

医药与日化原料

羟基酪醇合成工艺研究

许超, 高俊超, 张坚, 姜申德*

(天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要: 以邻苯二酚为起始原料, 经过保护邻二酚羟基, 溴化制得 3,4-二甲氧基溴苯, 制备其格氏试剂, 再用格氏试剂与环氧乙烷反应, 最后脱掉保护基团, 以 5 步反应总收率 24% 得到高纯度羟基酪醇, 并通过 IR、MS 等方法对终产物进行了表征。

关键词: 羟基酪醇; 格氏反应; 邻苯二酚; 医药与日化原料

中图分类号: TQ243.1 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214(2010)12-1209-04

Process Research of Hydroxytyrosol Synthesis

XU Chao, GAO Jun-chao, ZHANG Jian, JIANG Shen-de*

(School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract The new process of hydroxytyrosol synthesis had been discovered, which starts from catechol protection, followed by 3-bromination to give 1-bromo-3,4-(methylenedioxy) benzene, then the preparation of Grignard reagent and reaction with ethylene oxide and finally deprotection. Hydroxytyrosol was obtained by five-step reaction with a high purity in the overall yield of 24%. The title compound was characterized with IR and MS.

Key words hydroxytyrosol; Grignard reaction; catechol; drug and cosmetic material

羟基酪醇 (I), 英文名 hydroxytyrosol 又名 3,4-二羟基苯乙醇, 是一种天然多酚类化合物。早在 1950 年, 羟基酪醇首次被发现以松果菊苷的形式存在于狭叶松果菊中^[1]。1966 年, Panizzi 研究发现羟基酪醇以洋橄榄苦苷的形式存在于橄榄的叶子和果实中^[2]。

由于羟基酪醇具有邻苯二酚的结构, 其具有很强的抗氧化性^[3], 可将其添加到食品、化妆品和保健品中。在对其进一步研究过程中, 发现了羟基酪醇更多的生物活性: (1) 羟基酪醇对动脉硬化、高血压、心脏病、脑溢血等的预防与治疗有效^[4]; (2) 羟基酪醇对保持骨密度, 预防骨质疏松有益; (3) 羟基酪醇具有抗癌防癌的功效; (4) 羟基酪醇可以有效降低吸烟对人体的危害; (5) 羟基酪醇具有抗菌作用^[5]。

由于羟基酪醇卓越的生理活性, 目前在寻找生产羟基酪醇的方法。主要有 3 种方式: (1) 从榨橄榄油所产生的废水中提取羟基酪醇^[6]。这种方法的优点是对生产橄榄油所产生的废水进行废物利用, 减少对环境的污染。但此方法需消耗大量溶剂, 且羟基酪醇收率较低, 不太适合工业化生产; (2) 利用生物发酵法得到羟基酪醇^[7]。该方法涉及基因工程菌, 技术要求比较高, 生产周期长, 目前技术还不成熟; (3) 利用化学合成的方法制备羟基酪醇^[8-11]。早在 1949 年, Schopf 等人就以 3,4-二甲氧基苯乙醇为起始原料, 经过 4 步反应首次化学合成出羟基酪醇, 但此路线在 1983 年经 Barald 等人重复后发现其最终产物不是羟基酪醇, 并证明该反应路线制得的终产物是单乙酰化羟基酪醇^[12]。目前大量文献报道羟基酪醇实验室规模的合成方法主要

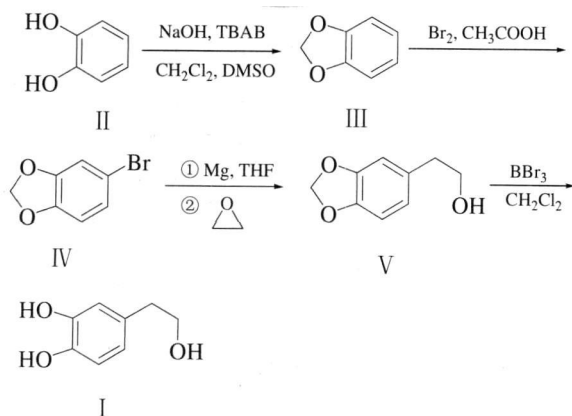
收稿日期: 2010-07-15 定用日期: 2010-09-28

作者简介: 许超 (1987-), 女, 山西太原人, 药物化学专业硕士研究生, 师从姜申德教授, 主要从事有机合成研究, 电话: 13920693349, E-mail: xu_chao@tju.edu.cn

