

# 新型二氢-3-芴酮的合成、结构表征 以及荧光性质\*

霍应鹏<sup>1</sup>, 仇旭<sup>2</sup>, 卜先章<sup>3</sup>

- (1. 顺德职业技术学院, 广东 佛山 528300;
2. 药明康德新药开发有限公司, 上海 200131;
3. 中山大学药学院, 广东 广州 510006)

**摘要:** 在浓硫酸或者氯化铜催化下, 3, 4, 5-三甲氧基苯甲醛与过量乙酰丙酮可生成 4-乙酰基-5, 6, 7-三甲氧基-1, 4a-二甲基-4, 4a-二氢-3H-芴-3-酮。产物结构经过核磁共振 (<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、H-H COSY、HSQC 和 HMBC)、液相色谱质谱联用 (LC-MS) 及元素分析结果表征, 并由单晶衍射结果确证。产物具有较强荧光, 在乙醇中最大激发波长为 370 nm, 最大发射波长为 529 nm, 可进一步开发为荧光探针。

**关键词:** 二氢芴酮; 浓硫酸; 氯化铜; 荧光探针

**中图分类号:** R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2016) 06-0132-04

## Synthesis, crystal structure and fluorescent property of dihydrofluoren-3-one

HUO Yingpeng<sup>1</sup>, QIU Xu<sup>2</sup>, BU Xianzhang<sup>3</sup>

- (1. School of Applied Chemistry, Shunde Polytechnic, Foshan 528300, China;
2. Wuxi AppTec, Shanghai 200131, China;
3. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** 4-acetyl-5, 6, 7-trimethoxy-1, 4a-dimethyl-4, 4a-dihydro-3H-fluoren-3-one was synthesized by treatment of 3, 4, 5-trimethoxybenzaldehyde and excessive acetylacetone, using H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or CuCl<sub>2</sub> as a catalyst. The structure was analyzed by 1D NMR (<sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR), 2D NMR (H-H COSY, HSQC and HMBC), LC-MS and elemental analysis and confirmed by crystal structure. The product showed strong fluorescence in ethano ( $\lambda_{ex} = 370$  nm,  $\lambda_{em} = 529$  nm).

**Key words:** dihydrofluorenone; concentrated sulfuric acid; copper chloride; fluorescent probe

荧光探针作为各种金属离子检测和生物显影的有效手段, 一直为化学家们关注。以芴环为母环的荧光衍生物, 经过结构修饰, 可得到各种性能优异的荧光探针分子<sup>[1-3]</sup>。芴环经过氧化, 可得芴酮类衍生物, 主要有 9-芴酮和 3-芴酮。9-芴酮的衍生物除了可做荧光探针<sup>[4]</sup>, 还具备广泛生理功能,

如 3-氨基酰基取代的 9-芴酮具有保护外周血单核细胞免受单纯性疱疹病毒感染的能力<sup>[5]</sup>, 而当氨基酰基取代在 2 位时则具有抗肿瘤和抗菌活性<sup>[6]</sup>。9-芴酮的合成方法多样, 除由芴环氧化得来, 也可通过甲酰基取代联二苯通过分子内傅克酰基化反应制成<sup>[7]</sup>。3-芴酮的合成报道较少<sup>[8]</sup>, 本

\* 收稿日期: 2016-06-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473083); 顺德职业技术学院“千百十”人才培养项目资助项目

作者简介: 霍应鹏 (1984 年生), 男; 研究方向: 抗肿瘤药物及荧光分子探针的设计与合成; 通讯作者: 卜先章;

E-mail: phsbxzh@mail.sysu.edu.cn

研究团队在前续研究中报道过二氢-3-茚酮的合成方法<sup>[9]</sup>, 本文则着重介绍另一种新结构的二氢-3-茚酮(**2**)合成、晶体结构以及荧光性质。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

