



DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20150067

8 位硼酸基取代黄酮衍生物的合成

芦 逵, 杨 珂, 马艳涛, 潘国军, 郁 彭
(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

摘 要: 黄酮是一类重要的天然有机化合物, 具有广泛的生理活性. 取代苯硼酸是重要的有机合成中间体、医药及农药中间体, 并在制备生物活性试剂或有机材料合成上也有广泛的应用, 被广泛应用于 C—C 键、C—O 键、C—N 键的形成中. 本文以芹菜素、槲皮素、木犀草素这 3 种常见黄酮为原料, 探讨 8 位硼酸基取代黄酮衍生物的高效合成方法.

关键词: 黄酮; 硼酸; 芹菜素; 槲皮素; 木犀草素

中图分类号: R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-6510(2016)02-0036-05

Synthesis of 8-Borono Flavonoid Derivatives

LU Kui, YANG Ke, MA Yantao, PAN Guojun, YU Peng

(College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Flavonoids are important natural materials with a big variety of pharmacological activities. Phenyl boronic acids as substitutes are key intermediates for the synthesis of organic medicine and pesticide and they are also widely used in the synthesis of bioactive compounds and organic materials, as well as in C—C bond, C—O bond and C—N bond formation reactions. This paper is to introduce an efficient method to synthesize 8-borono flavonoid by using apigenin, quercetin and luteolin as starting materials.

Key words: flavonoid; boronic acid; apigenin; quercetin; luteolin

黄酮类化合物是一类常见的天然有机化合物, 是植物在长期自然选择过程中产生的一类次生代谢产物^[1]. 它们广泛存在于高等植物及羊齿植物的根、茎、叶、花、果实中, 不仅数量种类繁多, 而且结构类型复杂多样. 黄酮类化合物因为有着独特的化学结构, 所以具有许多重要的生理、生化作用. 一方面, 黄酮类化合物具有高度的化学反应性, 例如, 它能清除生物体内的自由基, 具有抗氧化作用^[2]; 另一方面, 黄酮类化合物又具有很多重要的药理作用, 对人类许多疾病具有治疗价值. 它们拥有抑制酶的活性、抗癌、抗菌、抗病毒、抗炎症、抗过敏、抗糖尿病并发症等功能, 且无毒无害, 对人类的肿瘤、心血管病等疾病的治疗和预防有重要意义. 天然黄酮类化合物虽然大量存在于自然界中, 但其结构复杂、作用位点多、溶解性差, 其生理利用率不高, 限制了它们的广泛应用. 因此, 以黄酮类化合物为先导化合物, 对其进行结构修饰和

结构改造, 以期研发一批具有更强药理作用的黄酮类新药, 是该研究领域的一个重要课题.

黄酮化合物的基本母核结构如图 1 所示.

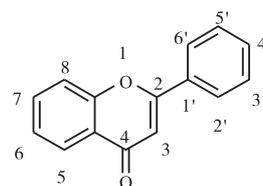


图 1 黄酮母核结构式

Fig. 1 Flavone's structure

目前, 对黄酮类化合物的结构修饰主要集中在对其 C2、C3、C6、C8、C3' (或 C5')、C4' 等位进行的化学改性, 引入各种具有不同作用的功能基团, 例如, 卤素、烷(氧)基、芳基、吡啶基、氨基、羧基、磺酸基、磷酸基等基团, 以此来改善其溶解性, 提高其生物活性和生物利用度. 在黄酮化合物的化学合成和结构

收稿日期: 2015-05-27; 修回日期: 2015-07-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21202118)

作者简介: 芦 逵 (1981—), 男, 江西人, 副教授; 通信作者: 郁 彭, 教授, yupeng@tust.edu.cn.

改造中,还经常会在黄酮的 8 位上形成新的 C—C 键,用于在黄酮上链接其他的结构.此时可先在黄酮的 8 位引入硼酸基,利用 Suzuki 偶联反应,再与卤代芳烃进行偶联,得到目标化合物.

苯硼酸为中等强度的路易斯酸,它在空气中较为稳定、对潮气不敏感、可以长期保存且反应活性较高,使得各种取代苯硼酸成为重要的有机合成中间体及医药、农药、化工中间体^[3-4].由于取代苯硼酸具有低毒性和最终降解成为对环境友好的硼酸^[5]等特点,所以它被认为是绿色化合物.近年来,取代苯硼酸在有机合成中发挥着极其重要的作用,被广泛应用在 C—C 键^[6]、C—O 键^[7]、C—N 键^[8-10]和 C—S 键^[11]形成反应中,备受广大有机合成工作者的青睐.其中,利用苯硼酸化合物与卤代芳烃发生偶联作用形成 C—C 键使用最为广泛.苯硼酸化合物最著名的应用是参与 Suzuki^[12]偶联反应,早在 1979 年, Suzuki 等利用 Pd(PPh₃)₄ 催化苯硼酸化合物与溴代芳烃进行反应,这个反应也因此被称为著名的 Suzuki 偶联反应.该反应由于具有无副产物、产率高等诸多优点,一直被沿用至今.值得一提的是,苯硼酸酯作为苯硼酸的替代物可以广泛的用于偶联反应中.