联系人: 姜申德 (1963-), 男, 山东潍坊人, 博士生导师, 电话: 022-27892860 E-mail: jianggroup@tju.edu.cn

是通过还原 3,4-二羟基苯乙酸或是氧化酪醇来制备的,但这两条路线的起始原料稳定性差,不易得,所用试剂昂贵,仅适合实验室小量制备,而不适合工业生产。帝斯曼公司以邻苯二酚为起始原料,申请了两条制备羟基酪醇不同路线的专利^[13-14]。第一条路线是用邻苯二酚合成 3,4-二羟基扁桃酸中间体,3步反应制得羟基酪醇,该专利起始原料价廉易得,实验路线短,提出了一条较适宜工业化生产的羟基酪醇合成路线。但此路线需要耗费大量溶剂,产生大量废水,且反应时间较长。2008年该公司又申请了第二条合成路线的专利。是以邻苯二酚为起始原料,经傅克反应制得 2-氯-1-(3,4-二羟基)苯乙酮,再水解,还原制得羟基酪醇。这条路线虽进行了改进,反应总收率有所提高,但傅克反应条件剧烈,且所用氯乙酰氯和三氯氧磷的毒性、刺激性大,操作时有一定危险,以上问题给该路线的工业化带来了一定困难。

为了解决以上问题,作者设计了一条羟基酪醇的合成路线。该路线以价廉易得的邻苯二酚为起始原料,选取价廉的二氯甲烷作为亚甲基化试剂,在碱性条件下反应,保护邻二酚羟基,生成 1,2-亚甲二氧基苯,再用液溴溴化 1,2-亚甲二氧基苯得到 3,4-亚甲二氧基溴苯,接着制备 3,4-亚甲二氧基溴苯的格氏试剂,再用格氏试剂与环氧乙烷反应得到 3,4-亚甲二氧基苯乙醇,最后使用三溴化硼温和地脱掉亚甲基保护基团,以 5步反应总收率 24% 得到高纯度的羟基酪醇。合成路线如下:



1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

仪器:美国 Laballiance 公司 Laballiance PC-2000 型高效液相色谱仪;美国 Agilent 公司 1200 HPLC-6310 MS 联用仪;德国 Bruker 公司 Bruker Tensor 27 型傅立叶变换红外光谱仪;上海爱朗仪器公司 N-1001 型旋转蒸发器;德国 Bruker 公司 Bruker Avance III500 MHz 核磁仪;德国 Merck 公司

Merck 60F254 硅胶板。

试剂:邻苯二酚、冰醋酸、二氯甲烷、二甲基亚砷、四氢呋喃、四丁基溴化铵、无水硫酸钠、镁屑、环氧乙烷、碘、碳酸氢钠(以上试剂均为 AR),三溴化硼、溴素(以上试剂为 CP)。

1.2 合成步骤

1.2.1 1,2-亚甲二氧基苯(III)的合成

将邻苯二酚(11 g 100 mmol),二甲基亚砷 100 mL,四丁基溴化铵(1.9 g 6 mmol),二氯甲烷(26 mL, 406 mmol)加入反应器中,加热回流。向反应器内缓慢滴加氢氧化钠水溶液(氢氧化钠 8 g 200 mmol 水 12 mL)。4 h 后,补加二氯甲烷(5.3 mL, 83 mmol)。8 h 后,再补加二氯甲烷(5.3 mL, 83 mmol)。16 h 后,TLC 监测反应结束。停止加热,将反应器接水蒸气发生器,用水蒸气蒸馏收集 1,2-亚甲二氧基苯和水的共沸产物。收集馏出液,分液。水相用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取 3 次。合并有机相,干燥,过滤,浓缩得到无色油状物。将油状物进行常压蒸馏,收集 170~173℃ 的馏分,得 1,2-亚甲二氧基苯(III) 10.37 g 收率 85%。

1.2.2 3,4-亚甲二氧基溴苯(IV)的合成

将 1,2-亚甲二氧基苯(III)(4 g 33 mmol),冰醋酸 30 mL 加入反应瓶中。缓慢滴加液溴(5.24 g 33 mmol)的冰乙酸(30 mL)溶液,滴加 1 h。滴完后继续反应 0.5 h TLC 监测反应结束。将反应液倒入 200 mL 的水中,用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取 3 次,合并有机相,用饱和碳酸氢钠水溶液洗去有机相中少量的液溴和冰乙酸。将有机相干燥浓缩,收集残余液,减压蒸馏,收集 1333 Pa 压力下 103~107℃ 的馏分,得到浅黄色油状物即 3,4-亚甲二氧基溴苯(IV) 5.27 g 收率 80%。¹H NMR(300 MHz CDCl₃), δ 6.55(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.33(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.16(dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 5.80(s, 2H)。

