



木质素源多巴胺的合成新工艺

董琳, 陈祖鹏*

南京林业大学化学工程学院, 林产化学与材料国际创新高地, 江苏省林业资源高效加工利用协同创新中心, 南京 210037

* 联系人, E-mail: czp@njfu.edu.cn

An innovative strategy for production of dopamine from lignin

Lin Dong & Zupeng Chen*

Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, International Innovation Center for Forest Chemicals and Materials, College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China

* Corresponding author, E-mail: czp@njfu.edu.cn

doi: [10.1360/TB-2023-0862](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0862)

多巴胺是一类用于调节肾功能、血压和神经行为的商用药物, 广泛用于治疗精神分裂症、阿尔兹海默病、抑郁症等多种疾病^[1]. 同时也被应用于聚多巴胺基材料领域, 特别是氮掺杂碳基电极材料, 被认为是高性能电极材料的未来^[2]. 根据相关报告, 2022年全球多巴胺的市场份额超过3.2亿美元, 预计未来10年多巴胺的需求将以每年8.2%的速度增长, 多巴胺的合成引起了全世界的关注. 传统的多巴胺合成路线包括化学合成和生物合成两大类. 化学合成路线以香兰素为底物, 经过一系列缩合、还原和水解反应, 得到盐酸多巴胺. 然而, 香兰素和反应中间体的稳定性较差, 容易聚合产生高沸点的副产物, 常规分离技术很难得到高纯度产品. 同时, 在还原过程中需要使用大量的锌和汞, 可能造成严重的环境污染. 生物合成路线, 以儿茶酚为底物, 在多种酶的共同催化作用下合成多巴胺. 然而, 该合成路线依然面临着反应时间长、反应窗口窄、成本高等不足. 因此, 开发一种经济性的绿色合成路线, 对于多巴胺的大规模应用具有重要意义.

木质素约占木质生物质质量的15%~35%, 能量的30%~40%, 是自然界最丰富的天然芳香族化合物来源. 在我国, 木质素的工业来源主要是造纸工业的副产物, 年产量约为5000万吨, 其中超过95%的木质素都作为废弃物以直接填埋或焚烧的方式处理, 造成了严重的环境污染和资源浪费. 发展高效的木质素利用策略, 将木质素转化为高附加值化学品, 实现工业废物的变废为宝, 具有重要的经济价值和社会效益^[3]. 构成木质素的结构单元是苯丙烷基酚类单体, 与多巴胺的结构极为相似, 这为木质素定向催化转化合成多巴胺提供了巨大的潜力. 最近, 本课题组^[4]开发了一种从木质素到多巴胺的四步催化转化策略, 经过解聚、脱保护、胺化和水解, 高选择性得到多巴胺(图1(a)), 单体收率为74.5%, 产品纯度高于

98%. 该研究成果发表于*Nature Communications*.

木质素是由紫丁香基(S)、愈创木基(G)和对羟丙基(H)3种芳香族单体通过C-O/C-C键连接而成的高聚物. 其中, 愈创木基(G)结构中包含一个羟基和一个甲氧基, 与多巴胺的双酚羟基结构一致. 因此, 选用含有愈创木基(G)结构较多的软木木质素为反应底物, 例如松木木质素和杉木木质素. 木质素合成多巴胺策略的第一步是木质素解聚, 即高效断裂木质素结构单元之间的连接键, 选择性得到木质素单体. 常用的木质素解聚策略中, 解聚产物以苯丙烷单元为主, 而多巴胺分子的结构为苯乙烷单元. 为此, 选用木质素酸解聚策略, 选择性地将木质素解聚为苯乙烷单元结构^[5]. 同时, 为了避免解聚产物的聚合, 加入二醇类化合物作为保护剂. 以软木木质素为底物, 二氧六环为溶剂, 硫酸为催化剂, 乙二醇为保护剂, 目标产物2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,3-二氧戊环(化合物1)的质量产率最高为10.3 wt.%, 木质素解聚效率高达95.4%.

