

# 功能性食品配料白藜芦醇的合成方法

丁刘刚<sup>1</sup>, 晏日安<sup>1</sup>, 黄雪松<sup>1</sup>, 冯锦玲<sup>2</sup>, 傅玉萍<sup>2</sup>

(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:** 白藜芦醇是一种具有重要生理活性的多酚类物质, 是多种植物体中的主要功效成分, 可以广泛用于食品、保健品、医药等领域。白藜芦醇的制备、开发引起国内外食品、医药等领域的关注, 对它的合成研究十分活跃, 本文综述了白藜芦醇的合成研究进展。

**关键词:** 白藜芦醇; 化学合成; 生物合成

**中图分类号:** TS202.3; **文献标识码:** A; **文章编号:** 1673-9078(2007)03-0083-03

## Synthesis of a Functional Food Ingredients Resveratrol

DING Liu-gang<sup>1</sup>, YAN Ri-an<sup>1</sup>, HUANG Xue-Seng<sup>1</sup>, FENG Jin-Ling<sup>2</sup>, FU Yu-Ping<sup>2</sup>

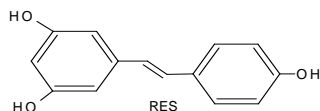
(1. Department of Food Science and Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

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

**Abstract:** Resveratrol, a polyphenolic compound, which can be widely used in food, cosmetic, pharmacy, etc. is an important bioactive material and it is one of main functional component in many plants. Study on its chemical synthesis and biosynthesis had been introduced in this article.

**Key words:** resveratrol; chemical synthesis; biosynthesis

白藜芦醇(Resveratrol)化学名为反式-3,4',5-三羟基二苯乙烯(trans-3,4',5-trihydroxystilbene), 是一种含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物, 分子式C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>。这种多羟基芪类物质是在外来病菌侵入、紫外线照射等不利因素影响下, 由植物产生的一种植物抗毒素, 对植物起保护作用。其结构式为:



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。八十年代以来, 国外很多学者对白藜芦醇的生物学功能进行了系统的研究。研究证明, 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。目前, 在日本已经有人将含有白藜芦醇的提取物作为食品添加剂。美国市场上以白藜芦醇为活性成分的健康保健品已有 30 多种品牌, 足见该产品作为功能性食品配料 日后在国内外有着巨大的潜在市场。

收稿日期: 2006-08-12

基金项目: 广州市科技攻关项目(2005Z3-E0351)资助

作者简介: 丁刘刚, 男, 硕士研究生, 研究方向为食品添加剂

目前市售白藜芦醇主要是从天然植物中提取。但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, 白藜芦醇的合成研究工作十分活跃。

### 1 化学合成

白藜芦醇的化学合成包括二苯乙烯骨架的形成、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, 可把白藜芦醇的化学合成方法分为以下五类。

#### 1.1 利用Wittig反应制备白藜芦醇

Wittig反应通过磷叶立德与醛、酮反应生成烯烃及氧化磷, 为合成二苯乙烯类化合物提供了方便办法。

1985年, Manas 和 Pleixats<sup>[1]</sup>从 3,5-二羟基甲苯出发, 经羟基保护、溴代等步骤制备得到了相应的 Wittig 盐, 然后再与 4-三甲基硅氧基苯甲醛缩合, 最后再去掉保护基团。但通过这种方法得到白藜芦醇收率只有 10%, 远远不能满足工业化生产需要。

1994年, David M. Glodberg<sup>[3]</sup>等采用 3,5-二甲氧基苯甲醛与 4-甲氧基苯甲基三苯基氯化磷在正丁基锂存在下缩合, 得到反式-3,4',5-三甲氧基二苯乙烯, 然后脱保护基。该路线合成总产率为 26%。

同样于 1997年, Orsini<sup>[4]</sup>等使用 3,5-二(二甲基叔丁

基)硅氧基苯甲醛和4-甲氧基苯甲基三苯基氯化磷在丁基锂作用下发生Wittig反应,继而用四丁基氟化铵去掉保护基团,结果得到的是白藜芦醇顺式和反式异构体的混合物(Z/E为2.3:1)。

