

# 芒果苷元衍生物的设计合成及其抑制磷酸二酯酶4活性\*

黄尚瑛<sup>1</sup>, 刘兴福<sup>2</sup>, 陈思竹<sup>1</sup>, 刘昊柏<sup>1</sup>, 张国强<sup>1</sup>, 黄仪有<sup>2</sup>, 曹影影<sup>3</sup>, 何细新<sup>1</sup>

1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006
2. 热带生物资源教育部重点实验室/海南大学药学院, 海南 海口 570228
3. 广州中医药大学第二附属医院I期临床研究室, 广东 广州 510120

**摘要:** 基于芒果苷元(norathyriol)氧杂蒽酮骨架, 以芒果苷为起始原料开展结构修饰, 经脱去2-糖基、2,3-环合、6,7-取代反应, 设计合成了16个衍生物; 采用 [<sup>3</sup>H] 标记液体闪烁计数法, 评价衍生物体外抑制磷酸二酯酶4(PDE4)活性; 运用 Auto-Dock 及 pymol 软件分析强抑制活性衍生物 4 与 PDE4 靶点蛋白的结合模式。结果表明, 所得衍生物对 PDE4 的抑制活性较芒果苷元均有较大提升, 其中衍生物 4 的抑制活性最高(IC<sub>50</sub>=358 nmol/L), 对接显示结构中吡喃环与 Gln-369 形成氢键作用, 6-位甲基环丙烷取代基与周围的疏水氨基酸形成疏水相互作用。

**关键词:** 芒果苷元; 衍生物; 磷酸二酯酶4; 抑制剂

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 2097-0137(2025)04-0079-12

## Design and synthesis of norathyriol derivatives and their inhibition of phosphodiesterase 4 activity

HUANG Shangying<sup>1</sup>, LIU Xingfu<sup>2</sup>, CHEN Sizhu<sup>1</sup>, LIU Haobai<sup>1</sup>,  
ZHANG Guoqiang<sup>1</sup>, HUANG Yiyou<sup>2</sup>, CAO Yingying<sup>3</sup>, HE Xixin<sup>1</sup>

1. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
2. Key Laboratory of Tropical Biological Resources of Ministry of Education / School of Pharmaceutical Sciences, Hainan University, Haikou 570228, China
3. Phase I Clinical Research Center of the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

**Abstract:** Derivatives of Norathyriol were designed and synthesized in this study, and their phosphodiesterase4(PDE4) inhibitory activities were evaluated *in vitro*. Mangiferin was used as the starting material for structural modification, and sixteen derivatives were prepared through 2-deglycosylation,

\* 收稿日期: 2024-12-21 录用日期: 2025-01-06 网络首发日期: 2025-06-10  
基金项目: 广东省教育厅特色类创新项目(2022KTSCX029); 广东省教育厅重点领域项目(2024ZDZX2044); 国家自然科学基金(22277019)  
作者简介: 黄尚瑛(1999年生), 女; 研究方向: 天然活性小分子的发现与优化;  
E-mail: 20221110765@stu.gzucm.edu.cn  
通信作者: 曹影影(1990年生), 女; 研究方向: 中药药理学; E-mail: caoyingying@gzucm.edu.cn;  
何细新(1972年生), 男; 研究方向: 天然活性小分子的发现与优化;  
E-mail: mark07@gzucm.edu.cn  
(曹影影、何细新为共同通信作者)

全文阅读



ZR20240361

2,3-cyclic synthesis, and 6,7-substitution reactions and other methods. The PDE4 inhibitory activities of these compounds were evaluated *in vitro* by [ $^3\text{H}$ ] liquid scintillation counting method. Among these compounds, derivative **4** has the highest inhibitory activity ( $\text{IC}_{50}=358 \text{ nmol/L}$ ). The docking display structure showed that the pyran ring could form hydrogen bonds with Gln-369, and the 6-methyl cyclopropane could form hydrophobic interactions with surrounding hydrophobic amino acids.

**Key words:** norathyriol; derivatives; phosphodiesterase 4; inhibitor

磷酸二酯酶(PDEs, phosphodiesterase)是一类能够水解和降解细胞内cAMP和cGMP的酶,对调节体内的细胞活动起着至关重要的作用。基于它们的结构、序列同源性和对cAMP或cGMP的选择性,PDE被分为11个不同的家族,其中,磷酸二酯酶-4(PDE 4, phosphodiesterase 4)是PDE家族中最庞大且最具多样化的亚家族,且在大多数细胞中大量表达(Li et al., 2023)。PDE4是cAMP特异性水解酶,其抑制剂通过调节cAMP水平参与介导炎症疾病的病理过程,可用于慢性阻塞性肺病(COPD, chronic obstructive pulmonary disease)、银屑病、过敏性鼻炎、鼻窦炎、炎性肠病及哮喘等多种疾病的治疗(Pagès et al., 2009)。此外,PDE4在癌症、自身免疫性疾病以及心血管和中枢神经疾病的发展中也起着重要的作用(Du et al., 2023)。迄今为止,已有多种PDE4抑制剂药物被FDA批准用于临床用途,分别是用于COPD和银屑病治疗的罗氟司特、用于银屑病关节炎的阿普利司特、用于特应性皮炎的克立硼罗和治疗肺炎的异丁司特(Jin et al., 2023)。然而,现有的PDE4抑制剂普遍存在引起呕吐等胃肠道副作用等方面问题,这导致了其在临床治疗中的应用受到限制。因此,研发新颖结构的和特异性的PDE4抑制剂仍然是现代抗炎和免疫调节药物的重要研究领域。

近年来,来自中草药及天然药物中的活性成分展现出良好的PDE4抑制活性(Du et al., 2023),天然产物有望成为PDE4新型抑制剂先导物的重要来源。芒果苷元(norathyriol)是芒果(*Mangifera indica* L.)活性成分芒果苷(mangiferin)的生物活性代谢产物(Jyotshna et al., 2016; Wang et al., 2007; Sanugul et al., 2005; Liu et al., 2011),是一种具有多羟基氧杂蒽酮类化合物,广泛分布于多种植物中,如黄花龙胆(*Gentiana flavomaculata*) (Lin et al., 1982)、黑紫獐牙菜(*Swertia atrovioleacea*) (Xing et al., 2017)、山竹(*Garcinia mangostana*) (Jiang et al., 2010; Gontijo et al., 2012)等。研究表明,芒果苷元具有抗炎镇痛(Wang et al., 1994; Hsu et al., 2004)、

抗癌(Hsu et al., 1997; Fu et al., 2012; Li et al., 2012; Guo et al., 2015)、抗氧化(Meechai et al., 2016T; ran et al., 2021)、抗血栓(Teng et al., 1989; Teng et al., 1991; Lin et al., 1992)、降血糖(Wang et al., 2013)、降血压(Chen et al., 1992; Wang et al., 2002)以及治疗痛风(Noro et al., 1984; Niu et al., 2016; Lin et al., 2019)的药理活性,具有巨大的探索潜力。课题组研究发现,芒果苷元具有微弱抑制PDE4抑制活性( $\text{IC}_{50}=103 \mu\text{mol/L}$ ),可作为苗头化合物开展结构修饰,提升其抑制活性。本研究借鉴 $\alpha$ -倒捻子素在其氧杂蒽酮骨架上并联吡喃环后具有良好活性的信息(Liu et al., 2022),拟在芒果苷元2,3-位构建并联吡喃环,而后利用6,7-位羟基进行烷基化修饰。本研究设计合成了16个衍生物,除衍生物**3**为已知化合物外,其余15个化合物均为新化合物,部分化合物显示良好的PDE4抑制活性,并初步分析其对PDE4抑制作用的构效关系,为开展进一步优化获得更好PDE4抑制活性的衍生物提供依据。

## 1 衍生物的设计

研究发现天然产物 mangostanin 具有良好的PDE4抑制活性,共晶结构显示其吡喃结构是药效团(Liang et al., 2020)。本文拟先将芒果苷元2,3位吡喃环化,然后再对其6,7位酚羟基烷基化修饰,设计合成衍生物(图1)。

