

固体酸催化合成 4-羟基苯基- β -1'-O-D-吡喃葡萄糖苷

王朝霞 闫 静 唐燕辉* 翁小闽 陈国荣

(华东理工大学结构可控先进功能材料及其制备教育部重点实验室, 精细化工研究所 上海 200237)

摘 要 报道了一种简便易行的绿色合成 4-羟基苯基- β -1'-O-D-吡喃葡萄糖苷(即熊果苷及其端基异构体)新方法, 采用固体酸蒙脱石 K-10 或 4A 分子筛为催化剂, 将四苄基保护的葡萄糖(2)或 α -三氯乙酰亚胺酯糖给体(3)与氢醌直接进行糖基化反应, 最高以 86% 的产率获得 4-羟基苯基- β -2', 3', 4', 6'-四-O-苄基- β -1'-O-D-吡喃葡萄糖苷(4), 进而脱除苄基保护, 定量获得熊果苷及其端基异构体(1)。中间体(4)的结构经 IR、MS、 $^1\text{H NMR}$ 及元素分析等测试技术进行了确认, 化合物(1)的理化数据与文献值相同。

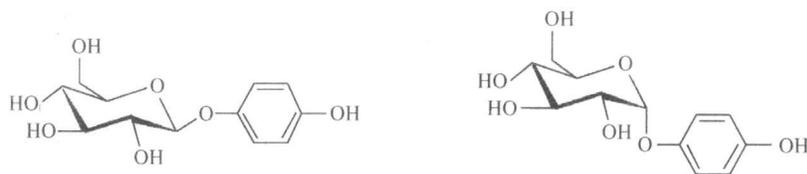
关键词 固体酸, 熊果苷, 4A 分子筛, 蒙脱石 K-10 糖基化

中图分类号: O621.2

文献标识码: A

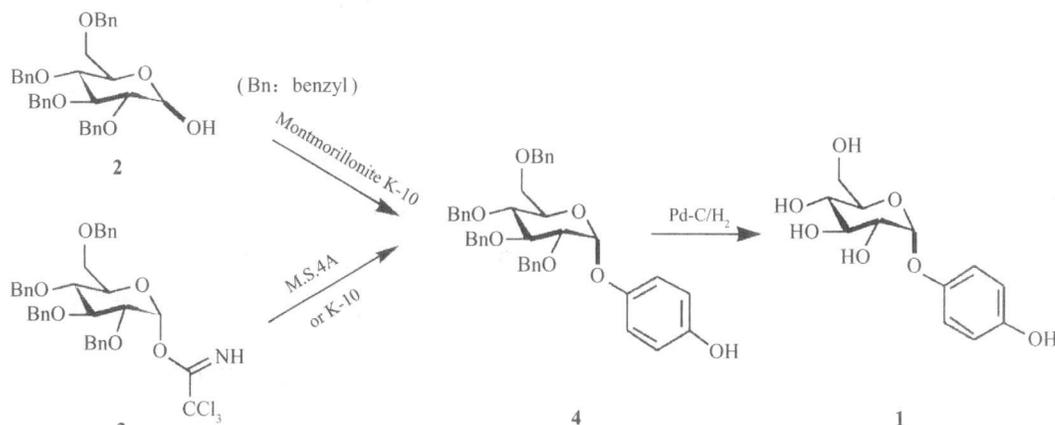
文章编号: 1000-0518(2007)07-0774-04

4-羟基苯基- β -1'-O-D-吡喃葡萄糖苷是指 β -熊果苷及其端基异构体 α -熊果苷(Scheme 1)。作为卓越的化妆品美白剂, α -熊果苷是 2002 年以后国际上极力推广的新型高效医药、化妆品添加剂, 相对于 β -熊果苷而言, 其稳定性和有效性要高出 10 倍以上, 而且没有副作用^[1-3]。



Scheme 1 Structures of β -4-hydroxyphenyl-1'-O-D-glucopyranoside and α -4-hydroxyphenyl-1'-O-D-glucopyranoside

