

柚皮苷半合成生物活性黄酮醇和橙酮类化合物研究

吴 峰 蔡双莲 范文金 汪秋安*

(湖南大学化学化工学院 长沙 410082)

摘要 以柚皮苷为原料, 经过糖苷水解、脱氢、苄基保护、*O*-甲基化、过氧丙酮(DMDO)氧化或阿尔格-弗林-大山田(Algar-Flynn-Oyamada)反应和脱苄基保护等反应步骤, 半合成了山萘酚(**1**, Kaemferol), 5,7,4'-三甲氧基黄酮醇(**2**)、3,5-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮醇(**3**), 鼠李柠檬素(**4**, Rhamnocitrin)等 4 种天然黄酮醇类和 4,6,4'-三羟基二氢橙酮(**5**)、4-羟基-6,4'-二甲氧基二氢橙酮(**6**)两种新的橙酮类化合物。重点探讨了过氧丙酮(DMDO)直接氧化黄酮制备黄酮醇和 Algar-Flynn-Oyamada 反应制备橙酮的合成方法, 改进优化了反应条件。所有合成化合物的结构已通过 ¹H NMR, MS 和 IR 等波谱方法进行了确认。该合成途径原料易得, 工艺简便, 收率较高, 具有较高的应用价值。

关键词 柚皮苷; 黄酮醇类; 橙酮类; 过氧丙酮氧化; 半合成

Semisynthesis of Bioactive Flavonols and Aurones from Naringin

Wu, Zheng Cai, Shuanglian Fan, Wenjin Wang Qiu'an*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082)

Abstract Four natural flavonols kaemferol (**1**), 3-hydroxy-5,7,4'-trimethoxy flavone (**2**), 3,5-dihydroxy-7,4'-dimethoxyflavone (**3**), rhamnocitrin (**4**) and two novel aurones 4,6,4'-trihydroxydihydroaurone (**5**), 4-hydroxy-6,4'-dimethoxydihydroaurone (**6**) were semisynthesized by reaction steps including glycoside hydrolysis, dehydrogenation, benzyl protection, *O*-methylation, dimethyldioxirane (DMDO) oxidation or Algar-Flynn-Oyamada (AFO) reaction and debenzylation. The synthetic methods of DMDO oxidation for flavones to flavonols and AFO reaction for chalcones to aurones were efficient improved in the key steps. The structures of all synthetic compounds have been confirmed by NMR, IR and MS techniques. The synthetic methods have the advantages of easy availability of starting materials, simple operation and good yields, so it has considerable practical value.

Keywords naringin; flavonols; aurones; dimethyldioxirane (DMDO) oxidation; semisynthesis

柚皮苷(Naringin, 即柚皮素-7-*O*-新橙皮苷)是存在于柑桔属(*Citrus*)植物特别是柚子中的天然二氢黄酮类化合物, 它在柚子干果皮中的含量约为 1%~5%, 柚皮苷现可大量提取分离出来。柚皮苷具有一定的生物活性, 但柚皮苷以及转化而成的二氢黄酮类化合物药效作用较弱。将丰产天然二氢黄酮类资源柚皮苷半合成为药用价值更高的黄酮醇类和橙酮类化合物, 具有原料易得、合成步骤少, 生产成本低以及环境友好等优点, 对药物研究开发具有重要意义。

黄酮醇约占黄酮类化合物的三分之一, 其抗肿瘤、抗病毒、抗感染和抗心血管疾病等生物活性是黄酮类中较强的一类天然产物。如山萘酚(Kaemferol)对肺癌、宫

颈癌和前列腺癌有很好的抑制作用, 高摄入山萘酚还会明显降低患大肠癌和胰腺癌的风险^[1]。鼠李柠檬素(Rhamnocitrin)是从藏药翁布(*Myricaria germanica*)提取出来的药用有效成分^[2]。3,5-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮具有神经保护作用^[3]。橙酮广泛存在于菊科植物中, 具有镇痛、抗炎症、抗肿瘤活性, 还可作为酪氨酸酶的抗阻剂, 是化妆品中的美白因子^[4]。

鉴于黄酮醇类和橙酮类化合物的重要药用价值, 我们从易得的原料柚皮苷出发, 经过糖苷水解、碘/吡啶脱氢、甲基化或苄基保护、过氧丙酮(DMDO)氧化或 AFO 反应以及催化氢化脱苄基等反应半合成了山萘酚(**1**, Kaemferol), 5,7,4'-三甲氧基黄酮醇(**2**), 3,5-二羟基-7,4'-

* E-mail: wangqa@hnu.edu.cn

Received December 15, 2011; revised February 21, 2012; published online March 8, 2012.

Project supported by the Hunan Provincial Innovation Foundation for Postgraduate (2010) and the Hunan Provincial Science & Technology Plan (No. 2011FJ3214).

