

- Jpn*, 1984, 57(9): 2496-2501.
- [3] Hirokazu N, Masami T F, Tetsuo F, *et al.* Structure determination of bitter principles in *Ailanthus altissima*. Structure of shinjulacton A and revised structure of ailanthone [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1983, 56(12): 3694-3698.
- [4] Kobayashi Y, Takeda T, Ogihara Y. New triterpenoid glycosides from the leaves of *Bupleurum rotundifolium* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29: 2222.
- [5] Pinto A C, Peixoto E M, Fiorani N G M. Diterpenes with pimarane and cleistanthane skeletons from *Vellozia piresiana* [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(6): 1293-1296.
- [6] Roderick A B, Anibal L P, Tereza C V. A new triterpene from *Vellozia compacta* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(9): 3674-3677.
- [7] Marina D G, Antonio F, Pieiro M, *et al.* Cycloartane triterpenes from *Juncus effusus* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 35(4): 1017-1022.
- [8] Wilkins A L, Ronaldson K J, Jager P M, *et al.* A <sup>13</sup>C-NMR study of some oxygenated hopane triterpenes [J]. *Aust J Chem*, 1987, 40: 1713.
- [9] Peng X, Tan L. Studies on the chemical constituents of *Alisma orientalis* (Sam.) Juzep [J]. *J Chin Pharm Sci* (中国药科学:英文版), 1999, 8(3): 173-174.
- [10] Zhang H L, Cheng K. Studies on the chemical constituents of *Terminalia chebula* Retz [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2001, 18(6): 417-418.

## 穿心莲内酯衍生物的合成及其抗炎免疫活性

韩光, 曾超, 杜钢军, 许启泰

(河南大学天然药物研究所, 河南 开封 475004)

**摘要:**目的 合成穿心莲内酯衍生物, 并进行抗炎免疫活性研究, 比较不同结构穿心莲内酯衍生物的活性。方法以穿心莲内酯(A)为底物合成了 14-去氧-11, 12-二去氢穿心莲内酯(DDA)、14-去氧穿心莲内酯(DA)、异穿心莲内酯(IA)、穿心莲酸(AA)等穿心莲内酯衍生物。采用蛋清致大鼠足肿胀模型观察穿心莲内酯衍生物的抗炎活性, 小鼠碳粒廓清实验观察其免疫活性。结果 目标物结构经红外、质谱、核磁共振氢谱确证。穿心莲内酯衍生物 A、DDA、DA、IA、AA 均有较好的抗炎活性; A、DDA、DA、AA 有显著的免疫抑制作用, 而 IA 无免疫抑制作用。结论 初步生物活性实验表明: 穿心莲内酯类化合物的抗炎活性与双键的位置有关, 具有环内双键的穿心莲内酯类化合物较具有环外双键的抗炎活性强, IA 的四氢呋喃环可能增强抗炎作用; 穿心莲内酯类化合物的免疫抑制作用与双键位置有一定关系, 具有环外双键的较具有环内双键的免疫抑制作用强, IA 无免疫抑制作用可能与其四氢呋喃环有关; A 的五元内酯开环物 AA 的活性与母体相当, 说明五元内酯环打开与否和抗炎免疫作用无关。

**关键词:**穿心莲内酯衍生物; 合成; 抗炎活性; 免疫活性

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)12-1771-05

## Synthesis of andrographolide derivatives and their activities of anti-inflammation and immunity

HAN Guang, ZENG Chao, DU Gang-jun, XU Qi-tai

(Institute of Nature Medicinal Products, Henan University, Kaifeng 475004, China)

**Key words:** andrographolide derivatives; synthesis; anti-inflammatory activities; immune activities

穿心莲为爵床科植物 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 的干燥地上部分, 是我国传统中药之一, 具有解热、抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒之功效<sup>[1,2]</sup>。其生理活性成分主要是以穿心莲内酯为代表的二萜内酯类化合物及其葡萄糖衍生物。近年来, 穿心莲内酯及其衍生物的细胞毒性<sup>[3]</sup>, 对中毒性肝损害的抵抗活性<sup>[4~7]</sup>, 利胆活性<sup>[8]</sup>, 对机体非特异免疫功能的调节作用<sup>[9]</sup>, 抗 HIV 活性<sup>[10,11]</sup>, 对心、脑缺血的保护作用<sup>[12,13]</sup>, 抗生育作用<sup>[14]</sup>等研究日益受到重视。

