

医药与日化原料

## 双羟基吡喃酮化合物的合成及清除自由基性能

王清福<sup>1</sup>, 蔡莉莉<sup>1</sup>, 刘前进<sup>1</sup>, 杜佳<sup>1</sup>, 万帅<sup>1</sup>,  
白冰<sup>2</sup>, 席高磊<sup>1\*</sup>, 陈芝飞<sup>1\*</sup>

(1. 河南中烟工业有限责任公司 技术中心, 河南 郑州 450000; 2. 郑州轻工业大学 食品与生物工程学院, 河南 郑州 450000)

**摘要:** 分别以麦芽酚和乙基麦芽酚为起始原料, 经乙酰化、钯碳氢化、羰基  $\alpha$  位乙酰氧化和脱乙酰基 4 步反应, 合成了双羟基吡喃酮化合物 2,3-二氢-3,5-二羟基-6-甲基-4*H*-吡喃-4-酮 (V a) 和 2,3-二氢-3,5-二羟基-6-乙基-4*H*-吡喃-4-酮 (V b)。利用 <sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR 和 HRMS 对每步反应的产物进行了结构表征, 优化了合成反应工艺, 通过清除自由基实验对化合物的抗氧化活性进行了测试。结果表明, 双羟基吡喃酮化合物表现出优异的抗氧化活性, 其中 V b 对 2,2'-偶氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐自由基 (ABTS<sup>+</sup>•)、2,2-二(4-叔辛基苯基)-1-苦肟基自由基 (DPPH•) 和 Galvinoxyl 自由基 (Galvinoxyl•) 的清除率分别为 88.9%、83.8% 和 68.4%, 明显高于维生素 E (V<sub>E</sub>) 和 2,6-二叔丁基对甲酚 (BHT)。构效关系表明, 在吡喃酮结构中引入羟基或增强侧链取代基的给电子能力均能提高化合物清除自由基的能力。

**关键词:** 双羟基吡喃酮; 合成; 工艺优化; 自由基; 抗氧化活性; 医药原料

**中图分类号:** O626.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 06-1205-07

## Synthesis and free radical scavenging properties of dihydroxypyranone compounds

WANG Qingfu<sup>1</sup>, CAI Lili<sup>1</sup>, LIU Qianjin<sup>1</sup>, DU Jia<sup>1</sup>, WAN Shuai<sup>1</sup>,  
BAI Bing<sup>2</sup>, XI Gaolei<sup>1\*</sup>, CHEN Zhifei<sup>1\*</sup>

(1. Technology Center, China Tobacco Henan Industrial Co., Ltd., Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. College of Food and Bioengineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450000, Henan, China)

**Abstract:** 2,3-Dihydro-3,5-dihydroxyl-6-methyl-4*H*-pyran-4-one (V a) and 2,3-dihydro-3,5-dihydroxyl-6-ethyl-4*H*-pyran-4-one (V b), two types of dihydroxypyranones, were synthesized respectively by a four-step reaction of acetylation, palladium hydrogenation, carbonyl  $\alpha$ -acetoxylation and deacetylation using maltol and ethyl maltol as raw materials. The structure of each product was then characterized by <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR and HRMS followed by optimization of the synthesis process. Furthermore, the two dihydroxypyranones exhibited excellent antioxidant activity demonstrated by free radical scavenging assay. The scavenging rates against diammonium 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) free radical (ABTS<sup>+</sup>•), 2,2-di(4-*tert*-octylphenyl)-1-picrylhydrazyl free radical (DPPH•) and Galvinoxyl free radical (Galvinoxyl•) of V b were 88.9%, 83.8% and 68.4% respectively, obviously higher in comparison to vitamin E and 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenol. The structure-activity relationship revealed that introduction of hydroxyl groups into the structure of pyranone or enhancement of electron donating ability of side chain substituents contributed to the free radical scavenging capability improvement.

**Key words:** dihydroxypyranones; synthesis; process optimization; free radicals; antioxidant activity; drug materials

科学研究表明, 体内产生的过量自由基可以破坏细胞内 DNA 和蛋白质的结构, 是造成人体衰老、

收稿日期: 2022-01-16; 定用日期: 2022-03-23; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220057

作者简介: 王清福 (1990—), 男, 博士, E-mail: wqfhost@163.com。联系人: 席高磊 (1987—), 男, 博士, E-mail: xigaoleijida@126.com; 陈芝飞 (1979—), 男, 研究员, E-mail: chenzhifei@126.com。

疾病的主要原因之一<sup>[1]</sup>。及时清除多余自由基，保持体内氧化还原平衡是预防衰老和疾病的重要措施。因此，设计并合成具有抗氧化活性的化合物，是医药、食品、保健等领域的热门课题<sup>[2-10]</sup>。

吡喃酮是一类六元含氧杂环化合物，广泛存在于天然产物及其衍生物中<sup>[11-13]</sup>。吡喃酮类化合物具有良好的药物活性，在抗氧化<sup>[14-15]</sup>、抗增殖<sup>[16]</sup>、抗炎<sup>[17-18]</sup>、抗菌<sup>[19-20]</sup>、抗肿瘤<sup>[21-22]</sup>、抗 HIV<sup>[23]</sup>等方面都有着广泛的应用，是一类极其重要的医药合成中间体。然而，研究表明，吡喃酮类化合物结构本身抗氧化活性较低<sup>[24]</sup>，因此，有必要通过结构修饰引入如羟基、给电子基等基团对其结构进行改进，合成抗氧化活性更强的新型羟基吡喃酮类化合物。姜柳<sup>[25]</sup>合成了一系列 2-芳杂环乙烯基-5-羟基-4-吡喃酮类化合物，显示出优良的  $A\beta$  聚集抑制活性和抗氧化活性。黎奕斌<sup>[26]</sup>和刘君<sup>[27]</sup>合成了系列羟基吡喃酮衍生物，表现出较强的铁螯合能力和生物膜抑制活性。羟基吡喃酮类化合物的抗氧化活性高度依赖于  $Fe^{3+}$  的存在，可以和细胞中  $Fe^{3+}$  形成螯合物，产生活性氧，从而增强其抗氧化能力<sup>[28]</sup>。然而，羟基吡喃酮类化合物在体外无金属离子条件下的抗氧化能力构效关系却鲜见报道。

