灯盏花甲素、乙素等天然黄酮-7-O-糖苷的合成

邵文博^a 安泉林^b 曹鑫^{*,b} 俞飏^{*,a}

(^a中国科学院上海有机化学研究所 生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

(^b复旦大学附属中山医院实验研究中心 上海 200032)

摘要 灯盏花甲素(apigenin-7-O- β -D-glucuronide, **1**)和乙素(scutellarin, scutellarein-7-O- β -D-glucuronide, **2**)是灯盏花素(breviscapine)中的两种主要黄酮苷成分, 具有抗氧化、抗肿瘤和治疗老年痴呆等生理活性; 大波斯菊苷(apigetrin, **3**)、车前子苷(plantagin, **4**)、apigenin 7-O- β -D-xylopyranoside (**5**)、apigenin 7-O- α -L-rhamnopyranoside (**6**)等黄酮-7-O-糖苷也具有相似的结构和生理活性。本工作针对黄酮苷元(芹菜素 **7** 和野黄芩素 **8**)溶解度差、7 位羟基酸性强而亲核性较弱以及糖醛酸糖基化给体反应活性较弱的问题, 综合利用使苷元有效增溶的保护基策略、金(I)催化的糖苷化方法和后期糖醛酸氧化策略, 高效构建了黄酮-7-O-葡萄糖醛酸结构, 并经统一的保护基脱除完成了灯盏花甲素(**1**) (36%) 和乙素(**2**) (7%)的合成。采用相似的策略, 从苷元出发分别以 4~7 步完成了天然黄酮-7-O-糖苷 **3~6** 的合成。

关键词 灯盏花甲素; 灯盏花乙素; 黄酮-7-O-糖苷; 金催化糖苷化; 合成

Efficient Synthesis of Representative Flavone-7-O-Glycosides

Shao, Wenbo^a An, Quanlin^b Cao, Xin^{*,b} Yu, Biao^{*,a}

(^aState Key Laboratory of Bio-organic and Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

(^bInstitute of Clinical Science, Zhongshan Hospital, Shanghai Medical School, Fudan University, Shanghai 200032)

Abstract Apigenin-7-O- β -D-glucuronide (**1**) and scutellarin (scutellarein-7-O- β -D-glucuronide, **2**) are two major flavone glucuronide components occurring in breviscapines, which are prepared from the traditional Chinese herb *Erigeron breviscapus*. These two flavone glycosides show potent anti-oxidative, anti-inflammatory and neuroprotective activities in various evaluations. Synthesis of these natural glycosides in an efficiently manner would facilitate studies on their structure activity relationships. As a persistent effort on the chemical syntheses of the diverse glycoconjugates from traditional Chinese herbs in our group, we report herein the synthesis of these two representative flavone O-glucuronides. It is known that the solubility of flavone compounds is rather low and this property would greatly hinder their glycosylation reactions. In order to increase the solubility of the flavone derivatives in the glycosylation solvents, hexanoyl and benzyl groups were selected as the permanent protecting groups for the hydroxyl groups of apigenin (**7**) and scutellarein (**8**). The construction of the phenolic O-glucuronide is known to be a difficult task, especially the glycosylation of the poorly nucleophilic 7-hydroxyl group which locates at the *para*-position of the flavone carbonyl group. We achieved the glycosylation of the flavone 7-OH with 2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-TBDPS-glucopyranosyl *ortho*-alkynylbenzoate (**9**) under the catalysis of Ph₃PAuNTf₂ (0.2 equiv., 4 Å MS, CH₂Cl₂, r.t., 5 h) in excellent yields. After that, the 6-O-TBDPS groups were removed, and the requisite glucuronides were then elaborated by oxidation of the resulting 6-OH under the conditions of DAIB/TEMPO (CH₂Cl₂/H₂O, *V*:*V*=2:1, r.t.) in good yields. After global deprotection, the desired products apigenin-7-O- β -D-glucuronide (**1**) and scutellarin (**2**) were obtained in overall yields of 36% (5 steps) and 7% (9 steps), respectively, from the starting flavone aglycones. Following the same strategy, four naturally occurring flavone-7-O-glycosides, namely apigetrin (**3**), plantagin (**4**), apigenin 7-O- β -D-xylopyranoside (**5**) and apigenin 7-O- α -L-rhamnopyranoside (**6**), were smoothly synthesized in 4~7 steps with the overall yields of 61%, 13%, 58% and 61%, respectively.

Keywords apigenin-7-O- β -D-glucuronide; scutellarin; flavone glycoside; Au(I)-catalyzed glycosylation; synthesis

1 引言

灯盏花(*Erigeron breviscapus*)是一种分布于中国云

贵川等地区的菊科飞蓬属植物, 作为传统中药材常用于跌打损伤和心脑血管供血不足等疾病的治疗^[1]。灯盏花中含有多种黄酮苷类分子(flavone glycosides), 统称为

* E-mail: caox@fudan.edu.cn, byu@sioc.ac.cn; Tel: 021-54925131

Received June 25, 2019; published July 17, 2019.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the Funds from the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21432012, 21621002), the Chinese Academy of Sciences (Strategic Priority Research Program, No. XDB20020200), the Youth Innovation Promotion Association (No. 2017300) and the K.C. Wong Education Foundation. 项目受国家自然科学基金委基金(Nos. 21432012, 21621002)、中国科学院先导 B 专项(No. XDB20020200)、中科院青年创新促进会(No. 2017300)和王宽诚率先进才计划资助。

灯盏花素(brevi-scapine). 灯盏花甲素(apigenin-7-*O*- β -D-glucuronide, **1**)和乙素(scutellarin, scutellarein-7-*O*- β -D-glucuronide, **2**)是灯盏花素中的两种主要成分, 化学结构分别为芹菜素(apigenin, **8**)和野黄芩素(scutellarein, **9**)的7位酚羟基与葡萄糖醛酸形成 β 糖苷分子^[2]. 近年的研究发现, 灯盏花甲素和乙素具有抗氧化^[3]、抗肿瘤^[4]及治疗老年痴呆等重要生理活性^[5]. 大波斯菊苷(apigetrin, **3**)^[6a]、车前子苷(plantaginin, **4**)^[6b]、apigenin 7-*O*- β -D-xylopyranoside (**5**)^[6c]和 apigenin 7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**6**)^[6d]等也具有相应的黄酮-7-*O*-糖基连接方式和生理活性(Scheme 1). 探索建立一种高效、实用的灯盏花素及相关黄酮-7-*O*-酚苷的合成方法对进一步开展相关分子的构效关系研究将有很大的帮助.