1.2.3 3,4-亚甲二氧基苯乙醇(V)的合成

将镁屑(3 g 125 mmol)加入反应瓶中,放入磁子,密封反应瓶,并通氩气保护。用电热枪吹热反应瓶,在氩气球保护下室温搅拌 12 h 活化镁屑。向反应瓶内注入干燥四氢呋喃,加入一粒碘晶。加入质量分数约 5% 的 3,4-亚甲二氧基溴苯(0.5 g 2.5 mmol)的四氢呋喃溶液,电热枪吹热烧瓶,引发格氏反应。油浴加热回流,在 2 h 内滴加完剩余的 3,4-亚甲二氧基溴苯(9.5 g 47.5 mmol)的四氢呋喃溶液。滴加完毕,回流 1 h,冷却至室温,待用。

将 100 mL 四氢呋喃加入到反应瓶中,再将冷至 5℃ 的环氧乙烷(6.6 g 150 mmol)溶解在四氢呋喃里。冰浴,氩气保护,将格氏试剂的四氢呋喃溶液加

入到环氧乙烷的四氢呋喃溶液中。保持温度在 5 ℃,滴加约 0.5 h 之后,室温反应 2 h,反应结束,用饱和氯化铵水溶液淬灭反应。用乙酸乙酯 (3 × 50 mL) 萃取 3 次,合并有机相,干燥,过滤,浓缩。得到的产物用柱层析分离 [V(乙酸乙酯):V(石油醚) = 1:5], 得到 3,4-亚甲二氧基苯乙醇 (V) 3.77 g 收率 46%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 6.76 (m, 2H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

1.2.4 羟基酯醇 (3,4-二羟基苯乙醇) (I) 的合成

将 3,4-亚甲二氧基苯乙醇 (V) (0.74 g, 4.5 mmol), 50 mL 干燥的二氯甲烷加入到反应瓶中。冷却至 -20 ℃,用注射器滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液 (含三溴化硼 1.78 mol/L) 6 mL。滴加完毕,冰浴反应 2.5 h, TLC 监测反应结束。加入约 50 mL 水,将水相用乙酸乙酯 (3 × 50 mL) 萃取,合并有机相,干燥,过滤,浓缩。将残留液体柱层析分离 [V(乙酸乙酯):V(石油醚) = 1:1] 得到羟基酯醇 (I) 0.54 g 收率 78%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。MS (ESI⁺): 153 (M⁻)。IR (KBr 压片), ν/cm⁻¹: 3332, 2952, 2886, 2725, 1709, 1606, 1525, 1446, 1363, 1284, 1044, 955, 918, 850, 811, 783。

对羟基酯醇进行高效液相色谱分析,本路线所合成的羟基酯醇的色谱纯度在 98% 以上 [流动相: V(甲醇):V(水) = 20:80 检测波长: 210 nm]。

2 结果与讨论

2.1 反应条件对 1,2-亚甲二氧基苯 (III) 收率的影响

1,2-亚甲二氧基苯 (III) 的合成,主要参考 1975 年 Collins 等的文献^[15]。

本实验选择高沸点的非质子极性溶剂二甲基亚砷或二甲基甲酰胺,提高反应温度的同时增加两相的互溶性。亚甲基化试剂选用价格便宜的二氯甲烷。相转移催化剂使用的是四丁基溴化铵。以较高收率 (85%) 得到了目标产物。

这步反应仍存在问题。首先,分离产物时,使用水蒸气蒸馏法,导致溶剂二甲基亚砷无法回收。考虑到节约成本,应减少二甲基亚砷的量。但本实验用的是较低沸点的二氯甲烷作为亚甲基化试剂,减少二甲基亚砷使用量,会降低回流温度,反应进程变慢。可以考虑加压操作,或随反应进程间歇投入二氯甲烷来实现减少二甲亚砷使用量而不降低回流温度。在实际操作中,出于安全考虑,此步操作选择

