白藜芦醇多不饱和脂肪酸酯的合成

周林芳[1,3]，江 波[*1,2]，李淑华[3]

（1. 食品科学与技术国家重点实验室，江南大学，江苏 无锡 214122；2.江南大学 食品安全与营养协同创新中心，江苏 无锡 214122；3.江苏工程职业技术学院，江苏 南通 226007）

摘要：为增强白藜芦醇和多不饱和脂肪酸的稳定性和功效，采用化学法合成白藜芦醇和亚麻酸、花生四烯酸以及 DHA 等 3 种多不饱和脂肪酸的酯化产物。以草酰氯为酰化试剂，在 N,N-二甲基甲酰胺催化下，将脂肪酸制成相应的酰氯，随后与白藜芦醇反应成酯，运用质谱、红外、氢谱、碳谱等测试手段确认 4 种白藜芦醇酯的结构。结果表明，白藜芦醇与亚麻酸反应主要生成两种单酯化产物：亚麻酸-3-白藜芦醇酯和亚麻酸-4′-白藜芦醇酯；与花生四烯酸和 DHA 反应主要得到三酯化产物：三花生四烯酸白藜芦醇酯和三 DHA 白藜芦醇酯。

关键词：白藜芦醇；多不饱和脂肪酸；白藜芦醇酯；亚麻酸；花生四烯酸；DHA

中图分类号：TS 201.1　**文章编号：**1673-1689(2020)01-0031-07　**DOI：**10.3969/j.issn. 1673-1689.2020.01.005

Synthesis of Polyunsaturated Fatty Acid Esters of Resveratrol

ZHOU Linfang[1,3]，*JIANG Bo*[*1,2]，*LI Shuhua*[3]

（1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China；2. Synergetic Innovation Center of Food Safety and Nutrition, Jiangnan University, Wuxi 214122, China；3. Jiangsu College of Engineering and Technology, Nantong 226007, China）

Abstract: To enhance the stability and efficacy of resveratrol and polyunsaturated fatty acids (PUFAs), the esterification products of resveratrol with three kinds of PUFAs, linolenic acid, arachidonic acid and DHA, were synthesized by chemical method. With oxaloyl chloride as acylation reagent, the PUFAs were prepared into corresponding acyl chlorides under the catalysis of N, N-dimethylformamide, and then reacted with resveratrol to form esters. The structures of four resulted resveratrol-PUFA esters were identified by MS, IR, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR. The results showed that resveratrol reacted with linolenic acid to form two monoesters: linolenic acid-3-resveratrol ester and linolenic acid-4'-resveratrol ester. Meanwhile, resveratrol reacted with arachidonic acid and DHA to form triesters: triarachidonic acid-resveratrol ester and triDHA-resveratrol ester, respectively.

收稿日期：2018-09-05

基金项目：国家自然科学基金项目(31871745)。

作者简介：周林芳(1979—)，女，博士，讲师，主要从事食品生物技术研究。E-mail：cathyzhou852@126.com

*** 通信作者：**江 波(1962—)，男，博士，教授，博士研究生导师，主要从事食品生物技术研究。E-mail：bjiang@jiangnan.edu.cn

Keywords: resveratrol, polyunsaturated fatty acid, resveratrol ester, linolenic acid, arachidonic acid, DHA

白藜芦醇是一种天然多酚,是植物为防御机械损伤、真菌感染或紫外线照射等而产生的[1]。目前至少有 34 科、69 属,100 种不同的植物可产生白藜芦醇[2]。虽然国内外的研究表明白藜芦醇具有多种药理活性[3-8],但由于其结构中存在 3 个酚羟基,其稳定性较差,容易受到光和热等因素的影响而被破坏;分子中 3 个羟基的存在,使其脂溶性减弱;且临床研究也表明白藜芦醇在体内的生物利用度低[9],大部分的白藜芦醇在肝脏和肠上皮细胞中被代谢成葡萄糖醛酸苷化和硫酸酯化的形式[10],并失去了药理活性[11]。目前已经有研究集中在白藜芦醇的衍生物上,如与同样具有药理活性的羧酸进行酯化,形成组合化合物,不仅提高了白藜芦醇的稳定性,而且能更好发挥两种物质的作用。