苯硼酸化合物最早合成于 20 世纪 60 年代,随着时代的变迁,苯基硼酸化合物的种类日益增多,但合成方法主要分为格氏试剂法和有机锂试剂法两类.

格氏试剂法(图 2)作为有机合成领域最为常见的一种方法,其作用原理为:首先溴苯与镁粉在醚类试剂的作用下生成具有亲核性的格氏试剂,然后在低温下与烷基硼酸酯发生反应后再水解形成苯硼酸类化合物.该法具有操作简单、原料低廉等优点,作为合成苯硼酸化合物的首选被广泛应用.

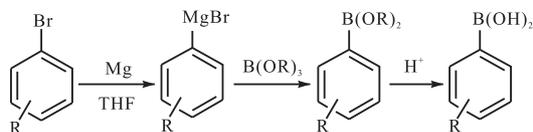


图 2 格氏试剂法合成路线

Fig. 2 Synthetic route of Grignard reagent method

有机锂试剂法(图 3)是指溴苯首先与烷基锂作用得到取代锂苯,再与含有烷基的硼酸酯反应,最后水解得到苯硼酸.该法与格氏试剂法相比虽然产率高,但是缺点在于有机锂价格昂贵、反应需要在较低的温度(-78℃以下)下进行,并且由于有机锂试剂反应活性较高,官能团容忍性不好,故不适用于含有氨基、酯基等基团的苯硼酸化合物的合成.

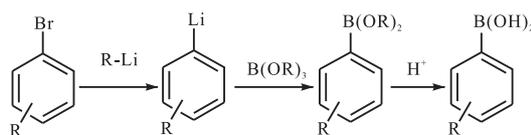


图 3 有机锂试剂法合成路线

Fig. 3 Synthetic route of organolithium reagent method

本文以芹菜素、槲皮素、木犀草素这 3 种常见黄酮为原料,探讨 8 位硼酸基取代黄酮衍生物的高效合成方法.

1 材料与方 法

1.1 试剂与仪器

槲皮素,化学纯,百灵威科技有限公司;盐酸、氢氧化钠、氢氧化钾、间苯三酚、对羟基苯甲醛、3,4-二羟基苯甲醛、1,2-二氯乙烷(DCE)、氯乙酰氯、无水碳酸钾、2-碘丙烷、N-碘代丁二酰亚胺(NIS)、硼酸(三)甲酯(B(OMe)₃)、正丁基锂(*n*-BuLi)溶液,化学纯,国药化学试剂有限公司;二氯甲烷(DCM)、乙醇(EtOH)、石油醚、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF),分析纯,北京化学试剂公司.

循环水式真空泵,河南省予华仪器有限公司;集热式恒温加热磁力搅拌器,郑州长城科工贸有限公司;低温恒温反应浴,巩义市京华仪器有限公司;Av-400MHz 型核磁共振仪,瑞士 Bruker 公司.

1.2 合成路线

以芹菜素、木犀草素和槲皮素这 3 种常见的黄酮为例,合成 8 位硼酸基取代的黄酮衍生物,合成路线如图 4、图 5 所示.

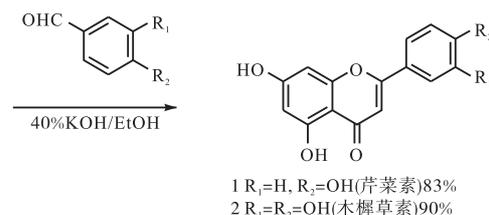
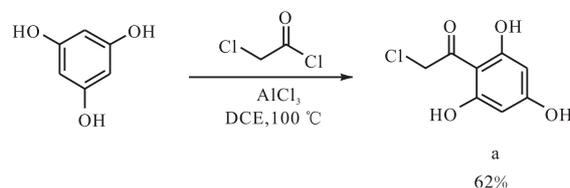


图 4 芹菜素和木犀草素母核的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of apigenin and luteolin

