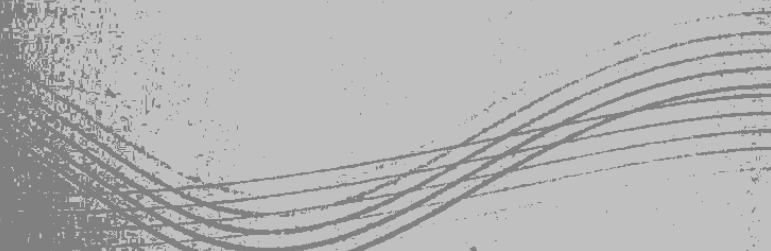




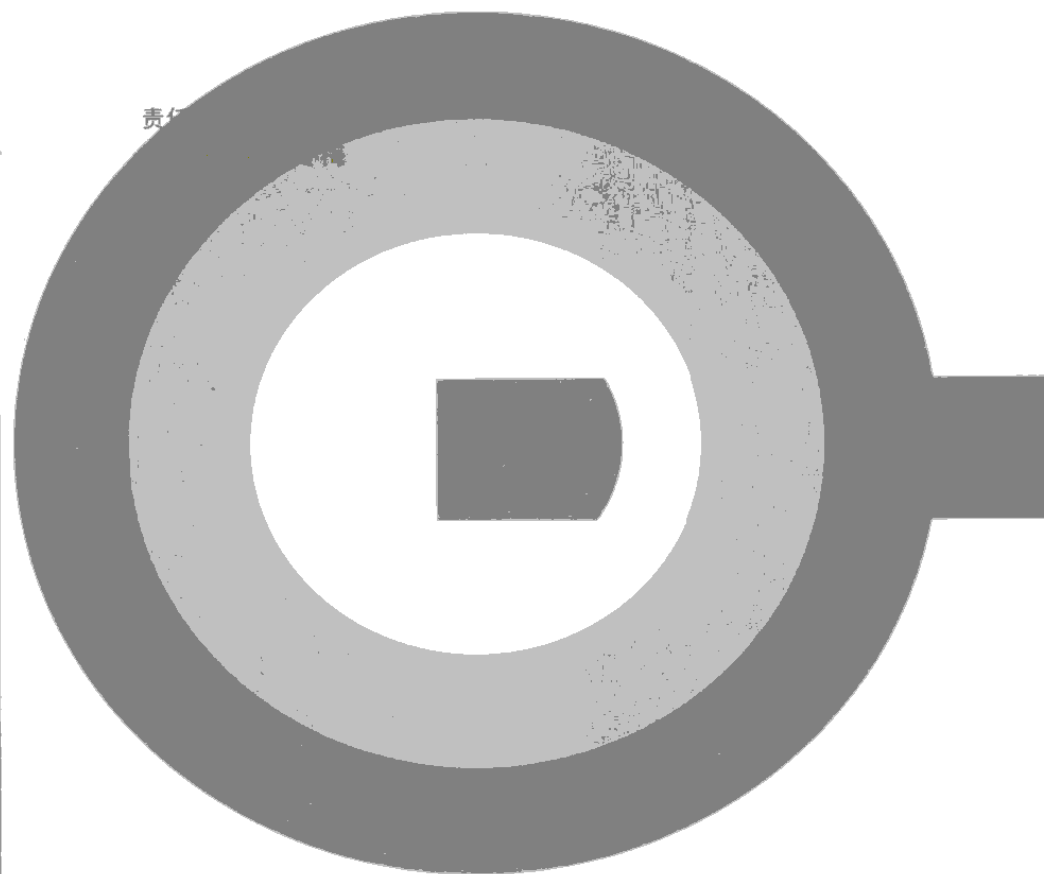
黄酮类衍生物的合成和性质

李敬芬 著



哈尔滨地图出版社

责任



ISBN 978-7-80717-878-1



9 787807 178781 >

定价：24.00 元

2005 年浙江省自然科学
基金项目 (Y205706) 资助

黄酮类衍生物的合成和性质

HUANGTONGLEI YANSHENGWU DE HECHENG HE XINGZHI

李敬芬 著

哈尔滨地图出版社

• 哈尔滨 •

内 容 简 介

本书是研究黄酮类衍生物全合成和半合成及其性质的学术专著。黄酮类化合物为重要的天然产物,因其具有多种生理活性而被广泛地应用在医药卫生、日用化工等领域。本书以作者多年来在该领域的研究成果为基础,比较系统地介绍了黄酮类化合物合成方法及有关性质。

