8-异戊烯基黄酮类天然产物的微波促进 Claisen 重排合成

李蔚^a 宿亮^a 汪秋安^{*,a} 李高阳^b 单杨^b^(a) 湖南大学化学化工学院 长沙 410082^(b) 湖南省农业科学院农产品加工研究所 长沙 410125

摘要 8-异戊烯基黄酮是一类具有显著生物活性的天然产物。以 2,4,6-三羟基苯乙酮和 3,4-二羟基苯甲醛为原料, 用氯甲基甲醚保护羟基, 经羟醛缩合、碘催化环合、过氧丙酮(DMDO)氧化、*O*-异戊烯基化、微波促进的 Claisen 重排、脱甲氧甲基保护基、*O*-甲基化和异戊烯基侧链环合等反应步骤, 完成了 8-异戊烯基槲皮素-3-甲醚(**1**)、8-异戊烯基槲皮素-3,7,3',4'-四甲醚(**2**)和 Artochamin C (**3**)这 3 种 8-异戊烯基黄酮类天然产物的合成。并对由微波促进的由 5-*O*-异戊烯基黄酮类化合物合成 8-*C*-异戊烯基黄酮类化合物的 Claisen 重排反应的关键步骤进行了探讨。所有合成的化合物经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 MS 等结构确证。

关键词 8-异戊烯基槲皮素-3-甲醚; 8-异戊烯基槲皮素-3,7,3',4'-四甲醚; Artochamin C; 微波促进 Claisen 重排

Synthesis of 8-Prenylflavonoids Natural Products by Microwave Promoted Claisen Rearrangement

Li, Wei^a Su, Liang^a Wang, Qiu'an^{*,a} Li, Gaoyang^b Shan, Yang^b^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082^(b) Institution of Agricultural Product Processing, Hunan Academy of Agricultural Science, Changsha 410125

Abstract 8-Prenylflavonoids are a class natural products with significant biological activities. The total synthesis of three prenylflavonoid natural products, 8-prenylquercetin-3-methylether (**1**), 8-prenylquercetin-3,7,3',4'-tetramethyl ether (**2**) and Artochamin C (**3**), was achieved through methoxymethyl protection, aldol condensation, iodine catalytic cyclization, dimethyl sulfoxide (DMSO) oxidation, *O*-prenylation, microwave promoted Claisen rearrangement, deprotection, *O*-methylation and prenyl group side chain cyclization, starting from commercially available 2,4,6-trihydroxyacetophenone and 3,4-dihydroxy benzaldehyde. The key step of microwave promoted Claisen rearrangement formed 8-*C*-prenylflavonoids from 5-*O*-prenylflavonoids was investigated. All the synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and MS techniques.

Keywords 8-prenylquercetin-3-methyl ether; 8-prenylquercetin-3,7,3',4'-tetramethyl ether; artochamin C; microwave promoted Claisen rearrangement

8-异戊烯基黄酮类化合物是天然黄酮类化合物的重要成员, 它们存在于许多天然药用植物中, 具有抗肿瘤、抗炎抗菌、抗骨质疏松、保护心血管舒张和提高机体免疫力等生理活性^[1,2]。异戊烯基侧链的存在增加了黄酮类化合物的亲脂性和生物导向性, 使其在生物体内更易透过细胞膜到达作用目标, 大大提高了黄酮类化合物的药用价值^[3]。8-异戊烯基槲皮素-3-甲醚(**1**)是从藏药小叶莲(*Sinopodophylli Fructus*)中分离出来具有良好抑制乳腺癌细胞作用的天然产物^[4]。8-异戊烯基槲皮素-

3,7,3',4'-四甲醚(**2**)是从 *Phebalium Dentatum* Smith (Rutaceae)中分离出来的天然产物^[5]。Artochamin C (**3**)是 8-异戊烯基木犀草素的衍生物, 它是从 *Artocarpus Chama* 根部分离的对乳腺癌 MCF-7、卵巢癌 1A-9 和人结肠癌 HCT-8 等多种人类癌细胞具有良好抑制作用的天然产物^[6]。关于这 3 种天然产物的全合成未见报道。

8-异戊烯基黄酮类化合物合成的关键步骤是黄酮 A 环上 8 位异戊烯基的引入。Wang 等^[7]将黄酮在路易斯酸的作用下与 2-甲基-3-丁烯-2-醇偶联, 可得 6 位、8 位或

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

Received December 11, 2018; revised March 1, 2019; published online March 29, 2019.

Project supported by the Key Laboratory of Hunan Province for Fruit and Vegetable Processing and Quality Safety (No. 2108TP1030) and the Hunan Provincial Natural Science Foundation of China (No. 2018JJ2034).