为了合成多巴胺中的胺基官能团, 化合物1需要进一步脱保护生成醇, 作为胺化反应的前驱体. 对比了3种合成策略. (1) 以Ru/C为催化剂, 在氢气气氛中, 主要产物为2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-乙醇(化合物2)和4-乙基-2-甲氧基苯酚(化合物2a), 目标产物化合物2的产率仅为23.3%. 这是由于化合物2会进一步过度氢解, 生成化合物2a; (2) 加入少量的水, 在硫酸作用下直接水解, 得到2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-乙醛(化合物1b), 产率为77.5%. 然而, 化合物1b并不稳定, 随着反应时间的延长, 会发生聚合生成低聚物; (3) 同时加入少量水和Ru/C催化剂, 在低压氢气气氛中, 化合物1首先发生水解生成化合物1b, 进一步加氢得到化合物2. 化合物2的产率可达90.3%, 且不会发生聚合和过度氢解. 因此, 选择第3种合成策略, 在水和Ru/C催化剂的协同作用下, 合成具有醇类结构的

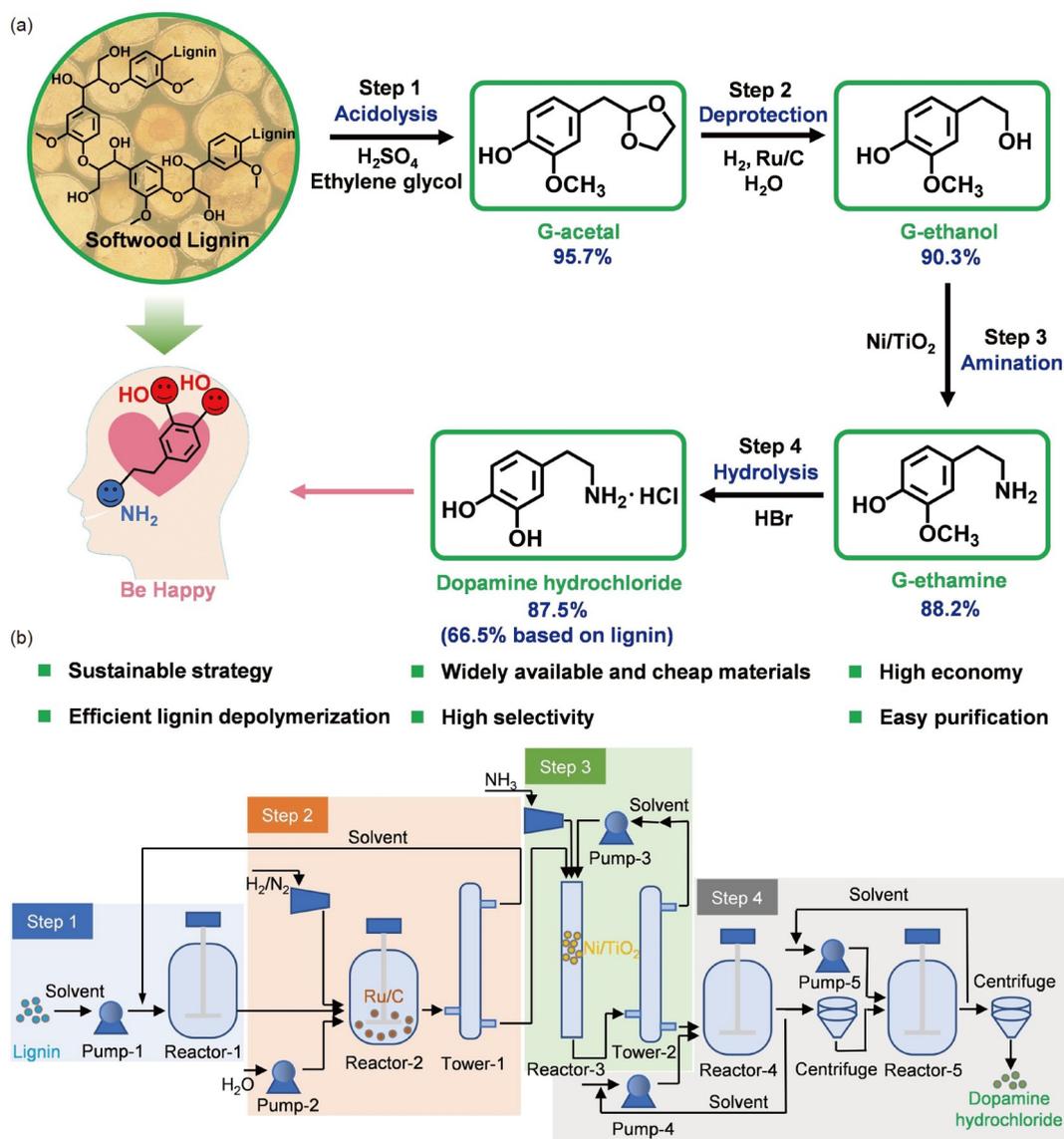


图1 (网络版彩色)多巴胺的合成策略^[4]。(a) 本工作提出的软木木质素到盐酸多巴胺的合成路线; (b) 软木木质素合成盐酸多巴胺的工艺流程模型及经济核算

Figure 1 (Color online) Strategies employed for dopamine production^[4]. (a) Lignin to-dopamine hydrochloride route developed in this work. (b) Conceptual process modeling for dopamine hydrochloride production from softwood lignin

化合物2。

化合物2与氨气发生胺化反应即可得到具有苯乙胺结构的2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-乙胺(化合物3)。多种常见的应用于还原胺化反应的镍基或钌基催化剂被筛选和测试。在固定床反应器上,优化了催化反应条件,研究发现10% Ni/TiO₂催化剂表现出最佳的还原胺化催化性能。在160°C条件下,化合物2的转化率为100%,化合物3的产率可达88.2%。此外,65% Ni/Al₂O₃和5% Ru/C催化剂也表现出较好的催化活性,综合考虑金属负载量和金属价格,选用10% Ni/TiO₂催化剂为最佳催化剂。

在酸催化的作用下,化合物3经过水解反应即可合成多

巴胺。对比了氢溴酸、氢碘酸和盐酸3种常见的均相酸,研究发现只有在氢溴酸中,反应之后会产生大量的白色沉淀。结合表征结果,证明该固体沉淀即为多巴胺氢溴酸盐,收率高达94.5%。为了得到应用更为广泛的盐酸多巴胺,将多巴胺氢溴酸盐溶于热乙醇中,并加入盐酸,充分搅拌,静置得到盐酸多巴胺固体沉淀。经过简单的过滤和干燥,即可获得纯度大于98%的盐酸多巴胺。以软木木质素计算,盐酸多巴胺的质量产率为6.4 wt.%,摩尔产率为341 μmol/g。基于上述实验结果,我们还建立了反应工艺模型进行经济技术分析(图1(b)),在该研究提出的合成路线中,盐酸多巴胺的生产成本约为220万元/吨,远低于传统盐酸多巴胺的生产成本400~600万