本书可供制药、化工领域科研、生产及产品开发技术人员参考使用,也可作为高等院校相关专业师生的教学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

黄酮类衍生物的合成和性质/李敬芬著. —哈尔滨: 哈尔滨地图出版社, 2008. 4

ISBN 978-7-80717-878-1

I. 黄… II. 李… III. 黄酮类化合物—研究 IV. 0626.31

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第059244号

哈尔滨地图出版社出版发行

(地址: 哈尔滨市南岗区测绘路2号 邮政编码: 150086)

哈尔滨理工大学东区印刷厂印刷

开本: 850 mm×1 168 mm 1/32 印张: 6.5 字数: 132 千字

2008年4月第1版 2008年4月第1次印刷

ISBN 978-7-80717-878-1

印数: 1~1 000 定价: 24.00 元

前 言

黄酮类化合物广泛存在于自然界的植物中。研究表明，此类化合物多数具有抗氧化、抗癌作用，而且高效、低毒，因此在生物学和制药方面有重要意义。而在人们越来越重视健康和环保的现代，研究此类化合物就显得尤其重要。近年来，对于黄酮化合物的研究报道很多，主要是关于黄酮化合物的结构、性质、药理作用机理、自然界黄酮的提取以及人工合成黄酮的方法等方面。为拓展黄酮类化合物的应用范围，对黄酮类化合物电化学性质的研究不断深入。

本书的主要研究内容：

(1) 研究了以对甲苯酚为起始原料，通过酰化、Fries重排、氯甲基化、氰化、Claisen - Schmidt缩合、 $I_2 - DMSO - H_2SO_4$ 氧化、水解等七步反应的合成路线，合成了未见报道的六种新化合物——两种查尔酮类化合物、两种黄酮和两种黄酮醋酸类化合物，并通过药理实验证明所得的两种黄酮和两种黄酮醋酸类化合物均对小白鼠体内的二甲苯和蛋清致炎具有抗炎作用。

(2) 研究了以无水乙醇或异丙醇为溶剂，合成木犀草素、芦丁、橙皮素等黄酮类化合物的系列过渡金属配合物、稀土金属系列配合物，并进行了初步药理活性测试。

(3) 研究了以无水乙醇或异丙醇为溶剂, 利用缩合反应, 橙皮素、槲皮素、木犀草素、芦丁等黄酮类化合物与硫代氨基脲、苯胺、磺胺甲噁唑、磺胺嘧啶等生成席夫碱。对生成物进行了结构表征, 确定了所得席夫碱的结构。

(4) 研究了橙皮素、木犀草素、芦丁等黄酮类化合物在无水乙醇中分别与硫代氨基脲、苯胺、磺胺甲噁唑、磺胺嘧啶生成等黄酮类化合物席夫碱, 用所得席夫碱形成多种尚未见文献报道的黄酮类化合物的席夫碱金属配合物, 并对所得化合物在常用有机溶剂中的溶解性和抗菌活性进行了测试。

(5) 通过对制备木犀草素修饰碳糊电极、用循环伏安法研究其电化学行为, 探讨酸度对电化学性质的影响。

(6) 对木犀草素金属配合物的电化学性质做了进一步研究, 揭示该类化合物氧化还原性, 及影响电化学性质的因素。

本书的主要研究工作是在黑龙江大学化学化工学院孙志忠教授、广西师范大学化学化工学院王立升教授的热心帮助下进行的, 在本书付梓之际, 谨向两位老师表示衷心的感谢。

李敬芬

2008 年 4 月于湖州师范学院

目 录

第 1 章 绪论	(1)
1.1 黄酮类衍生物合成的研究现状与进展	(1)
1.2 黄酮类化合物的性质研究现状与进展	(28)
1.3 本书研究的主要内容和创新点	(35)
第 2 章 黄酮醋酸类化合物全合成及抗炎活性	(39)
2.1 黄酮醋酸类化合物的结构与活性的关系	(39)
2.2 实验部分	(47)
2.3 结果与讨论	(57)
2.4 结论	(82)
第 3 章 黄酮类金属配合物的合成	(84)
3.1 引言	(84)
3.2 木犀草素金属配合物的合成	(85)
3.3 橙皮素金属配合物的合成	(98)
第 4 章 黄酮类席夫碱衍生物的合成	(108)
4.1 引言	(108)
4.2 木犀草素系列席夫碱的合成	(108)
4.3 芦丁系列席夫碱的合成	(118)
4.4 橙皮素系列席夫碱的合成	(126)
4.5 槲皮素系列席夫碱的合成	(132)
第 5 章 黄酮类席夫碱金属配合物的合成	(139)
5.1 引言	(139)
5.2 系列木犀草素席夫碱金属配合物的合成 ...	(140)
5.3 系列芦丁席夫碱金属配合物的合成	(152)
第 6 章 黄酮及其衍生物电化学性质	(164)