仪器: Leica Galen III 显微熔点仪; Avance II 400 M 核磁共振波谱仪 (Bruker); 液质联用仪 (Agilent 6120-1200); MAT95XP 高分辨质谱仪 (Thermo 公司, 德国制造); 紫外扫描仪: Shimadzu UV 2450 spectrophotometer; 荧光扫描仪: PerKin Eimer™ LS 55 spectrofluorometer。

试剂: 乙醇等溶剂, AR 纯, 购自光华试剂; 其他试剂均购自国内化学品公司, AR 级; 3, 4, 5-三甲氧基苯甲醛, AR 纯, 购自 Alfa Alsa 公司; 硫酸喹啉标准物, 光谱纯, 购自国家标准物质网。

### 1.2 实验过程

#### 1.2.1 化合物 **2** 的合成

方法 1) 浓硫酸法: 10 mmol 的 3, 4, 5-三甲氧基苯甲醛与过量 (30 mmol) 的乙酰丙酮溶于 5 mL 乙酸中, 冰浴下缓慢滴入 1 mL 浓硫酸, 反应 30 min 后置于室温下反应 4 h。TLC 监测原料基本反应完全。加入 40 mL 乙酸乙酯以及 40 mL 水, 搅拌下加入碳酸氢钠粉末至不再产生气泡。静止分层, 收集有机层并用水洗一次, 无水硫酸镁干燥后减压旋干溶剂, 混合物经硅胶 (300~400 目) 柱层析分离 (洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯, 体积比为

5:1)。粗产品经乙醇重结晶后为暗黄色晶体。产率 35%。产物熔点 120.4~121.8 °C。

方法 2) 氯化铜催化法: 10 mmol 的 5, 6, 7-三甲氧基苯甲醛与过量 (30 mmol) 的乙酰丙酮溶于 30 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入 10 mmol 二水合氯化铜粉末, 回流 8 h。反应结束后过滤, 滤液减压旋干, 再用乙酸乙酯溶解, 水洗三次, 收集有机层并用无水硫酸镁干燥, 过滤并旋干后柱层析分离 (洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯, 体积比为 5:1)。粗产品经乙醇重结晶后为暗黄色晶体。产率 60%。

1.2.2 化合物荧光性质的测定 将化合物采用稀释法在容量瓶中配成 10 μmol/L 的乙醇溶液, 用乙醇作参比, 置于 1 cm 比色皿, 在 254 nm 处扫描 200~600 nm 的吸收光谱图, 得紫外吸收光谱。

将化合物采用稀释法在容量瓶中配成 10 μmol/L 的乙醇溶液, 置于 1 cm 比色皿, 入射光面 0.1 cm, 检测面 1 cm, 先扫描乙醇参比的荧光光谱图, 然后根据各化合物相应吸收波长处扫描 350~650 nm 的荧光光谱图。

将化合物 **2** 采用稀释法在容量瓶中配成 1 μmol/L 的乙醇溶液, 硫酸喹啉溶于 1 mol/L 硫酸中配成 1 μmol/L 溶液, 按文献方法 [10] 测定量子效率。

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物 **2** 的结构解析

化合物 **2** 的核磁数据如表 1 所示。

表 1 化合物 **2** 的核磁数据 (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  
Table 1 NMR assignments of compound **2** (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>)

NMR	Chemical shifts
<sup>1</sup> H NMR	6.91 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.84 (m, 3H), 2.26 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.31 (m, 3H)
<sup>13</sup> C NMR	200.9, 196.1, 154.2, 150.4, 149.9, 148.9, 141.0, 138.3, 136.0, 126.1, 124.3, 102.4, 70.5, 60.8, 60.6, 56.1, 53.8, 30.1, 25.4, 19.3