此外,还有利用三甲基硅氧基作为保护基团通过Wittig反应合成白藜芦醇的报道<sup>[5]</sup>。

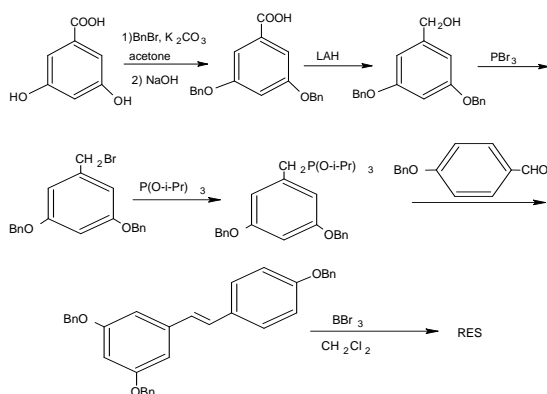
### 1.2 利用Wittig-Horner反应制备白藜芦醇

Wittig-Horner反应是对Wittig反应的一种改进,它不是通过磷盐而是通过磷酯来形成双键的,该反应条件温和、操作简便、产率高。

1998年,Feng<sup>[6]</sup>等则以3,5-二羟基苯甲酸为基本原料,经酯化、甲氧基化、胂解、铁氰化钾氧化制成3,5-二甲氧基苯甲醛,然后与膦酸酯缩合反应,最后用AlI<sub>3</sub>脱甲基制得白藜芦醇。

Wang<sup>[7]</sup>等在1999年通过Wittig-Horner反应制得3,4',5'-三甲氧基二苯乙烯,然后使用盐酸吡啶盐脱除甲基,获得了45%的产率。该法与前几种方法的差异是脱甲基试剂不同,盐酸吡啶盐简单易得,缺点是脱甲基效率不高。

2001年,Erik和Merritt<sup>[8]</sup>等的专利以3,5-二羟基苯甲酸为起始原料,通过苄基化、氢化还原、溴代得到3,5-二苄氧基溴化苄,然后利用Arbuzov反应制备得到Wittig-Horner试剂,接着在甲醇钠条件下与4-苄氧基苯甲醛缩合制备反式3,4',5'-三苄氧基二苯乙烯,最后脱去保护基团得到白藜芦醇。该法最大的优点是使用苄基作为酚羟基的保护基团,这样,去保护就显得较为容易。



2005年,Takaya<sup>[9]</sup>等同样以wittig-Horner进行了白藜芦醇的合成,只是保护基团不同。

### 1.3 利用Perkin反应制备白藜芦醇

Perkin反应是有机化学中的一个经典反应,其反应实质是羧酸的 $\alpha$ -活泼氢与羰基缩合脱水形成 $\alpha, \beta$ -不饱和和酸,该反应可以应用于白藜芦醇的合成。

早在1940年Takaoka<sup>[10,11]</sup>利用3,5-二羟基苯乙酸钠

与对羟基苯甲醛反应,通过缩合、脱羧、去保护等步骤合成了白藜芦醇。

随后在Takaoka的合成基础上,1941年Spath和Kromp<sup>[12]</sup>使用3,5-二羟基苯甲醛与对羟基苯乙酸钠缩合得到反式-3,4',5'-三甲氧基二苯乙烯。

2003年,solladie<sup>[13]</sup>等以3,5-二异丙氧基苯甲醛和以对异丙氧基苯乙酸通过Perkin反应,得到的产物为单一顺式构型,经脱羧反应后,得到以顺式构型为主的混合构型的产物,因此需异构化得到我们所需的单一反式构型产物。合成过程中以异丙基作为羟基保护基团,在去保护步骤中能够很好地保持产物的立体构型,保证得到单一的反式产物。

### 1.4 利用碳负离子与羰基化合物的缩合反应制备白藜芦醇

碳负离子与羰基发生亲核加成反应,所得的羟基消除后可形成双键,这类反应也可用于白藜芦醇的合成。

Alonso<sup>[14]</sup>等使3,5-二甲氧基苄醇的硅衍生物通过强碱作用形成苄基碳负离子,该碳负离子再进攻茴香醛的羰基,继而脱水,去甲基,最后得到了反式白藜芦醇,总产率为21%。该方法在构型选择性上有优势。

### 1.5 利用Heck反应制备白藜芦醇

2002年,Guiso<sup>[15]</sup>等使用了一种新的方法合成白藜芦醇,即:利用3,5-二乙酰氧基苄烯与对乙酰氧基碘苯发生Heck反应,接着水解即可,总产率达到了70%,但其中3,5-二乙酰氧基苄烯仍是通过Wittig反应制得。

Erik和Merritt<sup>[8]</sup>等的专利中也报道了一种利用Heck反应合成白藜芦醇的路线。

Heck反应优点在于立体选择性高,全为反式构型,且去保护容易。但使用的原料不易制备,且成本高,不适合工业化生产,使用的催化剂为含钯的络合物,价格昂贵且毒性大。

此外,2003年Jeffery和Ferber<sup>[16]</sup>利用以下路线合成了白藜芦醇:

此反应在一些文献中被称为钯催化一锅法合成白藜芦醇,只需要两步反应即可,且可在同一反应器中完成反应,总产率可达80%,可见这一合成方案具有一定的开发前景。

白藜芦醇在国内外都有已有商品出售,然而都是以植物提取生产,且价格十分昂贵。目前,有许多研究单位正在研究化学合成方法,白藜芦醇有机合成工艺的进展,将有重大的经济价值。

