

5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢蒽二酚二乙酸酯 的合成研究

罗金岳^{1,2}, 高飞飞^{1,2}, 海 维¹

(1. 南京林业大学化学工程学院, 江苏 南京 210037)

(2. 江苏省生物质绿色燃料与化学品重点实验室, 江苏 南京 210037)

[摘要] 以月桂烯和对苯醌为起始原料, 首先通过 Diels-Alder 反应得到了蒽二酚, 进一步酯化合成了蒽二酚二乙酸酯. 采用元素分析、红外光谱、¹H NMR、¹³C NMR 等手段对实验产物进行了鉴定, 确证最终产物为 5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢蒽-1,4-二酚二乙酸酯. 对产物进行了 HPLC 分析, 产物纯度达到 99.15%. 探讨了酰化反应的催化剂种类、催化剂用量、反应温度、反应时间和反应物物质的量之比对产物收率的影响, 并采用正交试验优化了反应工艺, 得出最佳的工艺条件为: 蒽二酚用量为 0.025 mol, $n(\text{乙酸酐}) : n(\text{蒽二酚}) = 8 : 1$, 催化剂为吡啶, 用量为蒽二酚质量的 10%, 反应温度 40℃, 反应时间 6 h. 在上述条件下, 产物得率为 93.4%.

[关键词] 月桂烯, 对苯醌, 蒽二酚, 蒽二酚二乙酸酯

[中图分类号] TQ351 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2012)02-0061-05

Synthesis of 5,5-Dimethyl-5,6,7,8,9,10-Hexahydroanthracene-1,4-Diyl diacetate

Luo Jinyue^{1,2}, Gao Feifei^{1,2}, Hai Wei¹

(1. College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China)

(2. Jiangsu Key Lab of Biomass-based Green Fuels and Chemicals, Nanjing 210037, China)

Abstract: The diacetyl anthrahydroquinone was prepared from anthrahydroquinone and acetic anhydride. The anthrahydroquinone was synthesized with myrcene and *p*-benzoquinone as raw materials via Diels-Alder reaction. The structure of the product was identified by elemental analysis, IR and NMR and it was confirmed to be 5,5-dimethyl-5,6,7,8,9,10-hexahydroanthracene-1,4-diyl diacetate. The purity was shown to reach 99.15% by HPLC. The acylation reaction effects of different catalyst amounts, reaction temperature, reaction time and molar ratio of acetic anhydride and anthrahydroquinone on the yield were discussed. Then the synthesis technology was optimized by orthogonal experimental method. The optimum reaction conditions are as follows: anthrahydroquinone is 0.025 mol, $n(\text{acetic anhydride}) : n(\text{anthrahydroquinone}) = 8 : 1$; pyridine as catalyst; the amount of catalyst is 10% weight of anthrahydroquinone; reaction temperature 40℃ and reaction time 6 h; under these conditions, the yield of product is 93.4%.

Key words: myrcene, *p*-benzoquinone, anthrahydroquinone, diacetyl anthrahydroquinone

醌类化合物, 普遍存在于自然界中, 是精细化工中的重要原料. 广泛应用于染料、医药、香料、农药、增塑剂等领域, 是合成橡胶、树脂的聚合调节剂和新型造纸蒸煮助剂的重要原料^[1].

近来研究发现醌类化合物具有多种生物活性^[2], 这类化合物多数具有独特的抗肿瘤作用, 如紫草素、胡桃醌、兰雪醌、维生素 K3、沙尔威辛等^[3-5]. 人们合成了大量的蒽醌及其衍生物, 发现了一些有开发前途的抗肿瘤药物, 并且已有临床应用, 比如蒽醌(抗道诺红菌素) 以及一些蒽环类抗生素(阿霉素、正定霉素、洋红霉素、阿克拉霉素) 等^[6,7].

1,4-蒽醌类化合物对 P-388 鼠类白血病、A-549 人类肺癌等细胞系具有较高的抑制活性. 研究发现, 蒽

收稿日期: 2011-09-05.

基金项目: 江苏省高校优势学科建设工程资助项目、广西林产化学品开发与应用重点实验室开放基金课题(GXFC08-08).

通讯联系人: 罗金岳 教授, 研究方向: 林产化学加工. E-mail: luojinyue@njfu.com.cn

醌类化合物的支链经乙酰化后其生物活性会有增强^[8]. 5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢蒽-1,4-二酚及其乙酰化衍生物属于蒽醌类化合物,显示出独特的抗肿瘤作用^[9]. 本论文以月桂烯和对苯醌为原料,合成了具有高生物活性的蒽二酚二乙酸酯(图1,化合物4),并对其合成工艺进行了较为详细的探讨,为此类化合物的合成提供了一种适宜的合成工艺.