在灯盏花素中, 由于黄酮7位羟基处在羰基对位, 该酚羟基酸性较强而亲核性较弱, 这给7位羟基的糖基化反应带来一定困难. 另外, 由于葡萄糖醛酸6位羧基吸电子基团的存在降低了糖基化给体的活性, 这进一步加大了该类分子的合成难度^[7]. Farkas等^[8]率先采用全乙酰葡萄糖醛酸的溴苷给体, 以喹啉为溶剂在等物质的量的 AgO 促进剂条件下与5,6,4'-三乙酰基野黄芩素受体糖基化得到全乙酰化灯盏花乙素, 进而首次完成了灯盏花乙素的合成. 该方法也成为多年来灯盏花素及黄酮-7-*O*-糖苷类分子化学合成的基础, 但该合成方法与近年来绿色环保、环境友好的合成理念有较大差距.

2008年以来, 本课题组^[9]发展了以糖基邻炔基苯甲酸酯为给体的金(I)催化糖基化反应. 该反应以催化量的一价金络合物(如 Ph₃PAuOTf 或 Ph₃PAuNTf₂)为促进剂在中性的温和条件下进行, 已被广泛应用于一系列中药糖苷天然产物的合成^[10a], 也成功解决了多种此前难以合成的复杂天然糖苷的构建, 实现了如 Tunicamycin V^[10b], Spinosyn A^[10c], Mannopectimycins^[10d], Trioxa-

carcin C^[10e], A201A^[10f], 及 periploside A^[10g]等的合成. 2011年, 杨为准等^[11]首次将这种糖基化方法应用于黄酮苷类天然产物山奈酚-5-*O*-鼠李糖苷的合成. 最近, 孙建松等^[12]利用苄基保护基的供电子特性增强葡萄糖醛酸给体的反应活性, 以2-*O*-苯甲酰基-3,4-二-*O*-苄基葡萄糖醛酸甲酯的邻炔基苯甲酸酯为给体, 在 Ph₃PAuNTf₂ (0.3 equiv.)促进下, 以83%的收率构建了相应的黄酮-7-*O*-葡萄糖醛酸糖苷键, 并完成了灯盏花甲素和乙素的合成.

考虑到2-*O*-苯甲酰基-3,4-二-*O*-苄基葡萄糖醛酸的制备较困难^[13], 为进一步提高灯盏花素整体合成路线的便捷性, 我们将反应活性优良且易于合成的2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-叔丁基二苯基硅基-葡萄糖邻炔基苯甲酸酯(**9**)^[14]给体用于该金(I)催化的糖基化反应, 进而采用后期氧化的策略来构建相应的糖醛酸^[15], 从而高效地完成灯盏花甲素(**1**)和乙素(**2**)的合成. 同时, 基于金(I)催化糖基化反应构建黄酮酚苷的优势, 还高效完成了大波斯菊苷(apigetrin, **3**)、车前子苷(plantaginin, **4**)、apigenin 7-*O*- β -D-xylopyranoside (**5**)和 apigenin 7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**6**)的合成.

2 结果与讨论

针对灯盏花素的合成, 建立统一的、正交性的羟基保护基策略是实现高效合成的前提. 除黄酮苷元7位的糖基化连接位点以外, 芹菜素(**7**)和野黄芩素(**8**)分别在苷元的5位、4'位和5位、6位、4'位具有多个酚羟基. 考虑到黄酮苷元**7**和**8**本身在糖基化溶剂中的溶解性较差, 我们采用此前发展的正己酰基作为非糖基化反应位点羟基的保护基, 该方法可增强苷元的溶解性, 有利于后期的糖基化反应^[16]. 与此相对应, 糖基化给体2,3,4-

图式1 灯盏花甲素(**1**)、灯盏花乙素(**2**)、大波斯菊苷(**3**)、车前子苷(**4**)、apigenin 7-*O*- β -D-xylopyranoside (**5**)和 apigenin 7-*O*- α -L-rhamno-pyranoside (**6**)的化学结构及逆合成分析

Scheme 1 Structures and retrosynthetic analysis of apigenin-7-*O*- β -D-glucuronide (**1**), scutellarin (**2**), apigetrin (**3**), plantaginin (**4**), apigenin 7-*O*- β -D-xylopyranoside (**5**) and apigenin 7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**6**)

三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-叔丁基二苯基硅基-葡萄糖邻炔基苯甲酸酯(**9**)的“永久”保护基也采用苯甲酰基作为保护基,而葡萄糖 6 位因需进行氧化态的调整,故采用正交的供电子叔丁基二苯基硅基(TBDPS)作为临时保护基,并进一步增强糖基化给体的反应活性。

从芹菜素(**7**)出发,在低温($-78\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)和正己酰氯条件下顺利得到全正己酰基芹菜素(**90**)。因黄酮 7-位酚羟基酸性较强,因此以 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)为溶剂,在 4-甲基苯硫酚和咪唑条件下选择性脱除 7 位正己酰保护基,以 78% 的收率得到 7-羟基芹菜素受体 **10**^[17]。针对野黄芩素(**8**)采用相同正己酰基保护的方法可顺利得到四正己酰基野黄芩素,但在 7 位正己酰基选择性水解过程中,发现其它正己酰基非常易于在 5、6、7 位三个酚羟基间发生迁移,难以得到单一结构的 7-羟基野黄芩素受体 **11** (Scheme 2)。

Reagents and conditions: (a) hexanoyl chloride, DMAP, pyridine/ CHCl_3 ($V:V=2:1$), $-78\sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90%; (b) 4-thiocresol, imidazole, NMP, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to r.t., 78% (for **10**); (c) Ac_2O , pyridine, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to r.t., 71%; (d) AlI_3 , KI, K_2CO_3 , DMF, r.t., 68%; (e) conc. HCl, EtOH, reflux, 96%; (f) KI, BnBr, K_2CO_3 , acetone, reflux, 50%; (g) $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, NaBH_4 , THF, r.t., 57%.

图式 2 7-羟基芹菜素受体(**10**)和 7-羟基野黄芩素受体(**14**)的制备

Scheme 2 Synthesis of the glycosylation receptors **10** and **14** for apigenin and scutellarein aglycons

将野黄芩素(**8**)的 5 位、6 位羟基采用苄基保护可避免邻位羟基间酰基迁移的干扰。首先,将野黄芩素(**8**)全乙酰化,随后在 K_2CO_3 条件下选择性脱除 7 位乙酰基并以烯丙基保护得到中间体 **12**(两步收率 48%)。中间体 **12** 在浓盐酸回流的条件下脱除 5 位、6 位和 4' 位的三个乙酰基(96%),随后在 K_2CO_3 、KI 和溴化苄条件下完成苄基保护,得到 5,6,4'-三-*O*-苄基野元 **13** (50%)。中间体 **13** 在 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, NaBH_4 , 四氢呋喃(THF)和室温条件下脱除 7-*O*-烯丙基得到 7-羟基裸露的野黄芩素受体 **14** (57%)。

