

## 高异黄酮类化合物的合成及其舒张血管活性研究

郑国勋 张宗昌 康博瑞 于瑞红 曹永孝 张三奇\*

(西安交通大学医学部 西安 710061)

**摘要** 采用药物分子设计中的骨架迁跃原理, 设计了作为血管舒张剂的高异黄酮类化合物. 以 2-乙酰苯酚和取代的苯甲醛为原料, 通过羟醛缩合、催化氢化、与 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛反应成环三步反应合成了 19 个高异黄酮类化合物, 其中 15 个未见文献报道. 采用  $^1\text{H}$  NMR、MS 和 HRMS 对合成的目标化合物进行了结构表征. 离体动脉环张力实验证明, 在浓度为  $10^{-5}$  mol/L 时, 部分化合物具有显著的舒张血管活性.

**关键词** 高异黄酮; 合成; 血管舒张

## Synthesis and Vasodilatation of Homoisoflavones

Zheng, Guoxun Zhang, Zongchang Kang, Borui

Yu, Ruihong Cao, Yongxiao Zhang, Sanqi\*

(Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061)

**Abstract** Homoisoflavones were designed as vasodilative agents on the basis of scaffold hopping. A series of homoisoflavones were synthesized from 2-acetylphenol and aromatic aldehyde via aldol condensation, hydrogenation and cyclization. The structures of title compounds were characterized by  $^1\text{H}$  NMR, MS and HRMS. The vasodilative effects of synthesized compounds were evaluated by wire myograph on isolated rat mesenteric arterial ring induced contraction with 60 mmol/L KCl. The results suggest that the title compounds are novel vasodilative agents.

**Keywords** homoisoflavones; synthesis; vasodilatation

高异黄酮类化合物是黄酮类化合物中特殊的一类, 其母体结构仅比异黄酮多一个碳原子<sup>[1]</sup>. 此类化合物只存在于少数的植物中, 且含量较低, 到目前为止仅从植物发现 110 余种. 药理活性研究表明, 高异黄酮类化合物具有抗炎<sup>[2,3]</sup>、抗氧化<sup>[4]</sup>、抗肿瘤<sup>[5]</sup>、抗菌<sup>[6~8]</sup>等多方面的生物学活性. 为此, 高异黄酮类化合物的化学合成方法和生物活性研究受到人们的重视.

近年来, 本研究组相继发现 2-苄基-3,4-二氢-1-异喹啉酮类化合物具有明显舒张血管的活性<sup>[9]</sup>, 3-苄基-4-喹啉酮类化合物具有降压作用<sup>[10]</sup>. 同时, 发现异黄酮类化合物刺芒柄花素(Formononetin)具有一定的舒张血管活性<sup>[11,12]</sup>. 基于药物分子设计中骨架迁跃原理, 我们用异黄酮类的骨架结构(4*H*-4-色原酮)取代 1-异喹啉酮或 4-喹啉酮的骨架结构, 设计的 3-苄基-4*H*-4-色原酮类(高异黄酮的一类)与前述两类化合物具有相同的构型和类似的药效团, 也应该具有舒张血管的活性. 设计思路

如 Eq. 1 所示.

本研究以取代的苯乙酮和取代的苯甲醛为原料, 通过羟醛缩合、催化氢化、与原甲酸三乙酯或 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛成环 3 步反应合成了一系列高异黄酮类化合物. 合成路线见 Scheme 1. 采用  $^1\text{H}$  NMR、ESI-MS 和 HRMS 对合成化合物的结构进行了表征. 目标化合物的结构见表 1. 离体动脉环张力实验表明此类化合物具有明显的血管舒张活性.

## 1 结果与讨论

## 1.1 波谱分析

以目标化合物 **c7** 和 **c19** 为例, 对其  $^1\text{H}$  NMR 和 ESI-MS 的图谱特点进行如下讨论.

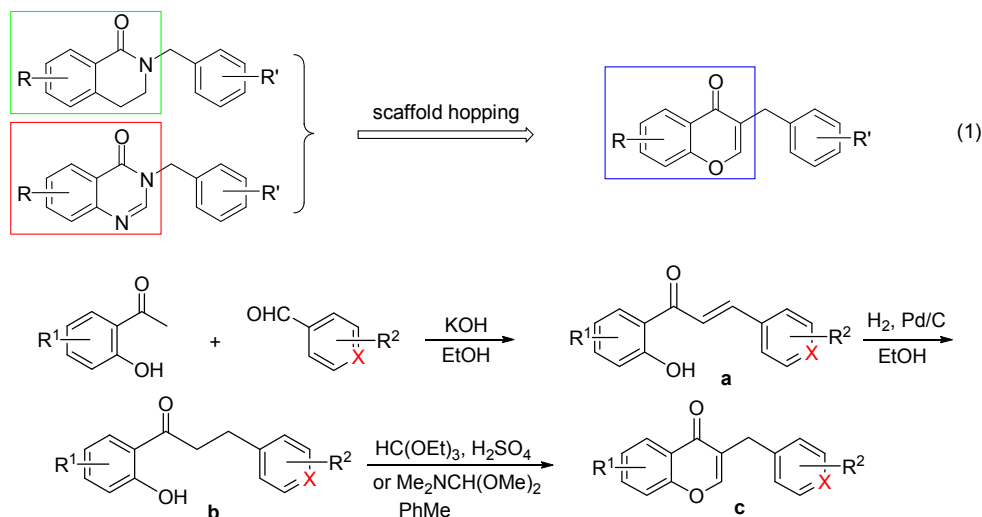
在化合物 **c7** 的氢谱中,  $\delta$  8.16 出现双峰是色原酮 5 位上氢的共振峰,  $\delta$  7.54 出现单峰是色原酮 2 位上氢的

\* E-mail: sqzhang@mail.xjtu.edu.cn

Received November 20, 2014; revised December 30, 2014; published online January 14, 2015.

Project supported by the Innovation Project on Science and Technology of Shanxi Province (No. 2012KPCL03-20).

陕西省科技统筹创新工程项目基金(No. 2012KPCL03-20)资助项目.



图式 1 目标化合物的合成

Scheme 1 The synthetic route of title compounds

表 1 目标化合物 c1~c19 的结构<sup>a</sup>

Table 1 The structures of target compounds c1~c19

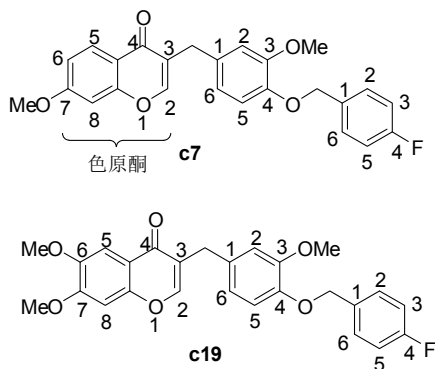
| Compd. | R <sup>1</sup>                       | R <sup>2</sup>                                                              | X  |
|--------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| c1     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | H                                                                           | CH |
| c2     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 4-OCH <sub>3</sub>                                                          | C  |
| c3     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>                                        | C  |
| c4     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>                                      | C  |
| c5     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 4-N,N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                       | C  |
| c6     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | H                                                                           | N  |
| c7     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 3-OCH <sub>3</sub> -4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O) | C  |
| c8     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 3-OCH <sub>3</sub> -4-(3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O) | C  |
| c9     | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 4-OCH <sub>3</sub> -3-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O) | C  |
| c10    | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 4-OCH <sub>3</sub> -3-(3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O) | C  |
| c11    | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 3-F-4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O)                 | C  |
| c12    | 7-CH <sub>3</sub> O                  | 3-Cl-4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O)                | C  |
| c13    | 6,7-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> | H                                                                           | CH |
| c14    | 6,7-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> | 4-OCH <sub>3</sub>                                                          | C  |
| c15    | 6,7-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> | 3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>                                        | C  |
| c16    | 6,7-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> | 3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>                                      | C  |
| c17    | 6,7-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> | 4-N,N-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>                                      | C  |
| c18    | 6,7-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> | H                                                                           | N  |
| c19    | 6,7-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> | 3-OCH <sub>3</sub> -4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O) | C  |

