



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00808778.4

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1207292C

[22] 申请日 2000.3.29 [21] 申请号 00808778.4

[30] 优先权

[32] 1999.4.15 [33] US [31] 09/292244

[86] 国际申请 PCT/US2000/008249 2000.3.29

[87] 国际公布 WO2000/063201 英 2000.10.26

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.10

[71] 专利权人 马尔斯公司

地址 美国弗吉尼亚州

[72] 发明人 L·J·罗曼茨克 A·巴萨克

C·A·汤森

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其灏

权利要求书 5 页 说明书 56 页 附图 8 页

[54] 发明名称 制备矢车菊苷配质低聚物的合成方法

[57] 摘要

本发明公开了生产具有“n”个矢车菊苷配质单体单元的线性和分支的矢车菊苷配质低聚物的方法，其中 n 为 2 至 18。所述方法包括使受保护的活化单体与未受保护的单体偶合以生成部分受保护的(4→8)二聚体。任选用活化的受保护单体将所述二聚体封端、偶合以生成部分受保护、任选封端的三聚体并且去保护。重复所述步骤以生成更高级的低聚物。本发明也提供了生成(8→8)、(8→6)和(6→6)的二聚体和二重分支低聚物的方法。在某些条件下生成结晶的 8-溴四-O-苄基(-)-表儿茶素。

ISSN 1008-4274

1. 一种制备矢车菊苷配质二聚体的方法，所述方法包括以下步骤：
5

(a) 用不会使单体的 A 环失活的可除去的保护基团保护矢车菊苷配质单体的各个酚羟基并且所述保护基团选自苄基、对甲氧基苄基、叔丁基和三苯甲基，其中所述保护步骤在非质子溶剂中实施，所述非质子溶剂二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和二甲基亚砷；

(b) 采用有机酸的铅(IV)盐，通过引入酸基活化步骤(a)化合物的
10 C-4 位的偶合以提供一种活化的化合物；和

(c) 在路易斯酸的存在下，使步骤(b)的活化化合物与未受保护的矢车菊苷配质单体偶合以生成二聚体。

2. 一种制备线性矢车菊苷配质低聚物的方法，该方法包括以下步骤：
15

(a) 通过权利要求 1 定义的方法制备部分保护的矢车菊苷配质二聚体，其中所述顶部基体的酚羟基用不使受保护的基体的 A 环失活的可除去的保护基团保护并且所述保护基团选自苄基、对甲氧基苄基、叔丁基和三苯甲基；

(b) 用使所述掩蔽的、受保护的二聚体的底部基体失活的可除去的掩蔽基团掩蔽在步骤(a)定义的底部基体的未受保护的酚羟基和两个
20 C-3 位置的羟基，并且所述掩蔽基团选自酰基、芳酰基、氨基甲酸根、碳酸根和芳基磺酰基；

(c) 使步骤(b)的二聚体的顶部基体去保护从而提供一种去保护的、掩蔽的二聚体，由此在所述二聚体的去保护的顶部基体的 C-8 位置进行偶合；
25

(d) 在路易斯酸的存在下，用没有封端或已封端的、受保护的、活化的单体偶合步骤(c)的二聚体以形成三聚体，其中所述三聚体的顶部基体为受保护的封端基体或受保护的没有封端的基体，其中在 C-8

位置上进行偶合；

(e) 用如上限定的可除去的掩蔽基团掩蔽步骤(d)的已封端或没有封端的三聚体；

(f) 使步骤(e)的已封端或没有封端的、受保护的、掩蔽的三聚体去保护从而形成已封端或没有封端的三聚体；

和

(g)如需要较高级的低聚物，就重复或交替步骤(a)-(f)，所述低聚物中的基体数为 4-18。

3. 一种制备分支的矢车菊苷配质低聚物的方法，所述方法包括以下步骤：

(a) 通过权利要求 1 中定义的方法，制备未封端或封端的、部分受保护的矢车菊苷配质二聚体，其中用不使受保护基体的 A 环失活的可除去的保护基团保护顶部基体的酚羟基，而底部基体具有游离的酚羟基并且所述保护基团选自苄基、对甲氧基苄基、叔丁基和三苯甲基；

(b) 在路易斯催化剂的存在下，使步骤(a)的二聚体与未封端或封端的、受保护的、活化的矢车菊苷配质单体偶合以形成分支的三聚体；

(c) 使步骤(b)的三聚体去保护；和

(d)如需要具有 4-18 个包括(4→8)、(4→6)、(6→4)和/或(8→4)键合的基体的矢车菊苷配质低聚物，就按顺序，交替或者以组合方式实施以下的一个步骤；

(i) 在路易斯酸的存在下，将步骤(c)的三聚物与没有封端或已封端的、受保护的矢车菊苷配质单体进行偶合；或

(ii)用选自酰基、芳酰基、氨基甲酸根、碳酸根和芳基磺酰基的可除去的掩蔽基团掩蔽步骤(b)的三聚物，使受掩蔽的三聚物去保护，并在路易斯酸的存在下，使受掩蔽的三聚物与未受保护或受保护的、封端的活化的矢车菊苷配质单体进行偶合。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 的方法，该方法，所述方法还包括使二聚体或低聚物去保护以及包括或不包括使所述二聚体或低聚物解蔽

和/或解封的步骤。

5. 根据权利要求2或3的方法,其中所制备的低聚物为低聚物5-12。
6. 根据权利要求5的方法,其中所制备的低聚物为低聚物5。
- 5 7. 权利要求1、2或3的方法,其中所述矢车菊苷配质单体相同或不同。
8. 权利要求2的方法,其中所制备的线性矢车菊苷配质低聚物的键合为(4→8)。
9. 权利要求3的方法,其中所制备的分支的矢车菊苷配质低聚物的键合为(4→6)、(4→8)、(6→4)和/或(8→4)。
- 10 10. 权利要求4的方法,其中通过碱水解实施所述解蔽步骤。
11. 权利要求1的方法,其中用于活化C-4位所引入的酸基为乙酰基、甲酸基或丙酸基;其中用于所述活化的铅盐为四乙酸铅、四甲酸铅或四丙酸铅;并且其中所述溶剂为苯。
- 15 12. 权利要求11的方法,其中进一步包括在所述活化步骤采用有机酸。
13. 权利要求12的方法,其中所述有机酸与在所述铅盐中所用的有机酸相同。
14. 权利要求13的方法,其中所述有机酸为甲酸、乙酸或丙酸。
- 20 15. 权利要求2或3的方法,其中封端基团为卤素基团。
16. 权利要求15的方法,其中卤素基团为溴或碘基团。
17. 权利要求4的方法,其中用烷基锂实施所述解封步骤。
18. 权利要求17的方法,其中所述烷基锂为正丁基锂或叔丁基锂。
- 25 19. 权利要求2或3的方法,其中通过氢解实施所述去保护步骤。
20. 一种制备具有(8↔8)键合的矢车菊苷配质二聚体的方法,所述方法包括以下步骤:
 - (a) 溴化在C-8位置上的第一和第二保护的单体以形成第一和第

二 8-溴保护的单体，其中所述保护的单体是通过选自苄基、对甲氧基苄基、叔丁基和三苯甲基的可除去的保护基团来保护的；

(b) 在钨₍₀₎的存在下，使所述第一 8-溴保护的单体与六烷基二锡烷反应以提供受保护的单体-8-三烷基锡烷；

5 (c) 采用四(三苯基膦)钨₍₀₎的苯溶液，使步骤(b)的产物与第二 8-溴保护的单体进行偶合以生成(8↔8)偶合的二聚体；和

(d) 使步骤(c)的产物去保护以生成(8↔8)二聚体。

21. 一种制备具有(6↔6)键合的矢车菊苷配质二聚体的方法，所述方法包括以下步骤：

10 (a) 溴化在 C-6 位置上的第一和第二保护的单体以形成第一和第二 6-溴保护的单体，其中所述保护的单体是通过选自苄基、对甲氧基苄基、叔丁基和三苯甲基的可除去的保护基团来保护的；(b) 在钨₍₀₎的存在下，使第一 6-溴保护的单体与六烷基二锡烷反应从而提供受保护的单体-6-三烷基锡烷；

15 (c) 使用四(三苯基膦)钨₍₀₎的苯溶液，使步骤(b)的产物与所述第二 6-溴保护的单体偶合生成(6→6)偶合的二聚体；和

(d) 使步骤(c)的产物去保护从而生成(6→6)二聚体。

22. 一种制备具有(6↔8)键合的矢车菊苷配质二聚体的方法，所述方法包括以下步骤：

20 (a) 溴化在 C-6 位置上的第一保护的单体和 C-8 位置上的第二保护的单体以形成第一 6-溴保护的单体和第二 8-溴保护的单体，其中所述保护的单体是通过选自苄基、对甲氧基苄基、叔丁基和三苯甲基的可除去的保护基团来保护的；

(b) 在钨₍₀₎的存在下，使所述第一 6-溴保护的单体与六烷基二锡烷
25 反应从而提供受保护的单体-6-三烷基锡烷；

(c) 使用四(三苯基膦)钨₍₀₎的苯溶液，使步骤(b)的产物与所述第二 8-溴保护的单体偶合生成(6→8)偶合的二聚体；和

(d) 使步骤(c)的产物去保护从而生成(6→8)二聚体。

23. 一种制备具有(8 \leftrightarrow 6)键合的矢车菊苷配质二聚体的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 溴化在 C-8 位置上的第一保护的单体和 C-6 位置上的第二保护的单体以形成第一 8-溴保护的单体和第二 6-溴保护的单体,其中所述保护的单体是通过选自苄基、对甲氧基苄基、叔丁基和三苯甲基的可除去的保护基团来保护的;

(b) 在钯₍₀₎的存在下,使所述第一 8-溴保护的单体与六烷基二锡烷反应从而提供受保护的单体-8-三烷基锡烷;

(c) 使用四(三苯基膦)钯₍₀₎的苯溶液,使步骤(b)的产物与所述第二 6-溴保护的单体偶合生成(8 \rightarrow 6)偶合的二聚体; 和

(d) 使步骤(c)的产物去保护从而生成(8 \rightarrow 6)二聚体。

24. 一种结晶的 8-溴-4-O-苄基(-)表儿茶素。

制备矢车菊苷配质低聚物的合成方法

5

发明领域

本发明涉及合成的矢车菊苷配质低聚物以及生产和使用所述低聚物的方法。

发明背景

10

多酚是存在于许多植物中的非常多的一类化合物(Ferreira, D., Steynberg, J.P., Roux, D.G.和 Brandt, E.V., *Tetrahedron*, **48**(10), 1743-1803(1992)), 其中的一些进入食物链。在一些情况下它们代表人类食物中的一类重要的化合物。尽管一些多酚被认为是没有营养的, 但由于它们对健康可能具有有益的效果, 使得对这些化合物的重视程度日益增加。

15

例如, 在实验性动物研究中已经证明五羟黄酮具有抗癌活性(Decshner, E.E., Ruperto, J., Wong, G.和 Newmark, H.L., *Carcinogenesis*, **7**, 1193-1196(1991)和 Kato, R., Nakadate, T., Yamamoto, S 和 Sugimura, T., *Carcinogenesis*, **4**, 1301-1305(1983))。已经证明(+)-儿茶素和(-)-表儿茶素具有抑制白血病逆转录酶活性(Chu, S.-C., Hsieh, Y.-S 和 Lim, J.-Y., *J. of Natural Products*, **55**(2), 179-183(1992))。已经证明 Nobatanin(一种低聚的可水解的单宁)具有抗肿瘤活性(Okuda, T., Yoshida, T.,和 Hatano, T., 多酚的分子结构和药理学活性-低聚的可水解的单宁和其它物质-发表于 XVIth International Conference of the Group Polyphenols, Lisbon, Portugal, July 13-16, 1992)。统计学报也证明了在产茶的日本胃癌的死亡率低许多。已报导在绿茶中的表儿茶素(Epigallocatechin)没食子酸具有药理学活性抑制了小鼠皮肤肿瘤(Okuda 等, 出处同上)。还证明鞣花酸在各种动物肿瘤模型中具有抗

25

癌活性(Boukharta, M., Jalbert, G.和 Castonguay, A.,鞣花丹宁和鞣花酸作为癌症化疗剂的功效-发表于 XVIth International Conference of the Group Polyphenols, Lisbon, Portugal, July 13-16, 1992)。Kikkoman Corporation 申请专利的原花色素低聚物被用作抗突变剂。酚类化合物在食物中的应用和它们在实验性动物模型中对肿瘤生长的控制最近发表于 202nd National Meeting of the American Chemical Society(食物中的酚类化合物和它们对于健康的影响 I, Analysis, Occurrence & Chemistry, Ho, C-T., Lee, C.Y.和 Huang, M-T.编辑, ACS Symposium Series 506, American Chemical Society, Washington, D.C.(1992); 食物中的酚类化合物和它们对于健康的影响 II, 抗氧化剂和防癌, Huang, M-T. Ho, C-T.和 Lee, C.Y. 编辑, ACS Symposium Series 506, American Chemical Society, Washington, D.C.(1992))。

但是, 这些文献资料没有涉及咖啡提取物或其化合物或者涉及任何制备这些提取物或其化合物的方法, 或者涉及在 1996 年 9 月 10 授予 Romanczyk 等人的美国专利 5,554,645、1998 年 1 月 27 日授予 Romanczyk 等人的美国专利 5,712,305 和 1997 年 7 月 22 日授予 Walker 等人的美国专利 5,650,432 中所述的各种应用。

现已建立回收一定范围的矢车菊苷配质低聚物的离析、分离、纯化和鉴定的方法从而对体外和体内的生理活性评估进行比较。例如, 通过五聚体至十聚体的矢车菊苷配质, 而不是通过四聚体化合物来表征抗癌活性。当前, 克数量的纯(>95%)五聚体通过时间消耗(time-consuming)法获得。这些方法不足以获得用于大规模药理学和生物利用率研究的足量的五聚体。由于在天然产物中的浓度远低于五聚体, 需要更多的努力去获得多-克数量的较高级的低聚物(六聚体至十聚体)以进行类似的研究。此外, 增加低聚物的尺寸增加了结构的复杂性。一些因素如包括在不同黄烷间(interflavan)键合位置的低聚物的单体单元的手性、黄烷间键的动态旋转异构化、吡喃环的构象态以及在亲核中心的多点键合限制了用于后续鉴定的分离和纯化

的目前的分析方法的有效性。

例如, 过去在含水介质中采用无机酸作为催化剂偶合游离酚形式的单体单元的尝试并不成功。收率低、进行的反应的选择性差以及低聚物难以分离(Stynberg, P.J., Nel, R.J.,和 Ferreira, D., *Tetrahedron*, 54, 8153-8158(1998); Botha, J.J., Young, D.A., Ferreira, F.,和 Roux, D.J.J., *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I*, 1213-1219(1981))。

通过 Kawamoto, H., Nakatsubo, F.和 Murkami K.,在 *Mokuzai Gakkashi*, 37,741-747(1991)中所述的方法制备苜基化单体, 其中使用苜基溴与碳酸钾(K_2CO_3)和二甲基甲酰胺(DMF)结合。但是收率只有大约 40%。另外, 竞争的 C-苜基化作用生成混合产物, 使得目标单体的分离更加困难。还在(+)-儿茶素的 C-2 和 C-3 位置观察到部分外消旋作用(Pierre, M.-C.等, *Tetrahedron Letters*, 38:32, 5639-5642(1997))。

在文献中提到了用于氧化官能化的两种基本方法(Betts, M.J., Brown, B.R.和 Shaw, M.R., *J.Chem.Soc., C*. 1178(1969); Steenkamp, J.A., Ferreira, D.和 Roux, D.J., *Tetrahedron Lett.*, 26, 3045-3048(1985))。在较早的方法中, 用四乙酸铅(LTA)的苯溶液处理受保护的(+)-儿茶素从而生成 4 β -乙酸基衍生物, 该衍生物随后水解成 3,4-二醇。在矢车菊苷配质的仿生合成中, 黄烷-3,4-二醇是原始的亲电性物质。但是在 C-5 位置具有氧官能团的黄烷-3,4-二醇不能从天然源中获得, 因而必须通过合成得到。因此, 前手性苜基位置的氧化官能化以形成 3,4-二醇为合成矢车菊苷配质提供了充分的可行性。这个反应的主要缺点是在 LTA 氧化中乙酸盐的收率低(30-36%)。C-4 位置的氧化官能化的更新的方法依靠使用 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌(DDQ)。在这种方法中, 用 DDQ 的甲醇溶液处理受保护的单体。它可以立体有择方式在 C-4 位置引入甲氧基。收率约为 40-50%。

存在许多关于在含水的酸中单体间偶合反应和它们的 3,4-二醇的报导。这些方法是不令人满意的, 因为收率低、缺乏专一性并且

难以从水介质中进行纯化。Kawamoto, H., Nakatsubo, F.和 Murakami, K., *J. of Wood Chem. Tech.*, 9, 35-52(1989)报导了四氯化钛(TiCl_4)介质偶合 4-羟基四-O-苄基(+)-儿茶素和 5 当量(eq)的四-O-苄基(+)-儿茶素从而生成 $4\alpha \rightarrow 8$ 和 $4\beta \rightarrow 8$ 二聚体的 3:2 混合物。

5 因此, 需要提供大量的结构限定的低聚物用于体外和体内评估的合成方法。这些合成方法可能导致生成多构象低聚物, 一些与自然界中的相同, 其它为稀有或“非天然”型。因此, 研究一种能够大量提供任何所需的矢车菊苷配质低聚物的通用的合成方法是有利的。

10

发明概述

本发明提供了一种制备部分受保护的矢车菊苷配质二聚体的方法。所述方法包括:

15 (a) 用可除去的保护基团保护矢车菊苷配质单体的各个酚羟基, 所述保护基团不使单体的 A 环失活, 其中所述保护步骤在非质子溶剂中进行;

(b) 通过采用有机酸的铅(IV)盐引入酸基来活化步骤(a)的化合物的 C-4 位置的偶合从而提供一种活化化合物; 和

20 (c) 在偶合催化剂的存在下, 使步骤(b)的活化化合物与未受保护的矢车菊苷配质单体偶合从而生成二聚体。

本发明还提供了一种制备线性矢车菊苷配质低聚物的方法。所述方法包括以下步骤:

25 (a) 制备部分保护的矢车菊苷配质二聚体, 其中用不使受保护的基体的 A 环失活的可除去的保护基团保护顶部基体(top mer)的酚羟基;

(b) 采用使掩蔽、受保护的二聚体的底部基体失活的可除去的掩蔽基团掩蔽步骤(a)的底部基体的未受保护的酚羟基和 C-3 位置基体的羟基;

(c) 使步骤(b)的二聚体的顶部基体去保护从而提供一种去保护的、掩蔽的二聚体;

(d) 用没有封端或封端的、受保护的、活化的单体偶合步骤(c)的二聚体以形成三聚体, 其中所述三聚体的顶部基体为受保护的封端基体或受保护的没有封端基体, 并且其中在 C-8 位置上进行偶合;

5

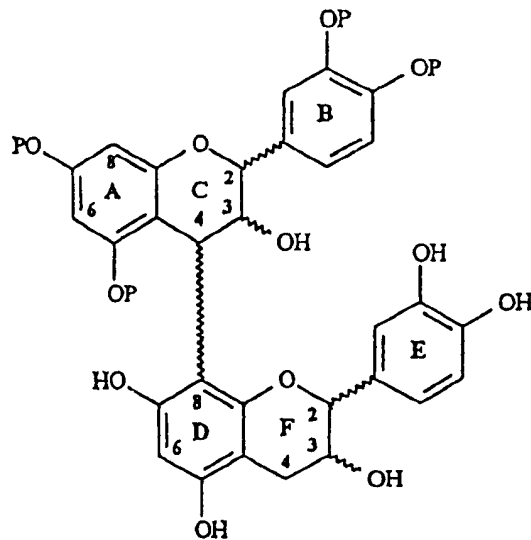
(e) 掩蔽步骤(d)的没有封端或已封端的三聚体;

(f) 使步骤(e)的没有封端或已封端的、受保护的、掩蔽的三聚体去保护从而形成没有封端或已封端的掩蔽的三聚体;

