

氧化偶联反应和酸催化反应制备活性买麻藤醇二聚体衍生物

姚春所 林 茂* 杨庆云

(中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 北京 100050)

摘要 以天然得到的买麻藤醇为原料, 以 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂进行氧化偶联反应和酸催化二聚反应, 获得了 2 个新的买麻藤醇二聚体及一个新的苯基萘衍生物: 4-[1-(2,6-二羟基苯基)-2-(3,5-二羟基苯基)乙基]-2-[(1E)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]-1,3-苯二酚(**1**), 2-[1-(2,6-二羟基苯基)-2-(3,5-二羟基苯基)乙基]-5-[(1E)-2-(2,6-二羟基苯基)乙烯基]-1,3-苯二酚(**2**)和 4-(6,8-二甲氧基-2-萘基)-1,3-苯二酚(**3**). 应用波谱分析的方法确定了它们的结构, 并分别讨论了它们可能的形成机理. 其中, 化合物 **1** 和 **2** 首次为人工合成的二苯乙烯链状二聚体. 活性测试结果表明, 化合物 **1**, **2** 和 **3** 显示有较强的抗氧化活性, 其 IC_{50} 值分别为 6.29×10^{-9} , 4.19×10^{-6} 和 $2.96 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 化合物 **2** 还显示有较强的抗炎活性.

关键词 买麻藤醇二聚体; 氧化偶联反应; 生物活性

Preparation of Active Gnetol Dimers by Oxidative Coupling Reaction and Acid-Catalyzed Dimerization

Yao, Chunsuo Lin, Mao* Yang, Qingyun

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050)

Abstract Oxidative coupling reaction with $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as oxidant and acid-catalyzed dimerization of natural gnetol in methanol afforded two new gnetol dimers and one new phenyl naphthalene derivative: 4-[1-(2,6-dihydroxyphenyl)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethyl]-2-[(1E)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethenyl]-1,3-benzenediol (**1**), 2-[1-(2,6-dihydroxyphenyl)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethyl]-5-[(1E)-2-(2,6-dihydroxyphenyl)ethenyl]-1,3-benzenediol (**2**) and 4-(6,8-dimethoxy-2-naphthalenyl)-1,3-benzenediol (**3**). Their structures were elucidated on the basis of spectral analysis, and their possible formation mechanisms were discussed. **1** and **2** were new linear stilbene dimers synthesized for the first time. Pharmacological tests showed **1**, **2** and **3** to exhibit potent anti-oxidation activity with IC_{50} values of 6.29×10^{-9} , 4.19×10^{-6} , and $2.96 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively, and **2** was shown to have potent anti-inflammatory activity.

Keywords gnetol dimer; oxidative coupling reaction; bioactivity

文献报道二苯乙烯及其低聚芪类化合物表现出多种多样的生物活性, 如抗炎、抗氧化、抗菌、抗 HIV 及抗肿瘤等^[1]. 尤其是异丹叶大黄素和白藜芦醇对白三烯的生成抑制和受体拮抗显示了很强的生物活性^[2]. 近年来, 随着对植物活性成分的深入研究, 越来越多的天然低聚芪类化合物被分离出来, 包括白藜芦醇低聚体、异丹叶大黄素低聚体以及氧化白藜芦醇低聚体等. 同时, 对它们的生物活性也进行了广泛的研究, 并发现了一系列活性较好的低聚芪类化合物^[3]. 买麻藤醇是从买麻藤属植物中分离得到的一个二苯乙烯单体化合物, 药理实验表明, 它具有较强的抗炎和抗氧化活性. 然而, 迄今为止, 除了 gnetuhainin K(买麻藤醇和异丹叶大黄素形

成的二聚体)^[4], 在自然界还没有发现别的买麻藤醇低聚芪类化合物. 在前期的研究中, 本研究组^[5~9]曾先后报道了异丹叶大黄素低聚体和白藜芦醇低聚体的合成和制备. 为了获得结构类型多样的低聚芪类化合物进行生物活性筛选, 以发现活性更强的化合物作为进一步深入研究开发的候选药物, 同时深入研究买麻藤醇聚合反应的规律和特点, 本研究设计对从闭苞买麻藤中获得的买麻藤醇单体的聚合反应进行研究. 以 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂, 买麻藤醇在甲醇溶液中进行氧化偶联反应获得两个新的买麻藤醇二聚体: 4-[1-(2,6-二羟基苯基)-2-(3,5-二羟基苯基)乙基]-2-[(1E)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]-1,3-苯二酚(**1**)和 2-[1-(2,6-二羟基苯基)-2-(3,5-二羟

* E-mail: linmao@imm.ac.cn

Received October 29, 2012; revised November 17, 2012; published online November 26, 2012.

