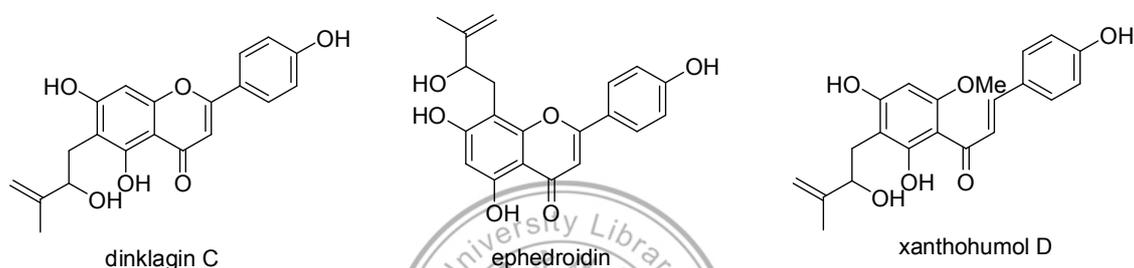
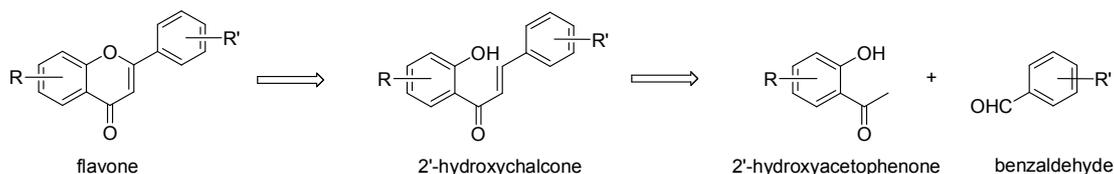


參、研究方法

本論文中最主要的是合成天然物 dinklagin C、ephedroidin 及 xanthohumol D，同時合成其含甲氧基的衍生物 (methoxylated derivatives)，dinklagin C 與 ephedroidin 為 flavone 類天然物，xanthohumol D 為 chalcone 類天然物，骨架中皆帶有一個 2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl 基團。



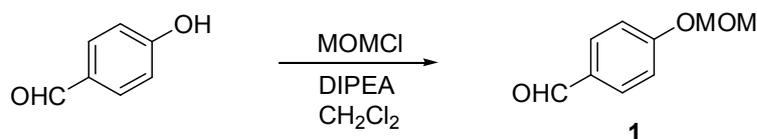
Flavone 的合成可經由 2'-hydroxychalcone 環化反應得到，而 chalcone 可經由 2'-hydroxyacetophenone 與適當的 benzaldehyde 進行 aldol condensation 反應得到，如下圖所示。



3-1 4-Methoxymethoxybenzaldehyde 之製備

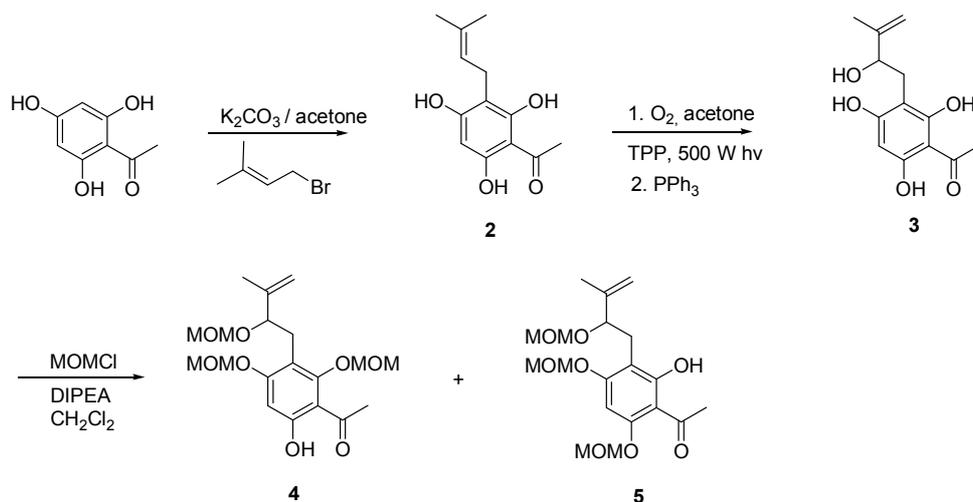
首先製備適當的 benzaldehyde，4-methoxybenzaldehyde 及 4-hydroxybenzaldehyde 可以直接購買取得，將 4-hydroxybenzaldehyde 與 choromethyl methyl ether (MOMCl) 在 diisopropylethyamine (DIPEA)

