

## 5,7-二羟基黄烷酮的流动氢化仪法合成

巨修练<sup>1</sup>, 邓艳丽<sup>1</sup>, 王冬梅<sup>2</sup>, 童元峰<sup>2</sup>, 王胜鹏<sup>2</sup>, 刘亚清<sup>1</sup>, 吴松<sup>2</sup>

(1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430074;

2. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

**摘 要:**针对常规氢化反应釜合成匹诺塞林的合成工艺中容易发生过度还原生成副产物、不易控制反应的进程、重现性差、副产物难纯化分离等问题, 为提高匹诺塞林合成收率, 利用 H-Cube TM 流动氢化仪具有连续流动可实时监测从而实现高选择性、反应条件容易优化的特点, 以 5,7-二羟基黄酮为原料, 四氢呋喃为溶剂, 还原氢化得到 5,7-二羟基黄烷酮。考察了反应液流速、温度、压力对反应收率的影响。结果表明, 当反应温度为 100 ℃, 压力为 2 000 kPa, 反应液流速为 0.5 mL/min 时, 5,7-二羟基黄烷酮的合成收率最高, 达到 96%, 纯度为 98.5%。影响黄烷酮合成收率因素顺序为温度>流速>压力。化合物的结构经过熔点、质谱分析法、氢-核磁共振确定, 纯度经过液相色谱确证。该方法具有安全、易控制、操作简便、后处理简单等优点, 更适合工业化生产。

**关键词:**5,7-二羟基黄酮; 匹诺塞林; 流动氢化

**中图分类号:**TQ203.5

**文献标识码:**A

**doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2013.05.002

### 0 引 言

匹诺塞林(pinoembrin, 5,7-二羟基黄烷酮), 是蜂胶中存在的一种天然产物。前期研究表明其具有抗菌、抗原虫、抗诱变、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性<sup>[1]</sup>。高梅等在药理筛选的过程中首次发现其对急性脑缺血大鼠的神经血管单元具有显著的保护作用, 并有治疗急性脑缺血的作用<sup>[2]</sup>。中国医学科学院药物研究所将其开发研制成为一种新型脑保护药。5,7-二羟基黄酮(2)来源广泛, 成本低廉, 以 5,7-二羟基黄酮为原料对其双键进行加氢, 从而一步合成 5,7-二羟基黄烷酮(1), 是合成黄烷酮的一种简便可行的方法。1956 年 Mentzer 等采用转移氢化法, 以钨黑为催化剂, 四氢化萘为氢供体, 将 5,7-二羟基黄酮氢化还原为 5,7-二羟基黄烷酮, 收率为 42%<sup>[3]</sup>。2006 年程永浩等用氢气作为氢供体, 在 10% 钨炭催化下将 5,7-二羟基黄酮氢化还原为 5,7-二羟基黄烷酮, 收率 83.26%<sup>[4]</sup>。以上氢化还原方法具有重现性差、反应不易监控、易生成开环及苯环被还原的副产物(3~5)等缺点。H-Cube 流动氢化仪是 Thalesnano 公司研发的台式氢化反应系统, 现广泛用于医药合成中<sup>[5-7]</sup>。它将传统常规高压釜的高温、高压、间

歇、大体积的反应改变成了微量、连续流动、小体积、链接部件少的安全性高的反应。该装置解决了传统催化氢化对氢气和反应装置安全性要求高、催化剂需要过滤、转化率低和不能控制过度还原等问题。在还原含有多官能团的复杂化合物中, 可通过调节不同流速、温度和压力下实现高选择性。鉴于上述因素, 运用流动氢化仪进行氢化实验, 考察其氢化反应温度、压力、流速三个因素对还原反应转化率的影响, 以期寻找优化(1)的合成工艺。合成路线如图 1 所示, 其中 3、4、5 为常规氢化合成的副产物<sup>[8]</sup>。

### 1 实验部分

#### 1.1 主要仪器与试剂

仪器: H-Cube Pro TM 流动氢化仪, 美国培安公司生产; 岛津 LC-20AT 型高效液相色谱仪, 日本岛津公司生产; Waters ACQUITY SQD 系列 UPLC-MS, 美国沃特世公司生产; Varian Mercury-400 核磁共振仪, 美国瓦里安公司生产; YRT-3 熔点仪, 上海精密科学仪器生产。