和

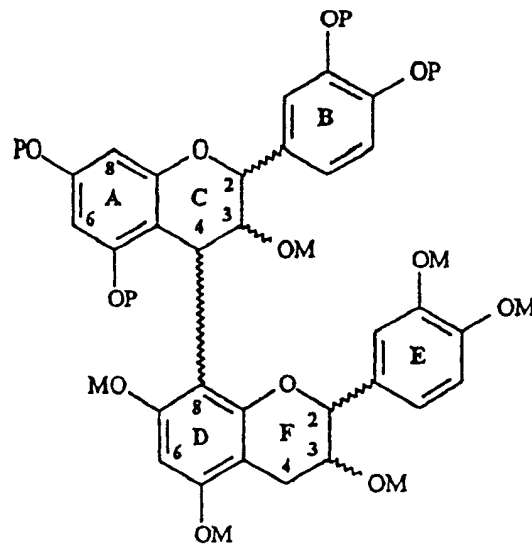
10 (g) 任选重复或交替步骤(a)-(f)从而制备较高级的低聚物, 其中基体数为 4-18。

在下面的示例性的化合物中, P 为保护基团, B 为封端基团, M 为掩蔽基团。下面的化合物是部分受保护的矢车菊昔配质二聚体的例子。

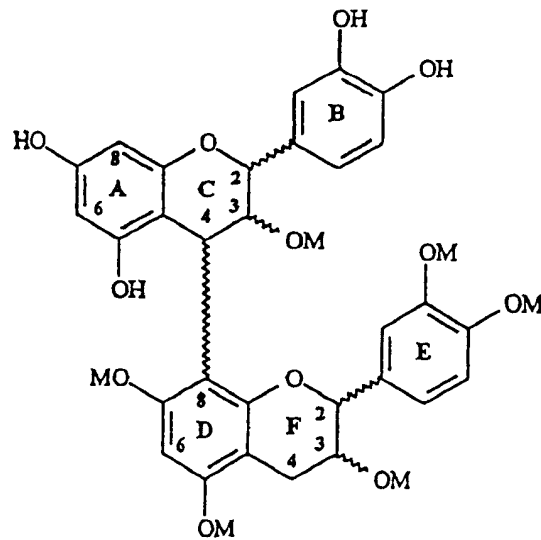


15

下面化合物为在上面步骤(b)中形成的受保护的掩蔽二聚体的例子。

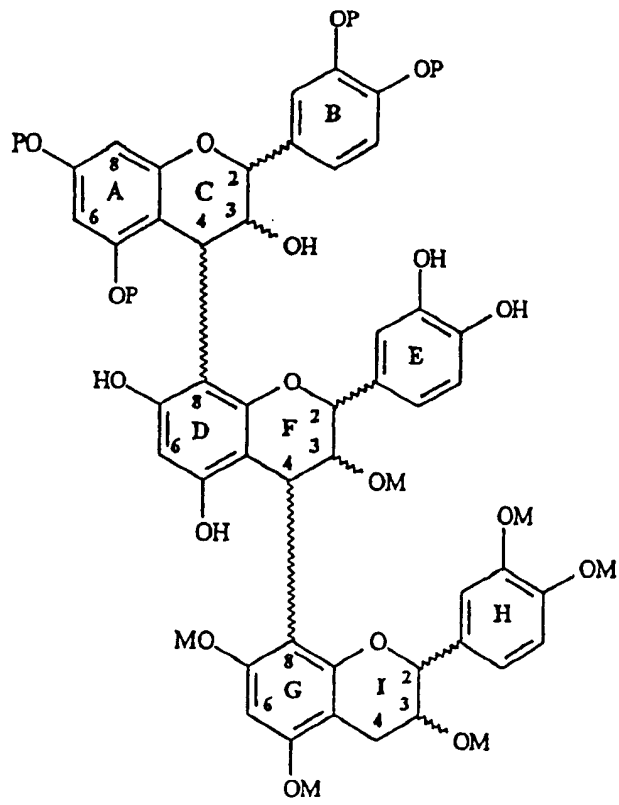


下面的化合物为在上面步骤(c)中形成的去保护的掩蔽二聚体的例子。

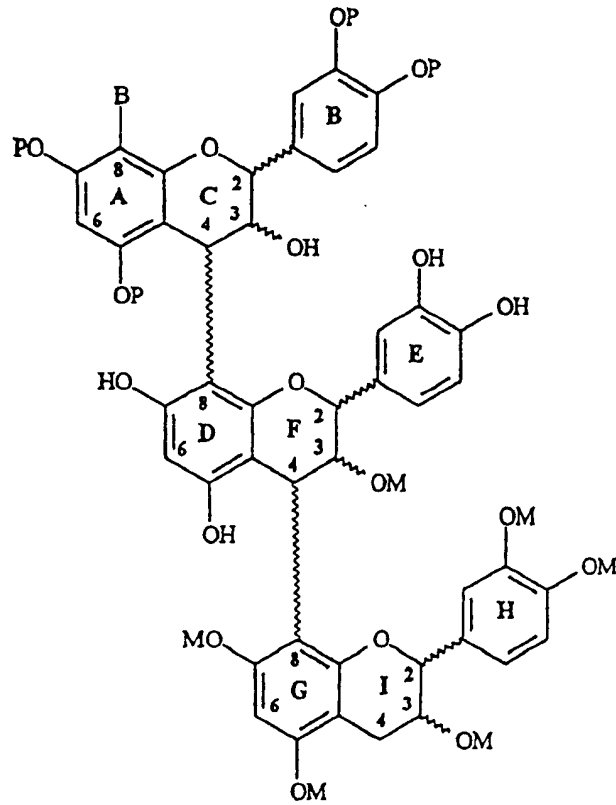


5

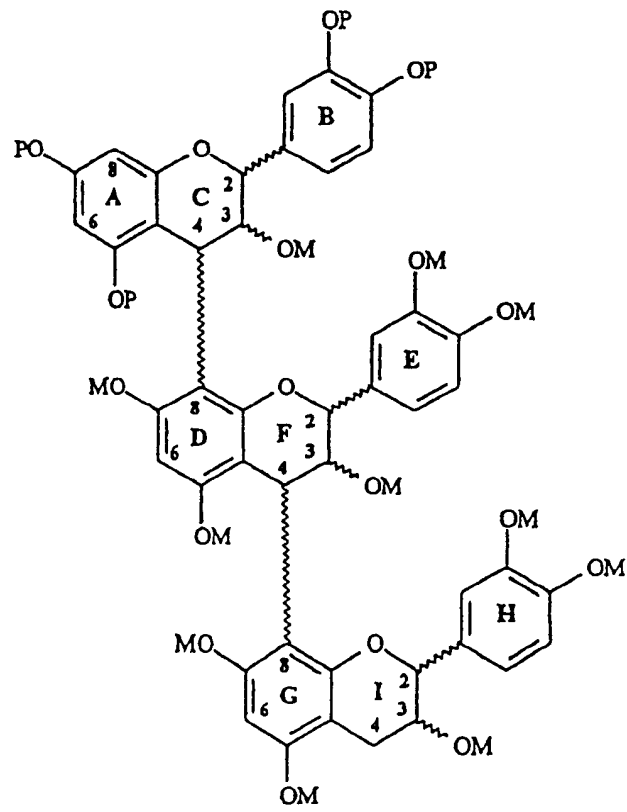
下面的化合物为受保护的、掩蔽的、封端的线性三聚体的例子。



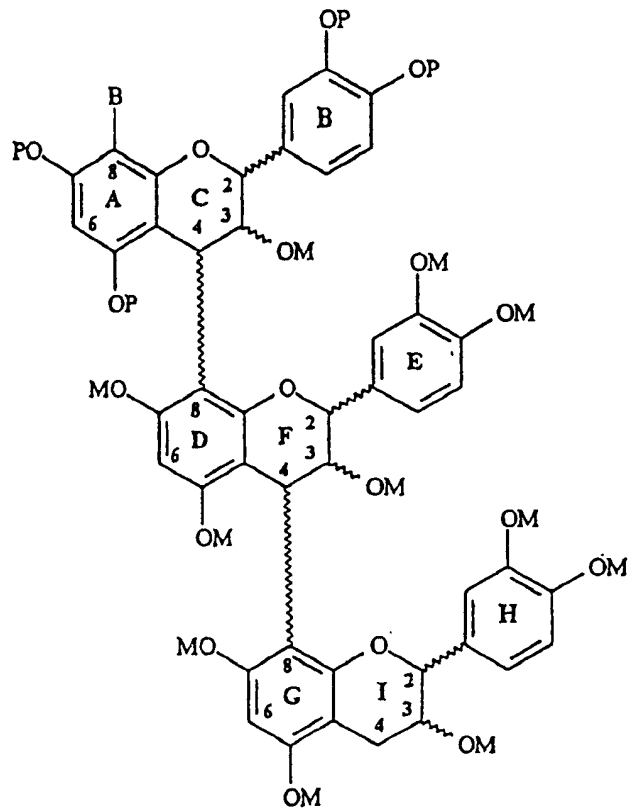
或



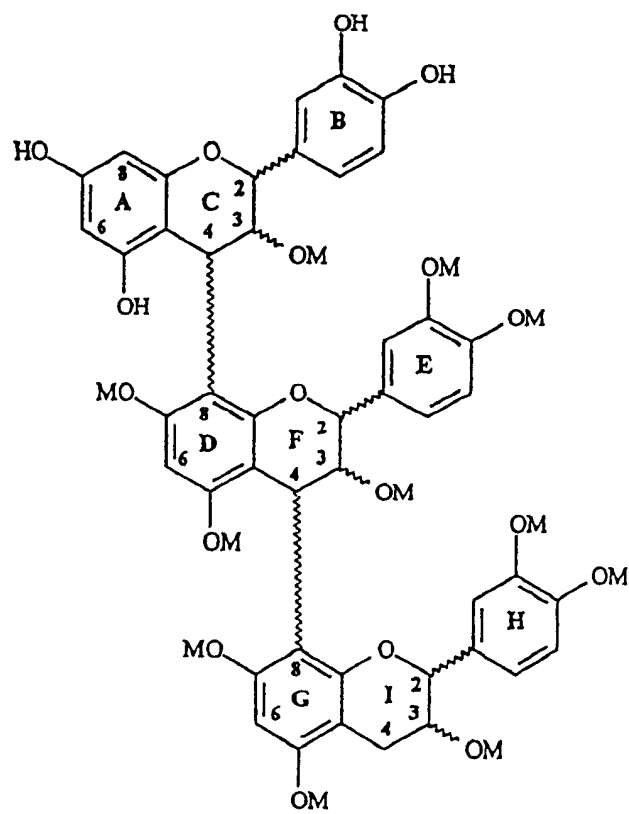
下面的化合物为步骤(d)中没有封端和已封端受保护的掩蔽的线性三聚体的例子。



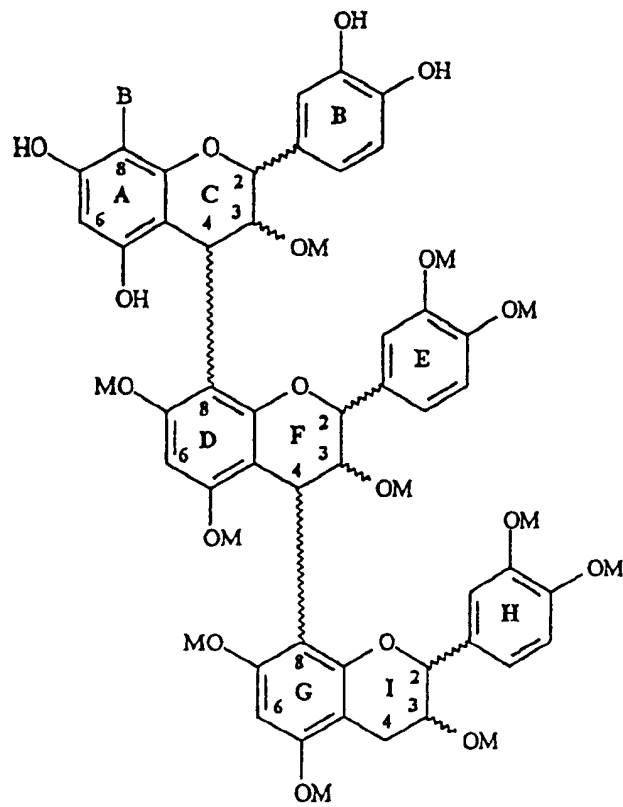
或



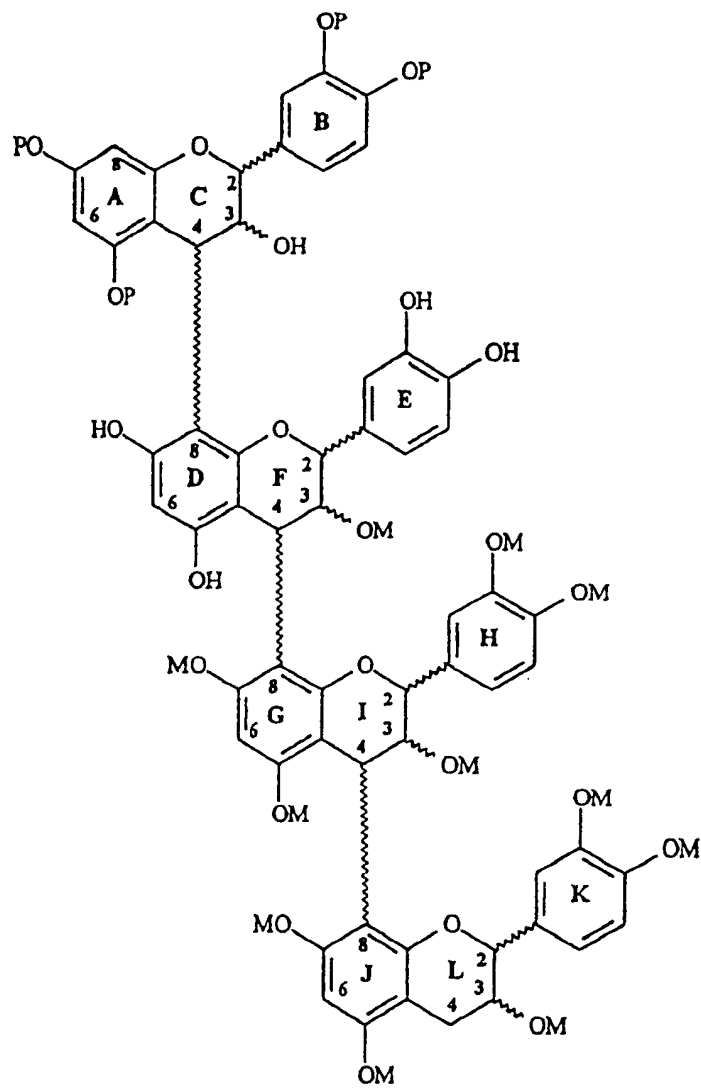
下面的化合物为步骤(e)中没有封端和/或已封端的、去保护的掩蔽的线性三聚体的例子。



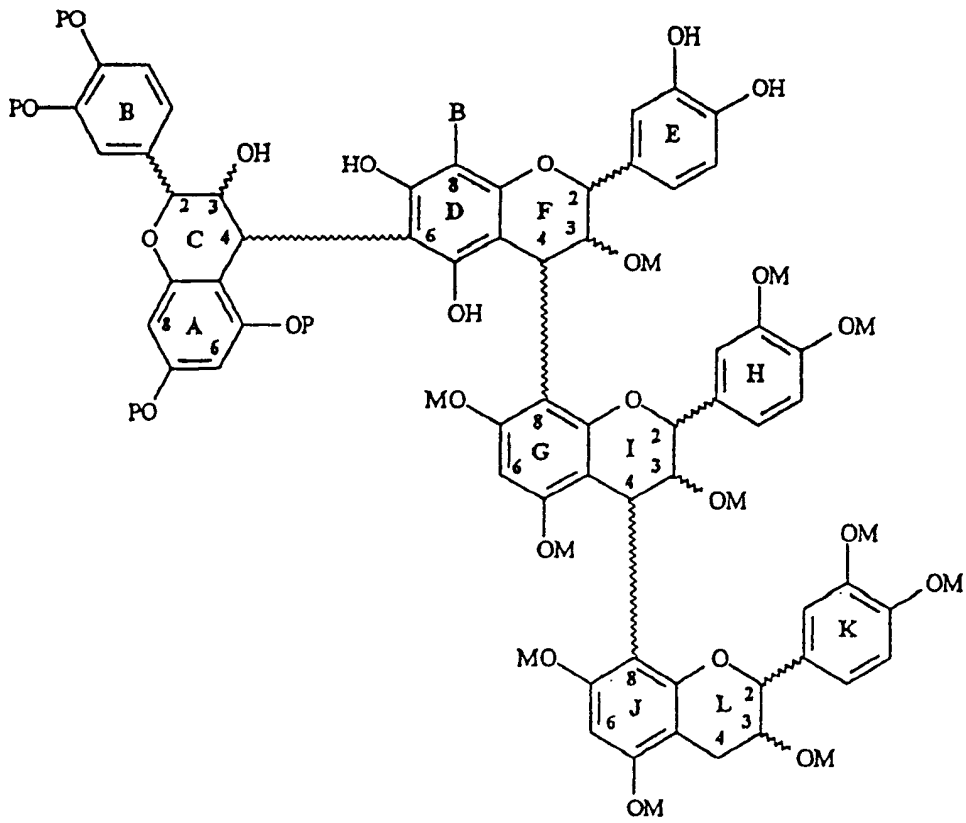
或



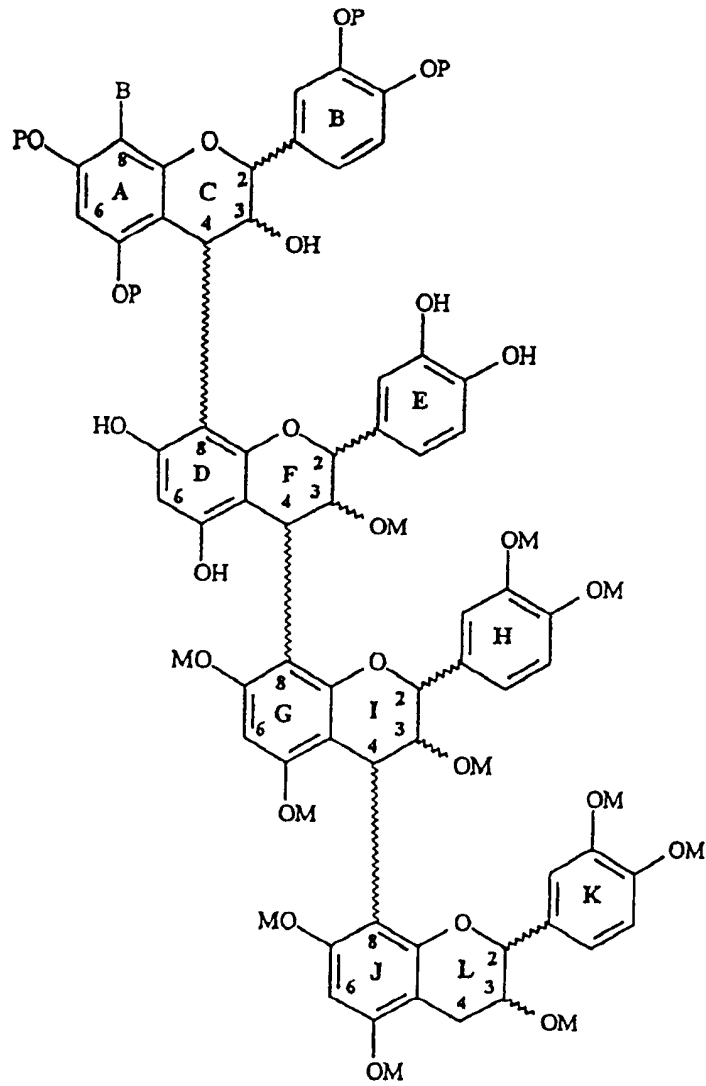
下面的化合物为来自任选重复或选择步骤(a)-(f)以制备较高级低聚物(其中基体数为4)的化合物的例子。