<sup>a</sup>其中化合物 c1, c2 见文献[13], c3 见文献[4], c15 见文献[14].

共振峰,  $\delta$  7.42 出现 dd 峰是色原酮 3 位苄基上 4 位对氟苄氧基苯环上 2 位和 6 位上的两个氢的共振峰( $J=5.46$ , 8.54 Hz),  $\delta$  7.06 处出现的三重峰是色原酮 3 位苄基上苯环 4 位的对氟苄氧基苯环上 3 位和 5 位上两个氢的共振峰,  $\delta$  6.98 ( $J=2.37$ , 8.93 Hz)处的 dd 峰是色原酮 6 位上氢的共振峰,  $\delta$  6.88 ( $J=1.78$  Hz)处的双峰是色原酮 3 位苄基苯环 2 位上氢的共振峰,  $\delta$  6.83 处的双峰是色原酮 3 位苄基苯环上 5 位上氢的共振峰,  $\delta$  6.81 ( $J=2.35$  Hz)处的双峰是色原酮 8 位上氢的共振峰,  $\delta$  6.78 ( $J=1.82$  Hz)处的双峰是色原酮 3 位苄基苯环上 6 位上氢的共振峰,  $\delta$

5.10 处的单峰是色原酮 3 位苄基苯环 4 位对氟苄甲氧基中亚甲基上两个氢的共振峰,  $\delta$  3.89~3.99 出现的峰是两个甲氧基上氢的共振峰,  $\delta$  3.75 的单峰是色原酮 3 位苄基亚甲基上两个氢的共振峰. 化合物 c1~c12 在上述化学位移处也出现相应的共振峰.

在化合物 c19 的氢谱中,  $\delta$  7.64 处的单峰是色原酮 5 位上氢的共振峰,  $\delta$  7.54 出现单峰是色原酮 2 位上氢的共振峰, 其余氢的化学位移与 c7 大致相同. 目标化合物 c13~c19 在相应的化学位移处出现共振峰.



在 ESI-MS 图谱中, **c7** 和 **c19** 均具有较强的分子离子峰  $[M+H]^+$ , 表明所合成的目标化合物结构较为稳定。

## 1.2 合成

化合物 **c1**~**c19** 的合成路线如 Scheme 1 所示。中间体 **a** 为一种羟基查尔酮衍生物, 苯乙酮结构中的羟基对羟醛缩合有着明显的影响。对其合成方法人们已经做了较为系统的研究, 期望找到一种操作简单、反应速度快、产率高的合成方法<sup>[15~17]</sup>。以 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮为起始原料, 与取代苯甲醛进行羟醛缩合反应得到中间体 **a1**~**a12**, 以 2-羟基-4,5-二甲氧基苯乙酮为起始原料, 与取代苯甲醛进行羟醛缩合反应得到中间体 **a13**~**a19**。在分析目标化合物的结构特征以及参考相关文献[18], 我们分别用水、水和乙醇(8:2, 体积比)、水和乙醇(5:5, 体积比)、水和乙醇(2:8, 体积比)、乙醇作溶剂, 选择酸, 如浓盐酸、氟硼酸, 选择碱如氢氧化钠、氢氧化钾作催化剂, 经过多次反复的试验, 最终采用乙醇作为溶剂, 氢氧化钾作为碱(用量为取代苯乙酮物质的量的 20 倍), 取代苯乙酮与取代苯甲醛摩尔比为 1:1, 室温搅拌 12 h, 制备中间体 **a**。反应收率在 30%~65%, 在而其他条件下反应的收率低于 30%。中间体 **a1**~**a6** 和 **a13**~**a18** 在反应过程中可析出黄色固体, 产率在 40%~65%, 中间体 **a7**~**a12** 和 **a19** 未析出黄色固体, 得到黄色油状物, 经乙醇结晶得到黄色固体, 收率 31%~43%。

将中间体 **a** 催化氢化可得到中间体二氢查尔酮 **b**。 **b7**~**b12** 和 **b19** 中均含有苄基, 在氢化还原双键时有可能脱去苄基。为选择性还原双键而保留苄基, 我们采用以乙醇作为溶剂(中间体 **a** 不能完全溶解时加入适量的乙酸乙酯), 钨碳(5%)为催化剂(用量为中间体 **a** 质量的 10%), 混合物在氢气中于室温搅拌 2~3 h 的方法<sup>[19]</sup>。在反应过程中, 时刻注意观察反应体系的颜色变化。当体系由黄色变为绿色再到黑色时(静置后溶液为无色), 停止反应, 此时刚好选择性地还原双键, 同时保留了苄基。

在制备化合物 **c1**~**c6** 和 **c13**~**c18** 时, 采用文献报道的方法<sup>[4,20,21]</sup>, 以 40% 的高氯酸为催化剂时, 中间体 **b**

与原甲酸三乙酯进行环合, 产物 **c** 的产率低于 30%。而改为浓硫酸作为催化剂, 产率在 48%~70%。而 **c7**~**c12** 和 **c19** 含有苄氧基, 可能由于空间位阻比较大, 采用原甲酸三乙酯不能发生环合反应。而改为以无水甲苯作为溶剂, 中间体 **b** 与 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(中间体 **b** 物质的量的 1.5 倍)环合的方法, 可以得到目标化合物, 产率在 70%~80%, 同时此法也可用于 **c1**~**c6** 和 **c13**~**c18** 化合物的制备。这可能是 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛反应活性比原甲酸三乙酯高的缘故。

