

脱氢枞胺衍生物及功能性研究

刘超祥^{1,2}, 林中祥² (1. 亳州职业技术学院, 安徽亳州 236800; 2. 南京林业大学化工学院, 江苏南京 210037)

摘要 脱氢枞胺是松香重要的改性产品之一。脱氢枞胺及其衍生物在手性拆分、金属离子浮选、表面活性、杀菌、医药、催化等领域有着重要的用途。其特殊的性能和潜在的应用价值已引起广泛关注。对脱氢枞胺的结构、脱氢枞胺成盐衍生物以及脱氢枞胺改性成键衍生物的研究与应用进展进行了综述, 并对脱氢枞胺及其衍生物的研究与应用前景进行了展望。

关键词 脱氢枞胺; 手性拆分; 生物活性; 表面活性

中图分类号 S182 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2014)06-01595-03

Dehydroabietylamine Derivatives and Functional Studies

LIU Chao-xiang et al (Bozhou Vocational and Technical College, Bozhou, Anhui 236800)

Abstract Dehydroabietylamine is an important modified product of rosin, dehydroabietylamine and their derivatives have important uses, such as chiral separation, metal ion flotation, surface activity, sterilization, medicine, catalysis and other fields. Its special properties and potential application value has caused wide public concern. In this paper, research and application progress in the structure of dehydroabietylamine, dehydroabietylamine salt derivatives and dehydroabietylamine derivatives were summarized, and the application prospect of dehydroabietylamine and its derivatives were discussed.

Key words Dehydroabietylamine; Chiral separation; Biological activity; Surface activity

脱氢枞胺 1 又叫去氢枞胺, 是歧化松香胺的主要成分。它是研究最多、应用最广的松香衍生物之一, 具有性质稳定、比旋光度较大等其他松香衍生物所不具备的一些独特理化性质, 是一种重要的林化产品。

脱氢枞胺衍生物被广泛用于造纸、医药和化学工业。脱氢枞胺及其衍生物还广泛用于生产各种工业助剂, 如杀虫剂、杀菌剂、抗癌、抗炎、除藻剂、缓蚀剂、金属切削加工冷却润滑剂、浮选剂、原油破乳剂、塑料增韧剂和各种用途的表面活性剂^[1-5]; 脱氢枞胺衍生物如聚氧乙烯醚、醋酸盐、五氯酚盐等可以有效地杀灭细菌、霉菌、藻类及其他微生物。脱氢枞胺是一种毒性小、折光率高的碱性光学活性拆分剂, 可用于拆分萘普生、青霉素中间体 dl-y-苯丙基丁二酸、dl-y-苯氧基丙酸、dl-4-氯戊-2-烯、dl-苹果酸、丁胺卡那霉素的中间体 dl-4-邻苯二甲酰亚氨基-2-羟基丁酸和 1(-)-4-氨基-2-羟基基丁酸。同时, 脱氢枞胺是 D2 生物素及其他手性药物合成过程中关键中间体的新型光学碱性拆分剂^[6]。

工业上, 由脱氢枞酸 2 经胺化生成松香脒 3, 然后氢化而得脱氢枞胺。天然松香或改性松香与催化剂混合, 在较高温度下通入气态氨, 树脂酸分子上的羧基和氨作用, 产物脱水而生成松香脒。各种松香均可用来制备松香脒, 松香脒在 Pt、Ni 等催化剂作用下加压氢化制备脱氢枞胺, 其反应通式见图 1。

1 脱氢枞胺的结构研究

利用脱氢枞胺各组分反应所成盐的溶解度, 对各种盐的混合物进行多次重结晶, 可以得到高纯度的脱氢枞胺盐, 然后在强碱性条件下将此盐水解, 就能够得到高纯度的脱氢

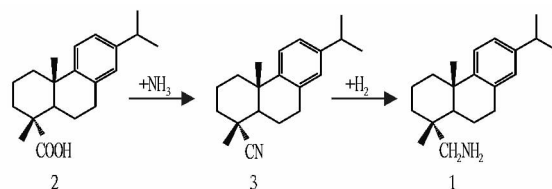
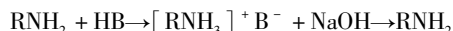


图 1 反应通式 1~3

枞胺^[7-11]。



刁开盛等^[12]采用 Hartree-Fock 法对脱氢枞胺构型进行几何优化确定, 将计算的结构参数与参照体系的单晶衍射数据进行比较, 并将计算得到的红外光谱数值和核磁共振氢谱分别与实测的 FT-IR 和 ¹H NMR 结果进行比较, 发现理论计算值和实验测定值基本一致, 同时得出一些相应的热力学参数理论值。

