



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103772479 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201410010116. 3

(22) 申请日 2014. 01. 09

(71) 申请人 中国科学院昆明植物研究所
地址 650201 云南省昆明市蓝黑路 132 号

(72) 发明人 夏成峰 李大山

(74) 专利代理机构 昆明协立知识产权代理事务
所(普通合伙) 53108

代理人 马晓青

(51) Int. Cl.

C07J 73/00 (2006. 01)

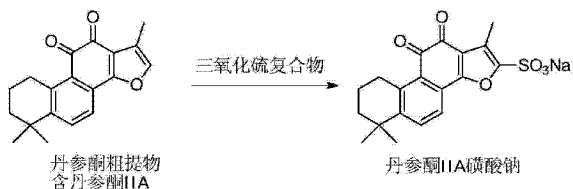
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法

(57) 摘要

本发明提供一种直接采用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法。通过在有机溶剂中用三氧化硫或三氧化硫复合物对丹参酮粗提物直接进行磺化反应,反应结束后将反应液过滤并用有机溶剂进行洗涤,除去丹参酮粗提物中未反应的杂质和其它在有机溶剂中可溶解的杂质,得到的滤饼溶解后用含钠试剂将其转化成丹参酮 IIA 磺酸钠。本发明没有使用对环境污染严重的浓硫酸、醋酸、醋酸酐等化工试剂,而是采用对环境友好的试剂进行磺化反应。同时本发明直接采用丹参酮粗提物为原料进行反应,降低了采用高纯度丹参酮 IIA 为原料的成本,且得到产品的副产物少,产品的收率和纯度高。



1. 一种直接采用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法,包含下列步骤:
 - (1) 将丹参酮粗提物溶于有机溶剂中;
 - (2) 把三氧化硫或三氧化硫复合物加入到上述的丹参酮粗提物溶液中;
 - (3) 将反应液搅拌或加热,至原料反应完全;
 - (4) 将上述反应液过滤,滤饼用有机溶剂洗涤除去丹参酮粗提物中未反应杂质;
 - (5) 将得到的滤饼悬浮在溶剂中,然后加入含钠试剂将所得到的丹参酮 IIA 磺化物转化成钠盐,过滤除去不溶性杂质,滤液浓缩除去部分溶剂并冷却后析出固体,过滤、洗涤并干燥后得到丹参酮 IIA 磺酸钠产品。
2. 如权利要求 1 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于步骤(1)的丹参酮粗提物为市售的丹参酮提取物,其中丹参酮 IIA 含量为 10% ~ 90%。
3. 如权利要求 1 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于步骤(1)的有机溶剂为羧酸酯、C3 ~ C10 个碳的直链或支链的酮、乙腈、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、吡啶、四氢呋喃、二甲亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺。
4. 如权利要求 3 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于所述的羧酸酯为由 C1 ~ C10 个碳的直链或支链羧酸与 C1 ~ C10 个碳的直链或支链醇形成的羧酸酯、芳香或含有芳香基团的羧酸形成的酯、芳香或含有芳香基团的醇形成的酯。
5. 如权利要求 1 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于步骤(2)的三氧化硫复合物为三氧化硫 - 吡啶复合物、三氧化硫 - N, N- 二甲基甲酰胺复合物、三氧化硫 - 三甲胺复合物、三氧化硫 - 三乙胺复合物、三氧化硫 - 二异丙基乙基胺复合物。
6. 如权利要求 1 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于步骤(2)的丹参酮粗提物与三氧化硫或三氧化硫复合物的比例为 1: (0.2-10.0)。
7. 如权利要求 1 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于步骤(3)的反应温度为 0°C 至 150°C。
8. 如权利要求 1 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于步骤(4)的有机溶剂为羧酸酯、C1 ~ C10 个碳的直链或支链的醇、C3 ~ C10 个碳的直链或支链的酮、乙腈、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、吡啶、四氢呋喃、二甲亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺。
9. 如权利要求 8 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于所述的羧酸酯为由 C1 ~ C10 个碳的直链或支链羧酸与 C1 ~ C10 个碳的直链或支链醇形成的羧酸酯、芳香或含有芳香基团的羧酸形成的酯、芳香或含有芳香基团的醇形成的酯。
10. 如权利要求 1 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于步骤(5)的溶剂为水、C1 ~ C10 个碳的直链或支链醇、C3 ~ C10 个碳的直链或支链的酮、乙腈、二甲亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺。
11. 如权利要求 1 所述的丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法,其特征在于步骤(5)的含钠试剂为碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氯化钠、硫酸钠、甲醇钠、乙醇钠、酒石酸钠、草酸钠、甲酸钠、醋酸钠、苯甲酸钠。