接下来开展关键的黄酮 7-*O*-糖苷化反应。糖苷化给体 2,3,4-三-*O*-苯甲酰基-6-*O*-叔丁基二苯基硅基-葡萄糖邻炔基苯甲酸酯(**9**)合成方便且活性优良^[14],以 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (0.2 equiv.)为促进剂,室温下分别与 7-羟基芹菜素受体 **10** 和 7-羟基野黄芩素受体 **14** 反应 5~9 h,均以 92% 的产率得到单一 β 构型的糖苷化产物 **15** 和 **17** (Scheme 3)。随后,通过后期氧化反应构建相应的糖醛酸单元。黄酮糖苷化产物 **15** 和 **17** 分别在四丁基氟化铵(TBAF)和乙酸的作用下脱除葡萄糖 6 位的叔丁基二苯基硅基(TBDPS),然后在二乙酸碘苯(DAIB)和四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)的作用下,将葡萄糖 6 位羟甲基氧化成羧基,分别以两步 55% 和 59% 的收率得到关键的糖醛酸中间体 **16** 和 **18**。最后,7-*O*-葡萄糖醛酸芹菜素中间体 **16** 在 K_2CO_3 , MeOH 和室温条件下脱除所有酰基保护基,以 98% 收率得到灯盏花甲素(**1**)。7-*O*-葡萄糖醛酸野黄芩素中间体 **18** 在相同条件下脱除苯甲酰基保护基后,进一步在 101 kPa H_2 , Pd/C, MeOH/THF ($V:V=1:1$)和室温条件下脱除苄基上的三个苄基保护基,以两步 97% 的收率完成了灯盏花乙素(**2**)的合成^[2]。

进一步利用金(I)催化糖苷化反应构建黄酮 7-*O*-酚苷的优势,分别以 *D*-葡萄糖、*D*-木糖和 *L*-鼠李糖所对应的全苯甲酰化糖基炔酸酯 **19**~**21** 为给体,分别与两种黄酮受体 **10** 或 **14** 以 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (0.2 equiv.)为促进剂,在 4 Å MS, CH_2Cl_2 , 室温条件下进行糖苷化反应,以 90%~98% 的糖苷化收率得到相应的黄酮 7-*O*-酚苷产物 **22**~**25**(表 1)。随后,采用相同的酰基和苄基脱除条件,分别以 85%~99% 的收率完成了大波斯菊苷(apigetrin, **3**)、车前子苷(plantagin, **4**)、apigenin 7-*O*- β -*D*-xylopyranoside (**5**)和 apigenin 7-*O*- α -*L*-rhamnopyranoside (**6**)的合成^[6]。

3 结论

灯盏花甲素(**1**)和乙素(**2**)是灯盏花素的主要成分,具有抗氧化、抗肿瘤和治疗老年痴呆等重要生理活性。针对黄酮苷元(芹菜素 **7** 和野黄芩素 **8**)溶解度差、7 位羟基酸性强而亲核性弱且葡萄糖醛酸给体反应活性较弱的特点,本工作综合利用黄酮苷元有效增溶的保护基策略、金(I)催化的糖苷化策略和后期氧化制备糖醛酸的策略,高效完成了黄酮-7-*O*-葡萄糖醛酸结构的构建。经统

Reagents and conditions: (a) $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (0.2 equiv.), 4 Å MS, CH_2Cl_2 , r.t., 5 h, 92%; (b) TBAF, HOAc, THF, 0 °C to r.t.; (c) DAIB, TEMPO, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=2:1$), r.t., 55% for **16** and 59% for **18** (2 steps); (d) K_2CO_3 , MeOH, r.t., 98%; (e) 10% Pd/C, 101 kPa H_2 , MeOH/THF ($V:V=1:1$), r.t., 99%.

图式 3 灯盏花甲素(1)和乙素(2)的合成

Scheme 3 Synthesis of apigenin-7-O- β -D-glucuronide (**1**) and scutellarin (**2**)

表 1 灯盏花素类似物 3~6 的合成

Table 1 Synthesis of natural flavone-7-O-glycosides 3~6

Entry	Donor	Acceptor	Glycosylation product (Yield/%) ^a	Flavone-7-O-glycoside (Yield/%)
1		10	22 (96)	3 (90) ^b
2		14	23 (90)	4 (85) ^{b,c}
3		10	24 (90)	5 (99) ^b
4		10	25 (98)	6 (91) ^b

^a $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (0.2 equiv.), 4 Å MS, CH_2Cl_2 , r.t.; ^b K_2CO_3 , THF/MeOH ($V:V=1:1$), r.t.; ^c 10% Pd/C, 101 kPa H_2 , MeOH/THF ($V:V=1:1$), r.t.

一的酰基和苄基保护基脱除, 分别以 5 步 36%收率和 9 步 7%收率(从 **7** 和 **8** 出发)完成了灯盏花甲素(**1**)和乙素(**2**)的合成。

同时, 本工作还利用金(I)催化糖苷化反应高效构建黄酮 7-*O*-酚苷的优势, 分别以 61%, 13%, 58%和 61%的总收率完成了大波斯菊苷(apigenin, **3**)、车前子苷(plantagin, **4**)、apigenin 7-*O*- β -D-xylopyranoside (**5**)和 apigenin 7-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**6**)等 4 种黄酮 7-*O*-酚苷天然产物的合成, 为该类分子的活性研究提供了样品保障。

4 实验部分

4.1 5,4'-Di-*O*-hexanoyl apigenin (**10**)的合成

芹菜素 **7** (10.0 g, 37.0 mmol)溶于体积比为 2 : 1 的无水吡啶/氯仿混合溶剂(138 mL)中, 加入 DMAP (1.45 g, 12.0 mmol)。反应液冷却至 -78 °C, 缓慢向体系中滴加正己酰氯(29.0 mL, 210.0 mmol), 随后将体系缓慢升至 -20 °C, 反应过夜。用二氯甲烷稀释溶液(200 mL $\times$ 3), 1 mol/L NaOH (100 mL)洗有机相, 水洗, 饱和 NaCl 溶液洗, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 浓缩, 快速柱层析 [*V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 8 : 1] 得到 18.8 g (90%) 全己酰化中间体。

将上一步所得产物(12.30 g, 21.80 mmol)溶解于无水 NMP 中, 加入咪唑(595 mg, 8.70 mmol), 0 °C 下向体系加入 4-甲基苯硫酚(4.60 g, 37.10 mmol), 氩气保护下 0 °C 反应过夜。用二氯甲烷稀释溶液(200 mL $\times$ 3), 1 mol/L HCl (200 mL)洗有机相, 反复萃取三次, 后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 水洗, 饱和 NaCl 溶液洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 快速柱层析 [*V*(石油醚) : *V*(二氯甲烷) : *V*(乙酸乙酯) = 8 : 8 : 1], 得白色固体 **10** (7.93 g, 78%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.92 ~ 1.71 (m, 4H), 1.48 ~ 1.29 (m, 8H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 177.7, 174.0, 172.6, 162.2, 162.2, 159.2, 153.9, 151.1, 128.9, 128.0, 128.0, 122.9, 110.2, 108.1, 102.1, 34.9, 34.9, 31.9, 31.8, 25.1, 24.7, 22.9, 22.9, 14.5, 14.5。

