双查尔酮 Rhuschalcone Ⅰ的合成

张应鹏* 陈宇涛 杨云裳 关 晓
（兰州理工大学石油化工学院，有机与药物化学研究所 兰州 730050）

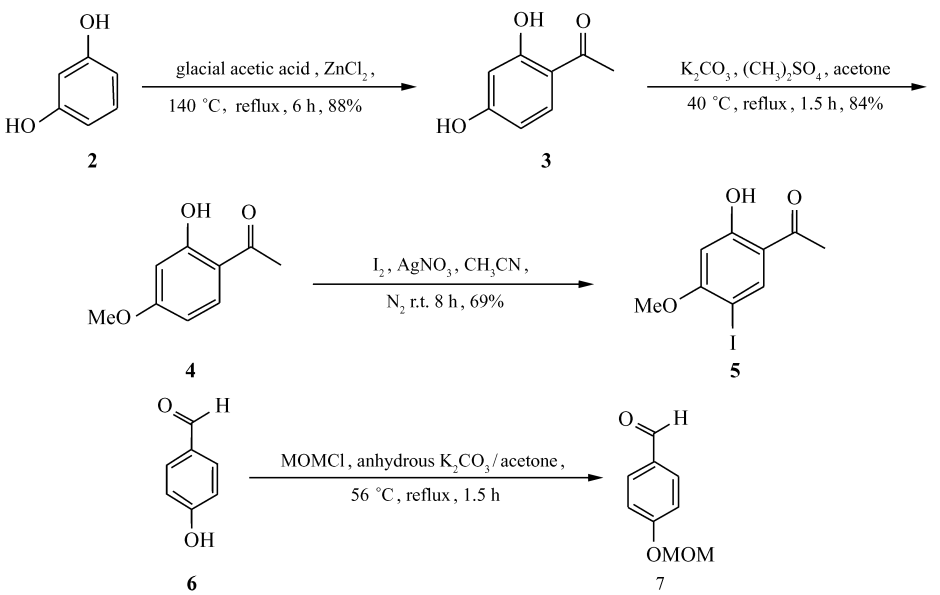
摘 要 针对 Rhuschalcone Ⅰ的结构特征，将其切为 2 个合成片断：化合物 **8** 和化合物 **10**，然后将 2 个片断连接。以间苯二酚和对羟基苯甲醛为起始原料，经选择性甲基化、碘代、甲氧甲基化、羟醛缩合、Ullmann 反应和脱保护等步骤，完成了 Rhuschalcone Ⅰ的合成。关键中间体与最终产物的化学结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 ESI-MS 等表征及分析予以确认。

关键词 Rhuschalcone Ⅰ，Ullmann 反应，全合成，羟醛缩合
中图分类号：O625　　文献标识码：A　　文章编号：1000-0518(2011)06-0652-05
DOI：10.3724/SP.J.1095.2011.00427

查尔酮(1,3-二苯基丙烯酮)，是芳香醛酮发生交叉羟醛缩合的产物。以它为母体的化合物存在于甘草、红花等药用植物中，是植物体内合成黄酮的前体，有广泛的生物活性和重要的药理作用[1-3]。双查尔酮属于查尔酮家族中的一员，也具有多种生理和药理活性[4-5]。

