

拔的叶中富含3,5,7,3',5'-五羟基-4'-甲氧基黄酮,球穗千斤拔仅根、茎中含有较少的燃料木素。从有效化学成分角度考虑,建议球穗千斤拔不宜替代药典品种蔓性千斤拔、大叶千斤拔入药;从有效化学成分资源的综合及可持续利用角度考虑,建议蔓性千斤拔的茎、叶可以与其根同等入药。

本研究所用的药材均是采摘于国内不同地区的野生药材,很难确定其准确的生长年限。对于同产地、同采收期的千斤拔药材质量有待进一步研究。

本研究仅对5种千斤拔有效成分进行含量测定来评价药材质量,尚不够全面,有待今后进一步从千斤拔中分离出更多的有效成分来全面评价药材质量。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2020: 附录22.

- [2] 饶伟文, 黄建楷, 温志芳, 等. 千斤拔的品种调查与质量研究[J]. 中草药, 1999, 30(3): 219-222.
- [3] 宋立人, 洪恂, 丁续亮, 等. 中国中药学大辞典(上)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 195.
- [4] 任朝琴, 袁玮, 朱斌, 等. 蔓性千斤拔醋酸乙酯部位的化学成分研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1102-1103.
- [5] 任朝琴, 袁玮, 朱斌, 等. HPLC法筛选千斤拔中黄酮类成分的水提工艺[J]. 华西药学杂志, 2012, 27(5): 571-573.
- [6] 任朝琴, 戴先芝, 刘圆. 千斤拔药材资源开发与利用调查报告[J]. 西南民族大学学报, 2011, 34(5): 610-613.
- [7] 任朝琴, 刘圆, 袁玮. HPLC-ELSD法测定腺毛千斤拔、宽叶千斤拔中根茎及不同产地大叶千斤拔、蔓性千斤拔根中 β -谷甾醇的含量[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(2): 206-208.
- [8] 袁玮, 任朝琴, 朱斌, 等. RP-HPLC法筛选千斤拔有效成分的提取工艺[J]. 西南大学学报, 2012, 34(5): 152-156.
- [9] 刘圆, 任朝琴. HPLC-ELSD法测定千斤拔的不同种、不同药用部位中 β -谷甾醇的含量[J]. 中草药, 2008, 39(12): 1891-1894.

【责任编辑: 侯丽颖】

冰片酯的合成、结构表征及工艺优化

陈传兵, 伍海涛, 宓穗卿, 王宁生
(广州中医药大学, 广东广州 510405)

摘要:【目的】研究冰片酯的合成工艺。【方法】采用FT-IR、¹³CNMR、¹HNMR证实冰片酯的结构, 采用正交试验设计考察投料比、反应温度与反应时间对合成工艺的影响。【结果】正交实验结果显示, 冰片酯的优化工艺条件为: 冰片与酸投料比为1:1.2, 反应温度为110℃, 反应时间为6h。【结论】该工艺对于更多冰片酯类衍生物的开发, 扩大冰片的应用范围有一定参考价值。

关键词: 冰片酯; 合成; 工艺优化; 冰片

中图分类号: R282.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)04-0801-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.027

收稿日期: 2020-10-10

作者简介: 陈传兵(1977-), 男, 博士, 副教授; E-mail: henchuanbing@gzucm.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30701100); 广东省中药有效性与安全性研究重点实验室开放基金资助项目(编号: kf07005); 广州中医药大学创新基金资助项目(编号: 2007C002)

Synthesis, Structural Characterization and Process Optimization of Borneol Ester

CHEN Chuan-Bing, WU Hai-Tao, MI Sui-Qing, WANG Ning-Sheng

(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To study the synthesis process of borneol ester. **Methods** The structure of borneol ester was confirmed by FT-IR, ¹³CNMR and ¹HNMR. Orthogonal design was used to investigate the effect of reactant mole ratio, reaction temperature and reaction time on the synthesis process. **Results** The orthogonal design result showed that the condition of process optimization was as follows: reactant mole ratio of borneol and acid was 1:1.2, reaction temperature was 110 °C, reaction time was 6 h. **Conclusion** The synthesis process has certain reference value for developing more ramifications of borneol ester, broadening the application scope of Borneol.

