维普资讯 http://www.cqvip.com

2005 年第 13 卷
第 1 期, 67 ~ 69

合成化学
Chinese Journal of Synthetic Chemistry

Vol. 13, 2005
No. 1, 67 ~ 69

·快递论文·

7,3′-二甲氧基-4′,5′-次乙二氧基黄烷酮的合成

汪秋安[1,2], 张春香[2], 麻秋娟[2]

(1. 中国科学院 昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室,云南 昆明 650204;
2. 湖南大学 化学化工学院,湖南 长沙 410082)

摘要: 以香草醛和间苯二酚为原料, 经 7 步反应合成了新的苯并二氧六环新木脂素黄酮类似物 7,3′-二甲氧基-4′,5′-次乙二氧基黄烷酮,总收率 16.1%, 其结构经 ^{1}H NMR, IR 和 MS 证实。

关 键 词: 苯并二氧六环; 黄烷酮; 合成

中图分类号: O625.4　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 1005-1511(2005)01-0067-03

Synthesis of 7,3′-Dimethoxy-4′,5′-ethylenedioxyflavanone

WANG Qiu-an[1,2], ZHANG Chun-xiang[2], MA Qiu-juan[2]

1. State Key Laboratory of Phytochemistry1 and Plant Resources in West China,
Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China;
2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China)

Abstract: A novel flavonolignan analogue 7,3′-dimethoxy-4′,5′-ethylenedioxyflavanone was synthesized from Vanillin and *m*-benzenediol by seven steps in 16.1% overall yield. The structure was confirmed by ^{1}H NMR, IR and MS.

Keywords: benzodioxane; flavanone; synthesis

近 20 年来发现苯并二氧六环新木脂素黄酮类化合物具有很强的生理活性,诸如抗肿瘤、抗肝毒、抗病毒、抗菌、酶抑制活性和血小板活化因子 PAF 拮抗活性等,引起了化学家和药物学家的高度重视。例如苯并二氧六环新木脂素黄酮水飞蓟宾 Silybin 具有抗肝细胞毒活性,临床上已用于治疗肝炎、肝硬化等肝胆疾病[1];Sinaticin 具有强烈抗淋巴白血球 P388 细胞活性[2];5′-Methoxyhydnocarpin-D(5′-MHC)能与多种抗生素产生很好的协同作用[3],从而可解决抗生素的耐药性问题。天然苯并二氧六环新木脂素黄酮类化合物结构比较复杂,全合成比较困难。为了满足生理活性研究以及新药开发的需要,我们设计合成了结构相对简化且具有苯并二氧六环骨架的黄烷酮化合物 7,3′-二甲氧基-4′,5′-次乙二氧基黄烷酮 (**9**)。如果先构筑二氧六环,再构筑黄烷酮环,其逆合成分析见 Scheme 1。

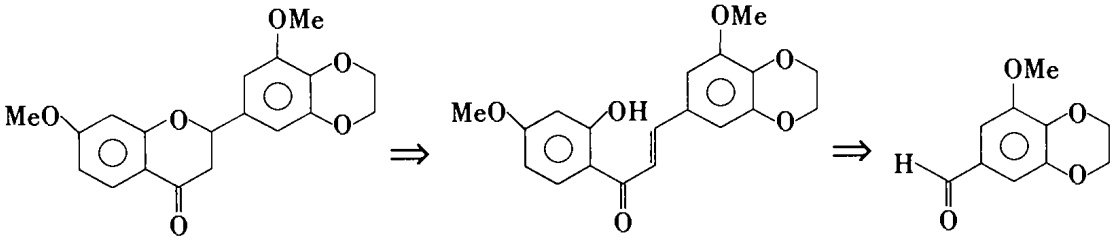
从 Scheme 1 可见,黄烷酮环可以通过查尔酮路线来实现,3-甲氧基-4,5-次乙二氧基苯甲醛(**4**)是合成 **9** 的关键中间体。我们设计合成 **4** 的路线见 Scheme 2。以廉价的香草醛(3-甲氧基-4-羟基苯甲醛,**1**)为起始原料,经溴代和水解两步反应得 3-甲氧基-4,5-二羟基苯甲醛(**3**), 在碱性环境下用 **3** 进攻 1,2-二溴乙烷,经分子内 S_N2 反应构筑二氧六环骨架化合物 **4**。

以间苯二酚(**5**)为原料经乙酰化和选择性甲基化两步反应得到 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮(**7**)(Scheme 3)。**7** 和 **4** 在乙醇和氢氧化钾体系中以 69% 的收率羟醛缩合为 3,4′-二甲氧基-2′-羟基-4,5-次乙二氧基查尔酮(**8**),**8** 在无水乙酸钠