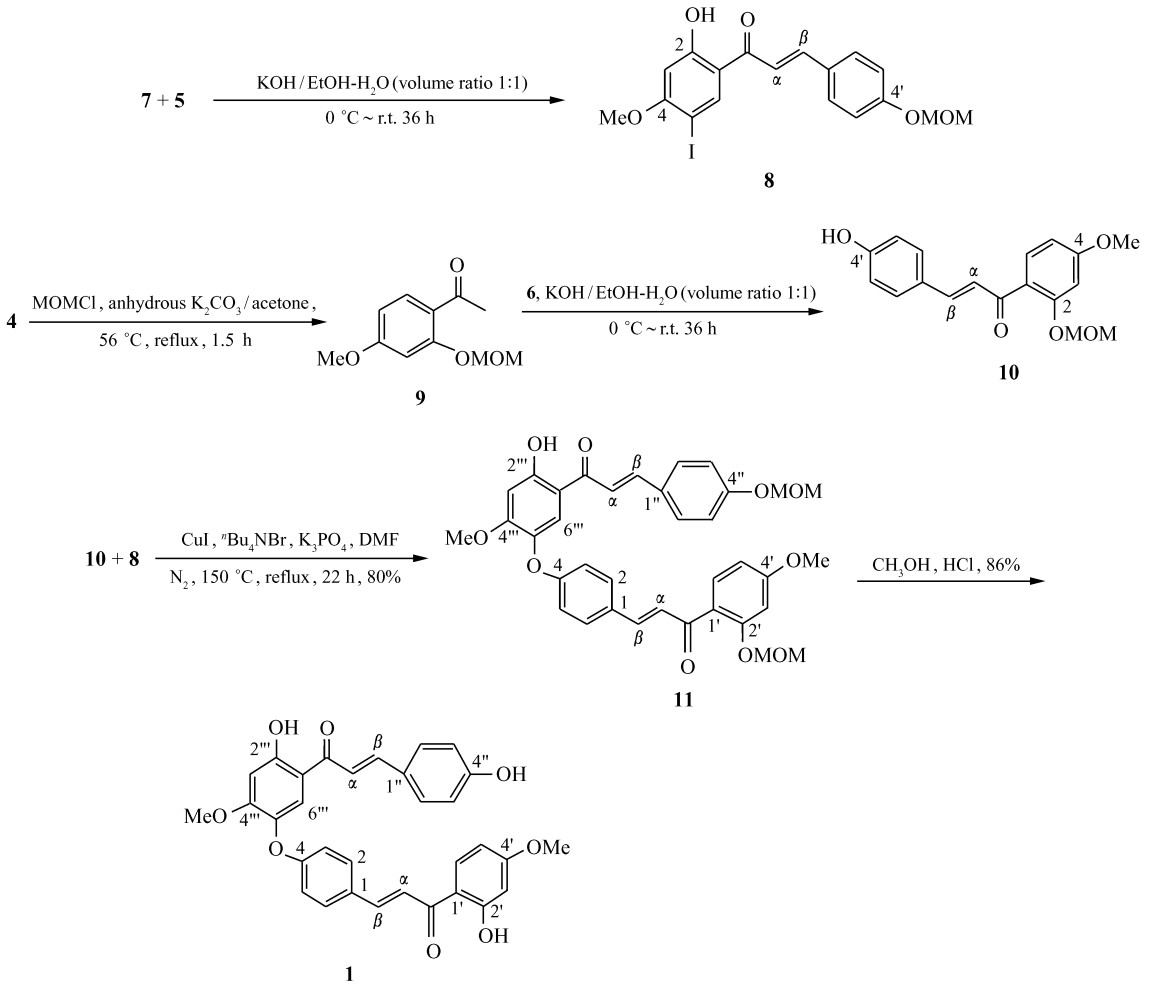
2′,4″,2‴-三羟基-4′,4‴-二甲氧基-4-*O*-5‴-双查尔酮(Rhuschalcone Ⅰ,**1**)是 2000 年从广泛分布于南部非州国家博兹瓦纳(Botswana)东部的灌木 Rhus pyrodies 的嫩枝中得到的。它对常常侵入农场吞食农作物和植物的蟋蟀有拒食性[6]。4,2′,4″,2‴-四羟基-4‴-甲氧基-4′-*O*-5‴-双查尔酮(Rhuschalcone Ⅳ)则是 2003 年首次从 Pyroides 漆树的根部分离出的成分，研究表明它有抗肿瘤和抗疟活性[7]。

查阅文献，Rhuschalcone Ⅰ的合成还未见报道。本文以间苯二酚和对羟基苯甲醛为起始原料，经选择性甲基化、碘代、甲氧甲基化、羟醛缩合、Ullmann 反应和脱保护等步骤合成了 Rhuschalcone Ⅰ(**1**)，合成路线如 Scheme 1 所示。



2　**3**　**4**　**5**　**6**　7

2010-07-22 收稿，2010-09-06 修回
甘肃省自然科学基金(3ZS062-B25-017)资助项目
通讯联系人：张应鹏，副教授；Tel：0931-2973644；Fax：0931-2973648；E-mail：yingpengzhang@126.com；研究方向：生物有机化学



Scheme 1　Synthesis route of the Rhuschalcone Ⅰ(**1**)

1　实验部分

1.1　试剂和仪器

XRC-1 型显微熔点仪(上海精密仪器有限公司);Avance 400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司),TMS 为内标,$CDCl_3$或 DMSO-d_6作溶剂(Sigma-Aldrich 公司);Esquire 6000 型液质联用仪(德国 Bruker 公司)。

