

文章编号: 1000-5862(2014)02-0191-05

# $K_3[Fe(CN)_6]$ 作为氰源合成5,7-二羟基-8-氰甲基黄酮的正交试验研究

史娟

(陕西理工学院化学与环境科学学院 陕西 汉中 723000)

**摘要:** 5,7-二羟基-8-氰甲基黄酮是黄酮醋酸类化合物中间体. 以5,7-二羟基黄酮为原料, 经氯甲基化反应得到5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮. 在此基础上, 在碱性条件下, 以无毒、廉价的 $K_3[Fe(CN)_6]$ 为氰源,  $Cu(OAc)_2$ 为催化剂, 合成5,7-二羟基-8-氰甲基黄酮. 探讨了反应温度、催化剂与原料摩尔比、 $K_3[Fe(CN)_6]$ 与原料摩尔比及碱与原料摩尔比等因素对氰基化反应的影响, 从而确定氰基化反应的最佳条件是: 反应温度为100℃, 催化剂 $Cu(OAc)_2$ 与原料的摩尔比为0.004:1,  $K_3[Fe(CN)_6]$ 与原料的摩尔比为0.1:1,  $Na_2CO_3$ 与原料的摩尔比为1.5:1. 在此条件下反应收率为72.8%.

**关键词:** 5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮; 5,7-二羟基-8-氰甲基黄酮; 氰基化

中图分类号: TQ 464

文献标志码: A

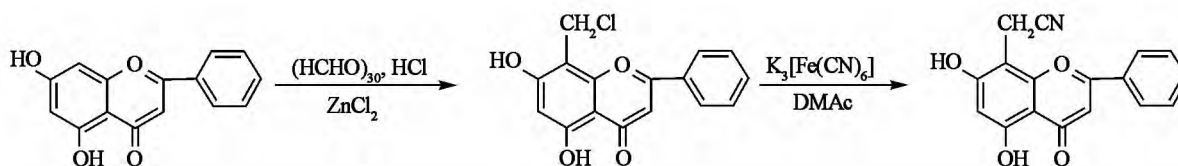
## 0 引言

黄酮醋酸 FAA (2-苯基-8-羧甲基苯并吡喃-4-酮) 类化合物, 具有黄酮类物质的抗炎、抗肿瘤、降血压、雌性激素样作用和抑制乙肝病毒的作用等多种生理活性<sup>[1-2]</sup>. 近年来, 研究还发现 FAA 具有抗癌谱广、高效低毒的药物特点, 是潜在的新型、强力抗肿瘤药物<sup>[2]</sup>. 白杨素 (5,7-二羟基黄酮) 具有抗氧化、抗病毒等多种药理活性, 特别是其具有较好的肿瘤预防和治疗作用<sup>[4]</sup>. 但受其溶解性差, 5,7 位羟基在体内易被糖基化的制约, 导致生物利用度较低. 鉴于黄酮类物质与其他化合物作用后可实现活性叠加<sup>[5-6]</sup>, 故对白杨素进行结构修饰, 设法将其转变为黄酮醋酸类药物中间体具有重要意义.

在前期研究基础上, 本文以白杨素为原料, 经 Blanc 氯甲基化得到了 5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮<sup>[7]</sup>. 鉴于所形成苄基型卤代烃较强的反应活性, 可将  $CH_2Cl$  经氰基化转变为  $CH_2CN$ , 从而得到一种

黄酮醋酸类化合物中间体——5,7-二羟基-8-氰基黄酮<sup>[8-9]</sup>. 氰基化反应常用到的氰源有金属氰化物如  $NaCN$ 、 $KCN$  为剧毒物质,  $Me_3SiCN$  自身无毒, 但对水气很敏感, 易水解反应释放出剧毒的  $HCN$ . 2004 年, 德国化学家 Beller 课题组首次将  $K_4[Fe(CN)_6]$  作为氰源用于溴苯的氰基化.  $K_4[Fe(CN)_6]$  进行氰基取代时无需复杂的预处理, 其 6 个氰根均可参与反应. 该反应为氰基化反应开创了一个新的研究方向, 迅速得到了众多研究者的青睐. 但与其结构相似的  $K_3[Fe(CN)_6]$  同样低毒、廉价易得, 却很少用作芳卤的氰化试剂<sup>[10]</sup>.

