



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102079737 B

(45) 授权公告日 2012.09.05

(21) 申请号 201010616467.0

(22) 申请日 2010.12.31

(73) 专利权人 昆明理工大学

地址 650093 云南省昆明市五华区学府路
253 号

(72) 发明人 杨健 吴婷 杨波 吴远双

(51) Int. Cl.

C07D 311/30(2006.01)

(56) 对比文件

Farooq, M. O. 等. Die
Anthoxanthinglykoside von Apium
petroselinum und eine neue Synthes des
Apigenins. 《Archiv der Pharmazie》. 1959, 第
292 卷 (第 12 期), 792-796.

审查员 徐文亮

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

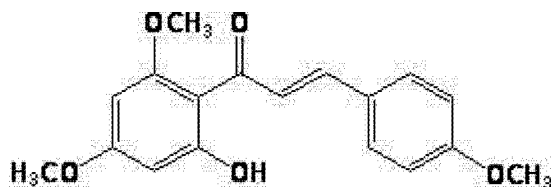
一种制备芹菜素的方法

(57) 摘要

本发明提供一种制备芹菜素的方法, 通过以
2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮为原料与对甲氧基
苯甲醛在碱的催化下进行缩合获得化合物 II ; 在
催化剂存在的条件下进行环合反应, 获得化合物
III ; 在隔氧条件下和酸性条件下加热脱去甲氧基
后, 即得到芹菜素。本发明利用化学合成法制备芹
菜素, 其优点在于: 工艺简单, 产物分离纯化处理
简便; 产率高; 具备规模生产的潜力; 原料来源丰
富, 成本低。

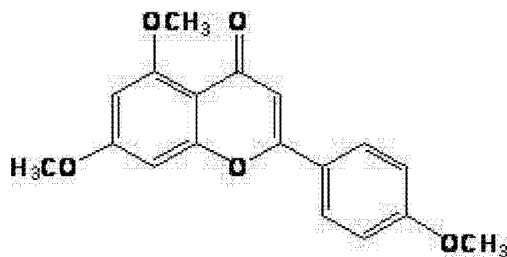
1. 一种制备芹菜素的方法,其特征在于经过下列各步骤:

(1) 称取 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮,按 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮与对甲氧基苯甲醛的摩尔比为 1 : 1~1.2 称取对甲氧基苯甲醛,再按固液比为 1 : 10 加入甲醇或乙醇进行溶解,再加入氢氧化钾或氢氧化钠,使碱在溶液中的浓度为 10~25%,在 20~40℃下搅拌 20~40h,然后经过用浓盐酸溶液调节反应液 pH=3~4,将反应液抽滤,滤饼用蒸馏水洗涤,滤饼再进行干燥后得化合物 II;



II

(2) 取化合物 II,按固液比为 1 : 1~10 加入二甲基亚砜,加入原料质量 0.5~3% 的催化剂碘或碘化盐,加热至 80~150℃,搅拌 3~30h,冷却后再经过称取与催化剂等质量的亚硫酸氢钠,加入二甲基亚砜体积的 5~10 倍的水,配成亚硫酸氢钠溶液,将步骤(2)中冷却后溶液加入亚硫酸氢钠溶液中,搅拌 0.5~1h,静置过夜,抽滤后将滤饼干燥得到化合物 III;



III

(3) 称取化合物 III,按固固比或固液比为 1 : 5~20 加入固体盐酸吡啶、质量浓度为 48% 的氢溴酸溶液或质量浓度为 56% 的氢碘酸醋酸溶液,混合均匀后,在氮气保护下加热至 100~180℃,反应 6~10 小时,然后冷却至室温,再经过按反应物与水的体积比为 1 : 10~20 加入水中,静置过夜,抽滤后干燥后得到芹菜素,即化合物 I。

一种制备芹菜素的方法

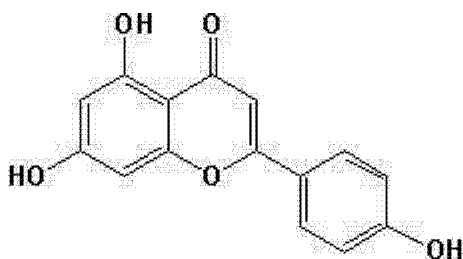
技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备芹菜素的方法,属于药物合成领域。