6.1 引言	(164)
6.2 木犀草素修饰碳糊电极的电化学性质	(165)
6.3 木犀草素配合物电化学性质	(170)
第 7 章 结论与展望	(178)
7.1 主要的研究结论	(178)
7.2 研究工作的展望	(181)
附录 本课题研究发表的相关论文目录	(185)
参考文献	(189)

第 1 章 绪论

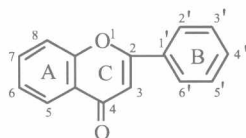
1.1 黄酮类衍生物合成的研究现状与进展

1.1.1 黄酮类化合物概述

1.1.1.1 黄酮类化合物的结构以及分类

黄酮类化合物 (flavonoids) 是一类多酚类物质, 广泛存在于高等植物以及以植物为原料的食品中, 是植物在长期自然选择的过程中产生的一些次级代谢的产物, 作为抗氧化剂、抗菌剂、感光剂、外观引诱剂等存在^[1]。目前已知的黄酮类化合物的单体有 4000 多种, 黄酮类化合物泛指一类具有 $C_6-C_3-C_6$ 基本结构的化合物, 其中两个芳环 (A 和 B) 之间以一个三碳链相连^[2]。

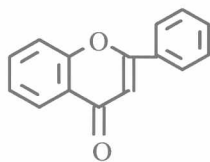
一般黄酮类化合物根据 C 环的结构分类, 主要是以六元的 C 环氧化情况和 B 环所连接的位置不同为依据, 分为: 黄酮及黄酮醇类, 如芹菜素、槲皮素; 双黄酮类, 如银杏素; 二氢黄酮以及二氢黄酮醇类, 如儿茶素; 花色素类, 如飞燕草素; 异黄酮类,



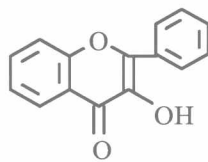
黄酮 (flavone) 基本结构

如葛根素；其他的黄酮类，如异芒果素^[3]。自然界黄酮的大致分类如下：

黄酮及黄酮醇类。该类以槲皮素及其甙类为主，是在植物界分布最广的黄酮醇类化合物。

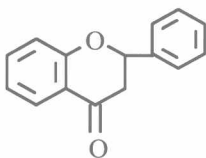


黄酮

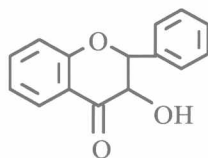


黄酮醇

二氢黄酮及二氢黄酮醇类：

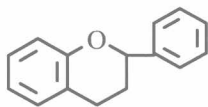


二氢黄酮

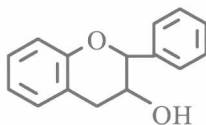


二氢黄酮醇

黄烷醇类。茶叶中的有效成分茶多酚、占70%组成的儿茶素，即属黄烷-3-醇类。

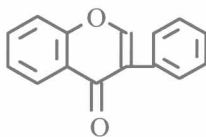


黄烷

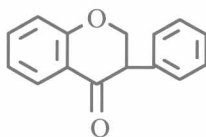


黄烷-3-醇

异黄酮及二氢异黄酮类。主要存在于豆科、鸢尾科等植物中，例如葛根素、大豆素。

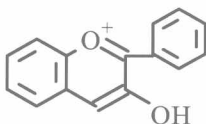


异黄酮

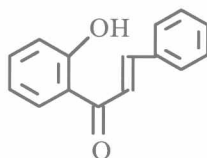


二氢异黄酮

查尔酮、花色甙等：



花色素



查尔酮

此外还有双黄酮类，多见于裸子植物中，例如银杏黄酮。

1. 1. 1. 2 黄酮类化合物的作用

研究表明，黄酮类化合物具有广泛的生物活性，包括抗氧化、抗突变、抗衰老、抗肿瘤、抗菌等，是茶叶及众多中药如黄芩、银杏、沙棘等的活性成分。黄酮类化合物的抗氧化活性，主要表现在减少自由基的产生和清除自由基两个方面^[4, 5]。

