



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101316830 B

(45) 授权公告日 2012.01.25

(21) 申请号 200580052013.2

A61K 125/00 (2006.01)

(22) 申请日 2005.10.08

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日
2008.05.05

JP 56-95182 A, 1981.08.01, 全文.

CN 1603319 A, 2005.04.06, 全文.

JP 7-70105 A, 1995.03.14, 全文.

JP 55-105677 A, 1980.08.13, 全文.

(86) PCT申请的申请数据
PCT/CN2005/001644 2005.10.08

审查员 周胡斌

(87) PCT申请的公布数据
WO2007/041891 EN 2007.04.19(73) 专利权人 香港理工大学
地址 中国香港
专利权人 麦吉尔大学

(72) 发明人 陈德恒 林惠霞

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.
C07D 311/62 (2006.01)
A61K 36/484 (2006.01)

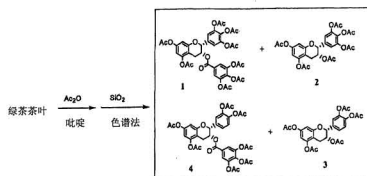
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

从绿茶茶叶分离儿茶素的方法

(57) 摘要

已有许多关于从绿茶分离 (-)-EGCG 的报道。然而,许多水溶性与儿茶素相似并且结构与儿茶素类似的组分的存在使得分离纯 (-)-EGCG 变得困难。缺少简单、有效和廉价的获得纯 (-)-EGCG 的方法妨碍了在动物和人的临床研究中中对 (-)-EGCG 进行评估。本发明提供了分离儿茶素 (包括 (-)-EGCG) 的方法:首先将儿茶素转化成它们各自的酯形式,然后通过色谱法分离酯化的儿茶素,并将其变回到儿茶素。本发明的方法相对简单,并且可获得大量的儿茶素。



1. 从绿茶茶叶分离儿茶素类的方法,该方法包括以下步骤:
将儿茶素类转化成相应的酯形式,形成酯混合物;
分离酯混合物中的相应的酯形式;
其中儿茶素类选自:(-)-表儿茶素-3- 鞣酸酯、(-)-表儿茶素、表儿茶素-3- 鞣酸酯和(-)-表儿茶素。
2. 权利要求 1 的方法,其中儿茶素类被转化成它们各自的全乙酸酯形式。
3. 权利要求 2 的方法,其中儿茶素类通过乙酸酐被转化成相应的全乙酸酯形式。
4. 权利要求 1 的方法,其中相应的酯形式通过柱色谱法被分离。
5. 权利要求 4 的方法,其中相应的酯形式在硅胶上通过包含己烷和乙酸乙酯的混合物被洗脱。
6. 权利要求 5 的方法,其中己烷和乙酸乙酯的比为 1 : 2 的体积比。
7. 权利要求 1 的方法,另外包括在分离相应的酯形式之前过滤酯混合物得到滤液的步骤。
8. 权利要求 7 的方法,另外包括在分离相应的酯形式之前用水洗涤滤液、干燥滤液、然后浓缩滤液的步骤。
9. 权利要求 1 的方法,另外包括在分离相应的酯形式之后将相应的酯形式变回到儿茶素类的步骤。
10. 权利要求 9 的方法,其中相应的酯形式通过乙酸铵的甲醇溶液被变回到儿茶素类。

从绿茶茶叶分离儿茶素的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及从绿茶茶叶分离儿茶素的方法。

背景技术

[0002] 绿茶含有许多成分,包括通常已知为儿茶素的多酚。认为儿茶素是茶叶的许多生物学作用的原因。绿茶多酚的一些主要成分是(-)-表儿茶素-3- 鞣酸酯(EGCG)、(-)-表儿茶素(EGC)、表儿茶素-3- 鞣酸酯(EGC)和(-)-表儿茶素(EC)。特别是,(-)-EGCG,作为最丰富的儿茶素,已经发现其具有抗癌、抗菌、抗病毒作用,并且对血液中的胆固醇水平具有有益的作用。尽管发现绿茶中的其它儿茶素在上述应用中的有效性低于EGCG,但是它们也可具有其它生物活性,并且提高它们的可用性可帮助发现这些活性。绿茶还含有其它组分如咖啡因、原花色素、碳水化合物、氨基酸、和可溶性矿物质,它们在绿茶输液中与儿茶素一起可溶于水。