基苯基)乙基]-5-[(1*E*)-2-(2,6-二羟基苯基)乙烯基]-1,3-苯二醇(**2**)(图 1). 买麻藤醇单体在甲醇溶液中进行酸催化聚合, 反应混合物经分离获得一个新的苯基萘衍生物 4-(6,8-二甲氧基-2-萘基)-1,3-苯二醇(**3**)(图 1). 应用波谱分析的方法(包括 UV, IR, MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR 以及 2D NMR 等)确定了它们的结构, 并分别讨论了它们可能的形成机理. 其中, 化合物 **1** 和 **2** 为两个新的天然产物类似物, 为首次人工合成的二苯乙烯链状二聚体. 化合物 **3** 为新型的买麻藤醇二聚体失去两个苯环生成的苯基萘衍生物. 药理活性测试结果表明, 化合物 **1**~**3** 均显示有较强的抗氧化活性, 化合物 **2** 还显示有较强的抗炎活性.

1 结果与讨论

以闭苞买麻藤(*Gnetum cleistostachyum*)中分离获得的天然买麻藤醇为原料, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂在甲醇中室温搅拌反应 10 d, 反应混合物经硅胶柱层析分离, 获得两个新的天然产物类似物: 化合物 **1** 和化合物 **2**. 另外, 将买麻藤醇在 5%硫酸甲醇溶液中加热回流 48 h, 经硅胶柱层析分离获得一个新结构的萘衍生物 **3**(图 1), 它们的结构分别鉴定如下.

化合物 **1**, 灰色无定形粉末. 其质谱 FAB MS m/z (%)中可观察到准分子离子峰 489 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 17), 分子离子峰 488 (M^+ , 10), 结合 ^1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱数据(表 1), 推断化合物 **1** 的分子式为 $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_8$, 提示化合物 **1** 可能为一个买麻藤醇的二聚体. **1** 的紫外光谱在 λ_{max} (log ϵ): 226 (4.59)和 312 (4.42) nm 处有吸收, 显示分子结构中有较强的共轭系统存在; IR 光谱显示有羟基(ν_{max} 3340 cm^{-1}), 苯环和双键的吸收(ν_{max} 1693, 1597, 1464 cm^{-1}). 化合物 **1** 的 ^1H NMR 谱显示有一个 7a 位取代的二氢买麻藤醇结构单元: δ 6.35 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, H-3a, 5a)和 6.78 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H-4a)的一套属于环 A₁ 的 AB₂ 系统; δ 6.25 (brs, 2H, H-10a, 14a)和 6.08 (brs, 1H, H-12a)的一套属于环 A₂ 的 AB₂ 系统以及在 δ 4.86 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H-7a), 3.67 (dd, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H, H-8a α)和 3.43 (dd, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H, H-8a β)的三个相耦合的脂肪氢信号. 此外, 化合物 **1** 的 ^1H NMR 谱中还观察到另外一个 3b 位取代的买麻藤醇的氢信号: δ 7.46 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H-4b)和 6.42 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H-5b)的一套属于环 B₁ 的 AB 系统氢信号; δ 6.48 (brs, 2H, H-10b, 14b)和 6.21 (brs, 1H, H-12b)的一套属于环 B₂ 的 AB₂ 系统氢信号; 同时, 在 δ 7.38 (d, $J=16.8$ Hz, 1H)和 7.50 (d, $J=16.8$ Hz, 1H)处显示有两个相耦合的烯氢质子信号. 化合物 **1** 的 ^{13}C NMR 谱显示有 20 个碳信号代表 28 个碳 (13 个季碳, 其中 6 个被氧化; 14 个叔碳以及一个仲碳).

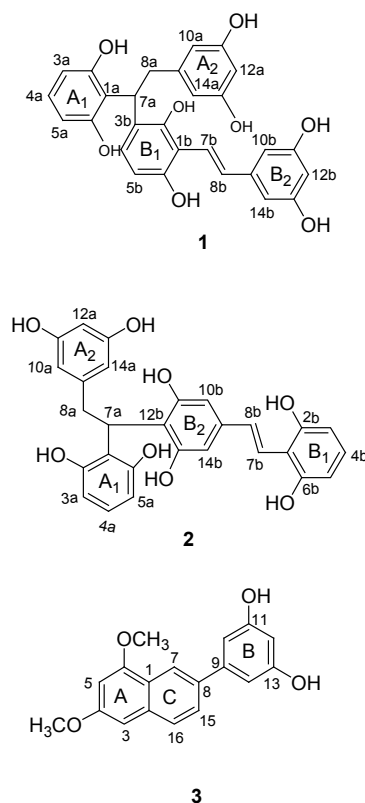


图 1 化合物 **1**, **2** 和 **3** 的结构
Figure 1 Structures of **1**, **2** and **3**

综合以上光谱数据推断, 化合物 **1** 为一个 7a 位取代的二氢买麻藤醇和一个 3b 位取代的买麻藤醇相连接的买麻藤醇二聚体, 它与天然产物 artogomezianol(从植物 *Artocarpus gomezianus* 分离获得)具有相同的分子骨架^[10]. 为了进一步确证两个买麻藤醇结构单元的连接位置, 进行了 HMBC 实验(图 2). 其中, H-7a 与 C-2(6)a, C-9a, C-2b, C-4b 相关, H-8a 和 C-1a, C-10(14)a 相关, H-5b 与 C-1b 和 C-3b 相关进一步证实两个买麻藤醇结构单元通过 7a-C 与 3b-C 相连. 因此, 化合物 **1** 的结构确定为 4-[1-(2,6-二羟基苯基)-2-(3,5-二羟基苯基)乙基]-2-[(1*E*)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]-1,3-苯二醇, 命名为双买麻藤醇 A.

