

番茄红素的全合成

马文鑫¹, 梁智平¹, 王渭军¹, 胡四平¹, 沈润溥², 吴春雷^{2*}(¹浙江医药股份有限公司维生素厂, 绍兴 312000; ²绍兴文理学院, 绍兴 312000)

摘要 设计完成了一条新的全反式番茄红素全合成路线: 由 4,8-二甲基-3,7-壬二烯-1-醛(**2**)与丙醛(**3**)经 Aldol 缩合反应制备关键中间体 2,6,10-三甲基-2,5,9-十一烷三烯-1-醛(**4**), 再与偕二膦酸酯(**5**)经 Wittig-Horner 反应得到 3,7,11-三甲基-1,3,6,10-四烯十二烷基膦酸二乙酯(**6**), 最后与十碳双醛(**7**)反应得到全反式番茄红素(**1**), 总收率为 58.7%。与以往的全合成路线相比, 具有步骤少、工艺简单、反应收率高等特点, 具有较大的工业化生产潜力。

关键词 全合成; 番茄红素; Wittig-Horner 反应

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2013)05-0390-04
doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20130502

Total synthesis of lycopene

MA Wenxin¹, LIANG Zhiping¹, WANG Weijun¹, HU Siping¹, SHEN Runpu², WU Chunlei^{2*}¹Vitamin Factory, Zhejiang Medicine Co., Ltd., Shaoxing 312000; ²Shaoxing University, Shaoxing 312000, China

Abstract A novel route to the total synthesis of lycopene was described. The synthesis was based on the following three steps: (i) the aldol condensation between 4,8-dimethylnona-3,7-dienal(**2**) and propionaldehyde(**3**) led to the key intermediate, 2,6,10-trimethylundeca-2,5,9-trienal(**4**); (ii) 3,7,11-trimethyldodeca-1,3,6,10-tetraenylphosphonate(**6**) could be prepared via the modified Wittig-Horner reaction between(**4**) and methylenebisphosphonic acid tetraethyl ester(**5**); (iii) another modified Wittig-Horner reaction between(**6**) and C10-triene dialdehyde(**7**) could produce all-*E*-lycopene(**1**). The overall yield was 58.7%. This approach offers many advantages including less steps, simple operations, high-yielding compared with the conventional synthetic routes, and exhibits a potential for large-scale production.

Key words total synthesis; lycopene; Wittig-Horner reaction

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 21176156)

番茄红素(**1**), 分子式为 C₄₀H₅₆, 相对分子质量为 536.85, 熔点为 174 ℃。1903 年, 研究人员发现番茄中提取的这种色素的吸收光谱不同于胡萝卜中提取的胡萝卜素, 将其命名为 Lycopene。番茄红素含有 11 个共轭双键和 2 个非共轭碳双键, 具有很强的抗氧化作用, 能够高效淬灭单线态氧和清除自由基^[1-2]。文献报道其在治疗和预防肿瘤(特别是前列腺癌和乳腺癌)^[3]、调节免疫功能^[4]、保护心血管^[5]、诱导细胞间隙连接通讯^[6]、抗疲劳等方面具有很强的功效^[7], 远胜于其他类胡萝卜素^[8]。

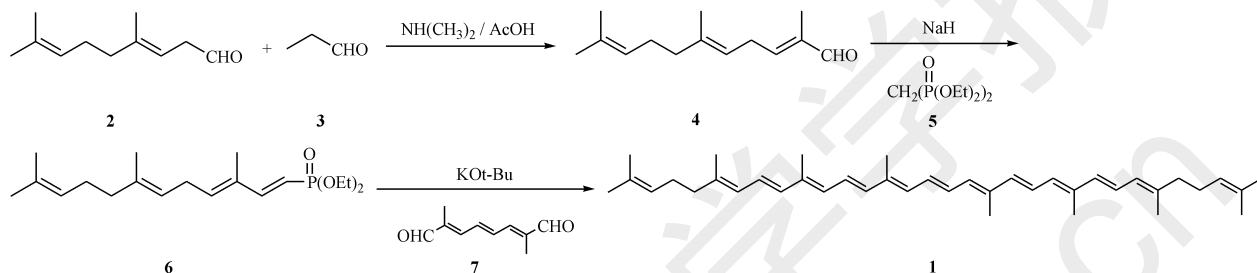
番茄红素现行的制备方法主要有: 浸提法、超临界萃取法、酶反应法、生物合成法和化学合成法。从 1950 年 Karrer 首次成功合成番茄红素以来^[9], 用化学方法合成番茄红素一直是各国制药企业和化学家研究的热点^[10-15]。本课题组一直致力于化学法全合成番茄红素^[16-18], 成功开发了以 Wittig-Horner 反应为特征, 2,6,10-三甲基-2,5,9-十一烷三烯-1-醛(十四碳醛,**4**)为关键中间体的全合成番茄红素的新工艺^[19], 但是该路线中十四碳醛的来源比较困难。本课题组曾报道以柠檬醛和 4-甲基-5,5-二烷氧基-1-戊烯-1-膦酸二烷基酯经 Wittig-

