

抗氧化剂芝麻酚制备技术及抗氧化活性评述*



蒋文伟, 罗 杰, 牟莉娟

(四川大学 化工学院, 四川 成都 610065)

JIANG W W

摘 要: 芝麻酚是一种优良的抗氧化剂和重要药物中间体。本文详细介绍了芝麻酚的植物提取技术、以黄樟油素为原料的半合成技术、从邻苯二酚出发的全合成技术, 分析了各种技术合成芝麻酚产品的技术优势和工业化研究的重点, 提出了优先发展半合成技术, 努力开发全合成技术的发展思路, 并对其抗氧化活性进行了比较。

关键词: 芝麻酚; 抗氧化剂; 抗氧化活性

中图分类号: TQ314. 249; TQ463. 4 文献标识码: A 文章编号: 0253 2417(2001)04-0073 06

抗氧化剂芝麻酚, 即 3, 4 亚甲二氧基苯酚, 原由芝麻油提取分离而得, 是芝麻油主要的香气成分和品质稳定剂。它具有很强的抑菌和抗氧化活性, 是优良的无毒抗氧化剂。同时由于其独特的分子结构和显著的药理活性, 芝麻酚在冠心病、高血压等治疗药物的合成研究中已引起人们的广泛重视, 现已成为合成治疗高血压、肿瘤、冠心病、老年忧郁症等药物和除虫菊酯类农药增效剂的一种重要中间体^[1~7]。本文将对抗氧化剂芝麻酚的制备技术和抗氧化活性进行讨论。

1 芝麻酚制备技术分析

1.1 芝麻酚的植物精油提取技术

早期芝麻酚均是从精制芝麻油中提取而得, 即以芝麻精油为原料, 用有机溶剂进行萃取、浓缩、洗脱、重结晶等工序而得到产品。

该方法首先由日本开发成功。1997 年湖北省中医研究所也成功地从芝麻油中提取出了芝麻酚, 并对提取物进行了分析确证^[8]。该植物精油提取技术需使用大量的有机溶剂(如二氯甲烷、乙酸乙酯等)反复进行物理的萃取分离, 溶剂的损耗及回收负荷大; 同时由于溶剂的选择性差, 提取率低, 若需得到高纯度的芝麻酚产品, 则需要反复进行溶解和重结晶操作, 总收率很低, 产品生产成本高; 另外, 提取后的残油因含有有机溶剂, 如何安全回收利用也是

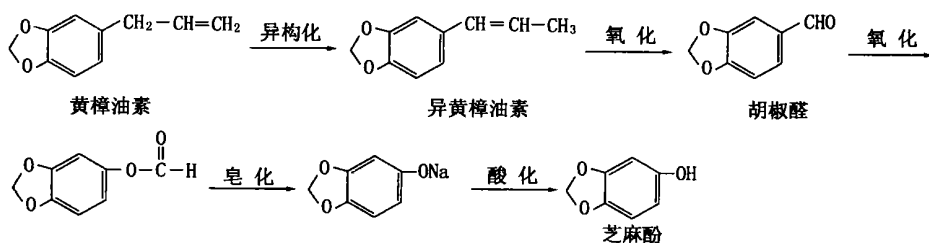
* 收稿日期: 2001-03-17

作者简介: 蒋文伟(1968-), 男, 四川三台人, 副教授, 博士, 主要从事精细有机合成方面的研究开发和教学工作。

该工艺必须解决的问题。

1.2 芝麻酚的半合成技术

芝麻酚的半合成法,是以黄樟油素为原料,经异构化,氧化反应制得胡椒醛;然后胡椒醛经 Bayer Villiger 氧化反应成酯,再水解得到芝麻酚。其反应过程如下式。



