

羟基酪醇化学合成方法及市场应用前景

陆红彬 杨磊 樊超 (苏州弘森药业股份有限公司, 江苏 太仓 215400)

摘要: 羟基酪醇 (HT) 是一种具有广泛应用场景的抗氧化剂, 能够有效清除和抑制自由基, 并因其独特的分子结构表现出良好的给药性能和生物利用度, 在抗氧化、抗炎、防癌变等领域展现出显著潜力, 长期以来备受国内外研究者关注。其来源多样, 主要包括天然产物提取、生物合成以及化学合成等途径。本综述主要聚焦于近年来文献报道的羟基酪醇的化学合成方法, 以起始原料为分类标准, 包括邻苯二酚、酪醇、3,4-二羟基苯甲醛和丁香酚等, 系统梳理了相应的合成策略与方法, 以期为羟基酪醇合成路线的进一步优化与市场开发提供理论依据与方向参考。

关键词: 羟基酪醇; 抗氧化剂; 3,4-二羟基苯甲醛; 市场应用前景

中图分类号: O629 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5167 (2025) 036-0034-03

Chemical synthesis methods of hydroxytyrosol and market application prospects

Lu Hongbin, Yang Lei, Fan Chao (Suzhou Hongsen Pharmaceutical Co., LTD, Taicang Jiangsu 215400, China)

Abstract: Hydroxytyrosol (HT) is an antioxidant with a wide range of applications. It can effectively eliminate and inhibit free radicals. Due to its unique molecular structure, it exhibits excellent administration performance and bioavailability, and has shown significant potential in the fields of antioxidation, anti-inflammation, and cancer prevention. It has long attracted the attention of researchers at home and abroad. Its sources are diverse, mainly including natural product extraction, biosynthesis and chemical synthesis, etc. This review mainly focuses on the chemical synthesis methods of hydroxytyrosol reported in the literature in recent years. Taking the starting raw materials as the classification standard, including catechol, tyrosol, 3, 4-dihydroxybenzaldehyde and eugenol, etc., it systematically sorts out the corresponding synthesis strategies and methods, with the aim of providing theoretical basis and direction reference for the further optimization of the hydroxytyrosol synthesis route and market development.

Key words: Hydroxytyrosol; Antioxidant; 3, 4-dihydroxybenzaldehyde; Market application prospects

1 背景介绍

羟基酪醇 (Hydroxytyrosol, HT), 化学名 3,4-二羟基苯基乙醇, 是一种源自橄榄树的高活性天然多酚化合物。作为橄榄苦苷的主要水解产物, 它广泛存在于橄榄叶片、果实和初榨橄榄油中。HT 分子结构中特有的邻苯二酚基团 (苯环 3,4-位双羟基) 赋予其卓越的抗氧化性能, 被公认为目前已知最有效的天然抗氧化剂之一。

HT 的来源主要涵盖天然产物提取、生物合成和化学合成三大方面。在天然产物提取领域, 不仅受限于原料来源的不足, 而且传统提取方法虽然操作简便但提取效率偏低, 且因含有多酚结构, 易被氧化降解。最近, 张嘉恒^[1]课题组通过结合密度泛函理论 (DFT) 计算与实验验证, 创新性地设计开发了一系列苦参碱-泛醇 (MaPa) 深共熔溶剂 (DES) 体系, 该体系在超声波辅助下可从橄榄叶中高效提取 HT, 且无需额外分离步骤。

在生物合成方面, 研究者们开发了多种创新方法。中国发明专利 201910882020.9 公开了一种基于大肠杆菌的酶促合成路线, 该方案利用重组菌株同时表达 L-苯丙氨酸脱氢酶、 α -酮酸脱羧酶和醇脱氢酶, 以 L-

多巴为底物高效合成 HT。另一专利 202010582557.6 则报道了将质粒 pACYC-HpaBC、pET-LAAD-ARO10 和 pRSF-PAR 共转化至大肠杆菌 BL21(DE3) 中, 构建出能以酪氨酸为底物催化合成 HT 的重组菌株。Chen 课题组针对 HT 生物合成中的关键酶——4-羟苯乙酸 3-羟化酶复合物 (HpaB) 和黄素还原酶 (HpaC) 进行了深入研究, 通过易错 PCR 构建突变体文库并建立高通量筛选方法, 成功开发出高产 HT 的 HpaB 突变体^[2]。