2,4-二羟基苯乙酮(**3**)参考文献[8]方法由间苯二酚和冰乙酸制备,mp 146 ~ 147 ℃(文献值[9] 147 ~ 148 ℃)。2-羟基-4-甲氧基苯乙酮(**4**)参考文献[10]方法由化合物 **3** 和硫酸二甲酯制备,mp 50 ~ 51 ℃(文献值[11] 50 ℃)。柱层析所用硅胶(青岛海洋化工厂)粒径 75 ~ 150 μm。其它试剂为分析纯或化学纯,用前未作进一步处理。

1.2　合成操作

2-羟基-4-甲氧基-5-碘苯乙酮(**5**):在 50 mL 圆底烧瓶中加入 180 mg(1.1 mmol)化合物 **4**、170 mg(1 mmol)硝酸银和 20 mL 乙腈。搅拌溶解,充 N_2气保护,迅速加入 279 mg(1.1 mmol) I_2,室温避光搅拌 8 h。过滤,乙酸乙酯萃取,依次用水、饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂,残余物用硅胶柱分离纯化,V(乙酸乙酯):V(石油醚) = 1∶13 洗脱。蒸去溶剂得到白色针状固体 222 mg,产率 69%,mp 164 ~ 165 ℃。

对甲氧甲氧基苯甲醛(**7**):参考文献[12-13]方法,取对羟基苯甲醛进行羟基保护,其中对羟基苯甲醛、K_2CO_3和氯甲基甲醚的摩尔比为 1∶2∶3.25。反应 2 h,得无色晶体 **7**,产率 94%,mp 125 ~ 126 ℃。

2-羟基-4-甲氧基-4′-甲氧甲氧基-5-碘查尔酮(**8**):参考文献[10,14]方法,将化合物**5**和化合物**7**按摩尔比1∶1进行反应,得黄色晶体**8**,产率87%,mp 159~160 ℃。

2-甲氧甲氧基-4-甲氧基苯乙酮(**9**):参考文献[12-13]方法,将化合物**4**、K_2CO_3和MOMCl按摩尔比为1∶2∶3.25,反应2 h,得浅黄色油状液体**9**,产率78%。

2-甲氧甲氧基-4-甲氧基-4′-羟基查尔酮(**10**):参考文献[10,14]方法,将化合物**6**和化合物**9**按摩尔比1∶1进行反应,得黄色油状液体**10**,产率49%。

2‴-羟基-2′,4″-二甲氧甲氧基-4,4‴-甲氧基-4-*O*-5‴-双查尔酮(**11**):参照文献[15]方法,在100 mL圆底烧瓶中加入440 mg(1 mmol)化合物**8**、314 mg(1 mmol)化合物**10**、19 mg(0.1 mmol)CuI、32 mg(0.1 mmol)$^n Bu_4NBr$、532 mg(2 mmol)$K_3PO_4 \cdot 3H_2O$,再加入DMF 35 mL。充N_2气保护,150 ℃搅拌回流22 h。过滤,滤液用乙酸乙酯萃取,再依次用饱和NH_4Cl溶液和饱和食盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥,滤除干燥剂,蒸除溶剂,残余物用硅胶柱分离,*V*(乙酸乙酯)∶*V*(石油醚)=1∶15洗脱。蒸出溶剂得黄色固体**11** 501 mg,收率80%,mp 95~98 ℃。

2′,4″,2‴-三羟基-4′,4‴-二甲氧基-4-*O*-5‴-双查尔酮(**1**):参考文献[16]方法脱去化合物**11** 31.3 mg(1 mmol)的羟基保护基,得浅黄色固体**1** 23.1 mg,收率86%,mp 231~234 ℃(文献值[6] 230~232 ℃)。

2 结果与讨论

2.1 化合物表征

化合物**5**:^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$),δ:10.96(s,1H,OH),8.06(s,1H,C6-H),6.39(s,1H,C3-H),3.91(s,3H,OCH_3),2.56(s,3H,CH_3);^{13}C NMR(100 MHz,$CDCl_3$),δ:201.8(C═O),165.2(C4),163.7(C2),135.4(C6),115.9(C1),99.9(C3),75.0(C5),56.7(OCH_3),26.3(CH_3)。

化合物**7**:^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$),δ:9.90(s,1H,CHO),7.84(d,*J*=8.8 Hz,2H,C2-H,C6-H),7.15(d,*J*=8.8 Hz,2H,C3-H,C5-H),5.25(s,2H,CH_2),3.50(s,3H,CH_3);^{13}C NMR(100 MHz,$CDCl_3$),δ:171.9(CHO),161.6(C4),132.3(C2,C6),122.6(C1),115.7(C3,C5),94.0(CH_2),56.3(OCH_3)。