多不饱和脂肪酸 (Polyunsaturated fatty acids, PUFAs),如亚油酸、亚麻酸、DHA 等,具有降低血液胆固醇的作用,在预防心血管疾病方面具有特殊的功效[12],临床上一直是治疗高脂血症和动脉粥样硬化的有效药物[13],被称为“血管清道夫”,人体一旦缺乏会引起机体生理失调而导致多种疾病的发生[14]。但由于 PUFAs 中多个双键的存在,极易被氧化而失效,因而需要抗氧化剂进行保护。白藜芦醇和 PUFAs 的结合,一方面可以提高白藜芦醇的亲脂性、细胞穿透性和生物利用度[15];而且由于 PUFAs 易于氧化,与白藜芦醇的结合有助于限制其自动氧化,防止脂质氧化产生的有害影响。另一方面,用 PUFA 对白藜芦醇进行酯化是一种很好的掩盖其羟基极性作用的方法,从而降低白藜芦醇生物转化或氧化降解的速度。此外,酚类分子中结合 PUFA 可提高亲脂介质中酚类化合物的抗氧化性能。根据病理研究结果,两者之间具有协同效应[15]。

作者采用化学法合成了白藜芦醇和亚麻酸、花生四烯酸以及 DHA 等多种多不饱和脂肪酸的酯化产物,采用质谱、红外、氢谱、碳谱等确认产物结构,该研究为开发白藜芦醇的酯类衍生物提供参考,也为进一步研究其酯类衍生物的性质及应用提供基础。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与材料

白藜芦醇、α-亚麻酸、花生四烯酸、DHA、氘代氯仿、氘代乙腈:上海阿拉丁生化科技有限公司产品;草酰氯、三乙胺(TEA)、二氯甲烷(DCM)、三氟乙酸(TFA)、石油醚(PE)、乙酸乙酯(EA)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙酸、丙酮、盐酸、氢氧化钠、无水硫酸钠、甲醇:分析纯,国药集团化学试剂有限公司产品;乙腈(色谱纯):美国 Tedia 天地试剂公司产品;薄层层析硅胶板(GF254):青岛海洋化工有限公司产品。

1.2 主要仪器与设备

傅里叶红外光谱仪(Bruker TENSOR27):布鲁克光谱仪器公司产品;Agilent Technologies 1200 Series 液相色谱系统,Agilent Technologies 6224 精确质量飞行时间质谱系统,Agilent DD2 400-MR 核磁共振波谱仪:安捷伦科技有限公司产品;Waters Prep LC 4000 Preparative Chromatography System 制备液相:沃特世科技有限公司产品;熔点仪 WRS-1B:上海精密仪器仪表有限公司产品;台式三用紫外分析仪:上海一科仪器有限公司产品。

1.3 实验方法

由于反应主要原料白藜芦醇和几种不饱和脂肪酸都不太稳定,以下实验均在氮气保护下进行。

1.3.1 *白藜芦醇与亚麻酸成酯反应* 三口瓶中,加入亚麻酸和 18 mL DCM,冰水浴搅拌,滴加草酰氯和 2 滴 DMF,室温反应 3 h。另一三口瓶中,加入白藜芦醇、11 mL DCM、三乙胺,冰水浴搅拌,滴加上述酰氯反应液反应 2 h (TLC 监控反应至原料点较淡),加入 50 mL 0.5 mol/L HCl 搅拌 10 min 分液,有机相经 50 mL 水洗 1 次分液,再用 50 mL 0.5 mol/L 碳酸氢钠搅拌 10 min 分液,最后用 50 mL 水洗 1 次,加无水硫酸钠干燥 30 min,过滤,40 ℃浓缩至干,粗品经高效制备液相分离,得两个亚麻酸酯产品,BL-

亚麻酸酯 1 (120 mg)和 BL-亚麻酸酯 2 (80 mg),收率 10%。

表 1 白藜芦醇与亚麻酸成酯反应主要物料

Table 1 Main materials used in the reaction of resveratrol with linolenic acid

物料名称	投料量	摩尔量/mmol	投料摩尔比
亚麻酸	1.0 g	3.6	0.90
草酰氯	0.36 mL	4.3	1.08
白藜芦醇	0.91 g	4.0	1.00

