

· 论著 ·

## 6-甲氧基靛红的合成工艺改进

王鸿玉<sup>1,2</sup>, 宋云龙<sup>2</sup>, 章玲<sup>2</sup>, 曾强<sup>2</sup>, 朱驹<sup>2</sup>, 张辉<sup>1</sup> (1. 沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 探索 6-甲氧基靛红的合成工艺改进方法。方法 以 3-甲氧基苯胺为起始原料, 经 Sandmeyer 方法首先生成中间体 1-肟基-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺, 在甲磺酸催化下关环得到 6-甲氧基靛红。结果 在关环反应中, 催化剂采用甲磺酸, 替代文献中常用的浓硫酸, 温度 80℃, 反应 30 min, 收率达 81.24%。结论 提出了一条操作简单、条件温和、收率高的 6-甲氧基靛红的合成工艺, 适合大量制备。

**[关键词]** 6-甲氧基靛红; 合成工艺; 甲磺酸

**[中图分类号]** R916.42

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2015)02-0127-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.02.009

## Improvement of synthesis method of 6-methoxyisatin

WANG Hongyu<sup>1,2</sup>, SONG Yunlong<sup>2</sup>, ZHANG Ling<sup>2</sup>, ZENG Qiang<sup>2</sup>, ZHU Ju<sup>2</sup>, ZHANG Hui<sup>1</sup> (1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To improve the synthetic condition of 6-methoxyisatin. **Methods** The starting material 3-methoxyaniline was firstly converted into the intermediate 1-oximino-N-(3-methoxyphenyl) acetamide through Sandmeyer reaction, then 6-methoxyisatin was conducted with methanesulfonic acid as catalyst in the following ring closure reaction. **Results** In the second step of the cyclization reaction, methanesulfonic acid was used to replace the concentrated sulfuric acid which is widely used in literature. The temperature was 80℃, the reaction time was 30 min, and the yield was 81.24%. **Conclusion** This study provided a synthesis process of 6-methoxyisatin with simple operation, mild reaction condition and high yield, which is suitable for large scale preparation of the compound.

**[Key words]** 6-methoxyisatin; synthesis; methanesulfonic acid

靛红广泛存在于自然界的各种植物中, 如菘蓝属植物的叶子<sup>[1]</sup>, 最早是从炮弹树的果实中分离得到的。靛红也是一种人体的内源性化合物, 具有抗焦虑、镇静、抗惊厥、抗氧化及抗肿瘤等活性。据文献报道, 靛红衍生物对乳腺癌、前列腺癌、急性淋巴细胞性白血病、结肠癌和肺癌具有细胞毒作用<sup>[2]</sup>, 靛红衍生物作为抗肿瘤药物的研究已成为当今热点之一<sup>[3]</sup>。

6-甲氧基靛红在医药化工等领域是关键的有机中间体, 在多种天然产物以及活性化合物的合成中均作为关键起始原料。螺羧吲哚类生物碱中, strychnofoline(图 1)可以抑制像小鼠黑色素瘤 B16 等肿瘤细胞系的有丝分裂, 从发酵的肉汤中分离出

的 spirotryprostatins A (2) 具有完全抑制哺乳动物 tsFT210 细胞的 G2/M 过程<sup>[3]</sup>, Lerchner 等<sup>[4]</sup>首次采用 6-甲氧基靛红作为关键中间体全合成得到该类生物碱。在生物方面, Petrov 等<sup>[5]</sup>发现 6-甲氧基靛红衍生物 NMP6 (3) 可作为 CB2 受体的荧光探针, 用于免疫细胞受体结合的可视化。

6-甲氧基靛红作为关键合成砌块, 应用非常广泛, 但其价格昂贵、合成成本较高。因此, 对 6-甲氧基靛红的工艺改进具有重大意义。根据文献报道, 目前 6-甲氧基靛红的合成方法主要有: ①经典的 Sandmeyer 方法: 首先生成中间体 1-肟基-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺, 再通过浓硫酸催化关环反应得产物 6-甲氧基靛红<sup>[6]</sup>, 但该方法中, 中间体 1-肟基-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺无法与浓硫酸充分混合均匀, 浓硫酸会使部分反应物碳化, 导致收率较低, 文献报道的收率为 40%。②Stoll 合成法: 采用 3-甲氧基苯胺和草酰氯反应、傅克酰化反应得终产

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81172928, 21102174)