化合物 **2** 的质谱与元素分析结果均显示分子式为 C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>。<sup>1</sup>H MNR 图上发现有 4 个 1H 的单峰: δ<sub>H</sub> 6.91 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.96 (s, 1H) 和 4.38 (s, 1H), 3 个甲氧基的峰: δ<sub>H</sub> 4.02 (m, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.84 (m, 3H), 以及 3 个甲基峰: δ<sub>H</sub> 2.26 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.31 (m, 3H); HSQC 结果指出只有 δ<sub>H</sub> 6.81 (s, 1H) 对应苯环碳, 故另外含两个独立的双键单氢。H-H Cosy 图上发现 δ<sub>H</sub> 5.96 (s, 1H) 与 δ<sub>C</sub> 2.26 (m,

3H) 存在明显的相关关系, 故推测, 此结构中含有 —CH=C(CH<sub>3</sub>)— 结构片段。最后, HMBC 图 (图 2 (a)) 上显示 δ<sub>H</sub> 4.38 (s, 1H) 与 δ<sub>C</sub> 200.9 和 196.1 两个羰基碳及一个甲基 δ<sub>H</sub> 1.31 (m, 3H) 的碳有相关关系, 而 δ<sub>H</sub> 5.96 (s, 1H) 的氢只与 δ<sub>C</sub> 196.1 的羰基碳相关。故可推断此分子中含乙酰基取代的环己烯酮结构。另外, δ<sub>H</sub> 6.91 (s, 1H) 的双键氢与 3 个仲碳相关, 其所对应的碳应该是原料苯甲醛的醛基碳。由此, 化合物 **2** 的结构信息得以

全部解析, 其分子结构如图 1 中的 **2** 所示。

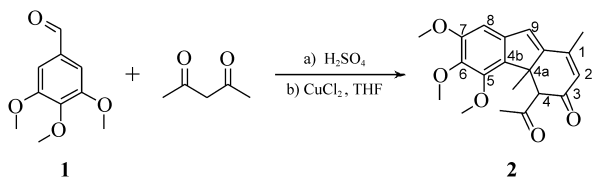


图 1 化合物 **2** 的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of compound **2**

## 2.2 化合物 **2** 的晶体结构

对化合物 **2** 的晶体进行 X 射线单晶衍射测试, 得其晶体结构如图 2(b) 所示。化合物 **2** 晶体(单斜晶系  $0.2 \text{ mm} \times 0.2 \text{ mm} \times 0.15 \text{ mm}$ ) 的空间群为  $P2_1/n$ , 晶胞参数  $a = 11.417 1(2)$ ,  $b = 24.336 9(3)$ ,  $c = 13.076 8(2)$ ,  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 103.367^\circ(2)$ ,  $\gamma = 90.00^\circ$ ,  $V = 3.535 04(9) \text{ nm}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $D_c = 1.287 \text{ mg/mm}^3$ ,  $F(000) = 1 456$ ,  $\text{CuK}\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.154 178 \text{ nm}$ ,  $T = 293(2) \text{ K}$ ,  $2\theta_{\text{max}} = 71.12^\circ$ ,  $\text{Final GooF} = 1.052$ ,  $R_1 = 0.044 2$ ,  $wR_2 = 0.116 8$ 。

