

6-羟基-1,4-苯并二恶烷的合成及其在油脂中的抗氧化性研究

罗忠明, 谔与运, 晏日安, 孙元奎, 周华
(暨南大学食品科学与工程系, 广东广州 510632)

摘要: 本文研究了芝麻酚类似物 6-羟基-1,4-苯并二恶烷的合成及其在油脂中的抗氧化性。以邻苯二酚、二氯乙烷为起始原料, 在碱性回流条件下经环化反应得到 1,4-苯并二恶烷, 然后通过 Friedel-Crafts 酰基化反应得到 6-乙酰基-1,4-苯并二恶烷, 之后经 Bayer-Villiger 氧化、水解酸化及柱层析分离得到目标化合物。对环化反应中 NaOH 溶液浓度、酰基化反应中溶剂种类以及氧化反应中氧化剂选择分别进行优化, 得到实验较优条件: NaOH 溶液浓度为 50%, 酰基化反应溶剂为硝基苯, Bayer-Villiger 氧化反应氧化剂选择间氯过氧苯甲酸。采用红外光谱 (IR)、质谱 (MS) 以及核磁共振 ($^{13}\text{C-NMR}$) 对终产物进行结构鉴定和表征, 确定目标产物为 6-羟基-1,4-苯并二恶烷。测定了其在油脂中的抗氧化能力, 结果表明该芝麻酚类似物在动植物油脂中都具有一定的抗氧化性。

关键词: 芝麻酚; 6-羟基-1,4-苯并二恶烷; Friedel-Crafts 酰基化; 抗氧化

文章编号: 1673-9078(2014)12-138-142

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2014.12.023

Synthesis of 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ol and Its Antioxidant Activity in Oils

LUO Zhong-ming, LU Yu-yun, YAN Ri-an, SUN Yuan-kui, ZHOU Hua

(Department of Food Science and Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: In this paper, the synthesis and antioxidant activity of 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ol, a sesamol analogue, are described. Using catechol and 1,2-dichloroethane as starting materials, 1,4-benzodioxane was prepared by cyclization under refluxing basic conditions, and then, Friedel-Crafts acylation was carried out to yield 6-acetyl-1,4-benzodioxane. The final product was obtained after Bayer-Villiger oxidation, hydrolytic acidification, and column chromatography. The concentration of NaOH solution in the cyclization, the solvent used in the acylation, and the oxidizing agent in the oxidation were optimized. The optimum conditions for each step were as follows: concentration of NaOH, 50%; solvent for the acylation reaction, nitrobenzene; oxidizing agent in the Bayer-Villiger oxidation, 3-chloroperbenzoic acid. Structural identification and characterization were conducted using infrared spectroscopy, mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance spectroscopy ($^{13}\text{C-NMR}$), and the final product was identified as 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ol. The antioxidant activity of the obtained product in oils was evaluated, and the results showed that this sesamol analogue displayed antioxidant activity in both animal and vegetable oils.

Key words: sesamol; 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ol; Friedel-Crafts acylation; antioxidant

抗氧化剂是一类在较低浓度情况下能明显延缓或阻止底物氧化的物质。常用的抗氧化剂按化学结构可分为酚类、含硫类、含磷类和含胺类, 其中大多数酚类抗氧化剂具有无毒、不变色的性质^[1-2]。酚类化合物作为目前最常用的抗氧化剂, 其性质已被大量研究。自 1902 年 Moureon 提出抗氧化剂的概念以来, 许多结构各

收稿日期: 2014-05-20

基金项目: 广州市科技计划项目 (11C12070753) 资助

作者简介: 罗忠明 (1988-), 男, 硕士在读, 研究方向: 食品添加剂的制备与应用

通讯作者: 晏日安 (1962-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品添加剂的制备与应用

异、性能优良的抗氧化剂不断出现, 并应用于各个领域^[3], 这其中, 通过化学法合成的酚类抗氧化剂由于价格便宜、抗氧化效果好等优点而被更广泛的应用。现阶段寻找一些更加高效、无毒、价廉的抗氧化剂是食品、医药、化工等领域的研究热点^[4]。

