

研究报告

# 松节油合成生物活性角鲨烯反应路线的研究<sup>\*</sup>



赵振东

(中国林业科学研究院 林产化学工业研究所, 江苏 南京 210042)

ZHAO Z D

**摘 要:** 基于对深海鲨鱼肝油中的珍贵天然生物活性化合物角鲨烯以及我国丰富的天然单萜烯资源松节油化学结构的对比研究, 在考察文献资料和现有研究成果的基础上, 作者创新性地提出了从松节油合成角鲨烯的构想, 其可行的合成路线主要包括松节油(蒎烯)→蒎烷→氢过氧化蒎烷→蒎醇→芳樟醇→香叶基丙酮→橙花叔醇→金合欢醇→金合欢基溴→角鲨烯等 9 步化学反应。在已有研究基础上, 通过对合成金合欢基溴及金合欢基溴偶联的反应进行重点的详细研究后, 贯通了合成路线, 实现了从可再生天然精油松节油合成珍稀资源角鲨烯的独创设想, 获得了目的产物角鲨烯。本文概述了合成路线中每一步合成反应的现状和要点。

**关键词:** 松节油; 角鲨烯; 合成路线

中图分类号: TQ351.472

文献标识码: A

文章编号: 0253-2417(2004)S0-0020-05

## STUDY ON SYNTHESIS ROUTE OF BIOACTIVE SQUALENE FROM TURPENTINE

ZHAO Zhen-dong

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

**Abstract:** On the basis of comparing the chemical structures of the rare natural bioactive triterpene squalene that mainly exists in liver oil of deep-sea sharks, with turpentine that is a natural plentiful resource of monoterpene in China, followed by the present researches and literatures survey, a feasible route is creatively suggested to synthesize squalene from turpentine. This synthesis route consists of 9 main reaction steps, namely: turpentine oil (pinenes) → pinane → pinane hydrogen peroxide → pinaol → linalool → geranylacetone → nerolidol → farnesol → farnesyl bromide → squalene, in which the last two key reactions, namely the bromination of farnesol and the reductive coupling of farnesyl bromide were mainly studied in detail. The suggested synthesis route has been confirmed to be feasible. From the reproducible turpentine oil, the goal squalene has been synthesized. Status and key points of each reaction step in the synthesis route were briefly described.

**Key words:** turpentine; squalene; synthesis route

\* 收稿日期: 2003-03-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39970600)

作者简介: 赵振东(1960-), 男(白族), 云南昌宁人, 研究员, 博士, 博士生导师, 主要从事萜类和类化学研究和利用、松树病虫害化学研究等方面的工作。

## 1 角鲨烯的来源及主要用途

角鲨烯已被证明是具有较强生物活性和特殊结构的天然直链三萜烯,即三十碳六烯,其化学结构为: 2, 6, 10, 15, 19, 23- 六甲基- 2, 6, 10, 14, 18, 22- 二十四碳六烯。角鲨烯来源较多,用途广泛,但是资源并不十分丰富。角鲨烯存在于动植物体内。在动物中尤以深海鱼类(特别是鲨鱼)肝脏中含量最为丰富,含量在 15% ~ 69% 不等<sup>[1~2]</sup>,最高可达到鱼肝油的 69%。除动物来源以外,角鲨烯还广泛存在于植物中,但含量一般较低,以橄榄油和棕榈油中的含量最高。最近研究发现苋属植物的种子油中也含有较多的角鲨烯,达到了种子油的 5% ~ 8%,远高于其他植物种子,有望成为潜在的角鲨烯新资源<sup>[3~5]</sup>。

深海鲨鱼能在深海的严峻缺氧环境中生长,同其肝脏中含 25% 以上的角鲨烯有密切关系。角鲨烯同深海鱼油中的 EPA(二十碳五烯酸)和 DHA(二十二碳六烯酸)一样,都是当今风靡全球的时髦保健药物。它有很强的输送氧的能力,可增强细胞的活力及抗病力,在医学上对心脏病、糖尿病、关节炎、肝炎及胃炎等均有疗效,还有极好的养颜、润肤等功效,在相应的医用产品及化妆品方面有着极好的应用价值和前景。

## 2 角鲨烯合成反应研究现状

角鲨烯结构比较特殊,一直很难通过化学方法合成,至今仍然依赖于深海鲨鱼肝油提取,价格十分昂贵。但是,人们探索化学合成角鲨烯的工作却始终没有停止,而且已经取得了许多有益的研究成果。到目前,研究报道的化学合成方法或路线有 10 余种<sup>[6]</sup>,主要可归类为基于冗长而复杂的化学反应路线和基于金合欢基衍生物偶联反应这样两大类,其中从金合欢基衍生物出发用偶联反应合成角鲨烯可以说是一种有效的方法,但反应催化剂的选择非常重要。