背景技术

[0002] 芹菜素,系统命名为 4',5,7-三羟基黄酮,其结构式如式 I 所示。芹菜素,是天然存在的一种黄酮类化合物,有“植物雌激素”之称,广泛存在于多种水果、蔬菜、豆类和茶叶中,其中芹菜中含量最高。具有多种药理作用,如:抗肿瘤、抗炎、抗动脉硬化、抗血栓、抗焦虑、抗菌、抗病毒、抗氧化等作用,目前临床主要用于抗肿瘤。

[0003]



[0004] I

[0005] 芹菜素抗癌范围较广,体外试验证明,其对多种肿瘤细胞均有抑制作用,如:乳腺癌细胞、胃癌细胞、前列腺癌细胞、肝癌细胞、卵巢癌细胞等均有抑制作用。

[0006] 芹菜素可通过下调 Mdm2 的表达来激活 p14ARF-Mdm2-p53 途径,还可通过激活 p53 / waf1 途径,增加 p53 的稳定性,使肿瘤细胞内 P53 蛋白、P21 / WAF1 蛋白水平升高,诱导多种癌细胞系的细胞阻滞,将细胞周期阻滞在 G₂ / M 期,并通过 p53 途径诱导肿瘤细胞凋亡。核因子- κ B (NF- κ B)、B 细胞淋巴瘤 / 白血病-2 (Bcl-2)、Bax 也参与了芹菜素诱导肿瘤细胞凋亡的作用。

[0007] 由于芹菜素在原药材中的含量很低,通常都采用从植物中直接提取的方法来制备芹菜素。通过化学合成法制备芹菜素可以提高芹菜素生产效率,并且可以大大提高药物的质量,因此也受到了国内外药学工作者的重视。目前,以化学合成法大量制备芹菜素的方法报道不多,而以 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮为原料合成芹菜素仍未见报道。

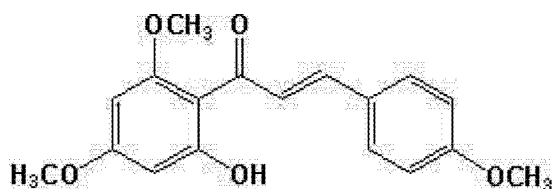
发明内容

[0008] 为解决化学合成法制备芹菜素,本发明提供一种原料丰富、产率高、工艺简单的制备芹菜素的方法,本发明是通过如下技术方案实现的:

[0009] 一种制备芹菜素的方法,经过下列各步骤:

[0010] (1)称取 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮,按 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮与对甲氧基苯甲醛的摩尔比为 1 : 1~1.2 称取对甲氧基苯甲醛,再按固液比为 1 : 10 加入溶剂进行溶解,再加入碱,使碱在溶液中的浓度为 10~25%,在 20~40℃下搅拌 20~40h,然后再处理后得化合物 II ;

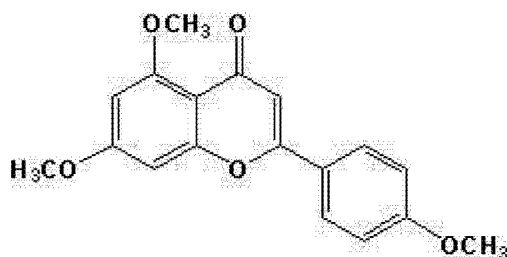
[0011]



[0012] II

[0013] (2)取化合物II,按固液比为1 : 1~10加入溶剂,加入原料质量0.5~3%的催化剂,加热至80~150℃,搅拌3~30h,冷却后再处理得到化合物III;

[0014]



[0015] III

[0016] (3)称取化合物III,按固固比或固液比为1 : 5~20加入酸性催化剂,混合均匀后,在氮气保护下加热至100~180℃,反应6~10小时,然后冷却至室温,再处理后得到芹菜素,即化合物I。

[0017] 所述步骤(1)中的碱为氢氧化钾或氢氧化钠。

[0018] 所述步骤(1)中的溶剂为甲醇或乙醇。

[0019] 所述步骤(1)中的再处理是经过用浓盐酸溶液调节反应液pH=3~4,将反应液抽滤,滤饼用蒸馏水洗涤,滤饼再进行干燥。

[0020] 所述步骤(2)中的催化剂为碘、碘化盐。

[0021] 所述步骤(2)中的溶剂为二甲基亚砷。

[0022] 所述步骤(2)中的再处理是经过称取与催化剂等质量的亚硫酸氢钠,加入溶剂体积的5~10倍的水,配成亚硫酸氢钠溶液,将步骤(2)中冷却后溶液加入亚硫酸氢钠溶液中,搅拌0.5~1h,静置过夜,抽滤后将滤饼干燥,

