

新型含紫罗兰酮基查尔酮的合成与表征

刘长辉 文瑞明* 叶晓琴 易先文 方磊

(湖南城市学院化学与环境工程系 益阳 413000)

摘要 在碳酸钠和氢氧化钠催化下, β -紫罗兰酮和 5,6-环氧- β -紫罗兰酮与芳香醛于室温下研磨 1 ~ 15 min, 制备了 8 种新型含紫罗兰酮基查尔酮, 其结构经 ^1H NMR、MS、IR 和元素分析表征。结果表明, β -紫罗兰酮、苯甲醛、 Na_2CO_3 与 NaOH 的物质的量比为 20:20:5:15 时, 收率可达 87.1% ~ 94.8%, 苯甲醛环上吸电子基团可促进反应进行。

关键词 查尔酮, β -紫罗兰酮, 环氧- β -紫罗兰酮, 缩合反应, 合成

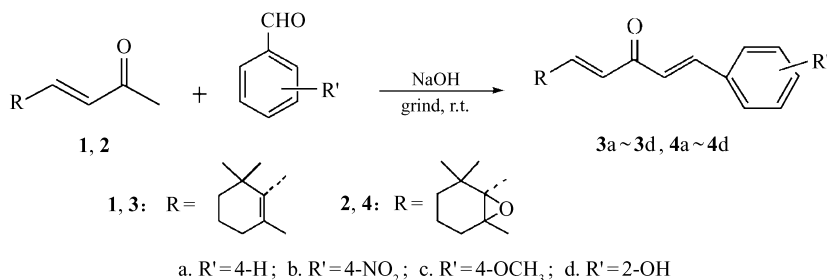
中图分类号: O625.4

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2012)07-0780-04

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2012.00336

查尔酮是黄酮类化合物, 主要存在于甘草和红花等药用植物中, 是合成多种天然化合物的中间体, 可用于香料和药物等精细化学品的合成^[1-4]。它具有抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抗溃疡和解痉等药理作用^[2-11]。 β -紫罗兰酮也是具有广谱生物活性的化合物, 可明显抑制 MCF-7 细胞增殖、细胞核分裂、集落形成和细胞 DNA 的合成^[12]。为了寻找更多的有应用前景的有机合成中间体, 本文采用固相研磨法将紫罗兰酮与查尔酮拼接, 设计合成了 8 个新型查尔酮, 合成路线见 Scheme 1。



Scheme 1 Synthesis route of ionone-containing chalcones

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

实验用 β -紫罗兰酮纯度为 96%, 为工业品, 其余试剂均为分析纯; 5,6-环氧- β -紫罗兰酮(**2**) 参照文献^[13]方法自制。INOVA-400MHz 型核磁共振谱仪(美国 Varian 公司), TMS 内标, CDCl_3 为溶剂; AVATAR-360-FT 型傅里叶红外光谱仪(美国 Nicolet 公司), KBr 压片法; QP-2010 型气相色谱-质谱联用仪(日本岛津公司); XRC-1 型显微熔点仪(四川大学仪器厂), 温度计未校正; Perkin-Elmer 2400 型元素分析仪(美国 PE 公司)。

1.2 查尔酮的合成

查尔酮(**3a**)的合成: 将 20 mmol β -紫罗兰酮和 20 mmol 苯甲醛在研钵中混合均匀, 再加入 5 mmol Na_2CO_3 和 15 mmol NaOH , 研磨一定时间至变成糊状物。加入 50 mL 乙醇-水溶液(体积比 1:1)混匀, 用 5% 的盐酸调节 pH 值为 7 左右, 析出大量固体。抽滤, 水洗, 干燥, 再用 95% 乙醇重结晶, 得 5.31 g 产物 **3a**, 浅黄色固体, 收率 94.8%。