[0003] 已有许多关于从绿茶分离(-)-EGCG的报道。然而,许多水溶性与儿茶素相似并且结构与儿茶素类似的组分的存在使得分离纯(-)-EGCG变得困难。美国专利6,210,679描述了四步骤过程,包括三个柱色谱分离过程从而最终得到95-98%纯的(-)-EGCG。因为需要使用昂贵的反相柱添充,该方法耗时且不经济。美国专利公开20030083270描述了通过在大孔极性树脂上在加压下使用极性洗脱溶剂对绿茶提取物进行色谱分离提供(-)-EGCG的方法。该方法提供了75%-97%纯的(-)-EGCG。然而,从绿茶提取物获得(-)-EGCG的收率仅为约73%,因此认为该方法不是有效方法。缺少简单、有效和廉价的获得纯(-)-EGCG的方法妨碍了在动物和人的临床研究中(-)-EGCG进行评估。

[0004] 本发明目的

[0005] 因此,本发明的目的是提供从绿茶提取物分离儿茶素的方法,该方法包括相对简单的步骤,并且优选更有效。本发明的另一目的是解决了现有技术中所述的至少一个或多个问题。至少,本发明的目的是为公众提供了一种有用的选择方案。

[0006] 发明概述

[0007] 因此,本发明提供从绿茶茶叶分离儿茶素的方法。首先将儿茶素转化成相应的酯形式,形成酯混合物,然后通过适当的方法进行分离。

[0008] 优选地,将儿茶素转化成它们各自的全乙酸酯形式。更优选地,通过乙酸酐将儿茶素转化成相应的全乙酸酯形式。

[0009] 转化的儿茶素可通过柱色谱法进行分离,优选通过包含己烷和乙酸乙酯的混合物在硅胶上洗脱。更优选地,己烷和乙酸乙酯的比为1:2的体积比。

[0010] 任选地,在分离转化的儿茶素之前可首先过滤酯混合物得到滤液。更优选地,在分离转化的儿茶素之前滤液可用水洗涤,干燥,然后浓缩。

[0011] 转化的儿茶素被分离后,可将它们变回到儿茶素,优选通过乙酸铵的甲醇溶液进行。

[0012] 可通过本发明方法分离的儿茶素可包括:(-)-表儿茶素-3-鞣酸酯、(-)-表儿

儿茶素、表儿茶素-3- 鞣酸酯和 (-)- 表儿茶素。

附图说明

[0013] 本发明的优选方案将以附图作为例子并参考附图进行说明, 其中:

[0014] 图 1 表示本发明的分离方法的优选方案的反应路线图; 和

[0015] 图 2 表示 (-)-EGC 六乙酸酯 (2) 的 X 射线衍射晶体结构。

[0016] 优选实施方案的详述

[0017] 现在参考附图在下文中描述本发明。

[0018] 本发明的目的、特征和各方面在以下描述中被公开或者是显而易见的。本领域的普通技术人员可以理解的是, 本发明的讨论仅用于描述示例性实施方案, 其并非意在对本发明的广泛方面进行限制, 本发明的广泛方面以示例性构造被概括。

[0019] 根据本发明, 令人惊讶地发现, 绿茶粗提取物中的儿茶素可在儿茶素被转化成它们各自的酯形式之后相对容易地分离。然后分离转化的儿茶素。柱色谱法是广泛使用的分离方法之一。虽然在目前没有任何证据, 但是据信将儿茶素转化成它们各自的酯形式可增强儿茶素对例如色谱分离期间所用的固定载体的物理性质的区别。

[0020] 儿茶素可被转化成多种不同的酯形式。虽然有可能仅仅将儿茶素上的一部分羟基转化为酯形式, 但是优选将所有的羟基转化成单一类型的酯基。首先, 这减少了后续分离的复杂性。另外, 其更加经济。在以下的实施例中, 通过过量的乙酸酐将儿茶素转化成它们各自的全乙酸酯形式。应当注意到, 可使用其它的酯形式如过苯甲酸酯形式。当然可使用任何适当的方法将儿茶素转化成它们各自的全乙酸酯形式, 例如使用乙酰氯代替乙酸酐。

