黄酮化合物脱水闭环反应的研究进展

胡水, 李厚金*, 赖璐, 朱可佳, 彭敏, 李莲云

中山大学化学学院, 广州 510275

摘要: 黄酮具有重要的医用药用价值, 其化学合成研究是一大热点。传统化学合成方法通常是由 β -丙二酮闭环脱水生成, 然而这种方法存在反应时间长、产率低, 以及产物难分离等缺点。因此, 寻求更加高效、绿色环保的合成方法势在必行。本文主要介绍了近年来国内外以清洁高效的条件通过催化脱水闭环反应制备黄酮化合物的研究进展。

关键词: 黄酮; β -丙二酮; 脱水; 闭环反应

中图分类号: G64; O6

Research Advances in the Dehydration and Ring-Closure Reaction for Flavonoids

Shui Hu, Houjin Li *, Rong Lai, Kejia Zhu, Min Peng, Lianyun Li

School of Chemistry, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China.

Abstract: Flavonoids play an important role in medicine, and its chemical synthesis is the research hotspot. Flavonoids are usually synthesized by the dehydration and ring closure of β -propanedione. However, the traditional method has several defects, such as long reaction time, low yield and difficulty in separation. Development of more efficient and more environmental friendly synthetic methods is imperative. Herein, we summarize the recent research progresses in the preparation of flavonoids by dehydration and ring-closure reactions under different conditions.

Key Words: Flavonoid; β -propanedione; Dehydration; Ring-closure reaction

黄酮化合物是一类重要的天然有机化合物, 具有C6-C3-C6基本母体结构(图1), 根据中间三碳的氧化程度, 可将黄酮类化合物分为黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮类、二氢黄酮醇类、花色苷类和双黄酮类等。黄酮类化合物广泛存在于水果、蔬菜、谷物、树皮、根、茎、花、茶和葡萄酒中, 目前已发现的天然黄酮类化合物超过1万个。自然界中的黄酮类化合物对植物自身起到重要作用: 是植物果实、花朵和种子的颜色、香气、味道成分; 它吸引传粉者, 有助于植物种子的传播, 帮助种子或者孢子萌芽, 以及幼苗生长和发育; 保护植物免受生物和非生物的伤害、胁迫, 它具有独特的紫外线过滤功能, 是信号分子、化感分子、解毒剂和抗菌素; 具有抗冻、抗旱作用, 并在植物对高温环境的适应中发挥功能作用。研究还表明黄酮类化合物具有广泛的药理活性, 如: 对心血管系统的作用、抗肝脏毒作用、抗炎作用、雌性激素样作用、抗菌、抗病毒作用、抗肿瘤、抗氧化、抗衰老、降低胆固醇、提高人体免疫力、抗突变、抗过敏, 调节生物酶的活性等。多种黄酮化合物已作为临床药物使用, 例如具有保肝护肝作用的水飞蓟素^[1], 抗肿瘤、抗氧化与治疗骨质疏松的大豆异

收稿: 2021-09-16; 录用: 2021-11-05; 网络发表: 2021-12-10

*通讯作者, Email: ceslhj@mail.sysu.edu.cn

基金资助: 广东省高等教育教学改革项目; 中山大学教学改革研究项目

黄酮^[2], 可降血糖、降血脂、调控肠道菌群的儿茶素^[3], 还有甘草中的甘草素, 槐花米中的芦丁, 银杏叶中的银杏素等。

图1 黄酮母核结构2-苯基苯并吡喃酮的结构式

鉴于黄酮化合物的重要性, 它的化学合成研究受到格外重视。目前, 黄酮化合物的化学合成工艺主要有两种, 一种是Baker-Venkatarman法重排生成 β -丙二酮, 之后脱水闭环得到(图2)^[4,5], 另一种是查尔酮合成法(图3)^[6]。目前, Baker-Venkatarman重排法仍然是广泛采用的黄酮合成方法, 也被应用于有机化学实验教学之中^[7], 但是强酸催化闭环的过程中产生大量的废酸, 对环境造成污染, 并且强酸会对设备造成腐蚀且后续处理繁琐。脱水闭环反应是黄酮合成中最关键的步骤, 它决定了反应的速率、产率, 以及应用推广前景。近年来, 研究者们对脱水闭环的反应条件进行持续改进, 期望得到一条绿色、经济、高产率的合成路线。本文主要综述了以1-邻-羟基苯基-3-苯基-1,3-丙二酮为原料, 通过不同反应条件, 合成黄酮母核结构2-苯基苯并吡喃酮的研究进展。