Liu 等^[13]合成金属配合物 CuL₂ (L = 2-(脱氢枞胺)甲基)-6-甲氧基苯酚), 从分子结构的 X-射线衍射实验出发, 对基态化合物进行了密度泛函方法 (B₃LYP 方法) 与 LanL2dz 基组研究。用紫外-可见光谱进行测量, 并在 B₃LYP/LANL2DZ 水平进行 DFT 计算, 理论证明 CuL₂ 电子光谱是由内部复杂的电子跃迁以及 D-D 电子跃迁产生的; Mulliken 电荷分析表明, 自然键轨道 (NBO) 和 (FMO) 的分子轨道分别在 B₃LYP/LANL2DZ 的理论水平。

2 脱氢枞胺盐与表面活性剂

Skrylev 等^[14]以含 80% 脱氢枞胺和 20% 其他树脂酸胺的醋酸盐作富集剂, 从 20 mg/L K₂TeO₄ 中浮选 TeO₄²⁻, 发现在 pH 为 8~9 时通过 40 min 的浮选可以达到 80%, 产物变成碲酸脱氢枞胺; 同时, Skrylev 等^[15]以脱氢枞胺醋酸盐为金属阴离子的沉淀剂得到脱氢枞胺钒酸盐、仲钨酸盐、仲钼酸盐、铬酸盐。该反应的溶解热为 315~318 kJ/mol, 吉布斯自由能变为 4 518~13 715 kJ/mol, 焓变为 110~371 J/°C。

Bannister 等^[16]以脱氢枞胺和二氧化碳为原料形成氨基

基金项目 2013 年安徽省高等学校省级质量工程—药学专业教学团队; 国家自然科学基金 (31170536)。

作者简介 刘超祥 (1972-), 男, 安徽蒙城人, 讲师, 博士, 从事中药化学活性成分的提取、分离、鉴定、生物活性小分子的结构修饰与生物活性方面的研究。

收稿日期 2014-02-06

甲酸盐,并把液态油加入脱氢枞胺基甲酸胶凝剂中,可以使油品的清洁度达到100%。凝胶增加了油品的可见度,并大大降低了它的挥发率,相应地提高了它的闪点。同时,真空过滤或酸化能回收原油。用浓度70%脱氢枞胺乙醇或苄醇溶液处理液态油,然后用CO₂处理脱氢枞胺基甲酸盐,使得油品很好地形成凝胶,油品的挥发度降低50%。这对降低蒸汽毒性和防火有独特的优势。

蒋福宾等^[17]以脱氢枞胺为原料,经中间体N,N-二甲基脱氢枞胺(DMDA),得到二(N-脱氢枞基-N,N-二甲基)-N,N'-(1,3-亚丙基)溴化二铵(DDMPDAB)和二(N-脱氢枞基-N,N-二甲基)-N,N'-对二亚甲基溴化二铵(DDMXDAB)2种双亲分子表面活性剂,发现它们具有更优良的表面活性。将产品和十二烷基硫酸钠(K12)分别配成质量分数为0.3%的水溶液,等体积混合后均不产生沉淀,说明产品与阴离子表面活性剂有很好的相容性。

贾卫红等^[18]以脱氢枞胺、 α,ω -二溴代烷和2-溴乙基磺酸钠为原料制备了4种松香基磺酸盐 Gemini 表面活性剂 N,N'-二乙基磺酸钠-N,N'-二脱氢枞基- α,ω -二胺,研究了这4种表面活性剂的表面活性。研究表明,4种表面活性剂的水溶液的临界胶束浓度分别为0.32、0.29、0.18、0.13 mmol/L,相应的临界表面张力分别为31.0、28.6、29.4、28.1 mN/m,其水溶液在载玻片上的接触角小于十二烷基磺酸钠水溶液的接触角,具有良好的润湿性能,表面活性随分子结构中连接的亚甲基链长度的增加而增强。

3 脱氢枞胺衍生物的抑菌活性

脱氢枞胺是松香酸的衍生物,具有类似甾体的三环二萜结构,已被公认具有杀菌等生物活性。在脱氢枞胺苯环改性后引入不同基团,并与取代苯甲醛、吡啶醛缩合生成 Schiff 碱。探索这些新物质的生物活性及其潜在的应用价值是新药研发中一个非常活跃的领域。