4.2 7-*O*-Allyl-4',5,6-tri-*O*-acetyl scutellarein (**12**)的合成

将野黄芩素 **8** (2.0 g, 7.0 mmol)溶解于无水吡啶(20 mL)中, 0 °C 下向体系缓慢滴加乙酸酐(20 mL), 之后将体系缓慢升至室温下反应, 7 h 后停止反应, 真空泵抽干溶剂, 快速柱层析 [*V*(石油醚) : *V*(二氯甲烷) : *V*(乙酸乙酯) = 4 : 4 : 1], 得全乙酰化中间体(2.25 g, 71%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 2.45 (s, 3H),

2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

将得到的全乙酰化中间体(400 mg, 0.88 mmol)溶解于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 21 mL)中, 依次于室温下向体系加入 KI (146 mg, 0.88 mmol)、溴丙烯(0.53 mL, 6.16 mmol)和 K₂CO₃ (243 mg, 1.76 mmol)。氩气保护室温下搅拌 12 h, 浓缩反应液, 快速柱层析 [*V*(石油醚) : *V*(二氯甲烷) : *V*(乙酸乙酯) = 4 : 3 : 1], 得灰白色固体 **12** (270 mg, 68%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.06 ~ 5.99 (m, 1H), 5.45 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 4.69 (dt, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 176.15, 168.91, 168.68, 167.86, 161.32, 155.53, 155.17, 153.16, 141.85, 131.21, 130.87, 128.84, 127.49, 122.33, 118.70, 111.31, 108.21, 99.20, 69.97, 21.14, 20.86, 20.17; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₁O₉ (M+H)⁺ 453.1180, found 453.1185。

4.3 7-*O*-Allyl-4',5,6-tri-*O*-benzyl scutellarein (**13**)的合成

将化合物 **12** (270 mg, 0.6 mmol)溶于无水乙醇(17 mL)中, 向体系加入 1 mL 浓盐酸, 加热回流 11 h, 冷却至室温, 浓缩, 得到黄色粉末状固体(188 mg, 96%)。

将上一步所得化合物(188 mg, 0.58 mmol)溶于 5 mL DMF 中, 依次加入 KI (48 mg, 0.29 mmol), BnBr (0.83 mL, 6.96 mmol)和 K₂CO₃ (1.2 g, 8.7 mmol)。氩气保护下 50 °C 反应 10 h, 硅藻土趁热过滤, 滤液浓缩, 石油醚/二氯甲烷 (*V* : *V* = 3 : 1)重结晶, 得到白色固体 **13** (113 mg, 50%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.75 ~ 7.62 (m, 2H), 7.51 ~ 7.30 (m, 13H), 7.18 ~ 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.09 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 10.6, 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 177.19, 161.48, 161.40, 157.07, 154.55, 151.71, 139.87, 137.16, 137.08, 136.20, 131.87, 129.38, 128.82, 128.71, 128.30, 128.26, 128.10, 128.07, 127.79, 127.47, 123.97, 118.57, 115.31, 113.10, 106.77, 97.59, 77.21, 75.87, 70.21, 69.79; HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₃₄NaO₆ (M+Na)⁺ 597.2248, found 597.2264。

4.4 4',5,6-Tri-*O*-benzyl scutellarein (**14**)的合成

将化合物 **13** (1.02 g, 1.7 mmol)溶于无水 THF (65 mL)中, 室温下加入 Pd(Ph₃P)₄ (99 mg, 0.085 mmol), 搅拌 5 min 后加入 NaBH₄ (96 mg, 2.6 mmol), 氩气保护下室温搅拌过夜, 之后加 1 mol/L HCl 调节溶液 pH 值为 4 至 5, 过滤, 浓缩, 得到淡褐色固体 **14** (543 mg, 57%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.88 ~ 7.77 (m, 2H), 7.72 ~ 7.63 (m, 2H), 7.53 ~ 7.29 (m, 13H), 7.15 ~ 7.04 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.17 (s, 2H),

5.16 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 177.36, 161.45, 161.36, 154.71, 154.28, 150.31, 137.15, 136.87, 136.48, 136.23, 129.29, 128.82, 128.75, 128.70, 128.43, 128.29, 128.24, 127.75, 127.46, 123.96, 115.30, 106.61, 99.38, 77.21, 77.13, 76.40, 70.19; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 557.1959, found 557.1958.

4.5 5,4'-Di-O-hexanoyl-7-O-(2'',3'',4''-tri-O-benzoyl-6''-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- β -D-glucopyranosyl) apigenin (15)的合成

将给体 **9** (198 mg, 0.22 mmol)和受体 **10** (50 mg, 0.11 mmol)置于 25 mL 蛋形瓶中, 加入新活化的 4 Å 分子筛 (150 mg), 抽换 Ar 气三次, 快速加入 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (16 mg, 0.022 mmol), Ar 气保护下加入 2.5 mL 无水二氯甲烷, 室温下搅拌 5 h, 加入一滴 Et_3N 淬灭反应, 硅藻土过滤, 滤液直接浓缩, 快速柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=8:1], 得白色泡沫状固体 **15** (119 mg, 92%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 27.4$ (c 4.8, CDCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.03~7.99 (m, 2H), 7.96~7.88 (m, 4H), 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.70~7.65 (m, 2H), 7.60~7.51 (m, 4H), 7.49~7.24 (m, 10H), 7.24~7.17 (m, 6H), 7.09 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.03 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J=9.5$, 7.6 Hz, 1H), 5.81 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.23 (dt, $J=9.7$, 3.6 Hz, 1H), 3.96 (d, $J=3.5$ Hz, 2H), 2.75 (td, $J=7.5$, 3.0 Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.90~1.75 (m, 4H), 1.50~1.36 (m, 8H), 1.05 (s, 9H), 0.96 (q, $J=7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.31, 172.23, 171.79, 165.83, 165.07, 164.95, 161.46, 160.35, 158.35, 153.32, 150.90, 135.52, 135.46, 133.52, 133.43, 133.34, 132.72, 132.62, 129.88, 129.84, 129.80, 129.75, 129.72, 128.99, 128.87, 128.76, 128.57, 128.49, 128.45, 128.36, 127.66, 127.54, 122.30, 112.98, 109.79, 108.47, 102.73, 98.70, 75.89, 72.94, 71.69, 68.64, 62.60, 34.37, 34.20, 31.38, 31.25, 26.66, 24.55, 24.09, 22.42, 22.33, 19.14, 14.01, 13.95; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{71}\text{O}_{15}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 1179.4557, found 1179.4543.