[0021] 虽然还可将儿茶素转化成醚形式, 但不希望如此, 因为将儿茶素转化成酯形式或将酯再变回到儿茶素时所涉及的剧烈的反应条件可能破坏儿茶素本身。

[0022] 图 1 表示本发明的分离方法的优选方案的反应路线图。如图 1 所示, 绿茶茶叶中的儿茶素首先被转化成它们的全乙酸酯形式。直接对 绿茶茶叶施用酯化剂如乙酸酐可实现这一目的。或者, 通过将绿茶茶叶置于热水中首先获得绿茶粗提取物, 可将热水提取物干燥然后与酯化剂反应。然而, 这可能是较不希望的, 因为这一额外提取步骤可降低总提取效率。然后通过常规的柱色谱法分离转化的儿茶素。洗脱液可以是包含己烷和乙酸乙酯的混合物, 己烷和乙酸乙酯的优选比为 1 : 2 的体积比。

[0023] 为了进一步增强本发明的分离方法的效率, 在通过色谱法分离转化的儿茶素之前可首先过滤全乙酸酯混合物。然后滤液可用水洗涤, 干燥, 然后通过蒸发进行浓缩。

[0024] 将儿茶素分离成它们各自的酯形式后, 可通过例如使用乙酸铵的甲醇溶液将它们转化成儿茶素。

[0025] 根据本发明的方法, 可从绿茶提取物分离包括以下的儿茶素类: (-)- 表儿茶素-3- 鞣酸酯、(-)- 表儿茶素、表儿茶素-3- 鞣酸酯和 (-)- 表儿茶素。

[0026] 实施例

[0027] 一般概括

[0028] 绿茶包装购自 SEIYU, 商标为 OSK, 或者, Shou Mee 绿茶茶叶购自 Hong Kong 的 Ying Kee Tea House。除非另作说明, 所有试剂和溶剂购自商业供应商并且无需另外纯化即可使用。在使用前将乙酸铵进行减压干燥。HPLC 中使用的水是双重去离子水。使用 Varian-500

核磁共振波谱仪测定 ^1H 和 ^{13}C 光谱。在 Finnigan 型 Mat 95ST 质谱仪上,使用阳离子电喷射离子化技术记录低分辨率质谱和高分辨率质谱。在 Büchi 熔点 B-545 仪上记录熔点测定并且该测定值未经校正。在 Merck 预涂覆硅胶 60F254 板上进行薄层色谱法,并且在 254nm 灯下进行观察。硅胶 (Merck, 230-400 目) 用于柱色谱法。在装备有 C-18 反相柱 (CAPCELL PAK C18 UG 120, 4.6mm i. d. $\times$ 250mm) 的 HP 1100 液相色谱仪上进行 HPLC。

[0029] 从得自 SEIYU 的绿茶茶叶分离单独的儿茶素

[0030] 将吡啶 (12mL) 和乙酸酐 (8mL) 添加到在圆底烧瓶中的绿茶茶叶 (4.55g, 购自 SEIYU) 中, 混合物在室温下搅拌过夜, 然后将其真空干燥, 反应混合物用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 4) 洗涤并过滤, 滤液用水 (20mL $\times$ 4) 洗涤。滤液用硫酸钠干燥并蒸发, 粗产物通过硅胶柱色谱法使用正己烷: 乙酸乙酯 (体积比为 1 : 2) 作为洗脱液进行纯化, 得到粗的 (-)-EGCG 全乙酸酯 1 (R_f 值为 0.3, 绿色), 将粗产物 1 溶于乙酸乙酯中并通过活性炭层 (1cm 宽 $\times$ 3cm 长) 过滤, 蒸发后得到纯的 (-)-EGCG 全乙酸酯 (1), 为白色固体 (0.19g, 4.3% 收率)。除 1 之外, 还从柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯为 1 : 2, R_f 值为 0.6) 并通过活性炭层过滤分离了 (-)-EGC 六乙酸酯 (2)。粗化合物 2 从二氯甲烷: 乙醚: 己烷 (1 : 2 : 0.5) 重结晶, 得到纯的 EGC 六乙酸酯 2, 为白色固体 (0.07g, 1.5% 收率)。

[0031] (-)-EGCG 全乙酸酯 (1): Mp 112.4-113.8 $^{\circ}\text{C}$ (与从市售的 (-)-EGCG 合成的全乙酸酯 115 $^{\circ}\text{C}$ 相比较); $[\alpha]_D^{25}$ -67.7 (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.62 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.73 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.5Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 6H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 168.89, 168.40, 167.59, 167.43, 166.72, 166.20, 163.51, 154.71, 149.72, 149.64, 143.38, 143.29, 138.93, 135.06, 134.34, 127.41, 122.34, 118.79, 109.42, 109.00, 108.06, 76.46, 67.98, 25.85, 21.06, 20.75, 20.54, 20.11; LRMS m/z (ESI) 817 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{O}_{19}\text{Na}$ 的计算值 817.1592; 实测值 817.1586。