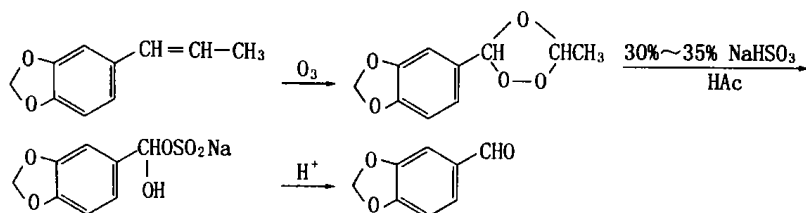
1.2.1 黄樟油素异构化^[2,9] 黄樟油素在催化剂、光、热作用下发生异构化,制得含有顺、反异黄樟油素的混合物。1890年 Ciamician G 等在氢氧化钾-乙醇体系中于 170 °C 完成该异构化过程,其后的工业生产也一直使用该方法。但是,这种异构化工艺存在需碱量大,处理手续繁多,环境污染严重的缺点。

20 世纪 60 年代, Riezobos G 等提出用羰基铁和氢氧化钠对黄樟油素进行异构化的新工艺。从技术水平上讲,羰基铁催化工艺较为先进,环境污染小。但由于国内没有羰基铁催化剂生产厂家,致使这一先进工艺在我国还没有实现工业化生产。

近年来,有关黄樟油素异构化新工艺研究主要集中在催化剂的研制上。利用固体超强碱(如: $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-NaOH/Na}$) 可以在较低温度(20~40 °C)下和较短时间(2~3 h)内高效率的把黄樟油素异构化成异黄樟油素。该催化异构化技术的研究重点是超强碱催化剂的制备技术和循环利用技术。该技术应该引起国内研究和生产厂家的重视。

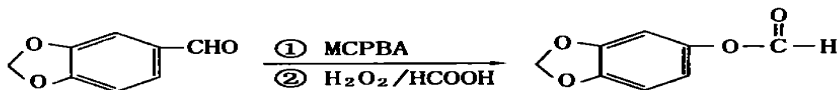
1.2.2 异黄樟油素氧化制胡椒醛^[2,10] 异黄樟油素氧化制胡椒醛可使用的氧化剂(包括电氧化)很多,各种氧化剂制胡椒醛的收率也各不相同。目前,使用较多的氧化剂是铬系氧化剂和臭氧。异黄樟油素用铬系氧化剂进行氧化时,生成的粗醛经减压蒸馏后用乙醇重结晶可得到纯度为 99.5% 的胡椒醛纯品。该法设备简单、操作方便、质量稳定。但是每生产 1 kg 胡椒醛,除主原料异黄樟油素外,还要消耗重铬酸钠 2.5~3.0 kg, 98% H_2SO_4 3.5~4.0 kg, 以及碱和对氨基苯磺酸等辅料,生产成本很高,而且产生大量的含铬废水,严重污染环境。

臭氧氧化能力强,选择性好,化学反应速度快,而且反应后残余臭氧会自行分解,对环境没有污染,所以是氧化异黄樟油素的一种较好的氧化剂。我国从 20 世纪 70 年代初开始着手研究臭氧发生技术及其在有机合成中的应用,并已实现了臭氧氧化异黄樟油素制胡椒醛的工业化生产。其原理如下式。



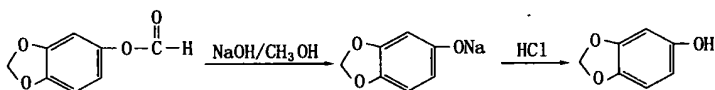
但是该法的能耗高,应在氧化塔的结构改进方面予以重视,以提高气-液相接触效率,降低臭氧损耗。

1.2.3 胡椒醛氧化成甲酸酯^[11~12] 从胡椒醛生成酯进行的是 Bayer-Villiger 氧化反应,所用的氧化剂是有机过氧酸,一般较常用的是双氧水/甲酸或间氯过氧苯甲酸(MCPBA)。



采用 MCPBA 作氧化剂时,几乎可以定量获得甲酸酯,但 MCPBA 价格昂贵,不宜工业化使用。用双氧水/甲酸作氧化剂时,双氧水和甲酸需大大过量,而且需使用高浓度(50%以上)过氧化氢,工业操作的安全性较差。但是选择合适的催化剂,可以获得较高收率的氧化产物。因此,在利用双氧水/甲酸氧化技术时,应注意操作安全和废甲酸的回收利用,减少环境污染。

