



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113683496 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 16

(21) 申请号 202111013919.0

(22) 申请日 2021.08.31

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113683496 A

(43) 申请公布日 2021.11.23

(73) 专利权人 杭州医学院

地址 310000 浙江省杭州市滨文路481号杭州医学院博爱楼1206

(72) 发明人 王剑 丁宗琦 黄岩毅 虞思思 李军

(74) 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公司 33201

专利代理师 黄美娟 俞慧

(51) Int. Cl.

C07C 45/64 (2006.01)

C07C 49/84 (2006.01)

C07C 68/00 (2020.01)

C07C 69/96 (2006.01)

C07C 37/00 (2006.01)

C07C 39/10 (2006.01)

C07C 45/46 (2006.01)

C07C 49/825 (2006.01)

C07C 45/45 (2006.01)

C07C 47/565 (2006.01)

C07C 45/68 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 108264454 A, 2018.07.10

CN 108947787 A, 2018.12.07

US 2013123522 A1, 2013.05.16

Zhen Jing等. Total synthesis of novel skeleton flavan-alkaloids. Molecules. 2020, 第25卷(第19期), 第5页Scheme 3.

仙鹤草有效成分的研究 I. 提取、分离及仙鹤草酚C的结构与合成. 化学学报. (01), 第23-32页.

李良泉; 郑亚平; 虞佩琳; 李英; 盖元珠; 王德生; 陈一心. 仙鹤草有效成分的研究—III. 仙鹤草酚A, B, D和E的合成. 化学学报. (01), 第43-47页.

审查员 彭雪枫

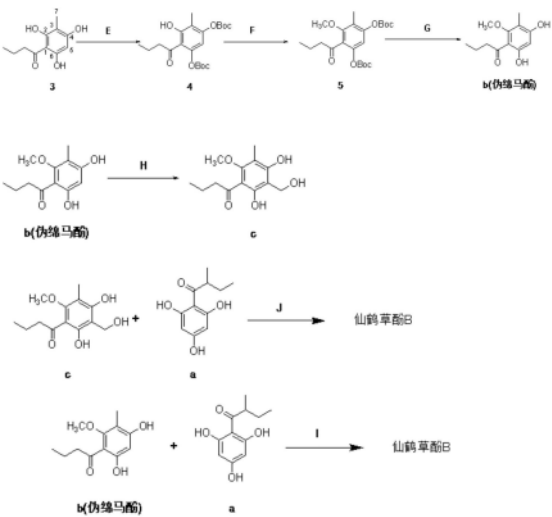
权利要求书4页 说明书9页

(54) 发明名称

一种仙鹤草酚B及其中间体伪绵马酚的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种仙鹤草酚B及其中间体伪绵马酚的合成方法。所述伪绵马酚的合成方法，包括步骤E、步骤F和步骤G。本发明提供的仙鹤草酚B的合成方法，是以上述方法合成的伪绵马酚为原料，依次经步骤H、步骤J制备得到，或者是以上述方法合成的伪绵马酚为原料，经步骤I制备得到。本发明在步骤E中利用了与酚羟基同样反应良好的新型氨基保护试剂作为保护试剂，选择性保护中间体分子片段a合成过程中各中间体的酚羟基，减少了使用试剂种类并避免了使用毒性试剂如苄基氯等，且上保护基团反应迅速、产率较高、脱保护简单，易于操作。

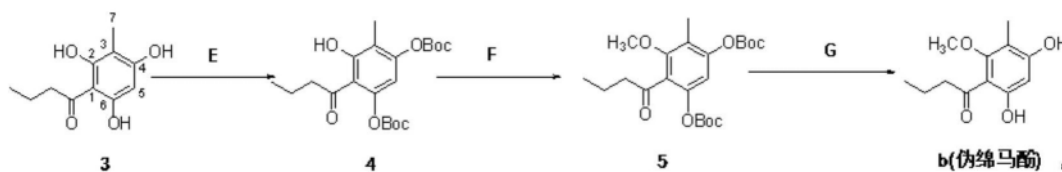


1. 一种式b所示的伪绵马酚的合成方法,包括如下步骤:

步骤E:在有机溶剂中以碱A催化,利用位阻型保护试剂选择性保护化合物3苯环上4号位及6号位的酚羟基,控制反应温度为30-50℃,反应时间为5-10h,得化合物4;所述位阻型保护试剂为碳酸酐二叔丁酯;所述有机溶剂为二氯甲烷,所述碱A为4-二甲氨基吡啶;其中投料摩尔比化合物3:位阻型保护试剂=1:2.1~2.5;

步骤F:在碱B存在下,利用甲基化试剂实现化合物4的酚羟基的甲基化,得到化合物5;步骤F在溶剂中进行,所述的溶剂为DMF、丙酮或二氯甲烷,所述的溶剂用量为1mmol化合物4加入5~10ml溶剂;所述碱B为碳酸钠、碳酸氢钠或碳酸钾,投料摩尔比为化合物4:碱B=1:2~4;所述甲基化试剂为硫酸二甲酯,投料摩尔比为化合物4:甲基化试剂=1:1.2~2;控制反应温度为30-40℃,反应时间为15-20h;

步骤G:在酸作用下实现化合物5的酚羟基的脱保护,得到化合物b,即伪绵马酚;步骤G中,所述酸为盐酸,投料摩尔比为化合物5:酸=1:3~5;步骤G在溶剂中进行,所述的溶剂为乙酸乙酯、二氧六环或二氯甲烷,所述溶剂用量为1mmol化合物5加入2-5ml溶剂;控制反应温度为40-50℃,反应时间为3-5h;

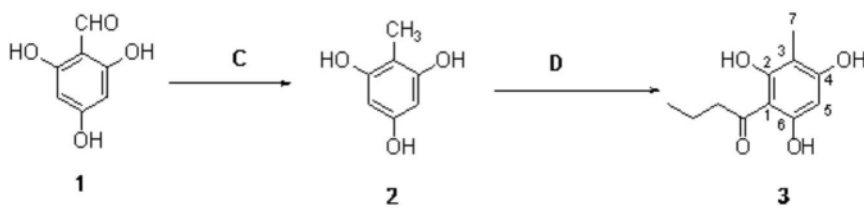


2. 如权利要求1所述的合成方法,其特征在于:步骤E中,所述的有机溶剂用量为1mmol化合物3加入1~10ml有机溶剂;投料摩尔比为:化合物3:碱A=1:0.5~2。