黄酮类化合物的药理作用极其广泛，并且每种药理作用都有多种机制参与，如 Ca^{2+} 拮抗、抗氧化、抗自由基、对某种酶的作用等^[6]。普通黄酮类化合物的药理作用有以下几个方面：黄酮类化合物对心血管的作用；抗炎及免疫作用；抗微生物作用；抗肿瘤作用；此外，黄酮类化合物还具有镇痛、降血糖、抑制皮脂腺脂化、治疗白内障等作用^[7]。甘草黄酮对多种药物性溃疡均有明显的抑制作用^[8]。

1. 1. 2 黄酮类衍生物合成的研究现状与进展

黄酮类化合物的合成可以根据它们所取的起始原料及合成步骤，归结为全合成与半合成：半合成利用的原料多是与目标产物结构相近的物质，经过简单的合成步骤合成目标产物；全合成则与之相反，原料的结构简单而合成步骤较为复杂。显而易见，在合成目标产物时，合成方法的优点是比较明显的，在具体的合成

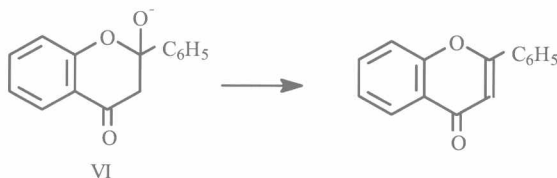
过程中合成路线的选择则可以产率为标准加以评价。鉴于此，本书将目前合成黄酮类化合物的方法综述如下。

1.1.2.1 黄酮类衍生物全合成方法研究现状与进展

黄酮化合物的经典合成方法有两大类：其一是经查尔酮氧化闭环（查尔酮路线），另一是经 β -丙二酮（二芳甲酰甲烷）酸化闭环（Allan - Robinson 缩合，Baker - Venkataraman 重排）而成，二者均以芳基乙酮为原料。

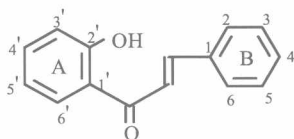
（1）Allan - Robingson 合成法

Allan - Robingson合成法中，邻羟基苯乙酮与芳香酸酐及其钠盐一起共热，然后再用碱水解，便可以形成黄酮^[9]。其反应机制可能是第一步形成了邻苯甲酰氧基苯乙酮，然后发生了Baker - Venkataraman重排反应，最后发生中间体（VI）脱水直接形成了黄酮。由此可见 Allan - Robinson 的合成实质是 Baker - Venkataraman重排缩合反应^[10]。



(2) 查尔酮路线

① 查尔酮的合成

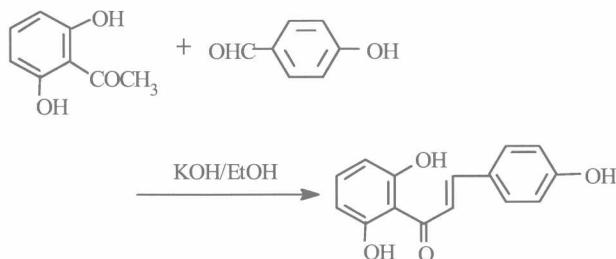


查尔酮结构 (chalcone)

A. Claisen - Schmidt 缩合

查尔酮的合成方法最常见的是 Claisen - Schmidt 缩合反应。

在碱性条件下的缩合反应方程为：



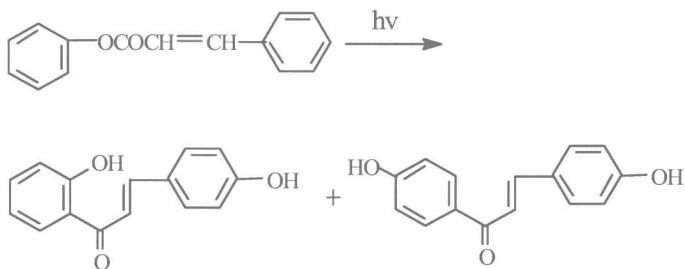
近年来对查尔酮的合成方法已有许多改进。在粉末状KOH存在情况下，在 DMF中回流使取代苯乙酮和苯甲醛缩合，收率为80%，由此合成了 13 种查尔酮^[11]。孙敬芹将常见碱性催化剂 NaOH，KOH改为吡啶，以熔融法合成查尔酮，此方法具有反应

速度快、副产物少等优点，但收率略低于溶液法^[12]。

B. Fries 重排

某些芳酸酯，例如醋酸苯酯、醋酸儿茶酯、苯甲酸苯酯等，在紫外灯照射下，发生酰基转移，形成类似于Friedel - Craft直接酰化产物。目前这种类型的反应已应用到黄酮化合物的合成方面。Simonis报道，如果先将酚的羟基保护起来，然后在三氯化铝存在条件下，使苯酚直接与肉桂酰氯等发生Fries - Craft酰化反应，即得查尔酮类化合物^[13]。