1.2.4 甲酸酯的水解^[7,12] 甲酸酯水解反应是在醇碱体系和室温条件下进行的,经酸化萃取和溶剂重结晶得到芝麻酚,产率可达 90% 以上。反应式如下。



由胡椒醛经氧化、水解得到纯品的总收率可达 70% 以上^[17~19]。

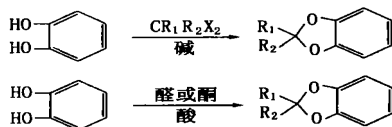
国内在江苏、四川等地有多套胡椒醛的工业化生产装置,运行稳定,产品质量较好。因此,国内发展芝麻酚产品具有原料基础,半合成工艺路线是符合实际的选择。

1.3 芝麻酚的全合成技术

20 世纪 90 年代初,由于自然资源的限制,日本和美国首先尝试从石化原料邻苯二酚出发全合成芝麻酚的技术研究开发,并将合成芝麻酚和天然提取的芝麻酚产品在实际应用性能方面进行了详细的对比研究,取得了较为满意的结果,为全面研究开发芝麻酚的全合成技术奠定了基础。

全合成技术是从邻苯二酚出发,先经闭环合成胡椒环,然后再在环上引入羟基而得芝麻酚。在胡椒环上引入羟基时,可以先在环上引入醛基形成胡椒醛,之后经历与半合成技术相同的氧化、水解两步得到芝麻酚;也可在胡椒环上引入其它基团而合成芝麻酚。全合成法的优点在于不受自然资源短缺的影响,直接利用廉价易得的石化原料,这对于保护自然森林资源和降低产品成本有着积极的意义。

1.3.1 胡椒环及衍生物的合成^[13~19] 邻苯二酚的闭环反应一般是通过同碳二卤代烷烃在碱作用下,或醛(酮)在酸催化剂作用下进行的。其原理如右式。



上式中 R_1 、 R_2 代表氢原子、脂基或芳基,
X 代表卤素原子,如氯、溴等。

在以同碳二卤代烷烃为亚甲基化试剂时,工业化方法是在二甲亚砜(DMSO)或二甲基甲酰胺(DMF)介质中以邻苯二酚、碱金属氢氧化物和二氯甲烷(或二溴甲烷)为原料进行反应的。尽管有许多文献^[13~15]报道胡椒环的合成新技术,

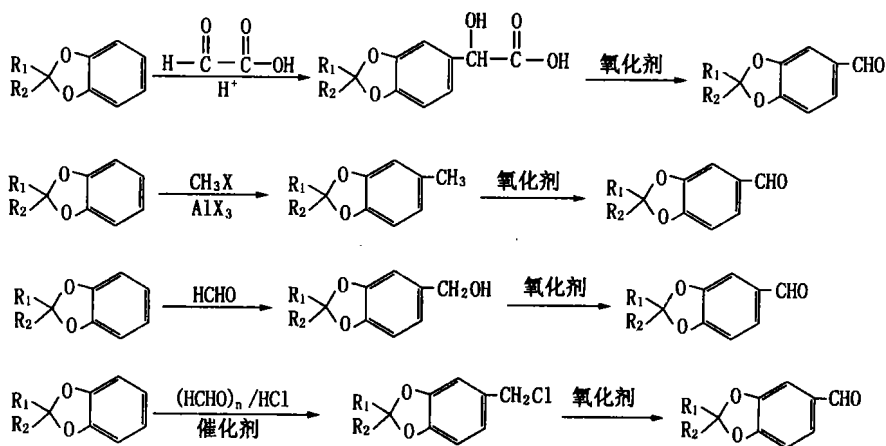
但是其工艺条件非常苛刻,比如要求在无水体系和昂贵的有机溶剂(HMPT)中进行反应等,实现这些新技术的工业化还有很大的困难。

当以醛、酮作亚甲基化试剂时,一般选用硫酸、磷酸或对甲苯磺酸作催化剂,苯、甲苯或二甲苯为溶剂^[17]。但是在该反应中容易发生苯环上的羟甲基化副反应,产品的分离提纯比较繁琐。