β -熊果苷化学合成的一般步骤是由葡萄糖和氢醌在适当的保护后, 进行糖基化反应, 脱保护得到^[3]。 α -熊果苷主要由酶法合成, 化学合成的选择性或产率都很低, 且尚未实现工业化^[4-5]。2006 年, 本课题组报道了一种高选择性、简便易行的化学合成 α -熊果苷的新方法, 总收率为 65%^[6-7]。近年来, 固体酸催化剂的研究和开发越来越受到重视, Toshima 等^[8-10]曾报道蒙脱石 K-10 能催化酚类或醇类衍生物的糖基化反应。本文采用便宜易得的 4A 分子筛和蒙脱石 K-10 作为固体酸催化剂, 在较温和的条件下进行糖基化反应获得较高的收率, 为熊果苷的工业合成探索了一条绿色合成新途径(如 Scheme 2)。



Scheme 2 Chemical synthesis of 4-hydroxyphenyl-1'-O-D-glucopyranoside

2006-08-10 收稿, 2007-02-10 修回

国家自然科学基金资助项目(20576034)和上海科技委员会资助项目(05SR07102)

通讯联系人: 唐燕辉, 女, 教授; E-mail: tangyanhui@ecust.edu.cn 研究方向: 新型碳糖苷的化学合成与生物活性

在固体酸蒙脱石 K-10 (montmorillonite K-10) 的催化下, 将四苄基保护的葡萄糖 (2) 与氢醌进行糖基化反应, 或将四苄基保护的葡萄糖三氯乙酰亚胺酯 (3) 与氢醌在固体酸 4A 分子筛 (MS4A) 或蒙脱石 K-10 的催化下进行糖基化反应, 得到四苄基保护的 4-羟基苯基葡萄糖苷 (4), 进而在 Pd/C/H₂ 作用下脱除苄基保护, 获得熊果苷及其端基异构体 (1)。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

DRX500 型核磁共振仪 (德国 Bruker 公司), TMS 作内标; HP-5989 A 型质谱仪 (美国 HP 公司), 测定均为 ESIMS Nicolet 5 SX 型红外光谱仪 (美国 Nicolet 公司), KB 压片; Elementar Vario EL II 型元素分析仪 (德国 Elementar 公司); 旋光度用 WZZ-1 S Polarimeter 旋光仪 (上海现科仪器公司); 柱层析硅胶 0.074~0.049 mm (青岛海洋化工厂); 薄板层析用硅胶 HSGE₂₅₄ (烟台芝罘黄海化工厂); 4A 分子筛, 蒙脱石 K-10 (Aldrich), 10% Pd/C (国药集团上海试剂公司); 其余固、液体试剂均为分析纯, 固体试剂在放有 P₂O₅ 的干燥器中干燥 48 h 以上, 液体试剂按化学试剂规范处理方法处理、蒸馏后移入装有 4A 分子筛的瓶中干燥 48 h 以上。温度计均未校正。

1.2 4-羟基苯基-2', 3', 4', 6'-四-O-苄基-1'-O-D-吡喃葡萄糖苷 (4) 的合成

按文献 [11~13] 方法合成糖给体 (2) 和 (3) 将 0.3 mmol 化合物 (2) 或 (3), 66 mg (0.6 mmol) 氢醌及 2 g 4A 分子筛或蒙脱石 K-10 加至 15 mL 干燥的二氯甲烷中, 在反应温度下搅拌, TLC 检测反应完全后, 抽滤, 旋蒸, 柱层析分离, 采用 V(石油醚 (60~90 °C)) : V(乙酸乙酯) = 10 : 1 洗脱, 得无色糖浆 4-羟基苯基-2', 3', 4', 6'-四-O-苄基-1'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (4b)。

