

6.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6), 4.52 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-7a), 4.34 (1H, d, $J = 12.8$ Hz, H-7b), 3.68 (3H, s, MeO-5), 4.75 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1), 4.56 (2H, dd, $J = 1.6, 11.2$ Hz, H-6a), 4.20 (2H, dd, $J = 6.0, 11.2$ Hz, H-6b), 5.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-1); ^{13}C -NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ 156.1 (C-1), 123.1 (C-2), 126.9 (C-3), 106.9 (C-4), 158.9 (C-5), 102.6 (C-6), 58.1 (C-7), 56.2 (MeO-5), 104.5 (C-1), 74.6 (C-2), 78.3 (C-3), 71.3 (C-4), 77.1 (C-5), 65.9 (C-6), 111.2 (C-1), 77.6 (C-2), 80.5 (C-3), 75.0 (C-4), 65.6 (C-5)。苷元的 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据与化合物 IV 的基本一致。由此可鉴定化合物 V 为 2-羟甲基-5-甲氧基苯基-O- β D-呋喃芹糖基-(1 $\rightarrow$ 6)-O- β D-吡喃葡萄糖苷, 经查阅文献确认为一新化合物。化学结构式见图 1。

致谢: 在实验中给予帮助的郑尚珍教授(西北师范大学生命科学学院)和进行植物鉴定的廉永善教授(西北师范大学生命科学学院)以及代测核磁和质谱的有机国家重点实验室的未启秀老师和分析测试中心的赵凡智老师。

References

- [1] Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae Agendae Academicae Sinicae Edit. *Flora Reipublicae Popularis Sinicae* (中国植物志) [M]. Tomus 60. Beijing: Science Press, 1977.
- [2] Jiangsu New Medical College. *Dictionary of Chinese Materia Medica* (中药大辞典) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1985.
- [3] Hu H B, Zheng X D. The Chemical Constituents of *Elsholtzia bodinieri* V. Seeds Grown in Ziwuling [J]. *China Academic Journal of Applied Chemistry* (中国医学生物技术应用), 2004, 3 (4): 54-57.
- [4] Kenneth R M, Carolyn S, Hans G. ^{13}C -NMR studies of some naturally occurring amentoflavone and hinokiflavone Biflavonoids [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(12): 3335-3337.
- [5] Kojimah H, Sato N, Hatano A. Sterol glucosides from *Prunella vulgaris* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(7): 2351-2356.
- [6] Tan X G, Zhang X R, Peng S L, et al. Chemical Constituents from the Roots of *Biondia Hemsleyana* [J]. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 2003, 24(3): 436-441.
- [7] Kitagawa I, Hori K, Sakagami M, et al. Saponin and saponogenol. XLIX. on the constituents of the roots of *Glycyrrhiza inflata* BATALLON from Xinjiang, China Characterization of two sweet oleanane-type triterpene oligoglycosides, apoglycyrrhizin and araboglycyrrhizin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41(7): 1350-1357.

新型 11-脱氧甘草次酸-30-酰胺衍生物的研究

汤立达^{1,3}, 王建武^{1*}, 雍建平², 张士俊³, 刘利军², 王玉丽³, 吴楠³, 徐为人^{3*}

(1. 山东大学化学与化工学院, 山东 济南 250100; 2. 宁夏大学化学学院, 宁夏 银川 750021; 3. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 目的 合成新型的 11-脱氧甘草次酸衍生物, 寻找抗炎活性高的药物。方法 用甘草次酸还原制得 11-脱氧甘草次酸, 再和 R 取代的苯基异噁唑啉衍生物偶联, 合成了一系列新型 11-脱氧甘草次酸-30-酰胺衍生物, 用 IR、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、MS 等分析方法进行结构确证, 以苯甲酸引起的小鼠耳肿模型和醋酸引起的小鼠腹膜炎模型评价了抗炎活性。结果 IR、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、MS 等数据表明这些化合物结构正确。其中 I、III、V 和 VII 化合物具有明显的抗炎活性, 某些甘草次酸-30-酰胺衍生物差异有统计学意义。结论 合成的系列新化合物结构正确, 具有明显的抗炎活性。