分别用取代苯甲醛代替苯甲醛, 或用 5,6-环氧- β -紫罗兰酮代替 β -紫罗兰酮, 按同样方法, 分别合成

查尔酮(3b)6.06 g,亮黄色固体,收率 93.2%;查尔酮(3c)5.46 g,橙色固体,收率 88.1%;查尔酮(3d)5.01 g,灰白色固体,收率 86.7%;查尔酮(4a)5.35 g,黄色固体,收率 90.4%;查尔酮(4b)6.34 g,橘黄色固体,收率 93.0%;查尔酮(4c)5.71 g,浅黄绿色固体,收率 87.6%;查尔酮(4d)5.51 g,白色固体,收率 88.3%。

2 结果与讨论

2.1 合成产物的理化性质及波谱表征

化合物 3~4 的熔点和元素分析数据列于表 1,IR、¹H NMR 和 MS 数据列于表 2。

表 1 化合物 3~4 的元素分析和熔点数据
Table 1 Elemental analysis and melt point data of compounds 3~4

Compd.	Molar fomula	Elemental analysis(calcd.)/%			mp/℃
		C	H	N	
3a	C ₂₀ H ₂₄ O	85.72(85.67)	8.57(8.63)		98~100
3b	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃	73.75(73.82)	7.16(7.12)	4.28(4.30)	127~129
3c	C ₂₁ H ₂₆ O ₂	81.20(81.25)	8.48(8.44)		115~118
3d	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	81.10(81.04)	8.09(8.16)		109~111
4a	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	81.12(81.04)	8.09(8.16)		135~137
4b	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	70.30(70.36)	6.86(6.79)	4.09(4.10)	158~160
4c	C ₂₁ H ₂₆ O ₃	77.21(77.27)	8.06(8.03)		119~121
4d	C ₂₀ H ₂₄ O ₃	76.94(76.89)	7.68(7.74)		126~128

表 2 化合物 3~4 的¹H NMR、MS 和 IR 数据
Table 2 ¹H NMR, MS and IR data of compounds 3~4

Compd.	¹ H NMR(CDCl ₃ , TMS), δ	m/z[M ⁺]	IR, σ/cm ⁻¹
3a	1.01(s,3H), 1.12(s,3H), 1.42(m,2H), 1.75(s,3H), 1.60(m,2H), 2.03(m,2H), 6.47(d, J=16 Hz, 1H), 6.96(d, J=16 Hz, 1H), 7.33(d, J=16 Hz, 1H), 7.55~7.52(m,3H), 7.64(d, J=16 Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0 Hz, 2H)	280	2 955, 2 920, 1 665, 1 595, 1 506
3b	0.98(s,3H), 1.12(s,3H), 1.39(m,2H), 1.57(s,3H), 1.65(m,2H), 1.87(m,2H), 6.32(d, J=16 Hz, 1H), 6.88(d, J=16 Hz, 1H), 7.16(d, J=16 Hz, 1H), 7.53(m,2H), 7.72(d, J=16 Hz, 1H), 8.16(d, J=8.0 Hz, 2H)	325	2 965, 2 926, 1 658, 1 590, 1 510
3c	0.90(s,3H), 1.05(s,3H), 1.40(m,2H), 1.57(s,3H), 1.66(m,2H), 1.95(m,2H), 3.84(s,3H), 6.28(d, J=16 Hz, 1H), 6.55(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.90(d, J=16 Hz, 1H), 7.11(m,2H), 7.24(d, J=16 Hz, 1H), 7.50(d, J=16 Hz, 1H)	310	2 960, 1 650, 1 588, 1 512
3d	0.89(s,3H), 1.02(s,3H), 1.44(m,2H), 1.51(s,3H), 1.64(m,2H), 1.92(m,2H), 4.33(s,1H), 6.08(d, J=16 Hz, 1H), 6.56(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75~6.82(m,2H), 6.90(d, J=16 Hz, 1H), 7.02(d, J=16 Hz, 1H), 7.11(m,1H), 7.92(d, J=16 Hz, 1H)	296	3 430, 2 948, 1 642, 1 598, 1 507
4a	0.85(s,3H), 1.02(s,3H), 1.22(s,3H), 1.28~1.38(m,4H), 1.45~1.55(m,2H), 6.22(d, J=16 Hz, 1H), 6.71(d, J=16 Hz, 1H), 7.01(d, J=16 Hz, 1H), 7.10(m,1H), 7.18(m,2H), 7.26(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.57(d, J=16 Hz, 1H)	296	2 963, 2 918, 1 625, 1 588
4b	0.87(s,3H), 1.00(s,3H), 1.21(s,3H), 1.28~1.39(m,4H), 1.45~1.62(m,2H), 6.29(d, J=16 Hz, 1H), 6.80(d, J=16 Hz, 1H), 7.26(d, J=16 Hz, 1H), 7.48(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.75(d, J=16 Hz, 1H), 8.03(d, J=8.0 Hz, 2H)	341	2 950, 2 918, 1 668, 1 577, 1 505
4c	0.88(s,3H), 0.96(s,3H), 1.23(s,3H), 1.30~1.40(m,4H), 1.47~1.60(m,2H), 3.76(s,3H), 6.31(d, J=16 Hz, 1H), 6.67(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.84(d, J=16 Hz, 1H), 6.98(d, J=16 Hz, 1H), 7.12(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.58(d, J=16 Hz, 1H)	326	2 955, 2 926, 1 670, 1 571
4d	0.88(s,3H), 0.96(s,3H), 1.28(s,3H), 1.35~1.45(m,4H), 1.52~1.65(m,2H), 4.56(s,1H), 6.29(d, J=16 Hz, 1H), 6.63(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75~6.87(m,2H), 6.82(d, J=16 Hz, 1H), 6.92(d, J=16 Hz, 1H), 7.18(m,1H), 8.01(d, J=16 Hz, 1H)	312	3 398, 2 962, 1 655, 1 576

