



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103080124 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201180040424. 5

A61K 31/56(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 08. 19

A61P 3/06(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

(30) 优先权数据

2010-184676 2010. 08. 20 JP

(56) 对比文件

JP 特开 2001-224309 A, 2001. 08. 21, 说明书.

JP 特开 2006-273764 A, 2006. 10. 12, 说明书.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 02. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2011/068737 2011. 08. 19

US 2010086506 A1, 2010. 04. 08, 说明书.

WO 2007094497 A1, 2007. 08. 23, 说明书实施例.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/023599 JA 2012. 02. 23

(73) 专利权人 花王株式会社

地址 日本东京都

专利权人 筑野食品工业株式会社

审查员 王健

(72) 发明人 桥爪浩二郎 筑野卓夫 加藤浩司

森田尚宏

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

公司 11322

代理人 龙淳

(51) Int. Cl.

C07J 75/00(2006. 01)

C07J 53/00(2006. 01)

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

三萜醇的制造方法

(57) 摘要

本发明涉及一种三萜醇的制造方法, 该制造方法依次进行以下的工序(A)~(C): (A)对  $\gamma$ -谷维醇进行碱水解的工序; (B) 混合碱水解物和低极性有机溶剂, 提取三萜醇, 从而得到含有三萜醇的低极性有机溶剂的工序; (C) 在得到的含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入水, 除去低极性有机溶剂之后, 在热水中使三萜醇熔融, 接着进行冷却的工序。

1. 一种三萜醇的制造方法,其中,  
所述三萜醇的制造方法依次进行以下的工序 (A) ~ (C) :
  - (A) 对  $\gamma$ -谷维醇进行碱水解的工序;
  - (B) 混合碱水解物和低极性有机溶剂,提取三萜醇,从而得到含有三萜醇的低极性有机溶剂的工序;
  - (C) 在得到的含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入水,除去低极性有机溶剂之后,在 85 ~ 100°C 的热水中使三萜醇熔融,接着进行冷却的工序,  
低极性有机溶剂选自庚烷、己烷、环己烷、二乙基醚、四氢呋喃、二氧六环。
2. 如权利要求 1 所述的三萜醇的制造方法,其中,  
碱水解中使用的碱是碱金属氢氧化物。
3. 如权利要求 1 所述的三萜醇的制造方法,其中,  
碱水解中使用的碱是氢氧化钾。
4. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的三萜醇的制造方法,其中,  
低极性有机溶剂为己烷或庚烷。
5. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的三萜醇的制造方法,其中,  
低极性有机溶剂为己烷。
6. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的三萜醇的制造方法,其中,  
相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,在含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入的水的量为 5 ~ 100 重量倍量。
7. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的三萜醇的制造方法,其中,  
相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,在含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入的水的量为 5 ~ 20 重量倍量。
8. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的三萜醇的制造方法,其中,  
相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,在含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入的水的量为 8 ~ 15 重量倍量。
9. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的三萜醇的制造方法,其中,  
使三萜醇熔融的热水的温度为 90 ~ 100°C。
10. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的三萜醇的制造方法,其中,  
在向含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入水之前,进行使含有三萜醇的低极性有机溶剂接触吸附剂的吸附处理。
11. 如权利要求 10 所述的三萜醇的制造方法,其中,  
吸附剂为活性炭。
12. 如权利要求 10 所述的三萜醇的制造方法,其中,  
相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,吸附剂的使用量为 0.1 ~ 10 质量%。
13. 如权利要求 10 所述的三萜醇的制造方法,其中,  
相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,吸附剂的使用量为 1 ~ 5 质量%。
14. 如权利要求 10 所述的三萜醇的制造方法,其中,  
相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,吸附剂的使用量为 2 ~ 5 质量%。
15. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的三萜醇的制造方法,其中,

得到颗粒状形态的三萜醇。

## 三萜醇的制造方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及三萜醇的制造方法。

### 背景技术

[0002] 三萜醇是分布于米糠、橄榄种子、玉米种子、芦荟等中的成分，并且是环阿屯醇、24-亚甲基环木菠萝烷醇(24-methylenecycloartanol)、环木菠萝烷醇或环布来醇(Cyclobranol)等一系列化合物的总称。另外，三萜醇也是构成 $\gamma$ -谷维醇的醇部分的主要成分。