化合物 **2**, 灰色无定形粉末. 其质谱 FAB MS m/z (%)给出准分子离子峰 489 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 25)以及分子离子峰 488 (M^+ , 17), 结合 ^1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱数据(表 1), 推断其分子式为 $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_8$, 提示化合物 **2** 可能为一个买麻藤醇的二聚体. UV 光谱显示在 λ_{max} (log ϵ): 226 (3.48), 313 (4.33)和 324 (4.33) nm 有吸收, 显示分子结构中存在强的共轭系统. IR 光谱显示有羟基(ν_{max} 3320 cm^{-1}), 苯环和双键的吸收(ν_{max} 1697, 1614, 1464 cm^{-1}). 与化合物 **1** 相似, 化合物 **2** 的 ^1H NMR 谱也观察到一个 7a 位取代的二氢买麻藤醇结构单元: δ 6.43 (d, $J=8.1$

表 1 化合物 1 和 2 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱数据^aTable 1 ^1H NMR and ^{13}C NMR spectral data of 1 and 2

Position	1		Position	2	
	δ_{H}	δ_{C}		δ_{H}	δ_{C}
1a		117.2	1a		117.3
2a		154.6	2a		156.1
3a	6.35 (d, $J=7.8$ Hz)	107.9	3a	6.43 (d, $J=8.1$ Hz)	109.3
4a	6.78 (t, $J=7.8$ Hz)	127.7	4a	6.82~6.91 (m)	128.5
5a	6.35 (d, $J=7.8$ Hz)	107.9	5a	6.43 (d, $J=8.1$ Hz)	109.3
6a		154.6	6a		156.1
7a	4.86 (t, $J=7.2$ Hz)	35.8	7a	5.12 (t, $J=7.5$ Hz)	34.6
8a α	3.67 (dd, $J=7.2, 13.8$ Hz)	37.6	8a α	3.59 (dd, $J=7.5, 13.8$ Hz)	37.3
8a β	3.43 (dd, $J=7.2, 13.8$ Hz)		8a β	3.50 (dd, $J=7.5, 13.8$ Hz)	
9a		144.6	9a		144.5
10a	6.25 (brs)	107.9	10a	6.23 (d, $J=1.5$ Hz)	107.6
11a		158.6	11a		158.7
12a	6.08 (brs)	100.7	12a	6.09 (brs)	100.9
13a		158.6	13a		158.7
14a	6.25 (brs)	107.9	14a	6.23 (d, $J=1.5$ Hz)	107.6
1b		121.3	1b		112.5
2b		155.1	2b		157.3
3b		112.3	3b	6.43 (d, $J=8.1$ Hz)	106.9
4b	7.46 (d, $J=7.5$ Hz)	121.8	4b	6.82~6.91 (m)	128.2
5b	6.42 (d, $J=7.5$ Hz)	107.1	5b	6.43 (d, $J=8.1$ Hz)	106.9
6b		155.1	6b		157.3
7b	7.38 (d, $J=16.8$ Hz)	128.8	7b	7.38 (d, $J=16.5$ Hz)	121.1
8b	7.50 (d, $J=16.8$ Hz)	131.4	8b	7.46 (d, $J=16.5$ Hz)	130.9
9b		142.4	9b		139.9
10b	6.48 (brs)	105.1	10b	6.61 (brs)	107.6
11b		159.1	11b		156.1
12b	6.21 (brs)	101.8	12b		115.9
13b		159.1	13b		156.1
14b	6.48 (brs)	105.1	14b	6.61 (brs)	107.6

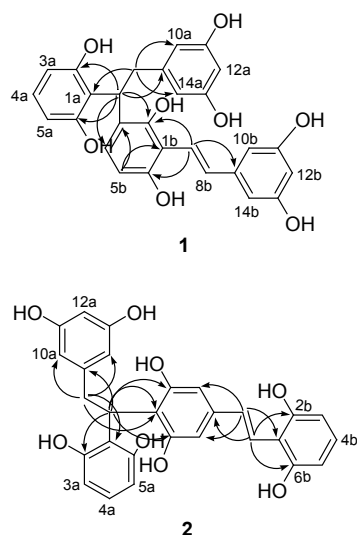
^a Measured in CD_3COCD_3 at 500 MHz for ^1H NMR and 125 MHz for ^{13}C NMR.

