

金合欢基溴合成角鲨烯反应及异构体形成机理的研究^{*}



SUN Z

孙 震, 赵振东^{*}, 李冬梅, 刘先章

(中国林业科学研究院 林产化学工业研究所, 江苏 南京 210042)

摘 要: 通过自制高效偶联试剂三三苯基膦氯化亚钴和自制金合欢基溴的还原偶联反应, 成功地合成了角鲨烯。初步探索了主要反应条件如反应时间等对偶联反应中产物角鲨烯得率的影响。结果表明, 在常温、偶联试剂过量 10%、反应 4 h 及充分搅拌的条件下, 角鲨烯得率 45.6%。用 GC 和 GC-MS 分析了合成产物角鲨烯, 探讨了角鲨烯 6 个异构体的形成机理和可能的化学结构以及在 GC 图谱中的出峰顺序。另外, 还探讨了合成三三苯基膦氯化亚钴中硼氢化钠滴加速度和搅拌速率对反应的影响。

关键词: 角鲨烯; 三三苯基膦氯化亚钴; 金合欢基溴; 还原偶联

中图分类号: TQ351.014 文献标识码: A 文章编号: 0253-2417(2005)02-0001-05

RESEARCHES ON SYNTHESIS OF SQUALENE FROM FARNESYL BROMIDE AND MECHANISM OF ISOMER FORMATION

SUN Zhen, ZHAO Zhen-dong, LI Dong-mei, LIU Xian-zhang

(Institute of Chemical Industry of Forest Products CAF, Nanjing 210042, China)

Abstract Squalene was successfully synthesized from farnesyl bromide with the highly efficient reductive coupling reagent tri-phenylphosphine cobalt chloride that was freshly prepared in the laboratory. Effects of main reaction conditions such as reaction time to the coupling reaction and the yield of squalene were studied primarily. The results showed that the yield of squalene was achieved at 45.6% under conditions of room temperature, extra 10% of the coupling agent, 4 h and efficient stirring. The product was analyzed by gas chromatography and GC-MS, and the possible formation mechanism and structures of the 6 isomers as well as their sequence in the chromatographic chart were predicted. In addition, the effects of the changing speed of NaBH_4 and stirring condition to the reaction preparing the reagent were also studied.

Key words squalene; tri-phenylphosphine cobalt chloride; farnesyl bromide; reductive coupling

自然界中的角鲨烯(即 2,6,10,15,19,23-六甲基-2,6,10,14,18,22-二十四碳六烯)广泛存在于动植物体内^[1], 动物中以深海鲨鱼肝油含量最为丰富, 植物中则以苜蓿子油含量最多。因其生物活性作用, 被广泛应用于医药、化妆品等领域。由于其主要来源是受保护的深海鲨鱼, 无法满足日益增长的市场需求且价格昂贵, 长期以来研究者一直在寻求合成角鲨烯的方法^[2-3]。如, 1970 年 Johnson 和 Wertenan 等^[4-6]从 2,5-二甲氧基四氢呋喃水解制得的丁二醛出发经过多步反应全合成了角鲨烯。1980 年 Scott 等^[6]从香叶基丙酮出发也合成了角鲨烯。Mamose 等^[8-9]在 1983 年使用了 $\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ 做偶联试剂, 从金合欢基溴出发, 得到了 55% 全反式结构的角鲨烯。这些报道的合成反应, 不是存在步数过多、反应复杂等缺点, 就是实验规模过小(只在 mmol 级), 与实际应用尚有较大差别。为了早日实

* 收稿日期: 2004-04-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39970600)

作者简介: 孙震(1973-), 男, 江苏宜兴人, 助理研究员, 硕士, 从事林产化学加工研究

* 通讯作者: 赵振东, 研究员, 博士生导师; E-mail: zdzhao@public1.ptt.js.cn

现角鲨烯的化学合成,作者在尽量扩大实验规模的基础上,进一步探索了从金合欢基溴合成角鲨烯反应的可行性,对该反应的反应机理等获得了更深入的认识。

1 实验部分

1.1 主要原料、试剂与仪器

金合欢基溴为自制品,具体合成方法请参见文献 [10]。三苯基膦、 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、苯、正己烷、环己烷、无水乙醇等为市售化学试剂。