芝麻酚是近年来被广泛研究的一种天然酚类抗氧化剂, 是芝麻油的主要香气成分和品质稳定剂, 具有很强的抗氧化性。芝麻酚的抗氧化能力主要来源于其稳定而特殊的化学结构, 其结构中近似与苯环垂直的氧原子轨道使得产生的苯氧自由基更加稳定, 而且分子中含有的酚羟基、亚甲二氧基苯环均具有良好的抗氧化能力^[5], 从而使其能够有效清除羟自由基、NO 自

由基、超氧阴离子等活性氧自由基^[6]。目前对芝麻酚的研究主要集中在性质方面,也有许多有关其提取或合成的报道。但较少有人从其结构出发,探讨其类似物的合成及抗氧化能力。本实验室已完成对芝麻酚的合成研究,并进行了抗氧化活性测试^[7-8],在此基础上,为探究构效关系,以邻苯二酚为起始原料,合成了6-羟基-1,4-苯并二恶烷,采用IR、EI、NMR等方法确定了结构。采用GB/T 21121-2007动植物油脂加速氧化测试法,测定了在油脂中的抗氧化能力。

目前国内外对6-羟基-1,4-苯并二恶烷的研究较少,主要是将其作为一种合成中间体应用到其它化合物的合成上^[9],其本身完整的合成路线及结构鉴定数据在国内外未见报道,对其在油脂中的抗氧化能力测试也未见相关文献。因此,探究这种新型酚类化合物的合成及其在油脂中的抗氧化性,对于后期更加深入地研究这一类化合物结构与抗氧化活性的构效关系,具有重要的理论及现实意义。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

邻苯二酚、无水硫酸镁、N-甲基吡咯烷酮、乙酰氯、氯仿、碳酸钠、过氧乙酸、硝基苯、石油醚、亚硫酸钠、氢氧化钠购于天津市福晨化学试剂厂;无水乙醇、冰醋酸、浓盐酸、无水氯化铝、间氯过氧苯甲酸、1,2-二氯乙烷购于天津市富宇精细化工有限公司;玉米油、花生油购于益海(广州)粮油工业有限公司;猪油购于市售新鲜板油熬制;薄层层析板购于青岛海洋化工厂。

WAY-1型阿贝折光仪,上海市仪表集团供销公司;X-5控温型显微熔点测定仪,北京泰克仪器有限公司;EQUINOX-55型红外光谱仪,布鲁克光谱仪器公司;质谱仪,美国菲尼根质谱公司;AVANCEIII型核磁共振波谱仪(500MHz),瑞士布鲁克公司;734型氧化稳定测定仪,瑞士Metrohm公司。

1.2 实验方法

1.2.1 合成路线

化合物的合成路线选择需从原料来源、方法成熟度、产率、终产物分离纯化及环境保护等多方面进行综合考虑。以邻苯二酚、二氯乙烷为起始原料,经环化、Friedel-Crafts酰基化、Bayer-Villiger氧化以及皂化反应最终得到6-羟基-1,4-苯并二恶烷。本实验所使用的邻苯二酚是重要的化工中间体,来源广泛,价格便宜,反应过程中生成的副产物如HCl、NaCl等便于

分离处理,对环境污染小,合成使用的Friedel-Crafts酰基化反应及Bayer-Villiger氧化反应已被深入研究,有大量文献可供参考,因此从原料选择、环境保护及合成方法的角度考虑,本合成路线具有一定的参考价值。