收稿日期: 2004-08-25

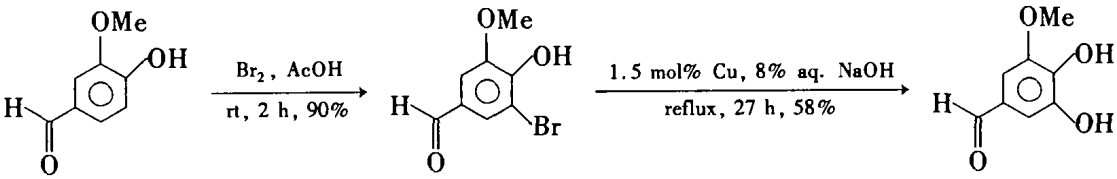
作者简介: 汪秋安(1962 -), 男,博士,副教授,主要从事天然产物化学和有机合成的研究

维普资讯 http://www.cqvip.com

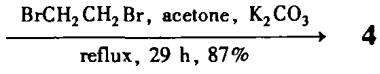


9 8 4

Scheme 1

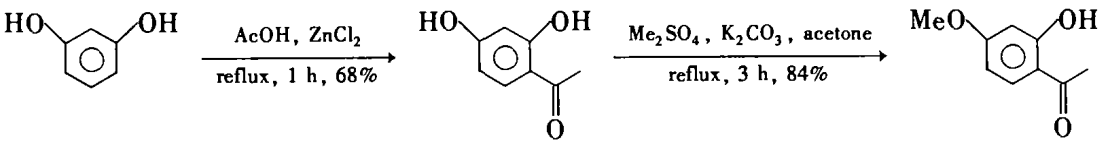


1 2 3



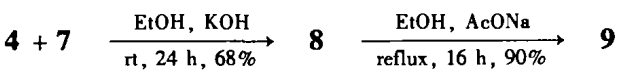
4

Scheme 2



5 6 7

Scheme 3



Scheme 4

和乙醇的温和碱性条件下关环可以形成具有苯并二氧六环骨架的**9**(Scheme 4)。这样就使整个反应体系始终为碱性,避免了酸化开环。

这条路线(Scheme 2 ~ Scheme 4)具有操作简单、条件温和等优点,适用于类似于**9**的各种具有苯并二氧六环的黄烷酮类化合物的合成。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XRC-1 型显微熔点仪(温度未加校正);Bruker-80A 型和 Varian INOVA-400 型核磁共振仪(溶剂 $CDCl_3$, TMS 为内标);FD-5DX 型红外光谱仪(KBr 压片);ZAB-HS 型质谱仪。

柱层析用硅胶 H(青岛海洋化工厂产品);所用试剂和溶剂为化学纯和分析纯;要求无水的溶剂均经去水和重蒸。

1.2 5-溴-3-甲氧基-4-羟基苯甲醛(2)的合成

在三颈烧瓶中加入**1** 12.00 g(78 mmol)和冰醋酸 80 mL(磁力搅拌使之溶解),在 20 ℃以下用恒压滴液漏斗逐滴加含溴素15.60 g(97 mmol)的 40 mL 冰醋酸溶液,滴毕,室温下搅拌反应 2 h,用冰水浴猝灭反应。过滤,滤饼经水洗,干燥得白色粉末**2** 16.20 g,产率90%,m.p. 160 ℃ ~161 ℃(文献[4]收率93%,m.p. 163 ℃ ~164 ℃)。

1.3 3 的合成

在三颈烧瓶中加入**2** 16.00 g (69 mmol),氢氧化钠 19.60 g(0.49 mmol)和铜粉0.065 g(1.02 mmol),然后加入 240 mL 水,加热回流 27 h,在回流的最后 30 min 加入磷酸一氢钠0.36 g(2.5 mmol),反应完毕后冷却至 50 ℃以下,过滤除去磷酸一氢铜,滤液用浓盐酸酸化至 pH 值为 1 左右,反应混合物放于一个连续萃取器中,用乙酸乙

维普资讯 http://www.cqvip.com

酯100 mL萃取。有机层用活性炭脱色后依次用饱和乙二胺四乙酸溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压蒸除乙酸乙酯得红褐色固体,将其在沸腾的甲苯中溶解,活性炭脱色后结晶得白色晶体**3** 6.70 g, 产率58%, m.p. 132 ℃~133 ℃(文献[5]收率60%, m.p. 132 ℃~133 ℃)。