在胡椒环的合成方面,值得注意的是相转移催化反应技术^[17-18]。它利用特定的相转移催化剂,以邻苯二酚和二氯甲烷为原料,在两相体系中及温和条件下合成胡椒环,可以极大降低生产成本,避免环境污染。

1.3.2 环上羟基的引入 胡椒环上引入羟基的方法很多,可以先在环上引入醛基、硝基、酰氧基等基团,然后再将它们转化成羟基,从而在环上引入了所需的羟基。

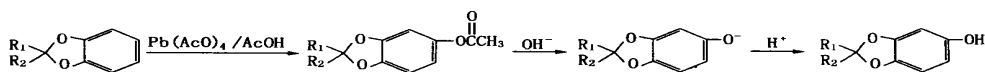
1.3.2.1 引入醛基制酚^[10,19] 在环上引入醛基的方法较多,比如:



以上反应式中X代表卤素原子。由以上方法所得的胡椒醛及衍生物再经历与半合成类似的工艺路线即可得到芝麻酚及其衍生物。

从工业生产的角度分析,通过乙醛酸在胡椒环上引入醛基,选择性和产率较高,是合成胡椒醛的最具工业化开发前景的工艺路线,但其关键是解决高纯度乙醛酸原料的来源问题。其它引入醛基的方法,在实验合成上是有价值的,但由于反应条件、反应选择性、产品纯化、或三废等方面的原因,实现工业化相对较为困难。

1.3.2.2 引入酰氧基制酚^[18] 胡椒环及其衍生物与四醋酸铅反应可引入乙酰氧基,乙酰氧基水解可得羟基。



该工艺路线副产品少,选择性好。但四醋酸铅价格较贵,还原产物不易处理,而且以它在芳环上引入乙酰氧基的产率不高,一般在20%~30%。

1.3.2.3 引入硝基制酚^[1,20] 通过硝化反应可在苯环上引入硝基,硝基经还原、重氮化、水解而转化成羟基。



胡椒环较为活泼,可用混酸硝化,直接得到硝基胡椒胺,然后用铁粉、锌粉、硫化物、或催化加氢进行还原得到胡椒胺,其中铁粉还原工艺成熟,但是对环境影响较大;催化加氢技术对环境无污染,产品纯度高,应引起高度重视。

胡椒胺经重氮化、水解即可得到芝麻酚产品。但是重氮盐水解是在含有大量硫酸铜的酸性水溶液中进行的,生成的酚与水蒸气直接蒸出或有机溶液萃取与水解溶液分离,容易引起产品着色和树脂状副产物的生成。工艺研究的重点是水解介质的循环利用,以减少废水对环境造成的影响。

2 芝麻酚抗氧化活性评述^[1]

与其它合成抗氧化剂比较,合成芝麻酚毒性低,抗氧化作用强,其性质和天然芝麻酚相似,可有效地替代天然芝麻酚应用于油脂储存。表1是使用不同的抗氧化剂,对新炼制的猪油0.2 g在45℃下、20 d时的过氧化值。

表1 各种抗氧化剂对猪油保存效果

Table 1 Antioxidative activity of several antioxidants for lard

抗氧化剂 (%)	空白 control	α 生育酚 α V _E	叔丁基4-羟茴香醚 BHA	2,6-二叔丁基对甲酚 BHT	天然芝麻粉 natural sesamol	合成芝麻酚 synthetic sesamol	高粱黄酮 kafiroic flavone
0.01	4	17	19	23	31	33	37
0.05	4	11	20	50	65	64	42
0.10	4	5	21	68	75	71	53

实验数据说明合成芝麻酚抗氧化能力和天然芝麻酚大体相同,远优于合成抗氧化剂BHA、BHT和高粱黄酮。

3 结束语

抗氧化剂芝麻酚具有优异的抗氧化活性,而且更是一种重要的药物中间体。其制备技术受到了各国的高度重视。从我国的资源情况和环境保护出发,在现阶段应优先发展和优化以黄樟油素为原料的半合成技术,加快半合成技术的工业化转化,为全合成工艺技术的工业化作铺垫;重点研究开发以石化原料为基础的、环境友好型的全合成芝麻酚工艺技术。