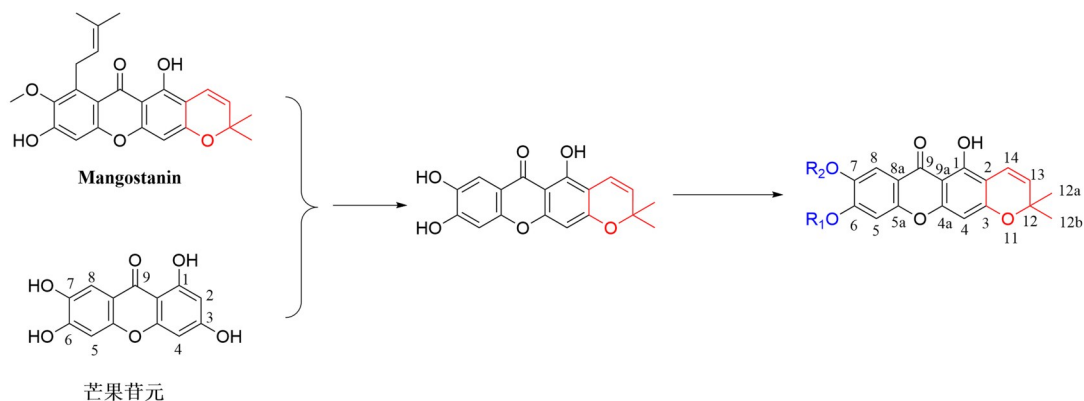
## 2 衍生物合成

### 2.1 仪器与试剂

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz)和 $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz)谱由瑞士Bruker AV400核磁共振仪测定(以TMS为内标);ESI-MS采用安捷伦科技有限公司1260-6460三重四极杆液质联用仪;柱色谱硅胶(200~300目)为青岛海洋化工公司产品,高效硅胶GF254板(20 cm  $\times$  20 cm)购于德国默克公司;其他化学反应试剂均通过商业途径购置,反应溶剂均为分析纯。

### 2.2 合成方法

芒果苷元衍生物**4**,**5**及**7~9**的合成路线如图2



红色部分表示糖基位置, 蓝色部分表示基团修饰位置。

图1 芒果苷元衍生物的设计

Fig. 1 Design of the derivatives

所示。首先, 将芒果苷在浓盐酸和间苯二酚的环境下经C-去糖基化得到芒果苷元, 而后让芒果苷元在碳酸钠的作用下与溴代烷发生亲核取代, 制备化合物1~2。接下来, 将化合物1~2分别与3-甲基-2-丁烯醛在碱性条件下缩合反应得到C-2与C-3羟基环合的线型衍生物4~5。之后, 化合物4~5分别与不同的溴代试剂进行亲核取代反应, 得到相应的目标衍生物。

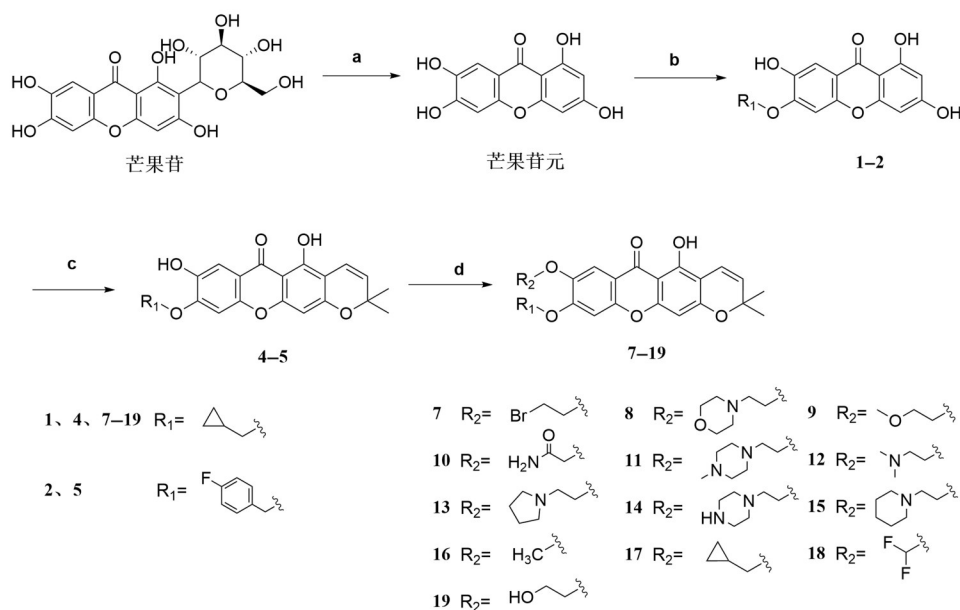
芒果苷元衍生物6的合成路线如图3所示, 采用全合成的方法得到(周鹏飞等, 2018)。

### 2.2.1 芒果苷元的合成 芒果苷元的合成参见

Ahn et al. (2018)。

### 2.2.2 化合物1~19的合成

**化合物1:** 6-(环丙基甲氧基)-1,3,7-三羟基-9H-氧杂蒽-9-酮。将芒果苷元(500.0 mg, 1.92 mmol)溶于5 mL DMF, 依次加入无水碳酸钠(407.3 mg, 3.84 mmol), 溴甲基环丙烷(337.2 mg, 2.50 mmol), 50 °C搅拌反应12 h。冷却至室温, 用1 mol/L盐酸溶液调节反应液pH至5~6, 加入10 mL水并用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(7/3, 体积比, 下同)体系洗脱, 得

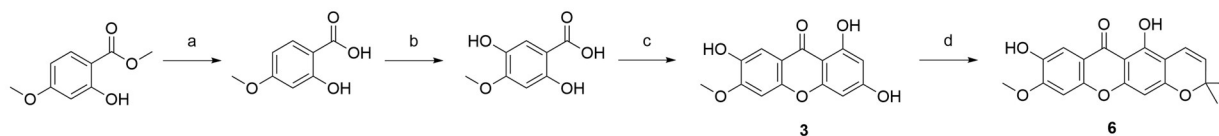


(a) resorcinol, HCl, H<sub>2</sub>O, 120 °C; (b) RX, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 50 °C;

(c) 3-methylbut-2-enal, Ca(OH)<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, MeOH, rt; (d) R<sub>2</sub>X, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 60 °C。

图2 芒果苷元衍生物4、5和7~19的合成路线

Fig. 2 The Synthesis of Compounds 4, 5 and 7-19



(a) NaOH, EtOH, 80 °C; (b) potassium peroxydisulfate, NaOH, H<sub>2</sub>O, rt→100°C;  
(c) benzene-1,3,5-triol, ZnCl<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>Cl, 80 °C; (d) 3-methylbut-2-enal, Ca(OH)<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, MeOH, rt.