本文以白杨素为先导化合物, 经 8 位 Blanc 反应得到 5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮. 在碱性条件下, 尝试以  $K_3[Fe(CN)_6]$  为氰源, 以  $Cu(OAc)_2$  为催化, 以  $N,N$ -二甲基乙酰胺 (DMAc) 为溶剂进行氰基化反应, 为芳腈类化合物的合成提供有价值的方法. 并分别采用单因素及正交实验研究该氰基化反应的最佳工艺条件, 反应式见 Scheme 1.



Scheme 1 5,7-二羟基-8-氰基黄酮的合成

收稿日期: 2013-11-20

基金项目: 国家自然科学基金 (21373132) 和陕西省教育厅 2012 年科学研究计划 (12JK0633) 资助项目.

作者简介: 史娟 (1978-), 女, 陕西子长人, 讲师, 博士, 主要从事有机合成研究.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及试剂

VERTEX 70 红外分光光度计(德国 Bruker 公司); Bruker AM-300 超导核磁共振仪(德国 Bruker 公司); Vario EL III 元素分析仪(德国 Elementar 公司); SHB-III 循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司); L204-IC 电子分析天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); ZF-6 型三用紫外线分析仪(上海嘉鹏科技有限责任公司)。

白杨素购于江苏省南通利天化工有限公司(纯度 >98%); 多聚甲醛为化学纯; 氯化锌、碳酸钠、醋酸铜  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、铁氰化钾  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 、氯化钠、*N,N*-二甲基乙酰胺(DMAc)、二甲基亚砜(DMSO)、丙酮、浓盐酸、浓硫酸等均为分析纯。

### 1.2 实验内容

1.2.1 5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮的合成 按文献[7]的方法合成得到黄色 5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮,产率为 59.6%。

1.2.2 5,7-二羟基-8-氧基黄酮的合成 准确称取 5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮 0.5 g (1.6 mmol) 于 50 mL 烧瓶中,加入 3 mL *N,N*-二甲基乙酰胺(DMAc)使其溶解,分别加入适量配比的  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 。在一定温度下回流 4 h, TLC 跟踪反应进程。待反应结束后,冷却,倒入适量的饱和食盐水中,待其析出后抽滤,分别用蒸馏水及饱和食盐水洗至中性,得到粗品。所得粗品用甲醇及氯仿进行重结晶,得到黄色 5,7-二羟基-8-氧基黄酮,干燥后称量,计算产率。熔点为 217~218 °C。元素分析/% 实测值(计算值) %: C, 63.39(63.26); H, 3.87(3.62)。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 4.78(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.78(s, 1H, H-C<sub>3</sub>), 6.01(s, 1H, H-C<sub>6</sub>), 7.69~7.79(m, 3H, H-C<sub>2</sub>, H-C<sub>4</sub>, H-C<sub>6</sub>), 8.04(d,  $J$  = 2.5 Hz, 2H, H-C<sub>3</sub>, H-C<sub>5</sub>), 10.36(s, 1H, OH-C<sub>5</sub>), 12.66(s, 1H, OH-C<sub>7</sub>)。IR(KBr),  $\nu$ : 2360, 1631, 1496, 1419, 1173, 1005, 1036, 958, 681  $\text{cm}^{-1}$ 。

1.2.3 5,7-二羟基-8-氧基黄酮合成单因素实验 以氧基化产物的收率作为评价指标,通过改变反应

温度、催化剂( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ )与原料摩尔比、铁氰化钾与原料摩尔比、碱( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )与原料摩尔比等条件,研究单因素条件对 5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮氧基化反应的影响。

(i) 反应温度的影响 准确称取 0.5 g (1.6 mmol) 白杨素氯甲基化产物 5 份,分别加入 3 mL DMAc 使其溶解,固定反应时间为 4 h,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 与原料摩尔比 0.005:1、 $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 与原料摩尔比 0.2:1、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 与原料摩尔比 1:1,通过改变反应温度分别为 80, 90, 100, 110, 120 °C, 研究温度对氧基化反应产率的影响。

