

## 木犀草素的半合成

孙志忠 郝文辉 段树红 张素萍 邢有权 郑庆波<sup>1</sup> (哈尔滨 150080 黑龙江大学化学化工学院; 哈尔滨市穆  
斯林医院中药外治研究所)

**摘要** 目的:半合成具有止咳、祛痰及消炎作用的木犀草素。方法:从陈皮中提取橙皮苷,橙皮苷再经水解、脱甲基、脱氢三步合成木犀草素。结果:三步总收率为 45.9%,同时还以较好收率合成了双氢黄酮化合物:橙皮素 2 和圣草酚 3。结论:该工艺原料易得,工艺简单,收率高。

**关键词** 半合成;木犀草素;橙皮苷;橙皮素;圣草酚

### Partial - synthesis of Luteoin

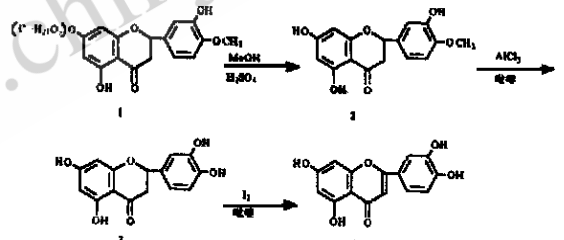
Sun Zhizhong(Sun ZZ), Hao Wenhui(Hao WH), Duan Shuhong(Duan SH), *et al* (College of Chemistry and  
Chemical Engineering, Heilongjiang University, Harbin 150080)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** Luteoin 4, which relieves a cough, makes expectoration easy and has antiphlogosis, was partial - synthesized. **METHODS:** Three steps including hydrolysis, demethylation and dehydrogenation from hesperidin, which was extracted from citrus, was reported in the partial - synthesis of luteoin. **RESULTS:** The overall yield was 45.9%, meanwhile, two flavanones: hesperitin 2 and eriodictyol 3, were prepared in good yield. **CONCLUSION:** This process was simple, easy to gain materials and the yield was high.

**KEY WORDS** partial - synthesis, luteoin, hesperidin, hesperitin, eriodictyol

木犀草素(Luteoin)4,是从新疆治疗气管炎有效中草药全叶青兰(Draacocephalum integrifolium Bge.)以及安徽产的白毛夏枯草(Ajugadecumbens Thunb)中分离出来的有效成分<sup>[1]</sup>。其天然品已应用于临床治疗止咳、祛痰、消炎,有较好的疗效。但由于天然品提取率较低,临床应用有一定困难。我们曾报道采用自陈皮中提取的橙皮苷为原料半合成了木犀草素,总收率为 35%<sup>[2]</sup>。本文拟采用新的合成路线经橙皮苷 1 水解、脱甲基、脱氢三步半合成木犀草素,其总收率为 45.9%。同时还利用该方法以较好收率半合成了具有药理活性的双氢黄酮:橙皮素 2 和圣草酚 3<sup>[3,4]</sup>。该工艺原料易得,工艺简单、收率高,同时还能以较好收率半合成具有药理活性的双氢黄酮。其合成路线如下:

在苷 1 的水解时,以甲醇/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>混合液使苷水解,采用 TLC 跟踪,确定反应时间为 7.5h 较好。在反应结束后,利用橙皮苷在甲醇中溶解度小,而橙皮素在甲醇中溶解度大的差异,使反应由混浊变澄清,并使最终的产物纯化,获得橙皮素 2。操作简单,收率高为 99%。



在由 2 合成圣草酚 3 的过程中,选择了以无水吡啶/无水 AlCl<sub>3</sub> 进行脱甲基化反应。由于该反应放热,如果无水 AlCl<sub>3</sub> 一次加入量太大,反应急剧放热,使反应温度难以控制。实验中发现采用分批加入无水 AlCl<sub>3</sub>,并控制反应温度在 70~115℃(文献 25~95℃<sup>[3]</sup>),反应平稳,温度易于控制,收率高。实验中还发现当反应温度过低,反应时间将延长,而且反应不完全,收率较低。

在由 3 合成木犀草素 4 的过程中,文献<sup>[5]</sup>中采用 NBS/过氧化苯甲酰脱氢经三步合成 4,操作复杂,收率

孙志忠,男,35岁。1989年毕业于黑龙江大学化学系,硕士,副教授

低。利用 3 极易溶于吡啶中,采用  $I_2$ /吡啶代替 NBS/过氧化苯甲酰做脱氢剂一步即可合成 4。反应在均相中进行,比较温和,而且游离羟基不需保护,操作简单,收率较高。在产物处理过程中,利用 3 和 4 在吡啶中溶解度不同,首先减压蒸出大部分吡啶,将析出物过滤,使未反应的 3 与产物 4 得以分离。产物经溶剂重结晶后,纯度较高,不需再利用柱色谱进行分离纯化。

#### 实验部分

熔点采用  $X_d$  显微熔点测定仪测定,温度计未校正;PEDSC-7 差示扫描量热仪;BID-RAD 型红外光谱测定仪;PE-2400 碳氢氮元素分析仪;U-2000 型紫外光谱测定仪;Bruker AC-80 型核磁共振仪;TLC 采用 GF<sub>254</sub>(青岛海洋化工厂),展开剂为:甲苯-甲酸乙酯-甲酸(5:4:1)。