[0023] 所述步骤(3)中的酸性催化剂为固体盐酸吡啶、氢溴酸溶液或氢碘酸醋酸溶液。

[0024] 所述步骤(3)中的氢溴酸溶液的质量浓度为48%。

[0025] 所述步骤(3)中的氢碘酸醋酸溶液的质量浓度为56%。

[0026] 所述步骤(3)中的再处理是经过按反应物与水的体积比为1 : 10~20加入水中,静置过夜,抽滤后干燥。

[0027] 所述试剂均为市购产品,其中甲醇、乙醇、二甲亚砷为溶液,浓度为常规市购产品的浓度;对甲氧基苯甲醛、氢氧化钾、氢氧化钠、碘、碘化盐、盐酸吡啶、亚硫酸氢钠为固体,为常规市购产品。

[0028] 本发明利用化学合成法制备芹菜素,其优点在于:

[0029] 1、工艺简单,产物分离纯化处理简便;

[0030] 2、产率高;反应摩尔总收率达到50%以上,具备规模生产的潜力。

[0031] 3、原料来源丰富,成本低。

具体实施方式

[0032] 下面结合实施例对本发明做进一步描述。

[0033] 实施例 1

[0034] (1) 称取 19.6g 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮,按 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮与对甲氧基苯甲醛的摩尔比为 1 : 1.2 称取 16.3g 对甲氧基苯甲醛,再按固液比为 1 : 10 加入 356mL 甲醇进行溶解,再加入氢氧化钠,使碱在溶液中的浓度为 15%,在 20℃ 下搅拌 40h,然后用浓盐酸溶液调节反应液 pH=3,将反应液抽滤,滤饼用蒸馏水洗涤,滤饼干燥后得化合物 II ;收率 90% ;m. p. :112~116 ;¹HNMR (CDCl₃) 表征 : δ 3.82(s, 3H),3.85(s, 3H),3.92(s, 3H), 5.97(d, J=1.9Hz, 1H),6.11(d, J=1.9Hz, 1H),6.93(d, J=7.5Hz, 2H),7.56(d, J=7.5 Hz, 2H),12.78(s, 1H) ;

[0035] (2)取 15.7g 化合物 II,按固液比为 1 : 1 加入 15.7mL 二甲基亚砜,加入 0.0785g 碘,加热至 150℃,搅拌 3h,冷却 ;称取 7.85g 的亚硫酸氢钠,加入 78.5mL 的水,配成亚硫酸氢钠溶液,将冷却后溶液加入亚硫酸氢钠溶液中,搅拌 1h,静置过夜,抽滤后将滤饼干燥,得到化合物 III ;收率 84% ;m. p. :158~160 ;¹HNMR(CDCl₃) 表征 : δ 3.99(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.49(d, J=2.2Hz, 1H) ;6.68(d, J=2.2Hz, 1H) ;6.81(s, 1H) ;7.13(d, J=7.5Hz, 2H) ;7.95(d, J=7.5Hz, 2H) ;

[0036] (3) 称取 3.1g 化合物 III,按固固比为 1 : 5 加入 15.5g 盐酸吡啶,混合均匀后,在氮气保护下加热至 150℃,反应 6 小时,然后冷却至室温,按反应物与水的体积比为 1 : 15 加入水中,静置过夜,抽滤后干燥,得到芹菜素,即化合物 I ;收率 82% ;m. p. :345~350 ;¹HNMR(DMSO) 表 征 : δ 6.18(s, 1H),6.47(s, 1H),6.78(s, 1H),6.91(d, J=7.8Hz, 2H),7.91(d, J=7.8Hz, 2H),10.36(s, 1H),10.85(s, 1H),12.95(s, 1H)。

[0037] 实施例 2

[0038] (1) 称取 19.6g 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮,按 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮与对甲氧基苯甲醛的摩尔比为 1 : 1 称取 13.6g 对甲氧基苯甲醛,再按固液比为 1 : 10 加入 332mL 乙醇进行溶解,再加入氢氧化钾,使碱在溶液中的浓度为 10%,在 40℃ 下搅拌 20h,然后用浓盐酸溶液调节反应液 pH=4,将反应液抽滤,滤饼用蒸馏水洗涤,滤饼干燥后得化合物 II ;收率 90% ;m. p. :112~116 ;¹HNMR (CDCl₃) 表征 : δ 3.82(s, 3H),3.85(s, 3H),3.92(s, 3H), 5.97(d, J=1.9Hz, 1H),6.11(d, J=1.9Hz, 1H),6.93(d, J=7.5Hz, 2H),7.56(d, J=7.5 Hz, 2H),12.78(s, 1H) ;