本文以麦芽酚或乙基麦芽酚为起始原料，通过乙酰化、钯碳氢化、羰基  $\alpha$  位乙酰氧化、脱除乙酰基 4 步反应，合成了两种双羟基吡喃酮化合物，在体外无金属离子条件下，通过 ABTS<sup>+</sup>、DPPH<sup>•</sup> 和 Galvinoxyl<sup>•</sup> 清除实验，考察中间体以及目标产物结构与抗氧化能力的关系，旨在为新型抗氧化剂的合成与开发提供参考。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

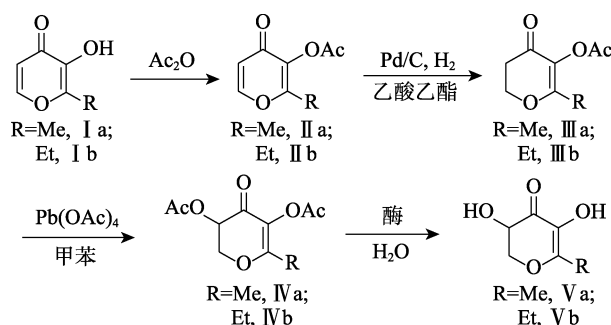
麦芽酚、乙基麦芽酚、钯碳（钯质量分数 5%），分析纯，百灵威科技有限公司；维生素 E（V<sub>E</sub>）、2,6-二叔丁基对甲酚（BHT）、三苯基膦氯化铑 [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]、雷尼镍（Raney Nickel）、硼氢化钠、氯化镍、四乙酸铅、乙酸乙酯、甲苯，分析纯，上海阿拉丁生化科技股份有限公司；脂肪酶（来源于皱褶假丝酵母菌，生化试剂）、2,2'-偶氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐自由基（ABTS<sup>+</sup>）、2,2-二(4-叔辛基苯基)-1-苦肼基自由基（DPPH<sup>•</sup>）、Galvinoxyl 自由基（Galvinoxyl<sup>•</sup>），分析纯，美国 Sigma-Aldrich 公司；Novozyme 435 脂肪酶，分析纯，诺维信公司生物技术有限公司；其他试剂均为分析纯，国药集团化学试剂有限公司。

AVANCE III 600 MHz 核磁共振波谱仪，德国 Bruker 公司；Sciex Triple TOF 6600 高分辨质谱仪，

美国 AB 公司；HP6890-HP5973N 气相色谱/质谱联用仪，美国 Agilent 公司；UV1101 紫外-可见分光光度计，天美（中国）科学仪器有限公司。

### 1.2 方法

化合物 2,3-二氢-3,5-二羟基-6-甲基-4*H*-吡喃-4-酮（V a）和 2,3-二氢-3,5-二羟基-6-乙基-4*H*-吡喃-4-酮（V b）的合成路线如下所示：



#### 1.2.1 化合物 II 的合成

将麦芽酚（I a，10.08 g，80 mmol）或乙基麦芽酚（I b，11.20 g，80 mmol）溶于 15 mL 乙酸酐中，90 °C 反应 6 h 后，向反应液中加入 300 mL 乙酸乙酯稀释，搅拌下分批加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液，直至不再有气泡生成。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤 2 次，分出有机层，用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，减压条件下蒸除溶剂，得到产物 II。

#### 1.2.2 化合物 III 的合成

向 250 mL 圆底烧瓶中依次加入麦芽酚乙酸酯（II a，8.40 g，50 mmol）或乙基麦芽酚乙酸酯（II b，9.10 g，50 mmol），钯碳（0.91 g）和乙酸乙酯（120 mL），氮气置换 3 次，氢气置换 3 次，然后在氢气气氛下室温反应 3 h [TLC 监测，展开剂为 *V*（石油醚）：*V*（乙酸乙酯）=5 : 1]。反应结束后，抽滤除去反应液中不溶物，然后减压条件下蒸除溶剂，残留物经硅胶柱层析，洗脱剂为 *V*（石油醚）：*V*（乙酸乙酯）=3 : 1，得到产物 III。

#### 1.2.3 化合物 IV 的合成

将 2,3-二氢-6-甲基-4*H*-吡喃-4-酮-5-乙酸酯（III a，5.10 g，30 mmol）或 2,3-二氢-6-乙基-4*H*-吡喃-4-酮-5-乙酸酯（III b，5.52 g，30 mmol）溶于无水甲苯（50 mL），通氮气 10 min 除去反应体系中的氧气，然后加入四乙酸铅（19.95 g，45 mmol），100 °C 加热反应 12 h。反应结束后，反应液用饱和 NaCl 溶液洗涤 2 次，分出有机层，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，减压条件下蒸除溶剂，残留物经硅胶柱层析，洗脱剂为 *V*（二氯甲烷）：*V*（乙酸乙酯）=50 : 1，得到产物 IV。