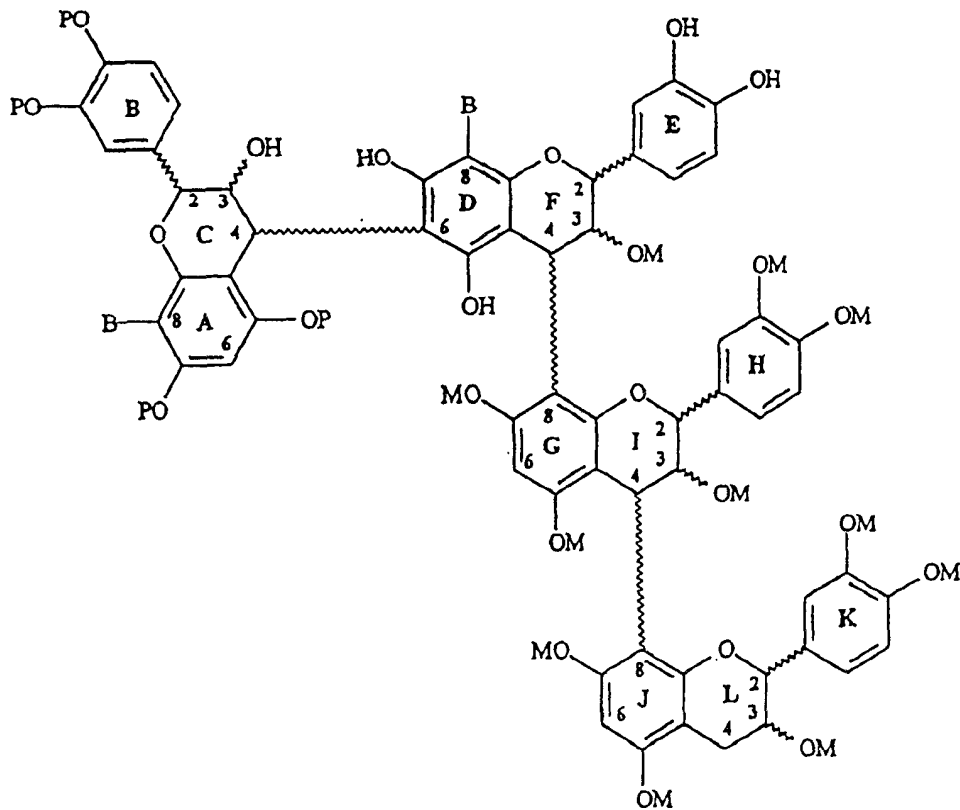
或



或



或



本发明也提供了一种制备分支的矢车菊苷配质低聚物的方法。

所述方法包括以下步骤：

5 (a) 制备没有封端或已封端的、部分受保护的矢车菊苷配质二聚体，其中采用不使受保护的基体的 A 环失活的可除去的保护基团保护顶部基体的酚羟基，而底部基体具有游离的酚羟基；

(b) 使步骤(a)的二聚体与没有封端或已封端的、受保护的、活化的矢车菊苷配质单体偶合以形成分支的三聚体；

(c) 将步骤(b)的三聚体去保护；和

10 (d) 任选按顺序、交替或者以组合方式实施以下的一个步骤以提供具有 4-18 个包括(4→8)、(4→6)、(6→4)和/或(8→4)键合的基体的矢车菊苷配质低聚物。

i 使步骤(c)的低聚物与没有封端或已封端的、受保护的矢车菊苷配质单体进行偶合；

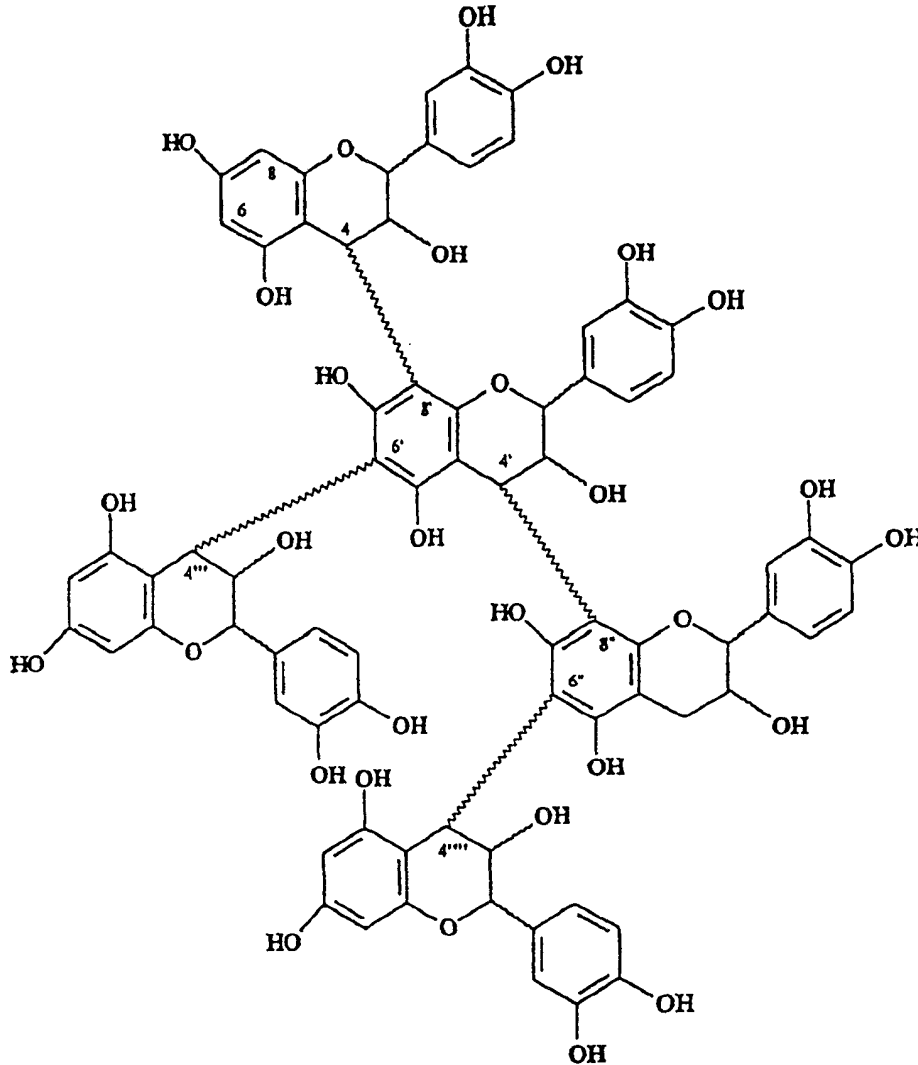
15 ii 掩蔽步骤(c)的低聚物，使受掩蔽的低聚物去保护，并使受掩

蔽的低聚物与未受保护或受保护的、已封端的活化的矢车菊苷配质单体进行偶合。

5 通过使二聚体或低聚物，如果需要，使二聚体或低聚物解蔽和/或解封得到游离酚形式的矢车菊苷配质二聚体、线性矢车菊苷配质低聚物或分支的矢车菊苷配质低聚物。所述二聚体或低聚物可以含有相同或不同的表儿茶素或儿茶素基体。优选n为5-12，更优选n为5。在线性低聚物中的键合为(4→6)、(4→8)和/或(4→6)。在分支的低聚物中的键合为(4→6)、(4→8)、(6→4)和/或(8→4)。

10 所述受保护的基团可为苄基、对甲氧基苄基、叔丁基或三苯甲基；优选苄基。在保护步骤中使用的非质子溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基亚砷；优选二甲基乙酰胺。酸基活化基团通常为乙酸基、甲酸基或丙酸基；优选乙酸基。使用铅(IV)盐如四乙酸铅、四甲酸铅或四丙酸铅实施所述活化。优选还使用与用于制备铅盐的相同的有机酸实施所述活化步骤。合适的有机酸包括甲酸、乙酸和丙酸。15 优选用于活化步骤的溶剂为苯。所述封端基团为卤素基团，优选溴或碘基团。采用烷基锂如叔丁基锂或正丁基锂实施所述解封步骤。通过碱水解实施所述解蔽步骤。通过氢解实施去保护步骤。

具有下面结构的二重分支的低聚物:



可以通过包括以下步骤的方法制备:

5 (a) 采用不使单体的 A 环失活的第一可除去保护基团来保护第一矢车菊苷配质单体的各个酚羟基, 其中在非质子溶剂中实施保护步骤以提供一种受保护的单体;

(b) 通过使用有机酸的铅盐引入一个酸基来活化步骤(a)的化合物的 C-4 位置的偶合从而提供活化的受保护的单体;

10 (c) 在偶合催化剂的存在下, 采用未受保护的矢车菊苷配质单体偶合步骤(b)的化合物从而提供部分保护的二聚体;

- (d) 掩蔽步骤(c)的二聚体提供掩蔽的部分保护的二聚体;
- (e) 使步骤(d)的受掩蔽的、部分保护的二聚体去保护以提供一种受掩蔽的二聚体;
- (f) 使步骤(e)的受掩蔽的二聚体与 4 β -乙酰基保护的矢车菊苷配质单体偶合从而生成三聚体;
- 5 (g) 使步骤(f)的三聚体与 4 β -乙酰基矢车菊苷配质单体偶合从而生成矢车菊苷配质四聚体;
- (h) 使步骤(g)的四聚体解蔽; 和
- (i) 使步骤(h)的四聚体与 4 β -乙酰基矢车菊苷配质单体偶合从而生成矢车菊苷配质五聚体。
- 10

可以重复以上至(i)的步骤从而生成含有 n 个基体的多重分支的矢车菊苷配质低聚物, 其中 n 为 6-18 的整数。

本发明提供了一种制备具有(8 \leftrightarrow 8)键合的矢车菊苷配质二聚体的方法。所述方法包括以下步骤:

- 15 (a) 在钇_(o)的存在下使第一 8-溴保护的单体与六烷基二锡烷反应从而提供受保护的单体-8-三烷基锡烷;
- (b) 采用四(三苯基膦)钇_(o)的苯溶液, 使步骤(a)的化合物与第二 8-溴保护的单体偶合生成(8 \leftrightarrow 8)偶合的二聚体; 和
- (c) 使步骤(b)的化合物去保护生成(8 \leftrightarrow 8)二聚体。

20 本发明也提供了一种生成具有(6 \leftrightarrow 6)键合的矢车菊苷配质二聚体的方法。所述方法包括以下步骤:

- (a) 在钇_(o)锡的存在下, 使第一 6-溴保护的单体与六烷基二锡烷反应从而提供受保护的单体-6-三烷基锡烷;
- (b) 使用四(三苯基膦)钇_(o)的苯溶液, 使步骤(a)的化合物与第二 6-溴保护的单体偶合生成(6 \leftrightarrow 6)偶合的二聚体; 和
- 25 (c) 使步骤(b)的化合物去保护从而生成(6 \leftrightarrow 6)二聚体。

本发明也提供了一种生成具有(6 \leftrightarrow 8)键的矢车菊苷配质二聚体的方法。所述方法包括以下步骤:

(a) 在钇_(o)的存在下, 使第一 6-溴保护的单体与六烷基二锡烷反应从而提供受保护的单体-6-三烷基锡烷;

(b) 使用四(三苯基膦)钇_(o)的苯溶液, 使步骤(a)的化合物与第二 8-溴保护的单体偶合生成(6↔8)偶合的二聚体; 和

5 (c) 使步骤(b)的化合物去保护从而生成(6↔8)二聚体。

本发明也提供了一种制备具有(8↔6)键合的矢车菊苷配质二聚体的方法。所述方法包括以下步骤:

(a) 在钇_(o)的存在下使第一 8-溴保护的单体与六烷基二锡烷反应从而提供一种受保护的单体-8-三烷基锡烷;

10 (b) 使用四(三苯基膦)钇_(o)的苯溶液, 使步骤(a)的化合物与第二 6-溴保护的单体偶合生成(8↔6)偶合的二聚体; 和

(c) 使步骤(b)的化合物去保护生成(8↔6)二聚体。

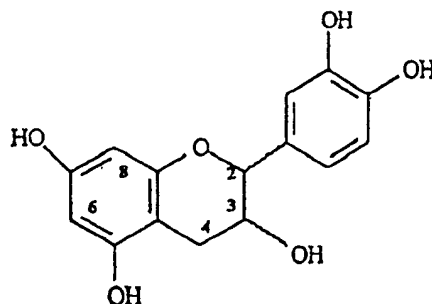
15 本发明的方法与先前制备矢车菊苷配质低聚物的方法比较具有重要的优点和效率, 它们包括更好的收率、更好的选择性和更容易的产物分离。通过在二甲基乙酰胺而不是二甲基甲酰胺中实施保护步骤, 可以更容易地控制酚羟基的部分或全部保护。

当在保护步骤中采用二甲基乙酰胺作为溶剂时, 本发明还提供了结晶的 8-溴-4-O-苄基(-)儿茶素。

20

本发明的详细描述

包括矢车菊苷配质的单体具有以下结构:

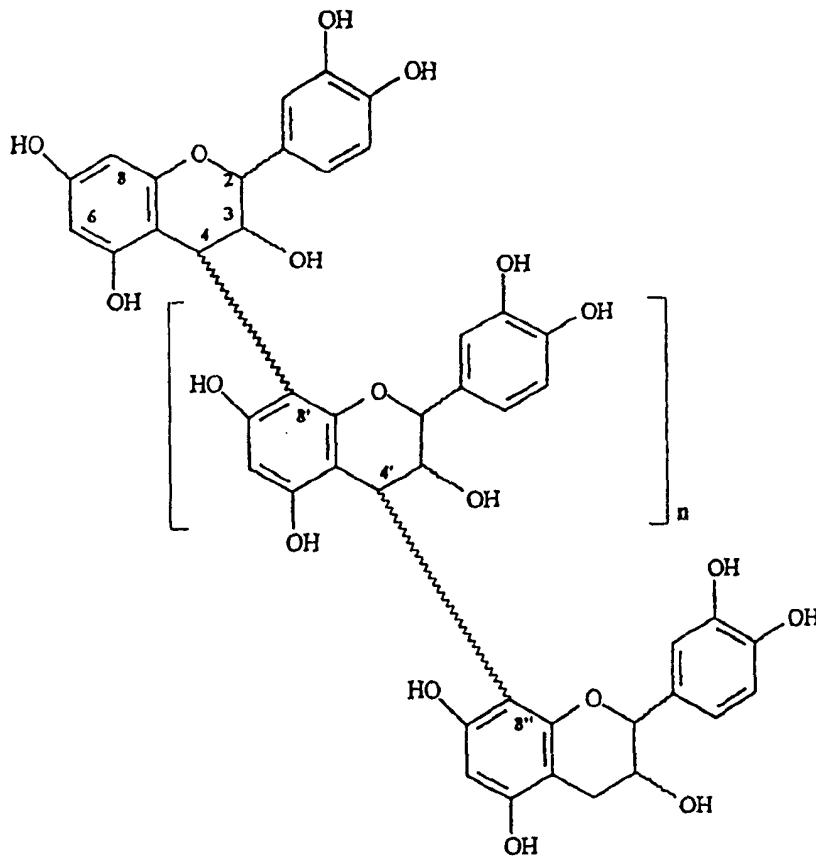


矢车菊苷配质包括那些存在于可可豆中的矢车菊苷配质，所述可可豆得自可可(*Theobroma cacao*)和各种相关可可种类以及 *Herrania* 属和它们的属间和属内基因杂交体(inter-and intra-genetic crosses)。

含有矢车菊苷配质的单体包括(+)-儿茶素、(-)-表儿茶素和它们各自的表异构物(如(-)-儿茶素和(+)-表儿茶素)。

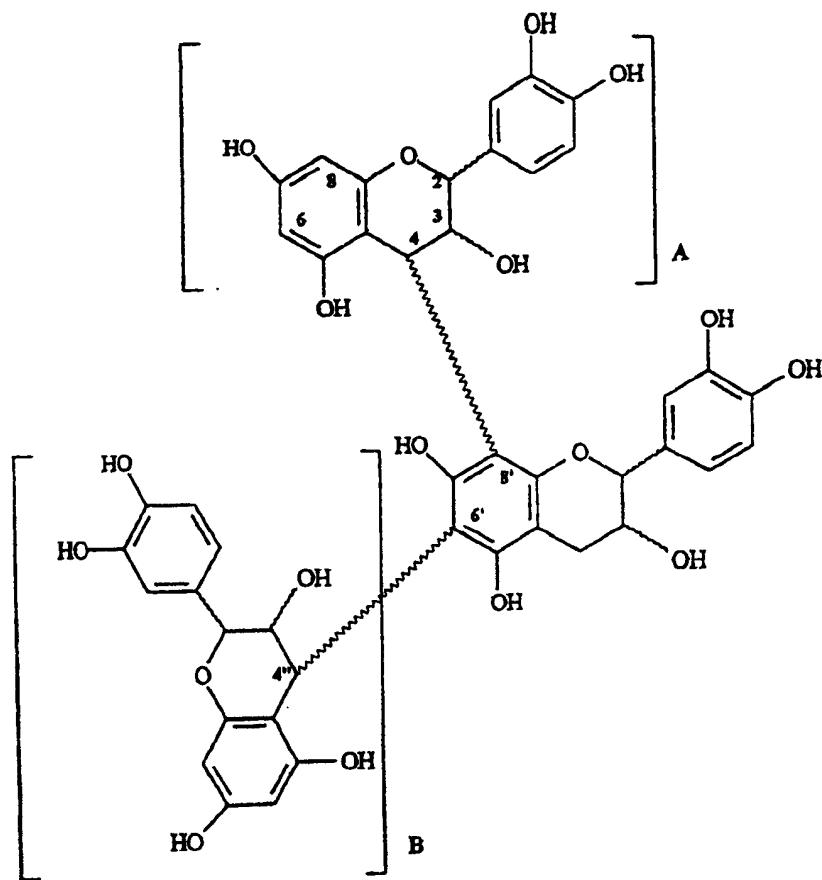
具有下面结构的合成线性性和/或分支的低聚物为那些可以通过上面方法制备的物质的例子。

线性低聚物，其中 n 为 0-16 的整数，



10

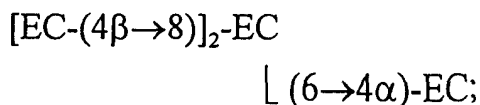
分支的低聚物，式中 A 和 B 独立为 1-15 的低聚物，最终低聚物的总数为 3-18。



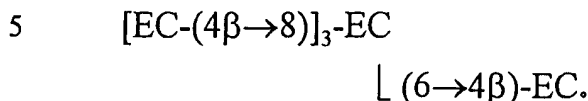
在低聚物中 n 为 2-18, 优选 3-12, 更优选 5-12, 最优选 5 的整数。所述低聚物具有(4 \rightarrow 6)和/或(4 \rightarrow 8)的黄烷间键合。由本发明方法制备的低聚物可以由上面结构式代表。对于线性低聚物而言, 当 n 为 0 时, 所述低聚物称为“二聚体”; 当 n 为 1 时, 所述低聚物称为“三聚体”; 当 n 为 2 时, 所述低聚物称为“四聚体”; 当 n 为 3 时, 所述低聚物称为“五聚体”; 类似的命名可用以表述 n 高达并且包括 16 和更高的低聚物, 这样当 n 为 16 时, 所述低聚物称为“十八聚体”。对于分支的低聚物而言, 当 A 或 B 为 1 时, 所述低聚物称为“三聚体”; 采用与用于线性低聚物的那些描述类似的命名。

低聚物的立体异构体包括在本发明范围内。单体(包括低聚物)的立体化学可根据它们的相对立体化学, 即“ α/β ”或“顺式/反式”进行描述, 或根据它们的绝对立体化学, 即“R/S”进行描述。术语“ α ”表示取代基定向于黄烷环平面的下面, 而术语“ β ”表示取代基定向

分支的四聚体的例子为:

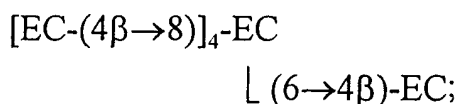


分支五聚体的例子为:

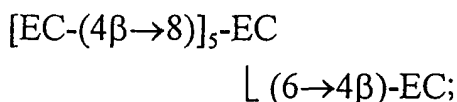


可以合成的其它化合物包括以下物质:

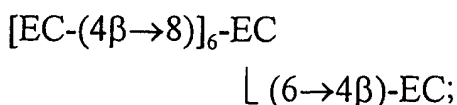
- (i) 六聚体, 其中一个单体(C 或 EC)与上面所列的五聚体化合物, 如 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_5\text{-EC}$ 、 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_4\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-EC}$ 、 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_4\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-C}$ 和 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_4\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-C}$ 相连; 其中优选 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_5\text{-EC}$, 分支六聚体的一个例子为:



- (ii) 七聚体, 其中将任意两个单体(C 和/或 EC)的组合与上面的一个五聚体, 如 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_6\text{-EC}$ 、 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_5\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-EC}$ 、 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_5\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 8)\text{-C}$ 和 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_5\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-C}$ 相连; 其中优选 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_6\text{-EC}$, 分支七聚体的一个例子为:



- (iii) 八聚体, 其中任何三个单体(C 和/或 EC)的组合与上面的一个五聚体, 如 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_7\text{-EC}$ 、 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_6\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-EC}$ 、 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_6\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 8)\text{-C}$ 和 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_6\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-C}$ 相连; 其中优选 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_7\text{-EC}$, 分支八聚体的一个例子为