(ii) 催化剂与原料摩尔比的影响 准确称取 0.5 g (1.6 mmol) 白杨素氯甲基化产物 5 份,分别加入 3 mL DMAc 使其溶解,固定反应时间为 4 h, 反应温度为 100 °C,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 与原料摩尔比 0.2:1,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 与原料摩尔比 1:1,通过改变  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 与原料摩尔比分别为 0.001:1、0.002:1、0.003:1、0.004:1、0.005:1,考察催化剂用量对氧基化反应产率的影响。

(iii) 铁氰化钾与原料摩尔比的影响 准确称取 0.5 g (1.6 mmol) 白杨素氯甲基化产物 5 份,分别加入 3 mL DMAc 使其溶解,固定反应时间为 4 h, 反应温度为 100 °C,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 与原料摩尔比 0.004:1,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 与原料摩尔比 1:1,通过改变  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 与原料摩尔比分别为 0.05:1、0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1,研究  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 用量对氧基化反应产率的影响。

(iv) 碱与原料摩尔比的影响 准确称取 0.5 g (1.6 mmol) 白杨素氯甲基化产物 5 份,分别加入 3 mL DMAc 使其溶解,固定反应时间为 4 h, 反应温度为 100 °C,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 与原料摩尔比 0.004:1,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 与原料摩尔比 0.2:1,通过改变  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 与原料摩尔比分别为 0.5:1、1:1、1.5:1、2:1、2.5:1,研究碱用量对氧基化反应产率的影响。

1.2.4 5,7-二羟基-8-氧基黄酮合成正交实验 在单因素实验基础上,以氧基化产物的收率为考察指标,选择反应温度、催化剂与原料摩尔比、铁氰化钾与原料摩尔比、碱与原料摩尔比 4 个因素,设计 4 因素 3 水平实验,并利用极差分析法找出最佳合成条件。实验设计如表 1 所示。

表 1 4 因素 3 水平表

水平	温度/°C A	催化剂与原料摩尔比 B	铁氰化钾与原料摩尔比 C	碱与原料摩尔比 D
1	90	0.003:1	0.1:1	0.5:1
2	100	0.004:1	0.2:1	1.0:1
3	110	0.005:1	0.3:1	1.5:1

## 2 结果与讨论

### 2.1 单因素实验分析

2.1.1 最佳反应温度的确定 从图1可以看出,随着反应温度的升高,反应物分子运动加速,分子与分子之间碰撞加剧,新键形成的几率大,有利于反应的进行,收率上升;然而,当反应温度过高时,反应副产物增多,导致收率下降。故选择最佳反应温度为

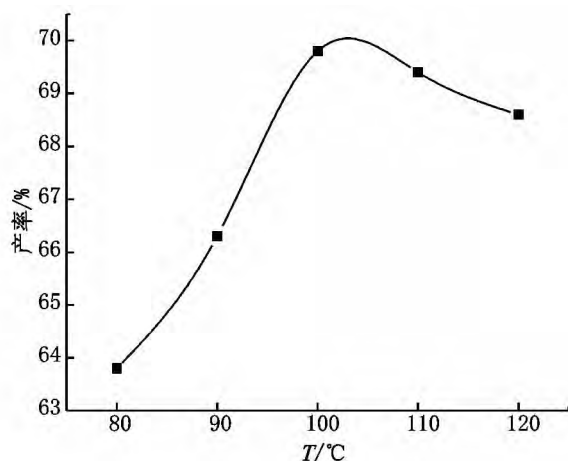


图1 反应温度对氰基化产率的影响

100  $^\circ\text{C}$ 。

2.1.2 最佳催化剂与原料摩尔比确定 在图2中,当催化剂用量较少时,催化活性不够,反应收率低;随着催化剂  $Cu(OAc)_2$  用量的增加,催化活性增大,收率也随着增加,在催化剂与原料摩尔比 0.004:1 时产率达到最高。若继续增大催化剂与原料摩尔配比,因副反应发生,氰基化反应产率降低。综合考虑反应产率及后处理便捷,选择最佳催化剂与原料摩尔比为 0.004:1。

