

一种番茄红素中间体的制备

陈玉清, 滕飞雪, 马寒骏, 谢若晗, 邵文尧

(厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005)

摘要: 本文介绍一种番茄红素中间体(3E, 5E, 7E)-8-碘-4-甲基-1,3,5,7-壬四烯的制备方法。本方法的原料来源方便, 路线简单可行, 成本低廉, 可以用于工业化生产。本中间体也同样可作为其它类胡萝卜素的合成原料, 因此具有很好的应用价值和发展潜力。

关键词: 番茄红素; 中间体; 制备

中图分类号: O 629.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-9905(2018)02-0005-03

作为类胡萝卜素中的一员, 番茄红素(化学式 $C_{40}H_{56}$, 以下称化合物 1) 具有高效去除单线态氧自由基的能力, 因此被广泛应用于防治衰老、治疗心脏疾病以及癌症等; 它还可以作为一种优良的食品添加剂, 用于生产各类保健品, 因此番茄红素的需求量与日俱增。由于番茄红素在天然产物中含量不高, 天然提取的番茄红素远远无法满足市场日益增长的需要。化学合成法制备番茄红素具有产量大、成本低廉以及快速高效的优点, 因此成为各国医药企业以及研究人员的研究热点^[1-6]。传统的合成工艺主要采用 Wittig 方法进行合成^[7-8]。Angel R. de Lera 等人^[9]报道了一种采用有机硼试剂对烯基碘进行贵金属钯催化偶联的番茄红素的高效合成路线, 可适用于多种类胡萝卜素的合成, 也不需要用到昂贵且毒性较大的三苯基膦, 因此具有很好的工业化应用前景。Angel R. de Lera 等在该文章(合成路径见图 1)中使用了对称的双烯基碘化合物(2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,15-二碘-6,11-二甲基-2,4,6,8,10,12,14-庚烯(分子式 $C_{20}H_{26}I_2$, 以下简称化合物 2)与有机硼试剂 2-((1E,3E)-4,8-二甲基-1,3,7-丙烯)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷(分子式 $C_{17}H_{29}O_2B$, 以下简称化合物 3)进行钯催化偶联反应, 得到番茄红素。而化合物 2 可以由两分子的(3E,5E,7E)-8-碘-4-甲基-1,3,5,7-壬四烯(以下简称化合物 4)经烯烃复分解反应一步得到。其

中化合物 3 可以方便地由廉价易得的天然产物香叶醇经两步反应制备而成, 因此合成番茄红素的关键在于化合物 4 的制备。Angel R. de Lera 等在制备化合物 4 的过程中, 用到剧毒而又昂贵的有机锡试剂(E)-乙基-3-三丁基锡烷基-2-丁烯酸(以下简称化合物 5)^[10], 且步骤烦琐, 产率偏低, 既增加了反应的成本, 也不利于环境保护, 难以实现工业化生产。目前需要解决的技术问题是克服上述化合物 4 的合成路线存在的合成步骤长、总收率低的缺点, 并提供一种原料廉价易得、合成路线简洁可行的化合物 4 的制备方法。本文探讨了一种优化的化合物 4 的合成方法。

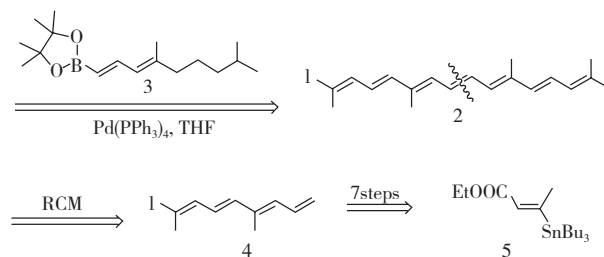


图 1 番茄红素合成路径

Fig. 1 Synthetic Route of Lycopene

1 材料与amp;方法

1.1 仪器与试剂

仪器: 天平、磁力搅拌器、旋转蒸发仪、红外

基金项目: 国家自然科学基金项目(21406185); 厦门大学校长基金项目(20720170027)

通信联系人: 邵文尧(1980-), 男, 汉族, 福建厦门人, 硕士研究生, 工程师, 研究方向: 膜材料制备及应用、纳米功能材料的制备及应用、天然产物应用开发、发酵工业新型工艺。E-mail: wyshao@xmu.edu.cn