同时, 得到无色透明糖浆 4-羟基苯基-2', 3', 4', 6'-四-O-苄基-1'-O-α-D-吡喃葡萄糖苷 (4a)。

1.3 4-羟基苯基-1'-O-D-吡喃葡萄糖苷 (1) 的合成

将 126.4 mg (0.2 mmol) 4-羟基苯基-2', 3', 4', 6'-四-O-苄基-1'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷, 20.0 mg 10% Pd/C 放入由 2 mL 乙酸乙酯和 2 mL 乙醇组成的混合溶剂中, 在 H₂ 气中于 20~30 °C 下搅拌反应 1 h 抽滤, 旋蒸, 即得到 53.6 mg 白色固体 β-熊果苷, 产率 98.5%。

将 316.0 mg (0.5 mmol) 4-羟基苯基-2', 3', 4', 6'-四-O-苄基-1'-O-α-D-吡喃葡萄糖苷, 50.0 mg 10% Pd/C 放入由 5 mL 乙酸乙酯和 5 mL 乙醇组成的混合溶剂中, 在 H₂ 气中于 20~30 °C 下搅拌反应 1.5 h 抽滤, 旋蒸, 即得到 133.3 mg 白色固体 α-熊果苷, 产率 98.0%。

2 结果与讨论

2.1 化合物表征

化合物 4b R_f = 0.49 (V(石油醚) : V(乙酸乙酯) = 3 : 1), [α]_D²⁰ = +1.41 (c 1, CHCl₃); IR (KBr) σ / cm⁻¹: 3380, 2930, 1650, 1520, 1260, 1180, 1080; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ 7.26 (m, 2H, 4-Ar), 6.96 (d, 2H, J = 8.84 Hz, 2-H, 6-H), 6.70 (d, 2H, J = 8.85 Hz, 3-H, 5-H), 5.04 (d, 1H - CH₂), 4.94 (d, 1H, J = 10.88 Hz, 1'-H), 4.84 (m, 4H - CH₂), 4.75 (br s, 1H - OH), 4.56 (m, 3H - CH₂), 3.79~3.55 (m, 6H, 3'-H, 2'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 6''-H); ESIMS m/z 633 [M+1]⁺, 655 [M+Na]⁺; C₄₀H₄₀O₉ 元素分析实测值 (计算值) %: C 75.66 (75.95), H 6.23 (6.33)。

化合物 4a R_f = 0.48 (V(石油醚) : V(乙酸乙酯) = 3 : 1), [α]_D²⁰ = +84.07 (c 1, CHCl₃); IR (KBr) σ / cm⁻¹: 3350, 2930, 2870, 1450, 1210, 1080; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ 7.25 (m, 2H, 4-Ar), 6.93 (d, 2H, J = 8.84 Hz, 2-H, 6-H), 6.68 (d, 2H, J = 8.85 Hz, 3-H, 5-H), 5.33 (d, 1H, J = 3.46 Hz, 1'-H), 5.04 (d, 1H - CH₂), 4.96 (br s, 1H - OH), 4.89~4.39 (m, 7H - CH₂), 4.18 (dd, 1H, J = 9.28 Hz, J = 9.29 Hz, 3'-H), 3.92~3.55 (m, 5H, 4'-H, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 6''-H); ESIMS m/z 632 [M]⁺, 655 [M+Na]⁺, 671 [M+K]⁺, 1287 [2M+Na]⁺; C₄₀H₄₀O₉ 元素分析实测值 (计算值) %: C 76.06 (75.95), H 6.09 (6.33)。

化合物 1 (β-熊果苷): R_f = 0.18 (V(乙酸乙酯) : V(丙酮) = 1 : 1), mp 191~192 °C; ¹H NMR

(500 MHz, D_2O), δ 6.81 (d 2H, $J=8.96$ Hz, 2-H, 6-H), 6.62 (d 2H, $J=8.96$ Hz, 3-H, 5-H), 4.82 (d 1H, $J=7.4$ Hz, 1'-H), 3.80~3.21 (m 6H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 6''-H).

