



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103664537 B

(45) 授权公告日 2015.06.24

(21) 申请号 201310650514.7

(22) 申请日 2013.12.06

(73) 专利权人 湖南科源生物制品有限公司

地址 410000 湖南省长沙市万家丽中路 81
号华雅花园 1 栋 16 楼

Stilbenes: Resveratrol, Piceatannol

and Oxyresveratrol. 《Chemical and

Pharmaceutical Bulletin》.2010, 第 58 卷 (第
11 期), 第 1492-1496 页.

审查员 陈秋

(72) 发明人 杨昌勇 刘志强

(74) 专利代理机构 长沙星耀专利事务所 43205

代理人 宁星耀

(51) Int. Cl.

C07C 39/21(2006.01)

C07C 37/055(2006.01)

(56) 对比文件

US 6552213 B1, 2003.04.22,

US 2004015020 A1, 2004.01.22,

WO 2007110883 A1, 2007.10.04,

CN 101117317 A, 2008.02.06,

侯丙波等. 白藜芦醇的合成. 《化学试
剂》. 2011, 第 33 卷 (第 12 期), 第 1141-1143 页.

Hong-Yi SUN 等. Efﬁ

cient Synthesis of Natural Polyphenolic

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种白藜芦醇的制备方法

(57) 摘要

一种白藜芦醇的制备方法, 以 3, 5-二甲氧基
苯乙酸为原料, 与对甲氧基苯甲醛缩二甲醇一锅
反应, 得到白藜芦醇粗品, 经碱液中和、醇中脱色、
重结晶, 制得白藜芦醇精品。本发明工艺与现有技
术相比, 流程简短, 操作简单, 适用于工业化生产;
收率可达 93% 以上, 熔点 261-263℃, HPLC>99%, 产
品为类白色, 产品的质量, 制备成本低。

1. 一种白藜芦醇的制备方法,其特征在于:将3,5-二甲氧基苯乙酸40g、200ml 甲苯加入在反应瓶中的对甲氧基苯甲醛缩二甲醇43g,滴加10mL 重蒸乙酸酐,滴加完毕后,加入3g 三乙胺,回流反应2h;TLC检测原料反应完毕后,加入20ml 喹啉和5g 铜粉,加热回流12小时,点板脱羧完毕后,分5批加入40克无水氯化铝,加入的时候控制温度低于60℃,加完后,升温至70℃,反应10小时,TLC检测原料反应完毕后,展开剂:EA/PE=2:1,加入到2L冰水中,加入时温度不超过40℃,过滤,分去甲苯层,水层用浓盐酸调pH=1-2,用200ml 乙酸乙酯提取3次,合并用水洗至中性,浓缩,得到黄色固体即白藜芦醇粗品45g;将上述固体用40%乙醇250ml 重结晶,加入活性炭3g,回流2小时后,趁其温度为80℃时过滤;自然冷却至室温析出部分晶体后,放入冰箱,冰箱内部温度控制在2℃,冷却析晶,过滤,得到类白色固体43g。

2. 一种白藜芦醇的制备方法,其特征在于:将3,5-二甲氧基苯乙酸40g、200ml 甲苯加入在反应瓶中的对甲氧基苯甲醛缩乙二醇43g,滴加10mL 重蒸乙酸酐,滴加完毕后,加入3g 三乙胺,回流反应2h;TLC检测原料反应完毕后,加入20ml 喹啉和5g 铜粉,加热回流12小时,点板脱羧完毕后,分4批加入40克无水氯化铝,加入的时候控制温度低于60℃,加完后,升温至75℃,反应10小时,TLC检测原料反应完毕后,展开剂:EA/PE=2:1,加入到2L冰水中,加入时温度不超过40℃,过滤,分去甲苯层,水层用浓盐酸调pH=1-2,用200ml 乙酸乙酯提取3次,合并用水洗至中性,浓缩,得到黄色固体即白藜芦醇粗品45g;将上述固体用45%乙醇250ml 重结晶,加入活性炭3g,回流2小时后,趁其温度为70℃时过滤,缓慢冷却至室温析出部分晶体后,放入冰箱,冰箱内部温度控制在3℃,冷却析晶,过滤,得到类白色固体41g。