## 1.3 目标化合物的舒张血管活性

以 DMSO 为溶剂对照, 尼群地平为阳性药, 采用血管环张力实验考察了合成的目标化合物对大鼠肠系膜动脉的舒张活性, 结果见表 2。

表 2 目标化合物 **c1**~**c19** 对大鼠肠系膜动脉舒张活性( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Table 2 Vasodilative effects of **c1**~**c19** on rat mesenteric arterial rings ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

| Compd.     | Vasodilative rate <sup>a</sup> | Compd.       | Vasodilative rate <sup>a</sup> |
|------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|
| DMSO       | 12.45 ± 3.21                   | <b>c11</b>   | 14.95 ± 3.28                   |
| <b>c1</b>  | 67.58 ± 4.56 <sup>b</sup>      | <b>c12</b>   | 13.67 ± 2.54                   |
| <b>c2</b>  | 73.13 ± 3.76 <sup>b</sup>      | <b>c13</b>   | 57.30 ± 4.22 <sup>b</sup>      |
| <b>c3</b>  | 74.18 ± 3.65 <sup>b</sup>      | <b>c14</b>   | 67.30 ± 4.45 <sup>b</sup>      |
| <b>c4</b>  | 81.99 ± 3.98 <sup>b</sup>      | <b>c15</b>   | 68.60 ± 3.21 <sup>b</sup>      |
| <b>c5</b>  | 77.93 ± 4.01 <sup>b</sup>      | <b>c16</b>   | 78.94 ± 4.28 <sup>b</sup>      |
| <b>c6</b>  | 14.59 ± 6.13                   | <b>c17</b>   | 67.92 ± 2.24 <sup>b</sup>      |
| <b>c7</b>  | 79.16 ± 3.37 <sup>b</sup>      | <b>c18</b>   | 13.95 ± 3.25                   |
| <b>c8</b>  | 15.91 ± 4.25                   | <b>c19</b>   | 80.14 ± 2.11 <sup>b</sup>      |
| <b>c9</b>  | 73.00 ± 3.74 <sup>b</sup>      | Nitrendipine | 99.06 ± 1.23 <sup>b</sup>      |
| <b>c10</b> | 70.39 ± 4.21 <sup>b</sup>      |              |                                |

<sup>a</sup> 受试样品的浓度为  $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; <sup>b</sup> DMS 组 *t* 检验  $p < 0.01$ 。

实验结果表明, 在浓度为  $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 19 个目标化合物中 14 个化合物对大鼠肠系膜动脉均表现明显的舒张血管活性( $p < 0.01$ ), 但均弱于阳性药尼群地平。色原酮 3 位取代基对活性有明显的影响。比较 **c1**、**c2**、**c3** 和 **c4** 的活性, 我们发现, 当 3 位苄基苯环上有甲氧基或二甲氨基给电子取代基时, 舒张活性明显, 且随着给电子取代基的增加活性有所提高; 当 3 位苄基苯环上有吸电子取代基, 如氟(**c11**)、氯(**c12**)或为 4-吡啶基甲基时(**c6** 和 **c18**), 化合物几乎没有舒张血管活性。当苄基 4 位甲氧基被苄氧基取代时(**c7**), 活性基本保持。 **c4** 和 **c16** 的活性接近, 说明色原酮 7-甲氧基和 6,7-二甲氧基的变化对活性影响不大。

后续将在构效关系的指导下, 设计新的目标化合物, 再进行活性筛选, 期望发现舒张血管活性更好的化合物, 从而推动高异黄酮类化合物在抗高血压药物研究中的应用。

## 2 结论

采用骨架迁跃原理, 设计了作为血管舒张剂的高异黄酮类化合物. 以 2-羟基苯乙酮和取代的苯甲醛为原料, 经 3 步反应合成了一系列高异黄酮类化合物. 采用  $^1\text{H}$  NMR、MS 以及 HRMS 对合成的目标化合物进行了结构表征. 离体动脉环张力实验证明, 大部分化合物具有显著的舒张血管活性. 研究表明, 高异黄酮类化合物是一类结构新颖的血管舒张剂.

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

XT-4 型双目显微熔点测定仪(温度计未校正);  $^1\text{H}$  NMR 谱由 BRUKER-400 MHz 型核磁共振仪(TMS 未内标,  $\text{CDCl}_3$  或  $\text{DMSO}-d_6$  为溶剂)记录; MS 谱由 ABI 公司 API3200 三重四级杆质谱仪记录; HRMS 谱由 Bruker Daltonics MicroTof-QII 质谱仪记录; 柱色谱硅胶 H 和柱色谱硅胶 GF254(青岛海洋化工有限公司, 化学纯); 其余所用试剂为化学纯或分析纯.

### 3.2 目标化合物化学合成的实验方法

#### 3.2.1 中间体 3-苯基-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)丙烯酮(**a1**)的合成

将 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮(1.66 g, 10 mmol)与苯甲醛溶于(1.02 mL, 10 mmol)无水乙醇(40 mL)中, 然后加入 KOH (11.20 g, 200 mmol)固体, 在室温下搅拌 12 h. 停止反应, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入水(20 mL)并用浓盐酸调 pH 至中性, 再加入乙酸乙酯(30 mL), 震荡, 分离有机相, 水相再加入乙酸乙酯(15 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸除溶剂后得到黄色固体, 用乙醇结晶得到中间体 **a1** (1.10 g). 黄色固体, 产率 43%. m.p. 95~97  $^{\circ}\text{C}$ (文献值<sup>[18]</sup>: 97~98  $^{\circ}\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.44 (s, 1H, ArOH), 7.89 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H, CO=CH), 7.84 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H, ArH), 7.66 (dd,  $J=6.8, 2.8$  Hz, 2H, ArH), 7.58 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H, C=CH), 7.43 (dd,  $J=4.9, 1.7$  Hz, 1H, ArH), 6.49 (q,  $J=2.3$  Hz, 2H, ArH), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 255 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$ .

中间体 **a2**~**a19** 的合成同 **a1** 的合成方法.

3-(4-甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a2**): 黄色固体, 产率 45%. m.p. 107~108  $^{\circ}\text{C}$ (文献值<sup>[18]</sup>: 116~118  $^{\circ}\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.55 (s, 1H, ArOH), 7.86 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H, CO=CH), 7.83 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H, ArH), 7.61 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.46 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H, C=CH), 6.95 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, ArH), 6.50 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H, ArH), 6.47 (s, 1H, ArH), 3.86 (s,

3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 285 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$ .

3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a3**): 黄色固体, 产率 59%. m.p. 155~156  $^{\circ}\text{C}$ (文献值<sup>[18]</sup>: 156~157  $^{\circ}\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.54 (s, 1H, ArOH), 7.86 (d,  $J=6.7$  Hz, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, ArH), 7.44 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H, CO=CH), 7.24 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H, ArH), 7.16 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H, ArH), 6.91 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, ArH), 6.50 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H, ArH), 6.48 (s, 1H, ArH), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 315 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$ .

3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a4**): 黄色固体, 产率 51%. m.p. 135~136  $^{\circ}\text{C}$ (文献值<sup>[18]</sup>: 134~136  $^{\circ}\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.46 (s, 1H, ArOH), 7.84 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H, ArH), 7.81 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H, CO=CH), 7.45 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H, C=CH), 6.87 (s, 2H, ArH), 6.52~6.48 (m, 2H, ArH), 3.94 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 345 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$ .

3-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a5**): 黄色固体, 产率 49%. m.p. 189~190  $^{\circ}\text{C}$ (文献值<sup>[18]</sup>: 187~189  $^{\circ}\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.78 (s, 1H, Ar-H), 7.88 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H, CO=CH), 7.86~7.83 (m, 1H, Ar-H), 7.74 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H, ArH), 7.56 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H, ArH), 7.38 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H, C=CH), 6.48 (dd,  $J=7.2, 2.4$  Hz, 1H, ArH), 6.46 (s, 1H, ArH), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 298 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$ .