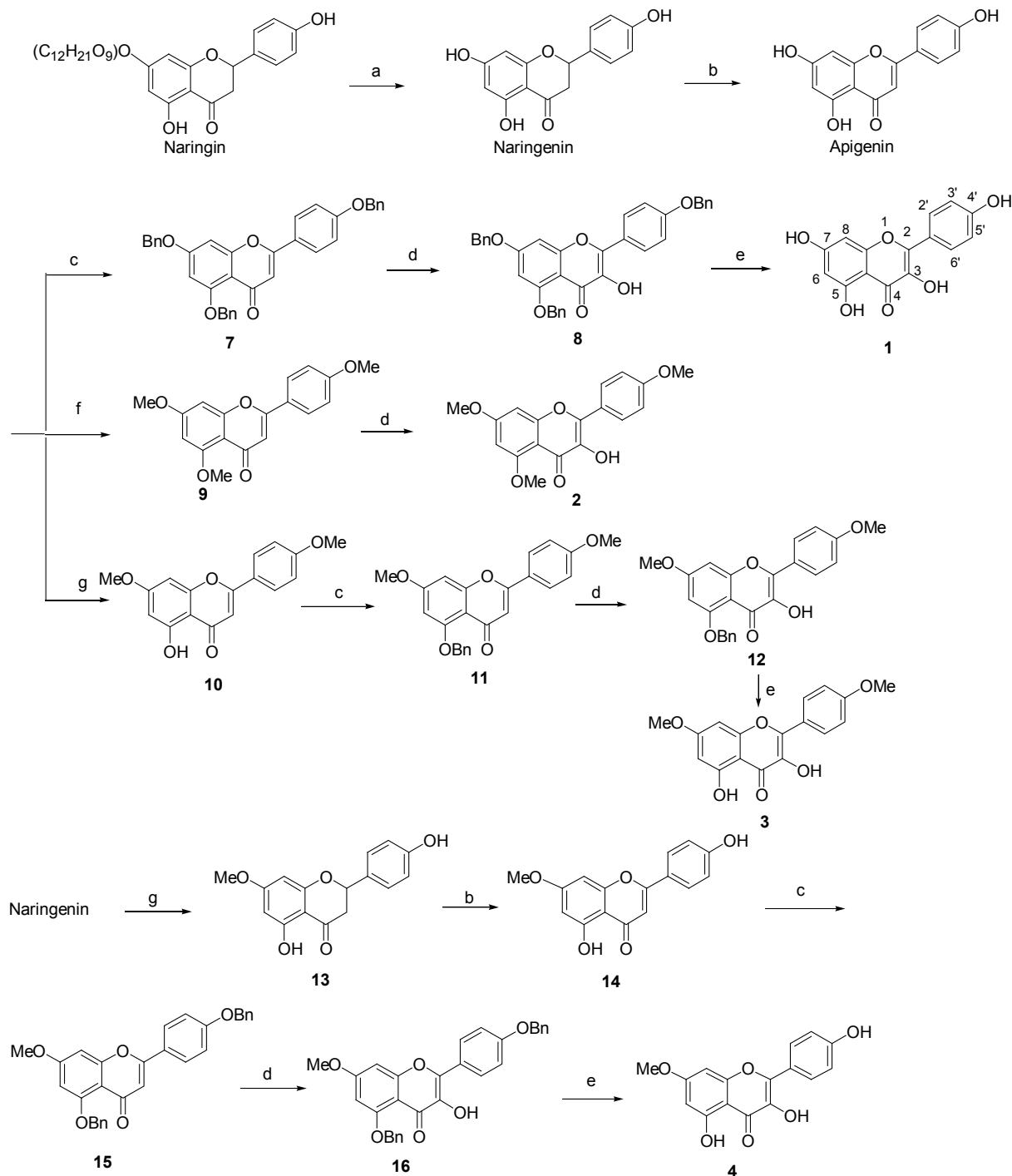
湖南省研究生科研创新(2010 年)和湖南省科技计划(No. 2011FJ3214)资助项目。

二甲氧基黄酮醇(3), 鼠李柠檬素(4, Rhamnocitrin) 4 种天然黄酮醇类化合物(Scheme 1), 以及 4,6,4'-三羟基二氢橙酮(5), 4-羟基-6,4'-二甲氧基二氢橙酮(6)两种新的橙酮类化合物(Scheme 2). 重点探讨了过氧丙酮(DMDO)直接氧化黄酮制备黄酮醇以及 AFO 法制备黄酮醇和橙酮的合成方法, 并改进优化了反应条件.

