

文章编号: 1672 - 058X(2009)03 - 0305 - 06

合成查尔酮化合物新方法的研究进展

何文香¹, 宁海峰², 郑旭煦^{1*}, 殷钟意¹, 谢晶晶¹

(1. 重庆工商大学 环境与生物工程学院, 重庆 400067; 2 四川师范大学 化学与材料科学学院, 成都 610064)

摘要:查尔酮化合物是芳香醛酮发生交叉羟醛缩合的产物,它不仅是一种重要的有机合成中间体,还具有多种药理作用和生物活性;综述了最近几年来合成查尔酮化合物的反应体系、合成方法,并介绍了各种反应体系的优点及其合成查尔酮化合物的产率范围,认为查尔酮化合物的合成将以新技术、新方法和无污染的绿色合成为发展方向。

关键词:查尔酮;缩合;合成

中图分类号: O621.25

文献标识码: A

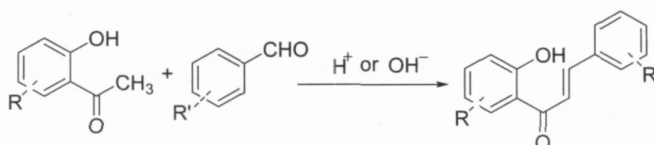
1 概述

查尔酮类化合物是一类广泛存在于甘草、红花等药用植物中的天然有机化合物,由于其分子结构具有较大的柔性,能与不同的受体结合,因此具有广泛的生物活性^[1,2]。由于其显著的生物药理活性及独特的可塑性结构,近年来引起了化学工作者的研究兴趣。据有关文献报道,许多查尔酮化合物具有抗蚊虫^[3]、抗过敏^[4]、抗肿瘤、抑制和清除氧自由基、抗菌、抗病毒、抗溃疡和解痉等生物活性^[5-10],是一类研究价值很高的化合物。近年来,还有文献报道查尔酮的共轭效应使其电子流动性非常好,且具有不对称的结构,所以是优越的有机非线性光学材料,可以作为光储存、光计算、激光波长转换材料^[11,12]。此外,查尔酮还可用作光化学中的光交联剂、荧光材料和液晶材料等^[13,14]。除此之外查尔酮还是一种重要的有机合成中间体,可用于香料和药物^[15]等精细化学品的合成。

2 合成方法研究

2.1 经苯乙酮与芳醛进行 Claisen-Schmidt 缩合反应的方法

查尔酮合成方法多采用在碱、酸催化下苯乙酮与芳醛进行羟醛缩合反应,合成路线为:



查尔酮的经典合成方法是使用强碱如氢氧化钠、醇钠,或者强酸来催化苯乙酮及其衍生物与芳香醛进

收稿日期: 2008 - 12 - 01;修回日期: 2009 - 03 - 10。

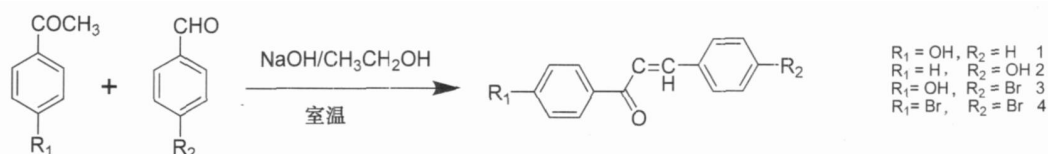
作者简介:何文香(1983 -),女,安徽安庆人,硕士研究生,从事绿色环保技术研究。

*通讯作者:郑旭煦(1964 -),女,博士,硕士生导师,教授,从事药物化学研究。E-mail: xuxuzheng@ctbu.edu.cn

行缩合反应而得到,但副反应多,产率较低^[16],产率在 10% ~ 70%,因此人们对其合成条件的改进作了大量的探索工作,并提出了不少新型的催化试剂,其合成的手段也越来越多样化。