关键词: 11-脱氧甘草次酸; 酰胺衍生物; 合成; 抗炎活性

中图分类号: R 284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)01-0020-06

Novel 11-deoxyglycyrrhetic acid-30-acylamide derivatives

TANG Lida^{1,3}, WANG Jianwu¹, YONG Jianping², ZHANG Shijun³,
LIU Lijun², WANG Yuli³, WU Nan³, XU Weiren³

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China; 2. School of Chemistry, Ningxia University, Yinchuan 750021, China; 3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

* 收稿日期: 2005-07-18

作者简介: 汤立达(1963-), 男, 福建人, 山东大学博士生, 天津药物研究院研究员, 主要从事新药的研究和评价工作。

* 通讯作者 王建武 E-mail: jwwang@sdu.edu.cn

Abstract: Objective To synthesize the novel derivatives of 11-deoxylglycyrrhetic acid with high anti-inflammatory activities. **Methods** 11-Deoxylglycyrrhetic acid was obtained by deoxidizing glycyrrhetic acid with Zn(Hg)/HCl , and then a series of 11-deoxylglycyrrhetic acid 30 acylamide derivatives were synthesized by coupling with *R*- α -isoxazolemethylamine. And the synthesized compounds were confirmed by the methods of IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, and MS. Two models were used to evaluate the preliminary anti-inflammatory activity of the compounds. **Results** The structures of all the new compound were identified by the spectra of IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, and MS. The compound 1, 3, 5 and 7 were proven to have a significant anti-inflammatory activity. **Conclusion** Some 30-acylamide derivatives of glycyrrhetic acid have significant anti-inflammatory activities.

Key words: 11-deoxylglycyrrhetic acid; acylamide derivatives; synthesis; anti-inflammatory

豆科植物甘草是一种传统中药, 具有抗炎^[1]、抗溃疡^[2]、抗肿瘤、抗艾滋病毒等功效, 现代医学研究表明甘草药理作用的主要有效成分是甘草酸、甘草次酸及其衍生物^[3], 但临床上应用常伴有假醛固酮增多症, 表现为患者长期服用后出现水肿、湿疹等现象。Shoji 等研究表明当甘草次酸 11 位羰基被还原后, 上述副作用消失^[4]。取代异噁唑杂环是一类具有广泛生物活性的分子结构。药物分子中引入异噁唑杂环, 可以改变药物分子与受体结合的性质。据此, 笔者以甘草次酸作为起始物, 还原制得 11-脱氧甘草次酸。首次将异噁唑杂环引入 11-脱氧甘草次酸, 合成了一系列新型的含有异噁唑杂环的 11-脱氧甘草次酸-30-酰胺衍生物。通过 IR、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、MS 等分析方法确定了结构。初步的活性实验表明, 此类化合物均具有较高的抗炎活性。

1 材料

1.1 仪器: X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司生产, 温度未经校正), $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 均为 Bruker Avance Dpx 400 (TMS 为内标), 红外仪 Shimadzu FTIR-8400S (日本岛津制作所生产), 质谱为 ZAB.SPEC 型质谱仪 (FAB 源上测定)。电子天平: 北京赛德利斯仪器系统有限公司产品。岛津 UV 分光光度仪。

1.2 试剂: 甘草次酸(购于山东曙光植物制品有限

公司), *N,N'*-二环己基碳二酰亚胺(DCC)、1-羟基苯并三氮唑(HOBT)均购于上海化学试剂站, 试剂均为分析纯, 二氯甲烷(DCM)或四氢呋喃(THF)使用时严格无水处理。

1.3 动物: 健康 ICR 种小鼠, 雌雄各半, 体重 18~20 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 北京市实验动物质量合格证编号 0050625。健康昆明种小鼠, 雌雄兼用, 体重 18~20 g, 由中国医学科学院试验动物研究所繁育场提供, 北京市实验动物质量合格证编号 SCXK 京 2004-0001。