[0032] (-)-EGC 六乙酸酯 (2): Mp 189.5-191.2 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}$ -14.6 (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 7.22 (s, 2H), 6.67 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.0Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 120MHz): δ 170.58, 169.06, 168.50, 167.72, 166.90, 154.80, 149.73, 149.69, 143.26, 135.48, 134.28, 119.01, 109.56, 108.86, 108.08, 76.49, 66.44, 25.95, 21.10, 20.80, 20.77, 20.69, 20.19; LRMS m/z (ESI): 581 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_{13}\text{Na}$ 的计算值 581.1271; 实测值 581.1252。

[0033] 从得自 SEIYU 的绿茶茶叶大规模分离儿茶素乙酸酯。

[0034] 将绿茶茶叶 (83.2g, 购自 SEIYU) 添加到吡啶 (160mL) 和乙酸酐 (80mL) 的混合物中, 得到的混合物在室温下搅拌过夜, 减压除去溶剂, 然后将混合物通过烧结玻璃漏斗过滤并用乙酸乙酯 (100mL $\times$ 5) 洗涤, 滤液用水 (100mL $\times$ 5) 和盐水溶液 (20mL) 洗涤, 有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并通过旋转蒸发仪蒸发, 粗产物通过硅胶柱色谱法使用正己烷 / 乙酸乙酯 (体积比为 1 : 2) 作为洗脱液进行纯化, 使用三个柱 (分别是 25 $\times$ 6cm i. d., 25 $\times$ 6cm i. d. 和 24 $\times$ 3.5cm i. d., 在第三个柱的顶端装载 3cm 的活性炭), 粗产物通过这三个柱进行色谱分离, 使用 TLC 分析, 用正己烷 / 乙酸乙酯 (体积比为 1 : 2) 作为洗脱液收集级份。 R_f 值为 0.32 的含有化合物的级份经合并和蒸发得到 (-)-EGCG 全乙酸酯 (1), 为白色固体

(2.83g, 3.4% 收率)。R_f 值为 0.46 的含有化合物的级份经合并和蒸发得到 (-)-EGC 七乙酸酯 (4)。然后是 R_f 值为 0.58 的含化合物的级份, 将其蒸发得到 (-)-EGC 六乙酸酯 (2) (0.92g, 1.1% 收率)。最后, 还将 R_f 值为 0.68 的含化合物的级份合并和蒸发得到 (-)-EC 五乙酸酯 (3)。化合物 3 和 4 的收率低于 0.01%。

[0035] EC 五乙酸酯 (3): ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 7.22 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.29 (m, 15H); HRMS (ESI): C₂₅H₂₄O₁₁Na (M+Na)⁺ 计算值 523.1216, 实测值 523.1198。

[0036] ECG 七乙酸酯 (4): ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 7.62 (s, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.27 (m, 21H); HRMS (ESI): C₃₆H₃₂O₁₇Na (M+Na)⁺ 的计算值 759.1537, 实测值 759.1515。

[0037] 从 Shou Mee 绿茶茶叶分离单独的儿茶素。

[0038] 将绿茶茶叶 (26.9g) (Shou Mee) 研磨成粉末, 将粉末添加到在冰-水浴中的乙酸酐 (30mL) 和吡啶 (40mL) 中, 得到的混合物在室温下搅拌 12 小时。然后减压 (20mmHg) 除去过量的吡啶和乙酸酐, 混合物用硅胶层过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (5×100mL) 洗涤, 滤液用 0.1M HCl (5×100mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (3×100mL) 和盐水溶液 (200mL) 洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥并过滤, 滤液 (~40mL) 通过旋转蒸发仪蒸发。粗产物为暗绿色的泡沫状物质, 粗产物通过柱色谱法 (硅胶, 10g), 使用正己烷/乙酸乙酯 (1:2 的体积比) 作为洗脱液进行纯化。

[0039] 收集含有 (-)-EGCG 全乙酸酯 (1) 的级份并蒸发溶剂得到 (-)-EGCG 全乙酸酯 (1.25g, 4.6%), 其物理性质和光谱性质与真实样品相同。