3-(4-吡啶基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a6**): 褐色固体, 产率 50%. m.p. 142~143  $^{\circ}\text{C}$ (文献值<sup>[18]</sup>: 140~142  $^{\circ}\text{C}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.18 (s, 1H, ArOH), 8.68 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H, ArH), 8.29 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H, ArH), 8.23 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, CO=CH), 7.86 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H, PyH), 7.76 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, C=CH), 6.60 (dd,  $J=9.0, 2.5$  Hz, 1H, ArH), 6.55 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H, ArH), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 256 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$ .

3-[3-甲氧基-4-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a7**): 黄色固体, 产率 36%. m.p. 119~120  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.64 (s, 1H, ArOH), 8.31 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H, ArH), 7.91 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H, CO=CH), 7.80 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H, =CH), 7.61 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H, ArH), 7.44 (dd,  $J=5.6, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 7.42 (dd,  $J=8.4, 1.7$  Hz, 1H, ArH), 7.31 (d,  $J=6.3$  Hz, 2H, ArH), 7.21~7.13 (m, 2H, ArH), 7.12 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.58 (dd,  $J=9.0, 2.5$  Hz, 1H, ArH), 6.53 (d,  $J=$

2.4 Hz, 1H, ArH), 5.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 409 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 409.1451, found 409.1453.

3-[3-甲氧基-4-(3-氟苯甲氧基)苯基]-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a8**): 黄色固体, 产率 31%. m.p. 138~139 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.65 (s, 1H, ArOH), 8.31 (d,  $J$ =9.1 Hz, 1H, ArH), 7.91 (d,  $J$ =15.4 Hz, 1H, CO=CH), 7.80 (d,  $J$ =15.3 Hz, 1H, C=CH), 7.61 (d,  $J$ =1.8 Hz, 1H, ArH), 7.46 (dd,  $J$ =7.8, 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.42 (dd,  $J$ =8.5, 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.29 (dd,  $J$ =7.0, 3.1 Hz, 1H, ArH), 7.18 (td,  $J$ =8.7, 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.12 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H, ArH), 6.58 (dd,  $J$ =9.0, 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.53 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H, ArH), 5.20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 409 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 409.1451, found 409.1454.

3-[4-甲氧基-3-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a9**): 黄色固体, 产率 39%. m.p. 122~123 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.52 (s, 1H, ArOH), 7.81 (d,  $J$ =6.2 Hz, 1H, ArH), 7.78 (s, 1H, ArH), 7.46 (dd,  $J$ =8.6, 5.4 Hz, 2H, ArH), 7.36 (d,  $J$ =15.4 Hz, 1H, CO=CH), 7.29 (d,  $J$ =1.8 Hz, 1H, ArH), 7.18 (d,  $J$ =1.9 Hz, 1H, ArH), 7.09 (t,  $J$ =8.7 Hz, 2H, ArH), 6.93 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H, ArH), 6.49 (dd,  $J$ =12.2, 2.4 Hz, 2H, ArH), 5.16 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 409 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 409.1451, found 409.1457.

3-[4-甲氧基-3-(3-氟苯甲氧基)苯基]-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a10**): 黄色固体, 产率 33%. m.p. 142~143 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.51 (s, 1H, ArOH), 7.79 (dd,  $J$ =12.1, 3.3 Hz, 2H, ArH), 7.38 (dd,  $J$ =6.3, 4.1 Hz, 1H, ArH), 7.35 (dd,  $J$ =9.0, 3.0 Hz, 1H, ArH), 7.29 (d,  $J$ =1.9 Hz, 1H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.16 (d,  $J$ =1.9 Hz, 1H, ArH), 7.03 (td,  $J$ =8.5, 2.3 Hz, 1H, ArH), 6.94 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H, ArH), 6.49 (dd,  $J$ =8.8, 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.47 (d,  $J$ =2.4 Hz, 1H, ArH), 5.20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 409 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 409.1451, found 409.1449.

3-[3-氟-4-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a11**): 黄色固体, 产率 31%. m.p. 158~159 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.43 (s, 1H, ArOH), 7.81 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H, ArH), 7.78 (d,  $J$ =13.5 Hz, 1H, CO=CH), 7.44 (dd,  $J$ =9.2, 2.7 Hz, 3H, ArH), 7.41 (d,  $J$ =1.8 Hz, 1H, ArH), 7.32 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H, ArH), 7.09

(t,  $J$ =8.7 Hz, 2H, ArH), 7.02 (t,  $J$ =8.4 Hz, 1H, ArH), 6.49 (q,  $J$ =2.4 Hz, 1H, ArH), 6.48 (s, 1H, ArH), 5.15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 397 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 397.1251, found 397.1256.

3-[3-氯-4-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a12**): 黄色固体, 产率 42%. m.p. 147~148 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.54 (s, 1H, ArOH), 8.33 (d,  $J$ =9.1 Hz, 1H, ArH), 8.20 (d,  $J$ =2.0 Hz, 1H, ArH), 7.98 (d,  $J$ =15.4 Hz, 1H, CO=CH), 7.84 (dd,  $J$ =8.6, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.78 (d,  $J$ =15.4 Hz, 1H, C=CH), 7.55 (dd,  $J$ =8.6, 5.6 Hz, 2H, ArH), 7.34 (d,  $J$ =8.7 Hz, 1H, ArH), 7.26 (t,  $J$ =8.9 Hz, 2H, ArH), 6.57 (dd,  $J$ =9.0, 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.52 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H, ArH), 5.29 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 413 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FCIO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 413.0956, found 413.0948.

3-苯基-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a13**): 黄色固体, 产率 51%. m.p. 107~108 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 106~108 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.38 (s, 1H, ArOH), 7.90 (d,  $J$ =15.4 Hz, 1H, CO=CH), 7.67 (d,  $J$ =3.6 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d,  $J$ =2.0 Hz, 1H, ArH), 7.52 (d,  $J$ =15.4 Hz, 1H, C=CH), 7.44 (d,  $J$ =1.1 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d,  $J$ =2.3 Hz, 1H, ArH), 6.51 (s, 1H, ArH), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 285 [M+H]<sup>+</sup>.

3-(4-甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a14**): 黄色固体, 产率 62%. m.p. 136~137 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 130~132 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.51 (s, 1H, ArOH), 7.91 (d,  $J$ =15.4 Hz, 1H, CO=CH), 7.65 (d,  $J$ =8.8 Hz, 2H, ArH), 7.42 (d,  $J$ =15.4 Hz, 1H, C=CH), 6.98 (d,  $J$ =8.8 Hz, 2H, ArH), 6.53 (s, 1H, ArH), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 315 [M+H]<sup>+</sup>.

3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a15**): 黄色固体, 产率 53%. m.p. 161~162 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 159~160 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.47 (s, 1H, ArOH), 7.87 (d,  $J$ =15.3 Hz, 1H, CO=CH), 7.37 (d,  $J$ =15.3 Hz, 1H, C=CH), 7.29 (dd,  $J$ =7.7, 2.5 Hz, 2H, ArH), 7.16 (d,  $J$ =1.9 Hz, 1H, ArH), 6.93 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H, ArH), 6.52 (s, 1H, ArH), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 345 [M+H]<sup>+</sup>.