4.6 5,6,4'-Tri-O-benzyl-7-O-(2'',3'',4''-tri-O-benzoyl-6''-O-*tert*-butyldiphenylsilyl- β -D-glucopyranosyl) scutellarein (17)的合成

将给体 **9** (740 mg, 0.81 mmol)和受体 **14** (300 mg, 0.54 mmol)置于 50 mL 蛋形瓶中, 加入新活化的 4 Å 分子筛 (900 mg), 抽换 Ar 气三次, 快速加入 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (77 mg, 0.11 mmol), Ar 气保护下加入 15 mL 无水二氯甲烷, 室温下搅拌 9 h, 加入一滴 Et_3N 淬灭反应, 硅藻土过滤, 滤液直接浓缩, 快速柱层析 [V (石油醚): V (二氯甲烷): V (乙酸乙酯)=6:3:1], 得白色泡沫状固体 **17**

(645 mg, 92%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 39.1$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.99~7.89 (m, 6H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 7.64~7.56 (m, 5H), 7.50~7.16 (m, 30H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.07 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=9.4$, 7.6 Hz, 1H), 5.87 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.12 (q, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.98 (dd, $J=6$, 10.4 Hz, 2H), 4.23 (dt, $J=9.7$, 3.5 Hz, 1H), 3.99 (d, $J=4.1$ Hz, 2H), 1.03 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 177.15, 165.93, 165.08, 164.97, 161.53, 161.32, 154.61, 153.87, 152.05, 140.77, 137.00, 136.92, 136.28, 135.55, 135.49, 133.45, 133.34, 132.74, 129.87, 129.84, 129.82, 129.72, 129.49, 129.07, 128.99, 128.80, 128.76, 128.69, 128.49, 128.38, 128.34, 128.29, 128.26, 128.23, 128.10, 127.97, 127.88, 127.67, 127.64, 127.49, 123.88, 115.27, 107.09, 101.72, 99.01, 76.67, 75.97, 75.88, 73.15, 71.83, 70.20, 68.77, 62.65, 26.65, 19.17; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{79}\text{H}_{69}\text{O}_{14}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 1269.4451, found 1269.4429.

4.7 5,4'-Di-O-hexanoyl-7-O-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl) apigenin (22)的合成

将给体 **19** (164 mg, 0.22 mmol)和受体 **10** (50 mg, 0.11 mmol)置于 25 mL 蛋形瓶中, 加入新活化的 4 Å 分子筛 (125 mg), 抽换 Ar 气三次, 快速加入 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (16 mg, 0.022 mmol), Ar 气保护下加入 2.5 mL 无水二氯甲烷, 室温下搅拌 5 h, 加入一滴 Et_3N 淬灭反应, 硅藻土过滤, 滤液直接浓缩, 快速柱层析 [V (石油醚): V (二氯甲烷): V (乙酸乙酯)=4:4:1], 得白色泡沫状固体 **22** (110 mg, 96%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 20.0$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.99~7.96 (m, 6H), 7.89 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.59~7.49 (m, 2H), 7.46 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40~7.37 (m, 5H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.28~7.25 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.05 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J=9.2$, 7.4 Hz, 1H), 5.78 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.75~2.63 (m, 2H), 2.60 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.85~1.74 (m, 4H), 1.47~1.33 (m, 8H), 0.97~0.92 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.15, 172.19, 171.79, 166.09, 165.66, 165.21, 164.98, 161.35, 159.93, 158.26, 153.30, 150.86, 133.67, 133.59, 133.45, 133.23, 129.90, 129.88, 129.80, 129.54, 129.23, 128.70, 128.59, 128.54, 128.53, 128.51, 128.49, 128.39, 128.38, 127.44, 122.34, 112.95, 109.55, 108.40, 102.40, 98.19, 73.00, 72.47, 71.35, 69.32, 63.07, 34.35, 34.14, 31.34, 31.24, 24.54, 24.06, 22.38, 22.31, 13.98, 13.93; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{57}\text{O}_{16}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 1045.3641, found 1045.3626.

4.8 5,6,4'-Tri-O-benzyl-7-O-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl) scutellarein (23)的合成

将给体 **19** (55 mg, 0.072 mmol)和受体 **14** (20 mg, 0.036 mmol)置于 25 mL 蛋形瓶中, 加入新活化的 4 Å 分子筛(150 mg), 抽换 Ar 气三次, 快速加入 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (5 mg, 0.007 mmol), Ar 气保护下加入 2.5 mL 无水二氯甲烷, 室温下搅拌 17 h, 加入一滴 Et_3N 淬灭反应, 硅藻土过滤, 滤液直接浓缩, 快速柱层析[V(石油醚): V(二氯甲烷): V(乙酸乙酯)=5:1:1], 得白色泡沫状固体 **23** (44 mg, 90%). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 37.0$ (c 2.2, CDCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.61~7.52 (m, 3H), 7.51~7.28 (m, 23H), 7.17 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.09 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.01~5.94 (m, 1H), 5.83 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.92 (dd, $J=6$, 10.5 Hz, 2H), 4.79 (dd, $J=12.1$, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=12.1$, 6.4 Hz, 1H), 4.53~4.46 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 177.05, 166.08, 165.76, 165.20, 164.98, 161.48, 161.33, 154.30, 153.74, 152.09, 140.59, 136.90, 136.85, 136.26, 133.68, 133.46, 133.44, 133.16, 129.91, 129.85, 129.83, 129.47, 129.42, 129.26, 128.79, 128.75, 128.63, 128.59, 128.53, 128.41, 128.37, 128.29, 128.24, 128.21, 128.08, 127.97, 127.48, 123.82, 115.31, 115.20, 106.95, 101.33, 98.62, 76.66, 75.95, 72.95, 72.57, 71.49, 70.19, 69.37, 63.02; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{54}\text{O}_{15}\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^{+}$ 1157.3360, found 1157.3336.

