天然产物 Longistylin A, Longistylin C 和 Cajanotone 的全合成

陈文章^a 王 聪^a 樊玲玲^a 王建塔^a 岳炜洲^b 汤 磊^{*,a}^(a) 贵阳医学院药学院 贵阳 550004^(b) 中国药科大学药学院 南京 210009

摘要 天然产物 Longistylin A, Longistylin C 和 Cajanotone 属于芪类化合物, 具有广泛的生物活性. 以 3,5-二甲氧基苯甲酸为原料, 以 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应和 1,3-sigma 重排反应为关键步骤, 经 6 步反应同时得到了 Longistylin A 和 Longistylin C. 采用 3,5-二羟基苯甲酸为原料, 以 Barbier 反应和 1,3-sigma 重排反应为关键步骤, 经 8 步反应全合成得到了 Cajanotone.

关键词 longistylin A; longistylin C; Cajanotone; 全合成

Total Synthesis of Longistylin A, Longistylin C and Cajanotone

Chen, Wenzhang^a Wang, Cong^a Fan, Lingling^aWang, Jianta^a Yue, Weizhou^b Tang, Lei^{*,a}^(a) College of Pharmacy, Guiyang Medical University, Guiyang 550004^(b) College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Natural products longistylin A, longistylin C and cajanotone belong to stilbenes family and exhibit varieties of bioactivities. Using Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) and 1,3-sigma rearrangement reactions as key steps, longistylin A and longistylin C have been successfully synthesized in six steps from 3,5-dimethoxy benzoic acid. Besides, using Barbier and 1,3-sigma rearrangement reactions as key steps, cajanotone has been first prepared in eight steps from 3,5-dihydroxy benzoic acid.

Keywords longistylin A; longistylin C; cajanotone; total synthesis

木豆素 A (Longistylin A)、木豆素 C (longistylin C) 和 Cajanotone(图 1)来源于可食用豆类作物木豆, 属于芪类化合物. 文献报道木豆素 A、木豆素 C 具有抗脑缺血缺氧损伤^[1]、治疗痢疾^[2]、降低血糖和甘油三酯^[3], 以及抗肿瘤^[4]、保护神经^[5]等作用. Cajanotone(具有较强的肿瘤细胞抑制活性^[6]). 但以上化合物在植物体内含量较少. 在 3 个化合物中, Cajanotone 的合成尚未见文献报道, 木豆素 A 和木豆素 C 的全合成文献报道也较少^[7]. 因此, 本文对木豆素 A、木豆素 C 及 Cajanotone 的合成方法进行了研究, 希望找到相对简单的合成方法, 为后续衍生物的合成提供参考.

图 1 目标化合物的结构

Figure 1 The structures of target compounds

* E-mail: tlei1974@gmc.edu.cn

Received October 17, 2014; revised December 5, 2014; published online January 9, 2015.

Project supported by the Program for New Century Excellent Talents in University (No. NCET-12-0656), the Innovation Ability Promoting Program in University of Guizhou Province (No. 2013-04), the Natural Science Foundation for Youth in Universities of Guizhou Province (No. 2014-300).

教育部新世纪优秀人才支持计划(No. NNCET-12-0656)、贵州省高等学校创新能力提升计划(黔教合协同创新字 No. 2013-04)、贵州省教育厅青年基金(No. 2014-300)资助项目.

1 结果与讨论

首先以 3,5-二甲氧基苯甲酸(**1**)为原料, 经氢化铝锂(LAH)还原得到 3,5-二甲氧基苯甲醇(**2**)^[8], 之后用二氯亚砷氯代得到 3,5-二甲氧基苄氯(**3**), 再通过霍纳尔-沃兹沃思(HWE)反应以 93%收率得到(*E*)-3,5-二甲氧基二苯乙烯(**4**)^[8~11], 化合物 **4** 经三溴化硼脱甲基得到(*E*)-3-羟基-5-甲氧基二苯乙烯(**5**)^[12], 化合物 **5** 与异戊烯基溴成醚得到(*E*)-3-异戊烯氧基-5-甲氧基二苯乙烯(**6**), 最后在弗罗里硅土(Florisil)催化下经 1,3-sigma 重排得到木豆素 A 和木豆素 C^[13]. 合成路线如 Scheme 1 所示.