2.2 关于目标化合物的合成

由酮醛缩合反应可知^[14],二者按摩尔比 1:1 缩合反应生成 1,3-二苯基-2-丙烯-1-酮,故本实验 β-紫罗兰酮与苯甲醛物质的量均为 20 mmol。由表 3 可知,室温下不加催化剂或只以 Na₂CO₃为催化剂,研磨

5 min,无产物生成;将 NaOH 用量增加至 20 mmol,同样研磨 5 min,产率则可提高至 88.5%;继续增加 NaOH 用量至 25 mmol,化合物 **3a** 的收率反而降至 80.1%。以 Na₂CO₃ 和 NaOH 混合物为催化剂,随 NaOH 用量增加,收率先增后减,当 Na₂CO₃ 和 NaOH 物质的量比为 5:15 时,收率达最大值 94.8%。

表 3 碱的种类及用量对反应收率的影响

Table 3 Effect of types and amounts of bases on the yield of reaction

Entry	Types of bases	Amount of base/mmol	Yield/%	Entry	Types of bases	Molar ratio	Yield/%
1	—	0	No reaction	7	Na ₂ CO ₃ /NaOH	5:10	78.9
2	NaOH	10	42.9	8	Na ₂ CO ₃ /NaOH	5:15	94.8
3	NaOH	15	72.5	9	Na ₂ CO ₃ /NaOH	5:20	82.3
4	NaOH	20	88.5				
5	NaOH	25	80.1				
6	Na ₂ CO ₃	20	No reaction				

Reaction conditions :r. t. , 5 min , $n(\beta\text{-ionone}):n(\text{benzaldehyde})=1:1$.

苯甲醛苯环上的取代基,无论是给电子基还是吸电子基对缩合反应的收率影响均不很大(表 4);但当苯环上的取代基为吸电子基时,达到最大收率的研磨时间仅 1 min,若为给电子基,研磨时间则需 8 min,若为羟基(给电子基),研磨时间长达 15 min 且收率相对较低。说明不同给电子取代基的缩合反应速度有明显差异。

表 4 室温下 β -紫罗兰酮与取代苯甲醛的缩合反应

Table 4 Condensation of β -ionone and substituent phenylaldehyde at room temperature

Entry	R'	Product	Time/min	Yield/%	Entry	R'	Product	Time/min	Yield/%
1	4-H	3a	3	94.8	3	4-OCH ₃	3c	8	88.1
2	4-NO ₂	3b	1	93.8	4	2-OH	3d	15	84.7

Reaction conditions : $n(\beta\text{-ionone}):n(\text{aromatic aldehydes}):n(\text{Na}_2\text{CO}_3):n(\text{NaOH})=20:20:5:15$, r. t.