1 实验部分

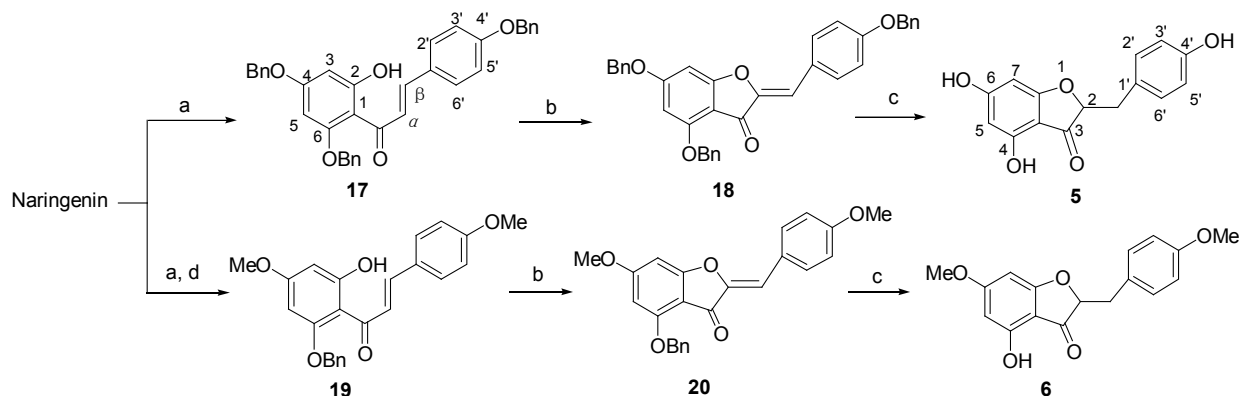
1.1 仪器与试剂

熔点在 XRC-1 型显微熔点仪上测定, 温度未加校正; NMR 用 Bruker Am-400 型核磁共振仪测定(溶剂 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$, TMS 为内标); 质谱用 Agilent 1100



Reagent and conditions: (a) concentrated H_2SO_4 , EtOH, reflux; (b) I_2/Py , reflux; (c) BnBr , K_2CO_3 /acetone, reflux; (d) oxone, acetone, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$, r.t.; (e) 10% Pd/C , H_2 , THF/MeOH, r.t.; (f) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, K_2CO_3 /acetone, reflux; (g) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, K_2CO_3 /acetone, r.t.

Scheme 1



Reagent and conditions: (a) BnBr, K_2CO_3 /acetone, reflux; (b) 30% H_2O_2 /NaOH, MeOH/dioxane, r.t.; (c) 10% Pd/C, H_2 , THF/MeOH, r.t.; (d) $(CH_3)_2SO_4$, K_2CO_3 /acetone, reflux

Scheme 2

液-质联用仪或 ZAB-MS 型仪测定记录; 红外光谱用 FD-5DX 仪(KBr 压片)测定; 柱层析用硅胶(青岛海洋化工厂产品); 所用试剂和溶剂为化学纯和分析纯; 要求无水的溶剂均经除水和重蒸处理。

1.2 柚皮素(Naringenin)的合成

柚皮苷(20.0 g, 34.5 mmol)溶于 150 mL 80 % 的热乙醇中, 然后缓慢滴加 10 mL 浓硫酸, 回流搅拌反应 4 h, TLC 监测反应, 待原料点消失后停止反应。冷却至室温后, 将反应液缓慢倾入冰水中并剧烈搅拌, 立刻有大量黄色固体析出。抽滤并烘干固体, 得粗品柚皮素 9.12 g, 甲醇重结晶得淡黄色固体 8.4 g, 产率 89.5%。m.p. 248~250 °C[文献值^[3]: 252~253 °C]。

1.3 芹菜素(Apigenin)的合成

50 mL 吡啶溶解柚皮素(5.0 g, 18 mmol), 然后加入 I_2 (5.0 g, 19 mmol), 90~950 °C 反应 16 h, 将反应液冷却至室温, 然后缓慢倾入冰水中并剧烈搅拌, 立刻有大量黄绿色固体析出。抽滤, 分别用稀盐酸和饱和硫代硫酸钠洗涤固体 3 次, 烘干, 得粗品芹菜素 4.44 g, 乙醇重结晶得淡黄色固体 3.20 g, 产率 65.8%。m.p. 347~348 °C[文献值^[5]: 347~348 °C]。

1.4 5,7,4'-三苄氧基黄酮(7)的合成

50 mL 无水丙酮溶解干燥的芹菜素(1.0 g, 3.7 mmol), 然后加入无水碳酸钾(6.2 g, 44.4 mmol), 加热回流搅拌 1 h 后滴加溴化苄(1.5 mL, 11.5 mmol), 继续回流搅拌反应。TLC 监测反应进程, 当原料点消失后停止反应。冷却至室温, 滤除碳酸钾, 旋除溶剂, 丙酮重结晶, 得淡黄色固体 1.3 g, 产率 65.4%。m.p. 63~65 °C[文献值^[6]: 60~62 °C]; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 5.12 (s, 2H, OCH_2), 5.14 (s, 2H, OCH_2), 5.24 (s, 2H, OCH_2), 6.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 6-H), 6.65 (s, 2H, 8-H, 3-H), 7.07 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 3',5'-H), 7.37~7.62 (m, 15H, Ph), 7.83 (d, $J=$

