

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 37/20 (2006.01)

C07C 39/21 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510101900.6

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1300077C

[22] 申请日 2005.12.7

[21] 申请号 200510101900.6

[73] 专利权人 中国科学院广州化学研究所

地址 510650 广东省广州市天河区乐意居

[72] 发明人 邹永 王志新 张学景 周玥

何树杰 林慧贞

[56] 参考文献

CN1437411A 2003.8.20

CN1663939A 2005.9.7

CN1687021A 2005.10.26

CN1455766A 2003.11.12

审查员 邢维伟

[74] 专利代理机构 广州科粤专利代理有限责任公

司

代理人 潘伟健

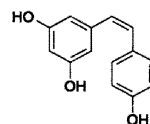
权利要求书 3 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

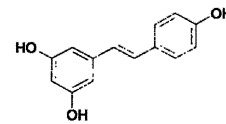
一种白藜芦醇的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种多羟基二苯乙烯类化合物制备方法，具体来说是涉及一种式(I)顺式白藜芦醇或式(II)反式白藜芦醇的制备方法，其特征是通过 3,5-二甲氧基苯甲醛与对甲氧基苯乙腈在醇钠催化下发生缩合反应，形成二苯乙烯骨架结构，经水解反应、脱羧反应，得到顺和反式-3,4',5-三甲氧基二苯乙烯混合物，然后分离或异构化得到顺或反式 3,4',5-三甲氧基二苯乙烯，最后通过脱甲基反应得到顺式白藜芦醇或反式白藜芦醇。本发明具有原料易得、操作简单易行、原子经济性好、环境友好、产物易纯化、收率较高等优点，适用于工业化生产。

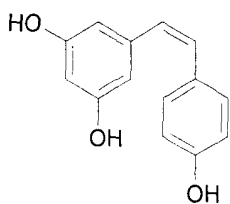


式(I)

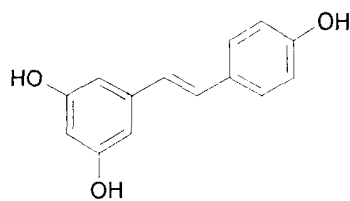


式(II)

1. 下述式 (I) 或式 (II) 的化合物的制备方法,



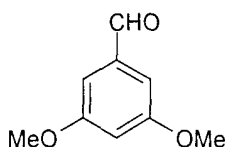
式 (I)



式 (II)

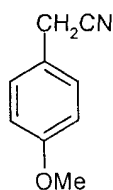
其特征是包括以下的步骤:

(1) 使式 (III) 的化合物



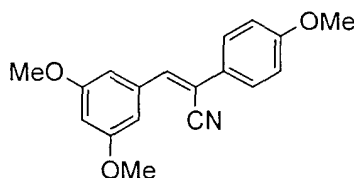
式 (III)

在溶剂与催化剂存在下与式 (IV) 的化合物



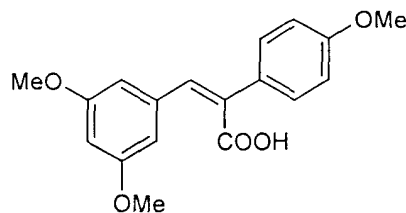
式 (IV)

于 60~80°C 回流反应, 纯化, 得到式 (V) 的化合物



式 (V)

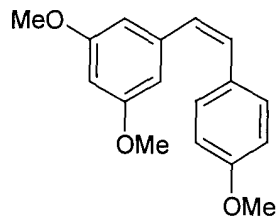
(2) 式 (V) 的化合物与强碱溶液在溶剂中在 120~130°C 进行水解反应, 至检验不到氨气, 纯化, 得到式 (VI) 的化合物



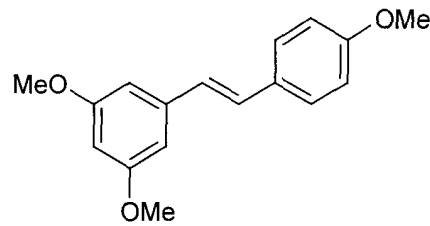
式 (VI)

(3) 式 (VI) 的化合物在 Cu 粉的催化作用下在喹啉中于 160~240°C 进行脱羧反应,

得到式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物



式(VII)