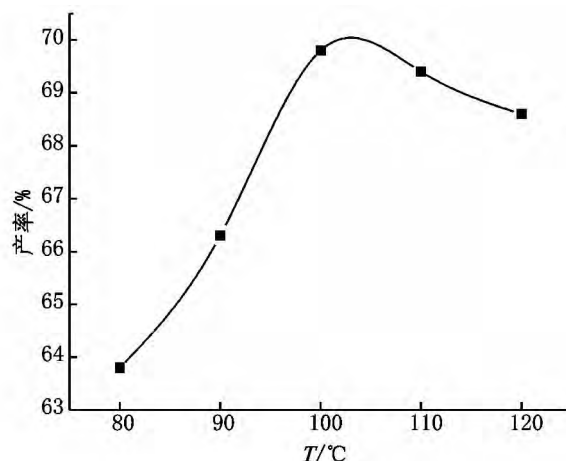


图2 催化剂与原料摩尔比对产物收率的影响

2.1.3 最佳铁氰化钾与原料摩尔比 从图3可知,随着作为氰源的  $K_3[Fe(CN)_6]$  与原料的摩尔比增大,氰基化产率逐渐增大,当  $K_3[Fe(CN)_6]$  与原料的摩尔比为 0.2:1 时,氰基化反应的收率最高。这是因为铁氰化钾与原料的摩尔比较小时,反应物当量比不匹配,取代进行不彻底,产率较低。而较大摩尔量的  $K_3[Fe(CN)_6]$  易造成副反应,而导致产率降低。

2.1.4 最佳碱与原料摩尔比的确定 从图4可以

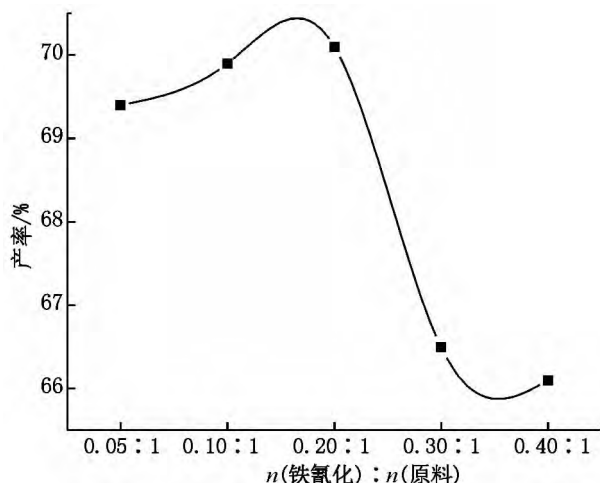


图3 铁氰化钾与原料摩尔比对产物收率的影响

看出,随着  $Na_2CO_3$  与原料的摩尔比增大,氰基化产率逐渐增大,当摩尔比增大至 1:1 时,氰基化反应的收率最高。这是因为该氰基化反应为亲核取代反应,碱浓度的适当增大有利于离去基团离去,产生碳正离子,故亲核基团更易进攻,产率增加。但碱浓度过高,同时还可能造成消除反应的发生,而导致取代反应产率降低。故选择最佳  $Na_2CO_3$  与原料摩尔比为 1:1。

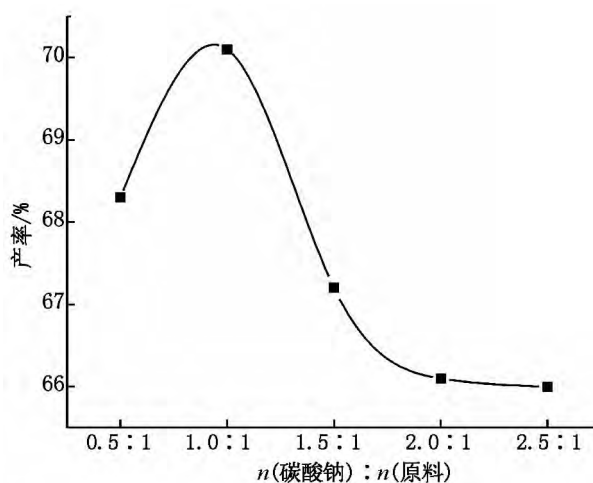


图4 碳酸钠与原料摩尔比对产物收率的影响

## 2.2 正交实验分析

在表 2 中,由极差分析可知,在实验所选水平内 4 个因素对氰基化反应产率影响程度大小顺序为:温度 > 催化剂与原料摩尔比 > 铁氰化钾与原料摩尔比 > 碱与原料摩尔比. 氰基化反应的最佳水平组合为  $A_2B_2C_1D_3$ , 即温度为 100 °C, 催化剂与原料摩尔

比为 0.004:1, 铁氰化钾与原料摩尔比为 0.1:1, 碱与原料摩尔比为 1.5:1. 为进一步确定 5,7-二羟基-8-氰甲基黄酮合成的最佳工艺条件,在正交试验基础的最优水平组合条件下,平行进行 3 次合成氰基化反应,所得产率平均值为 72.8%.