1.3.2 白藜芦醇与花生四烯酸/DHA 成酯反应 三口瓶中,加入相应脂肪酸和 2 mL DCM,冰水浴搅拌,滴加草酰氯和 1 滴 DMF,室温反应 3 h。另一三口瓶中,加入白藜芦醇、2 mL DCM、三乙胺,冰水浴搅拌,滴加上述酰氯反应液反应 2 h (TLC 监控反应至原料点较淡)。反应完毕后,加入 5 mL 0.5 mol/L NaOH 搅拌 10 min 分液,洗去可能产生的部分单取代以及双取代产物。有机相经 5 mL 饱和食盐水洗涤 1 次分液,加无水硫酸钠干燥 30 min,过滤,40℃浓缩至干,粗品经柱层析分离(PE:EA=4:1),得液态油状产物白藜芦醇花生四烯酸酯 15 mg,收率 12.6%,液态油状产物白藜芦醇 DHA 酯 12 mg,收率 10.2%。

表 2 白藜芦醇与花生四烯酸/DHA 成酯反应主要物料

Table 2 Main materials used in the reaction of resveratrol with arachidonic acid/DHA

物料名称	投料量	摩尔量/mmol	投料摩尔比
花生四烯酸/DHA	100 mg	0.328/0.304	3.0
草酰氯	30/28 μL	0.360/0.334	3.3
白藜芦醇	25/23 mg	0.109/0.101	1.0

1.4 分析方法

最终反应产物的结构由质谱、红外光谱、核磁共振氢谱(^{1}H-NMR)和碳谱(^{13}C-NMR)确定。反应过程中用 TLC 和 HPLC 跟踪分析。

1.4.1 TLC 条件 白藜芦醇与亚麻酸的反应:展开剂为 V(石油醚):V(乙酸乙酯)=2:1,UV254 nm;白藜芦醇与花生四烯酸/DHA 的反应:展开剂为 V(石油醚):V(乙酸乙酯):V(丙酮)=5:1:0.7,UV254 nm (原料和产物均可用高锰酸钾显色)。

1.4.2 HPLC 条件 白藜芦醇与亚麻酸反应混合物的 HPLC 条件为:柱温 25 ℃;流量 1 mL/min,检测波长 230 nm,进样量 2 μL。流动相:A 为体积分数 0.1% TFA-CH_3CN,B 为体积分数 0.1% TFA-H_2O,梯度洗脱程序为:0 min 10:90;10 min 100:0;12 min 100:0;20 min 10:90。纯产物的梯度洗脱程序为:0 min 50:50;10 min 90:10;20 min 90:10;23 min 50:50。样品用乙腈溶解,过膜。

1.4.3 制备液相条件 白藜芦醇与亚麻酸反应后两个产物的分离采用高效制备液相,条件为:Waters Prep LC 4000 Preparative Chromatography System,柱温:25 ℃;流量:10 mL/min;检测波长:230 nm;进样量:0.5 mL。流动相为 V(乙腈):V(水)=90:10。样品用乙腈溶解,过膜。

2 结果与分析

2.1 白藜芦醇与亚麻酸成酯反应产物鉴定

白藜芦醇与亚麻酸成酯反应后,反应液取样经 HPLC 检测发现图中有两个大峰。反应混合物经高效制备液相分离后得到两个酯化产物,分别以 BL-亚麻酸酯 1 和 BL-亚麻酸酯 2 表示。熔点测定结果显示 BL-亚麻酸酯 1 的熔点为 128℃,BL-亚麻酸酯 2 的熔点为 145 ℃。

酯化产物的结构分别经质谱、红外、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR 确定。

2.1.1 质谱鉴定 白藜芦醇的相对分子质量为 228,亚麻酸的相对分子质量为 278,如果成单酯化、二酯化和三酯化产物的相对分子质量分别为 488、748 和 1 014。从质谱结果来看,*m*/*z*=506 为单酯化产物的准分子离子$[M+NH_4]^+$,分子式计算结果也显示,两个产物的匹配分数最高达 99.65%和 98.86%对应的分子式均为 $C_{32}H_{44}NO_4$,即 2 个产物分子的分子式为 $C_{32}H_{40}O_4$,因此可初步确定两产物为单酯化产物。