果蔬加工与质量安全湖南省重点实验室(No. 2108TP1030)和湖南省自然科学基金(No. 2018JJ2034)资助项目。

6,8-二异戊烯基衍生物的混合物。Zeng 等^[8]将黄酮在 CH₃OH/KOH 条件下直接用溴代异戊烯在 6 位和 8 位分别引入异戊烯基基团。上述 2 种方法在引入异戊烯基基团时无法控制其选择性,得到的 8-异戊烯基产物收率低且难分离。后来有人采用 Claisen 重排的方法在黄酮结构的 8 位上引入异戊烯基基团^[9],它是将黄酮 A 环上 5 位的 *O*-异戊烯基基团在弱碱性条件下加热重排到酚羟基的对位(8 位)或邻位(6 位)成为 *C*-异戊烯基基团。但异戊烯基重排到酚羟基邻位和对位的几率很接近,仍存在选择性较差的问题^[10]。据报道采用 β -双酮类稀土络合物催化剂 Eu(fod)₃ 催化时,对位产物的产率有了很大提高,但稀土金属价格昂贵,且存在毒性和不稳定性的问题^[11]。总之,现有文献报道的关于合成 8 位异戊烯基黄酮类化合物所采用的 8 位引入异戊烯基的方法都存在一定的局限性^[12]。

近几年来,有报道称利用微波加热条件能大大提高烯丙基芳基醚发生 Claisen 重排反应时生成对位产物的比例,同时还可缩短反应时间^[13,14]。因而我们尝试利用微波加热技术在黄酮类天然产物的 8 位上引入 *C*-异戊烯基并取得了良好的效果,以微波促进的 Claisen 重排反应为关键步骤,完成了具有生物活性天然产物 8-异戊烯基槲皮素-3-甲醚(1)、8-异戊烯基槲皮素-3,7,3',4'-四甲醚(2)和 Artochamin C (3)的全合成。

1 结果与讨论

异戊烯基黄酮类天然产物 8-异戊烯基槲皮素-3-甲醚(1)、8-异戊烯基槲皮素-3,7,3',4'-四甲醚(2)和 Artochamin C (3)的全合成路线见 Scheme 1。我们以商品易得的 2,4,6-三羟基苯乙酮为原料,在碱性条件下加入氯甲基甲醚为保护基团,由于分子内氢键的存在,所得的主要产物为 2 个酚羟基被保护的化合物 4。化合物 4 与同样经过氯甲基甲醚保护的 3,4-二甲氧甲基苯甲醛在 10 mL 10% KOH 溶液与 10 mL 乙醇的混合溶液中进行羟醛缩合反应得查尔酮类化合物 5。化合物 5 以二甲基亚砜(DMSO)为溶剂,在 I₂ 催化下环合可得黄酮类化合物 6。化合物 7 的合成则采用经我们实验室改进后的过氧丙酮(DMDO)氧化法^[15],即在化合物 6 的二氯甲烷与丙酮的混合溶剂中间歇式滴加过硫酸氢钾复合盐水溶液对其双键进行环氧化反应,这不仅简化了合成过氧丙酮的步骤,还能大大提高了环氧化反应的选择性,增加了生成黄酮醇化产物的产率。将化合物 7 的 3 位羟基在硫酸二甲酯的作用下经 *O*-甲基化反应后直接滤除碱性固体,再在滤液中再滴加微弱的盐酸溶液即可得到选择性脱除 5 位保护基后的化合物 8。

将化合物 8 在碳酸钾和无水丙酮中与异戊烯基溴作

用生成 5-*O*-异戊烯基化产物 9。化合物 9 在微波促进的条件下经 Claisen 重排反应得主要产物 8-异戊烯基黄酮类化合物 10。化合物 10 在稀盐酸的甲醇溶液中回流可完全脱去保护基得天然产物 8-异戊烯基槲皮素-3-甲醚(1)。化合物 1 再采用硫酸二甲酯在碱性条件下经 *O*-甲基化反应得另一天然产物 8-异戊烯基槲皮素-3,7,3',4'-四甲醚(2)。将化合物 6 在温和酸性条件下,选择性脱去 5-位保护基可得化合物 11,化合物 11 在碱性条件下经 5-*O*-异戊烯基化反应可得化合物 12。在微波作用下化合物 12 先经过一次 σ [3,3]重排得到主要为 13a 的重排的产物,随着温度和时间的增加,一次重排的中间体会再经过一次 σ [3,3]重排得到化合物 13,发生 Claisen 重排反应过程如下所示(Scheme 2)。化合物 13 在稀盐酸的甲醇溶液中回流可完全脱去保护基可得天然产物 8-异戊烯基槲皮素 14。化合物 14 在甲酸催化下,异戊烯基侧链与邻位酚羟基发生分子内环化得化合物 15,然后经二氯二氧苯醌(DDQ)脱氢反应得天然产物 Artochamin C (3)。所合成天然产物 1, 2 和 3 的波谱数据与文献报道相符^[4-6]。