试剂: 5,7-二羟基黄酮(质量分数为 99%); 钨碳(质量分数为 10%); 四氢呋喃(分析纯)。

收稿日期: 2012-12-07

作者简介: 巨修练(1959-), 男, 陕西乾县人, 教授, 博士, 博士研究生导师。研究方向: 计算机药物辅助设计、新农药研发、生物活性测试。

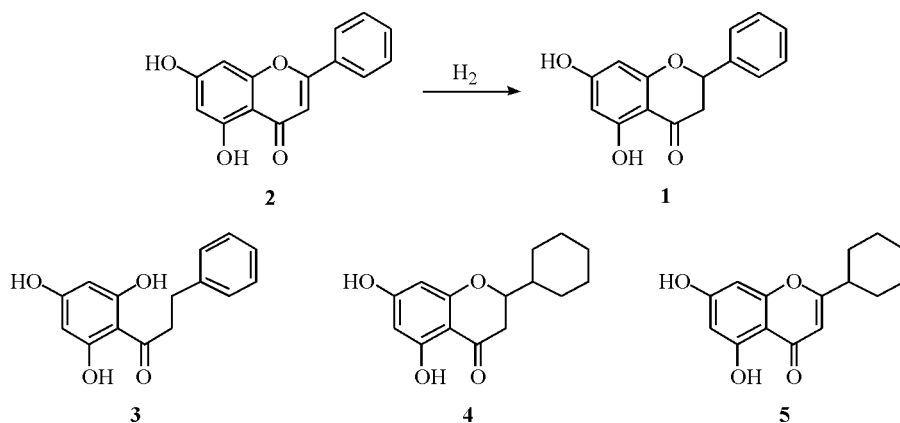


图1 5,7-二羟基黄烷酮的合成

Fig. 1 Synthesis of 5,7-dihydroxyflavone

## 1.2 5,7-二羟基黄烷酮(1)的合成

将 1.0 g (4 mmol) 5,7-二羟基黄酮(2)溶于 100 mL 四氢呋喃中,过滤备用,选用质量分数为 10% 钨碳柱,设置反应条件参数:反应温度 100 °C,压力 2 000 kPa,流速 0.5 mL/min,进行反应,将所得溶液减压蒸除溶剂,得固体产物,用体积分数 75% 乙醇重结晶得白色固体 0.96 g,收率为 96%, m. p. 198 ~ 199 °C (文献值<sup>[4]</sup>: 194 ~ 195 °C). UPLC-MS ( $m/z$ ) 值: 257. 33 [ $M+1$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 2. 78 (dd, 1H), 3. 26 (t, 1H), 5. 59 (dd, 1H), 5. 92 (d, 2H), 7. 41 (t, 3H), 7. 52 (d, 2H), 10. 82 (s, 1H), 12. 13 (s, 1H); 纯度: 质量分数 98. 5% [HPLC 法: Apollo C18 色谱柱 (5  $\mu$ m, 4. 6 mm  $\times$  150 mm); 流动相: 甲醇与水体积比为 70:30 (用磷酸调节 pH 至 3. 0); 流速 1. 0 mL/min; 检测波长 290 nm; 柱温 40 °C].

## 2 结果与讨论

### 2.1 温度对反应的影响

当压力为 2 000 kPa, 流速为 0.5 mL/min 时, 温度分别为 70、80、90、100、110 °C, 考察温度对于转化率的影响, 实验结果如图 2 所示。

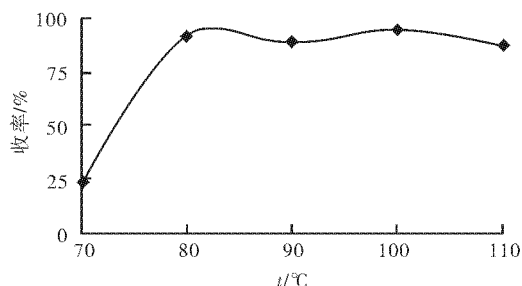


图2 温度对转化率的影响

Fig. 2 Influence of temperature on the conversion rate

由图 2 可知, 温度对于氢化反应的影响最大,

随着温度的升高, 黄烷酮(1)的转化率呈现从低到高再降低的变化趋势。温度低时氢化反应不完全, 温度过高时, 容易生成开环(3)、苯环还原(4、5)等副产物, 当温度为 100 °C 时, 转化率最高。

### 2.2 压力对反应的影响

当温度为 100 °C, 流速为 0.5 mL/min 时, 压力分别为 1 000、1500、2 000、2500、3 000 kPa, 考察压力对于转化率的影响, 实验结果如图 3 所示。

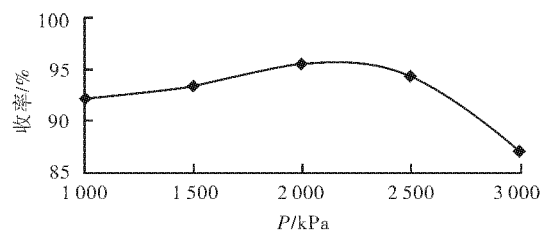


图3 压力对转化率的影响

Fig. 3 Influence of pressure on the conversion rate

由图 3 可知, 压力对于氢化的影响较小, 随着压力的升高, 黄烷酮(1)的转化率呈现从低到高再降低的变化趋势。因为随着压力的升高, 催化剂上吸附的氢气浓度越大, 所以当压力低时反应不完全, 压力过高时, 容易生成开环(3)、苯环还原(4、5)等副产物, 当压力为 2 000 kPa 时, 转化率最高。