存在下反應即可生成 4-methoxymethoxybenzaldehyde (**1**)¹²。



3-2 2'-Hydroxyacetophenone 含有 2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl group 之製備

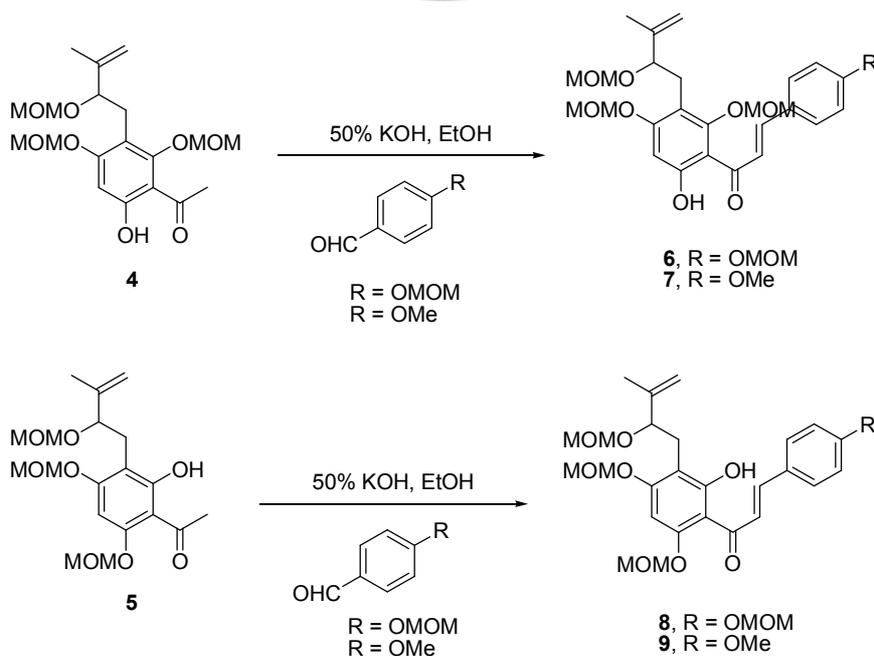
製備具有 2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl group 的 2'-hydroxyacetophenone，起始物為 2',4',6'-trihydroxyacetophenone 可直接購得，與 prenyl bromide 反應生成產物 2',4',6'-trihydroxy-3'-(3-methyl-2-butenyl)acetophenone (**2**)，接著在氧氣和低溫下進行照光反應(500 W 鹵素燈)，tetraphenylporphine (TPP) 為 photo sensitizer，維持反應溫度 15 °C，照光 1.5 小時後再加入 Triphenylphosphine (PPh₃)，將溫度回至室溫攪拌 12 小時，即可得到 3'-(2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl)-2',4',6'-trihydroxyacetophenone (**3**)，¹³最後接上保護基(MOM)得到化合物 **4** 與 **5**。如下方 Scheme II 所示。



Scheme II 化合物 4, 5 的製備

3-3 Chalcone 含有 2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl group 之製備

