

芒果苷代谢产物 1,3,6,7-四羟基三口酮的全合成

徐镇平, 宋流东

(昆明医科大学药学院, 云南昆明 650500)

[摘要] 目的 全合成芒果苷的一个主要代谢产物 1,3,6,7-四羟基三口酮. 方法 以 2,4,5-三甲氧基苯甲酸为原料, 参考文献方法, 全合成 1,3,6,7-四羟基三口酮. 结果 成功合成 1,3,6,7-四羟基三口酮, 全合成总产率达 25.73%. 结论 以 2,4,5-三甲氧基苯甲酸为原料, 通过 5 步反应可成功合成 1,3,6,7-四羟基三口酮, 总产率较理想.

[关键词] 芒果苷; 代谢产物; 1,3,6,7-四羟基三口酮; 全合成

[中图分类号] R914.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2012)05-0064-02

Total Synthesis of 1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone of Metabolites from Mangiferin

XU Zhen-ping, SONG Liu-dong

(School of Pharmaceutical Science, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Objective To totally synthesize 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone of metabolites from mangiferin.

Method 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone was totally synthesized from 2,4,5-trimethoxybenzoate by the methods of references. **Result** 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone was obtained successfully, The total synthetic yield of 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone is 25.73%. **Conclusion** 1,3,6,7-tetrahydroxy xanthone can be synthesized from 2,4,5-trimethoxybenzoate total productive rate is idea.

[Key words] Mangiferin; Metabolites; 1,3,6,7-Tetrahydroxyxanthone; Total synthesis

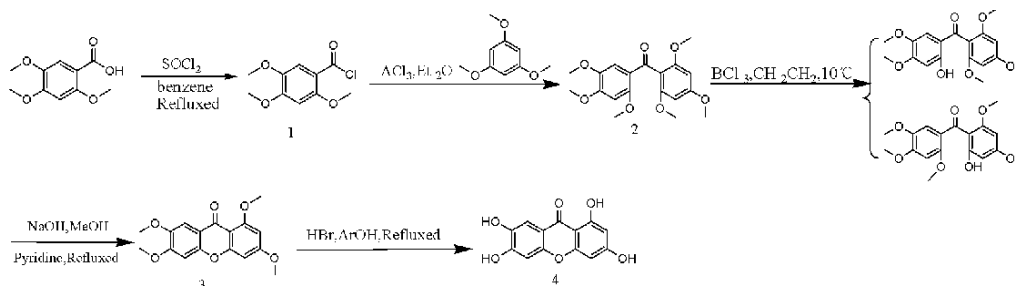
芒果苷有较强降低高尿酸血症小鼠血尿酸作用, 与抗痛风药别嘌醇相比效价高而毒性低. 然而研究表明芒果苷的生物利用度很低, 难以解释其较强的体内降尿酸作用, 应是其代谢产物在体内发挥降尿酸作用. 笔者主要研究是全合成芒果苷体内代谢的 4 个主要产物, 以探索芒果苷的降尿酸作用机制, 同时希望发现新的降尿酸活性化合物. 本报告芒果苷体内代谢的一个主要产物 1,3,6,7-四羟基三口酮的全合成研究.

1 材料与方法

1.1 实验仪器

熔点用四川大学科仪厂 XRC-1 显微熔点测定仪测定, 温度未校正; NMR 用 Bruker DRX-400MHz 型核磁共振仪测定.

1.2 实验方法



[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2010CD224)

[作者简介] 徐镇平 (1985~), 男, 湖南益阳市人, 在读硕士研究生, 主要从事药物合成研究工作.

[通讯作者] 宋流东. E-mail: ynsld@126.com

1.2.1 2,2',4,4',5',6-二苯甲酮(2)的合成
在 100 mL 圆底烧瓶中加入 2, 4, 5-三甲氧基苯甲酸 2.17 g (0.01 mol) 和苯 60 mL, 在搅拌下滴加氯化亚砷 15 mL, 盖上带气球的干燥管, 搅拌至溶液呈透明的黄绿色, 然后回流过夜. 在减压下除去苯和氯化亚砷, 得到淡黄色的白色固体 2,4,5-三甲氧基苯甲酰氯^[1] (1).

在 100 mL 圆底烧瓶中加入上述反应所得 (1)、无水乙醚和 1, 3, 5-三甲氧基苯 1.72 g (0.01 mol), 放入冰水浴中搅拌至溶液透明, 再分部分加入三氯化铝 2.30 g (0.017 mol), 盖上带气球的干燥管, 在室温下搅拌 24 h, 除去乙醚, 加冰水 80 mL 和浓盐酸 6 mL, 搅拌, 反应液用氯仿萃取, 萃取液用无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩后, 用热甲醇 24 mL 热熔后, 放入冰箱中重结晶, 过硅胶柱, 得到 2,2',4,4',5',6-二苯甲酮^[2] (2) 1.87 g (5.16 mmol, 产率 51.6%), 熔点 88 °C ~ 93 °C. ¹HNMR (CDCl₃, 400Hz) δ: 7.39 (s, 1H, CH), 6.42 (s, 1H, CH), 6.11 (s, 2H, 2CH), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.82 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 3H, CH₃), 3.66-3.58 (s, 9H, 3CH₃); ¹³CNMR (CDCl₃, 400Hz) δ: 191.5, 161.5, 158.2, 156.1, 153.9, 143.1, 120.9, 115.5, 113.8 (CH), 98.1 (CH), 90.8 (CH), 57.2 (CH₃), 56.3 (CH₃), 55.9 (CH₃), 55.8 (CH₃), 55.3 (CH₃).