3. 一种白藜芦醇的制备方法,其特征在于:将3,5-二甲氧基苯乙酸40g、200ml 苯加入在反应瓶中的对甲氧基苯甲醛缩二甲醇43g,滴加10mL 重蒸乙酸酐,滴加完毕后加入3g 三乙胺,回流反应2h;TLC检测原料反应完毕后,加入20ml 喹啉和5g 铜粉,加热回流12小时,点板脱羧完毕后,分3批加入40克无水氯化铝,加入的时候控制温度低于60℃,加完后,升温至80℃,反应10小时,TLC检测原料反应完毕后,展开剂:EA/PE=2:1,加入到2L冰水中,加入时,温度不超过40℃,过滤,分去甲苯层,水层用浓盐酸调pH=1-2,用200ml 乙酸乙酯提取3次,合并用水洗至中性,浓缩,得到黄色固体即白藜芦醇粗品45g;将上述固体用40%乙醇250ml 重结晶,加入活性炭3g,回流2小时后,趁其温度为75℃时过滤,缓慢冷却至室温析出部分晶体后,放入冰箱,冰箱内部温度控制在1℃,冷却析晶,过滤得到类白色固体43g。

4. 一种白藜芦醇的制备方法,其特征在于:将3,5-二甲氧基苯乙酸40g、200ml 苯加入在反应瓶中的对甲氧基苯甲醛缩乙二醇43g,滴加10mL 重蒸乙酸酐,滴加完毕后加入3g 三乙胺,回流反应2h;TLC检测原料反应完毕后,加入20ml 喹啉和5g 铜粉,加热回流12小时,点板脱羧完毕后,分5批加入40克无水氯化铝,加入的时候控制温度小于60℃,加完后,升温至70℃,反应10小时,TLC检测原料反应完毕后,展开剂:EA/PE=2:1,加入到2L冰水中,加入时温度不超过40℃,过滤,分去甲苯层,水层用浓盐酸调pH=1-2,用200ml 乙酸乙酯提取3次,合并用水洗至中性,浓缩,得到黄色固体即白藜芦醇粗品45g;将上述固体用45%乙醇250ml 重结晶,加入活性炭3g,回流2小时后,趁其温度为85℃时过滤,缓慢冷却至室温析出部分晶体后,放入冰箱,冰箱内部温度控制在2℃,冷却析晶,过滤,得到类白色固体

41g。

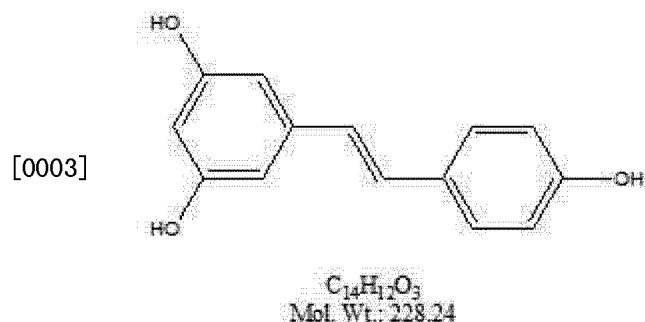
一种白藜芦醇的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种白藜芦醇的制备方法,尤其是涉及一种采用一锅法制备白藜芦醇的方法。

背景技术

[0002] 白藜芦醇是芪三酚,其英文名:(E)-3,4',5-Trihydroxystilbene,化学名:(E)-5-[2-(4-羟基苯基)-乙烯基]-1,3-苯二酚,结构式如下:



[0004] 白藜芦醇是含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物。生物学及医学研究表明:白藜芦醇具有多方面的有益于人类健康的药理活性和保健功能,如抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、抗炎抗菌、免疫护肝、治疗心血管病、植物雌激素作用等,可广泛应用于药物、保健食品和化妆品等领域,其市场需求很大,且与日剧增。虽然已发现 70 多种植物中存在白藜芦醇,但其含量普遍很低,且提取和分离纯化步骤繁多,成分复杂,含量及纯度较低,生产成本低,真正具有开发价值或已被利用的目前只有虎杖、葡萄、花生等少数白藜芦醇含量相对较高的植物。从天然植物中获取大量白藜芦醇面临着资源短缺的问题。寻找获取更多白藜芦醇的有效途径,如利用化学、生物等方法制备白藜芦醇成为研究热点。