#### 1.2.4 化合物 V 的合成

将 2,3-二氢-6-甲基-4*H*-吡喃-4-酮-3,5-二乙酸酯（IV a，6.84 g，4.5 mmol）或 2,3-二氢-6-乙基-4*H*-吡喃-4-酮-3,5-二乙酸酯（IV b，7.52 g，4.5 mmol）溶于无水甲苯（50 mL），通氮气 10 min 除去反应体系中的氧气，然后加入四乙酸铅（19.95 g，45 mmol），100 °C 加热反应 12 h。反应结束后，反应液用饱和 NaCl 溶液洗涤 2 次，分出有机层，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，减压条件下蒸除溶剂，残留物经硅胶柱层析，洗脱剂为 *V*（二氯甲烷）：*V*（乙酸乙酯）=50 : 1，得到产物 V。

喃-4-酮-3,5-二乙酸酯(IVb, 1.09 g, 4.5 mmol)溶于20 mL水, 加入Novozyme 435脂肪酶(0.05 g), 37 °C反应15 h, 过滤, 滤液用二氯甲烷萃取3次, 合并有机相, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 减压条件下蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析, 洗脱剂为V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 2:1, 得到产物V。

### 1.2.5 产物GC-MS分析

GC-MS条件: 色谱柱为毛细管柱DB-WAX(60 m×250 μm×0.25 μm), 进样口温度280 °C; 升温程序: 初始温度50 °C, 以5 °C/min的速率升至200 °C, 保持30 min。载气: 高纯氮气; 离子源: EI源; 电离能量: 70 eV; 传输线温度: 280 °C; 离子源温度: 230 °C; 四极杆温度: 150 °C; 扫描范围: 30~550 m/Z; 标准质谱库为WILEY、NIST谱库。利用峰面积归一化法计算产物与副产物比例。

### 1.2.6 化合物表征

IIa(GC纯度为98%): 白色固体, 分离收率98%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ: 7.69(d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.40(d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.34(s, 3H), 2.27(s, 3H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz), δ: 172.0, 167.6, 159.1, 154.3, 138.7, 116.8, 20.3, 15.0; HR-ESI-MS, m/Z calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 169.0495, found 169.0494。

IIb(GC纯度为98%): 白色固体, 分离收率96%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ: 7.72(d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.41(d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.60(q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.23(t, J = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz), δ: 172.2, 167.8, 163.1, 154.4, 137.8, 116.7, 22.2, 20.3, 10.8; HR-ESI-MS, m/Z calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 183.0652, found 183.0655。

IIIa(GC纯度为98%): 白色固体, 分离收率80%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ: 4.50(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 1.99(s, 3H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz), δ: 183.9, 168.5, 166.9, 129.3, 67.7, 35.6, 20.3, 16.0; HR-ESI-MS, m/Z calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 171.0652, found 171.0655。

IIIb(GC纯度为97%): 白色固体, 分离收率83%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ: 4.50(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.31(q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.26(s, 1H), 1.13(t, J = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz), δ: 184.2, 170.8, 168.7, 128.4, 67.8, 35.7, 23.0, 20.3, 10.3; HR-ESI-MS, m/Z calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 185.0808, found 185.0805。

IVa(GC纯度为97%): 白色固体, 分离收率50%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ: 5.43(dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.52(dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 4.45(dd, J = 12.0, 8.6 Hz, 1H), 2.27(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.04(s, 3H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz), δ: 179.9, 169.6, 168.3, 167.9, 128.2, 69.3, 68.0, 20.7, 20.2, 16.3; HR-ESI-MS, m/Z calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 229.0863, found 229.0866。

IVb(GC纯度为97%): 白色固体, 分离收率48%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ: 5.44(dd, J = 8.9, 4.8 Hz,

1H), 4.52(dd, J = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 4.44(dd, J = 11.9, 9.0 Hz, 1H), 2.35(qd, J = 7.5, 1.7 Hz, 2H), 2.26(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.14(t, J = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz), δ: 180.3, 171.6, 169.6, 168.4, 127.3, 69.4, 68.1, 23.3, 20.7, 20.2, 10.1; HR-ESI-MS, m/Z calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 243.0863, found 243.0866。

Va(GC纯度为98%): 白色固体, 分离收率90%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ: 4.49(dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 4.44(dd, J = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 4.06(dd, J = 12.1, 10.5 Hz, 1H), 2.12(s, 3H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz), δ: 188.1, 160.3, 131.3, 70.9, 67.1, 15.8; HR-ESI-MS, m/Z calcd. for C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 145.0495, found 145.0494。

Vb(GC纯度为97%): 白色固体, 分离收率95%。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz), δ: 4.50(dd, J = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 4.42(dd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 4.01(dd, J = 12.7, 10.8 Hz, 1H), 2.54-2.43(m, 2H), 1.15(t, J = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz), δ: 188.3, 164.3, 130.4, 71.1, 67.1, 22.8, 10.1; HR-ESI-MS, m/Z calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 159.0652, found 159.0651。

## 1.3 清除自由基性能测试

参照文献[29]方法对化合物清除ABTS<sup>+</sup>性能进行测试。依次称取5.0 mg ABTS<sup>+</sup>、1.5 mg K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>和10 mL乙醇加入到25 mL烧杯中, 完全溶解后放置于暗处24 h, 然后转移至100 mL容量瓶中用乙醇定容, 然后在30 °C水浴30 min, 获得ABTS<sup>+</sup>乙醇溶液。清除ABTS<sup>+</sup>性能测定: 取1.9 mL ABTS<sup>+</sup>乙醇溶液和0.1 mL浓度为200 μmol/L待测化合物乙醇溶液加入试管中快速混匀, 待测化合物终浓度为10 μmol/L, 在最大吸收波长734 nm处记录0~1800 s吸光度值(A)随时间的变化曲线。ABTS<sup>+</sup>清除率按照式(1)计算。

$$\text{ABTS自由清除率}/\% = \left(1 - \frac{A_1}{A_0}\right) \times 100 \quad (1)$$

式中: A<sub>0</sub>为ABTS<sup>+</sup>乙醇溶液和待测化合物混合后起始时刻的吸光度; A<sub>1</sub>为ABTS<sup>+</sup>乙醇溶液和待测化合物混合后反应结束时刻的吸光度。

