

• 药物化学 •

6-氯-苯并二氢- γ -吡喃酮的合成研究*

熊晓云 邹 永¹ 梅其炳 赵德化² (西安 710032 第四军医大学药理教研室; ¹ 广州 510650 中国科学院广州化学研究所)

摘要 目的: 合成氧杂非甾体雌激素类似物制备的关键中间体 6-氯-苯并二氢- γ -吡喃酮。方法: 以对氯苯酚为起始原料经亲核加成、水解和环合反应合成了 6-氯-苯并二氢- γ -吡喃酮。结果: 合成产物的结构经熔点、红外光谱、核磁共振氢谱和质谱确证。结论: 该合成工艺简单, 产品质量好且成本低。

关键词 对氯苯酚; 6-氯-苯并二氢- γ -吡喃酮; 合成

Synthesis of 3, 4-2H-6-chlorobenzopyran-4-one

Xiong XY, Zou Y¹, Mei QB, Zhao DH² (¹Pharmacology Department of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032; ²Chinese Scientific Academy Guangzhou Chemistry Institute, Guangzhou 510650)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To synthesize 3, 4-2H-6-chlorobenzopyran-4-one, a key intermediate for the preparation of oxanosteroidal estrogen analogues. **METHODS:** 3, 4-2H-6-chlorobenzopyran-4-one was synthesized by reactions of nucleophilic addition, hydrolyzation and cycloaddition from p-hydroxyanisole. **RESULTS:** The chemical structure of the product was determined by melting point, IR, ¹H NMR and MS. **CONCLUSION:** The synthetic technique is comparably simple, with better quality of the product and much lower costs.

KEY WORDS p-chlorophenol, 3, 4-2H-6-chlorobenzopyran-4-one, synthesis

6-氯-苯并二氢- γ -吡喃酮 (1) 是氧杂非甾体雌激素选择性雌激素受体调节剂 (SERMS) 全合成的关键中间体^[1], 且未见文献报道。对于此类化合物的合成, 文献^[2,3]报道可采取以下两条路线: 1) 以对氯苯酚为起始原料与 3-溴丙酸/KOH/K₂CO₃/H₂O 反应制备 β -对氯苯氧基-丙酸 (3), 3 与 AlCl₃/PCl₅ 或 P₂O₅ 环合制备 6-氯-苯并二氢- γ -吡喃酮 (1)。2) 以对氯苯酚为起始原料与丙烯腈/三甲基苄基胺或甲醇钠反应制备 β -对甲氧基苯氧基-丙腈 (2), 2 经浓盐酸水解得 3, 3 与 AlCl₃/PCl₅ 或浓硫酸环合, 经石油醚或乙醇重结晶制备 (1)。其中, 路线 1 的合成路线短, 但第一步反应收率一般较

低 (< 30%) 且 β -溴丙酸的价格亦贵, 故无实用价值; 路线 2 的合成路线虽长, 但加成和水解两步反应的收率都较高 (两步总收率约 45.5%), 且所用试剂易得且价廉, 故本文按路线 2 进行, 并对其各步工艺进行了较大的改进, 即酚类化合物对丙烯腈的加成反应, 本文改用金属钠为碱性催化剂, 效果良好; β -对氯苯氧基-丙酸的环合反应, 本文改用多聚磷酸 (PPA) 为环合剂, 收率较高; 石油醚或乙醇重结晶纯化环合产物, 难以除尽有色杂质, 且产品损失较严重, 本文摸索发现化合物 1 可经水蒸气蒸馏获得高纯度产品。合成路线见图 1。

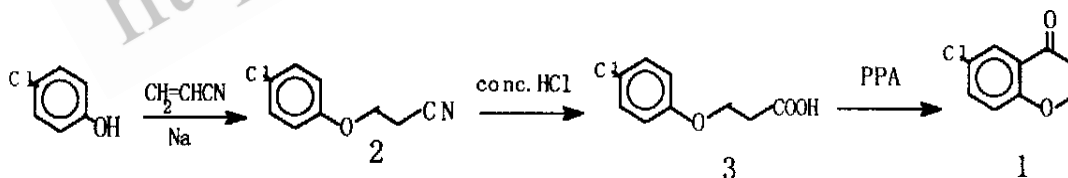


Fig 1 Synthetic route of 3, 4-2H-6-chlorobenzopyran-4-one

1 材料与仪器

所有试剂均系市售商品, 除特别注明者外均未作进一步处理。熔点用 b 形管测定, 温度计未校正, 红外光谱用 PE983G 仪测定, 核磁共振氢谱用 BRUKERAC-E200 仪测定, 质谱用日立 M80A 仪测定。