2 方法

2.1 11-脱氧甘草次酸的合成: 按文献方法^[5]制备, 冰醋酸重结晶得无色针状晶体, 即为 11-脱氧甘草次酸。合成路线见图 1。

2.2 11-脱氧甘草次酸-30-酰胺衍生物合成的一般过程^[6]: 将 0.5 mmol 11-脱氧甘草次酸和 0.55 mmol 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)溶解在 8 mL 二氯甲烷和 2 mL DMF 的混合溶液中, 室温搅拌 10 min, 然后冰浴搅拌, 将 0.55 mmol DCC 溶解在 6 mL 二氯甲烷中, 滴加入上述体系中, 冰浴搅拌 30 min 后, 将 0.75 mmol 的 5-氨基-3-(*R*-基-苯基)异噁唑溶解在 6 mL 二氯甲烷中, 滴入体系中, 冰浴搅拌反应 2 h 后, 自然升至室温, 继续反应, TLC 指示反应终点。反应结束后, 滤掉生成的沉淀(DCU),

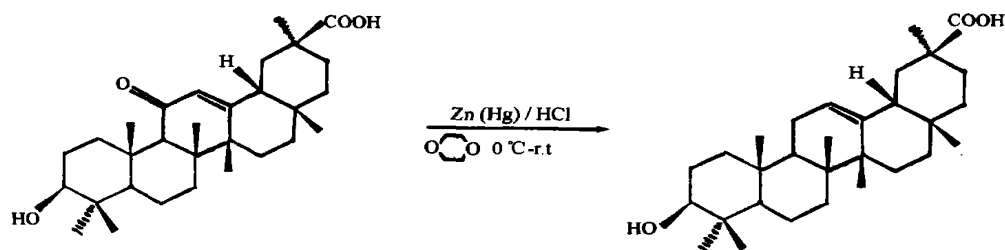


图 1 11-脱氧甘草次酸的合成路线

Fig. 1 Synthesis of 11-deoxylglycyrrhetic acid

母液用 10 mL 二氯甲烷稀释后, 分别用 5% 的碳酸氢钠溶液 (3×10 mL)、 H_2O (10 mL), 5% 的柠檬酸洗涤 (2×10 mL)、 H_2O (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干

