

红花岩黄芪化学成分研究

王 伟¹, 陈 伟¹, 陈虎彪¹, 刘建全², 赵玉英¹

(1. 北京大学药学院天然药物学系, 北京 100083; 2. 中国科学院西北高原生物研究所)

[关键词] 红芪/化学; 异黄酮类/分离和提纯; 红花岩黄芪

[摘 要] 目的: 对红花岩黄芪化学成分进行研究。方法: 用溶剂法、色谱法提取、分离红花岩黄芪化学成分, 用波谱法鉴定其结构。结果: 从红花岩黄芪中分离得到 7 个化合物, 碳三十醇(1), 二十四碳酸(2), 5, 7-二羟基-4-甲氧基-6, 8-二异戊烯基异黄酮(3), 对香豆酸二十二酯(4), 豆甾醇(5), 5, 7-二羟基-4-甲氧基-6-异戊烯基异黄酮(6), 咖啡酸二十四酯(7)。结论: 化合物 3 和 4 为新天然产物, 其它化合物均为首次从该植物中获得。

[中图分类号] R932.42 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2001)03-0205-04

Studies on chemical constituents of *Hedysarum multijugum*

WANG Wei¹, CHEN Wei¹, CHEN Hu-Biao¹, LIU Jiar-Quan², ZHAO Yu Ying¹

(1. Department of Natural Medicinal Chemistry, Peking University School of Pharmaceutical Sciences, Beijing 100083, China; 2. North West Institute of Plateau Biology, Academia Sinica)

KEY WORDS *Hedysarum polybotrys*/chem; Isoflavones/isol; *Hedysarum multijugum*

SUMMARY Objective: To study the chemical constituents obtained from *Hedysarum multijugum*.

Methods: The compounds were separated by liquid-liquid extraction and chromatography, their structures were identified by spectral analyses. **Results:** Seven compounds were obtained triacontyl alcohol (1); tetracosanoic acid (2); 5, 7-dihydroxy-6, 8-di-C-prenyl-4-methoxy-isoflavone (3); 4-hydroxy-trans-cinnamic acid docosyl ester (4); stigmasterol (5); 5, 7-dihydroxy-6-C-prenyl-4-methoxy-isoflavone (6, Gancaonin M); caffeic acid tetracosyl ester (7). **Conclusion:** Compounds 3 and 4 were new natural compounds and the rest were obtained from the plant for the first time.

[J Peking Univ (Health Sci), 2001, 33:205-208]

豆科 (Leguminosae) 岩黄芪属 (*Hedysarum* Linn.) 的一些植物具有补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌等功效。红芪 (*H. polybotrys* Hand.-Mazz.) 作为重要的中药载入 2000 年版《中华人民共和国药典》。红花岩黄芪 (*H. multijugum* Maxim.) 在新疆、青海、甘肃和内蒙古等地资源丰富, 可作为代用红芪的药用植物, 但对其化学成分及药理活性研究未见报道。为资源开发、寻找活性成分及化学分类等提供依据, 我们首次对红花岩黄芪的化学成分进行了研究。

用溶剂法和各种色谱方法从红花岩黄芪根的 95% (体积分数) 乙醇提取物中初步分离鉴定了 7 个化合物的结构, 其中有 1 个脂肪醇, 1 个脂肪酸, 2 个苯丙素酯类成分, 2 个具异戊烯基取代的黄酮类

化合物和 1 个甾醇, 分别为: 碳三十醇(1), 二十四碳酸(2), 5, 7-二羟基-4-甲氧基-6, 8-二异戊烯基异黄酮(3), 对香豆酸二十二酯(4), 豆甾醇(5), 5, 7-二羟基-4-甲氧基-6-异戊烯基异黄酮(6), 咖啡酸二十四酯(7), 化合物 3 和 4 为新天然产物, 其它化合物均为首次从该植物获得。

化合物 3 为黄色结晶, mp 162 ~ 165 °C。UV_{max}^{MeOH} nm, MeOH: 222, 269 (异黄酮), MeOH + NaOAc: 228, 283 (7-OH), 提示化合物 3 为 7-羟基异黄酮类化合物。¹H NMR 显示 7.4 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.9 (2H, d, J = 8.4 Hz) 为 B 环 2, 6-H 和 3, 5-H, 7.9 (1H, s, 2-H), 13.2 (1H, s, 5-OH), 6.3 (1H, s) 因在 C-H COSY 中无对应碳信号, 故被确定为 7-OH 质子。另显示甲氧基信号 3.8 (3H, s) 和二组异戊烯基的质子信号: 5.2 (2H, m, CH = C × 2), 3.5

