

## 天然产物(E)-白藜芦醇的全合成

李印钊 李楠 傅滨 张曙生 肖玉梅 覃兆海

(中国农业大学 理学院,北京 100094)

**摘要** 为探讨原料易得、操作简单的天然产物白藜芦醇合成方法,以3,5-二羟基苯甲酸为原料,通过甲基化、还原、溴化、Arbuzov重排,生成关键中间体3,5-二甲氧基苄基膦酸酯,再与对甲氧基苯甲醛经Wittig-Horner缩合,用三溴化硼脱甲基,得到单一的反式白藜芦醇,产率为39.3%。结果表明,本方法原料廉价易得,各步反应产物无需柱色谱分离,因而操作简单,易于扩大生产。

**关键词** 白藜芦醇;芪; Wittig-Horner反应;全合成

**中图分类号** O 621.3

**文章编号** 1007-4333(2005)01-0090-03

**文献标识码** A

## Synthesis of natural resveratrol

Li Yinzhao, Li Nan, Fu Bin, Zhang Shusheng, Xiao Yumei, Qin Zhaohai

(College of Science, China Agricultural University, Beijing 100094, China)

**Abstract** The synthetic method of resveratrol was investigated in this study, in which with the raw materials should be readily available and cheap, and with simple manipulation. 3,5-dihydroxy benzoic acid was used as the starting substance. The key intermediate of 3,5-dimethoxy-benzyl-phosphonate was obtained through four steps of methylation, reduction, bromination, and arbuzov rearrangement. Following polymerization with anisaldehyde by Wittig-Horner reaction and demethylation with boron tribromide the final product of resveratrol was obtained. The overall yield was 39.3%. In conclusions, this process had some advantages of commercially available, cheap starting materials, no requirement of chromatography and convenient manipulation.

**Key words** resveratrol; stilbene; Wittig-Horner reaction

Takaoka 于 1940 年首次从毛叶藜芦根部分离得到白藜芦醇<sup>[1]</sup>,随后发现其具有许多重要生理功效,如抑制血小板凝聚、抗氧化、自由基清除、抑制人的低密度脂蛋白(LDL)的氧化、降压和抗癌作用<sup>[2]</sup>等,20 世纪 90 年代中后期以来日益受到重视。

在自然界中,白藜芦醇总含量很低,因而化学合成对于推动其应用具有重要意义。Guy 等<sup>[3]</sup>以 3,5-二异丙氧基苯甲醛和对异丙氧基苯乙酸为原料,利用 Perkin 反应首先合成了单一的顺式中间产物,然后再转化为单一的反式白藜芦醇,产率为 55.2%。Hyun 等<sup>[4]</sup>利用 Wittig 反应得到顺式和反式白藜芦醇的混合物,须经柱分离或转化才能得到单一的反式产物。Marcella 等<sup>[5]</sup>和 Merritt 等<sup>[6]</sup>则

分别利用 Heck 反应合成了单一的反式白藜芦醇,产率达 70%以上,但关键中间体 3,5-二乙酰氧基苯乙烯需经保护、Wittig 反应、再保护等三步反应方能获得。Polunin 等<sup>[7]</sup>以三羰基-1,3-二甲氧基苯铬为原料,通过 Wittig-Horner 反应,得到单一的反式白藜芦醇,产率仅为 19.2%。卓广澜等<sup>[8]</sup>以 3,5-二羟基苯甲酸为原料,经甲基化、肼化、氧化,与对甲氧基苄基膦酸酯利用 Wittig-Horner 反应合成了单一的反式白藜芦醇,产率为 35.7%。王世盛等<sup>[9]</sup>以 3,5-二羟基苯甲酸为原料,同样利用 Wittig-Horner 反应合成了单一的反式白藜芦醇,但其产率仅为 21%。本文拟研究以价廉易得的原料,通过相对简单的实验操作,来合成反式白藜芦醇。

收稿日期: 2004-09-13

作者简介: 李印钊,硕士研究生;覃兆海,教授,博士生导师,联系作者,主要从事有机合成研究。

## 1 实验部分

熔点用 Yanagimoto MFG. Co. 显微熔点仪测定,温度计未经校正;NMR 用 Bruker Avance DPX300 核磁共振仪测定,内标 TMS,溶剂为  $\text{CDCl}_3$