对于 Cajanotone 的合成, 我们曾设计并尝试了如

Scheme 2 所示合成路线, 但在实验中我们未能成功得到化合物 **9**. 故另行设计了如 Scheme 3 所示的合成路线. 以 3,5-二羟基苯甲酸(**11**)为原料, 经甲酯化得到 3,5-二羟基苯甲酸甲酯(**12**)^[14], 再单甲基化得 3-羟基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(**13**)^[15], 然后与异戊烯基溴成醚得 3-异戊烯氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(**14**), 再经氢化铝锂(LAH)还原及氯代得 3-异戊烯氧基-5-甲氧基苄氯(**16**). 化合物 **16** 经 Barbier 反应得到 2-(3-异戊烯氧基-5-甲氧基苯基)-1-苯乙醇(**17**)^[16], 之后用氯铬酸吡啶(PCC)氧化得 2-(3-异戊烯氧基-5-甲氧基苯基)-1-苯乙酮(**10**), 最后经 1,3-sigma 重排成功得到目标产物 Cajanotone.

Reagents and conditions: (a) LAH, THF, reflux, 95%; (b) SOCl_2 , Et_3N , DCM, 95%; (c) triethyl phosphite, 140°C , potassium tert-butoxide, benzaldehyde, 93%; (d) BBr_3 , DCM, $-30^\circ\text{C} \sim \text{r.t.}$, 66%; (e) prenyl bromide, K_2CO_3 , DMF, 90%; (f) toluene, florisil (60~100), reflux, 36% (longistylin A), 41% (longistylin C)

图式 1 Longistylin A 和 Longistylin C 的合成路线
Scheme 1 Synthetic route of longistylin A and longistylin C

Reagents and conditions: (a) Li/Naphthalene, THF, 48%; (b) PCC, DCM, r.t., 88%

图式 2 Cajanotone 的合成路线(未成功)
Scheme 2 Synthetic route toward cajanotone (unsuccessful)

Reagents and conditions: (a) HCl/Methanol, reflux, 100%; (b) tetrathylammonium iodide, K_2CO_3 , dimethyl sulfide borane, acetone, reflux, 62%; (c) prenyl bromide, K_2CO_3 , DMF, 94%; (d) LAH, THF, reflux, 97%; (e) $SOCl_2$, Et_3N , DCM, 83%; (f) $AgNO_3$, K_2HPO_4 /1,4-Dioxane, benzaldehyde, Zn, 82%; (g) PCC, DCM, r.t., 85%; (h) toluene, florisil (60~100), reflux, 43%

图式 3 Cajanotone 的合成路线
Scheme 3 Synthetic route of cajanotone

在化合物 16 合成化合物 17 时^[17], 我们尝试用茚锂试剂, 收率仅 16%, 且条件要求苛刻, 重复性差. 后选用 Barbier 反应, 尝试了 3 种反应体系: 饱和氯化铵/锌粉, $AgNO_3$ /磷酸氢二钾/锌粉, $AgNO_3$ /磷酸氢二钾/1,4-二氧六环/锌粉, 结果显示用 $AgNO_3$ /磷酸氢二钾/1,4-二氧六环/锌粉体系时反应收率较高. 重排反应我们参考文献[18], 比较了蒙脱土 K_{10} 和 Florisil 的催化效果, 发现 Florisil 可避免脱异戊烯基副产物的生成, 因此整体收率较高.