3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a16**): 黄色固体, 产率 57%. m.p. 148~

149 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.39 (s, 1H, ArOH), 7.82 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H, CO=CH), 7.38 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H, C=CH), 7.28 (s, 1H, ArH), 6.88 (s, 2H, ArH), 6.52 (s, 1H, ArH), 3.94 (s, 9H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$ : 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  397.1263, found 397.1269.

3-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a17**): 橙黄色固体, 产率 46%. m.p. 189~190 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.69 (s, 1H, ArOH), 7.89 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H, CO=CH), 7.57 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, ArH), 7.31 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H, C=CH), 7.28 (s, 1H, ArH), 6.72 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, ArH), 6.50 (s, 1H, ArH), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.06 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ]; ESI-MS  $m/z$ : 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  350.1368, found 350.1362.

3-(4-吡啶基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a18**): 黄色固体, 产率 53 %. m.p. 242~243 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.21 (s, 1H, ArOH), 8.70 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H, ArH), 8.22 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H, CO=CH), 7.89 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H, ArH), 7.78 (d,  $J=15.5$  Hz, 1H, C=CH), 7.64 (s, 1H, ArH), 6.63 (s, 1H, ArH), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$ : 286  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  286.1079, found 286.1082.

3-[3-甲氧基-4-(3-氟苄氧基)苯基]-1-(2-羟基-4,5-甲氧基苯基)-2-丙烯-1-酮(**a19**): 黄色固体, 产率 41%. m.p. 129~130 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 13.58 (s, 1H, ArOH), 7.88 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H, CO=CH), 7.81 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H, C=CH), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.58 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H, ArH), 7.49 (dd,  $J=8.5, 1.6$  Hz, 1H, ArH), 7.46 (dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz, 1H, ArH), 7.32~7.28 (m, 2H, ArH), 7.18 (dt,  $J=8.4, 4.3$  Hz, 1H, ArH), 7.12 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.59 (s, 1H, ArH), 5.21 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); ESI-MS  $m/z$ : 439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  439.1557, found 439.1562.

### 3.2.2 中间体 3-苯基-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-丙酮(**b1**)的合成

将上步所得到的产物 **a1** (0.50 g, 2.00 mmol)溶于无水乙醇(15 mL)中, 加入钯碳(5%, 0.05 g). 混合物在氢气中于室温搅拌 2~3 h. 当体系由黄色变为绿色再到黑色时, 中止反应. 过滤, 减压蒸除滤液后得到粗产物<sup>[19]</sup>. 白色固体, 产率 94%. m.p. 89~90 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 103~104 °C);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.80 (s, 1H, ArOH), 7.63 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H, ArH), 7.30 (dd,  $J=10.1, 4.6$  Hz, 2H,

ArH), 7.23~7.21 (m, 2H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 6.41 (dd,  $J=7.83, 2.51$  Hz, ArH) 3.83 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (t,  $J=7.75$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.05 (t,  $J=7.75$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); ESI-MS  $m/z$ : 257  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

中间体 **b2**~**b19** 的制备参考 **b1** 的制备方法.

3-(4-甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-丙酮(**b2**): 白色固体, 产率 95%. m.p. 69~70 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 58~60 °C);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.82 (s, 1H, ArH), 7.63 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, ArH), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.15 (s, 1H, ArH), 6.85 (s, 1H, ArH), 6.83 (s, 1H, ArH), 6.43 (s, 1H, ArH), 6.41 (dd,  $J=7.5, 2.3$  Hz, 1H, ArH), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.20 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.99 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); ESI-MS  $m/z$ : 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-丙酮(**b3**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 64~65 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 83~84 °C);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.81 (s, 1H, ArH), 7.63 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, ArH), 6.79 (s, 1H, ArH), 6.78 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, ArH), 6.76 (s, 1H, ArH), 6.42 (s, 1H, ArH), 6.41 (dd,  $J=7.6, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.00 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); ESI-MS  $m/z$ : 317  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1-丙酮(**b4**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 67~68 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.80 (s, 1H, ArOH), 7.63 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, ArH), 6.45 (s, 2H, ArH), 6.42 (dd,  $J=7.9, 2.1$  Hz, 1H, ArH), 3.85 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.00 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ); ESI-MS  $m/z$ : 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  369.1314, found 369.1319.

3-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-丙酮(**b5**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 93~94 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.85 (s, 1H, ArOH), 7.64 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H, ArH), 7.12 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, ArH), 6.71 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, ArH), 6.42 (s, 1H, ArH), 6.41 (dd,  $J=7.7, 2.2$  Hz, 1H, ArH), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.19 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.96 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 2.92 [s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ]; ESI-MS  $m/z$ : 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRMS calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.1600, found 300.1607.

3-(4-吡啶基)-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-丙酮(**b6**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 103~104 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.66 (s, 1H, ArOH), 8.52 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H, ArH), 7.63 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, ArH), 7.19 (d,  $J=5.4$  Hz,

2H, ArH), 6.45~6.42 (m, 2H, ArH), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3.06 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 258 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 280.095, found 280.0954.

1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[3-甲氧基-4-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-丙酮(**b7**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 58~60 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.63 (s, 1H, ArOH), 7.88 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.49 (dd,  $J=8.6, 5.7$  Hz, 1H, ArH), 7.21 (t,  $J=8.9$  Hz, 2H, ArH), 7.00 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H, ArH), 6.87 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, ArH), 6.80 (dd,  $J=8.2, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 6.52 (dd,  $J=8.9, 2.5$  Hz, 1H, ArH), 6.48 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H, ArH), 5.03 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.86 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 411 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 411.1608, found 411.1613.

1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[3-甲氧基-4-(3-氟苯甲氧基)苯基]-1-丙酮(**b8**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 80~81 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.64 (s, 1H, ArOH), 7.90 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.43 (dd,  $J=14.1, 7.9$  Hz, 1H, ArH), 7.25 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H, ArH), 7.14 (td,  $J=8.7, 2.3$  Hz, 1H, ArH), 6.94 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H, ArH), 6.90 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, ArH), 6.75 (dd,  $J=8.1, 1.7$  Hz, 1H, ArH), 6.51 (dd,  $J=8.9, 2.5$  Hz, 1H, ArH), 6.47 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, ArH), 5.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.87 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 411 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 411.1608, found 411.1614.

1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[4-甲氧基-3-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-丙酮(**b9**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 62~63 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.79 (s, 1H, ArOH), 7.58 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 7.39 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H, ArH), 7.04 (t,  $J=8.6$  Hz, 2H, ArH), 6.81 (q,  $J=8.2$  Hz, 2H, ArH), 6.76 (s, 1H, ArH), 6.42 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H, ArH), 5.07 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.15 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.95 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 411.0 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 411.1608, found 411.1613.