**[作者简介]** 王鸿玉, 硕士研究生, E-mail: hywang1020@163.com

**[通讯作者]** 张辉, 研究方向: 药物有机合成研究. E-mail: zh19683@163.com

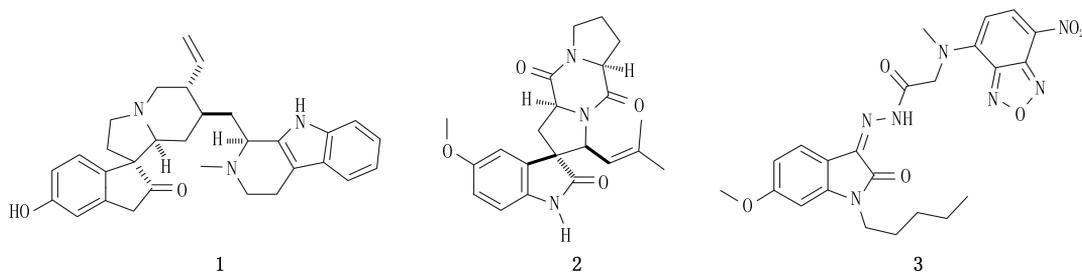


图 1 部分活性靛红衍生物的化学结构

物<sup>[7,8]</sup>,但是,该法合成的总收率只有 15%。Mason 等<sup>[9]</sup>则采用 3-甲氧基苯胺和草酰氯单乙酯反应,再通过卤代、傅克酰化关环,其总收率高达 67%,但是步骤增加,带来的成本也随之增高。③Soderberg 合成法<sup>[10]</sup>:2-(2-卤乙炔基)-1-硝基苯在钯催化下,使用一氧化碳作为还原剂关环合成靛红,该法合成 6-甲氧基靛红产率为 59%,但原料昂贵,且操作不便。

综上所述,Sandmeyer 方法由于其原料便宜,受

到广泛关注。但是,该方法的环合步骤通常采用浓硫酸为溶剂兼催化剂,收率较低。有研究人员尝试采用三氯化硼乙醚溶液<sup>[11]</sup>、多聚磷酸<sup>[12]</sup>等催化剂替代浓硫酸,虽取得一定程度的改善,但尚不理想。因此,本研究选用 Sandmeyer 方法,系统考察了不同温度、催化剂种类以及用量对关环反应收率的影响,最终得到了高收率、适于大量制备的工艺路线(图 2)。

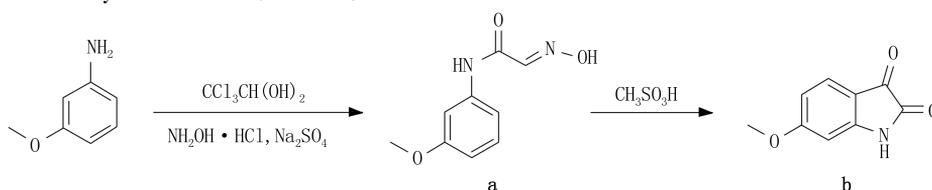


图 2 6-甲氧基靛红的合成路线

## 1 材料与方法

**1.1 实验仪器与试剂** Bruker Avance 300 型核磁共振仪(Bruker 公司,德国),内标为 TMS,3-甲氧基苯胺(AR);盐酸羟胺(AR,纯度 98.5%);水合氯醛(AR);无水硫酸钠(AR);甲磺酸(CP),所有试剂均购自国药集团上海化学试剂有限公司。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 化合物 a 的合成** 在 150 ml 三颈瓶中,加入水合三氯乙醛 16.5 g 和无水硫酸钠 86.7 g 后,加水 300 ml,迅速搅拌至澄清;称取盐酸羟胺 32.7 g,加入稀盐酸 100 ml 溶解[水-浓盐酸(9:1)],加入 3-甲氧基苯胺 11.1 g,搅拌形成悬浊液,将此悬浊液加入到前面制备得到的水合三氯乙醛的水溶液中,很快析出大量固体,继续搅拌 5 min 后,转移至 60 °C 油浴中,加热反应 2 h,TLC[乙酸乙酯-二氯甲烷(1:5)]监测反应完全后,冷却至室温,待大量沉淀析出后过滤、烘干,得到褐色固体,为中间体 a。