参照文献[29-30]方法对化合物清除DPPH<sup>•</sup>和Galvinoxyl<sup>•</sup>性能进行测试。DPPH<sup>•</sup>和Galvinoxyl<sup>•</sup>的最终浓度分别为50 μmol/L和100 μmol/L, 分别在最大吸收波长517 nm和428 nm处记录0~1800 s吸光度值(A)随时间的变化曲线。DPPH<sup>•</sup>和Galvinoxyl<sup>•</sup>清除率参照ABTS<sup>+</sup>实验方法计算。

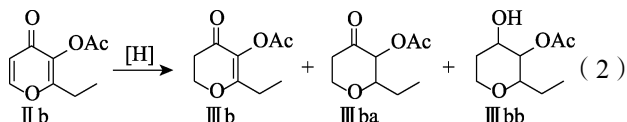
## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件的优化

以Vb的合成为例, 第1步乙酰化反应和第4步脱乙酰反应均可以定量进行, 主要对第2步钡碳氢化反应和第3步乙酰氧化反应进行了合成条件优化。

## 2.1.1 钯碳氢化反应条件优化

化合物 II b 分子中存在多个不饱和双键和羰基, 还原氢化反应的选择性不强, 在生成目标氢化产物 III b 的同时, 还会生成过度还原产物 III ba 和 III bb (反应式如下)。



对氢化反应的催化剂、溶剂、时间等条件进行了优化, 结果见表 1。首先是催化体系的选择, 以  $H_2$  为氢源, 甲醇为溶剂, 室温下  $RhCl(PPh_3)_3$  不能催化化合物 II b 的氢化反应。使用 Raney Nickel 和  $NaBH_4-NiCl_2$  体系为催化剂时, 反应产物难以停留在目标产物 III b 的阶段, 大部分为过度还原产物 III ba 和 III bb。以 Pd/C 为催化剂时目标产物 III b 收率为

50%。以 Pd/C (用量为 10%) 为催化剂, 室温下继续考察了溶剂对反应选择性的影响, 以甲醇、乙醇或乙腈为溶剂时, 反应选择性未得到明显改善。当使用乙酸乙酯作溶剂时, 反应选择性最好, 目标产物 III b 收率为 80%。以乙酸乙酯为溶剂, 继续考察了催化剂 Pd/C 用量对反应的影响, 增加催化剂用量为 15% 时, 反应选择性未发生变化; 降低催化剂用量至 5% 时, 反应选择性略有降低。最后考察了反应时间对反应的影响, 降低反应时间至 3 h, 原料可完全转化, 反应选择性提高至 85%, 目标产物 III b 分离收率为 83%。继续降低反应时间至 2 h, 原料不能完全转化, 反应收率下降。综合以上实验, 得到氢化反应最佳条件, 即  $H_2$  为氢源, Pd/C 为催化剂, 用量为底物 II b 质量的 10%, 乙酸乙酯为溶剂, 室温反应 3 h。

表 1 不同反应条件对化合物 III b 收率的影响

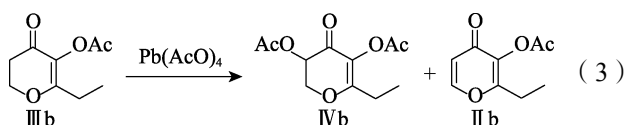
Table 1 Effect of reaction conditions on yield of compound III b

序号	催化剂	催化剂用量/% <sup>①</sup>	溶剂	时间/h	II b 转化率/%	$n(III b)/n(III ba)/n(III bb)$ <sup>②</sup>	III b 收率/% <sup>③</sup>
1	$RhCl(PPh_3)_3$	10	甲醇	5	0	—	0
2	Raney Nickel	10	甲醇	5	100	10/70/20	10
3	$NaBH_4-NiCl_2$ <sup>④</sup>	10	甲醇	5	100	10/80/10	10
4	Pd/C	10	甲醇	5	100	50/40/10	50
5	Pd/C	10	乙醇	5	100	30/60/10	30
6	Pd/C	10	乙腈	5	100	50/50/0	50
7	Pd/C	10	乙酸乙酯	5	100	80/20/0	80(75)
8	Pd/C	15	乙酸乙酯	5	100	80/20/0	80(76)
9	Pd/C	5	乙酸乙酯	5	100	70/30/0	70
10	Pd/C	10	乙酸乙酯	3	100	85/15/0	85(83)
11	Pd/C	10	乙酸乙酯	2	85	75/10/0	75(70)

①催化剂用量以底物 II b 的质量计; ②由 GC-MS 峰面积归一化法分析确定; ③括弧内为分离收率; ④两者物质的量比为 10 : 1。

## 2.1.2 乙酰氧化反应条件优化

III b 的  $\alpha$  位羰基活性较低, 首先对常用乙酰氧化试剂, 如四乙酸铅、三乙酸锰、乙酸银、高锰酸钾/乙酸体系等进行了筛选。实验发现, 只有四乙酸铅为乙酰氧化试剂时有目标产物 IV b 生成, 而且有部分产物发生消除反应生成乙基麦芽酚乙酸酯 II b (反应式如下所示)。因此, 进一步对四乙酸铅用量、溶剂、温度、时间等反应条件进行了优化, 结果见表 2。