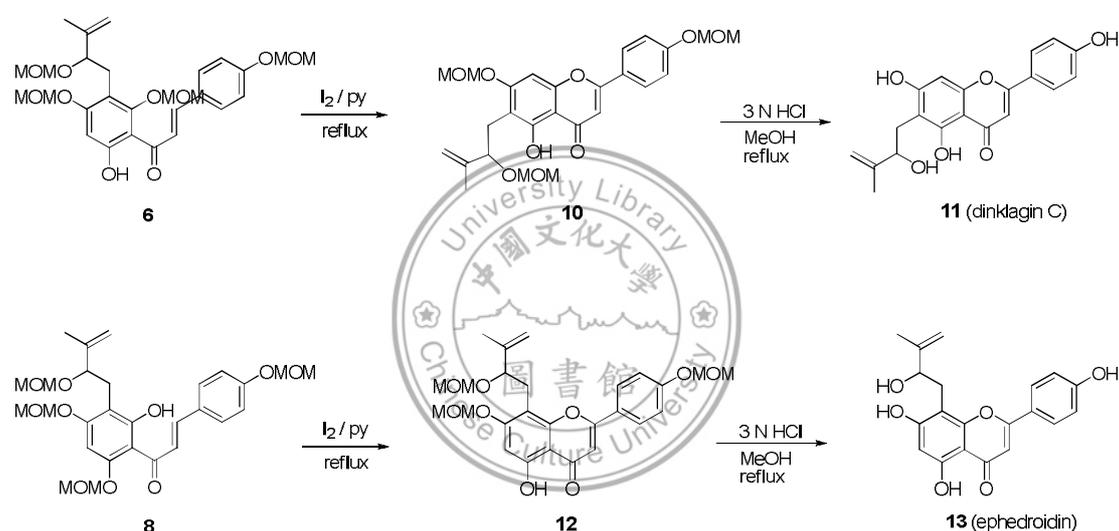
參照文獻方法將合成好的化合物 4 與 5 分別與之前製備好的 4-methoxymethoxybenzaldehyde 及可直接購買得到的 4-methoxybenzaldehyde 在 50% KOH/EtOH 的環境下進行反應 48 小時，即可分別得到 chalcone 化合物 6、7、8、9，如 Scheme III 所示。



Scheme III 化合物 6, 7, 8, 9 的製備

3-4 天然物 dinklagin C 與 ephedroidin 的合成

將先前製備的化合物 **6** 與 **8** 分別用 dry pyridine 溶解，再加入 I_2 ，油浴 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 加熱 8 小時，即可分別得到化合物 **10** 與 **12**，再將得到的化合物 **10** 與 **12** 分別溶解於甲醇，與 3N HCl 加熱迴流 20 分鐘，即可脫去保護基，分別得到天然物 dinklagin C (**11**)與 ephedroidin (**13**)，如 Scheme IV 所示。