[0003] 其中，环阿屯醇、24-亚甲基环木菠萝烷醇被认为与 $\gamma$ -谷维醇的生理作用类似，报道有血中胆固醇降低作用、中性脂肪吸收抑制作用、抗糖尿病作用等。

[0004] 三萜醇可以由谷维醇的水解物来进行制造，其中，谷维醇是以米糠油等的制造过程中产生的脱氧油渣为原料通过进行提取、再结晶等而得到的。作为这样的方法，例如报道有：对粗谷维醇进行碱水解之后，用丙酮和苯提取，进一步通过甲醇进行再结晶精制的方法(专利文献1)；对粗谷维醇进行碱水解之后，使之在冰水中析出的方法(专利文献2)等。

[0005] 另一方面，还报道有：对粗谷维醇进行碱水解之后，与己烷混合，除去己烷溶解物之后，用稀硫酸使水溶液成为酸性，以此制造阿魏酸的方法(专利文献3)。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1：日本特公昭55-2440号公报

[0009] 专利文献2：日本特开2006-273764号公报

[0010] 专利文献3：日本特开平05-331101号公报

### 发明内容

[0011] 本发明涉及以下的(1)~(13)。

[0012] (1)一种三萜醇的制造方法，其中，所述三萜醇的制造方法为依次进行以下的工序(A)~(C)：

[0013] (A)对 $\gamma$ -谷维醇进行碱水解的工序；

[0014] (B)混合碱水解物和低极性有机溶剂，提取三萜醇，从而得到含有三萜醇的低极性有机溶剂的工序；

[0015] (C)在得到的含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入水，除去低极性有机溶剂之后，在热水中使三萜醇熔融，接着进行冷却的工序。

[0016] (2)上述的三萜醇的制造方法，其中，低极性有机溶剂为己烷。

[0017] (3)上述的三萜醇的制造方法，其中，相对于 $\gamma$ -谷维醇的加入量，在含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入的水的量为5~100重量倍量。

[0018] (4)上述的三萜醇的制造方法，其中，相对于 $\gamma$ -谷维醇的加入量，在含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入的水的量为5~20重量倍量。

[0019] (5) 上述的三萜醇的制造方法,其中,相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,在含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入的水的量为 8 ~ 15 重量倍量。

[0020] (6) 上述的三萜醇的制造方法,其中,使三萜醇熔融的热水的温度为 85 ~ 100℃。

[0021] (7) 上述的三萜醇的制造方法,其中,使三萜醇熔融的热水的温度为 90 ~ 100℃。

[0022] (8) 上述的三萜醇的制造方法,其中,在向含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入水之前,进行使含有三萜醇的低极性有机溶剂接触吸附剂的吸附处理。

[0023] (9) 上述的三萜醇的制造方法,其中,吸附剂为活性炭。

[0024] (10) 上述的三萜醇的制造方法,其中,相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,吸附剂的使用量为 0.1 ~ 10 质量 %。

[0025] (11) 上述的三萜醇的制造方法,其中,相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,吸附剂的使用量为 1 ~ 5 质量 %。

[0026] (12) 上述的三萜醇的制造方法,其中,相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,吸附剂的使用量为 2 ~ 5 质量 %。

[0027] (13) 上述的三萜醇的制造方法,其中,得到颗粒状形态的三萜醇。

### 具体实施方式

[0028] 专利文献 1 中使用的苯、甲醇是不能在食品中使用的溶剂。而且,通过再结晶进行精制不仅在溶剂置换操作中费工夫,而且收率差,进一步已知得到的产品中有三萜醇含量降低的情况。

[0029] 另外,如专利文献 2 所述,在由水解物直接再结晶时,会有阿魏酸或游离脂肪酸、碱等的残留,从而难以得到纯度高的三萜醇。

[0030] 因此,本发明涉及提供一种能够以高收率得到高纯度的三萜醇的方法。

[0031] 本发明者对从粗谷维醇中提取三萜醇的方法进行了专心研究,其结果发现:通过使  $\gamma$ -谷维醇进行碱水解,用己烷等低极性有机溶剂提取三萜醇之后,在水中使三萜醇加热熔融,接着进行冷却,从而能够以高纯度并且收率良好地制造三萜醇。进一步,现有的通过再结晶精制而得到的三萜醇结晶使用困难,而通过上述方法能够得到颗粒状形态的三萜醇。