王延等^[19-20]以脱氢枞胺为原料合成了N-脱氢枞基氨基(2-羟基)丙基磺酸钠、N-脱氢枞基氨基乙基磺酸钠等脱氢枞胺两性表面活性剂,对革兰氏阳性菌、阴性菌表现出一定的抑制作用,且具有明显的选择性。同时,它们对脱氢枞胺改性合成了N-脱氢枞胺基系列离子型表面活性剂。这些合成的化合物对金黄色葡萄球菌具有较强的抑制作用。王延等^[21-22]还合成氨基酸类两性表面活性剂。它对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌有一定的抑制作用(MIC = 1 000 ~ 2 000 mg/L),合成6种脱氢枞胺基季铵盐。它对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有一定的抑制活性,其MIC分别为7.81 ~ 31.25和250.00 ~ 500.00 mg/L。

姜大伟等^[23]利用取代水杨醛的乙醇溶液滴加到脱氢枞胺/乙醇溶液,经缩合得到9个 Schiff 碱,并得到8个铜系 Schiff 碱配合物、6个镍系 Schiff 碱配合物。饶小平等^[24]合成了脱氢枞胺(5-硝基)水杨醛 Schiff 碱及其 Cu²⁺、Zn²⁺、Co²⁺和 Ni²⁺配合物,对配体及配合物进行了抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌的生物活性测定,发现配体及配合物都表现出一定的生物活性,其中 Cu²⁺配合物的活性最

强,说明配合物的生物活性与金属离子有关。范旭等^[25]以脱氢枞胺和氯乙酸为原料,通过N-烃化反应对脱氢枞胺的氨基进行修饰,增加其水溶性,合成了新型化合物N,N-二羧甲基脱氢枞胺,并发现该化合物对黄孢原毛平革菌、裂褶菌、蜜粘褶菌、云芝和绵卧腐孔菌有明显的抑制效果。Wilkinson等^[26]合成了4个可以作为磷脂酶(PLA2)抑制剂的脱氢枞胺铵盐衍生物4~5(图2),并对这些化合物的抗炎活性进行研究。

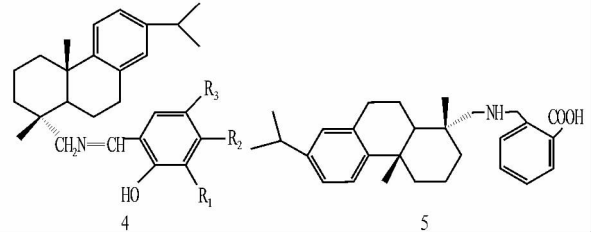


图2 脱氢枞胺铵盐衍生物4~5

4 脱氢枞胺衍生物的抗癌活性

张曙光^[27]分别以12,14-二硝基脱氢枞胺、12-氨基乙酰脱氢枞胺、12-硝基脱氢枞胺与不同取代基的水杨醛为原料,经缩合得到30个未见文献报道的 Schiff 碱;对 Schiff 碱进行卵巢癌细胞株生长抑制研究,发现绝大部分样品表现出抑制作用,尤其是3-吡啶甲醛缩12,14-二硝基脱氢枞胺 Schiff 碱、4-羟基苯甲醛缩12,14-二硝基脱氢枞胺 Schiff 碱表现出非常好的抑制效果。Rao等^[28]合成一系列结构新颖、有活性的氨基磷酸酯化合物,对肝癌细胞的抗癌活性进行了评价,发现低浓度脱氢枞胺铵盐衍生物6~8(图3)有较高的生物活性。

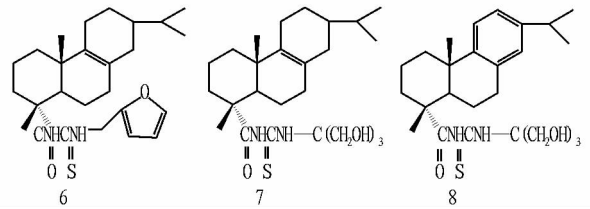


图3 脱氢枞胺铵盐衍生物6~8

5 脱氢枞胺衍生物的催化性能

雷福厚等^[29]合成了脱氢枞胺 Schiff 碱-铜配合物,并以浓度、时间、底物浓度以及温度为参数,研究了配合物对漆酚氧化聚合反应的催化性能。结果表明,氧化聚合反应的理想条件是以乙醇为溶剂,加入浓度3%脱氢枞胺 Schiff 碱-铜配合物催化剂,漆酚浓度为0.0688 g/ml,在30℃下反应36 h后漆酚聚合物的沉淀得率为51.3%。