Keywords: borneol ester; synthesis; process optimization; borneol

冰片(borneol)是世界上最早应用的天然有机成分药物。冰片具有抗炎镇痛、抗心肌缺血、脑保护、促透等广泛的药理作用^[1-2],多用于促进吸收剂,在临床应用中常作为中医方剂配伍的“佐使药”加以广泛使用,可以增强方剂中君药与臣药的作用并引诸药直达病所^[3]。冰片能改变血脑屏障、眼角膜、皮肤及其他黏膜的结构,促进其他药物透过这些结构到达作用部位^[4]。但在长期的临床用药中,冰片自身存在的弱点逐渐显露出来。冰片易挥发^[5],在制剂生产和储存过程中易流失,既影响了制剂的质量和疗效,同时存在一定毒副作用^[6],在体内可转化为有毒性的樟脑^[7],影响了冰片的临床应用。

以天然化合物作为先导化合物,对其结构进行修饰或改造是发现高效低毒新药的有效途径之一。有研究表明,结构修饰得到合成冰片酯对改善已知药物的药理学活性具有很大的作用^[8],可有效克服冰片的挥发性且不宜与药物直接做成制剂的缺点,也可降低冰片的毒副作用,增强母体药物和冰片的治疗作用,改善其药代动力学参数,使母体药物透皮作用和通过血脑屏障能力增强等。本课题组前期合成苯甲酸冰片酯^[9],并研究了冰片酯的镇痛作用^[10]和对惊厥模型小鼠氨基酸类神经递质的影响^[11]以及透皮作用^[12]。本研究利用前药原理,对冰片母体进行修饰,合成了4个新的冰片酯类衍生物,分别为4-硝基苯甲酸冰片酯、2-氯苯甲酸冰片酯、4-氯苯甲酸冰片酯、萘乙酸冰片酯,

冰片酯类衍生物结构均经FT-IR、¹³CNMR, ¹HNMR加以确证,并进一步对合成工艺进行了优化,以期为后期的进一步开发应用奠定基础,现将研究结果报道如下。

1 材料与amp;方法

1.1 试剂与仪器 天然冰片,购自江西林科天然冰片厂,对甲苯磺酸、4-硝基苯甲酸、2-氯苯甲酸、4-氯苯甲酸、萘乙酸、甲苯、碳酸钠,购自广州东巨化学试剂厂。所用试剂均为分析纯或化学纯。FI-IR EQUINOX 55 红外光谱仪(KBr压片)、AV-500 Bruker 500MHz 核磁共振仪(德国Bruker公司);8100型显微熔点测定仪(北京科仪电光仪器厂)。

1.2 冰片酯的制备 100 mL圆底烧瓶中加入1 g天然冰片、一定比例的酸及0.1 g催化剂(甲苯-4-磺酸),量取50 mL甲苯作为溶剂使之充分溶解,在圆底烧瓶中放入磁力搅拌子,瓶口装上分水器,事先在分水器中加入10 mL甲苯,再装上回流管,110 °C温度油浴加热,搅拌回流4~6 h。反应停止后得到棕褐色的黏稠液体,通风橱放置冷却至室温。在反应产物中慢慢加入饱和碳酸钠溶液调节至无气泡产生,pH值为中性,油水混合物转移至250 mL分液漏斗中,分液取上层深色有机层后,挥干溶剂得到固体。淡黄色固体经乙酸乙酯或乙醇进行重结晶,最后得到白色或浅黄针状固体纯品。反应方程式如图1所示:

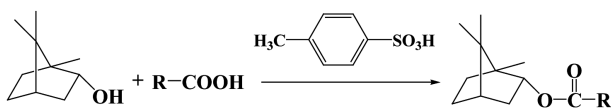


图1 冰片与酸的反应

Figure 1 Reaction of borneol and acid

2 结果

2.1 冰片酯的结构表征

2.1.1 4-硝基苯甲酸冰片酯 为白色粉末状固体, 难溶于水, 可溶于氯仿、乙醇、丙酮、乙酸乙酯等有机溶剂。熔点103.3~103.6℃。

^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3/TMS , δ , ppm): 14.00, 19.00, 20.24, 25.89, 28.23, 36.98, 45.15, 48.60, 49.21, 81.00, 123.55, 130.62, 136.25, 150.48, 164.94。