对于关键步骤 Claisen 重排反应,在本实验对影响重排反应的因素与传统的油浴加热方法进行了对比,重点探索反应温度、反应时间、微波辐射功率等因素对产物的影响。

1.1 反应温度对产物的影响

对于微波促进的 Claisen 重排反应,以化合物 12 为原料,当反应时间 3 h,反应温度小于 150 °C 时,基本不发生重排反应。随着温度的增加,发生一次重排的产物 13a 不断增多,当温度为 200 °C 时达到峰值。随着温度的继续增加,6-重排的产物 13a 再经过一次 σ [3,3]重排得到 8-重排化合物 13,当温度为 220 °C 时得到的对位化合物 13 收率最多,所以该反应的最佳温度为 220 °C。在最佳温度下,与微波促进的 Claisen 重排反应得到的产物相比,通过普通油浴加热得到的邻位产物 13a 偏多,对位产物 13 偏低,即微波反应能促进第二次重排的发生。

1.2 反应时间对产物的影响

在以 *N,N*-二乙基苯胺为溶剂,在最佳温度微波加热 220 °C 下进行反应,用薄层色谱(TLC)追踪反应全过程,反应时间为 3 h 时可得到较好的收率,随着反应时间的延长对位重排产物并不会得到显著的提高,反而会出现其它副产物。如果缩短反应时间,Claisen 重排则进行的不彻底,原料的转化率降低,主要生成 6-重排产物 13a,得到的对位重排产物较少。而采用传统油浴方法的重排反应则需要 24 h 才能完成,且生成副产物 13a 较多。

Reagents and conditions: (a) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, K_2CO_3 , acetone, r.t., 83%; (b) 4-MOMO-benzaldehyde, KOH , EtOH , r.t., 85%; (c) I_2 , DMSO , 100°C , 8 h, 72%; (d) Oxone, acetone, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$, r.t.; then *p*-toluenesulfonic acid, r.t., 75%; (e) $(\text{Me})_2\text{SO}_4$, Na_2CO_3 , acetone, r.t., 85%; (f) dilute HCl (aq.), CH_3OH , r.t., 90%; (g) prenyl bromide, K_2CO_3 , acetone, 45°C , 90%; (h) Microwave, PhNEt_2 , 220°C , 82%; (i) 20% H_2SO_4 (aq.), CH_3OH , reflux, 85%; (j) DDQ, 1,4-dioxane, reflux, 67%.

图式 1 8-异戊烯基黄酮 1~3 的全合成
Scheme 1 Total synthetic route of 8-C-prenylflavonoids 1~3

1.3 微波功率对反应的影响

对于微波加热下的 Claisen 重排反应, 微波辐射功率对反应速率有着重要的影响. 辐射功率越低, 微波的热效能就会越差, 反应速率较慢. 微波功率加大时, 分

子振动能得到提高, 引起的热效应就会加速反应的进行, 从而大大的缩短反应时间. 但如果微波功率太大, 反应产率增加的并不明显. 通过实验我们发现该反应的最佳微波功率为 700 W.

图式 2 化合物 12 合成 13 的 Claisen 重排反应机理

Scheme 2 Mechanism of Claisen rearrangement from 12 to 13

2 结论

8-异戊烯基槲皮素-3-甲醚(1)、8-异戊烯基槲皮素-3,7,3',4'-四甲醚(2)和 Artochamin C (3)是 3 种具有抗肿瘤、抗炎抗菌等生物活性的异戊烯基黄酮类天然产物. 我们从 2,4,6-三羟基苯乙酮出发, 经 10~12 步反应, 以 16%~23%的总收率首次全合成上述 3 种天然产物. 对于关键步骤 8-异戊烯基黄酮骨架的合成, 我们采用微波促进方法对 5-*O*-异戊烯基黄酮进行二次 Claisen 重排进行. 在以 *N,N*-二乙基苯胺为溶剂, 控制微波功率为 700 W, 反应温度为 220 °C 的条件下, 反应 3 h 得到产率最高的 8-重排产物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点在 XRC-1 型显微熔点仪上测定(温度计未校正); NMR 用 Bruker Am-400 型核磁共振仪测定(溶剂 CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆, TMS 为内标); ESI 或 EI-MS 用 Agilent 1100 液-质联用仪或 ZAB-HS 型仪测定记录; 微波反应器型号为 XH-MC-1(北京祥鹄科技发展有限公司产品). 薄层和柱层析用硅胶均为青岛海洋化工厂产品; 所用试剂和溶剂为化学纯和分析纯.