图3 芒果苷元衍生物6的合成路线

Fig. 3 The Synthesis of Compounds 6

化合物1为黄色固体(340.2 mg, 23.06 mmol), 收率为52.99%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.41 (s, 1H, H-8), 6.91 (s, 1H, H-5), 6.26 (s, 1H, H-4), 6.13 (s, 1H, H-2), 3.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 1.43~1.34 (m, 1H, -CH-6), 0.75~0.62 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.53~0.40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 181.1(C-9), 166.4(C-3), 164.4(C-1), 159.4(C-4a), 155.7(C-6), 152.9(C-5a), 145.5(C-7), 114.4(C-8a), 109.0(C-8), 103.4(C-5), 101.3(C-9a), 98.8(C-2), 94.7(C-4), 75.4(-OCH<sub>2</sub>-6), 10.8(-CH-6), 3.9(2×C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> 315.082 4, found 315.082 3。

**化合物2:** 6-((4-氟苄基)氧基)-1,3,7-三羟基-9H-氧杂蒽-9-酮。将芒果苷元(100.0 mg, 0.38 mmol)溶于2 mL DMF, 依次加入碳酸氢钠(38.8 mg, 0.46 mmol), 碘化钾(31.9 mg, 0.19 mmol)和1-溴-4-(氟甲基)苯(69.4 μL, 0.58 mmol), 60 °C搅拌反应12 h。冷却至室温, 加入1 mol/L盐酸溶液调节反应液pH至5~6, 加入10 mL水并用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇(19/1, 体积比, 下同)体系洗脱, 得化合物2为黄色固体(51.0 mg, 0.14 mmol), 收率为36.03%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.05 (s, 1H, OH-1), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 2H, Ar-6), 7.42 (s, 1H, H-8), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-6), 7.24 (s, 1H, H-5), 6.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-4), 6.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-2), 5.27 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 179.4(C-9), 165.4(C-3), 163.6(Ar-6), 163.1(C-1), 161.2(Ar-6), 157.9(C-4a), 154.3(C-6), 151.1(C-5a), 145.0(C-7), 132.8(Ar-6), 132.8(Ar-6), 130.8(Ar-6), 130.8(Ar-6), 115.9(Ar-6), 115.7(Ar-6), 113.3(C-8a), 108.3(C-8), 102.2(C-5), 101.8(C-9a), 98.3(C-2), 94.1(C-4), 70.1(-OCH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>6</sub> 369.076 9, found 369.077 2。

**化合物3:** 6-甲氧基-1,3,7-三羟基-9H-氧杂蒽-9-酮。化合物3的合成参见周鹏飞等(2018)。

**化合物4:** 9-(环丙基甲氧基)-5,8-二羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-*b*]氧杂蒽-6-酮。将化合物1(340.0 mg, 1.08 mmol)溶于10 mL无水甲醇, 依次加入3-甲基-2-丁烯醛(207.0 μL, 2.16 mmol), 氢氧化钙(40.1 mg, 0.54 mmol), 氯化钙(60.0 mg, 0.54 mmol), 室温搅拌反应48 h。结束后过滤沉淀物, 用甲醇和乙酸乙酯各30 mL洗涤沉淀, 收集滤液并浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(9/1)体系洗脱, 得化合物4为黄色固体(305.0 mg, 0.80 mmol), 收率为74.12%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.31 (s, 1H, OH-1), 7.64 (s, 1H, H-8), 6.80 (s, 1H, H-5), 6.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-14), 6.28 (s, 1H, H-4), 5.74 (s, 1H, H-2), 5.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-13), 3.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.38~1.33 (m, 1H, -CH-6), 0.73 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.43~0.40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.1(C-9), 160.2(C-1), 157.7(C-3), 157.3(C-4a), 152.4(C-6), 151.7(C-5a), 143.2(C-7), 127.5(C-13), 115.7(C-14), 114.2(C-8a), 108.4(C-8), 104.6(C-2), 103.5(C-9a), 99.7(C-5), 94.8(C-4), 78.2(C-12), 74.8(-OCH<sub>2</sub>-6), 28.5(2×C, C-12a, 12b), 10.0(-CH-6), 3.7(2×C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> 381.133 2, found 381.133 6。

**化合物5:** 9-((4-氟苄基)氧基)-5,8-二羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-*b*]氧杂蒽-6-酮。将化合物2(50.0 mg, 0.14 mmol)溶于2 mL无水甲醇, 依次加入3-甲基-2-丁烯醛(26.0 μL, 0.27 mmol), 氢氧化钙(5.0 mg, 67.88 μmol), 氯化钙(7.5 mg, 67.88 μmol), 室温搅拌反应48 h。结束反应后过滤沉淀物, 用甲醇和乙酸乙酯各30 mL洗涤沉淀, 收集滤液并浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(9/1)体系洗脱, 得化合物5为黄色固体(13.0 mg, 29.92 μmol), 收率为

22.04%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.50 (s, 1H, OH-1), 8.51 (s, 1H, OH-7), 7.63 (dd,  $J$  = 8.5, 5.6 Hz, 2H, Ar-6), 7.52 (s, 1H, H-8), 7.21 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, Ar-6), 7.18 (s, 1H, H-5), 6.67 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, H-14), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.73 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-13), 5.36 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  179.8(C-9), 163.9(Ar-6), 161.5(Ar-6), 160.0(C-1), 157.5(C-3), 157.1(C-4a), 153.7(C-6), 151.3(C-5a), 144.6(C-7), 132.2(Ar-6), 130.4(Ar-6), 130.3(Ar-6), 127.8(C-13), 115.4(C-14), 115.1(Ar-6), 114.9(Ar-6), 113.6(H-8a), 108.3(C-8), 104.2(C-2), 102.9(C-9a), 100.9(C-5), 94.4(C-4), 78.0(C-12), 70.3(-OCH<sub>2</sub>-6), 27.6(2 $\times$ C, C-12a, 12b)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>6</sub> 435.116 6, found 435.116 3。

**化合物 6:** 9-甲氧基-5,8-二羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-*b*]氧杂蒽-6-酮。将化合物 3 (90.0 mg, 0.33 mmol) 溶于 2 mL 无水甲醇, 依次加入 3-甲基-2-丁烯醛 (63.0  $\mu$ L, 0.66 mmol), 氢氧化钙 (12.2 mg, 0.16 mmol), 氯化钙 (18.2 mg, 0.16 mmol), 室温搅拌反应 48 h。结束后过滤沉淀物, 用甲醇和乙酸乙酯各 30 mL 洗涤沉淀, 收集滤液并浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯 (9/1) 体系洗脱, 得化合物 6 为淡黄色固体 (52.0 mg, 0.15 mmol), 收率为 46.56%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.49 (s, 1H, H-8), 7.07 (s, 1H, H-5), 6.67 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H, H-14), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.73 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, H-13), 4.05 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-6), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  179.8(C-9), 159.9(C-1), 157.6(C-3), 157.1(C-4a), 154.9(C-6), 151.5(C-5a), 144.4(C-7), 127.8(C-13), 114.9(C-14), 113.4(C-8a), 107.8(C-8), 104.1(C-2), 102.9(C-9a), 99.6(C-5), 94.4(C-4), 78.0(C-12), 56.1(-OCH<sub>3</sub>-6), 27.6(2 $\times$ C, C-12a, 12b)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> 341.102 0, found 341.102 3。其<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY 谱图表明甲氧基上的氢 ( $\delta_{\text{H}}$  4.05) 与苯环上 H-5 ( $\delta_{\text{H}}$  7.07) 相关, 可确定甲氧基为 6-位取代。

**化合物 7:** 8-(2-溴乙氧基)-9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-*b*]氧杂蒽-6-酮。将化合物 4 (180.0 mg, 0.47 mmol) 溶于 1 mL DMF, 依次加入碳酸钾 (196.0 mg, 1.42 mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (355.0 mg, 1.89 mmol), 60  $^{\circ}$ C 加热搅拌反应 6 h。冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸溶液调节溶液 pH 至 5~6, 加入 5 mL 水并用乙酸乙酯萃取

(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。将粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯 (95/5) 体系洗脱, 得化合物 7 为黄色固体 (102.0 mg, 0.21 mmol), 收率为 44.23%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.25 (s, 1H, H-1), 7.57 (s, 1H, H-8), 6.82 (s, 1H, H-5), 6.72 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-14), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.59 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-13), 4.40 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-7), 3.97 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 3.71 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, Br-CH<sub>2</sub>-7), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.42~1.34 (m, 1H, -CH-6), 0.74~0.66 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.43 (dt,  $J$  = 6.2, 4.7 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.7(C-9), 160.1(C-1), 157.5(C-3), 157.1(C-4a), 155.7(C-6), 152.8(C-5a), 145.4(C-7), 127.5(C-13), 115.5(C-14), 113.1(C-8a), 108.1(C-8), 104.6(C-2), 103.3(C-9a), 101.0(C-5), 94.8(C-4), 78.1(C-12), 74.2(-OCH<sub>2</sub>-6), 69.5(-OCH<sub>2</sub>-7), 28.7(Br-CH<sub>2</sub>-7), 28.4(2 $\times$ C, C-12a, 12b), 9.9(-CH-6), 4.0(2 $\times$ C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+K]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>6</sub> 525.031 0, found 525.030 6。