以四乙酸铅为乙酰氧化试剂, 反应温度 100  $^{\circ}C$ , 反应时间 30 h, 考察溶剂对反应的影响, 可以看出, 以环己烷、苯为溶剂时, 目标产物收率分别为 5% 和 20%。以甲苯为溶剂时, 目标产物收率为 40%,

因此, 选择甲苯为最佳反应溶剂。以甲苯为溶剂, 在反应温度 100  $^{\circ}C$ , 反应 30 h, 考察四乙酸铅用量对反应的影响, 当四乙酸铅与底物 III b 的物质的量比为 1.5 : 1 时, 目标产物收率为 45%, 增加或降低四乙酸铅用量, 目标产物收率均降低。对温度因素考察发现, 温度为 90  $^{\circ}C$  时即达到目标产物生成量最大, 提高或降低反应温度, 目标产物收率均降低。对时间因素考察发现, 反应 15 h 即达到平衡状态, 继续延长反应时间, 反应产物比例不再发生变化, 因此, 最佳反应时间为 15 h。综合以上实验结果, III b 乙酰氧化反应最优条件为: 四乙酸铅用量与底物 III b 的物质的量比为 1.5 : 1, 甲苯为溶剂, 反应温度 90  $^{\circ}C$ , 反应时间 15 h。在此条件下, 目标产物 IV b 分离收率为 48%。反应结束后, 原料 III b 通过柱层析分离回收, 其纯度在 95% 以上, 可直接重复利用; 原料 III b 的回收率 (即回收得到的 III b 与 III b 初始投料质量的百分比) 为 30%。

表 2 乙酰氧化反应条件的优化

Table 2 Optimization of conditions of acetoxylation reaction

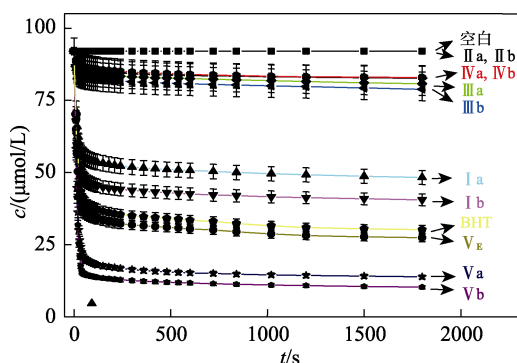
序号	$n(\text{四乙酸铅}) : n(\text{III b})$	溶剂	温度/ $^{\circ}\text{C}$	时间/h	III b 转化率/%	$n(\text{IV b})/n(\text{III b})/n(\text{II b})^{\text{①}}$	IV b 收率/% <sup>②</sup>
1	2 : 1	环己烷	100	30	5	5/95/0	5
2	2 : 1	苯	100	30	60	20/40/40	20
3	2 : 1	甲苯	100	30	60	40/40/20	40
4	3 : 1	甲苯	100	30	60	40/40/20	40
5	1.5 : 1	甲苯	100	30	65	45/35/20	45(42)
6	1 : 1	甲苯	100	30	50	30/50/20	30
7	1.5 : 1	甲苯	110	30	60	40/40/20	40
8	1.5 : 1	甲苯	90	30	60	50/40/10	50(47)
9	1.5 : 1	甲苯	80	30	40	30/60/10	30
10	1.5 : 1	甲苯	90	20	60	50/40/10	50(47)
11	1.5 : 1	甲苯	90	15	60	50/40/10	50(48)
12	1.5 : 1	甲苯	90	10	40	30/60/10	30

①由 GC-MS 峰面积归一化法分析确定; ②括弧内为分离收率。

## 2.2 清除自由基性能研究

### 2.2.1 清除 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 性能分析

以反应时间为横坐标,  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  浓度为纵坐标作图, 得到  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  浓度随时间衰减曲线, 如图 1 所示。

图 1  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  浓度随时间的衰减曲线Fig. 1 Decay curves of concentration of  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  with time

由图 1 可知, 空白实验中  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  浓度随时间延长几乎未发生变化; II a 和 II b 反应体系中  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  浓度随时间变化趋势与空白实验相同, 说明 II a 和 II b 不具备清除  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  的能力。当加入化合物 I、III、IV、V、BHT 或维生素 E ( $\text{V}_E$ ) 后,  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  浓度随时间的延长迅速降低, 说明化合物能够提供电子与  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  孤对电子配对, 进而清除  $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 。为了更直观比较化合物清除自由基性能, 计算得到化合物与  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  反应 30 min 的自由基清除率, 如表 3 所示。

由表 3 可知, 化合物 I a 和 I b 对  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  清除率分别为 47.6% 和 56.0%, 均低于  $\text{V}_E$  的 70.2%。当羟基被乙酰基保护后, 化合物 II a 和 II b 对  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  清除率降为 0, 说明羟基为清除自由基的关键基团。III a 和 III b 对  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  清除率分别降为 12.2% 和 14.3%,

说明化合物 III 的羰基存在酮式和烯醇式互变异构, 具有较弱的自由基清除能力。IV a 和 IV b 对  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  清除率进一步降低为 10.1% 和 9.9%, 表明吡喃酮类化合物骨架中引入乙酰氧基阻碍了羰基酮式向烯醇式的异构, 自由基清除能力下降。脱除乙酰基后, V a 和 V b 清除  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  能力大大提升, 达到 85.0% 和 88.9%, 远高于 I a 和 I b, 也高于  $\text{V}_E$  (70.2%) 和 BHT (67.2%), 说明增加吡喃酮骨架中羟基的数量可增强化合物的自由基还原能力。化合物 V b 对  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  清除率高于化合物 V a, 增加侧链取代基的给电子能力能够提高化合物猝灭  $\text{ABTS}^{\bullet+}$  的能力。