图2 Baker-Venkatarman重排法

图3 查尔酮合成法

1 均相催化体系

1.1 金属化合物

1992年, Nishinaga等^[8]使用席夫碱钴配合物($\text{Co}^{\text{III}}(\text{salpr})\text{OH}$)作为催化剂, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 作为溶剂, $60\text{ }^\circ\text{C}$ 反应5 h, 转化率为86%, 选择性可达100%。反应过程中, 溶剂同时提供质子, 与 $\text{Co}^{\text{III}}(\text{salpr})\text{OH}$ 生成 $\text{Co}^{\text{III}}(\text{salpr})(\text{OCH}_2\text{CF}_3)$ 中间体, 而电离形成的 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ 会最终结合 β -丙二酮中羟基的质子, 形成的阴离子完成分子内闭环过程生成目标产物(图4)。自此之后, 金属化合物在黄酮闭环实验中的催化

作用被逐步开发。Jin等^[9]使用三氟甲磺酸镓($\text{Ga}(\text{OTf})_3$)作为催化剂, CH_3NO_2 作为溶剂, $80\text{ }^\circ\text{C}$ 反应2 h, 可以得到96%的产率, 他们同时还对比了其他三氟甲磺酸金属盐的催化作用, 产率均低于90%。Cai等^[10]使用三氟甲磺酸银(AgOTf)作为催化剂, THF作为溶剂, 在Ar氛围下, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 反应7 h, 可以得到96%的产率, 并且在不添加催化剂的情况下做了空白对照实验, 发现目标产物的产率仅为11%。这一系列实验表明了 AgOTf 作为催化剂可以大大促进反应。Lee等^[11]使用 InCl_3 作为催化剂, 甲苯作为溶剂, 回流反应12 h, 可以得到91%的黄酮产率, 并且根据反应历程推测了反应机理。 β -丙二酮在催化剂的诱导作用下, 主要以烯醇式的形式存在, 酚羟基进攻双键, 发生分子内加成反应形成环状中间体, 环状中间体发生质子迁移并脱去一分子水生成黄酮化合物(图5)。

图4 $\text{Co}^{\text{III}}(\text{salpr})\text{OH}$ 催化反应机理 图5 InCl_3 催化反应机理

相比以上使用的贵金属盐, 使用价格低廉的过渡金属盐也能获得不错的反应产率。Zubaidha等^[12]使用 FeCl_3 作为催化剂, 溶于 CH_2Cl_2 , 室温搅拌0.5 h, 即可达到95%的产率。Kabalka等^[13]以 CuCl_2 为催化剂, 乙醇为溶剂, $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下微波加热5 min, 收率可达到98%。尽管金属催化剂具有较好的催化活性, 但若使用贵金属, 资源有限、价格昂贵, 在工业化生产应用中受到限制; 其他金属化合物价格相对较低, 但由于是均相催化体系, 较难分离, 该类催化体系在实际合成操作中的应用效果也并非十分理想。

1.2 离子液体

近年来, 离子液体由于具有溶解能力强、绿色无污染、易于循环等优点, 在有机化学合成中已

得到广泛应用。Bhosale等^[14]使用离子液体1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([BMIM]BF₄), 在100 °C反应1 h, 无需额外的催化剂, 可得到93%的产率, 且使用后的离子液体在回收后多次循环使用, 并没有发现其催化活性降低。1986年, 由Gedye等^[15]首次在有机合成方面引入微波加热, 该方法极大地缩短了有机合成的时间, 提升了实验效率, 因此得到了一大批合成化学家的青睐。鉴于此, 2006年, Sarda等^[16]使用[EtNH₃]NO₂, 微波加热50 s, 获得了81%的黄酮产率。虽然离子液体的使用可以实现绿色化学且产率较高, 但是离子液体相比传统溶剂价格昂贵, 是限制其大规模应用发展的重要原因。

1.3 其他

Stanek等^[17]以*N*-三氟磷酰胺为催化剂, 甲醇为溶剂, 40 °C反应16 h, 产率可达到85%, 该反应相比强酸催化体系, 反应条件更为温和, 但是反应时间较长, 不利于大规模应用。Su等^[18]首次引入Vilsmeier-Haack反应, 使用1,2-二氯乙烷作为溶剂, 在双(三氯甲基)碳酸酯和*N,N*-二甲基甲酰胺的作用下, 经过2 h, 反应的产率可达到94%, 该反应最初应用于芳香族化合物的甲酰化, 现在又发现其在脱水闭环反应中的应用, 这也为拓宽催化剂的应用领域提供了思路。

2 非均相催化体系

2.1 金属化合物

Varma^[19]将反应物吸附于蒙脱土K-10, 微波加热1 min即可得到75%的产率。Unde等^[20]使用ZnO作为催化剂, 100 °C下微波加热15 min, 产率为88%, 而使用传统加热方式时, 即使加热时间延长一倍, 产率仍仅为80%。与均相系统相比, 非均相体系减少了溶剂的使用, 可以降低成本, 节约资源, 同时便于产物的分离, 但是由于固相之间反应原料的有效接触减少, 整体产率偏低, 经济效益降低。

