

## 快捷、简单、高效的分离蒽醌类化合物的方法\*

陆 豫<sup>1</sup>, 黄志纾<sup>2</sup>, 马 林<sup>1</sup>, 古练权<sup>1,2</sup>

(1. 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275;

2. 中山大学药学院, 广东 广州 510080)

**摘 要:** 用砂芯漏斗为分离柱, 薄层层析硅胶作为填料, 选择二氯甲烷代替苯和乙酸乙酯的流动相, 利用循环水泵产生负压的方法, 能快捷、简便、高效的分离6-溴甲基-1,3,8-三甲氧基-9,10-蒽醌中间体和其蒽醌类化合物, 并且纯度高。

**关键词:** 6-溴甲基-1,3,8-三甲氧基-9,10-蒽醌; 蒽醌; 分离

**中图分类号:** O629.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2004) 01-0118-02

大黄素属天然蒽醌类, 是多种植物药(如大黄、何首乌、决明子、黄草和虎仗等)的有效成份, 具有一定的杀菌, 抗病毒, 抗癌作用<sup>[1-3]</sup>。6-溴甲基-1,3,8-三甲氧基-9,10-蒽醌以下简称6-溴甲基大黄素衍生物, 是大黄素三甲基化后, 在其6位上的甲基侧链上引入一个溴原子。通过该中间体可制备一系列具有生理活性的化合物。如通过6-溴甲基大黄素衍生物引入氮芥类基因, 具有较好的抗癌活性<sup>[4]</sup>, 还可以通过该中间体制备其它天然的活性蒽醌类化合物<sup>[5]</sup>。某些蒽醌类, 也是通过类似的溴代蒽醌中间体合成的<sup>[6]</sup>。我们最近研究发现, 通过6-溴甲基大黄素衍生物, 合成的一些叠氮类和胺类化合物具有很高的抗癌活性, 通过该中间体合成的某些季胺盐类化合物具有抑制乙酰胆碱酯酶的作用。6-溴甲基大黄素衍生物及其类似物的制备<sup>[4-6]</sup>是通过N-溴代丁二酰亚胺(NBS)和1,3-二溴-5,5-二甲基己内酰脲(BDH)等溴代试剂在引发剂作用下进行自由基溴代反应。该反应往往伴有二溴代产物和未反应的原料。由于一溴代和二溴代产物及原料的某些物理性质比较接近、分离纯化有一定困难, 有人<sup>[5,6]</sup>采用苯和乙酸乙酯混合流动相进行硅胶柱分离, 该方法溶剂用量大、时间长, 组分扩散严重, 特别是使用毒性大的苯对人和环境危害很大。也有文献报道<sup>[4]</sup>、使用乙酸乙酯二次重结晶的方法, 实践证明该方法很难获得纯度高的一溴代大黄素衍生物。本文参考现有方法, 并通过多次实验探索, 提供了一种快捷、简单、高效的分离方法, 可获得大量纯度高的6-溴甲基大黄素衍生物中间

体。同时此法也可以用于分离其它蒽醌类化合物。

### 1 实验部分

**1.1 试剂与仪器** 薄层层析用硅胶为青岛海洋化工有限公司产品、二氯甲烷和乙酸乙酯均为市售化学纯试剂, 2 000 mL G4 普通砂芯漏斗在下口烧结一抽气口和24号磨口, 真空水循环泵为河南巩义产品, 熔点测定用X-6显微镜熔点仪、温度计未校正。

**1.2 实验方法** 将已加工改造的2 000 mL G4砂芯漏斗, 接上1 000 mL单口烧瓶, 在抽气口上接上一冷阱, 在冷阱出口接上真空水循环泵, 将900 g硅胶填入砂芯漏斗中, 压实压平, 将10 g溴代粗产品加入一定量的三氯甲烷溶解, 再加入110 g硅胶拌样, 自然干燥、然后将干燥的拌好原料的硅胶, 填入已压实的硅胶上, 再压实压平, 每次用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 500 mL淋洗、抽干, 重复多次, 直至三条黄色带非常清晰分开, 用匙逐一将色带挖取出来, 取中间色带硅胶放入干净砂芯漏斗中, 用乙酸乙酯洗脱, 洗脱溶液减压蒸馏浓缩, 得7.2 g 6-溴甲基大黄素衍生物。