## 2 生物合成

二苯乙烯合成酶是合成白藜芦醇的关键酶,与查尔酮合成酶同属聚酮化合物合成酶家族,都是均二聚体,都可将三个二碳单位缩合成线状四(甲)酮化合物,后者又分别在这两种酶作用下环化生成白藜芦醇和查尔酮<sup>[17]</sup>。

另外在利用生物制取白藜芦醇方面,还有下面几方面的研究:将氯化铝用于产白藜芦醇的植物,从而提高植物中白藜芦醇的含量<sup>[18]</sup>;将白藜芦醇合成酶的基因,植入到其它植物中,并使其表达,而使该植物产白藜芦醇<sup>[19]</sup>;将产白藜芦醇的细胞从植物中提取出来,经甲基化- $\beta$ -环糊精处理,从而达到在细胞水平上制备白藜芦醇<sup>[20]</sup>。

生物法合成白藜芦醇,由于受到种种条件的限制,在国内要实现其产业化,近期内还有很多困难。

## 参考文献

- [1] M. Morenno-Manas, R. Pleixats. Dehydroacetic acid chemistry: A new synthesis of resveratrol[J]. An. Quim., Sec. C[J], 1985, 81:157-156.
- [2] M.A. Ali, K. Kondo, Y. Tsuda. Synthesis and nematocidal activity of hydroxyl stilbenes[J]. Chem. pharm. bull., 1992, 40(5):1130-1136.
- [3] David M. Glodberg, et al. Direct injection gas chromatographic mass spectrometric assay for trans-resveratrol[J]. Anal. Chem., 1994, 66:3959-3963.
- [4] Fulvia Orsini, et al. Synthesis of biologically active polyphenolic glycosides (combretastatin and resveratrol series)[J]. Carbohydrate Research, 1997, 301:95-109.
- [5] F. Orsini, et al. Resveratrol derivatives and their role as potassium channels modulators[J]. Nat. Prod., 2004, 67:421-426.
- [6] Y. B. Feng, et al. Synthesis of the natural product resveratrol (I) and isorhapotogenin(II)[J]. Chinese Chem. Lett., 1998, 9(11): 1003-1004.
- [7] Mingfu Wang, Yi Jin, and Chi-Tang Ho. Evaluation of resveratrol derivatives as Potential antioxidants and identification of a reaction product of resveratrol and 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical[J]. Agric. Food Chem., 1999, 47: 3974-3977.
- [8] M. Erik, A. Merrit. Synthesis of resveratrol[P]. WO 0160774.
- [9] Yoshiaki Takaya, et al. Biomimic transformation of resveratrol[J]. Tetrahedron, 2005, 61:10285-10290.
- [10] M. Takaoka. Synthesis of resveratrol (3,4',5-trihydro-xystilbene) and its derivatives[J]. Chem. Soc. Jpn. 1940, 61:1067-1069.
- [11] M. Takaoka. Phenolic substances of white hellebore (veratrum grandiflorum Lose. Fil.) II Synthesis of resveratrol and its derivatives[J]. Proc. Lmp. Acad. 1940, 16:405-407.
- [12] Ernst Spath, K. Kromp. Natural stilbenes. III Synthesis of resveratrol[J]. Ber., 1941, 74B:867-869.
- [13] Guy Solladié, Yacine Pastural-jacopé, Jean Maignan. A reinvestigation of resveratrol synthesis by Perkins reaction. Application to the synthesis of aryl cinnamic acids[J]. Tetrahedron, 2003, 59:3315-3321.
- [14] Emma Alonso, Diego J. Ramon, and Miguel Yus. Simple synthesis of 5-substituted resorcinols: A revisited family of interesting bioactive molecules[J]. Org. Chem., 1997, 62:417-421.
- [15] Marcella Guiso, et al. A new efficient resveratrol synthesis[J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43: 597-598.
- [16] Tuyet Jeffery, Benoyit Ferber. One-pot palladium-catalyzed highly chemo-, regio-, and stereoselective synthesis of trans-stilbene derivatives. A concise and convenient synthesis of resveratrol[J]. Tetrahedron Letters, 2003, 44:193-197.
- [17] Troph Susanne, Karcher barbel, Schrdre Gudrun, et al. Reaction mechanisms of homodimeric plant polyketide synthases (stilbene and chalcone synthase)[J]. J Biol. Chem., 1995, 270(14):7922-7928.
- [18] Jeandet et al. Utilisation du chlorure d'aluminium comme agent éliciteur de la synthèse du resveratrol[P]. WO 97/18715.
- [19] Hipskind, J.D. Transgenic plants modified to contain resveratrol glucoside and uses thereof[P]. WO 0044921.
- [20] Brumartinez. Roque, Pedreno garciu. Mairade los Angeles. Method for the production of resveratrol in cell cultures[P]. WO 09/062406.