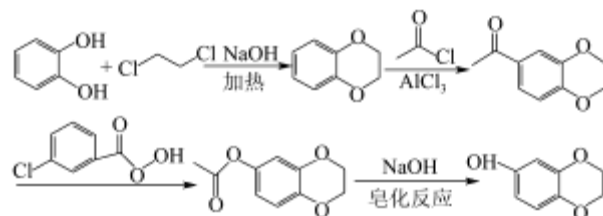


图1 6-羟基-1,4-苯并二恶烷合成路线图

Fig.1 Synthetic route of 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ol

1.2.2 1,4-苯并二恶烷的合成

在500 mL圆底三口烧瓶中依次加入150 mL N-甲基吡咯烷酮,80 mL 1,2-二氯乙烷,电热套加热至回流温度。在机械搅拌下,缓慢滴加含有22.2 g邻苯二酚、30 mL浓度50% NaOH溶液的混合液,滴加完成后,反应液温度控制在91~94 °C。反应10~12 h,抽滤除去反应中生成的盐,蒸馏回收未反应的二氯乙烷,水蒸气蒸馏得下层无色透明油状液体,用无水Na₂SO₄干燥,抽滤得滤液,称重24.0 g,产率88.2%。

1.2.3 6-乙酰基-1,4-苯并二恶烷的合成

取22.20 g无水氯化铝,加入装有250 mL硝基苯作为溶剂的三口圆底烧瓶中,冰浴冷却下加入20 mL乙酰氯,持续搅拌30 min后再缓慢滴加溶有11.20 g 1,4-苯并二恶烷的硝基苯溶液50 mL,滴完后撤去冰浴,使其在室温下反应16~18 h;反应结束后,将反应液加入到200 mL含有10%浓盐酸的冰水中,充分水解后用二氯甲烷萃取,分出有机层,依次用水、5% NaOH溶液和水洗涤有机层至中性,有机层旋蒸除去二氯甲烷,将得到的暗黄色固体用40%乙醇溶液重结晶,得白色固体10.30 g,产率69.3%。

1.2.4 6-羟基-1,4-苯并二恶烷的制备

在250 mL圆底烧瓶中加入50 mL溶有1.80 g 6-乙酰基-1,4-苯并二恶烷的二氯乙烷溶液,冰水冷却至0~10 °C,机械搅拌下缓慢滴加溶有2.80 g间氯过氧苯甲酸的二氯乙烷溶液30 mL。TLC跟踪反应,室温下搅拌反应10~12 h。过滤,滤液依次用饱和亚硫酸钠水溶液、2%稀碱溶液及蒸馏水洗至中性。旋蒸,向得到的深黄色油状液体中加入100 mL 15%的NaOH溶液,室温下搅拌至油状物全部溶解皂化。用15% H₂SO₄调溶液pH约为3~4,二氯乙烷溶液萃取3次,合并萃取液并依次用15% NaHCO₃溶液、蒸馏水洗至中性。旋蒸除去溶剂,得到深黄色油状液体,硅胶柱层析分

离,洗脱剂为氯仿/乙酸乙酯/冰乙酸(100:5:1, V/V/V),得到淡黄色油状液体 0.90 g,产率 59.1%。

1.2.5 6-羟基-1,4-苯并二恶烷在油脂中的抗氧化性测定

采用瑞士 Metrohm 公司的 Rancimat734 型氧化稳定测定仪对化合物在动植物油脂中的抗氧化性进行测试,平行测定三次,取氧化诱导时间平均值。测定条件:加热温度 120 °C,空气流速 10 L/h,油脂添加量 3.00 g,6-羟基-1,4-苯并二恶烷添加量 150 mg/kg。

2 结果与讨论

2.1 合成工艺优化

2.1.1 NaOH 溶液浓度对 1,4-苯并二恶烷合成的影响

NaOH 溶液浓度对环化反应具有重要的影响。表 1 是以 80 mL 1,2-二氯乙烷和 22.20 g 邻苯二酚为反应物,在 150 mL N-甲基吡咯烷酮为溶剂条件下,加入不同浓度 NaOH 溶液对合成产率的影响。由表 1 可知,高浓度的 NaOH 溶液更易与邻苯二酚形成盐类,进而有利于反应的进行,提高合成产率。并且在实验过程中,间歇性加入 NaOH 溶液时合成产率明显高于一次性加入,且随着加料时长的增加,产物的品质、产率也都随着提高。