[0040] 收集含 (-)-EGC 七乙酸酯 (4) 的级份并蒸发溶剂得到 (-)-EGC 七乙酸酯 (0.24g, 0.88%): mp 104-110°C; [α]_D²⁰-57.6 (c = 0.60, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.62 (s, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.1Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 17.9, 4.6Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 17.9, 2.0Hz, 1H), 2.14-2.29 (m, 21H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 168.9, 168.4, 168.0, 167.9, 167.4, 166.2, 163.5, 154.9, 149.7, 143.3, 142.1, 142.0, 138.9, 135.4, 127.4, 124.4, 123.5, 122.3, 121.8, 118.7, 109.5, 108.9, 108.0, 76.7, 68.1, 25.9, 21.1, 20.7, 20.5, 20.1; LRMS (ESI) m/z 759 ([M+Na]⁺, 66), 737 ([M+H]⁺, 42); HRMS C₃₆H₃₂O₁₇Na 的计算值 759.1537, 实测值 759.1508。

[0041] 收集含 (-)-EGC 六乙酸酯 (2) 的级份并蒸发溶剂得到 (-)-EGC 六乙酸酯, 其物理性质与真实样品相同。

[0042] 收集含 (-)-EC 五乙酸酯 (3) 的级份并蒸发溶剂得到 (-)-EC 五乙酸酯, 其物理性质与真实样品相同。2 和 3 的合并收率低于 0.5%。

[0043] 从 (-)-EGCG 全乙酸酯 (1) 合成 (-)-EGCG 的过程

[0044] 在室温下, 将 NH₄OAc (4.3g, 56mmol) 添加到在 MeOH:H₂O (4:1) (20mL) 中的 (-)-EGCG 全乙酸酯 1 (350mg, 0.42mmol) 和维生素 C (35mg) 中, 得到的混合物在 40°C 搅拌直到 1 消失并且形成 ECGC (反应过程通过 HPLC 监控: C-18 反相柱; 流速, 1mL/min; 检测, UV 280nm; 流动相, 0-8 分钟 (20% 的乙腈水溶液和 0.016% TFA), 8-13 分钟 (从含 0.016% TFA 的 20% 的乙腈水溶液到含 0.008% TFA 的 60% 的乙腈水溶液变化)。反应混合物经真空干燥, 添加水, 混合物用乙酸乙酯 (8mL×3) 提取, 然后滤液用硫酸钠干燥并蒸发, 粗产物通过

硅胶柱色谱法(乙酸乙酯, R_f 值为 0.5)进行纯化,得到 EGCG(180mg, 90% 收率),为浅白色固体。其与 (-)-EGCG 真实样品的一致性通过 NMR 共振光谱数据和其它物理数据得以证实。

[0045] 晶体结构的测定

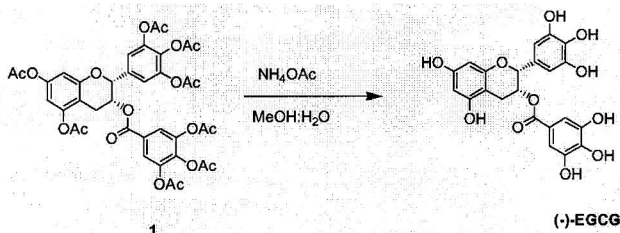
[0046] 在 Bruker CCD 区域检测器衍射仪上,使用从在 50KV, 30mA 条件下操作的发生器产生的 MoK(λ 辐射 = 0.71073Å),通过直接法测定化合物 2 的晶体结构。使用了一部分非氢原子位置和随后的差值傅里叶合成对所有在最初结构中未显示的残留的非氢原子进行定位。限定了所有的非氢原子的各向异性。基于差值傅里叶合成并结合几何分析对氢原子进行定位。所有的实验和计算在使用 Bruker Smart 程序和 Bruker Shelxtl 包的个人电脑上进行。化合物 2 的晶体结构如图 2 所示。

[0047] 结果和讨论

[0048] 绿茶茶叶用乙酸酐和吡啶直接在室温下进行处理。假定所有的儿茶素,包括 (-)-EGCG,被转化成相应的乙酸酯(图 1),因为使用过量的乙酸酐。然后将反应混合物用乙酸乙酯提取并过滤。然后通过简单的硅胶柱色谱法,使用己烷:乙酸乙酯(1:2 的体积比)将儿茶素乙酸酯彼此分开,得到纯的结晶 EGCG 全乙酸酯(1)作为主要产物,其占绿茶茶叶干重的 3.4-4.6%。还得到了 EGC 六乙酸酯(2),其作为结晶形式,为 1.1-1.5 干重%。由此分离的化合物 1 在各个方面与先前合成的样品一致。除了与光谱数据一致之外,通过 X 射线衍射进行结晶测定证实了化合物 2 的结构(图 2)。除了分离 1 和 2 之外,还分离了少量的 (-)-EC 五乙酸酯(3)和 (-)-ECG 七乙酸酯(4)。在使用正相硅胶色谱法分离不同的儿茶素乙酸酯 1-4 的容易性与分离具有游离酚基的儿茶素的困难性之间形成鲜明对比。