**化合物 8:** 9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-8-(2-吗啉代乙氧基)-2H,6H-吡喃并[3,2-*b*]氧杂蒽-6-酮。将化合物 7 (20.0 mg, 41.04  $\mu$ mol) 溶于 2 mL 吗啡啉, 加入碳酸钾 (17.0 mg, 0.12 mmol), 室温下搅拌反应 12 h。结束后浓缩反应液得到粗产物。将粗产物经硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇 (9/1) 体系洗脱, 得化合物 8 为黄色固体 (19.0 mg, 38.50  $\mu$ mol), 收率为 93.80%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.30 (s, 1H, H-1), 7.55 (s, 1H, H-8), 6.79 (s, 1H, H-5), 6.72 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-14), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.59 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, H-13), 4.24 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-7), 3.94 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 3.76~3.73 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-6), 2.88 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-7), 2.67~2.64 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-6), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.37~1.33 (m, 1H, -CH-6), 0.68 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.41 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.0(C-9), 160.1(C-1), 157.6(C-3), 157.2(C-4a), 155.6(C-6), 152.6(C-5a), 146.2(C-7), 127.6(C-13), 115.7(C-14), 113.2(C-8a), 106.7(C-8), 104.7(C-2), 103.5(C-9a), 100.6(C-5), 94.9(C-4), 78.2(C-12), 74.1(-OCH<sub>2</sub>-6), 67.7(-OCH<sub>2</sub>-7), 67.1(2 $\times$ C, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-6), 57.5(-CH<sub>2</sub>-7), 54.3(2 $\times$ C, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-6), 28.5(2 $\times$ C, C-12a, 12b), 10.0(-CH-6), 3.5(2 $\times$ C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub> 494.213 4,

found 494.213 9.

**化合物 9:** 9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-8-(2-甲氧基乙氧基)-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将化合物 4(20.0 mg, 52.58  $\mu\text{mol}$ )溶于 1.5 mL 的 DMF, 依次加入碳酸钾(8.7 mg, 63.09  $\mu\text{mol}$ )和 2-溴乙基甲基醚(6.4  $\mu\text{L}$ , 68.35  $\mu\text{mol}$ ), 60  $^{\circ}\text{C}$  加热搅拌反应 4.5 h。冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸溶液调节溶液 pH 至 5~6, 加入 5 mL 水并用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产物。将粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(8/2)体系洗脱, 得化合物 9 为黄色固体(17.4 mg, 39.68  $\mu\text{mol}$ ), 收率为 75.48%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.322 (s, 1H, H-1), 7.58 (s, 1H, H-8), 6.82 (s, 1H, H-5), 6.73 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-14), 6.30 (s, 1H, H-4), 5.59 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-13), 4.29~4.22 (m, 2H,  $-\text{OCH}_2-7$ ), 3.96 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2-6$ ), 3.87~3.80 (m, 2H,  $\text{CH}_3-\text{OCH}_2-7$ ), 3.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{OCH}_2-7$ ), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.42~1.32 (m, 1H,  $-\text{CH}-6$ ), 0.74~0.62 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-6$ ), 0.42 (q,  $J=5.3, 4.7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-6$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.0 (C-9), 160.1(C-1), 157.6(C-3), 157.2(C-4a), 155.7 (C-6), 152.6(C-5a), 146.4(C-7), 127.6(C-13), 115.7 (C-14), 113.2(C-8a), 106.9(C-8), 104.7(C-2), 103.5 (C-9a), 100.8 (C-5), 94.9(C-4), 78.2 (C-12), 74.2 ( $-\text{OCH}_2-6$ ), 70.9( $\text{CH}_3-\text{OCH}_2-7$ ), 69.1( $-\text{OCH}_2-7$ ), 59.5 ( $\text{CH}_3-7$ ), 28.5( $2\times\text{C}$ , C-12a, 12b), 10.0( $-\text{CH}-6$ ), 3.6 ( $2\times\text{C}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-6$ )。 ESI-HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_7$ , 439.171 2, found 439.171 3。

**化合物 10:** 2-((9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-6-氧代-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽酮-8-基)乙酰胺。将化合物 4(60.0 mg, 0.16 mmol)溶于 1.5 mL DMF 中, 加入碳酸钾(26.1 mg, 0.19 mmol), 溴乙酰胺(28.3 mg, 0.25 mmol), 60  $^{\circ}\text{C}$  加热搅拌反应 12 h。冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸溶液调节溶液 pH 至 5~6, 加入 5 mL 水并用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产物。将粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(9/1 $\rightarrow$ 8/2)体系洗脱, 得到化合物 10 为黄色固体(28.3 mg, 0.06 mmol), 收率为 41.02%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.17 (s, 1H, H-1), 7.63 (s, 1H, H-8), 6.83 (s, 1H, H-5), 6.73 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-14), 6.30 (s, 1H, H-4), 5.60 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-13), 4.61 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2-7$ ), 3.96 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2-6$ ), 1.48 (s, 6H, H-12a,

12b), 1.39~1.35 (m, 1H,  $-\text{CH}-6$ ), 0.74~0.71 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-6$ ), 0.42 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-6$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1(C-9), 171.2( $\text{NH}_2\text{CO}-7$ ), 158.8(C-1), 158.7(C-3), 155.0(C-4a), 154.7(C-6), 152.1(C-5a), 144.9(C-7), 130.3(C-13), 116.4(C-14), 115.7(C-8a), 112.6(C-8), 111.0(C-2), 110.4(C-9a), 100.7(C-5), 100.5 (C-4), 78.0(C-12), 74.1 ( $-\text{OCH}_2-6$ ), 69.7( $\text{NH}_2\text{CO}-\text{OCH}_2-7$ ), 28.5( $2\times\text{C}$ , C-12a, 12b), 10.0( $-\text{CH}-6$ ), 3.5 ( $2\times\text{C}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-6$ )。 ESI-HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ , 438.1508, found 438.1511。

**化合物 11:** 9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-8-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将化合物 7(25.0 mg, 51.30  $\mu\text{mol}$ )溶于 2 mL DMF, 加入碳酸钾(21.3 mg, 0.15 mmol)和 4-甲基哌嗪(11.4  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol), 80  $^{\circ}\text{C}$  下搅拌反应 5 h。冷却至室温, 1 mol/L 盐酸溶液调节溶液 pH 至 5~6, 加入 5 mL 水并用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产物。将粗产物经硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇(9/1)体系洗脱, 得化合物 11 为黄色固体(19.0 mg, 19.74  $\mu\text{mol}$ ), 收率为 73.11%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.99 (s, 1H, H-1), 7.26 (s, 1H, H-8), 6.50 (s, 1H, H-5), 6.44 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H, H-14), 6.01 (s, 1H, H-4), 5.30 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-13), 3.95 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2-7$ ), 3.65 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2-6$ ), 2.62 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-7$ ), 2.46 (s, 4H,  $-\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2-7$ ), 2.22 (s, 4H,  $-\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2-7$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3-\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2-7$ ), 1.18 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.07 (s, 1H,  $-\text{CH}-6$ ), 0.40 (d,  $J=9.6$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-6$ ), 0.12 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-6$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.8(C-9), 160.0(C-1), 157.5(C-3), 157.1(C-4a), 155.5(C-6), 152.4(C-5a), 146.2(C-7), 127.4(C-13), 115.6(C-14), 113.1(C-8a), 106.5(C-8), 104.5(C-2), 103.3(C-9a), 100.5(C-5), 94.8(C-4), 78.1(C-12), 73.9( $-\text{OCH}_2-6$ ), 67.7( $-\text{OCH}_2-7$ ), 56.9( $-\text{CH}_2-7$ ), 55.1( $2\times\text{C}$ ,  $-\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2-7$ ), 53.6( $2\times\text{C}$ ,  $-\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2-7$ ), 46.0 ( $\text{CH}_3-\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2-7$ ), 28.4 ( $2\times\text{C}$ , C-12a, 12b), 9.9( $-\text{CH}-6$ ), 3.4( $2\times\text{C}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-6$ )。 ESI-HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ , 545.204 8, found 545.203 3。