4.9 5,4'-Di-O-hexanoyl-7-O-(2'',3'',4''-tri-O-benzoyl- β -D-xylopyranosyl) apigenin (24)的合成

将给体 **20** (139 mg, 0.22 mmol)和受体 **10** (50 mg, 0.11 mmol)置于 25 mL 蛋形瓶中, 加入新活化的 4 Å 分子筛(150 mg), 抽换 Ar 气三次, 快速加入 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (16 mg, 0.022 mmol), Ar 气保护下加入 2.5 mL 无水二氯甲烷, 室温下搅拌 5 h, 加入一滴 Et_3N 淬灭反应, 硅藻土过滤, 滤液直接浓缩, 快速柱层析[V(石油醚): V(二氯甲烷): V(乙酸乙酯)=8:2:1], 得白色泡沫状固体 **24** (90 mg, 90%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.62~7.53 (m, 3H), 7.48 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.82 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.61~5.56 (m, 1H), 5.36 (dd, $J=7.8$, 3.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=12.9$, 2.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=12.8$, 3.9 Hz, 1H), 2.75 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.91~1.73 (m, 4H), 1.51~1.33 (m, 8H), 0.95 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz,

CDCl_3) δ : 176.26, 172.24, 171.79, 165.48, 165.08, 164.85, 161.31, 159.83, 158.45, 153.33, 150.85, 133.70, 133.63, 133.54, 130.01, 129.99, 129.96, 129.21, 129.03, 128.77, 128.59, 128.49, 128.44, 127.44, 122.34, 112.71, 109.62, 108.38, 102.19, 96.70, 68.30, 67.92, 67.70, 60.66, 34.33, 34.20, 31.36, 31.23, 24.52, 24.14, 22.41, 22.31, 14.00, 13.93; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{53}\text{H}_{50}\text{NaO}_{14}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^{+}$ 933.3093, found 933.3078.

4.10 5,4'-Di-O-hexanoyl-7-O-(2'',3'',4''-tri-O-benzoyl- β -L-rhamnopyranosyl) apigenin (25)的合成

将给体 **21** (142 mg, 0.22 mmol)和受体 **10** (50 mg, 0.11 mmol)置于 25 mL 蛋形瓶中, 加入新活化的 4 Å 分子筛(125 mg), 抽换 Ar 气三次, 快速加入 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (16 mg, 0.022 mmol), Ar 气保护下加入 2.5 mL 无水二氯甲烷, 室温下搅拌 11 h, 加入一滴 Et_3N 淬灭反应, 硅藻土过滤, 滤液直接浓缩, 快速柱层析[V(石油醚): V(二氯甲烷): V(乙酸乙酯)=20:2:1], 得白色泡沫状固体 **25** (100 mg, 98%). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 1.7$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.24~8.10 (m, 2H), 8.06~7.96 (m, 2H), 7.94~7.80 (m, 4H), 7.66 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 7.46 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.31~7.25 (m, 6H), 6.92 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.02 (dd, $J=10.2$, 3.4 Hz, 1H), 5.96~5.87 (m, 2H), 5.81 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.29 (dq, $J=12.4$, 6.2 Hz, 1H), 2.85~2.73 (m, 2H), 2.60 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.91~1.74 (m, 4H), 1.46 (ddd, $J=12.4$, 8.5, 4.8 Hz, 8H), 1.40 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.98~0.93 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 176.31, 172.29, 171.79, 165.69, 165.51, 165.43, 161.42, 159.30, 158.52, 153.36, 150.94, 133.78, 133.48, 133.29, 129.98, 129.77, 129.74, 129.02, 128.99, 128.96, 128.70, 128.64, 128.48, 128.35, 127.49, 122.36, 112.79, 109.70, 108.43, 101.95, 95.78, 71.20, 70.13, 69.47, 68.28, 34.35, 34.23, 31.38, 31.23, 24.53, 24.16, 22.41, 22.30, 17.73, 14.00, 13.91; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{52}\text{NaO}_{14}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^{+}$ 947.3249, found 947.3248.

4.11 Apigenin 7-O- β -D-glucuronide (1)的合成

将化合物 **15** (114 mg, 0.097 mmol)溶解于干燥的四氢呋喃(6 mL)中, 在氩气保护下, 于 0 °C 时向体系依次滴加冰乙酸(0.22 mL, 3.88 mmol)和四丁基氟化铵(2.9 mL, 1 mol/L 的 THF 溶液, 2.9 mmol). 之后体系自然升温至室温反应 24 h, 二氯甲烷(100 mL)稀释体系, 饱和 NaHCO_3 水溶液洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 之后无水 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤, 浓缩滤液, 快速柱层析[V(石油醚): V(二氯甲烷): V(乙酸乙酯)=4:4:1]得伯醇中间体(66 mg, 71%).

将化合物伯醇中间体(65 mg, 0.069 mmol)溶于体积比为 2:1 的二氯甲烷-水混合溶剂(4.5 mL)中, 室温下

加入二乙酸碘苯(90 mg, 0.28 mmol)和 TEMPO (5.5 mg, 0.035 mmol), 保持室温搅拌 21 h, 加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭反应, 二氯甲烷稀释体系, 水洗, 无水 NaSO_4 干燥有机相, 过滤, 浓缩, 快速柱层析 [V (二氯甲烷): V (甲醇)=30:1], 得糖醛酸中间体 **16** (50 mg, 78%).

将糖醛酸中间体 **16** (52 mg, 0.054 mmol) 溶解于无水甲醇(4 mL)中, 加入无水 K_2CO_3 (45 mg, 0.33 mmol), 室温下搅拌 18 h, 加入 Amberlite IR 120 H 离子交换树脂搅拌至体系 pH=4, 过滤, 浓缩, 反相柱层析 [V (H_2O): V (MeOH)=1:1], 得淡黄色固体 **1** (26 mg, 98%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -76.5$ (c 0.5, MeOH). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.97 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.25 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.42~3.36 (m, 1H), 3.35~3.23 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.43, 170.61, 164.74, 162.97, 161.83, 161.61, 157.40, 129.05, 121.45, 116.45, 105.89, 103.57, 99.83, 99.63, 95.10, 76.15, 75.74, 73.23, 71.73; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_{11}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 445.0771, found 445.0755.

4.12 Scutellarein 7-O- β -D-glucuronide (2)的合成

将化合物 **17** (104 mg, 0.082 mmol) 溶于无水四氢呋喃(5 mL)中, 在氩气保护下, 于 0 $^\circ\text{C}$ 向体系依次滴加冰乙酸(0.19 mL, 3.28 mmol)和四丁基氟化铵(2.46 mL, 1 mol/L 的 THF 溶液, 2.46 mmol), 自然升到室温反应 24 h, 加 100 mL 二氯甲烷稀释体系, 饱和 NaHCO_3 溶液洗, 水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤浓缩, 快速柱层析 [V (石油醚): V (二氯甲烷): V (乙酸乙酯)=4:4:1], 得伯醇中间体(70 mg, 85%).

将伯醇中间体(72 mg, 0.07 mmol)溶于二氯甲烷-水 (V : $V=2$:1)中, 向体系依次加入二乙酸碘苯(90 mg, 0.28 mmol)和 TEMPO (5.5 mg, 0.035 mmol), 室温下搅拌 21 h, 加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭反应, 二氯甲烷稀释, 水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤浓缩, 快速柱层析 [V (二氯甲烷): V (甲醇)=30:1], 得糖醛酸中间体 **18** (46 mg, 69%).