2.1.2 红外光谱鉴定 图 1 为白藜芦醇与亚麻酸反应产物的红外光谱图。从两图中看到,1 726 cm^{-1} 和 1 750 cm^{-1} 出现强吸收带及 1 163 cm^{-1} 和 1 152 cm^{-1} 的最强峰,说明分别为酯羰基 C=O 的伸缩振动特征峰以及酯中 C-O-C 伸缩振动吸收峰,可以判断两分子中均存在酯基;另外,两图中 3 405 cm^{-1} 和 3 272 cm^{-1} 分别出现较宽吸收峰,说明白藜芦醇中还有游离羟基未参与反应;两图的指纹区也比较清晰,676 cm^{-1} 和679 cm^{-1} 为顺式烯氢面外变形振动峰;965 cm^{-1} 和 955 cm^{-1} 为反式烯氢面外变形振动峰。从红外谱图结合质谱结果可以判断产物应该为白藜芦醇单亚麻酸酯,下面通过核磁谱图进一步确证。

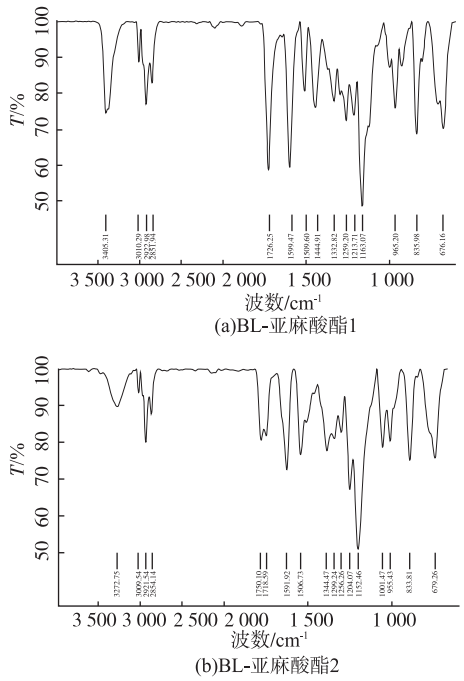


图 1　白藜芦醇与亚麻酸反应产物的红外光谱图

Fig. 1　Infrared spectra of resveratrol and alpha-linolenic acid reaction product

2.1.3　^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 鉴定　图 2 和图 3 分别为 BL-亚麻酸酯 1(氘代乙腈)和 BL-亚麻酸酯 2(氘代氯仿)的 ^{1}H-NMR 和 ^{13}C-NMR 谱图。图 2 中各个质子信号的归属都已标出。

因白藜芦醇与亚麻酸的单酯化产物只有两种，从两个产物的氢谱图 2 中可以看出，BL-亚麻酸酯 1 的低场区明显比 BL-亚麻酸酯 2 要复杂，可以判断出 BL-亚麻酸酯 1 为 3 位酯化产物，而 BL-亚麻酸酯 2 为 4′ 位酯化产物。进一步经过质子归属，与之前的判断一致。

以上结果与 NMR 谱图数据库(www.nmrdb.org)预测结果吻合，通过以上分析，可以确证合成的产物 1 为亚麻酸-3-白藜芦醇酯，产物 2 为亚麻酸-4′-白藜芦醇酯。

2.2　白藜芦醇与花生四烯酸/DHA 成酯反应产物鉴定

白藜芦醇与花生四烯酸/DHA 成酯反应后，过柱后均得到油状产物。

2.2.1　质谱鉴定　从白藜芦醇与花生四烯酸/DHA 酯化产物的质谱结果来看，*m*/*z*=1 104 和 *m*/*z*=1 176 分别为两个三酯化产物的准分子离子 $[M+NH_4]^+$，分子式计算结果也显示，2 个产物的匹配分数最高达