参考文献:

- [1] 朱兆付. 合成芝麻酚抗氧化作用研究[J]. 陕西粮油科技, 1994, 19(1): 46.
- [2] 牟莉娟. 洋茉莉醛及衍生精细化学品[J]. 精细石油化工, 1999, (2): 20-22.
- [3] JUNKO T, SHOKO U. N-substituted imidazole derivative[P]. EP Patent: 0 652 219A1.
- [4] DEVAKUMAR C, SAXENA V S, MUK S K. New sesamol ethers as pyrethrum synergists[J]. Agric Biol Chem, 1985, 49(3): 725-730.
- [5] 蓝文祥. 除虫菊酯增效剂[J]. 材料导报, 1999, 13(3): 51-53.

- [6] 竹田久已, 中山 勇, 鹤田治树. メチレンジオキシベンゾルエーテル化合物、その製造法および該化合物からなる杀虫效力增强剂[P]. JP Patent: 昭 6 1 24584, 1986 2 3.
- [7] BURKE B A, ALTO P, NAIR M G, et al. Antimicrobial/ antifungal compositions[P]. U S Patent: 4 876 277, 1989 10 24.
- [8] 霍春兰, 倪兰芬, 韩定献. 标准品——芝麻酚(3,4-亚甲二氧基苯酚)的制备与检定[J]. 食品理化检验, 1997, (2): 1 5.
- [9] 卢兴梁, 赵柔云, 陈国斌, 等. 羰基铁催化黄樟油素, 丁香酚异构化反应的研究[J]. 有机化学, 1982, (5): 340-346.
- [10] 张国安, 廖新成, 崔玉荣. 洋茉莉醛香料的生产及研究概况[J]. 辽宁化工, 1988, (3): 22-25.
- [11] 蒋文伟, 牟莉娟, 朱家骅. 3,4-亚甲二氧基苯酚甲酸酯的合成[J]. 四川联合大学学报(工程科学版), 1999, 3(3): 102-106.
- [12] PANSEGRAU P D, BRANT P. Method for the production of alkoxy and aryloxy phenols[P]. US Patent: 5 840 997, 1998 11 24.
- [13] 荒木义博, 梅野正行. ベンゾ-1,3-ジオキソールの製造方法[P]. JP Patent: 平 3 275 683, 1991 12 6.
- [14] HUTCHINGS LE. Process for the conversion of hydrocarbonaceous black oil[P]. U S Patent: 3 992 285, 1976 11 16.
- [15] 田 腾正, 青井 元次朗. メチレンジオキシ芳香族化合物の制法[P]. JP Patent: 特开平 6 293 750, 1994 10 21.
- [16] MAGGIONI P, MONTECCHIA C. Process for preparing aromatic methylene dioxy compounds[P]. U S Patent: 4183861, 1980 1 15.
- [17] 赵英英, 贾洪斌, 李新富, 等. 相转移催化法合成胡椒环反应的研究[J]. 吉林大学自然科学学报, 1983, (2): 92-96.
- [18] MINK, THI H, COLE, et al. Antioxidant benzodioxole compound[P]. U S Patent: 4 499 115, 1985 2 12.
- [19] 曹秀格, 倪棠棣, 张保格. 洋茉莉醛的合成[J]. 精细石油化工, 1999, (2): 23-25.
- [20] 孟祥君, 吕 洁, 王 阳, 等. 3,4-亚甲二氧基苯胺的制备[J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(2): 90.

PREPARATION TECHNOLOGY AND ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF SESAMOL

JIANG Weiwei, LUO Jie, MOU Lijuan

(*Department of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China*)

Abstract: The preparation technology of sesamol which is a superior antioxidant and an important medicine intermediate, was discussed and analyzed in details in this paper, namely: extraction of sesamol from sesame oil with organic solvents, recovery of solvents, synthesis of sesamol from catechols, etc. The antioxidative activity of sesamol was presented herein.

Key words: sesamol; antioxidant; antioxidative activity