

## · 研究报告 ·

2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氧代-4*H*-色烯-3-基乙酸酯的晶体结构及旋光性

张开霞<sup>1,2</sup>, 王朝明<sup>1</sup>, 金永生<sup>1,2</sup> (1. 烟台大学新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心、教育部分子药理和药物评价重点实验室, 山东 烟台 264005; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

**[摘要]** **目的** 探讨具有降血脂作用的黄酮醇衍生物 2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氧代-4*H*-色烯-3-基乙酸酯(**4**)晶体结构及旋光性。**方法** 采用 X 射线单晶衍射技术获得绝对构型及 SGW<sup>®</sup>-1 自动旋光仪测定化合物旋光性。**结果** X 射线单晶衍射表明化合物 **4** 属于正交晶系,  $P2_1 2_1 2_1$  空间群, 晶胞参数  $a=7.763(2)\text{Å}$ ,  $b=13.930(4)\text{Å}$ ,  $c=14.906(4)\text{Å}$ ,  $\alpha=\beta=\gamma=90.00^\circ$ ,  $V=1611.91(8)\text{Å}^3$ ,  $Z=8$ ; 该晶态下分子间不存在氢键联系, 分子以范德华力维系其在空间的稳定排列。从单晶数据可以看出, 化合物 **4** 中二甲氧基取代的苯环相对于 4*H*-色烯骨架有  $33.9(2)^\circ$  扭转, 推测可能存在旋光性; 进一步的旋光实验结果证明该化合物具有左旋光性, 比旋光度为  $[\alpha]_D^{25} = -5.077^\circ$ 。**结论** 从单晶结果可知, 由于化合物 **4** 中, 二甲氧基取代的苯环相对于 4*H*-色烯骨架有  $33.9(2)^\circ$  扭转, 形成手性, 化合物具有旋光性。这类非黄酮苷类黄酮具有旋光性, 未曾见报道。

**[关键词]** 黄酮类化合物; X 射线单晶衍射; 旋光性

**[中图分类号]** R914 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)02-0170-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.015

Crystal structure and optical activity of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl acetate

ZHANG Kaixia<sup>1,2</sup>, WANG Chaoming<sup>1,2</sup>, JIN Yongsheng<sup>2</sup> (1. Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation (Yantai University), Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in University of Shandong, Yantai 264005, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the structure and optical activity of flavonoid derivative: 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl acetate (**4**). **Methods** The absolute configuration was obtained by X-ray single crystal diffraction. The optical rotation of the compound was determined by the SGW<sup>®</sup>-1 automatic polarimeter. **Results** X-ray single crystal diffraction showed that compound **4** belongs to the orthorhombic space group  $P2_1 2_1 2_1$  with  $a=7.763(2)\text{Å}$ ,  $b=13.930(4)\text{Å}$  and  $c=14.906(4)\text{Å}$ ,  $\alpha=\beta=\gamma=90.00^\circ$ ,  $V=1611.91(8)\text{Å}^3$ ,  $Z=8$ . There is no hydrogen bonding between the molecules in this crystal state. The molecules maintain their stable arrangement in space by van der Waals forces. It can be seen from the single-crystal data that there is a  $33.9(2)^\circ$  torsion of the dimethoxy-substituted benzene ring in the compound **4** with respect to the 4*H*-chromene skeleton, suggesting that there may exist optical activity. Further experimental results of the optical rotation proved that the compound has a *L*-rotatory, specific rotation  $[\alpha]_D^{25} = -5.077^\circ$ . **Conclusion** The results of the single crystal indicated that the benzene ring substituted with dimethoxy group in compound **4** has a  $33.9(2)^\circ$  torsion relative to the 4*H*-chromene skeleton, which results in chirality and optical activity. This is the first report that non-flavonoid-glycoside has optical activity.

**[Key words]** flavonoids; X-ray single crystal diffraction; optical activity

黄酮类化合物广泛存在于自然界中, 具有抗氧化、解毒、抗炎、阻断血小板凝集、抗癌、增强心脑血管

管血流量等生物活性和药理作用<sup>[1-4]</sup>。

2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氧代-4*H*-色烯-3-基乙酸酯(**4**)基本母核为 2-苯基色原酮, 本课题组前期研究发现其具有降血脂作用<sup>[5]</sup>。化合物 **4** 以邻羟基苯乙酮和藜芦醛通过羟醛缩合反应、氧化环合和酯化反应得到, 合成路线见图 1, 结构经<sup>1</sup>H-NMR、MS 和 X 射线单晶衍射确证。