1.4 4的合成

氮气保护下,在三颈烧瓶中加入**3** 1.0080 g (6 mmol)和100 mL干丙酮,磁力搅拌使之溶解,再加入无水碳酸钾2.50 g, 搅拌10min,逐滴加入含1,2-二溴乙烷1.1280 g(6 mmol)的100 mL丙酮溶液,滴加完毕,加热回流29 h(用TLC跟踪反应,直至至少一种原料很少甚至没有),蒸去丙酮,加适量水于剩余物中,用乙酸乙酯萃取(3×40 mL), 合并有机层用无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂得粗品,粗品经柱层析[洗脱液:V(石油醚):V(乙酸乙酯) 4:1]提纯得白色固体**4** 1.012 g, 产率87%, m.p. 70 ℃~72 ℃; ^{1}H NMR δ: 3.948(s, 3H, OCH_3), 4.321(t, J=4 Hz, 2H, CH_2), 4.406(t, J=4 Hz, 2H, CH_2), 7.077(m, 2H, ArH), 9.790(s, 1H, CHO)。

1.5 2,4-二羟基苯乙酮(6)的合成

将无水氯化锌14.00 g(100 mmol)与30 mL冰醋酸搅拌均匀,加入**5** 11.00 g(100 mmol), 加热至沸,回流反应1 h, 反应物自然冷却至室温后,倾入100 mL冰水中,有晶体析出,过滤,滤饼用水洗后干燥(TLC分析该晶体较纯,故未进行进一步纯化)得浅红色针状晶体**6** 10.34 g, 产率68%, m.p. 146 ℃~148 ℃(文献[6]收率72%, m.p. 142 ℃~144 ℃)。

1.6 7的合成

在三颈烧瓶中,将**6** 2.40 g(15.7 mmol)和硫酸二甲酯2.00 g(15.8 mmol)溶于80 mL丙酮中,加入无水碳酸钾6.60 g, 加热回流3 h, 过滤,滤液蒸去丙酮,加适量水于剩余物中,乙醚萃取(3×40 mL), 合并萃取液,无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂,残留物经柱层析[洗脱液:V(石油醚):V(乙酸乙酯) 6:1]提纯得淡黄色固体**7** 2.189 g, 产率84%, m.p. 44 ℃~45 ℃(文献[7]收率87%, m.p. 45.0 ℃~45.9 ℃); ^{1}H NMR δ: 2.535(s, 3H, $COCH_3$), 3.820(s, 3H, OCH_3), 6.376~6.465(m, 2H, 3-H, 5-H), 7.610(d, J=9.57 Hz, 1H, 6-H), 12.735(s, 1H, ArOH)。

1.7 8的合成

氮气保护下,在三颈烧瓶中加入**4** 0.5820 g (3 mmol), **7** 0.4980 g(3 mmol)和70 mL无水乙醇,磁力搅拌使之溶解,然后加入粉末状固体氢氧化钾4.79 g(86 mmol), 室温磁力搅拌反应24 h (用TLC跟踪反应,直至至少一种原料很少甚至没有),盐洗,乙酸乙酯萃取(3×40 mL), 合并有机层用无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂得粗品,粗品经柱层析[洗脱液:V(石油醚):V(乙酸乙酯) 4:1]提纯得淡黄色固体**8** 0.7079 g, 产率69%, m.p. 136 ℃~138 ℃; ^{1}H NMR δ: 3.869(s, 3H, OCH_3), 3.960(s, 3H, OCH_3), 4.309(t, J=4 Hz, 2H, CH_2), 4.384(t, J=2 Hz, 2H, CH_2), 6.483~6.506(m, 2H, ArH), 6.788~6.901(m, 2H, ArH), 7.432(d, J=16 Hz, 1H, =CH), 7.773(d, J=16 Hz, 1H, =CH), 7.834(d, J=8.4 Hz, 1H, ArH); IR ν: 3780, 3456, 1641, 1502, 1375 cm^{-1}; MS m/z(%): 343(M^++H, 100)。