9.2 Hz, 2H, 2',6'-H); MS (FAB⁺) m/z : 541 ($M^+ + 1$)。

1.5 5,7,4'-三苄氧基黄酮醇(8)的合成

化合物 7 (1.46 g, 2.7 mmol)溶于 140 mL 二氯甲烷/丙酮($V:V=4:3$)混合溶剂中。加入碳酸钠/碳酸氢钠缓冲溶液 200 mL (Na_2CO_3 8 g, $NaHCO_3$ 3.8 g, 200 mL 水), 并在室温下剧烈搅拌, 然后缓慢滴加 12 g 过硫酸氢钾复合盐的水溶液 140 mL, 5 h 滴加完毕, 室温反应 16 h。再缓慢滴加 12 g 过硫酸氢钾复合盐的水溶液 140 mL, 5 h 滴加完毕, 继续在室温下反应 16 h。在整个反应过程中, 始终保持反应体系的 pH=9。待原料点消失后停止反应后, 静置, 分出有机相, 二氯甲烷萃取水相, 合并有机相, 分别用饱和硫代硫酸钠和饱和食盐水洗涤有机相 3 次, 无水硫酸镁干燥, 过滤。滤液中加入 5 mg 的对甲苯磺酸, 在室温下搅拌反应 1 h, 旋除溶剂, 无水甲醇/二氯甲烷重结晶, 得灰黄色固体 1.45 g, 产率 96.7%。m.p. 65~67 °C[文献值^[11]: 65~67 °C]; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 5.21 (s, 2H, CH_2), 5.26 (s, 4H, CH_2), 6.69 (s, 1H, 6-H), 6.97 (s, 1H, 8-H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.34~7.68 (m, 15H, Ph), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 2',6'-H); MS (FAB⁺) m/z : 558 ($M^+ + 1$)。

1.6 5,7,4'-三羟基黄酮醇(1)的合成

化合物 8 (200 mg, 0.36 mmol)和 180 mg 10% Pd/C 在常温常压 H_2 氛围中, 以 THF/甲醇为溶剂反应 16 h, 过滤, 旋除溶剂, 二氯甲烷/甲醇重结晶得黄色结晶 77 mg, 产率 75%。m.p. 273~275 °C[文献值^[7]: 275~278 °C]; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 6.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 6-H), 6.43 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, 8-H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 3',5'-H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2',6'-H), 9.37~12.48 (m, 4H, OH)。HRMS calcd for $C_{15}H_{10}O_6$ 287.2414 ($M^+ + 1$), found 287.2407。

1.7 5,7,4'-三甲氧基黄酮(9)的合成

100 mL 丙酮溶解芹菜素(5.0 g, 18 mmol), 然后加入无水碳酸钾(31.1 g, 0.22 mol), 加热回流搅拌 1 h 后滴加硫酸二甲酯(5.4 mL, 0.06 mol), 继续回流反应. TLC 监测反应进程, 当原料点消失时停止反应. 滤除碳酸钾, 旋转蒸除溶剂, 剩余固状物经丙酮重结晶, 得金黄色固体 3.1 g, 产率 55.8%. m.p. 148~150 °C[文献值^[17]: 153~155 °C]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, CH₃), 4.01 (s, 3H, CH₃), 6.62 (s, 1H, 6-H), 6.79 (s, 1H, 8-H), 7.01 (d, J =9.2 Hz, 3',5'-H), 7.83 (d, J =9.2 Hz, 2H, 2',6'-H); MS (FAB⁺) m/z : 313 (M⁺+1).

1.8 5,7,4'-三甲氧基黄酮醇(2)的合成

合成方法同 **8** 的合成, 以 **9** 为原料得土黄色固体, 产率 95.3%. m.p. 148~150 °C[文献值^[8]: 149~151 °C]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.89, 3.92, 3.99 (s, 9H, 3OCH₃), 6.36 (d, J =2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.56 (d, J =2.0 Hz, 1H, 8-H), 7.04 (d, J =8.8 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.37 (s, 1H, OH), 8.18 (d, J =9.2 Hz, 2H, 2',6'-H). HRMS calcd for C₁₈H₁₆O₆ 329.3217 (M⁺+1), found 329.3212.

1.9 7,4'-二甲氧基-5-羟基黄酮(10)的合成

100 mL 丙酮溶解芹菜素(5.0 g, 18 mmol), 然后加入无水碳酸钾(10.08 g, 72 mmol), 室温下搅拌 1 h 后滴加硫酸二甲酯(3.2 mL, 36 mmol), 继续在室温下反应至原料点消失, 停止反应. 滤除碳酸钾, 旋转蒸除溶剂, 剩余固状物经丙酮重结晶, 得淡黄色固体 4.12 g, 产率 75%. m.p. 175~176 °C(文献值^[18]: 176~177 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.37 (d, J =2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.49 (d, J =2.4 Hz, 1H, 8-H), 6.58 (s, 1H, OH), 7.02 (d, J =9.2 Hz, 3',5'-H), 7.85 (d, J =9.2 Hz, 2H, 2',6'-H), 12.83 (s, 1H, OH); MS (FAB⁺) m/z : 299 (M⁺+1).