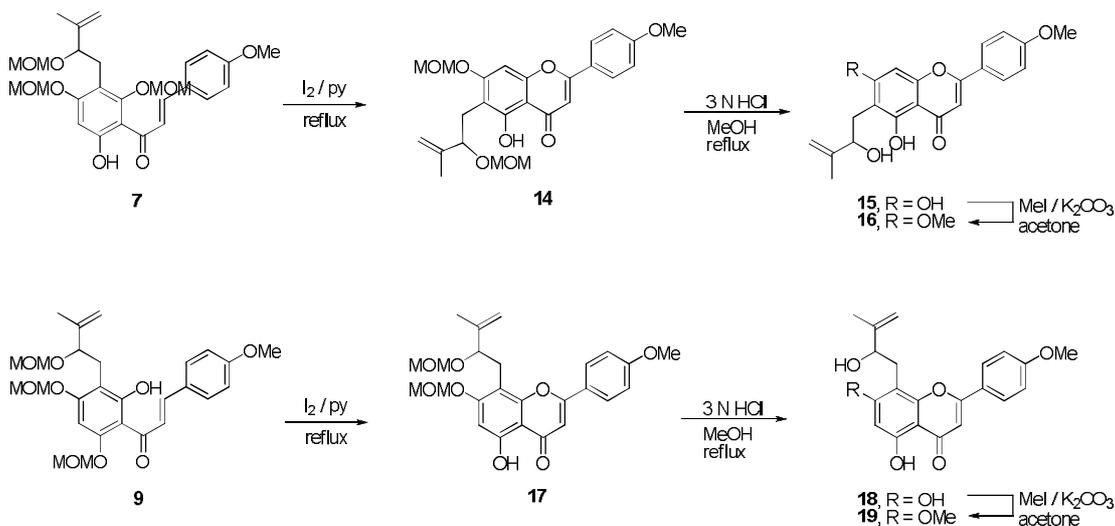


Scheme IV 天然物 dinklagin C (**11**)與 ephedroidin (**13**)的合成

3-5 天然物 dinklagin C 及 ephedroidin 衍生物的合成

將先前製備的化合物 **7** 與 **9** 分別用 dry pyridine 溶解，再加入 I_2 ，油浴 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 加熱 8 小時，即可分別得到化合物 **14** 與 **17**，再將得到的化合物 **10** 與 **12** 分別溶解於甲醇，與 3 N HCl 加熱迴流 20 分鐘，即可脫去保護基，分別得到化合物 **15** 與 **18**，最後將兩化合物分別再進行一次甲基化反應，即可分別得到衍生物 **16** 與 **19**。如 Scheme V 所

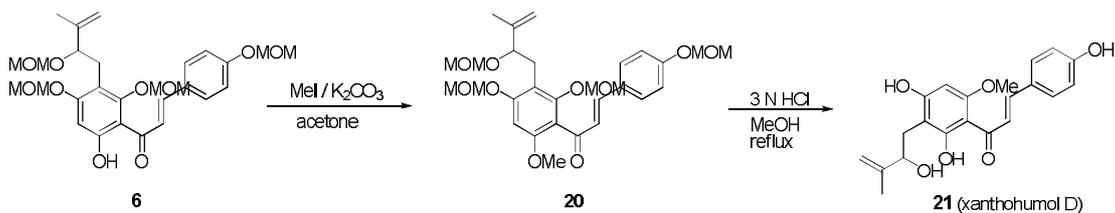
示。



Scheme V 化合物 15、16、18 及 19 的合成

3-6 天然物 xanthohumol D 的合成

將先前製備的化合物 6 以 acetone 溶解，加入 K_2CO_3 及 CH_3I 加熱迴流 24 小時，進行甲基化反應，即可得到 20，最後利用 3 N HCl 把保護基脫去，即可得到天然物 xanthohumol D，如 Scheme V 所示。