收稿日期: 2017-11-15

(IR), HNMR, 电喷雾电离质谱 [MS (ESI)]。

试剂: 甲苯磺酰肼、四氢吡喃、甲醇钠、丙醛、氯化钠、甲苯磺酰吡啶盐、乙腈、碳酸氢钠、无水硫酸钠、乙酸乙酯、甲苯、甲苯磺酰氯、丁基锂。

1.2 实验方法

合成方案如图 2 所示。

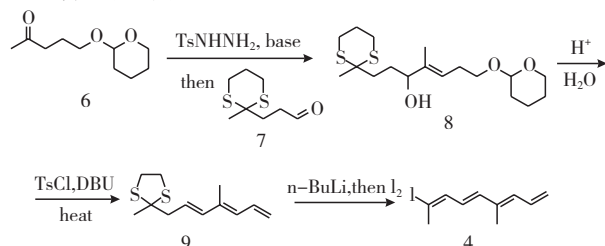


图 2 化合物 4 的合成路径

Fig. 2 Synthetic Route of Chemical 4

1.2.1 (E)-4-甲基-1-(2-甲基-1,3-二噻基)-7-(2H-四氢吡喃-2-氧基)-4-庚-3-烯醇(简称化合物 8)的合成

将对甲苯磺酰肼(12.2g, 100mmol)溶于四氢吡喃溶液(500mL)中,制成 $0.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液,再加入甲醇钠(16.2g, 300mmol)。反应物在室温搅拌 1h 后,降至 0°C , 缓慢加入化合物 6 (18.6g, 100mmol) 的 THF (10mL) 溶液继续搅拌 5h, 然后缓慢添加 3-(2-甲基-1,3-二噻基)丙醛(分子式 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{OS}_2$, 以下简称化合物 7)(28.5g, 150mmol), 升至 30°C 搅拌 12h 后加入饱和氯化铵淬灭, 减压除去有机溶剂, 加水稀释后用乙酸乙酯萃取 ($150 \text{ mL} \times 3$), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。经过滤、浓缩、纯化得到 30.4 g 无色液体化合物 8 (产率约为 85%)。

1.2.2 2-甲基-2-(4-甲基-2,4,6-庚三烯基)-1,3-二噻烷(简称化合物 9)的制备

1) 将化合物 8 (18g, 50mmol) 与对甲苯磺酰吡啶盐(960mg, 5mmol) 溶解于乙腈/水溶液(500mL, $v/v=1/1$) 中, 70°C 加热搅拌 3h, 反应结束后用 200mL 饱和碳酸氢钠淬灭, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 ($50 \text{ mL} \times 3$), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。经过滤、浓缩后直接作为原料投入下一步骤反应。

2) 将上一步骤中的粗产物溶解于甲苯溶液(500mL), 加入 20.8mL DBU (19.6g, 150mmol) 搅拌 30min 后加入对甲苯磺酰氯(9.45g, 50mmol) 的甲苯溶液(30mL), 在 80°C 下搅拌 12h, 反应结束后加入

饱和氯化铵淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相。先用无水硫酸钠干燥, 有机相经浓缩、纯化得到 9.67 g 目标产物, 即化合物 9, 产率 81%, 产品为黄色液体。

1.2.3 化合物 4 的合成

在氮气保护以及 -78°C 下, 将化合物 9 (2.4g, 10mmol) 溶于四氢吡喃溶剂(50mL) 中, 之后缓慢加入丁基锂溶液(4 mL, 20mmol), 在该温度下搅拌 30min, 接着缓慢加入单质 I_2 (3.05g, 12mmol) 的四氢吡喃溶液(10mL) 至反应完全。然后加入 100mL 饱和氯化钠淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相。先用无水硫酸钠干燥, 有机相经浓缩、纯化得到 1.82g 目标产物, 即化合物 4, 产率 70%, 产品为黄色液体。

2 结果与讨论

2.1 化合物 8 的合成

化合物 8 的产量为 30.4 g, 产率约为 85%, 产品为无色液体。产品结构确认: IR (film) $n_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$: 3216, 2917, 1480, 1441, 1402, 1259, 1026, 761。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): d 5.73(s, 1H), 5.41(dt, $J=1.5 \text{ Hz}, 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.58(t, $J=8.0 \text{ Hz}$), 4.18(t, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.74~3.64(m, 2H), 3.41(t, $J=6.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.47~2.37(m, 4H), 2.28~2.199(m, 2H), 2.13~2.03(m, 4H), 1.98~1.84(m, 6H), 1.76~1.43(m, 8H); d 139.7, 122.0, 106.4, 77.9, 69.5, 65.7, 63.3, 30.5, 29.7, 28.7, 28.5, 26.2(2C), 25.8, 25.4, 21.9, 20.4, 12.5。MS (ESI) m/z : 363 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100%); HRMS-ESI Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{S}_2\text{O}_3(\text{M}+\text{H}^+)$: 361.1871; found: 361.1865。

2.2 化合物 9 的合成

化合物 9 的产量为 9.67 g, 产率 81%, 产品为黄色液体。产品结构确认: IR(film) $n_{\text{max}}, \text{cm}^{-1}$: 2913, 2848, 1659, 1424, 1347, 1293, 955, 764, 658。 ^1H NMR(400MHz, C_6D_6), $\times 10^{-6}$: 6.55(d, $J=10.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.48~6.39(m, 1H), 6.18~6.06(m, 1H), 6.03(d, $J=14.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.30(d, $J=16.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.08(d, $J=10.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.60(d, $J=14.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.47~2.37(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.13~2.01(m, 2H), 1.64(s, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): d 171.9, 69.2, 167.5, 144.9, 134.7, 134.1, 133.9, 132.1, 130.0, 129.9, 129.6, 129.2, 1290, 126.6, 124.2, 53.7, 29.7,

