

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00572

• 研究简报 •

2'-羟基查尔酮的合成工艺研究

Improvement of synthesis process of 2'-hydroxychalcones

齐秀霖^{1,2}, 杨航^{1,2}, 陈炳阳^{1,2}, 豆甲泰^{1,2}, 赵菲², 金永生^{2*}, 王小燕³

1. 第二军医大学研究生管理大队, 上海 200433
2. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433
3. 第二军医大学药学院实验教学中心, 上海 200433

[关键词] 2'-羟基-3,4-二甲氧基查尔酮; 查尔酮; 正交试验; 制药工艺学

[中图分类号] R 916.42 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2010)05-0572-02

查尔酮作为黄酮类化合物家族的一员, 具有广泛的生物活性, 如抗菌、抗氧化、降血脂、抗炎等作用^[1-2]。尤其 2'-羟基查尔酮是合成黄酮、黄酮醇以及二氢查尔酮衍生物等的重要中间体, 也可用于香料和药物等精细化学品的合成。

目前关于取代查尔酮合成的报道不多, 而且反应条件普遍苛刻, 反应副产物多, 收率低^[3]。文献^[4]报道了 2'-羟基查尔酮的合成方法, 我们采用该文献方法以带有不同供电子基的醛和酮缩合, 结果重复性不高, 且该文报道的产率均为粗产率。为寻找较适合于取代苯甲醛与邻羟基苯乙酮反应的工业化条件, 本实验以藜芦醛和邻羟基苯乙酮反应为例(图 1), 利用正交试验分析软件最优反应条件, 考察在最优反应条件下不同取代的苯甲醛和邻羟基苯乙酮反应的情况。

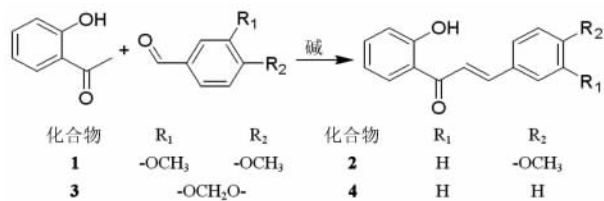


图 1 2'-羟基查尔酮的合成

1 方法和结果

1.1 试剂与仪器 熔点测定采用 YRT-3 熔点仪(温度计未校正); 所用合成试剂均为国药集团上海化学试剂有限公司生产的分析纯或化学纯试剂。

1.2 正交试验的设计 预实验发现适当浓度的 KOH 催化可以明显缩短反应时间, 而且较 NaOH 催化反应时间也大为缩短。与此同时, 参考文献^[4-6]的反应条件, 选择适宜温度在 10~45℃, 碱浓度在 5%~20%, 时间 2~6 h, 选择反应时间(2、4、6 h)、实验温度(10~15℃、20~25℃、40~45℃)和 KOH 浓度(5%、10%、20%) 3 个因素, 3 个水平, 各水平选用

L₉(3⁴) 正交表, 以收率为考核指标。每组实验重复 3 次, 取收率的均值为最终结果。

由 Orthogonality Experiment Assistant II 软件分析得实验结果(表 1); R_C > R_A > R_B, 说明影响反应的最主要因素为温度, 其次是碱浓度, 再次是时间。最优条件: A₂(KOH 浓度 10%)、B₃(反应时间 6 h)、C₂(温度 20~25℃)。按照该条件进行藜芦醛与邻羟基苯乙酮的缩合反应, 收率为 70.5%。

1.3 2'-羟基-3,4-二甲氧基查尔酮(1)的合成 取 95% 乙醇 30 ml, 邻羟基苯乙酮 3.2 ml(26 mmol) 加入到 250 ml 三颈瓶中, 于室温下缓慢滴加 10% KOH 溶液 10 ml, 滴毕, 加入溶有藜芦醛 4 g(24 mmol) 的 95% 乙醇溶液 20 ml, 控温在 20~25℃, 搅拌反应 6 h。反应结束后, 旋蒸回收大部分乙醇, 剩余反应物倒入冰水中, 慢慢滴加 10% 盐酸, 至 pH 为 3~4。静置后抽滤, 干燥后用 95% 乙醇重结晶, 得纯品, 熔点 104~106℃, 文献值 103~104℃^[7]。每组实验重复 3 次, 取 3 次实验收率的平均值(表 1)。¹H NMR (CDCl₃): 3.96 (3H, s, -OCH₃), 3.98 (3H, s, -OCH₃), 6.91~6.94 (1H, d, 5-H, J=8.4 Hz), 6.93~6.98 (1H, t, 5'-H, J=7.2 Hz, J=1.2 Hz), 7.02~7.05 (1H, dd, 6-H, J=8.4 Hz, J=0.9 Hz), 7.18~7.19 (1H, d, 2-H, J=2.1 Hz), 7.27~7.30 (1H, dd, 6'-H, J=9 Hz, J=2.1 Hz), 7.48~7.53 (1H, t, 4'-H, J=8.1 Hz, J=8.4 Hz, J=1.2 Hz), 7.51~7.56 (1H, d, -COCH=C-, J=15.6 Hz), 7.88~7.93 (1H, d, -COC=CH-, J=15.6 Hz), 7.93~7.96 (1H, dd, 6-H, J=8.1 Hz, J=1.5 Hz), 12.95 (1H, s, -OH)。