联系人

(4H,br s,CH₂ ×2) 及 1.6(3H,s,CH₃),1.7(3H,s,CH₃),1.8(6H,s,2 ×CH₃)。说明该化合物为具有 5,7-二羟基,1 个甲氧基,2 个异戊烯基的异黄酮, HMBC 谱(图 1)表明 OCH₃ 位于 B 环 4 位,异戊烯基位于 A 环 6,8 位。EFMS(m/z):420(70.1, M⁺),377(67.6,420-C₃H₆-H),365(51.0,M-C₄H₇),310(21.2,M-C₄H₇ ×2),说明以上推测正确。与已知化合物对照并根据 C-H COSY、HMBC 谱将其¹³C NMR 数据进行了归属。确定化合物 3 为 5,7-二羟基-4-甲氧基-6,8-二异戊烯基异黄酮,该化合物作为天然产物是新发现的,Jain^[1]曾用 5,7-二羟基-4-甲氧基异黄酮半合成了该化合物。

表 1 化合物 3 的¹³C NMR 数据[(CD₃)₂CO]
Table 1 ¹³C NMR data [(CD₃)₂CO] of compound 3

NO.		NO.	
2	152.4	5	114.0
3	122.9	6	130.0
4	181.2	OCH ₃	55.2
5	157.5	prenyl	1 (C-6)
6	110.1		2
7	159.4		3
8	105.2		4
9	153.2		5
10	105.7	prenyl	1'''(C-8)
1	123.2		2'''
2	130.0		3'''
3	114.0		4'''
4	159.6		5'''

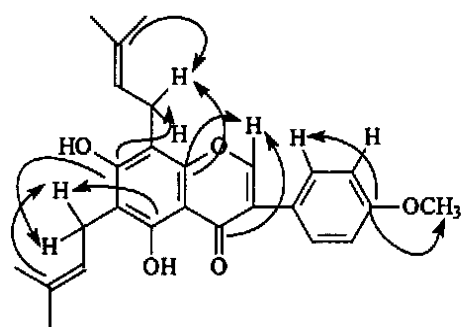


图 1 化合物 3 的主要碳氢远程相关关系

Figure 1 HMBC of compound 3

1 仪器与药品

紫外分光光度仪:岛津 260 型紫外分光光度仪。
红外光谱仪:Perkin-Elmer 983 型,KBr 压片。核磁

共振波谱仪:VXR-300,TMS 内标。质谱仪:AEI-MS-50 质谱仪(EFMS);熔点仪:X₄ 型显微熔点仪,温度计未校正。

常规提取分离用溶剂为北京化工厂分析纯产品,石油醚为北京金星化工厂分析纯产品。层析用硅胶[薄层硅胶 GF254,粗孔硅胶(100~200 目,200~300 目)]均为青岛海洋化工厂产品;Sephadex LH-20 购自北京欧亚新技术公司。

显色剂为 50 g L⁻¹磷钼酸乙醇溶液,20 g L⁻¹ AlCl₃ 乙醇溶液。

红花岩黄芪采自甘肃永登县连城镇(海拔 2 300 m),由北京大学药学院天然药物学系陈虎彪教授鉴定为红花岩黄芪(*H. multijugum* Maxim.),标本存于该系标本馆。

2 提取和分离

2.1 提取

红花岩黄芪根 8 kg,粉碎后用 80 L 的 95%(体积分数)乙醇渗漉提取,减压浓缩后用适量水混悬,依次用石油醚、乙酸乙酯和正丁醇萃取。回收溶剂得石油醚萃取物 35 g、乙酸乙酯萃取物 650 g、正丁醇萃取物 65 g 及水部分。

95%(体积分数)乙醇提取后的药渣继续用 50%(体积分数)乙醇渗漉提取,减压浓缩后用适量水混悬,依次用乙酸乙酯、正丁醇萃取。回收溶剂得乙酸乙酯萃取物 64 g、正丁醇萃取物 100 g 及水部分。