间歇投入二氯甲烷,实现了将二甲亚砷的使用量减少了 40%。

在常压蒸馏过程中,低于 1,2-亚甲二氧基苯沸点的馏分中仍含有产物,分析应是产物与溶剂乙酸乙酯形成共沸物。所以考虑前馏分回收后再次分离,可进一步提高收率。

2.2 反应条件对 3,4-亚甲二氧基溴苯 (IV) 收率的影响

3,4-亚甲二氧基溴苯 (IV) 的合成,可以用 1,2-亚甲二氧基苯 (III) 与 *N*-溴代丁二酰亚胺或是液溴反应得到。

使用溴代试剂 *N*-溴代丁二酰亚胺进行溴代反应,可以较高收率得到目标产物。但是由于其价格较高,反应时间较长,所以本路线选择液溴为溴代试剂。而使用液溴,会产生一定量二溴代副产物^[16]。经过查阅文献^[17],最终通过减少液溴的使用量 [文献^[16]中使用了 $n(N\text{-溴代丁二酰亚胺})/n(\text{液溴}) = 1.5$ 本路线减少为 $n(N\text{-溴代丁二酰亚胺})/n(\text{液溴}) = 1$] 及降低反应温度来控制二溴代副产物生成,即向 1,2-亚甲二氧基苯 (III) 的冰醋酸溶液中滴加液溴的冰醋酸溶液,控制温度在 20 ℃ 以下反应 1 h 产物减压蒸馏,收集 170~173 ℃ 馏分,以 80% 的收率得到 3,4-亚甲二氧基溴苯 (IV)。

2.3 反应条件对 3,4-亚甲二氧基苯乙醇 (V) 收率的影响

3,4-亚甲二氧基苯乙醇 (V) 的合成是通过制备 3,4-亚甲二氧基溴苯的格氏试剂,再与环氧乙烷反应得到^[18]。此步反应收率较低,是因为制备格氏试剂的反应底物 3,4-亚甲二氧基溴苯的反应惰性,在加入引发剂碘晶的同时,反应中生成约 10% 的联苯类的化合物,这一问题还有待进一步实验来解决。

2.4 反应条件对羟基酯醇 (3,4-二羟基苯乙醇) (I) 收率的影响

羟基酯醇 (I) 的合成是通过对 3,4-亚甲二氧基苯乙醇 (IV) 脱保护得到的。

有多种脱保护条件可供选择^[19],但是考虑到终产物羟基酯醇性质活泼,极易被氧化破坏,本路线选择用三溴化硼低温下 (-20 ℃) 温和地脱掉 3,4-亚甲二氧基苯乙醇的保护基,以较高收率制得羟基酯醇。虽然三溴化硼相对氢溴酸等一般脱保护基试剂来说比较昂贵,但是由于终产物羟基酯醇性质不稳定,且经济价值较高,所以为了获得更高产率和纯度的羟基酯醇,本路线最终选择三溴化硼作为脱保护试剂。

3 结论

(1) 1,2-亚甲二氧基苯 (III) 的合成过程中,选取

价廉的甲基化试剂二氯甲烷及高沸点溶剂二甲基亚砜 (189 °C), 提高了回流反应温度。采用分批加入二氯甲烷的方法, 将二甲基亚砜使用量减少了 40%。

(2) 1, 2-亚甲二氧基-4-溴苯 (IV) 的合成过程中, 采用控制反应温度在 20 °C 以下和使用等物质的量的液溴控制二溴代副产物生成, 以 80% 的收率得到目标产物。

(3) 羟基酪醇 (I) 的合成过程中选取三溴化硼作为脱保护试剂, -20 °C 反应, 反应条件温和, 避免羟基酪醇被氧化变质, 以 78% 的收率得到 HPLC 纯度 98% 以上的羟基酪醇。

(4) 本文设计了一条合成羟基酪醇的工艺路线, 以 5 步反应 24% 的总收率得到高纯度的羟基酪醇。

参考文献:

- [1] Stolla A, Renz J, Brack A. Isolierung und konstitution des echinacosids eines glykosids aus den Wurzeln von *Echinacea angustifolia* D. C [J]. *Helv Chim Acta*, 1950, 33: 1877-1893.
- [2] Panizzi M, Scarpati M, Oriente G. Costituzione dell'oleuropeina glucoside amaro ed azione ipotensiva dell'olivo [J]. *Gazz Chim Ital* 1960, 90: 1449-1485.
- [3] Visioli F, Bellomo G, Montedoro F. Low-density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents [J]. *Atherosclerosis* 1995, 117: 25-32.
- [4] Rietjens J, Bast A, Haenen R. New insights into controversies on the antioxidant potential of the olive oil antioxidant hydroxytyrosol [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 7609-7614.
- [5] Bisignano G, Tamaino A, Lo Cascio R. On the in vitro activity of oleuropein and hydroxytyrosol [J]. *J Pharm Pharmacol* 1999, 51: 971-974.
- [6] Arienzo M, Capasso R. Analysis of metal cations and inorganic anions in olive oil mill wastewaters by atomic absorption spectroscopy and ion chromatography detection of metals bound to

the organic polymeric fraction [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48: 1405-1410.