图 2 化合物 1 和 2 结构中关键的 HMBC 相关信号

Figure 2 Significant HMBC interactions of 1 and 2

Hz, 2H, H-3a, 5a) 和 6.82~6.91 (m, 1H, H-4a) 为一套属于环 A₁ 的 AB₂ 系统氢信号, δ 6.23 (d, $J=1.5$ Hz, 2H, H-10a,

14a) 和 6.09 (brs, 1H, H-12a) 为另一套属于环 A₂ 的 AB₂ 系统氢信号, δ 5.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H-7a), 3.59 (dd, $J=7.5, 13.8$ Hz, 1H, H-8a α) 和 3.50 (dd, $J=7.5, 13.8$ Hz, 1H, H-8a β) 为 3 个相耦合的脂肪氢信号. 化合物 2 的 ^1H NMR 谱还显示存在另一套 12b 位取代的买麻藤醇结构单元: δ 6.43 ($J=8.1$ Hz, 2H, H-3b, 5b) 和 6.82~6.91 (m, 1H, H-4b) 为一套属于环 B₁ 的 AB₂ 系统氢信号, δ 6.61 (brs, 2H, H-10b, 14b) 为一个单峰代表环 B₂ 的两个氢信号, 以及 δ 7.38 (d, $J=16.5$ Hz, 1H, H-7b) 和 7.46 (d, $J=16.5$ Hz, 1H, H-8b) 的两个相耦合的双键质子信号. 同时, 化合物 2 的 ^{13}C NMR 谱显示有 20 个信号代表 28 个碳 (13 个季碳, 其中 8 个被氧化, 14 个叔碳信号以及一个仲碳信号). 这些光谱数据提示化合物 2 应该是一个买麻藤醇二聚体, 它与天然产物 andalasin A (从植物 *Artocarpus gomezianus* 分离获得) 具有相似的分子骨架^[10]. 在 HMBC 谱中 (图 2), H-7a 与 C-2(6)a, C-9a, C-12b, C-11(13)b 相关, H-8a 与 C-1a, C-10(14)a 和 C-12b 相关, 进一步证实两个买麻藤醇结构单元通过 C-7a 与 C-12b 相连. 因此, 化

合物 **2** 的结构确定为 2-[1-(2,6-二羟基苯基)-2-(3,5-二羟基苯基)乙基]-5-[(1*E*)-2-(2,6-二羟基苯基)乙烯基]-1,3-苯二酚, 命名为双买麻藤醇 B.

化合物 **3**, 浅黑色无定形粉末. 其质谱 FAB MS m/z 296 (M^+), 结合 1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱(表 2)数据分析推测分子式为 $C_{18}H_{16}O_4$, 提示分子中有 11 个不饱和度. 化合物 **3** 的 UV 光谱显示在 λ_{max} 224, 257 和 304 nm 处有吸收, 提示分子中有较强的共轭系统存在. 其 IR 光谱显示有羟基(ν_{max} 3370 cm^{-1})和苯环(ν_{max} 1601, 1500, 1454 cm^{-1})的吸收. 化合物 **3** 的 1H NMR 谱显示存在一套属于环 C 的 ABX 系统氢信号[δ 7.79 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H)和 8.28 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)]; 一套属于环 B 的 AB₂ 系统氢信号[δ 6.36 (t, $J=2.1$ Hz, 1H)和 6.73 (d, $J=2.1$ Hz, 2H)]; 两个属于环 A 的相耦合的芳香氢信号[δ 6.87 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)和 6.58 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)]; 以及两个属于甲氧基的氢信号[δ 4.01 (s, 3H)和 3.90 (s, 3H)]. 化合物 **3** 的 ^{13}C NMR 谱在低场区 δ 98~160 显示有 16 个芳香碳信号, 在 δ 56.1 和 56.6 显示有两个甲氧基的碳信号. 综合以上数据推测 **3** 为一个 3,5-二羟基苯基取代萘的衍生物(图 1). 为了确定两个甲氧基的取代位置, 进行了 NOE 实验(图 3). 当分别照射 H-3 和 H-5 时, 两个甲氧基的氢信号分别产生了增益, 揭示两个甲氧基分别取代在 C-4 和 C-6 位上. HMBC 谱(图 3)中, H-10(14)和 C-8, C-12, C-11(13)相关, H-3 和 C-1, C-4, C-16 相关, H-5 和 C-1, C-4, C-6 相关进一步证实了以上推断. 因此, 化合物 **3** 的结构确定为 4-(6,8-二甲氧基-2-萘基)-1,3-苯二酚, **3** 为一个新的苯基萘衍生物.

