

功能性食品配料白藜芦醇的合成研究*

晏日安¹ 丁刘刚¹ 李爱军¹ 冯锦玲² 傅玉萍²

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

摘要 以对甲氧基苄醇、3,5-二甲氧基苯甲醛为原料,经溴代、成盐、Wittig 反应、异构化、脱甲基 5 步合成了白藜芦醇,产物的物理性质和波谱数据与文献完全一致。

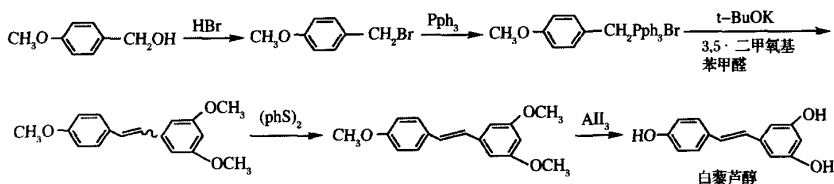
关键词 白藜芦醇,合成,Wittig 反应

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^[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,美国市场上以白藜芦醇为活性成分的保健食品已有 30 多个品牌^[5],可见其作为功能性食品配料在国内外有着巨大的市场。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,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。2003 年,

Solladié^[6]等人以 3,5-二异丙氧基苯甲醛和对异丙氧基苯乙酸通过 Perkin 反应,得到单一顺式构型的产物,经脱羧反应后,得到以顺式构型为主的混合构型产物,再经异构化、脱保护基得反式构型的白藜芦醇。Alonso 等^[7]人使 3,5-二甲氧基苄醇的硅衍生物通过强碱作用形成碳负离子,该碳负离子再与茴香醛缩合,继而脱水,去甲基,最后得到了单一的反式产物。2002 年,Guiso^[8]等人使用了一种新的方法合成白藜芦醇,即利用 3,5-二乙酰氧基苯乙烯与对乙酰氧基碘苯发生 Heck 反应,然后水解即可,该方法步骤较少,但其中 3,5-二乙酰氧基苯乙烯需通过 Wittig 反应制得。本文利用 Wittig 反应,以对甲氧基苄醇和 3,5-二甲氧基苯甲醛为原料,通过 5 步反应合成了白藜芦醇

1 实验部分

1.1 合成路线



1.2 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),北京泰克仪器有限公司;ZF-2 型三用紫外仪,上海安亭电子仪器厂;Bruker Equinox 55 红外光谱仪,美国 Bruker 公司;薄层层析硅胶 GF₂₅₄。

1.3 对甲氧基苄基溴的制备

第一作者:博士,副教授。

* 广州市科技攻关项目(No. 2005Z3-E0351)

收稿日期:2006-08-17,改回日期:2006-10-20

置 20.0 g(0.145 mol)对甲氧基苄醇、苯 100 mL 于装有冷凝管的三口圆底烧瓶中,搅拌,水浴冷却,均匀快速通入 HBr 气体,溶液由浑浊变透明即可,再加热至 58℃,反应约 0.5 h,反应液水洗(200 mL×3),有机相用无水 MgSO₄ 干燥,旋转蒸发除去苯,得黄色油状对甲氧基苄基溴 20.8 g,收率 71.4%,可直接用于下一步反应。IR(cm⁻¹):1613、1515、1251、612。

1.4 对甲氧基苄基三苯基溴化磷的制备

取 2.0 g(0.010 mol)对甲氧基苄基溴、3.2 g(0.012 mol)三苯基磷、20 mL 二甲苯放入三口瓶中,

搅拌回流 6 h。降至室温,过滤,滤渣用 6 mL 二甲苯洗涤,烘干,得白色粉末 4.2 g,熔点 $222 \sim 225^{\circ}\text{C}$,产率 95.9%。

1.5 3,4',5-三甲氧基二苯乙烯的制备

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 40 mL 四氢呋喃、4.0 g(0.020 mol)对甲氧基苄基三苯基溴化磷和 2.0 g(0.012 mol) 3,5-二甲氧基苯甲醛,搅拌,反应体系冷至 -15°C , N_2 保护下,将 1.8 g 叔丁醇钾溶于 20 mL 四氢呋喃所得的溶液滴入其中, -15°C 下搅拌 1 h,室温搅拌 2 h。反应液倒入 200 mL 水中,用稀 HCl 中和至中性。乙醚萃取(200 mL \times 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,柱层析提纯,乙酸乙酯与环己烷体积比 1:3 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 1.7 g(顺、反-3,4',5-三甲氧基二苯乙烯),熔点 $47 \sim 53^{\circ}\text{C}$,产率 67.9%。