化合物**8**:^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$),δ:13.5(s,1H,OH),8.25(s,1H,C6-H),7.88(d,*J*=15.2 Hz,1H,Hβ),7.64(dd,*J*=8.8,2.0 Hz,2H,C2′-H,C6′-H),7.41(d,*J*=15.2 Hz,1H,Hα),7.1(d,*J*=8.8 Hz,2H,C3′-H,C5′-H),6.46(s,1H,C3-H),5.24(s,2H,CH_2),3.93(s,3H,C4-OCH_3),3.50(s,3H,OCH_3);^{13}C NMR(100 MHz,$CDCl_3$),δ:191.0(C═O),166.7(C4),163.7(C2),159.6(C4′),145.1(Cβ),139.9(C6),130.5(C2′,C6′),128.3(C1′),117.6(Cα),116.6(C3′,C5′),116.2(C1),100.3(C3),94.2(CH_2),73.2(C5),56.7(C4-OCH_3),56.2(OCH_3);ESI-MS *m/z*[M+H]$^+$:441。

化合物**9**:^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$),δ:7.80(d,*J*=9.2 Hz,1H,C6-H),6.70(d,*J*=2.4 Hz,1H,C3-H),6.57(dd,*J*=9.2,2.4 Hz,1H,C5-H),5.27(s,2H,CH_2),3.83(s,3H,C4-OCH_3),3.52(s,3H,OCH_3),2.60(s,3H,CH_3);^{13}C NMR(100 MHz,$CDCl_3$),δ:197.4(C═O),164.1(C4),158.4(C2),132.2(C6),121.4(C1),106.6(C5),100.6(C3),94.2(CH_2),56.2(C4-OCH_3),55.3(OCH_3),31.6(CH_3)。

化合物**10**:^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$),δ:13.6(s,1H,OH),7.84(d,*J*=8.8 Hz,1H,C6-H),7.64(d,*J*=16.4 Hz,1H,Hβ),7.52(d,*J*=8.0 Hz,2H,C2′-H,C6′-H),7.34(d,*J*=16.4 Hz,1H,Hα),6.90(d,*J*=8.0 Hz,2H,C3′-H,C5′-H),6.73(s,1H,C3-H),6.62(d,*J*=8.8 Hz,1H,C5-H),5.25(s,2H,CH_2),3.84(s,3H,C4-OCH_3),3.48(s,3H,OCH_3);^{13}C NMR(100 MHz,$CDCl_3$),δ:191.8(C═O),166.4(C4),163.7(C2),157.7(C4′),144.6(Cβ),131.1(C6),130.5(C2′,C6′),127(C1′),124.1(C1),117.0(Cα),116.0(C3′,C5′),107.5(C5),101.5(C3),94.9(CH_2),56.4(C4-OCH_3),55.4(OCH_3);ESI-MS *m/z*[M+H]$^+$:315。

化合物 **11**:^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$),δ:9.78(s,1H,OH),7.91(d,J = 8.8 Hz,1H,C6′-H),7.87(d,J = 17.2 Hz,2H,Hβ,Hβ′),7.72(dd,J = 8.4,2.4 Hz,2H,C2-H,C6-H),7.52(d,J = 8.8 Hz,2H,C2″-H,C6″-H),7.43(s,1H,C6‴-H),7.05(d,J = 8.4 Hz,2H,C3-H,C5-H),6.91(d,J = 8.8 Hz,2H,C3″-H,C5″-H),6.80(s,1H,C3′-H),6.67(d,J = 8.8 Hz,1H,C5′-H),6.64(d,J = 17.2 Hz,2H,Hα,Hα′),6.62(s,1H,C3‴-H),5.38(s,2H,CH_2),5.25(s,2H,CH_2),3.84(s,3H,C4‴-OCH_3),3.83(s,3H,C4′-OCH_3),3.35(s,6H,OCH_3);ESI-MS m/z $[M+Na]^+$:649。