除化学合成方法以外,生物合成方法也逐步受到研究者的重视。生物合成的方法主要采用在特殊培养基上进行微生物培养的方法,这些方法在微生物种类和目的产物的得率等方面都还不理想。虽然这些合成角鲨烯方法具有十分诱人的研究和开发应用前景,但目前工业化利用还存在很大的困难。

## 3 松节油合成角鲨烯反应设计思想及总路线

松节油是自然界最丰富的精油品种之一,是重要的、比较容易获得且价格低廉的可再生资源。松节油分离出的蒎烯作为重要的化工原料广泛用于生产高新技术精细化工产品,如合成  $V_E$  的关键中间体异植物醇等<sup>[7]</sup>。然而,深海鲨鱼为受保护的珍稀动物,且生长于上千英尺深的海里,故角鲨烯比较难于获取,价格昂贵。

角鲨烯的结构研究结果表明,它在化学上属于直链三萜烯,具有 6 个双键,而且可以分解为两个金合欢基的结构(见图 1),这样完全有可能实现从可再生的单萜烯类物质松节油出发进行合成。

从松节油合成稀少的角鲨烯,对保护稀少动物物种及充分有效地利用可再生资源都具有积极作用。对进一步拓展松节油资源的利用途径,提高其利用价值,提高生活质量及健康水平都具有重要的理论意义和实际价值。

松节油和角鲨烯同属萜类化合物,只是松节油为二环单萜,而角鲨烯则是链状三萜,碳原子数是松节油的三倍,结构上包括 6 个异戊二烯单元。从图 1 所示的化学结构分解判断,并根据已有研究成果报道,金合欢基衍生物可以作为合成角鲨烯重要的中间体<sup>[8]</sup>,这样,从松节油合成角鲨烯的可能性是存在的。为了达到既保护有限的鲨鱼资源,又能满足逐渐增加的角鲨烯市场需求,提出的以松节油为起始原料,经过一系列复杂的化学反应合成生物活性物质角鲨烯的整体合成路线如下:

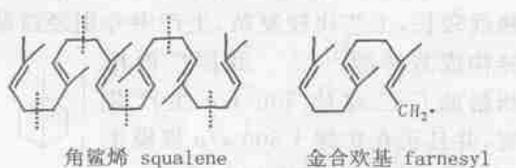
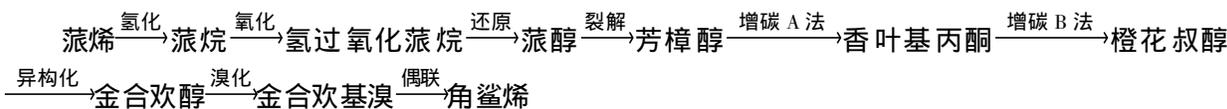


图 1 角鲨烯及金合欢基化学结构

Fig. 1 Structures of squalene and farnesyl group



本合成路线的提出,对于珍稀资源保护和可再生资源高附加值利用具有双重价值和意义,而且,角鲨烯还是其它三萜类化合物生物合成的起始原料,本研究对进一步研究三萜类生物活性物质还具有较大的开拓性学术意义。

## 4 合成路线中各步反应概要

角鲨烯合成路线虽然较长,反应步骤达 9 步之多,但在这一系列复杂的合成反应路线中,中国林科院林化研究所的研究及国内外林产化工研究的成果已经奠定了坚实的可以贯通这一路线的基础。以下分别对合成反应路线中各主要化学反应的现状、要点以及已经取得的重要研究成果进行简要论述。

### 4.1 蒎烯加氢制蒎烷

松节油经分馏得到  $\alpha$ -蒎烯和  $\beta$ -蒎烯,在国内外都已是十分成熟的技术。刘先章等<sup>[9]</sup>在广东信宜松香厂完成了我国第一套连续化分离松节油制造  $\alpha$ -蒎烯和  $\beta$ -蒎烯的中试装置并投入生产以后,我国又陆续建成了年分馏能力接近或超过万吨的较大型松节油处理装置。而一些采用间歇式精馏的小规模装置更有遍地开花之势。