表 3 化合物对  $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 、DPPH $\bullet$  和 Galvinoxyl $\bullet$  自由基清除率Table 3 Scavenging rates of compounds against  $\text{ABTS}^{\bullet+}$ , DPPH $\bullet$  and Galvinoxyl $\bullet$ 

化合物	自由基清除率/%		
	$\text{ABTS}^{\bullet+}$	DPPH $\bullet$	Galvinoxyl $\bullet$
$\text{V}_E$	70.2	61.6	46.0
BHT	67.2	75.4	55.0
I a	47.6	41.8	36.2
I b	56.0	46.2	39.3
II a	0	0	0
II b	0	0	0
III a	12.2	0	0
III b	14.3	0	0
IV a	10.1	0	0
IV b	9.9	0	0
V a	85.0	77.4	62.5
V b	88.9	83.8	68.4

### 2.2.2 清除 DPPH $\bullet$ 性能分析

以反应时间为横坐标, DPPH $\bullet$  浓度为纵坐标作

图, 得到 DPPH·浓度随时间衰减曲线, 如图 2 所示。

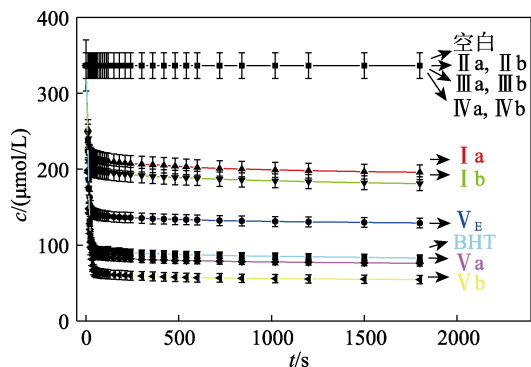


图 2 DPPH·浓度随时间的衰减曲线

Fig. 2 Decay curves of concentration of DPPH· with time

由图 2 和表 3 可知, 空白实验中 DPPH·浓度随时间的延长未发生变化; II a、II b、III a、III b、IV a 和 IV b 中 DPPH·浓度随时间变化结果与空白实验相同, 不具备清除 DPPH·自由基的能力, 说明化合物的羟基被保护后, 失去给质子能力, 不能将质子传递给 DPPH·。化合物 I a 和 I b 对 DPPH·清除率分别为 41.8% 和 46.2%, 均低于 V<sub>E</sub> (61.6%) 和 BHT (75.4%)。脱除乙酰基后, V a 和 V b 对 DPPH·清除率大大增强, 达到 77.4% 和 83.8%, 分别为 I a 和 I b 的 1.85 和 1.81 倍, 也高于 V<sub>E</sub> 和 BHT, 表明在吡喃酮羰基  $\alpha$  位引入羟基结构可以增强吡喃酮类化合物的抗氧化能力。

### 2.2.3 清除 Galvinoxyl·性能分析

以反应时间为横坐标, Galvinoxyl·浓度为纵坐标作图, 得到 Galvinoxyl·浓度随时间衰减曲线, 如图 3 所示。

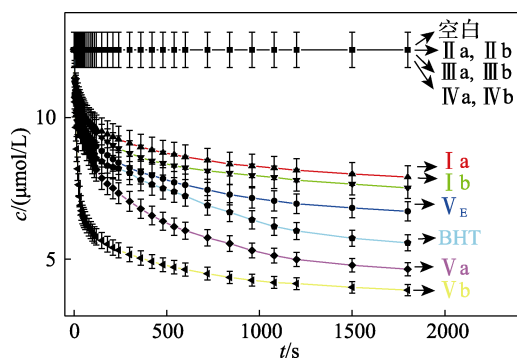


图 3 Galvinoxyl·浓度随时间的衰减曲线

Fig. 3 Decay curves of concentration of Galvinoxyl· with time

由图 3 和表 3 可知, 空白实验中 Galvinoxyl·浓度随时间延长未发生变化, 化合物 II a、II b、III a、III b、IV a 和 IV b 反应结果与空白实验相同, 不具备清除 Galvinoxyl·自由基的能力。V a 和 V b 对 Galvinoxyl·清除率达到 62.5% 和 68.4%, 分别为 I a

和 I b 的 1.73 和 1.74 倍; 化合物 V b 对 Galvinoxyl·清除率高于化合物 V a, 进一步证明引入羟基或增强侧链取代基的给电子能力均能提高吡喃酮化合物清除自由基的能力。

## 3 结论

本文以麦芽酚或乙基麦芽酚为起始原料, 经乙酰化、钡碳氢化、羰基  $\alpha$  位乙酰氧化和脱乙酰化 4 步反应, 合成了两种双羟基吡喃酮化合物, 并考察了羟基、烷基等取代基团对吡喃酮化合物清除自由基性能的影响。

结果表明, 双羟基吡喃酮化合物 V 清除自由基能力高于单羟基吡喃酮化合物 I; 化合物 I b 与 V b 对自由基清除能力分别高于化合物 I a 与 V a, 表明烷基取代基的给电子能力与化合物清除自由基性能成正相关。因此, 在吡喃酮结构中引入羟基或增强侧链取代基的给电子能力均能提高化合物清除自由基的能力, 本研究结果对新型抗氧化剂的设计和结构优化具有一定的参考意义。