3. 如权利要求1或2所述的合成方法,其特征在于:所述伪绵马酚的合成方法还包括如下步骤:

步骤C:通过还原剂将化合物1中的羧基还原为甲基;其中,所述还原剂为氰基硼氢化钠、氢化铝锂、锌-氯化汞、锌-氯化亚锡、锌-盐酸中的一种或多种;

步骤D:利用Friedle-Crafts acylation反应,在路易斯酸催化下使化合物2与丁酰化试剂反应,实现苯环的正丁酰化,制备得到化合物3;

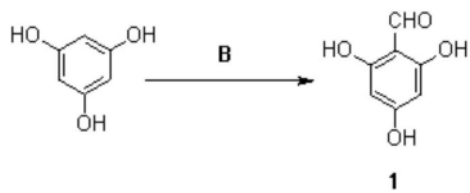


4. 如权利要求3所述的合成方法,其特征在于:步骤C按照如下实施:在反应容器中,依次加入锌粉、水,并在冰浴搅拌状态下滴加浓盐酸以控制pH在2~3,滴加完毕充分搅拌,反应液静置一定时间后倾去水液,加入乙酸乙酯、化合物1,当反应液温度降低至5℃以下时,开始滴加浓盐酸以控制pH在2~3,滴加完毕继续反应2-3h后结束,反应液过滤,乙酸乙酯洗涤反应容器及固体,有机相依次以饱和食盐水、蒸馏水洗涤,无水硫酸钠干燥有机相后减压浓缩,以二氯甲烷/甲醇为洗脱剂柱层析分离纯化,得到化合物2;其中投料摩尔比为化合物1:锌粉=1:2~4。

5. 如权利要求3所述的合成方法,其特征在于:所述伪绵马酚的合成方法还包括如下步

骤:

步骤B:利用Vilsmeier-Haack反应,在酰氯催化下间苯三酚与甲酰化试剂反应得到化合物1;



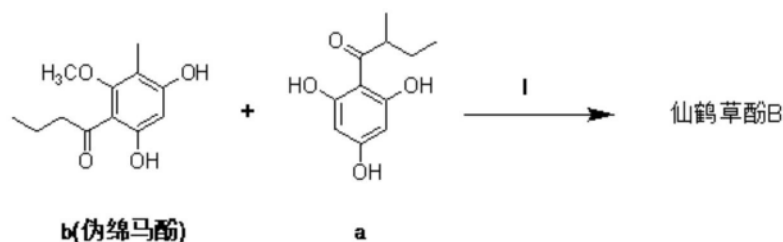
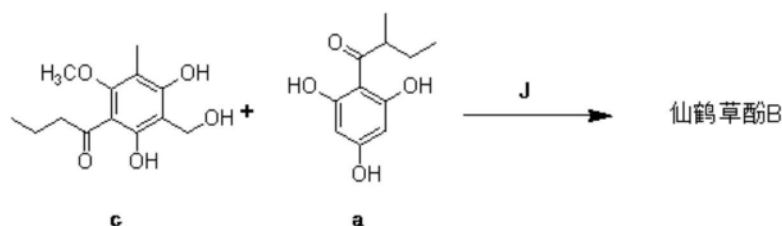
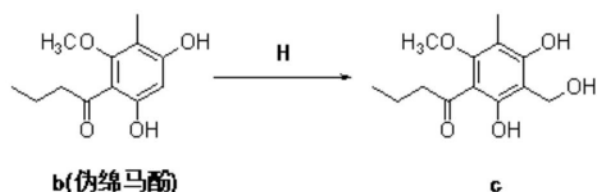
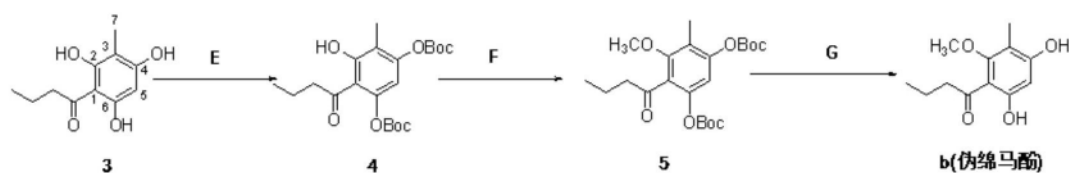
6.一种仙鹤草酚B的合成方法,其中仙鹤草酚B是以伪绵马酚为原料,依次经步骤H、步骤J制备得到,或者是以伪绵马酚为原料,经步骤I制备得到;

所述伪绵马酚的合成方法包括如下步骤:

步骤E:在有机溶剂中以碱催化,利用位阻型保护试剂选择性保护化合物3苯环上4号位及6号位酚羟基,控制反应温度为30-50℃,反应时间为5-10h,得化合物4;所述碱为4-二甲氨基吡啶,所述位阻型保护试剂为碳酸酐二叔丁酯;所述有机溶剂为二氯甲烷,其中投料摩尔比化合物3:位阻型保护试剂=1:2.1~2.5;

步骤F:在碱性条件下,利用甲基化试剂实现化合物4的酚羟基的甲基化,得到化合物5;步骤F在溶剂中进行,所述的溶剂为DMF、丙酮或二氯甲烷,所述的溶剂用量为1mmol化合物4加入5~10ml溶剂;所述碱B为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氢氧化钠或三乙胺,投料摩尔比为化合物4:碱B=1:2~4;所述甲基化试剂为碘甲烷、碳酸二甲酯或硫酸二甲酯,投料摩尔比为化合物4:甲基化试剂=1:1.2~2;控制反应温度为30-40℃,反应时间为15-20h;

