

黃綿馬酸AB的合成

石培琪, 藍曉茹, 林錚華, 陳創發, 黎旭彬, 叶連寶*

(廣東藥科大學藥學院, 廣州 510006)

摘要 黃綿馬酸AB是香鱗毛蕨中具有多種生物活性的雙環型間苯三酚衍生物。對黃綿馬酸AB採用逆合成分析法進行結構分析, 利用拼合原理設計合成了黃綿馬酸AB。以間苯三酚為原料, 經維爾斯邁爾-哈克反應、還原反應和酰基化反應合成2-甲基-4-丁酰基間苯三酚, 經酰基化反應、烷基化反應和脫酰基反應合成綿馬酸片段, 最後以N,N-二甲基亞甲基碘化銨活化反應得到黃綿馬酸AB。中間體和黃綿馬酸AB經MS、¹H NMR和¹³C NMR進行結構確證, 目標產物總收率達14.7%, 設計的黃綿馬酸AB合成路線原料易得且操作簡便。

關鍵詞 黃綿馬酸AB; 間苯三酚; 合成

中圖分類號 R914 **文獻標誌碼** A **文章編號** 1000-5048(2020)03-0295-04

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200306

引用本文 石培琪, 藍曉茹, 林錚華, 等. 黃綿馬酸AB的合成[J]. 中國藥科大學學報, 2020, 51(3): 295–298.

Cite this article as: SHI Peiqi, LAN Xiaoru, LIN Zhenghua, et al. Synthesis of flavaspidic acid AB[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(3): 295–298.

Synthesis of flavaspidic acid AB

SHI Peiqi, LAN Xiaoru, LIN Zhenghua, CHEN Chuangfa, LI Xubin, YE Lianbao*

College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract Flavaspidic acid AB is a bicyclic phloroglucinol derivative with various biological activities in *Dryopteris fragrans* (L.) Schott. The structure of flavaspidic acid AB was analyzed by inverse synthesis techniques, and its synthesis was designed under the principle of association. Using phloroglucinol as raw material, the 2-methyl-4-butyrylphloroglucinol was synthesized by Vilsmeier-Haack reaction, reduction and acylation, and the flavaspidic acid fragment was synthesized by acylation, alkylation and deacylation, after which N,N-dimethylmethylenammonium iodide was activated and the flavaspidic acid AB was obtained. The structures of intermediates and flavaspidic acid AB were confirmed by MS, ¹H NMR and ¹³C NMR, and the yield of the target product reached 14.7%. Results indicate that the designed synthetic route of flavaspidic acid AB is simple and easy.

Key words flavaspidic acid AB; phloroglucinol; synthesis

This study was supported by the College Students' Innovative and Entrepreneurial Training Plan Program (No. 201910573010)

香鱗毛蕨為鱗毛蕨科鱗毛蕨屬植物, 分布於我國東北、華北各省, 主要用于治療真菌感染的手足癬、體股癬等, 疗效甚佳, 不易復發^[1]。間苯三酚類化合物是香鱗毛蕨的主要活性成分, 也是特征性成分, 具有抗菌、抗腫瘤、抗氧化等多種藥理作用^[2-3]。黃綿馬酸AB(flavaspidic acid AB)是香鱗毛蕨中常見的一種雙環型間苯三酚化合物^[4], 該化合

物由2-甲基-4-丁酰基間苯三酚和綿馬酸片段通過亞甲基橋連而成,結構如圖1所示。研究表明, 黃綿馬酸AB具有抗腫瘤、抗菌、抗氧化和抗病毒等作用, 尤以抗菌作用明顯, 對耐甲氧西林黃色葡萄球菌、金黃色葡萄球菌、變形鏈球菌和枯草杆菌有良好的抑制作用^[5-10]。