## 参考文献:

- [1] XI G L, LIU Z Q. Coumarin sharing the benzene ring with quinoline for quenching radicals and inhibiting DNA oxidation[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 95: 416-423.
- [2] LI W (李伟), YE J Y (叶嘉宜), CHEN Y J (陈运娇), *et al.* Antioxidant activity of eucalyptus leaf polyphenol extract *in vitro* and *in vivo*[J]. *Food Science (食品科学)*, 2021, 42(5): 160-168.
- [3] ZHANG X P (张晓平), JIN G Y (金桂勇), CHEN Z F (陈芝飞), *et al.* Synthesis and antioxidant properties of pyrazine-thiazole bi-heteroaryl compounds[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2021, 41(6): 2445-2453.
- [4] JIN G Y (金桂勇), CHENG D X (程东旭), DU J (杜佳), *et al.* Green synthesis and antioxidation activities of coumarin-3-carboxylic acids [J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(8): 1722-1728.
- [5] XI G L (席高磊), WANG Z W (王正伟), MA F (马飞), *et al.* Synthesis and antioxidant properties of ferrocenylimidazo[1,2-a]pyridine compounds[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2020, 37(2): 332-338.
- [6] ZHANG X P (张晓平), CHEN Z F (陈芝飞), HAN L (韩路), *et al.* Synthesis and antioxidant properties of pyrazine-oxazole bi-heteroaryl compounds[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2020, 37(2): 1461-1468.
- [7] XI G L (席高磊), CHEN Z F (陈芝飞), YANG J C (杨金初), *et al.* Solvent free synthesis and antioxidant properties of imidazo [1,2-a] pyridine compounds[J]. *Chinese Journal of Synthetic Chemistry (合成化学)*, 2020, 28(3): 194-201.
- [8] XI G L (席高磊), ZHAO Z W (赵志伟), WANG P F (王鹏飞), *et al.* Synthesis and antioxidant properties of ferrocenylimidazo[1,2-a] quinoline compounds[J]. *Chemicals Reagents (化学试剂)*, 2020, 42(4): 341-347.
- [9] XI G L (席高磊), XU K J (许克静), WANG H W (王宏伟), *et al.* Antioxidant properties of 4-methyl-7-hydroxycoumarin and derivative [J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2019, 36(6): 1159-1165.
- [10] KANG N (康宁), WANG Z B (王占斌), LI D H (李德海), *et al.* Induced biosynthesis and antioxidant properties of triterpenoids in *inonotus hispidus*[J]. *Food Science (食品科学)*, 2019, 40(10): 157-165.
- [11] WU T, SALIM A A, BERNHARDT P V, *et al.* Amaurones A-K: polyketides from the fish gut-derived fungus *amauroascus* sp. CMB-F713[J]. *Journal of Natural Products*, 2021, 84(2): 474-482.

- [12] LIN S, WADE J D, LIU S. *De novo* design of flavonoid-based mimetics of cationic antimicrobial peptides: Discovery, development, and applications[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2021, 54(1): 104-119.
- [13] GAN Q, LIN C Y, LU C J, *et al.* Staprexanthonones, xanthone-type stimulators of pancreatic  $\beta$ -cell proliferation from a mangrove endophytic fungus [J]. *Journal of Natural Products*, 2020, 83(10): 2996-3003.
- [14] MIN M (闵曼), FENG C (丰翠), DU J (杜俊), *et al.* Synthesis and antioxidant activity of 3-amino-2H-chromen-2-one derivatives[J]. *Chemical Reagents (化学试剂)*, 2017, 39(9): 921-924.
- [15] WU N (吴闹), WANG J Y (王静伟), JIANG T (江甜), *et al.* Preparation, spectral properties and antioxidant activities of pyranone-anthocyanin derivative (oxovitisin)[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis (光谱学与光谱分析)*, 2017, 37(7): 2120-2127.
- [16] YANG J (杨杰). Designed synthesis, cancer chemopreventive activities and mechanism of stilbene-chroman and stilbene-benzopyrone hybrids[D]. Lanzhou: Lanzhou University(兰州大学), 2011.
- [17] ABU-HASHEM A A, EL-SHAZLY M. Synthesis of new isoxazole, pyridazine, pyrimidopyrazines and their antiinflammatory and analgesic activity[J]. *Medicinal Chemistry*, 2018, 14(4): 356-371.
- [18] KAUR A, WAKODE S, PATHAK D P, *et al.* Synthesis, cyclooxygenase-2 inhibition, anti-inflammatory evaluation and docking study of substituted-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[d] oxazole derivatives [J]. *Medicinal Chemistry*, 2018, 14(7): 660-673.
- [19] ZHAO D L, HAN X B, WANG M, *et al.* Herbicidal and antifungal xanthone derivatives from the alga-derived fungus *aspergillus versicolor* D5[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(40): 11207-11214.
- [20] HAN W B, WANG G Y, TANG J J, *et al.* Herpotrichones A and B, two intermolecular [4+2] adducts with anti-neuroinflammatory activity from a herpotrichia species[J]. *Organic Letters*, 2020, 22(2): 405-409.
- [21] KUSSTATSCHER P, CERNAVA T, LIEBMINGER S, *et al.* Replacing conventional decontamination of hatching eggs with a natural defense strategy based on antimicrobial, volatile pyrazines[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 13253-13260.
- [22] AHMED M H, EL-HASHASH M A, MARZOUK M I, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel pyrazole, oxazole, and pyridine derivatives as potential anticancer agents using mixed chalcone [J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2019, 56(1): 114-123.
- [23] DONG B (董彪), MA T (马涛), ZHANG T (章天), *et al.* Anti-HIV-1 activity and structure-activity relationship of pyranocoumarin analogs [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica (药学报)*, 2011, 46(1): 35-38.
- [24] KOSTOVA I, BHATIA S, GRIGOROV P. Coumarins as antioxidants [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18: 3929-3951.
- [25] JIANG L (姜柳). Design, synthesis and biological evaluation of 5-hydroxy pyranone derivatives as multitarget agents against Alzheimer's disease[D]. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), 2016.
- [26] LI Y B (黎奕斌). Design and synthesis of novel hydroxypyranone, hydroxylpyridinones derivatives, and discovery of *Pseudomonas Aeruginosa* biofilm inhibitor[D]. Guangzhou: Jinan University(暨南大学), 2018.
- [27] LIU J (刘君). Discovery and mechanism study of novel hydroxypyranone derivatives as *Pseudomonas Aeruginosa* biofilm inhibitors[D]. Guangzhou: Jinan University(暨南大学), 2019.
- [28] SU X M (苏晓敏). Protective effect of maltol on experimental liver injury and its antitumor activity[D]. Changchun: Jilin Agricultural University(吉林农业大学), 2016.
- [29] XI G L (席高磊). Study on the antioxidant properties of coumarin and quinolone derivatives[D]. Changchun: Jilin University(吉林大学), 2016.
- [30] WANG R, LIU Z Q. Solvent-free and catalyst-free Biginelli reaction to synthesize ferrocenoyl dihydropyrimidine and kinetic method to express radical-scavenging ability[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2012, 77: 3952-3958.

