

# (E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮的全合成研究

贺红举<sup>1</sup> 闫慧丽<sup>1\*</sup> 马甲民<sup>2</sup>

(河南化工技师学院工业分析系<sup>1</sup>, 开封 475002; 青岛大学化学化工与环境学院<sup>2</sup>, 青岛 266071)

**摘要** 以香兰素为原料对天然产物(E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮进行有机合成的研究。经过了溴代、羟醛缩合和脱甲基三个步骤。得到衍生物(E)-4-(3-溴-4-羟基-5-甲氧基苯基)-3-丁烯-2-酮,为天然产物(E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮的全合成提供了新方法。涉及的化合物结构经过IR, <sup>1</sup>HNMR 确证。

**关键词** (E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮 羟醛缩合反应 香兰素

**中图分类号** TQ226.5; **文献标志码** A

(E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮是一种由Wang等<sup>[1]</sup>从海洋红藻松节藻科(*Polysiphonia urceolata*)中分离得到的溴酚类天然产物,其结构如图1所示,该化合物在微摩尔量级即表现出清除体外1,1-二苯基苦基苯肼(DPPH)自由基的活性,可用作高活性抗氧化剂。由于天然产物具有含量少、分离纯化困难等特点,对该化合物进行有机合成的研究。

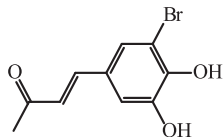


图1 *Polysiphonia urceolata* 结构式

## 1 逆合成分析

首先关于化合物(E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮的合成,针对其结构特点,对其进行逆合成分析,根据逆合成分析,设计合成路线:

## 2 羟醛缩合反应的机理及立体异构体分析

羟醛缩合<sup>[2]</sup>反应是本实验的关键,首先是在碱催化作用下生成烯醇负离子,然后烯醇负离子对醛基发生亲核加成反应,加成产物从溶剂中夺取一个质子生成β-羟基酮,再在碱作用下脱水生成α,β-

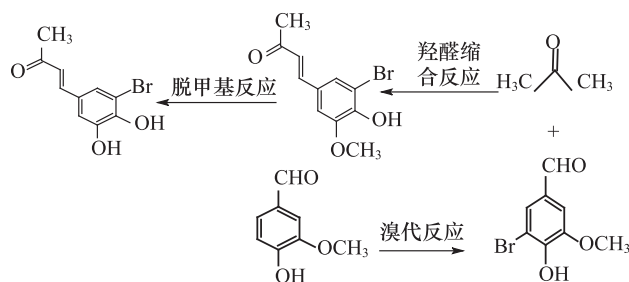


图2 (E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮的逆合成路线分析

不饱和酮。该反应是典型的E<sub>2</sub>消除反应<sup>[3]</sup>,离去基团和β-氢原子必须处于反式共平面状态。从热力学角度,满足条件的构象中大基团处于反式交叉位的构象最稳定,为优势构象,由这种构象消除得到的就是反式双键;同时,产物中大基团分别位于双键两边,有利于降低分子势能,从热力学角度来讲反式双键产物比顺式双键产物更加稳定。

## 3 实验仪器与试剂

仪器:RY—1型数字熔点仪(温度计未经校正);BRUKER AVANCE—500型核磁共振仪;SP 2000型傅里叶红外光谱仪(KBr压片);其他仪器为实验室常用仪器。

试剂:香兰素、溴素、冰醋酸、95%乙醇、丙酮、氢氧化钠、碳酸钠、盐酸、石油醚、乙酸乙酯等(以上试剂均为试剂纯)。

## 4 实验内容与化合物结构分析

### 4.1 3-溴-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛的合成

在250 mL三口烧瓶中加入15.2 g(0.1 mol)香

2011年11月16日收到

第一作者简介:贺红举(1968—),男,高级讲师。E-mail: hehongju767@sina.com。

\* 通信作者简介:闫慧丽,女, E-mail: yanhuili1@163.com。

兰素,冰醋酸 65 mL,加热至 38 ℃使香兰素充分溶解于冰醋酸中,15.8 g(0.1 mol)溴素溶于 15 mL 冰醋酸中,缓慢滴加至反应烧瓶中(约 1 h 滴加完成)。反应过程中不断搅拌,当出现大量橙黄色沉淀后约 0.5 h 停止反应,降温至 20 ℃,加入 10 mL 水,抽滤,分别用蒸馏水和 95% 乙醇冲洗滤饼。用 95% 乙醇重结晶得白色方形晶体,共 17 g,产率 75%。测得其熔点 163 ~ 165 ℃(158 ~ 161 ℃<sup>[4]</sup>)。<sup>1</sup>HNMR: 9.82(s, 1H, CHO), 7.21(s, 1H, ArH), 7.44(s, 1H, ArH), 3.83(s, 3H, OCH<sub>3</sub>): IR: 3 280(O—H), 1670(C=O), 1 610, 1 585, 1 500(Ar), 854(C—Br)。