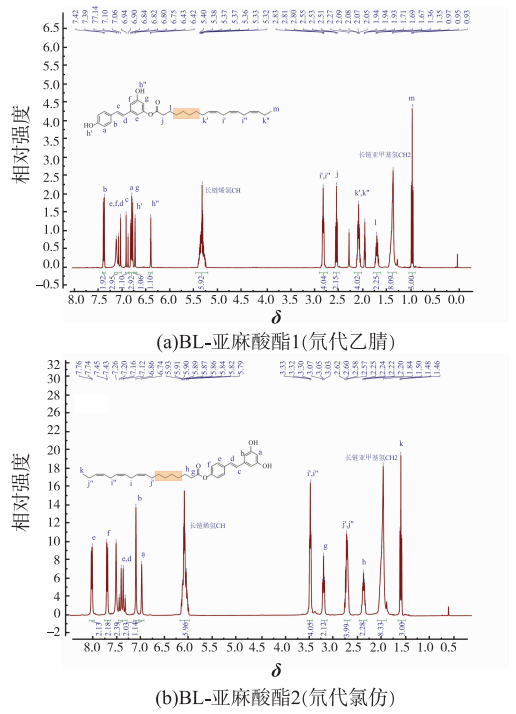


图 2　白藜芦醇与亚麻酸反应产物的核磁共振氢谱

Fig. 2　1H NMR spectra of resveratrol and alpha-linolenic acid reaction product

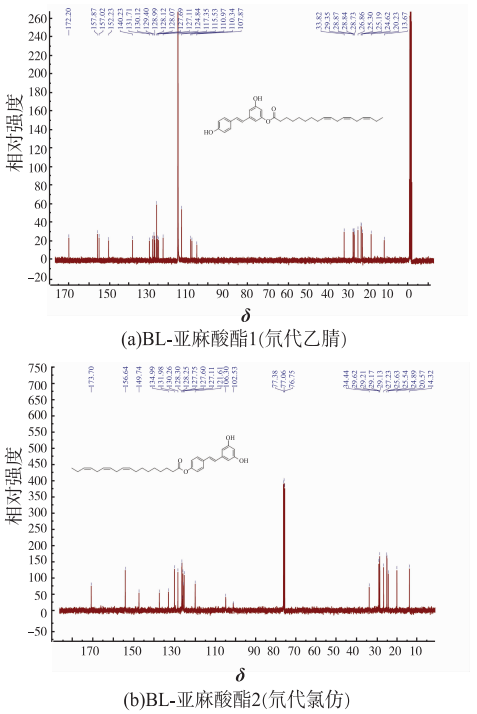
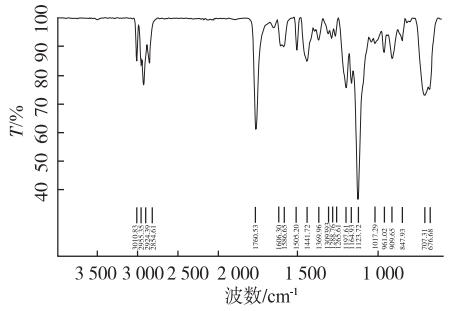


图 3　白藜芦醇与亚麻酸反应产物的核磁共振碳谱

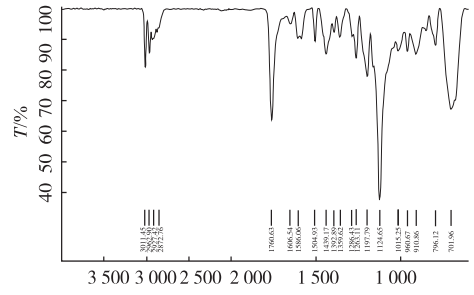
Fig. 3　13C NMR spectra of resveratrol and alpha-linolenic acid reaction product

98.1%和99.57%对应的分子式分别为 $C_{74}H_{106}NO_6$ 和 $C_{80}H_{106}NO_6$，即2个产物分子的分子式分别为 $C_{74}H_{102}O_6$ 和 $C_{80}H_{102}O_6$，因此可初步确定两产物均为三酯化产物。

2.2.2 红外光谱鉴定 图4为白藜芦醇与花生四烯酸/DHA酯化产物的红外光谱图。从图中同样可以判断出2个分子中都存在酯基；另外3 000 cm^{-1}以上没有宽峰，说明白藜芦醇中的3个羟基都已参与反应。从红外谱图结合质谱结果可以判断两产物均为三酯化产物，下面通过核磁谱图进一步确证。