**1.2.2 目标化合物的合成** 将 15 ml 的甲磺酸加入到 50 ml 的双颈瓶中,并少量多次分批将 3 g 的中间体 a 加入,确保加料过程中保持反应温度在

70 °C 以下,待加完中间体 a 后,在 80 °C 下反应 30 min,TLC[乙酸乙酯-二氯甲烷(1:4)]监测,反应完全后,冷却至室温,再将反应液倒入装有碎冰的烧杯中,过滤得粗品,然后将粗品溶解于 1 mol/L 的氢氧化钠溶液中,用乙酸中和、过滤,取滤液,再用盐酸中和酸化,过滤后乙醇重结晶,得到纯品 6-甲氧基靛红。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ: 7.5(d, J=8.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.64(dd, J<sub>1</sub>=6.3 Hz, J<sub>2</sub>=10.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.48(d, J=2.1 Hz, 1H, Ar-H), 3.93(s, 3H, OCH<sub>3</sub>)。

## 2 结果

**2.1 反应条件对中间体 a 收率的影响** 本研究发现,硫酸钠的用量、反应温度对反应的收率影响较大。无水硫酸钠可以降低 3-甲氧基苯胺的相对浓度,适当增大其用量有助于提高反应收率<sup>[8]</sup>;温度过高则会带来副产物的增加。最终,我们选取 3-甲氧基苯胺为 11.1 g 时,无水硫酸钠的用量为 86.7 g,温度 60 °C 的情况下反应 2 h 为最佳条件。

### 2.2 反应条件对环合反应收率的影响

**2.2.1 酸的种类对收率的影响** 我们选用中间体

a 3 g、35 ml 酸、在反应温度 80 °C 的情况下,选用不同的酸进行考察,通过表 1 可以发现,不同的酸对收率影响较大。推测其原因,可能有:①使用浓硫酸时,加料过程中的量不好控制,很容易放热过多,另外,浓硫酸具有碳化作用,这也容易导致产生过多的副产物。②浓硫酸具有强腐蚀性,在工业生产中易导致生产设备腐蚀严重。如果使用甲磺酸,由于其物理、化学性质相对于浓硫酸较为温和,使得加料过程中温度易于控制在 70 °C 以下,可减少副产物的产生。

表 1 酸的种类对环合反应收率的影响

酸的种类	反应时间 (t/min)	收率 (%)
浓硫酸	30	12.27
甲磺酸	30	78.05

**2.2.2 温度对收率的影响** 该反应采用中间体 a 3 g,以甲磺酸为溶剂兼催化剂,用量为 35 ml,选取 60、80 和 100 °C 3 种不同反应温度考察温度对环合反应的影响。从表 2 可以看出,温度过高或过低时,收率都较低。温度过高,容易产生副产物;温度过低,则会导致反应不完全。因此,反应温度控制在 80 °C 是比较合理的。值得注意的是,在加中间体 a 时,会放出大量的热能,所以要少量、多次、分批加入,避免放出的热能过多导致局部过热,产生不必要的副产物。

表 2 反应温度对环合反应收率的影响

反应温度 (t/°C)	反应时间 (t/min)	收率 (%)
60	30	42.75
80	30	78.05
100	30	42.53

**2.2.3 甲磺酸用量对收率的影响** 该系列反应中,我们采用中间体 a 3 g,反应温度为 80 °C,以甲磺酸作为溶剂兼催化剂。从表 3 可以发现,当甲磺酸的量选取在 15 ml 时收率是最高的。甲磺酸用量逐渐增多时收率略有下降,推测这与溶剂用量增加导致部分产物无法析出有关。

**2.2.4 实验结果** 综合以上因素,我们认为当中间体 a 为 3 g 时,采用甲磺酸为溶剂兼催化剂,用量 15 ml,反应温度 80 °C,反应时间 30 min 为最佳实验条件。

### 3 讨论

本研究侧重于对 Sandmeyer 方法合成 6-甲氧

表 3 甲磺酸用量对环合反应收率的影响

用量 (V/ml)	反应时间 (t/min)	收率 (%)
15	30	81.24
25	30	78.05
35	30	73.45
45	30	69.94
55	30	46.92

基靛红的第二步关环反应进行优化,与文献中靛红及其衍生物的合成广泛使用浓硫酸为溶剂不同,本研究采用甲磺酸为溶剂兼催化剂,在提高收率上取得了显著效果,是本研究的一大创新点。此外,本研究还系统考察了温度、反应溶剂兼催化剂的用量对反应收率的影响,得到了一条优化的合成路线,相比之前文献报道,收率有显著提高,并可用于工业生产。这体现了绿色化学的概念,同时提出了一条操作简单、条件温和、收率高的 6-甲氧基靛红的合成工艺路线。