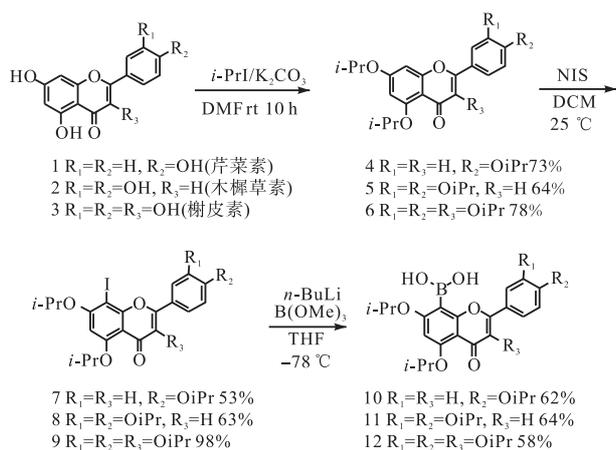


图5 3种黄酮8位硼酸衍生物的合成路线

Fig. 5 Synthetic route of three types of 8-borono flavonoid derivatives

1.2.1 化合物 a 的合成

称取 10 g (79 mmol) 间苯三酚溶于 160 mL 1,2-二氯乙烷中, 于冰浴中搅拌 5 min 后加入 21.14 g (158 mmol) 无水三氯化铝并搅拌 10 min, 然后用恒压滴液漏斗逐滴加入 10.75 g (95 mmol) 氯乙酰氯, 搅拌 10 min 后升至室温并用碱液作尾气吸收装置, 此后置于 100 °C 油浴中加热回流, 反应 8 h, 冷却至室温后倾入 300 mL 0.24 mol/L 盐酸水溶液搅拌 30 min 后抽滤, 干燥得到 9.95 g 化合物 a, 产率 62%.

1.2.2 化合物 1 和化合物 2 的合成

称取 13.84 g (247 mmol) 氢氧化钾并配制成质量分数 40% 的水溶液, 加入 10 mL 乙醇以及 6.03 g (49 mmol) 对羟基苯甲醛, 加入 10.00 g (49 mmol) 化合物 a, 搅拌至室温后置于 60 °C 油浴中反应 6 h, TLC 检测反应, 待反应完成后, 在冰浴下慢慢加入 0 °C 的稀盐酸, 调节 pH 至 3~4, 抽滤, 干燥得到 11.07 g 化合物 1, 产率 83%.

用 3,4-二羟基苯甲醛替换对羟基苯甲醛, 以相同的方法得到化合物 2, 产率 90%.

1.2.3 化合物 4 的合成

称取 10 g (37 mmol) 芹菜素(1)置于 100 mL 耐压瓶中, 用 30 mL DMF 将其溶解, 于搅拌条件下加入 25.57 g (0.185 mol) 无水碳酸钾和 31.45 g (0.185 mol) 2-碘丙烷 (*i*-PrI), 置于 60 °C 油浴中反应 24 h, 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠进行干燥, 真空旋干溶剂后, 再次用 30 mL DMF 将其溶解, 于搅拌条件下加入 15.68 g (0.111 mol) 无水碳酸钾和 19.29 g (0.111 mol) 2-碘丙烷 (*i*-PrI), 置于 60 °C 油浴

中反应 24 h. TLC 检测反应完全后, 再次将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠进行干燥, 使用 V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 40:1 的混合溶液为展开剂, 200~300 目硅胶柱层析纯化, 得 10.70 g 化合物 4, 产率 73%.

1.2.4 化合物 7 的合成

称取 10 g (25.22 mmol) 4', 5, 7-三异丙基芹菜素(化合物 4)置于 100 mL 圆底烧瓶中, 并用 30 mL DCM 将其溶解, 于搅拌条件下加入 6.81 g (30.27 mmol) NIS 后置于 70 °C 油浴中反应 10 h, TLC 检测反应完全后, 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗 1 次、饱和硫代硫酸钠溶液洗 2 次, 合并有机相, 无水硫酸钠进行干燥, 使用 V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 40:1 的混合溶液为展开剂, 200~300 目硅胶柱层析纯化, 得 6.98 g 化合物 7, 产率 53%.

1.2.5 化合物 10 的合成

称取 1 g (1.91 mmol) 8-碘-4', 5, 7-三异丙基芹菜素(化合物 7)置于 25 mL 支口瓶中, 并用 8 mL 无水四氢呋喃将其溶解, 用氩气置换瓶中空气, 将支口瓶置于干冰丙酮浴中搅拌, 再用注射器滴加 0.95 mL (2.39 mmol) 的 2.5 mol/L 正丁基锂溶液, 反应 1 h 后, 再用注射器滴加 397.85 mg (3.83 mmol) 硼酸(三)甲酯, 室温下反应 10 h. TLC 检测反应完全后, 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和 NaCl 溶液洗 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠进行干燥, V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 20:1 的混合溶液重结晶, 得 522.59 mg 化合物 10, 产率 62%.