步骤G:在酸作用下实现化合物5的酚羟基的脱保护,得到化合物b,即伪绵马酚;步骤G中,所述酸为盐酸,投料摩尔比为化合物5:酸=1:3~5;步骤G在溶剂中进行,所述的溶剂为乙酸乙酯、二氧六环或二氯甲烷,所述溶剂用量为1mmol化合物5加入2-5ml溶剂;控制反应温度为40-50℃,反应时间为3-5h;

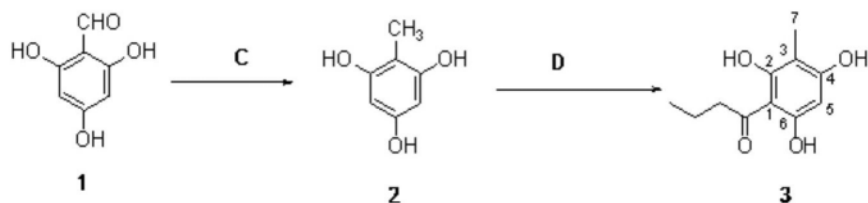


7. 如权利要求6所述的合成方法,其特征在于:步骤E中,所述的有机溶剂用量为1mmol化合物3加入1~10ml有机溶剂;投料摩尔比为:化合物3:碱A=1:0.5~2。

8. 如权利要求6或7所述的合成方法,其特征在于:所述伪绵马酚的合成方法还包括如下步骤:

步骤C:通过还原剂将化合物1中的羰基还原为甲基;其中,所述还原剂为氰基硼氢化钠、氢化铝锂、锌-氯化汞、锌-氯化亚锡、锌-盐酸中的一种或多种;

步骤D:利用Friede-Crafts acylation反应,在路易斯酸催化下使化合物2与丁酰化试剂反应,实现苯环的正丁酰化,制备得到化合物3;

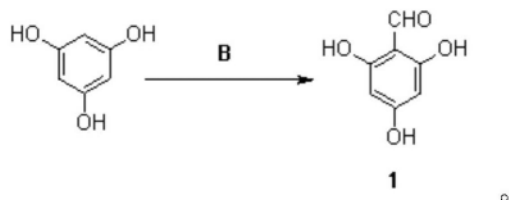


9. 如权利要求8所述的合成方法,其特征在于:步骤C按照如下实施:在反应容器中,依次加入锌粉、水,并在冰浴搅拌状态下滴加浓盐酸以控制pH在2~3,滴加完毕充分搅拌,反应液静置一定时间后倾去水液,加入乙酸乙酯、化合物1,当反应液温度降低至5℃以下时,开始滴加浓盐酸以控制pH在2~3,滴加完毕继续反应2~3h后结束,反应液过滤,乙酸乙

酯洗涤反应容器及固体,有机相依次以饱和食盐水、蒸馏水洗涤,无水硫酸钠干燥有机相后减压浓缩,以二氯甲烷/甲醇为洗脱剂柱层析分离纯化,得到化合物2;其中投料摩尔比为化合物1:锌粉=1:2~4。

10.如权利要求8所述的合成方法,其特征在于:所述伪绵马酚的合成方法还包括如下步骤:

步骤B:利用Vilsmeier-Haack反应,在酰氯催化下间苯三酚与甲酰化试剂反应得到化合物1;



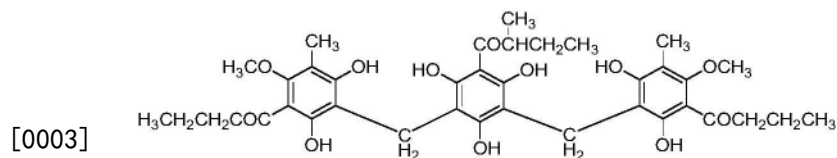
一种仙鹤草酚B及其中间体伪绵马酚的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种天然产物仙鹤草酚B的简易合成方法以及其中间产物伪绵马酚的合成方法,属于药物合成技术领域。

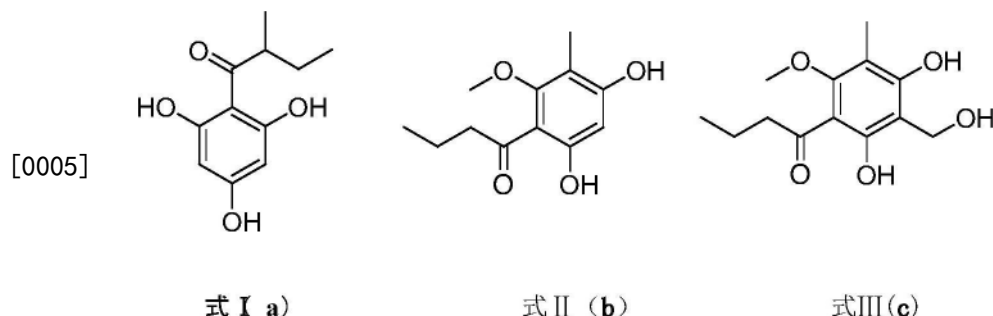
背景技术

[0002] 仙鹤草是一种我国常用的中草药,现有研究表明,仙鹤草中含有的酚类物质可能是其药理活性的主要来源。而作为脂溶性酚类部位主要成分之一的仙鹤草酚B,已被证实具有抗疟、抗蛔虫、抗绦虫等作用,是复方处方药的重要成分和生化活性研究的重要原料。目前仙鹤草酚B的获取方法仍以提取为主,然而,其在仙鹤草中含量低、提取困难,严重制约了仙鹤草酚B及其衍生物活性研究的进程。因此,研发一种廉价、高效的仙鹤草酚B的化学全合成方法具有重大意义。



仙鹤草酚B结构

[0004] 李良泉等首次报道了仙鹤草酚B的全合成方法(化学学报,1978,36(1):43),其以间苯三酚为底物通过化学合成得到式(I)和式(II)所示两种分子片段,利用甲醛使它们通过亚甲基连接,成功得到仙鹤草酚B纯品。该路线具备一定可行性,但最后一步缩合收率极低,仅为6%,且未具体报道主要中间体伪绵马酚(化合物b)的合成总收率。CN108264454A规避了上述化合物a、b及甲醛缩合收率低的缺点,其将化合物b先和多聚甲醛反应形成式(III)所示的分子,然后该分子和化合物a反应得到仙鹤草酚B。该方法相比之前的步骤,大大提高了伪绵马酚的利用率,但该方法所需原料较为昂贵,且最后一步缩合温度较高。



