(±)-5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮的首次全合成

杨金会* 落俊山 郭冬冬 黄文倩

(宁夏大学天然气转化国家重点实验室培育基地 银川 750021)

摘要 以廉价的异香草醛和 2,4,6-三羟基苯乙酮为起始原料, 经过 C-异戊烯基化、环化、选择性的保护酚羟基、羟醛缩合、催化环化等步骤, 脱保护基, 以 6.7% 的总收率首次完成了天然吡喃型黄烷酮(±)-5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮的全合成。所有新化合物的结构都经过 IR, ¹H NMR, MS, HRMS 确认。

关键词 5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮; 全合成; 苯并吡喃型黄烷酮

Total Synthesis of (±)-5,3'-Dihydroxy-4'-methoxy-6", 6"-dimethyl-chromeno-(7,8,2",3")-flavanone

Yang, Jinhui* Lao, Junshan Guo, Dongdong Huang, Wenqian

(State Key Laboratory Cultivation Base of Natural Gas Conversion, Ningxia University, Yinchuan 750021)

Abstract The total synthesis of (±)-5,3'-dihydroxy-4'-methoxy-6",6"-dimethyl-chromeno-(7,8,2",3")-flavanone was first achieved through C-prenylation, cyclization, selective protection of phenolic hydroxyl group, aldol condensation, cyclization and deprotection starting from cheap isovanillin and 2,4,6-trihydroxyacetophenone, with total yield 6.7%. All structures of new compounds were confirmed by IR, ¹H NMR, MS and HRMS techniques.

Keywords 5,3'-dihydroxy-4'-methoxy-6",6"-dimethylchromeno-(7,8,2",3")-flavanone; total synthesis; pyranoflavanone

在植物王国里广泛存在着黄烷酮, 它们大部分都具有广泛的生理和药理活性^[1~4]。

5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮 (Scheme 1) 是英国科学家 Rahman 等^[5]于 2002 年从植物象橘 (*Feronia limonia*) 的茎秆中提取分离得到的一种新的苯并吡喃型黄烷酮, 象橘 (*Feronia limonia*) 广泛分布于孟加拉国、印度等地区, 是一种民间药用植物, 用来治疗胃肠疾病, 具有滋补肝脏的作用, 研究表明, 5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮具有抗金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等活性。

Scheme 1

我们研究小组^[6~11]一直关注黄酮类化合物的研究, 完成了一些此类天然产物的合成, 天然产物 5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮的合成尚未见报道, 作为此类化合物研究工作的继续, 我们完成了天然产物(±)-5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮的全合成, 其合成路线见 Scheme 2。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

熔点用 X-5 型熔点测定仪(温度计未校正); IR 用 FTIR-8430S 型红外光谱仪测定(KBr 压片法); NMR 用 Bruker AM-400 MHz 型核磁共振仪测定(CDCl₃ 或 DMSO 作溶剂, TMS 为内标); MS 用 5975C 型质谱仪测定; HRMS 用 CAB073; 200~300 目及 GF₂₅₄ 硅胶(青岛海洋化工厂生产); 试剂均为分析纯。

* E-mail: yang_jh@nxu.edu.cn

Received January 4, 2012; revised March 30, 2012; published online May 11, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20962016, 21162021), the Program for New Century Excellent Talents in University (No. NCET-09-0860) and the Natural Science Foundation of Ningxia Hui Autonomous Region (No. NZ1006).

国家自然科学基金(Nos. 20962016, 21162021)、教育部新世纪优秀人才支持计划(No. NCET-09-0860)、宁夏自然科学基金(No. NZ1006)资助项目。

1.2 化合物合成

将 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛 1.52 g (10.0 mmol)溶于 30 mL 干燥的丙酮中, 剧烈搅拌下加入无水碳酸钾 1.52 g (11.0 mmol). 加热回流 10 min 后, 用注射器缓慢滴加氯甲基甲基醚 0.8 mL (11.0 mmol), 继续搅拌回流至原料反应完全, 减压蒸去溶剂. 残余物加水溶解, 用 30 mL 乙酸乙酯萃取 3 次. 合并有机相依次用蒸馏水洗、饱和的食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤去干燥剂, 减压蒸去溶剂. 用 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:4$ 为洗脱剂, 硅胶柱层析得无色油状物 **4** 1.77 g, 产率 90.3%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 5.30 (s, 2H, OCH_2O), 5.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.55 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 9.86 (s, 1H, CHO); IR (KBr) ν : 2956, 1697, 1267, 1000, 811 cm^{-1} .

