

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20160117

## 对甲氧苯炔基取代黄酮以及橙酮衍生物的合成

杨珂, 潘国军, 黄淇尧, 芦逵  
(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

**摘要:** 以 2,4,6-三羟基苯乙酮为原料,通过保护、羟醛缩合、环化、碘代以及 Sonogashira 反应合成了 2 个新的 8 位对甲氧苯炔基取代黄酮化合物.同时,从 4,6-二羟基橙酮和金鱼草素出发,通过保护、碘代以及 Sonogashira 反应合成了 2 个新的 7 位对甲氧苯炔基取代橙酮化合物.以常见黄酮和橙酮为母核,探讨 8 位对甲氧苯炔基取代黄酮和 7 位对甲氧苯炔基取代橙酮衍生物的合成方法.这些化合物的合成为进一步对黄酮化合物 8 位以及橙酮的 7 位进行化学修饰奠定了良好的基础.

**关键词:** 黄酮; 橙酮; 合成; Sonogashira 反应

**中图分类号:** R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-6510(2017)05-0028-06

## Synthesis of (4-Methoxyphenyl) Ethynyl Substituted Flavones and Aurones

YANG Ke, PAN Guojun, HUANG Qiyao, LU Kui

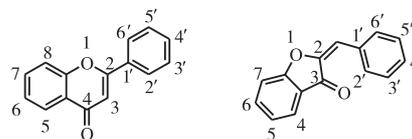
(College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

**Abstract:** Two new 8-((4-methoxyphenyl) ethynyl) flavones were prepared from 2,4,6-trihydroxyl acetophenone through protection, aldol, cyclization, iodination and Sonogashira reactions. At the same time, two new 7-((4-methoxyphenyl) ethynyl) aurones were prepared from commercial available 4,6-hydroxyl aurone and aureusidin through protection, iodination and Sonogashira reactions. The synthesis of 8-((4-methoxyphenyl) ethynyl) flavones and 7-((4-methoxyphenyl) ethynyl) aurones was conducted with flavone and aurone as nucleus. The synthesis of these compounds can facilitate the chemical modification of 8-position of flavones as well as 7-position of aurones.

**Key words:** flavone; aurone; synthesis; Sonogashira reaction

黄酮类化合物属于植物的一类次生代谢产物<sup>[1]</sup>,广泛存在于高等植物的根、茎、叶、花、果实中.黄酮类化合物不仅种类繁多,而且结构类型复杂多样,分为黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、二氢黄酮醇、黄烷酮、查尔酮、橙酮等.黄酮类具有许多重要的生理和药理活性,包括抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗病毒等<sup>[2-10]</sup>.

黄酮和橙酮的母核结构式如图 1 所示.目前,对黄酮类化合物的结构修饰主要集中在对其 C2、C3、C6、C8、C3'(或 C5')、C4'等位进行的化学改性;橙酮化合物属于黄酮的一个特殊种类,对橙酮类化合物的结构修饰主要集中在对其 C5、C7、C3'(或 C5')、C4'等位进行的化学改性.通过化学修饰可以改善其溶解性,提高其生物活性和生物利用度.



黄酮

橙酮

图 1 黄酮和橙酮的母核结构式

Fig. 1 Structure of flavone and aurone

近年来,本课题组一直致力于黄酮类化合物的合成和结构改造,发展了黄酮类化合物 8 位和 6 位区域选择性的碘代和溴代<sup>[11]</sup>,并将该方法学用于几种天然黄酮和查尔酮的合成<sup>[12]</sup>.此外,通过黄酮类化合物的区域选择性碘化,还合成了 8 位硼酸基取代的黄酮类化合物<sup>[13]</sup>,为黄酮类化合物 8 位衍生化奠定基础.

收稿日期: 2016-04-05; 修回日期: 2016-06-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21202118)

作者简介: 杨珂(1990—),男,河南人,硕士研究生;通信作者: 芦逵,副教授, lukui@tust.edu.cn

芳基炔类化合物是一类重要的有机中间体,可以发生多种反应,如与双烯体发生 Diels-Alder 反应,与叠氮化合物发生 3+2 的环加成反应.此外,当炔基的邻位有酚羟基时还能发生环化反应,得到苯并呋喃类化合物<sup>[14]</sup>.因此在黄酮上引入苯炔取代基可以增大黄酮的共轭体系,同时利用这种特殊的苯炔基黄酮为中间体,在它的苯炔大共轭结构上进行一些巧妙的合环反应,得到许多结构复杂新颖的黄酮杂环衍生物.在芳环上引入苯炔的经典方法是通过芳基卤化物与苯乙炔通过 Sonogashira 反应<sup>[15]</sup>来实现. Sonogashira 反应是 Pd/Cu 混合催化剂催化的末端炔烃与  $sp^2$  型碳的卤化物之间的交叉偶联反应<sup>[16-18]</sup>.