(a)白藜芦醇与花生四烯酸的反应产物



(b)白藜芦醇与DHA的反应产物

图4 白藜芦醇与(a)花生四烯酸/(b)DHA反应产物的红外光谱图

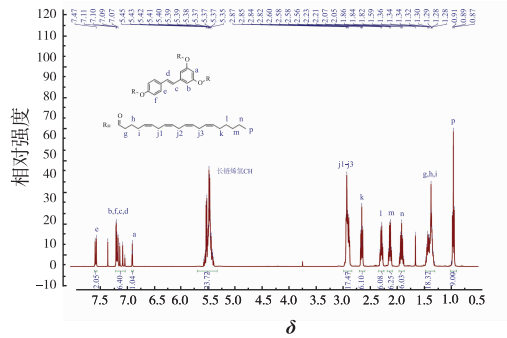
Fig. 4 Infrared spectra of resveratrol and (a)arachidonic acid/(b)DHA reaction product

2.2.3 ^{1}H-NMR和^{13}C-NMR鉴定 图5~6分别为白藜芦醇和花生四烯酸/DHA的^{1}H-NMR和^{13}C-NMR谱图(溶剂均为氘代氯仿)。图5中各个质子信号的归属都已标出。

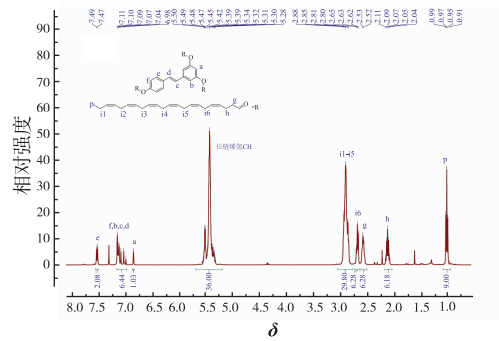
以上结果与NMR谱图数据库(www.nmrdb.org)预测结果吻合，通过以上分析，可以确证合成的产物分别为三花生四烯酸白藜芦醇酯和三DHA白藜芦醇酯。

2.3 反应机理

采用化学法成功合成了白藜芦醇和3种多不饱和脂肪酸的酯化产物，包括亚麻酸、花生四烯酸



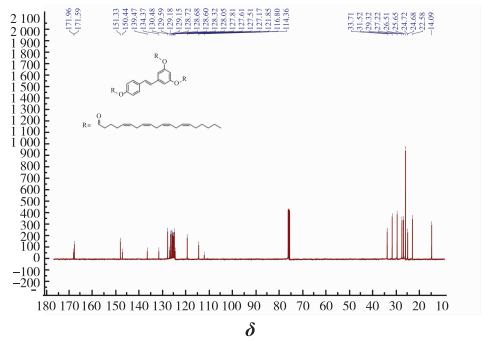
(a)白藜芦醇与花生四烯酸的反应产物



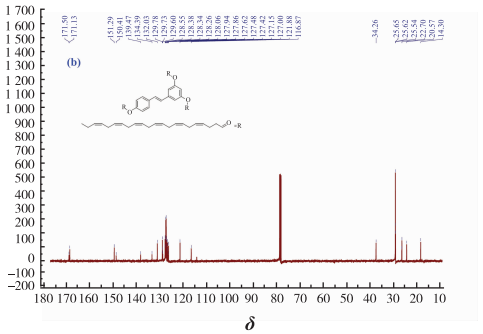
(b)白藜芦醇与DHA的反应产物

图5 白藜芦醇与(a)花生四烯酸/(b)DHA反应产物的核磁共振氢谱

Fig. 5 ^{1}H-NMR spectra of resveratrol and (a)arachidonic acid/(b)DHA reaction product



(a)白藜芦醇与花生四烯酸的反应产物



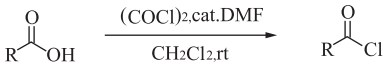
(b)白藜芦醇与DHA的反应产物

图6 白藜芦醇与(a)花生四烯酸/(b)DHA反应产物的核磁共振碳谱

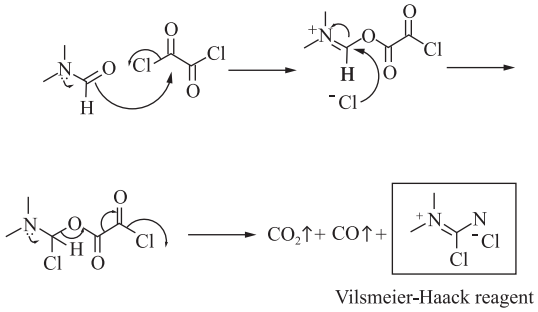
Fig. 6 ^{13}C-NMR spectra of resveratrol and (a)arachidonic acid/(b)DHA reaction product