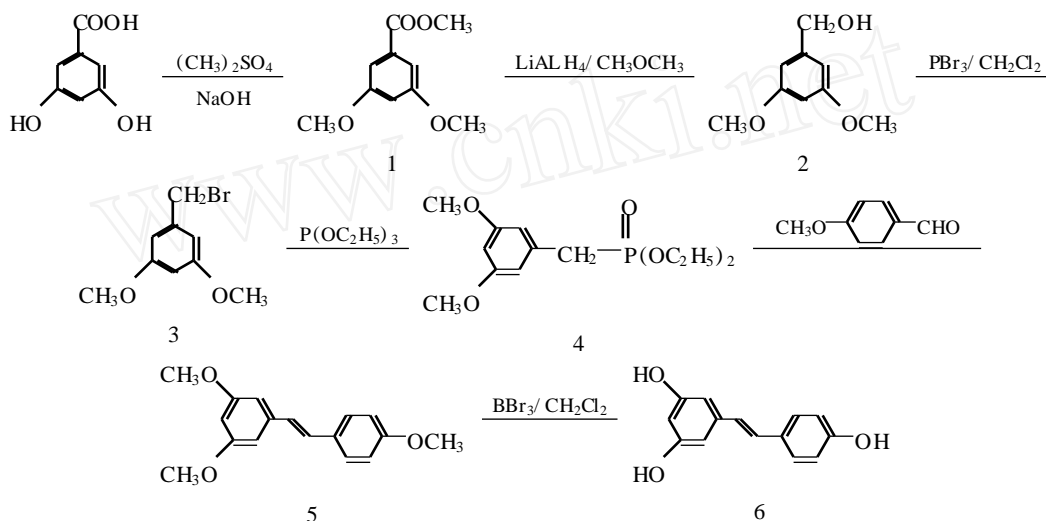


图 1 白藜芦醇的合成路线

Fig. 1 The synthetic route of resveratrol

### 1.1 3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(1)的合成

参考卓广澜等<sup>[13]</sup>的方法合成,产率为 93.9%。熔点(mp)  $38 \sim 38.5$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.83 (s, 6 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.64 (t, 1 H, *p*-Ar-H), 7.19 (d, 2 H,  $\sigma$ -Ar-H)。

### 1.2 3,5-二甲氧基苯甲醇(2)的合成

于 500 mL 三口烧瓶中加入  $\text{LiAlH}_4$  2.6 g,无水乙醚 300 mL,搅拌 1 h。缓慢滴加溶于 125 mL 无水乙醚的 3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯 9.0 g,搅拌反应 6 h。依次滴加甲醇 7.5 mL、水 15 mL 和质量分数为 10% 的氢氧化钠溶液 15 mL,过滤,分液,有机层以无水硫酸钠干燥,回收溶剂,加入少量甲醇,冷藏过夜,产生白色沉淀,过滤,干燥,得产物 6.9 g,产率 89.8%。mp  $37 \sim 39$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.80 (s, 1 H, Br-OH), 3.80 (s, 6 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.63 (d, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 6.39 (t, 1 H, *p*-Ar-H), 6.52 (d, 2 H,  $\sigma$ -Ar-H)。

### 1.3 3,5-二甲氧基苄基溴(3)的合成

参考王世盛等<sup>[14]</sup>的方法合成,产率 76%。mp  $68 \sim 70$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.79 (s, 6 H, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.42 (d, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>-), 6.39 (t, 1 H, *p*-Ar-H), 6.54 (d, 2 H,  $\sigma$ -Ar-H)。

或 DMSO;薄层色谱用 GF<sub>254</sub> 于紫外灯下观察色带。3,5-二羟基苯甲酸、对甲氧基苯甲醛为化学纯,其余化学试剂为分析纯。实验中乙醚、四氢呋喃、二氯甲烷等无水试剂均按常规方法进行处理后使用。合成路线见图 1。

### 1.4 3,4,5-三甲氧基苄基(5)的合成

于 100 mL 三口烧瓶中加入 3,5-二甲氧基苄基溴(3) 4.6 g、亚磷酸三乙酯 5.0 g,并加入催化量的四叔丁基溴化铵,搅拌,加热至  $115 \sim 120$ ,反应 8 h。在反应物中加入少量苯,100 以下减压蒸除过量的亚磷酸三乙酯(12 h),剩余黄色油状物即为 3,5-二甲氧基苄基膦酸酯(4)。