2.2 分离

从 95%(体积分数)乙醇提取物得到的乙酸乙酯萃取物中称取 300 g,经硅胶(100~200 目)柱层析,石油醚-丙酮(体积比为 100:0:0:100)梯度洗脱,每流份为 500 ml,共收集 3 000 流份,每一流份溶剂用蒸馏装置回收。从第 138~148 流份中析出白色固体,用丙酮洗净后得化合物 1(8 mg)。从第 183~203 流份中析出白色固体,用丙酮纯化得化合物 2(12 mg)。从第 225~249 流份中析出黄色固体,丙酮重结晶得化合物 3(1.2 g)。从第 250~359 流份中析出白色固体,用丙酮纯化后得化合物 4(21 mg)。从第 325~351 流份中析出白色针晶,丙酮重结晶得化合物 5(30 mg)。第 914~932 流份,放置一段时间后,析出黄色结晶,用丙酮洗净后得化合物 6(100 mg)。第 1 026~1 048 流份溶于丙酮后加入石油醚,产生白色絮状沉淀,丙酮重结晶得化合物 7(20 mg)。

3 结构鉴定

3.1 化合物 1

白色固体, mp 69 ~ 71 °C。¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.88(3H, t, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.25(br s, CH₂ × 27), 1.57(2H, m, 2-H), 3.64(2H, t, J = 6.6 Hz, 1-H)。EFMS (m/z): 420 [1.9, M-H₂O], 350 [4.0, CH₃(CH₂)₂₂CH=C], 309, 140 [4.9, 12.5, CH₃(CH₂)₇CH=C], 125 [25.0], 111 [44.9], 97 [73.5], 83 [86.0], 69 [74.5], 57 [96.0], 43 [95.0], 根据以上数据鉴定化合物 1 为碳三十醇。

3.2 化合物 2

白色粉末, mp 75.5 ~ 77 °C。¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.86(3H, t, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.23(br s, CH₂ × 20), 1.61(2H, m, 3-H), 2.33(2H, t, J = 7.5 Hz, 2-H)。EFMS (m/z): 368 [M]⁺, 340 [15.9], 325 [30.0], 297 [20.0], 269 [19.8], 241 [14.5], 212 [8.5], 185 [19.9], 172 [13.0], 129 [45.0], 97 [39.5], 73 [82]。IR max (KBr) cm⁻¹: 3200 ~ 2600 (COOH), 2913, 2844 (CH), 1704 (CO), 1459, 1407, 1291, 897, 719, 根据以上数据鉴定化合物 2 为二十四碳酸。

3.3 化合物 3

黄色结晶, 用甲醇重结晶后为方晶, mp 162 ~ 165 °C。UV_{max}^{MeOH} nm, MeOH: 222, 269 (异黄酮), MeOH + NaOAc: 228, 283 (7-OH), ¹H NMR 显示 7.4(2H, d, J = 8.4 Hz, 2, 6-H), 6.9(2H, d, J = 8.7 Hz, 3, 5-H), 7.9(1H, s, 2-H), 13.2(5-OH), 6.3(1H, s, 7-OH), 3.8(3H, s, OCH₃), 5.2(2H, m, CH=C × 2), 1.5(4H, br s, CH₂ × 2) 及 1.6(3H, s, CH₃), 1.7(3H, s, CH₃), 1.8(6H, s, 2 × CH₃)。说明该化合物为 5,7-二羟基-4-甲氧基-6,8-二异戊烯基异黄酮, ¹³C NMR 数据见表 1。

3.4 化合物 4

白色粉末, mp 84 ~ 87 °C。¹H NMR(CDCl₃, δ): 0.88(3H, t, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.25(br s, CH₂ × 19), 1.68(2H, q, J = 7.8 Hz, 6.3 Hz, CH₂CH₂O); 4.18(2H, t, J = 6.6 Hz, CH₂O), 6.30(1H, d, J = 15.9 Hz, H⁺), 6.84(2H, d, J = 8.7 Hz, H⁺3, H⁺5), 7.43(2H, d, J = 8.7 Hz, H⁺2 and H⁺6), 7.62(1H, d, J = 15.9 Hz, H⁺)。EFMS (m/z): 472 [14.5, M], 164 [100.0, H-C₆H₄-C₂H₂-CO₂H₂⁺], 147 [64.0, M-O(CH₂)₂₁CH₃], 119 [23.5, M-CO₂(CH₂)₂₁CH₃]。