1.10 7,4'-二甲氧基-5-苄氧基黄酮(11)的合成

50 mL 丙酮溶解化合物 **10** (2.0 g, 6.7 mmol), 然后加入无水碳酸钾(1.88 g, 13.4 mmol), 加热回流搅拌 1 h 后滴加溴化苄(0.82 mL, 6.7 mmol). TLC 监测反应进程, 当原料点消失后停止反应, 滤除碳酸钾, 旋转蒸除溶剂, 剩余固状物经丙酮重结晶, 得淡黄色固体 1.82 g, 产率 70%. m.p. 174~176 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.26 (s, 2H, OCH₂), 6.41 (d, J =2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.57 (d, J =2.0 Hz, 1H, 8H), 6.60 (s, 1H, 3-H), 7.02 (d, J =8.8 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.28~7.65 (m, 5H, Ph), 7.84 (d, J =9.2 Hz, 2H, 2',6'-H). HRMS calcd for C₂₄H₂₀O₅ 389.4235 (M⁺+1), found 389.4249.

1.11 7,4'-二甲氧基-5-苄氧基黄酮醇(12)的合成

12 的合成方法同 **8**, 以 **11** 为原料得灰黄色固体, 产率 98.5%. m.p. 170~172 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.89 (s, 6H, OCH₃), 5.26 (s, 2H, OCH₂), 6.40 (d, J =1.6 Hz, 1H, 6-H), 6.56 (s, 1H, 8-H), 7.03 (d, J =8.8 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.27~7.62 (m, 5H, Ph), 8.18 (d, J =8.8 Hz, 2H, 2',6'-H). HRMS calcd for C₂₄H₂₀O₆ 405.4243 (M⁺+1), found 405.4239.

1.12 7,4'-二甲氧基-5-羟基黄酮醇(3)的合成

化合物 **12** (200 mg, 0.49 mmol)和 50 mg 10% Pd/C 在常温常压 H₂ 氛围中, 以 THF/甲醇为溶剂反应 4 h, 过滤, 旋除溶剂, 二氯甲烷/甲醇重结晶得黄色针状物 126 mg, 产率 81.5%. m.p. 180~182 °C[文献值^[9]: 180~182 °C]; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.88, 3.89 (s, 6H, 2OCH₃), 6.36 (d, J =2.0 Hz, 1H, 6-H), 6.47 (d, J =2.0 Hz, 1H, 8-H), 6.65 (s, 1H, 3-OH), 7.01 (d, J =9.2 Hz, 2H, 3',5'-H), 8.15 (d, J =9.2 Hz, 2H, 2',6'-H), 11.74 (s, 1H, 5-OH). HRMS calcd for C₁₇H₁₄O₆ 315.2947 (M⁺+1), found 315.2955.

1.13 7-甲氧基-5,4'-二羟基二氢黄酮(13)的合成

100 mL 丙酮溶解芹菜素(5.0 g, 18 mmol), 然后加入无水碳酸钾(2.5 g, 18 mmol), 硫酸二甲酯(1.6 mL, 18 mmol), 室温下反应. TLC 监测反应进程, 当原料点消失后停止反应. 滤除碳酸钾, 旋除溶剂, 用二氯甲烷进行重结晶, 得灰白色固体 2.6 g, 产率 53.7%. m.p. 155~157 °C(文献值^[19]: 155~156 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.77, 3.07 (dd, J =3.6, 13.2 Hz, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.34 (s, 1H, OH), 5.35 (d, J =2.4 Hz, 1H, 2-H), 6.04 (d, J =2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.05 (d, J =2.0 Hz, 1H, 8-H), 6.88 (d, J =8.4 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.31 (d, J =8.4 Hz, 2H, 2',6'-H), 12.03 (s, 1H, OH); MS (FAB⁺) m/z : 287 (M⁺+1).

1.14 7-甲氧基-5,4'-二羟基黄酮(14)的合成

化合物 **13** (2.0 g, 7 mmol)溶于 20 mL 吡啶中, 然后加入 I₂ (1.8 g, 7 mmol), 在 90~95 °C 条件下反应 16 h. 反应液冷却至室温, 然后倾入冰水中并剧烈搅拌, 有大量黄绿色固体析出, 抽滤, 并分别用稀盐酸和饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤固体, 烘干, 得黄色固体 2.5 g, 产率 95.1%. m.p. 285~286 °C(文献值^[20]: 288~289 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.39 (d, J =2.4 Hz, 1H, 6-H), 6.79 (d, J =2.4 Hz, 1H, 8-H), 6.87 (s, 1H, CH), 6.93 (d, J =8.8 Hz, 2H, 3',5'-H), 7.97 (d, J =8.8 Hz, 2H, 2',6'-H), 10.42 (s, 1H, OH), 12.98 (s, 1H, OH); MS (FAB⁺) m/z : 285 (M⁺+1).

1.15 7-甲氧基-5,4'-二苄氧基黄酮(15)的合成

50 mL 无水丙酮溶解干燥的化合物 **14** (2.0 g, 7 mmol), 然后加入无水碳酸钾(7.8 g, 56 mmol), 加热回流搅拌 1 h 后滴加溴化苄(1.7 mL, 14 mmol), TLC 监测反应至原料点消失, 停止反应. 滤除碳酸钾, 旋转蒸除溶剂, 剩余固状物经丙酮重结晶, 得淡黄色固体 1.7 g, 产率 67.4%. m.p. 198~200 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.87 (s, 3H, OCH_3), 5.15 (s, 2H, OCH_2), 5.26 (s, 2H, OCH_2), 6.41 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 6-H), 6.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.59 (s, 1H, CH), 7.08 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.28~7.64 (m, 10H, Ph), 7.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2',6'-H). HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 465.5236 ($\text{M}^+ + 1$), found 465.5225.