产物的色谱分析使用上分 1102 GC 型气相色谱仪, SE-54 石英毛细管气相色谱柱 ($\phi 0.25\text{ mm} \times 30\text{ m}$), 程序升温 200~280 °C, 升温速率为 5 °C/min, 进样器温度 280 °C, 检测器温度 220 °C, 载气为 N_2 。

1.2 偶联试剂三三苯基膦氯化亚钴 [$\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$] 的制备^[11-12]

分别称取 26.2 g (0.11 mol) $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 97 g (0.37 mol) 三苯基膦, 移入 500 mL 三口烧瓶中, 加入 250 mL 无水乙醇, 反应液呈宝蓝色。磁力搅拌, 通氮气保护。室温下滴加 4.6 g NaBH_4 (0.12 mol) 在 60 mL 无水乙醇中形成悬浮液, 随即有棕色物质生成。约 0.5 h 滴加完毕, 反应混合物为蓝绿色溶液与棕色固体物。继续搅拌 2 h, 然后将反应混合物进行抽滤, 得到棕色固体和蓝色滤液。无水乙醇洗涤 3 次, 继续抽滤数小时, 然后移入真空干燥器中抽真空干燥, 得到棕绿色固体物质, 产率大于 90%。

1.3 金合欢基溴的还原偶联反应

将自制 $\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ 移入 500 mL 四口烧瓶中, 加入 150 mL 苯, 反应液呈墨绿色。通氮气保护, 在磁力搅拌器搅拌下将自制的相当于 0.1 mol 金合欢基溴的正己烷溶液一次投入反应瓶中, 在室温下反应 4 h, 得蓝色反应液。将反应混合物移入 500 mL 分液漏斗中, 加入 100 mL 水, 振摇, 静置分层, 分去水相, 再重复操作 2 次。有机相转移至 500 mL 三角瓶中, 加入适量无水硫酸钠, 待充分干燥后过滤。然后加入 50 mL 碘甲烷, 室温下搅拌 2 h, 有大量白色沉淀产生, 过滤。滤液用旋转蒸发器蒸除溶剂后, 快速经过短硅胶柱, 并以正己烷进行洗脱。然后于旋转蒸发器蒸除溶剂, 得到偶联产物, 于冰箱中冷藏保存备分析用。

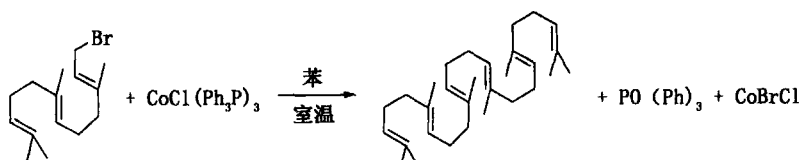
2 结果与讨论

2.1 偶联试剂 $\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ 合成反应的主要影响因素

$\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ 在固态下可以比较稳定地保存, 而在溶液中会很快被氧化, 因此反应要在氮气保护下进行。制备 $\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ 时, NaBH_4 滴加速度不可过快, 应控制在 0.5 h 以上, 太快会产生其他形式的络合物 [$\text{Co}(\text{BH}_4)(\text{Ph}_3\text{P})_3$], 对反应产生不可预知的结果。搅拌好坏对反应的影响比较大。在反应物比较多时, 采用磁力搅拌效果较差, 需用电动搅拌, 才能保证搅拌效果。搅拌速率以 200 r/min 左右为宜。另外, 反应结束后, 由于反应混合物中心积聚较多的未反应的三苯基膦, 在抽滤时会堵塞布氏漏斗, 使阻力增大, 导致固体物很难抽干, 需加以注意。

2.2 金合欢基溴的还原偶联反应及其主要影响因素

经过金合欢基溴的偶联反应合成角鲨烯的反应方程式如下:



反应在室温下进行, 可以取得较好的结果, 且易于操作。为了使溴化物可以完全偶合, 还原偶联试剂用量需要过量 10%。反应时间对反应结果有一定的影响, 本研究在相同还原偶联试剂用量和室温的条件下, 进行了不同反应时间的研究, 结果见图 1。

由图 1 可以看出, 反应 4 h 可以得到最佳得率。反应时间不够则偶合反应不完全, 而时间过长, 生

成的角鲨烯在当前反应条件下很可能发生了分解, 生成大量十五碳三烯类化合物。其可能的原因是反应体系发生了变化, 反应中原来的 Co^+ 被氧化为 Co^{2+} , 而 Co^{2+} 可以对角鲨烯进行催化分解, 所以反应时间增加使副产物也相应增加。