2.2 固相负载催化剂

近年来, 由于操作方便、反应速率高、选择性高、反应过程简单、催化剂可回收性好等优势, 固相负载催化剂在有机合成中有重要应用。Bennardi等^[21]以介孔TiO₂作为载体, 负载CF₃SO₃H后作为催化剂, 以甲苯为溶剂, 回流反应6 h, 得到86%的产率。催化剂在经过氯仿回流再生后, 活性基本维持不变, 有良好的循环使用性。后来Bennardi等^[22]又以相同的方法, 将载体更换为活性炭后, 转化率可达到92%。

硅胶浸渍具有成本低、制备方便、催化剂循环使用性优异等优点, 受到广泛关注。Vimal等^[23]以SiO₂-PCl₅作为催化剂, 并添加少量水, 110–115 °C加热保持75–80 min, 产率可以达到96%。反应过程中, PCl₅水解生成H₃PO₄和HCl, 所以该反应体系仍属于强酸催化。Kucukislamoglu等^[24]以硅胶负载NaHSO₄作为固相催化剂, 甲苯作为溶剂, 加热回流1 h, 可以得到95%的产率, 由于反应是非均相进行, 所以催化剂只需经过洗涤烘干即可回收使用, 经过4次循环使用, 产率仍可达到93%。

载体种类繁多, 微观形貌与孔结构可控, 且活性稳定, 易回收、可重复利用, 但是不同的载体制备方法差异较大, 工艺复杂, 所以在催化黄酮化合物合成的过程中, 并没有取得较快的发展。

2.3 固体酸

Thorat等^[25]以柠檬酸、草酸、苹果酸等多种天然固体酸作为催化剂, 经对比研究发现, 在苹果酸的作用下, 微波加热5 min, 即可达到96%的产率。该反应体系不使用溶剂, 且极大地缩短了反应所用时间, 同时, 所用催化剂为环境友好的天然酸, 无毒无害, 符合绿色化学的发展理念。

杂多酸(heteropolyacid, HPA)作为一种固体酸, 使用过程中可有效避免液体酸带来的腐蚀问题, 且易于从反应后的体系中分离, 近些年来在有机合成中得到了广泛的应用。Gharib等^[26]使用Preyssler杂多酸H₁₄[NaP₅W₃₀O₁₁₀]作为催化剂, 负载在SiO₂上, 以氯仿为溶剂, 回流150 min后, 产率94%, 但当移除催化剂载体后, 无论溶剂是否存在, 反应30 min后, 产率依然可达到96%。Bennardi等^[27]使用Keggin杂多酸H₃PMo₁₂O₄₀·*n*H₂O, 乙腈作为溶剂, 加热回流3 h, 产率为87%, 经过两次循环, 产率仍可维持在86%。杂多酸结构确定, 热稳定性好, 但是低温条件下活性较低, 且反应过程中体系pH变化或杂质的引入均可能导致杂多酸的失活。

除了使用固体酸外,一部分化合物也可以在反应过程中提供质子,所以也被作为催化剂使用。Perez等^[28]使用KHSO₄作为催化剂,120 °C条件下反应2 h,产率可达98%。该方法避免了溶剂的使用,简单易操作,且催化剂易于分离和回收,是一个绿色高效的化学反应过程。Zhu等^[29]使用球磨技术,添加20% (摩尔分数) KHSO₄作为催化剂,1290 r·min⁻¹的转速高速球磨5 min,可以得到94%的收率,且KHSO₄可以通过干燥回收,经过3次催化剂循环使用,产率仍可达到88%。Sharma等^[30]将P₂O₅与反应物共混,利用研磨技术,10 min后即可得到80%的产率,也是一种高效节能的方式。

2.4 其他

Hoshino和Takeno^[31]在反应中使用阳离子交换膜Amberlyst 15作为催化剂,将反应体系在异丙醇中加热回流4 h,得到90%的产率,该体系通过过滤即可完成产物回收与催化剂的循环利用,节省了后处理的步骤。Thorat等^[32]将催化剂更换为NH₄OAc,114 °C下微波加热5 min,产率为92%,而使用传统加热方式,加热时间延长一倍,产率仅为90%。