本文以常见黄酮和橙酮为母核,探讨 8 位对甲氧苯炔基取代黄酮和 7 位对甲氧苯炔基取代橙酮衍生物的合成方法.

## 1 材料与方 法

### 1.1 试剂与仪器

金鱼草素、4,6-二羟基橙酮,化学纯,百灵威科技有限公司;盐酸、氢氧化钠、氢氧化钾、3,4-二羟基苯甲醛、苯甲醛、2,4,6-三羟基苯乙酮、碘单质、无水碳酸钾、碘代异丙烷、N-碘代丁二酰亚胺(NIS)、三乙胺、碘化亚铜、双三苯基膦二氯化钯、乙腈、4-甲氧基苯乙炔,化学纯,国药化学试剂有限公司;乙醇、石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO),分析纯,北京化学试剂公司.

循环水式真空泵,河南省予华仪器有限公司;集热式恒温加热磁力搅拌器,郑州长城科工贸有限公司;低温恒温反应浴,巩义市京华仪器有限公司;Av-400 MHz 型核磁共振仪,德国 Bruker 公司.

### 1.2 合成路线

以白杨素和木犀草素为例,合成 8 位甲氧苯炔基取代的黄酮衍生物,以 4,6-二羟基橙酮和金鱼草素为例,合成 7 位甲氧苯炔基取代的橙酮衍生物,合成路线如图 2—图 4 所示.

#### 1.2.1 化合物 a、b、c、d 的合成

称取 10.00 g (72 mmol) 3,4-二羟基苯甲醛放入 100 mL 烧瓶中,加 N,N-二甲基甲酰胺 50 mL,再加入 25 g (181 mmol) 无水碳酸钾,搅拌下加入 18.1 mL (181 mmol) 碘代异丙烷,60 °C 加热反应 8 h. TLC 检测反应完全后加入 150 mL 水,再加入 2 mol/L 盐酸调节 pH = 5,用乙酸乙酯萃取 3 次,合并有机相.饱

和食盐水洗涤,加无水硫酸钠干燥,旋蒸干燥得到黄色油状物.  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 40 : 1$  混合溶剂为展开剂,200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化,得到 14.96 g 化合物 a,产率 93%.

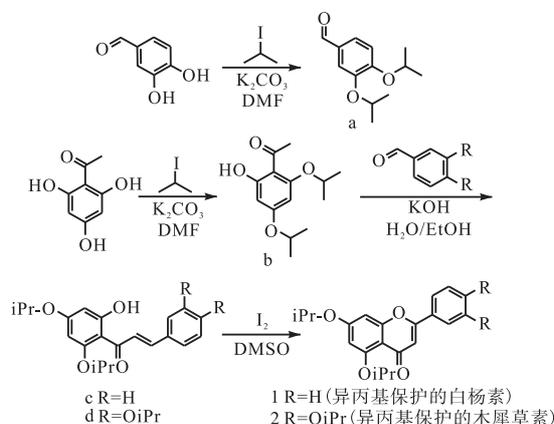


图 2 白杨素和木犀草素的母核合成路线  
Fig. 2 Synthesis of chrysin and luteolin

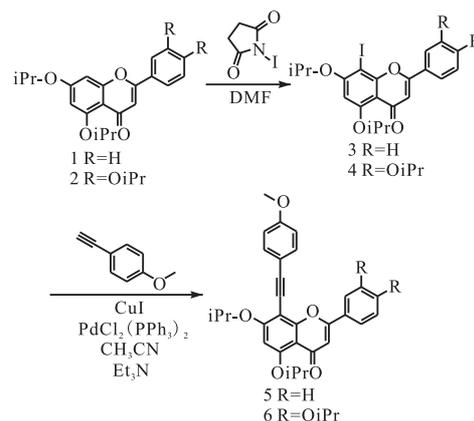


图 3 8 位对甲氧苯炔基黄酮衍生物的合成路线  
Fig. 3 Synthesis of 8-(4-methoxyphenyl) ethynyl flavones