另外, 在以水洗涤金合欢基溴还原偶联反应后的反应液时, 由于反应液中存在较多三苯基膦, 极易发生乳化, 洗涤液采用离心分离的方法比较理想。三苯基膦在很多溶剂中都有一定的溶解度, 对目的产物的纯化造成影响。因此, 还需要在洗涤并干燥过的反应液中加入过量于三苯基膦的碘甲烷, 二者生成白色沉淀物从而可将三苯基膦分离。

2.3 产物的色谱组成

金合欢基溴偶联反应得到的粗产物经气相色谱分析得到的结果见图 2。

由图 2 得知, 偶联产物中主要有两类物质 (不包括最前面的溶剂峰)。前面一组化合物 (保留时间 4~6 min) 经 GC-MS 分析确认为十五碳三烯 (即金合欢烯) 类化合物, 应该是反应中偶联的金合欢基溴或金合欢醇转化而来, 其含量因反应条件不同而不同, 为反应的主要副产物。后面一组化合物 (保留时间为 30~40 min) 有 7 个主峰, 以及多个小峰。经 GC-MS 分析证明主峰为三十碳六烯类化合物, 即偶联产物。色谱图中最后一个主峰用标准化合物比对证实其与天然角鲨烯结构相同, 其他为异构体化合物。

2.4 产物的物理性质

通过以上反应得到的合成角鲨烯, 其外观为无色至淡黄色粘稠状液体, 有特殊香气。反应产物经过 GC-MS 测定, 结果表明 6 个主产物峰是三十碳六烯类化合物, 主要副产物为十五碳三烯类化合物。反应主产物的 MS 图谱与角鲨烯的标准图谱一致。由此可以证明, 合成的偶联化合物是角鲨烯类化合物。各主要色谱峰的质谱数据如下:

MS(m/z): a) 411($M+1$, 1), 410(M^+ , 4), 367(1), 341(2), 231(8), 177(11), 149(20), 123(50), 109(27), 95(42), 81(88), 69(100), 55(30), 41(49); b) 411($M+1$, 1), 410(M^+ , 2), 367(1), 341(2), 299(1), 273(1), 247(4), 193(7), 149(12), 137(18), 123(13), 109(13), 95(26), 81(66), 69(100), 55(15), 41(23); c) 411($M+1$, 1), 410(M^+ , 4), 367(1), 341(2), 231(8), 177(11), 149(20), 123(50), 109(33), 95(42), 81(88), 69(100), 55(30), 41(49); d) 411($M+1$, 1), 410(M^+ , 4), 367(1), 341(2), 231(8), 177(11), 149(20), 123(50), 109(33), 95(42), 81(88), 69(100), 55(30), 41(49); e) 411($M+1$, 1), 410(M^+ , 3), 367(2), 341(6), 299(2), 273(2), 231(3), 191(6), 149(17), 137(38), 123(19), 109(16), 95(27), 81(100), 69(91); f) 411($M+1$, 1), 410(M^+ , 2), 367(1), 341(2), 299(1), 273(1), 247(4), 193(7), 149(12), 137(18), 123(13), 109(13), 95(26), 81(66), 69(100), 55(15), 41(23)。

2.5 金合欢基溴偶联反应机理及角鲨烯各异构体可能结构

由于初始原料金合欢醇有 4 种顺反异构体, 溴化得到的溴化产物也同样含有 4 种顺反异构体 (见图 3 中的结构式 A、B、C 和 D)。偶联时, 化合物发生烯丙基重排, 生成 2 种新化合物 (见图 3 中的结构式 E 和 F) 参加反应。可能的溴化物异构体如图 3 所示。

因偶联反应有 6 种化合物参加, 应该有 36 种组合方式, 除去由于对称性引起的重复结构, 理论上应

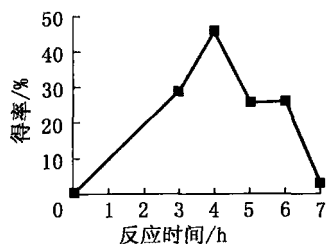
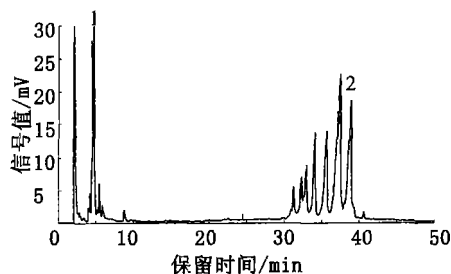