[0005] 现有白藜芦醇化学合成方法主要是以下几个:

[0006] 一、Perkin 反应合成白藜芦醇:

[0007] Perkin 反应,是将芳香醛(如苯甲醛)在强碱弱酸盐(如碳酸钾、醋酸钾等)的催化下,与酸酐(如乙酸酐、丙酸酐等)发生的缩合反应,并生成不饱和羧酸盐,后者经酸性水解即可得到不饱和羧酸。Spath 和 Kromp 于 1941 年首次用 3,5-二羟基苯甲醛与对羟基苯乙酸钠缩合(Perkin 反应)得到顺式 3,4',5-三甲氧基二苯乙烯,但脱羟后未能得到结晶的白藜芦醇。经继续研究,将脱羟产物置于甲醇和盐酸的混合液中 48h,得到纯净的反式结晶。Solladi 等改进 Perkin 反应,以 3,5-二异丙氧基苯甲醛和对异丙氧基苯乙酸为原料通过 Perkin 反应,再经脱羟、异构化、脱保护基等过程,最终得到反式构型白藜芦醇,总收率达 55.2%;都建立等以 3,5-二甲氧基苯甲醛为起始原料,在无水三氯化铝的作用下经脱甲基反应得到 3,5-二羟基苯甲醛,然后与对羟基苯乙酸在乙酸酐和三乙胺的作用下发生 Perkin 缩合得到 (E)-2-(4-羟基苯基)-3-(3',5'-二羟基苯基)丙烯酸,最后经同步的脱羧-异构化反应得到目标化合物

[0008] 白藜芦醇,总收率 41.9%。

[0009] 二、Witting 和 Witting-Homer 反应合成白藜芦醇：

[0010] Witting 反应是通过磷叶立德 (Witting 试剂) 与醛、酮的羰基发生亲核加成反应, 生成烯烃。Moreno, Manas 等先利用 3, 5- 二羟基甲苯为原料, 经羟基保护溴代等步骤制得 Witing 盐, 再与 4- 三甲基硅氧基苯甲醛反应合成白藜芦醇 (经典 Witting 合成法), 其收率仅为 10% 左右。宴日安等以对甲氧基苄醇、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, 结果与文献值相符, 方法简单但产率较低, 经改进的 Witing 反应, 即 Witing-Horner 反应, 用简单易得的磷酸酯代替磷叶立德试剂来实现双键形成, 条件温和、操作简单、收率高、选择性好。王尊元等以 3, 5- 二甲氧基苯甲酸为原料, 经还原、溴代, 与亚磷酸三乙酯反应生成 3, 5- 二甲氧基苄酯, 再与茴香醛进行 Witing-Horner 反应脱去酚羟基的保护基得到白藜芦醇, 其收率为 35%。杜淑霞等以 3, 5- 二甲氧基苯甲醛、对甲氧基苄醇为原料, 通过 Wittig-Horner 反应合白藜芦醇, 对反应条件进行优化, 获得白藜芦醇产率为 41.1%; 侯建等以 3, 5- 二羟基苯甲酸为原料, 经保护羟基、还原、氯代后, 与亚磷酸三乙酯反应生成 3, 5- 二甲氧基苯甲基膦酸二乙酯, 再与茴香醛进行 Wittig-Homer 反应后, 于吡啶盐酸盐中脱保护得到白藜芦醇。总收率约 43%。潘华君等则以 3, 5- 二羟基苯甲酸为原料, 经甲醇酯化、苄醚保护酚羟基、还原、溴化、Arbuzov 重排和 Witing-Horner 缩合制得 3, 5, 4'- 三苄氧基- 二苯乙烯, 再用氯化铝脱苄醚保护基, 最终得到白藜芦醇, 其收率为 48%; 丁刘刚等通过对 Wittig 反应和 Wittig-Horner 反应合成白藜芦醇的研究, 产率可达 65.3%。