^1H NMR (500 Hz, CDCl_3/TMS , δ , ppm): 0.82 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.95~0.99 (m, 1H), 1.29~1.35 (m, 1H), 1.66~1.79 (m, 2H), 1.88~1.95 (m, 1H), 2.30~2.38 (m, 1H), 2.62~2.64 (t, 2H), 2.65~2.68 (t, 2H), 4.90~4.93 (m, 1H), 5.13~5.16 (m, 1H), 8.30 (di, 2H), 8.20 (di, 2H)。

UV: 261 nm; IR (KBr 压片) v/cm^{-1} : 特征峰 1 707.04 (酯, C=O), 1 523.13 (s, NO_2), 1 347.39 (s, NO_2), 硝基伸缩振动出现强吸收, 1 384.17 (s, CH_3), 甲基伸缩振动出现较强吸收。1 122.61 (酯, C-O), 1 102.17 (酯, C-O), 869.21 (s, Ar C-H), C-H 伸缩振动出现强吸收, 显示出对位取代苯的特点。

2.1.2 2-氯苯甲酸冰片酯 为白色结晶。产物难溶于水, 可溶于氯仿、丙酮、乙酸乙酯、乙醇、甲醇等有机溶剂。熔点41.4~42.2℃。

^{13}C NMR (125 Hz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$, δ , ppm): 14.07, 19.30, 20.20, 28.40, 29.00, 37.80, 46.35, 64.95, 83.00, 128.00, 132.00, 132.20, 133.70, 132.30, 134.00, 167.75。

^1H NMR (500 Hz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$, δ , ppm): 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.16~1.19 (m, 1H), 1.29~1.41 (m, 2H), 1.74~1.81 (m, 2H), 2.11~2.13 (m, 1H), 2.48~2.50 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 8.30 (di, 2H), 8.20 (di, 2H)。

UV: 232 nm; IR (KBr 压片) v/cm^{-1} : 特征峰

1 722 (酯, C=O), 1 377 (s, CH_3), 甲基伸缩振动出现较强吸收。1 278 (酯, C-O), 1 122 (酯, C-O), 755 (s, Ar C-H), C-H 伸缩振动出现强吸收, 显示出邻位取代苯的特点。

2.1.3 4-氯苯甲酸冰片酯 为白色结晶。产物难溶于水, 可溶于氯仿、丙酮、乙酸乙酯、乙醇、甲醇等有机溶剂。熔点170.2~170.8℃。

^{13}C NMR (125 Hz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$, δ , ppm): 13.86, 19.20, 20.60, 27.07, 29.10, 39.34, 46.45, 48.95, 81.80, 127.10, 129.50, 129.80, 131.80, 132.30, 139.84, 169.59。

^1H NMR (500 Hz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$, δ , ppm): 0.85 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.20~1.28 (m, 1H), 1.29~1.41 (m, 2H), 1.72~1.77 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 8.00 (di, 2H), 7.48 (di, 2H)。

UV: 232 nm; IR (KBr 压片) v/cm^{-1} : 特征峰 1 683 (酯, C=O), 1 384 (s, CH_3), 甲基伸缩振动出现较强吸收。1 306 (酯, C-O), 1 176 (酯, C-O), 762 (s, Ar C-H), C-H 伸缩振动出现强吸收, 显示出对位取代苯的特点。

2.1.4 萘乙酸冰片酯的合成 为白色结晶。产物难溶于水, 可溶于氯仿、丙酮、乙酸乙酯、乙醇、甲醇等有机溶剂。熔点35.6~36.9℃。

^{13}C NMR (125 Hz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$, δ , ppm): 13.77, 19.12, 20.00, 27.85, 28.75, 37.60, 40.40, 46.20, 49.30, 81.80, 125.00, 126.60, 126.80, 127.30, 128.90, 129.20, 132.40, 133.50, 135.40, 134.00, 167.75。