2 结论

以 3,5-二甲氧基苯甲酸为起始原料, 采用 HWE 反应和 1,3-sigma 重排反应为关键步骤, 经 6 步反应同时得到了 Longistylin A 和 Longistylin C. 用 3,5-二羟基苯甲酸为起始原料, 以 Barbier 反应和 1,3-sigma 重排反应为关键步骤, 经 8 步反应首次全合成得到了 Cajanotone. 该法操作简单, 路线较短, 为芪类化合物的合成提供了参考.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

美国 Varian Mercury 400 型 400 MHz 超导核磁共振仪; 美国 Finnigan MAT-95 型质谱仪; 北京泰克仪器有限公司 X-4 型数字显微熔点测定仪(温度未校正); 日本岛津 LCMS-IT-TOF 型高分辨质谱; 德国 Bruker Tensor 37 红外仪; 薄层层析(TLC)和柱层析分别使用烟台市江友硅胶开发有限公司生产的 HSGF 254 型薄层层析和山

东青岛海洋化工厂生产的 200~300 目柱层析硅胶; 实验所用试剂均为分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 3,5-二甲氧基苯甲醇(2)的合成

将 8.0 g (43.92 mmol, 1.0 equiv.)化合物 3,5-二甲氧基苯甲酸(1)溶解于 80 mL 无水四氢呋喃中, 于冰浴下滴加到含有 2.0 g (52.70 mmol, 1.2 equiv.)氢化铝锂的 32 mL 无水四氢呋喃混悬液中, 加毕, 室温搅拌 10 min 后回流 1 h, 冷至室温, 缓慢加入 40 mL 冷的 15% 硫酸溶液, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 依次用饱和氯化钠溶液洗、水洗, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩得浅黄色油状物, 以 $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$ 柱层析, 分离纯化得 7.0 g 白色针状结晶 2, 产率 95%. m.p.(文献值^[8]) 46~48 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.72 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.33 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=2.3$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3396, 3012, 2968, 1599, 1459, 1428, 1264, 1151, 1010, 826, 702 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 191.1 ($[M+Na]^+$, 100).

3.2.2 3,5-二甲氧基苄氯(3)的合成

取 6.7 g (39.84 mmol, 1.0 equiv.)化合物 2 溶于 180 mL 干燥的二氯甲烷中, 加入 5.5 mL (39.68 mmol, 1.0 equiv.)三乙胺(金属钠干燥), 降温至 -10 °C, 缓慢滴加 4.5 mL (62.03 mmol, 1.6 equiv.)二氯亚砷与 20 mL 干燥二氯甲烷的混合溶液, 加毕室温搅拌 0.5 h 后回流 3 h. 反应完全后, 冷至室温, 加入 150 mL 冰水淬灭, 分出有机相, 有机相依次用饱和氯化钠溶液洗、水洗, 无水硫

酸钠干燥, 减压浓缩得褐色固体 7.2 g, 以 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 10 : 1$ 柱层析, 分离纯化得 7.1 g 浅褐色针状结晶 **3**, 产率 95%. m.p. 42~44 °C(文献值^[8] 40~42 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.76 (s, 6H), 4.48 (s, 2H), 6.40 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=2.2$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3000, 2942, 2838, 1600, 1462, 1429, 1209, 1159, 938, 708 cm^{-1} .

3.2.3 (*E*)-3,5-二甲氧基二苯乙烯(**4**)的合成

取 5.6 g (30.00 mmol, 1.0 equiv.) 化合物 **3**, 加入 10 mL 亚磷酸三乙酯, 氮气保护下于 140 °C 回流反应过夜, 减压蒸除多余的亚磷酸三乙酯得黄色油状物 9.1 g. 另取 4.0 g (35.65 mmol, 1.2 equiv.) 叔丁醇钾用 80 mL 无水四氢呋喃溶解, 氮气保护下, 缓慢加入 20 mL 溶有上述 9.1 g 黄色油状物和 3.8 g (35.80 mmol, 1.2 equiv.) 苯甲醛的无水四氢呋喃溶液, 加毕回流反应 1.5 h, 冷至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取. 有机相依次用水洗、饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得 8.2 g 油状物, 以 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙醚}) = 35 : 1$ 柱层析, 分离纯化得 6.7 g 白色固体 **4**, 产率 93%. m.p. 54~55 °C(文献值^[12] 55~56 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.75 (s, 6H), 6.32 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.17~7.20 (m, 1H), 7.26~7.30 (m, 2H), 7.42~7.44 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3039, 2954, 2836, 1596, 1496, 1423, 1209, 1159, 826, 691 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 240 (M^+ , 100), 209 (14), 165 (36).