3 结语

传统的β-丙二酮酸化脱水闭环生产黄酮具有高污染、低产率等缺点,新方法与新技术在黄酮化合物合成方面的应用将是发展趋势,天然固体酸与其他催化剂相比更满足经济、绿色、循环、低碳的要求,将会是今后发展的重点。随着有机化学的发展,会出现更高选择性与更高产率的合成方法,而生物技术的引进,也将拓宽其合成的方法。生物法合成主要是通过动植物或微生物的代谢,将简单物质转化成目标物的方法,目前生物合成黄酮类化合物的代谢途径逐渐清晰,外界因素与基因影响的研究也逐步深入,规模化生产指日可待。随着合成手段与技术的提升,未来黄酮化合物必将具有更广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 杨建邦, 王志. 中成药, **2019**, 41 (6), 1469.
- [2] 杨福明, 冯丽丽, 罗淑年, 王立枫, 史永革. 食品安全质量检测学报, **2021**, 12 (3), 858.
- [3] 李秀平, 欧阳建, 周方, 黄建安, 刘仲华. 食品科学, **2020**, 41 (21), 311.
- [4] Banerji, A.; Goomer, N. C. *Synthesis* **1980**, 1980 (11), 874.
- [5] Hirao, I.; Yamaguchi, M.; Hamada, M. *Synthesis* **1984**, 1984 (12), 1076.
- [6] Joo, Y. H.; Kim, J. K.; Kang, S. H.; Noh, M. S.; Ha, J. Y.; Choi, J. K.; Lim, K. M.; Lee, C. H.; Chung, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13 (3), 413.
- [7] 李厚金, 石建新, 邹小勇. 基础化学实验. 第2版. 北京: 科学出版社, 2015: 262–264.
- [8] Nishinaga, A.; Ando, H.; Maruyama, K.; Mashino, T. *Synthesis-Stuttgart* **1992**, 1992 (9), 839.
- [9] Jin, C.; He, F.; Wu, H.; Chen, J.; Su, W. *J. Chem. Res.* **2009**, No. 1, 27.
- [10] Cai, L.; Zhu, X.; Chen, J.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6 (21), 3688.
- [11] Lee, Y. R.; Kang, K. Y. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4 (6), 440.
- [12] Zubaidha, P. K.; Hashmi, A. M.; Bhosale, R. S. *Heterocycl. Commun.* **2005**, 11 (1), 97.
- [13] Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (37), 6315.
- [14] Bhosale, R. S.; Sarda, S. R.; Giram, R. P.; Raut, D. S.; Parwe, S. P.; Ardhapure, S. S.; Pawar, R. P. *J. Iran. Chem. Soc.* **2009**, 6 (3), 519.
- [15] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Chem. Informationsdienst* **1986**, 27 (3), 279.
- [16] Sarda, S. R.; Pathan, M. Y.; Paike, V. V.; Pachmase, P. R.; Jadhav, W. N.; Pawar, R. P. *Arkivoc* **2006**, No. 16, 43.
- [17] Stanek, F.; Stodulski, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (34), 3841.
- [18] Su, W. K.; Zhu, X. Y.; Li, Z. H. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41 (1), 69.
- [19] Varma, R. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36 (6), 1565.
- [20] Unde, P. J.; Thorat, N. M.; Patil, L. R. *Asian J. Chem.* **2019**, 31 (5), 1133.

- [21] Bennardi, D. O.; Romanelli, G. P.; Autino, J. C.; Pizzio, L. R. *Appl. Catal. A-Gen.* **2007**, 324 (1), 62.
- [22] Bennardi, D. O.; Romanelli, G. P.; Autino, J. C.; Pizzio, L. R. *Catal. Commun.* **2009**, 10 (5), 576.
- [23] Vimal, M.; Pathak, U.; Mathur, S.; Pandey, L. K.; Suryanarayana, M. V. S. *Heterocycl. Commun.* **2010**, 16 (2–3), 151.
- [24] Kucukislamoglu, M.; Nebioglu, M.; Zengin, M.; Arslan, M.; Yayli, N. *J. Chem. Res.* **2005**, 2005 (9), 556.
- [25] Thorat, N. M.; Kote, S. R.; Thopate, S. R. *Lett. Org. Chem.* **2014**, 11 (8), 601.
- [26] Gharib, A.; Jahangir, M.; Roshani, M.; Scheeren, W. *Bulg. Chem. Commun.* **2010**, 42 (3), 210.
- [27] Bennardi, D. O.; Romanelli, G. P.; Jios, J. L.; Vázquez, P. G.; Cáceres, C. V.; Autino, C. *Heterocycl. Commun.* **2007**, 13 (1), 77.
- [28] Pérez, M.; Ruiz, D.; Autino, J.; Sathicq, A.; Romanelli, G. *C. R. Chim.* **2016**, 19 (5), 551.
- [29] Zhu, X.; Li, Z.; Shu, Q.; Zhou, C.; Su, W. *Synth. Commun.* **2009**, 39 (23), 4199.
- [30] Sharma, D.; Makrandi, J. K. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, 2 (3), 157.
- [31] Hoshino, Y.; Takeno, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60 (5), 1919.
- [32] Thorat, N. M.; Dengale, R. A.; Thopate, S. R.; Rohokale, S. V. *Lett. Org. Chem.* **2015**, 12 (8), 574.