- [7] Achkar J. Fermentative production of hydroxytyrosol [P]. WO: 2008064835, 2008-06-05.
- [8] Schopf C, Gottmann G, Meisel M. β -(3, 4-dioxyphenyl)-athylalkohol [J]. *Liebigs Ann Chem*, 1949, 563: 86-93.
- [9] Khafagy Z, Lambooy P. Preparation of substituted phenethyl alcohols and a study of their bacteriostatic action in *Escherichia coli* B [J]. *J Med Chem*, 1966, 9: 936-940.
- [10] Lucia D, Panzella L, Pezzella A. Oxidative chemistry of the natural antioxidant hydroxytyrosol: hydrogen peroxide dependent hydroxylation and hydroxyquinone/quinone coupling pathways [J]. *Tetrahedron* 2006, 62: 1273-1278.
- [11] Bovicelli P, Antonietti R, Mancini S. Expedient synthesis of hydroxytyrosol and its esters [J]. *Synth Commun* 2007, 37: 4245-4252.
- [12] Baraldi P, Daniele S, Stefano M. Preparation of 3, 4-dihydroxy-*t*-benzeneethanol: a reinvestigation [J]. *Liebigs Annalen Der Chemie*, 1983, 4: 684-686.
- [13] Breuninger M. Process for preparation of phenolic compounds [P]. WO: 2007009590, 2007-01-25.
- [14] Breuninger M. Process for preparation of hydroxytyrosol [P]. WO: 2008107109, 2008-12-09.
- [15] Bashall P, Collins F. A convenient high-yielding method for the methylation of catechols [J]. *Tetrahedron Lett* 1975, 16: 3489-3490.
- [16] Keck E, Webb R. Alkaloid synthesis via intramolecular ene reactions. I. Application to (+/-)-crinine [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 3173-3177.
- [17] Weinstein B, Craig A R. Synthetic approach to the cephalotaxine skeleton [J]. *J Org Chem*, 1976, 41: 875-878.
- [18] Huang H, Lin Y. Novel method for synthesis of 3, 4-(methylenedioxy) phenethylamine [J]. *Jingxi Yu Zhuanyong Huaxue* 2007, 15: 11-13.
- [19] Alvarez E, Chahboun R, Hailour B. Method for the preparation of hydroxytyrosol and 3-(3, 4-dihydroxyphenyl) propanol from methylenedioxybenzenes [P]. WO: 2009153374, 2009-12-23.

(上接第 1186 页)

不同产地的细叶黄皮果仁总黄酮含量差异较大, 半成熟与成熟果实总黄酮含量差异较小。

细叶黄皮果仁总黄酮提取液具有很强的清除羟自由基的能力, 可作为一种抗氧化保健品的原料, 具有较大的开发价值, 应提高综合利用。

参考文献:

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第 43 卷第 2 分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1997: 138.
- [2] Wang Y, S Huang R, Lin Z, et al. Coumarins from *Claustum-olens* Merr [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(7): 100143-1-2.
- [3] 汪云松, 沈月毛, 何红平. 河口细叶黄皮化学成分研究 [J]. *有机化学*, 2003, 23(S0): 144.

- [4] 苏秀芳. GC-MS 法分析鸡皮果叶挥发油的化学成分 [J]. *安徽农业科学*, 2008, 36(25): 10956-10957.
- [5] 苏秀芳, 梁振益. GC-MS 法分析山黄皮茎根挥发油的化学成分 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(6): 1540-1542.
- [6] 黄河胜, 马传庚, 陈志武. 黄酮类化合物药理作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2005(4): 30-31.
- [7] 朱慧, 马瑞君, 吴双桃. 薇甘菊总黄酮的提取及清除羟自由基活性的测定 [J]. *食品科学*, 2010, 31(6): 70-73.
- [8] 汪洪武, 刘艳清. 紫花杜鹃中总黄酮的提取工艺优选 [J]. *精细化工*, 2009, 26(3): 252-254.
- [9] 赵二芳, 王爱玲. 金莲花中总黄酮提取工艺的优化 [J]. *精细化工*, 2009, 26(12): 1185-1187.