2-羟基-4,6-二甲氧甲基苯乙酮(4)和 2'-羟基-3,4,4',6'-四甲氧甲基查尔酮(5)按参考文献报道的方法合成^[14,16].

3.2 3',4',5,7-四甲氧甲基黄酮(6)的合成

将化合物 5 (5.0 g, 10.8 mmol) 溶于 60 mL DMSO 中, 加入 I₂ 1.9 g, 100 °C 搅拌 24 h, 冷却至常温后倒入冰水中, 再加入饱和 Na₂S₂O₃ 溶液, 用二氯甲烷萃取水相, 得到的有机相减压旋干, 得到的固体用二氯甲烷/石油

醚(*V*:*V*=1:10)重结晶, 得黄色固体 6 3.4 g, 产率 72%. m.p. 125~126 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.58 (d, *J*=2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.47 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H, 5'-H), 7.20 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, 2'-H), 6.79 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, 8-H), 6.70 (d, *J*=2.3 Hz, 1H, 6-H), 6.53 (s, 1H, 3-H), 5.29 (s, 2H, CH₂O), 5.25 (s, 2H, CH₂O), 5.21 (s, 2H, CH₂O), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (2s, 6H, 2OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 177.29, 161.03, 160.50, 159.18, 158.01, 149.83, 147.15, 125.37, 120.77, 115.89, 114.16, 108.06, 101.79, 97.09, 95.46, 95.44, 95.42, 94.94, 94.16, 56.50, 56.41, 56.32, 56.30; ESI-MS *m/z*: 463 [M+H]⁺.

3.3 3-羟基-3',4',5,7-四甲氧甲基黄酮(7)的合成

将化合物 6 (3.5 g, 7.5 mmol) 溶于丙酮(90 mL)二氯甲烷(120 mL)的混合溶液中, 加入 100 mL 含碳酸钠(14 g)和碳酸氢钠(7 g)的缓冲溶液, 在冰水浴 0 °C 下搅拌. 再逐滴加入过硫酸氢钾(60 g, 200 mL 水)溶液. 常温反应 24 h, 用二氯甲烷萃取, 在有机相中加入少量对羟基苯甲酸(15 mg), 搅拌 30 min, 将溶液旋干, 经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯, *V*:*V*=3:1)得黄色固体 7 2.79 g, 产率 77%. m.p. 143~145 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.99 (d, *J*=1.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.77 (dd, *J*=8.7, 1.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.22 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, 2'-H), 6.77 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, 8-H), 6.68 (d, *J*=1.9 Hz, 1H, 6-H), 5.31 (s, 2H, CH₂O), 5.26 (s, 2H, CH₂O), 5.25 (s, 2H, CH₂O), 5.20 (s, 2H, CH₂O), 3.50 (2s, 6H, 2OCH₃), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.54, 156.26, 152.98, 152.55, 143.30, 141.51, 136.78, 132.40, 119.85, 116.87, 110.69, 110.65, 95.32, 91.33, 90.28, 89.95, 89.77, 89.01, 51.30, 51.23, 51.11,

50.99; EI-MS m/z : 478 $[M]^+$.

3.4 3-甲氧基-3',4',7-四甲氧甲基-5-羟基黄酮(8)的合成

将化合物 **7** (1.5 g, 3.1 mmol) 溶于 50 mL 丙酮中, 加入 3 g 无水碳酸钾室温搅拌 30 min, 再加入硫酸二甲酯 1.2 mL, 搅拌 2 h. 过滤出去碳酸钾固体, 旋除溶剂, 再将固体溶于 20 mL 乙醇溶液中, 滴加 1 mL 3% 的 HCl 常温搅拌 10 min 后倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取. 旋除溶剂, 用石油醚/乙酸乙酯 ($V:V=1:2$) 重结晶, 得黄色固体 **8** 1.2 g, 产率 77%. m.p. 154~155 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.73 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.26 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, 2'-H), 6.60 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, 8-H), 6.44 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, 6-H), 5.32 (s, 2H, CH_2O), 5.30 (s, 2H, CH_2O), 5.23 (s, 2H, CH_2O), 3.87 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.49 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 178.78, 162.82, 161.81, 156.47, 155.53, 149.63, 146.71, 139.13, 124.23, 123.37, 117.16, 115.68, 106.61, 99.57, 95.64, 94.97, 94.14, 94.06, 60.15, 56.35, 56.29; EI-MS m/z : 448 $[M]^+$.