3.2.4 (*E*)-3-羟基-5-甲氧基二苯乙烯(**5**)的合成

取 4.8 g (19.98 mmol, 1.0 equiv.) 化合物 **4** 加入到装有低温温度计, 恒压漏斗, 氮气保护装置的 250 mL 三颈瓶中, 用 80 mL 干燥的二氯甲烷溶解, 降温至 -30 °C, 缓慢滴加 2.8 mL (29.61 mmol, 1.5 equiv.) 三溴化硼与 20 mL 干燥二氯甲烷的混合溶液, 加毕升至室温反应过夜, 反应完全后加入 60 mL 冰水淬灭, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取(80 mL $\times$ 2), 合并有机相, 依次用水洗、饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得浅黄色油状物, 以 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙醚}) = 35 : 1$ 柱层析, 分离纯化得 3.0 g 白色固体 **5**, 产率 66%. m.p. 121~122 °C(文献值^[12] 118.5~119.5 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (s, 3H), 5.14 (s, 1H, OH), 6.33 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.24~7.28 (m, 1H), 7.32~7.37 (m, 2H), 7.48~7.50 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3362, 3020, 3000, 2837, 1593, 1458, 1140, 955, 753 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 226 (M^+ , 100), 194 (21), 165 (30).

3.2.5 (*E*)-3-异戊烯氧基-5-甲氧基二苯乙烯(**6**)的合成

取 2.3 g (10.16 mmol, 1.0 equiv.) 化合物 **5** 溶于 8 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中, 加入 5.5 g (39.79 mmol, 4.0 equiv.) 无水碳酸钾, 室温搅拌下缓慢加入 1.4 mL (12.04 mmol, 1.2 equiv.) 异戊烯基溴, 反应 30 min 后, 加水, 二氯甲烷萃取, 有机相依次用水洗、饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 以 $V(\text{石油醚}) : V(\text{二氯甲烷}) = 5 : 1$ 柱层析, 分离纯化得 2.7 g 无色油状物 **6**, 产率 90%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.76 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.52 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.49~5.53 (m, 1H), 6.41 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.24~7.28 (m, 1H), 7.33~7.37 (m, 2H), 7.49~7.51 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3031, 2931, 1591, 1540, 1342, 1292, 1194, 1152, 1061, 958, 691 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 294 (M^+ , 29), 226 (100), 165 (24), 69 (18); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 295.1698, found 295.1693.

3.2.6 木豆素 A 和木豆素 C 的合成

取 1.5 g (5.10 mmol) 化合物 **6** 溶于 80 mL 干燥的甲苯中, 加入 15 g Florisil, 氮气保护下回流 10 h, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤(40 mL $\times$ 2), 滤液减压浓缩, 以 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 5 : 1$ 柱层析(木豆素 A $R_f=0.56$; 木豆素 C $R_f=0.25$), 分离纯化分别得 0.54 g 白色固体木豆素 A, 产率 36%; 0.62 g 白色固体木豆素 C, 产率 41%.

木豆素 A: m.p. 70~72 °C(文献值^[7] 73~74 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.74 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.40 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.22~5.26 (m, 1H), 6.64 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.23~7.27 (m, 1H), 7.33~7.37 (m, 2H), 7.49~7.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.7 MHz) δ : 17.8, 22.3, 25.8, 55.7, 101.5, 107.1, 115.0, 121.8, 126.4, 127.5, 128.3, 128.6, 134.4, 136.6, 137.2, 155.4, 158.0; IR (KBr) ν : 3433, 3025, 2920, 1609, 1582, 1451, 1420, 1225, 1165, 959, 693 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 294 (M^+ , 100), 279 (46), 239 (80), 226 (18); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3$ ($\text{M} - \text{H}$)⁻ 293.1556, found 293.1547.