化合物 1 (α -熊果苷): $R_f=0.16$ (V(乙酸乙酯):V(丙酮)=1:1), mp 195~196 $^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20}=+155.07$ (c_1 , $CHCl_3$). 1H NMR (500 MHz, D_2O), δ 6.96 (d 2H, $J=8.96$ Hz, 2-H, 6-H), 6.77 (d 2H, $J=8.96$ Hz, 3-H, 5-H), 5.38 (d 1H, $J=3.71$ Hz, 1'-H), 3.81~3.37 (m 6H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 6''-H).

分别采用化合物 2 和 3 作为糖给体, 在固体酸催化下, 于二氯甲烷中直接与氢醌进行糖基化反应, 生成氧苷 (4), 结果见表 1.

表 1 固体酸催化下的糖基化反应

Table 1 Glycosylation catalyzed with solid acid

No	Donor	Catalyst	Solvent	Temp / $^{\circ}C$	Time/min	Yield/%	Configuration(α/β)
1	CPd 2	montmorillonite K-10	CH_2Cl_2	refluxing	20	52.6	2:1
2	CPd 3	montmorillonite K-10	CH_2Cl_2	refluxing	30	78.2	1:1
3	CPd 3	MS4A	CH_2Cl_2	refluxing	60	86.0	1:4

在二氯甲烷的回流温度下, 蒙脱石 K-10 催化化合物 2 和 3 的糖基化反应产率较高 (No 1, No 2), 分别为 52.6% 和 78.2%; 室温下该反应也能发生, 但产率较低 (约 10%). 4A 分子筛在室温下能很好地催化化合物 3 的糖基化反应, 产率为 86.0% (No 3), 在 $-60^{\circ}C$ 至回流温度下, 产率也均 $>75\%$. 由于糖给体采用苄基保护, 反应活性较高. 如果将糖给体改为 2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-葡萄糖基三氯乙酰亚胺酯, 受乙酰基影响, 活性降低, 在 4A 分子筛催化下, 糖基化产率约为 30%, β/α 构型比例约为 5:1.

固体酸 4A 分子筛和蒙脱石 K-10 均是具特殊空间构架的含水硅铝酸盐晶体, 其空间网络结构由硅氧四面体单元 [SiO_4] 和铝氧四面体 [AlO_4] 单元交错排列而成, 这些多维的孔道体系具有催化活性, 其活性中心位于这纳米级的孔道内部, 具有 Lewis 酸性质, 因此可以催化糖给体与氢醌的糖基化反应. 在其催化作用下, 糖给体形成端基碳正离子. 一方面, 吡喃环上氧原子的孤对电子与氢醌中氧原子的孤对电子之间存在排斥, 端基效应发挥作用, 使亲核体从 α 键方向进攻, 得到 α 异构体; 另一方面, 2 位苄基的空间位阻较大, 阻碍亲核体从 β 键方向进攻, 得到 β 异构体. 因此, 在这 2 种因素的交互作用下, 获得 α 、 β 异构体的混合物.



Scheme 3 Formation of α - or β -Products

在化合物 4 的合成反应中, 固体酸还起到吸水作用. 糖基化反应后, 生成氧苷, 水及其它产物, 4A 分子筛和蒙脱石 K-10 有很强的吸水性, 将反应生成的水及时除去, 有利于化学平衡朝正方向进行, 从而促进了反应, 缩短了反应时间.

Koenigs-Knorr 合成熊果苷的方法中, 溴苷的制备较为繁琐, 而且糖基化反应中需用大量昂贵的银盐, 从而将这一方法限制在实验室合成中. 目前, 熊果苷的工业合成是各种改进的 Helferich 法, 主要原因是五氧乙酰基葡萄糖便宜易得, 所用的催化剂是对甲苯磺酸、三氟化硼乙醚、四氯化锡等常见 Lewis 酸, 但是反应后处理较复杂, 在工业生产中存在“三废”和腐蚀等问题. 另外, Helferich 法大多要对氢醌进行单侧羟基保护, 其产率很低, 通常 $<35\%$, 致使糖基化反应总产率只有 30% 左右. 人们对 Helferich 法的工艺改进仅局限于催化剂、反应温度、溶剂、氢醌的单侧保护基等几个方面.