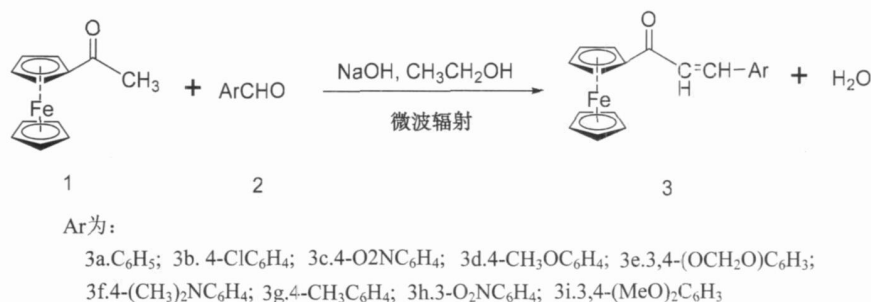
2.1.1 溶液合成

2007年董秋静等报道^[17]以苯甲醛和苯乙酮衍生物为原料,在氢氧化钠乙醇水溶液中,室温下制备了一系列的查尔酮衍生物。方法简单,操作容易,后处理方便,收率在 60% ~ 90%之间,特别适合于羟基查尔酮的合成。

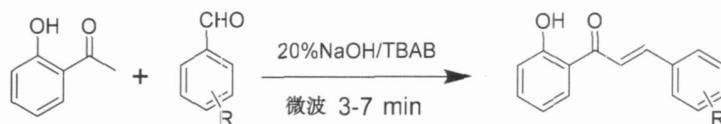


2.1.2 微波合成

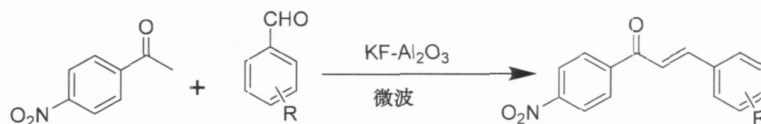
自从 Gedye等^[18]于 1986年将微波辐射用于有机合成反应以来,微波技术在有机合成中已得到了广泛的应用^[19,20]。2007年朱凤霞^[21]等报道了用 NaOH作催化剂、无水乙醇作溶剂,在微波辐射条件下使乙酰基二茂铁与芳醛发生缩合反应以制备 9 个二茂铁基查尔酮衍生物。反应时间只需 0.5 ~ 4 min,产率 61% ~ 84%之间,操作简便。合成路线为:



2006年徐洲等^[22]报道了用 2-羟基苯乙酮与取代苯甲醛在 20% NaOH 水溶液中,在四丁基溴化铵(TBAB)存在下,微波辐射 3 ~ 7 min,合成了 13 种羟基查尔酮及其衍生物,收率良好,在 57% ~ 85%之间。反应中四丁基溴化铵是必不可少的,起胶束的作用。在使用微波加热的时候,采用间歇加热方式,因为连续加热容易使水冲出反应体系,反应路线为:



2007年刘兴利等^[23]报道了以硝基苯乙酮和取代苯甲醛为原料,在微波辐射无溶剂条件下,以理想的产率得到 9 个查尔酮。操作简单、反应速度快、产率高,是一种合成查尔酮的好方法。合成路线为:



微波干法与一般溶剂反应方法比较具有的优势是:(1)不受溶剂活性因素的影响,可有效减少副反应;(2)不受溶剂沸点、挥发性等因素影响,反应可在较宽的温度范围内进行;(3)反应速度增大 1 337 ~ 4 114 倍,大大地缩短了反应时间;(4)目标物的产率得到较大的提高。微波干法反应的产率在 90% ~ 98%之间,而一般溶剂反应的产率在 57% ~ 82%之间。因此微波干反应法是合成查尔酮的一种对环境友好、简便、高

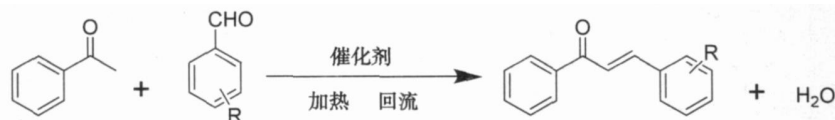
效、实用的好方法。

2.1.3 相转移催化剂合成

在碱催化下苯乙酮与芳醛进行 Claisen-Schmidt 缩合反应,通常用诸如氢氧化钠、氢氧化钡、氟化钾固载于氧化铝等的碱性催化剂进行催化。但如果仅仅用碱性催化剂催化,常有副产物,产率也不高,多在 50% ~ 70%。2006 年蒋新宇等^[24]报道了以聚乙二醇 (PEG) 为相转移催化剂进行了苯甲醛与苯乙酮的克莱森-施密特缩合反应,在较优化的合成条件下,查耳酮产率可达 80%。