根据以上数据鉴定化合物 4 为 4-羟基-反式-苯丙烯酸二十二醇酯(对香豆酸二十二酯), 该化合物

为一新的天然产物, Hashidoko^[2]曾用合成方法得到该化合物。

3.5 化合物 5

白色结晶, mp 159 ~ 161 °C。¹H NMR(CDCl₃, δ): 5.34(1H, br s, H-6), 5.13(1H, dd, 15.0, 8.4 Hz, H-22), 4.99, 3.5(1H, m, 3-H) ¹³C NMR(CDCl₃, δ) (C-1 ~ C-29): 37.22, 31.63, 71.79, 42.27, 140.86, 121.71, 31.86, 31.86, 50.10, 36.48, 21.09, 39.64, 42.18, 56.82, 24.34, 28.93, 55.89, 12.02, 19.38, 40.51, 21.20, 138.32, 129.22, 51.21, 31.86, 21.04, 18.95, 25.41, 12.25。将以上数据与文献[3]报道的豆甾醇数据对照, 基本一致, 故鉴定化合物 5 为豆甾醇。

3.6 化合物 6

黄色结晶, mp 219 ~ 221 °C。UV_{max}^{MeOH} nm, MeOH: 222, 268 (异黄酮), MeOH + NaOH: 228, 274(7-OH), ¹H NMR 显示 8.1(1H, s, 2-H), 6.5(1H, s, 8-H), 7.5(2H, d, J = 8.7 Hz, 2, 6-H), 7.0(2H, d, J = 8.7 Hz, 3, 5-H), 13.2(5-OH), 9.7(7-OH), 5.3(1H, t, J = 7.2 Hz, CH=C), 3.4(2H, d, J = 7.2 Hz, CH₂-CH=C), 3.8(3H, s, OCH₃) ¹³C NMR [(CD₃)₂CO] (C-2 ~ C-10): 154.22, 123.66, 181.57, 160.62, 112.43, 162.53, 93.79, 156.78, 106.01。 (C-1 ~ C-6): 124.34, 131.08, 114.46, 160.62, 114.46, 131.08。异戊烯基 (C-1 ~ C-5): 22.00, 123.08, 131.69, 17.87, 25.84, (OCH₃) 55.54。说明结构中有异戊烯基, 将¹H 及¹³C 数据与文献对照, 化合物 6 的数据与 5,7-二羟基-4-甲氧基-6-异戊烯基异黄酮文献报道数据完全一致^[4]。EFMS (m/z): 352 (51.0, M⁺), 309 (100, M-C₃H₆), 297 (91.0, M-C₄H₇), 也符合上述结构。

3.7 化合物 7

白色固体, mp 101.5 ~ 105 °C。¹H NMR(CDCl₃, δ): 7.6(1H, d, J = 16.2 Hz, 7-H), 7.1(1H, d, J = 1.8 Hz, 2-H), 7.0(1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 5-H), 6.9(1H, d, J = 8.4 Hz, 6-H), 6.3(1H, d, J = 16.2 Hz, 8-H), 5.7, 5.6(OH), 4.2(2H, t, J = 6.6 Hz, OCH₂), 1.7(2H, m, CH₂CH₂O), 1.3(br s, CH₂ × 27), 0.88(3H, t, J = 6.3 Hz, CH₃)。EFMS (m/z): 516 [8.9, M], 489 [27.0, M-CO], 180 [100, M-(CH₂)₂₃CH₃], 163 [76.0, M-O(CH₂)₂₃CH₃], 135 [19.0], 83 [23.0], 69, 57, 43, ¹³C NMR(CDCl₃) (C-1 ~ C-9): 127.5, 115.5, 111.7, 148.2, 114.4,

122.3, 146.3, 114.7, 167.8, 64.8 (CH₂O), 22.6 ~ 31.9 (CH₂), 14.1 (CH₃)。根据以上数据鉴定化合物 7 为咖啡酸二十四酯^[5]。