#### 4.2 (E)-4-(3-溴-4-羟基-5-甲氧基苯基)-3-丁烯-2-酮的合成

取溴代香兰素 11.5 g,溶于 100 mL 5% 的氢氧化钠溶液得黄绿色溶液,加入到恒压滴液漏斗中,四口烧瓶中加入 5.8 g(0.1 mol)丙酮,另取 5.8 g(0.1 mol)加入恒压滴液漏斗中。缓慢将上述溴代香兰素的碱溶液和丙酮滴入四口烧瓶,反应过程中不断搅拌,温度控制在 35 ~ 40 ℃。丙酮的滴加速度可以稍慢,要保持反应中丙酮过量。

溴代香兰素的碱性溶液滴加到丙酮中后溶液的颜色即变深,由黄绿色变成血红色至反应完成呈现红棕色,反应时间 4 ~ 6 h。反应完成后静置,冷却至室温。反应液用稀盐酸(浓盐酸与水 1:6 体积比混合)酸化。随着稀盐酸不断加入,溶液 pH 不断降低,同时颜色也在逐渐变浅。在 pH 为 5 ~ 7 左右时生成黄绿色絮状沉淀,静置,抽滤得黄色或黄绿色滤饼,稀盐酸洗涤 2 ~ 3 次。再将产品溶于碱液,过滤,滤液用稀盐酸酸化,弃去 pH > 7 产生的沉淀,将 pH 在 5 ~ 7 左右产生的沉淀抽滤,干燥。多次重复上述步骤可以得到纯品。将上述产品干燥,得产物 5.2 g。产率为 42%。测其熔点为 139 ~ 142 ℃<sup>[1]</sup>。产品的 IR 和<sup>1</sup>HNMR 如图 3、图 4 所示。

#### 4.3 脱甲基反应

关于天然产物(E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮的合成,还需要进一步的脱甲基反应,我们曾采用无水三氯化铝<sup>[5]</sup>进行脱甲基实验,但反应结束时经点板发现,出现了很多副产物,未能得到天然产物(E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮。这可能与目标化合物本身的不稳定性有关。

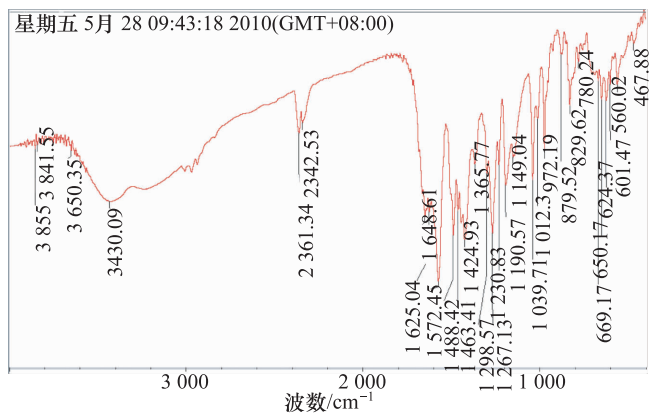


图3 (E)-4-(3-溴-4-羟基-5-甲氧基苯基)-3-丁烯-2-酮的红外谱图

## 5 结果与讨论

### 5.1 物料比对羟醛缩合反应的影响

由于丙酮中含有两个 α-甲基都可以发生羟醛缩合反应,故控制反应物料比非常重要;否则极有可能发生一分子丙酮与两分子溴代香兰素的羟醛缩合反应。可能生成如图 5 化合物。最后确定了丙酮的量是理论用量的 3 ~ 4 倍,并且在反应过程中不断用恒压滴液漏斗滴加以补充挥发的丙酮。

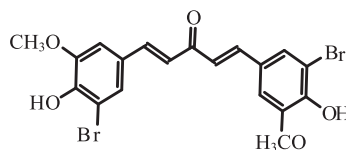


图5 羟醛缩合反应

### 5.2 温度对羟醛缩合反应的影响

羟醛缩合反应是可逆反应,温度低有利于正向反应,加热回流有利于逆向反应。温度过高会引发一系列的副反应而导致产品中含有杂质。当温度高于 50 ℃时,点板,发现副反应较多。我们确定反应的最适宜温度为 35 ~ 40 ℃。

## 6 结论

以香兰素为原料,为天然产物(E)-4-(3-溴-4,5-二羟基苯基)-3-丁烯-2-酮的全合成提供了新方法,同时我们得到它的衍生物(E)-4-(3-溴-4-羟基-5-甲氧基苯基)-3-丁烯-2-酮,即目标分子苯环上的 5-位羟基与甲基成醚的物质。羟醛缩合反应是该路线重要步骤,因为该反应中涉及了反式双键的形成,采取