一种用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及一种直接利用丹参酮粗提物为原料制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法,即通过在有机溶剂中用三氧化硫或三氧化硫复合物对丹参酮粗提物进行磺化反应,反应结束后将反应液过滤并用有机溶剂进行洗涤,除去未反应的原料和其它在有机溶剂中可溶解的杂质,得到的滤饼溶解后用含钠试剂将其转化成丹参酮 IIA 磺酸钠。

背景技术

[0002] 丹参酮 IIA 是从唇形科植物中药丹参(*Slavia miltiorrhiza* Bge.)中提取得到的脂溶性有效成分,它在体内的代谢产物能参与机体的多种生化反应,表现出多种药理作用,在临床上经常用于心绞痛、高血压和心脑血管等疾病的治疗。但因其在水中的溶解度差,体内吸收利用度差,使得药理作用不易发挥,起效时间缓慢,服用剂量大,一直是丹参酮药物治疗中的瓶颈问题。丹参酮 IIA 磺酸钠是丹参酮 IIA 经磺化反应后形成的一种水溶性钠盐,由于引入了亲水性的磺酸基团,提高了它在水中的溶解性,使其在治疗冠心病、心绞痛、心肌梗塞等疾病方面显示出丹参酮 IIA 无法比拟的优越性,成为重要的心血管类药物。我国心血管疾病患者在人群中比例较高,该药品市场需求量呈逐年增加趋势。但目前制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法需要主要采用浓硫酸磺化的方法,在生成过程中需使用大量的硫酸、醋酸和醋酸酐等对环境具有高度污染的化工试剂,同时在生产过程中还会产生氯化氢等污染气体。因此如何采用更加环保的制备条件,对于减少或消除环境污染,保护生态环境具有重要的意义。

[0003] 丹参酮粗提物除了含有制备丹参酮 IIA 磺酸钠所需要的原料丹参酮 IIA 外,还含有大量的各种杂质,包括隐丹参酮、丹酚酸、丹参素、原儿茶醛等。这些杂质对丹参酮 IIA 磺酸钠的制备有很大的副作用,包括影响投料的比例、产品的纯化等。丹参酮 IIA 纯品虽然可以从丹参酮的提取物中进行分离纯化,但得到高纯度的丹参酮 IIA 过程复杂,生产成本低。且在生产纯化时不可避免地造成部分丹参酮 IIA 流失,造成原料的浪费。因此直接使用丹参酮粗提物作为原料制备丹参酮 IIA 磺酸钠,既可以降低生产成本,也可以提高原料的利用率。目前,现有技术中未见有直接使用丹参酮粗提物作为原料制备丹参酮 IIA 磺酸钠方法的报道。

发明内容

[0004] 针对现有技术的上述不足之处,本发明的目的在于提供一种丹参酮 IIA 磺酸钠的制备方法。应用该方法可避免使用高污染的硫酸、醋酸和醋酸酐等化工试剂,大大降低甚至消除对环境的污染。同时该方法直接采用丹参酮粗提物为原料,降低丹参酮原料的成本,提高丹参酮 IIA 的利用率。

[0005] 本发明的上述目的是通过下述的技术方案加以实现的:

[0006] 一种采用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法,包含下列步骤:

[0007] (1) 将丹参酮粗提物溶于有机溶剂中;