1.6 异构化反应

2.7 g(0.010 mol) 顺、反-3,4',5-三甲氧基二苯乙烯、0.4 g(0.002 mol)二苯过硫醚溶于 50 mL 四氢呋喃中,回流 1 h,蒸去溶剂,剩余物用柱层析提纯,乙酸乙酯与环己烷体积比 1:3 洗脱,洗脱液浓缩至干,无水乙醇重结晶,得白色固体 2.6 g(反-3,4',5-三甲氧基二苯乙烯),熔点 $53 \sim 55^{\circ}\text{C}$ (参考文献[9]值 $55 \sim 56^{\circ}\text{C}$),产率 96.3%。IR(cm^{-1}): 3 072、2 928、1 593、1 155、825。

1.7 白藜芦醇的制备

向带回流冷凝管和干燥管的干燥圆底烧瓶中加入 2.4 g(0.089 mol)铝箔碎片(预先依次用稀 HCl、无水乙醇、无水乙醚和无水乙腈洗涤)、晶体碘 14.0 g(0.055 mol)和 40 mL 无水乙腈(经 P_2O_5 处理),先在冰浴冷却下搅拌反应,待反应平缓后回流反应到碘颜色褪去(约 1 h)。向新制备的 AlI_3 悬浮液中缓慢滴加 4.0 g(0.015 mol)反-3,4',5-三甲氧基二苯乙烯的无水乙腈溶液 20 mL(约 30 min), 55°C 反应约 4 h。减压除去乙腈,水浴冷却下滴加 30 mL 冰水,用乙酸乙酯萃取(50 mL \times 3),减压除去乙酸乙酯得棕色固体,用乙醇/水混合溶剂重结晶,得灰白色固体白藜芦醇 1.2 g,熔点 $255 \sim 257^{\circ}\text{C}$ (参考文献[9]值 $256 \sim 257^{\circ}\text{C}$),收率 34%。IR(cm^{-1}): 3 408、1 589、1 154、833。

2 结果与讨论

苄醇溴代的方法有多种,如溴化氢气体法、氢溴

酸法和三溴化磷法等,经过比较发现,氢溴酸法反应较慢,产率较低;三溴化磷法反应较剧烈,操作较复杂。本文选用溴化氢气体法,在 58°C 下反应约 0.5 h,溴代物的产率可达 71.4%,产物的红外光谱显示,羟基的吸收峰消失,而在 612 cm^{-1} 处出现了 C-Br 的伸缩振动吸收峰。

对甲氧基苄基溴与三苯基磷的反应几乎是按化学计量进行的,为确保对甲氧基苄基溴反应完全,需要使三苯基磷稍微过量。

Wittig 反应需要在强碱性的条件下进行,本文采用的强碱是叔丁醇钾。Wittig 反应对反应条件的要求较高,反应需在 N_2 保护下进行,溶剂都要经过无水处理。实验中用薄层层析法监控对甲氧基苄基三苯基溴化磷与 3,5-二甲氧基苯甲醛反应的进程,发现有 2 个 R_f 值非常接近的新点出现,并且 2 个点的强度没有明显的区别,这说明反应得到的是 3,4',5-三甲氧基二苯乙烯顺、反异构体的混合物,所得产物的熔程较长($47 \sim 53^{\circ}\text{C}$),也是基于这个原因。

3,4',5-三甲氧基二苯乙烯顺、反异构体的混合物,在二苯过硫醚的催化下,于四氢呋喃中回流 1 h,薄层层析显示,顺式异构体的点已完全消失,这说明异构化反应进行得非常完全。异构化完成后,产物的熔程缩短,熔点升高($53 \sim 55^{\circ}\text{C}$),与反式产物的文献值非常接近,红外图谱上在 $1 593 \text{ cm}^{-1}$ 处有强的 C=C 的伸缩振动吸收峰,这是双键形成的一个证明。

甲基醚化学性质较稳定,不易裂解脱去甲基,脱甲基这一步反应制约着总产率的提高。本文试用了多种试剂来脱除甲基,重点放在路易斯酸上。用三溴化硼脱除甲基,反应产率可以接受,但三溴化硼价格较贵,且水解活性很高,操作复杂;用三氯化铝脱除甲基,试剂价格较便宜,但产率偏低。最后选用现场制备的三碘化铝来作为脱甲基试剂,反应条件温和、操作简便。脱甲基后所得的产物白藜芦醇的熔点与文献值完全一致,红外光谱与白藜芦醇标准样品的图谱完全相同,说明产物纯度好。

3 小结

本文对白藜芦醇的化学合成进行了有益的探索,以对甲氧基苄醇、3,5-二甲氧基苯甲醛为原料,通过 Wittig 反应合成白藜芦醇,完成了合成路线,摸索了反应条件,所得产品纯度高,其物理性质和波谱数据与文献完全一致,表明合成取得了成功。