表 1 NaOH 溶液的浓度对环化反应的影响

Table 1 NaOH density effect on Cyclization

NaOH 溶液浓度/%	1,4-苯并二恶烷产率/%
30	50.1
40	71.3
50	88.2

测得产物折射率为 1.5492 (文献值 1.5510^[10])。红外谱图分析如下: 3043.31 cm⁻¹ (Ar-H); 2934.17 cm⁻¹, 2875.52 cm⁻¹ (-CH₂-); 1593.62 cm⁻¹, 1495.60 cm⁻¹, 1466.84 cm⁻¹ (C=C); 1250.85 cm⁻¹, 1068.13 cm⁻¹ (C-O-C); 750.90 cm⁻¹ (Ar-H)。红外数据与 1,4-苯并二恶烷结构特点相符。

2.1.2 反应溶剂对 6-乙酰基-1,4-苯并二恶烷合成的影响

由于反应中生成的酮能与催化剂形成稳定的络合物,阻碍反应的继续进行,因此选择合适的溶剂,使反应体系分布均匀、反应进行彻底,是实验的关键所在。实验选取石油醚、二氯乙烷以及硝基苯作为反应溶剂,在相同条件下考察它们对合成产率的影响。由表 2 可知,在硝基苯作为溶剂条件下,6-乙酰基-1,4-苯并二恶烷的合成产率更高,可能原因是:相较其它

两种溶剂,硝基苯对反应体系更好的溶解性促进了反应的顺利进行,提高了合成产率。

表 2 反应溶剂对合成的影响

Table 2 Solvent effect on acetylation reaction

溶剂种类	6-乙酰基-1,4-苯并二恶烷产率
石油醚	46.1%
二氯乙烷	55.6%
硝基苯	69.3%

测得产物熔点为 80~83 °C (文献值 81~83 °C^[11])。红外谱图分析如下: 2989.23 cm⁻¹ (Ar-H); 2940.13 cm⁻¹, 2883.29 cm⁻¹ (-CH₂-); 2642.98 cm⁻¹ (-CH₃); 1662.05 cm⁻¹ (C=O); 1602.31 cm⁻¹, 1504.33 cm⁻¹, 1461.61 cm⁻¹ (C=C); 1064.42 cm⁻¹ (C-O-C); 879.19 cm⁻¹, 814.55 cm⁻¹ (Ar-H)。EI 质谱 m/e: 179, 178, 163, 135, 107, 79, 51。其中 m/e=179 为 M+H 峰, m/e=178 为 M⁺ 峰。分子首先脱除一个甲基自由基得到 m/e=163 离子峰; 离子再经 i 裂解脱除 CO 得到 m/e=135 离子峰; 六元杂环再脱除 C₂H₄ 得到 m/e=107 离子峰; 苯环经重排脱去 CO 得到 m/e=79 离子峰; 最后再脱去 CO, 得到 m/e=51 离子峰。红外与质谱数据均与化合物 6-乙酰基-1,4-苯并二恶烷结构特点相符。

2.1.3 氧化剂种类对 6-羟基-1,4-苯并二恶烷合成的影响

强酸或弱酸都可以应用于 Bayer-Villiger 氧化反应。常用的强酸有 90% 的三氟过氧乙酸和 75% 的间氯过氧苯甲酸,弱酸则使用过氧乙酸。试验考察过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸对反应的催化影响。使用的过氧乙酸质量浓度≥15%, 间氯过氧苯甲酸质量分数为 75%。当间氯过氧苯甲酸与反应物的摩尔比为 1:1.2 时,产率为 59.1%。而在相同条件下,使用过氧乙酸作为氧化剂其产率只能达到 32.5%。这可能是由于过氧乙酸弱的氧化性以及低的浓度含量(市售的过氧乙酸的浓度在 10%~20% 之间)导致了较低的合成产率,而间氯过氧苯甲酸更强的氧化性能促使反应更加彻底,因此产率更高。