- [0008] (2) 把三氧化硫或三氧化硫复合物加入到上述的丹参酮粗提物溶液中；
- [0009] (3) 将反应液搅拌或加热，至原料反应完全；
- [0010] (4) 将上述反应液过滤，滤饼用有机溶剂洗涤除去丹参酮粗提物中未反应的杂质；
- [0011] (5) 将得到的滤饼悬浮在溶剂中，然后加入含钠试剂将所得到的丹参酮 IIA 磺化物转化成钠盐，过滤除去不溶性杂质，滤液浓缩除去部分溶剂并冷却后析出固体，过滤、洗涤并干燥后得到丹参酮 IIA 磺酸钠产品。
- [0012] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，步骤(1)的丹参酮粗提物为市售的丹参酮提取物，其中丹参酮 IIA 含量为 10% ~ 90%。
- [0013] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，步骤(1)的有机溶剂为羧酸酯、C3 ~ C10 个碳的直链或支链的酮、乙腈、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、吡啶、四氢呋喃、二甲亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺。
- [0014] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，所述的羧酸酯为由 C1 ~ C10 个碳的直链或支链羧酸与 C1 ~ C10 个碳的直链或支链醇形成的羧酸酯、芳香或含有芳香基团的羧酸形成的酯、芳香或含有芳香基团的醇形成的酯。
- [0015] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，步骤(2)的三氧化硫复合物为三氧化硫 - 吡啶复合物、三氧化硫 - N, N- 二甲基甲酰胺复合物、三氧化硫 - 三甲胺复合物、三氧化硫 - 三乙胺复合物、三氧化硫 - 二异丙基乙基胺复合物；
- [0016] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，步骤(2)的丹参酮粗提物与三氧化硫或三氧化硫复合物的比例为 1: (0.2-10.0)。
- [0017] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，步骤(3)的反应温度为零摄氏度至 150 摄氏度。
- [0018] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，步骤(4)的有机溶剂为羧酸酯、C1 ~ C10 个碳的直链或支链的醇、C3 ~ C10 个碳的直链或支链的酮、乙腈、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯、吡啶、四氢呋喃、二甲亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺。
- [0019] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，所述的羧酸酯为由 C1 ~ C10 个碳的直链或支链羧酸与 C1 ~ C10 个碳的直链或支链醇形成的羧酸酯、芳香或含有芳香基团的羧酸形成的酯、芳香或含有芳香基团的醇形成的酯。
- [0020] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，步骤(5)的溶剂为水、C1 ~ C10 个碳的直链或支链醇、C3 ~ C10 个碳的直链或支链的酮、乙腈、二甲亚砜、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺。
- [0021] 所述的用丹参酮粗提物制备丹参酮 IIA 磺酸钠的方法，步骤(5)的含钠试剂为碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氯化钠、硫酸钠、甲醇钠、乙醇钠、酒石酸钠、草酸钠、甲酸钠、醋酸钠、苯甲酸钠。

附图说明

- [0022] 图 1 为本发明的制备工艺流程图。

具体实施方式

[0023] 下面结合附图,用本发明的实施例来进一步说明本发明的实质性内容,但并不以此来限定本发明。

[0024] 实施例 1:

[0025] 将 200 克丹参酮粗提物(丹参酮 IIA 含量约为 60%)加入到 800 毫升的乙腈溶剂中,然后搅拌加入 80 克三氧化硫-吡啶复合物。将反应溶液加热至 65 摄氏度并搅拌,反应结束后冷却至室温。将反应液过滤,滤饼用乙腈洗涤 3-4 次。将滤饼悬浮到 500 毫升热乙醇中,加入饱和碳酸氢钠乙醇溶液至 pH 值 7.5~9.0。过滤除去不溶性杂质,并将乙醇溶液部分旋蒸去除后冷却重结晶,过滤得到棕红色丹参酮 IIA 磺酸钠产品。

[0026] 实施例 2:

[0027] 将 200 克丹参酮粗提物(丹参酮 IIA 含量约为 50%)加入到 1000 毫升的乙酸乙酯溶剂中,然后搅拌加入 100 克三氧化硫-二异丙基乙基胺复合物。将反应溶液加热至回流并搅拌,反应结束后冷却至室温。将反应液过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤 3-4 次。将滤饼悬浮到 300 毫升水中,加入 50% 氢氧化钠水溶液至 pH 值 7.5~9.0。过滤除去不溶性杂质,将水溶液部分旋蒸去除后冷却重结晶,过滤得到棕红色丹参酮 IIA 磺酸钠产品。

[0028] 实施例 3:

[0029] 将 200 克丹参酮粗提物(丹参酮 IIA 含量约为 80%)加入到 1000 毫升的二氯乙烷溶剂中,然后搅拌加入 120 克三氧化硫-吡啶复合物。将反应溶液加热至 140 摄氏度并搅拌,反应结束后冷却至室温。将反应液过滤,滤饼用二氯乙烷洗涤 3-4 次。将滤饼悬浮到 600 毫升丙酮中,加入饱和碳酸钠水溶液至 pH 值 7.5~9.0。过滤除去不溶性杂质,将丙酮溶液部分旋蒸去除后冷却重结晶,过滤得到棕红色丹参酮 IIA 磺酸钠产品。