27.4, 15.3。MS (ESI) m/z : 221($M+H^+$, 100%); HRMS-ESI Calcd for $C_{13}H_{20}S_2$ ($M+H^+$): 241.1085; found: 241.1098。

2.3 化合物 4 的合成

化合物 4 的产量为 1.82g, 产率 70%, 产品为黄色液体。产品结构确认: IR (film) ν_{\max} , cm^{-1} : 2913, 2848, 1659, 1424, 959。 1H NMR (400MHz, C_6D_6), $\times 10^{-6}$: 6.84 (d, $J=10.8Hz$, 1H), 6.63~6.53(m, 1H), 6.15~6.04(m, 2H), 5.98(d, $J=15.2Hz$, 1H), 5.20(d, $J=16.8Hz$, 1H), 5.08(d, $J=10.1Hz$, 1H), 2.18(s, 3H, CH_3), 1.61(s, 3H)。 ^{13}C NMR (100.62MHz, C_6D_6): δ 141.5(d), 138.0(d), 135.3, 133.7, 133.5, 123.4, 118.4, 97.0, 28.0, 12.4。MS (ESI) m/z : 261($M+H^+$, 100%); HRMS-ESI Calcd for $C_{10}H_{14}I$ ($M+H^+$): 261.0140; found: 261.0148。

3 结论

本方法以廉价易得的化合物 6(可由商品化的 5-羟基-2-戊酮和 3,4-二氢吡喃在 DMF 的作用下, 经 60℃反应 8h 一步制备而成^[11])为原料, 在有机碱作用下发生 Bamford-Stephen 反应后, 与化合物 7(可由 1,3-二噻烷在 $ZnEt_2$ 催化下经一锅法合成^[12])加成得到化合物 8, 接着在质子酸的作用下发生 THP 水解得到二醇中间体, 然后在碱性条件下与对甲苯磺酰氯反应并消除得到化合物 9; 最后在丁基锂的作用下, 化合物 9 经开环后与单质碘加成并发生消除反应得到目标产物——一种番茄红素中间体, 即化合物 4。各步骤操作以及分离简单, 路线较短, 产率较高, 试剂均为常用廉价试剂, 适合大量生产。

参考文献:

[1] 任云霞, 刘海洋, 丰淑红, 等. 番茄红素提取工艺的优化研究[J]. 食品工业科技, 2002(5): 33-35.

- [2] 摆玉芬, 刘玉梅. 番茄红素分析方法的研究进展[J]. 食品科学, 2014, 35(3): 264-268.
- [3] 范永仙, 汪钊. 番茄红素的生产工艺研究进展[J]. 食品科技, 2002(3): 53-55.
- [4] 陈锦瑶, 张立实. 番茄红素的生物学作用及应用研究进展[J]. 卫生研究, 2013, 42(2): 336-342.
- [5] 朱俊向, 吴昊, 杨绍兰, 等. 超声辅助提取冻干番茄粉番茄红素的工艺优化[J]. 农业工程学报, 2013, 29(18): 284-291.
- [6] 吴军林, 吴清平, 张菊梅, 等. 番茄红素的微生物合成及发酵生产研究进展[J]. 食品科学, 2013, 34(19): 336-340.
- [7] Hoffmann-La Roche Inc. Method for the manufacture of carotenoids and novel intermediates: US, 5166445 [P].1990-01-11.
- [8] BASF Aktiengesellschaft. Prerparation of phosphonium salts: US, 6187959B1[P]. 1998-08-07.
- [9] Fontan N, Vaz B, Alvarez R, et al. A conjunctive diiodoheptaene for the synthesis of C2-symmetric carotenoids[J]. Chem. Commun. (Cambridge, U. K.), 2013, 49: 2694-2696.
- [10] Dominguez B, Iglesias B, De Lera AR. A comprehensive survey of Stille-type Csp2-Csp2 single bond forming processes in the synthesis of retinoic acid and analogs[J]. Tetrahedron, 1999, 55: 15071-15098.
- [12] Miura T, Masaki Y. Dicyanoketene ethylene acetal as a mild and efficient catalyst for tetrahydropyranlation of alcohols[J]. Synth. Commun, 1995, 25: 1981-1987.
- [13] Wilken J, Winter M, Stahl I, et al. Catalytic enantioselective addition of diethylzinc to 1,3-dithian-2-yl substituted aliphatic aldehydes: a new approach to optically active 2-(hydroxyalkyl)-1,3-dithianes. Tetrahedron: Asymmetry[J]. 2000, 11(5): 1067-1071.

Synthesis of Lycopene Intermediate

CHEN Yuqing, TENG Feixue, MA Hanjun, XIE Ruohan, SHAO Wenyao

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: A new method for preparation of lycopene intermediate was reported. In this method, the lycopene intermediate (3E, 5E, 7E)-8-iodo-4-methyl-1,3,5,7-nonatetraene was synthesized with raw material obtained easily, lower cost, and simple and feasible route, which could be used in industrial production. Besides, this intermediate could be used to synthesize other carotenoids. Therefore, it had strong applied value and development potential.

Key words: lycopene; intermediate; preparation