* 收稿日期 2013-04-23 * 通信作者 Tel: 0575-88341521 E-mail: wuchunlei2006@usx.edu.cn
基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 21176156)

Horner 缩合得到 1-甲氧基-2,6,10-三甲基-1,3,5,9-十一碳四烯,再经水解、重排制备得到十四碳醛(4)。该方法虽然较具工业化生产潜力,但 4-甲基-5,5-二烷氧基-1-戊烯-1-膦酸二烷基酯来源困难,合成难度较大,难于工业化生产。

在前期工作的基础上,本课题组又开发了一条新的番茄红素的全合成路线(路线 1),由 4,8-二甲

基-3,7-壬二烯-1-醛(2)与丙醛在催化剂作用下一步缩合得到十四碳醛(4),再经与偕二磷酸酯(5)反应得 3,7,11-三甲基-1,3,6,10-四烯十二烷基膦酸二乙酯(十五碳膦酸酯,6),最后与十碳双醛(7)缩合得番茄红素(1)。该工艺路线简洁,操作方便,收率较高,具有很大的工业化生产潜力。



Scheme 1 Synthetic route of lycopene

1 实验部分

1.1 材料

Bruker DPX 400 型核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标);安捷伦 MS 5973N-GC6890N 质谱仪;上海天美 7890F 气相色谱仪。所用试剂均为市售分析纯,用前不经处理。

1.2 合成实验

1.2.1 2,6,10-三甲基-2,5,9-十一烷三烯-1-醛(4) 将乙酸(3 g, 0.05 mol)和水(3 mL)加入到 150 mL 四口瓶中,缓慢加入 40% 的二甲胺水溶液(5.6 g, 0.05 mol),机械搅拌下,于 65 °C,滴加丙醛(8.7 g, 0.25 mol)、4,8-二甲基-3,7-壬二烯-1-醛(2)(16.6 g, 0.1 mol)和二氯乙烷(15 mL)的混合液,约 30 min 滴加完毕,继续搅拌反应 10 min 后,将反应液冷却至室温静置分层,水层用二氯乙烷(10 mL)萃取(水层含有催化剂二甲胺乙酸盐,可回收套用),合并有机层用饱和食盐水洗,干燥,回收溶剂,减压精馏得到纯度为 97.4% (GC 法)的目标产物 2,6,10-三甲基-2,5,9-十一烷三烯-1-醛(4)(17.8 g, 84.3%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10, 1.51, 16.31, 1.70 (12H, s, $4 \times \text{CH}_3$), 1.85 ~ 1.87, 2.18 ~ 2.19 (4H, m, CH_2CH_2), 2.24 ~ 2.33 (2H, m, CHCH_2CH), 5.11 ~ 5.124 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 5.62 ~ 5.67 (1H, m, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 6.51 (1H, t, $J = 9.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$), 9.47 (1H, s, -CHO); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 194.4, 156.8, 143.0, 140.7, 131.6, 124.2, 115.5, 39.4, 26.5, 25.6, 23.4, 18.3, 17.6, 12.7; DEPT135: 194.5, 156.8, 124.2, 115.5, 39.4 (D), 26.5 (D), 25.6, 23.4 (D), 18.3, 17.6, 12.7; GC-MS (m/z): 206, 191, 177, 163, 150, 135, 123, 109, 95, 81, 69(100%), 53, 41, 29。