### 【参考文献】

- [1] Guo Y, Chen F. TLC-UV-spectrophotometric and TLC scanning determination of isatin in leaf of *Isatis* [J]. *Zhongcaoyao*, 1986, 17(2): 8-11.
- [2] Premanathan M, Radhakrishnan S, Kulangiappan K, et al. Antioxidant & anticancer activities of isatin (1H-indole-2,3-dione), isolated from the flowers of *Couroupita guianensis* Aubl [J]. *Ind J Med Res*, 2012, 136(5): 822-826.
- [3] Galliford CV, Scheidt KA. Pyrrolidinyl-spirooxindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, 46(46): 8748-8758.
- [4] Lerchner A, Carreira EM. First total synthesis of (+/-)-strychnofoline via a highly selective ring-expansion reaction [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(50): 14826-14827.
- [5] Petrov RR, Ferrini ME, Jaffar Z, et al. Design and evaluation of a novel fluorescent CB2 ligand as probe for receptor visualization in immune cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(19): 5859-5862.
- [6] Jag M, Virender S. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems: synthesis and antimicrobial activity of thiazolo [3', 2' : 2, 3] [1, 2, 4] triazino [5, 6-b] indoles and isomeric thiazolo [2', 3' : 3, 4] [1, 2, 4] triazino [5, 6-b] indoles [J]. *Ind J Chem, Sec B; Org Chem Includ Medicin Chem*, 1996, 35(5): 456-458.
- [7] Kaila N, Janz K, DeBernardo S, et al. Synthesis and biological evaluation of quinoline salicylic acids as P-selectin antagonists [J]. *J Medicin Chem*, 2007, 50(1): 21-39.
- [8] 张晓飞, 刘华业, 高文涛. 取代靛红改进方法的合成 [J]. *渤海大学学报(自然科学版)*, 2009, 33(3): 212-216.
- [9] Mason JJ, Janosik T, Bergman J. A new approach to methoxyisatins leading to the total synthesis of ophiuroidine and