化合物 **1** 和 **2** 为两个新的买麻藤醇二聚体, 其可能的形成机理推断如下: 在氧化偶联反应过程中, 买麻藤醇被 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 氧化形成酚羟基自由基中间体 R_2^\bullet , R_3^\bullet , R_{11}^\bullet 和 R_{12}^\bullet . 其中, 间位的酚羟基自由基 R_{11}^\bullet 不能够与双键以及另一个苯环产生共轭作用, 因而稳定性较低, 反应活性不高; 邻位酚羟基自由基 R_2^\bullet 虽然能与双键和另一个苯环产生较好的共轭作用, 有较高的稳定性, 但是由于两个邻位羟基引起的较大空间位阻作用, 大大降低了买麻藤醇双键的反应活性(在同样反应条件下, 与白藜芦醇和异丹叶大黄素相比); 另一方面, 两个邻位羟基的存在使得苯基自由基 R_3^\bullet 和 R_{12}^\bullet 更加稳定, 因此, 反应中产生的氢自由基优先结合到活性较高、位阻较小的 C-8a 位(邻位羟基产生的位阻使其难以接近 C-7a 位), 从而产生 R_7^\bullet 自由基(图 4).

基于以上推断, 化合物 **1** 和 **2** 的形成过程可解释如下(图 5): 自由基 R_3^\bullet 和 R_7^\bullet 偶联产生不稳定的醌式中间体 **a**, **a** 通过氢转移生成了结构稳定的化合物 **1**. 同理, 自由基 R_7^\bullet 和 R_{12}^\bullet 偶联产生不稳定的醌式中间体 **b**, **b** 异

表 2 化合物 **3** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据^a

Table 2 1H NMR and ^{13}C NMR spectral data of **3**

Position	δ_H	δ_C
1		122.5
2		135.5
3	6.87 (d, $J=2.1$ Hz)	98.6
4		159.5
5	6.58 (d, $J=2.1$ Hz)	98.8
6		157.5
7	8.28 (d, $J=2.1$ Hz)	120.1
8		136.3
9		144.2
10	6.73 (d, $J=2.1$ Hz)	106.3
11		159.9
12	6.36 (t, $J=2.1$ Hz)	102.3
13		159.9
14	6.73 (d, $J=2.1$ Hz)	106.3
15	7.67 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz)	126.9
16	7.79 (d, $J=8.7$ Hz)	127.9
OCH ₃	4.01 (s)	56.6
OCH ₃	3.90 (s)	56.1

^a Measured in CD_3COCD_3 at 500 MHz for 1H NMR and 125 MHz for ^{13}C NMR.

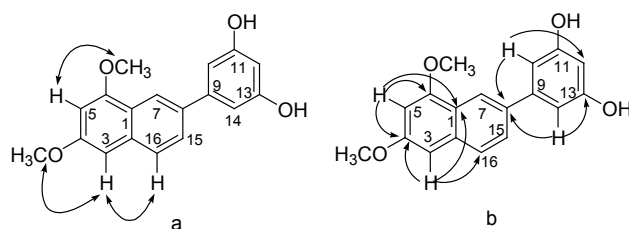


图 3 化合物 **3** 结构中重要的 NOE (a) 和 HMBC (b) 相关信号
Figure 3 Important NOE (a) and HMBC (b) correlations of **3**

构化为结构稳定的化合物 **2**(图 5). 异丹叶大黄素和白藜芦醇由于存在对位羟基的共轭作用, 用金属氧化剂进行氧化偶联时容易产生不同结构类型的自由基中间体, 因而偶联产物复杂, 产物类型多^[5,6]. 而买麻藤醇缺少对位羟基的共轭作用, 同时, 邻位羟基产生较大的空间位阻. 因此, 在同样的条件下, 反应需要进行很长时间, 而且产生的自由基中间体类型较少, 从而导致产物数量和类型均较少.

化合物 **3** 的形成过程可解释为两个买麻藤醇单体通过 Diels-Alder 加成产生的二聚体再失去两个苯环形成的苯基萘衍生物^[7]. 两分子买麻藤醇通过头尾相连的方式加成产生不稳定的苯并环己烯中间体 **c**, **c** 连续失去两个苯环生成了稳定的具有较长共轭体系的化合物 **e**. 同时, 在甲醇溶液中, 两个羟基与甲醇中的甲基进行交换生成了化合物 **3**(图 6). 很明显, 两个邻位酚羟基的存在活化了芳环, 使得相应的中间体 **c** 和 **d** 稳定性降低, 很容易失去两个苯环生成更稳定的化合物 **e**. 因为在本反应中, **c** 和 **d** 均没有分离获得.