**化合物 12:** 9-(环丙基甲氧基)-8-(2-(二甲氨基)乙氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将化合物 7(50.0 mg, 0.10 mmol)溶于 5 mL 丙酮, 加入碳酸钾(42.5 mg, 0.30 mmol)和二甲胺溶液(9.3 mg, 0.20 mmol), 室温下搅拌反应 6 h。结束后浓缩反应液得到粗产物。将

粗产物经硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇(99/1)体系洗脱, 得化合物 **12** 为黄色固体(38.0 mg, 0.08 mmol), 收率为 82.03%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 1H, H-8), 6.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-5), 6.69 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H, H-14), 6.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 5.55 (dd, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1H, H-13), 4.16 (td, *J* = 5.7, 1.8 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-7), 3.91 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 2.82~2.77 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-7), 2.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 6H, C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N-7), 1.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H, H-12a, 12b), 1.35 (td, *J* = 8.0, 7.4, 3.6 Hz, 1H, -CH-6), 0.67 (qd, *J* = 6.1, 2.9 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.42~0.35 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.9(C-9), 160.0(C-1), 157.5(C-3), 157.1(C-4a), 155.5(C-6), 152.4(C-5a), 146.2(C-7), 127.5(C-13), 115.6(C-14), 113.1(C-8a), 106.3(C-8), 104.6(C-2), 103.4(C-9a), 100.5(C-5), 94.8(C-4), 78.1(C-12), 74.1(-OCH<sub>2</sub>-6), 67.6(-OCH<sub>2</sub>-7), 58.0(-CH<sub>2</sub>-7), 45.9(2×C, C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N-7), 28.4(2×C, C-12a, 12b), 9.9(-CH-6), 3.5(2×C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub> 452.206 8, found 452.206 4。

**化合物 13:** 9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-8-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将化合物 **7** (25.0 mg, 51.30 μmol) 溶于 2 mL 无水乙腈, 加入碳酸钾(14.2 mg, 0.10 mmol)和吡咯烷(36.5 mg, 0.51 mmol), 室温下搅拌反应 12 h。结束后过滤反应液并用 20 mL 甲醇多次洗涤, 浓缩滤液得到粗产物。将粗产物经硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇(10/1)体系洗脱, 得化合物 **13** 为黄色固体(20.0 mg, 41.88 μmol), 收率为 81.64%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, 1H, H-8), 6.80 (s, 1H, H-5), 6.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-14), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-13), 4.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-7), 3.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 3.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-7), 2.71 (s, 4H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N-7), 1.83 (s, 4H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N-7), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.43~1.31 (m, 1H, -CH-6), 0.75~0.66 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.41 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.9(C-9), 160.0(C-1), 157.5(C-3), 157.1(C-4a), 155.3(C-6), 152.4(C-5a), 146.1(C-7), 127.4(C-13), 115.6(C-14), 113.1(C-8a), 106.2(C-8), 104.5(C-2), 103.4(C-9a), 100.4(C-5), 94.8(C-4), 78.1(C-12), 74.2(-OCH<sub>2</sub>-6), 68.1(-OCH<sub>2</sub>-7), 54.6(-CH<sub>2</sub>-7), 54.6(2×C, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N-7), 28.4(2×C, C-12a, 12b), 23.5(2×C, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N-7), 9.8(-CH-6), 3.5(2×C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-

HRMS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> 478.222 4, found 478.222 8。

**化合物 14:** 9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-8-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将化合物 **7** (25.0 mg, 51.30 μmol) 溶于 2 mL 无水乙腈, 加入碳酸钾(14.2 mg, 0.10 mmol)和无水哌嗪(22.1 mg, 0.20 mmol), 室温下搅拌反应 12 h。结束后过滤反应液并用 20 mL 甲醇反复洗涤, 浓缩滤液得到粗产物。将粗产物经硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇(10/1)体系洗脱, 得化合物 **14** 为黄色固体(17.0 mg, 34.51 μmol), 收率为 67.28%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.26 (s, 1H, H-1), 7.51 (s, 1H, H-8), 6.76 (s, 1H, H-5), 6.71 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, H-14), 6.28 (s, 1H, H-4), 5.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-13), 4.20 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-7), 3.92 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 3.72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-7), 3.29 (s, 4H, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>-7), 3.02 (s, 4H, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>-7), 1.46 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.36~1.31 (m, 1H, -CH-6), 0.73~0.62 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.45~0.32 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.8(C-9), 160.0(C-1), 157.4(C-3), 157.1(C-4a), 155.4(C-6), 152.6(C-5a), 145.8(C-7), 127.5(C-13), 115.5(C-14), 113.0(C-8a), 106.6(C-8), 104.6(C-2), 103.3(C-9a), 100.4(C-5), 94.8(C-4), 78.1(C-12), 73.9(-OCH<sub>2</sub>-6), 68.0(-OCH<sub>2</sub>-7), 56.5(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>-7), 50.3(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>-7), 43.8(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>-7), 29.7(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>-7), 28.4(2×C, C-12a, 12b), 9.9(-CH-6), 3.4(2×C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 493.233 3, found 493.233 8。

**化合物 15:** 9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-8-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将 1 mL 的 1-Boc-哌啶溶于 5.0 mL 二氯甲烷中, 于 0 °C 下缓慢滴加 0.9 mL 的 TFA 后移至室温搅拌反应 4 h, 结束后浓缩反应液备用。将化合物 **7** (15.0 mg, 30.78 μmol) 溶于 2 mL 的无水乙腈, 加入无水碳酸钾(17.0 mg, 0.12 mmol)和上述浓缩液(30.4 μL, 0.31 mmol), 室温下搅拌反应 48 h。结束后加入 5 mL 水并用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。将粗产物经硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇(98/2)体系洗脱, 得化合物 **15** 为黄色固体(10.0 mg, 20.34 μmol), 收率为 66.09%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.18 (s, 1H, H-1), 7.56 (s, 1H, H-8), 6.79 (s, 1H, H-5), 6.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-14), 6.29 (s, 1H, H-4), 5.59 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-13),

4.50~4.45 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>-7), 3.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 3.58~3.52 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-7), 3.10 (t,  $J = 5.7$  Hz, 4H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N-7), 1.84 (t,  $J = 5.9$  Hz, 4H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N-7), 1.69~1.64 (m, 2H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N-7), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, -CH-6), 0.73~0.63 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.40 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.7(C-9), 160.3(C-1), 157.6(C-3), 157.2(C-4a), 155.5(C-6), 153.3(C-5a), 144.6(C-7), 127.7(C-13), 115.6(C-14), 113.2(C-8a), 108.5(C-8), 104.8(C-2), 103.4(C-9a), 100.7(C-5), 95.0(C-4), 78.3(C-12), 74.1(-OCH<sub>2</sub>-6), 64.8(-OCH<sub>2</sub>-7), 55.7(2 $\times$ C, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N-7), 53.9(2 $\times$ C, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N-7), 28.5(2 $\times$ C, C-12a, 12b), 23.2(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N-7), 10.0(-CH-6), 3.4(2 $\times$ C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> 492.238 1, found 492.237 4。