其原因可能是羟醛(Aldol)缩合属于亲核加成反应,芳醛苯环上吸电子基团的吸电子效应可增强醛羰基碳原子的亲电性,使其更容易接受亲核试剂紫罗兰酮的进攻,因此反应快慢顺序为 4-NO₂ > 4-H > 4-OCH₃;邻羟基可与醛基形成分子内氢键,会降低羰基碳原子的亲电性,此外取代基在邻位较对位的空间位阻大,因此反应更难进行^[15]。

3 结 论

在氢氧化钠存在下, β -紫罗兰酮和 5,6-环氧- β -紫罗兰酮与芳香醛于室温下研磨 1~15 min,共得到 8 种结构新颖的含紫罗兰酮基查耳酮,且当 β -紫罗兰酮、芳香醛、Na₂CO₃ 与 NaOH 的物质的量比为 20:20:5:15 时,可达最佳收率 87.1%~94.8%,吸电子基团可促进反应进行。本合成工艺简单,条件温和,产率高,节省了有机溶剂,降低了污染,缩短了反应时间,为合成新的活性查耳酮提供了化合物库。

参 考 文 献

[1] ZHANG Yingpeng, CHEN Yutao, YANG Yunshang, *et al.* Modified Total Synthesis of Verbena-Chalcone[J]. *Chem J Chinese Univ*, 2010, **31**(7): 1342-1345 (in Chinese).
张应鹏,陈宇涛,杨云裳,等. Verbenachalcone 的另法全合成[J]. 高等学校化学学报, 2010, **31**(7): 1342-1345.

[2] LAI Puhui, TIAN Guanghui, JI Xiaohui, *et al.* Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 2'-Hydroxy-4'-methoxy-3-nitrochalcone[J]. *Chinese J Synth Chem*, 2010, **18**(4): 465-467 (in Chinese).
赖普辉,田光辉,季晓晖,等. 新型 2'-羟基-4'-甲氧基-3-硝基查尔酮的合成及其抗菌活性[J]. 合成化学, 2010, **18**(4): 465-467.

[3] XIN Bingwei. Synthesis of Chalcones in IL-H₂O System[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2009, **26**(1): 47-50 (in Chinese).
辛炳炜. 离子液体-水体系中 Pd(OAc)₂ 催化合成查耳酮[J]. 应用化学, 2009, **26**(1): 47-50.

[4] WU Xiaolong, YE Jiawei, YANG Debao, *et al.* Synthesis and Characterization of 1,4-Diaryl-3-ethoxycarbonyl-5-(2-phenyl-1,2,3-triazolylcarbonyl)-4,5-dihydropyrazole Derivatives[J]. *Chinese J Org Chem*, 2010, **30**(10): 1502-1507 (in Chinese).