- (iv) 九聚体, 其中任何四个单体(C 和/或 EC)的组合与上面的一个五聚体, 如 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_8\text{-EC}$ 、 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_7\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-EC}$ 、 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_7\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 8)\text{-C}$ 和 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_7\text{-EC}-(4\beta\rightarrow 6)\text{-C}$ 相连; 其中优选 $[\text{EC}-(4\beta\rightarrow 8)]_8\text{-EC}$, 分支九聚体的一个例子为:

[EC-(4 β →8)]₇-EC

└ (6→4 β)-EC;

(v) 十聚体, 其中任何五个单体(C 和/或 EC)的组合与上面的一个五聚体, 如[EC-(4 β →8)]₉-EC、[EC-(4 β →8)]₈-EC-(4 β →6)-EC、[EC-(4 β →8)]₈-EC-(4 β →8)-C 和[EC-(4 β →8)]₈-EC-(4 β →6)-C 相连; 其中优选[EC-(4 β →8)]₉-EC, 分支十聚体的一个例子为:

[EC-(4 β →8)]₈-EC

└ (6→4 β)-EC;

(vi) 十一聚体, 其中任何六个单体(C 和/或 EC)的组合与上面的一个五聚体, 如[EC-(4 β →8)]₁₀-EC、[EC-(4 β →8)]₉-EC-(4 β →6)-EC、[EC-(4 β →8)]₉-EC-(4 β →8)-C 和[EC-(4 β →8)]₉-EC-(4 β →6)-C 相连; 其中优选[EC-(4 β →8)]₁₀-EC, 分支十一聚体的一个例子为:

[EC-(4 β →8)]₉-EC

└ (6→4 β)-EC;

(vii) 十二聚体, 其中任何七个单体(C 和/或 EC)的组合与上面的一个五聚体, 如[EC-(4 β →8)]₁₁-EC、[EC-(4 β →8)]₁₀-EC-(4 β →6)-EC、[EC-(4 β →8)]₁₀-EC-(4 β →8)-C 和[EC-(4 β →8)]₁₀-EC-(4 β →6)-C 相连; 其中优选[EC-(4 β →8)]₁₁-EC, 分支十二聚体的一个例子为:

[EC-(4 β →8)]₁₀-EC

└ (6→4 β)-EC;

上述低聚物为举例说明, 提供用于说明可以通过本发明方法制备的化合物类型, 而不是穷举属于本发明范围的化合物。可以通过公开于 1976 年 9 月 10 授权予 Romanczyk 等人的美国专利 5,554,645 和 1998 年 1 月 27 日授权予 Romanczyk 等人的美国专利 5,712,305 中的方法进行分离和纯化。

本领域熟练技术人员应当认识到由于空间位阻, 尤其如果低聚物被取代(如用苄基取代), 低聚物中许多键的旋转受到限制。因此, 通过本发明制备的化合物的所有可能的配向异构体(regioisomers)和立

体异构体均属于本发明范围。

定义

5 此处所用的“保护基团”是一种可以除去的基团，其置换在矢车菊苷配质单体或低聚物中的酚羟基中的氢。所述基团可在不影响矢车菊苷配质低聚物的条件下除去。

10 此处所用的“封端基团”是一种可以除去的基团，其通过封端矢车菊苷配质低聚物的A环的C-8位置引导偶合，由此引导在A环C-6位置与另一个矢车菊苷配质单体进行偶合。所述基团可在不影响矢车菊苷配质低聚物的条件下除去。

此处所用“掩蔽基团”是一种在C-4位置上的可除去基团，其在二聚体较高级的低聚物与另一个矢车菊苷配质单体偶合时掩蔽矢车菊苷配质单体或较高级低聚物的未受保护的酚羟基和C-3羟基。所述基团可在不影响矢车菊苷配质低聚物的条件下除去。

15 此处所用“活化基团”为活化矢车菊苷配质二聚体或低聚物的C环的C-4位置的酸基，并且导致在该位置与另一个矢车菊苷配质单体或低聚物的偶合。

20 此处所用术语“组合的”是指能够制备任何给定的矢车菊苷配质低聚物的可能的区域化学键合。例如，线性矢车菊苷配质四聚体可以包括在包括所述四聚体的单体之间的(4→8)和(4→6)键合。对于合成而言，这些键合导致将具有不同生物活性的化合物隔离开。对于结构-活性研究而言，最好提供一系列的这些低聚物以确定区域化学键对生物活性的重要意义。对于线性四聚体而言，可能的键合如下：

四聚体 1	四聚体 2	四聚体 3	四聚体 4	四聚体 5	四聚体 6	四聚体 7	四聚体 8
4→8	4→6	4→8	4→8	4→6	4→6	4→6	4→8
4→8	4→6	4→8	4→6	4→8	4→6	4→8	4→6
4→8	4→6	4→6	4→8	4→8	4→8	4→6	4→6

25

这就要求一种方法来制备 8 个不同的四聚体，所述四聚体各自需要不同的制备步骤。

保护基团

5 适用于本发明的保护基团为在如下所述的 C-4 活化和偶合反应中用于活化矢车菊苷配质单体的给电子部分。在 C-4 活化反应中，给电子的酚保护基团具有稳定功能，并由此辅助受保护的单体与铅(IV)盐的氧化形成的 C-4 苄基阳离子中间体的形成。在偶合反应中，即亲电的芳族取代反应中，给电子的酚保护基团同样具有稳定功能，
10 由此辅助通过路易斯酸催化剂处理 C-4 酸基取代的矢车菊苷配质单体(一种活化的单体)形成的 C-4 苄基阳离子的形成。在偶合反应中，给电子的酚保护基团还具有增大在所述反应中可能存在的不同芳族部分之间的活性差异的功能。如下所述，在偶合反应中，矢车菊苷配质低聚物的未受保护的矢车菊苷配质单体或选择的未受保护(去保护)的单体单元用作亲核试剂；
15 在采用路易斯酸的处理中，C-4 酸基取代的、受保护的矢车菊苷配质单体用作亲电试剂(nucleophiles)。未受保护的矢车菊苷配质用作亲核试剂，因为它们较受保护的矢车菊苷配质单体具有较高的电子密度，即亲核性。任何在受保护的矢车菊苷配质单体之间的自偶合反应受到限制，这是因为未受保护的矢
20 车菊苷配质具有较高的亲核性。

 在各种保护基团中，优选苄基，因为它们在温和条件下如氢解中更容易被除去。苄基化(除了如对硝基苄基化外)的另一个优点在于当矢车菊苷配质单体或低聚物用作亲核试剂时不会引起芳环失去对偶合的活性。令人惊奇和非常出乎意料的是，在保护步骤中改变所
25 用的非质子有机溶剂，将二甲基甲酰胺(DMF)改为二甲基乙酰胺(DMA)导致提高了受保护低聚物的收率，也许是因为 DMA 具有稍大的介电常数可能有利于 O-烷基化的事实。所述收率至少为约 50%，通常约 60%至约 70%。另外，不需要额外的清理程序，产品容易结

晶。实施例 1 和 2 描述了制备四-O-苄基-(+)-儿茶素和四-O-苄基(-)-表儿茶素的具体条件。对溶剂体系的进一步研究表明, 由于在优选的溶剂体系中的溶解性, 碳酸钾(K_2CO_3)优于碳酸钠(Na_2CO_3)。发现碘化钾可以与苄基溴一起按催化量使用。

5 (-)-表儿茶素的其它有用的保护基团为对甲氧基苄基(PMB)基团。如果选择 PMB 作为制备部分保护的矢车菊苷配质二聚体的保护基团, 那么所述保护步骤还包括乙酰化矢车菊苷配质单体, 然后用
10 氢氧化钠、PMB-氯化物和 DMF 的水溶液进行处理以除去酚乙酸根, 从而用 PMB 进行酚盐离子的烷基化反应。当在保护步骤中采用 DMA 作为溶剂时, 不应采用 PMB 基团。可采用 Kawamoto, H., Nakatsubo, F. 和 Murakami, K. 在 *Synth. Commun.*, 26, 531-534(1996)中所述的方法制备四-O-PMB(-)-表儿茶素。用足以产生等价量的碱以除去后面的酚
15 乙酸根(4 eq)的氢氧化钠(NaH)、对甲氧基苄基氯(PMBCl)、二甲基甲酰胺(DMF)和水处理, 首先制备五乙酰基(-)-表儿茶素。用 PMBCl 对所得的酚盐离子进行快速烷基化作用。实施例 4 和 5 描述了制备五乙酰基(+)-儿茶素和四-O-对甲氧基苄基-3-乙酰基(-)-表儿茶素所用的具体条件。

本领域技术人员应当认识到可以使用其它保护基团, 如叔丁基、三苯甲基和 2,4-二甲氧基苄基。

20

C-4 活化作用

将 LTA 反应条件改为 1:1 的苯:乙酸最终可以获得最高的收率 (60-70%)和立体有择性的 4 β 产物。其它有用的溶剂混合物包括与有机酸掺混的苯、甲苯、氯苯、环己烷、庚烷、四氯化碳或其混合物,
25 其中所述有机酸与用于制备用于活化反应的铅(IV)盐的有机酸相同。

在活化步骤中采用有机酸的铅盐如四甲酸铅、四丙酸铅等。优选相应有机酸即甲酸和丙酸结合铅盐一起使用以提高收率。优选的盐为乙酸铅, 优选的组合为四乙酸铅和乙酸。

实施例 6-9 描述了制备 4 β -乙酰基四-O-苜基(-)-表儿茶素、4 β -羟基四-O-苜基-(+)-儿茶素、4 β -羟基四-O-苜基(-)-表儿茶素和 4 β -乙酰基四-O-苜基-(+)-儿茶素的具体条件。

5

掩蔽基团

适用于本发明的掩蔽基团为在下面所述的亲电芳族取代偶合反应中使矢车菊苷配质低聚物的选择单体单元失活的吸电子基团。当矢车菊苷配质低聚物用于所述偶合反应中时，活化单体必需不任意地与低聚物的不同的单体单元进行反应。使用掩蔽基团以增大所述低聚物不同单体单元之间的活性差异。使用吸电子部分作为掩蔽基团使带有所述掩蔽基团的低聚物的单体单元对活化的、保护的单体的偶合失活。因此，在本发明方法中，由于低聚物的未受保护的单体单元的高活性(亲核性)和掩蔽单体单元的低活性，活化的单体选择性地与部分掩蔽的低聚物的未受保护的单体单元反应。

10

用于本发明方法的掩蔽基团包括酰基如乙酰基和丙酰基、芳酰基如苯甲酰基；氨基甲酸根如 N-苜基氨基甲酸根；碳酸根如甲基碳酸根以及芳基磺酰基如 2,4-二硝基苯磺酰基。优选掩蔽基团为乙酰基。可以采用任何常规技术，用如上所述的合适掩蔽基团置换羟基中的氢来完成矢车菊苷配质低聚物的未受保护的酚羟基和 C-3 羟基的掩蔽。所用试剂取决于所导入的掩蔽基团并且为本领域所熟知。

15

20

偶合反应

在本发明的方法中，优选使用偶合催化剂作为路易斯酸(如溴化锂)。也优选使用 4 β -乙酰基衍生物作为亲电试剂。偶合反应的选择性由此获得明显提高。使用锂离子(Li⁺)作为抗衡离子，相对于 C-烷基化作用来说其更有利于 O-烷基化作用。

25

将甲醇加入到回流的 4 β -乙酰基四-O-苜基-(+)-儿茶素和溴化锂的二氯甲烷溶液中时，获得收率显著提高的 4 β -甲氧基四-O-苜基-(+)-

儿茶素(参见实施例 10)。基于 H-3 和 H-4 之间 3.5Hz 的偶合常数(表明为顺式关系)来指定 β 立体化学。在这个反应中, 乙酰基被卤素负离子置换, 该卤素随后与充当亲核试剂的甲醇反应, 由此推动所述反应至平衡。

- 5 没有意料的是使用溴化锂作为路易斯酸会推动 4 β -乙酰基四-O-苄基单体和充当亲核试剂的另一个单体之间的偶合反应, 由此免去了制备单体的 3,4-二醇的步骤。

 为了测试这个出乎意料的发现并且深入了解这个反应的潜在应用性, 在如实施例 11 所述的溴化锂的存在下, 使 4 β -乙酰基四-O-苄基-(+)-儿茶素与(-)-表儿茶素反应。所得的二聚体的纯度为 90%, 收率为 62%, ¹H NMR 表明: 在 δ 5.85 的单峰表示 1H, 在 δ 6.19 和 6.16 处的一对双峰各自结合至具有典型 1.5Hz 的 m-偶合的 1H 中, 这表明只形成一种异构体。用乙酸酐/吡啶处理所述二聚体形成六乙酸酯, 如所期望的那样, C-6' 氢的单峰漂移至低场 δ 6.52。C-4 氢的双峰的
10 偶合常数为 9.6 Hz, 表明为 α 构型。用氢/钯(_o)(H₂/Pd)使部分苄基化的二聚体去保护从而获得二聚体(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素(参见实施例 12)。HPLC 分析(图 1B)表明除了上述二聚体外, 还存在未知的二聚体(13.5%)以及微量的三聚体和四聚体。通过制备八乙酸酯并且将¹H NMR 与文献资料(Kawamoto, H., Nakatsubo, F.和 Murakami, K.,
15 *J. Wood Chem. Tech.*, 9, 35-92(1989))进行比较从而对二聚体的构象进行最后确定。

 为了研究使用溴化锂偶合反应的令人惊讶的结论, 如实施例 15(参考实施例 17 的儿茶素二聚体)所述实施 4 β -乙酰基四-O-苄基(-)-表儿茶素和(-)-表儿茶素之间的偶合。在氢解后获得二聚体(-)-表儿茶素-(4 β →8)-表儿茶素(实施例 16)。如下表如示, 在这个反应中产生了
25 显著量的三聚体和四聚体。

表 1-溴化锂偶合反应

单体 1	单体 2	% 二聚体*	% 三聚体*	% 四聚体*
4 β -乙酰基四-O-苄基 (+)-儿茶素	(-)-表儿茶素	71.4, 13.5	3.8	4.7
4 β -乙酰基四-O-苄基 (-)-表儿茶素	(-)-表儿茶素	44.7	16.8, 9.3	4.5, 3.3
4 β -乙酰基四-O-苄基 (+)-儿茶素	(+)-儿茶素	68.0**	--	--

* HPLC-MS 分析: 负离子模式(NH_4OH) @ 0.04 mL/min; 碎片仪(fragmentor)75; Vcap 3000. (也可参见图 1A 和 1B).

5 ** 基于硅胶层析的收率。

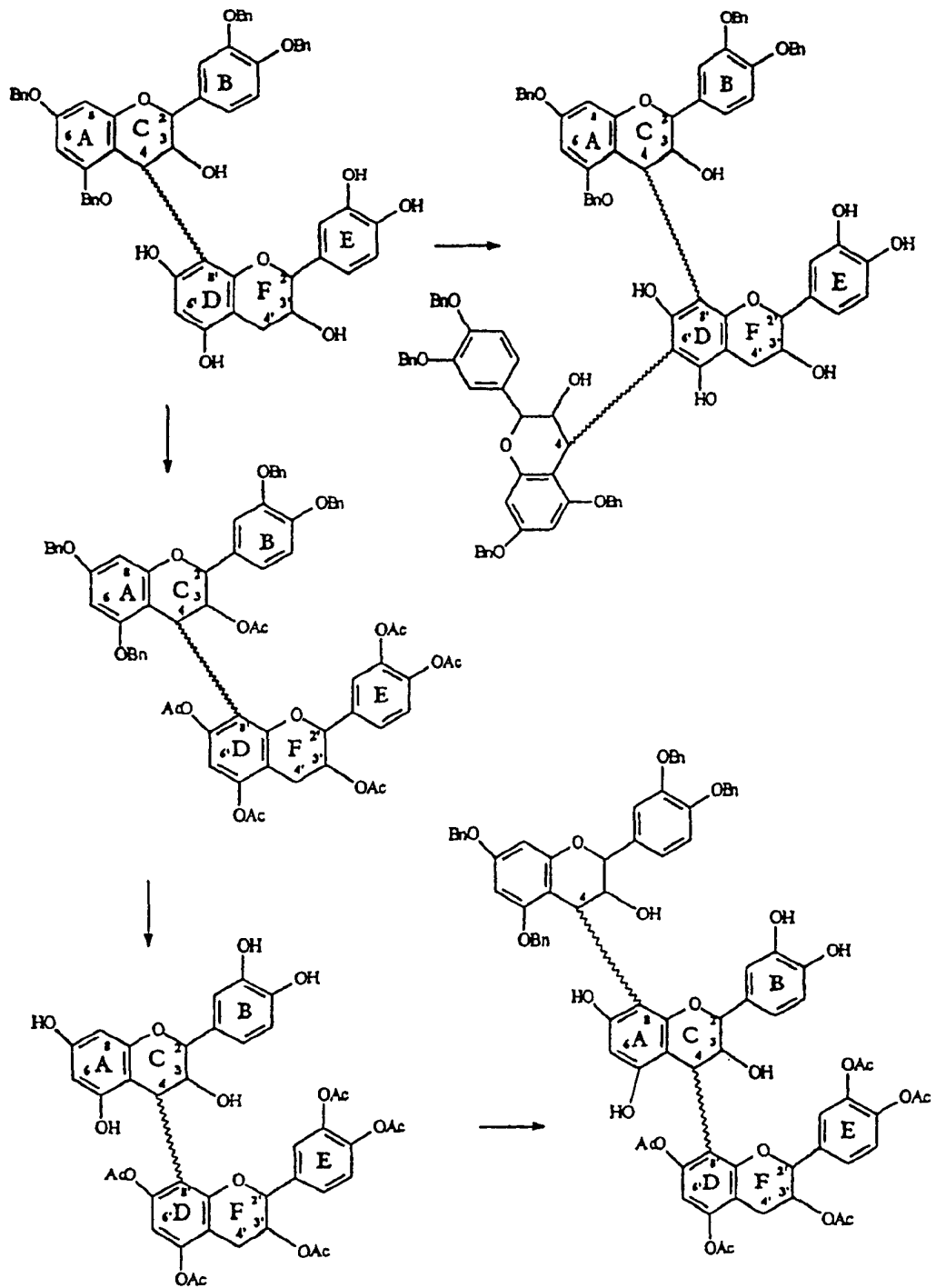
该表表明只有一种主要的二聚体来源于该反应。控制反应时间和反应单体的量可以减少较高级低聚物的存在。另外, 在溴化锂偶合反应中观察到四苄基-单体不是作为亲核试剂。必需有游离酚羟基以提高芳环对偶合的活性。这是重要的, 因为它提供一种区分能够参与偶合的环和不能够参与偶合的环的方法。

10

通过使用碘化锂(LiI)作为路易斯酸还提高了偶合反应收率(参见实施例 20)。另外, 采用层析法, 仅在 18 小时内完成 4 β -乙酰基四-O-苄基-(+)-儿茶素和(-)-表儿茶素之间的反应, 收率为 85%。在实施例 11(使用溴化锂)中, 24 小时后的收率仅为 62%。

15

如下面的反应式所示, 这个偶合方法可以用于除二聚体外的较高级低聚物。



由于A环中的酚羟基被苄基化，所以只有D环的C-6'位置发生偶合并形成分支的三聚体。通过采用溴化锂的THF-二氯甲烷溶液，使四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素(参见实施例11)与4 β -乙酸基四-O-苄基-(+)-儿茶素(参见实施例6)进行反应成功进行测试。

5

由薄层层析(TLC)分离出斑点, 其中 $^1\text{H NMR}$ 太复杂难以解释。但是质谱分析表明 m/z 1861 处的分子离子峰对应所需要的结构(其中一个羟基没有被乙酰化)。重复该反应并分离出相同的产物。质谱清楚表明形成了这种分支三聚体, 其中观察到在 m/z 1610 的 $(\text{M}+\text{Na})^+$ 和 m/z 1588 的 $(\text{M}+\text{H})^+$, 其为典型的逆狄尔斯-阿德尔分裂碎片。在较长的时间内进行第三次重复的反应, 质谱分析的结果再一次与分支的三聚体一致, 所述三聚体的暂时性(tentative)结构确定为四-*O*-苜基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素-(6→4 α)-四-*O*-苜基-(+)-儿茶素(参见实施例 24)。