[0032] 根据本发明的方法,能够以简便的操作、收率良好地制造高纯度的三萜醇。另外,得到的三萜醇是颗粒状,使用性优异。进一步,在制造工序中,由于没有使用对人体有害的溶剂等,因此也可以安全地用于食品中。

[0033] 本发明的工序(A)是对  $\gamma$ -谷维醇进行碱水解的工序。

[0034]  $\gamma$ -谷维醇是三萜醇和各种植物甾醇的阿魏酸酯的总称,大多包含于米糠油、米胚芽油、玉米油、其它谷类的糠油等的制造过程中产生的脱氧油渣(脱氧工序中分离的碱油渣)。作为  $\gamma$ -谷维醇,可以使用来自于所述油的粗精制物以及精制物的任意一种,但是从兼顾操作性和成本的观点出发,优选使用用低级醇对脱氧油渣、特别是来自于米糠油的脱氧油渣进行提取之后、进行中和和再结晶而得到的谷维醇的粗结晶。在谷维醇的粗结晶中,优选含有  $\gamma$ -谷维醇 50 ~ 99 质量 % (以下,仅表示为 %),进一步优选含有 80 ~ 95%。另外,在  $\gamma$ -谷维醇粗结晶中可以包含三甘油酯、游离脂肪酸等。

[0035]  $\gamma$ -谷维醇也可以使用市售品。

[0036] 碱水解可以按照常用的方法进行。作为碱,例如可以列举氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属的氢氧化物、氨、胺类等,其中,从操作性的观点出发,优选碱金属的氢氧化物。

[0037] 碱的使用量相对于  $\gamma$ -谷维醇的皂化值优选为 1 当量~20 当量,进一步优选为 5 当量~10 当量。另外, $\gamma$ -谷维醇的皂化值可以按照例如标准油脂分析法 2.3.2 中记载的方法进行测定。

[0038] 作为溶剂,只要不阻碍反应就没有特别的限制,例如可以列举水;二氧六环、四氢呋喃等醚类;甲醇、乙醇等醇类;或者这些的混合溶剂等。

[0039] 对于反应温度没有特别的限定,优选为 20~120℃,进一步优选为 50~100℃。反应时间优选为 1~50 小时,进一步优选为 5~20 小时。

[0040] 接着,进行工序(B),即将低极性有机溶剂与碱水解物混合,提取三萜醇,得到含有三萜醇的低极性有机溶剂。

[0041] 作为在此使用的低极性有机溶剂,只要是能够提取三萜醇的有机溶剂就没有特别的限制,例如可以列举庚烷、己烷、环己烷等烃类;酮类;二乙基醚、四氢呋喃、二氧六环等醚类。这些可以单独使用或者将两种以上组合使用,这些溶剂也可以与水混合之后以混合体系的形态使用。其中,从用于饮食品的观点以及三萜醇的溶解性的观点出发,优选庚烷、己烷,进一步优选己烷。

[0042] 低极性有机溶剂的使用量可以根据使用的溶剂适当设定,相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,低极性有机溶剂的使用量优选为 1~100 重量倍量,进一步优选为 5~20 重量倍量。

[0043] 将低极性有机溶剂与碱水解物混合时的混合液的温度优选为 0~80℃,更加优选为 20~65℃。为了得到充分的提取效果,此时的混合时间优选为 1~120 分钟,更加优选为 5~60 分钟。

[0044] 接着,优选使混合液分离为溶剂层和水层,并除去水层。在水层中包含阿魏酸盐和过量的碱等,由此可以除去它们。另一方面,在溶剂层中提取三萜醇。

[0045] 作为分离溶剂层和水层的方法,可以列举静置分离、离心分离等。静置分离优选进行 10~60 分钟,分取溶剂层。对于静置分离的温度没有特别的规定,优选为 0~80℃,更加优选为 20~65℃。另外,离心分离可以根据分离的状态而适当地调整条件。

[0046] 从完全地除去碱的观点出发,优选多次(例如,2~3 次)清洗除去水层之后的溶剂层。作为清洗方法,例如,优选在溶剂层中混合水溶性有机溶剂与水的混合溶剂,并按照与上述同样方法重复除去水层的方法。作为水溶性有机溶剂,例如可以列举醇类,其中,从用于饮食品中的观点出发,优选乙醇。