- 吴晓龙,叶嘉炜,杨德保,等. 4,5-二氢-1,4-二芳基-3-乙氧羰基-5-(2-苯基-1,2,3-三唑(基)羰基)吡唑的合成和表征[J]. 有机化学,2010,**30**(0):1502-1507.
- [5] LIAO Tougen, WANG Qian, FANG Weiqin, *et al.* Studies on the Synthesis of Novel Chalcone and Biological Activity[J]. *Chinese J Org Chem*, 2006, **26**(5):685-689 (in Chinese).
廖头根,汪秋安,方伟琴,等. 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**(5):685-689.
- [6] XIE Zhengfeng, MO Xuexia, LIU Fangming. Synthesis, Characterization and Single Crystal Structures of Pyrazol-4-yl-containing Chalcone Compounds[J]. *Chinese J Org Chem*, 2008, **28**(3):506-510 (in Chinese).
解正峰,貂雪霞,刘方明. 新型含吡唑基的查尔酮的合成、表征及晶体结构[J]. 有机化学,2008,**28**(3):506-510.
- [7] Suryawanshi S N, Naveen C, Pawan K, *et al.* Chemotherapy of Leishmaniasis Part-VIII: Synthesis and Bioevaluation of Novel Chalcones[J]. *Eur J Med Chem*, 2008, **43**:2473-2478.
- [8] Zhou J M, Geng G Y, Wu J H, *et al.* Synthesis and *in vitro* Characterization of Ionone-based Chalcones as Novel Antiandrogens Effective Against Multiple Clinically Relevant Androgen Receptor Mutants[J]. *Invest New Drugs*, 2010, **28**:291-298.
- [9] Ewelina S, Zenon P C, Bogdan M, *et al.* Chalcones Enhance TRAIL-Induced Apoptosis in Prostate Cancer Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2010, **11**:1-13.
- [10] Brian K A, Eva M F, Matthew C D, *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Novel Curcumin Analogs as Anti-cancer and Anti-angiogenesis Agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, **12**:3871-3883.
- [11] GUAN Liping, YIN Xiumei, QUAN Hongmei, *et al.* Synthesis of Hydroxylated Chalcones and Related Derivatives[J]. *Chinese J Org Chem*, 2004, **24**(10):1274-1277 (in Chinese).
关丽萍,尹秀梅,全红梅,等. 羟基查尔酮类衍生物的合成[J]. 有机化学,2004,**24**(10):1274-1277.
- [12] WU Qinfen, LIU Yanyan, ZHU Zhiwu, *et al.* Study on Synthesis of Ionone[J]. *J Nanchang Univ(Eng Technol)*, 2006, **28**(3):223-226 (in Chinese).
吴琴芬,刘燕燕,祝志武,等. 紫罗兰酮的合成研究[J]. 南昌大学学报(工科版),2006,**28**(3):223-226.
- [13] LIU Changhui, WEN Ruiming, XIAO Wending, *et al.* Synthesis of (±)-Abscisis Acid[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2009, **26**(11):1297-1300 (in Chinese).
刘长辉,文瑞明,肖稳定,等. (±)-脱落酸的合成[J]. 应用化学,2009,**26**(11):1297-1300.
- [14] CHENG Ge, GAN Qiu, WANG Yuechuan. Synthesis of Chalcones by Solid Aldol Condensation Reaction[J]. *Chem Reag*, 2000, **22**(3):181 (in Chinese).
程格,甘秋,王跃川. 固态缩合反应合成查尔酮[J]. 化学试剂,2000,**22**(3):181.
- [15] DUAN Hongchang, JIANG Heng, GONG Hong. Green Synthesis of Chalcone Derivative[J]. *Chinese Pharm*, 2006, **15**(15):30-31 (in Chinese).
段宏昌,姜恒,宫红. 查耳酮衍生物的绿色合成[J]. 中国药业,2006,**15**(15):30-31.

Synthesis and Characterization of Ionone-containing Chalcones

LIU Changhui, WEN Ruiming*, YE Xiaoqin, YI Xianwen, FANG Lei

(Department of Chemistry and Environmental Engineering, Hunan City University, Yiyang 413000, China)

Abstract Condensation of β -ionone and 5,6-epoxyl- β -ionone with aromatic aldehydes by sodium carbonate and sodium hydroxide was carried out to afford eight novel ionone-containing chalcones at room temperature for 1 ~ 15 min by grinding, and their structures were characterized by ^1H NMR, MS, IR and elemental analysis. The effects of substituents, the types and amounts of catalysts on the reaction were studied. The results show that the yield is 87.1% ~ 94.8% when the molar ratio of β -ionone, benzaldehyde, sodium carbonate and sodium hydroxide is 20:20:5:15, and electron withdrawing group promotes the condensation.

Keywords chalcone, β -ionone, epoxyl- β -ionone, condensation, synthesis