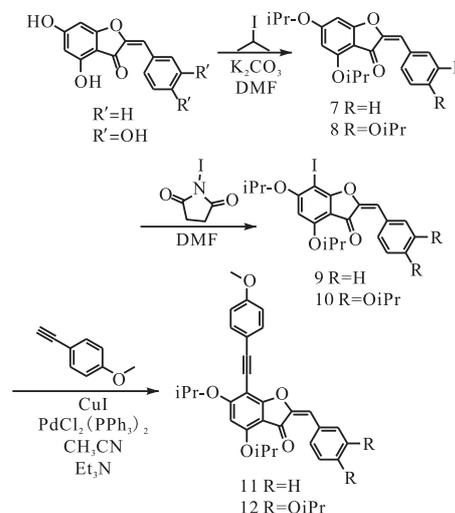


图 4 7 位对甲氧苯炔基橙酮衍生物的合成路线  
Fig. 4 Synthesis of 7-(4-methoxyphenyl) ethynyl aurone

称取 12.00 g (71 mmol) 2, 4, 6-三羟基苯乙酮放入 250 mL 烧瓶中, 加 N, N-二甲基甲酰胺 100 mL, 再加入 21.7 g (157 mmol) 无水碳酸钾, 搅拌下加入 15.7 mL (157 mmol) 碘代异丙烷, 60 °C 加热反应过夜. TLC 检测反应完全后加入 100 mL 水, 再加入 2 mol/L 盐酸调节 pH = 5, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相. 饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 旋蒸干燥得到黄色油状物.  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 40 : 1$  混合溶剂为展开剂, 200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化, 得到 17.1 g 化合物 b, 产率 95%.

100 mL 烧瓶中加入 10.00 g (39.6 mmol) 化合物 b 与 4.21 g (39.6 mmol) 苯甲醛, 加入 9 mL 的乙醇溶解, 搅拌. 称取 13.34 g (237.8 mmol) 氢氧化钾, 加入 10 mL 水溶解, 冷却后用滴管吸取氢氧化钾水溶液, 向化合物 a 和 b 的混合乙醇溶液中滴加, 60 °C 反应过夜. TLC 检测反应完全后加入 50 mL 冰水, 再加入 2 mol/L 盐酸调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相. 饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 旋蒸干燥得到红色油状物.  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 40 : 1$  混合溶剂为展开剂, 200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化, 得到 11.48 g 化合物 c, 产率 85%.

100 mL 烧瓶中加入 10.00 g (39.6 mmol) 化合物 b 与 8.81 g (39.6 mmol) 化合物 a, 加入 9 mL 的乙醇溶解, 搅拌. 称取 13.34 g (237.8 mmol) 氢氧化钾, 加入 10 mL 水溶解, 冷却后用滴管吸取氢氧化钾水溶液, 向化合物 a 和 b 的混合乙醇溶液中滴加, 60 °C 反应过夜. TLC 检测反应完全后加入 50 mL 冰水, 再加入 2 mol/L 盐酸调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相. 饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 旋蒸干燥得到红色油状物.  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 20 : 1$  混合溶剂为展开剂, 200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化, 得到 14.48 g 化合物 d, 产率 80%.

### 1.2.2 化合物 1、2 的合成

取 10 g (29.3 mmol) 化合物 c 放入 250 mL 烧瓶中, 加入 70 mL 二甲基亚砷溶解, 搅拌下加入 750 mg (3.0 mmol) 碘, 130 °C 反应 4 h. TLC 检测反应完全后加入 140 mL 0.5% 的硫代硫酸钠水溶液, 搅拌 30 min, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相. 饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 旋蒸干燥得到红色固体.  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 5 : 1$  混合溶剂为展开剂, 200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化, 得到 8.84 g 化合物 1, 产率 89%.