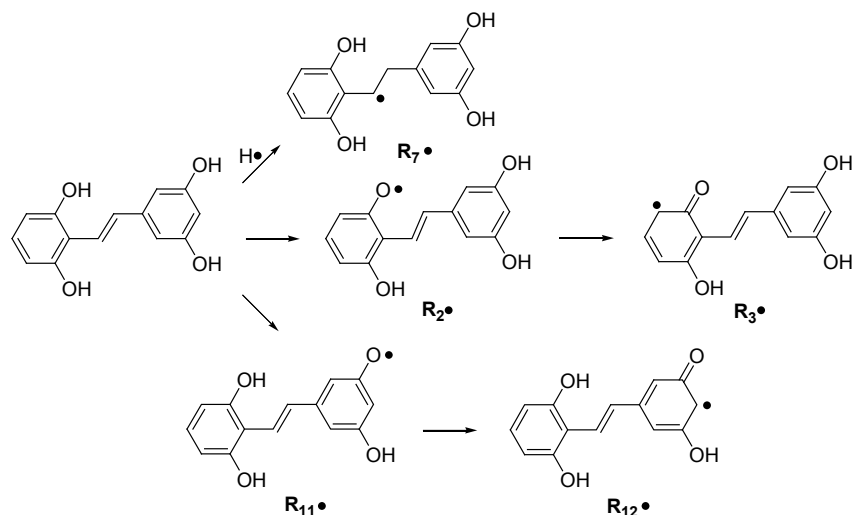


图4 买麻藤醇氧化偶联反应中可能的自由基中间体

Figure 4 Possible free radicals in the oxidative coupling reaction of gnetol

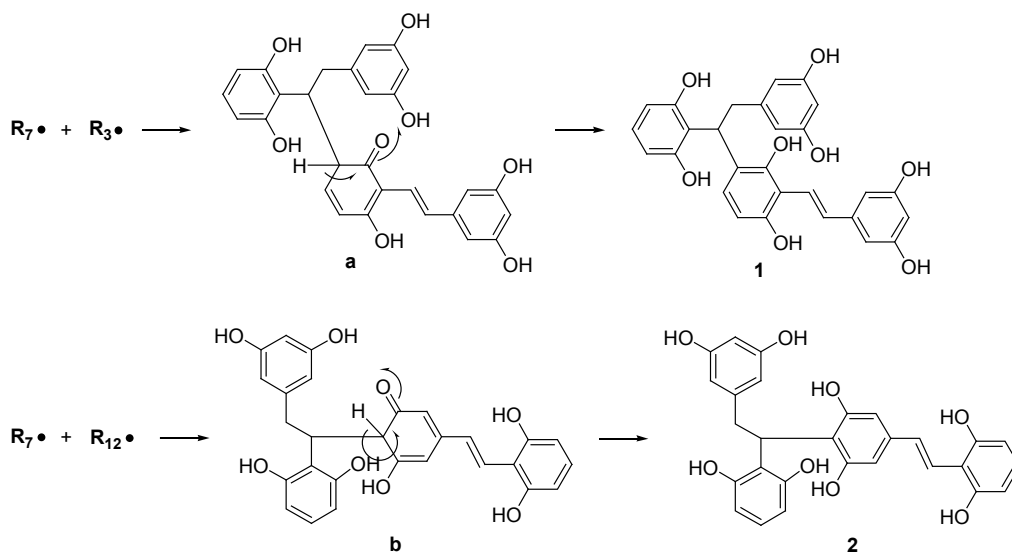


图5 化合物1和2形成过程中可能的中间体

Figure 5 Postulated intermediates in the formation of compounds 1 and 2

对化合物1~3进行了初步的药理活性测试(表3), 结果表明, 在 10^{-5} mol/L条件下, 化合物1~3对小鼠腹腔巨噬细胞引起的 $\text{TNF}\alpha$ 生成抑制率分别为—17.43%, 40.26%和7.34% (地塞米松为阳性对照, 其对 $\text{TNF}\alpha$ 抑制的 IC_{50} 值为 1×10^{-6} mol·L $^{-1}$). 同时, 化合物

1~3对丙二醛(MDA)生成抑制的 IC_{50} 值分别为 6.29×10^{-9} , 4.19×10^{-6} 以及 2.96×10^{-5} mol·L $^{-1}$ (Vit E为阳性对照, 其对MDA抑制的 IC_{50} 值为 1×10^{-6} mol·L $^{-1}$). 以上结果显示, 化合物2具有很强的抗炎活性, 化合物1~3具有较强的抗氧化活性.

表3 化合物1, 2和3对 $\text{TNF}\alpha$ 和MDA的抑制活性^aTable 3 $\text{TNF}\alpha$ and MDA inhibitory activities of 1, 2, and 3

Compound	1	2	3
$\text{TNF}\alpha$ inhibitory rate ^b /%	—17.43	40.26	7.34
MDA inhibitory activity [$\text{IC}_{50}/(\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$]	6.29×10^{-9}	4.19×10^{-6}	2.96×10^{-5}

^a Dexamethasone was used as a positive control for $\text{TNF}\alpha$ with IC_{50} of 1×10^{-6} mol·L $^{-1}$, and Vit E was used for MDA with IC_{50} of 1×10^{-6} mol·L $^{-1}$.

^b Concentration: 1×10^{-5} mol·L $^{-1}$.

