

白藜芦醇合成过程中双键形成方法的研究

丁刘刚¹, 晏日安¹, 黄雪松¹, 冯锦玲², 傅玉萍²

(1. 暨南大学食品科学与工程系, 广东 广州 510632) (2. 广州环叶制药有限公司, 广东 广州 510370)

摘要: 研究了 Wittig 反应和 Wittig-Horner 反应在白藜芦醇合成中的应用, 发现 Wittig-Horner 反应用于双键的形成具有明显优势, 该反应条件温和、操作简便、产物纯度高, 产率可达 65.3%。

关键词: 白藜芦醇; 双键; 合成

中图分类号: TS218; 文献标识码: A; 文章编号: 1673-9078(2007)01-0048-03

Study on the Method of Double Bond Formation in Synthesizing Resveratrol

DING Liu-gang¹, YAN Ri-an¹, Huang Xue-song¹, Feng Jin-Ling², Fu Yu-Ping²

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

(2. Guangzhou Huanye Pharmaceutical Co. Ltd., Guangzhou 510370, China)

Abstract: The application of Wittig and Wittig-Horner Reactions in synthesis of Resveratrol has been researched. It was found that Wittig-Horner Reaction has evident superiority in forming double bond of Resveratrol due to its mild reaction conditions, simple manipulation, high purity and yield of the products.

Key words: Resveratrol; Double bond; Synthesis

白藜芦醇(Resveratrol)化学名为(E)-3,4',5'-三羟基二苯乙烯, 是一种含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物(结构图见图1)。该化合物早在1924年就被发现, 于1940年首次从毛叶藜芦的根部分离而得到。白藜芦醇具有明显的抗氧化、抗自由基和延缓人体机能衰老的作用; 具有显著的抗癌、消炎、杀菌、降血脂、抗血栓、抗动脉粥样硬化、预防心脑血管疾病的药理活性; 能够有效抑制肿瘤, 防治冠心病、心脏病、高血脂^[1-4]。目前, 在日本已将含有白藜芦醇的提取物作为食品添加剂使用, 美国市场以白藜芦醇为活性成分的保健食品有三十多种品牌^[5], 可见其作为功能性食品配料在国内外有着巨大的潜在市场。

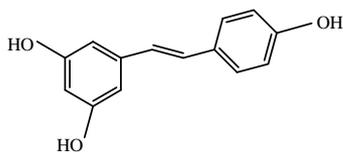


图1 白藜芦醇

目前市售白藜芦醇主要是从天然植物中提取, 但

收稿日期: 2006-08-02

基金项目: 广州市科技攻关项目(2005Z3-E0351)

丁刘刚, 男, 硕士研究生, 研究方向: 食品添加剂。

通讯作者: 晏日安

植物提取技术面临成本高, 得率较低, 生产能力小和植物资源有限等问题。因此, 对白藜芦醇的合成研究工作有重大意义, 现阶段对白藜芦醇的合成研究工作也十分活跃。

白藜芦醇的化学合成一般包括二苯乙烯骨架的合成、顺反异构化和去保护基三步, 化学合成的关键在于合成二苯乙烯骨架即双键的形成。根据目前国内外的研究文献, 可以把白藜芦醇的化学合成中双键的形成方法分为以下几类: 利用Wittig反应形成双键^[6]; 利用Perkin反应形成双键^[7]; 利用碳负离子与羰基化合物的缩合反应形成双键^[8]。

Wittig反应通过磷叶立德与醛、酮反应生成烯烃及氧化磷, 是有机合成中常用的双键形成手段, 为合成二苯乙烯类化合物提供了方便办法。Wittig-Horner反应是对Wittig反应的一种改进, 是通过磷酯而不是磷盐来实现双键的形成。Wittig-Horner反应所需条件温和、操作简便、产率高并具有良好的立体选择性, 应用于白藜芦醇的合成应该有较大的价值。

利用Wittig反应形成白藜芦醇中的双键, 可以有两条途径, 一用对甲氧基苄溴的三苯基磷盐与3,5-二甲氧基苯甲醛反应, 也可用3,5-二甲氧基苄溴的三苯基磷盐与对甲氧基苯甲醛反应。文献^[6]是用3,5-二乙氧基苄溴

的磷盐与4-三甲氧基苯甲醛反应形成二苯乙烯骨架,产率很低,实际应用价值不大。为提高白藜芦醇的合成产率,本文对白藜芦醇合成中双键的形成方法进行了研究,重点研究了Wittig反应和Wittig-Horner反应,并对两个反应进行了比较。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