**化合物 16:** 9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-8-甲氧基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将化合物 4(20.0 mg, 52.58  $\mu$ mol)溶于 2 mL DMF, 加入无水碳酸钾(8.7 mg, 63.09  $\mu$ mol)和碘甲烷(3.9  $\mu$ L, 63.09  $\mu$ mol), 60 °C下搅拌反应 20 h。加入 10 mL 水并用乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(95/5)体系洗脱, 得化合物 16 为淡黄色固体(11.0 mg, 27.89  $\mu$ mol), 收率为 53.04%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.32 (s, 1H, H-1), 7.51 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, H-8), 6.80 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H, H-5), 6.72 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-14), 6.28 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-4), 5.58 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-13), 3.95 (d,  $J = 7.7$  Hz, 5H, CH<sub>3</sub>-OCH<sub>2</sub>-7), 1.47 (s, 6H, H-12a, 12b), 1.45~1.36 (m, 1H, -CH-6), 0.77~0.67 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.42 (dt,  $J = 6.3, 4.8$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.8(C-9), 160.0(C-1), 157.4(C-3), 157.1(C-4a), 155.0(C-6), 152.3(C-5a), 146.9(C-7), 127.4(C-13), 115.6(C-14), 113.0(C-8a), 104.5(C-8), 104.5(C-2), 103.3(C-9a), 100.3(C-5), 94.8(C-4), 78.1(C-12), 74.4(-OCH<sub>2</sub>-6), 56.3(CH<sub>3</sub>O-7), 28.4(2 $\times$ C, C-12a, 12b), 10.9(-CH-6), 3.6(2 $\times$ C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> 397.160 6, found 397.161 0。

**化合物 17:** 8,9-二(环丙基甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将芒果昔元(500.0 mg, 1.92 mmol)溶于 5 mL DMF, 加入无水碳酸钠(407.3 mg, 3.84 mmol), 随后加入溴甲基环丙烷(337.2 mg, 2.50 mmol), 50 °C搅拌反应 12 h。

冷却至室温, 用 1 mol/L 盐酸溶液调节反应液 pH 至 5~6, 加入 10 mL 水并用乙酸乙酯萃取(15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥后浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(8/2)体系洗脱, 得中间体为淡黄色固体(50.5 mg, 0.14 mmol), 收率为 7.06%。将中间体(50.0 mg, 0.14 mmol)溶于 5 mL 无水甲醇中, 依次加入 3-甲基-2-丁烯醛(26.0  $\mu$ L, 0.27 mmol), 氢氧化钙(5.0 mg, 67.86  $\mu$ mol)和氯化钙(7.5 mg, 67.86  $\mu$ mol), 室温搅拌反应 48 h。结束后过滤沉淀物, 用 20 mL 甲醇和乙酸乙酯反复洗涤, 收集滤液并浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(9/1)体系洗脱, 得化合物 17 为黄色固体(6.0 mg, 13.81  $\mu$ mol), 收率为 10.17%(收率低的原因可能是溴甲基环丙烷的投料量不足)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.34 (s, 1H, H-1), 7.54 (s, 1H, H-8), 6.83 (s, 1H, H-5), 6.73 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-14), 6.30 (s, 1H, H-4), 5.59 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-13), 3.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 3.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-7), 1.47 (s, 6H, C-12a, 12b), 1.44~1.32 (m, 2H, -CH-6, -CH-7), 0.76~0.60 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-6, -CH<sub>2</sub>-7), 0.48~0.34 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-6, -CH<sub>2</sub>-7)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.9(C-9), 158.9(C-1), 156.5(C-3), 156.1(C-4a), 154.7(C-6), 151.3(C-5a), 145.4(C-7), 126.4(C-13), 114.5(C-14), 112.1(C-8a), 106.1(C-8), 103.5(C-2), 102.3(C-9a), 99.7(C-5), 93.7(C-4), 77.0(C-12), 73.4(-OCH<sub>2</sub>-7), 73.1(-OCH<sub>2</sub>-6), 27.3(2 $\times$ C, C-12a, 12b), 9.1(-CH-7), 8.9(-CH-6), 2.5(2 $\times$ C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-7), 2.4(2 $\times$ C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> 435.180 2, found 435.179 5。

**化合物 18:** 9-(环丙基甲氧基)-8-(二氟甲氧基)-5-羟基-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将化合物 4(15.0 mg, 39.43  $\mu$ mol)溶于 2 mL 无水乙腈, 加入氢氧化钾(44.3 mg, 0.79  $\mu$ mol)和溴氟甲基膦酸二乙酯(14.0  $\mu$ L, 78.87  $\mu$ mol), 60 °C下搅拌反应 4 h。结束后加入 2 mL 水并用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯(9/1)体系洗脱, 得化合物 18 为白色固体(2.0 mg, 4.65  $\mu$ mol), 收率为 11.78%(收率低的原因可能是 6-位基团的位阻影响)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.10 (s, 1H, H-1), 7.96 (s, 1H, H-8), 6.87 (s, 1H, H-5), 6.72 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-14), 6.30 (s, 1H, H-4), 5.60 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-13), 3.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 3.49

(d,  $J=5.0$  Hz, 1H, F<sub>2</sub>-CHO-7), 1.48 (s, 6H, C-12a, 12b), 1.36 (s, 1H, -CH-6), 0.77~0.67 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.42 (q,  $J=4.8$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.6(C-9), 160.6(C-1), 157.7(C-3), 157.2(C-4a), 156.7(C-6), 155.2(C-5a), 137.4(C-7), 127.8(C-13), 118.3(C-14), 116.0(C-8a), 115.5(F<sub>2</sub>-CHO-7), 113.6(C-8), 105.0(C-2), 103.4(C-5), 101.4(C-9a), 95.1(C-4), 78.5(C-12), 74.5(-OCH<sub>2</sub>-6), 28.6(2 $\times$ C, C-12a, 12b), 9.9(-CH-6), 3.5(2 $\times$ C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 431.130 1, found 431.129 8。

**化合物 19:** 9-(环丙基甲氧基)-5-羟基-8-(2-羟乙氧基)-2,2-二甲基-2H,6H-吡喃并[3,2-b]氧杂蒽-6-酮。将化合物 **4** (20.0 mg, 0.05 mmol) 溶于 1 mL DMF, 加入无水碳酸钾 (15.0 mg, 0.11 mmol) 和 2-溴乙醇 (4.7  $\mu$ L, 0.06 mmol), 60 °C 下反应 24 h。结束后加入 2 mL 水并用乙酸乙酯萃取 (5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产物。粗产物经硅胶柱层析分离, 石油醚/乙酸乙酯 (9/1 $\rightarrow$ 8/2) 体系洗脱, 得化合物 **19** 为淡黄色固体 (10.0 mg, 0.02 mmol), 收率为 44.81%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.24 (s, 1H, H-1), 7.58 (s, 1H, H-8), 6.78 (s, 1H, H-5), 6.72 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-14), 6.28 (s, 1H, H-4), 5.59 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-13), 4.25~4.17 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>-7), 4.01~3.96 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>-6), 3.94 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H, OH-CH<sub>2</sub>-7), 1.47 (s, 6H, C-12a, 12b), 1.40~1.33 (m, 1H, -CH-6), 0.76~0.66 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6), 0.47~0.37 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-6)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.9(C-9), 160.2(C-1), 157.6(C-3), 157.2(C-4a), 155.7(C-6), 152.8(C-5a), 145.9(C-7), 127.6(C-13), 115.7(C-14), 113.3(C-8a), 108.3(C-8), 104.7(C-2), 103.4(C-9a), 100.7(C-5), 94.9(C-4), 78.3(C-12), 74.4(-OCH<sub>2</sub>-6), 71.9(-OCH<sub>2</sub>-7), 61.3(OH-CH<sub>2</sub>-7), 28.5(2 $\times$ C, C-12a, 12b), 10.0(-CH-6), 3.6(2 $\times$ C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-6)。ESI-HRMS  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> 425.159 5, found 425.159 3。

### 3 PDE4抑制活性及构效分析

靶标蛋白 PDE4 的表达、纯化及抑制活性测定采用已建立的方法 (邓金辉等, 2022)。简而言之, 将携带重组质粒 pET15b-PDE4D2 (86-413) 的大肠杆菌感受态细胞 BL21 在 37 °C 的 LB 培养基中生长至 A<sub>600</sub> 约为 0.7, 加入 0.1 mmol/L 的异丙基- $\beta$ -D-硫代吡喃半乳糖苷 (IPTG) 进行诱导表达 24 h, 温