^1H NMR (500 Hz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$, δ , ppm): 0.68 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.95~1.15 (m, 1H), 1.58~1.62 (m, 2H), 1.64~1.68 (m, 2H), 2.25~2.32 (m, 1H), 2.48~2.50 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 7.45 (di, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.83 (tri, 1H), 7.90 (di, 1H), 8.04 (di, 1H)。

UV: 232 nm; IR (KBr 压片) v/cm^{-1} : 特征峰 1 730 (酯, C=O), 1 384 (s, CH_3), 甲基伸缩振动出现较强吸收。1 214 (酯, C-O), 1 170 (酯, C-O), 790 (s, Ar C-H), C-H 伸缩振动出现强吸收。

2.2 冰片酯合成工艺的优化 正交试验最大限度

地排除了其他因素的干扰和非均衡分散性所造成的误差,因此,只要比较诸因素各水平试验考察指标的平均值,即可估计各因素对实验指标影响程度的大小,并确定优化条件。因此,冰片酯合成工艺的研究可采用正交试验完成。

2.2.1 考察因素的确定 影响酯化反应的因素很多,主要包括:反应物的投料比、反应温度、反应时间及催化剂等。反复试验后选定了对甲苯磺酸为催化剂,故最终确定的考察因素主要有:反应物投料比、反应温度与反应时间。

经预试验,以反应物投料比、反应温度、反应时间为考察因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验表安排试验,以3,5-二硝基苯甲酸冰片酯产率为评价指标,进行工艺优选。其因素水平见表1。

表1 冰片酯合成工艺正交试验因素水平表

Table 1 The factors and levels in orthogonal design for borneol ester synthesis process

水平	因素		
	冰片与酸 投料比(A)	反应温度 ($^{\circ}\text{C}$)(B)	反应时间 (h)(C)
1	1:1.0	110	4
2	1:1.1	120	5
3	1:1.2	130	6

2.2.2 试验表与试验结果 按表1中的因素和水平排列出9次正交试验,分别进行了合成实验和样品分析计算,结果见表2~4。方差分析结果显示各因素对试验结果均无显著性影响。但通过表3极差R值的直观数据分析,以目标产物的产率为考

表2 冰片酯合成工艺正交试验结果

Table 2 Orthogonal design results for borneol ester synthesis process

编号	因素			产率(%)
	投料比	温度($^{\circ}\text{C}$)	反应时间(h)	
1	1	1	1	57.5
2	1	2	2	53.1
3	1	3	3	44.3
4	2	1	2	53.1
5	2	2	3	57.5
6	2	3	1	39.8
7	3	1	3	62.0
8	3	2	1	48.7
9	3	3	2	48.7

表3 极差分析结果

Table 3 Range analysis results

因素	均值1	均值2	均值3	极差R值
A	0.516	0.502	0.531	0.029
B	0.575	0.531	0.443	0.132
C	0.487	0.516	0.546	0.059

表4 方差分析表

Table 4 Analysis of variance results

差异源	SS	df	MS	F值	P值	F crit
A	0.001 306	2	0.000 653	0.25	0.80	19
B	0.027 416	2	0.013 708	5.25	0.16	19
C	0.005 222	2	0.002 611	1.00	0.50	19
试验误差	0.005 222	2	0.002 611			
总计	2.438 104	8				

察指标,得出了A、B、C三因素对反应的影响顺序如下:反应温度(B)>反应时间(C)>投料比(A)。优化合成条件为: $A_3B_1C_3$,即冰片与酸投料比为1:1.2,反应温度为110 $^{\circ}\text{C}$,反应时间为6 h。