目前, 間苯三酚類化合物由於其廣泛的生物

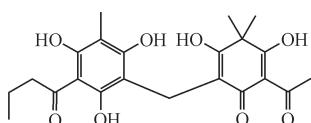


Figure 1 Structure of flavaspodic acid AB

活性已被应用于各种疾病的治疗,香鳞毛蕨中间苯三酚类化合物受到广泛研究者的关注^[1]。关于黄绵马酸AB的研究主要集中在提取分离和生物活性,关于该化合物的全合成研究未见文献报道,同时鳞毛蕨科间苯三酚类化合物共存于植物中,该类化合物易分解、氧化和聚合,提取分离耗时长、分离困难,且获得的单体含量极低^[12-13]。若能完成黄绵马酸AB的全合成研究,可为该类双环型间苯三酚的合成及药理作用研究提供理论依据。

1 合成路线

本研究采用逆合成方法分析,将黄绵马酸AB

拆分为2-甲基-4-丁酰基间苯三酚(化合物1-4)和绵马酸片段(化合物2-4)合成前体,采用拼合原理将两个片段经亚甲基拼合得到黄绵马酸AB。首先,以间苯三酚为原料,与草酰氯在N,N-二甲基甲酰胺作用下发生Vilsmeier-Haack反应,在苯环上引入一个甲酰基,经锌粉还原为甲基,再以丁酰氯为酰化剂,在三氯化铝的催化下发生Friedel-Crafts酰基化反应,得到2-甲基-4-丁酰基间苯三酚。接着,继续以间苯三酚为原料,以乙酸为酰化剂,通过酰基化反应,在苯环上同时引入两个乙酰基得到2,4-二乙酰基间苯三酚,再以碘甲烷作为烷化剂,在强碱条件下通过烷基化反应引入两个甲基同时发生变构,接着在硫酸的作用下脱去一个乙酰基得到绵马酸片段。最后,将2-甲基-4-丁酰基间苯三酚片段与绵马酸片段在N,N-二甲基亚甲基碘化铵作用下通过聚合反应得到目标产物黄绵马酸AB(图2)。

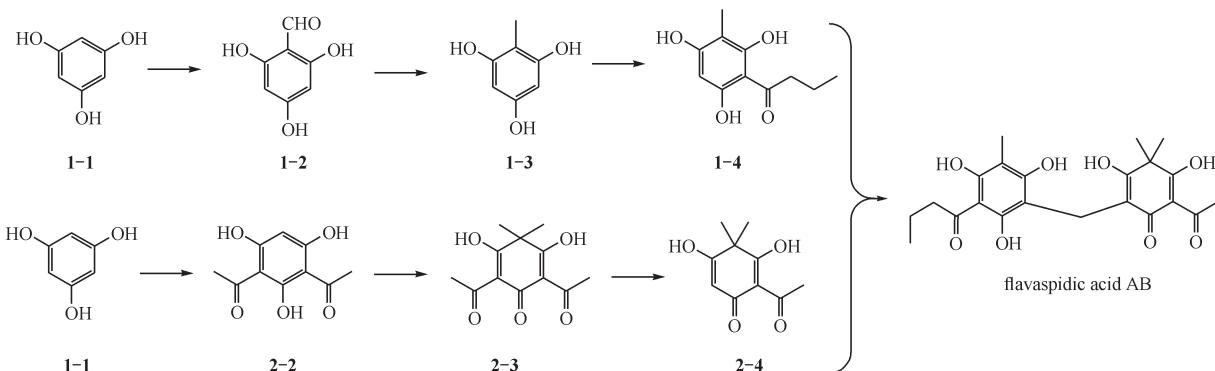


Figure 2 Synthesis of flavaspodic acid AB

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

JJ323BC电子天平(常州市双杰测试仪器厂);RV3V-C旋转蒸发仪(德国IKA公司);SHZ-D(III)循环水式多用真空泵(上海鹰迪仪器设备有限公司);DZF-6032真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);集热式恒温加热搅拌器DF-101(巩义市予华仪器有限责任公司)。

硫酸、盐酸(广州化学试剂厂);三氯氧磷(纯度99%,阿法埃莎化学有限公司);锌粉、甲醇钠(纯度99%,北京伊诺凯科技有限公司);三氟化硼乙醚(BF₃·48%,上海麦克林生化科技有限公司);碘