1.4 2'-羟基-4-甲氧基查尔酮(2)的合成 以茴香醛和邻羟基苯乙酮为原料, 方法和条件同 1.3, 收率为 65.6%, 熔点 92~94℃, 文献值 94~95℃^[8]。¹H NMR (CDCl₃): 3.88 (3H, s, -OCH₃), 6.92~6.99 (1H, m, 5'-H), 6.95~6.98

[收稿日期] 2009-11-05 [接受日期] 2010-03-11

[基金项目] 国家自然科学基金(20502034), 国家重大新药创制项目(2009ZX09102-043), 第二军医大学“大学生创新能力培养”基金(ZD2008015)。Supported by National Natural Science Foundation of China (20502034), National Key New Drug Development Project (2009ZX09102-043), and Undergraduate Innovation Ability Fund of Second Military Medical University (ZD2008015)。

[作者简介] 齐秀霖, 第二军医大学药学专业本科 2006 级学员。E-mail: xiulinqi@163.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81871227, E-mail: ysjin@smmu.edu.cn

(2H, d, 3,5-H, $J=8.7$ Hz), 7.02~7.05 (1H, dd, 3'-H, $J=8.4$ Hz, $J=0.9$ Hz), 7.47~7.50 (1H, m, 4'-H), 7.53~7.58 (1H, d, -COCH=C-, $J=15.3$ Hz), 7.63~7.66 (2H, d, 2,6-H, $J=8.7$ Hz), 7.89~7.94 (1H, d, -COC=CH-, $J=15.6$ Hz), 7.92~7.95 (1H, dd, 6'-H, $J=8.1$ Hz, $J=1.8$ Hz), 12.90 (1H, s, -OH)。

表1 2'-羟基-3,4-二甲氧基查尔酮合成的正交试验结果

试验组	A	B	C	收率(%)
1	1	1	1	5.2
2	1	2	2	18.6
3	1	3	3	14.5
4	2	1	2	38.2
5	2	2	3	42.4
6	2	3	1	22.7
7	3	1	3	20.7
8	3	2	1	10.3
9	3	3	2	52.9
K_1	12.767	21.367	12.733	
K_2	34.433	23.767	36.567	
K_3	27.967	30.033	25.867	
R	21.666	8.666	23.834	

A: KOH浓度; B: 反应时间; C: 实验温度

1.5 2'-羟基-3,4-二甲氧基查尔酮(3)的合成 以胡椒醛和邻羟基苯乙酮为原料,方法和条件同1.3,收率为72.5%,熔点134~136℃,文献值137℃^[9]。¹H NMR (CDCl₃):6.06 (2H, s, -OCH₂O-), 6.86~6.89 (1H, d, 5-H, $J=8.1$ Hz), 6.93~6.98 (1H, m, 4'-H), 7.02~7.05 (1H, dd, 3'-H, $J=8.1$ Hz, $J=0.9$ Hz), 7.15~7.21 (1H, m, 5'-H), 7.16~7.19 (1H, dd, 6'-H, $J=8.1$ Hz, $J=1.5$ Hz), 7.50~7.51 (1H, t, 2-H, $J=1.5$ Hz), 7.48~7.53 (1H, d, -COCH=C-, $J=15.3$ Hz), 7.84~7.89 (1H, d, -COC=CH-, $J=15.3$ Hz), 7.91~7.94 (1H, dd, 6-H, $J=8.1$ Hz, $J=1.5$ Hz), 12.92 (1H, s, -OH)。

1.6 2'-羟基查尔酮(4)的合成 以苯甲醛和邻羟基苯乙酮为原料,方法和条件同1.3,收率为76.0%,熔点86~88℃,文献值90℃^[8]。¹H NMR (CDCl₃):6.95~7.00 (1H, t, 5'-H, $J=7.5$ Hz), 7.04~7.07 (1H, d, 3'-H, $J=8.7$ Hz), 7.45~7.47 (3H, t, 3,4,5-H, $J=3$ Hz), 7.50~7.55 (1H, t, 4'-H, $J=7.8$ Hz), 7.66~7.72 (1H, d, -COCH=C-, $J=15.3$ Hz), 7.66~7.72 (2H, m, 2,6-H), 7.93~7.98 (1H, d, -COC=CH-, $J=15.6$ Hz), 7.93~7.98 (1H, m, 6'-H), 12.84 (1H, s, -OH)。