在瑞尼镍、载钨活性炭、分子筛等催化剂的作用下,松节油或蒎烯进行加氢还原成为蒎烷。根据生产规模不同,加氢过程可采用连续加氢的方法,也可使用间歇加氢的方法。

### 4.2 蒎烷氧化制氢过氧化蒎烷

蒎烷进行氧化反应时,目前基本上都使用纯氧氧化的方法。赵振东等<sup>[10]</sup>的研究结果表明,用空气代替氧气是可行的,但是需要使用催化剂。氧化反应温度控制在 110 ℃ 以内,与纯氧氧化温度近似。反应时间约为 25 h,比纯氧氧化反应的时间长约 5 h。蒎烷的空气氧化粗产物中蒎烷氢过氧化物的含量可以达到 45%~50%。

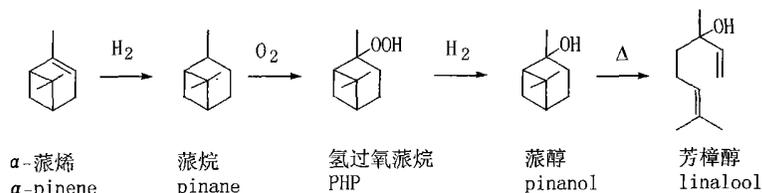
### 4.3 蒎烷还原制蒎醇

空气氧化蒎烷得到的蒎烷氢过氧化物经过常压催化加氢还原成为粗蒎醇。反应所得粗蒎醇中,蒎醇平均含量在 38% 以上,其主要组成与现有芳樟醇生产中的经过纯氧氧化后还原的方式得到的粗蒎醇基本相同<sup>[10]</sup>。也就是说,所得蒎烷氢过氧化物与纯氧氧化产物的产品质量相当。

### 4.4 蒎醇裂解制芳樟醇

由于芳樟醇是比较大宗的香料,同时它又是合成维生素 E 的原料,因此其影响面较大。它的合成路线较长,工艺比较复杂,生产中分别经过蒎烷、蒎烷氢过氧化物、蒎醇等中间产物,最后由蒎醇开环热异构成芳樟醇<sup>[11~12]</sup>。我国广西梧州松脂厂已建成 500 t/a 生产装置,并且正在扩建 1 500 t/a 规模生产线。主要工艺路线如右式:

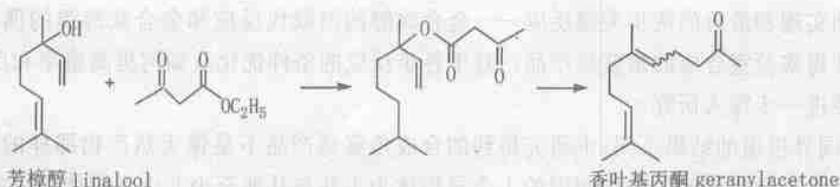
由于芳樟醇是比较大宗的香料,同时它又是合成维生素 E 的原料,因此其影响面较大。它的合成路线较长,工艺比较复杂,生产中分别经过蒎烷、蒎烷氢过氧化物、蒎醇等中间产物,最后由蒎醇开环热异构成芳樟醇<sup>[11~12]</sup>。我国广西梧州松脂厂已建成 500 t/a 生产装置,并且正在扩建 1 500 t/a 规模生产线。主要工艺路线如右式:



### 4.5 芳樟醇合成香叶基丙酮

香叶基丙酮是一个十三碳不饱和和酮,存在于橙皮油、西红柿和柚子中,是一种具有特殊不饱和酮果香气的香料,可用于香精调制。同时还是合成维生素 E 支链部分异植物醇的必经中间体。芳樟醇与乙酰乙酸乙酯进行酯化,然后通过卡罗重排,并脱羧失去一分子二氧化碳后即生成香叶基丙酮。合成反应如下页公式:

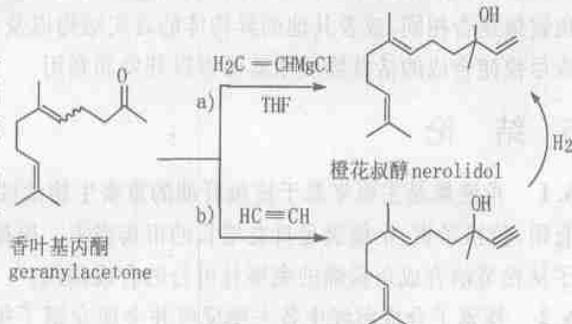
在中间体原料香叶基丙酮的合成研究过程中,中国林科院林化所李冬梅等<sup>[13]</sup>在深入研究香叶基丙酮合成反应馏出物组成及形成机理的基础上,通过采用高质量的芳樟醇原料和自己合成的催化剂,以及对反应技术的改进和提高,已经使本反应的实验室合成及工业生产的得率都提高到 80% 以上,香叶基丙酮的含量提高到 99% 以上。这不但可以作为后续反应的中间体,而且还可以用于各种香精配方。根