6 C₆₀基脱氢枞胺衍生物

富勒烯(简称C₆₀)及其衍生物因其独特的三维结构,在抗HIV-1病毒、抗癌、酶活性抑制、切割DNA分子、光动力治疗等方面显示出独特功效和生物活性,逐渐成为科学界研究的热点。将C₆₀与脱氢枞胺结合在同一分子中,并且探索该新分子的生物活性是有价值的研究课题。

熊焱等^[30]将脱氢枞胺进行羧甲基化生成N-羧甲基脱氢枞胺,然后在加热至回流的甲苯溶液中与甲醛和C₆₀发生

1,3-偶极环加成反应,合成出含脱氢枞胺基团的 C_{60} 吡咯烷衍生物 9(图 4),从而将脱氢枞胺基团与 C_{60} 结合在同一分子中。

Zhou 等^[31]用四氯邻苯二甲酰氯保护氨基,对脱氢枞胺苯环取代生成硝基、乙酰基、甲氧基的衍生物。这些衍生物用铬酸氧化 7-位引进羰基。该氧化物与 $TsNHNH_2$ 的反应物可以在 B 环与 C_{60} 发生取代反应,生成系列结构新颖的脱氢枞胺衍生物 10~13(图 5)。

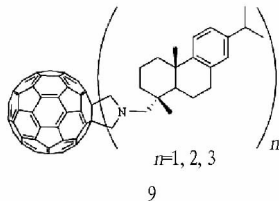


图 4 C_{60} -吡咯烷衍生物

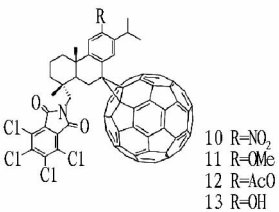


图 5 C_{60} -脱氢枞胺衍生物 10~13

7 脱氢枞胺及其衍生物的研究前景

我国的松香年产量为 50 万 t 左右,占世界松香总产量的 50%。松香改性研究产品在我国的发展具有得天独厚的优势。目前,对脱氢枞胺的改性研究主要集中在胺基、苯环硝化还原以及 B 环氧化及其衍生物的抑菌、抗肿瘤、抗艾滋等生物活性方面。衍生物的类型主要集中在盐类、希夫碱,对脱氢枞胺骨架改性后引进杂环、成脲等领域还需进一步拓宽,对生物活性的筛选、抗虫衍生物的合成开发还需进一步加强。总之,随着化学理论的发展以及对松香改性衍生物研究的进一步深入,具有广泛社会价值的脱氢枞胺衍生物的独特性能必将有更广阔的研究及应用前景。

参考文献

- [1] ROTTHAUS O, JARJAYES O, PHILLOUZE C, et al. One-electron oxidized nickel(II) complexes of bis and tetra(salicylidene)phenylenediamine Schiff bases: from monoradical to interacting Ni(III) ions[J]. Dalton Transactions, 2009, 10: 1792-1800.
- [2] SINGH B K, MISHRA P, GARG B S. Synthesis and spectrothermal studies on group 12 metals coordination with novel carboxamide ligands[J]. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2008, 69(2): 361-370.
- [3] WADA H, KODATO S, KAWAMORI M, et al. Antitumor activity of dehydroabietic acid derivatives[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33(4): 1472-1487.
- [4] SAVLICHINSKE F S, GIGANTE B, CARLOS R J, et al. Antimicrobial activity of diterpene resin acid derivatives[J]. Journal of Microbiological Methods, 1999, 35(3): 201-206.
- [5] FERNANDEZ M A, TORNOS M P, GARCIA M D, et al. Anti-inflammatory