甲烷(纯度99%,上海萨恩科技有限公司);无水三氯化铝(纯度99%,上海阿拉丁生化科技股份有限公司),其他试剂均为市售分析纯。

2.2 合成部分

2.2.1 2,4,6-三羟基苯甲醛的合成(1-2) 将无水间苯三酚(3 g, 0.024 mol)溶解于乙酸乙酯,加入N,N-二甲基甲酰胺(5.9 mL, 0.074 mol)、水(0.864 mL, 0.048 mol)搅拌均匀后,冰浴下缓慢滴加三氯氧磷(6.49 mL, 0.696 mol),升至室温反应1 h,过滤,乙酸乙酯洗涤滤饼,收集滤饼加入反应瓶,加水,氮气保护下升温至回流10 min,冷却至室温,将反应体系放置冰箱冷藏析出大量固体,抽滤,水洗,真空加热干燥得化合物1-2,淡红色固体

3.1 g, 收率 84%, mp: 194.6~197.4 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.46 (2H, s, OH), 10.66 (1H, s, OH), 9.93 (1H, s, CHO), 5.79 (s, 2H, Ar-H)。ESI-MS(*m/z*): 153.36 [M-H]⁺。

2.2.2 2-甲基间苯三酚的合成(1-3) 将化合物**1-2**(5 g, 0.0397 mol)完全溶解于乙酸乙酯(25 mL)和乙醚(25 mL)的混合溶液, 加锌粉(7.5 g, 0.115 mol), 剧烈搅拌, 冰浴下缓慢滴加浓盐酸(21 mL), 反应 10 min 后, 过滤除去锌粉, 加水, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚, 1:1)得化合物**1-3**, 白色固体 5.5 g, 收率 99%, mp: 213.0~215.6 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.81 (2H, s, OH), 8.68 (1H, s, OH), 5.76 (2H, s, Ar-H), 1.80 (3H, s, CH₃)。ESI-MS(*m/z*): 139.52 [M-H]⁺。

2.2.3 2-甲基-4-丁酰基间苯三酚的合成(1-4) 将化合物**1-3**(5 g, 0.035 mol)混悬于硝基苯(40 mL), 分 3 次加入三氯化铝(18.67 g, 0.14 mol), 氮气保护下搅拌 30 min 至溶液澄清, 加入丁酰氯(3.95 mL, 0.038 mol), 65 °C 反应 24 h 至 TLC 检测反应完全, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 氢氧化钠水溶液洗涤有机层, 浓盐酸调至弱酸性, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚, 6:1)得化合物**1-4**, 黄白色固体 3.8 g, 收率 50%, mp: 153.5~155.9 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14.02 (1H, s, OH), 10.49 (1H, s, OH), 10.25 (1H, s, OH), 5.99 (1H, s, Ar-H), 2.96 (2H, t, *J*=7.3 Hz, CH₂), 1.83 (3H, s, CH₃), 1.60 (2H, m, *J*=7.4 Hz, CH₂), 0.91 (3H, t, *J*=7.4 Hz, CH₃)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 205.1, 163.5, 162.4, 159.7, 103.5, 101.4, 94.0, 45.1, 17.9, 13.9, 7.3。ESI-MS(*m/z*): 211.53 [M+H]⁺。

2.2.4 2,4-二乙酰基间苯三酚的合成(2-2) 将无水间苯三酚(4 g, 0.032 mol), 乙酸(5.57 mL, 0.095 mol), 三氟化硼乙醚溶液(36 mL)依次加入 150 mL 三颈烧瓶, 氮气保护, 100 °C 反应 3 h 至 TLC 检测反应完全, 冷却后倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 浓缩后柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚, 8:1)得化合物**2-2**, 黄白色固体 4.0 g, 产率 65%, mp: 153.0~156.1 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 5.89 (1H, s, Ar-H), 2.61 (6H, s, CH₃)。ESI-MS(*m/z*): 209.16 [M-H]⁺。