取 10 g (21.9 mmol) 化合物 d 放入 250 mL 烧瓶中, 加入 70 mL DMSO 溶解, 搅拌下加入

560 mg (2.3 mmol) 碘, 130 °C 反应 4 h. TLC 检测反应完全后加入 140 mL 0.5% 的硫代硫酸钠水溶液, 搅拌 30 min, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相. 饱和食盐水洗涤, 加无水硫酸钠干燥, 旋蒸干燥得到红色固体,  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1$  混合溶剂为展开剂, 200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化, 得到 9.06 g 化合物 2, 产率 91%.

### 1.2.3 化合物 3、4、5、6 的合成

取 8.0 g (23.6 mmol) 化合物 1 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 并用 30 mL DMF 将其溶解, 于搅拌条件下加入 6.38 g (28.4 mmol) NIS 后, 置于 70 °C 油浴中反应 10 h. TLC 检测反应完全后, 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗 1 次、饱和硫代硫酸钠溶液洗 2 次, 合并有机相. 无水硫酸钠进行干燥, 使用  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 5 : 1$  混合溶剂为展开剂, 200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化, 得 8.78 g 化合物 3, 产率 80%.

取 8.0 g (17.6 mmol) 化合物 2 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 并用 30 mL DMF 将其溶解, 于搅拌条件下加入 4.75 g (21.1 mmol) NIS 后, 置于 70 °C 油浴中反应 10 h. TLC 检测反应完全后, 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗 1 次、饱和硫代硫酸钠溶液洗 2 次, 合并有机相. 无水硫酸钠进行干燥, 使用  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1$  混合溶剂为展开剂, 200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化, 得 7.66 g 化合物 4, 产率 75%.

称取 3 g (6.5 mmol) 化合物 3, 加入到 100 mL 干燥支口瓶中, 用 20 mL 无水乙腈溶解, 缓慢滴加 4 mL 三乙胺, 1.71 g (12.9 mmol) 4-甲氧基苯乙炔, 61 mg (0.32 mmol) 碘化亚铜, 在氩气保护下加入 226 mg (0.32 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 置换空气, 80 °C 反应 8 h. TLC 检测反应完全, 加入 20 mL 二氯甲烷, 过滤除去固体残渣, 收集滤液, 旋干, 浓缩. 粗品使用  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1$  为展开剂, 200 ~ 300 目硅胶柱层析纯化, 得到 2.36 g 化合物 5, 产率 78%.

称取 5 g (8.6 mmol) 化合物 4, 加入到 100 mL 干燥支口瓶中, 用 30 mL 无水乙腈溶解, 缓慢滴加 6 mL 三乙胺, 2.28 g (17.2 mmol) 4-甲氧基苯乙炔, 82 mg (0.43 mmol) 碘化亚铜, 在氩气保护下加入 226 mg (0.43 mmol)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 置换空气, 80 °C 反应 8 h. TLC 检测反应完全, 加入 30 mL 二氯甲烷, 过滤除去固体残渣, 收集滤液, 旋干, 浓缩. 粗品使用  $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 1 : 1$  混合溶剂为展开

剂, 200~300目硅胶柱层析纯化, 得到4.0g化合物6, 产率80%.

#### 1.2.4 化合物7、8、9、10、11、12的合成

取10.00g(39.3mmol)4,6-二羟基橙酮置于100mL耐压瓶中, 并用30mLDMF将其溶解, 于搅拌条件下加入16.31g(118mmol)无水碳酸钾和11.8mL(118mmol)碘代异丙烷, 置于60℃油浴中反应10h. TLC检测反应完全后, 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗3次, 合并有机相. 无水硫酸钠进行干燥, 使用 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 50 : 1$ 混合溶剂为展开剂, 200~300目硅胶柱层析纯化, 得11.43g化合物7, 产率86%.

取10.00g(35mmol)金鱼草素置于100mL耐压瓶中, 并用30mLDMF将其溶解, 于搅拌条件下加入28.97g(209.6mmol)无水碳酸钾和21mL(209.6mmol)碘代异丙烷, 置于60℃油浴中反应10h. 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗3次, 合并有机相. 无水硫酸钠进行干燥, 真空旋干溶剂后, 再次用30mLDMF将其溶解, 于搅拌条件下加入14.48g(104.8mmol)无水碳酸钾和10.5mL(104.8mmol)碘代异丙烷, 置于60℃油浴中反应10h. TLC检测反应完全后, 再次将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗3次, 合并有机相. 用无水硫酸钠进行干燥, 使用 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 40 : 1$ 混合溶剂为展开剂, 200~300目硅胶柱层析纯化, 得11.59g化合物8, 产率73%.