[0011] 三、Heck 反应合成白藜芦醇：

[0012] Heck 反应是由钯催化的烯烃芳基化和烯基化偶联反应。Guiso 等利用 3, 5- 二乙酰氧基苯乙烯与对乙酰氧基碘苯发生 Heck 反应, 水解后制得白藜芦醇, 总收率为 70%; Moro 等以重氮盐为离去基团用 3 步反应合成白藜芦醇, 总收率达 72%; Jeffery, Ferber [等采用钯催化一锅法合成白藜芦醇, 总收率 80%。

[0013] 四、利用碳负离子与羰基化合物的缩合反应合成白藜芦醇：

[0014] 利用碳负离子与羰基发生亲电加成反应、所得羟基消除后形成双键, 进而合成白藜芦醇。Alonso 等用 3, 5- 二甲氧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, 经脱水、去甲基, 得到产率为 21% 的反式白藜芦醇; Zhang 等 [以对甲氧基甲醇和 3, 5- 二甲氧基苯甲醛为原料, 使用硫酸氢钾代替二甲亚砷脱水, 提高了中间产物收率, 并降低了成本。该反应具有反应条件温和、操作简便、选择性好, 但合成步骤繁杂, 收率较低。此外, 有国外学者利用 Julia-Kocienski 反应、钨碳烯作催化剂, 使和固相连接的苯乙烯酯与苯乙烯衍生物进行烯烃置换作用, 制备白藜芦醇的报道。

[0015] 近年来, 虽然国内学者对白藜芦醇化学合成进行了深入研究, 通过合成的方法并改进线路, 白藜芦醇的收率不断得到提高, 但现有白藜芦醇的化学合成诸方法都不同程度存在合成线路长、生产成本低、环境污染严重等问题。