橙皮苷(1)按文献<sup>[6]</sup>方法提取。mp256~258℃(文献<sup>[6]</sup>258~260℃)。

#### 橙皮素(2)

取 1(50.0g,0.0818 mol)加入到无水甲醇(1000 ml)中,再加入浓硫酸(50 ml),在搅拌下加热回流,反应 7.5 h。将反应液倒入乙酸乙酯(4000 ml)中,混合物分别用 15%氯化钠(1000 ml)溶液、水(3×1500 ml)洗至无色,最后用饱和氯化钠溶液洗涤。无水硫酸钠干燥。蒸出乙酸乙酯,得黄色残渣。粗品用乙醇/水(70:30)重结晶,得黄色针状结晶 2(24.5g),收率为 99%。mp225~227℃(文献<sup>[7]</sup>227~228℃)。

$UV\lambda_{max}^{MeOH}$ (nm):288.2;  $IRU_{max}^{KBr}$ ( $cm^{-1}$ ):1640(C=O)。元素分析( $C_{16}H_{14}O_6$ ):理论值(%)C 63.57, H 4.67;实测值(%)C 63.75, H 4.71

#### 圣草酚(3)

取 2(8.0g,0.026 mol)加入到无水吡啶(50 ml)中,搅拌使全溶。加热至 40℃左右,分批加入无水  $AlCl_3$ (21.5g,0.16 mol),并控制反应温度在 70~115℃。加完后,将反应温度控制在 60~70℃,搅拌反应 8h。减压蒸出吡啶,得红色残渣。冰浴冷却,加入 10%盐酸(300 ml)水溶液,使残渣水解。酸液用乙酸乙酯(3×120 ml)萃取,萃取液用水(2×40 ml)洗至中性,然后用无水硫酸钠干燥。蒸出乙酸乙酯,得浅黄色粗品。粗品用 50%乙醇重结晶,得近白色粉末 3(6.8g),收率为 88.9%。

mp 267.8℃(文献<sup>[7]</sup>267℃)。

$UV\lambda_{max}^{MeOH}$ (nm):288.5;  $IRU_{max}^{KBr}$ ( $cm^{-1}$ ):1641(C=O)。

元素分析( $C_{15}H_{12}O_6 \cdot 1/2H_2O$ ):理论值(%)C 60.60, H 4.37;实测值(%)C 60.77, H 4.30。

#### 木犀草素(4)

将 3(2.9g,0.01 mol)溶于无水吡啶(25 ml)中,加入碘(2.5g,0.01 mol)。在水浴中搅拌加热,保持温度 90℃,搅拌 10h。减压蒸出大部分吡啶,冷却,过滤,得粗品。将粗品溶于 5%NaOH 溶液中,过滤。滤液中加入等量的甲醇,然后用 5%盐酸调节 pH 至 5.3,析出黄色沉淀,过滤,水洗至中性。粗品干燥后用 DMF/ $H_2O$ (1:1)重结晶,得淡黄色细针状结晶 4(1.6g),收率 52.1%。

mp 336.7℃(文献<sup>[3]</sup>333~335℃)。

$UV\lambda_{max}^{MeOH}$ (nm):254,268,349;  $IRU_{max}^{KBr}$ ( $cm^{-1}$ ):1600(C=O)。元素分析( $C_{15}H_{10}O_6$ ):理论值(%)C 62.94, H 3.52;实测值(%)C 62.75, H 3.60。

$^1H-NMR$ (DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm):13.07(1H, s,  $C_5-OH$ );10.1(3H, br,  $C_3, 4, 7-OH$ );7.55(1H, d,  $J=8$  Hz,  $C_6-H$ );7.47(1H, s,  $C_2-H$ );6.91(1H, d,  $J=8$  Hz,  $C_5-H$ );6.77(1H, s,  $C_3-H$ );6.52(1H, d,  $J=1.8$  Hz,  $C_8-H$ );6.29(1H, d,  $J=1.8$  Hz,  $C_6-H$ )。

#### 参考文献

- 1 卢玉华,姬政,祁建新,等.木犀草素及山奈酚的全合成.药学报,1980,15(8):477.
- 2 邢有权,孙志忠,郝文辉,等.木犀草素及其葡萄糖甙的半合成.中国医药工业杂志,1994,25(11):484.
- 3 Jain, Vijiay K. Eriodictyol US 3,803,177.09 Apr 1974.
- 4 何晓树,杨福秋.高圣草素及其 B 环异构物的合成和结构特征.医药工业,1987,18(12):534.
- 5 Horowitz Robert M, Gentili Bruno. Flavonoid Compounds of Citous. III. Isolation and structure of eriodictyol Glycoside. J Am Chem Soc, 1960, 82(11): 2803.
- 6 柯铭清.中草药有效成分理化与药理特性.长沙:湖南科学技术出版社,1982:174.
- 7 伊思·海耳布伦, H·M·班布里.汉译海氏有机化合物辞典.北京:科学技术出版社,1965:990;737.

收稿日期:1998-02-24