图 1 反应时间对还原偶联反应得率的影响

Fig 1 Effect of reacting time on yield of reductive coupling reaction products



1 金合欢烯炔类 farneses
2 天然角鲨烯 squalene

图 2 还原偶联产物的气相色谱图

Fig 2 Gas chromatogram of the reductive coupling reaction products

该生成 21 种偶联产物。但实际上,从偶联产物的气相色谱分析图谱来看,只有 6 个主要色谱峰。其主要原因可能是由于全顺式结构的位能比较高,在混合物中比较少,溴化物 E 和 F 不稳定,在混合物中可能更少。反应时,溴原子处于反式位置的溴化物 A 和 C,其发生自身偶合反应的机会应该多于相应的顺式异构体 B 和 D,而立体位阻比较大的叔碳异构体 E 和 F 发生自身偶合反应的机会则更低。也就是说,实际上发生偶联反应的可能是以 4 种金合欢基溴的自身以及相互之间的偶联为主,形成 10 个可能的异构体。由于其中一部分异构体在气相色谱分析时未能得到分离而相互重叠,所以,只在色谱图上观察到 7 个主峰。主要的偶联方式与形成角鲨烯的可能结构如图 4

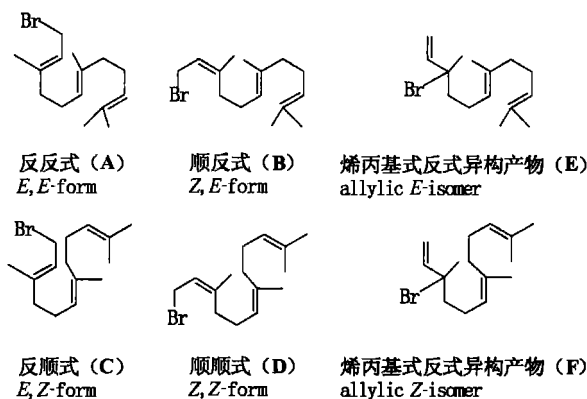


图 3 可能的溴化合物结构

Fig 3 Predicted structures of famesyl bromide

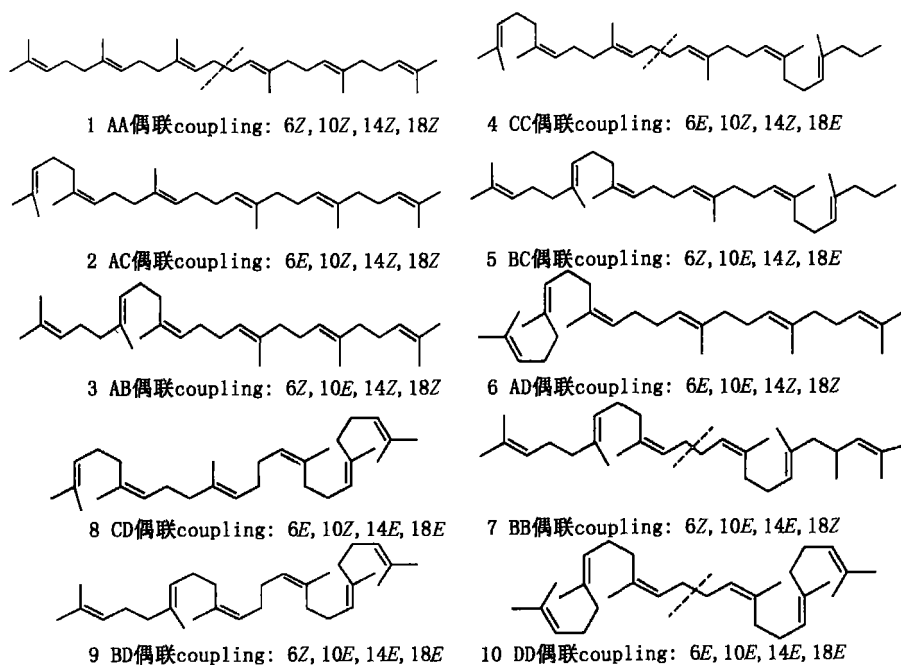


图 4 可能的偶联方式及偶联产物结构

Fig 4 Main patterns of coupling and predicted structures of coupled squalenes

从广泛意义上说,以上异构体都是角鲨烯,从天然物模拟合成来说,选择特定异构体的工作还有待进一步深入。因为在 GC-MS 上无法将这几个化合物结构区别开来,作者根据色谱条件及气相色谱基本原理对这几个化合物的出峰顺序进行了推测。