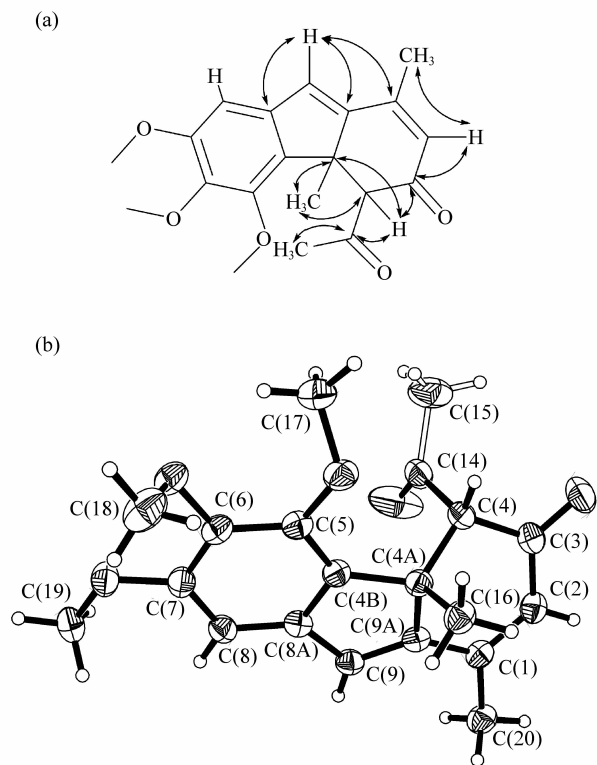


图 2 (a) 化合物 **2** 的 HMBC 相关图;

(b) 化合物 **2** 的晶体结构 (CDCC: 762212)

Fig. 2 (a) HMBC correlation of **2**;

(b) Crystal structure of compound **2** (CDCC: 762212)

## 2.3 化合物 **2** 的合成条件

化合物 **2** 可由原料 **3**, **4**, **5**-三甲氧基苯甲醛与乙酰丙酮在浓硫酸或氯化铜催化下反应生成, 产率分别为 35% 和 60%。其他类型强酸 (如盐酸) 以及路易斯酸 (如氯化锌、氯化铝、氯化钴等) 作催化剂时, 均未观察到明显目标产物的生成。而本课题组先前报道的一类二氢茚酮类分子则只能在浓硫酸催化下生成, 当用氯化铜做催化剂时, 只有本文报道的化合物 **2** 能生成, 且产率较高。

## 2.4 化合物 **2** 的反应机理

鉴于化合物 **2** 的分子结构与课题组早前报道的二氢茚酮类分子的不同, 推测其反应机理如图 3 所示。首先, **3**, **4**, **5**-三甲氧基苯甲醛与一分子乙酰丙酮经过醛酮缩合反应生成中间产物 **1'**, 随之发生苯环上的亲电加成-消去反应得到羟基取代的茚结构。羟基随之质子化并离去形成碳正离子, 另一份乙酰丙酮则以双烯醇形式从碳正离子平面上方或下方进攻碳正离子并与  $\beta$  位酮羰基发生羟醛缩合, 得最终产物 **2**, 其 **4a** 位甲基与 **4** 为乙酰基为反式结构。

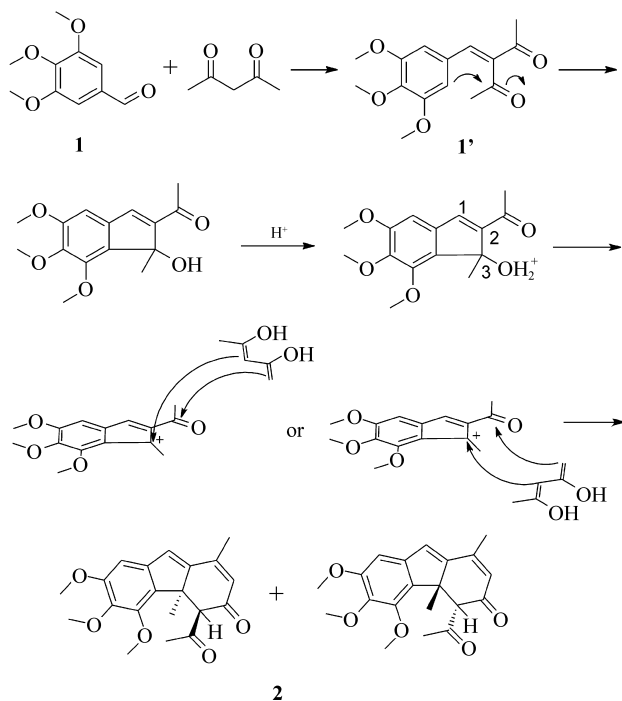


图 3 化合物 **2** 的反应机理

Fig. 3 Mechanism of the formation of compound **2**

## 2.5 化合物 **2** 的荧光性质

化合物 **2** 在乙醇中呈现黄绿色荧光, 其最大激发波长为 370 nm, 最大发射波长为 529 nm, 以硫酸喹啉为参比测得的量子效率为 0.20 (图 4)。