[0006] 此外,化合物b(伪绵马酚)作为单环间苯三酚类衍生物,具有多种用途,研究人员也一直对其合成路线进行改进。伪绵马酚主要的合成难度在于甲氧基邻位选择性引入丁酰基,沈阳药学院相关研究人员以甲基间苯三酚为底物通过四步反应合成得到伪绵马酚(化学学报,1976,34(4):313),其中利用氯苄选择性保护苯环上酚羟基实现丁酰基邻位羟基的甲基化,再以钨碳氢解脱保护得到目标产物,总合成收率约16.2%。CN108947787A则描述了

一种通过酰氯选择性保护丁酰基间苯三酚的两个羟基,再通过甲基化-脱保护的方法制备伪绵马酚的方法,其缺点在于酚羟基保护这一步使用有机酸作为保护试剂,收率不高、用到的试剂较多且操作繁琐。

[0007] 综上所述,近年来的技术开发对仙鹤草酚B全合成的效率有所提高,但仍然存在操作步骤繁琐、使用试剂昂贵或毒性高、使用试剂种类多、部分反应收率低等缺陷。仙鹤草酚B的化学合成方法存在明显的优化空间。

发明内容

[0008] 本发明的第一个目的是提供一种伪绵马酚的合成方法。

[0009] 本发明的第二个目的是提供两种伪绵马酚的中间体化合物。

[0010] 本发明的第三个目的是提供一种天然产物仙鹤草酚B的合成方法。

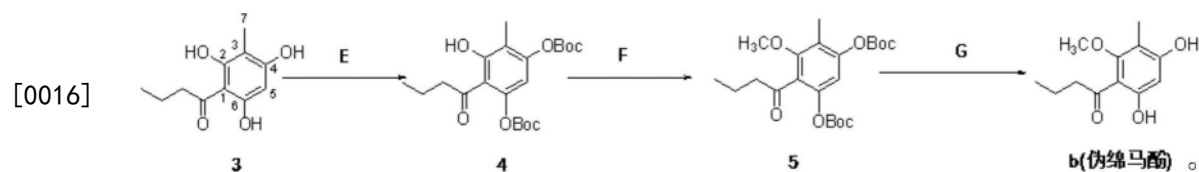
[0011] 为实现上述发明目的,本发明采用如下技术方案:

[0012] 第一方面,本发明提供了一种式b所示的伪绵马酚的合成方法,包括如下步骤:

[0013] 步骤E:在有机溶剂中以碱A催化,利用位阻型保护试剂选择性保护化合物3苯环上4号位及6号位的酚羟基,得化合物4;所述位阻型保护试剂为碳酸酐二叔丁酯(Boc_2O)、叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMS)或三异丙基硅三氟甲磺酸酯(TIPS-OTf);

[0014] 步骤F:在碱B存在下,利用甲基化试剂实现化合物4的酚羟基的甲基化,得到化合物5;

[0015] 步骤G:在酸作用下实现化合物5的酚羟基的脱保护,得到化合物b,即伪绵马酚;



[0017] 作为优选,步骤E中,所述有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、异丙醚、丙酮、二氯甲烷、吡啶、二氧六环、水或醋酸叔丁酯,较佳的溶剂用量为1mmol化合物3加入1~10ml溶剂。

[0018] 作为优选,步骤E中,所述碱A为氢氧化钠、醋酸锌、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、吡啶或三乙胺,较佳的投料摩尔比为化合物3:碱A=1:0.5~2。

[0019] 作为优选,步骤E中,所述位阻型保护试剂为碳酸酐二叔丁酯(Boc_2O)、叔丁基二甲基氯硅烷(TBDMS)或三异丙基硅三氟甲磺酸酯(TIPS-OTf),较佳的投料摩尔比为化合物3:保护试剂=1:2.1~2.5。

[0020] 作为优选,步骤E中,控制反应温度为30~50℃,反应时间为5~10h。

[0021] 作为优选,步骤E中,在反应结束后,采用如下后处理方式:减压旋蒸除去溶剂,以水/乙酸乙酯萃取残余物,酯层经无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以石油醚/乙酸乙酯(30:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得化合物4。

[0022] 作为优选,步骤F在溶剂中进行,所述的溶剂为DMF、丙酮或二氯甲烷,较佳的溶剂用量为1mmol化合物4加入5~10ml溶剂。

[0023] 作为优选,步骤F中,所述碱B为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氢氧化钠或三乙胺,较佳的投料摩尔比为化合物4:碱B=1:2~4。

[0024] 作为优选,步骤F中,所述甲基化试剂为碘甲烷、碳酸二甲酯或硫酸二甲酯,较佳的

投料摩尔比为化合物4:甲基化试剂=1:1.2~2。

[0025] 作为优选,步骤F中,控制反应温度为30-40℃,反应时间为15-20h。

[0026] 作为优选,步骤F中,在反应结束后,采用如下后处理方式:以水/乙酸乙酯萃取反应液,酯层经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂,得化合物5,无需纯化直接进入下一步反应。

[0027] 作为优选,步骤G中,所述酸为盐酸、氢溴酸、三氟乙酸、柠檬酸或 $AlCl_3$ 、 $ZnCl_2$ 、 $ZnBr_2$ 、 $SnCl_4$ 等路易斯酸。较佳的投料摩尔比为化合物5:酸=1:3~5。