化合物 **1**:^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$),δ:13.55(s,1H,OH),12.68(s,2H,OH),7.89(s,1H,C6‴-H),7.87(d,J = 8.8 Hz,1H,C6′-H),7.85(d,J = 16.4 Hz,2H,Hβ,Hβ′),7.72(d,J = 8.8 Hz,2H,C2-H,C6-H),7.56(d,J = 16.4 Hz,2H,Hα,Hα′),7.55(d,J = 8.4 Hz,2H,C2″-H,C6″-H),6.89(d,J = 8.8 Hz,2H,C3-H,C5-H),6.63(s,1H,C3‴-H),6.62(d,J = 8.8 Hz,1H,C5′-H),6.61(d,J = 8.4 Hz,2H,C3″-H,C5″-H),6.49(s,1H,C3′-H),3.85(s,6H,OCH_3);^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$),δ:207.0(C═O),166.8(C2′),166.2(C4′),164.5(C2‴),161.3(C4″),159.5(C4‴),158.9(C4),142.1(Cβ,β′),134.1(C5‴),130.7(C2,C6,C6′),130.5(C2″,C6″),128.7(C1),127.9(C1″),123.9(C6‴),118.5(Cα,α′),116.4(C3″,C5″),115.7(C3,C5),114.0(C1′),113.2(C1‴),107.5(C5′),100.9(C3′),101.9(C3‴),55.6(OMe);ESI-MS m/z $[M+K]^+$:577。

2.2　化合物的合成方法

化合物 **3** 参考文献[8]方法制备;化合物 **4** 参考文献[10]方法制备;化合物 **8** 和化合物 **10** 均通过羟醛缩合得到,羟基的存在会影响到羟醛缩合反应的进行,羟基越多反应产率越低,甚至不反应,故在进行羟醛缩合反应前应对羟基进行保护,MOMCl 是一种良好的羟基保护基,耐强碱,在酸性条件下又容易脱去,故采用 MOMCl 为羟基保护剂;化合物 **11** 通过 Ullmann 反应得到,采用新的催化剂系统(CuI、^{n}Bu_4NBr、$K_3PO_4\cdot 3H_2O$)取得了很好的收率,并且在有少量水存在时也能反应,反应易于操作;然后脱保护基得到目标物 Rhuschalcone Ⅰ(**1**),经^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 ESI-MS 谱表征与天然物质 Rhuschalcone Ⅰ[6]一致。

3　结　论

本文以常见原料为起点,经过 9 步反应完成了 Rhuschalcone Ⅰ的合成。该路线具有步骤较少,反应条件温和,操作简便等特点,有良好的实际应用前景。

参　考　文　献

[1] Tomas W, Barberan F A, Clifford M N. Flavanones, Chalcones and Dihydrochalcones-nature, Occurrence and Dietary Burden[J]. *J Sci Food Agric*, 2000, **80**: 1073-1080.

[2] ZENG Pingli, WANG Dong, FENG Fu. Advance in Studies of the Synthesis of Chalcone[J]. *Chem Prod Technol*, 2005, **12**(3): 23-28(in Chinese).
曾平莉,王东,冯驸. 查尔酮的合成应用研究进展[J]. 化工生产与技术, 2005, **12**(3): 23-28.

[3] Hsieh H K, Lee T H, Wang J P, *et al*. Synthesis and Anti-inflammatory Effect of Chalcones and Related Compound[J]. Pharm Res, 1998, **15**: 39-46.

[4] Li Y S, Matsunaga K, Kato R, *et al*. Verbenachalcone, a Novel Dimeric Dihydrochalcone with Potentiating Activity on Nerve Growth Factor-Action from Verbena Littoralis[J]. *J Nat Prod*, 2001, **64**(6): 806-808.

[5] Yeh L A, Padmanaban D, Ho P, *et al*. Effects of a Verbenachalcone Derivative on Neurite Outgrowth, Inhibition of Caspase Induction and Gene Expression[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, **15**(4): 1193-1196.

[6] Masesane I B, Yeboah S O, Liebscher J, *et al*. A Bichalcone from the Twigs of Rhus Pyroides[J]. *Phytochemistry*, 2000, **53**: 1005-1008.

[7] Mdee L K, Yeboah S O, Abegaz B M. Rhuschalcones Ⅱ ~ Ⅵ, Five New Bichalcones from the Root Bark of Rhus Pyroides[J]. *J Nat Prod*, 2003, **66**(5): 599-604.