[0039] (2) 取 15.7g 化合物 II,按固液比为 1 : 10 加入 157mL 二甲基亚砜,加入 0.157g 碘化钾,加热至 80℃,搅拌 30h,冷却 ;称取 15.7g 的亚硫酸氢钠,加入 125.6mL 的水,配成亚硫酸氢钠溶液,将冷却后溶液加入亚硫酸氢钠溶液中,搅拌 0.5h,静置过夜,抽滤后将滤饼干燥,得到化合物 III ;收率 80% ;m. p. :158~160 ;¹HNMR(CDCl₃) 表征 : δ 3.99(s, 3H), 4.03(s, 3H),4.07(s, 3H), 6.49(d, J=2.2Hz, 1H) ;6.68(d, J=2.2Hz, 1H) ;6.81(s, 1H) ;7.13(d, J=7.5Hz, 2H) ;7.95(d, J=7.5Hz, 2H) ;

[0040] (3) 称取 3.1g 化合物 III,按固液比为 1 : 10 加入 31mL 质量浓度为 56% 氢溴酸醋酸溶液,混合均匀后,在氮气保护下加热至 100℃,反应 10 小时,然后冷却至室温,按反应液与水的体积比为 1 : 10 加入 310mL 水中,静置过夜,抽滤后干燥,得到芹菜素,即化合物 I ;收率 70% ;m. p. :345~350 ;¹HNMR(DMSO) 表征 : δ 6.18(s, 1H),6.47(s, 1H),

6.78(s, 1H), 6.91(d, J=7.8Hz, 2H), 7.91(d, J=7.8Hz, 2H), 10.36(s, 1H), 10.85(s, 1H), 12.95(s, 1H)。

[0041] 实施例 3

[0042] (1) 称取 19.6g 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮, 按 2,4-二甲氧基-6-羟基苯乙酮与对甲氧基苯甲醛的摩尔比为 1 : 1 称取 13.6g 对甲氧基苯甲醛, 再按固液比为 1 : 10 加入 332mL 乙醇进行溶解, 再加入氢氧化钾, 使碱在溶液中的浓度为 25%, 在 30℃ 下搅拌 30h, 然后用浓盐酸溶液调节反应液 pH=3, 将反应液抽滤, 滤饼用蒸馏水洗涤, 滤饼干燥后得化合物 II ; 收率 88% ; m. p. : 112~116 ; ¹HNMR (CDCl₃) 表征 : δ 3.82(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.92(s, 3H), 5.97(d, J=1.9Hz, 1H), 6.11(d, J=1.9Hz, 1H), 6.93(d, J=7.5Hz, 2H), 7.56(d, J=7.5 Hz, 2H), 12.78(s, 1H) ;

[0043] (2) 取 15.7g 化合物 II, 按固液比为 1 : 5 加入 78.5mL 二甲基亚砜, 加入 0.471g 碘化钠, 加热至 100℃, 搅拌 20h, 冷却 ; 称取 15.7g 的亚硫酸氢钠, 加入 785mL 的水, 配成亚硫酸氢钠溶液, 将冷却后溶液加入亚硫酸氢钠溶液中, 搅拌 0.5h, 静置过夜, 抽滤后将滤饼干燥, 得到化合物 III ; 收率 83% ; m. p. : 158~160 ; ¹HNMR (CDCl₃) 表征 : δ 3.99(s, 3H), 4.03(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.49(d, J=2.2Hz, 1H) ; 6.68(d, J=2.2Hz, 1H) ; 6.81(s, 1H) ; 7.13(d, J=7.5Hz, 2H) ; 7.95(d, J=7.5Hz, 2H) ;

[0044] (3) 称取 3.1g 化合物 III, 按固液比为 1 : 20 加入 62mL 质量浓度为 48% 的氢溴酸溶液, 混合均匀后, 在氮气保护下加热至 180℃, 反应 8 小时, 然后冷却至室温, 按反应液与水的体积比为 1 : 20 加入 1240mL 水中, 静置过夜, 抽滤后干燥, 得到芹菜素, 即化合物 I ; 收率 75% ; m. p. : 345~350 ; ¹HNMR (DMSO) 表征 : δ 6.18(s, 1H), 6.47(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.91(d, J=7.8Hz, 2H), 7.91(d, J=7.8Hz, 2H), 10.36(s, 1H), 10.85(s, 1H), 12.95(s, 1H)。

[0045] 以上所述仅是本发明的优选实施方式, 应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以做出若干改进和润饰, 这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。