表 2 正交实验及极差分析

序号	温度/°C <i>A</i>	催化剂与原料摩尔比 <i>B</i>	铁氰化钾与原料摩尔比 <i>C</i>	碱与原料摩尔比 <i>D</i>	产率/%
1	90	0.003:1	0.1:1	0.5:1	
2	90	0.004:1	0.2:1	1.0:1	
3	90	0.005:1	0.3:1	1.5:1	69.99
4	100	0.003:1	0.2:1	1.5:1	71.89
5	100	0.004:1	0.3:1	0.5:1	70.62
6	100	0.005:1	0.1:1	1.0:1	71.95
7	110	0.003:1	0.3:1	1.0:1	71.77
8	110	0.004:1	0.1:1	1.5:1	72.83
9	110	0.005:1	0.2:1	0.5:1	70.58
$K_1$	70.833	70.843	71.870	71.007	72.79
$K_2$	72.183	72.150	71.700	71.770	71.26
$K_3$	71.547	71.570	70.993	71.787	
<i>R</i>	1.350	1.307	0.877	0.780	

## 2.3 白杨素、氯甲基化产物和氰基产物的红外光图谱

由文献[4]可知,白杨素(5,7-二羟基黄酮)在  $3\,014\text{ cm}^{-1}$  左右有中等强度的吸收带,峰形宽而散,为 A 环 5、7 位游离态羟基;在  $1\,652\text{ cm}^{-1}$  处有较强的吸收峰,说明存在羰基;在  $1\,500\text{ cm}^{-1}$  处有较强的吸收带,说明存在芳环. 而其氯甲基产物 8-氯甲基-5,7-二羟基黄酮,在  $1\,430\text{ cm}^{-1}$  处出现了吸收峰,说明  $\text{CH}_2$  被引入苯环;在  $681\text{ cm}^{-1}$  处出现有明显强吸收峰,峰形尖而窄,为碳氯键,且为苯环取代区,说明白杨素 8 位发生氯甲基化反应. 而在 8-氰甲基-5,7-二羟基黄酮的红外图谱中,  $3\,027\text{ cm}^{-1}$  左右有中等强度的吸收带,峰形宽而散,为 A 环 5、7 位游离态羟基;在  $1\,690\text{ cm}^{-1}$  左右存在较强的羰基吸收峰;在  $1\,590\text{ cm}^{-1}$  处存在较强吸收,说明存在芳环;在  $1\,430\text{ cm}^{-1}$  附近同样存在  $\text{CH}_2$  吸收峰;而在  $2\,356\text{ cm}^{-1}$  出现新的吸收峰,说明产物分子结构中存在碳氮三键,表明白杨素 8 位所连活性较强的苄基碳发生了氰基化反应.

## 3 结论

### 3.1 氰基化产物的分析

本实验以白杨素为先导化合物,先得到 8 位氯

甲基化产物,继而发生氰基取代反应,最终合成 5,7-二羟基-8-氰甲基黄酮. 因白杨素的氰基化反应属于亲核取代反应,其前体 5,7-二羟基-8-氯甲基黄酮属于苄基型卤代烃,其活性较高,所以氰基容易取代氯原子而发生氰基化反应. 根据薄层色谱法的结果表明,反应所得产物较纯;结合外光图谱的测定,证明确实有氰基引入苯环.