2 结论

以 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂, 天然买麻藤醇单体为原料, 在甲醇溶液中进行氧化偶联反应, 获得了两个新的买麻藤醇二聚体衍生物1和2. 它们均为两个通过C—C键相连的新的买麻藤醇二聚体. 然而, 在反应过程中没有获得通过C—O键相连的化合物, 表明买麻藤醇的氧化偶联反应与异丹叶大黄素和白藜芦醇是不同的. 后者

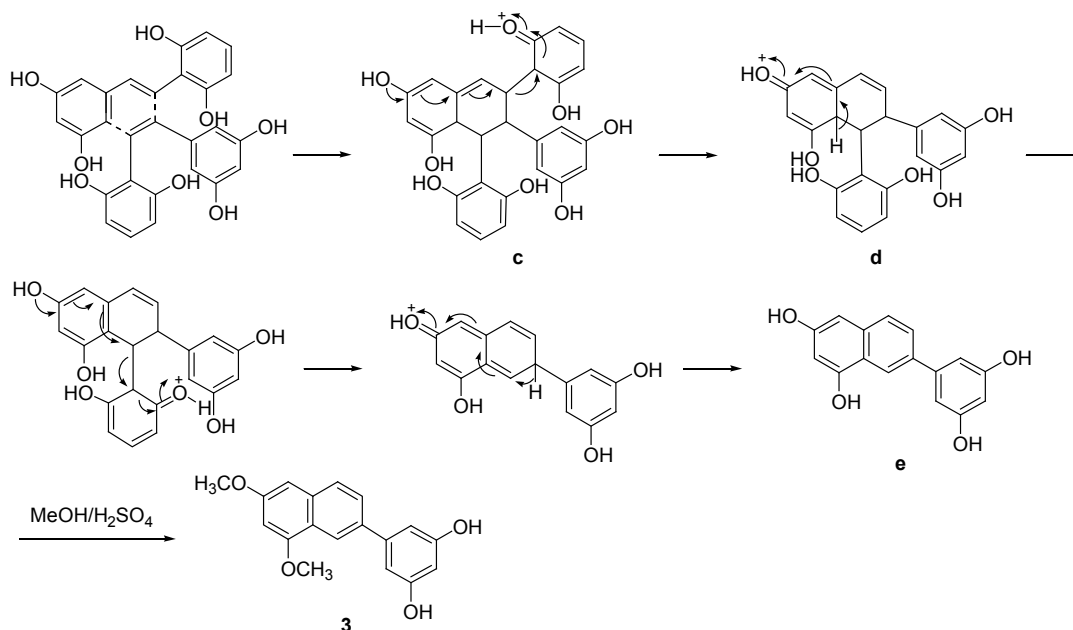


图6 化合物3形成过程中可能的中间体

Figure 6 Plausible intermediates in the formation of compound 3

在同样的条件下, 可获得 C—C 键和 C—O 键相连的结构复杂的化合物. 在买麻藤醇的氧化偶联反应中, 位阻起了关键作用. 有关这个反应更多的情况, 还需要进行更深入的研究, 以便获得更多的有关反应活性和反应机理的证据. 另外, 买麻藤醇在硫酸催化条件下进行二聚反应, 获得了一个新型的脱除两个苯基的苯基萘衍生物 3, 说明在酸催化反应中, 买麻藤醇与白藜芦醇和异丹叶大黄素有着相似的反应性质, 位阻并不是反应中的关键性因素. 化合物 1~3 均为天然产物类似物, 它们表现出了较好的抗炎活性和抗氧化活性. 金属和酸催化的二苯乙烯氧化偶联反应在制备活性二苯乙烯化合物方面是一个有意义的值得深入研究的方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 Kofler HB 熔点仪测定; 旋光用 Perkin-Elmer digital polarimeter 旋光仪测定; IR 光谱用 Perkin-Elmer 683 红外光谱仪测定, KBr 压片; UV 光谱用 Shimadzu UV-300 光谱仪测定; NMR 谱用 AM 500 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; HPLC 为 waters 411 型, 配有 waters 2487 检测器以及 waters 515 泵; EI-MS 和 HR-FAB-MS 均在 QB-200 质谱仪上测定.

3.2 实验方法

3.2.1 以 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂的买麻藤醇氧化偶联反应

搅拌下, 3.88 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (14.34 mmol) 的水溶液

逐滴滴加到买麻藤醇 (2.70 g, 11.07 mmol) 的甲醇溶液中, 室温搅拌反应 10 d. 反应混合物减压浓缩, 浓缩物悬浮于水中, 以 EtOAc 萃取 3 次, 合并萃取液, Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩. 所得浓缩物硅胶柱层析, 环己烷/丙酮 ($V:V=5:1 \sim 4:1$) 洗脱得 G1~G3 三部分, G1 部分为未反应原料买麻藤醇 (1.40 g). G2 部分进行硅胶柱层析, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ ($V:V=25:1$) 洗脱得化合物 2 (64 mg, 产率 5%). G3 部分经硅胶柱层析, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ ($V:V=10:1$) 洗脱得化合物 1 (115.7 mg, 产率 9%).