1.2.2 3,7,11-三甲基-1,3,6,10-四烯十二烷基膦酸二乙酯(6) 在氮气保护的 250 mL 四口瓶中加入氢化钠(2.2 g, 0.055 mol, 60% 含量),用正己烷洗两次(10 mL \times 2)以除去石蜡油;然后加入甲苯(20 mL),磁力搅拌于 10 ~ 15 °C 下滴加入亚甲基二膦酸四乙酯(5)(17.2 g, 0.06 mol)于甲苯(20 mL)中的溶液,放出大量气体,约 0.5 h 加完,继续搅拌反应 0.5 h;然后于 10 ~ 15 °C 下滴加入 2,6,10-三甲基-2,5,9-十一烷三烯-1-醛(4)(10.3 g, 0.05 mol)溶于甲苯(20 mL)的溶液,约 0.5 h 加完,继续搅拌反应 0.5 h。向反应混合液加入水(20 mL),搅拌 10 min,分层,有机层再用 10% 氯化钠(20 mL)水溶液洗,硫酸镁干燥,过滤,减压蒸干溶剂后得到 3,7,11-三甲基-1,3,6,10-四烯十二烷基膦酸二乙酯(6)粗品,为浅棕色液体(15.5 g, 91.1%)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 6.74 (1H, t, $J = 19.6$ Hz, =CH), 6.24 (1H, t, $J = 11.2$ Hz, =CH), 5.99 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, =CH), 5.63 (1H, t, $J = 19.2$ Hz, =CHPO), 5.06 ~ 5.14 (2H, m, =CH, =CH), 4.02 ~ 4.09 (4H, m, PO(CH_2CH_3)₂), 3.43 ~ 3.53 (1H, m, CHCH_3), 2.06 ~ 2.15 (4H, m, CH_2CH_2), 1.83 and 1.80 (3H, s, =CCH₃), 1.67 (3H, s, =CCH₃), 1.61 (3H, s, =CCH₃), 1.31 (6H, t, $J = 7.2$ Hz, PO(CH_2CH_3)₂), 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CHCH_3); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 156.7 (s, =CH), 140.6 (s, =C), 131.7 (s, =C), 129.9 (s, =CH), 125.5 (s, =CH), 123.9 (s, =CH), 119.3 (s, =CH), 114.9 (d, =CH-PO), 61.6 (d, OCH₂CH₃), 40.3 (s, CH₂), 36.1 (d, CH), 26.6 (s, CH₂), 25.7 (s, CH₃), 19.7 (s, CH₃), 17.6 (d, CH₃), 16.9 (s, CH₃), 16.3 (d, CH₃); DEPT135: 156.7, 129.9, 125.5, 123.9, 119.4, 115.8 and 113.9, 61.6 (D), 61.6 (D), 40.3 (D), 36.2 and 36.0, 26.6 (D), 25.7, 19.7, 17.7 and 17.6, 16.9, 16.3 and 16.3。

1.2.3 番茄红素(1) 在氮气保护的250 mL四口瓶中加入上述3,7,11-三甲基-1,3,6,10-四烯十二烷基磷酸二乙酯粗品(6)(15.5 g, 0.045 mol)和四氢呋喃-二甲基亚砜(8:1)25 mL,机械搅拌于0℃左右加入叔丁醇钾(5.6 g, 0.05 mol),保温搅拌2 h,滴加入十碳双醛(7)(4 g, 0.025 mol)在四氢呋喃-二甲基亚砜(8:1)20 mL中,约1 h滴完,继续保温搅拌30 min,然后升温于20~25℃反应1 h。反应毕加入氯仿(50 mL),用5%氯化钠水溶液洗(3×10 mL),有机层用无水硫酸镁干燥后过滤,然后减压蒸去溶剂得粗品,二氯甲烷重结晶。再将上述重结晶产品溶于乙醇中,于75~80℃搅拌1 h进行重排反应即可得到全反式番茄红素,红色结晶(8.5 g, 70.7%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 5.11, 5.98~6.94(16H, m, =CH), 1.55(12H, s, 4×CH₃), 1.62(6H, s, 2×CH₃), 1.69(6H, s, 2×CH₃), 2.13(6H, s, 2×CH₃), 1.43~2.21(8H, m, =CH); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 139.5(s, =C), 137.4(s, CH), 136.6(s, =C), 136.2(s, =C), 135.4(s, =CH), 132.7(s, =CH), 131.8(s, =C), 131.6(s, =CH), 130.1(s, =CH), 125.7(s, =CH), 125.7(s, =CH), 124.8(s, =CH), 123.9(s, =CH), 40.3(s, CH₂), 26.7(s, CH₂), 25.7(s, CH₃), 18.4(s, CH₃), 16.9(s, CH₃), 12.9(s, CH₃), 12.8(s, CH₃)。DEPT135: 137.4, 135.4, 132.7, 131.6, 130.1, 125.7, 125.2, 124.8, 123.9, 58.5(D), 40.3(D), 26.6(D), 25.7, 18.4, 17.0, 12.9, 12.8。