3.5 3-甲氧基-3',4',7-四甲氧甲基-5-O-异戊烯基黄酮(9)的合成

将化合物 **8** (0.5 g, 1.12 mmol) 溶于 20 mL 丙酮中, 加入 2 g 无水碳酸钾室温搅拌 1 h, 再加入异戊烯基溴 0.75 mL, 升温至 45 °C 搅拌 2 h, 过滤出去碳酸钾, 旋除溶剂, 用乙酸乙酯/石油醚 ($V:V=1:2$) 重结晶, 得白色固体 **9** 0.52 g, 产率 89%. m.p. 76~77 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.72 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H, 5'-H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, 2'-H), 6.69 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, 8-H), 6.43 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, 6-H), 5.59 (t, $J=6.2$ Hz, 1H, 2''-H), 5.31 (s, 2H, CH_2O), 5.30 (s, 2H, CH_2O), 5.25 (s, 2H, CH_2O), 4.69 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, 1''-H), 3.88 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 1.79 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.76 (s, 3H, 3''-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.98, 160.16, 159.27, 157.43, 151.22, 148.06, 145.67, 140.26, 136.57, 123.89, 122.01, 118.43, 116.04, 114.71, 109.38, 96.90, 94.68, 94.31, 94.04, 93.28, 65.57, 59.00, 55.42, 55.34, 55.31, 24.79, 17.41; ESI-MS m/z : 517 $[M+H]^+$.

3.6 3-甲氧基-3',4',7-四甲氧甲基-8-异戊烯基黄酮(10)的合成

50 mL 双口圆底烧瓶中加入化合物 **9** (200 mg, 0.39 mmol), 10 mL 新制备的 N,N -二乙基苯胺, 置于微波反应

器中, 温度为 220 °C, 功率为 700 W, 在 N_2 保护下加热反应 3 h. 反应结束后, 将反应液倒入水中, 用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用 5% 的稀盐酸 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 旋除溶剂, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯, $V:V=5:1$) 分离纯化, 得黄色固体 **10** 156 mg, 产率 77%. m.p. 179~180 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.63 (s, 1H, 5-OH), 8.10 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.83 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.34 (s, 1H, 2'-H), 6.63 (s, 1H, 6-H), 5.38 (s, 2H, CH_2O), 5.34 (s, 2H, CH_2O), 5.31 (s, 2H, CH_2O), 5.27 (t, $J=6.7$ Hz, 1H, 2''-H), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, 1''-H), 1.83 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.71 (s, 3H, 3''-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 178.21, 159.19, 159.00, 154.44, 152.52, 148.61, 145.85, 137.99, 131.00, 123.75, 122.42, 121.11, 116.34, 114.76, 107.59, 105.36, 96.48, 94.75, 94.05, 93.27, 59.17, 55.42, 55.28, 55.25, 24.69, 20.84, 16.92; ESI-MS m/z : 517 $[M+H]^+$; HR-ESI-MS calcd for $C_{27}H_{33}O_{10}$ $[M+H]^+$ 517.2068, found 517.2064.

3.7 5-羟基-3',4',7-三甲氧甲基黄酮(11)的合成

将化合物 **6** (1.2 g, 2.6 mmol) 溶于 20 mL 乙醇溶液中, 滴加 3 mL 3% 的 HCl 常温搅拌 30 min 后倒入冰水, 用乙酸乙酯萃取. 旋除溶剂, 用乙酸乙酯/石油醚 ($V:V=1:2$) 重结晶, 得黄色固体 **11** 0.98 g, 产率 90%. m.p. 108~109 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.67 (s, 1H, 5-OH), 7.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 6'-H), 7.48 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1H, 5'-H), 7.21 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, 2'-H), 6.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 8-H), 6.54 (s, 1H, 3-H), 6.42 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 6-H), 5.26 (s, 2H, OCH_2O), 5.25 (s, 2H, OCH_2O), 5.19 (s, 2H, OCH_2O), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.50, 163.82, 162.93, 162.66, 162.02, 150.48, 149.39, 147.38, 125.18, 121.30, 116.02, 114.54, 105.11, 100.12, 95.64, 95.05, 94.40, 94.18, 56.47; ESI-MS m/z : 419 $[M+H]^+$.