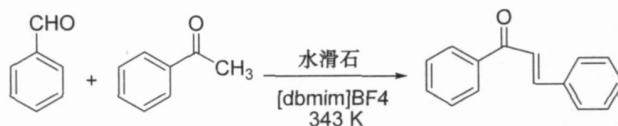
2.1.4 绿色合成

传统的克莱森-施密特缩合反应以 10% ~ 60% 的氢氧化物或乙醇钠等强碱溶液作底物,于 50 °C 下在有机溶剂中反应 12 ~ 15 h,但使用强碱的副反应较多,产率较低,分离提纯困难,且大多数有机溶剂通常都比较贵,易燃、易爆、有毒、对环境有污染。虽然有机碲对反应有较好的催化效果,但制备困难、价格昂贵。因此迫切需要一种清洁、经济、无毒且无废物生成的生产工艺。2006 年段宏昌等^[25]报道了以苯甲醛衍生物和苯乙酮为原料,弱碱碳酸钾为催化剂,用十六烷基三甲基溴化铵 (CTMAB) 作相转移催化剂,以水作溶剂于回流条件下反应 6 h,产率高达 90%。工艺具有反应条件温和、化学选择性强、不用惰性气体保护、产物易分离、合成方法简单等优点。合成路线为:



3a. R=2-Cl; 3b. R=4-Cl; 3c. R=2,4-Cl₂; 3d. R=MeO; 3e. R=Me₂N; 3f. R=4-NO₂; 3g. R=3-NO₂

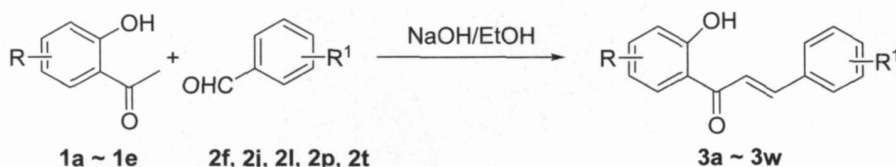
2006 年吴浩等^[26]报道了以离子液体 1,3-二丁基-2-甲基四氟硼酸咪唑盐 ([dbmim]BF₄) 为反应溶剂,以水滑石作催化剂的绿色无污染合成查尔酮的新方法。合成路线为:



研究表明,当温度为 343 K 时,在 50 mL 的 [dbmim]BF₄ 中加入 0.1 mol 苯甲醛和 0.1 mol 苯乙酮,以 2 g 水滑石为催化剂,反应 2 h,查尔酮产率可以达到 98.5%。反应体系易于产物分离,离子液体和水滑石可以循环使用,可实现绿色无污染合成。反应体系具有高效、环境友好的特点,具有良好的应用前景。

2.1.5 室温下合成

已报道的羟基查尔酮的合成方法较多,如:羟基苯乙酮与取代苯甲醛在浓碱的醇溶液中缩合;先将羟基保护,再缩合;羟基苯乙酮与取代苯甲醛在乙二醇溶液中,硼酸为催化剂,(110 ~ 120 °C) 加热 6 h 等。但上述方法存在产率低、副产物多、操作繁琐,反应时间长等缺点。2008 年党珊等^[27]报道了以未保护羟基的取代邻羟基查尔酮 (1a ~ 1e) 和取代苯甲醛 (2f, 2j, 2l, 2p, 2t) 为原料,在稀 NaOH/乙醇溶液中,室温反应,合成了 23 种 2-羟基查尔酮 (3a ~ 3w, 其中 3d ~ 3w 为新化合物),收率 48% ~ 90%。方法条件温和,步骤简捷,为类似化合物的合成提供了依据。合成路线为:

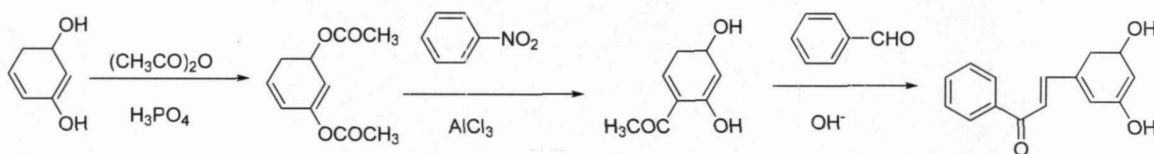


其中: Comp	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	4-Me	4-Cl	4-Br	2,4-Cl ₂	4-Me	4-Cl	4-Br
R ¹	H	H	H	H	H	3-NO ₂	3-NO ₂	3-NO ₂
Comp	i	j	k	l	m	n	o	p
R	2,4-Cl ₂	4-Me	2,4-Cl ₂	4-Me	4-Cl	4-Br	2,4-Cl ₂	4-Me
R ¹	3-NO ₂	4-Cl	4-Cl	2-OH	2-OH	2-OH	2-OH	4-NMe ₂
Comp	q	r	s	t	u	v	w	
R	4-Cl	4-Br	2,4-Cl ₂	4-Me	4-Cl	4-Br	2,4-Cl ₂	
R ¹	4-NMe ₂	4-NMe ₂	4-NMe ₂	3-OMe-4-OH	3-OMe-4-OH	3-OMe-4-OH	3-OMe-4-OH	

此外,2007年杨金会等^[28]报道了以 2,4,6-三羟基苯乙酮和对羟基苯甲醛为起始原料,经选择性的甲基化,甲氧甲基化,羟醛缩合,还原,脱保护等反应首次完成了 2,4-二羟基-4,6-二甲氧基-2-二氢查尔酮的全合成,总收率 40%。目标产物具有抗氧化性。