- activity of abietic acid, a diterpene isolated from *Pimenta racemosa* var. *grisea*[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2001, 53(6): 867-872.
- [6] 饶小平,宋湛谦,高宏.脱氢枞胺及其衍生物的研究与应用进展[J].化学通报,2006,69(3):168-172.
- [7] HALBROOK N J, LAWRENCE R V. The isolation of dehydroabietic acid from disproportionated rosin[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1966, 31(12): 4246-4247.
- [8] 刘雁. 歧化松香的制备与脱氢枞胺的提纯研究[D]. 南宁: 广西大学, 2004.
- [9] 王道林,牛之猛,刘华东. 光学活性拆分剂脱氢枞胺的制备性纯化及其表征[J]. 北京理工大学学报, 2004, 24(4): 357-359.
- [10] 黄春林,黄尚顺,黄科林,等. 手性脱氢枞胺拆分 1,1'-联-2-萘酚[J]. 精细化工, 2010, 27(1): 57-59.
- [11] WANG D, NIU Z, LIU H. Purification and characterization of optically active resolving reagent dehydroabietylamine[J]. Journal of Beijing Institute of Technology, 2004(4): 21-23.
- [12] 刁开盛,尹显洪,王海军. 脱氢枞胺的分子结构和性质[J]. 福建林业科技, 2009(3): 8-14.
- [13] LIU B Y, LIU Z, HAN G C, et al. Synthesis, spectroscopic properties, crystal structure and density functional studies of Cu(II) complex with 2-((dehydroabietylamine)methyl)-6-methoxyphenol[J]. Journal of Molecular Structure, 2010, 975(1): 194-199.
- [14] SKRYLEV L D, MENCHUK V V, SEYFULLINA I I. Ionic flotation of uranium from carbonate solutions[J]. Izv Vuz Tsvet Metall, 1980, 1: 72-75.
- [15] SKRYLEV L D, STRELTSOVA E A. Adsorption of cationic surfactants by solid derivatives[J]. Zhurnal Prikladnoi Khimii Leningr, 1979, 52: 1493-1497.
- [16] BANNISTER W W, RANCOURT J D, CURBY W A, et al. Amine carbamate gelling agents for facilitating oil spill recovery and control[J]. Annual Conference Marine Technological Society, 1980, 6(8): 146-149.
- [17] 蒋福宾,曾华辉,杨正业,等. 松香基双季铵盐阳离子表面活性剂的合成与性能[J]. 精细化工, 2007, 24(11): 1074-1079.
- [18] 贾卫红,宋湛谦,饶小平,等. 松香基磺酸盐 Gemini 表面活性剂的合成及性能[J]. 石油化工, 2009, 38(6): 651-655.
- [19] 王延,谷元强,周永红. 脱氢枞胺聚氧乙烯醚合成及其结构与性能关系研究[J]. 日用化学工业, 1998(3): 4-6.
- [20] 王延,宋湛谦,梁梦兰. 松香酸聚氧乙烯琥珀酸单酯磺酸钠的合成及其结构与功能特性研究[J]. 林产化学与工业, 1997, 17(3): 1-5.
- [21] 王延,宋湛谦. N-脱氢枞基氨基酸类两性表面活性剂合成及其结构与性质关系研究[J]. 林产化学与工业, 1996, 16(3): 1-6.
- [22] 王延,杨成根. 新型脱氢枞基季铵盐类抗菌剂的合成、结构表征及抗菌活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 1998, 10(4): 59-63.
- [23] 姜大炜. 脱氢枞胺 Schiff 碱及配合物的合成与表征[D]. 南京: 南京林业大学, 2004.
- [24] 饶小平,宋湛谦,姚绪杰,等. 脱氢枞胺(5-硝基)水杨醛 Schiff 碱及其金属配合物的合成、晶体结构及性质研究[J]. 林产化学与工业, 2007, 27(1): 1-7.
- [25] 范旭,丁霞,林中祥,等. N,N-二羧甲基脱氢枞胺的合成、表征及抑制木材腐朽菌的活性[J]. 现代化工, 2007, 27(1): 257-259.
- [26] WILKERSON W W, GALBRAITH W, DELUCCA I, et al. Topical anti-inflammatory dehydroabietylamine derivatives. IV[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1993, 3(10): 2087-2092.
- [27] 张曙光. 脱氢枞胺 Schiff 碱的合成与生物活性[D]. 南京: 南京林业大学, 2009.
- [28] RAO X P, WU Y, SONG Z Q, et al. Synthesis and antitumor activities of unsymmetrically disubstituted acylthioureas fused with hydrophenanthrene structure[J]. Medicinal Chemistry Research, 2011, 20(3): 333-338.
- [29] 雷福厚,蓝虹云,朱光金,等. 歧化松香胺席夫碱-铜配合物催化漆酚氧化聚合的研究[J]. 南京林业大学学报: 自然科学版, 2005, 29(3): 14-18.
- [30] 熊垚,林中祥,范旭,等. C_{60} 与 N-羧甲基脱氢枞胺的 1,3-偶极环加成反应研究[J]. 化学通报, 2009, 72(5): 474-477.
- [31] ZHOU Z, LIN Z X, LIANG D, et al. First synthesis of ring-B C_{60} -substituted derivatives of N,N-(tetrachlorophthaloyl) dehydroabietylamine[J]. Tetrahedron, 2013, 69(1): 43-49.