式(VIII)

(4) 将步骤(3)得到的混合物通过柱层析分离得到式(VII)的化合物或式(VIII)的化合物, 或异构化得到式(VIII)的化合物;

(5) 将步骤(4)得到的式(VII)的化合物或式(VIII)的化合物以二氯甲烷为溶剂, 在三溴化硼的催化作用下 25~35°C 进行脱甲基反应, 得到式(I)的化合物或式(II)的化合物。

2. 根据权利要求1的式(I)或式(II)的化合物的制备方法, 其特征是步骤(4)所述的异构化是将混合物以碘为催化剂在正己烷中 60~80°C 异构化得到纯式(VIII)的化合物。

3. 根据权利要求2的式(I)或式(II)的化合物的制备方法, 其特征是所述的碘的用量为反应物摩尔数的 0.06%-0.08%, 正己烷的摩尔数为反应物摩尔数的 10~20 倍, 所述的异构化反应的时间是 4~8 小时。

4. 根据权利要求1或2的式(I)或式(II)的化合物的制备方法, 其特征是步骤(1)中式(III)的化合物和式(IV)的化合物的摩尔比是 1:1, 所述的溶剂和催化剂是甲醇和甲醇钠或乙醇和乙醇钠, 催化剂用量是式(III)的化合物或式(IV)的化合物摩尔数的 2~4 倍, 溶剂的用量是式(III)的化合物或式(IV)的化合物摩尔数的 10~20 倍, 回流反应时间是 10~14 小时, 所述的纯化是用丙酮、氯仿、乙醇、甲醇、乙酸乙酯或乙醇和水的混合溶剂或丙酮和石油醚的混合溶剂重结晶。

5. 根据权利要求4的式(I)或式(II)的化合物的制备方法, 其特征是所述的纯化是用乙醇或乙醇和水的混合溶剂重结晶。

6. 根据权利要求1或2的式(I)或式(II)的化合物的制备方法, 其特征是步骤(2)中所述的强碱溶液是质量分数为 15%~30%的氢氧化钠或氢氧化钾水溶液, 碱的用量为式(V)的化合物的摩尔数的 25~30 倍, 所述的溶剂是乙醇、甲醇、丙酮、氯仿或乙二醇, 溶剂与强碱溶液的体积比是 1:1, 水解反应的时间是 48~72 小时, 所述的纯化是用乙醇、甲醇、丙酮或乙醇和水的混合溶剂或乙酸乙酯和石油醚的混合溶剂进行重结晶。

7. 根据权利要求6的式(I)或式(II)的化合物的制备方法, 其特征是所述的溶剂是乙二醇。

8. 根据权利要求1或2的式(I)或式(II)的化合物的制备方法, 其特征是步骤(3)所述的脱羧反应的反应时间是 2~5 小时, 所述的 Cu 粉的用量是式(VI)的化合物的摩尔数

的4~6倍,所述的喹啉的用量是式(VI)的化合物的摩尔数的20~30倍。

9. 根据权利要求1的式(I)或式(II)的化合物的制备方法,其特征是步骤(4)所述的柱层析分离是用质量为待分离混合物质量的30~50倍的硅胶为载体,用体积比为1:8~1:9的石油醚和氯仿的混合溶液作为洗脱剂。

10. 根据权利要求1或2的式(I)或式(II)的化合物的制备方法,其特征是步骤(5)所述的三溴化硼的用量是式(VIII)的化合物的摩尔量的6~10倍,催化剂的添加方式是冰浴中滴加,脱甲基反应的时间是10~14小时。