根据一般 SE-54 色谱柱的色谱分析经验,反式结构的化合物保留时间一般较长,顺式结构的化合物保留时间较短,而且顺式结构单元越多保留时间应越短。另外,结构紧凑的分子保留时间比结构松散的分子保留时间短。通过用标样核对色谱中的成分,已经证实上述结构中全反式金合欢基溴 (A) 的 AA 偶联产物与天然角鲨烯具有相同的结构,在色谱图中为最后流出的主峰,与上述判断结果一致。所以,上述各异构体在 SE-54 色谱柱上的保留时间长短顺序可能如各异构体化合物编号顺序,即编号越小的异构体出峰时间越长,编号越大的异构体出峰时间越短。

3 结 论

3.1 制备本反应关键偶联试剂 $\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ 时, NaBH_4 滴加速度不可过快, 应该在 0.5 h 以上滴加完毕, 以免副产物的生成。搅拌对反应的结果影响很大, 因此要创造较好的搅拌条件使反应顺利进行。

3.2 使用自己合成的还原偶联试剂 $\text{CoCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$, 在温和的反应条件下, 成功地合成了角鲨烯。而且达到了 0.1 摩尔级别的较大合成试验规模, 比文献记载扩大了 50 倍, 获得了令人满意的结果。

3.3 初步探索了主要反应条件如反应时间等对偶联反应中角鲨烯产物得率的影响。结果表明, 在常温、偶联试剂过量 10%、反应 4 h 及充分搅拌的条件下可以得到 45.6% 的得率。

3.4 用 GC 和 GC-MS 研究了偶联产物的组成, 探讨了合成角鲨烯产品中各异构体的形成机理和可能的化学结构。

参考文献:

- [1] 赵振东, 孙 震. 生物活性物质角鲨烯的资源及其应用研究进展 [J]. 林产化学与工业, 2004, 24(3): 107-112
- [2] 赵振东, 孙 震. 角鲨烯化学及生物合成研究现状 [J]. 林产化学与工业, 2003, 23(4): 95-98
- [3] 赵振东. 松节油合成生物活性角鲨烯反应路线的研究 [J]. 林产化学与工业, 2004, 24(增): 20-24
- [4] JOHNSON W S, WERTHEMANN L, BARTLETT W R, *et al*. A simple stereoselective version of the Claisen rearrangement leading to transubstituted olefinic bonds [J]. J Am Chem Soc, 1970, 92(3): 741-743.
- [5] WERTHEMANN L, JOHNSON W S. Application of the chiral ketal Claisen rearrangement to the total synthesis of squalene [J]. Proc Nat Acad Sci U S, 1970, 67(3): 1465-1467.
- [6] WERTHEMANN L, JOHNSON W S. Application of the chiral ketal Claisen reaction to the total synthesis of squalene. Experimental details [J]. Proc Nat Acad Sci U S, 1970, 67(4): 1810-1813.
- [7] SCOTT J W, VALENTINE D J. Facile catalytic syntheses of squalene [J]. Org Prep Proced Int, 1980, 12(1-2): 7-11
- [8] MOMOSE D, GUCHIKI, SUGIYAMA T, *et al*. Reductive coupling of allylic halides by chiral tris(triphenylphosphine) cobalt (I) [J]. Tetrahedron Lett, 1983, 24(9): 921-924.
- [9] MOMOSE D, GUCHIKI, SUGIYAMA T, *et al*. Reaction of organic halides with chiral tris(triphenylphosphine) cobalt (I) [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(5): 1840-1853.
- [10] 孙 震, 赵振东, 李冬梅, 等. 金合欢醇羟基的溴取代反应研究 [J]. 林产化学与工业, 2004, 24(增): 69-72
- [11] ARESTA M, ROSSIM, SACCO A. Tetrahedral complexes of cobalt (I) [J]. Inorg Chim Acta, 1969, (3): 227-231
- [12] HOLAH D G, HUGHES A N, HUI B C, *et al*. Reduction of Co (II) with NaBH_4 in the presence of triphenylphosphine [J]. Canada J of Chem, 1978, 56: 814-817

本刊信息