在酶法生物转化领域, Hamza 和 Sayadi 率先采用尼日尔曲霉产生的葡萄糖苷酶催化油菜叶提取物和橄榄厂废水的生物转化, 实现了 HT 的提取^[3]。Chatzikonstantinou 等创新性地将 β -葡萄糖苷酶固定在壳聚糖涂层磁珠上, 显著提高了橄榄苦苷的转化率 (超过 90%) 和 HT 的富集度^[4]。Macedo 等将微波处理与果胶酶、纤维素酶等联用, 从橄榄果渣中提取 HT 的得率达到 59.29 mg/kg。Briante 等通过固定化嗜热 β -糖苷酶, 实现了 HT 的高纯度制备 (91-94 wt%)。

Deri-Zenaty 等开发的连续双酶反应系统, 利用固定化酪氨酸酶和葡萄糖脱氢酶, 最终 HT 浓度达 7.68g/

L. 在非转基因生物转化方面, Bouallagui 和 Sayadi 采用固定化铜绿假单胞菌静息细胞实现了 HT 的高效生产。

Anissi 等则开发了能转化酪醇或 L-酪氨酸产生 HT 的革兰氏阳性细菌 *R. pyridinivorans* 3 HYL-AO。在转基因生物领域, Yao 等通过优化酶步骤和采用 HT 响应生物传感器, 使酪氨酸到 HT 的转化效率达到 95%。Muniz-Calvo 等和 Bisquert 等分别通过异源表达和基因组整合 HpaBC 酶复合物, 显著提高了酿酒酵母中 HT 的产量。Liu 等创新性地开发了酿酒酵母和大肠杆菌共培养系统, 实现 HT 的从头高效生物合成。

相较于天然产物提取和生物合成方法, 化学合成法的原料来源广泛、经济, 具有更强的操作灵活性, 适用于大规模制备。本文总结了近年来 HT 化学合成方法的研究进展, 为后续工艺优化和新方法开发提供重要参考。

2 羟基酪醇的化学合成方法

HT 的化学合成策略可根据起始原料及关键结构特征系统性地划分为以下四类 (见图 1): ①以邻苯二酚 1 为起始原料的合成路线; ②基于酪醇 2 的合成方法; ③以 3,4-二羟基苯甲醛 3 为前体的合成途径; ④其他结构为原料的合成策略 (例如丁香酚 4)。下文将针对这些合成方案展开详细讨论, 重点分析各路线的操作细节、可行性以及实际应用中的优势与局限性等, 为 HT 的工业化合成提供理论支持。

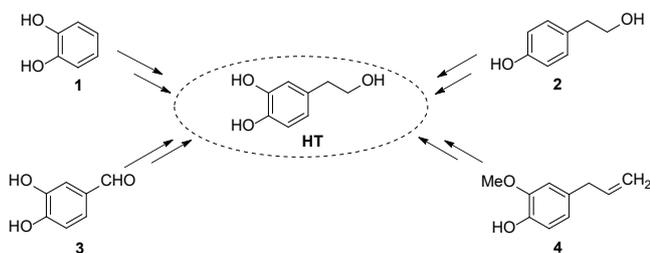


图 1 HT 化学合成的四条路线

2.1 以邻苯二酚为起始原料合成羟基酪醇

2018 年, Ziosi 等人^[5]报道了一条以邻苯二酚 1 为起始原料的 HT 合成路线 (见图 2)。该路线首先通过 2,2-二甲氧基乙醛 5 和邻苯二酚 1 进行反应, 生成关键中间体 4-(2-羟基乙基缩醛)-1,2-苯二酚 6, 随后经钯催化还原最终得到目标产物 HT。虽然该合成策略具有反应步骤短的优势, 但由于涉及贵金属钯催化剂的使用且收率不高, 在绿色化学和经济效益方面存在明显不足。

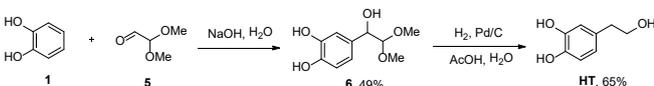


图 2 以邻苯二酚 1 为起始原料合成 HT

2.2 以酪醇为起始原料合成羟基酪醇

Bovicelli 等人报道了一种由酪醇 2 为原料合成 HT 的方法 (见图 3), 但该合成路线需经历多步反应, 包括单溴化、Ullmann 反应实现甲氧基取代溴、二乙酰化保护及最终脱保护步骤, 由于每步反应收率都很高, 所以目标产物的总收率并不低^[6]。