**[基金项目]** 上海市科委科技支撑项目(17001980803;12431900801)

**[作者简介]** 张开霞, 硕士研究生, 研究方向: 药物化学, Tel: 18721817785, Email: 18721817785@163.com

**[通讯作者]** 金永生, 博士, 副教授, 研究方向: 药物化学, Tel: (021) 81871227, Email: ysjinmmu@163.com

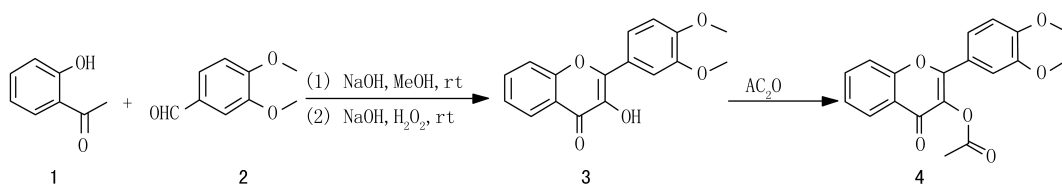


图1 化合物4合成路线

## 1 实验部分

### 1.1 仪器

Aglilent LC/MS-6210 液相质谱联用仪(安捷伦科技有限公司)、Bruker Spectrospin AC-300P/AC 型核磁共振仪(德国布鲁克公司), Bruker SMART APEX-II 衍射仪(德国布鲁克公司), SGW<sup>®</sup>-1 自动旋光仪(上海精科)。

### 1.2 试剂

合成与纯化所用试剂均为市售化学纯或分析纯试剂。

### 1.3 化合物的合成

#### 1.3.1 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-4-氧代-4H-色烯基(3)的合成

以藜芦醛和邻羟基苯乙酮为原料,按照文献方法合成<sup>[5]</sup>。

#### 1.3.2 2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氧代-4H-色烯-3-基乙酸酯(4)的合成

方法1:化合物3(200 mg, 0.67 mmol), 12 ml 无水吡啶溶解,向反应液滴加 2.5 ml 乙酸酐,滴毕加热回流反应 3 h,反应液 50 ml 冰水淬灭反应,饱和碳酸钠溶液调 pH 6~7,乙酸乙酯 50 ml×3 萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,硅胶柱层析[石油醚-乙酸乙酯(3:1)]得浅黄色固体4,产率 90%。

方法2:化合物3(500 mg, 1.68 mmol), 15 ml 乙酸酐溶解,缓慢滴加 3 滴浓硫酸,室温搅拌反应 2 h,反应液 100 ml 冰水淬灭反应,饱和碳酸钠溶液调 pH 6~7,乙酸乙酯 100 ml×3 萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,硅胶柱层析[石油醚-乙酸乙酯(3:1)]得浅黄色固体化合物4,产率 92%。

### 1.4 晶体结构的制备与测定

20 mg 化合物4, 2 ml 95% 乙醇溶解,室温缓慢挥发析晶,显微镜下挑出大小为 0.11 mm×0.13 mm×0.16 mm 的无色透明柱状晶体,将其固定在玻璃丝上,用 CuK $\alpha$  辐射, Bruker SMART APEX-II 衍射仪收集衍射强度数据。

### 1.5 旋光性测定

旋光管长度( $l$ ) = 0.5 dm、波长( $\lambda$ ) = 589.3 nm、温度( $t$ ) = 19.1 °C、均方差为 0.000、样品1浓度( $c$ )为 0.036 g/ml、样品2浓度( $c$ )为 0.013 g/ml、溶剂为二甲基甲酰胺。样品1为化合物4的二甲基甲酰胺溶液,样品2为化合物3的二甲基甲酰胺溶液。重复测量 3 次,结果表明,空白对照二甲基甲酰胺溶液无旋光性、样品1有左旋光性,旋光度为  $\alpha = -0.091^\circ$ ,比旋光度为  $[\alpha]_D^{19.1} = -5.077^\circ$ ,样品2无旋光性。

## 2 结果与讨论

### 2.1 结果

晶体衍射数据表明,化合物4立体结构如图2所示,属于正交晶系,  $P2_1 2_1 2_1$  空间群。采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构,获得全部 25 个非氢原子位置,使用最小二乘法修正结构参数和判别原子种类,使用几何计算法和差值 Fourier 法获得全部氢原子位置,可靠因子  $R_1 = 0.030 1$ ,  $wR(F^2) = 0.085 4$ ,  $S = 1.070$ 。最终确定化学计量式为  $C_{19}H_{16}O_6$ , 计算分子量为 340.32, 计算晶体密度为  $1.402 \text{ g/cm}^3$ 。图3所示为化合物4沿 b 轴方向的晶胞堆积图,表1为化合物4晶体学数据,表2为化合物4原子间扭转角。