2 结果与讨论

在第1步由4,8-二甲基-3,7-壬二烯-1-醛(2)与丙醛通过Aldol反应制备十四碳醛(4)中,试验了两种反应体系:第1种为“1.2.1”中所述水作溶剂,乙酸和二甲胺作为催化剂,所得产品(4)收率为84.3%;第2种使用L-脯氨酸为催化剂,但收率偏低,只有73.5%。这是由于乙酸和二甲胺水溶液形成均相的酸碱协同催化体系,具有较好的缓冲能力,对缩合及脱水形成双键比较有利;而L-脯氨酸缓冲能力相对较弱,分子内酸碱催化中心活性较差。因此,在十四碳醛的制备中采用乙酸和二甲胺的混合体系作为催化剂。

第2步由十四碳醛与偕二磷酸酯(5)在强碱钠氢作用下缩合制备十五碳磷酸酯(6),经过巧妙的设计,利用偕二磷酸酯的结构经Wittig-Horner反应在十四碳醛上加了1个碳变成十五碳磷酸酯。在该步反应中,摒弃了Wittig反应中常用的昂贵有毒的三苯基膦,改用Wittig-Horner反应用到的磷酸酯。这样缩合反应后所得的副产物是磷酸二乙酯

钠盐,溶于水,易与产物(溶于有机溶剂)分离;磷酸酯类无毒或低毒,对于保证最终产物的质量十分重要;Wittig-Horner反应产物基本为全反式,而Wittig反应顺式体含量较高,这对于番茄红素的合成意义很大(产物要求全反式含量高)。

最后一步为上述所得十五碳磷酸酯和十碳双醛(7)缩合制备番茄红素(1)。在该步反应中,由于前面的缩合反应中引入了新的双键,因此所得的十五碳磷酸酯不可避免的含有顺式异构体,而所需的最终产品需要是全反式的番茄红素。但分析番茄红素的结构可知,其由一个大的共轭体系构成,全反式结构的番茄红素是异构体中最稳定的,经实验证实,可采用在乙醇中将顺反混合的番茄红素异构体加热搅拌转变为全反式异构体。经¹³C NMR分析证实,在δ 120~140之间只有13个主峰,对应于13个双键所包含的26个碳原子,明确了产物的全反式结构和高纯度。

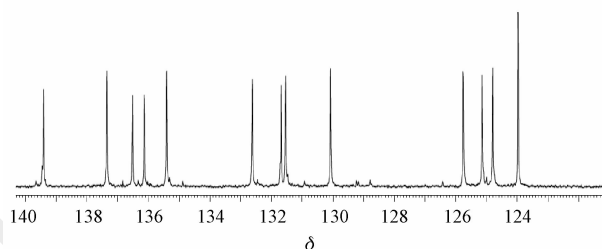


Figure 1 Partial ¹³C NMR Spectrum(400 MHz, CDCl₃) of lycopene

参考文献

- [1] Chang HJ, Wang Q, Zhou WB. Extraction of lycopene and antioxidant characteristic[J]. *Food Sci Technol*(食品科技), 2011, **36**(6): 244-248.
- [2] Mascio PD, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1989, **274**(2): 532-538.
- [3] Nishino H, Tokuda H, Satomi Y. Cancer prevention by antioxidants[J]. *Biofactors*, 2004, **22**(4): 57-61.
- [4] Colditz GA. Increased green and yellow vegetables intake and lowered cancer death in an elderly population[J]. *Am J Clin Nutr*, 1985, **41**(1): 32-36.
- [5] Levy J, Danilenko M, Karas M, et al. Lycopene and cancer: an overview [M]//ACS Symposium Series. *Functional Foods for Disease Prevention I*. Washington: ACS Publications, 1998: 34-41.
- [6] Patrizia R, Francesco V, Simona G, et al. Effect of a tomato-based drink on markers of inflammation, immunomodulation, and oxidative stress[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, **54**(7): 2563-2566.
- [7] Sies H, Stahl W. Lycopene: antioxidant and biological effects and