### 3.2 合成方法

在碱性条件下,以 DMAc 为溶剂,醋酸铜 ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ) 为催化剂,铁氰化钾 ( $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ) 为氰基化试剂,对白杨素氰基化反应进行了系统的研究. 探讨了温度、催化剂与原料之比、铁氰化钾与原料之比、碱与原料之比等条件对反应的影响,得到最佳工艺条件为:反应温度为 100 °C,催化剂  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  与原料的摩尔比为 0.004:1,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  与原料的摩尔比为 0.1:1,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  与原料的摩尔比为 1.5:1,在此条件下氰基化反应的收率为 72.8%. 该方法反应条件温和,所用氰源  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  低毒、廉价,无需复杂的预处理. 氰基化反应催化体系简单,催化剂的用量少,价格低,反应的后处理简单,对环境污染小,且产品收率较高. 黄酮 8 位引入氰基可作为新型广谱抗癌药物黄酮醋酸的前体化合物,这对于获得高效低毒的新型抗肿

瘤候选药物具有重要意义。

## 4 参考文献

- [1] Chan E C H, Pannangpetch P, Woodman O L. Relaxation to flavones and flavonols in rat isolated thoracic aorta: mechanism of action and structure-activity relationships [J]. *Cardiovasc Pharmacol* 2000, 35(2): 326-333.
- [2] 丁立稳, 汤建萍, 杨书武, 等. HPD-300 大孔树脂吸附纯化荔枝核黄酮特性研究 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2013, 37(1): 74-78.
- [3] Rewcastle G W, Kestell P, Baguley B, et al. Light-induced breakdown of flavoneacetic acid and xanthone analogs in solution [J]. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82(6): 528-529.
- [4] Tsuji P A, Winn R N, Walle T. Accumulation and metabolism of the anticancer flavonoid 5,7-dimethoxy-flavone compared to its unmethylated analog chrysin in the Atlantic killifish [J]. *Chem Biol Interact* 2006, 164(1/2): 85-92.
- [5] 刘万云, 霍平, 梅光泉, 等. 橙皮素芒酰肼化合物的微波合成与抑菌活性研究 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2012, 36(2): 193-195.
- [6] 赵瑾, 刘洋, 郑梅花, 等. 8-取代黄酮合成及其生理活性研究 [J]. *有机化学* 2008, 28(1): 84-88.
- [7] 史娟. 正交试验优化 5,7-二羟基-8-氰基黄酮合成条件的研究 [J]. *黑龙江大学学报: 自然科学版* 2013, 30(1): 90-94.
- [8] 蔡良珍, 刘斌, 董于虎, 等. 铜催化亚铁氰化钾对含氮杂环溴化物的氰基化反应 [J]. *化学学报* 2009, 21(67): 2523-2526.
- [9] 朱益忠, 蔡春. 卤代芳烃的氰基化反应 [J]. *应用化学*, 2007, 8(24): 888-891.
- [10] 任运来, 程林, 刘志飞, 等. 铜催化芳卤氰化反应 [J]. *河南科技大学学报: 自然科学版* 2009, 30(4): 97-11.

# The Synthesis of 5,7-Dihydroxyl-8-Cyanomethylflavone by Orthogonal Design with Potassium Hexacyanoferrate(III)

SHI Juan

(School of Chemistry and Environment Science, Shanxi University of Technology, Hanzhong Shanxi 723000, China)

**Abstract:** 5,7-dihydroxyl-8-cyanomethylflavone is the intermediate product of substituted flavone-8-acetic acids. 5,7-dihydroxy-8-chloromethylflavone was synthesized by chloromethylation of the corresponding 5,7-dihydroxyflavone. Based on this reaction, the production of cyanomethylation was synthesized by 5,7-dihydroxy-8-chloromethylflavone with  $K_3[Fe(CN)_6]$  under catalyzed by  $Cu(OAc)_2$  and  $Na_2CO_3$ . The effects of reaction temperature, the molar ratio of catalyst and the raw materials, the molar ratio of potassium ferricyanide and the raw materials, the molar ratio of bases and the raw materials were discussed. The optimum reaction conditions is reaction temperature of 100 °C, the molar ratio of catalyst and the raw materials 0.004:1, the molar ratio of potassium ferricyanide and the raw materials 0.1:1, the molar ratio of bases and the raw materials 1.5:1, a good yield (72.8%) was obtained.

**Key words:** 5,7-dihydroxyl-8-cyanomethylflavone; 5,7-dihydroxy-8-chloromethylflavone; cyanomethylation

(责任编辑: 刘显亮)