肉桂酸苯酯的光化学 Fries 重排是合成查尔酮的又一种方法。光化学的 Fries 重排是一种光化学平衡过程。Obara 利用肉桂酸苯酯在光照下发生 Fries 重排，合成了简单的查尔酮。Ramakrishan 利用光化学的 Fries 重排，合成了具有复杂取代基的查尔酮：



其中：R₂, R₃, R₄, R'₂, R'₃ = H, CH₃, OCH₃, OH

虽然光化学 Fries 重排合成查尔酮要比酸催化 Fries 重排优越，但两者反应后的产物仍然比较复杂，并且收率和选择性都比较差，

所以在应用时受到限制。

C. 其他反应

1919年Casiraghi用苯酚溴化镁盐(A)与肉桂醛(B)以三辛烷胺作为催化剂,在以甲苯作为溶剂的条件下,合成了查尔酮。整个反应过程可能分两步:第一步由B对A的邻位碳选择性进攻,形成醇中间体C;第二步由C向B的Meerwein-Ponndorf-Verleyer类型的氢迁移过程,形成了D和E。至于对这个反应进行更完整的解释尚有困难^[14]。尽管这种路线可以广泛应用于查尔酮的合成,但芳环上存在羟基的化合物的合成受到限制。近年来,Irie研究了用过渡金属离子(如 Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+})的醋酸盐和联吡啶(bpy)组成的混合物作为醛酮交叉缩合的催化剂,获得较高收率^[14]。反应中利用了过渡金属离子与联吡啶的联合配位络合效应,提高了醛分子中氧原子的活性,因而提高了产率。目前,这种方法只用于少数查尔酮的合成。

② 由查尔酮合成黄酮

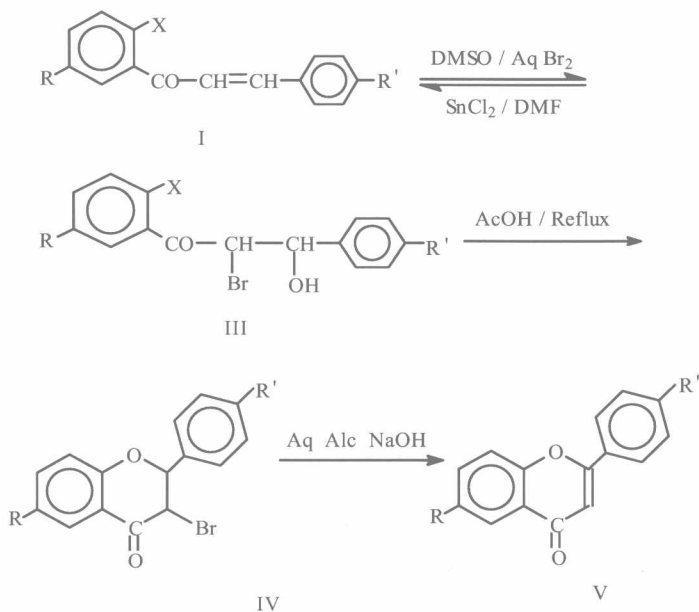
由查尔酮转化为黄酮,Kostanecki最初采用的方法是用溴对查尔酮的双键进行加成,然后用碱性醇溶液处理,形成相应的黄酮。另一种常用的方法是用二氧化硒(SeO_2)氧化查尔酮,使其发生环合并脱氢的反应。其机理很可能是查尔酮先环合生成黄烷酮,然后再进一步脱氢,形成黄酮^[15]。

Lohiya等报道采用DMSO和溴水,首次得到了 α -溴- β -羟基查尔酮,并在醋酸回流下形成3-溴黄烷酮(IV),在氢氧化

钠醇溶液中脱去溴化氢形成了黄酮(V),并由二溴查尔酮的合成进一步证实了这个反应^[16]。

但在采用查尔酮二溴化合物制备黄酮时,由于受取代基影响,易于产生异构体茺亚甲基色满酮,因此在应用方面仍然受到一定的限制。

路线一:



- a $\text{R}=\text{R}'=\text{X}=\text{H}$
- b $\text{R}=\text{X}=\text{H}; \text{R}'=\text{OCH}_3$
- c $\text{R}=\text{CH}_3; \text{R}'=\text{OCH}_3; \text{X}=\text{OH}$
- d $\text{R}=\text{CH}_3; \text{R}'=\text{OCH}_3; \text{X}=\text{OCOCH}_3$