

4'-苯氧基查尔酮类衍生物的合成

李苗苗, 徐志刚, 时志春

(兰州理工大学 石油化工学院 有机与药物化学研究所, 甘肃 兰州 730050)

[摘要]以联苯醚为起始原料, 经傅克酰基化合成 4-联苯醚乙酮, 与苯甲醛衍生物以不同方式进行羟醛缩合反应, 设计合成一系列 4'-苯氧基查尔酮类衍生物。产物结构均经 ESI-MS 和 ¹H NMR 确认, 合成了 8 种未见报道的 4'-苯氧基查尔酮。

[关键词]4'-苯氧基查尔酮; 傅克酰基化; 羟醛缩合

[中图分类号]O625.4

[文献标识码]A

[文章编号]1007-1865(2012)06-0017-02

Synthesis of 4'-phenoxy Chalcone Derivatives

Li Miaomiao, Xu Zhigang, Shi Zhichun

(Institute of Organic & Pharmaceutical Chemistry, School of Petrochemical Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Choosing diphenyl ether as the starting material, 1-(4-phenoxyphenyl)ethanone was obtained through the Friedel-Crafts reaction. After reacted with benzaldehyde derivatives in different ways, eight unreported 4'-phenoxy chalcone derivatives were gained. The structures of all synthesized compounds were determined by ¹H NMR and ESI-MS.

Keywords: 4'-phenoxy chalcone; Friedel-Crafts; aldol condensation

查尔酮又叫二苯基丙烯酮, 含 α,β -不饱和酮结构, 不仅具有丰富的药理作用和生物活性^[1-3], 而且是合成黄酮类化合物的重要中间体^[4-5]。其分子的不同取代位置具有极大地修饰潜能, 是一类优秀的药物先导化合物。除此, 查尔酮还是良好的有机非线性材料^[6]。二苯醚结构广泛存在于有机化合物当中^[7], 具有抗细胞毒素、清除自由基和抗氧化等作用。研磨法和超声波发是有机合成中有效的手段之一, 近几十年来研究者将研磨法应用于固态有机合成, 取得了一些成效^[8-10]。文章采用不同法制备了 4'-苯氧基查尔酮衍生物, 结果表明: 研磨法和超声波合成法合成查尔酮衍生物的反应具有速度快、产率高的特点, 显示出制备方法上的优越性。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所用试剂均为试剂级; XRC-1 型显微熔点仪为上海彭顺科学仪器有限公司生产, 温度计未校正; UV 采用上海精科实业有限

公司生产的三用紫外分析仪 WFH-203 型。核磁共振为 Bruker-AV400, 400MHz 仪器测定。柱层析硅胶为青岛海洋化工生产(200~300 目)。

1.2 实验步骤

1.2.1 1-(3-苯氧基苯基)-乙酮(2)的合成

将联苯(2.55 g, 0.015 mol), 无水氯化铝(约 3.00 g, 0.023 mol)置于 100 mL 圆底烧瓶中, 120 °C 冷却回流下滴入乙酸酐(30 mL)。滴加过程中反应体系呈淡黄色并伴有白烟产生。滴加完毕继续反应 2 h。反应结束后静置冷却, 然后将反应液倒入冰水中, 加入 20 mL 15% 的盐酸溶液搅拌。乙酸乙酯萃取 50 mL×3, 有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 减压抽除溶剂。粗产物经硅胶柱纯化, 得白色固体 2.70 g, 收率 85%, m. p. 100~102 °C。¹H NMR, δ (CDCl₃, 400 MHz): 8.06~7.97 (m, 4 H, ArH), 7.08~6.92 (m, 5H, ArH), 3.86 (s, 3H, CH₃)。

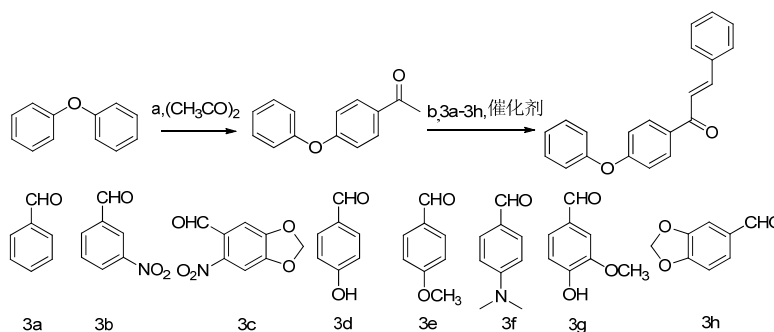


图 1 4'-苯氧基查尔酮类衍生物的合成路线

Fig.1 Synthesis routines of (E)-1-(4-phenoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one