度为 15 °C。进一步用 Ni-NTA 亲和层析柱 (Qiagen)、离子交换层析柱 (GE Healthcare) 和 Superdex 100 分子筛层析柱 (GE Health) 进行重组蛋白的分离与纯化, 获得纯度大于 95% 的 PDE4D2 亚型 (催化结构域) 目标蛋白。PDE4 酶活性通过液体闪烁计数法测量, 选用同位素标记的 <sup>3</sup>H-cAMP (GE Healthcare) 作为底物, 加入到含有 20 mmol/L 的 Tris-HCl (pH 7.5)、10 mmol/L 的 MgCl<sub>2</sub> 和 1 mmol/L 的 DTT 的缓冲液体系中, 加入测试化合物后在室温下进行反应 15 min 后, 用 0.2 mol/L 的 ZnSO<sub>4</sub> 溶液终止反应, 产生的开环 <sup>3</sup>H-AMP 用 0.2 mol/L 的 Ba(OH)<sub>2</sub> 沉淀, 而未反应的 <sup>3</sup>H-cAMP 保留在上清液中。取上清液加入 Ultima Gold 液体闪烁后混匀, 置于 PerkinElmer 4910 液体闪烁计数仪中进行上清液放射性的测量。测量 IC<sub>50</sub> 时, 至少设置 8 个浓度梯度并通过非线性回归计算 IC<sub>50</sub> 值。

活性测试结果如表 1 所示, 对比 10  $\mu$ mol/L 试药浓度下抑制率及 IC<sub>50</sub> 值测试结果可认为, 所得衍生物的抑制 PDE4D2 亚型的活性均优于芒果苷元, 衍生物 **4** 活性最高 (IC<sub>50</sub>=358 nmol/L)。图 4 所示为衍生物 **4** 和 **6** 对 PDE4D2 的抑制曲线。

结合化合物 **4**~**6** 的活性进行构效关系分析: 芒果苷元 2,3-位形成线性吡喃环后, 在 6-位引入甲基环丙烷 (**4**) 相比于引入甲基和氟代苄基结构 (**5** 和 **6**) 更具优势, 由此我们进一步在 6 位羟基引入甲基环丙烷后, 继续进行 7-位烷基化修饰。

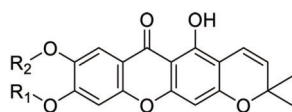
对比衍生物 **4** 及 **7**~**19** 的 1  $\mu$ mol/L 抑制率, 结果发现, 所得 7-位取代衍生物均比化合物 **4** 活性降低。这表明 7 号位大基团的引入, 不利于衍生物与 PDE4 蛋白的结合。7-位接入甲氧基 (**16**) 时, 其对 PDE4 的抑制活性产生大幅度降低, 猜测碳链较短时会负面影响抑制活性。

当 7-位接入 2 个碳链长度的含氮及含氮杂环基团 (**8**, **10**~**15**) 时, 这些衍生物的 PDE4 抑制活性也有所降低。此外, 对于修饰为卤素基团 (**7**, **18**) 的尝试, 我们发现其也导致 PDE4 抑制活性降低, 但对于碳链长度的影响需进一步研究。

采用 Auto-Dock 软件的 Lamarckian 算法对化合物 **4** 与 PDE4 蛋白 6kjz 进行分子对接, 计算其结合能为 -30.21 kJ/mol。运用 pymol 进行对接结果可视化, 结果如图 5 所示: 化合物 **4** 骨架上吡喃环伸向疏水口袋 Q2 区, 其环上氧原子与 Gln-369 形成氢键作用; 氧杂蒽酮骨架被 Phe-372、Ile-336 和 Phe-340 的疏水钳夹在中间, 形成  $\pi$ - $\pi$  堆

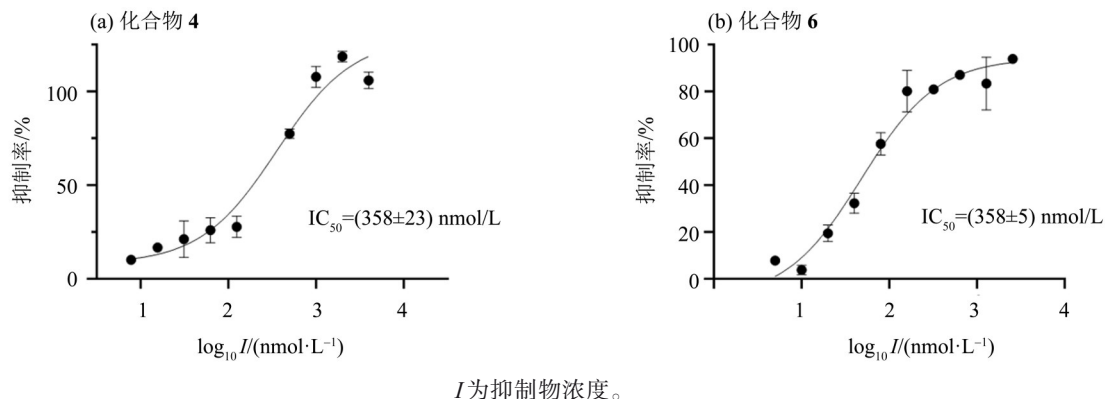
表1 芒果苷元衍生物对PDE4D2的抑制活性

Table1 Inhibitory rates of the Norathyriol Derivatives towards PDE4D2



化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	抑制率/%			IC <sub>50</sub> / (nmol·L <sup>-1</sup> )
			100 μmol·L <sup>-1</sup>	10 μmol·L <sup>-1</sup>	1 μmol·L <sup>-1</sup>	
芒果苷元	-	-	90.28	2.19	-	103 000±300
4		H	-	-	67.41	358±23
5		H	-	86.70	91.98	633±2
6		H	-	101.67	65.49	528±5
7			-	23.81	23.44	-
8			-	46.44	23.44	-
9			-	47.46	63.42	-
10			-	75.85	7.37	-
11			-	97.67	41.60	-
12			-	87.96	28.80	-
13			-	95.89	34.73	-
14			-	48.87	2.91	-
15			-	76.67	13.78	-
16			-	40.15	3.37	-
17			-	64.16	43.54	-
18			-	89.88	43.54	-
19			-	90.28	55.10	1 113±9
Rolipram				90.55	61.88	590

1) Rolipram (略利普兰)为阳性对照药物,“-”代表该项无数值。



$I$ 为抑制物浓度。

图4 化合物4和6对PDE4D2的抑制曲线

Fig. 4 Inhibition curves of compounds 4 and 6 toward PDE4D2

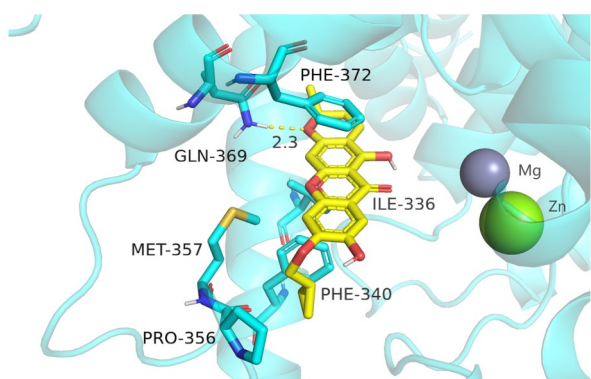


图5 化合物4与PDE4靶蛋白(PDB code: 6kjj)的结合模式图

Fig. 5 Binding pattern of compound 4 with PDE4 target protein(PDB code: 6kjj)