木豆素 C: m.p. 95~96 °C(文献值^[7] 95~97 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.67 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 1.80 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 3.41 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.82 (s, OH), 5.08~5.32 (m, 1H), 6.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.24~

7.28 (m, 1H), 7.32 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.34~7.37 (m, 2H), 7.46~7.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125.7 MHz) δ : 17.9, 24.4, 25.7, 55.6, 98.4, 104.0, 120.9, 123.4, 126.4, 126.5, 127.6, 128.6, 130.4, 130.9, 137.5, 137.8, 154.3, 158.5; IR (KBr) ν : 3431, 3025, 2965, 2916, 2854, 1608, 1582, 1498, 1448, 1342, 1196, 1144, 960 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 294 (M^+ , 20), 279 (20), 251 (70), 162 (100), 91 (16); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 295.1696, found 295.1693.

3.2.7 2-(2,3-二甲氧基苯基)-1-苯乙醇(7)的合成

取 512 mg (4.0 mmol, 1.0 equiv.) 萘, 112 mg (16.0 mmol, 1.0 equiv.) 锂, 氮气保护下加入 4 mL 新制的无水四氢呋喃, 室温搅拌 3 h 至锂溶解, 降温至 -15 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 缓慢滴加 3 mL 溶有 746 mg (4.0 mmol, 1.0 equiv.) 化合物 3 和 637 mg (6.0 mmol, 1.5 equiv.) 苯甲醛的无水四氢呋喃溶液, 室温反应 1.5 h, 加入饱和氯化铵淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相依次用水洗、饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得黄色油状物, 以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=5:1$ 柱层析, 分离纯化得 496 mg 无色油状物 7, 产率 48%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.86~2.97 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 4.87~4.91 (m, 1H), 6.31~6.38 (m, 3H), 7.28~7.33 (m, 5H); IR (KBr) ν : 3400, 3029, 2938, 2838, 1596, 1544, 1429, 1294, 1205, 1150, 1066, 699 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 539.2 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 25), 281.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

3.2.8 2-(3,5-二甲氧基苯基)-1-苯乙醇(8)的合成

将 480 mg (1.9 mmol, 1.0 equiv.) 化合物 7 溶解于 15 mL 干燥的二氯甲烷中, 然后缓慢加入 560 mg (2.6 mmol, 1.4 equiv.) PCC, 室温搅拌 30 min, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤. 滤液依次用水洗、饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$ 柱层析, 分离纯化得 429 mg 浅黄色固体 8, 产率 88%. m.p. $70\sim72$ $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[19] $61\sim62$ $^{\circ}\text{C}$, 甲醇结晶); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.76 (s, 6H), 4.20 (s, 2H), 6.34~6.42 (m, 3H), 7.43~7.56 (m, 3H), 7.99~8.01 (m, 2H); IR (KBr) ν : 2937, 2838, 1680, 1595, 1460, 1429, 1205, 1151, 1064, 689 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 256 (M^+ , 36), 105 (100), 77 (64).

3.2.9 3,5-二羟基苯甲酸甲酯(12)和 3-羟基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(13)的合成

化合物 12 和 13 的合成参见文献[13, 14], 表征数据与文献一致.

3.2.10 3-异戊烯氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(14)的合成

化合物 14 参考化合物 6 合成. 产物为无色油状物,

产率 94%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.73~1.74 (m, 3H), 1.77 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.49 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.44~5.48 (m, 1H), 6.63 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.15~7.24 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3097, 2951, 2844, 1724, 1598, 1436, 1301, 1158 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 273.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

3.2.11 3-异戊烯氧基-5-甲氧基苯甲醇(15)的合成

化合物 15 参考化合物 2 合成. 产物为无色油状物, 产率 97%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.23 (s, 1H, OH), 1.71 (d, $J=0.4$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.46 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.44~5.48 (m, 1H), 6.38 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.49~6.52 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3446, 2927, 2874, 2858, 1597, 1461, 1196, 1155 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 245.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