[0028] 作为优选,步骤G在溶剂中进行,所述的溶剂为乙酸乙酯、二氧六环或二氯甲烷,较佳的溶剂用量为1mmol化合物5:2-5ml溶剂。

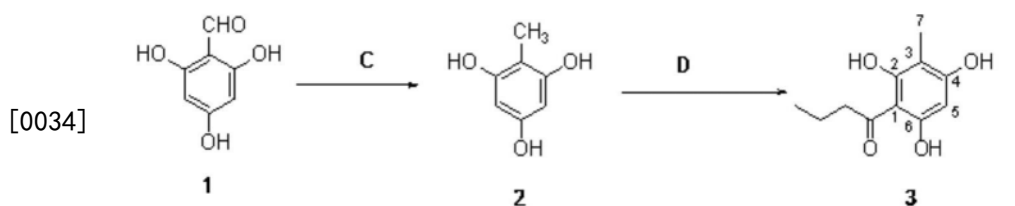
[0029] 作为优选,步骤G中,控制反应温度为40-50℃,反应时间为3-5h。

[0030] 作为优选,步骤G中,在反应结束后,采用如下后处理方式:以水/乙酸乙酯萃取反应液,保留酯层,酯层以无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以石油醚/乙酸乙酯(12:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得到化合物b。

[0031] 作为优选,所述伪绵马酚的合成方法还包括如下步骤:

[0032] 步骤C:通过还原剂将化合物1中的羰基还原为甲基;其中,所述还原剂为氰基硼氢化钠、氢化铝锂、锌-氯化汞、锌-氯化亚锡、锌-盐酸中的一种或多种;

[0033] 步骤D:利用Friede-Crafts acylation反应,在路易斯酸催化下使化合物2与丁酰化试剂反应,实现苯环的正丁酰化,制备得到化合物3;



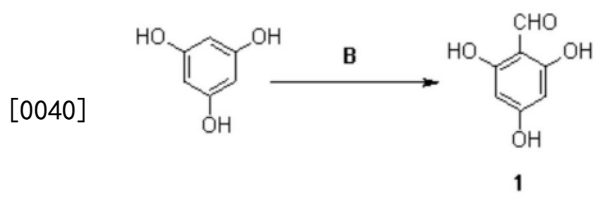
[0035] 作为优选,步骤C中,所述的还原剂为锌-盐酸。

[0036] 作为进一步的优选,步骤C按照如下实施:在反应容器中,依次加入锌粉、水,并在冰浴搅拌状态下滴加浓盐酸以控制pH在2~3,滴加完毕充分搅拌,反应液静置一定时间后倾去水液,加入乙酸乙酯、化合物1,当反应液温度降低至5℃以下时,开始滴加浓盐酸以控制pH在2~3,滴加完毕继续反应2-3h后结束,反应液过滤,乙酸乙酯洗涤反应容器及固体,有机相依次以饱和食盐水、蒸馏水洗涤,无水硫酸钠干燥有机相后减压浓缩,以二氯甲烷/甲醇(30:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得到化合物2;其中投料摩尔比为化合物1:锌粉=1:2~4。

[0037] 本发明所述步骤D通过傅克酰化反应原理实现。其中,所述丁酰化试剂为正丁酸酐、正丁酰溴或正丁酰氯。所述路易斯酸为氯化铝、氯化锌、三氟化硼乙醚、氯化锡、氯化铁中的一种或几种,优选氯化锌。

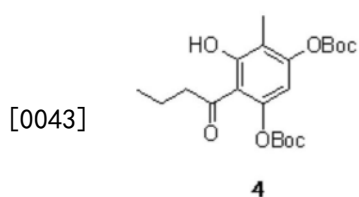
[0038] 作为进一步的优选,所述伪绵马酚的合成方法还包括如下步骤:

[0039] 步骤B:利用Vilsmeier-Haack反应,在酰氯催化下间苯三酚与甲酰化试剂反应得到化合物1;

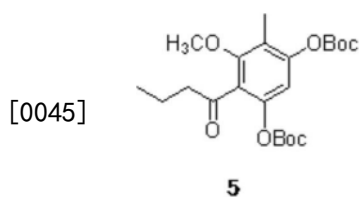


[0041] 本发明所述步骤B可按照文献报道(例如A.Vilsmeier, A.Haack. *Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkyl-formanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde* [J]. John Wiley & Sons, Ltd, 1927, 60 (1):) 进行实施。其中, 所述酰氯催化剂为光气、乙二酰氯、氯化亚砷或三氯氧磷, 优选氯化亚砷; 所述甲酰化试剂为N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-N-苯基甲酰胺或N,N-二乙基甲酰胺。

[0042] 第二方面, 本发明提供了一种伪绵马酚的中间体化合物4,



[0044] 第三方面, 本发明提供了一种伪绵马酚的中间体化合物5,



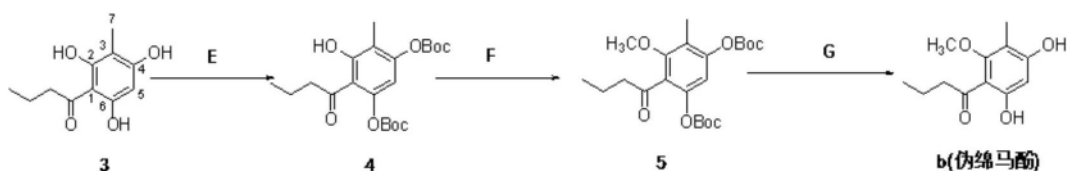
[0046] 第四方面, 本发明提供了一种仙鹤草酚B的合成方法, 其中仙鹤草酚B是以伪绵马酚为原料, 依次经步骤H、步骤J制备得到, 或者是以伪绵马酚为原料, 经步骤I制备得到;

[0047] 所述伪绵马酚的合成方法包括如下步骤:

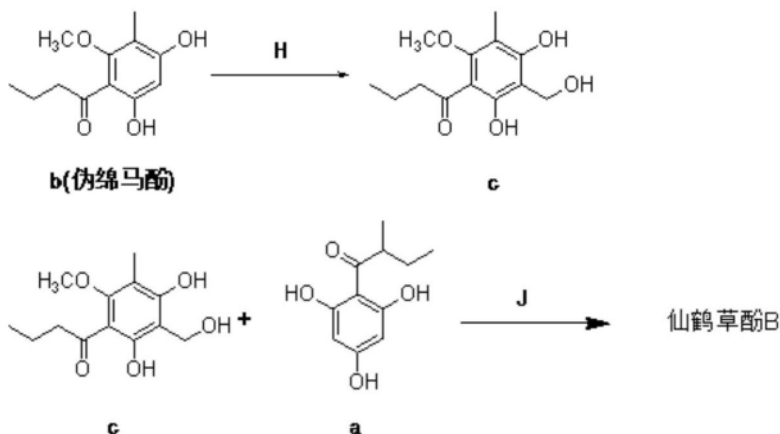
[0048] 步骤E: 在有机溶剂中以碱催化, 利用位阻型保护试剂选择性保护化合物3苯环上4号位及6号位酚羟基, 得化合物4; 所述碱为氢氧化钠、醋酸锌、4-二甲氨基吡啶 (DMAP)、吡啶或三乙胺, 所述位阻型保护试剂为碳酸酐二叔丁酯 (Boc_2O)、叔丁基二甲基氯硅烷 (TBDMSCl) 或三异丙基硅三氟甲磺酸酯 (TIPS-OTf) 中的至少一种;

[0049] 步骤F: 在碱性条件下, 利用甲基化试剂实现化合物4的酚羟基的甲基化, 得到化合物5;

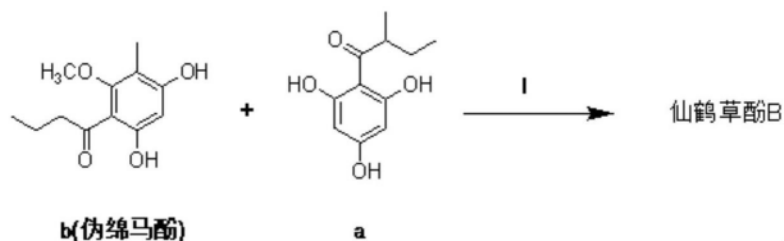
[0050] 步骤G: 在酸作用下实现化合物5的酚羟基的脱保护, 得到化合物b, 即伪绵马酚;



[0051]



[0052]



[0053] 所述伪绵马酚的合成方法的细节和优选方案同第一部分,在此不再赘述。

[0054] 本发明所述的步骤H、I、J均可参照文献报道([1]李良泉,郑亚平,虞佩琳,等.仙鹤草有效成分的研究--Ⅲ.仙鹤草酚A,B,D和E的合成[J].化学学报,1978(01):43-48;[2]黄军海,史艳平,谭绍英,等.一种间苯三酚类衍生物、及中间体的制备方法[P].上海:CN108264454A.2018-07-10.)的方法实施。

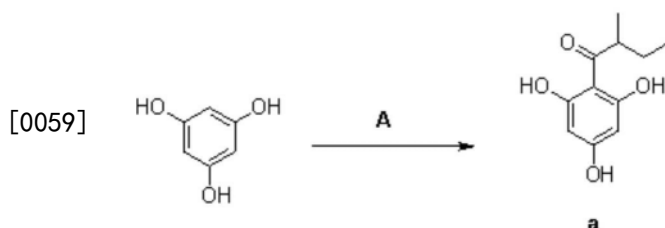
[0055] 具体而言,所述步骤H是利用Friedle-Crafts acylation反应,将化合物b溶于在极性有机溶剂中,在碱作用下,化合物b与多聚甲醛反应于苯环引入羟甲基,得到化合物c。其中,所述极性有机溶剂为乙腈、丙酮、四氢呋喃或二氧六环。所述碱为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钙或氢氧化钠,较佳的投料比为原料:碱=1:4~5。所述多聚甲醛应明显过量,较佳的投料比为原料:多聚甲醛=1:4~5。

[0056] 所述步骤J是将化合物a与化合物c溶于非质子有机溶剂中,以路易斯酸催化实现两者的缩合,得到仙鹤草酚B。其中,所述溶剂为氯仿、丙酮、四氢呋喃、二氧六环中的一种或几种;所述路易斯酸为氯化铁、氯化铝、三氟化硼、氯化锌、溴化锌中的一种或几种。

[0057] 所述步骤I是通过一锅法反应直接合成仙鹤草酚B,即将化合物a、化合物b、甲醛水溶液与碱的水溶液混合搅拌,直接反应得到仙鹤草酚B。其中,所述碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾,较佳的用量为1mmol化合物a:10ml 10%碱水溶液。所述甲醛为多聚甲醛或3.7%甲醛水溶液,较佳的投料比为化合物a:化合物b:甲醛=1:2:2~3。

[0058] 本发明所述的化合物a可通过傅克酰化反应原理制备得到。例如通过以下步骤A制

备得到,即利用Friede-Crafts acylation反应,在路易斯酸催化下使间苯三酚与2-甲基丁酰氯反应,制备得到化合物a。其中,所述路易斯酸为氯化铝、氯化锌、三氟化硼乙醚、氯化锡、氯化铁中的一种或几种,优选氯化锌。



[0060] 本发明提供的仙鹤草酚B的全合成路线与早期文献报道的合成方法相比,具有以下优点:

[0061] (1) 多数反应所需试剂经济易得;反应条件温和,操作简便,实验过程存在风险低。

[0062] (2) 本发明的创新重点在于利用了与酚羟基同样反应良好的新型氨基保护试剂二碳酸二叔丁酯等作为保护试剂,选择性保护化合物b合成过程中各中间体的酚羟基,减少了使用试剂种类并避免了使用毒性试剂如苄基氯等,且本发明上保护基团反应反应迅速、产率较高、脱保护简单,易于操作。

[0063] (3) 步骤C使用了新的还原剂,获得了较高收率。

具体实施方式

[0064] 下面以具体实施例对本发明的技术方案做进一步说明,但本发明的保护范围不限于此:

[0065] 实施例1(化合物a的合成):在50ml圆底烧瓶中加入间苯三酚(1.2611g,10mmol)、氯化锌(6.815g,50mmol)、12ml二硫化碳,室温搅拌下滴加约10ml硝基苯使固体完全溶解。通冷凝水,45℃搅拌30min后缓慢滴加(α -甲基)丁酰氯(1.45ml,11.5mmol),滴加完毕继续搅拌2h。倾入冰水淬灭反应,析出大量黄色固体。加入乙酸乙酯使固体溶解,以水/乙酸乙酯萃取,酯层经无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以乙醇-水重结晶,得淡黄色固体1.936g(收率92%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 5.82(s,2H),3.77(sext, $J=6.8\text{Hz}$,1H),1.76-1.66(m,1H),1.35-1.25(m,1H),1.05(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),0.83(t, $J=7.6\text{Hz}$,3H)。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 209.5,165.0,164.8,104.0,95.3,45.1,26.9,17.0,12.3。HRMS m/z 209.0820[M-H] $^-$ 。