- other hydroxytryptanthrins [J]. *Synthesis-Stuttgart*, 2009, (21): 3642-3648.
- [10] Soderberg BCG, Gorugantula SP, Howerton CR, *et al.* A palladium-catalyzed synthesis of isatins (1H-Indole-2,3-diones) from 1-(2-haloethynyl)-2-nitrobenzenes [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65(36):7357-7363.
- [11] Parsy CC, Surleraux D, Alexandre FR, *et al.* Macrocyclic serine protease inhibitors [P]. 美国, 2009099596, 2009-08-13.
- [12] Parsy CC, Surleraux D, Alexandre FR, *et al.* Macrocyclic serine protease inhibitors I [P]. 美国, 20090047244, 2009-02-19.  
[收稿日期] 2014-02-24 [修回日期] 2014-09-10  
[本文编辑] 李睿旻
- (上接第 101 页)
- [14] Bagade MB, Thool AW, Lokhande PD, *et al.* Simple techniques for isomerization of 2'-hydroxychalcones to flavanones—use of silicagel, ethylenediamine and hydroxylamine hydrochloride [J]. *Ind J Chem*, 1991, 30B: 973-975.
- [15] Naseem A, Ansare WH. An improved procedure for the isomerisation of 2'-hydroxy substituted chalcones to flavanones using silica supported  $\text{BiCl}_3$  under dry conditions [J]. *J Chem Res*, 2004, 35(17):572-573.
- [16] Naseem A, Johan EVL. Silica gel supported  $\text{TaBr}_5$ : new catalyst for the facile and rapid cyclization of 2'-aminochalcones to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones under solvent-free conditions [J]. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47(16): 2725-2729.
- [17] Beena N, Sharad F, Abdul R, *et al.* Efficient synthesis of 3-methyl-flavanones and evaluation of their anti-bacterial activity [J]. *Chin J Chem*, 2012, 30(8): 1695-1698.
- [18] Michele TD, Michael DA. Kinetic investigation of the heterogeneous synthesis of flavanone over MgO [J]. *Catal Lett*, 2002, 79(1-4): 175-181.
- [19] Liu Z, Cortés-Concepción JA, Mustian M, *et al.* Effect of basic properties of MgO on the heterogeneous synthesis of flavanone [J]. *Appl Catal A-Gen*, 2006, 302(2): 232-236.
- [20] Choudary BM, Ranganath KVS, Yadav J, *et al.* Synthesis of flavanones using nanocrystalline MgO [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(8): 1369-1371.
- [21] Saravanamurugan S, Palanichamy M, Arabmdoo B, *et al.* Solvent free synthesis of chalcone and flavanone over zinc oxide supported metal oxide catalysts [J]. *Catal Commun*, 2005, 6(6): 399-403.
- [22] Makrandi JK, Shasi B. Potassium ferricyanide mediated cyclisation of 2'-hydroxychalcones to flavanones using phase transfer catalysis [J]. *Synth Commun*, 2000, 30(19):3555-3558.
- [23] Hemanth KK, Perumal TP. A simple and facile solventless procedure for the cyclization of 2'-amino-and-2'-hydroxychalcones sodium hydrogen sulphate as heterogenous catalyst [J]. *Can J Chem*, 2006, 84(8): 1079-1083.
- [24] Raghavendra S, Marzieh Y, Noorsaadah AR. Synthesis of flavanones, azaflavanones, and thioflavanones catalyzed by PMA-SiO<sub>2</sub> as a mild, efficient, and reusable catalyst [J]. *Monatsh Chem*, 2012, 143(5): 797-800.
- [25] Koichi T, Teize S. Efficient conversion of 2'-hydroxychalcones into flavanones and flavanols [J]. *Green Chem*, 2001, 3(3): 133-134.
- [26] Jiang HY, Zheng XX, Yin ZY, *et al.* An efficient catalytic synthesis of flavanones under green conditions [J]. *J Chem Res*, 2011, 35(4): 220-221.
- [27] Chandrasekhar S, Vijeender K, Venkatram RK. New synthesis of flavanone catalyzed by L-proline [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(41): 6991-6993.
- [28] Wang X, Cheng S. Solvent-free synthesis of flavanones over aminopropyl-functionalized SBA-15 [J]. *Catal Commun*, 2006, 7(9): 689-695.
- [29] Shunmugavel S, Sujandia, Prasetyantoa EA, *et al.* Liquid-phase reaction of 2'-hydroxyacetophenone and benzaldehyde over SO<sub>3</sub>H-SBA-15 catalysts: influence of microwave and thermal effects [J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2008, 112(1): 97-107.
- [30] Wang H, Nu XD, Zhao M, *et al.* Solvent-free synthesis of flavanone over new hybrid mesoporous base- catalysts [J]. *Chem Res Chin U*, 2011, 27(4): 664-668.
- [31] Tibor T. A novel synthesis of precocenes. Efficient synthesis and regioselective *o*-alkylation of dihydroxy-2,2-dimethyl-4-chromanones [J]. *J Heterocycl Chem*, 1988, 25(3): 871-877.
- [32] 覃章兰, 李文新, 黄天宝, 等. 5,7-二羟基-4'-甲氧基黄烷酮的合成及生物活性 [J]. *武汉大学学报(自然科学版)*, 2000, 46(6): 706-708.
- [33] 陈俊杰, 李裕林. 黄酮类化合物的合成方法 [J]. *厦门大学学报(自然科学版)*, 1992, 31(6): 651-655.
- [34] Zhang WH, Chan WL, Lin YH, *et al.* Synthesis of hydroxy-flavanones from substituted acetophenones and benzaldehydes in the presence of silica gel, boric acid and piperidine [J]. *Heterocycles*, 1997, 45(1): 71-75.
- [35] Takashi Y, Kodai N, Kanji S, *et al.* Synthesis of chalcone and flavanone derivatives from condensation of 2'-hydroxyacetophenones and benzaldehyde over basic  $\beta$ -zeolites [J]. *J Jpn Petrol Inst*, 2010, 53(6): 351-354.
- [36] Solladie G, Gehrold N, Maignan J. Synthesis of (+)-(R)-5-hydroxy-6-hydroxymethyl-7-methoxy-8-methyl-flavanone [J]. *Tetrahedron Asymmetr*, 1999, 10(14): 2739-2747.
- [37] Biddle MM, Lin M, Scheidt KA. Enantioselective synthesis of flavanones and chromanones [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(13): 3830-3831.
- [38] Wang LJ, Liu XH, Dong ZH, *et al.* Asymmetric intramolecular Oxa-Michael addition of activated  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones catalyzed by a chiral N,N'-dioxide nickel(II) complex: highly enantioselective synthesis of flavanones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47(45): 8670-8673.
- [39] Nibbs AE, Scheidt KA. Asymmetric methods for the synthesis of flavanones, chromanones and azaflavanones [J]. *Eur J Org Chem*, 2012, 2012(3): 449-462.  
[收稿日期] 2013-11-28 [修回日期] 2014-04-21  
[本文编辑] 李睿旻