燥, 柱分离, 醋酸乙酯-石油醚 (60~90) 1:5~1:2 梯度洗脱, 即得目标产物。合成路线见图 2。

2.3 二甲苯致耳肿模型: 健康 ICR 小鼠, 18~

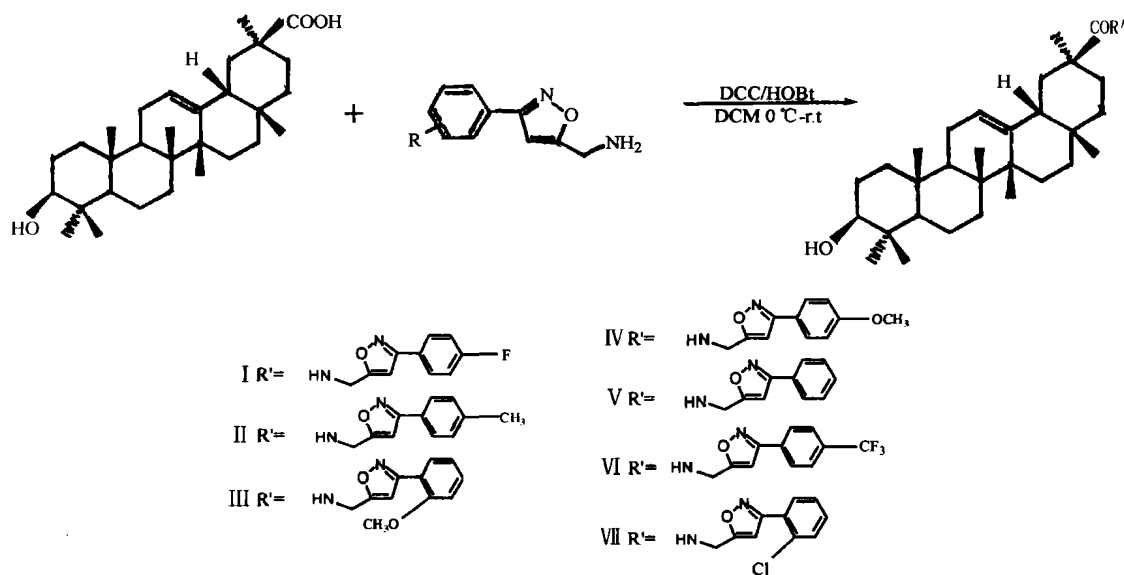


图 2 11-脱氧甘草次酸-30-酰胺衍生物的合成方法

Fig. 2 Synthesis of 30-acylamide derivatives of 11-deoxyglycyrrhetic acid

22 g, 雌雄兼用, 按体重随机分组, 每组 8~10 只。分别为模型组、阳性药组和不同结构 11-脱氧甘草次酸衍生物 40 mg/kg 组。用于活性试验的样品, 试验时以 1% CM CN a 配制成质量浓度 2 mg/mL, 给药容量为 0.4 mL/20g 体重, 相当于 40 mg/kg。模型对照组给予等容量的常水对照。根据体重 ig 给药, 给药 30 min 后向小鼠右耳滴加 50 μ L 二甲苯溶液, 30 min 后脱颈椎处死, 迅速剪下小鼠双耳, 用直径 0.6 cm 的打孔器取下相同部位的耳片, 称质量。同一小鼠的肿胀耳与正常耳的质量差值作为肿胀的指标。把同批实验的模型组的平均肿胀度定为 100%, 计算各给药组的相对肿胀指数 (swelling index), 结果用 t 检验进行生物统计学处理。

2.4 小鼠腹膜炎模型: 健康昆明种小鼠, 18~22 g, 雌雄兼用, 按体重随机分为 9 组, 每组 8~10 只。分别为模型组、不同 11-脱氧甘草次酸衍生物 40 mg/kg 组。用于活性试验的样品, 试验时以 1% CM CN a 配制成 2 mg/mL 质量浓度, 给药容量为 0.4 mL/20 g 体重, 相当于 40 mg/kg。模型对照组给予等容量的常水对照。根据体重 ig 给药, 给药 40 min 后尾 iv 1% 伊文思兰 0.1 mL/10 g 体重, 随即 ip 0.6% 醋酸 0.2 mL/只, 20 min 后动物脱颈椎处死, 用 2 mL 生理盐水洗涤腹腔 3 次, 合并洗涤液, 用生理盐水定量稀释至 6 mL 后离心, 上清液在 590 nm 测定吸光

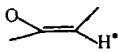
度。吸光度直接作为炎性渗出的指标, 把同批实验的模型组的平均吸光度定为 100%, 计算各给药组的相对渗出指数 (index of permeability), 结果用 t 检验进行生物统计学处理。

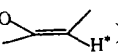
3 结果

3.1 化合物的结构数据

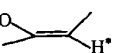
3.1.1 11-脱氧甘草次酸: 产率 80.86%, mp 329~331。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 0.66 (3H, s), 0.67 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.93 (2H, m), 1.01 (3H, m), 1.05 (3H, s), 1.35 (5H, m), 1.55 (8H, m), 1.85 (8H, m), 3.01 (1H, m), 5.15 (1H, s)。 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 181.08 ($-C=O$), 145.23, 125.08, 68.25 (C_3), 64.59, 56.87, 47.38, 45.32, 45.22, 43.85, 43.52, 42.51, 39.82, 38.25, 36.25, 33.72, 32.83, 32.22, 28.79, 28.37, 27.97, 27.72, 25.30, 24.75, 19.89, 18.78, 16.87, 15.78, 15.41。 IR (KBr) cm^{-1} : 3438.84 ($-OH$), 2950.89, 2929.67, 2867.95, 1704.96 ($-COOH$), 1384.79, 1365.51 (齐墩果烷型五环三萜骨架 A 区的两特征峰), 1325.01, 1282.57, 1261.36 (齐墩果烷型五环三萜骨架 B 区的三特征峰)。

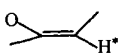
3.1.2 化合物 I: N [(3-对氟苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧甘草次酰胺, 收率 48.86%, mp 254~