一种白藜芦醇的制备方法

技术领域

本发明涉及一种多羟基二苯乙烯类化合物制备方法，具体来说是涉及一种顺或反式白藜芦醇的制备方法。

背景技术

具有二苯乙烯骨架的化合物根据官能团的不同而具有不同的用途，例如杂环取代二苯乙烯类化合物（三嗪基氨基二苯乙烯、二苯乙烯苯并噁唑等）可作为荧光增白剂广泛应用于造纸、纺织、涂料、洗涤剂等行业；一些含羟基的多取代二苯乙烯类化合物与糖形成二苯乙烯苷后可以提高小鼠的学习记忆能力，具有脑保护等作用；某些含羟基、氨基、硝基取代的二苯乙烯类化合物具有良好的生物活性，如抗菌、消炎、抗肿瘤和降糖等作用，具有代表性的化合物有 CA-4、白藜芦醇、紫檀芪等，CA-4 具有很好的抗血管作用，现已作为一个优良的血管靶向剂正被开发应用于肿瘤治疗中，其水溶性前体药物 CA4P 已经进入 II 期临床研究；有些氢化的二苯乙烯类化合物也具有较好的生物活性，如 CA-4 的氢化衍生物、石斛中所含的天然产物毛兰素就具有抗肿瘤、血管生成抑制、抗氧化、抗多药耐药性等作用。

白藜芦醇是从植物虎杖中提取得到的一个多羟基二苯乙烯类化合物。1989 年作为“法兰西悖论”的谜底——红葡萄酒中所含白藜芦醇的心血管保护作用被发现后，白藜芦醇的相关研究引起了广泛的关注。研究发现，白藜芦醇具有十分广泛的药理药效活性和医疗保健作用。白藜芦醇对癌的起始、促进、发展三个阶段均有作用，可以抑制和治疗组织癌变和肿瘤的发生；白藜芦醇的抗氧化性和雌激素活性不仅对心血管疾病（如：高血压、高血脂、动脉粥样硬化等）有预防和治疗作用，对神经系统也有保护作用；白藜芦醇是一种在植物受到病原体进攻和环境恶化时产生的植物抗毒素，具有抗菌消炎作用；白藜芦醇是一种天然的雌激素，对骨形成具有明显的促进作用，对骨质疏松有预防和治疗作用；此外白藜芦醇还具有保肝利胆、抗病源微生物、激活 Sirtuins 酶，延长细胞寿命、美容养颜等作用。目前，白藜芦醇已经广泛的应用于医药、保健品、食品、化妆品等领域，其市场需求量极大。

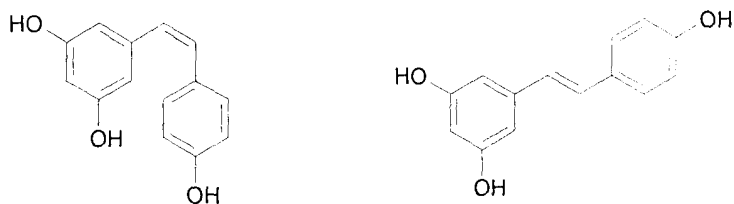
关于白藜芦醇的合成，文献报道构建二苯乙烯骨架的合成方法主要有：Wittig 反应 (Alima, Kondo K, Tsuda Y. Chem Pharm Bull, 1992, 40(5):1130-1136), Wittig-Horner 反应 (王世盛, 赵伟杰, 刘志广等. 白藜芦醇的化学合成研究. 中国药物化学杂志, 2004, 14(2):91-93), Heck 反应 (Emma Alonso, et al. J Org Chem, 1997, 62:417-421), Perkin 反应 (Solladie G, Pasturel-Jacope Y, Maignan J. Tetrahedron, 2003, 59:3315-3321) 等。然而上述各方法都不是理想的工业化路线，只能用于实验室研究及小批量生产。

发明内容

本发明的目的在于开发出一种适用于工业化生产的白藜芦醇的制备方法。

本发明通过 3,5-二甲氧基苯甲醛与对甲氧基苯乙腈在醇钠催化下发生缩合反应,形成二苯乙烯骨架结构,然后经水解反应、脱羧反应,得到顺和反式 3,4',5-三甲氧基二苯乙烯混合物,然后分离或异构化得到顺或反式 3,4',5-三甲氧基二苯乙烯,最后通过脱甲基反应得到顺或反式白藜芦醇。该制备方法具有原料易得、操作简单易行、原子经济性好、环境友好、产物易纯化、收率较高等优点,适用于工业化生产,从而实现了本发明的目的。

下式(I)顺式白藜芦醇或式(II)反式白藜芦醇的制备方法,

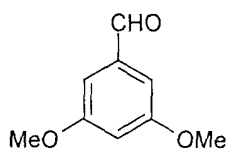


式(I)

式(II)