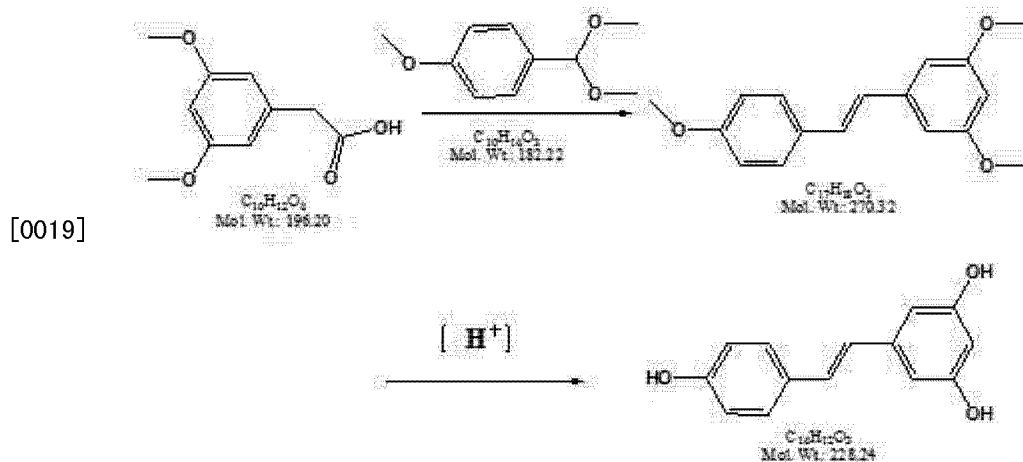
发明内容

[0016] 本发明要解决的技术问题是, 提供一种合成线路较短, 操作简便, 生产成本低、产品质量好的白藜芦醇的制备方法。

[0017] 本发明解决其技术问题采用的技术方案是, 采用 3, 5- 二甲氧基苯乙酸与缩醛类

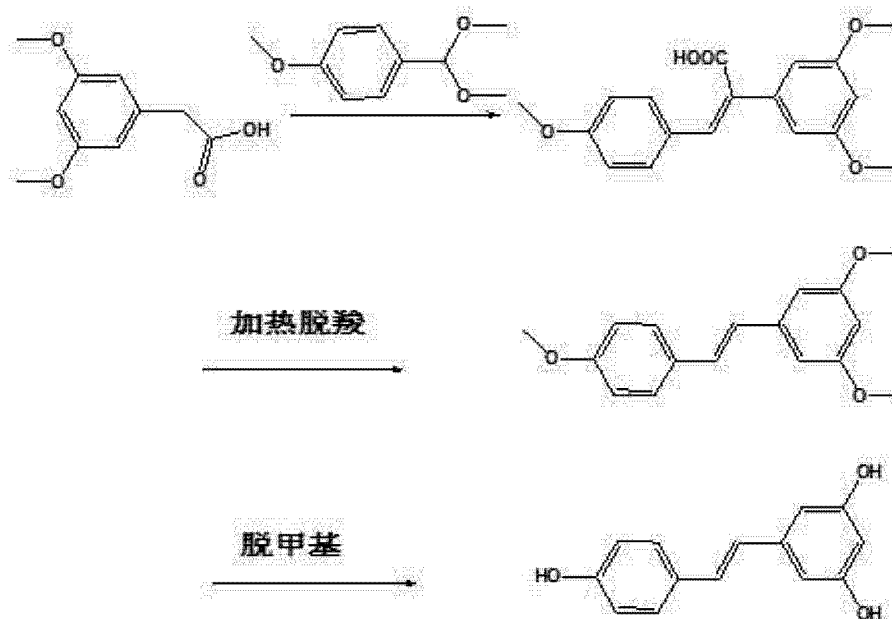
化合物一锅反应,得到白藜芦醇粗品,经过碱液洗涤,醇中脱色,重结晶,即得白藜芦醇精品。

[0018] 本发明的化学反应过程为:



[0020] 本发明的化学反应机理为:

[0021]



[0022] 进一步,所述缩醛类化合物优选对甲氧基苯甲醛缩二甲醇或对甲氧基苯甲醛缩乙二醇;也可为其它缩醛类化合物。

[0023] 进一步,所述一锅反应在有机溶剂中进行;所述有机溶剂为苯、甲苯、氯苯或二氯苯。

[0024] 进一步,所述对甲氧基苯甲醛缩二甲醇或对甲氧基苯甲醛缩乙二醇是通过缓慢滴加方式加入反应液中,并通过常温搅拌进行。

[0025] 进一步,所述反应的温度为 65-120℃ (优选 70-80℃)。

[0026] 进一步,所述碱液洗涤使用的碱液为碳酸氢钠溶液或碳酸钠溶液。

[0027] 进一步,所述醇中脱色使用的醇为甲醇、乙醇或异丙醇等,脱色剂为活性炭等吸附剂。

[0028] 进一步,所述醇中脱色的温度为 60-100℃ (优选 70-80℃)。

[0029] 进一步,所述重结晶的析晶温度为 0-10℃ (优选 1-4℃)。

[0030] 进一步,一锅反应中所用的碱是三乙胺、碳酸钾、碳酸钠、乙醇胺或胺类的醇类溶液等(优选三乙胺)。

[0031] 本发明制得的产品,熔点 261-263℃,HPLC>99%,颜色为类白色。

[0032] 本发明与已有技术相比,工艺流程简短,操作简单,适用于工业化生产;收率可达 93% 以上,产品的质量,制备成本低。

[0033] 具体实施方式:

[0034] 以下结合实施例对本发明作进一步说明。下文所述参考例系供制备实施例所述原料参考之用。

[0035] 参考例 1:原料对甲氧基苯甲醛缩二甲醇的制备:

[0036] 在装有温度计和搅拌的 500ml 的三口烧瓶中,小心加入原料对甲氧基苯甲醛 30 克和无水甲醇 210ml,冷却至 0℃后,氮气置换三遍,开动搅拌,小心通入干燥的溴化氢气体约 20g,让其稳定 1 小时,TLC 检测原料反应完毕后,减压浓缩至恒重,得到 33g 黄色油状物,收率:99%,低温保存备用。