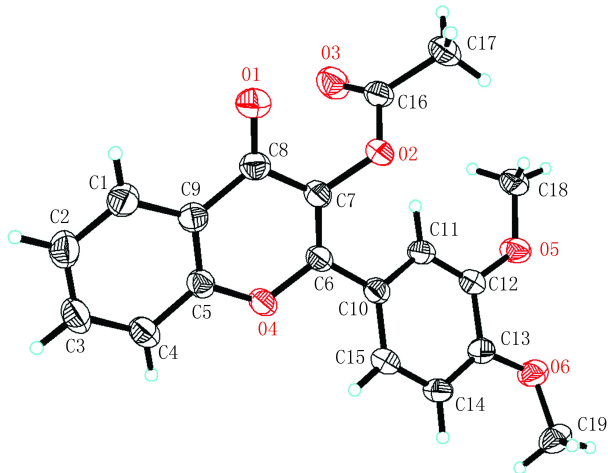


图2 化合物4分子立体结构图

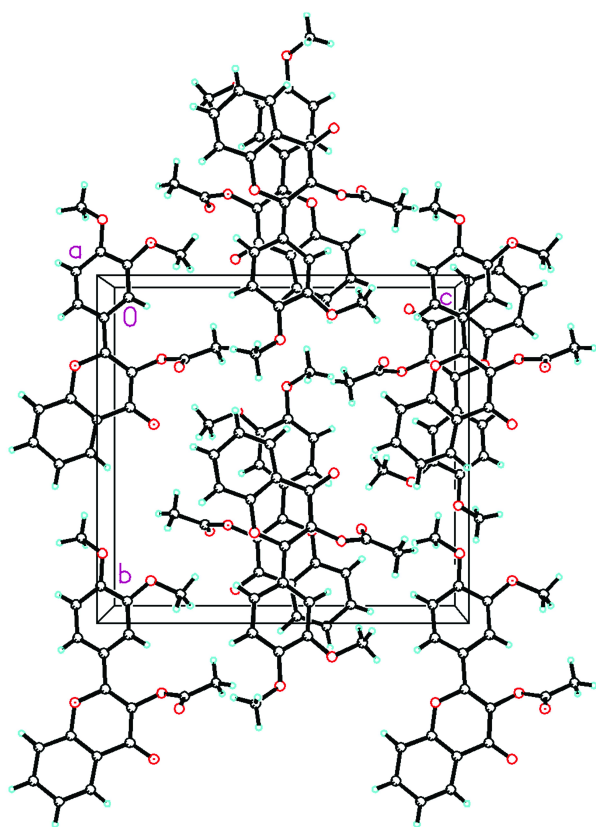


图3 化合物4沿b轴方向的晶胞堆积图

表1 化合物4晶体学数据

项目	化合物
分子式	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>
分子量	340.32
温度	296(2) K
晶系	正交晶系
空间群	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a(Å)	7.763(2)
b(Å)	13.930(4)
c(Å)	14.906(4)
α=β=γ(°)	90
V(Å <sup>3</sup> )	1 611.91(8)
Z	8
计算密度(mg/m <sup>3</sup> )	1.402
F(000)	712
晶体大小(mm <sup>3</sup> )	0.16×0.13×0.11

表2 化合物4原子间扭转角(°)

C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	1.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-1.7(3)
C(6)-O(4)-C(5)-C(4)	178.82(14)
C(6)-O(4)-C(5)-C(9)	-0.1(2)
C(3)-C(4)-C(5)-O(4)	-177.78(15)
C(3)-C(4)-C(5)-C(9)	1.2(3)
C(5)-O(4)-C(6)-C(7)	-0.6(2)
C(5)-O(4)-C(6)-C(10)	176.67(13)
O(4)-C(6)-C(7)-O(2)	173.24(12)
C(10)-C(6)-C(7)-O(2)	-3.5(2)
O(4)-C(6)-C(7)-C(8)	0.9(2)
C(10)-C(6)-C(7)-C(8)	-175.84(14)
C(16)-O(2)-C(7)-C(6)	111.82(16)
C(16)-O(2)-C(7)-C(8)	-75.34(18)
C(6)-C(7)-C(8)-O(1)	179.24(16)
O(2)-C(7)-C(8)-O(1)	6.7(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.5(2)
O(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-173.02(13)
O(4)-C(5)-C(9)-C(1)	179.49(15)
C(4)-C(5)-C(9)-C(1)	0.6(3)
O(4)-C(5)-C(9)-C(8)	0.5(2)
C(4)-C(5)-C(9)-C(8)	-178.36(16)
C(2)-C(1)-C(9)-C(5)	-1.9(3)
C(2)-C(1)-C(9)-C(8)	177.06(18)
O(1)-C(8)-C(9)-C(5)	-179.93(16)
C(7)-C(8)-C(9)-C(5)	-0.2(2)
O(1)-C(8)-C(9)-C(1)	1.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(1)	-179.14(15)
C(7)-C(6)-C(10)-C(15)	144.38(16)
O(4)-C(6)-C(10)-C(15)	-32.61(19)
C(7)-C(6)-C(10)-C(11)	-33.9(2)
O(4)-C(6)-C(10)-C(11)	149.16(14)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1.9(2)
C(6)-C(10)-C(11)-C(12)	176.36(14)
C(18)-O(5)-C(12)-C(11)	5.9(2)
C(18)-O(5)-C(12)-C(13)	-173.09(16)
C(10)-C(11)-C(12)-O(5)	-178.28(14)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.6(2)
C(19)-O(6)-C(13)-C(14)	-15.1(3)
C(19)-O(6)-C(13)-C(12)	164.27(16)
O(5)-C(12)-C(13)-O(6)	1.3(2)
C(11)-C(12)-C(13)-O(6)	-177.75(15)
O(5)-C(12)-C(13)-C(14)	-179.28(15)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.7(2)
O(6)-C(13)-C(14)-C(15)	176.59(15)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-2.8(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	1.6(3)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	0.8(2)
C(6)-C(10)-C(15)-C(14)	-177.50(15)
C(7)-O(2)-C(16)-O(3)	-7.9(2)
C(7)-O(2)-C(16)-C(17)	173.36(13)