1.2.2 间硝基苯甲醛(3b)的制备

室温下, 将硝酸钾(1.10 g, 10.9 mmol) 搅拌滴加到 5.0 mL 浓硫酸中, 并将反应容器置于冰盐浴中冷却。待完全溶解, 保持 0~5 °C, 剧烈搅拌下滴加苯甲醛(1.00 g, 9.4 mmol)。加毕继续搅拌 1.5 h 后, 将反应液倒入冰水中, 随着搅拌的进行, 有黄色固体析出, 抽滤, 滤液用 5 mL 5% 碳酸钠溶液洗涤, 再用冷水洗涤数次。合并黄色固体, 于真空干燥器中干燥, 得黄色固体产物 1.15 g, 产率 81.0% (文献^[11]产率, 82.8%)。

1.2.3 6-硝基胡椒醛(3c)的制备

冰浴下, 将 2.50 g 胡椒醛分批加入到由 6.0 mL 发烟硝酸和

4.0 mL 冰醋酸配成的混合酸中。搅拌 6 h 后, 反应液倾入冰水中, 边搅拌边析出黄色固体, 抽滤, 洗涤, 得粗品。乙醇重结晶后, 得黄色针状晶体 2.40 g, 产率 74%, m. p., 93 °C (文献^[12], 91~93 °C)。

1.2.4 4'-苯氧基查尔酮(4a)的制备

将化合物(2)(0.053 g, 0.25 mmol), 化合物(3a)0.25 mmol 和氢氧化钠(0.010 g, 0.25 mmol), 碳酸钾(0.165 g, 1.25 mmol)于研钵中混合均匀后进行研磨, 大约 10~15 min 后研磨难以进行, 停止反应。混合物用 2 mol/L 盐酸溶液调 pH 约为 2~3, 乙酸乙酯萃取, 有机层干燥后, 减压抽除溶剂。粗产品经柱层析纯化, 得

[收稿日期] 2012-03-14

[基金项目] 甘肃省自然科学基金资助项目(编号 3ZS062-B25-017)

[作者简介] 李苗苗(1986-), 女, 陕西宝鸡人, 硕士研究生, 主要从事天然产物全合成。

黄色固体 0.057 g, 产率 76%, m.p.90~93 °C。¹HNMR, δ(CDCl₃, 400 MHz): 8.12~8.10(m, 5H, ArH), 7.60(d, *J*=16.0Hz, 1H, CH), 7.48~7.47(m, 9H, ArH), 7.46(d, *J*=16.0Hz, 1H, CH)。

1.2.5 3-硝基-4'-苯氧基查尔酮(4b)的制备

在 5 mL 圆底烧瓶中依次加入化合物(2)(0.253 g, 0.25 mmol), 1 mL 无水乙醇和 2 mL 10%氢氧化钠溶液, 控制温度在 0~5 °C 搅拌下加入化合物(3b)0.25 mmol。保持此温度搅拌 0.5 h, 然后慢慢升温至室温继续反应 6~8 h。反应完毕, 过滤, 洗涤, 干燥后得粗品, 粗品用无水乙醇重结晶, 得浅黄色片状晶体 0.060 g, 产率 70%, 熔点为 m.p.127~130 °C。¹HNMR, δ(CDCl₃, 400 MHz): 7.52~8.11(m, 4H, ArH), 7.83(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 7.69(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 7.39~7.66(m, 9H, ArH), 5.99(m, 9H, ArH)。

1.2.6 6-硝基-3,4-氧亚甲氧基-4'-苯氧基查尔酮(4c)的制备

方法同上, 经柱层析分离纯化得产品 0.059 g, 产率 63%, m.p.137~140 °C。¹HNMR, δ(CDCl₃, 400 MHz): 7.97~7.99(m, 2H, ArH), 7.51(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 7.13(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 6.81~7.47(m, 9H, ArH), 5.99(s, 2H, 3, 4-OCH₂O)。