[0049] 准备好可被使用的化合物 1 可使用在甲醇水溶液中的乙酸铵被转化成前体 (-)-EGCG,以 90% 收率得到 (-)-EGCG,为白色晶体,其与真实样品具有相同的 NMR 光谱。

[0050]



[0051] 描述了 (-)-EGCG 全乙酸酯(1)和其它儿茶素乙酸酯作为人癌细胞的蛋白酶体抑制和细胞程序死亡诱导物的前药的用途 [D. Kuhn, W. H. Lam, A. Kazi, K. G. Daniel, S. Song, L. M. C. Chow, T. H. Chan, Q. P. Dou, Synthetic peracetate polyphenols as potent proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human cancer cells, *Frontiers in Bioscience*, 10, 1010-1023 (2005); W. H. Lam, A. Kazi, D. J. Kuhn, L. M. C. Chow, A. S. C. Chan, Q. P. Dou, T. H. Chan, A potential prodrug for a green tea polyphenol proteasome inhibitor: evaluation of the peracetate ester of (-)-epigallocatechin gallate [(-)-EGCG], *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 5587-5593 (2004)]. 这些酯衍生物通常从纯的 (-)-EGCG 或其它儿茶素的酯化制得。缺少简单、有效和廉价的获得纯的 (-)-EGCG 或其它儿茶素的方法还妨碍了 (-)-EGCG 全乙酸酯(1)的制备和在动物和人的临床研究 中对 1 或其

它儿茶素酯衍生物进行评估。使用本发明的方法,从绿茶提取物中获得儿茶素可变得容易,这促进了对该类化合物进行生物可行性研究。

[0052] 尽管已经参考实施例详细描述了本发明的优选方案,但是显然可由本领域技术人员对本发明进行修改和改变。另外,本发明的实施方案将不被解释为仅仅由实施例或附图进行限定。然而,可明显地理解的是,这些修改和修改在本发明的范围内,并且如权利要求所述。例如,作为一个实施方案的一部分进行说明或描述的特征可用于另外的实施方案,从而获得更进一步的实施方案。因此,本发明覆盖了在本发明的权利要求及其等价物的范围内的这些修改和变体。

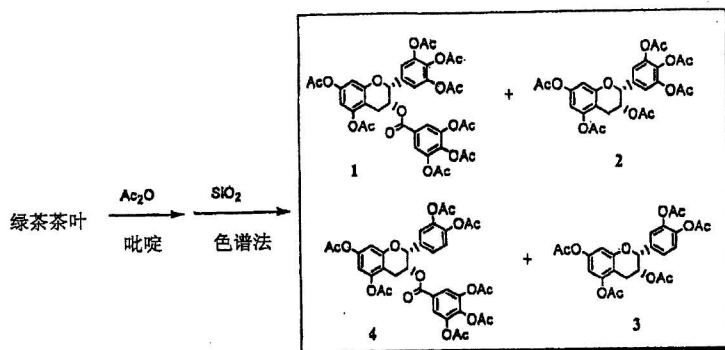


图 1

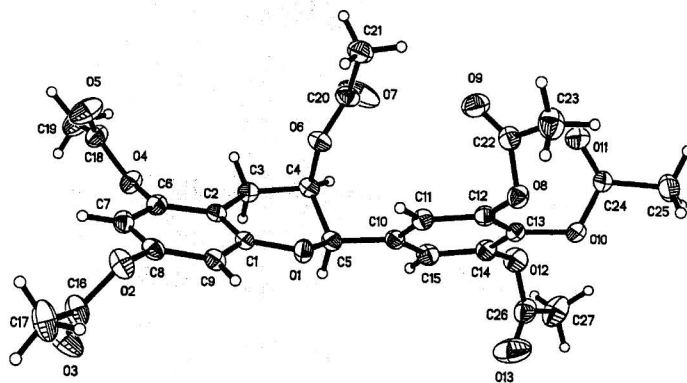


图 2