## 2.2 讨论

晶体结构表明:晶态下分子排列属于第一类空间群,Flack系数为0.00(17),在晶态下分子间不存在氢键联系,分子以范德华力维系其在空间的稳定排列。最终可确定晶体中化合物的绝对构型(图2)。由于乙酰基存在,形成了空间较大的位阻,使得化合物4中二甲氧基取代的苯环相对于4H-色烯骨架有33.9(2)°扭转,C12和C13的甲氧基分别从苯

环倾斜5.9(2)°和15.1(3)°,推测化合物4存在旋光性,而进一步的旋光性实验结果显示,化合物4确实具有左旋光活性,比旋光度为 $[\alpha]_D^{25} = -5.077^\circ$ 。以SciFinder进行文献检索,发现已报道的具有旋光

(下转第179页)

## 【参考文献】

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, *et al.* Cancer statistics, 2011; the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212-236.
- [2] 杭兆康. 培美曲塞及吉西他滨分别联合顺铂治疗初治晚期非小细胞肺癌安全性和有效性的随机对照研究[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(21): 82-84.
- [3] 高立冬. 培美曲塞联合顺铂与吉西他滨联合顺铂在非小细胞肺癌治疗中的应用分析[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(30): 172-173.
- [4] 陶玲, 卓文磊, 杨帆, 等. 培美曲塞联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(1): 44-46.
- [5] 张媚媚, 庞廷媛, 高文慧, 等. 晚期非小细胞肺癌 4 种化疗方案的药物经济学评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(22): 2001-2004.

- [6] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- [7] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.
- [8] 郑伟, 高振华, 田欣. 培美曲塞联合卡铂治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(2): 484-485.
- [9] 胡立娟. 培美曲塞与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果对比观察[J]. *世界临床医学*, 2017, 11(3): 93-94.

[收稿日期] 2017-06-29 [修回日期] 2017-10-09  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 172 页)

性的黄酮类化合物主要为黄酮苷类衍生物, 而本文所报道的化合物 4 为首次报道的具有旋光性的非黄酮苷类化合物, 这对于研究类似结构的化合物, 及这类结构化合物的作用与立体结构之间的关系提供了重要理论依据, 具有一定的研究意义。

## 【参考文献】

- [1] 陈白灵. 黄酮类化合物的药理活性研究新进展[J]. *海南医学*, 2012, 23(9): 119-121.
- [2] 刘星雨, 周敏, 孙体健. 天然黄酮类化合物的药理活性及分离

提取[J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(5): 621-624.

- [3] 唐栩, 许东辉, 梅雪婷, 等. 26 种黄酮类天然活性成分的药理研究进展[J]. *中药材*, 2003, 26(1): 46-54.
- [4] 李荣, 李俊. 黄酮类化合物药理活性及其构效关系研究进展[J]. *安徽医药*, 2005, 9(7): 481-483.
- [5] 金永生, 姜远英, 吴秋业, 等. 具有降脂作用的 3-取代氧基-3', 4'-二甲氧基黄酮类化合物[P]. 101244057A. 2008-08-20.
- [6] 梅青刚, 袁伟成, 王淳. 黄酮醇类化合物的合成研究进展[J]. *有机化学*, 2015, 35(1): 70-84.

[收稿日期] 2018-01-06 [修回日期] 2018-02-01  
[本文编辑] 李睿旻