据刘先章等的研究,由月桂烯经过香叶基氯与丙酮直接反应也可以较容易地合成香叶基丙酮<sup>[14]</sup>。

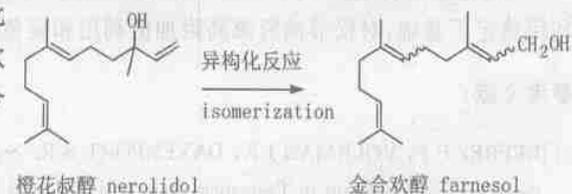
#### 4.6 香叶基丙酮合成橙花叔醇

橙花叔醇在许多天然精油中存在,具有令人愉快的混合木香、花香和青香香气,常在高档香精中使用。其合成一般均以香叶基丙酮作为起始原料,合成方法常有两种:一是用氯乙烯进行格氏加成反应<sup>[7]</sup>;二是和乙炔加成后部分加氢。两种方法各有优缺点,其合成反应如右式:



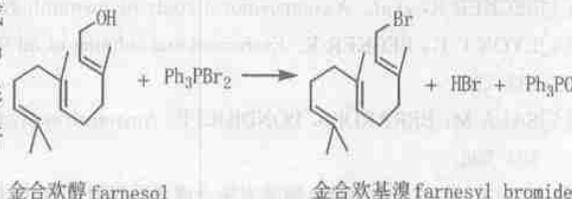
#### 4.7 橙花叔醇异构化合成金合欢醇

金合欢醇是一个十五碳伯醇,具有铃兰香气的花香型香料,它还有良好的定香作用,因此是高档花香香精中的重要配料之一。橙花叔醇为十五碳烯丙基叔醇,它在甲苯溶液中与硼酸酯在钒酸酯催化下反应,得到硼酸酯,然后经水解可得到金合欢醇<sup>[15]</sup>。这种异构化方法是工业上小规模生产金合欢醇的有效方法(见右式)。



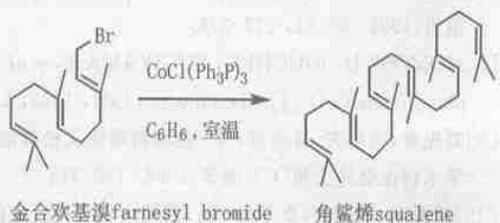
#### 4.8 金合欢醇溴化得到金合欢基溴

金合欢基衍生物是合成角鲨烯最重要的中间体。金合欢醇的溴化合成金合欢基溴的反应是合成角鲨烯的两步最关键反应之一,孙震等人<sup>[16]</sup>在国内首次成功地合成了关键的中间体化合物金合欢基溴化物。在反应中使用了自已合成的二溴三苯基膦作为高效溴化试剂。研究表明,合成溴化试剂的反应得率稳定,但水气对试剂有极大影响,所以合成后不处理而直接用于溴化反应。这解决了关键中间体金合欢基溴的不稳定性对反应带来的不利影响的问题,探索并初步建立溴化物含量的化学分析方法。合成反应如右式:



#### 4.9 金合欢基溴还原偶联合成最终产物角鲨烯

角鲨烯是本合成路线的最终目的产物。在参考 Momose 等人<sup>[8,17]</sup>的研究报道基础上,作者在国内首次成功地用金合欢基溴在还原偶联试剂三(三苯基膦)氯化亚钴的作用下进行还原偶联反应合成了目的产物角鲨烯(见右式),获得了令人满意的结果。探索了合成角鲨烯产物的提纯、精制和气相色谱分析工作。研究表明,合成的角鲨烯除含有与天然角鲨烯相同的异构体以外,还含有其他至少 6 个异构体。具体的合成方法、有关的影响因素以及各异构体形成机理探讨等将另文进行详细讨论。金合欢基溴还原偶联合成角鲨烯的反应是合成角鲨烯的两步最关键反应中的一个。



## 5 存在问题及研究展望

本文主要是进行松节油合成天然三萜烯活性物质角鲨烯的完整合成路线的探索性研究,设想的合成反应总步数达 9 步之多,鉴于前面几步已经有比较成熟的生产工艺,所以本合成路线的重点放在各步