1.7 (E)-3-(咪喃-2-基)-1-苯基丙-2-烯-1-酮(5)的合成 以咪喃甲醛和邻羟基苯乙酮为原料,方法和条件同1.3,收率为68.3%,熔点104~106℃,文献值102℃^[10]。¹H NMR (CDCl₃):6.54~6.56 (1H, dd, 3-H, $J=3.3$ Hz, $J=1.8$ Hz), 6.78~6.79 (1H, d, 4-H, $J=3.3$ Hz), 6.92~6.98 (1H, m, 4'-H, $J=7.5$ Hz, $J=1.2$ Hz), 7.01~7.04 (1H, dd, 3'-H, $J=8.4$ Hz, $J=0.9$ Hz), 7.47~7.53 (1H, t, 5'-H, $J=7.2$ Hz, $J=1.5$ Hz), 7.53~7.57 (1H, m, 6'-H, $J=8.1$ Hz, $J=1.5$ Hz), 7.54~7.59 (1H, d,

-COCH=C-, $J=15.0$ Hz), 7.67~7.72 (1H, d, -COC=CH-, $J=15.3$ Hz), 7.92~7.95 (1H, dd, 2-H, $J=8.1$ Hz, $J=1.5$ Hz), 12.92 (1H, s, -OH)。

2 讨论

2.1 碱对反应的影响 在查尔酮的合成中最常用的是稀碱。我们还比较了5%和50%的KOH来催化反应,但结果均不理想。5% KOH催化反应较慢,而50% KOH催化的反应产物杂质较多,查尔酮的收率很低,可能主要是发生了歧化反应。因此适当的碱浓度是提高反应收率的重要因素之一。当采用20%~30% NaOH催化反应时,通常需要12~24 h才能反应完全,而10%~20% KOH催化反应的时间为6 h,大大缩短,有利于节约生产中的动力费用。

2.2 不同取代苯甲醛的反应情况 按正交试验的最优条件分别以藜芦醛、胡椒醛、茴香醛、咪喃甲醛与邻羟基苯乙酮进行反应,所得产物收率基本达到或超过文献报道收率,且TLC检测产物较纯。由此可见,该反应条件比较适合于无取代或有供电子基取代的苯甲醛与邻羟基苯乙酮的缩合反应,而且大部分溶剂回收可利用,适合工业化生产。

[参考文献]

- [1] Santos L, Curi Pedrosa R, Correa R, Cechinel Filho V, Nunes R J, Yunes R A. Biological evaluation of chalcones and analogues as hypolipidemic agents [J]. *Arc Pharm (Weinheim)*, 2006, 339:541-546.
- [2] Araico A, Terencio M C, Alcaraz M J, Domínguez J N, León C, Ferrándiz M L. Phenylsulphonyl urenyl chalcone derivatives as dual inhibitors of cyclo-oxygenase-2 and 5-lipoxygenase [J]. *Life Sci*, 2006, 78:2911-2918.
- [3] Pinkey P K, Grover S K. An improved synthesis of chalcones using triethylbenzylammonium chloride (TEBA) [J]. *Curr Sci*, 1983, 52:1185-1188.
- [4] 苗彩霞, 洪铺裕, 邓优华. 2-羟基查尔酮的合成工艺研究 [J]. *化学试剂*, 2008, 30:63-64.
- [5] 廖头根, 汪秋安, 方伟琴, 朱华结. 新型查尔酮类化合物的合成及其生物活性研究 [J]. *有机化学*, 2006, 26:685-689.
- [6] Cabrera M, Simoens M, Falchi G, Lavaggi L, Piro O E, Eduardo E E. Synthetic chalcones, flavanones and flavones as antitumoral agents: biological evaluation and structure activity relationships [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15:3356-3367.
- [7] Hsieh H K, Lee T H, Wang J P, Wang J J, Lin C N. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones and related compounds [J]. *Pharm Res*, 1998, 15:39-46.
- [8] Casiraghi G, Casnati G, Dradi E, Messori R, Sartori G. A general synthesis of 2'-hydroxychalcones from bromomagnesium phenoxides and cinnamic aldehydes [J]. *Tetra*, 1979, 35:2061-2065.
- [9] Minatti A, Zheng X, Buchwald S L. Synthesis of chiral 3-substituted indanones *via* an enantioselective reductive-Heck reaction [J]. *J Org Chem*, 2007, 72:9253-9258.
- [10] Won S J, Liu C T, Tsao L T, Weng J R, Ko H H, Wang J P, et al. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2005, 40:103-112.