元/吨, 说明该反应路线具有较高的经济性和应用前景.

多巴胺在生物医药领域和先进材料领域具有十分广泛的用途, 但高昂的生产成本限制了其大规模应用. 该研究首次以生物质资源中的木质素为原料, 经过解聚、脱保护、胺化和水解四步催化转化过程, 合成高附加值化学品多巴胺.

同时, 多巴胺产物可以自动沉降, 经过简单的离心和过滤, 即可获得高纯度多巴胺, 极大地降低了生产成本. 尽管木质素合成多巴胺的过程仍停留在实验室阶段, 它依然是生物质高值化利用领域值得深入探究的方向之一, 后续的研究进展和前景非常值得关注.

推荐阅读文献

- 1 Zhang A, Neumeyer J L, Baldessarini R J. Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: Potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders. *Chem Rev*, 2007, 107: 274–302
- 2 Han X, Ling X, Yu D, et al. Atomically dispersed binary Co-Ni sites in nitrogen-doped hollow carbon nanocubes for reversible oxygen reduction and evolution. *Adv Mater*, 2019, 31: 1905622
- 3 Lin L, Han X, Han B, et al. Emerging heterogeneous catalysts for biomass conversion: Studies of the reaction mechanism. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 11270–11292
- 4 Dong L, Wang Y, Dong Y, et al. Sustainable production of dopamine hydrochloride from softwood lignin. *Nat Commun*, 2023, 14: 4996
- 5 Deuss P J, Scott M, Tran F, et al. Aromatic monomers by *in situ* conversion of reactive intermediates in the acid-catalyzed depolymerization of lignin. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 7456–7467