1.2.2 1,3,6,7-四甲氧基三口酮(3)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 2, 2', 4, 4', 5', 6-二苯甲酮 (2) 1.00 g (2.76 mmol) 和无水二氯甲烷 10 mL, 放入 10 °C 冰水浴中搅拌至溶液透明, 接着滴加三氯化硼的二氯甲烷溶液 11 mL, 盖上带气球的干燥管, 在 10 °C 冰水浴中继续搅拌 20 min, 将其倒入 100 mL 冰水中搅拌 5 h, 分液漏斗分离出的有色层无水硫酸镁干燥, 用硅胶柱分离, 得到 2-羟基二苯甲酮.

在 250 mL 圆底烧瓶中加入上述反应所得 2-羟基二苯甲酮、氢氧化钠溶液 40 mL (2M)、甲醇 50 mL、吡啶 50 mL, 回流 24 h, 放入冰水浴中搅拌, 加入浓盐酸 60 mL, 搅拌至呈黄色絮状溶液, 用氯仿萃取, 萃取液用无水硫酸镁干燥, 过硅胶柱, 得到 1, 3, 6, 7-四甲氧基三口酮^[1] (4) 0.45 g (1.42 mmol, 产率 51.4%), 熔点 164 °C ~ 170 °C. ¹HNMR (CDCl₃, 400Hz) δ: 7.63 (s, 1H, CH), 6.77 (s, 1H, CH), 6.43 (d, 1H, CH), 6.32 (d, 1H, CH), 4.07 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, CH₃); ¹³CNMR (CDCl₃, 400Hz) δ: 174.5, 164.2, 161.7, 159.7, 154.3, 150.7, 146.4, 115.9, 106.9, 105.7 (CH), 98.8 (CH), 94.9 (CH), 92.5 (CH), 56.30

(CH₃), 56.28 (CH₃), 56.22 (CH₃), 55.61 (CH₃).

1.2.3 1,3,6,7-四羟基三口酮(4)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 1,3,6,7-四甲氧基三口酮 (3) 0.40 g (1.27 mmol)、苯酚 (10 mL)、氢溴酸 (10 mL), 160 °C 回流 8 h, 倒入亚硫酸氢钠溶液中搅拌, 过滤, 干燥, 用热甲醇溶液溶解, 过滤, 除去溶剂, 过硅胶柱, 得到 1,3,6,7-四羟基三口酮^[1] (4) (0.32 g, 产率 97.00%), 熔点 > 300, ¹HNMR (MeOD, 400Hz) δ: 7.40 (s, 1H, CH), 6.77 (s, 1H, CH), 6.24 (d, 1H, CH), 6.12 (d, 1H, CH); ¹³CNMR (MeOD, 400Hz) δ: 181.0, 166.2, 164.3, 159.3, 155.1, 153.1, 144.7, 113.8, 109.1 (CH), 103.4, 103.3 (CH), 98.7 (CH), 94.6 (CH).

2 结果

以 2,4,5-三甲氧基苯甲酸为原料, 通过 5 步反应, 成功合成了芒果苷的一个主要体内代谢产物 1,3,6,7-四羟基三口酮, 总产率达 25.73%.

3 讨论

Cotteril P J^[2]等由氯化亚砷和 2, 4, 5-三甲氧基苯甲酸 20.00 g 才得到 2,2',4,4',5',6-二苯甲酮 3.40 g, 产率为 9.95%^[2]; 笔者的方法只需氯化亚砷和 2,4,5-三甲氧基苯甲酸 2.17 g 就能得到 2,2',4,4',5',6-二苯甲酮 1.87 g, 使 2,2',4,4',5',6-二苯甲酮的产率提升至 51.60%. 1,3,6,7-四甲氧基三口酮与氢溴酸反应能大大提高 1,3,6,7-四羟基三口酮的产率^[1], 这同样使 1,3,6,7-四羟基三口酮的全合成总产率得到显著提高.

[参考文献]

- [1] EVANS J C, RCKLIX, R D BACH. Diels-Alder approaches to model compounds related to Fredericamyacin A [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1988, 53(23): 5 519 - 5 527.
- [2] COTTERIL P J, F SCHEINMANN. Studies in the xanthone series Part 13. Structural and synthetic studies on toxylloxanthone [J]. B J Chem Soc, Perkin Trans, 1980, (2): 2 353 - 2 357.
- [3] LIN C N, LIOU S S, KO F N, et al. γ pyrone compounds II: Synthesis and antiplatelet effects of tetraoxygenated xanthonones [J]. Journal of pharmaceutical sciences, 1992, 81(11): 1 109 - 1 112.

(2012-02-14 收稿)