参考文献

1 Jain AC, Lal P, Seshadri TR. A study of nuclear prenylation and allylation of isoflavones and synthesis of 4-methyl ethers of Osajin and Warangalone [J]. Tetrahedron, 1977, 26(3):1977-1988
 2 Hashidoko Y, Tahara S, Mizutani J. Long chain alkyl esters of 4-hy-

droxycinnamic acids from leaves of *Rosa rugosa* [J]. Phytochemistry, 1992, 31(9):3282-3283
 3 Kojima H, Sato N, Hatano A, et al. Sterol glucosides from *Prunella vulgaris* [J]. Phytochemistry, 1990, 29(7):2351-2355
 4 Fukai T, Nomura T. ¹H NMR spectra of prenylated flavonoids and pyranoflavonoids [J]. Heterocycles, 1993, 35(2):329-343
 5 Iinuma M, Ohyama M, Tanaka T, et al. Five flavonoid compounds from *Echinosophora koreensis* [J]. Phytochemistry, 1993, 33(5):1241-1245

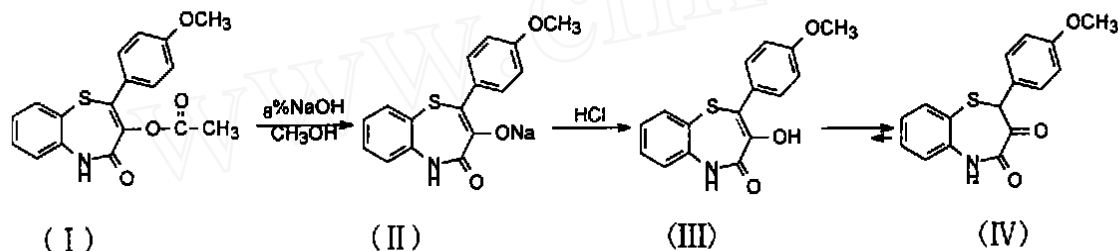
(2001-03-16 收稿)

(本文编辑:景 霞)

2-(4-甲氧苯基)-1,5-(苯并硫氮杂)-3,4-(2H,5H)-二酮(MBD)的合成研究

巴俊杰, 张 璠, 吕以仙
 (北京大学药学院化学生物学系, 北京 100083)

MBD 是合成地尔硫 (diltiazem, 钙拮抗剂类心血管药物) 的重要中间体。其合成路线如下:



表面看,其步骤简单,但包括了脱乙酰基、酸化和互变异构体转化三步反应,且产物在温度稍高、酸性太强的溶液中,易受空气氧化变色。因此,反应条件的掌握和后处理方法严重影响产品的收率及工业化生产的可行性。原文献方法的反应条件不易控制,我们重复多次实验,收率不稳(38%~63%)、后处理繁琐、乙醚用量较大、不宜用于工业化生产。

本文经多次摸索改进了实验方法:(1)将第一步反应温度控制在 22~25℃,避免了产物因高温变色,低温析出(不利下一步酸化),又保证了反应的完全;(2)在酸化一步,摸索了最佳的中和 pH 值(4~5),使 MBD 成为主产物,减少了烯醇式(III)的含量,并避免了 pH 值偏低后,反应液变红色,增加杂质的问题;(3)溶剂的极性对互变异构体中两者的比例有一定影响。我们在酸化一步中加入了适量的甲醇,降低了原溶液的极性,并探索了酸化后烯醇式与酮式的转型时间

(1.5 h),革除了原转型溶剂乙酸乙酯,避免了蒸除乙酸乙酯时产品黏稠,需加乙醚研磨的问题。使整个操作简单、易行、重复性强,收率稳定在 90%左右。

合成方法如下:化合物 (I) (3.14 g, 0.01 mol) 和甲醇 (10 ml) 的悬浮液置于冰水浴中。快速搅拌下慢慢滴加 80 g L⁻¹ NaOH 溶液 (12.5 ml, 0.05 mol) 后,于 20~25℃ 搅拌 2 h。反应经 TLC 检查完成后,再添加甲醇 63.19 ml,然后在冰浴下慢慢滴加 2 mol L⁻¹ 盐酸至反应液 pH 值为 4~5。继续搅拌 1.5 h,析出浅黄色固体。抽滤,干燥,直接得产物 (II) 2.53 g,产率 84.6%。母液在冰浴中充分冷却后,又析出大量黄色固体。抽滤,少量甲醇洗两次,再用乙醚洗一次,又得 0.21 g (III),总收率 91.6%。熔点、IR 和 ¹H NMR 均符合文献报道值。

(2001-03-09 收稿)

(本文编辑:景 霞)

现在内蒙古医学院 联系人