10 对于合成线性低聚物而言, 研究了能够参与偶合反应的环的选择性活化-失活的方法。在这种情况下, 部分苜基化的二聚体被乙酰化, 随后氢解, 用 A/B 环中的游离酚羟基(OH)和 D/E 环中的乙酸根制备二聚体。吸电子的乙酰基使 D 环失活, 并由此在 A 环的 C-8 位置区域选择性地发生与 4 β -乙酸基单体的偶合。所得的三聚体可以进

15 行相同的乙酰化反应和去苜基化反应, 然后与另一个 4 β -乙酸基单体偶合从而生成四聚体。重复这些步骤获得增大尺寸的低聚物。

由对实施例 11 的部分保护的二聚体乙酰化(参见实施例 13), 然后氢解(参见实施例 14)进一步证实了本发明。观察到 NMR 双重峰, 表明存在旋转异构体。在较高温度(313°K)下的 NMR 谱简化了所述

20 光谱, 确认了旋转异构体的存在。有趣的是, 在乙酸乙酯中的氢解可以分离单-*O*-苜基-3-乙酰基-(+)-儿茶素(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素, 该物质的 NMR 谱示于图 7。当氢解这种低聚物时, 所述产物与前面获得的相同。使 3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素(参见实施例 14)与 4 β -乙酸基四-*O*-苜基(-)-儿茶素(参见实施例 16)

25 获得所要的产物, 即四-*O*-苜基-(+)-儿茶素(4 α →8)-3-乙酰基(+)-儿茶素(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素(参见实施例 20)。质谱(APCI, 负离子模式)表明在 m/z 1479.6 存在强的分子离子峰, 其与 $\text{C}_{85}\text{H}_{74}\text{O}_{24}$ 的计算质量相同(1479.5)。 m/z 1437、1389 和 1347 处的质量碎片与从母化

合物上脱落下来的乙酰基、苜基和乙酰基/苜基一致。FAB MS 表明在 m/z 1482(M+H)⁺ 处的分子离子峰和碎片模式与四-*O*-苜基-3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素的一致。

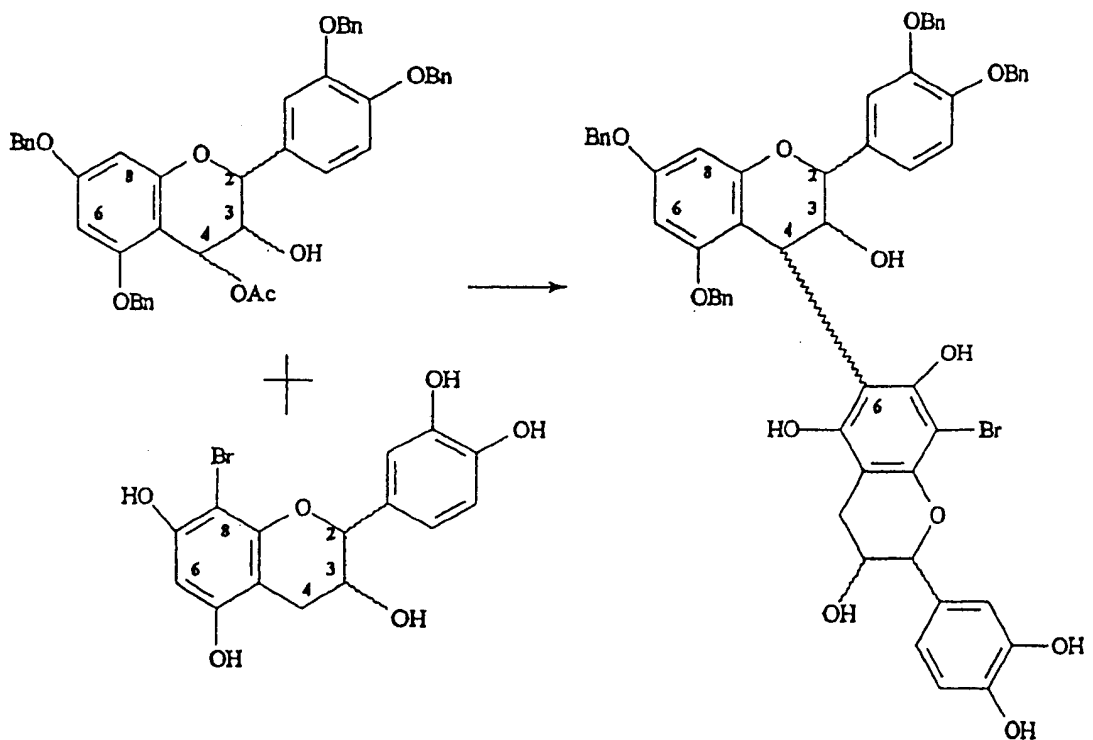
同样, 通过制备四-*O*-苜基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素(参见实施例 20)形成线性四聚体, 将上述表儿茶素乙酰化为四-*O*-苜基-3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素(参见实施例 21)。氢解上述化合物(参见实施例 22)生成 3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素。将 3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素与 4 β -乙酸基四-*O*-苜基-(+)-儿茶素偶合(参见实施例 6)导致形成四聚体四-*O*-苜基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-3-乙酰基 五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素(参见实施例 23)。FAB 质谱表明 m/z 1978 处的分子离子峰与所述结构一致。

还研究出采用苜基原位置换酚乙酸根的方法。采用实施例 18 中规定的条件, 在 3-乙酰基-四-*O*-苜基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素(参见实施例 13)上实施乙酰基对苜基的原位置换, 从而制备 3-乙酰基-四-*O*-苜基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-3-乙酰基-四-*O*-苜基(-)-表儿茶素。氢解(参见实施例 19)提供回收四-*O*-苜基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-四-*O*-苜基(-)-表儿茶素, 随后将它氢解成游离的二聚体, 从而证明这种方法的可行性。

封端基团

在上面步骤的基础上, 开发出单体之间的(4→6)黄烷间键合的合成方法。例如, 采用前述的 DMA 溶剂体系可以对单体进行高收率地苜基化作用。所述苜基化的单体可以在 C-8 位溴化以提供 8-溴-四-*O*-苜基单体(如实施例 25 所示)和几个变体(实施例 26 和 27 所示), 实施

例 28 描述了 8-溴-四-O-(-)-表儿茶素的绝对立体化学。使这些衍生物去保护导致制备 8-溴单体。所得的溴衍生物有效地屏蔽在 C-8 位的偶合，由此引导在 C-6 位的偶合。在溴化锂方法的条件下使 8-溴单体与 4β-乙酰基-四-O-苄基-单体偶合导致形成(4→6)二聚体。典型反应方案如下所示。



在低温(-78℃)的溶液中采用合适的烷基锂化合物如正丁基锂或叔丁基锂，然后用弱的质子酸(如水)使所得的二聚体质子化实施去溴化(即解封)。通过采用本发明的其它步骤，(4→6)二聚体可以扩展成更大的低聚物尺寸，其包括了上面所述的区域和立体化学的各种变体。

去保护和解蔽

在去保护中使用的试剂将取决于待去除的基团。例如，在除去苄基保护基团时，采用实施例 12、16 和 22 中的所描述的条件实施氢解。在除去掩蔽基团时，采用实施例 5 和 18 中所描述的条件实施

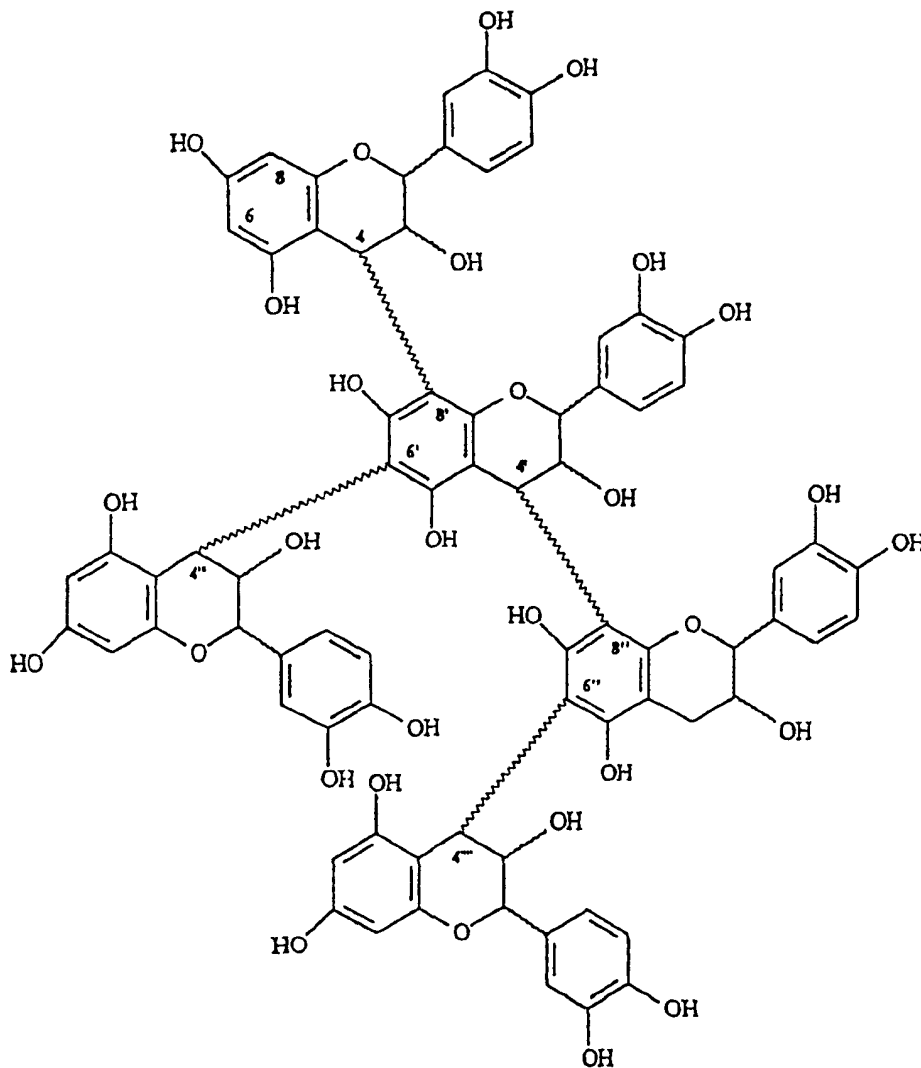
加碱水解(hydrolysis).

或者, 可以采用商品脂酶将受保护的底聚物酶解去乙酰基化。可以采用任何常规技术完成保护基团和掩蔽基团的去除, 条件是所述技术对矢车菊苷配质低聚物没有不利影响。

5

本发明的化合物

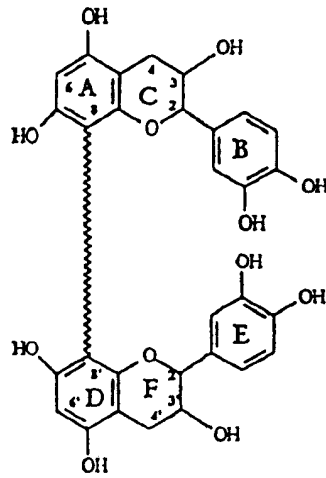
可采用本发明方法生成的新化合物, 包括由下面结构代表的新的多重分支, 优选二重分支的矢车菊苷配质低聚物。



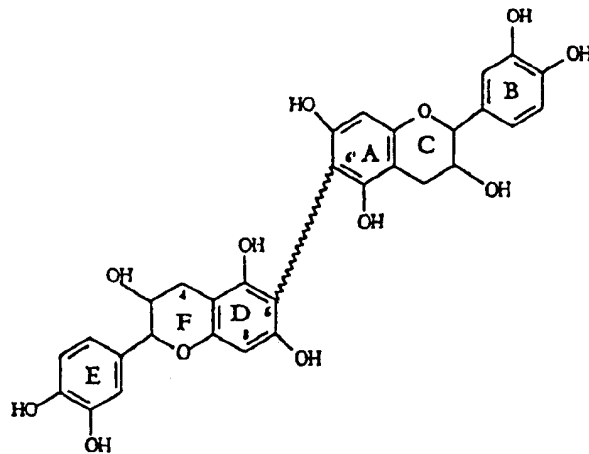
10

可以生成的其它化合物包括含有(8↔8)、(6↔8)和(6↔6)键合的矢车菊苷配质低聚物, 其中代表性结构如下所示。

具有(8↔8)键合的矢车菊苷配质低聚物

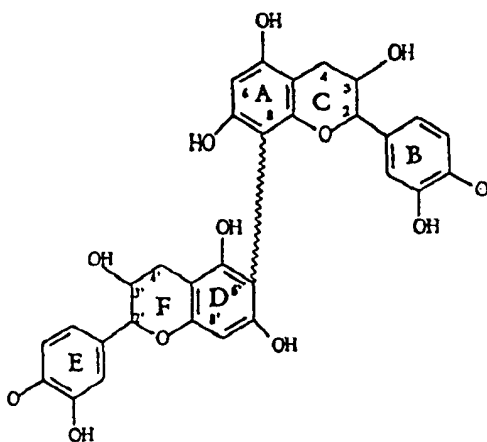


具有(6↔6)键合的矢车菊苷配质低聚物



5

具有(8↔6)键合的矢车菊苷配质低聚物



可以扩展在上面封端基团部分所描述的步骤以生成含有(6↔6)、
 (6↔8)、(8↔8)黄烷间键合的矢车菊苷配质低聚物。这些化合物可以
 由 8-溴-或 6-溴-单体中间体获得。通过 Suzuki 偶合或 Stille 反应，将
 5 这些化合物与由相同的卤化中间体获得的芳基硼化物或芳基锡烷偶
 合从而获得所需要的低聚体的键合(Suzuki, A., *Pure Appl. Chem.* 57,
 11749-11758(1985), Stille, J.K., *Angew. Chem. International. Ed. Engl.*, 25,
 508-524(1986))。

10

矢车菊苷配质低聚物的应用

所述低聚物具有相同的应用，并且可以如 1996 年 9 月 10 授权
 予 Romanczyk 等人的美国专利 5,554,645 和 1998 年 1 月 27 日授权予
 Romanczyk 等人的美国专利 5,712,305 中所描述的相同方法进行配
 15 制、纯化和给药。这些应用包括用作抗瘤剂、抗癌药、抗肿瘤药、
 抗氧化剂、DNA 拓扑异构体抑制剂、环加氧酶和脂氧化酶调制剂、
 一氧化氮或一氧化氮合酶调制剂、甾族(steroidal)消炎药、编程性
 细胞死亡调制剂(apoptosis modulators)、血小板凝集调制剂、血液或
 体内调制剂、抗菌剂以及氧化性 DNA 损伤的抑制剂。

20

实施例

在下面的实施例中，(+)-儿茶素和(-)-表儿茶素为用以说明本发
 明的方法并且不用于限制本发明的示例性的矢车菊苷配质单体。这

些单体可以由商业来源获得或者由天然来源分离和纯化获得，这些天然来源如可可(*Thebroma Cacao*)的种子、相关的物种、*Herrania* 属和它们属间或属内的杂交体。除非另有特别的说明，否则在实施例中制备的化合物的纯度为 85%或更高。

5

实施例 1

四-O-苄基-(+)-儿茶素的制备

往(+)-儿茶素(580mg, 2mmol)的 DMA 溶液(15mL)中加入苄基溴(960 μ L, 4eq)和 K_2CO_3 (1.7g, 6eq)并在氩气和室温下搅拌所述混合物 48
10 小时。然后使所述混合物在乙酸乙酯和水中(各自 50mL)分配。用水(3 \times 50mL)洗涤有机相，然后用 50mL 饱和的氯化钠进行洗涤。除去溶剂获得粘稠的残余物，通过在 50mL 的二氯甲烷:甲醇((9:1, 体积/体积)中结晶分离，由所述残余物获得题述化合物，得到 880mg 的灰白色的晶体，收率为 68%。¹H NMR($CDCl_3$) δ_H 7.44-7.24(20H, m, Ar-H)、7.0(1H, s, H-2')、6.94(2H, s, H-5', H-6')、6.25、6.19(2 \times 1H, 2xd, J=2.0Hz, H-6, H-8)、5.16(4H, s, CH_2Ph)、5.0、4.97(2 \times 2H, 2xs, CH_2Ph)、4.61(1H, d, J=8.2Hz, H-2)、3.98(1H, m, H-3)、3.10(1H, dd, J=16.5Hz, H-4 α)、2.63(1H, dd, J=8.9, 16.5Hz, H-4 β)。

15

20

实施例 2

四-O-苄基-(-)-表儿茶素的制备

采用与实施例 1 所描述的相同方法制备题述化合物，不同之处在于本实施例使用(-)-表儿茶素代替(+)-儿茶素从而提供 893mg 的灰白色的晶体，收率为 69%。¹H NMR($CDCl_3$) δ_H 7.43-7.30(20H, m, Ar-H)、7.13(1H, s, H-2')、6.96(2H, s, H-5', H-6')、6.26(2H, m, H-6, H-8)、5.18、5.16(2 \times 2H, s, CH_2Ph)、5.01、4.99(2 \times 2H, 2xs, CH_2Ph)、4.90(1H, s, H-2)、4.19(1H, bm, H-3)、2.45(2H, m, H-4)、1.64(1H, d, J=3.8Hz, OH)。

25

实施例 3

五乙酰基(-)-表儿茶素的制备

将 500mg 的(-)-表儿茶素(1.6mmol)溶于 5mL 冷(0℃)的无水吡啶中。加入 2mL 的乙酸酐, 在氩气氛围中搅拌所述溶液 18 小时。所述
5 溶液在 50mL 乙酸乙酯:50mL 的 1N HCl 中进行分配, 有机相用 1N HCl 进行洗涤(3x50mL), 然后是 50mL 水和 50mL 饱和的氯化钠洗涤。经过洗涤的有机层采用 MgSO₄ 干燥, 过滤并干燥以获得粘稠的油状产物, 所述产物在加入 100mL 的己烷后固化从而提供 720mg 的产物, 收率为 90%。¹H NMR(CDCl₃) δ_H 7.36(1H, d, J=2Hz, H-2'), 7.27(1H, dd,
10 J=2.0, 8.4Hz, H-6'), 7.20(1H, d, J=8.4Hz, H-5'), 6.67(1H, d, J=2.3Hz, H-6 或 H-8)、6.56(1H, d, J=2.3Hz, H-8 或 H-6)、5.38(1H, m, H-3)、5.11(1H, bs, H-2)、2.98(1H, dd, J=4.4, 17.8Hz, H-4)、2.87(1H, dd, J=2, 17.8Hz, H-4)、2.299、2.297、2.295、2.282、1.920(5x3H, 5xs, 5xCOCH₃)。

15

实施例 4

五乙酰基(+)-儿茶素的制备

采用与实施例 3 所描述的相同方法制备题述化合物, 不同之处在于本实施例使用(+)-儿茶素代替(-)-表儿茶素从而提供 720mg 的产物, 收率为 90%。¹H NMR(CDCl₃) δ_H 7.16(1H, d, J=2Hz, H-2'), 7.26(1H,
20 dd, J=2.0, 8.4Hz, H-6'), 7.19(1H, d, J=8.4Hz, H-5'), 6.66(1H, d, J=2.3Hz, H-6 或 H-8)、6.59(1H, d, J=2.3Hz, H-8 或 H-6)、5.25(1H, m, H-3)、5.15(1H, d, J=6.1Hz H-2)、2.87(1H, dd, J=5.1, 16.8Hz, H-4)、2.63(1H, dd, J=6.4, 16.8Hz, H-4)、2.290、2.286、2.279、2.051、2.006(5x3H, 5xs, 5xCOCH₃)。

25

实施例 5

四-O-对甲氧基苄基-3-乙酰基(-)-表儿茶素的制备

在 0℃ 下, 在 5 分钟内往五乙酰基(-)-表儿茶素(50mg, 0.2mmol)、对甲氧基苄基氯(69mg, 4.4eq)、60%NaH 在矿物油(10mg, 4eq)和

DMF(5mL)中的溶液的混合物中滴加水(20 μ L, 4eq)。在室温下和氩气
氛围中搅拌 12 小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)进行稀释,
并用水(50mL)和 30mL 饱和氯化钠进行洗涤。将有机层用硫酸镁进行
5 干燥并蒸发溶剂获得淡黄色的油状产物, 由该产物通过硅胶层析分
离出白色固体的题述化合物, 从己烷:二氯甲烷(1:1, 体积/体积)中结
晶(50mg, 70%)。¹H NMR(CDCl₃) δ_{H} 7.35-7.29(9H, m, Ar-H)、6.92-
6.85(10H, m, Ar-H)、6.26(2H, bs, H-6, H-8)、5.38(1H, m, H-3)、5.06-
6.85(8H, m, 4xCH₂)、4.92(1H, s, H-2)、3.80(12H, 重叠的单峰,
4xOCH₃)、2.93(2H, m, H-4)、1.85(3H, s, OCOCH₃)。