1.2.7 4-羟基-4'-苯氧基查尔酮(4d)的制备

在 5 mL 圆底烧瓶中, 依次加入化合物(2)(0.053 g, 0.25 mmol) 和化合物(3d)0.25 mmol, 硼酸(0.070 g, 1.13 mmol), 乙二醇 1 mL, 120 °C 加热回流 6 h, 减压蒸出溶剂, 加水 20 mL, 用乙醚萃取, 有机层用无水硫酸镁干燥, 蒸除乙醚得粗品。粗品经硅胶柱层析分离纯化, 得产品 0.038 g, 产率 48%, m.p.98~101 °C。¹HNMR, δ(CDCl₃, 400 MHz): 9.84(s, 1H, OH), 7.51(d, *J*=16.0Hz, 1H, CH), 7.55~8.00(m, 9H, ArH), 7.39(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 6.89~6.98(m, 5H, ArH)。

1.2.8 4-甲氧基-4'-苯氧基查尔酮(4e)的制备

在 5 mL 圆底烧瓶中加入 0.1 g KOH 和 1 mL 乙醇-水混合液(V_水:V_醇=3:2), 冰水浴冷却至 0~5 °C。将化合物(2)(0.053 g, 0.25 mmol)和化合物(3e)0.25 mmol 另外溶解于 1 mL 乙醇中, 冷却至 5 °C 后将其滴加到上述碱液中, 冰浴反应 3 h, 慢慢升至室温继续反应 33 h。反应完毕, 将反应后的混合液倒入冰水中, 用 10% 的盐酸调节 pH=2~3, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗至中性, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压抽除溶剂。粗产品经硅胶柱层析分离纯化, 得黄色固体 0.054 g, 产率 66%, m.p.128~130 °C。¹HNMR, δ(CDCl₃, 400 MHz): 7.98~8.01(m, 4H, ArH), 7.52(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 7.56~7.60(s, 5H, ArH), 7.44(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 6.91~6.93(m, 4H, ArH), 3.84(s, 3H, OCH₃)。

1.2.9 4-二甲氨基-4'-苯氧基查尔酮(4f)的制备

在 5 mL 圆底烧瓶中加入化合物(2)(0.053 g, 0.25 mmol), 1 mL 无水乙醇和 1 mL 10%氢氧化钠溶液, 冰水浴冷却至 0~5 °C。化合物(3f)0.25 mmol 溶于 1 mL 乙醇溶液, 搅拌滴加。滴加完毕后, 保持此温度搅拌 0.5 h, 慢慢升至室温继续反应 8~10 h。过滤, 洗涤干燥后得粗品, 无水乙醇重结晶, 室温晾干后, 得橘黄色晶体, 得产品 0.058 mg, 产率 68%, 熔点为 150~152 °C。¹HNMR, δ(CDCl₃, 400 MHz): 8.00~8.03(m, 4H, ArH), 7.76(d, *J*=16.0Hz, 1H, CH), 7.41(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 6.90~6.97(m, 9H, ArH), 3.83~3.86(s, 6H, N(CH₃)₂)。

1.2.10 3-甲氧基-4-羟基-4'-苯氧基查尔酮(4g)的制备

称取 KF·Al₂O₃(0.360 g, 0.14 mmol), 化合物(2)(0.053 g, 0.25 mmol)和化合物(3 g)0.25 mmol 放入 5 mL 的圆底烧瓶中, 加入干燥的甲醇或无水乙醇 2 mL, 盖上塞子放入超声清洗器中, 控制反应温度在 25~30 °C, 在 250 W 功率下反应 30 min 后停止反应。在冰水浴冷却下, 向上述反应物中滴加 10% 盐酸调为中性。乙酸乙酯萃取, 无水 MgSO₄ 干燥, 减压抽除溶剂, 粗品经硅胶柱层析分离纯化, 得黄色固体 0.044 g, 产率 51%, m.p.180~182 °C。¹HNMR, δ(CDCl₃, 400MHz): 9.84(s, 1H, OH), 7.92(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 7.78~7.80(m, 3H, ArH), 7.39(d, *J*=16.0Hz, 1H, CH), 6.89~7.24(m, 9H, ArH), 2.31(s, 3H, OCH₃)。