### 2 结果与讨论

获得的6-溴甲基大黄素衍生物为淡黄色针状结晶, mp 251~252 °C, IR、MS、<sup>1</sup>H NMR和元素分析都与文献报道一致<sup>[4]</sup>。使用薄层层析用硅胶提高了分离效果, 采用了毒性小的二氯甲烷代替毒性大的苯, 同时采用冷阱收集挥发出的二氯甲烷的措施, 安全可靠, 分离效果也比苯和乙酸乙酯混合溶剂好。由于利用减压柱的形式又不将欲分离物质逐一

\* 收稿日期: 2003-11-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20002009, 20272085); 广东省自然科学基金资助项目(021770)

作者简介: 陆豫(1957年生), 男, 博士研究生, 现工作单位为江西中德联合研究院; 通讯联系人: 古练权;

E-mail: cedo42@zsu.edu.cn

冲洗下来,节省大量时间和溶剂,同时可避免冲洗夹带问题,又可得到高纯度 6-溴甲基大黄素衍生物。该方法特别适合有颜色物质的分离,类似溴代蒽醌类化合物可适用该方法,我们应用此法,方便地分离了 3-溴甲基-1,3,8-三甲氧基-9,10-蒽醌,大黄素和大黄素甲醚混合物。在实验中我们发现,纯度高的 6-溴甲基大黄素衍生物比较稳定,而粗产品中的 6-溴甲基大黄素衍生物不太稳定,最好合成出来后,立即进行分离提纯。

#### 参考文献:

- [1] 黄泰康.常用中药成分与药理手册[M].北京:中国医药科技出版社,1992:1225-1226.
- [2] RAYMOND F C, CHUNG K C, RAMESH B J, et al. Anthraquinones as new class of antiviral agents against human immunodeficiency virus[J]. Antiviral Research, 1990, 13: 265-272.
- [3] 王志洁,程仲敏,方学韞.虎仗中蒽醌化合物部分分离晶体抗 I 型人疱疹病毒的试验研究[J].山东医药大学学报,1998,22(6):458-462.
- [4] MASAO K, KLYOBUMI T, CHOU T C, et al. Intercalating agents with covalent bond forming capability. A novel type of potential anticancer agents I derivatives of chrysophanol and emodin[J]. J Med Chem, 1989, 32: 1594-1599.
- [5] JACQUES B, PAUL B. Reactions of keten acetals part IV: Total syntheses of anthraquinones (±)-nalyiovensin, (±)-isorhodoptilometrin, and (±)-rhodo-pilometrin [J]. JCS Perkin I, 1976: 613-619.
- [6] MICHEAL P C, ZAREEN A, NICHOLAS B. et al, Anthraquinone dye intermediates as precursors of aklavinone-type anthracyclinones[J]. Tetrahedron, 1984, 22: 4767-4776.

## A Simple and Efficient Method for Isolation of Anthraquinones

LU Yu<sup>1</sup>, HUANG Zhi-shu<sup>2</sup>, MA Lin<sup>1</sup>, GU Lian-quan<sup>1,2</sup>

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** A simple and efficient method of isolating 6-(bromomethyl)-1,3,8-trimethoxy-9,10-anthraquinone and other anthraquinones was developed, in which a buchuer funnel was used as the column, the silica gel for thin-layer chromatography as the stationary phase, and methylene chloride is used as the mobile phase. By using a circulating water pump to produce a negative pressure, the anthraquinones with high purity were obtained.

**Key words:** 6-(bromomethyl)-1,3,8-trimethoxy-9,10-anthraquinone; anthraquinones; isolation