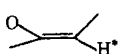
256 °C, 白色粉末。¹H-NMR (400 MH DMSO-d₆ TMS) δ: 0.68 (6H, d), 0.81~0.89 (12H, m), 1.04 (3H, s), 1.11 (3H, d), 1.19~1.24 (6H, m), 1.29~1.35 (6H, m), 1.45~1.52 (8H, m), 1.99 (1H, t, H-18β), 2.99 (1H, dt, H-3), 4.41~4.47 (2H, m), 5.18 (1H, s, H-Δ¹²), 6.74 (1H, s, , 7.32~7.90 (4H, m, Ar-H), 8.24 (1H, t, -NH-)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3 438.34 (-NH-), 3 313.48 (-OH), 2 943.17, 2 927.74, 2 867.95, (-CH₃-, -CH₂-), 1 645.17 (-HN-C=O), 1 610.45, 1 434.94 (Ar-H), 1 527.52 (-C=N-), 1 384.79, 1 359.72 (齐墩果烷型五环三萜骨架 A 区的两特征峰), 1 327.81, 1 272.93, 1 234.36 (齐墩果烷型五环三萜骨架 B 区的三特征峰)。¹³C-NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ: 175.57 (-C=O), 171.85, 160.82, 144.29, 128.85, 126.35, 125.81, 116.24, 116.03, 99.52, 76.80 (HO-C), 54.72, 47.36, 47.09, 43.07, 41.10, 38.39, 36.45, 31.49, 28.71, 28.20, 28.09, 25.57, 16.55, 16.00, 15.24。FAB-MS *m/z*: for C₄₀H₅₅N₂O₃F, calcd: 631.8 (M⁺+1), found: 631.7 (M⁺+1)。

3.1.3 化合物 I: N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧甘草次酰胺, 收率 63.02%, mp 248~250 °C, 白色粉末。¹H-NMR (400 MH DMSO-d₆ TMS) δ: 0.68 (6H, d), 0.86~0.89 (1H, m), 1.04~1.11 (6H, d), 1.29 (6H, m), 1.38 (6H, m), 1.60~1.95 (8H, m), 1.98 (1H, t, H-18β), 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 2.99 (1H, dt, H-3), 4.30~4.46 (2H, m), 5.18 (1H, s, H-Δ¹²), 6.66 (1H, s, , 7.30~7.70 (4H, m, Ar-H), 8.24 (1H, brs, -NH-)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3 442.70 (-NH-), 3 313.48 (-OH), 2 939.31, 2 925.81, 2 875.67, 1 637.45 (-HN-C=O), 1 602.74, 1 434.94 (Ar-H), 1 533.30 (-C=N-), 1 380.94, 1 355.86 (A 区的两特征峰), 1 238.21, 1 215.07, 1 186.14 (B 区的三特征峰)。¹³C-NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ: 175.96 (-C=O), 171.57, 161.57, 144.28, 139.84, 129.64, 126.35, 125.81, 121.86, 99.36, 76.82 (HO-C), 54.73, 47.09, 43.07, 41.09, 40.12, 36.44, 31.48, 28.70, 28.19, 28.03, 25.56, 20.91, 16.54, 15.99, 15.22。FAB-MS *m/z*: for C₄₁H₅₈N₂O₃, calcd: 627.9 (M⁺+1), found: 627.7 (M⁺+1)。

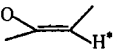
3.1.4 化合物 II: N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-

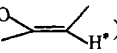
基)甲基]-11-脱氧甘草次酰胺, 收率 55.85%, mp 266~268 °C, 白色粉末。¹H-NMR (400 MH DMSO-d₆ TMS) δ: 0.68~0.70 (6H, d), 0.85~0.91 (12H, m), 1.64~1.11 (6H, m), 1.90 (1H, t, H-18β), 1.23~1.29 (6H, m), 1.44~1.52 (6H, m), 1.60~1.81 (8H, m), 2.98~3.00 (1H, dt, H-3), 4.39~4.46 (2H, m), 5.20 (1H, s, H-Δ¹²), 6.56 (1H, s, , 7.01~7.73 (4H, m, Ar-H), 8.21~8.24 (1H, t, -NH-)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3 461.99 (-NH-), 3 365.55 (-OH), 2 925.81, 2 869.88, 2 852.52, 1 650.95 (-HN-C=O), 1 602.74, 1 469.66 (Ar-H), 1 527.52 (-C=N-), 1 382.87, 1 357.79 (A 区的两特征峰), 1 319.22, 1 290.29, 1 271.00 (B 区的三特征峰)。FAB-MS *m/z*: for C₄₁H₅₈N₂O₄, calcd: 642.9 (M⁺), found: 642.4 (M⁺)。