2.2 6-羟基-1,4-苯并二恶烷结构鉴定

2.2.1 6-羟基-1,4-苯并二恶烷红外表征

如图 2 所示,波数为 3389.08 cm⁻¹ 的吸收峰是酚羟基中 O-H 的伸缩振动吸收峰; 2934.20 cm⁻¹, 2878.40 cm⁻¹ 处的吸收峰为亚甲基的 C-H 伸缩振动吸收峰; 1609.66 cm⁻¹, 1510.84 cm⁻¹, 1472.43 cm⁻¹ 处的吸收峰是苯环中 C=C 伸缩振动吸收峰; 1310.95 cm⁻¹ 为 C-H 的弯曲振动吸收峰; 1273.49 cm⁻¹ 为 Ar-O 伸缩震动吸收峰; 1199.92 cm⁻¹, 1157.58 cm⁻¹, 1116.38 cm⁻¹, 1066.21

cm⁻¹ 的吸收峰是杂氧环中 C-O-C 伸展收缩吸收峰; 887.56 cm⁻¹, 843.54 cm⁻¹, 801.16 cm⁻¹ 处的吸收峰为苯环上 Ar-H 的面外弯曲振动吸收峰, 646.45 cm⁻¹ 的吸收峰为 O-H 面外弯曲振动吸收峰。

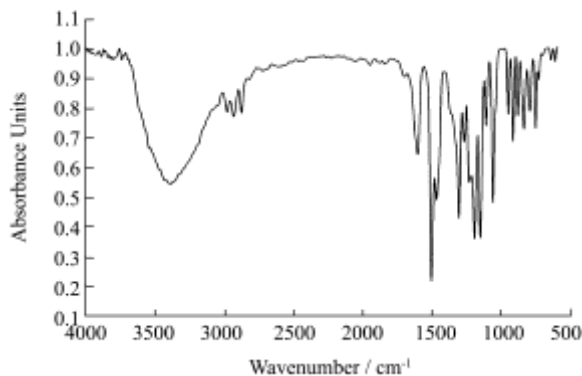


图2 6-羟基-1,4-苯并二恶烷的红外谱图

Fig.2 IR of 2, 3-Dihydro-benzo [1, 4] dioxin-6-ol

2.2.2 6-羟基-1,4-苯并二恶烷 EI 质谱分析

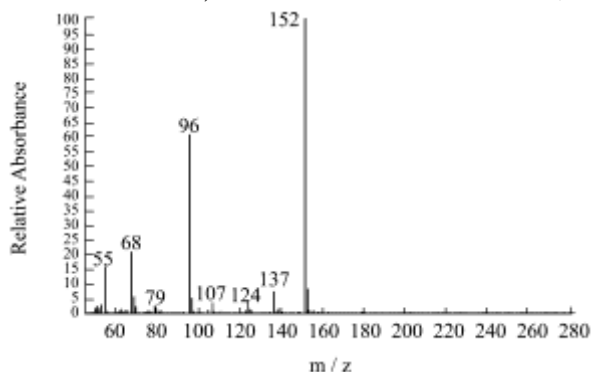


图3 6-羟基-1,4-苯并二恶烷的 EI 质谱图

Fig.3 EI-MS of 2, 3-Dihydro-benzo [1, 4] dioxin-6-ol

从图3看出 EI 质谱数据 m/e 为: 153、152、137、124、107、96、79、68、55。其中 153 为 M+H 峰, 152 为分子离子峰, 因此确定了化合物的分子量为 152。分子离子峰首先脱去 -C₂H₄ 自由基得到 m/e=124 质谱信号; 然后苯环再经 i 裂解重排脱去 CO 得到 m/e=96 离子; 五元环再脱除 CO 重排得到 m/e=68 离子; 最后再脱去 -CH₃, 得到 m/e=55 离子峰。另一种裂解可能为: 分子离子首先脱去一个质子, 再裂解脱掉 -CH₂ 得到 m/e=137 离子, 再断裂掉 -CH₂O 得到 m/e=107 离子峰信号, 最后苯环再经 i 裂解重排得到 m/e=79 离子。