在上述产物中加入 80 mL 无水四氢呋喃,氮气保护。冰盐浴冷却至 0 以下,加入氢氧化钠(质量分数 70%) 2.2 g,搅拌 30 min。缓慢滴加溶于 80 mL 无水四氢呋喃的 2.7 g 对茴香醛溶液,后升至室温反应 8 h。将反应产物冷至 0,缓慢滴加蒸馏水 50 mL。将反应液倾入 200 mL 冰水中,乙醚萃取,有机层以饱和氯化钠溶液洗至中性,无水硫酸钠干燥,回收溶剂,冷藏,析出黄色固体,以甲醇水溶液(5:1)重结晶,得黄色针状晶体(5) 3.4 g,产率 63.0%。mp 47,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.83 (s, 9 H, 3,4,5-OCH<sub>3</sub>), 6.37 (t, 1 H, 4-H), 6.65 (d, 2 H, 2,6-H), 6.90 (d, 1 H,  $J = 16.3$  Hz, -H), 6.90 (dd, 2 H, 2,6-H), 7.04 (d, 1 H,  $J = 16.3$  Hz, -H), 7.45 (dd, 2 H, 3,5-H)。

### 1.5 3,4,5-三羟基苄基(6)的合成

于 250 mL 三口烧瓶中加入 3,4,5-三甲氧基苄基

1.2 g,干燥二氯甲烷 60 mL,搅拌溶解。在 0 以下,氮气保护,缓慢滴加溶于 60 mL 干燥二氯甲烷的 5.0 g 三溴化硼溶液,室温反应 10 h,反应液颜色由鲜红色变为浅黄色或无色,降温至 0,滴加蒸馏水 60 mL。将反应液倾入 200 mL 冰水中,分液,水层以乙酸乙酯萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得黄色固体 1.2 g。以正己烷、丙酮溶液(1:1)重结晶,得黄色晶体 1.0 g,产率 98%。mp 254 ~ 256,  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 6.10 (t, 1H, 4-H), 6.37 (d, 2H, 2,6-H), 6.74 (dd, 2H, 3,5-H), 6.80 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz, -H), 6.92 (d, 1H,  $J = 16.3$  Hz, -H), 7.38 (dd, 2H, 2,6-H), 9.17 (s, 2H, 3,5-OH), 9.53 (s, 1H, 4-OH)。

## 2 结果与讨论

1) 本研究以廉价易得的 3,5-二羟基苯甲酸为原料,合成得到单一的反式白藜芦醇,产率为 39.3%。各步反应产物无需柱色谱分离,因而操作简单,易于扩大生产。与以往 heck 合成路线相比,既避免了比较敏感的化合物 3,5-二甲氧基苯甲醛<sup>[8]</sup>的合成,也避免了使用难以得到的原料 3,5-二羟基苯甲醇<sup>[9]</sup>。

2) 3,5-二甲氧基苯基膦酸酯(4)的合成在使用相转移催化剂四叔丁基溴化铵后,产率明显提高,并且可以不经纯化直接用于下一步反应;但应注意,在进行下一步反应前,过量的亚磷酸三乙酯必须蒸除干净。

## 参 考 文 献

- [1] Takaoka M. Phenolic substances of White Hellbore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.) [J]. *J Faculty Sci*, 1940, 3:1 - 16
- [2] Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes [J]. *Science*, 1997, 275:218 - 220
- [3] Guy S, Yacine P, Jean M. A re-investigation of resveratrol synthesis by Perkins reaction. Application to the synthesis of aryl cinnamic [J]. *Tetrahedron*, 2003, 59:3315 - 3321
- [4] Hyun J L, Jai W S. Synthesis and scavenging activities of resveratrol derivatives [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14:463 - 466
- [5] Marcella G, Carolina M, Angela F. A new efficient resveratrol synthesis [J]. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43:597 - 598
- [6] Merritt B A, Jing L, Erik L, et al. Synthesis of resveratrol using a direct decarbonylative Heck approach from resorcylic acid [J]. *Tetrahedron Letters*, 2003, 44:4819 - 4822
- [7] Polunin K E, Schmalz H G, Polunin I A. Chromium arene complexes in synthesis of trans-resveratrol [J]. *Organometallic Chemistry*, 2002, 51(7):1319 - 1324
- [8] 卓广澜,沈振陆,姜玄珍.天然产物(E)-白藜芦醇的全合成[J]. *中国药物化学杂志*, 2002, 12(3):152 - 154
- [9] 王世盛,赵伟杰,刘志广,等.白藜芦醇的化学合成研究[J]. *中国药物化学杂志*, 2004, 14(2):91 - 93