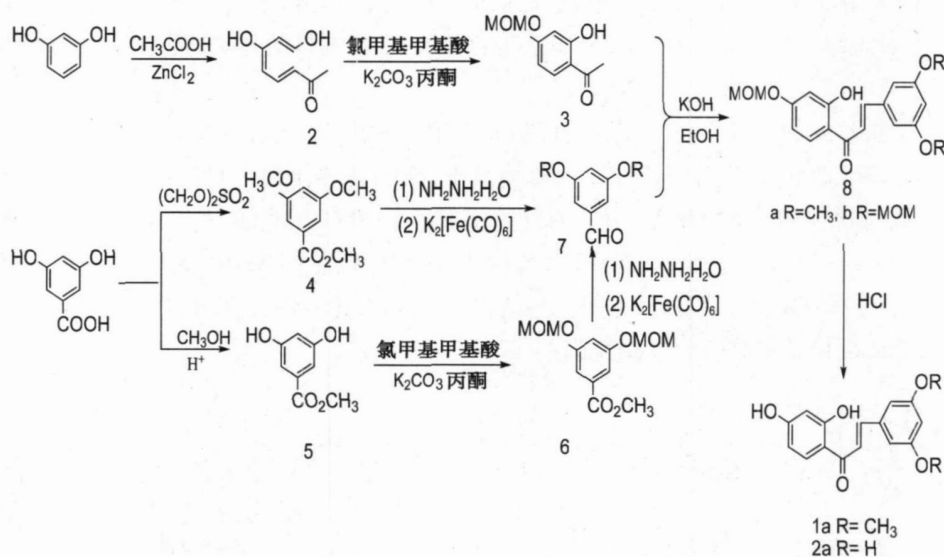
2.2 采用酰基化、Fries重排和醇醛缩合反应合成方法

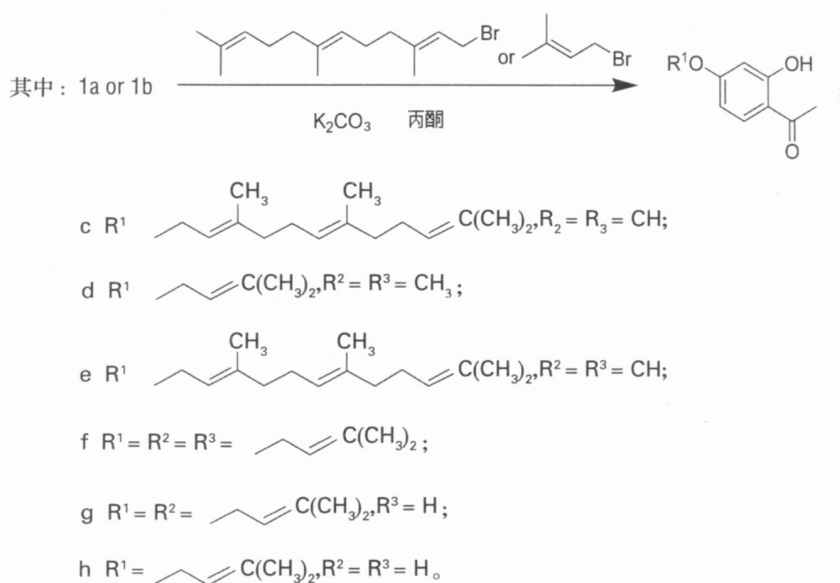
2008年石秀梅等^[29]报道了利用间苯二酚作为起始原料,通过酰基化、Fries重排、醇醛缩合反应合成中间体 3,5-二羟基查尔酮,收率达 80%。方法具有反应时间短、操作简便、收率较好等优点。合成路线为:



2.3 其他合成方法

2006年廖头根等^[30]报道了以 3,5-二羟基苯甲酸为原料,分别经酯化、甲氧甲基保护或甲基化、酰肼化、氧化、醛酮缩合、脱保护基、O-法呢基化或 O-异戊烯基化等步骤,以 5.6%~46%的总收率合成了 8 个未见文献报道的查尔酮类化合物 1a~1h。化合物 1b 在组织蛋白酶 B (CAT-B)模型、化合物 1e 在细胞分离周期基因 25 表达的蛋白磷酸酶 (CDC25)模型中表现出良好的活性。合成路线为:





3 展 望

综上所述,对查尔酮类化合物合成方法的研究,人们已经开展了较为深入系统的工作,随着越来越多查尔酮化合物的发现,化学工作者的合成工作也越来越重,继续深入研究其构效关系,寻求简便易行的绿色合成方法,开发生理活性好、应用前景好的该类化合物将是今后的研究方向。

参考文献:

- [1] WU J H, WAN F X H, YI Y H. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus desmos[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13: 1813-1815
- [2] LU M, W LA RAT P, GOM L. Antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones: Structure-activity relationship analysis[J]. J Med Chem, 2001, 44: 4443-4452
- [3] LAL BERT E R. Anthelmintic activities of chalcones and related compounds[J]. Can J Pharm Sci, 1967, 2(2): 37-43
- [4] 何克勤,程桂芳,奚凤德,等. 查尔酮类化合物对过敏性慢反应物质拮抗作用的构效关系[J]. 药学学报, 1996, 11: 878-880
- [5] 马杨正树. 查尔酮的化学防癌作用[J]. 日本医学介绍, 2004, 25(1): 27-28
- [6] 张彦文. 查尔酮类化合物的药理作用和构效关系[J]. 国外医学, 1996, 23(4): 218-223
- [7] NIELSEN S F, CHRISTENSEN S B, CRUANI G, et al. Antileishmanial chalcone: Statistical design, synthesis and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis[J]. J Med Chem, 1998, 41: 4819-4832
- [8] TOMAS W, BABERAN F A, CLIFFORD M N. Flavanones, chalcones and dihydrochalcones-nature, occurrence and dietary burden[J]. J Sci Food Agric, 2000, 80: 1073-1080
- [9] BOIS F, BOUMENDJEL A, MARTINTE A, et al. Synthesis and biological activity of 4-alkoxychalcones: Potential hydrophobic modulators of P-glycoprotein mediated multidrug resistance[J]. Bioorg Med Chem, 1999(7): 2691-2695
- [10] KOES R E, FRANCESCA Q, JOSEPH N M. The flavonoid biosynthetic pathway in plants: function and evolution[J]. Bioessays, 1994, 16: 123-132
- [11] MARTIN C R. Structure, function, and regulation of the chalcone synthase[J]. 1993, 147: 233-284
- [12] 方正,唐伟方,徐芳. 蔡丁美酮的合成工艺改进[J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(1): 90-91
- [13] 楼定忠,朱坡,刘泽贵. 蔡丁美酮合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(5): 238-239