3.8 3',4',7-三甲氧甲基-5-O-异戊烯基黄酮(12)的合成

将化合物 **11** (0.5 g, 1.20 mmol) 溶于 20 mL 丙酮中, 加入 2 g 无水碳酸钾室温搅拌 1 h, 再加入异戊烯基溴 0.75 mL, 升温至 50 °C 搅拌 2 h, 过滤出去碳酸钾, 旋除溶剂, 用乙酸乙酯/石油醚 ($V:V=1:2$) 重结晶, 得白色固体 **12** 0.54 g, 产率 92%. m.p. 130~131 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.56 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.45 (dd, $J=8.6, 2.1$ Hz, 1H, 5'-H), 7.18 (d, $J=11.5$ Hz, 1H, 2'-H), 6.68 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 8-H), 6.54 (s, 1H), 6.40 (d, $J=2.2$ Hz, 1H, 6-H), 5.50 (t, $J=6.3$ Hz, 1H, 2''-H), 5.24

(s, 2H, OCH₂O), 5.24 (s, 2H, OCH₂O), 5.19 (s, 2H, OCH₂O), 4.63 (d, $J=6.3$ Hz, 2H, 1''-H), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 1.72 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.69 (s, 3H, 3''-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 177.43, 161.19, 160.26, 160.06, 159.45, 149.80, 147.19, 137.41, 125.55, 120.78, 119.42, 115.98, 114.25, 110.10, 108.20, 98.36, 95.54, 95.00, 94.21, 92.53, 66.57, 56.41, 56.37, 56.34, 25.77, 18.37; ESI-MS m/z : 487 [M+H]⁺.

3.9 3',4',7-三甲氧甲基-8-异戊烯基黄酮(13)与 3',4',7-三甲氧甲基-6-(1'',1''-二甲基烯丙基)黄酮(13a)的合成

在 50 mL 双口圆底烧瓶中加入化合物 **12** (200 mg, 0.41 mmol), 10 mL 新制备的 *N,N*-二乙基苯胺, 置于微波反应器中, 温度为 220 °C, 功率为 700 W, 在 N₂ 保护下加热反应 3 h. 反应结束后, 将反应液倒入水中, 用二氯甲烷(10 mL×3)萃取, 有机相旋干, 加入无水甲醇 10 mL 使其溶解, 再加入 3 mol·L⁻¹ 的盐酸 1 mL, 70 °C 下加热回流, TLC 追踪反应全过程, 待原料点消失后停止反应, 加水淬灭, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 旋除溶剂, 经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$)分离纯化, 最先得到为化合物 **13**, 黄绿色固体 103 mg, 产率为 82%. m.p. 237~239 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 12.65 (s, 1H, 5-OH), 7.66 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.49 (dd, $J=8.6, 1.9$ Hz, 1H, 5'-H), 7.19 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, 2'-H), 6.53 (s, 2H, 3-H, 6-H), 5.25 (s, 2H, OCH₂O), 5.22 (s, 2H, OCH₂O), 5.20 (s, 2H, OCH₂O), 5.18 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, 2''-H), 3.48 (d, $J=4.3$ Hz, 2H, 1''-H), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 1.74 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.60 (s, 3H, 3''-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 182.95, 163.65, 160.35, 160.13, 154.45, 150.42, 147.46, 132.07, 125.61, 122.12, 121.24, 116.07, 114.83, 108.80, 105.82, 104.67, 97.89, 95.76, 95.07, 94.26, 56.48, 56.37, 56.34, 25.74, 22.01, 17.97; ESI-MS m/z : 487 [M+H]⁺; HR-ESI-MS calcd for C₂₆H₃₁O₉ [M+H]⁺ 487.1963, found 487.1958.

然后得到化合物 **13a**, 黄绿色固体 12 mg, 产率 10%. m.p. 231~233 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 13.57 (s, 1H, 5-OH), 7.57 (d, $J=1.9$ Hz, 1H, 6'-H), 7.4 (dd, $J=8.3, 2.1$ Hz, 1H, 5'-H), 7.19 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, 2'-H), 6.65 (s, 1H, 8-H), 6.52 (s, 1H, 3-H), 6.22 (dd, $J=8.7, 7.6$ Hz, 1H, 2''-H), 5.24 (s, 2H, OCH₂O), 5.24 (s, 2H, OCH₂O), 5.14 (s, 2H, OCH₂O), 4.78 (dd, $J=5.8, 3.2$ Hz, 2H, 3''-H), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 1.55 (s, 6H, 1''-2CH₃); ¹³C NMR (100

MHz, CDCl₃) δ : 181.94, 161.13, 159.88, 154.94, 149.58, 146.34, 131.03, 124.16, 121.09, 120.24, 115.03, 113.53, 107.76, 105.86, 104.08, 96.87, 94.63, 94.03, 93.07, 92.13, 55.44, 55.34, 28.00, 24.70, 20.98, 16.94; ESI-MS m/z : 487 [M+H]⁺.