[0047] 接着,进行工序(C)。工序(C)是在含有三萜醇的低极性有机溶剂中加入水,除去低极性有机溶剂之后,在热水中使三萜醇熔融,接着进行冷却的工序。

[0048] 从除去低极性有机溶剂之后的操作性的观点出发,相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量,水的使用量为 5~100 重量倍量,优选加入 5~20 重量倍量,进一步优选加入 8~15 重量倍量。作为水,例如可以列举自来水、精制水、蒸馏水、离子交换水。

[0049] 低极性有机溶剂的除去操作根据溶剂的种类和组成等不同,例如,优选通过在 30~150℃、优选为 40~90℃、进一步优选为 70~80℃下进行蒸发。压力可以是减压下,也可以是常压。此时,优选进行至低极性有机溶剂的蒸馏除去量成为与工序(B)时使用的

溶剂量相同程度。

[0050] 除去低极性有机溶剂之后,在热水中使三萜醇熔融。此时的热水的温度只要在三萜醇的熔点以上就没有特别的限定,优选为 85 ~ 100℃,进一步优选为 90 ~ 100℃。从使熔融的三萜醇分散并且抑制凝聚的观点出发,优选同时进行搅拌,搅拌速度为 200 ~ 450r/min、优选为 250 ~ 400r/min、进一步优选为 300 ~ 400r/min。另外,熔融和分散可以通过目视等确认。

[0051] 使三萜醇熔融之后,冷却至 20 ~ 84℃,优选冷却至 40 ~ 60℃。由此,在水中三萜醇固化为颗粒状,通过过滤溶液等可以得到颗粒状形态的三萜醇。

[0052] 在本发明中,在工序(C)之前,也可以进行使含有三萜醇的低极性有机溶剂接触吸附剂的吸附处理。由此可以减少三萜醇最终产品的着色。

[0053] 作为在此使用的吸附剂,优选多孔质吸附剂,例如可以列举活性炭、二氧化硅以及固体酸吸附剂。作为固体酸吸附剂,可以列举酸性白土、活性白土、活性氧化铝、硅胶、二氧化硅-氧化铝、硅酸铝等。这些可以单独使用或者使用两种以上。其中,从脱色效果的观点和抑制副反应的观点出发,优选活性炭。

[0054] 作为吸附剂使用活性炭的情况下,其使用量相对于  $\gamma$ -谷维醇的加入量优选为 0.1 ~ 10%,进一步优选为 1 ~ 5%,进一步优选为 2 ~ 5%。

[0055] 为了得到良好的脱色性能,含有三萜醇的低极性有机溶剂与吸附剂的接触温度优选为 20 ~ 100℃,进一步优选为 20 ~ 40℃。另外,从同样的观点出发,接触时间优选为 3 ~ 90 分钟,进一步优选为 15 ~ 90 分钟,进一步优选为 30 ~ 50 分钟。压力可以是减压下,也可以是常压。

[0056] 优选对由工序(C)得到的三萜醇的颗粒状物进行进一步的高浓度化,从而使其成为如馏去了水分的浓缩物或者经过干燥的固体物、粉末等。作为通过浓缩或干燥进行高浓度化的方法,例如可以列举减压浓缩、喷雾干燥、冷冻干燥等。

[0057] 这样得到的本发明的三萜醇,由于除去了其中的阿魏酸和游离脂肪酸、碱等,因此纯度高,另外,由于使用性优异,因此能够展开广泛的应用。例如,能够将本发明的三萜醇配合于各种饮料和食品中使用。

[0058] 实施例

[0059] [三萜醇的分析方法]

[0060] 取约 25mg 样品,用氯仿稀释至 10mL。将其向 GC 注入 1  $\mu$ L 进行分析。GC 分析条件如下所述。另外,环阿屯醇、24-亚甲基环木菠萝烷醇的定量值是,使用各成分精制品(在花王调制)制成分析曲线,通过绝对定量法求得的。