3.1.5 化合物 N: N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧甘草次酰胺, 收率 65.85%, mp 239~241 °C, 白色粉末。¹H-NMR (400 MH DMSO-d₆ TMS) δ: 0.69~0.71 (6H, d), 0.91 (6H, t), 1.03~1.16 (12H, m), 1.29~1.38 (8H, m), 1.50 (3H, d), 1.66~2.10 (6H, m), 2.21 (2H, d), 2.31 (1H, s, H-9), 2.58 (1H, d, -OH), 3.00 (1H, m), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 4.44 (2H, m), 5.19 (1H, s, H-Δ¹²), 6.67 (1H, s, , 7.03~7.50 (2H, d, Ar-H), 7.75~7.77 (2H, d, Ar-H), 8.29 (1H, brs, -NH-)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3 447.52 (-NH-), 3 445.56 (-OH), 2 927.74, 2 866.02, 2 855.42, 1 655.77 (-HN-C=O), 1 608.52, 1 469.88, 1 368.58 ((Ar), 1 512.09 (C=N), 1 380.94, 1 361.65 (A 区的两特征峰), 1 233.38, 1 215.07, 1 187.10 (B 区的三特征峰)。

3.1.6 化合物 V: N[(3-苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧甘草次酰胺, 收率 62.05%, mp 245~247 °C, 白色粉末。¹H-NMR (400 MH DMSO-d₆ TMS) δ: 0.67~0.70 (6H, d), 0.85~0.96 (12H, m), 1.05 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.23~1.35 (6H, m), 1.45~1.53 (6H, m), 1.80~1.88 (7H, m), 1.99 (1H, m), 3.00 (1H, brs), 4.30 (1H, s), 4.42~4.49 (2H, m), 5.19 (1H, s, H-Δ¹²), 6.72 (1H, s, , 7.49~7.51 (3H, t, Ar-H), 7.81~7.83 (2H, t, Ar-H), 8.24 (1H, t, -NH-)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3 445.59 (-NH-), 3 297.08 (-OH), 2 927.74, 2 866.02,

2 855.42, 1 655.77 ($-\text{C}=\text{O}$), 1 512.09 ($-\text{C}=\text{N}-$), 1 469.86, 1 441.69, 768.56 (Ar), 1 380.94, 1 361.65 (A 区的两特征峰), 1 325.97, 1 233.39, 1 187.10 (B 区的三特征峰)。FAB-MS m/z : for $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_3$, calcd: 613.9 ($M+1$), found: 613.6 ($M+1$)。

3.1.7 化合物 VI: $N[(3\text{-对三氟甲基苯基-异噻唑-5-基})\text{甲基}]\text{-11-脱氧甘草次酰胺}$, 收率 65.85%, mp 260~262 $^{\circ}\text{C}$, 白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$ TMS) δ : 0.69~0.74 (6H, d), 0.77~0.95 (12H, m), 1.06~1.11 (6H, d), 1.27~1.52 (6H, m), 1.77~1.79 (6H, m), 1.84~2.51 (8H, m), 3.01 (1H, m), 4.29~4.30 (1H, m), 4.46~4.47 (2H, m), 5.18 (1H, s, $\text{H}-\Delta^{12}$), 6.86 (1H, s, )⁺, 7.86~7.88 (2H, d, Ar-H), 8.06~8.08 (2H, d, Ar-H), 8.26 (1H, t, -NH-). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3 438.34 (-NH-), 3 313.48 (-OH), 2 943.17, 2 927.74, 2 867.95, 1 645.17 ($-\text{HN}-\text{C}=\text{O}$), 1 610.45, 1 434.94 (Ar-H), 1 527.52 ($-\text{C}=\text{N}-$), 1 384.79, 1 359.72 (A 区的两特征峰), 1 327.81, 1 272.93, 1 234.36 (B 区的三特征峰)。

3.1.8 化合物 VII: $N[(3\text{-邻氯苯基-异噻唑-5-基})\text{甲基}]\text{-11-脱氧甘草次酰胺}$, 收率 65.85%, mp 245~248 $^{\circ}\text{C}$, 白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$ TMS) δ : 0.67~0.69 (6H, d), 0.81~0.92 (12H, m), 1.05 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.29~1.52 (6H, m), 1.79~1.87 (7H, m), 2.09 (1H, s), 2.99~3.01 (1H, m), 4.29~4.30 (1H, m), 4.42~4.48 (2H, m), 5.18 (1H, s, $\text{H}-\Delta^{12}$), 6.76 (1H, s, )⁺, 7.56~7.58 (2H, d, Ar-H), 7.85~7.87 (2H, d, Ar-H), 8.22~8.25 (1H, t, -NH-). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3 461.99 (-NH-), 3 365.55 (-OH), 2 925.81, 2 869.88, 2 852.52, 1 650.95 ($-\text{HN}-\text{C}=\text{O}$), 1 602.74, 1 469.66 (Ar-H), 1 527.52 ($-\text{C}=\text{N}-$), 1 382.87, 1 357.79 (A 区的两特征峰), 1 319.22, 1 290.29, 1 271.00 (B 区的三特征峰)。