### 2.3 流速对反应的影响

当温度为 100 °C, 压力为 2 000 kPa 时, 流速分别为 0.3、0.5、0.7、0.9、1.1 mL/min, 考察流速对转化率的影响, 实验结果如图 4 所示。

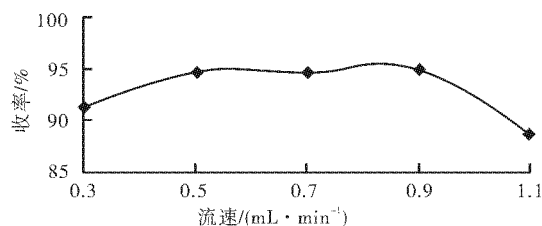


图4 流速对转化率的影响

Fig. 4 Influence of flow rate on the conversion rate

由图 4 可知,流速对于氢化反应有一定影响,随着流速的升高,黄烷酮(1)的转化率呈现由低到高再降低的变化趋势。流速较低时,反应时间长,容易生成开环(3)、苯环还原(4、5)等副产物,流速较高时,反应时间短,原料反应不完全。当流速为 0.5 mL/min 时,转化率最高。

### 3 结 语

综上所述,5,7-二羟基黄烷酮(1)合成最优工艺条件为:反应温度 100 ℃,压力 2 000 kPa,流速 0.5 mL/min,收率可达到 96%。该方法具有安全、收率高、操作简便、后处理简单等优点,可成为黄烷酮的合成新工艺。

### 致谢

感谢北京协和医学院药物研究所药物产业化项目组提供的资助!

### 参考文献:

- [1] ARACELI S, RECIO C M, SCHINELA G R, et al. Assessment of the anti-inflammatory activity and free radical scavenger activity of tiliroside[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 461(1): 53-62.
- [2] GAO Mei. Acute neurovascular unit protective action of pinocembrin against permanent cerebral ischemia in rats[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(6): 551-558.
- [3] MENTZER C, MASSICOT J. Hydrogen-transfer reactions in the flavones[J]. *Bull Soc Chim France*, 1956, 23(2): 144-148.
- [4] 程永浩,段亚波,戚燕,等. 5,7-二羟基黄烷酮的合成[J]. *化学试剂*, 2006, 28(7): 437-438.  
CHENG Yong-hao, DUAN Ya-bo, QI Yan, et al. Synthesis of 5, 7-dihydroxyflavanone [J]. *Chem Reagents*, 2006, 28(7): 437-438. (in Chinese)
- [5] BOGDAN A R, JAMES K. Efficient Access to New Chemical Space Through Flow-Construction of Druglike Macrocycles Through Copper-Surface-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions[J]. *Chem Eur J*, 2010, 16(48): 4506-4512.
- [6] TARLETON M, MCCLUSKEY M. A flow chemistry route to 2-phenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)propan-1-amine[J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, 52(14): 1583-1586.
- [7] MADARASZ J, FARKAS G, BALOGH S, et al. A Continuous-Flow System for Asymmetric Hydrogenation Using Supported Chiral Catalysts[J]. *J Flow Chem*, 2011, 1(2): 62-67.
- [8] 戚燕,杨庆云,吴松. HPLC 法测定匹诺塞林含量及有关物质[J]. *药物分析杂志*, 2009, 29(8): 1297-1300.  
QI Yan, YANG Qing-yun, WU Song. HPLC determination of pinocembrin and its related substances [J]. *China J Pharm Anal*, 2009, 29(8): 1297-1300. (in Chinese)

## Synthesis of 5,7-dihydroxyflavanone using H-cube continuous flow reactor

JU Xiu-lian<sup>1</sup>, DENG Yan-li<sup>1</sup>, WANG Dong-mei<sup>2</sup>, TONG Yuan-feng<sup>2</sup>, WANG Sheng-peng<sup>2</sup>,  
LIU Ya-qing<sup>1</sup>, WU Song<sup>2</sup>

(1. School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China; 2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** To improve the yield of the flavanone and avoid the disadvantages including excessive reduction of by-products, hard to control the reaction process, poor reproducibility and difficult purification in the preparation of pinocembrin by using conventional hydrogenation reactor, an approach to synthesize 5,7-dihydroxyflavanone was investigated with 5,7-dihydroxyflavanone as the raw material and tetrahydrofuran as a solvent by using H-Cube TM, this method has advantages of continuous hydrogenation in a flow system, easy monitoring, and rapid optimization of the reaction conditions. The effect of temperature, pressure and flow rate was discussed. The results show that, the 5,7-dihydroxyflavanone yield is up to 96% at the reaction temperature of 100 ℃, pressure of 2 000 kPa and flow rate of 0.5 mL/min. Factors affecting yield is the temperature>flow rate>pressure. The structure and purity of 5,7-dihydroxyflavanone is confirmed by m. p., MS, <sup>1</sup>H-NMR and HPLC. This method has the characteristics of safety, easy control and simple operation, which is feasible for industrialization.

**Key words:** 5, 7-dihydroxyflavone; pinocembrin; H-Cube continuous flow

本文编辑:张 瑞