[0061] 柱:毛细管 GC 柱 DB-1 (J&W), 30m  $\times$  0.25mm,膜厚 0.25  $\mu$ m

[0062] 载气:He, 2.30mL/min

[0063] 注入器:Split (40:1), T=300℃

[0064] 检测器:FID, T=300℃

[0065] 炉温:在 150℃ 下保持 1.5 分钟,以 15℃ / 分钟升温至 250℃,以 5℃ / 分钟升温至 320℃,保持 3 分钟

[0066] 实施例 1

[0067] 取 50g 的  $\gamma$ -谷维醇(筑野食品工业(株)制造,纯度:89.2%,皂化值:103),加入 2N

氢氧化钾 -90v/v% 乙醇水溶液 250mL, 在氮气气氛下在回流条件下搅拌 6 小时。

[0068] 确认水解反应完成之后, 放冷至 55°C, 为了提取生成的三萜醇, 加入 500mL 正己烷和 200mL 水。一边保持 55°C 一边搅拌 20 分钟之后, 进行静置分层(20 分钟), 除去分离的水层。对于己烷层, 加入 60v/v% 乙醇水 250mL, 再次一边保持 55°C 一边搅拌 20 分钟之后, 进行静置分层(20 分钟), 除去分离的水层。进一步, 再一次在己烷层中加入 60v/v% 乙醇水 250mL, 再次一边保持 55°C 一边搅拌 20 分钟之后, 进行静置分层(20 分钟), 除去分离的水层。通过本操作, 水层的 pH 降低至 7, 判断出通过水洗从己烷层中能够充分除去用于反应的碱。

[0069] 在残留的己烷层中加入 400mL 水, 在常压下进行加热(70 ~ 80°C), 馏去己烷。己烷的馏出量为 500mL 程度, 进一步上升残留的三萜醇悬浊水的温度(90 ~ 100°C), 以搅拌速度 300 ~ 400r/min 熔融并分散三萜醇。在能够确认三萜醇的熔融并分散后, 停止加热, 放冷至 50°C。此时, 熔融的三萜醇在保持水中的分散状态的情况下固化为颗粒状。

[0070] 用过滤方法采取得到的颗粒状的三萜醇, 用 100mL 水清洗之后, 通过减压干燥(50°C, 15 小时), 得到 30g 粉末状的三萜醇(收率 94%)。将通过毛细管气相色谱得到的本品的成分分析结果表示于表 1 中。

[0071] 实施例 2

[0072] 通过与实施例 1 同样的操作, 进行  $\gamma$ -谷维醇的水解反应, 对生成的三萜醇进行己烷提取以及水洗操作。

[0073] 在得到的己烷层中加入 1g 活性炭(CARBORAFFIN, “Japan EnviroChemicals, Ltd.”), 在室温下搅拌 30 分钟。

[0074] 通过过滤除去活性炭之后, 相对于残留的己烷溶液加入 400mL 水, 进行与实施例 1 同样的操作, 得到 30g 粉末状的三萜醇(收率 94%)。将通过毛细管气相色谱仪得到的本品的成分分析结果表示于表 1 中。

[0075] 比较例 1

[0076] 通过与实施例 1 同样的操作, 进行  $\gamma$ -谷维醇的水解反应, 对生成的三萜醇进行己烷提取以及水洗操作。

[0077] 减压下从得到的己烷层中馏去己烷, 得到 34g 三萜醇的固体。在该三萜醇固体中加入 340mL 的 85v/v% 乙醇水, 加热至 70°C, 完全溶解。之后, 经过 30 分钟冷却至室温之后, 在 25°C 下进行再结晶 2 小时。用过滤采取析出的结晶, 进一步用 60mL 的 85v/v% 乙醇水清洗本结晶之后, 通过减压干燥(50°C, 15 小时), 得到 25g 稍有粘性的蜡状的三萜醇(收率 78%)。将通过毛细管气相色谱仪得到的本品的成分分析结果表示于表 1 中。

[0078] 表 1:



	实施例 1	实施例 2	比较例 1
性状	淡黄色颗粒状粉末	白色颗粒状粉末	粘性蜡状
收率	94%	94%	78%
[0079] GC 检测峰合计 (总甾醇含量)	92%	90%	79%
环阿屯醇 (定量值)	26%	25%	19%
24-亚甲基环木菠萝烷醇 (定量值)	37%	37%	32%

[0080] 由表 1 可知,通过本发明的方法,能够以回收率 94% 的高收率得到高纯度的三萜醇(实施例 1 和 2)。相对于此,在己烷提取之后进行晶析精制的情况下,不仅三萜醇的收率低,而且三萜醇中的环阿屯醇含量少,纯度也低(比较例 1)。