3.2 抗炎活性

3.2.1 二甲苯致耳肿模型: 试验结果表明, 动物的右耳滴加了二甲苯后出现明显水肿, 证明了模型可靠性; 给予不同结构的 11-脱氧甘草次酸衍生物后, 能够明显抑制二甲苯引起的小鼠耳水肿, 见表 1, 部分化合物的抑制率高于氢化可的松, 表明化合物具

有较强的抗急性组织炎性肿胀的作用。

3.2.2 小鼠腹膜炎模型: 见表 1。动物注射醋酸模拟炎症引起的腹腔毛细血管通透性增加, 使染料渗出增加, 经口给予不同结构的 11-脱氧甘草次酸衍生物后, 许多化合物能明显降低血管的通透性, 使染料渗出减少, 表明具有较强的抗炎作用, 部分药物对渗出的抑制率高于阳性药氢化可的松。

表 1 11-脱氧甘草次酸酰胺衍生物的抗炎活性测试结果

Table 1 Anti-inflammatory activity of derivatives of 11-deoxyglycyrrhetic acid

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	肿胀指数/%	通透性指数/%
模型	-	100.0 ± 27.4	100.0 ± 48.9
氢化可的松	40	55.7 ± 46.9*	54.1 ± 31.5*
I	40	51.9 ± 30.8**	45.8 ± 11.4**
II	40	70.5 ± 24.9	64.5 ± 69.0
III	40	55.8 ± 31.6*	41.6 ± 18.7**
IV	40	86.6 ± 48.1	74.1 ± 21.4
V	40	65.1 ± 38.1*	48.1 ± 42.1*
VI	40	85.3 ± 57.9	100.9 ± 87.1
VII	40	45.1 ± 22.5**	55.3 ± 23.5*

与模型组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

vs model group * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

4 讨论

本文首次将具有生物活性的异噻唑杂环引入 11-脱氧甘草次酸, 合成了一系列新型的 11-脱氧甘草次酸酰胺衍生物, 结合甘草次酸的构效关系及前人的研究, 预计这类化合物具有更强的生物活性和低的副作用, 为新药的筛选提供了新的候选化合物, 具有一定的实用意义。

所合成的化合物经过 IR、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、MS 等确定了结构。(1)从 IR 数据可看出, 在 3 440 左右出现 -NH- 的吸收峰, 在 3 100~3 400 出现 -OH 的吸收峰, 1 645 左右出现 $-\text{C}=\text{O}$ 的吸收峰, 1 600, 1 454, 780 左右出现苯环特征吸收峰, 1 527 左右出现 $-\text{C}=\text{N}-$ 的特征峰以及齐墩果烷型五环三萜骨架 A 区的两特征吸收峰 (1 392~1 379, 1 370~1 355)、B 区的三特征吸收峰 (1 330~1 315, 1 306~1 299, 1 269~1 250)。(2)在 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据中, 化合物均在 175 左右出现 30 位羰基碳的特征峰, 76 左右出现 C3 的特征峰。(3)质谱分析中, 所有的化合物均出现 $M+1$ 峰, 是由于羰基的影响使酰胺上的氮很容易结合一个质子。