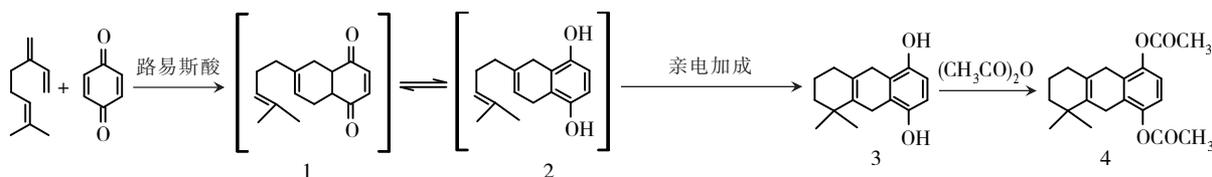


图1 5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢蒽-1,4-二酚二乙酸酯的合成

Fig.1 Synthesis of 5,5-dimethyl-5,6,7,8,9,10-hexahydroanthracene-1,4-diyldiacetate

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

月桂烯由厦门中坤化学有限公司提供,使用前通过精馏法提纯,GC测得纯度为89.1%;对苯醌和甲醇由国药集团化学试剂有限公司提供,分别为化学纯和色谱纯;层析硅胶由青岛海浪硅胶干燥剂厂提供,100~200目;二氯甲烷、吡啶、三氟化硼-乙醚(含三氟化硼46.8~47.8%)、乙酸酐、正己烷、乙酸乙酯、硫酸均为分析纯.

日本SHIMADZU公司CC-14B气相色谱仪;美国Thermo公司Nicolet380傅里叶变换红外光谱仪;美国安捷伦的Agilent1200高效液相色谱仪;德国Elementar公司vario MICRO元素分析仪;瑞士Bruker公司的Avance AV-300核磁共振波谱仪;上海亚荣生化仪器厂RE52CS旋转蒸发器.

1.2 实验方法

将对苯醌溶于100 mL二氯甲烷中,加入已充氮气保护的三口烧瓶中,于2支滴液漏斗中分别加入月桂烯和吡啶缓慢滴加0.5 h左右滴加完毕,于设定温度下水浴反应一定时间,反应完毕后水洗,饱和碳酸氢钠溶液洗涤,饱和食盐水洗涤;有机层干燥后进行硅胶柱层析纯化,淋洗剂为正己烷-乙酸乙酯(4:1).收集目标组分并干燥,即得5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢蒽-1,4-二酚(简称蒽二酚,即图1中化合物3,下同).

将一定量的化合物3溶解在50 mL乙酸乙酯中,搅拌下加入乙酸酐和催化剂.反应完毕后水洗,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和食盐水洗涤,至水层pH在7.0左右,取有机层,旋转蒸发除去溶剂,所得粗产品采用硅胶柱层析纯化,淋洗剂为正己烷-乙酸乙酯(6:1).收集目标组分干燥后得5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢蒽-1,4-二酚二乙酸酯.

1.3 产物的分析鉴定

产品经HPLC分析,测定其纯度,液相条件为:SB-C18色谱柱,流动相为65%甲醇-水溶液,流速1 mL/min,进样量5 μ L,紫外检测器,检测波长为290 nm,面积归一法定量.红外光谱采用液膜法.NMR分析条件为:四甲基硅(TMS)为内标,氘代三氯甲烷($CDCl_3$)为溶剂,质子共振频率500 MHz.

2 结果与讨论

2.1 产物的分析鉴定结果

2.1.1 产物的高效液相色谱分析结果

对产物进行HPLC分析,面积归一法定量.实验结果显示在保留时间为2.214 min处的峰面积达到99.15%.

2.1.2 产物的红外分析结果

对产物进行红外分析,谱图显示 1764 cm^{-1} 为酯羰基的伸缩振动 $\nu_{C=O}$; 1186 cm^{-1} 为酯羰基碳氧键的伸缩振动,峰强度大而且宽; 1368 cm^{-1} 处为与酯羰基相连的甲基的变形振动 δ_{C-H} , 1686 cm^{-1} 与 1501.9 cm^{-1} 为苯环的骨架及变形振动的特征吸收峰, 1047 cm^{-1} 左右为苯环质子的面外变形振动, 2929 、 2868

cm^{-1} 为烷基基团的伸缩振动. 该谱图具备了目标产物的所有特征官能团的吸收带.