[0037] EI-MS(m/z):182[M+H];¹HNMR(CH₃Cl-D):δ(ppm)7.1(d, 2H), 5.5(d, 1H,), 6.7(m, 2H,), 3.4(d, 6H,), 3.7(s, 3H)。

[0038] 实施例 1:

[0039] 在在装有温度计和搅拌器的 500ml 三口烧瓶中,将 3,5-二甲氧基苯乙酸 40g 和 200ml 甲苯加入在反应瓶中对甲氧基苯甲醛缩二甲醇 43g,滴加 10mL 重蒸乙酸酐,滴加完毕后加入 3g 三乙胺,回流反应 2h;TLC 检测原料反应完毕后,加入 20ml 喹啉和 5g 铜粉,加热回流 12 小时,点板脱羧完毕后,分 5 批加入 40 克无水氯化铝,加入的时候控制温度低于 60℃,加完后,升温至 70℃,反应 10 小时,TLC 检测原料反应完毕后,展开剂:EA/PE=2:1,小心加入到 2L 冰水中,加入时温度不超过 40℃,过滤,分去甲苯层,水层用浓盐酸调 pH=1-2,用 200ml 乙酸乙酯提取 3 次,合并提取液,用水洗至中性,浓缩,得到黄色固体即白藜芦醇粗品约 45g。

[0040] 将上述固体用 40% 乙醇 250ml 重结晶,加入活性炭 3g,回流 2 小时后,趁其温度为 80℃时过滤;自然冷却至室温析出部分晶体后,放入冰箱,冰箱内部温度控制在 2℃,冷却析晶,过滤,得到类白色固体 43g,产率 94%。

[0041] 产品检测:

[0042] mp261-263℃,EI-MS(m/z):227[M+H];¹HNMR(CH₃Cl-D):δ(ppm)7.4(d,2H),7.0(d,1H),6.7(m,3H),6.4(d, 2H),6.2(t,1H)。

[0043] 参考例 2 原料对甲氧基苯甲醛缩乙二醇的制备:

[0044] 在装有温度计和搅拌的 500ml 的三口烧瓶中,小心加入原料对甲氧基苯甲醛 30 克和无水乙二醇 210ml,冷却至 0℃后,氮气置换三遍,开动搅拌,小心通入干燥的溴化氢气体约 20g,让其稳定 1 小时,TLC 检测原料反应完毕后,直接过柱,洗脱剂为 PE/EA=3:1,浓缩后得到 28g 黄色油状物,收率:92%,低温保存备用。

[0045] EI-MS(m/z):180[M+H];¹HNMR(CH₃Cl-D):δ(ppm)7.1(d, 2H), 5.5(d, 1H,), 6.7(m,

2H,), 3.9(d, 4H,), 3.7(s, 3H)。

[0046] 实施例 2:

[0047] 在装有温度计和搅拌的 500ml 的三口烧瓶中, 将 3, 5- 二甲氧基苯乙酸 40g 和 200ml 甲苯加入在反应瓶中对甲氧基苯甲醛缩乙二醇 43g, 滴加 10mL 重蒸乙酸酐, 滴加完毕后, 加入 3g 三乙胺, 回流反应 2h; TLC 检测原料反应完毕后, 加入 20ml 喹啉和 5g 铜粉, 加热回流 12 小时, 点板脱羧完毕后, 分 4 批加入 40 克无水氯化铝, 加入的时候控制温度低于 60℃, 加完后, 升温至 75℃, 反应 10 小时, TLC 检测原料反应完毕后, 展开剂: EA/PE=2:1, 小心加入到 2L 冰水中, 加入时温度不超过 40℃, 过滤, 分去甲苯层, 水层用浓盐酸调 pH=1-2, 用 200ml 乙酸乙酯提取 3 次, 合并用水洗至约中性, 浓缩得到黄色固体即白藜芦醇粗品约 45g。