取5g(14.8mmol)化合物7置于100mL圆底烧瓶中, 并用30mLDMF将其溶解, 于搅拌条件下加入3.99g(17.7mmol)NIS后, 置于70℃油浴中反应8h. TLC检测反应完全后, 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗1次、饱和硫代硫酸钠溶液洗2次, 合并有机相. 用无水硫酸钠进行干燥, 使用 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 40 : 1$ 混合溶剂为展开剂, 200~300目硅胶柱层析纯化, 得3.63g化合物9, 产率53%.

取10g(22mmol)化合物8置于100mL圆底烧瓶中, 并用30mLDMF将其溶解, 于搅拌条件下加入5.94g(26.4mmol)NIS后置于70℃油浴中反应8h. TLC检测反应完全后, 将反应溶液用乙酸乙酯进行萃取, 并将有机相用饱和食盐水洗1次、饱和硫代硫酸钠溶液洗2次, 合并有机相. 用无水硫酸钠进行干燥, 使用 $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 40 : 1$ 混合溶剂为展开剂, 200~300目硅胶柱层析纯化, 得

8.05g化合物10, 产率63%.

化合物11的合成方法与化合物5的完全相同, 只将原料中的化合物3改成化合物9. 得到2.0g化合物, 产率66%.

化合物12的合成方法与化合物6的完全相同, 只将原料中的化合物4改成化合物10. 得到3.4g化合物, 产率69%.

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物光谱数据

化合物5:  $^1\text{H NMR}$ [400 MHz, Chloroform-*d*,  $\delta$ ] 8.10~7.99(m, 2H), 7.54(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52~7.44(m, 3H), 6.93(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 6.44(s, 1H), 4.78(p,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.64(p,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 1.48(dd,  $J = 6.0, 4.0$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$ [100 MHz, Chloroform-*d*,  $\delta$ ] 177.29, 162.64, 160.39, 159.54, 159.37, 158.96, 132.72, 131.60, 131.22, 128.89, 126.17, 116.12, 114.10, 110.61, 108.45, 98.85, 97.81, 96.68, 79.18, 73.11, 72.41, 55.36, 22.18, 21.92. HRMS (ESI)  $m/e$   $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 469.2010; 实测值 469.2015.

化合物6:  $^1\text{H NMR}$ [400 MHz, Chloroform-*d*,  $\delta$ ] 7.64(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61~7.53(m, 3H), 6.96(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.92(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.58(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.77(hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.61(dhept,  $J = 18.2, 6.0$  Hz, 2H), 4.40(hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 1.52~1.43(m, 12H), 1.37(d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.22(d,  $J = 6.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$ [100 MHz, Chloroform-*d*,  $\delta$ ] 177.18, 162.70, 160.52, 159.54, 159.23, 158.90, 152.29, 148.74, 132.84, 124.21, 120.50, 116.51, 116.32, 116.00, 114.05, 110.42, 107.14, 98.82, 97.53, 96.56, 79.02, 73.05, 72.62, 72.29, 71.68, 55.25, 22.11, 22.05, 22.03, 21.86. HRMS (ESI)  $m/e$   $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 理论值 607.2666; 实测值 607.2650.

化合物11:  $^1\text{H NMR}$ [400 MHz, Chloroform-*d*,  $\delta$ ] 7.99(d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.54(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42(t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.35(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.92(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.75(s, 1H), 6.16(s, 1H), 4.86(hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.76(hept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 1.46(t,  $J = 6.0$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$ [100 MHz, Chloroform-*d*,  $\delta$ ] 180.23, 168.73, 166.47, 159.58, 157.94, 147.88, 132.82, 132.74, 131.38,

129.35, 128.75, 115.99, 114.08, 110.81, 105.88, 97.33, 95.64, 92.38, 77.82, 73.10, 72.72, 55.35, 22.12, 22.04. HRMS (ESI)  $m/e$   $C_{30}H_{28}O_5Na[M + Na]^+$  理论值 491.182 9; 实测值 491.182 2.