2.1.3 产物的元素分析结果

采用元素分析仪对目标产物进行 C、H 元素分析, 结果见表 1.

实测值与理论值基本相符.

2.1.4 产物的核磁共振分析结果

产物的 ^1H NMR 分析如下: δ 1.07 ppm 处为 $-\text{CH}_3$ 上 H 原子的吸收峰 6H; δ 2.33 ~ 2.31 ppm 处为 $-\text{COCH}_3$ 上 H 原子的吸收峰 6H; δ 3.23 ~ 3.12 ppm 为中间环烃上 H 原子的吸收峰 4H; δ 6.89 ppm 为苯环上 H 原子的吸收峰 2H; δ 7.25 ppm 为溶剂 CDCl_3 中未被氘代的质子.

^{13}C NMR (ppm): 169.1, 145.8, 145.3, 131.4, 128.9, 124.3, 120.4, 119.1, 118.5, 77.2, 76.7, 39.4, 33.4, 32.3, 30.8, 30.5, 27.7, 23.7, 22.7, 20.8, 19.5 与产物中 20 个碳环境相吻合.

由分析可知, 产物 ^1H NMR 中各峰的位移值都有合理的解释, ^{13}C NMR 中显示的碳数也和理论值对应. 结合前面的红外、元素分析结果, 可以确证实验产物即为目标产物 5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢葱-1,4-二酚二乙酸酯.

2.2 催化剂对产物得率的影响

葱二酚用量为 0.025 mol, $n(\text{乙酸酐}) : n(\text{葱二酚}) = 8:1$, 反应温度 40°C , 反应时间 6 h, 选用不同种类的催化剂, 并在不同的用量下进行反应, 实验结果如图 2 所示.

由图 2 可以看出, 3 种催化剂对葱二酚的乙酰化都有催化活性, 其中以浓硫酸、三氟化硼-乙醚为催化剂时, 效果相对较差. 而在碱性催化剂吡啶的催化下, 催化效果较好, 在用量达到葱二酚质量的 9% 以后, 产物得率增加缓慢, 反应体系趋于平衡. 吡啶用量为葱二酚质量的 10% 时得率达到最大, 为 94.2%, 继续增大吡啶用量意义不大. 因此, 选定适宜的催化剂为吡啶, 用量为葱二酚质量的 10%.

2.3 反应温度对产物得率的影响

葱二酚用量为 0.025 mol, $n(\text{乙酸酐}) : n(\text{葱二酚}) = 8:1$, 反应时间 6 h, 催化剂为吡啶, 用量为葱二酚质量的 10%, 考察不同反应温度下产物得率的变化情况, 实验结果如表 2 所示.

由表 2 可知, 随着反应温度的增加, 产物得率呈增加趋势, 当温度达到 40°C 时, 得率达到最大, 为 92.9%. 此后随着反应温度的进一步增加, 得率反而有所下降. 特别是温度达到 45°C 以后, 产物得率下降较快, 可能是由于随着温度的增加, 副反应随之增多. 因此, 选取适宜的反应温度定为 40°C .

2.4 反应物物质的量比对产物得率的影响

葱二酚用量为 0.025 mol, 反应温度 40°C , 反应时间 6 h, 催化剂为吡啶, 用量为葱二酚质量的 10%, 依次选取 $n(\text{乙酸酐}) : n(\text{葱二酚}) = 2:1, 4:1, 8:1, 12:1$, 结果如表 3 所示.

酯化反应是一个可逆的反应, 乙酸酐和葱二酚酯化的理论物质的量比为 2:1, 为了使反应更加完全, 实验采用使反应物之一即乙酸酐过量的方法. 由表 3 可以看出, 随着乙酸酐用量的增加, 产物得率迅速增加. 当乙酸酐:葱二酚物质的量比达到 8:1 以后, 产物得率变化趋于平缓, 因此, 实验选定适宜的反应物物质的量比为 $n(\text{乙酸酐}) : n(\text{葱二酚}) = 8:1$.

2.5 反应时间对产物得率的影响

葱二酚用量为 0.025 mol, $n(\text{乙酸酐}) : n(\text{葱二酚}) = 8:1$, 催化剂为吡啶, 用量为葱二酚质量的 10%, 考察了不同的反应时间对产物得率的影响, 实验结果如表 4 所示.