实验试剂均为化学纯或分析纯,X-5显微熔点测定仪(控温型),ZF-2型紫外分析仪,Bruker Equinox 55 红外光谱仪,薄层层析硅胶GF254。

1.2 3,4',5-三甲氧基二苯乙烯的合成

1.2.1 用Wittig反应合成

在100 mL圆底烧瓶中加入40mL四氢呋喃、4.0g三苯基对甲氧基苄基溴化磷(0.02mol)和1.5g 3,5-二甲氧基苯甲醛(0.009mol),搅拌,反应体系冷至-10℃,氮气保护下,将1.5g叔丁醇钾溶于20mL四氢呋喃所得的溶液滴入其中,-10℃下搅拌0.5h,室温搅拌1h。反应液倒入190mL水中,用稀盐酸中和至中性。乙醚萃取(200mL×3),醚层用无水硫酸镁干燥。过滤,滤液浓缩至干,得黄色粘稠物约4.7g。柱层析分离,乙酸乙酯:环己烷1:3(V/V)洗脱,洗脱液浓缩至干,得黄色浆状液,甲醇/水混合溶剂重结晶,得白色固体1.19g(顺、反-3,4',5-三甲氧基二苯乙烯),产率48.7%,m.p.47~53℃。

1.2.2 用Wittig-Horner反应

38.7g对甲氧基苄基磷酸二乙酯(0.15mol)溶于250ml干燥DMF(N,N-二甲基甲酰胺)中,冰浴冷却到0℃以下,快速搅拌,加入24.6g NaOCH₃,搅拌约0.5h,使加入的NaOCH₃均匀分散;缓慢滴加25.2g 3,5-二甲氧基苯甲醛(0.15mol)的干燥DMF溶液50ml,滴加完自然升温到室温接着反应12h。反应液倒入1700ml冰水中,搅拌,滴加稀HCl中和,即有固体析出,液体变清亮,过滤得淡黄色固体,用乙醇/水混合溶剂重结晶,得反-3,4',5-三甲氧基二苯乙烯26.8g,产率65.3%,m.p.53~55℃(文献值^[9]m.p. 54~56℃)。IR (cm⁻¹): 3072, 2928, 1593, 1155, 825。

2 结果与讨论

通过研究,我们发现,利用Wittig反应来制备白藜芦醇存在一定的弊端:反应条件比较苛刻,反应温度较低,且要求无水条件;反应过程中需要用氮气保护,

反应装置较为复杂;制备中间体时,生成的副产物不易溶于水,给产物纯化带来困难,用柱层析方法来纯化,造成溶剂及产物的大量浪费,同时所得中间体为顺反异构体的混合物,在薄层层析中可以看到R_f值非常接近的两个点,产物熔点也较宽(m.p.47~53℃),需进一步的异构化,且转化比较困难。利用二苯基二硫醚催化异构化,反应6h,TLC显示,虽然反式异构体含量有所增加,但仍为顺反异构体的混合物,异构化效果差。

Wittig-Horner反应采用磷脂代替磷盐,其副产物易溶于水,有利于目标产物的纯化,无需过柱,且立体选择性高,所得中间体全为反式,不需异构化。采用Wittig反应形成双键,为促使化学平衡向产物方向移动,三苯基对甲氧基苄基溴化磷需过量3,5-二甲氧基苯甲醛近两倍,而在Wittig-Horner反应中,对甲氧基苄基磷酸二乙酯与3,5-二甲氧基苯甲醛是等量反应,这有利于降低原料消耗。用磷脂进行反应,反应温度不需太低,但温度过高则副反应增加,经过摸索,我们发现反应温度以0~28℃为宜。对反应的监控,我们是用薄层层析法来进行的,从层析板上可以看出,反应12h后,原料点已经很弱,产物点也不再增强,于是,我们把反应时间确定为12h。选用DMF作为反应溶剂,溶解性好,后处理方便。产物的红外图谱上在1593cm⁻¹处有一强吸收峰,为C=C的伸缩振动吸收峰,表明在反应过程中有双键形成。用Wittig-Horner反应制得的3,4',5-三甲氧基二苯乙烯的熔点与文献报道的反式化合物的熔点完全一致,说明产物的纯度很好。与已有的研究结果相比,65.3%的产率已是比较好的结果。

3 结论与展望

从现有的研究结果来看,用Wittig反应形成白藜芦醇中的双键,工艺复杂,产率低,离实际应用还有一定的距离。

用Wittig-Horner反应形成白藜芦醇中的双键,减少了操作步骤,简化了装置,产率高,成本低,工业化前景广阔。

由于我们在白藜芦醇合成过程中的关键步骤取得了明显的进展,这对整个白藜芦醇的合成研究工作将产生重大的影响。实验室小试的研究结果,还要经过中试研究与完善才能投入产业化,这里面还有许多工作要做。白藜芦醇的合成法生产,是一个社会效益和经济效益俱佳的课题,希望尽快在国内变成现实。

(下转第53页)