[0066] 实施例2(化合物1的合成):在2000ml三口瓶中加入二水合间苯三酚(100g,0.8mol)、DMF(138g,1.9mol),以1500ml乙酸乙酯为溶剂,起始反应温度-10℃,机械搅拌。缓慢滴加氯化亚砷(356g,3mol),滴加完毕冰浴下继续反应0.5h。移除冰浴,室温搅拌3h有黄色固体析出,过滤。滤饼加水200g并加热至完全溶解,冰箱内冷却过夜,过滤得黄色固体。滤液旋干,加水100g再次重结晶。共得固体110.931g(收率90%)。 ^1H NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ 11.46(s,2H),10.65(s,1H),9.94(s,1H),5.80(s,2H)。 ^{13}C NMR(150MHz,DMSO- d_6) δ 191.4,167.7,164.6,105.0,94.6。

[0067] 实施例3(化合物2的合成):在25ml圆底烧瓶中,依次加入锌粉(0.654g,10mmol)、5ml水,并在冰浴搅拌状态下滴加0.3g浓盐酸,滴加完毕搅拌5min。反应液静置30min后倾去水液,加入5ml乙酸乙酯、化合物1(0.462g,3mmol)。当反应液温度降低至5℃以下时,开始滴

加浓盐酸共1g,滴加完毕继续反应2h后结束。反应液过滤,乙酸乙酯洗涤反应瓶及固体,有机相依次以饱和食盐水、蒸馏水洗涤,无水硫酸钠干燥有机相后减压浓缩,以二氯甲烷/甲醇(30:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得到淡黄色固体0.374g(收率89%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.80(s, 2H), 8.68(s, 1H), 5.79(s, 2H), 1.82(s, 3H)。¹³C NMR(125MHz, DMSO-d₆) δ156.8, 156.0, 101.2, 94.5, 8.5。

[0068] 实施例4(化合物2的合成):在250ml三口瓶中,依次加入锌粉(13.0g, 0.200mol)、100ml水,并在冰浴搅拌状态下滴加6g浓盐酸,氮气保护,滴加完毕搅拌5min。反应液静置30min后倾去水液,加入100ml乙酸乙酯、化合物1(10.0g, 0.0649mol)。当反应液温度降低至5℃以下时,开始滴加盐酸共20g,滴加完毕继续反应2h后结束。反应液过滤,乙酸乙酯洗涤反应瓶及固体,有机相依次以饱和食盐水、蒸馏水洗涤,无水硫酸钠干燥有机相后减压蒸除溶剂得到粗产品。所得固体以乙酸乙酯/石油醚重结晶纯化,得淡黄色固体7.635g(收率84%)。

[0069] 实施例5(化合物3的合成):在100ml单颈瓶中加入化合物2(2.821g, 20.0mmol)、氯化锌(13.630g, 100mmol)、24.0ml二硫化碳,氮气保护下缓慢滴加硝基苯至固体基本溶解(约20.0ml)。通冷凝水,45℃搅拌30min后缓慢滴加正丁酰氯(2.37ml, 23.0mmol),滴加完毕继续搅拌2h后结束,倾入冰水淬灭反应,析出大量橙红色固体。加入乙酸乙酯使固体溶解,依次以蒸馏水、饱和食盐水多次洗涤,无水硫酸钠干燥有机相后减压浓缩得粗产品,以石油醚/乙酸乙酯重结晶,得淡红色固体3.654g(收率87%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ14.01(s, 1H), 10.49(s, 1H), 10.23(s, 1H), 6.00(s, 1H), 2.97(t, J=7.2Hz, 2H), 1.84(s, 3H), 1.61(sext, J=7.2Hz, 2H), 0.92(t, J=7.2Hz, 3H)。¹³C NMR(150MHz, DMSO-d₆) δ205.6, 163.9, 162.8, 160.2, 104.0, 101.9, 94.4, 45.5, 18.3, 14.1, 7.8。

[0070] 实施例6(化合物4的合成):在100ml圆底烧瓶中加入化合物3(1.055g, 5mmol)、25ml二氯甲烷,30℃搅拌状态下依次加入DMAP(0.305g, 2.5mmol)、Boc₂O(2.33ml, 12mmol),继续搅拌5h后结束。减压旋蒸除去溶剂,以水/乙酸乙酯萃取残余物,酯层经无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以石油醚/乙酸乙酯(30:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得淡黄色油状物1.825g(收率89%)。¹H NMR(600MHz, Chloroform-d) δ13.40(s, 1H), 6.62(s, 1H), 2.95(t, J=7.2Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 1.74(sext, J=7.2Hz, 2H), 1.57(s, 9H), 1.57(s, 9H), 1.01(t, J=7.2Hz, 3H)。¹³C NMR(150MHz, Chloroform-d) δ205.8, 163.2, 153.4, 150.8, 150.4, 149.5, 117.6, 111.5, 107.8, 84.5, 84.2, 45.7, 27.7, 27.6, 17.7, 13.8, 8.6。HRMS m/z 409.1859[M-H]⁻。

[0071] 实施例7(化合物4的合成):在100ml圆底烧瓶中加入化合物3(1.055g, 5mmol)、25ml二氯甲烷,50℃搅拌状态下依次加入醋酸锌(0.918g, 5mmol)、Boc₂O(2.33ml, 12mmol),继续搅拌10h后结束。减压旋蒸除去溶剂,以水/乙酸乙酯萃取残余物,酯层经无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以石油醚/乙酸乙酯(30:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得淡黄色油状物1.56g(收率76%)。