3.2.12 3-异戊烯氧基-5-甲氧基苄氯(16)的合成

取 2.5 g (11.25 mmol, 1.0 equiv.) 化合物 15 溶于 20 mL 干燥的二氯甲烷中, 加入 1.56 mL (11.25 mmol, 1.0 equiv.) 三乙胺(金属钠干燥), 降温至 -10 $^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加 1.10 mL (15.16 mmol, 1.3 equiv.) 二氯亚砷与 6 mL 干燥二氯甲烷的混合溶液, 加毕室温搅拌 0.5 h, 减压蒸除部分溶剂, 以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=20:3$ 柱层析, 分离纯化得 2.25 g 浅黄色油状物 16, 产率 83%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.73 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.47 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.44~5.49 (m, 1H), 6.41~6.42 (m, 1H), 6.51~6.54 (m, 2H); IR (KBr) ν : 2967, 2936, 2841, 1597, 1467, 1349, 1198, 1038, 835, 716 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 241.1001, found 241.0990.

3.2.13 2-(3-异戊烯氧基-5-甲氧基苯基)-1-苯乙醇(17)的合成

取 6 g 磷酸氢二钾, 40 mg (0.23 mmol) 硝酸银, 加 6 mL 水和 6 mL 1,4-二氧六环, 室温剧烈搅拌下溶液呈浅黄色, 加入 1.5 g (6.23 mmol, 1.0 equiv.) 化合物 16 和 1.3 g (12.25 mmol, 2.0 equiv.) 苯甲醛搅拌 10 min, 再缓慢加入 1.63 g (24.92 mmol, 4.0 equiv.) 锌粉继续反应 1 h, 加 10 mL 水, 二氯甲烷萃取(25 mL $\times$ 3), 合并有机相. 有机相依次用水洗、饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 以 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=5:1$ 柱层析, 分离纯化得 1.6 g 无色油状物 17, 产率 82%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.66 (s, 3H), 1.72 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 1.95 (s, 1H, OH), 2.80~2.93 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.36 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.80~4.83 (m, 1H), 5.38~5.42 (m, 1H), 6.27~6.30 (m, 3H), 7.18~7.31 (m, 5H); IR (KBr) ν : 3446, 3062, 2920, 1595, 1458, 1196, 1152, 1062 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 647.2 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100), 335.1

$([M+Na]^+, 35)$; HRMS calcd for $C_{20}H_{23}O_3$ ($M-H$)⁻ 311.1653, found 311.1653.

3.2.14 2-(3-异戊烯氧基-5-甲氧基苯基)-1-苯乙酮 (10)的合成

化合物 10 参考化合物 8 合成. 产物为无色油状物, 产率 85%. ¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.70 (s, 3H), 1.76 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.43 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.42~5.46 (m, 1H), 6.34~6.36 (m, 1H), 6.40~6.42 (m, 2H), 7.41~7.45 (m, 2H), 7.51~7.55 (m, 1H), 7.97~8.00 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3062, 2969, 2934, 1682, 1596, 1455, 1154 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 643.2 ($[2M+Na]^+$, 60), 333.1 ($[M+Na]^+$, 100); HRMS calcd for $C_{20}H_{21}O_3$ ($M-H$)⁻ 309.1496, found 309.1496.