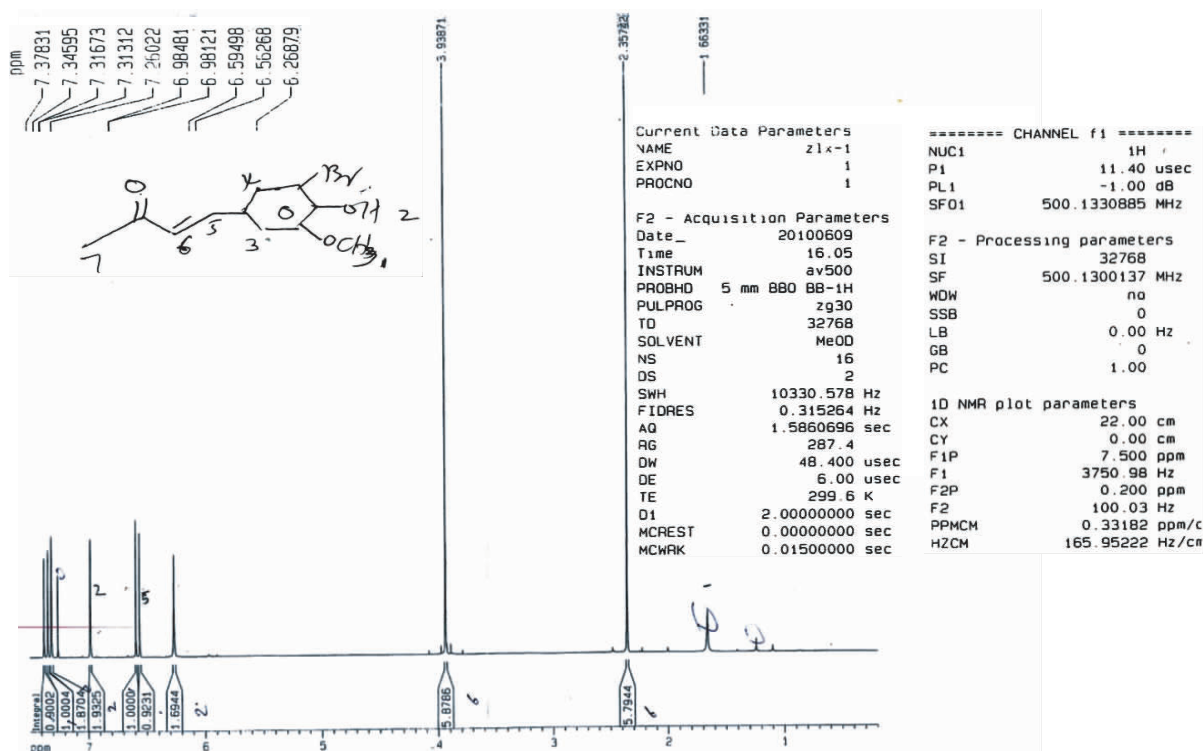


图4 (E)-4-(3-溴-4-羟基-5-甲氧基苯基)-3-丁烯-2-酮的核磁氢谱

碱催化,通过 E<sub>2</sub> 消除反应顺利构建了反式双键。

### 参 考 文 献

- 1 Li K, Li X M, Ji N Y, *et al.* Bromophenols from the marine red alga *lysiphonia urceolata* with DPPH radical scavenging activity. *J Nat Prod*, 2008;71:28—30
- 2 张 荣,严之光,陶志福. 肉桂醛合成条件优化研究. *化学世界*, 1995;08:407—409

- 3 曾昭琼,李景宁. 有机化学. 第四版. 北京:高等教育出版社: 2005;04:278—280
- 4 Kubo I, Ochi M, Shibata K. Effect of a marine algal constituent on the growth of lettuce and rice seedling. *J Nat Prod*, 1990;53:50—56
- 5 张雪梅,李 磊,张刚磊,等. 3,4-二羟基苯甲醛合成工艺的改进. *徐州师范大学学报(自然科学版)*, 2006;09(3):51—53

## The Study of Whole Thesis on the (E)-4-(3-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-but-3-en-2-one

HE Hong-ju<sup>1</sup>, YAN Hui-li<sup>1</sup>, MA Jia-min<sup>2</sup>

(Department of Industrial Analysis, Henan Institute of Chemical Technicians<sup>1</sup>, kaifeng 475002,

P. R. China; College of chemistry; chemical Engineering and Environment, Qingdao University<sup>2</sup>, Qingdao 266071, P. R. China)

**[Abstract]** Vanillin as raw material, studied the whole thesis of a natural product— (E)-4-(3-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-but-3-en-2-one is used. The route was consist of three parts: bromination, aldol condensation and demethylation, through which (E)-4-(3-bromo-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)-but-3-en-2-one was synthesized. A new method about the whole thesis of (E)-4-(3-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-but-3-en-2-one is also given. The bromophenols mentioned above are identified by IR or <sup>1</sup>HNMR.

**[Key words]** (E)-4-(3-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-but-3-en-2-one aldol condensation vanillin