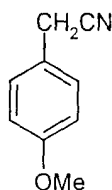
其特征是包括以下的步骤:

(1) 使式(III)的化合物



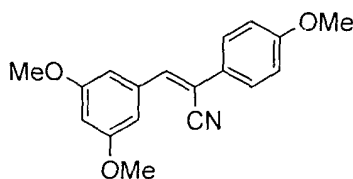
式(III)

在溶剂与催化剂存在下与下式(IV)的化合物



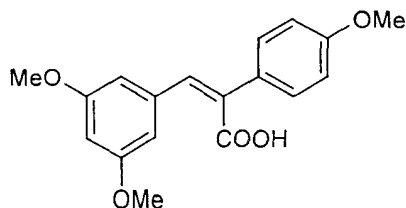
式(IV)

于 60~80°C 回流反应,纯化,得到下式(V)的化合物:



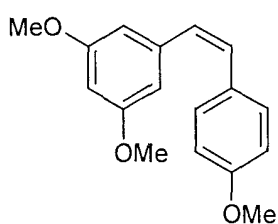
式(V)

(2) 式(V)的化合物与强碱溶液在溶剂中在 120~130°C 进行水解反应,至检验不到氨气,纯化,得到下式(VI)的化合物:

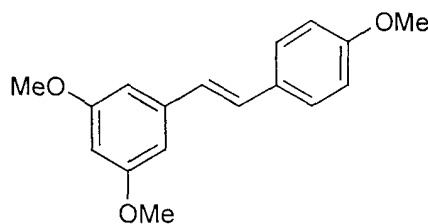


式(VI)

(3) 式(VI)的化合物在Cu粉的催化作用下在喹啉中于160~240°C进行脱羧反应,得到式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物;



式(VII)



式(VIII)

(4) 将步骤(3)得到的混合物通过柱层析分离或异构化得到式(VII)的化合物或式(VIII)的化合物;

(5) 将得到的式(VII)的化合物或式(VIII)的化合物以二氯甲烷为溶剂,在三溴化硼的催化作用下25~35°C进行脱甲基反应,得到式(I)的化合物或式(II)的化合物。

本发明的优选条件是:

步骤(1)中式(III)的化合物和式(IV)的化合物的摩尔比是1:1,所述的溶剂和催化剂可以是甲醇和甲醇钠或乙醇和乙醇钠,催化剂用量可以是式(III)的化合物或式(IV)的化合物摩尔数的2~4倍,溶剂的用量可以是式(III)的化合物或式(IV)的化合物摩尔数的10~20倍,回流反应时间可以是10~14小时,所述的纯化可以用丙酮、氯仿、乙醇、甲醇、乙酸乙酯或乙醇和水的混合溶剂或丙酮和石油醚的混合溶剂等重结晶,最好是用乙醇或乙醇和水的混合溶剂重结晶。

步骤(2)中所述的强碱溶液可以是质量分数为15%~30%的氢氧化钠或氢氧化钾水溶液,碱的用量为式(V)的化合物的摩尔数的25~30倍,所述的溶剂可以是乙醇、甲醇、丙酮、氯仿或乙二醇等,最好是乙二醇,溶剂与强碱溶液的体积比最好是1:1,水解反应的时间可以是48~72小时,所述的纯化可以用乙醇、甲醇、丙酮或乙醇和水的混合溶剂或乙酸乙酯和石油醚的混合溶剂进行重结晶。

步骤(3)所述的脱羧反应的反应时间可以是2~5小时,所述的Cu粉的用量可以是式(VI)的化合物的摩尔数的4~6倍,所述的喹啉的用量可以是式(VI)的化合物的摩尔数的20~30倍。

步骤(4)所述的柱层析分离可以采用现有的方法,可以采用通常的载体,例如质量为待

分离混合物质量的 30~50 倍的硅胶, 可以使用体积比为 1:8~1:9 的石油醚和氯仿的混合溶液作为洗脱剂。

步骤(4)所述的异构化可以采用现有的方法, 例如将混合物以碘为催化剂在正己烷中 60~80°C 异构化得到纯式(VIII)的化合物, 所述的碘的用量为催化量, 是反应物摩尔数的 0.06%~0.08%, 正己烷的摩尔数为反应物摩尔数的 10~20 倍, 所述的异构化反应的时间可以是 4~8 小时