1.16 7-甲氧基-5,4'-二苄氧基黄酮醇(16)的合成

16的合成方法同 **8**. 以 **15**为原料得灰黄色固体 1.26 g, 产率 97.3%. m.p. 174~176 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H, OCH_3), 5.15 (s, 2H, CH_2), 5.26 (s, 2H, CH_2), 6.40 (s, 1H, 6-H), 6.56 (s, 1H, 8H), 7.11 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.31~7.62 (m, 10H, Ph), 8.18 (d, $J=5.2$ Hz, 2H, 2',6'-H). HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_6$ 481.5221 ($\text{M}^+ + 1$), found 481.5215.

1.17 7-甲氧基-5,4'-二羟基黄酮醇(4)的合成

化合物 **16** (200 mg, 0.42 mmol)和 100 mg 10% Pd/C 在常温常压 H_2 氛围中, 以 THF/甲醇为溶剂反应 16 h, 过滤, 旋除溶剂, 二氯甲烷/甲醇重结晶得黄色结晶 106.1 mg, 产率 84.2%. m.p. 218~220 °C (文献值^[10]: 225~227 °C); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H, OCH_3), 5.37 (s, 1H, 4'-OH), 6.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 6-H), 6.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.59 (s, 1H, 3-OH), 7.00 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, 3',5'-H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2',6'-H), 11.74 (s, 1H, 5-OH). HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$ 301.2683 ($\text{M}^+ + 1$), found 301.2677.

1.18 4,6,4'-三苄氧基查尔酮(17)的合成

100 mL 丙酮溶解柚皮素(5 g, 18.4 mmol), 然后加入无水碳酸钾(17 g, 121 mmol), 搅拌回流 1 h 后加入溴化苄(7 mL, 57 mmol), 继续回流反应 1.5 h. 冷却至室温, 滤除碳酸钾固体, 旋除溶剂, 乙酸乙酯重结晶, 得橙黄色固体 5.6 g, 产率 80%. m.p. 130~131 °C [文献值^[11]: 127~129 °C]; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.05~5.10 (m, 6H, CH_2), 6.17 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 3',5'-H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.26~7.52 (m, 15H, Ph), 7.80 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 7.90 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH), 14.80 (s, 1H, OH); MS (FAB^+) m/z : 544 ($\text{M}^+ + 1$).

1.19 4,6,4'-三苄氧基橙酮(18)的合成

15 mL 1,4-二氧六环溶解化合物 **17** (0.5 g, 1.32 mmol), 然后加入甲醇 40 mL, 5% NaOH 水溶液 13 mL. 室温下搅拌 15 min 后, 将反应瓶置于冰水浴中, 在 0 °C 条件下缓慢加入 0.5 mL H_2O_2 , 滴加完毕, 继续在 0 °C 条件下反应 24 h, TLC 监测反应终点. 稀 HCl 调节反应液 pH 6~7, 此时有大量黄色固体析出, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 烘干, 丙酮重结晶, 得到橙色粉末 **18** 0.31 g (浓 H_2SO_4 显色反应呈洋红色). 母液经硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1], 得 0.15 g 化合物 **18** (总产率 64.8%) 和 0.07 g 化合物 **8** (产率 9.6%, 浓 H_2SO_4 显色反应呈亮黄色). 化合物 **18**: m.p. 128~130 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.10~5.27 (m, 6H, CH_2), 6.23 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.40 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 8-H), 6.74 (s, 1H, CH), 7.25 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.35~7.46 (m, 15H, Ph), 7.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2',6'-H). HRMS calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 541.6194 ($\text{M}^+ + 1$), found 541.6201.

1.20 4,6,4'-三羟基二氢橙酮(5)的合成

在 100 mL 三口烧瓶中, 加入化合物 **18** (0.2 g, 0.38 mmol) 和 0.17 g 10% Pd-C, 在常温常压 H_2 氛围中, 以 THF/ CH_3OH 为溶剂反应 24 h, TLC 监测, 原料点消失, 过滤, 旋除溶剂, 硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1], 得黄色粉末 75 mg, 产率 75%. m.p. 244~245 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.71~3.07 (m, 2H, CH_2), 4.72~4.75 (m, 1H, CH), 5.86 (m, 2H, 5,7-H), 6.64 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, 2',6'-H), 9.21 (s, 1H, OH), 10.56 (s, 2H, OH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ : 30.6, 88.4, 92.7, 94.8, 98.0, 116.1, 126.3, 131.7, 159.8, 161.5, 163.2, 166.4, 200.2. HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$ 273.2578 ($\text{M}^+ + 1$), found 273.2585.