反应能否顺利实现和最后的两步关键反应——金合欢醇的溴取代反应和金合欢醇溴的偶联反应之上,主要目的是获得实验室合成的角鲨烯产品。对于各步反应的条件优化及如何提高得率和反应的选择性等方面还需要进一步深入研究。

另外,与国外报道的结果不同,本研究得到的合成角鲨烯产品不是像天然产物那样的单一异构体,而是以与天然角鲨烯相同的异构体相同的1个异构体为主并与其他至少6个异构体组成的混合物。合成反应的异构体选择性能否提高,合成反应的最佳条件如何,合成产物的生物活性与天然的单一异构体角鲨烯是否相同,或者其他的异构体的真实结构以及是否影响生物活性等问题,尚需进行深入研究,争取尽快使合成的活性物质角鲨烯得以开发和利用。

## 6 结 论

**6.1** 角鲨烯是主要来源于鲨鱼肝油的重要生物活性物质,广泛应用于医药和化妆品等领域,但其来源有限,价格昂贵,不能满足日益增长的市场需求。根据松节油和角鲨烯的结构特点,作者创造性地提出了从松节油合成角鲨烯的完整且可行的合成路线。

**6.2** 探索了合成路线中各主要反应并全面介绍了每步中间体化合物合成方法要点,讨论了合成路线的可行性,并顺利实现了目的产物角鲨烯的实验室合成。

**6.3** 讨论了本合成路线存在的主要问题及开发利用展望。为松节油合成角鲨烯的进一步研究和开发利用奠定了基础,对松节油资源高附加值利用和鲨鱼资源保护具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] DEPRez P P, VOLKMAN J K, DAVENPORT S R. Squalene content and neutral lipid composition of livers from deep-sea sharks caught in Tasmanian waters [J]. Aust J Mar Freshwater Res, 1990, 41(3): 375-387.
- [2] BAKES M J, NICHOLS P D. Lipid, fatty acid and squalene composition of liver oil from six species of deep-sea sharks collected in southern Australian waters [J]. Comp Biochem Physiol. B: Biochem Mol Biol, 1995, 110B(1): 267-275.
- [3] BECKER R, *et al.* A compositional study of amaranth grain [J]. J Food Sci, 1981, 46(4): 1175-1180.
- [4] LYON C K, BECKER R. Extraction and refining of oil from amaranth seed [J]. J Am Oil Chem Soc, 1987, 64(2): 233-236.
- [5] SALA M, BERARDI S, BONDIOLI P. Amaranth seed: the potentials [J]. Riv Ital Sostanze Grasse, 1998, 75(11): 503-506.
- [6] 赵振东, 孙震. 化学及生物学方法合成角鲨烯研究现状[J]. 林产化学与工业, 2003, 23(4): 95-98.
- [7] 刘先章, 胡樾萼, 李冬梅, 等. 合成异植物醇的研究[A]. 第二届国际树木提炼物化学与利用学术讨论会论文集[C]. 福州: 1995. 80-81, 277-278.
- [8] MOMOSE D, IGUCHI K, SUGIYAMA T, *et al.* Reductive coupling of allylic halides by chlorotris-(triphenylphosphine)cobalt (I) [J]. Tetrahedron Lett, 1983, 24(9): 921-924.
- [9] 刘先章, 蒋同夫, 肖金玉, 等. 连续精馏法从松节油中分离 $\beta$ -蒎烯的中试研究报告[A]. 中国树木提取物化学与利用学术讨论会论文集[C]. 南宁: 1986. 160-172.
- [10] 赵振东, 刘先章, 李冬梅, 等. 蒎烷空气氧化反应的研究[J]. 林产化学与工业, 2003, 23(1): 17-20.
- [11] SCM uses  $\alpha$ -pinene to make terpene alcohols [J]. Chem Eng News, 1982, 60(47): 5-6.
- [12] New process for the manufacture of terpene alcohols [J]. Perfum Flavor, 1983, 8(2): 3-4.
- [13] 李冬梅, 赵振东, 孙震, 等. 香叶基丙酮合成反应馏出物组成及形成机理探讨[J]. 林产化工通讯, 2003, 37(6): 8-11.
- [14] 刘先章, 胡樾萼, 蒋同夫, 等. 合成香叶基丙酮的研究[J]. 林产化学与工业. 1997, 17(3): 25-32.
- [15] KANE B J. Allylic rearrangement process [P]. US Patent: 4 254 291, 1981-03-03.
- [16] 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.
- [17] MOMOSE D, IGUCHI K, SUGIYAMA T, *et al.* Reaction of organic halides with chlorotris (triphenylphosphine) cobalt (I) [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(5): 1840-1853.