10

实施例 6

4 β -乙酰基 四-O-苄基-(+)-儿茶素的制备

将四-O-苄基-(+)-儿茶素(300mg, 0.46mmole)和四乙酸铅(304mg,
1.5eq)在圆底烧瓶中结合并在真空下干燥 30 分钟。引入氩气, 然后
15 加入苯和冰乙酸(各 5mL)。在加入乙酸后最初的黄色消退。将溶液在
室温下搅拌 24 小时并转入分液漏斗中。所述混合物用 1N
NaOH(4x50mL)进行洗涤, 然后用水(50mL), 最后用饱和氯化钠(50mL)
进行洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 然后除去溶剂从而生成褐色的残
余物, 由该残余物进行硅胶层析, 用己烷:乙酸乙酯(7:3, 体积/体积)
20 进行洗脱提供题述化合物。蒸发洗脱液生成 210mg、产率为 66%的
题述化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ_{H} 7.44-7.28(20H, m, Ar-H)、7.08(1H, s,
H-2')、7.01、6.95(2H, ABq, J=8.3Hz, H-5', H-6')、6.41(1H, d, J=3.6Hz,
H-4)、6.23、6.15(2x1H, 2xd, J=2.1Hz, H-6, H-8)、5.16(4H, s, CH₂Ph)、
5.05、4.97(2x2H, 2xs, CH₂Ph)、4.83(1H, d, 2xd, J=10.3Hz, H-2)、4.13(1H,
25 dd, J=3.6, 10.3Hz, H-3)、2.23(1H, bs, OH)、2.07(3H, s, COCH₃)。

实施例 7

4 β -乙酰基 四-O-苄基(-)-表儿茶素的制备

采用与实施例 6 所描述的相同方法制备题述化合物, 不同之处在于本实施例采用 1.01mg 的四-O-苄基(-)-表儿茶素(1.55mmol)代替
5 四-O-苄基-(+)-儿茶素从而提供 62mg、产率 59%的产物。¹H
NMR(CDCl₃) δ_{H} 7.44-7.24(20H, m, Ar-H)、7.12(1H, s, H-2')、6.98、
6.95(2H, ABq, J=8.3Hz, H-5', H-6')、6.25(2H, s, H-6, H-8)、5.16(4H, s,
CH₂Ph)、6.10(1H, d, J=2.5Hz, H-4)、5.17、5.16、5.03(4x2H, 4xs, CH₂Ph)、
4.97(1H, s, H-2)、3.95(1H, m, H-3)、2.0(3H, s, COCH₃)。

10

实施例 8

4 β -羟基 四-O-苄基-(+)-儿茶素的制备

往 4-乙酰基 四-O-苄基-(+)-儿茶素(692mg, 1mmol)的 THF(9mL)
和甲醇(1mL)溶液中加入粉状氢氧化钾(168mg, 3eq), 将所述溶液在室
15 温下搅拌 2 小时。加入饱和的氯化铵(25mL), 用乙酸乙酯萃取所述
溶液。有机层用硫酸钠进行干燥, 蒸发溶剂提供灰白色的固体(650mg,
定量)。¹H NMR(CDCl₃) δ_{H} 7.45-7.28(20H, m, Ar-H)、7.08(1H, s, H-2')、
6.99、6.95(2H, ABq, J=8.3Hz, H-5', H-6')、6.26、6.15(2x1H, 2xd, J=2.1Hz,
H-6, H-8)、5.16(4H, s, CH₂Ph)、5.06(3H, m, H-4, CH₂Ph)、4.97(2H, s,
20 CH₂Ph)、4.85(1H, d, J=9.9Hz, H-2)、3.95(1H, m, H-3)、2.75(1H, bs,
OH)、2.55(1H, bs, OH)。

实施例 9

4 β -羟基 四-O-苄基(-)-表儿茶素的制备

采用与实施例 8 所描述的相同方法制备题述化合物, 不同之处
25 在于本实施例采用 4 β -乙酰基 四-O-苄基(-)-表儿茶素代替 4 β -乙酰基
四-O-苄基-(+)-儿茶素从而提供 287mg、产率 86%的产物。¹H
NMR(CDCl₃) δ_{H} 7.45-7.31(20H, m, Ar-H)、7.16(1H, s, H-2')、6.99、

6.95(2H, ABq, $J=8.3\text{Hz}$, H-5', H-6'), 6.29、6.27(2x1H, 2xd, $J=2.1\text{Hz}$, H-6, H-8)、5.18(4H, s, CH_2Ph)、5.18(4H, s, CH_2Ph)、5.07(3H, m, H-4, CH_2Ph)、5.01(2H, s, CH_2Ph)、4.92(1H, s, H-2)、3.98(1H, dd, $J=2.5, 5.7\text{Hz}$, H-3)、2.43(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$, OH)、1.58(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$, OH).

5

实施例 10

4 β -甲氧基 四-O-苄基-(+)-儿茶素的制备

往 4-乙酰基 四-O-苄基-(+)-儿茶素(70mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(5mL)和甲醇(1mL)溶液中加入溴化锂(87mg, 10eq), 并回流所述溶液
10 4 小时。然后将所述混合物在二氯甲烷和水(各为 25mL)中进行分配。有机层用硫酸钠进行干燥, 过滤并蒸发出溶剂。将残余物进行硅胶层析生成 54mg、80%的淡黄色油状的所述化合物。¹H NMR(CDCl_3) δ_{H} 7.42-7.27(20H, m, Ar-H)、7.07(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$, H-2')、6.96(2H, m, H-5', H-6')、6.26(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$, H-6 或 H-8)、6.15(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$, H-8, H-
15 6)、5.15(4H, s, CH_2Ph)、5.02(2H, ABq, $J=7.8\text{Hz}$, CH_2Ph)、4.97(2H, s, CH_2Ph)、4.92(1H, d, $J=10.4\text{Hz}$, H-2)、4.72(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$, H-4)、3.85(1H, dt, $J=3.5, 9.2\text{Hz}$, H-3)、3.47(3H, s, OCH_3).

实施例 11

四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素的制备

将 4 β -乙酰基 四-O-苄基-(+)-儿茶素(实施例 6)(140mg, 0.2mmol)、(-)-表儿茶素(290mg, 5eq)和溴化锂(87mg, 5eq)溶于 THF 和二氯甲烷(各为 5mL)的混合物中, 并回流所述溶液 24 小时, 此后将
25 所述溶液在乙酸乙酯和水(各为 40mL)中进行分配。有机层用硫酸钠进行干燥, 然后蒸发溶剂。将残余物再悬浮在乙酸乙酯中, 过滤除去大多数的(-)-表儿茶素。蒸发滤液并进行硅胶层析, 采用二氯甲烷:乙酸乙酯(1:1, 体积/体积)进行洗脱, 得到 116mg、产率 62%的灰白色的粉状二聚体。在 NMR 波谱中, 指定含有二聚体的上部单体的 Hs

为 A, 指定含有二聚体的下部单体的 Hs 为 B. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3:d_4\text{-甲醇}, 9:1) \delta_{\text{H}}$ 7.36-7.23(20H, m, Ar-H)、7.02-6.74(5H, m, A-5', A-6', A-2', B-2', B-5'), 6.35(1H, dd, $J=1.7, 8.2\text{Hz}$, B-6'), 6.18-6.16(2H, ABq, $J=2.2\text{Hz}$, A-6, A-8)、5.86(1H, s, B-6)、5.12(5H, m, CH_2Ph , B-2)、4.90(2H, s, CH_2Ph)、4.71(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$, A-2)、4.59(1H, d, $J=10\text{Hz}$, CH_2Ph)、4.47(1H, d, $J=10\text{Hz}$, CH_2Ph)、4.29(1H, dd, $J=8.3, 8.3\text{Hz}$, A-4)、3.80(1H, m, H-3)、2.71(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$, B-4)、2.53(1H, dd, $J=4.4, 16.6\text{Hz}$, B-4); $^{13}\text{C NMR} \delta$ 156.5、156.0、154.6、154.0、152.5、151.6、151.4、151.2、150.6、147.0、146.7、141.7、141.6、141.5、139.8、134.8、134.4、134.2、133.9、129.3、128.7、126.2、126.1、126.0、125.8、125.5、125.4、125.2、125.1、125.0、124.9、119.8、115.0、112.6、111.2、106.1、104.5、96.5、94.9、93.0、92.8、79.9、70.5、69.1、69.0、67.8、67.7、63.9、35.0、25.5; IR(KBr, cm^{-1}) 3418、3057、3034、2918、1609、1510、1446、1371、1260、1202、1097、806、731、696; MS(FAB, m/z) 939.6(M+H)⁺、649.1、607.0、559.0、459.8.

实施例 12

(+)-儿茶素(4 α →8)-(-)-表儿茶素的制备

将实施例 11 制备的四-*O*-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素(50mg)溶于甲醇(10mL)并通过吹扫氩气进行脱气 10 分钟。加入 30% 的钯-活性炭(30mg)并在 45 psi 下氢解 3 小时。将所述溶液通过 Celite 硅藻土过滤, 用甲醇进行洗涤。蒸发合并的滤液和洗液, 将残余物溶于水中, 然后冻干提供定量收率的灰白色固体的二聚体。对于 NMR 波谱而言, 指定含有二聚体的上部单体的 Hs 为 A, 指定含有二聚体的下部单体的 Hs 为 B. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3:d_4\text{-甲醇}, 9:1) \delta_{\text{H}}$ 7.21(1H, bs, A-2'), 7.04(1H, bs, B-2'), 6.95-6.75(2H, m, A-5', B-5'), 6.62(1H, m, A-6'), 6.45(1H, m, B-6'), 6.20(1H, m, B-6)、6.05(1H, m, B-6)、5.89(2H, m, A-6, A-8)、4.98(1H, m, B-2)、4.85(1H, m, B-2)、4.42-4.25(3H, m, A-4,

A-3, A-2)、 3.05-2.62(2H, m, B-4).

实施例 13

3-乙酰基-四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素的制备

5 将实施例 11 中制备的四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)表儿茶素用乙酸酐的吡啶溶液进行乙酰化。将 120mg 的四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素溶于 2mL 的无水吡啶和加入的 500 μ L 的乙酸酐中。在室温下和氩气下搅拌所述反应混合物 18 小时。将所述混合物
10 在乙酸乙酯和 1N HCl(各为 25mL)中进行分配。有机层用 25mL 水、然后用 25mL 的 5%碳酸氢钠、接着用 25mL 的饱和氯化钠进行洗涤,并将有机相用硫酸钠进行干燥。通过层析纯化所述产物提供 140mg 的所述化合物,收率为 91%。在 NMR 波谱中,指定含有二聚体的上部单体的 Hs 为 A,指定含有二聚体的下部单体的 Hs 为 B。¹H
15 NMR(CDCl₃:d₄-甲醇, 9:1) δ_H 7.40-7.29(20H, m, Ar-H)、7.19-7.13(5H, m, A-2', A-6', B-2', B-5', B-6'), 6.92(1H, d, J=8.3Hz, A-5'), 6.52(1H, s, B-6)、6.21、6.18(2x1H, 2xd, J=2.3Hz, A-6, A-8)、5.67(1H, t, J=9.6Hz, H-3)、5.14(3H, s, CH₂Ph, B-3)、5.0(2H, s, CH₂Ph)、4.98(2H, s, CH₂Ph)、4.84(1H, d, J=9.1Hz, A-3)、4.75(1H, d, J=10.1Hz, A-2)、4.58、4.41(2H,
20 ABq, J=9.2Hz, CH₂Ph)、2.64(2H, m, B-4)、2.29(6H, s, COCH₃)、2.26(3H, s, COCH₃)、2.26(3H, s, COCH₃)、1.76(3H, s, COCH₃)、1.74(3H, s, COCH₃)、1.64(3H, s, COCH₃); ¹³C NMR 169.6、168.2、168.0、167.5、158.0、156.2、153.2、149.2、148.7、147.1、146.2、142.5、142.0、137.0、136.8、136.5、136.2、130.0、129.8、128.3、128.2、127.7、127.6、127.3、
25 127.1、122.8、121.6、121.4、114.9、114.8、110.2、108.4、106.0、95.0、94.6、80.0、75.5、73.4、71.4、71.0、70.5、69.7、66.5、35.0、26.2、20.6、20.5、20.4、20.3、20.0; MS(FAB, m/z) 1192(M+H)⁺、1131、1039、949、841、691.

实施例 14

3-乙酰基-(+)-儿茶素(4 α →8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素的制备

将实施例 13 中制备的 3-乙酰基-四-O-苜基-(+)-儿茶素(4 α →8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素溶于经过脱气的乙酸乙酯-甲醇(各为 3mL)中并在
 5 45psi 下采用 30%的钨-活性炭氢解 4 小时。将所述溶液通过 Celite 硅藻土过滤并蒸发溶剂从而提供定量收率的淡黄色固体的二聚体。在
 NMR 波谱中, 指定含有二聚体的上部单体的 Hs 为 A, 指定含有二聚体的下部单体的 Hs 为 B。¹H NMR(CDCl₃:d₄-甲醇, 9:1) δ_{H} 7.47、
 6.98(2x1H, bs, B-2'), 7.36、6.98(2x1H, 2xd, J=8.4, B-6'), 7.24、7.16(2x1H,
 10 2xd, J=8.4Hz, B-5'), 6.89、6.60(2x1H, 2xbs, A-2'), 6.83、6.79(2x1H, ABq, J=8.4Hz, A-5', A-6'), 6.66(1H, d, J=8.4Hz, A-5'), 6.47(1H, d, J=8.4Hz, A-6'), 6.51、6.45(2x1H, 2xs, B-6)、5.97、5.84(2x1H, 2xd, J=2Hz, A-6, A-8)、5.96(2H, s, A-6, A-8)、5.71(2H, m, A-3)、5.50、5.17(2x1H, 2xbs, B-3)、5.28(2x1H, 2xbs, B-2)、5.0、4.54(2x1H, 2xd, J=8.9, 9.4Hz, A-2)、
 15 4.74、4.61(2x1H, 2xd, J=9.9Hz, A-4)、3.2、2.74(2x2H, 2xm, B-4)、2.32、2.29、2.28、2.26、2.23、2.01、1.80、1.77、1.63(s, COCH₃); ¹³C NMR 172.5、172.0、171.8、171.5、170.3、170.2、170.1、170.0、169.8、169.2、157.2、157.1、156.8、154.8、154.0、149.2、147.5、146.0、145.9、145.6、145.0、143.0、142.8、137.5、137.0、129.8、125.8、124.9、124.0、123.0、
 20 122.6、121.8、120.8、120.2、119.8、115.9、115.8、115.5、115.1、110.8、110.9、109.5、109.4、105.0、104.2、98.0、97.5、96.8、96.0、81.0、80.2、79.0、78.8、78.6、78.0、75.0、72.2、68.1、68.0、37.5、36.0、26.5、26.0、20.7。

25

实施例 15

四-O-(-)-表儿茶素-(4 β →8)-(-)-表儿茶素的制备

将实施例 7 制备的 4 β -乙酰基 四-O-苜基-(-)-儿茶素(70mg, 0.1mmol)、(-)-表儿茶素(145mg, 5eq)和溴化锂(44mg, 5eq)溶于 THF 和

二氯甲烷(各为 3mL)的混合物中,并在氩气下回流所述溶液 24 小时,将所述溶液在乙酸乙酯和水(各为 25mL)中进行分配,有相层用硫酸钠进行干燥。蒸发溶剂,将残余物再悬浮在乙酸乙酯中,然后过滤除去大多数的(-)-表儿茶素。蒸发滤液得到残余物并进行硅胶层析,采用二氯甲烷:乙酸乙酯(1:1, 体积/体积)进行洗脱分离出目标化合物。蒸发洗脱液提供 56mg(60%)的灰白色粉末。¹H NMR(CDCl₃:d₄-甲醇, 9:1) δ_H[未指定] 7.35-7.14(20H, m)、6.92(1H, bs)、6.82(1H, s)、6.29(1H, s)、6.18(1H, s)、5.85(1H, s)、5.01(4H, s)、4.94(2H, s)、4.93(2H, s)、4.38(1H, s)、3.93(1H, s)、2.85(2H, s)。

10

实施例 16

(-)-表儿茶素-(4β→8)-(-)-表儿茶素的制备

将实施例 15 制备的四-O-(-)-表儿茶素(4β→8)-(-)-表儿茶素(40mg, 0.043mmol)溶于 8mL 甲醇中并通过吹扫氩气脱气 10 分钟。往所述溶液中加入 25mg 的 30%的钨-活性炭,并将所述混合物在 45 psi 下氢解 3 小时。将所述溶液通过 Celite 硅藻土过滤,然后用 25mL 甲醇进行洗涤。蒸发合并的滤液和洗液,将残余物溶于水中。冻干提供 23mg 的灰白色粉末。HPLC 分析(图 1A)显示存在 18%的单体、45%的二聚体、25%的三聚体和 8%的四聚体。¹H NMR 谱图显示于图 2 中。

15

20

实施例 17

四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4α→8)-(+)-儿茶素的制备

将实施例 6 制备的 4β-乙酰基 四-O-苄基-(+)-儿茶素(70mg, 0.1mmol)、(+)-儿茶素(145mg, 5eq)和溴化锂(44mg, 5eq)溶于 THF 和二氯甲烷(各为 3mL)的混合物中,并在氩气下回流所述溶液 24 小时。此后将所述溶液在乙酸乙酯和水(各为 25mL)中进行分配,有相层用硫酸钠进行干燥。蒸发去溶剂后,将残余物再悬浮在乙酸乙酯中,然后过滤除去大多数未反应的(+)-儿茶素。蒸发后将残余物进行硅胶

25

层析, 采用二氯甲烷:乙酸乙酯(1:1, 体积/体积)进行洗脱, 在蒸发后提供灰白色粉末(81mg, 68%). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3:d_4\text{-甲醇}, 9:1) \delta_{\text{H}}$ 7.39-7.06(20H, m)、6.84-6.68(5H, m)、6.47(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)、6.32-5.98(4H, m)、5.00-4.33(11H, m)、3.58(1H, m)、2.98(1H, m)、2.35(1H, m); IR(KBr, cm^{-1}) 3441、3057、3034、2918、1609、1542、1510、1371、1266、1097、812、737、696; MS(APCI, m/z) 938(M-H)、920、848、816、696、607、558.

实施例 18

10 3-乙酰基-四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-3-乙酰基 四 O-苄基(-)-表儿茶素的制备

在 0℃下, 将实施例 13 制备的 3-乙酰基-四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素(119mg, 0.1mmol)加入无水 DMF(4mL)中, 然后加入 NaH(29mg, 4.2eq), 接着加入苄基溴(54 μL , 4.5eq). 在 2 分钟内慢慢加入水(8 μL , 4eq)并在室温下搅拌所述混合物 24 小时. 将所述溶液在乙酸乙酯和水(各为 25mL)中进行分配, 有机相用硫酸镁进行干燥. 蒸发后, 将残余物进行硅胶层析, 采用 20%乙酸乙酯的己烷溶液进行洗脱, 在蒸发后提供 105mg(90%)的题述化合物. 指定含有二聚体的上部单体的 Hs 为 A, 指定含有二聚体的下部单体的 Hs 为 B. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3:d_4\text{-甲醇}, 9:1) \delta_{\text{H}}$ 7.45-7.24(40H, m, Ar-H)、6.90-6.78(6H, m, A-2', A-5', A-6', B-2', B-5', B-6')、6.22(2H, m, A-6, A-8)、6.21(1H, s, B-6)、5.92(1H, m, A-3)、5.21-4.40(20H, 络合物, CH_2Ph , A-2, A-4, B-2, B-3)、2.70(2H, m, B-4)、1.67(6H, s, CH_2Ph , COCH_3).