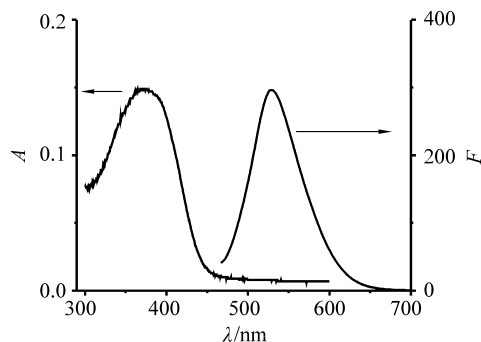


图4 化合物2的紫外光谱及荧光光谱

Fig. 4 UV-vis and fluorescence spectra of compound 2

### 3 结论

3, 4, 5-三甲氧基苯甲醛在浓硫酸或氯化铜催化下与乙酰丙酮反应生成新型的化合物4-乙酰基-5, 6, 7-三甲氧基-1, 4a-二甲基-4, 4a-二氢-3H-茚-3-酮(化合物2), 以氯化铜催化时反应产率较高。产物具有较强黄绿色荧光, 有进一步开发为荧光探针的潜力。

#### 参考文献:

- [1] KOTAKA H, KONISHI G, MIZUNO K. Synthesis and photoluminescence properties of p-extended fluorene derivatives: the first example of a fluorescent solvatochromic nitro-group-containing dye with a high fluorescence quantum yield[J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, 51: 181-184.
- [2] PARK K K, PARK J W, HAMILTON A D. Novel 7-(dimethylamino) fluorene-based fluorescent probes and

their binding to human serum albumin[J]. *Org Biomol Chem*, 2009, 7: 4225-4232.

- [3] PLAYER T N, SHINODA S, TSUKUBE H. Visual sensing of  $\text{Ca}^{2+}$  ion *via* photoreaction of fluorenyl ester-armed cyclen[J]. *Org Biomol Chem*, 2005, 3: 1615-1616.
- [4] HELDT J R, HELDT J, JOZEFOWICZ M, et al. Spectroscopic studies of fluorenone derivatives[J]. *Journal of Fluorescence*, 2001, 11(1):65-73.
- [5] ARENA A, ARENA N, CIURLEO R, et al. 2/4-Substituted-9-fluorenes and their O-glucosides as potential immuno-modulators and anti-herpes simplex virus-2 agents. Part 5[J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43: 2656-2664.
- [6] ALCARO S, ARTESE A, ILEY J N, et al. Tetraplex DNA specific ligands based on the fluorenone-carboxamide scaffold[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 2509-2514.
- [7] BARLUENGA J, TRINCADO M, RUBIO E, et al. Direct intramolecular arylation of aldehydes promoted by reaction with IPy2BF4/HBF4: Synthesis of benzocyclic ketones[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 3140-3143.
- [8] CLIVE D L J, SUNASEE R, CHEN Z H. Formal radical closure onto aromatic rings—a general route to carbocycles[J]. *Org Biomol Chem*, 2008, 6: 2434-2441.
- [9] HUO Y P, QIU X, SHAO W Y, et al. New fluorescent trans-dihydrofluoren-3-ones from aldol-Robinson annulation-regioselective addition involved one-pot reaction[J]. *Org and Biomol Chem*, 2010, 8:5048-5052.
- [10] 武汉大学化学与分子科学学院实验中心. 仪器分析实验[M]. 武汉:武汉大学出版社, 2005:32.