[J]. *河南师范大学学报(自然科学版)*,2011,39(3):89-91.
- [13] 王德俊,李国防. 曲克芦丁合成新工艺[J]. *应用化工*,2011,44(10):1733-1734.
- [14] 吴振刚,刘占军,刘延敏,等. 曲克芦丁的制备方法:103113437 A[P]. 2013-05-22.
- [15] 兰亚朝,韩晓平,李梅化,等. 曲克芦丁的制备方法:102924546 A[P]. 2013-02-13.
- [16] Xu J D,Zhang L W,Liu Y F. Synthesis and antioxidant activities of flavonoids derivatives, troxerutin and 3,4,7-triacetoxyethoxyquercetin [J]. *Chinese Chemical Letters*,2013,24(3):223-226.

A New Synthetic Route to Troxerutin

Jiang Yuqin, Wu Kai, Mao Longfei, Xu Guiqing, Li Wei

(School of Chemistry and Chemical Engineering; Henan Engineering Research Center of Chiral Hydroxyl Pharmaceutical,
Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract: Troxerutin was successfully synthesized in the methanol catalyzed by sodium methoxide using rutin and ethylene oxide as raw materials. The reactions were studied under different temperature, pressure and reaction time, which could be crucial on the purity and yield of the products. After optimization, the reaction, which was carried out under the pressure of 0.2 MPa for 5 hours at 75 °C, could give as high as 80% purity products without further purification.

Keywords: sodium methoxide; rutin; troxerutin; methanol

[责任编辑 陈留院]