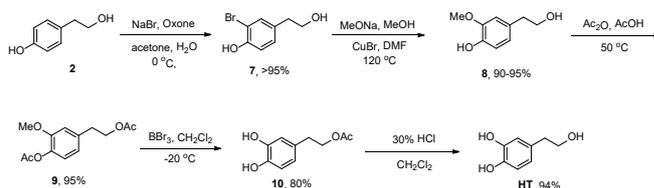


图 3 由酪醇 2 为原料合成 HT

Zappia 等研究者报道了一种从酪醇 2 出发, 通过关键的 Baeyer-Villiger 氧化反应高效、经济地合成 HT 的新方法 (见图 4)。该合成路线首先对酪醇 2 的醇羟基进行乙酰基保护, 以 94% 收率得到乙酸酯中间体 11; 随后使用多聚甲醛 /MgCl₂ 对酚邻位进行甲酰化反应, 以 72% 的收率获得相应的水杨醛衍生物 12。此化合物经 Baeyer-Villiger 氧化反应以接近定量收率构建邻苯二酚结构单元, 得到 10; 最后通过水解 10 中的乙酰基以 79% 的收率得到目标产物 HT。

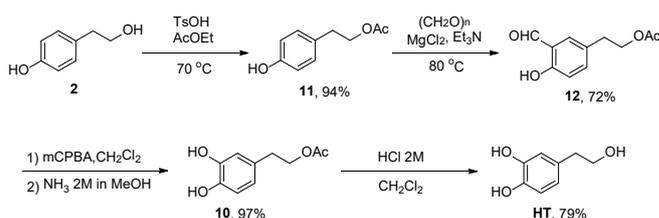


图 4 水解 10 中的乙酰基以 79% 的收率得到目标产物 HT

2.3 以 3,4-二羟基苯甲醛为起始原料合成羟基酪醇

张等人开发了以 3,4-二羟基苯甲醛 3 为起始原料的合成路线^[7]。该路线首先将化合物 3 的两个游离酚羟基进行苄基保护得到 13, 随后通过 α -氰基烯胺中间体 14 实现醛基的增碳同系化反应, 并在酸性条件下水解 14 转化为羧酸 15; 该羧酸经硼氢化钠还原为相应的醇 16, 最终通过 H₂/Pd-C 催化氢解脱除苄基保护基, 得以合成 HT (见图 5)。

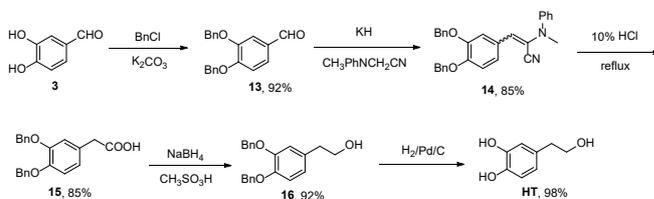


图 5 H₂/Pd-C 催化氢解脱除苄基保护基合成 HT

2.4 由其他结构合成羟基酪醇

另有以丁香酚 4 为起始原料合成 HT 的路线 (见

图6)。该方法首先将丁香酚4溶于乙醇,臭氧氧化后的中间体在硼氢化钠作用下选择性还原,反应以>98%的收率得到高香草醇8。随后将高香草醇8溶于乙酸乙酯,在高碘酸钠氧化剂和无水硫酸钠存在下把苯环的羟基氧化成醌17,然后使用过二亚硫酸钠原位还原醌,最终以78%的收率获得目标产物HT。该路线通过两步连续的选择性转化,实现从丁香酚4到HT的高效合成。