1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[4-甲氧基-3-(3-氟苯甲氧基)苯基]-1-丙酮(**b10**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 79~80 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.78 (s, 1H, ArOH), 7.58 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H, ArH), 7.32 (dd,  $J=7.5, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 7.18 (t,  $J=8.7$  Hz, 2H, ArH), 6.98 (td,  $J=8.6, 2.4$  Hz, 1H, ArH), 6.84 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, ArH), 6.83~6.78 (m, 1H, ArH), 6.75 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H, ArH), 6.42 (s,

1H, ArH), 6.40 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H, ArH), 5.11 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.14 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.94 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 411 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 411.1608, found 411.1614.

1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[3-氟-4-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-丙酮(**b11**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 72~74 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.75 (s, 1H, ArH), 7.62 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd,  $J=8.6, 5.4$  Hz, 2H, ArH), 7.06 (t,  $J=8.7$  Hz, 2H, ArH), 6.99 (d,  $J=12.95$  Hz, 1H, ArH), 6.90 (dd,  $J=4.0, 1.5$  Hz, 1H, ArH), 6.43 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H, ArH), 6.41 (dd,  $J=6.5, 2.4$  Hz, 1H, ArH), 5.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.98 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 399 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 399.1408, found 399.1410.

1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[3-氯-4-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-丙酮(**b12**): 白色固体, 产率 81%, m.p. 90~91 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.74 (s, 1H, ArOH), 7.62 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H, ArH), 7.43 (dd,  $J=8.5, 5.4$  Hz, 2H, ArH), 7.27 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H, ArH), 7.09~7.05 (m, 3H, ArH), 6.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.44~6.40 (m, 2H, ArH), 5.08 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.97 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 415 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FCIO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 415.1112, found 411.1116.

3-苯基-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-1-丙酮(**b13**): 白色固体, 产率 96%. m.p. 65~66 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 75~76 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.71 (s, 1H, ArOH), 7.34~7.30 (m, 2H, ArH), 7.27~7.21 (m, 4H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH), 6.46 (s, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3.07 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 287 [M+H]<sup>+</sup>.

3-(4-甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-1-丙酮(**b14**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 89~90 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.72 (s, 1H, ArOH), 7.17 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH), 6.86 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, ArH), 6.46 (s, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3.01 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 317 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 317.1389, found 317.1393.

3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-1-丙酮(**b15**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 128~129 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.72 (s, 1H, ArOH), 7.03 (s,

1H, ArH), 6.81 (s, 1H, ArH), 6.80 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H, ArH), 6.78 (s, 1H, ArH), 6.46 (s, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3.02 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 347 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 347.1495, found 347.1503

1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1-丙酮(**b16**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 128~129 °C (文献值<sup>[18]</sup>: 127~128 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.70 (s, 1H, ArOH), 7.02 (s, 1H, ArH), 6.46 (s, 3H, ArH), 3.91 (s, 3H, ArH), 3.84 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3.01 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 377 [M+H]<sup>+</sup>.

3-(4-*N,N*-二甲基氨基苯基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-1-丙酮(**b17**): 浅黄色固体, 产率 90%. m.p. 94~95 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.74 (s, 1H, ArOH), 7.14 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH), 6.74 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H, ArH), 6.46 (s, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 2.98 (t,  $J=8.8$ , 6.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 2.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 330 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 330.1705, found 330.1709

3-(4-吡啶基)-1-(2-羟基-4,5-二甲氧基苯基)-1-丙酮(**b18**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 114~115 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.56 (s, 1H, ArOH), 8.55 (s, 2H, ArH), 7.22 (s, 2H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH), 6.47 (s, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.26 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3.09 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 288 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 288.1236, found 288.1240

1-(2-羟基-4,5-甲氧基苯基)-3-[3-甲氧基-4-(3-氟苯甲氧基)苯基]-1-丙酮(**b19**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 98~99 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.71 (s, 1H, ArOH), 7.19 (dd,  $J=15.4$ , 8.0 Hz, 3H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH), 6.98 (dd,  $J=8.2$ , 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.81 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H, ArH), 6.79 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H, ArH), 6.72 (dd,  $J=8.2$ , 1.8 Hz, 1H, ArH), 6.46 (s, 1H, ArH), 5.12 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3.01 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 441 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 441.1713, found 441.1719

### 3.2.3 7-甲氧基-3-苯甲基色原酮(**c1**)的合成

将 3-苯基-1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-丙酮(**b1**) (0.77 g, 3.00 mmol)溶于原甲酸三乙酯(3.10 mL, 30.00 mmol)中, 然后逐滴滴加浓硫酸(0.16 mL, 3.00 mmol).

体系渐变为黑色, 混合物在氮气保护下, 于 50 °C 反应, 直到 TLC 显示反应完成(5~6 h). 将反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯(30 mL)和水(20 mL), 分离有机相, 水相再用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸除溶剂后的残留物经硅胶色谱柱分离[*V*(石油醚)/*V*(乙酸乙酯)=8:1], 得到化合物 **c1** (0.55 g)<sup>[4]</sup>. 白色固体, 产率 69%. m.p. 131~132 °C (文献值<sup>[18]</sup>: 127~129 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.32 (s, 4H, ArH), 7.25 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H, ArH), 6.98 (dd,  $J=8.9$ , 1.39 Hz, 1H, ArH), 6.81 (d,  $J=1.26$  Hz, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 267 [M+H]<sup>+</sup>.

化合物 **c2**~**c6** 和 **c13**~**c18** 的合成同 **c1** 的合成方法.

7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯甲基)色原酮(**c2**): 白色固体, 产率 64%. m.p. 128~129 °C (文献值<sup>[18]</sup>: 128~129 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.15 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 7.24 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, ArH), 6.97 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, ArH), 6.87 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, ArH), 6.81 (s, 2H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 297 [M+H]<sup>+</sup>.

7-甲氧基-3-(3,4-二甲氧基苯甲基)色原酮(**c3**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 128~129 °C (文献值<sup>[18]</sup>: 128~130 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.53 (s, 1H, ArH), 6.98 (dd,  $J=8.9$ , 2.4 Hz, 1H, ArH), 6.86 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, ArH), 6.84 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H, ArH), 6.81 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 327 [M+H]<sup>+</sup>.

7-甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲基)色原酮(**c4**): 白色固体, 产率 55%. m.p. 122~123 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 6.99 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 6.82 (s, 1H, ArH), 6.54 (s, 2H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 357 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 379.1158, found 379.1152.

7-甲氧基-3-(4-*N,N*-二甲基氨基苯甲基)色原酮(**c5**): 白色固体, 产率 59%. m.p. 118~119 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.50 (s, 1H, ArH), 7.19 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, ArH), 6.96 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 6.79 (s, 1H, ArH), 6.74 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, ArH), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 2.94 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; ESI-MS  $m/z$ : 310 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd

for  $C_{19}H_{20}NO_3$   $[M+H]^+$  310.1443, found 310.1438.

7-甲氧基-3-(4-吡啶甲基)色原酮(**c6**): 灰白色固体, 产率 48%. m.p. 178~180 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.53 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H, ArH), 8.14 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 7.26 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H, ArH), 6.99 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 6.84 (s, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.80 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ); ESI-MS  $m/z$ : 268  $[M+H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{16}H_{14}NO_3$   $[M+H]^+$  268.0974, found 268.0968.