3.2.15 Cajanotone 的合成

化合物 Cajanotone 参考木豆素 A 和木豆素 C 合成. 产物为浅黄色油状物, 产率 43%. $R_f=0.12$. ¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.57 (s, 6H), 3.22 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.96~5.00 (m, 1H), 6.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.40~7.45 (m, 2H), 7.51~7.56 (m, 1H), 7.94~7.96 (m, 2H); ¹³C NMR ($CDCl_3$, 125.7 MHz) δ : 17.7, 24.7, 25.6, 42.8, 55.5, 98.1, 109.1, 120.9, 123.2, 128.4, 128.5, 131.1, 133.1, 135.0, 136.7, 154.5, 158.6, 198.2; IR (KBr) ν : 3360, 3062, 2962, 2926, 2855, 1679, 1597, 1466, 1320, 1162, 1015 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 643.2 ($[2M+Na]^+$, 100), 333.1 ($[M+Na]^+$, 30); HRMS calcd for $C_{20}H_{21}O_3$ ($M-H$)⁻ 309.1511, found 309.1496.

辅助材料(Supporting Information) 中间体 6、10、16、17 以及目标产物 Longistylin A, Longistylin C 和 Cajanotone 的图谱和目标产物同文献氢谱和碳谱数据对照列表, 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Hopp, D. C.; Inman, W. D. *US 20020058701*, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, 136, 205396].
- [2] Zhang, G. L.; Hong, T.; Zhang, N. L.; Yu, B.; Qiu, S. X.; Lu, Y. *Chemistry* **2012**, 75, 565 (in Chinese). (张贵林, 洪挺, 张嫩玲, 余勃, 邱声祥, 陆豫, 化学通报, **2012**, 75, 565.)
- [3] Luo, Q. F.; Sun, L.; Si, J. Y.; Chen, D. H.; Du, G. H. *Acta Pharm. Sin.* **2008**, 43, 145 (in Chinese). (骆庆峰, 孙兰, 斯建勇, 陈迪华, 杜冠华, 药学报, **2008**, 43, 145.)
- [4] Ashidi, J. S.; Houghton, P. J.; Hylands, P. J.; Efferth, T. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, 128, 501.
- [5] Jiang, B. P.; Yang, R. W.; Liu, X. M.; Liu, Y. M.; Chang, Q.; Si, J. Y.; Pan, R. L. *Acta Pharm. Sin.* **2012**, 47, 600 (in Chinese). (姜保平, 杨瑞武, 刘新民, 刘亚旻, 常琪, 斯建勇, 潘瑞乐, 药学报, **2012**, 47, 600.)
- [6] Zhang, N. L.; Zhu, Y. H.; Huang, R. M.; Fu, M. Q.; Su, Z. W.; Cai, J. Z.; Hu, Y. J.; Qiu, S. X. *Z. Naturforsch.* **2012**, 67b, 1314.
- [7] Ji, X.-Y. *Ph.D. Dissertation*, Chinese Academy of Science Peking Union Medical College, Peking, **2011** (in Chinese). (季兴跃, 博士论文, 北京协和医学院, 北京, **2011**.)
- [8] Davis, M. C.; Groshens, T. *J. Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3521.
- [9] Xu, Z.-H.; Pan, S.; Huang, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1391 (in Chinese). (徐之涵, 潘桑, 黄焰根, 有机化学, **2014**, 34, 1391.)
- [10] Heynekamp, J. J.; Weber, W. M.; Hunsaker, L.; Gonzales, A. M.; Orlando, R. A.; Deck, L. M.; Vander Jagt, D. L. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7182.
- [11] Xia, L.; Lee, Y. R. *Synlett* **2008**, 1643.
- [12] Bachelor, F. W.; Loman, A. A.; Snowdon, L. R. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1554.
- [13] Koolaji, N.; Abu-Mellal, A.; Tran, V. H.; Duke, R. K.; Duke, C. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 415.
- [14] Meltzer, P. C.; Dalzell, H. C.; Razdan, R. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2815.
- [15] Zhu, J. P.; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Chastanet, J.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6389.
- [16] Bieber, L. W.; Storch, E. C.; Malvestiti, I.; Silva, M. F. D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 39, 9393.
- [17] Huang, J. H.; Foyle, D.; Lin, X. R.; Yang, J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9166.
- [18] Chen, W. Z.; Fan, L. L.; Xiao, H. T.; Zhou, Y.; Xiao, W.; Wang, J. T.; Tang, L. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 749.

(Qin, X.)