1.2.11 3,4-氧亚甲氧基-4'-苯氧基查尔酮(4h)的制备

将氢氧化钠 0.2 g 溶于 1 mL 水中置入 5 mL 圆底烧瓶, 加入 1

mL 乙醇和化合物(2)(0.053 g, 0.25 mmol)。化合物(3 h)0.25 mmol 溶于 1 mL 乙醇溶液室温搅拌 3 h, 搅拌滴加。反应液逐渐变橙色, 并析出固体至不易搅拌是停止反应。在冰水浴冷却下, 向混合物中滴加 5% 盐酸调至中性。将橙色固体过滤, 自然干燥, 得产品 0.061 g, 产率 71%, m.p., 127~129 °C。¹HNMR, δ(CDCl₃, 400 MHz):8.0l(d, *J*=16.0 Hz, 1H, CH), 7.33~7.37(m, 3H, ArH), 7.74(d, *J*=16.0Hz, 1H, CH), 7.07~7.15(m, 9H, ArH), 6.0l(s, 2H, 3, 4-OCH₂O)。

2 结果与讨论

苯甲醛或苯乙酮上的羟基对缩合反应收率的影响很大, 当环上有两个或两个以上时, 反应几乎不能进行。所以, 碱性条件下经过多步保护和脱保护合成羟基查尔酮^[13], 操作较繁琐。也有许多文献采用酸性条件合成^[14]。文章应用弱酸硼酸作为催化剂, 用高沸点的乙二醇为溶剂, 在 120 °C 反应 6 h, 就得到了化合物(4d)。此法反应步骤短, 易于分离和精制。化合物(4a)在无溶剂条件下利用氢氧化钠和碳酸混合碱作为催化剂, 使用研磨技术促进苯甲醛和 4'-联苯醚乙酮的固相羟醛缩合得到了。该法可实现绿色无污染的查尔酮合成。化合物(4g)采用超声波辅助合成, 可以看出, 超声波不仅能提高产物收率, 还能大大缩短反应时间, 而且操作也十分简便。

参考文献

- [1]Hadi Adibi, Mojarrad Javid Shahbazi, Asgharloo Hadi, et al. Synthesis, in vitro antimicrobial and antioxidant activities of chalcone and flavone derivatives holding allylic substitutions[J]. Medicinal Chemistry Research, 2010, 20(8): 1318-1324.
- [2]Ahmed Kamal, Ramakrishna G, Raju P, et al. Synthesis and anti-cancer activity of chalcone linked imidazolones[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20(16): 4865-4869.
- [3]H Saxena, Faridi U, Kumar J, et al. Synthesis of chalcone derivatives on steroidal framework and their anticancer activities[J]. Steroids, 2007, 72(13): 892-900.
- [4]张应鹏, 陈宇涛, 杨云裳, 等. 双查尔酮 Rhuchalcone I 的合成[J]. 应用化学, 2011, 28(6): 652-654.
- [5]张小林, 张海燕, 王敏炜. 7-羟基-4-甲基异黄酮的合成[J]. 南昌大学学报, 2009, 31(2): 128-130.
- [6]Khalil Faghihi, Moghanian Hassan. Synthesis and characterization of optically active poly(amide-imides) containing photosensitive chalcone units in the main chain[J]. Chinese J Polym Sci, 2010, 28(5): 695-704.
- [7]Istvan Molnar, Gibson Donna M, Krasnoff Stuart B. Secondary metabolites from entomopathogenic Hypocrealean fungi[J]. Natural Product Reports, 2010, 27(9): 1233-1372.
- [8]张应鹏, 徐志刚, 罗少辉. 研磨法运用于固相有机合成中的新进展[J]. 江西化工, 2008(2): 13-16.
- [9]王存德, 郭明珠, 周志峰. 无溶剂快速合成查尔酮[J]. 化学试剂, 2004, 26(1): 55.
- [10]武文斌, 朱荣鑫, 菲赵, 等. 微波磷钨钼酸催化下的无溶剂合成查尔酮[J]. 广州化工, 2011, 39(11): 69-70.
- [11]樊能廷. 有机合成事典[M]. 北京: 北京理工大学出版社, 1992, 160.
- [12]樊能廷. 有机合成事典[M]. 北京: 北京理工大学出版社, 1992, 152.
- [13]马永婷, 骆浩, 李双明, et al. 异甘草素的合成工艺研究[J]. 植物研究, 2009, 29(5): 637-640.
- [14]M R JAYAPAL, SREEDHAR N Y. Synthesis and characterization of 4-hydroxy chalcones by aldol condensation using SOCl₂/EtOH[J]. International Journal of Current Pharmaceutical Research 2010, 2(4): 60-62.

(本文文献格式: 李苗苗, 徐志刚, 时志春. 4'-苯氧基查尔酮类衍生物的合成[J]. 广东化工, 2012, 39(6): 17-18)