和 DHA。由于所用脂肪酸位阻较大,直接酯化困难,故先把脂肪酸制成相应的酰氯,再与白藜芦醇反应成酯。

2.3.1 *羧酸的酰化* 酰氯是最活泼的酰基化试剂,在一些羧酸不能进行或进行非常缓慢的反应中将羧酸制成酰氯使反应活性和产率大大提高。目前,制备酰氯的方法最常用的酰化试剂有氯化亚砜、草酰氯、三氯化磷、五氯化磷、三光气等,而草酰氯是一种较为活泼的酰化试剂,它比氯化亚砜更绿色环保,可用于酸类和胺类物质的酰化。

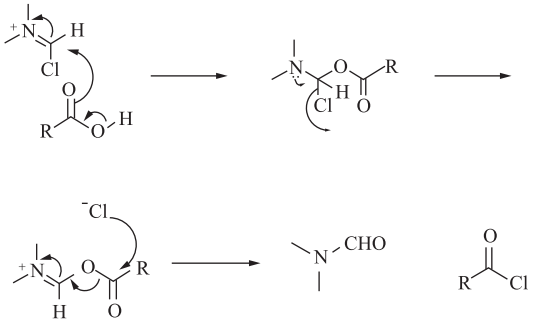


把羧酸和草酰氯室温下搅拌混合,反应比较平缓。一旦加入少许 DMF 催化后,就有气泡产生,反应比较剧烈。DMF 加剧了反应进程,起到重要的催化作用,反应机理如下:



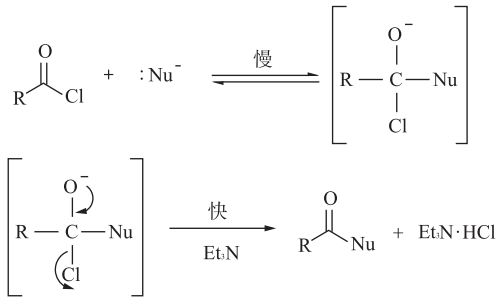
Vilsmeier-Haack reagent

当草酰氯和 DMF 合用时,其氯化剂的实际形式其实为上式的 Vilsmeier-Haack 试剂,该试剂活性大、反应迅速、选择性好,以及能有效的结合反应中生成的 HCl 等优点,故可作为良好的羧羟基置换试剂[16]。



生成的 Vilsmeier-Haack 试剂再与羧酸反应生成相应的酰氯以及 DMF,因此反应中的 DMF 起到催化的作用,其用量只需要催化量即可。在整个酰化反应中,因草酰氯不仅对空气敏感,且遇到潮气会发生分解放出 HCl,遇水会剧烈分解,因此反应中应严格控水,所用溶剂均应重蒸除水。

2.3.2 *酰氯的醇解成酯* 通过上步把羧酸制成相应的酰氯后,反应能力增强,适于位阻大的醇(酚)羟基酰化。且白藜芦醇和多不饱和脂肪酸之间的酯化,酚羟基由于受芳环的影响,使酚的亲核性降低,其酰化比醇要困难,需要用较强的酰化剂。酰氯的性质虽然没有酸酐稳定,但因作者所用脂肪酸的酸酐难以制备,不宜采用酸酐法,因此将羧酸制备成酰氯后再与白藜芦醇反应。由于反应中有氯化氢释放出来需要中和,所以本反应在三乙胺(Et_3N)存在下进行。三乙胺作为缚酸剂,以消除反应中的氯化氢,有利于醇解反应的进行。总的反应历程经过两步,一是酰基化合物和亲核试剂(白藜芦醇)的加成反应得四面体中间体,二是四面体中间体的消除反应成酯。反应历程如下[17]:



3 结 语

多酚和多不饱和脂肪酸是两类天然化合物,在流行病学研究中发现它们都对健康有益。许多体外和体内实验都报道了这两类代谢产物具有生物活性。因此,在过去的十几年间,把这两类化合物通过化学结合生成多酚不饱和脂肪酸酯,在很多领域中受到了重视。如亲水性药物与多不饱和脂肪酸结合可有助于增加极性酚类药物的亲脂性、细胞穿透性和生物利用度。另外,把多酚和一些本身具有生物活性的羧酸结合成酯,作为一种新型的、更安全的组合化合物,可以同时释放多酚和羧酸。因此,白藜芦醇多不饱和脂肪酸酯也是增加其生物利用度的一种替代方法,可用于药品、食品、保健品和化妆品中,对该领域的研究目前还在起步中。

用化学法,利用草酰氯把 3 种多不饱和脂肪酸制成酰氯后再与白藜芦醇反应以制备相应的酯,采

用质谱、红外、氢谱、碳谱等测试手段首次确认了四种白藜芦醇多不饱和脂肪酸酯的结构。作者为开发白藜芦醇的相关酯类产品提供了参考，也为进一步探索其酯类产品的性质及应用提供了一定的依据。

参考文献：

[1] LANGCAKE P，PRYCE R J. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury[J]. **Physiological Plant Pathology**，1976，9(1)：77-86.

[2] LI Xiankuan，LI Heyu，LI Shuai，et al. Advances in study on resveratrol[J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**，2016，47(14)：2568-2578.（in Chinese）

[3] JANG M S，CAI L N，UDEANI G O，et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol，a natural product derived from grapes [J]. **Science**，1997，275(5297)：218-220.

[4] TSAI S H，LIN-SHIAU S Y，LIN J K. Suppression of nitric oxide synthase and the down regulation of the activation of NFκB in macrophages by resveratrol[J]. **British Journal of Pharmacology**，1999，126(3)：673-680.

[5] PALLAS M，PORQUET D，VICENTE A，et al. Resveratrol: new avenues for a natural compound in neuroprotection[J]. **Current Pharmaceutical Design**，2013，19(38)：6726-6731.

[6] HOWITZ K T，BITTERMAN K J，COHEN H Y，et al. Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan[J]. **Nature**，2003，425(6954)：191-196.

[7] RASCON B，HUBBARD B P，SINCLAIR D A，et al. The lifespan extension effects of resveratrol are conserved in the honey bee and may be driven by a mechanism related to caloric restriction[J]. **Aging**，2012，4(7)：499-508.

[8] VALENZANO D R，TERZIBASI E，GENADE T，et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate[J]. **Current Biology**，2006，16(3)：296-300.

[9] COTTART C H，NIVET-ANTOINE V，LAGUILLIER-MORIZOT C，et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans[J]. **Molecular Nutrition & Food Research**，2010，54(1)：7-16.

[10] WENZEL E，SOMOZA V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol[J]. **Molecular Nutrition & Food Research**，2005，49(5)：472-481.

[11] LIANG L，LIU X，WANG Q，et al. Pharmacokinetics，tissue distribution and excretion study of resveratrol and its prodrug 3，5，4'-tri-O-acetylresveratrol in rats[J]. **Phytomedicine**，2013，20(6)：558-563.

[12] MANERBA A，VIZZARDI E，METRA M，et al. n-3 PUFAs and cardiovascular disease prevention[J]. **Future Cardiol**，2010，6(3)：343-350.

[13] MARVENTANO S，KOLACZ P，CASTELLANO S，et al. A review of recent evidence in human studies of n-3 and n-6 PUFA intake on cardiovascular disease，cancer，and depressive disorders: does the ratio really matter?[J]. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**，2015，66(6)：611-622.

[14] ZHANG Qi，LI Lingyan，ZHAO Ruli，et al. Research progress on the enhancement of the production of polyunsaturated fatty acids in microorganisms[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**，2015，34(8)：785-789.（in Chinese）

[15] CRAUSTE C，ROSELL M，DURAND T，et al. Omega-3 polyunsaturated lipophenols，how and why?[J]. **Biochimie**，2016，120：62-74.

[16] 闻韧. 药物合成反应[M].北京：化学工业出版社，2003.

[17] 徐寿昌. 有机化学[M].北京：高等教育出版社，1993.