2.2.5 2,6-二乙酰基-3,5-二羟基-4,4-二甲基-1,4-环己二烯-1-酮的合成(2-3) 将化合物**2-2**(5 g, 0.024 mol)溶解于无水甲醇(100 mL), 氮气保护下依次缓慢滴加甲醇钠(7.13 g, 0.132 mol)的甲醇(26.40 mL)溶液和碘甲烷(5.98 mL, 0.096 mol), 40 °C 反应至 TLC 检测反应完全后, 补加甲醇钠(2.59 g, 0.048 mol)的甲醇(9.6 mL)溶液和碘甲烷(2.99 mL, 0.048 mol), 继续反应 6 h, 移至冰浴条件下, 加浓盐酸调至弱酸性, 旋去甲醇, 加水, 乙酸乙酯萃取, 食盐水洗, 浓缩后柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚, 100:1)得化合物**2-3**, 白色固体 2.9 g, 收率 51%, mp: 64.6~66.8 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.59 (6H, s, CH₃), 1.34 (6H, s, CH₃)。ESI-MS(*m/z*): 237.81 [M-H]⁺。

2.2.6 2-乙酰基-3,5-二羟基-4,4-二甲基-1,4-环己烯-1-酮的合成(2-4) 将化合物**2-3**(2 g, 0.0084 mol)、80% 硫酸溶液(26 mL)依次加入 100 mL 圆底烧瓶, 升温至 80 °C, 反应 30~40 min, 倒入冰水(90 mL)中, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 食盐水洗, 浓缩后柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚, 8:1)得化合物**2-4**, 黄白色固体 1.1 g, 收率 65%, mp: 164.8~167.9 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 5.43 (1H, s, Ar-H), 2.46 (3H, s, CH₃), 1.26 (6H, s, CH₃)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 200.3, 196.4, 188.5, 182.4, 105.1, 94.7, 48.5, 28.1, 24.5。ESI-MS(*m/z*): 197.08 [M+H]⁺。

2.2.7 黄绵马酸 AB 的合成 将化合物**1-4**(0.3 g, 0.0014 mol)完全溶于二氯甲烷(9 mL), 氮气保护下冰浴 10 min, 迅速加入 *N,N*-二甲基亚甲基碘化铵(0.278 g, 0.015 mol), 继续冰浴 2 h, 加入化合物**2-4**(0.28 g, 0.0014 mol), 冰浴 10 min 后升温至 45 °C, TLC 检测反应完全后, 加水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 弱酸性水洗, 浓缩柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯-石油醚, 6:1)所得浅黄色固体, 0.4 g, 收率 68%, mp: 204.3~208.9 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.33 (2H, s, CH₂), 3.05 (2H, t, *J*=7.2 Hz, CH₂), 2.38 (3H, s, CH₃), 1.87 (3H, s, CH₃), 1.61 (2H, q, *J*=7.2 Hz, CH₂), 1.16 (6H, s, CH₃), 0.92 (3H, t, *J*=7.3 Hz, CH₃)。¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ: 206.9, 203.6, 198.9, 187.6, 172.1, 111.3, 108.6, 45.8, 44.4, 29.8, 18.3, 17.1, 16.2, 14.1, 14.1, 7.6。ESI-MS(*m/z*): 417.90 [M-H]⁺。

IR(KBr): 3 439, 2 966, 2 937, 2 875, 1 616, 1 546, 1 463, 1 428, 1 381, 1 165 cm⁻¹。数据与文献一致^[14]。

3 结果与结论

3.1 合成工艺参数讨论

酰基化反应常用催化剂为三氟化硼乙醚和三氯化铝,以三氯化铝为催化剂主要生成一元取代产物,三氟化硼乙醚可以同时作为溶剂和催化剂在苯环上同时引入两个酰基得到二元酰基产物,减少后续烷基化反应过程重排和多取代副产物产生。选用羧酸为酰化剂较酰氯和酸酐为酰化剂的成本和毒性也更低。此外,温度对2,4-二乙酰基间苯三酚的产率影响较大,在一定温度范围内,产率随着温度的升高而升高,最佳反应温度为100℃。

受卤素的电负性影响,卤代烃具有较强的烷基化活性,碘甲烷在该类烷基化试剂中活性较强。在碱性条件下,碘甲烷产生的烷基碳正离子可发生亲电取代,生成单甲基化产物。由于甲基的供电性,单甲基化产物比原料具有更高的亲核性,在足量的碱和烷基化试剂存在的条件下,可以继续发生烷基化反应生成一元、二元取代等多取代的混合物。当选择叔丁醇钾、氢氧化钠和碳酸钾提供碱性环境时,产率均较低。选用甲醇钠提供碱性条件,当原料完全转化为单甲基化产物后继续补加甲醇钠和碘甲烷后二元取代产物的产率明显提高。