本文采用便宜易得的 4A 分子筛和蒙脱石 K-10 作为固体催化剂, 直接催化氢醌与糖给体间的糖基

化反应, 在较温和的条件下即可获得较高的收率, 提供了一条简便易行的绿色合成 4-羟基苯基-1'-O-D-吡喃葡萄糖苷的新途径。糖基化反应液直接过滤, 后处理极为方便, 无污染, 无腐蚀, 绿色环保; 避开对氢醌进行单侧羟基保护, 解决了 Helferich 法的难题, 显著提高糖基化反应总收率。

参 考 文 献

- 1 YAO Bin(姚斌), SHEN Xiao-Lan(沈晓兰), PAN Ya-Ju(潘亚菊). Chinese J Modern Appl Pharm(中国现代应用药学杂志) [J], 2005 22(1): 32
- 2 Sugimoto K, Nishimura T, Nomura K, Sugimoto K, Kuriki T. Chem Pharm Bull [J], 2003 51(7): 798
- 3 LIU Feng(刘锋), JIANG Tao(江涛), REN Su-Mei(任素梅). China Surfactant Detergent & Cosmetic(日用化学工业) [J], 2004 34(4): 242
- 4 Onodera J, I Takano M, Kishi Y, Yokoyama N, Ishida R. Chem Lett [J], 1983 1: 487
- 5 Čepanec J, Melnjak A, Koretic S, Livic M, Mikotic M, Ćuhun Z. Croat Pat Appl HR 2 010 190 [P], 2001; Chem Abstr [J], 2003 139 323 746 f
- 6 CHEN Guo-Rong(陈国荣), WANG Zhao-Xia(王朝霞), SHI Xiao-Xin(施小新). CN 1 724 551 [P], 2006
- 7 Wang Z X, Shi X X, Chen G R, Ren Z H, Luo L, Yan J. Carbohydr Res [J], 2006 341: 1 945
- 8 Srinvasava R M, Filho J R F, Silva M J, Souto S C M, Carpenter G B, Faustino W M. Tetrahedron [J], 2004 60: 10 761
- 9 Nagai H, Sasaki K, Matsumura S, Toshima K. Carbohydr Res [J], 2005 340: 337
- 10 Toshima K, Nagai H, Kasumi K, Kawahara K, Matsumura S. Tetrahedron [J], 2004 60: 5 331
- 11 Schmidt R R, Michel J. Angew Chem Int Ed Engl [J], 1980 19(9): 731
- 12 Schmidt R R, Stumpp M. Liebigs Ann Chem [J], 1983 1: 249
- 13 Shinkiti K, Naohiko M, Yokom M. Bull Chem Soc Jpn [J], 1976 49(9): 2 639

Synthesis of 4-Hydroxyphenyl-1'-O-D-glucopyranoside under Solid Acid Catalysis

WANG Zhao-Xia, YAN Jing, TANG Yan-Hui*, WENG Xiao-Min, CHEN Guo-Rong
(Laboratory for Advanced Materials, Institute of Fine Chemicals, East China University
of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract A new green chemosynthesis of 4-hydroxyphenyl-1'-O-D-glucopyranoside arbutin and its anomer α -arbutin is reported. With solid acid monmorillonite K-10 or 4A molecular sieves as catalysts, benzyl-protected donor (2) or α -trichloroacetimidate (3) was glycosylated with hydroquinone to obtain intermediate (4) in a yield of 86%, and then compound (1) was quantitatively obtained after the deprotection. This method is very benign to environment. The structure of compound (4) was confirmed by IR, MS, $^1\text{H NMR}$ and elemental analysis, and the data of target compound (1) are the same as those from references.

Keywords solid acid; arbutin; 4A molecular sieve; monmorillonite K-10; glycosylation