将糖醛酸中间体 **18** (50 mg, 0.048 mmol) 溶于无水 MeOH (4 mL)中, 室温下加入无水 K_2CO_3 (40 mg, 0.29 mmol)搅拌 21 h, 加入 Amberlite IR 120 H 离子交换树脂搅拌至体系 pH=4, 过滤, 浓缩后溶解于 4 mL 四氢呋喃-甲醇(V : $V=1$:1)中, 之后加入质量分数为 10%的 Pd/C (35 mg), 常温常压氢化 12 h, 硅藻土过滤体系, 浓缩, 反向柱层析 [V (甲醇): V (水)=1:1]得浅黄色固体 **2** (22 mg, 两步收率 99%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -91.2$ (c 0.5, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.73 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.46~3.27 (m, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

182.79, 170.50, 164.56, 161.66, 151.45, 149.44, 147.30, 130.92, 128.87, 121.73, 116.44, 106.31, 102.97, 100.46, 94.05, 75.92, 75.69, 73.25, 71.78; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_{12}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 461.0714, found 461.0725.

4.13 Apigenin 7-O- β -D-glucopyranoside (3)的合成

将化合物 **22** (110 mg, 0.11 mmol)溶于 8 mL 无水甲醇中, 室温下加入无水 K_2CO_3 (87 mg, 0.66 mmol), 氩气保护下室温搅拌 14 h, 加入 Amberlite IR 120 H 离子交换树脂搅拌至体系 pH=6~7, 过滤浓缩, 反向柱层析 [V (水): V (甲醇)=1:1]得淡黄色固体 **3** (42 mg, 90%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -46.1$ (c 0.3, MeOH); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.96 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 5.07~5.06 (m, 2H), 4.61~4.59 (m, 1H), 3.77~3.65 (m, 1H), 3.46 (dd, $J=16.5$, 7.0 Hz, 2H), 3.29~3.21 (m, 2H), 3.20~3.16 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.44, 164.69, 163.40, 161.81, 161.56, 157.38, 129.06, 121.47, 116.44, 105.78, 103.56, 100.34, 99.96, 95.29, 77.63, 76.89, 73.55, 69.99, 61.05; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.1129, found 433.1130.

4.14 Scutellarein 7-O- β -D-glucopyranoside (4)的合成

将化合物 **23** (100 mg, 0.088 mmol)溶解于甲醇-二氯甲烷(各 2.5 mL)溶液中, 0 $^\circ\text{C}$ 下向体系加入无水 K_2CO_3 (97 mg, 0.7 mmol). 氩气保护下室温反应 12 h, 加入 Amberlite IR 120 H 离子交换树脂搅拌至体系 pH=6~7, 过滤浓缩, 快速柱层析 [V (二氯甲烷): V (甲醇)=15:1]得黄色膏状产品 57 mg.

将上一步所得到的黄色固体溶于乙酸乙酯-乙醇(各 2 mL)中, 加入质量分数为 10%的 Pd/C (50 mg), 常温常压下氢化 4 h, 经由一玻璃漏斗, 上加滤纸和一小团干净的脱脂棉过滤, 浓缩, 甲醇-水体系中重结晶, 得到化合物 **4** (34 mg, 两步产率 85%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -65.4$ (c 0.3, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.69 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.39 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J=10.7$, 5.7 Hz, 1H), 3.56~3.42 (m, 2H), 3.44~3.34 (m, 1H), 3.25~3.10 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.81, 164.46, 161.62, 151.76, 149.43, 146.99, 130.87, 128.87, 121.72, 116.39, 106.26, 102.92, 101.43, 94.54, 77.76, 76.30, 73.62, 70.12, 61.07; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NaO}_{11}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.0898, found 471.0906.

4.15 Apigenin 7-O- β -D-xylopyranoside (5)的合成

将化合物 **24** (82 mg, 0.09 mmol)溶于无水甲醇(6.6 mL)中, 室温下加入无水 K_2CO_3 (62 mg, 0.45 mmol), 氩气保护下室温搅拌 24 h, 加入 Amberlite IR 120 H 离子交换树脂搅拌至体系 pH=6~7, 过滤浓缩, 反向柱层析 [V (水): V (甲醇)=1:1]得淡黄色固体 **5** (38 mg, 99%). $[\alpha]_D^{25} -33.2$ (c 0.5, MeOH); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.94 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.42~3.37 (m, 2H), 3.24 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.44, 164.69, 163.14, 161.80, 161.52, 157.40, 129.09, 121.44, 116.41, 105.80, 103.51, 100.65, 99.92, 95.08, 76.71, 73.31, 69.64, 66.26; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{17}O_9$ [$M-H$] $^-$ 401.0878, found 401.0879.

4.16 Apigenin 7-O- β -L-rhamnopyranoside (6)的合成

将化合物 **25** (88 mg, 0.095 mmol)溶于 7 mL 无水甲醇中, 室温下加入无水 K_2CO_3 (66 mg, 0.48 mmol), 氩气保护下室温搅拌 11 h, 加入 Amberlite IR 120 H 离子交换树脂搅拌至体系 pH=6~7, 过滤浓缩, 反向柱层析 [V (水): V (甲醇)=1:1]得淡黄色固体 **6** (38 mg, 91%). $[\alpha]_D^{25} -119.5$ (c 0.3, MeOH); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.94 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.13 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.64 (ddd, $J=9.4, 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.44 (dq, $J=12.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J=6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.43, 164.67, 162.11, 161.79, 161.56, 157.39, 129.09, 121.45, 116.43, 105.79, 103.51, 100.05, 98.83, 95.26, 72.04, 70.70, 70.54, 70.29, 18.38. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{19}O_9$ [$M-H$] $^-$ 415.1035, found 415.1025.