2 实验部分

2.1 β -对氯苯氧基-丙腈 (2) 的制备

将 80g (0.08mol) 对氯苯酚, 339mL 新蒸丙烯腈及催化

量钠加入反应瓶中, 升温回流反应 48h 以上, TLC 监控反应进程 (氯仿展开, 紫外灯下观察)。反应浓缩液中加入碳酸钾

* 2000 年广东省自然科学基金资助课题 No. 000942

联系人及第一作者: 熊晓云 (1971-), 女, 药理博士研究生, 讲师, 华西医科大学 95 届药物化学硕士。现主要从事选择性雌激素受体调节剂的合成及药理作用研究。Tel: 029-3374555, E-mail: xiongxiaoyun71@hotmail.com.

饱和水溶液,析出固体,过滤,水洗至滤液呈中性,干燥,无水乙醇重结晶得 β -对氯苯氧基-丙腈 9.3g,白色结晶,mp 45~47℃,收率 64%(文献值^[4] mp 45~47℃,收率 64%)。¹H NMR(CDCl₃, ppm): 6.90~7.84(m, 3H, pH), 4.28(t, 2H, OCH₂), 2.91(t, 2H, CH₂CN)。

2.2 β -对氯苯氧基-丙酸(3)的制备

反应瓶中依次加入 100g β -对氯苯氧基-丙腈(0.55mol)和 236mL 浓盐酸,升温回流 4h。反应液过滤,水洗固体。产品干燥后用石油醚重结晶得 β -对氯苯氧基-丙酸 99.7g,白色针状结晶,mp 137~139℃,收率 90%(文献值^[4] mp 137~139℃,收率 64%)。¹H NMR(CDCl₃, ppm): 6.96~7.84(m, 3H, pH), 4.25(t, 2H, OCH₂), 2.85(t, 2H, CH₂CO), 11.9(s, 1H, COOH)。

2.3 6-氯-苯并二氢- γ -吡喃酮(1)的制备

将 60g 五氧化二磷投入 250mL 反应瓶中,外用冰浴冷却,启动机械搅拌,缓慢滴加 40mL 磷酸,升温至 100℃,控制内温在 100~105℃,搅拌 1h,得到无色透明粘稠液即多聚磷酸(PPA)。向其加入 10g β -对氯苯氧基-丙酸(0.05mol),控制内温 85~86℃ 反应 1h,反应液由白色至浅黄色直至血红色,反应完毕加入适量冰水溶解。置于冰箱冷却,有浅黄色固体析出,过滤,水洗至中性,固体用水蒸气蒸馏纯化。馏液置于冰箱冷冻,冰化后析出白色针状结晶,过滤,低温干燥得无色针状结晶 7.6g, mp 99~101℃,收率 84%。IR(KBr, cm⁻¹): 2961, 2958, 1928, 1752, 1675, 1599, 1478, 1458, 1279, 929, 871, 721。¹H NMR(CDCl₃, ppm): 6.96~7.84(m, 3H, pH),

4.52(t, 2H, OCH₂), 2.80(t, 2H, CH₂CO)。MS(m/e): 184(M⁺+1, 81), 182(M⁺-1, 100), 156(8), 154(42), 149(18), 126(18), 108(10), 82(10), 57(10)。

3 讨论

3.1 酚类化合物对丙烯腈的加成,文献多采用氢氧化三甲基苄基胺或甲醇钠为催化剂,本文采用金属钠为催化剂,获得良好效果。

3.2 本文采用 PPA 对 β -对氯苯氧基-丙酸环合收率较高。环合产物的纯化文献报道系采用石油醚或乙醇重结晶,但是该法难以除尽有色杂质,且产品损失较严重,而本文摸索发现该化合物经水蒸气蒸馏可获得高纯度产品。

致谢:本文工作曾在四川大学华西药学院郑虎教授、翁玲玲教授指导下完成。

参考文献

- 1 郑虎,邹永,翁玲玲.苯并二氢吡喃类非甾体雌激素衍生物的合成.中国药物化学杂志,1999,9(4):285.
- 2 陈俊杰,孙常晟,宋鸿钢等.3-二炔氨基甲基-苯并氧六圆-4-酮类衍生物的制备.化学学报,1956,22(6):455.
- 3 Wiley PF. Amebicidal chromones, J Am Chem Soc, 1951, 73(9):4205.
- 4 Zieger G., Heilmann D., Henning D., Kempter G., Wiss Z. Paedagog. Hochschule 'Karl Liebknecht' Potsdam Potsdam, 29-46.

收稿日期:2000-11-22