4-[1-(2,6-二羟基苯基)-2-(3,5-二羟基苯基)乙基]-2-[(1E)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]-1,3-苯二醇(1): 灰色无定形粉末, 产率 9%. m.p. 212~214 °C; UV-Vis (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 226 (4.59), 312 (4.42) nm; ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱数据见表 1; IR (KBr) ν_{max} : 3340, 1693, 1597, 1464, 1340, 1290, 1238, 1147, 1063, 993, 833, 791, 683 cm^{-1} ; FAB MS m/z (%): 489 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 17), 488 (M^+ , 10), 365 (8), 282 (11), 245 (8), 185 (64), 93 (100), 75 (24), 57 (53), 45 (33). HR-FAB-MS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_8$ 488.1471, found 488.1492.

2-[1-(2,6-二羟基苯基)-2-(3,5-二羟基苯基)乙基]-5-[(1E)-2-(2,6-二羟基苯基)乙烯基]-1,3-苯二醇(2): 灰色无定形粉末, 产率 5%. m.p. 201~203 °C; UV-Vis (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 226 (3.48), 313 (4.33), 324 (4.33) nm; ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据见表 1; IR (KBr) ν_{max} : 3320, 1697, 1614, 1464, 1338, 1236, 1161, 1055, 995, 829, 777, 717 cm^{-1} ; FAB MS m/z (%): 489 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 25), 488

(M^+ , 17), 391 (18), 365 (27), 282 (12), 245 (18), 185 (54), 154 (47), 137 (57), 107 (27), 93 (100), 57 (31). HR-FAB-MS calcd for $C_{28}H_{24}O_8$ 488.1471, found 488.1489.

3.2.2 酸催化的买麻藤醇二聚反应

买麻藤醇(259 mg)溶于 40 mL 5% H_2SO_4 甲醇溶液中, 搅拌下加热回流 48 h. 停止反应, 反应混合物中加入 150 mL 水, EtOAc 萃取(50 mL \times 3), 有机层合并, Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩. 所得浸膏状物硅胶柱层析, $CHCl_3$ -MeOH ($V:V=500:1$)洗脱得 4-(6,8-二甲氧基-2-萘基)-1,3-苯二醇(**3**) (60 mg, 38.2%). 浅黑色无定形粉末, m.p. 162~164 $^{\circ}C$; UV-Vis (MeOH) λ_{max} : 224, 257, 304 nm; 1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱数据见表 2; IR (KBr) ν_{max} : 3370, 2935, 2827, 1699, 1628, 1601, 1500, 1454, 1402, 1342, 1286, 1207, 1159, 1111, 1045, 997, 926, 833, 696, 671 cm^{-1} ; FAB MS m/z (%): 296 (M^+ , 100), 185 (10), 132 (17), 93 (24), 69 (14). HR-FAB-MS calcd for $C_{18}H_{16}O_4$ 296.1049, found 296.1088.

3.2.3 抗炎和抗氧化活性测定

抗炎和抗氧化活性测定均依据文献[11, 12]提供的

方法进行.

致谢 中国医学科学院药物研究所程桂芳教授代测抗炎活性, 刘耕陶教授代测抗氧化活性, 在此一并致谢.

References

- [1] Shimizu, K.; Kondo, R.; Sakai, K. *Planta Med.* **2000**, *66*, 11.
- [2] Xu, G.; Zhang, L. Y.; Chen, L. F.; Hu, C. Q. *Acta Pharm. Sin.* **1994**, *29*, 818.
- [3] Li, N.; Li, X. M.; Huang, K. S.; Lin, M. *Acta Pharm. Sin.* **2001**, *36*, 944.
- [4] Wang, Y. H.; Huang, K. S.; Lin, M. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2001**, *3*, 169.
- [5] Zhou, L. X.; Lin, M. *Acta Pharm. Sin.* **2000**, *35*, 669.
- [6] Yao, C. S.; Zhou, L. X.; Lin, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 238.
- [7] Li, X. M.; Huang, K. S.; Lin, M.; Zhou, L. X. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4405.
- [8] Huang, K. S.; Lin, M.; Wang, Y. H. *Chin. Chem. Lett.* **1999**, *10*, 817.
- [9] Zhou, L. X.; Lin, M. *Chin. Chem. Lett.* **2000**, *11*, 515.
- [10] Likhitwitayawuid, K.; Sritularak, B. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1457.
- [11] Li, J.; Cheng, G. F.; Zhu, X. Y. *Acta Pharm. Sin.* **2000**, *35*, 335.
- [12] Dai, S. J.; Ma, Z. B.; Wu, Y.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 3135.

(Li, L.; Fan, Y.)