表 1 产物的元素测定结果

Table 1 Results of the product elemental analysis

序号	C/%	H/%
实测值(2次平均)	72.97	7.39
理论值	73.17	7.32

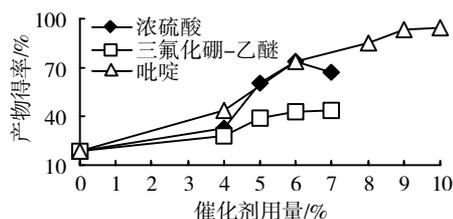


图 2 催化剂对产物得率的影响

Fig.2 Effects of the catalysts on results

表 2 反应温度对产物得率的影响

Table 2 Effects of temperature on the results

反应温度/ $^\circ\text{C}$	25	30	35	40	45	50
得率/%	50.0	75.7	84.3	92.9	87.6	60.8

表 3 反应物物质的量之比对产物得率的影响

Table 3 Effects of mole ratio of raw materials on the results

$n(\text{乙酸酐}) : n(\text{葱二酚})$	2:1	4:1	8:1	12:1
得率/%	60.6	85.7	92.9	93.2

表 4 反应时间对产物得率的影响

Table 4 Effects of reaction time on the results

反应时间/h	2	4	6	8	10	12
得率/%	60.0	82.3	92.9	90.2	87.8	86.7

由表4可以看出,随着反应时间的增加,产物得率是先增后降,在6 h左右产物得率最高,达到92.9%,反应时间继续延长,副反应会随之增多,导致产物得率有下降的趋势.确定适宜的反应时间为6 h.

2.6 二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢葱-1,4-二酚二乙酸酯合成工艺条件的优化

在前述单因素实验的基础上,选定了几个合适的因素以及水平,通过正交试验确定较优的合成工艺.以反应得到的5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢葱-1,4-二酚二乙酸酯的得率作为考察指标,确定合成反应中的催化剂用量、反应温度、反应时间和反应物摩尔比等主要4个因素对实验结果的影响程度.每个因素取3个水平,即:催化剂(吡啶)用量分别为:葱二酚质量的8%、9%、10%;反应温度分别为:35℃、40℃、45℃; $n(\text{乙酸酐}):n(\text{葱二酚})$ 分别为4:1、8:1、12:1(葱二酚用量为0.025 mol);反应时间分别为:4 h、6 h、8 h.选用 L_3^4 正交设计表安排正交实验,寻找影响产物得率的主要因素,寻求最佳条件.各因素和水平见表5.

表5 正交实验因素水平表

Table 5 The factors and standards of orthogonal experiment

水平	因素			
	催化剂用量/%	反应温度/℃	$n(\text{乙酸酐}):n(\text{葱二酚})$	反应时间/h
水平1	8	35	4:1	4
水平2	9	40	8:1	6
水平3	10	45	12:1	8

正交实验结果与分析见表6.

表6 正交实验结果与数据分析

Table 6 Results and data of orthogonal experiment

实验号	因素					得率/%
	催化剂用量/%	反应温度/℃	$n(\text{乙酸酐}):n(\text{葱二酚})$	反应时间/h		
1	8	35	4:1	4		60.7
2	8	40	8:1	6		85.1
3	8	45	12:1	8		53.4
4	9	35	8:1	8		83.2
5	9	40	12:1	4		90.4
6	9	45	4:1	6		82.7
7	10	35	12:1	6		84.1
8	10	40	4:1	8		78.4
9	10	45	8:1	4		69.5
K_1	66.400	76.000	73.933	73.533		
K_2	85.433	84.633	79.267	83.967		
K_3	77.333	68.533	75.967	71.667		
R	19.033	16.100	5.334	12.300		
优选水平	10	40	8:1	6		

由表6分析结果可知:各因素对产物得率的影响顺序为:催化剂用量>反应温度>反应时间>反应物质的量之比.产物合成最佳的工艺条件:葱二酚用量为0.025 mol, $n(\text{乙酸酐}):n(\text{葱二酚})=8:1$,反应温度40℃,反应时间6 h,催化剂为吡啶,用量为葱二酚质量的10%.

2.7 稳定性试验

根据正交试验的优选结果,对5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢葱-1,4-二酚二乙酸酯的合成的最佳反应条件,进行反应工艺条件的稳定性实验,共进行3次实验,实验结果分别为94.2%、92.6%、93.5%,肯定了最佳酰化工艺条件.合成产物的平均得率是93.4%.

3 结论

(1) 以月桂烯和对苯醌为起始原料,经过Diels-Alder反应和酯化反应合成了5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢葱-1,4-二酚二乙酸酯;通过元素分析、红外光谱、 $^1\text{H NMR}$ 和 $^{13}\text{C NMR}$ 对产物进行了表征.