步骤(5)所述的三溴化硼的用量可以是式(VIII)的化合物的摩尔量的 6~10 倍, 催化剂的添加方式最好是冰浴中滴加, 脱甲基反应的时间最好是 10~14 小时。

本发明所采用的原料和溶剂均是价廉易得的, 不引入辅助试剂, 原子经济性好, 反应条件相对较温和, 纯化方法均采用绿色环保的试剂, 这不但使整个反应的成本大大降低, 而且废渣少, 污染少, 利于产业化。

具体实施方式

以下实施例是对本发明的进一步说明, 不是对本发明的限制。

实施例 1

(1) 式(V)的化合物的合成

取 0.47g (0.02mol) 金属钠加于 10mL (0.17mol) 无水乙醇中, 待金属钠全部溶解完后, 将 1.66g(0.01mol)3,5-二甲氧基苯甲醛和 1.47g(0.01mol)对甲氧基苯乙腈用 10mL(0.17mol)乙醇溶解加入反应瓶中, 75°C 回流 12 小时, 冷却, 析出大量淡黄色晶体, 用乙醇重结晶得式(V)的化合物 2.1g, 收率为 71%。

(2) 式(VI)的化合物的合成

称取 2.95g(0.01mol) 式(V)的化合物溶于 75mL (1.34mol) 乙二醇中, 加入 75mL 15% (0.3mol) 的氢氧化钠溶液, 搅拌, 在 120°C 下反应 72 小时, 冷却, 加稀盐酸酸化至酸性, 乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 乙醇/水重结晶, 得到浅黄色针状晶体 2.12g, 即式(VI)的化合物, 收率 67%。

(3) 式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物的合成

称取 3.14g(0.01mol) 式(VI)的化合物, 3.00g(0.047mol)铜粉和 30g(0.23mol)喹啉, 搅拌, 在 220°C 反应 2 小时, 冷却至室温, 加入适量乙酸乙酯, 稀盐酸水洗至酸性, 质量分数 5%氢氧化钠溶液洗至碱性, 有机层干燥, 浓缩得到淡黄色油状液体 1.92g, 即式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物, 收率 71%。

(4) 式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物的分离

将得到的式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物 3.0g 加入 1mL 乙酸乙酯溶解, 上样于 100g 硅胶填充的柱中, 以体积比 1:8 石油醚-氯仿的混合溶剂为洗脱剂进行洗脱, 先后得到

化合物 a 1.2g (收率为 60%) 和化合物 b 0.6g (收率为 20%)。

将化合物 a 进行实验分析, 证实是式(VII)化合物, 试验数据如下:

MS_{m/z}(%): 270(M⁺). ¹H-NMR(CDCl₃): 3.67 (s, 6H, 2×OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 6.32 (t, 1H, J=2Hz), 6.44 (d, 2H, J=2Hz), 6.49 (m, 2H, J_{AB}=12.5Hz), 6.99 (m, 4H, J_M=8.5Hz)。

将化合物 b 进行实验分析, 证实是式(VIII)的化合物, 试验数据如下:

Mp: 55-57°C. MS_{m/z}(%): 270(M⁺). ¹H-NMR(CDCl₃): 3.84 (s, 9H, 3×OMe), 6.40 (t, 1H, J=2Hz), 6.68 (d, 2H, J=2Hz), 7.03 (m, 2H, J=16.5Hz), 7.19 (m, 4H, J=9Hz)。

(5) 式(II)的化合物即反式白藜芦醇的合成

称取 2.70g (0.01mol) 式(VIII)化合物加入到 100mL 三颈圆底烧瓶中, 加入 40mL CH₂Cl₂, 在冰水浴下搅拌片刻, 慢慢滴加 8 mL (0.08mol) BBr₃的溶液, 滴加完后室温搅拌 13 小时, 加入大量水, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 重结晶得到 1.90g 淡黄色固体, 收率 81.5%。

将得到的产物进行分析, 证实是式(II)的化合物即反式白藜芦醇, 试验数据如下:

Mp: 255-260°C. MS_{m/z}(%): 228(M⁺). ¹H-NMR(CDCl₃): 6.27 (t, 1H, J=2.2Hz), 6.54 (d, 2H, J=2.4Hz), 6.96 (d, 2H, J=16.4Hz), 7.10 (d, 4H, J=8.8Hz), 8.22 (s, 2H, 2×OH), 8.50 (s, 1H, OH)。

(6) 式(I)的化合物即顺式白藜芦醇的合成

称取 2.70g (0.01mol) 式(VII)化合物加入到 100mL 三颈圆底烧瓶中, 加入 40mL (0.63mol) CH₂Cl₂, 在冰水浴下搅拌片刻, 慢慢滴加 8 mL (0.08mol) BBr₃的溶液, 滴加完后室温搅拌 12 小时, 加入大量水, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 重结晶得到 1.75g 白色晶体, 收率 76.8%。

将得到的产物进行分析, 证实是式(I)的化合物即顺式白藜芦醇, 试验数据如下:

Mp: 172-174°C. MS_{m/z}(%): 228 (M⁺). ¹H-NMR (CDCl₃): 6.22 (t, 1H, J=2.2Hz), 6.29 (d, 2H_{arom}, J=2.2Hz), 6.37 (d, 2H, J=13.2Hz), 6.90 (d, 4H, J=8.8Hz), 8.14 (s, 2H, 2×OH), 8.40 (s, 1H, OH)。

实施例 2

(1) 式(V)的化合物的合成

取 0.69g (0.03mol) 金属钠加于 15mL (0.26mol) 无水乙醇中, 待金属钠全部溶解完后, 将 1.66g (0.01mol) 3,5-二甲氧基苯甲醛和 1.47g (0.01mol) 对甲氧基苯乙腈用 10mL (0.17mol) 乙醇溶解加入反应瓶中, 加热到 60°C 回流 14 小时, 冷却, 析出大量淡黄色晶体, 用乙醇-水的混合溶剂重结晶得 1.9g 式(V)的化合物, 收率为 64.4%。

(2) 式(VI)的化合物的合成

称取 2.95g (0.01mol) 式(V)的化合物溶于 112mL (2.01mol) 乙二醇中, 加入 112mL 15% (0.30mol) 的氢氧化钾溶液, 搅拌, 在 130°C 下反应 48 小时, 冷却, 加稀盐酸酸化至酸性,

乙酸乙酯萃取，干燥浓缩，乙酸乙酯-石油醚重结晶得到浅黄色针状晶体 2.0g，即式(VI)的化合物，收率 63.7%。

(3) 式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物的合成

称取 3.14g(0.01mol) 式(VI)的化合物，2.54g(0.04mol)铜粉和 38.7g(0.30mol)喹啉，搅拌，在 240℃反应 4 小时，冷却至室温，加入适量乙酸乙酯，稀盐酸水洗至酸性，质量分数 5%氢氧化钠溶液洗至碱性，有机层干燥，浓缩得到淡黄色油状液体 2.0g，即式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物，收率 74.1%。

(4) 式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物的分离

取得到的式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物 2.0g 加入 0.8ml (0.008mol) 乙酸乙酯溶解，上样于 70g 硅胶填充的柱中，以石油醚/氯仿=1/9 的混合溶剂为洗脱剂进行洗脱，先后得到式(VII)化合物 1.3g (收率为 65%) 和式(VIII)化合物 0.35g (收率为 17.5%)。

(5) 式(II)的化合物即反式白藜芦醇的合成

称取 2.70g(0.01mol) 式(VIII)化合物加入到 100mL 三颈圆底烧瓶中，加入 50mL(0.79mol) CH_2Cl_2 ，在冰水浴下搅拌片刻，慢慢滴加 10 mL (0.10mol) BBr_3 的溶液，滴加完后室温搅拌 14 小时，加入大量水，乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩，重结晶得到 2.0g 淡黄色固体，经分析证明为反式白藜芦醇，收率 87.7%，分析数据同实施例 1。