化合物 12:  $^1H$  NMR[400 MHz, Chloroform- $d$ ,  $\delta$ ] 7.69(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 ~ 7.50(m, 2H), 7.43(dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.92(d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 6.71(s, 1H), 6.17(s, 1H), 4.86(p,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.74(p,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.56(p,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.45(p,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 1.45(dd,  $J = 6.0, 1.0$  Hz, 12H), 1.36(d,  $J = 6.0$  Hz, 6H), 1.20(d,  $J = 6.0$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR[100 MHz, Chloroform- $d$ ,  $\delta$ ] 180.16, 168.22, 166.66, 159.59, 157.88, 150.83, 148.83, 146.70, 133.05, 126.35, 125.99, 120.62, 116.78, 116.00, 114.05, 111.51, 106.21, 96.85, 95.71, 92.32, 77.64, 73.07, 72.69, 72.31, 71.88, 55.35, 22.19, 22.11, 22.02. HRMS (ESI)  $m/e$   $C_{36}H_{40}O_7Na[M + Na]^+$  理论值 607.266 6; 实测值 607.266 3.

## 2.2 实验讨论

### 2.2.1 黄酮与橙酮母核的异丙基保护

本文中的橙酮类化合物是直接购买得到的, 而黄酮类化合物是通过合成得到的. 之所以选择这样的策略, 是由于如果直接用黄酮化合物作异丙基保护, 5 位的羟基就会很难被异丙基保护. 其原因是黄酮 5 位羟基的 H 原子与 3 位羰基的 O 原子之间的氢键作用, 可以使它们产生稳定的 6 圆环结构(图 5), 从而使得这个氢键非常稳定, 此时羟基很难被保护. 所以, 只能先合成二异丙基保护的 2, 4, 6-三羟基苯乙酮, 然后再进行羟醛缩合和关环得到全异丙基保护黄酮母核.

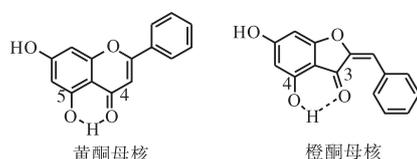


图 5 黄酮和橙酮的氢键

Fig. 5 Hydrogen bond of flavone and aurone

橙酮化合物较黄酮化合物则容易保护, 由于 3 位羰基与 4 位羟基之间形成的角度更大, 导致 3 位羰基的氧原子距离 4 位羟基的氢原子比较远, 尽管也可以由氢键形成 6 圆环结构, 但氢键的键长更大(图 5), 氢键作用相对于黄酮类化合物要弱. 可以用碘代异丙烷通过“回锅”的方法直接对橙酮母核直接进行

保护. 以金鱼草素为例: 金鱼草素有 4 个羟基, 而在金鱼草素的保护过程中, 碘代异丙烷和碳酸钾加入的物质的量都是金鱼草素的 6 倍, 尽管加入的碘代异丙烷和碱已经过量, 但是金鱼草素的四保护产物的产率仍然不高, 仅达到 35%. 用 TLC 进行检测, 发现有大量的未完全保护产物, 此时将反应液进行萃取干燥后, 直接按照碘代异丙烷, 碳酸钾和原反应物物质的量比为 2 : 1 再次进行反应, 反应的温度和时间均不改变. 用 TLC 再次进行检测, 发现反应液中的中间体已经大部分反应完全, 随后将其进行萃取、干燥、柱层析分离, 其总收率能够提高到 73%. “回锅”的方法之所以可以提高总收率, 原因可能是第 2 次反应时其他的羟基已经被保护上, 使整个分子的酸性大大减弱, 此时两倍物质的量的碱全都作用在仅剩的羟基上, 较强的碱性环境有利于反应进行, 使 4 位羟基的反应活性得到提高, 从而提高总收率.

### 2.2.2 碘关环生成黄酮母核的反应

制备化合物 1 和 2 时, 需要用到碘单质和 DMSO, 但此时碘单质作为催化剂, 用量为底物物质的量的 10%, 如果碘单质的量过多, 将降低反应产率. 其原因可能是高温条件下, 当碘单质的量过多时, 发生了碘单质与烯烃的加成反应, 使双键变成二碘代饱和键, 从而不能发生分子内关环反应. 当碘单质的用量为底物物质的量的 20% 和 30% 时, TLC 检测发现基点处都有大量黑色物质存在, 此时反应产率分别为 71% 和 57%.