2.2.3 6-羟基-1,4-苯并二恶烷核磁分析

6-羟基-1,4-苯并二恶烷的 ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) 分析如下: δ149.94 (C-1), 143.81 (C-3), 137.57 (C-4), 117.58 (C-5), 108.42 (C-6), 104.37 (C-2), 64.62 (C-7), 64.14 (C-8), 其中化学位移为 76.83~77.34 的峰为 CDCl₃ 的溶剂峰。苯的 ¹³C-NMR 化学位移 δ 为 128.50, 由于受到酚羟基取代影响, -OH 上的孤对电子离域到苯环的 π 电子体系上, 使得邻位 (C-1) 和对位 (C-4)

电子云密度增大, 屏蔽增加, 从而使化学位移向高场移动, 另外, 由于杂氧环取代的推电子效应, 使得其与氧原子相邻的苯环碳原子 (C-3, C-4) 电子云密度增大, 屏蔽增大, 进而引起碳原子的化学位移向高场移动。

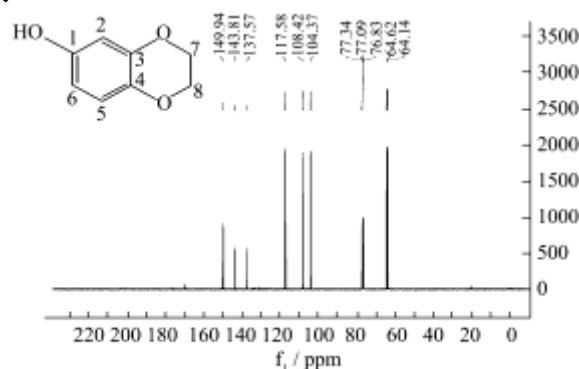


图4 6-羟基-1,4-苯并二恶烷¹³C-NMR谱图

Fig.4 ¹³C-NMR of 2, 3-Dihydro-benzo [1, 4] dioxin-6-ol

以上 IR、EI-MS 及 ¹³C-NMR 数据均与目标化合物 6-羟基-1,4-苯并二恶烷结构一致。

2.3 6-羟基-1,4-苯并二恶烷与芝麻酚的抗氧化性

表3 油脂的氧化诱导时间/h

Table 3 Oxidation induction time of oils /h

	空白组	A 组	B 组
花生油	3.82±0.11	4.19±0.08	4.23±0.09
玉米油	4.40±0.10	4.57±0.09	4.62±0.12
葵花籽油	2.02±0.11	2.35±0.08	2.41±0.13
猪油	3.16±0.09	4.15±0.12	5.38±0.11

注: 空白组为未添加抗氧化物的油脂, A、B 组分别为添加了 6-羟基-1,4-苯并二恶烷、芝麻酚的油脂。

由表3可知, A/B 组油脂的氧化诱导时间长于空白组, 特别在猪油中, 添加抗氧化物的油脂氧化诱导时间明显延长, 这表明 6-羟基-1,4-苯并二恶烷在动植物油脂中具有一定的抗氧化性, 并且在猪油中的抗氧化效果更加明显, 但相比芝麻酚, 其抗氧化能力较弱。

酚类化合物主要是通过抽氢反应产生较稳定的苯氧自由基来终止链式反应, 苯氧自由基越稳定, 清除自由基活性越强。同芝麻酚一样, 6-羟基-1,4-苯并二恶烷具有酚羟基结构, 能产生苯氧自由基, 且酚羟基对位取代的氧原子 p 型孤对电子轨道可能与苯氧自由基的单占分子轨道重叠, 从而使苯氧自由基更加稳定^[12], 因此 6-羟基-1,4-苯并二恶烷和芝麻酚在油脂中都表现出了一定抗氧化性。但是加速氧化测试中产生的酸性物质可以使芝麻酚结构中的亚甲基二氧基苯基裂