取 2,4,6-三羟基苯乙酮 2.52 g (15.0 mmol)溶于 30 mL 干燥的四氢呋喃中, 搅拌下加入无水碳酸钾 4.35 g (31.5 mmol), 加热回流 10 min. 缓慢滴加异戊烯基溴

1.8 mL (15.45 mmol), 继续加热搅拌 6 h 后。减压蒸去溶剂, 残余物加水溶解, 用 30 mL 乙酸乙酯萃取三次。合并有机相依次用蒸馏水洗、饱和的食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 用 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:3$ 为洗脱剂, 硅胶柱层析得淡黄色固体 **5** 1.2 g, 并回收原料 256 mg, 产率 34.7%。m.p. 166~167 °C; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 1.69 (s, 3H, Me), 1.61 (s, 3H, Me), 2.56 (s, 3H, COCH_3), 3.09 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, 1'-2H), 5.14 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, 2'-1H), 6.01 (s, 1H, ArH), 10.51 (s, 1H, OH), 10.28 (s, 1H, OH), 14.03 (s, 1H, OH); IR (KBr) ν : 3417, 3321, 1629, 1434, 1284, 1072, 817 cm^{-1} 。

搅拌下, 将 500 mg (2.1 mmol) 化合物 **5** 溶于 18 mL 苯中, 剧烈搅拌下加入 DDQ 481 mg (2.1 mmol), 加完后加热回流 5 min. 冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取 3 次. 合并有机相依次用蒸馏水洗、饱和的食盐水洗, 无水硫酸钠干燥. 过滤去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 残余物用 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:2$ 为洗脱剂, 硅胶柱层析

得黄色固体 **6** 175 mg, 产率 35.0%. m.p. 123~125 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.50 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.67 (s, 3H, COCH_3), 5.44 (d, $J=10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.93 (s, 1H, ArH), 6.56 (d, $J=10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 13.75 (s, 1H, OH); IR (KBr) ν : 3425, 2976, 1726, 1607, 1377, 1220, 1083, 531 cm^{-1} .

1.2.4 2,2-二甲基-5-羟基-7-甲氧甲氧基-6-乙酰基-2H-1-苯并吡喃(**7**)的合成

将化合物 **6** 90 mg (0.38 mmol)溶于 3 mL 干燥的丙酮中, 剧烈搅拌下加入无水碳酸钾 78.7 mg (0.57 mmol). 加热回流 10 min 后, 用注射器缓慢滴加氯甲基甲基醚 0.046 mL (0.57 mmol), 继续搅拌回流至原料反应完全. 减压蒸去溶剂, 残余物加水溶解, 用 10 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相依次用蒸馏水洗、饱和的食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 用 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:4$ 为洗脱剂, 硅胶柱层析得黄色油状物 98 mg, 产率 96.1%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.50 (s, 6H, 2CH_3), 2.67 (s, 3H, COCH_3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 5.20 (s, 2H, OCH_2O), 5.44 (d, $J=10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.20 (s, 1H, ArH), 6.58 (d, $J=10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 13.65 (s, 1H, OH); IR (KBr) ν : 2966, 1607, 1357, 1156, 945 cm^{-1} .

1.2.5 3,6'-二甲氧甲氧基-3',4'-(2,2-二甲基吡喃)-2'-羟基查尔酮(**8**)的合成

将 56.8 mg (0.29 mmol)化合物 **3** 和 80 mg (0.29 mmol)化合物 **7** 溶于 3 mL 乙醇中, 冰水浴冷却至 0 °C, 搅拌下缓慢滴加 0 °C 氢氧化钾 812 mg (100 mmol)-1 mL 水-1.2 mL 乙醇溶液. 氮气保护下 0 °C 反应 1 h, 自然升至室温, 继续室温搅拌反应 24 h. 将反应物倒入冰水中, 用 3 mol/L 的盐酸调节至 $\text{pH}<2$, 用 20 mL 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相依次用蒸馏水洗、饱和的食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤去干燥剂, 蒸去溶剂用 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:4$ 为洗脱剂, 硅胶柱层析得桔红色无定型固体 **8** 108 mg, 产率 81.8%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.20 (s, 2H, OCH_2O), 5.26 (s, 2H, OCH_2O), 5.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.23 (s, 1H, ArH), 6.60 (d, $J=10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.90 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.74 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, $\beta\text{-CH}=\text{}$), 7.97 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}=\text{}$), 14.01 (s, 1H, OH); IR (KBr) ν : 3440, 2925, 2844, 2357, 1716, 1599, 1503, 1356, 1274, 1145, 994 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 456 ($[\text{M}^+]$, 6), 441 (9), 203 (6), 262 (7), 217 (7), 215 (16), 45 (100), 247 (19). HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_8$ 456.1784,

found 456.1783.