## 3 结 语

本文从 2, 4, 6-三羟基苯乙酮出发合成了白杨素和木犀草素这两种天然黄酮化合物的衍生物, 并通过区域选择性的碘代和 Sonogashira 反应以 41% ~ 44% 的总收率得到了 8 位对甲氧苯炔基取代黄酮衍生物. 同时以金鱼草素和 4, 6-二羟基橙酮为原料, 通过异丙基保护, 区域选择性的碘化和 Sonogashira 反应以 30% ~ 33% 的总收率得到了 7 位对甲氧苯炔基取代橙酮衍生物. 这些化合物的合成为进一步对黄酮化合物 8 位以及橙酮的 7 位进行化学修饰奠定了良好的基础.

### 参考文献:

- [1] Morimoto M, Tanimoto K, Nakano S, et al. Insect antifeedant activity of flavones and chromones against *Spodoptera litura*[J]. Journal of Agricultural & Food Chem-

- istry, 2003, 51(2): 389–393.
- [ 2 ] Sumczynski D, Bubelova Z, Sneyd J, et al. Total phenolics, flavonoids, antioxidant activity, crude fibre and digestibility in non-traditional wheat flakes and muesli[J]. Food Chemistry, 2014, 174: 319–325.
- [ 3 ] Socha R, Gałkowska D, Bugaj M, et al. Phenolic composition and antioxidant activity of propolis from various regions of Poland[J]. Natural Product Research, 2015, 29(5): 416–422.
- [ 4 ] Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types[J]. Pharmacognosy Reviews, 2014, 8(16): 122–146.
- [ 5 ] Settharaksa S, Madaka F, Chakree K, et al. Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant properties of Thai traditional herbal[J]. International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 2014, 6(9): 564–566.
- [ 6 ] Cho J K, Curtis-Long M J, Lee K H, et al. Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, 21(22): 3051–3057.
- [ 7 ] Cotin S, Calliste C A, Mazon M C, et al. Eight flavonoids and their potential as inhibitors of human cytomegalovirus replication[J]. Antiviral Research, 2012, 96(2): 181–186.
- [ 8 ] Chen H J, Chung C P, Chiang W, et al. Anti-inflammatory effects and chemical study of a flavonoid-enriched fraction from adlay bran[J]. Food Chemistry, 2011, 126(4): 1741–1748.
- [ 9 ] Roschek B J, Fink R C, McMichael M D, et al. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1 N1 infection in vitro[J]. Phytochemistry, 2009, 70(10): 1255–1261.
- [ 10 ] García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A, et al. Flavonoids as anti-inflammatory agents: Implications in cancer and cardiovascular disease[J]. Inflammation Research, 2009, 58(9): 537–552.
- [ 11 ] Pan G, Yang K, Ma Y, et al. Synthesis of 6- or 8-bromo flavonoids by regioselective mono-bromination and deprotection protocol from flavonoid alkyl ethers[J]. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2015, 36(5): 1460–1466.
- [ 12 ] Pan G, Ma Y, Yang K, et al. Total synthesis of(±)-anastatins A and B[J]. Tetrahedron Letters, 2015, 56(30): 4472–4475.
- [ 13 ] 芦逵, 杨珂, 马艳涛, 等. 8位硼酸基取代黄酮衍生物的合成[J]. 天津科技大学学报, 2016, 31(2): 36–40.
- [ 14 ] Kondo Y, Shiga F, Murata N, et al. ChemInform abstract: Condensed heteroaromatic ring systems. Part 24. Palladium-catalyzed cyclization of 2-substituted phenylacetylenes in the presence of carbon monoxide[J]. Tetrahedron, 1995, 26(12): 11803–11812.
- [ 15 ] Sonogashira K, Tohda Y, Hagihara N. A convenient synthesis of acetylenes: Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines[J]. Tetrahedron Letters, 1975, 16(50): 4467–4470.
- [ 16 ] Diederich F, Stang P J. Metal-catalyzed cross-coupling reactions[J]. Wiley-VCH, 2004, 38(25): 41–55.
- [ 17 ] Yang F, Cui X, Li Y N, et al. Cyclopalladated ferrocenylimines: Efficient catalysts for homocoupling and Sonogashira reaction of terminal alkynes[J]. Tetrahedron, 2007, 63(9): 1963–1969.
- [ 18 ] Dieck H A, Heck F R. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 1975, 93(2): 259–263.

责任编辑: 郎婧