3 讨论

本研究对冰片酯进行了合成、结构表征及工艺优化。

3.1 化合物的结构

3.1.1 ^1H NMR谱和 ^{13}C NMR谱 目标化合物的 ^1H NMR谱中,苯环氢的化学位移7.00~8.00 ppm,当苯环上连有吸电子基时(如硝基,卤素等),苯环氢的化学位移向低场移动;目标化合物的 ^{13}C NMR谱中,苯环碳的化学位移128.00~135.00 ppm,羰基碳(C=O,酯)化学位移165 ppm附近。当苯环上连有吸电子基时(如硝基,卤素等),苯环碳的化学位移向低场移动。目标化合物的 ^{13}C NMR谱中,苯环和冰片母核各基团吸收峰都能得到合理的归属。证实了目标化合物的结构。

3.1.2 IR光谱 1700 cm^{-1} 附近为羰基的吸收;当苯环上连有吸电子基时(如硝基,卤素等),向低波数动;1600 cm^{-1} 附近为碳氧双键的伸缩振动;1200 cm^{-1} 附近处为酯分子中的C-O-C伸缩振动。

3.2 合成工艺 分析冰片酯合成工艺的各个影响因素,发现当投料比在研究设计的考察范围内时,产品的产量存在一个最大值,这说明投料比所选取的考察范围是合理的;而随着温度、反应时间两因素的增加,产量仍呈上升趋势,因此,

适当延长反应时间以及提高反应温度有利于获取更高的产量。但进一步实验发现,由于该合成反应所用的原料有升华性,在具体实验操作中,当温度高于120℃时水与甲苯形成共沸物除掉;另外,实验中也考察了反应时间长短对产物的影响,当反应时间达到7h以上时,产物颜色加深,副反应增多,不利于产物的纯化。综合各影响因素分析结果,最终确定了冰片酯的最佳合成条件。

综上所述,冰片酯的合成工艺,原料易得,分离纯化简单易行,经过优化后收率较高,优化后的工艺条件为: $A_3B_1C_3$,即冰片与酸投料比为1:1.2,反应温度为110℃,反应时间为6h。该工艺对于更多冰片酯类衍生物的开发,扩大冰片的应用范围有一定参考价值。

参考文献:

- [1] 罗世兰,廖利,邹琼芳,等.冰片的研究进展[J].中国民族民间医药,2018,27(5):73-76.
- [2] 苏坤莲,凡永杰,刘原,等.冰片对心脑血管系统药理作用及其机制的研究进展[J].辽宁中医杂志,2018,45(9):2001-2003.
- [3] 刘原,凡永杰,苏坤莲,等.冰片在心血管疾病治疗中的佐使作用中西医研究概况[J].中华中医药学刊,2020,38(4):64-66.
- [4] 滕毅,杨海玲.冰片在药代动力学方面的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(4):469-475.
- [5] 王海媛,周芳,于蒙蒙,等.冰片-中空介孔二氧化硅球载药体系的制备及对冰片挥发性影响的研究[J].中国中药杂志,2016,41(15):2809-2813.
- [6] 路艳丽,耿兴超,汪巨峰,等.冰片的安全性评价研究现状[J].中国新药杂志,2016,25(6):645-649,658.
- [7] 姜晓飞,邹佳丽,袁月梅,等.中药冰片在动物体内转化为樟脑的研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2008,10(3):27-36.
- [8] 吴润锋,朱泽宇,陈靖南,等.冰片药理作用及冰片酯的研究进展[J].药学研究,2020,39(4):217-224.
- [9] 陈传兵,伍海涛,王涛,等.一种冰片衍生物的合成及结构表征[J].广州中医药大学学报,2011,28(6):643-644,647.
- [10] 王涛,张荣,陈传兵,等.(+)-顺丁烯二酸单冰片酯与天然冰片镇痛作用的比较研究[J].中药药理与临床,2009,25(2):53-54.
- [11] 陈瑞玉,李伟荣,宓穗卿,等.天然冰片及其结构修饰物对惊厥模型小鼠氨基酸类神经递质的影响[J].中药新药与临床药理,2011,22(3):282-285.
- [12] 王涛,周园,薛薇,等.水杨酸天然冰片酯的合成及透皮作用的研究[J].中国药学杂志,2013,48(10):823-826.

【责任编辑:侯丽颖】