6,7-二甲氧基-3-苯甲基色原酮(**c13**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 181~182 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.58 (s, 2H, ArH), 7.35~7.32 (m, 4H, ArH), 6.84 (s, 1H, ArH), 3.99 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.84 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ); ESI-MS  $m/z$ : 297  $[M+H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{18}H_{17}O_4$   $[M+H]^+$  297.1127, found 297.1121.

6,7-二甲氧基-3-(4-甲氧基苯甲基)色原酮(**c14**): 白色固体, 产率 59%. m.p. 126~127 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.57 (s, 1H, ArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.24 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, ArH), 6.87 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, ArH), 6.83 (s, 1H, ArH), 3.98 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.77 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ); ESI-MS  $m/z$ : 327  $[M+H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{19}H_{18}NaO_5$   $[M+Na]^+$  349.1052, found 349.1046.

6,7-二甲氧基-3-(3,4-二甲氧基苯甲基)色原酮(**c15**): 白色固体, 产率 53%. m.p. 144~145 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 143~144 °C);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.58 (s, 1H, ArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 6.89~6.82 (m, 4H, ArH), 3.99 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.78 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ); ESI-MS  $m/z$ : 357  $[M+H]^+$ .

6,7-二甲氧基-3-(3,4,5-三甲氧基苯甲基)色原酮(**c16**): 白色固体, 产率 57%. m.p. 178~179 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.60 (s, 1H, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 6.85 (s, 1H, ArH), 6.54 (s, 2H, ArH), 3.99 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.86 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.77 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ); ESI-MS  $m/z$ : 387  $[M+H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{21}H_{22}NaO_7$   $[M+Na]^+$  409.1263, found 409.1258.

6,7-二甲氧基-3-(4-*N,N*-二甲基氨基苯甲基)色原酮(**c17**): 灰白色固体, 产率 51%. m.p. 204~205 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.58 (s, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.20 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, ArH), 6.83 (s, 2H, ArH), 6.76 (d,  $J=7.07$  Hz, 2H, ArH), 3.98 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.75 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ), 2.95 [s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ]; ESI-MS  $m/z$ : 340  $[M+H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{20}H_{22}NO_4$   $[M+H]^+$  340.1549, found 340.1543.

6,7-二甲氧基-3-(4-吡啶甲基)色原酮(**c18**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 194~195 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ :

8.53 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.26 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H, ArH), 6.86 (s, 1H, ArH), 3.99 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.98 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.81 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ); ESI-MS  $m/z$ : 298  $[M+H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{17}H_{16}NO_4$   $[M+H]^+$  298.1079, found 298.1074.

#### 3.2.4 7-甲氧基-3-[3-甲氧基-4-(4-氟苯甲氧基)苯甲基]色原酮(**c7**)的合成

将 1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-3-[3-甲氧基-4-(4-氟苯甲氧基)苯基]-1-丙酮(**b7**) (1.25 g, 3.00 mmol)溶于无水甲苯(10 mL)中, 然后滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(0.60 mL, 4.50 mmol). 混合物在氮气保护下加热回流, 直到 TLC 显示反应完全(7~8 h), 冷却至室温, 减压蒸除溶剂后加入乙酸乙酯(15 mL)和水(15 mL), 分离有机相, 水相再用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 过滤, 减压蒸除溶剂后得到浅黄色油状物, 经硅胶色谱柱分离[*V*(石油醚)/*V*(乙酸乙酯)=7:1], 得到化合物 **c7** (1.00 g)<sup>[20,21]</sup>. 白色固体, 产率 79%. m.p. 124~125 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.42 (dd,  $J=8.5, 5.5$  Hz, 2H, ArH), 7.06 (t,  $J=8.70$  Hz, 2H, ArH), 6.98 (dd,  $J=8.9, 2.4$  Hz, 1H, ArH), 6.88 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H, ArH), 6.83 (d,  $J=8.17$  Hz, 1H, ArH), 6.81 (d,  $J=2.35$  Hz, 1H, ArH), 6.78 (dd,  $J=8.1, 1.8$  Hz, 1H, ArH), 5.09 (s, 2H,  $OCH_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.76 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ); ESI-MS  $m/z$ : 421  $[M+H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{25}H_{22}FO_5$   $[M+H]^+$  421.1451, found 421.1446.

化合物 **c8**~**c12** 和 **c19** 的制备参照 **c7** 的制备方法.

7-甲氧基-3-[3-甲氧基-4-(3-氟苯甲氧基)苯甲基]色原酮(**c8**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 131~132 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.34~7.31 (m, 1H, ArH), 7.20 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H, ArH), 7.05~6.94 (m, 2H, ArH), 6.89 (s, 1H, ArH), 6.85~6.76 (m, 3H, ArH), 5.14 (s, 2H,  $OCH_2Ar$ ), 3.91 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.76 (s, 2H,  $ArCH_2Ar$ ); ESI-MS  $m/z$ : 421  $[M+H]^+$ . HRMS calcd for  $C_{25}H_{22}FO_5$   $[M+H]^+$  421.1451, found 421.1446.

7-甲氧基-3-[4-甲氧基-3-(4-氟苯甲氧基)苯甲基]色原酮(**c9**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 124~125 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.15 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H, ArH), 7.42 (s, 1H, ArH), 7.39 (dd,  $J=5.53, 8.47$  Hz, 2H, ArH), 7.01 (d,  $J=8.78$  Hz, 1H, ArH), 7.00 (d,  $J=2.49$  Hz, 1H, ArH), 6.97 (d,  $J=2.71$  Hz, 1H, ArH), 6.86 (s, 2H, ArH), 6.83 (s, 1H, ArH), 6.81 (d,  $J=2.31$  Hz, 1H, ArH), 5.11 (s, 2H,  $OCH_2Ar$ ), 3.92 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.71 (s,

2H, ArCH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 421 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 421.1451, found 421.1446.

7-甲氧基-3-[4-甲氧基-3-(3-氟苯甲氧基)苯甲基]色原酮(**c10**): 白色固体, 产率 73%. m.p. 73~74 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.12 (d,  $J$ =8.9 Hz, 1H, ArH), 7.43 (s, 1H, ArH), 7.18~7.14 (m, 2H, ArH), 6.96 (dd,  $J$ =2.36, 8.90 Hz, 1H, ArH), 6.94 (t,  $J$ =8.36 Hz, 1H, ArH), 6.85 (s, 2H, Ar-H), 6.81 (s, 1H, ArH), 6.79 (d,  $J$ =2.27 Hz, 1H, ArH), 5.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 421 [M+H]<sup>+</sup>; HRMS calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 421.1451, found 421.1446.

7-甲氧基-3-[3-氟-4-(4-氟苯甲氧基)苯甲基]色原酮(**c11**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 132~133 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.14 (d,  $J$ =8.9 Hz, 1H, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.42 (s, 2H, Ar-H), 7.09~7.05 (m, 3H, ArH), 6.96~? (m, 3H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, ArH), 5.08 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar); ESI-MS  $m/z$ : 409 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 409.1251, found 409.1246.