1.8 9的合成

氮气保护下,在三颈烧瓶中加入**8** 0.3420 g (1 mmol)和20 mL无水乙醇,磁力搅拌使之溶解,然后加入无水乙酸钠0.82 g(10 mmol),加热回流16 h(用TLC跟踪反应,直至至少一种原料很少甚至没有),冷至室温,把反应液倒入饱和的碳酸氢钠溶液中,用乙酸乙酯萃取(3×20mL),合并有机层用无水硫酸镁干燥,减压蒸除溶剂得粗品,粗品经柱层析[V(石油醚):V(乙酸乙酯) 5:1]提纯得白色固体**9** 0.3078 g,产率90%, m.p. 123 ℃~125 ℃; ^{1}H NMR δ: 2.796(dd, J=2.8 Hz, 16.8 Hz, 1H, 3-H), 3.034(dd, J=13.6 Hz, 16.8 Hz, 1H, 3-H), 3.921(s, 3H, OCH_3), 3.841(s, 3H, OCH_3), 4.200(t, J=2.8 Hz, 2H, CH_2), 4.347(t, J=2.8 Hz, 2H, CH_2), 5.345 (dd, J=2.8 Hz, 13.6 Hz, 1H, CH, 2-H), 6.503(d, J=2.4 Hz, 1H, ArH), 6.608~6.668 (m, 3H, ArH), 7.869(d, J=8.8 Hz, 1H, ArH); IR ν: 3441, 1713, 1624, 1601, 1495, 1260 cm^{-1}; MS m/z(%): 343(M^++H, 100)。

(转至第72页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

IR 数据见表 2。由表 2 可知,反应物中苯甲醛类衍生物的醛基(CHO)和 1,10-癸二胺的 N-H的特征吸收谱带在产物中消失,并在 1631 cm^{-1} ~ 1653 cm^{-1} 出现了很强的 C=N 伸缩振动带,且峰尖而窄,说明发生了缩合反应,生成了 1,10-癸二胺与苯甲基醛衍生物的双希夫碱。

在 **1** ~ **5** 的 IR 谱图中,3420 cm^{-1} ~ 3477 cm^{-1} 为酚羟基 OH 伸缩振动带,吸收峰强度中等但很宽;苯环与酚羟基的 υ_{C-OH} 伸缩振动出现在 1230 cm^{-1} ~ 1254 cm^{-1};苯环与甲氧基的 υ_{Ar-OMe} 振动出现在 1280 cm^{-1} 附近,2925 cm^{-1} 和 2850 cm^{-1} 附近出现的两个中等强度的振动峰为亚甲基(CH_2)吸收峰。

3 结论

在室温下混合研磨 1,10-癸二胺和苯甲醛类衍生物即得到本文的标题产物,无需溶剂和加热,操作简便,能耗少,污染小但收率较高,且与目前国内外提倡的绿色化学相一致。

参考文献

[1] 魏丹毅,李冬成,姚克敏. 希土元素与 β-丙氨酸席夫碱双核配合物的合成、表征及催化活性[J]. 无机化学学报,1998,**14**(2):209-214.

[2] 毕思玮,刘树祥. 氨基酸水杨醛席夫碱与铜(Ⅱ)配合物的合成及其抗菌活性和稳定性、结构间的关系[J]. 无机化学学报,1996,**12**(4):423-426.

[3] 明阳福,黄震年,许宝安,等. 双希夫碱-*N*,*N'*-二(2-羟基-1-萘甲醛)缩-1,4-苯二胺的电子光谱和光致变色机理研究[J]. 中国科学(B 辑),1997,**27**(2):120-124.

[4] 赵国良,李彬,那崇武,等. 稀土与邻香兰素二胺类双 Schiff 碱配合物合成及其性质的研究[J]. 化学学报,1991,**49**(4):365-370.

(上接第 69 页)

参考文献

[1] 孙铁民,李铣. 水飞蓟素药理研究进展[J]. 中草药,2000,**31**(3):229-231.

[2] Xuegong She, Xiaobi Jing, Xinfu Pan, *et al.* Total synthesis of (±)-sinaiticin [J]. Tetrahedron Lett, 1999,**40**:4567-4570.

[3] Nathan R Guz, Frank R S, Kim Lewis. Flavonolignan and flavone inhitions of a staphylococcus aureus multidrug resistance pump: structure-activity relationships [J]. J Med Chem,2001,**44**:261-268.

[4] 张章福, 刘鹏, 陈志伟. 肉豆蔻醚酸甲酯的合成[J]. 医药工业,1986,**17**(10):39-40.

[5] Ellis J E, Lenger S R. A Convenient synthesis of 3,4-cimethoxy-5-hydroxybenzaldehyde [J]. Syn Commun, 1998,**28**(9):1517-1524.

[6] 樊能廷. 有机合成事典[J]. 北京:北京理工大学出版社,1995:519.

[7] 李瀛,侯立明,黄初升,等. Calythropsin 和 Dihydrocalythropsin 的合成[J]. 兰州大学学报(自然科学版),1996,**32**(4):101-104.