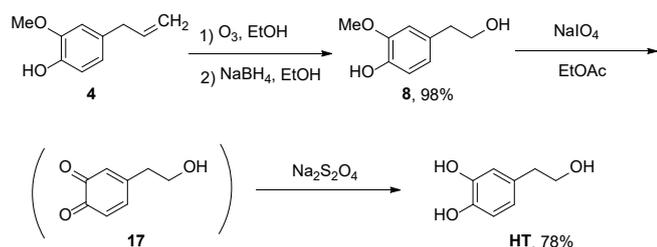


图6以丁香酚4为起始原料合成HT路线

3 羟基酪醇化学合成品的市场应用前景

羟基酪醇HT的氧化机制主要体现在三个方面:首先能够直接清除自由基,高效中和羟基自由基等活性氧物种;其次通过特异性螯合铜、铁等金属离子,有效抑制金属催化自由基的生成;更重要的是,HT独特的分子结构使其能够通过被动扩散方式穿透细胞膜,直接作用于细胞内环境,中和代谢过程中产生的自由基,发挥细胞保护作用。

基于其显著的健康功效和安全性,HT已获得多项国际权威认证:美国食品药品监督管理局将其列为GRAS(公认安全)物质;欧盟委员会通过2017/2373号决议批准化学合成HT作为新型食品原料;中国国家卫生健康委员会也于2024年7月25日正式批准HT作为食品添加剂新品种使用。这些认证不仅证实了HT的安全性,更为其在功能性食品、营养补充剂、预防性药物和化妆品等领域的应用开辟了广阔前景。

在食品行业,HT作为抗氧化剂、保鲜剂,可用于植物油、饮料、肉类制品等,用于食品保鲜,延长保质期,提升产品品质;含有羟基酪醇的饮料可以有效降低LDL-C水平,具有显著的心血管健康益处。在医药领域,HT在抗肥胖、心血管疾病预防、神经保护等方面有应用潜力,相关药物研发也在持续推进中。

在化妆品行业,HT因其抗氧化、抗炎、保湿等功效,被用于护肤品、面膜等产品,市场需求持续增长。2023年全球羟基酪醇市场估值约23亿美元,预计到2033年将达46亿美元,年复合增长率约7.2%。而HT在中国的市场潜力更是巨大,随着国人健康意识的持续提升,其需求呈快速增长趋势,市场前景十分看好。

4 结语

羟基酪醇因其显著的抗氧化、抗炎及抗癌等生物活性受到广泛关注,尤其在2024年被中国正式批准作为食品添加剂后,其在药品、食品、化妆品及保健品等领域的应用潜力进一步扩大。本文系统综述了羟基酪醇的化学合成方法,通过逆合成分析,将其分子骨架合理拆解为邻苯二酚、酪醇及3,4-二羟基苯甲醛等关键结构单元,并据此对现有合成路线进行分类梳理与详细评述。本综述旨在全面、客观地总结已有研究成果,以期为该化合物合成工艺的进一步优化与改进,更好的实现市场应用价值。

参考文献:

- [1] HU M, HAN B, XIE L, et al. Ultrasonic assisted natural deep eutectic solvents as a green and efficient approach for extraction of hydroxytyrosol from olive leaves [J]. *Industrial Chemistry & Materials*, 2024, 2(2): 309-320.
- [2] XU W, YANG C, XIA Y, et al. High-Level Production of Tyrosol with Noninduced Recombinant Escherichia coli by Metabolic Engineering [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(16): 4616-4623.
- [3] HAMZA M, SAYADI S. High production of Aspergillus niger β -glucosidase at pilot-scale and application for hydroxytyrosol release from olive by-product [J]. *International Journal of Food Science and Technology*, 2015, 50(8): 1882-1890.
- [4] CHATZIKONSTANTINOVA V, GIANNAKOPOULOU A, SPYROU S, et al. Production of hydroxytyrosol rich extract from Olea europaea leaf with enhanced biological activity using immobilized enzyme reactors [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2022, 29(20): 29624-29637.
- [5] ZIOSI P, PAOLUCCI C, SANTARELLI F, et al. A Two-Step Process for the Synthesis of Hydroxytyrosol [J]. *ChemSusChem*, 2018, 11(13): 2202-2210.
- [6] BOVICELLI P, ANTONIOLETTI R, MANCINI S, et al. Expedient Synthesis of Hydroxytyrosol and its Esters [J]. *Synthetic Communications*, 2007, 37(23): 4245-4252.
- [7] ZHANG Z-L, CHEN J, XU Q, et al. Efficient synthesis of hydroxytyrosol from 3, 4-dihydroxybenzaldehyde [J]. *Synthetic Communications*, 2012, 42(6): 794-798.

作者简介:

陆红彬(1975-),男,汉族,江苏苏州人,硕士,中级工程师,研究方向:药品研发生产。