25 实施例 19

四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-(+)-四-O-苄基(-)-表儿茶素的制备

往实施例 18 中制备的 3-乙酰基-四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-3-乙酰基 四-O-苄基(-)-表儿茶素的 THF(2mL)和甲醇(200 μL)溶液中加

入粉末状 KOH(5mg, 3eq), 在氩气和室温下搅拌所述溶液 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和氯化铵(各为 25mL)中进行分配。有机层用硫酸镁进行干燥并蒸发溶剂。然后将残余物进行硅胶层析, 采用 20%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液进行洗脱, 蒸发溶剂后提供无色油状的题述化合物(31mg, 82.5%)。在 NMR 波谱中指定含有二聚体的上部单体的 Hs 为 A, 指定含有二聚体的下部单体的 Hs 为 B。¹H NMR(CDCl₃:d₄-甲醇, 9:1) δ_H 7.41-7.13(40H, m, Ar-H)、6.97-6.79(6H, 络合物, A-2', A-5', A-6', B-2', B-5', B-6'), 6.22(1H, s, B-6)、6.20、6.12(2x1H, 2xd, J=2.4Hz, A-6, A-8)、5.18-4.51(19H, CH₂Ph, A-2, A-4, B-2)、4.28(1H, m, A-3)、3.85(1H, m, B-3)、2.95(1H, d, J=16Hz, B-4)、2.60(1H, dd, J=5, 16Hz, B-4)。

实施例 20

四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4α→8)-3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4α→8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素的制备

往实施例 14 制备的 3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4α→8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素(100mg, 0.068mmol)和实施例 6 制备的 4β-乙酰基 四-O-苄基-(+)-儿茶素(334mg, 2eq)的 THF(7mL)和二氯甲烷(7mL)溶液中加入 161mg 的碘化锂。将所述溶液回流 24 小时, 然后在乙酸乙酯和水(各为 25mL)中进行分配。有机相用硫酸钠进行干燥, 过滤并蒸发溶剂。采用乙酸乙酯-二氯甲烷(1:1, 体积/体积)作为洗脱液对残余物进行硅胶层析, 蒸发溶剂后提供带褐白色固体(100mg, 28%)。所得的 ¹H NMR 显示于图 3 中。MS(FAB, m/z) 1482(M+H)⁺、1148、1042、962、920、650。

25

实施例 21

四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4α→8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4α→8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素的制备

在氩气下, 将实施例 20 中制备的四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4α→8)-

3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素(100mg, 0.068mmol)在无水吡啶(2mL)和乙酸酐(1mL)中搅拌 24 小时。然后将所述溶液在 1N HCl 和乙酸乙酯(各为 25mL)中进行分配,有机层用 5% 的碳酸氢钠、饱和氯化钠进行洗涤,用硫酸镁进行干燥。蒸发溶剂后提供一种油状残余物,采用 10%的乙酸乙酯的二氯甲烷溶液作为洗脱液,对所述残余物进行硅胶层析,蒸发溶剂后提供一种白色粉末(70mg, 61%)。所得的 ¹H NMR 谱图显示于图 4 中。

实施例 22

10 3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素的制备

将实施例 21 制备的四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素(50mg)溶于脱气的乙酸乙酯-甲醇(各为 3mL)中并在 45 psi 下在 30%的钨-活性炭的存在下氢解 4 小时。通过 Celite 硅藻土过滤除去催化剂,蒸发提供淡褐色粉末的所述化合物(35mg, 91%)。所得的 ¹H NMR 谱图显示于图 5 中。

实施例 23

20 四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素的制备

往实施例 22 制备的 3-乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基-(-)-表儿茶素(30mg, 0.0226mmol)和实施例 6 制备的 4 β -乙酰基 四-O-苄基-(+)-儿茶素(31mg, 2eq)的 THF 和二氯甲烷(各 2mL)溶液中加入碘化锂(16mg, 5eq)并将所述溶液回流 24 小时。然后将所述溶液在乙酸乙酯和水(各为 25mL)中进行分配,有机层用硫酸镁进行干燥,过滤并蒸发溶剂。采用 10%的甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液对残余物进行硅胶层析,蒸发溶剂后提供带褐白色固体(20mg, 45%)。MS(FAB, m/z) 1978(M+H)⁺、1934(M⁺-COCH₃)、

1571(M⁺-COCH₃, -3xCH₂Ph)、1646、1430、1373、1330、1269。

实施例 24

四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素-(6→4 α)-四-O-苄基-(+)-儿茶素的制备

5 往实施例 11 制备的四-O-苄基-(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素(69mg, 0.074mmol)和实施例 6 制备的 4 β -乙酰基 四-O-苄基-(+)-儿茶素(51mg, 0.074mmol)的二氯甲烷和 THF(各为 7mL)的溶液中加入溴化锂(65mg, 10eq), 并将所述混合物回流 24 小时。将所述溶液在乙酸乙酯和水(各为 25mL)中进行分配, 有机相用硫酸镁进行干燥。蒸发溶剂, 采用乙酸乙酯-二氯甲烷(1:1, 体积/体积)作为洗脱液对残余物进行硅胶层析, 蒸发溶剂后提供白色粉末(35mg, 30%)。所得的 ¹H NMR 显示于图 6 中。MS(FAB, m/z) 1588(M+H)⁺、1255、772、648、607、560。

15

实施例 25

8-溴 四-O-苄基-(-)-表儿茶素的制备

20 往四-O-苄基-(-)-表儿茶素(实施例 2)(65mg, 0.1mmol)的二氯甲烷溶液(2mL)中加入 N-溴代丁二酰胺(18mg, 0.1mmol), 并在氩气下搅拌所述溶液 10 分钟。将所述混合物通过硅胶过滤, 然后用 20mL 的乙酸乙酯:二氯甲烷(1:1, 体积/体积)进行洗脱。将合并的滤液和洗液蒸发。采用二氯甲烷作洗脱液对残余物进行硅胶层析, 蒸发溶剂后提供带亮桃红色的白色晶体(66mg, 90%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ_{H} 7.45-7.21(21H, m, Ar-H)、7.01(1H, dd, J=1.4 8.3Hz, H-6)、6.96(1H, d, J=8.3Hz, H-5)、6.23(2H, s, H-6)、5.38(1H, m, H-3)、5.21、5.18、5.10、4.97(4x2H, 4xs, 4xCH₂)、5.01(1H, s, H-2)、4.3(1H, m, H-3)、3.03(1H, dd, J=1.9, 17.4Hz, H-4)、2.89(1H, dd, J=4., 17.4Hz, H-4)、1.55(1H, d, J=4.8Hz, OH)。

25

实施例 26

8-溴五苄基-(-)-表儿茶素的制备

往 0℃ 的五苄基-(-)-表儿茶素(55mg, 0.074mmol)的二氯甲烷溶液(2mL)中加入 N-溴代丁二酰胺(14mg, 1eq), 并在室温下搅拌所述溶液
5 30 分钟。将所述溶液通过 25 毫米直径的硅胶(7gm)柱, 用二氯甲烷(30mL)进行洗涤。蒸发合并的滤液和洗脱液从而在蒸发溶剂后提供白色泡沫状的题述化合物(50mg, 82.5%)。¹H NMR(CDCl₃) δ_H 7.43-6.90(28H, m, Ar-H)、6.21(1H, s, H-6)、5.17(2H, s, CH₂)、5.09(5H, s, 2xCH₂, H-2)、4.96(2H, s, CH₂)、4.37、4.27(2H, AB, J=12.6Hz, 3-OCH₂)、
10 3.95(1H, m, H-3)、2.94(1H, dd, J=3.6, 17.1Hz, H-4)、2.78(1H, dd, J=4.4, 17.1Hz, H-4)。

实施例 27

8-溴 4β-乙酰基五苄基-(-)-表儿茶素的制备

15 在氩气下往 8-溴 五苄基-(-)-表儿茶素(实施例 26)(59mg, 0.072mmol)和四乙酸铅(48mg, 1.5eq)的混合物中加入苯(2mL), 然后加入 2mL 乙酸, 并在室温下搅拌所述混合物 60 小时。将所述溶液在乙酸乙酯和水(各为 50mL)中进行分配。有机层用 1N NaOH(2x50mL)进行洗涤, 然后用水(50mL)、饱和氯化钠(50mL)进行洗涤, 用硫酸
20 钠进行干燥。过滤所述溶液并蒸发提供油状残余物, 采用 20%的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液对所述残余物进行硅胶层析, 在蒸发后提供白色泡沫状的题述化合物(38mg, 60%)。¹H NMR(CDCl₃) δ_H 7.46-6.85(28H, m, Ar-H)、6.25(1H, s, H-6)、6.18(1H, d, J=2.3Hz, H-4)、5.20、5.13、5.02(4x2H, 4xs, 4xCH₂)、4.99(1H, s, H-2)、4.51、4.33(2H, AB, J=12.3Hz, 3-OCH₃)、3.65(1H, m, H-3)、2.0(2H, s, OCOCH₃)。
25

实施例 28

确定 8-溴 四-O-苄基-(-)-表儿茶素的绝对构型

将 8-溴 四-O-苄基-(-)-表儿茶素晶体固定在玻璃纤维上, 并置于

Siemens SMART CCD X-射线衍射仪中的-44℃的冷氮气流中。通常晶体的衍射较弱，存在极少或角度不大的反射，并且总体上具有弱的强度。尽管采用比通常长的暴露时间，前面三个晶体没有发生充分的衍射以测量晶胞。使用15次反射，第4个晶体发生充分的衍射从而精确修定出晶胞。采用Mo辐射对该晶体超过2千个晶格(frame)进行暴露50秒，从而粗略覆盖衍射球体，收集数据。

晶胞体积表明晶胞中包含两个分子。尽管一个晶胞角度清楚地为90°，一个明显不同于90°(92.6°)，第三个角与90°相差0.1°(这对于单斜晶胞而言是一个较大的误差)。但是，可能的系统消光检测表明一条明显的 2_1 轴与用于手性化合物的单斜晶空间群 $P2_1$ 一致。随后成功的结构求解和对 $P2_1$ 的精修支持了这种选择。通过采用SHELX软件包(Sheldrick, G.M. SHELXTL structure Determination Software Programs: Siemens Analytical X-ray Instruments Inc. Madison, WI, 1990)中的程序的直接方法解出这种结构。氢原子位于固定的、计算的位置。苜基上的苯环作为刚性基团进行各向同性精修。没有对吸收或消光进行校正。下表列出了晶体数据。

表
8-溴 四-O-苜基-(-)-表儿茶素的晶体数据和结构精修

经验式	$C_{43}H_{37}BrO_6$	
分子量	729.64	
温度	229(2)°K	
波长	0.71073Å°	
晶体体系	单斜晶	
空间群	$P2_1$	
晶胞尺寸	$a=15.9122(8) \text{ Å}$	$\alpha=90^\circ$
	$b=4.8125(3) \text{ Å}$	$\beta=92.6390(10)^\circ$
	$c=22.4772(13) \text{ Å}$	$\gamma=90^\circ$
体积, z	1719.42(17) Å ³ , 2	
密度(计算值)	1.409 Mg/m ³	
吸收系数	1.246 mm ⁻¹	
F(000)	756	
晶体尺寸	0.45×0.04×0.04mm	
采集数据的θ范围	1.28-23.44°	
界限指数(Limiting indices)	-17 ≤ h ≤ 17, -5 ≤ k ≤ 5, -24 ≤ l ≤ 24	
采集的反射	13371	
独立的反射	4868($R_{int}=0.2246$)	
对θ=23.44°的完整性	99.2%	
吸收校正	无	
精修方法	在 F ² 上整个矩阵的最小二乘方(Full matrix least squares on F ²)	
数据/约束(restraints)/参数	4868/1/274	
在 F ² 上的拟合优度	1,091	
R 指数(全部)	R1=0.2263, wR2=0.4749	
最后的 R 指数[I>2σ(I)]	R1=0.1515, wR2=0.3875	
绝对结构参数	0.00(5)	
峰和谷的最大差值	1.857 和 -1,268 eÅ ³	

对正确的绝对构型的确定通过计算 Flack 'x' 参数来测试。这个参数基本接近 0, 表明指定了正确的构型。对转化构型的测试精修导致 Flack 'x' 参数值为 0.95(5), 并且 R 因子明显增大, 两者均表明所述指定是正确的。8-溴 四-O-苜基(-)-表儿茶素的最后模型示于图 7 中。

实施例 29

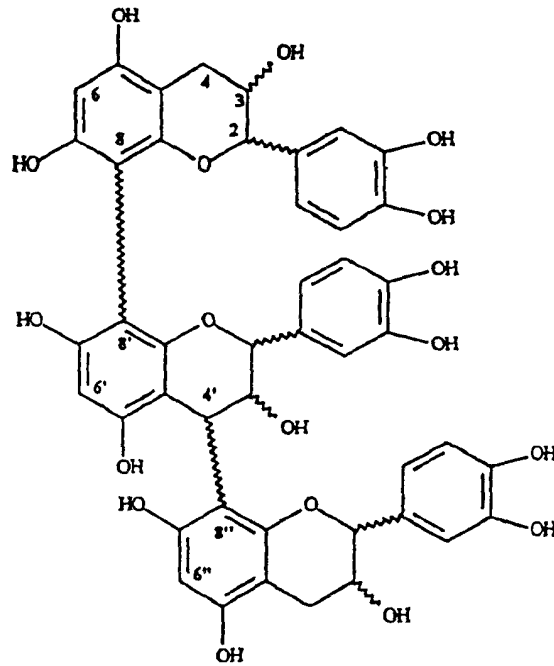
(8↔8)、(8↔6)和(6↔6)键合的矢车菊苷配质低聚物的制备

可以扩展本发明所述的步骤以提供含有(8↔8)、(8↔6)和(6↔6)黄烷间键合的矢车菊苷配质低聚物。这些化合物由 6-溴-和/或 8-溴-(单体)中间体获得。在钨₍₀₎催化剂的存在下, 通过 Stille 反应使这些溴化单体与有机锡衍生物进行偶合从而获得所需要的低聚物的键合(Stille, J.K., *Agnew, Chem. Internal. Ed. Engl.*, 25, 508-524(1986))。

例如, 将实施例 26 制备的 8-溴 五苜基(-)-表儿茶素与六丁基二锡烷反应以提供五苜基(-)-表儿茶素的烷基锡烷。在四(三苜基膦)钨₍₀₎的苜溶液的存在下使这种锡烷与另一种 8-溴 五苜基(-)-表儿茶素偶合提供具有(8↔8)键合的十苜基(-)-表儿茶素二聚体。采用 H₂/Pd 去保护提供了游离酚形式的(-)-表儿茶素-(8↔8)-(-)-表儿茶素。

同样, 采用合适的 6-溴-或 8-溴-(单体)衍生物可以合成具有(8↔6)或(6↔6)键合的矢车菊苷配质低聚物。另外, 偶合 8-溴-或 6-溴-二聚体、三聚体和更高级的低聚物可以提供具有(8↔8)、(8↔6)和(6↔6)键合的“偶数”矢车菊苷配质低聚物。

再进一步, 如本发明所述采用封端的单体进行偶合以制备(4↔6)键合的低聚物可以用于 Stille 反应以提供含有(4↔6)和(4↔8)键合的低聚物与(8↔8)、(8↔6)和(6↔6)键合组合的新的矢车菊苷配质低聚物。举例而言, 下面的结构说明了(8↔8)、(4↔8)键合的矢车菊苷配质三聚体。



附图的简单描述

图 1A 代表实施例 16 制备的(-)-表儿茶素-(4 β →8)-(-)-表儿茶素的 HPLC 分离。

5 图 1B 代表实施例 12 制备的(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素的 HPLC 分离。

图 2 代表实施例 16 制备的(-)-表儿茶素-(4 β →8)-(-)-表儿茶素的 ¹H NMR 谱图。

10 图 3 代表实施例 20 制备的四-O-苜基(-)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素的 ¹H NMR 谱图。

图 4 代表实施例 21 制备的四-O-苜基(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素的 ¹H NMR 谱图。

图 5 代表实施例 22 制备的四-O-苜基(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(+)-儿茶素-(4 α →8)-五乙酰基(-)-表儿茶素的 ¹H NMR 谱图。

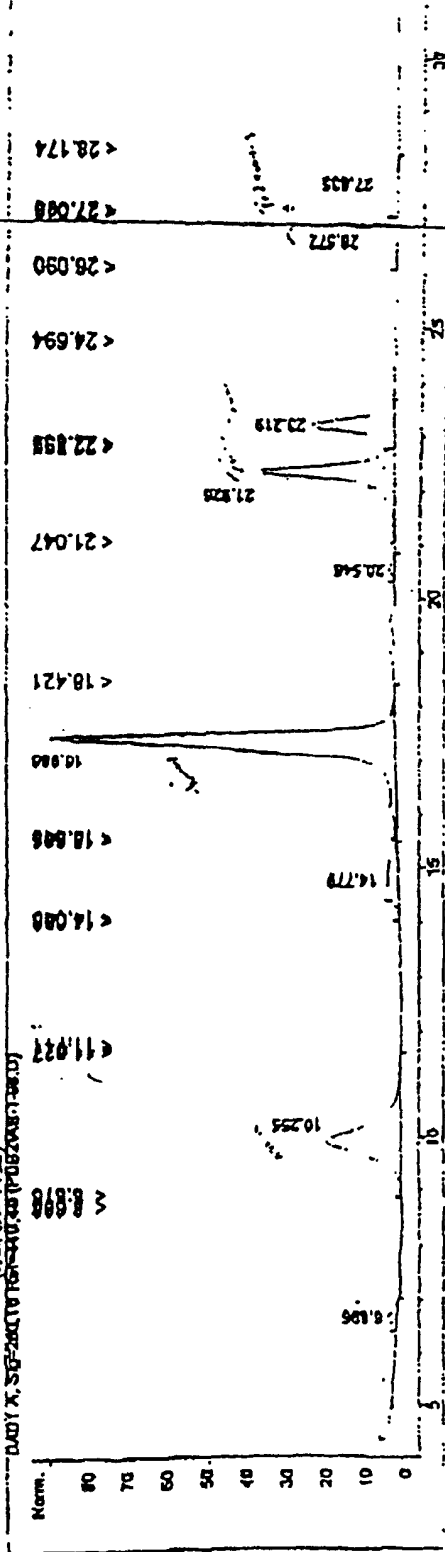
15 图 6 代表实施例 24 制备的四-O-苜基(+)-儿茶素-(4 α →8)-(-)-表儿茶素-(6→4 α) 四-O-苜基(+)-儿茶素的 ¹H NMR 谱图。

图 7 代表 8-溴 四-O-苜基 (-)-表儿茶素的 X-射线模型。

图 1a

Johns Hopkins Dimer AB-1-98 (0.21mg/0.1mL) for Lee/nega
 tive mode; with column; NH4OH @ 0.04 ml/min (-0.75 M);
 碎片仪75; Vcsp 3000; 毛细管清洗后扫描

注射日期 : 6/17/98 3:52:20 PM
 样品名称 : Johns Hopk Dimer
 Acq. 操作者 : Sherri Lazarus
 管瓶 : 3
 注入体积 : 20 µl
 Acq. 方法 : D:\HPCHEM\1\METHODS\PUB2.M
 最后的修改 : 6/17/98 4:42:34 PM by Sherri Lazarus
 (装载后调整)
 分析方法 : D:\HPCHEM\1\METHODS\PUB2.M
 最后的修改 : 6/19/98 10:43:27 AM by Sherri Lazarus
 (装载后调整)



面积百分率报告

归一化
 乘数
 信号
 1.0000
 1.0000

图 1b

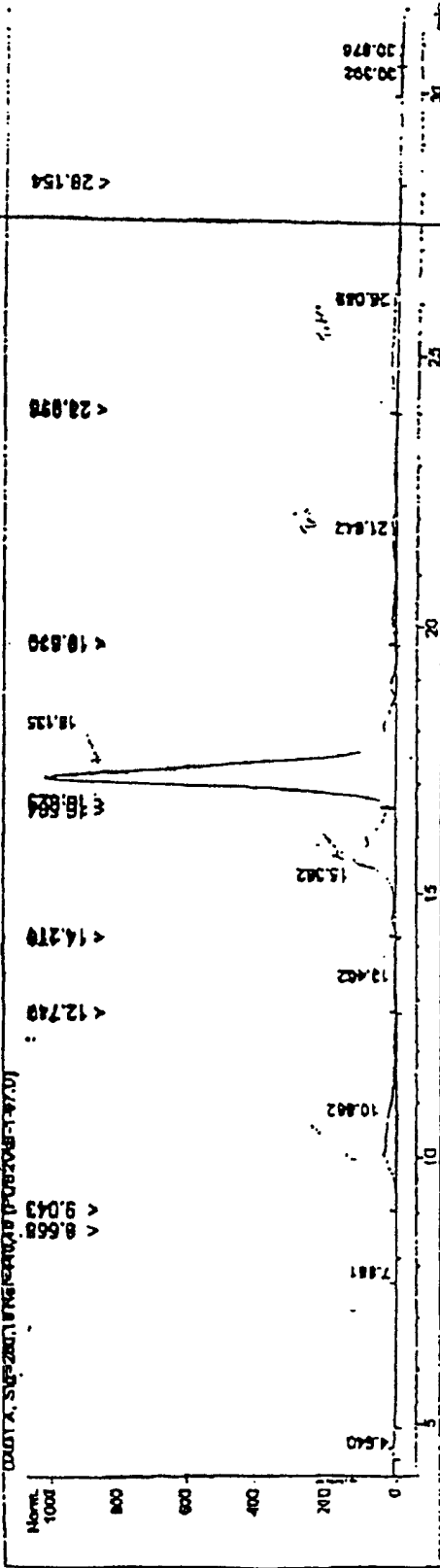
Johns Hopkins Dimer AB-1-97 (0.22mg/0.1mL) for Lee: negative made; with column; NH4OH @ 0.04 ml/min (~0.75 M); 碎片仪 75; Vcap 3000; 毛细管清洗后扫描