3.10 8-异戊烯基木犀草素(14)的合成

在 50 mL 单口圆底烧瓶中加入化合物 **13** (100 mg, 0.19 mmol)和 10 mL 甲醇, 使其溶解后再加入 3 mol·L⁻¹ 的盐酸 1 mL, 65 °C 下加热回流, TLC 追踪反应全过程, 待原料点消失后停止反应, 加水淬灭, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 旋除溶剂, 经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$)分离纯化, 得到黄绿色固体 **14** 78 mg, 产率为 78%. m.p. 223~225 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.92, 10.78, 9.98, 9.43 (4s, 4H, 4OH), 7.42 (s, 1H, 2'-H), 7.41 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, 6'-H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, 5'-H), 6.66 (s, 1H, 3-H), 6.29 (s, 1H, 6-H), 5.22 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, 2''-H), 3.44 (d, $J=6.3$ Hz, 2H, 1''-H), 1.77 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.64 (s, 3H, 3''-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.45, 164.29, 162.02, 159.52, 154.89, 150.08, 146.26, 131.50, 122.91, 122.39, 119.27, 116.43, 113.91, 106.54, 104.09, 103.08, 98.81, 25.94, 21.83, 18.28; ESI-MS m/z : 355 [M+H]⁺.

3.11 3',4',5-三羟基-6'',6''-二甲基-4'',5''-二氢吡喃[2'',3'':7,8]-黄酮(15)的合成

将化合物 **14** (180 mg, 0.51 mmol)溶于 45 mL 甲醇溶液中, 加入 15 mL 硫酸水溶液(20%)回流搅拌 2 h, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 旋除溶剂, 采用柱层析分析提纯(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)得黄色固体 **15** 152 mg, 产率 84%. m.p. 207~209 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.36 (s, 1H, 5-OH), 7.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, 6'-H), 7.41 (s, 1H, 2'-H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, 5'-H), 6.69 (s, 1H, 3-H), 6.49 (s, 1H, 6-H), 2.63 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, 1''-H), 1.84 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, 2''-H), 1.35 (s, 6H, 3''-2CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.28, 164.53, 160.23, 158.84, 155.38, 150.21, 146.20, 122.03, 119.47, 116.44, 113.87, 105.23, 103.87, 103.12, 95.03, 76.66, 31.37, 26.85, 16.17; ESI-MS m/z : 355 [M+H]⁺; HR-ESI-MS calcd for C₂₀H₁₈O₆Na [M+Na]⁺ 377.0996, found 377.0973.

3.12 8-异戊烯基槲皮素-3-甲醚(1)的合成

在 50 mL 单口圆底烧瓶中加入化合物 **10** (100 mg, 0.19 mmol)和无水甲醇 10 mL, 加热使其溶解后加入 3 mol·L⁻¹ 的盐酸 1 mL, 65 °C 下加热回流, TLC 追踪反应

全过程,待原料点消失后停止反应,加水淬灭,乙酸乙酯(10 mL×3)萃取,合并有机层,无水 MgSO_4 干燥,过滤,旋除溶剂,经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$)分离纯化,得到黄绿色固体 **1** 65 mg,产率为 89%, m.p. 232~233 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.67 (s, 1H, 5-OH), 10.81 (s, 1H, OH), 9.83 (s, 1H, OH), 9.39 (s, 1H, OH), 7.60 (s, 1H, 2'-H), 7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, 6'-H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 5'-H), 6.31 (s, 1H, 6-H), 5.18 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, 2''-H), 3.81 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.43 (d, $J=6.3$ Hz, 2H, 1''-H), 1.75 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.65 (s, 3H, 3''-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 178.61, 161.91, 159.27, 155.99, 154.01, 149.12, 145.76, 137.96, 131.52, 122.85, 121.61, 120.87, 116.16, 115.98, 106.31, 104.61, 98.59, 60.11, 25.92, 21.70, 18.27; ESI-MS m/z : 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.1101, found 407.1168.