1.2.6 化合物 11 和 12 的合成

化合物 11 和 12 的合成路线与化合物 10 的相同, 只是起始原料不同, 分别是以木犀草素(2), 槲皮素(3)为起始原料.

2 结果与讨论

2.1 化合物表征数据

化合物 10: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 2 H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 4.95 (p, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.83 (p, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.72 (p, J = 6.0 Hz, 1 H), 1.40 ~ 1.24 (m, 18 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 179.71, 169.66, 158.88, 158.86,

146.55, 133.15, 125.12, 116.25, 109.12, 104.42, 94.61, 71.74, 71.53, 69.89, 22.30, 22.23, 22.17. LRMS (ESI) m/z 441 $[M + H]^+$.

化合物 11: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 2 H), 7.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 4.95 (p, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.83 (p, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.59 (dp, $J = 17.9, 6.0$ Hz, 2 H), 1.50 ~ 1.13 (m, 24 H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 179.68, 169.61, 158.77, 148.52, 146.66, 125.94, 125.68, 118.73, 116.72, 109.44, 104.40, 94.75, 71.72, 71.55, 71.33, 71.27, 22.43, 22.40, 22.32, 22.17. LRMS (ESI) m/z 499 $[M + H]^+$.

化合物 12: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 2 H), 7.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 4.75 (dq, $J = 22.6, 6.0$ Hz, 2 H), 4.63 (dq, $J = 21.4, 6.2$ Hz, 2 H), 4.51 (p, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 1.31 (td, $J = 8.0, 6.8, 4.0$ Hz, 24 H), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.71, 152.42, 150.54, 147.70, 137.86, 124.13, 122.66, 117.68, 115.88, 109.59, 98.53, 73.26, 72.11, 71.81, 71.13, 70.85, 22.53, 22.51, 22.46, 22.39, 22.17. LRMS (ESI) m/z 557 $[M + H]^+$.

2.2 实验讨论

2.2.1 傅克反应

在化合物 a 的合成中, 氯乙酰氯的滴加速度对收率有较大影响, 滴加速度过快会造成反应液中块状物生成, 降低收率. 后处理中, 可以将反应物缓慢倒入稀盐酸溶液中, 抽滤干燥, 得到产品; 也可先将溶剂 1, 2-二氯乙烷减压旋干, 将反应物缓慢倒入冰水中, 调至酸性, 抽滤干燥.

2.2.2 黄酮母核的合成

黄酮母核的合成是通过化合物 a 和羟基苯甲醛发生了缩合反应、消除反应形成的. 具体机理如图 6 所示 (以芹菜素为例): 在缩合反应过程中, 需要在碱性环境下进行, 使化合物 a 形成碳负离子, 碳负离子具有很强的亲核性, 作为亲核试剂进攻苯甲醛发生羟醛缩合反应得到中间体 b. 化合物 b 发生分子内的 Michael 加成反应关环得到中间体 c. 化合物 c 发生消除反应得到芹菜素. 在本次合成芹菜素的反应过程中, 采用的是氢氧化钾碱性溶液. 在首次合成芹菜素的过程中, 采用质量分数 30% 氢氧化钾溶液提供碱性环境, 然而收率不好, 而后将其质量分数提高至

60%, 收率仍然不好, 最后将其质量分数调至 40% 时, 收率最好. 原因可能是在缩合反应过程中, 由于碱性环境中的氢氧根离子会攫取羰基的 α 位氢原子, 形成烯醇负离子, 因而碱性的强弱对其影响较大: 碱性弱不利于烯醇负离子的形成, 而碱性太强, 氢氧根负离子将进攻氯原子发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应导致反应产率降低. 因而碱性过强或者过弱都会影响反应的收率.

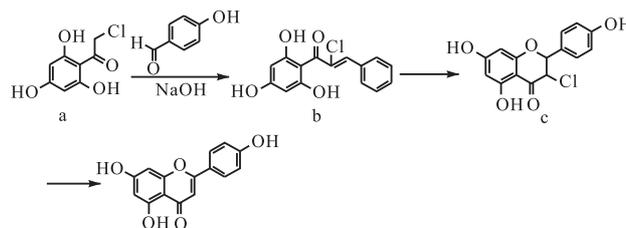


图 6 芹菜素合成反应机理

Fig. 6 Mechanism of synthesis of apigenin

在处理该反应的过程中, 由于芹菜素上的酚羟基具有酸性, 所以在氢氧化钾的作用下, 芹菜素是以水溶性很好的钾盐的状态存在, 所以加入盐酸后使其变回酚羟基, 溶解度降低, 从溶液中析出来, 得到芹菜素的粗产品. 但是可以利用芹菜素不溶于二氯甲烷, 而部分杂质溶于二氯甲烷的性质, 可以将干燥后的粗产品用二氯甲烷溶解、抽滤, 再次得到的目标化合物的纯度会提高很多.