1.21 4,4'-二甲氧基-6-苄氧基查尔酮(19)的合成

在 250 mL 三口烧瓶中加入柚皮素(5 g, 18.4 mmol) 和无水碳酸钾(10.3 g, 73.6 mmol), 室温条件下搅拌 1 h, 然后滴加硫酸二甲酯(3.5 mL, 36.8 mmol), 继续室温下搅拌反应 3.5 h, TLC 监测反应进程, 待原料点消失后, 改回流装置, 滴加溴化苄(1.9 mL, 16.4 mmol), 回流搅拌反应 1.5 h, TLC 监测反应进程, 滤除碳酸钾固体, 旋除溶剂, 乙酸乙酯重结晶得黄色固体 3.47 g, 产率 54.3%. m.p. 141~142 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.07 (s, 2H, OCH_2), 6.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 6-H), 6.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 2',6'-H), 7.41~7.52 (m, 5H, Ph), 7.80 (d, $J=16$

Hz, 1H, CH), 7.90 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, CH), 14.73 (s, 1H, OH). HRMS calcd for $C_{24}H_{22}O_5$ 391.4394 ($M^+ + 1$), found 391.4407.

1.22 6,4'-二甲氧基-4-苄氧基橙酮(20)的合成

20 的合成方法同 **18**. 以 **19** 为原料得黄色固体 **20** 0.19 g (浓 H_2SO_4 显色反应呈洋红色), 母液经硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1] 得 0.16 g 化合物 **20** (总产率 68.6%), 0.05 g 化合物 **12** (产率 9.4%, 浓 H_2SO_4 显色反应呈亮黄色). 化合物 **20**: m.p. 156~158 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.30 (s, 2H, OCH_2), 6.14 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.38 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, 8-H), 6.76 (s, 1H, =CH), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, 3',5'-H), 7.31~7.43 (m, 5H, Ph), 7.83 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, 2',6'-H). HRMS calcd for $C_{24}H_{20}O_5$ 389.4257 ($M^+ + 1$), found 389.4249.

1.23 6,4'-二甲氧基-4-羟基二氢橙酮(6)的合成

6 的合成方法同 **5**. 以 **20** 为原料得黄色粉末, 产率 86.8%. m.p. 201~202 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.96~3.17 (m, 2H, CH_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.73~4.78 (m, 1H, CH), 6.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, 6-H), 6.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.03 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, 3',5'-H), 8.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, 2',6'-H), 8.17 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ : 30.5, 55.8, 55.4, 86.2, 88.6, 92.7, 98.5, 114.2, 126.4, 160.9, 162.3, 165.0, 167.2, 200.3. HRMS calcd for $C_{17}H_{16}O_5$ 301.3116 ($M^+ + 1$), found 301.3109.

2 结果与讨论

2.1 DMDO 法合成黄酮醇类化合物的改进方法研究

过氧丙酮(DMDO)是一种温和的氧化剂, 一般用于烯烃的不对称氧化反应^[12]. Adams 等^[13]根据传统方法, 制备了过氧丙酮的丙酮溶液(0.050~0.098 mol/L), 并以其为氧化剂, 对黄酮合成黄酮醇类化合物的方法进行了研究. 因过氧丙酮不稳定, 且在制备过程中存在过程繁

琐, 反应条件苛刻等因素的影响, 制约了黄酮醇类化合物的合成研究. Adams 等^[14]将过氧丙酮的制备和氧化反应合二为一, 采用新鲜的过氧丙酮制备黄酮醇. 该方法的优点是简化了制备过氧丙酮的过程, 但其黄酮醇的收率却不甚理想, 只达到 50% 左右.

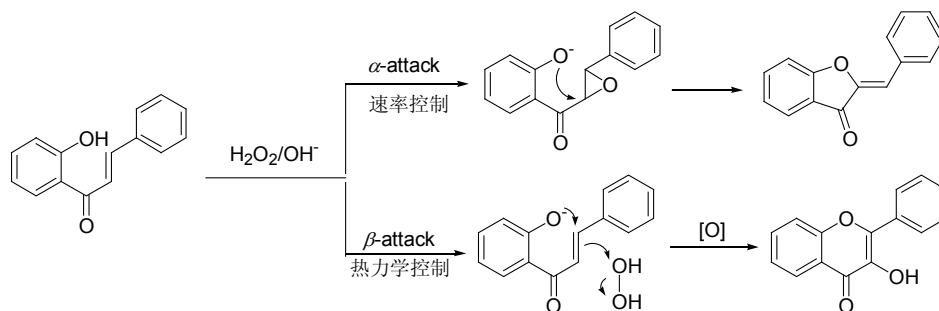
基于上述黄酮醇的合成研究, 本文将过氧丙酮环氧化反应进行改进: 采用间歇式滴加过硫酸氢钾复合盐水溶液的方法, 对黄酮 C 环上的双键进行环氧化反应, 使合成黄酮醇的产率达 95% 以上. 改进后, 既简化了合成过氧丙酮的步骤, 又提高了黄酮醇的产率. 该合成方法区域选择性较好, 几乎没有副产物生成. 且整个反应体系能在水溶液中进行, 不需要相转移催化剂, 反应过程中没有有毒物质产生, 达到了绿色化学的基本要求.