在甘草次酸和异噻唑衍生物的偶联反应中, 溶剂必须进行严格的无水处理。

从活性数据可以看出, 该类化合物具有较高的抗炎活性, 其药理特性有待于进一步研究。

References

- [1] Finney R S H, Tarknoy A L. The pharmacological properties of glycyrrhetic acid hydrogen succinate [J]. *J Pharm*, 1996, 12: 49-58.
- [2] Farina C, Pinza M, Pifferi G. Synthesis and anti-ulcer activity of new derivatives of glycyrrhetic oleanic and ursolic acid [J]. *IL Farmaco*, 1998, 53: 22-32.
- [3] Hu Z H. The development and application of the derivatives of glycyrrhetic acid [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1988, 23: 553-560.
- [4] Shibata S, Takahashi K, Yano S, *et al*. Chemical modification of glycyrrhetic acid in relation to the biological activities [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(5): 1910-1918.
- [5] Maruzen Pharmaceutical Co. Ltd. 11-deoxyglycyrrhetic acid [P]. JP58180455, 1983-10-21.
- [6] Chen S T, Wu S H, Wang K T. A simple method for the formation from protected amino acid and peptides [J]. *Synth Commun*, 1989, 1: 33-38.

藏药川西小黄菊中黄酮类成分的分离与结构鉴定

杨爱梅¹, 刘 霞¹, 鲁润华², 师彦平^{1,*}

(1. 中国科学院研究生院, 中国科学院兰州化学物理研究所, 甘肃省天然药物重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院成都生物研究所, 四川 成都 610041)

摘要: 目的 对匹菊属藏药川西小黄菊 *Pyrethrum tatsienense* 中黄酮类活性成分进行分离纯化和结构鉴定。方法 利用普通硅胶柱色谱和制备薄层色谱等方法进行分离、纯化, 并经超导核磁共振(NMR)、高分辨质谱(HR-ESI-MS)等现代波谱技术鉴定其结构。结果 从川西小黄菊的 95% 乙醇提取物中获得 7 个黄酮类的化合物, 其结构被确定为: 洋芹素(I)、芫花素(II)、木犀草素(III)、苜蓿素(IV)、4'-甲氧基-苜蓿素(V)、木犀草素-7-O- β D-葡萄糖苷(VI)、苜蓿素-4'-O-(β -愈创木基甘油基)-7-O- β D-葡萄糖苷(VII)。结论 化合物 I ~ VII 为首次从该植物中获得, 大量黄酮类成分很可能为川西小黄菊的主要活性成分。

关键词: 菊科; 匹菊属; 川西小黄菊; 黄酮类

中图分类号: R 284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)01-0025-03

Isolation and structural elucidation of flavonoid from *Pyrethrum tatsienense*YANG Aimei¹, LIU Xia¹, LU Run-hua², SHI Yan-ping¹

(1. Key Laboratory for Natural Medicine of Gansu Province, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese

Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China; 2. Chengdu Institute of Biology,

Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China)

Abstract: **Objective** To isolate and identify the flavonoids from the whole plant of *Pyrethrum tatsienense* which has been used as traditional herbal medicine in the treatment of some diseases. **Methods** The flavonoids were isolated by column chromatography and their structures were elucidated through spectroscopic analysis (NMR). **Results** Seven flavonoids were isolated and identified as apigenin (I), genkwanin (II), luteolin (III), tricetin (IV), 4'-methoxytricetin (V), luteolin-7-O- β D-glucosides (VI), and tricetin-4'-O-(β -guaiacylglycerol)-7-O- β D-glucosides (VII). **Conclusion** All these compounds are obtained from *P. tatsienense* for the first time and the flavonoids should be the important bioactive constituents in *P. tatsienense*.

Key words: Compositae; *Pyrethrum Zinn*; *Pyrethrum tatsienense*; flavonoid

藏药川西小黄菊 *Pyrethrum tatsienense* (Bur et Franch) Ling ex Shih 系菊科匹菊属植物, 生长于海拔 3 500~5 200 m 的高山草甸、灌丛、杜鹃灌丛或山坡砾石地, 在我国分布于青海西南部、四川西南

部及西北部、云南西北部及西藏东部。川西小黄菊在藏药中作为上品的阿恰塞俊入药, 性味苦、寒, 治头痛、头伤、跌打损伤、湿热、疮疡, 伤口流黄水、黄水疮、肝炎等症^[1,2]。有关川西小黄菊化学成分的研究,

* 收稿日期: 2005-03-28

基金项目: 中国科学院“知识创新工程”重要方向性项目——藏药资源标准化研究

作者简介: 杨爱梅(1976-), 女, 中国科学院兰州化学物理研究所博士研究生, 主要从事天然药物化学方面的研究工作。

* 通讯作者 师彦平 Tel: (0931) 4968208 E-mail: shiyp@lzb.ac.cn