积相互作用; 而6-位的甲基环丙烷则与附近的疏水性氨基酸Met-357、Pro-356、Phe-340形成疏水相互作用。

#### 参考文献:

- 邓金辉, 黄悦, 梁津豪, 等, 2022.  $\alpha$ -倒捻子素衍生物合成及其抑制磷酸二酯酶4活性研究[J]. 中山大学学报(自然科学版)(中英文), 61(3):53-61.
- 周鹏飞, 侯爱君, 王洋, 2018. Cudraticusxanthone B的全合成[J]. 有机化学, 38(1): 156-161.
- AHN S, YUN H, HAN Y T, 2018. An improved C-deglycosylation of mangiferin to norathyriol[J]. Org Prep Proced Int, 50(1):91-94.
- CHEN C H, LIN J Y, LIN C N, et al, 1992. Inhibition of angiotensin-I-converting enzyme by tetrahydroxyxanthenes isolated from *Tripterospermum lanceolatum* [J]. J Nat Prod, 55(5):691-695.
- DU B, LUO M, REN C, et al, 2023. PDE4 inhibitors for disease therapy: Advances and future perspective [J]. Future Med Chem, 15(13):1185-1207.
- FU W M, ZHANG J F, WANG H, et al, 2012. Apoptosis induced by 1,3,6,7-tetrahydroxyxanthone in Hepatocellular carcinoma and proteomic analysis[J]. Apoptosis, 17(8):842-851.
- GONTIJO V S, de SOUZA T C, ROSA I A, et al, 2012. Isolation and evaluation of the antioxidant activity of phenolic constituents of the *Garcinia brasiliensis* epicarp [J]. Food Chem, 132(3):1230-1235.
- GUO J, XU C, XUE R, et al, 2015. Cytotoxic activities of chemical constituents from rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and their analogues[J]. Arch Pharm Res, 38(5):598-603.
- HSU M F, LIN C N, LU M C, et al, 2004. Inhibition of the

## 4 结论

芒果苷元具有微弱的PDE4抑制活性, 可作为苗头化合物进一步开展结构优化。本文对其2,3-位进行线型环合后, 开展6,7-位酚羟基烷基化结构修饰, 设计并合成了16个芒果苷元衍生物。体外PDE4抑制活性结果显示: 所有衍生物对PDE4抑制活性均优于芒果苷元(2.19% @10  $\mu$ mol/L), 化合物4对PDE4抑制活性最高( $IC_{50}$ =358 nmol/L), 然而6-甲基环丙烷取代的7-位烷基化修饰的系列衍生物抑制PDE4活性均未获得提升。分子对接显示化合物4结构中的吡喃环能够与Gln-369形成氢键作用, 6-位甲基环丙烷能够与Q2口袋的疏水氨基酸形成疏水相互作用。本文研究结果将为后续进一步结构优化提供参考。

- arachidonic acid cascade by norathyriol via blockade of cyclooxygenase and lipoxygenase activity in neutrophils [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 369 (5) : 507–515.
- HSU M F, RAUNG S L, TSAO L T, et al, 1997. Examination of the inhibitory effect of norathyriol in formylmethionyl-leucyl-phenylalanine-induced respiratory burst in rat neutrophils [J]. *Free Radic Biol Med*, 23 (7) : 1035–1045.
- JIANG H Z, QUAN X F, TIAN W X, et al, 2010. Fatty acid synthase inhibitors of phenolic constituents isolated from *Garcinia mangostana* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 20 (20):6045–6047.
- JIN J, MAZZACUVA F, CROCETTI L, et al, 2023. PDE4 inhibitors: Profiling hits through the multitude of structural classes[J]. *Int J Mol Sci*, 24(14):11518.
- JYOTSHNA, KHARE P, SHANKER K, 2016. Mangiferin: A review of sources and interventions for biological activities[J]. *BioFactors*, 42(5):504–514.
- LI G, HE D, CAI X, et al, 2023. Advances in the development of phosphodiesterase-4 inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 250:115195.
- LI J, LI X, HE Z, ZHOU K, et al, 2012. Norathyriol suppresses transformation in JB6 P+ cells by the inhibition of Akt[J]. *J Cancer Res Ther*, 8(4):561–564.
- LIANG J H, HUANG Y Y, ZHOU Q, et al, 2020. Discovery and optimization of  $\alpha$ -mangostin derivatives as novel PDE4 inhibitors for the treatment of vascular dementia [J]. *J Med Chem*, 63(6):3370–3380.
- LIN C N, CHANG C H, ARISAWA M, et al, 1982. A xanthone glycoside from *Tripterospermum taiwanense* and rutin from *Gentiana flavo-maculata*[J]. *Phytochemistry*, 21:948–949.
- LIN C N, LIOU S S, KO F N, et al, 1992. Gamma-pyrone compounds. II: Synthesis and antiplatelet effects of tetraoxygenated xanthenes[J]. *J Pharm Scix*, 81 (11) : 1109–1112.
- LIN H, TU C, NIU Y, et al, 2019. Dual actions of norathyriol as a new candidate hypouricaemic agent: Uricosuric effects and xanthine oxidase inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 853:371–380.
- LIU H B, QUAN W, YUE H, et al, 2022. Discovery of novel PDE4 inhibitors targeting the M-pocket from natural mangostanin with improved safety for the treatment of Inflammatory Bowel Diseases[J]. *Eur J Med Chem*, 242: 114631.
- LIU H, WANG K, TANG Y, et al, 2011. Structure elucidation of in vivo and in vitro metabolites of mangiferin [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 55(5):1075–1082.
- MEECHAI I, PHUPONG W, CHUNGLOK W, et al, 2016. Anti-radical activities of xanthenes and flavonoids from *Garcinia Schomburgkiana* [J]. *Int J Pharm Pharm Scix*, 8:235–238.
- NIU Y, LIU J, LIU H Y, et al, 2016. Hypouricaemic action of mangiferin results from metabolite norathyriol via inhibiting xanthine oxidase activity [J]. *Pharm Biol*, 54 (9):1680–1686.
- NORO T, UENO A, MIZUTANI M, et al, 1984. Inhibitors of xanthine oxidase from *Athyrium mesosorum*[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 32(11):4455–4459.
- PAGÈS L, GAVALDÀ A, LEHNER M D, 2009. PDE4 inhibitors: A review of current developments(2005–2009) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 19(11):1501–1519.
- SANUGUL K, AKAO T, LI Y, et al, 2005. Isolation of a human intestinal bacterium that transforms mangiferin to norathyriol and inducibility of the enzyme that cleaves a C-glucosyl bond [J]. *Biol Pharm Bull*, 28 (9) : 1672–1678.
- TENG C M, KO F N, WANG J P, et al, 1989. Antihaemostatic and antithrombotic effect of some antiplatelet agents isolated from Chinese herbs [J]. *J Pharm Pharmacol*, 43 (9):667–669.
- TENG C M, LIN C N, KO F N, et al, 1991. Novel inhibitory actions on platelet thromboxane and inositolphosphate formation by xanthenes and their glycosides[J]. *Biochem Pharmacol*, 38(21):3791–3795.
- TRAN T H, NGUYEN V T, LE H T, et al, 2021. Garcinoxanthenes SV, new xanthone derivatives from the pericarps of *Garcinia mangostana* together with their cytotoxic and antioxidant activities[J]. *Fitoterapia*, 151:104880.
- WANG F, YAN J, NIU Y, et al, 2013. Mangiferin and its aglycone, norathyriol, improve glucose metabolism by activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Pharm Biol*, 52(1):68–73.
- WANG H, YE G, Ma C H, et al, 2007. Identification and determination of four metabolites of mangiferin in rat urine[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 45(5):793–798.
- WANG J P, HO T F, LIN C N, et al, 1994. Effect of norathyriol, isolated from *Tripterospermum lanceolatum*, on A23187-induced pleurisy and analgesia in mice [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 350(1):90–95.
- WANG L W, KANG J J, CHEN I J, et al, 2002. Antihypertensive and vasorelaxing activities of synthetic xanthone derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 10(3):567–572.
- XING H H, XIANG N J, LIU L X, et al, 2017. Two new xanthenes from *Swertia atrovioleacea* and their anti-5 $\alpha$ -reductase activity[J]. *Chem Nat Compd*, 53(6):1052–1055.