2.2 AFO 法合成 4-取代橙酮类化合物的方法研究

迄今为止, 对橙酮类化合物的合成方法研究并不多见, 一般以苯并吡喃酮与相应的芳香醛缩合, 或以邻卤代苯酚与苯乙炔缩合再经钯催化环合为主. 如 Anastasia 等^[16]以查尔酮为原料, $Hg(OAc)_2$ 为催化剂, 在吡啶中回流反应 1 h, 得到系列橙酮类化合物.

Algar-Flynn-Oyamada (AFO) 法是合成黄酮醇的经典方法之一. 但对于 C-6 含取代基的查尔酮, 经 $H_2O_2/NaOH$ 氧化后易得到五元环的橙酮类化合物. 这是因为空间位阻关系, 使查尔酮中的酚羟基与羰基不在同一平面上, 从而导致酚羟基距离羰基 α 位较近. 在关环过程中, 酚负离子优先进攻距离较近的 α 位, 得到五元环的橙酮类化合物^[16]. 由于空间位阻和热力学稳定关系, 形成五元环比形成六元环的能量低, 在低温条件下生成五元环的橙酮化合物占主导地位 (Scheme 3). 在高温条件下, 因热力学稳定关系, 生成的五元环可重新开环, 酚负离子进攻羰基的 β 位形成黄酮醇.

由于滴加双氧水是一个放热过程, 滴加速度过快, 反应剧烈放热, 橙酮的产率降低. 因此, 应在冰浴条件下, 缓慢滴加 30% 的双氧水, 且保持反应体系的温度不超过 5 °C, 然后保持 0 °C 反应至原料点消失. 当反应温



Scheme 3

度在 0~5 °C 时, 橙酮的产率较高. 随着反应温度的升高, 橙酮的产率显著降低; 当反应温度大于 45 °C 时, 几乎没有橙酮存在(表 1). 虽然高温有利于黄酮醇的生成, 但副产物也随之增多, 以致黄酮醇的产率始终无法提高.

黄酮醇和橙酮是同分异构体, 极性相似, 但溶解性

不同. 本文以丙酮为溶剂对酸化后析出的黄色固体进行重结晶, 得到橙酮 **18** 和 **20**. 母液以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂进行硅胶柱层析分离, 分别得到橙酮(**18** 和 **20**), 此外, 还得到少量的黄酮醇(**8** 和 **12**). 本文运用 AFO 法高收率合成了含 4-取代的橙酮类化合物 **5** 和 **6**, 为橙酮类化合物的合成提供了新的途径.

表 1 橙酮的产率与温度的关系

Table 1 Relationship between yields and temperature of aurones

Compd.	0 °C	5 °C	25 °C	45 °C	60 °C
18	64.8%	63.4%	45.3%	<1.8%	0%
20	54.3%	53.5%	32.1%	<1.7%	0%

References

- [1] Abou-Shoer, M.; Ma, G. E.; Li, X. H.; Koonchanok, N. M.; Geahlen, R. L.; Chang, C. J. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 967.
- [2] La, X. Q.; Zeng, Y.; Xu, M.; Zhang, Y. *J. Nat. Prod. Res. Dev.* **2011**, *23*, 569 (in Chinese).
(喇晓琴, 曾阳, 许敏, 张颖君, 天然产物研究与开发, **2011**, *23*, 596.)
- [3] Echeverry, C.; Arredondo, F.; Abin-Carriquiry, J. A.; Midiwo, J. O.; Ochieng, C.; Kerubo, L.; Dajas, F. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 2111.
- [4] Okombi, S.; Rival, D.; Bonnet, S.; Mariotte, A. M.; Perrier, E.; Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 329.
- [5] Yuldashev, M. P. *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 34.
- [6] Murray, R. W.; Singh, M. *Org. Synth.* **1998**, *9*, 288.
- [7] Khan, M. K.; Rakotomanomana, N.; Loonis, M.; Dangles, O. *J. Agric. Food. Chem.* **2010**, *58*, 8437.
- [8] Janes, N. F. *J. Chem. Soc.* **1960**, 2560.
- [9] Guider, J. M. *J. Chem. Soc.* **1955**, 170.
- [10] Scio, E. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 1125.
- [11] Maloney, D. J.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1097.
- [12] Frohn, M.; Wang, Z. X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6425.
- [13] Adams, W.; Golsch, D.; Hadjarapolou, L.; Patonay, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7292.
- [14] Adams, T. E.; Sous, M. E.; Hawkins, B. C.; Hirner, S.; Holloway, G.; Khoo, M. L.; Owen, D. J.; Savage, G. P.; Scammells, P. J.; Rizzacasa, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1607.
- [15] Anastasia, D.; Maya, M.; Christos, A. K.; Dimitra, H. L.; Panagiotis, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8073.
- [16] Gormley, T. R.; O'sullivan, W. I. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 369.
- [17] Smith, J. A.; Maloney, D. J.; Hecht, S. M.; Lannigan, D. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5018.
- [18] Zembower, D. E.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9300.
- [19] Dominguez, X. A.; Roehll, D. L.; Fuente, E. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 2060.
- [20] Scheele, C.; Wollenweber, E.; Arriaga-Giner, F. J. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 181.

(Qin, X.)