1.2.6 5,3'-二甲氧甲氧基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮(**9**)的合成

在搅拌的情况下, 将 90 mg (0.20 mmol)化合物 **8** 溶于 6.0 mL 乙醇中, 再加入 373 mg (4.55 mmol)无水醋酸钠和五滴水. 继续回流 25 h, 冷却至室温向反应物中加少量的水. 用 20 mL 二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相依次用蒸馏水洗、饱和的食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤去干燥剂, 蒸去溶剂, 用 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:6$ 为洗脱剂, 硅胶柱层析得淡黄色粘稠状液体 **9** 74 mg, 产率 82.4%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 2.78 (dd, $J=16.4, 2.8$ Hz, 1H, H-3), 3.01 (dd, $J=13.6, 16.4$ Hz, 1H, H-3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, $4'\text{-OCH}_3$), 5.25 (s, 2H, OCH_2O), 5.26 (s, 2H, OCH_2O), 5.30 (dd, $J=2.8, 13.6$ Hz, 1H, 2-H), 5.51 (d, $J=10$ Hz, 1H, $5''\text{-H}$), 6.30 (s, 1H, 6-H), 6.57 (d, $J=10$ Hz, 1H, $4''\text{-H}$), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, $5'\text{-H}$), 7.07 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H, $5'\text{-H}$), 7.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, $2'\text{-H}$); IR (KBr) ν : 3440, 2356, 1731, 1642, 1569, 1495, 1377, 1208 cm^{-1} ; EI-MS m/z : 456 ($[\text{M}^+]$, 8), 441 (11), 262 (11), 247 (27), 203 (6), 215 (15), 45 (100). HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_8$ 456.1784, found 456.1783.

1.2.7 5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮(**1**)的合成

搅拌下将 200 mg (0.44 mmol)化合物 **8** 溶于 10 mL 甲醇中, 随后加入对甲基苯磺酸 167 mg (0.91 mmol). 室温搅拌, TLC 跟踪检测. 待反应完全, 加少量的水, 用 20 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相依次用蒸馏水洗、饱和的食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤去干燥剂, 减压蒸去溶剂, 用 $V(\text{丙酮}):V(\text{石油醚})=1:4$ 为洗脱剂, 硅胶柱层析得黄色固体 **1** 138 mg, 产率 85.7%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 2.80 (dd, $J=17.0, 3.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.05 (dd, $J=13.2, 17.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.93 (s, 3H, $4'\text{-OCH}_3$), 5.33 (dd, $J=2.4, 12.8$ Hz, 1H, 2-H), 5.46 (d, $J=10$ Hz, 1H, $5''\text{-H}$), 5.99 (d, $J=0.4$ Hz, 1H, 6-H), 6.54 (dd, $J=10, 0.4$ Hz, 1H, $4''\text{-H}$), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, $5'\text{-H}$), 6.93 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H, $5'\text{-H}$), 7.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, $2'\text{-H}$), 12.07 (s, 1H, 5-OH), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.0 (C-4), 163.9 (C-5), 162.4 (C-7), 156.9 (C-9), 147.0 (C-4'), 146.0 (C-3'), 131.8 (C-1'), 126.6 (C-3''), 118.3 (C-2'), 115.8 (C-4''), 112.8 (C-5'), 110.7 (C-6'), 103.0 (C-10), 102.1 (C-8), 97.7 (C-6), 78.9 (C-2), 78.3 (C-6''), 56.2 [C-(4'-OMe)], 43.3 (C-3), 28.7, 28.4 [C-(6''-Me)]; IR (KBr) ν : 2917, 1708,

1628, 1510, 1362, 1215, 523 cm^{-1} ; EI-MS m/z (%): 368 ($[\text{M}]^+$, 21), 353 (56), 337 (4), 217 (4), 203 (100), 135 (22), 77 (22). HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ 368.1260, found 368.1258.

2 结果与讨论

以廉价的异香草醛 **2** 为起始原料, 在 K_2CO_3 作用下与氯甲基甲基醚(MOMCl)反应, 以 90.3%的产率得到化合物 **3**^[7]. 2,4,6-三羟基苯乙酮(**4**)的四氢呋喃溶液在无水 K_2CO_3 存在下和异戊烯基溴作用, 以 34.7%的产率得到单 *C*-异戊烯基化产物 **5**^[12], 化合物 **5** 与 DDQ 反应, 以 35.0%的产率得到化合物 **6**^[13]. 此反应仅需要 5 min 就可以反应完全. Gissaub 等^[14]于 1998 年在 7,8-(2,2-二甲基吡喃)-5-甲氧基黄酮的全合成中报道了化合物 **6** 的合成, 化合物 **6** 的收率 21%, 且反应需在无水无氧条件下进行.