(2) 通过单因素实验及正交试验系统考察了酰化反应的催化剂种类、催化剂用量、反应温度、反应时间和反应物物质的量之比对产物得率的影响,得出5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢葱-1,4-二酚二乙酸酯合成的最佳工艺条件为:葱二酚用量为0.025 mol, $n(\text{乙酸酐}):n(\text{葱二酚})=8:1$,催化剂为吡啶,用量为葱

二酚质量的 10% ,反应温度 40℃ ,反应时间 6 h. 在上述条件下 ,产物得率为 92.9% .

[参考文献]

- [1] 曹亮,周建军. 蒽醌类化合物的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2009, 24(3): 237-238.
- [2] Castro M A, Miguel del Corral J M, Gordaliza M, et al. A novel synthetic route to cytotoxic 1,4-anthraquinones from 1,4-benzoquinones[J]. 2005, 19: 3 202-3 209.
- [3] Molinari A, Oliva A, Aguilera N, et al. New antineoplastic prenylhydroquinones synthesis and evaluation[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2000, 8: 1 027-1 032.
- [4] Fonteneau N, Martin P, Mondon M, et al. Synthesis of quinone and xanthone analogs of rhein[J]. Tetrahedron, 2001, 44(57): 9 131-9 135.
- [5] Molinari A, Oliva A, Miguel del Corral J M, et al. Cytotoxic-antineoplastic activity of acetyl derivatives of prenylnaphthohydroquinone[J]. Farmaco, 2004, 8(59): 651-656.
- [6] Ling T T, Xing A X, Theodorakis E A. Enantioselective total synthesis of avarol and avarone[J]. Angew Chem, 1999, 38(20): 3 089-3 091.
- [7] 王增涛,金光洙. 天然来源萘醌类化合物抗肿瘤活性研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(9): 2-5.
- [8] Molinari A, Oliva A, Ojeda C, et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of 6-(3-pyrazolylpropyl) derivatives of 1,4-naphthohydroquinone-1,4-diacetate[J]. Arch Pharm Chem Life Sci, 2009, 342: 591-599.
- [9] Molinari A, Oliva A, Ojeda C, et al. New cytotoxic-antineoplastic prenyl-1,2-naphthohydroquinone derivatives[J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(24): 6 645-6 650.

[责任编辑: 顾晓天]

(上接第 60 页)

- [7] Hoffman M N, Martin S T, Choi W Y, et al. Environmental applications of semiconductor photocatalysis [J]. Chemical Reviews, 1995, 95(1): 69-76.
- [8] 刘守新,孙承林,张世润. 煤质活性炭的光催化再生[J]. 催化学报, 2003, 24(5): 355-358.
- [9] 刘守新,孙承林,张世润. 木质活性炭的光催化再生[J]. 林产化学与工程, 2003, 23(2): 12-16.
- [10] Liu S X, Zhang S R, Sun C L. Photocatalytic regeneration of exhausted activated carbon saturated with phenol [J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2004, 73(6): 1 017-1 024.
- [11] Wang Y P, Li J, Peng P Y, et al. Preparation of S-TiO₂ photocatalyst and photodegradation of L-acid under visible light [J]. Applied Surface Science, 2008, 254(16): 5 276-5 280.
- [12] 马秀燕,尹琴. 钒钛磁矿中二氧化钛的测定[J]. 南方钢铁, 2000, 116: 20-22.
- [13] 王玉萍,彭盘英,丁海燕,等. TiO₂/活性炭负载光催化剂的制备与光催化性能[J]. 环境科学学报, 2005, 25(5): 611-617.
- [14] 杨静漪,李理,藺玉胜,等. 纳米 ZrO₂ 水悬浮液稳定性的研究[J]. 无机材料学报, 1997, 12(5): 665-670.
- [15] 赵建宏,宋成盈,王流域. 催化剂结构和分子设计[M]. 北京: 中国工人出版社, 1998: 25-34.
- [16] 陈庆春,邓慧宇,马燕明. 聚乙二醇在新材料制备中的作用和机理[J]. 日用化学工业, 2002, 32(5): 35-38.
- [17] 樊金串,黄伟,吴世建. 聚乙二醇辅助溶胶-凝胶法制备 Cu-Zn-Al 双功能催化剂的结构和催化性能[J]. 催化学报, 2011, 32(1): 139-143.

[责任编辑: 顾晓天]