3.13 8-异戊烯基槲皮素-3,4,3',4'-四甲醚(2)的合成

将化合物 **1** (120 mg, 0.31 mmol) 溶于 20 mL 丙酮中,加入 2 g 无水碳酸钾室温搅拌 30 min,再加入硫酸二甲酯 0.5 mL,搅拌 2 h. 过滤出去碳酸钾固体,旋除溶剂,用乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:2$)重结晶,得黄色固体 **2** 96 mg,产率 72%. m.p. 106~107 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.67 (s, 1H, 2'-H), 6.93 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 6.32 (s, 1H, 6-H), 5.15 (t, $J=6.4$ Hz, 1H, 2''-H), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, 1''-H), 1.70 (s, 3H, 3''-CH₃), 1.60 (s, 3H, 3''-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 178.12, 161.64, 159.33, 154.60, 152.33, 150.24, 147.72, 137.62, 131.21, 122.34, 121.20, 121.15, 110.14, 109.83, 106.64, 104.47, 93.79, 59.12, 55.06, 54.97, 54.88, 24.72, 20.60, 16.93; EI-MS m/z : 426 $[\text{M}]^+$; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.1751, found 427.1752.

3.14 Artochamin C (3)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入化合物 **15** (120 mg, 0.34 mmol), DDQ (110 mg) 和 15 mL 干燥的 1,4-二氧六环,在氮气保护下加热至 110 °C 搅拌 24 h,反应液冷却至常温后过滤,减压旋干. 经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=6:1$)分离纯化,得黄色固体 **3** 80 mg,产率 67%.

m.p. 251~253 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.14 (s, 1H, 5-OH), 7.50 (s, 1H, 2'-H), 7.49 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, 6'-H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 5'-H), 6.86 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 1''-H), 6.78 (s, 1H, 3-H), 6.25 (s, 1H, 6-H), 5.85 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, 2''-H), 1.48 (s, 6H, 3''-2CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 182.39, 164.27, 161.38, 159.12, 151.67, 150.32, 146.25, 128.62, 121.79, 119.57, 116.63, 114.66, 113.76, 105.04, 103.39, 101.43, 99.74, 78.62, 28.20; EI-MS m/z : 352 $[\text{M}]^+$; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.0839, found 375.0897.

辅助材料(Supporting Information) 所合成的化合物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 MS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Dong, X. W.; Liu, Y. J.; Yan, J. Y.; Jiang, C. Y.; Chen, J.; Liu, T.; Hu, Y. Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8151.
- [2] Paoletti, T.; Fallarini, S.; Gugliesi, F.; Minassi, A.; Appendino, G.; Lombardi, G. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *620*, 120.
- [3] Daskiewicz, J. B.; Depeint, F.; Viornery, L.; Bayet, C.; Comte-Sarrasin, G.; Comte, G.; Barron, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2790.
- [4] Shang, M. Y.; Wang, Q. H.; Xiao, J. J. *CN 102382092*, **2012**.
Pinhey, J. T.; Southwell, I. A. *Austr. J. Chem.* **1973**, *26*, 409.
- [5] Wang, Y. H.; Hou, A. J.; Chen, L.; Chen, D. F.; Sun, H. D.; Zhao, Q. S.; Bastow, K. F.; Nakanish, Y.; Wang, X. H.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 757.
- [6] Wang, Z. Q.; Wang, H. H.; Wu, J. Y. *Chem. Biol. Interact.* **2008**, *179*, 375.
- [7] Zeng, L.; Fukai, T.; Nomura, T.; Zhang, R. Y.; Lou, Z. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1153.
- [8] Majumdar, K. C.; Nandi, R. K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6921.
- [9] Daskiewicz, J. B.; Bayet, C.; Barron, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7241.
- [10] Al-Maharik, N.; Botting, N. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4177.
- [11] Mu, G. M.; Pu, W. C.; Zhou, M.; Liu, Y.; Yang, H. J.; Wang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1298 (in Chinese).
(牟关敏, 蒲文臣, 周敏, 刘燕, 杨海君, 王淳, 有机化学, **2013**, *33*, 1298.)
- [12] Lan, C.; Xu, P.; Liang, R. H.; Xu, Z. L.; Xia, Z. N. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 765 (in Chinese).
(兰聪, 徐盼, 梁荣辉, 许泽龙, 夏之宁, 有机化学, **2012**, *32*, 765.)
- [13] Nguyen, V. S.; Dong, L. P.; Wang, S. C.; Wang, Q. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *10*, 2297.
- [14] Wu, Z.; Cai, S. L.; Fan, W. J.; Wang, Q. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1296 (in Chinese).
(吴峥, 蔡双莲, 范文金, 汪秋安, 有机化学, **2012**, *32*, 1296.)
- [15] Detsi, A.; Majdalani, M.; Kontogiorgis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D.; Kefalas, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8073.

(Cheng, F.)