References

- [1] (a) Cui, J. M.; Wu, S. *Nat. Prod. Res. Dev.* **2003**, *15*, 255. (b) Ma, Y. H.; Luo, G. A.; Wang, Y. M. *Chin. Tradit. Pat. Med.* **2004**, *1*, 63. (c) Wang, J.; Zhang, L.; Liu, B.; Wang, Q.; Chen, Y.; Wang, Z.; Zhou, J.; Xiao, W.; Zheng, C.; Wang, Y. *J. Ethnopharmacol.* **2018**, *224*, 429.
- [2] (a) Yue, J. M.; Lin, Z. W.; Wang, D. Z. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 717. (b) Xia, H. J.; Qiu, F.; Zhu, S.; Zhang, T. Y.; Qu, G. X.; Yao, X. S. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 1308.
- [3] (a) Liu, Q.; Li, X.; Ouyang, X.; Chen, D. *Molecules* **2018**, *23*, 3225. (b) Sang, Z.; Li, Y.; Qiang, X.; Xiao, G.; Liu, Q.; Tan, Z.; Deng, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 668.
- [4] (a) Wu, W. H.; Chen, T. Y.; Lu, R. W.; Chen, S. T.; Chang, C. C. *Phytochemistry* **2012**, *83*, 110. (b) Chen, V.; Staub, R. E.; Baggett, S.; Chimmani, R.; Tagliaferri, M.; Cohen, I.; Shtivelman, E. *PLoS One* **2012**, *7*, e30107.
- [5] (a) Huang, X. W.; Xu, Y.; Sui, X.; Lin, H.; Xu, J. M.; Han, D.; Ye, D. D.; Lv, G. F.; Liu, Y. X.; Qu, X. B.; Duan, M. H. *Oncol. Lett.* **2019**, *17*, 5581. (b) Li, H. M.; Gu, T.; Wu, W. Y.; Yu, S. P.; Fan, T. Y.; Zhong, Y.; Li, N. G. *Med. Chem.* **2018**, *14*, 1.
- [6] (a) Sherbeiny, E.; Ansari, E. *Planta Med.* **1976**, *29*, 129. (b) Homberg, H.; Geiger, H. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2443. (c) Smirnova, L. P.; Glyzin, A. I.; Patudin, A. V.; Bankovskii, A. I. *Chem. Nat. Compd.* **1974**, *10*, 687. (d) Shabrawy, M. O. A.; Hosni, H. A.; Garf, I. A.; Marzouk, M. M.; Kawashty, S. A.; Saleh, N. A. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2014**, *56*, 125.
- [7] (a) Jacobsson, M.; Malmberg, J.; Ellervik, U. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1266. (b) Sun, J. S.; Laval, S.; Yu, B. *Synthesis* **2014**, *46*, 1030. (c) Li, Y.; Yang, W. Z.; Ma, Y.; Sun, J. S.; Shan, L.; Zhang, W. D.; Yu, B. *Synlett* **2011**, 915. (d) Yang, W. Z.; Sun, J. S.; Yang, Z.; Han, W.; Zhang, W. D.; Yu, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2773. (e) Hu, Y.; Tu, Y. H.; Liu, D. Y.; Liao, J. X.; Sun, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4842. (f) Liao, J. X.; Fan, N. L.; Liu, H.; Tu, Y. H.; Sun, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1221. (g) Wang, Y.; Liu, M.; Liu, L.; Xia, J. H.; Du, Y. G.; Sun, J. S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4111.
- [8] (a) Farkas, L.; Mezey-Vandor, G.; Nogradi, M. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2681. (b) Farkas, L.; Mezey-Vandor, G.; Nogradi, M. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 3874. (c) Synthesis for **1**: Li, P. H.; Zhang, Z. P.; Zhang, W.; Yang, Z. X. *CN 104761599*, **2015**. (d) Synthesis of **2**: (i) Nagashima, S.; Hirotani, M.; Yoshikawa, T. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 533; (ii) Li, P. H.; Zhang, W.; Yang, Z. X.; Zhang, X. B.; Wang, J.; Zhu, H. B.; Chen, J. X.; Bai, Y. Y. *EP 2840088*, **2015**. (e) Synthesis of **3**: (i) Nakaoki, N. *Yakugaku Zasshi* **1940**, *60*, 502. (ii) Oyama, K. I.; Kondo, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2025. (iii) Liu, J. D.; Chen, L.; Cai, S. L.; Wang, Q. *Carbohydr. Res.* **2012**, *357*, 41; (iv) Zheng, Z. W.; Han, Z. Y.; Cai, L.; Zhou, D. D.; Chavis, B. R.; Li, C. S.; Sui, Q.; Jiang, K. Y.; Gao, Q. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4442. (f) Synthesis of **4**: Li, N. G.; Shen, M. Z.; Wang, Z. J.; Tang, Y. P.; Shi, Z. H.; Fu, Y. F.; Shi, Q. P.; Tang, H.; Duan, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 102.
- [9] (a) Li, Y.; Yang, Y.; Yu, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3604. (b) Li, Y.; Yang, X.; Liu, Y.; Zhu, C.; Yang, Y.; Yu, B. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 1871. (c) Zhu, Y.; Yu, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8329; (d) Tang, Y.; Li, J.; Zhu, Y.; Li, Y.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18396. (e) Li, W.; Yu, B. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7954. (f) Yu, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 507.
- [10] (a) Zhu, D.; Yu, B. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 681. (b) Li, J.; Yu, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6618. (c) Bai, Y.; Shen, X.; Li, Y.; Dai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10838. (d) Wang, B.; Liu, Y.; Jiao, R.; Feng, Y.; Li, Q.; Chen, C.; Liu, L.; He, G.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3926. (e) Nicolaou, K. C.; Cai, Q.; Sun, H.; Qin, B.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3118. (f) Nie, S. Y.; Li, W.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4157. (g) Zhang, X.; Zhou, Y.; Zuo, J.; Yu, B. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5879. (h) Shen, R. Z.; Cao, X.; Yu, B. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 278. (沈仁增, 曹鑫, 俞颢, 化学学报, **2018**, *76*, 278.)
- [11] (a) Yang, W. Z.; Sun, J. S.; Lu, W. X.; Li, Y.; Shan, L.; Han, W.; Zhang, W. D.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6879. (b) Yang, W. Z.; Li, R. Y.; Han, W.; Zhang, W. D.; Sun, J. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1067. (杨为准, 李荣耀, 韩伟, 张卫东, 孙建松, 有机化学, **2012**, *32*, 1067.)
- [12] Liu, X.; Wen, G. E.; Liu, J. C.; Liao, J. X.; Sun, J. S. *Carbohydr. Res.* **2019**, *475*, 69.
- [13] Karst, N.; Jean-Claude, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, *16*, 2709.
- [14] Yu, J.; Sun, J. S.; Niu, Y. M.; Li, R. Y.; Liao, J. X.; Zhang, F. Y.; Yu, B. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3899.
- [15] (a) Zulueta, M. M. L.; Lin, S. Y.; Lin, Y. T.; Huang, C. J.; Wang, C. C.; Ku, C. C.; Shi, Z.; Chyan, C. L.; Irene, D.; Lim, L. H.; Tsai, T. I.; Hu, Y. P.; Arco, S. D.; Wong, C. H.; Hung, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8988. (b) Chang, C. H.; Lico, L. S.; Huang, T. Y.; Lin, S. Y.; Chang, C. L.; Arco, S. D.; Hung, S. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9876.
- [16] Li, M.; Han, X. W.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6842.
- [17] Gao, Q.; Lian, G. Y.; Lin, F. *Carbohydr. Res.* **2008**, *344*, 511.

(Zhao, C.)