(6) 式(I)的化合物即顺式白藜芦醇的合成

称取 2.70g(0.01mol) 式(VII)化合物加入到 100mL 三颈圆底烧瓶中，加入 50mL (0.79mol) CH_2Cl_2 ，在冰水浴下搅拌片刻，慢慢滴加 10 mL (0.10mol) BBr_3 的溶液，滴加完后室温搅拌 14 小时，加入大量水，乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩，重结晶得到 1.8g 白色晶体，经分析证明为顺式白藜芦醇，收率 78.9%，分析数据同实施例 1。

实施例 3

(1) 式(V)的化合物的合成

取 0.92g (0.04mol) 金属钠加于 20mL(0.35mol) 无水乙醇中，待金属钠全部溶解完后，将 1.66g(0.01mol)3,5-二甲氧基苯甲醛和 1.47g(0.01mol)对甲氧基苯乙腈用 10mL(0.17mol) 乙醇溶解加入反应瓶中，加热温度为 80℃回流 10 小时，冷却，析出大量淡黄色晶体，用丙酮重结晶得式(V)的化合物 2.36g，收率为 75%。

(2) 式(VI)的化合物的合成

称取 2.95g(0.01mol) 化合物 1 溶于 33ml (0.59mol) 乙二醇中，加入 33mL 30% (0.25mol) 的氢氧化钠溶液，搅拌，在 125℃下反应 48 小时，冷却，加稀盐酸酸化至酸性，乙酸乙酯萃取，干燥浓缩，乙醇重结晶，得到浅黄色针状晶体 1.8g，即式(VI)的化合物，收率 61.0%。

(3) 式(VII)化合物和式(VIII)化合物的混合物的合成

称取 3.14g(0.01mol) 化合物 2, 3.81g(0.06mol) 铜粉和 25.8g(0.20mol) 喹啉, 搅拌, 在 160℃ 反应 5 小时, 冷却至室温, 加入适量乙酸乙酯, 稀盐酸水洗至酸性, 质量分数 5% 氢氧化钠溶液洗至碱性, 有机层干燥, 浓缩得到淡黄色油状液体 1.5g, 即式(VII) 化合物和式(VIII) 化合物的混合物, 收率 55.6%。

(4) 式(VII) 化合物和式(VIII) 化合物的混合物的分离

取得到的式(VII) 化合物和式(VIII) 化合物的混合物 2.0g 加入 0.5mL (0.008mol) 乙酸乙酯溶解, 上样于 80g 硅胶填充的柱中, 以石油醚/氯仿=1/9 的混合溶剂为洗脱剂进行洗脱, 先后得到式(VII) 化合物 1.5g (收率为 75%) 和式(VIII) 化合物 0.30g (收率为 15%)。

(5) 式(II) 的化合物即反式白藜芦醇的合成

称取 2.70g(0.01mol) 式(VIII) 化合物加入到 100mL 三颈圆底烧瓶中, 加入 50mL (0.79mol) CH_2Cl_2 , 在冰水浴下搅拌片刻, 慢慢滴加 6mL (0.06mol) BBr_3 的溶液, 滴加完后室温搅拌 10 小时, 加入大量水, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 重结晶得到 1.5g 淡黄色固体, 经分析证明为反式白藜芦醇, 收率 65.8%, 分析数据同实施例 1。

(6) 式(I) 的化合物即顺式白藜芦醇的合成

称取 2.70g(0.01mol) 式(VII) 化合物加入到 100mL 三颈圆底烧瓶中, 加入 50mL (0.79mol) CH_2Cl_2 , 在冰水浴下搅拌片刻, 慢慢滴加 6 mL (0.06mol) BBr_3 的溶液, 滴加完后室温搅拌 10 小时, 加入大量水, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 重结晶得到 1.4g 白色晶体, 经分析证明为顺式白藜芦醇, 收率 61.4%, 分析数据同实施例 1。

实施例 4

步骤(1)、(2)、(3) 同实施例 1 所述。

(4) 纯式(VIII) 化合物的合成

取步骤 3 的产物 2.0g 油状液体加到 20mL 正己烷中, 加入一粒碘, 搅拌, 加热回流 5 小时, 冷却加入少量亚硫酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 乙醇/水重结晶得到白色片状晶体 1.90g, 经分析证明为式(VIII) 化合物, 收率 95%, 分析数据同实施例 1。

步骤(5) 如实施例 1 所述, 得到反式白藜芦醇, 分析数据同实施例 1。