变成具有酚羟基的新结构^[3], 这种新结构易与自由基发生反应, 增强反应体系的抗氧化能力, 因此这可能使得油脂中 6-羟基-1, 4-苯并二恶烷的抗氧化能力较芝麻酚弱。

3 结论

以邻苯二酚为起始原料, 经环化反应、Friedel-Crafts 酰基化反应、Bayer-Villiger 氧化反应最终得到与芝麻酚结构类似的酚类化合物 6-羟基-1, 4-苯并二恶烷, 采用 IR, EI, NMR 方法, 确定了化合物的结构。通过对其添加在油脂中的加速氧化试验得出结论: 新合成的芝麻酚类似物在动植物油脂中都具有一定的抗氧化性, 并且在猪油中表现的尤为明显。

参考文献

- [1] Monica B, Francesco C. Water extraction and degradation of a sterically hindered phenolic antioxidant in polypropylene films [J]. *Polymer*, 2004, 45(26): 8751-8759
- [2] Jongil W. Effects of thermal ageing on mechanical and thermal behaviors of linear low density polyethylene pipe [J]. *Polymer Degradation and Stability*, 2010, 95(1): 14-20
- [3] 潘江庆. 抗氧化剂在聚合物领域的研究和应用 [J]. *高分子通报*, 2002, 1: 57-58
PAN Jiang-qing. Study and application of antioxidant in polymer area [J]. *Polymer Bulletin*, 2002, 1: 57-58
- [4] Debnath T, Park P, Debnath N, et al. Antioxidant activity of gardenia jasminoides ellis fruit extracts [J]. *Food Chemistry*, 2011, 128(3): 697-703
- [5] Lee S W, Jeung M K, Park M H, et al. Effects of roasting conditions of sesame seeds on the oxidative stability of pressed oil during thermal oxidation [J]. *Food Chemistry*, 2010, 118(3): 681-685
- [6] Kanimozhi P, Prasad N R. Antioxidant potential of sesamol and its role on radiation induced dna damage in whole body irradiated swiss albino mice [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2009, 28(2): 192-197
- [7] 李江平. 新型抗氧化剂芝麻酚的合成研究 [D]. 广州: 暨南大学食品科学与工程系, 2010
LI Jiang-ping. Synthesis of sesamol from catechol [D]. GuangZhou: Department of Food Science and Engineering, Jinan University, 2010
- [8] 李江平, 晏日安, 黄才欢, 等. 新型抗氧化剂芝麻酚的合成研究 [J]. *食品工业科技*, 2010, 31(10): 328-330
LI Jiang-ping, YAN Ri-an, HUANG Cai-huan, et al. Study on synthesis of sesamol from catechol [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2010, 31(10): 328-330
- [9] Hellberg J, Dahlstedt E, Margit E P. Synthesis of annulated dioxins as electron-rich donors for cation radical salts [J]. *Tetrahedron*, 2004, 40(60): 8899-8912
- [10] Tsivunin S V, Lobanova T N, Zaripova V G, et al. Phosphorylation of benzo-1, 4-dioxane [J]. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 1981, 51(7): 1553-1557
- [11] Leonard, Frederick. Phenylpyrroline-5-carboxylic acids, corresponding pyrrolidines, and derivatives thereof [P]. US: 3164597, 1965-1-5
- [12] 张红雨. 酚类抗氧化剂构效关系的总结与应用 [J]. *化学通报 (网络版)*, 2000, 1
ZHANG Hong-yu. Summarization and Application of Structure-Activity Relationship for Phenolic Antioxidants [J]. *Chemistry Online*, 2000, 1
- [13] Ikan R. Lignans in natural products [M]. *A Laboratory Guide*, 2nd. San Diego, CA, 1991: 47-54