参考文献

- 1 冯永红,许实波.白藜芦醇药理作用研究进展[J].国外医药,植物分册,1996,11(4):155~157
- 2 王世盛,赵伟杰,刘志广.天然多羟基芪类化合物的生物活性[J].国外医药:植物药册,2001,16(1):9~11
- 3 赵克森.白藜芦醇的一般生物学作用[J].国外医学:卫生学分册,2002,29(6):374~376
- 4 Filip V, Plockova M. Resveratrol and its antioxidant and antimicrobial effectiveness[J]. Food Chemistry, 2003, 83: 585~593
- 5 陈尚武.葡萄酒中的保健物质白藜芦醇[J].食品与发酵工业,1999,25(4):53
- 6 Solladié G, Yacine P J, Maignan J. A re-investigation of resveratrol synthesis by Perkins reaction[J]. Tetrahedron, 2003, 59:3 315~3 321
- 7 Alonso E, Ramon D J, Yus M. Simple synthesis of 5-substituted resorcinols: A revisited family of interesting bioactive molecules[J]. Org Chem, 1997, 62:417~421
- 8 Guiso M. A new efficient resveratrol synthesis[J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43: 597~598
- 9 Ali M A, Kondo K, Tsuda Y. Synthesis and Nematocidal Activity of Hydroxystilbenes[J]. Chem Pharm Bull, 1992, 40(5):1 130~1 136

Study on the Synthesis of Resveratrol

Yan Ri'an¹ Ding Liugang¹ Li Aijun¹ Feng Jinling² Fu Yuping²

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

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

ABSTRACT Resveratrol was synthesized from 4-methoxylbenzyl alcohol and 3,5-dimethoxylbenzaldehyde via following reactions: bromination, salting, Wittig-reaction, isomerization, demethylation. The physical properties and Infrared Spectroscopy of product are identical with literature.

Key words Resveratrol, synthesis, Wittig-reaction

企
业

SIAL CHINA 2007 第八届中国国际食品饮料展将在上海举办

SIAL CHINA2007 第八届中国国际食品饮料展将于2007年05月10~12日在上海新国际博览中心 E1、E2、E3 馆(上海市龙阳路2345号)举办。

SIAL China 2006 共有来自海内外55个国家和地区的参展商报名参展,参展团规模较大的是:中国、法国、阿根廷、意大利、美国、西班牙、巴西、土耳其、澳大利亚、马来西亚、韩国、乌拉圭、墨西哥、越南、加拿大、泰国、日本、德国、印度和智利。SIAL China 2007 参与国家和地区数目预计将突破60个以上。

同期举办:(1)中国调酒师大赛,(2)上海最佳斟酒师大赛,(3)国际甜食及巧克力大赛,(4)食品饮料连锁论坛。36 000m²展览面积,8大主题专业展区:(1)酒类展区,(2)水产品展区,(3)休闲食品展区,(4)保健食品及婴儿食品展区,(5)食品饮料连锁经营展区,(6)甜食、糖果及罐头展区,(7)有机食品、调味品、果蔬、肉类展区,(8)咖啡、饮料展区。

联系方式:2007上海食品饮料展,地址:上海市江安路99弄1号1002室,邮编:200233,联系人:林志,联系电话:021-54620298(8线),传真:021-54620298,电子邮件:ly1972-sh@163.com,网址: <http://www.sialchina.net>

行
业
动
态

上海科学家解决牛乳去乳糖技术难题

中科院上海营养科学研究所最近发明了“牛乳去糖技术”,解决了这一乳业加工中的重大难题。该技术现已申报国家发明专利,并将进行产业化应用。

鲜乳中的乳糖含量为3.6%~5.5%,乳粉中的乳糖含量为35%~50%,世界各国科研人员都试图解决牛乳中的“去乳糖难题”。国外市场曾出现过标有“无糖牛乳”的产品,但这并不是真正的“无糖牛乳”,只是没有添加蔗糖,而内在的总糖含量并不低。“乳糖不耐受”是一个普遍存在的问题,亚洲人尤其突出。上海科学家发明的“牛乳去糖技术”使牛乳总糖含量降至0.5%以下,远低于常规值(4.2%),产生的热量明显降低,其他营养成分则不会丢失,营养配比也不会改变。此外,去除乳糖后的牛乳和普通牛乳在口感上并无不同。

中科院的“牛乳去糖”技术,让所有的人都能喝牛乳,在糖尿病人群和学生乳市场中尤其有推广价值。这项技术将首先应用于低糖(无糖)乳粉,其次推广至液态乳,然后是低糖酸乳和低糖冰品等一系列升级产品,预计2007年6月就将有产品上市。