在制备2-乙酰基-3,5-二羟基-4,4-二甲基-1,4-环己烯-1-酮的过程中,在硫酸的作用下,原料脱去一个乙酰基和两个乙酰基的反应同时发生,反应时间的延长和硫酸浓度的增加有利于反应向脱去两个酰基进行导致副产物生成增多,反应时间太短和硫酸浓度太低会导致反应不完全,产率过低。控制合适的温度和硫酸浓度可以缩短反应时间同时提高产率,本研究选择80%的硫酸并且反应时间在30~40 min为最佳。

3.2 结论

本研究以间苯三酚为原料,经7步反应成功制备了天然产物黄绵马酸AB,开发出一条新的黄绵马酸AB合成路线,原料易得,操作简便,黄绵马酸AB的总收率达14.7%,为后续该类间苯三酚化合物的合成和药理作用研究奠定理论基础。

参考文献

- [1] Fang ZX, Xie ZH, Pan H, et al. Study on preparation procedure for *Dryopteris fragrans* bath tablets of Wudalianchi mineral springs [J]. *Heilongjiang Sci* (黑龙江科学), 2015, 6(4): 21–23.
- [2] Gao ZP, Li RF, Wang BH, et al. Progress in chemical constituents of genus *Dryopteris* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae* (中国实验方剂学杂志), 2003, 9(3): 50–55.
- [3] Zuo L, Chen RY. Advances in studies on chemical constituents and pharmacological activity in plants of *Dryopteris Adanson* [J]. *China Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(9): 150–154.
- [4] Du WZ, Song GQ, Liu HQ, et al. Study on phloroglucinol derivatives of *Dryopteris fragrans* (L.) Schott [J]. *Acad J Guangdong Coll Pharm* (广东药学院学报), 2016, 32(1): 22–24.
- [5] Lee HB, Kim JC, Lee SM. Antibacterial activity of two phloroglucinols, flavaspidic acids AB and PB, from *Dryopteris crassirhizoma* [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(5): 655–659.
- [6] Na M, Jang J, Min BS, et al. Fatty acid synthase inhibitory activity of acylphloroglucinols isolated from *Dryopteris crassirhizoma* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(18): 4738–4742.
- [7] Yang Q, Gao L, Si JY, et al. Inhibition of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by flavaspidic acid AB [J]. *Antiviral Res*, 2013, 97(1): 66–73.
- [8] Ren Q, Quan XG, Wang YL, et al. Isolation and identification of phloroglucinol derivatives from *Dryopteris crassirhizoma* by HPLC-LTQ-orbitrap mass spectrometry [J]. *Chem Nat Compd*, 2016, 52(6): 1137–1140.
- [9] Patama TT, Widen CJ. Phloroglucinol derivatives from *Dryopteris fusco-atra* and *D. hawaiiensis* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(10): 3305–3310.
- [10] Lee SM, Na MK, An RB, et al. Antioxidant activity of two phloroglucinol derivatives from *Dryopteris crassirhizoma* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(9): 1354–1356.
- [11] Yang LM, Zhang M, Huang XF. Research progress on chemical structures and pharmacological activities of natural phloroglucinols [J]. *Nat Prod Res Develop* (天然产物研究与开发), 2019, 31(9): 1656–1667.
- [12] Liu Z, An XQ, Si JY, et al. Active constituents of *Dryopteris crassirhizoma* Nakai [J]. *Med J West China* (西部医学), 2011, 23(12): 2300–2302, 2306.
- [13] Tian L, Tian SG. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Dryopteris filix-mas* (L.) Schott [J]. *J Xinjiang Med Univ* (新疆医科大学学报), 2014, 37(9): 1118–1120.
- [14] Gao ZP, Li SW, Lu YR, et al. Studies on the chemical constituents of *Dryopteris crassirhizoma* [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2003, 38(4): 260–262.