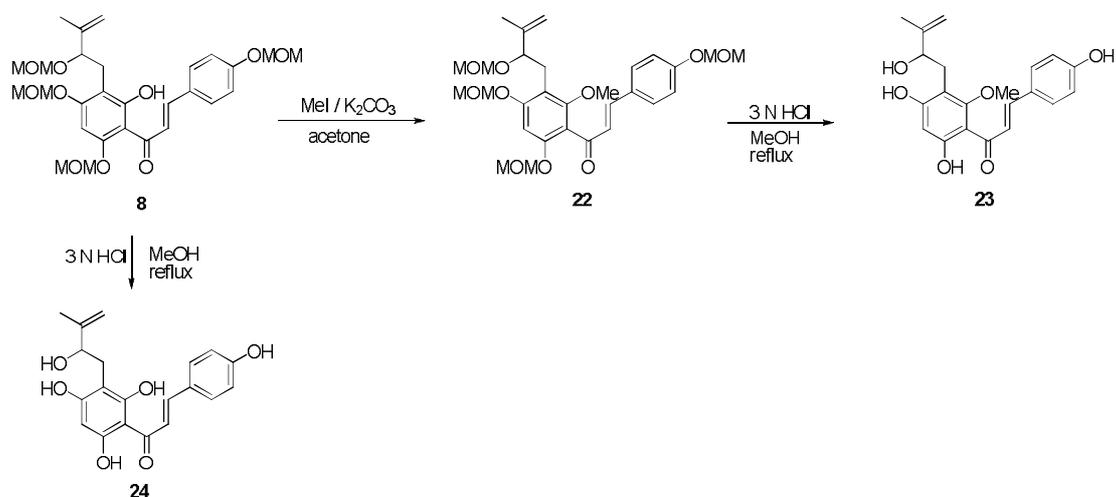


Scheme VI 天然物 xanthohumol D 的合成

3-7 天然物 xanthohumol D 及其衍生物的合成

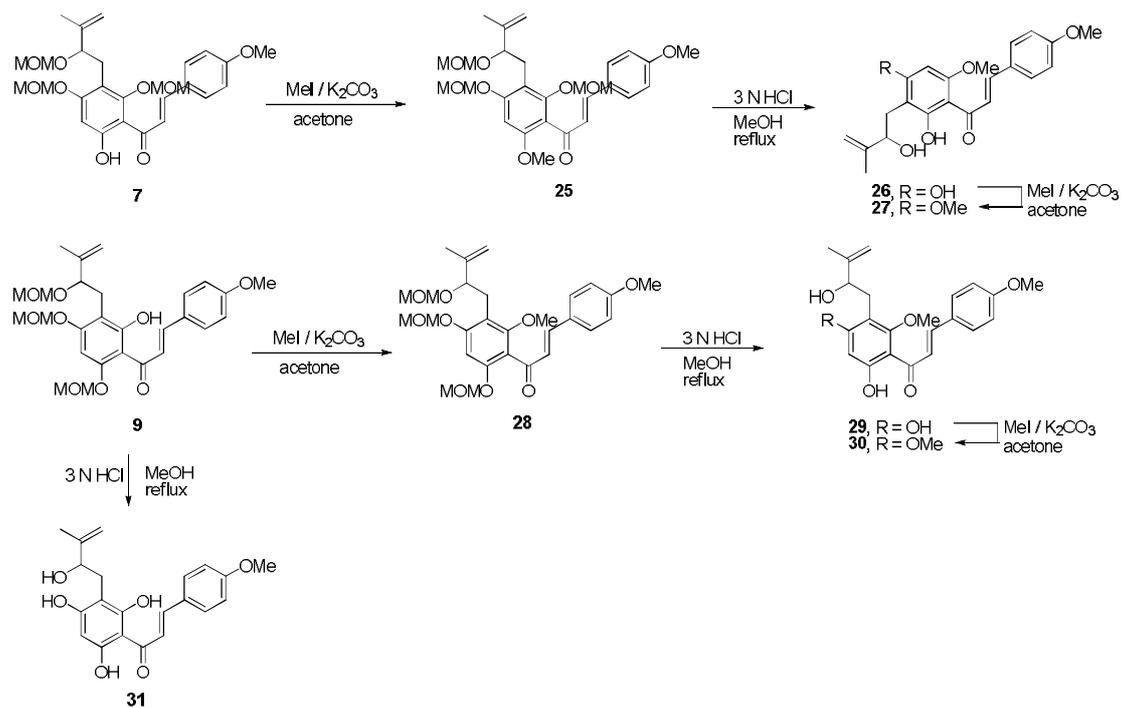
將先前製備的化合物 8 以 acetone 溶解，加入 K_2CO_3 及 CH_3I 加熱迴流 24 小時，進行甲基化反應，即可得到 22，最後利用 3N HCl 把保護基脫去，即可得到化合物 23，直接將化合物 8，直接進行脫去

保護基，即可得到化合物 **24**，如 Scheme VI 所示。



Scheme VII 化合物 **23** 及 **24** 的合成

將 **7** 與 **9** 分別與 K₂CO₃ 及 CH₃I 加熱迴流 24 小時，進行甲基化反應，即可分別得到 **25** 與 **28**，分別將兩個化合物利用 3N HCl 脫去保護基，即可分別得到 **26** 與 **29**，最後將化合物 **26** 與 **29** 再一次進行甲基化反應，即可分別得到 **27** 與 **30**，直接將化合物 **9** 利用 3N HCl 脫去保護基，即可得到化合物 **31**。如 Scheme VIII 所示。



Scheme VIII 化合物 26、27、29、30、31 的合成

綜合以上合成結果共完成三個天然物 dinklagin C (11)、ephedroidin (13)、xanthohumol D (21) 的全合成及十一個衍生物 15、16、18、19、23、24、26、27、29、30、31 的合成。