(上接第 1169 页)

- [14] CHEN Y, PANG L, LI Y, *et al.* Ultra-thin and highly flexible cellulose nanofiber/silver nanowire conductive paper for effective electromagnetic interference shielding[J]. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 2020, 135: 105960.
- [15] CHEN X, YUAN F, ZHANG H, *et al.* Recent approaches and future prospects of bacterial cellulose-based electroconductive materials[J]. *Journal of Materials Science*, 2016, 51: 5573-5588.
- [16] CHEN J J, LIU S L, WU H B, *et al.* Structural regulation of silver nanowires and their application in flexible electronic thin films[J]. *Materials & Design*, 2018, 154: 266-274.
- [17] LI Z, LIN H, DING S, *et al.* Synthesis and enhanced electromagnetic wave absorption performances of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@C decorated walnut shell-derived porous carbon[J]. *Carbon*, 2020, 167: 148-159.
- [18] CHEN Y, PTSCHKE P, PIONTECK J, *et al.* Multifunctional cellulose/rGO/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> composite aerogels for electromagnetic interference shielding[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12: 22088-22098.
- [19] CHANTHIWONG M, MONKOLTHANARUK W, EICHHORN S J, *et al.* Controlling the processing of co-precipitated magnetic bacterial cellulose/iron oxide nanocomposites[J]. *Materials & Design*, 2020, 196: 109148.
- [20] JIA F, XIE F, CHEN S, *et al.* Magnetic Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub>T<sub>x</sub>/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/aramid nanofibers composite paper with tunable electromagnetic interference shielding performance[J]. *Applied Physics A*, 2021, 127: 1-13.
- [21] SHENG A, REN W, YANG Y, *et al.* Multilayer WPU conductive composites with controllable electro-magnetic gradient for absorption-dominated electromagnetic interference shielding[J]. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 2019, 129: 105692
- [22] MAO Y Y, YANG H W, GUO J M, *et al.* Large-scale synthesis of AgNWs with ultra-high aspect ratio above 4000 and their application in conductive thin film[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 2017, 28, 5308-5314.
- [23] XU Y D (许亚东) Electromagnetic interference shielding polymer composites: Structural design and performance research[D]. Taiyuan: North University of China (中北大学), 2019.
- [24] CHEND, QIAO X, QIU X, *et al.* Large-scale synthesis of silver nanowires *via* a solvothermal method[J]. *Journal of materials science*, 2011, 22: 6-13.
- [25] QIN S D (覃蜀迪). Preparation and properties of functional bacterial cellulose nanocomposites[D]. Xi'an: Shaanxi University of Science & Technology (陕西科技大学), 2020.
- [26] SHEN L H, BAO J F, WANG D, *et al.* One-step synthesis of monodisperse, water-soluble ultra-small Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for potential bio-application[J]. *Nanoscale*, 2013, 5: 2133-2141.
- [27] YANG W (杨文). Preparation of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/cellulose composites and its sensing application[D]. Wuhan: Wuhan University (武汉大学), 2020.
- [28] KANG S L (康松磊). Structure design and property investigation of lightweight and high-performance polymer-based electromagnetic interference shielding composites[D]. Xi'an: Shaanxi University of Science & Technology (陕西科技大学), 2021.
- [29] LIU H, WU S Q, YOU C Y, *et al.* Recent progress in morphological engineering of carbon materials for electromagnetic interference shielding[J]. *Carbon*, 2021, 172: 569-596.
- [30] ZHU X, XU J, QIN F, *et al.* Highly efficient and stable transparent electromagnetic interference shielding films based on silver nanowires[J]. *Nanoscale*, 2020, 12: 14589.
- [31] LUO X M (罗晓民), JIANG W (蒋雯), DUAN X B (段徐宾) *et al.* Preparation and electromagnetic shielding performance of RGONs@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/WPU superfine fiber synthetic leather[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2020, 37(7): 1414-1421.
- [32] LI Y, XUE B, YANG S D, *et al.* Flexible multilayered films consisting of alternating nanofibrillated cellulose/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and carbon nanotube/polyethylene oxide layers for electromagnetic interference shielding[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 410: 128356.