[0048] 将上述固体用 45% 乙醇 250ml 重结晶, 加入活性炭 3g, 回流 2 小时后, 趁其温度为 70℃ 时过滤, 缓慢冷却至室温析出部分晶体后, 放入冰箱, 冰箱内部温度控制在 3℃, 冷却析晶, 过滤得到类白色固体 41g, 产率: 93%。

[0049] 产品检测:

[0050]

mp261-263℃, EI-MS(m/z): 227[M-H]; ¹H NMR(CH₃Cl-D): δ(ppm) 7.4(d, 2H), 7.0(d, 1H), 6.7(m, 3H), 6.4(d, 2H), 6.2(t, 1H)。

[0051] 实施例 3:

[0052] 在装有温度计和搅拌器的 500ml 三口烧瓶中, 将 3, 5- 二甲氧基苯乙酸 40g 和 200ml 苯加入在反应瓶中对甲氧基苯甲醛缩二甲醇 43g, 滴加 10mL 重蒸乙酸酐, 滴加完毕后加入 3g 三乙胺, 回流反应 2h; TLC 检测原料反应完毕后, 加入 20ml 喹啉和 5g 铜粉, 加热回流 12 小时, 点板脱羧完毕后, 分 3 批加入 40 克无水氯化铝, 加入的时候控制温度低于 60℃, 加完后升温至 80℃, 反应 10 小时, TLC 检测原料反应完毕后, 展开剂: EA/PE=2:1, 小心加入到 2L 冰水中, 加入时, 水中温度不超过 40℃, 过滤, 分去甲苯层, 水层用浓盐酸调 PH=1-2, 用 200ml 乙酸乙酯提取 3 次, 合并用水洗至约中性, 浓缩得到黄色固体即白藜芦醇粗品约 45g。

[0053] 将上述固体用 40% 乙醇 250ml 重结晶, 加入活性炭 3g, 回流 2 小时后, 趁其温度为 75℃ 时过滤, 缓慢冷却至室温析出部分晶体后, 放入冰箱, 冰箱内部温度控制在 1℃, 冷却析晶, 过滤得到类白色固体 43g, 产率 94%。

[0054] 产品检测:

[0055]

mp261-263℃, EI-MS(m/z): 227[M-H]; ¹H NMR(CH₃Cl-D): δ(ppm) 7.4(d, 2H), 7.0(d, 1H), 6.7(m, 3H), 6.4(d, 2H), 6.2(t, 1H)。

[0056] 实施例 4:

[0057] 在在装有温度计和搅拌的 500ml 的三口烧瓶中, 将 3, 5- 二甲氧基苯乙酸 40g 和 200ml 苯加入在反应瓶中对甲氧基苯甲醛缩乙二醇 43g, 滴加 10mL 重蒸乙酸酐, 滴加完毕后加入 3g 三乙胺, 回流反应 2h; TLC 检测原料反应完毕后, 加入 20ml 喹啉和 5g 铜粉, 加热

回流 12 小时,点板脱羧完毕后,小心缓慢分 5 批加入 40 克无水氯化铝,加入的时候控制温度小于 60℃,加完后升温至 70℃,反应 10 小时, TLC 检测原料反应完毕后,展开剂 :EA/PE=2:1,小心加入到 2L 冰水中,加入时温度不超过 40℃,过滤,分去甲苯层,水层用浓盐酸调 PH=1-2, 用 200ml 乙酸乙酯提取 3 次,合并用水洗至约中性,浓缩得到黄色固体即白藜芦醇粗品约 45g。

[0058] 将上述固体用 45% 乙醇 250ml 重结晶,加入活性炭 3g, 回流 2 小时后, 趁其温度为 85℃时过滤,缓慢冷却至室温析出部分晶体后,放入冰箱,冰箱内部温度控制在 2℃,冷却析晶,过滤得到类白色固体 41g, 产率 :93%。

[0059] 产品检测 :

[0060]

mp261-263℃,EI-MS(m/z):227[M-H];¹HNMR(CH₃Cl-D):δ(ppm)7.4(d,2H),7.0(d,1H),6.7(m,3H),6.4(d, 2H),6.2(t,1H)。