[8] LV Yaping, HE Jinheng, YANG Zhongyu. Preparation of Intermediate 2,4-Dihydroxy Acetophenone with High Yield[J]. *J*

Zhejiang Univ Technol,2002,**30**(2):109-111(in Chinese).
吕亚萍,何金恒,杨忠愚. 高收率制备中间体 2,4-二羟基苯乙酮[J]. 浙江工业大学学报,2002,**30**(2):109-111.
[9] Price P,Israelstam S S. Use of Cation-Exchange Resins in Organic Reactions Ⅱ. C-Acylation of Phenols[J]. *J Org Chem*, 1964,**29**(2):2800-2802..
[10] YANG Jinhui,MENG Lichong. First Total Synthesis of 2′,4-Dihydroxy-4′,6′-dimethoxydihy-drochalcone[J]. *Chinese J Synth Chem*,2007,**15**(6):740-743(in Chinese).
杨金会,孟丽聪. 2′,4-二羟基-4′,6′-二甲氧基-二氢查尔酮的首次全合成[J]. 合成化学,2007,**15**(6):740-743.
[11] YU Mingxing,SHAO Zonglong,DAI Mei,*et al*. Sysnthesis 2-Hydroxy-4-Methoxy Acetophenone by Phase Transfer Catalyst [J]. *Anhui Chem Ind*,1998,**24**(5):22-23(in Chinese).
俞明兴,邵宗龙,戴玫,等. 相转移催化合成 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮[J]. 安徽化工,1998,**24**(5):22-23.
[12] YANG Jinhui, LI Ying, XUE Jijun, *et al*. Studies on Flavans (Ⅱ)——Total Synthesis of 4′-Hydroxy-5, 7, 3′-trimethoxyflavan and 5, 4′-Dihydroxy-7, 3′-dimethoxy Flavan[J]. *Chem J Chinese Univ*, 2002, **23**(2): 234-237 (in Chinese).
杨金会,李瀛,薛吉军,等. 黄烷类化合物研究(Ⅱ)——(±)-4′-羟基-5,7,3′-三甲氧基黄烷和(±)-5,4′-二羟基-7,3′-二甲氧基黄烷的全合成[J]. 高等学校化学学报,2002,**23**(2):234-237
[13] ZHANG Yingpeng,LI Ying,XUE Jijun,*et al*. Total Syntheses of (±)-3,5-Dihydroxy-7,4′-dimethoxy-dihydroflavonol and (±)-3,5,7-Trihydroxy-4′-methoxy-dihydroflavonol[J]. *Chem J Chinese Univ*,2004,**25**(2): 292-293(in Chinese).
张应鹏,李瀛,薛吉军,等. (±)-3,5-二羟基-7,4′-二甲氧基二氢黄酮醇和(±)-3,5,7-三羟基-4′-甲氧基二氢黄酮醇的全合成[J]. 高等学校化学学报,2004,**25**(2): 292-293.
[14] XING Ye,XIE Zhengfeng,LIU Fangming. Synthesis and Crystal Structure of 1,5′-Benzothiazepine Derivatives Containing Pyrazole[J]. *Chem J Chinese Univ*,2008,**29**(3):533-536(in Chinese).
邢烨,谢正峰,刘方明. 含吡唑基的 1,5-苯并硫氮杂革衍生物的合成及晶体结构[J]. 高等学校化学学报,2008,**29**(3):533-536.
[15] Chang J W W,Chee S,Mak S,*et al*. Copper-catalyzed Ullmann Coupling under Ligand- and Additive-free Conditions. Part 1:*O*-Arylation of Phenols with Aryl Halides[J]. *Tetrahedron Lett*,2008,**49**:2018-2022..
[16] YANG Jinhui,ZHAO Yanmin,JI Congbin. First Total Synthesis of (±)-Abyssinoflavanone Ⅴ[J]. *J Ningxia Univ*,2008, **29**(6):154-156(in Chinese).
杨金会,赵艳敏,计从斌. (±)-Abyssinoflavanone Ⅴ的首次全合成[J]. 宁夏大学学报,2008,**29**(6):154-156.

The Synthesis of Bichalcone Rhuschalcone Ⅰ

ZHANG Yingpeng*, CHEN Yutao, YANG Yunshang, GUAN Xiao
(*Institute of Organic & Pharmaceutical Chemistry*, *School of Petrochemical Engineering*, *Lanzhou University of Technology*, *Lanzhou* 730050)

Abstract Rhuschalcone Ⅰ was adopted to two synthetic fragments, compound **8** and compound **10**, then the two fragments were combined together. Rhuschalcone Ⅰ were first synthesized by selective methylation, iodination, methoxymethylation, aldol condensation, Ullmann reaction, deprotection from *m*-dihydroxybenzene and *p*-hydroxybenzaldehyde. The chemical structures of the key intermediate and the final target product were verified by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and ESI-MS.

Keywords Rhuschalcone Ⅰ, ullmann reaction, total synthesis, aldol condensation