[0030] 实施例 4:

[0031] 将 200 克丹参酮粗提物(丹参酮 IIA 含量约为 50%)加入到 800 毫升的 N,N-二甲基甲酰胺溶剂中,然后搅拌加入 110 克三氧化硫-N,N-二甲基甲酰胺复合物。将反应溶液在室温搅拌至反应结束。将反应液过滤,滤饼用 N,N-二甲基甲酰胺洗涤 3-4 次。将滤饼悬浮到 500 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中,加入草酸钠固体至 pH 值 7.5~9.0。过滤除去不溶性杂质,将 N,N-二甲基甲酰胺溶液部分旋蒸去除后冷却重结晶,过滤得到棕红色丹参酮 IIA 磺酸钠产品。

[0032] 实施例 5:

[0033] 将 200 克丹参酮粗提物(丹参酮 IIA 含量约为 50%)加入到 800 毫升的丙酮溶剂中,然后搅拌加入 100 克三氧化硫-二异丙基乙基胺复合物。将反应溶液加热至回流并搅拌,反应结束后冷却至室温。将反应液过滤,滤饼用丙酮洗涤 3-4 次。将滤饼悬浮到 400 毫升甲醇中,加入 50% 氢氧化钠水溶液至 pH 值 7.5~9.0。过滤除去不溶性杂质,将甲醇溶液部分旋蒸去除后冷却重结晶,过滤得到棕红色丹参酮 IIA 磺酸钠产品。

[0034] 实施例 6:

[0035] 将 200 克丹参酮粗提物(丹参酮 IIA 含量约为 60%)加入到 800 毫升的氯苯溶剂中,然后搅拌加入 90 克三氧化硫-三乙胺复合物。将反应溶液加热至 100 摄氏度并搅拌,反应结束后冷却至室温。将反应液过滤,滤饼用氯苯洗涤 3-4 次。将滤饼悬浮到 400 毫升乙醇中,加入饱和氢氧化钠乙醇溶液至 pH 值 7.5~9.0。过滤除去不溶性杂质,将乙醇溶液部分

旋蒸去除后冷却重结晶,过滤得到棕红色丹参酮 IIA 磺酸钠产品。

[0036] 与现有技术相比,本发明的优益性在于:丹参酮粗提物除了含有制备丹参酮 IIA 磺酸钠所需要的原料丹参酮 IIA 外,还含有大量的各种杂质,包括隐丹参酮、丹酚酸、丹参素、原儿茶醛等。这些杂质对丹参酮 IIA 磺酸钠的制备有很大的副作用,包括影响投料的比例、产品的纯化等。丹参酮 IIA 纯品虽然可以从丹参酮的提取物中进行分离纯化,但得到高纯度的丹参酮 IIA 过程复杂,生产成本低。且在生产纯化时不可避免地造成部分丹参酮 IIA 流失,造成原料的浪费。因此直接使用丹参酮粗提物作为原料制备丹参酮 IIA 磺酸钠,既可以降低生产成本,也可以提高原料的利用率。应用本发明的方法可避免使用高污染的硫酸、醋酸和醋酸酐等化工试剂,大大降低甚至消除对环境的污染。同时该方法直接采用丹参酮粗提物为原料,降低丹参酮原料的成本,提高丹参酮 IIA 的利用率。

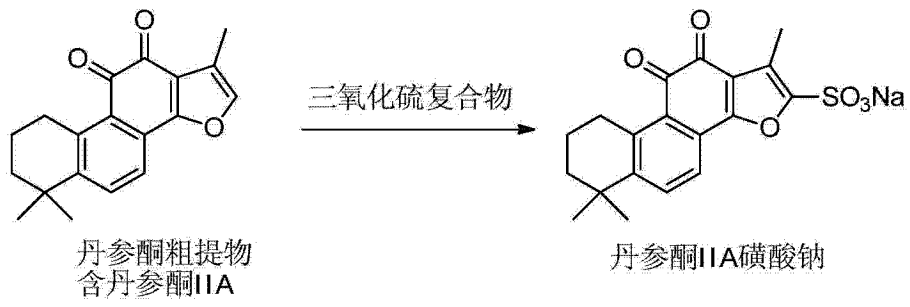


图 1