- its bioavailability in the human [J]. *Biol Med*, 1998, **216** (2): 121 – 124.
- [8] Chin SH, Yang EF, Chen YL, *et al.* Lycopene inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and down-regulates the binding activity of nuclear factor-kappa B and stimulatory protein-1 [J]. *J Nutr Biochem*, 2007, **18** (70): 449 – 456.
- [9] Karrer P. Total synthese des lycopins [J]. *Helv Chim Acta*, 1950, **33** (5): 1 349 – 1 352.
- [10] Charles R. Preparation of symmetrical conjugated compounds; US, 2932674 [P]. 1960-04-12.
- [11] Naoto K, Shinzo S. Process for producing lycopene and intermediate thereof; US, 6331652 [P]. 2001-12-18.
- [12] Valla B, Guillou RL, Cartier D, *et al.* A formal route to lycopene and β -carotene [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, **90** (3): 512 – 520.
- [13] Wegner C, John M. Procedure for the production of phosphonium salts; DE, 10009459 [P]. 2001-06-07.
- [14] Babler H. C₁₅ phosphonate reagent compositions for the manufacture of compounds such as lycopene and methods of synthesizing the same; US, 5973179 [P]. 1998-11-19.
- [15] Sangho K. Process for preparing carotenoid polyene chain compounds and intermediates for preparing the same; US, 6747166 [P]. 2004-06-08.
- [16] Lao XJ, Shen RP, Ye WD, *et al.* Lycopene intermediate 1, 3, 6, 10-4-pentadienyl phosphonate as well as preparation method and application thereof; CN, 101824051 A [P]. 2010-09-08.
- [17] Shen RP, Lao XJ, Ye WD, *et al.* 1-Methoxyl-2, 6, 10-trimethyl-1, 3, 5, 9-undecene tetraene and preparation method and application thereof; CN, 101792374 A [P]. 2010-08-04.
- [18] Shen RP, Ye WD, Pi SQ, *et al.* 1, 4, 6, 10-Tetra-double bond pentadec-carbon phosphonate, preparation method thereof and method for preparing lycopene; CN, 102140117 A [P]. 2011-08-03.
- [19] Shen RP, Jiang XY, Ye WD, *et al.* A novel and practical synthetic route for the total synthesis of lycopene [J]. *Tetrahedron*, 2011, **67** (31): 5 610 – 5 614.

· 行业动态 ·

2013 年生物技术公司 25 强排行榜

排 名		公司名	市值/亿美元		股价涨跌/%
2013	2012		2013	2012	
1	1	诺和诺德	853.35	628.09	35.90
2	2	Amgen	786.95	550.54	42.90
3	3	吉利德科学	783.73	197.51	296.80
4	7	Celgene	525.57	343.19	53.10
5	4	Biogen Idec	471.57	315.82	49.30
6	5	Teva 制药工业	337.68	392.92	-14.10
7	8	默克	333.64	223.19	49.50
8	9	CSL	274.40	183.59	49.50
9	12	Regeneron	202.69	118.94	70.40
10	10	Alexion	178.93	171.52	4.30
11	-	希雷	172.52	172.05	0.30
12	11	Vertex 制药	174.95	81.51	81.51
13	14	UCB	116.50	74.49	56.40
14	16	BioMarin 药业	90.97	37.88	140.20
15	15	义隆	70.41	88.68	-20.60
16	20	Actelion	68.85	45.48	51.40
17	19	Onyx 制药	65.80	30.10	118.60
18	17	雷迪博士实验室	50.14	50.01	0.30
19	25	西雅图遗传学	43.90	23.16	89.60
20	-	Alkermes	40.11	23.56	70.20
21	24	Ariad 制药	33.0	33.0	22.20
22	-	Cubist 制药	30.59	26.68	14.70
23	-	美国治疗	29.66	22.60	31.20
24	-	易普森集团	28.89	22.30	29.60
25	-	Isis 制药	23.24	8.034 73	189.20

(生物 360 网, 本刊有删节)