化合物 **6** 在 K_2CO_3 作用下与氯甲基甲基醚反应, 以 96.1%的产率得到保护酚羟基的化合物 **7**^[9]. 化合物 **3** 和 **7** 在氮气的保护下, 在氢氧化钾-水-乙醇的作用下以 81.8%的产率得查尔酮 **8**^[9], 化合物 **8** 在无水乙酸钠作用下关环, 以 82.4%的产率得苯并吡喃型黄烷酮 **9**, 黄烷酮 **9** 在对甲基苯磺酸催化下于甲醇中室温搅拌^[12], 脱去保护基, 以 85.7%的产率得到目标化合物(±)-**1**. 合成的目标产物(±)-**1** 的波谱数据与文献报道一致^[5].

化合物 **5** 在 DDQ 的作用下有可能生成化合物 **6** 或 **6a**. 如果是 **6**, 最终产物是(±)-**1**, 如果是 **6a**, 那么最终产物是(±)-**1a**. 可以看出(±)-**1** 的 5 位羟基和 4 位羰基形成了分子内氢键, 最终产物的 ^1H NMR 在 δ 12.07 处有一个 OH 峰, 说明了分子内氢键的存在, (±)-**1a** 没有分子内氢键, 因此最终产物为(±)-**1**. 由此可以推断化合物 **5** 在 DDQ 的作用下生成的是化合物 **6**, 在反应中也没有发现 **6a** 的生成, 可能的原因是生成 **6** 位阻小, 并且羰基邻位羟基因分子内氢键没有对位羟基活泼(Scheme 3).

以廉价的异香草醛和 2,4,6-三羟基苯乙酮为起始原料, 经过 *C*-异戊烯基化, 选择性的保护酚羟基, 羟醛缩合, 催化环化, 去保护基等步骤, 以 6.7%的总收率首次完成了天然吡喃型黄烷酮 5,3'-二羟基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-4'-甲氧基黄烷酮[(±)-**1**]的全合成.

Scheme 3

References

- [1] Daskiewicz, J. B.; Depeint, F.; Viornery, L.; Bayet, C.; Comte-Sarrasin, G.; Comte, G.; Gee, J. M.; Johnson, I. T.; Ndjoko, K. K.; Hostettmann, K.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2790.
- [2] Meragelman, T. L.; Tucker, K. D.; McClord, T. G.; Cardel-lina, J. H.; Shoemaker, R. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1790.
- [3] Na, M.; Jang, J.; Njamen, D.; Mbafor, J. T.; Fomum, Z. T.; Kim, B. Y.; Oh, W. K.; Ahn, J. S. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1572.
- [4] Prestos, C.; Boziaris, I. S.; Nychas, J. E. *Food Chem.* **2005**, *93*, 1998.
- [5] Rahman, M. M.; Gray, A. I. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 73.
- [6] Li, Y.; Yang, J. H.; Li, W. D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 214.
- [7] Yang, J. H.; Zhao, Y. M.; Ji, C. B. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 658.
- [8] Yang, J. H.; Meng, L. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 918 (in Chinese).
(杨金会, 孟丽聪, 有机化学, **2008**, *28*, 918.)
- [9] Yang, J. H.; Jiang, S. Z.; Zhao, Y. M.; Li, Y. F.; Ji, C. B.; Liu, W. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1062.
- [10] Yang, J. H.; Li, H. J.; Zhang, Y. H.; Jiang, S. Z.; Li, Y. F.; Xue, P.; Ma, Y. L.; Liu, W. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1230 (in Chinese).
(杨金会, 李红俊, 张玉恒, 江世智, 李云峰, 薛屏, 马玉龙, 刘万毅, 有机化学, **2011**, *31*, 1230.)
- [11] Zhang, Y. H.; Yang, J. H.; Li, H. J.; Jiang, S. Z.; Li, Y. F.; Liu, W. Y. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 521.
- [12] Moriarty, R. M.; Grubjesic, S.; Surve, B. C.; Chandrasekara, S. N.; Prakash, O.; Naithani, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 263.
- [13] Jain, A. C.; Prasad, A. K. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **1989**, *101*, 467.
- [14] Gissaub, M. A.; Tarafdar, S. A. *Indian J. Chem.* **1998**, *37B*, 540.

(Cheng, F.)