- [14] 艾亨俭,李文玉. 萘普酮的又一合成法[J]. 中国医药工业杂志, 1985, 16(11): 509-510
- [15] 刘宝殿,张志德,孙云鸿. 有机锡化合物在有机合成中应用的研究—查耳酮类化合物的合成[J]. 东北师范大学学报:自然科学版, 1989(4): 41-50
- [16] 郭宏雄,藏庶声,李文科,等. 查尔酮的制备[J]. 兰州医学院学报, 1998, 24(2): 12-13
- [17] 董秋静,罗春华. 对位取代查尔酮衍生物的合成[J]. 精细化工中间体, 2007, 37(5): 31-39
- [18] GEDYE R, SMITH F, WESTAWAY M K, et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis[J]. Tetrahedron Lett, 1986, 27(3): 279-282
- [19] CADDICK S. Microwave assisted, organic reaction[J]. Tetrahedron, 1995, 51: 10403-10432
- [20] STRAUSS C R, TRAN NERR W. Development in microwave organic chemistry[J]. Aust J Chem, 1995, 48(10): 1665-1692
- [21] 朱凤霞,周建峰,肖洪卿,等. 二茂铁基查尔酮衍生物的微波合成[J]. 化学试剂, 2007, 29(7): 434-436
- [22] 徐宛瑜. 四丁基溴化铵存在下水介质中微波促进 2-羟基查尔酮的合成[J]. 徐州师范大学学报:自然科学版, 2006, 24(1): 64-65
- [23] 刘兴利,赵志刚,曾碧涛,等. 微波干法合成查尔酮[J]. 化学研究与应用, 2007, 19(5): 573-575
- [24] 蒋新宇,赵爱丽. 聚乙二醇相转移催化法合成查尔酮[J]. 广州化学, 2006, 31(3): 1-6
- [25] 段宏昌,姜恒,宫红. 查尔酮衍生物的绿色合成[J]. 中国药业, 2006, 15(15): 30-31
- [26] 吴浩,叶红齐,陈东初. 绿色合成查尔酮新方法的研究[J]. 工业催化, 2006, 14(6): 34-37
- [27] 党珊,刘锦贵,王国辉. 室温下 2-羟基查尔酮的合成[J]. 合成化学, 2008, 16(4): 460-463
- [28] 杨金会,孟丽聪. 2,4-二羟基-4,6-二甲氧基-2-氢查尔酮的首次全合成[J]. 合成化学, 2007, 5(6): 740-743
- [29] 石秀梅,邓士英,邹桂华,等. 3,5-二羟基查尔酮的合成[J]. 化学工程师, 2008(6): 8-9
- [30] 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

Research progress in synthesis of chalcones by new methods

HE Wen-xiang¹, NING Hai-feng², ZHENG Xu-xu^{1*},
YIN Zhong-yi¹, XIE Jing-jing¹

(1. School of Environmental and Biological Engineering, Chongqing Technology and Business University, Chongqing 400067 China; 2. Department of Chemistry and Material Science, Sichuan Normal University, Chengdu 610064, China)

Abstract: Chalcones are products of the cross-aldol condensation of ketones and aldehydes. Chalcones and their derivatives are important intermediates in organic synthesis and a variety of pharmacological effects and biological activity. This article reviews all kinds of reaction system and synthesis methods in the recent years, introduces a variety of advantages of each reaction system and production rate scope of synthesized Chalcone compounds and predicts that future flavones synthesis development direction is to use new technology, new methods and green synthesis without pollution.

Key words: chalcone; condensation; synthesis

责任编辑:田静