[0072] 实施例8(化合物4的合成):在100ml圆底烧瓶中加入化合物3(1.055g, 5mmol)、25ml丙酮,30℃搅拌状态下依次加入三乙胺(0.253g, 2.5mmol)、Boc₂O(2.33ml, 12mmol),继续搅拌5h后结束。减压旋蒸除去溶剂,以水/乙酸乙酯萃取残余物,酯层经无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以石油醚/乙酸乙酯(30:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得淡黄色油状物1.64g

(收率80%)。

[0073] 实施例9(化合物4的合成):在100ml圆底烧瓶中加入化合物3(1.055g,5mmol)、40ml异丙醚,50℃搅拌状态下依次加入DMAP(0.305g,2.5mmol)、Boc₂O(2.33ml,12mmol),继续搅拌10h后结束。减压旋蒸除去溶剂,以水/乙酸乙酯萃取残余物,酯层经无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以石油醚/乙酸乙酯(30:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得淡黄色油状物1.33g(收率65%)。

[0074] 实施例10(化合物4的合成):在500ml圆底烧瓶中加入化合物3(10g,0.05mol)、350ml二氯甲烷,30℃搅拌状态下依次加入DMAP(3.1g,0.025mol)、Boc₂O(25ml,0.13mol),继续搅拌5h后结束。减压旋蒸除去溶剂,加入乙酸乙酯溶解残余物,经水多次洗涤,酯层以无水硫酸钠干燥后减压旋蒸除去溶剂得粗产品约19g。

[0075] 实施例11(化合物5的合成):在100ml圆底烧瓶中,将化合物4(3.0765g,7.5mmol)溶于50.0ml DMF,加入碳酸氢钠(2.520g,30mmol),30℃搅拌30min后加入硫酸二甲酯(1.261g,10mmol),继续搅拌20h。反应完毕以水/乙酸乙酯萃取反应液,酯层经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂,得淡黄色液体3.085g(收率97%)。无需纯化可直接投入下一步反应。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.07(s,1H),3.67(s,3H),2.73(t,J=9.0Hz,2H),2.05(s,3H),1.58(sext,J=9.0Hz,2H),1.50(s,9H),1.46(s,9H),0.91(t,J=9.0Hz,3H)。¹³C NMR(125MHz,DMSO-d₆) δ202.1,156.2,151.0,150.8,150.7,145.3,127.4,122.9,113.6,84.4,62.9,46.0,27.6,17.0,13.8,9.5。HRMS m/z 447.1991[M+Na]⁺。

[0076] 实施例12(化合物b,即伪绵马酚的合成):在25ml圆底烧瓶中加入化合物5(0.424g,1mmol)、5.0ml二氯甲烷、10%盐酸(1.094g,3mmol),40℃搅拌3h。反应完毕,以水/乙酸乙酯萃取反应液,保留酯层,酯层以无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以石油醚/乙酸乙酯(12:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得淡黄色固体0.217g(收率97%),熔程72.1℃-72.9℃。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.36(s,1H),10.45(s,1H),6.17(s,1H),3.66(s,3H),2.93(t,J=9.0Hz,2H),1.95(s,3H),1.59(sext,J=9.5Hz,2H),0.90(t,J=9.0Hz,3H)。¹³C NMR(125MHz,DMSO-d₆) δ205.5,162.4,161.0,160.6,110.0,109.9,99.1,61.9,44.7,18.0,14.2,9.0。HRMS m/z 223.0971[M-H]⁻。

[0077] 实施例13(化合物b,即伪绵马酚的合成):在100ml圆底烧瓶中加入化合物5(2.968g,7mmol)、35.0ml二氯甲烷、10%盐酸(7.658g,21mmol),40℃搅拌3h。反应完毕,以水/乙酸乙酯萃取反应液,保留酯层,酯层以无水硫酸钠干燥后减压浓缩,以石油醚/乙酸乙酯重结晶,得淡黄色固体1.443g(收率92%)。

[0078] 实施例14(仙鹤草酚B的合成):在25ml圆底烧瓶中加入化合物b(0.18g,0.8mmol)、化合物a(0.09g,0.4mmol)、10%碳酸钠水溶液10ml,室温搅拌下缓慢滴加3.7%甲醛水溶液1.4ml。滴加完毕继续搅拌0.5h,以浓盐酸调节pH至约等于1,抽滤,所得固体干燥后以石油醚/乙酸乙酯(60:1)为洗脱剂柱层析分离纯化,得淡黄色固体11mg(收率4%),熔程163℃-165℃。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆ and Chloroform-d) δ12.66(br,2H),3.85-3.81(m,1H),3.74(s,4H),3.67(s,6H),3.02(t,J=7.2Hz,4H),2.03(s,6H),1.77-1.70(m,1H),1.66(sext,J=7.2Hz,4H),1.37-1.29(m,1H),1.08(d,J=6.6Hz,3H),0.92(t,J=7.2Hz,6H),0.85(t,J=7.2Hz,3H)。¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆ and Chloroform-d) δ211.5,206.8,161.2,160.0,159.5,159.3,111.7,109.5,108.2,106.0,104.9,61.7,45.7,44.2,26.9,

18.0, 16.9, 16.7, 14.0, 12.1, 9.4. HRMS m/z 681.2932 $[M-H]^-$.

[0079] 实施例15 (仙鹤草酚B的合成): 在25ml圆底烧瓶中加入化合物b (0.448g, 2mmol)、碳酸氢钠 (1.344g, 16mmol)、多聚甲醛 (0.240g, 8mmol)、丙酮10ml, 室温搅拌15h。过滤, 滤液以浓盐酸调节pH至中性, 水/乙酸乙酯萃取后蒸除有机层溶剂, 得淡黄色固体 (0.45g)。在该圆底烧瓶中继续加入化合物a (0.126g, 0.6mmol)、氯化铝 (0.267g, 2mmol)、四氢呋喃5ml, 65℃回流下搅拌2h。减压旋蒸除去溶剂, 残余物以水/乙酸乙酯萃取, 酯层浓缩后以石油醚/乙酸乙酯 (60:1) 为洗脱剂柱层析分离纯化, 得淡黄色固体0.336g (收率82%)。