2.2.3 黄酮母核的异丙基保护

化合物 4 的合成是用 2-碘丙烷来保护黄酮母核的羟基, 一个羟基对应 1.5 个 2-碘丙烷, 以芹菜素为例: 芹菜素有 3 个羟基, 因而在芹菜素的保护过程中, 2-碘丙烷加入的量是芹菜素的 4.5 倍, 尽管加入的 2-碘丙烷的量已经超过了芹菜素的量, 但是芹菜素的三保护产物的产率仍然不高, 仅达到 38%. 用 TLC 进行监测, 发现有大量的二保护产物和极少量的一保护产物, 将二保护产物分离纯化后, 用 NMR 检测其化合物的结构, 发现 5 位上的羟基未能进行保护, 查阅相关的文献, 这可能由于 5 位上的羟基能够与 4 位上的羰基形成分子内氢键, 从而构成六元环, 而导致其 5 位上的羟基未能进行保护. 对此我们试图通过增加其反应时间以及升高温度来提高芹菜素三保护产物的产率, 但是效果不是最佳. 将反应液进行萃取干燥后, 直接按照 2-碘丙烷和反应物物质的量比为 3:1 来进行“回锅”反应, 反应的温度和时间均不改变, 用 TLC 进行监测发现反应液中的反应物已经大部分反应完全, 随后将其进行萃取、干燥、柱层析分离, 其总收率能够提高到 73%.

3 结 语

先合成了芹菜素和木犀草素这两种天然黄酮化合物,再以芹菜素、木犀草素、槲皮素为原料,通过异丙基保护,区域选择性地碘化得到了8位碘代的黄酮化合物.随后通过有机锂试剂法制备以26%~44%的总收率得到了8位硼酸基取代黄酮衍生物.该类化合物的合成为进一步对黄酮化合物8位进行化学修饰奠定了良好的基础.

参考文献:

- [1] Morimoto M, Tanimoto K, Nakano S, et al. Insect antifeedant activity of flavones and chromones against *Spodoptera litura*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51(2): 389-393.
- [2] Bandele O J, Osheroff N. Bioflavonoids as poisons of human topoisomerase II α and II β [J]. Biochemistry, 2007, 46(20): 6097-6108.
- [3] 李英奇, 伍佑华, 彭雨春. 芳基硼酸在有机合成中的应用[J]. 精细化工中间体, 2006, 36(1): 14-17.
- [4] 徐丹, 褚良银. 苯硼酸及其衍生物在医药与化工领域的应用研究进展[J]. 化工进展, 2006, 25(9): 1045-1048.
- [5] Chi L, Zhao J, James T D. Chiral mono boronic acid as fluorescent enantioselective sensor for mono α -hydroxyl carboxylic acids[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2008, 73(12): 4684-4687.
- [6] Suzuki A. New synthetic transformations via organoboron compounds[J]. Pure and Applied Chemistry, 1994, 66(2): 213-222.
- [7] Evans D A, Katz J L, West T R. Synthesis of diaryl ethers through the copper-promoted arylation of phenols with arylboronic acids. An expedient synthesis of thyroxine[J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39(19): 2937-2940.
- [8] Chan D M T, Monaco K L, Wang R P, et al. New N- and O-arylations with phenylboronic acids and cupric acetate[J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39(19): 2933-2936.
- [9] Lam P Y S, Clark C G, Saubern S, et al. New aryl/heteroaryl C-N bond cross-coupling reactions via arylboronic acid/cupric acetate arylation[J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39(19): 2941-2944.
- [10] Collman J P, Zhong M. An efficient diamine-copper complex-catalyzed coupling of arylboronic acids with imidazoles [J]. Organic Letters, 2000, 2(9): 1233-1236.
- [11] Herradura P S, Pendola K A, Guy R K. Copper-mediated cross-coupling of aryl boronic acids and alkyl thiols[J]. Organic Letters, 2000, 2(14): 2019-2022.
- [12] Suzuki A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995-1998[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 1999, 576(1): 147-168.

责任编辑: 周建军