儿茶素
表儿茶素

注射日期 : 6/16/98 3:12:54 PM
样品名称 : Johns Hopk Dimer
Acq. 操作者 : Sherri Lazarus
管瓶 : 2
注入体积 : 20 µl

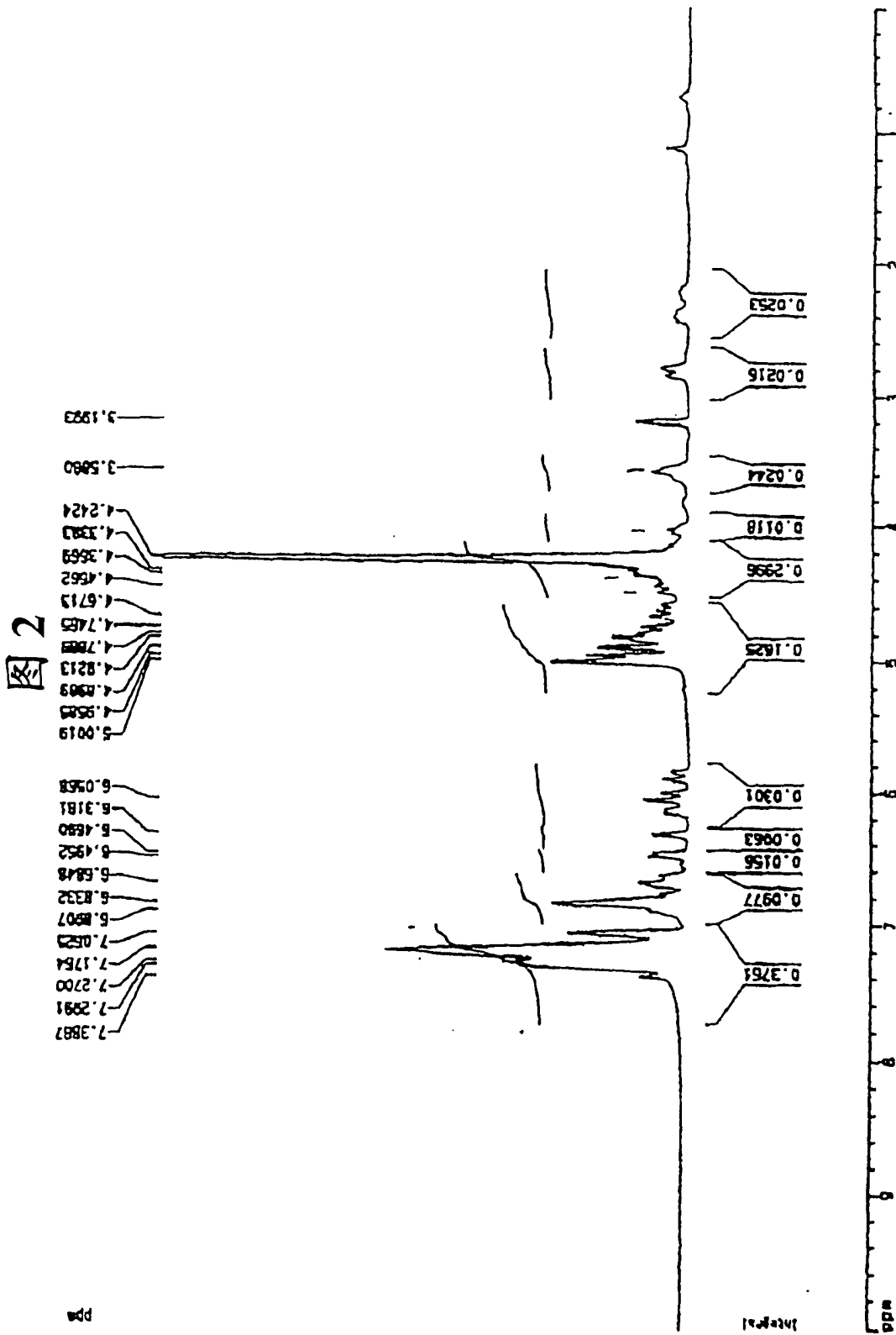
Acq. 方法 : D:\HPCHEM\1\METHODS\PUB2.M
最后的修改 : 6/16/98 3:54:21 PM by Sherri Lazarus
(装裁后调整)

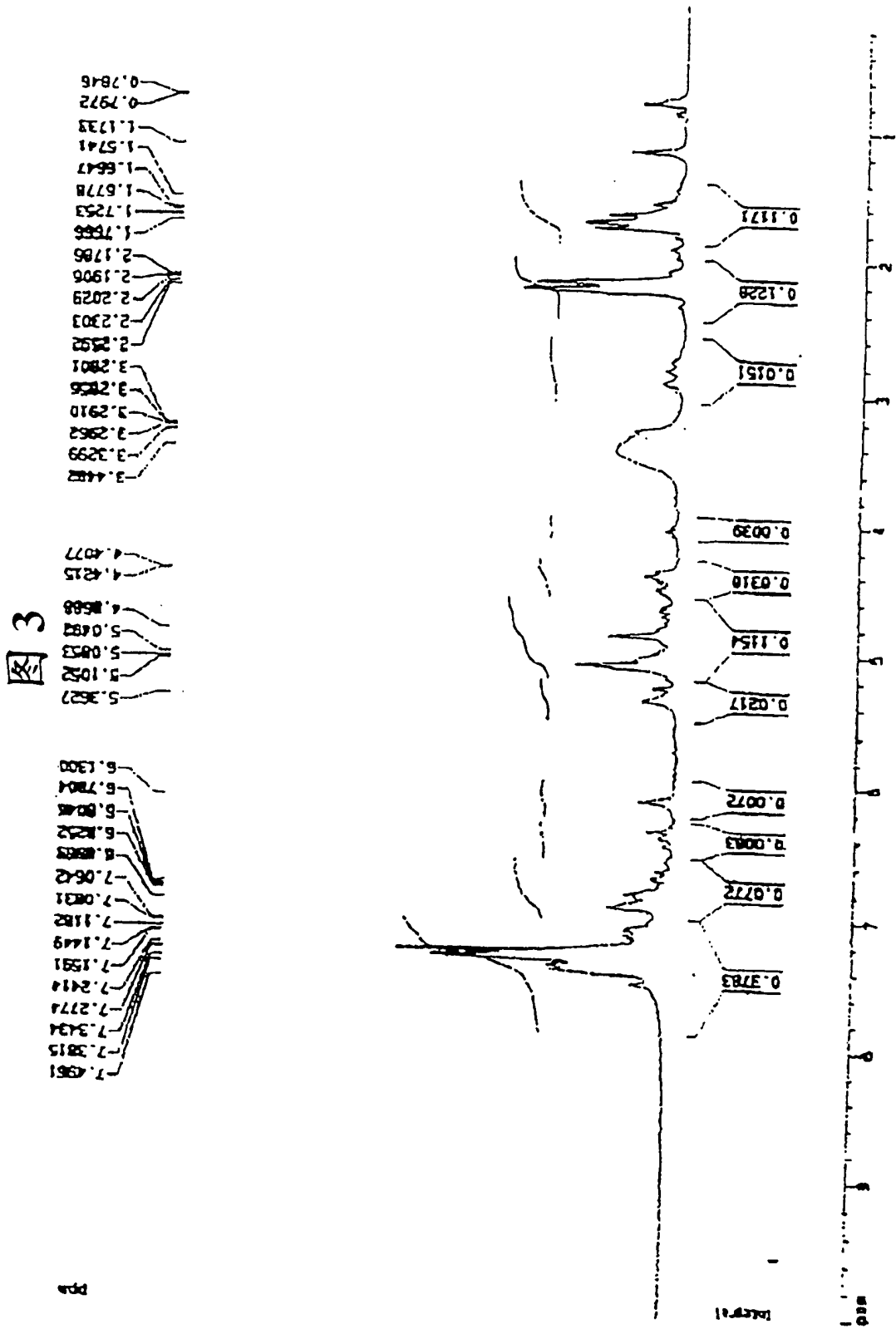
分析方法 : D:\HPCHEM\1\METHODS\PUB2.M
最后的修改 : 6/19/98 10:43:27 AM by Sherri Lazarus
(装裁后调整)

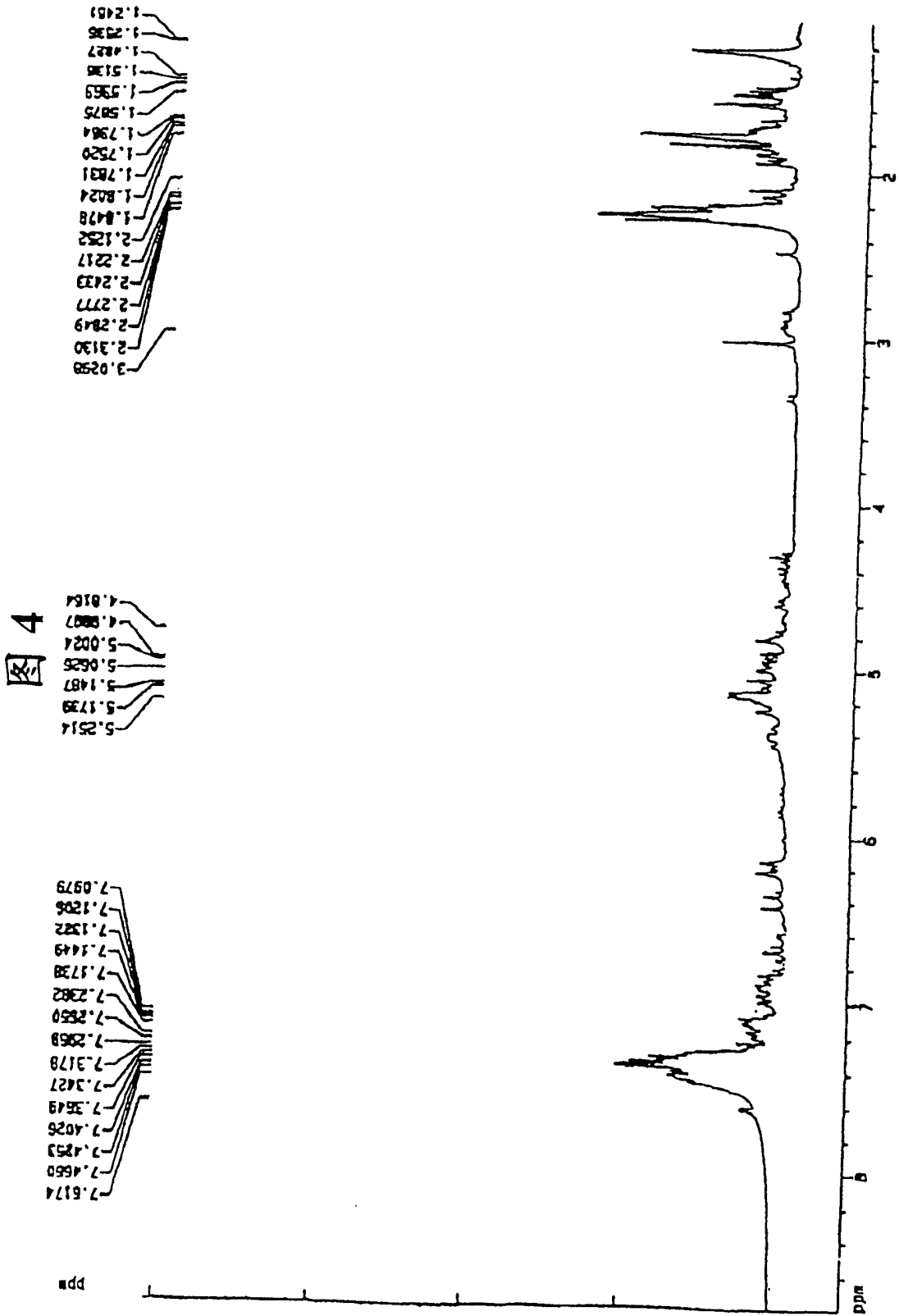


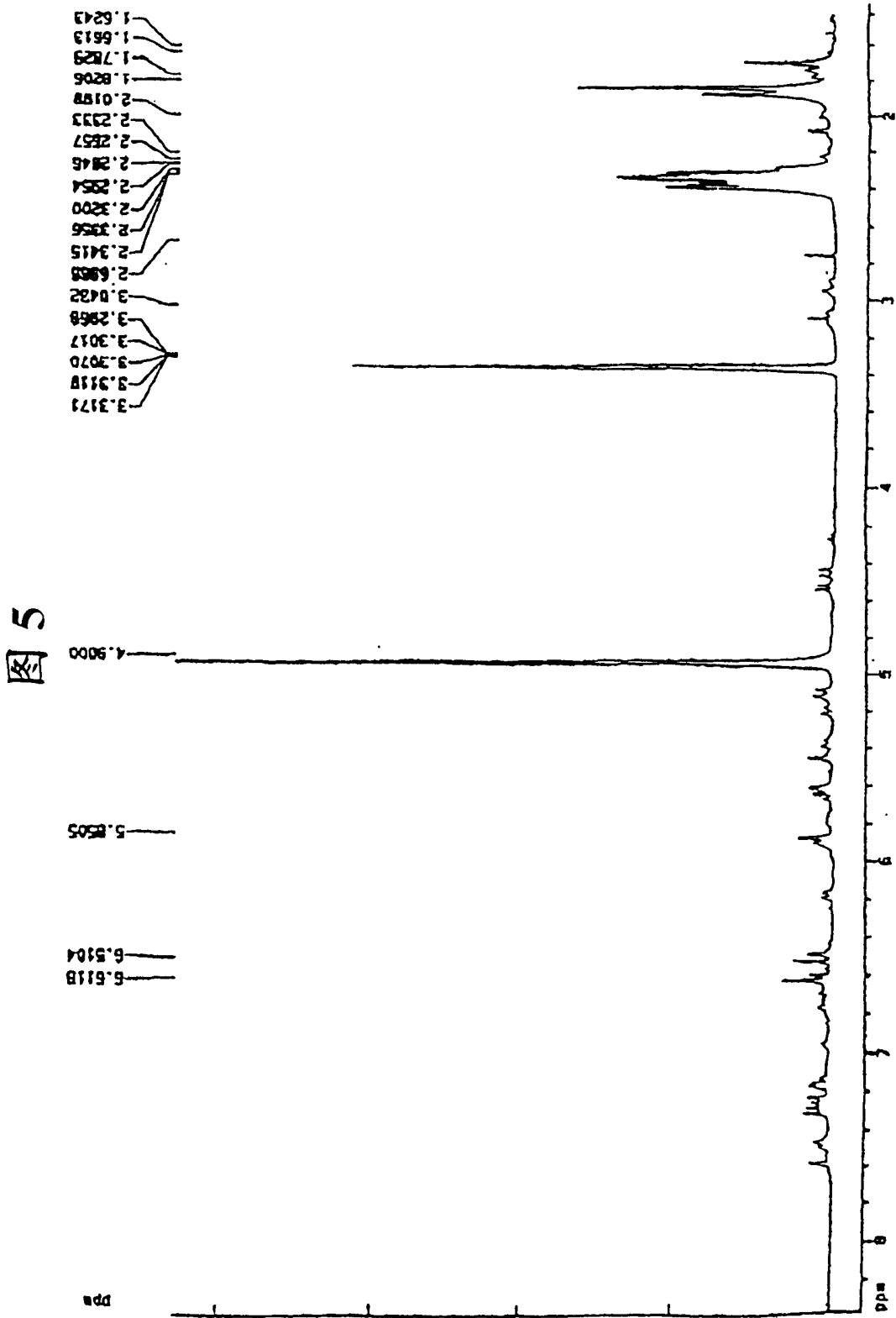
面积百分率报告

归类	:	信号
乘法倍数	:	1.0000
稀释	:	1.0000









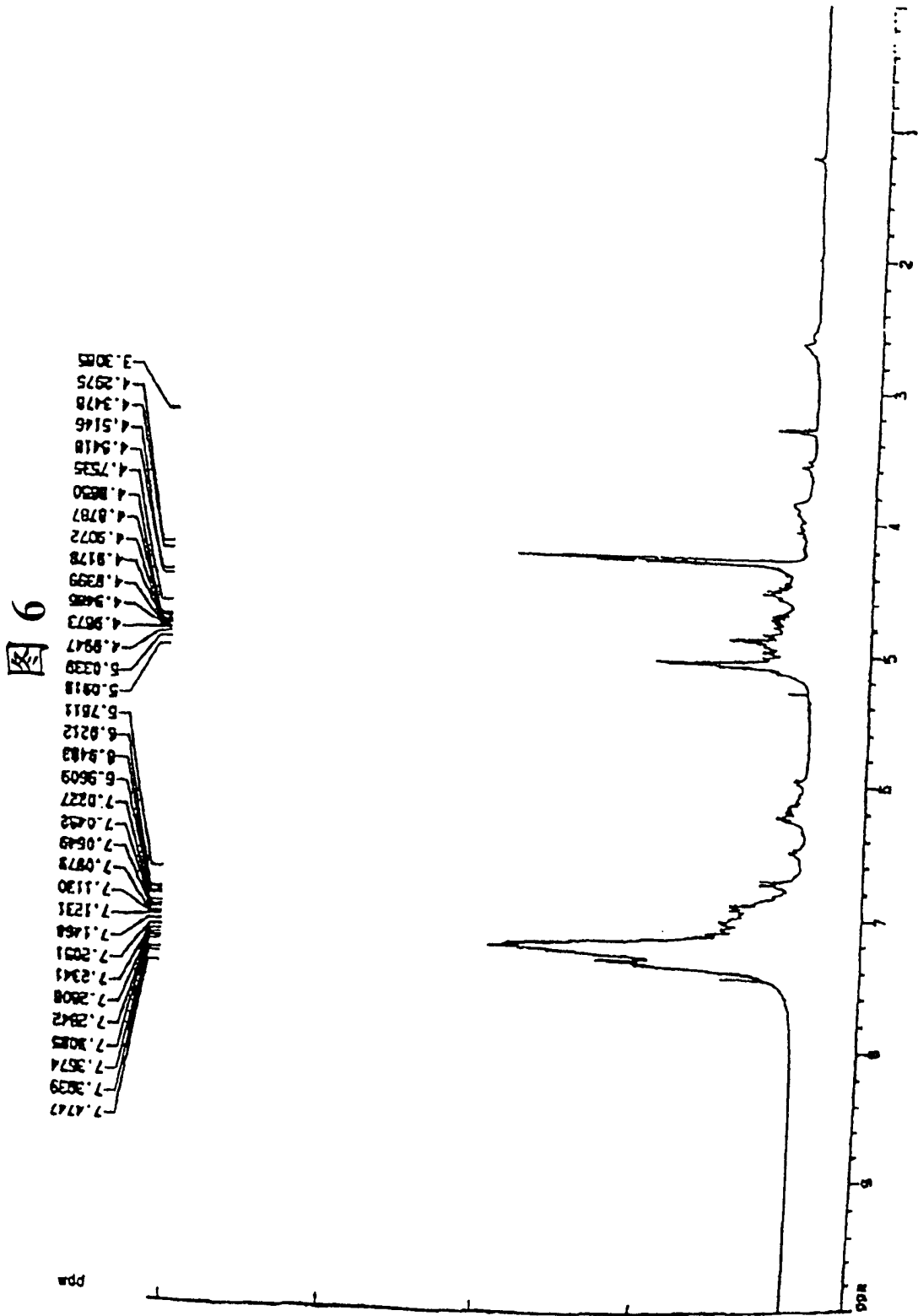


图7

8-溴四-O-苄基-(-)-表儿茶素的绝对构型