7-甲氧基-3-[3-氯-4-(4-氟苯甲氧基)苯甲基]色原酮(**c12**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 169~170 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.14 (d,  $J$ =8.9 Hz, 1H, ArH), 7.61 (s, 1H, Ar-H), 7.45 (t,  $J$ =8.3, 5.5 Hz, 2H, ArH), 7.33 (s, 1H, Ar-H), 7.17 (d,  $J$ =8.4, 1H, Ar-H), 7.09 (t,  $J$ =8.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.98 (d,  $J$ =8.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, Ar-H), 5.10 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ar), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar); ESI-MS  $m/z$ : 425 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClFO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 425.0956, found 425.0950.

6,7-二甲氧基-3-[3-甲氧基-4-(3-氟苯甲氧基)苯甲基]色原酮(**c19**): 白色固体, 产率 76%. m.p. 139~140 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.58 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (s, 1H, Ar-H), 7.35~7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.20 (t,  $J$ =9.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.01 (t,  $J$ =6.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 6.83~6.78 (m, 2H, Ar-H), 5.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ar), 3.99 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.77 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar); ESI-MS  $m/z$ : 451 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 473.1376, found 473.1371.

### 3.3 舒张血管活性实验方法

取 DA 大鼠, 处死, 分离腹主动脉, 浸入冷 Krebs 液中. 显微镜下将动脉切成 1 mm 长的血管环并将处理好的血管环套在两个钢针上, 其中一个连接张力换能器, 另一个连微调装置(调节符合张力). 装好后, 通过桥式放大器, 将血管环张力显示于计算机. 将动脉环置入含

有 5 mL Krebs 液 37 °C Myograph 恒温浴槽中, 持续通入 95% O<sub>2</sub> 和 5% CO<sub>2</sub> 的混合气体, pH 保持在 7.4. 实验前, 动脉环静息负荷 2 mN, 每 15 min 换液 1 次, 稳定 1.5 h. 以 K<sup>+</sup>-Krebs 液(含 60 mmol·L<sup>-1</sup> K<sup>+</sup>)检验动脉环收缩性, 两次收缩幅度相差小于 10% 者用于实验. 先记录 60 mmol·L<sup>-1</sup> K<sup>+</sup> 引起的收缩, 平稳后加入不同受试药物(药物的终浓度为 1×10<sup>-5</sup> mol·L<sup>-1</sup>), 稳定 10 min, 再记录. 计算舒张率=[(药前收缩幅度-药后收缩幅度)/药前收缩幅度]×100%.

**辅助材料(Supporting Information)** 中间体和目标化合物的 <sup>1</sup>H NMR、ESI-MS 以及未见文献报道目标化合物的 HRMS 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

### References

### References

- [1] (a) Jiang, H. B.; Huang, J.; Guo, M. J.; Zou, P.; Tian, X. Q. *Acta Pharm. Sin.* **2007**, *42*, 118 (in Chinese). (江洪波, 黄静, 郭明娟, 邹萍, 田祥琴, 药学学报, **2007**, *42*, 118.) (b) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960. (c) Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 340.
- [2] Min, B. S.; Cuong, T. D. *Nat. Prod. Sci.* **2013**, *19*, 201.
- [3] Li, N.; Zhang, J. Y.; Zeng, K. W.; Zhang, L.; Che, Y. Y.; Tu, P. F. *Fitoterapia* **2012**, *83*, 1042.
- [4] Rao, V. M.; Damu, G. L. V.; Sudhakar, D.; Siddaiah, V.; Rao, C. V. *ARKIVOC* **2008**, *11*, 285.
- [5] Siddaiah, V.; Rao, C. V.; Venkateswarlu, S.; Subbaraju, G. V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 841.
- [6] Lin, L. G.; Xie, H.; Li, H. L.; Tong, L. J.; Tang, C. P.; Ke, C. Q.; Liu, Q. F.; Lin, L. P.; Geng, M. Y.; Jiang, H. L.; Zhao, W. M.; Ding, J.; Ye, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4419.
- [7] Billah, M. M.; Islam, R.; Khatun, H.; Parvin, S.; Islam, E.; Islam, S. A.; Mia, A. A. *BMC Complementary Altern. Med.* **2013**, *13*, 101.
- [8] Shaikh, M. M.; Kruger, H. G.; Smith, P.; Munro, O. Q.; Bodenstein, J.; Toit, K. D. *J. Pharm. Res.* **2013**, *6*, 1.
- [9] Zhang, S. Q.; Li, Q.; Zhu, Y. L.; Cao, Y. X.; Liu, R. X.; Chen, Z. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 966 (in Chinese). (张三奇, 李强, 祝丽永, 曹永孝, 刘瑞熙, 陈战国, 有机化学, **2009**, *29*, 966.)
- [10] Zuo, S. J.; Li, S.; Yu, R. H.; Zheng, G. X.; Cao, Y. X.; Zhang, S. Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5597.
- [11] Wu, J. H.; Li, Q.; Wu, M. Y.; Guo, D. J.; Chen, H. L.; Chen, S. L.; Seto, S. W.; Au, A. L.; Poon, C. C.; Leung, G. P.; Lee, S. M.; Kwan, Y. W.; Chan, S. W. *J. Nutr. Biochem.* **2010**, *21*, 613.
- [12] Sun, T.; Wang, J.; Huang, L. H.; Cao, Y. X. *Eur. J. Pharm.* **2013**, *699*, 241.
- [13] Jaspal, S. *J. Pharm. Res.* **2012**, *5*, 439.
- [14] Takeshi, K.; Ushio, S.; Tomoko, T.; Kenichi, A.; Nobutaka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4109.
- [15] Liu, X. F.; Shi, D. H. *Appl. Chem. Ind.* **2009**, *38*, 1210 (in Chinese). (刘翔峰, 史道华, 应用化工, **2009**, *38*, 1210.)
- [16] Guan, L. P.; Yin, X. P.; Quan, H. M.; Quan, Z. S. *Chin. J. Org.*

- Chem.* **2004**, *24*, 1274 (in Chinese).  
(关丽萍, 尹秀梅, 全红梅, 全哲山, 有机化学, **2004**, *24*, 1274.)
- [17] Yang, J. H.; Meng, L. C. *Chin. J. Synth. Chem.* **2007**, *15*, 740 (in Chinese).  
(杨金会, 孟丽聪, 合成化学, **2007**, *15*, 740.)
- [18] Dang, S.; Liu, J. G.; Wang, G. H. *Chin. J. Synth. Chem.* **2008**, *16*, 460 (in Chinese).  
(党珊, 刘锦贵, 王国辉, 合成化学, **2008**, *16*, 460.)
- [19] Yu, H. T.; Kang, R. H.; Ouyang, X. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 441 (in Chinese).  
(于海涛, 康汝洪, 欧阳兴梅, 有机化学, **2000**, *20*, 441.)
- [20] Kirkiacharian, B. S.; Gomis, M. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 563.
- [21] Fang, X. B.; Gao, Y.; Nie, G. H.; Dai, K. *Fine Chem. Inter.* **2012**, *42*, 46 (in Chinese).  
(方旭兵, 高莹, 聂光辉, 温超, 戴康, 精细化工中间体, **2012**, *42*, 46.)

(Qin, X.)