迄今为止, 人们已从穿心莲地上部分提取分离得到 20 多个二萜内酯类化合物, 其中以穿心莲内酯(andrographolide, 以下称 A)量最高(1.5%以上), 其次有 14-去氧-11, 12-二去氢穿心莲内酯(14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide, 以下称 DDA)、14-去氧穿心莲内酯(14-deoxyandrographolide, 以下称 DA)、穿心莲苷(neoandrographolide)等<sup>[15]</sup>。以上 20 多种二萜内酯类化合物中, 大多以 A、DDA、DA、异穿心莲内酯(isoandrographolide, 以下称 IA)为基本骨架。本实验以 A 为

先导化合物合成了 DDA、DA、IA 和穿心莲酸(以下称 AA),并进行了抗炎免疫活性研究,以比较不同结构穿心莲内酯衍生物活性的大小,为合成高活性的抗炎免疫新化合物奠定基础。

1 仪器与材料

Avatar 360 型 FT-IR(KBr 压片),Bruker Esquire-LC 液相-质谱仪,Bruker Advance 400 核磁共振仪,XT6 显微熔点测定仪,酶联检测仪 Multiskan Ascent (Thermo LabSystems)。

穿心莲内酯(成都通得药业公司提供),质量分数 ≥ 98%,印度墨水(北京笃实精细制剂厂),其余试剂均为化学纯。

Wistar 大鼠,清洁级,体重 180~220 g,雄性;昆明小鼠,清洁级,体重 18~22 g,雄性(均由河南省医学实验动物中心提供)。

2 穿心莲内酯衍生物的合成

2.1 DDA 的制备:合成路线见图 1。A 5 g (14.3 mmol/L),无水哌嗪 6.0 g (70.0 mmol/L),DMF 50 mL,依次加入 100 mL 单口圆底烧瓶中,40 °C 搅拌反应 1 h 后,反应液倒入盛有 100 mL 冰水的烧杯中,滤过,滤饼室温真空干燥,甲醇结晶,得目标物 3.0 g,收率为 62.2%。mp 203~204 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3 384, 2 976, 2 933, 2 851, 1 739, 1 637, 1 451, 1 389, 1 350, 1 273, 1 219, 1 101, 1 040, 997, 884。MS(ESI)*m/z*: 355. 3(M+Na)<sup>+</sup>, 356. 3(M+1+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 7. 67(1H, s, H-14), 6. 73(1H, dd, *J*=10. 1, 15. 6 Hz, H-11), 6. 13(1H, d, *J*=15. 7 Hz, H-12), 5. 06(1H, brs, OH-3), 4. 90(2H, s, H-15), 4. 74, 4. 42(各 1H, s, H-17), 4. 15(1H, brs, OH-19), 3. 83, 3. 28(各 1H, d, *J*=10. 9 Hz, H-19), 3. 25(1H, m, H-3), 1. 10(3H, s, H-18), 0. 77(3H, s, H-20)。

2.2 DA 的制备<sup>[16,17]</sup>:合成路线见图 1。

2.2.1 三乙酰穿心莲内酯的制备:A 5 g (14.3 mmol/L),乙酸酐 20 mL,新熔融的氯化锌 2 g,依次加入 100 mL 单口烧瓶中,附上回流冷凝管,油浴 80 °C 加热。反应液澄清后停止反应,将反应液倾入盛有 80 mL 冰水的烧杯中,并剧烈搅拌,抽滤,用水洗涤滤饼至 pH 7。滤饼用乙醇结晶,得白色针状结晶 4.7 g,收率为 67.8%。mp 128 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2 976, 2 955, 2 925, 2 868, 1 753, 1 736, 1 680, 1 450, 1 375, 1 251, 1 026, 908。MS(ESI)*m/z*: 476. 3M<sup>+</sup>, 477. 3(M+1)<sup>+</sup>, 499. 3(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7. 01(1H, t, *J*=5. 2 Hz, H-12),

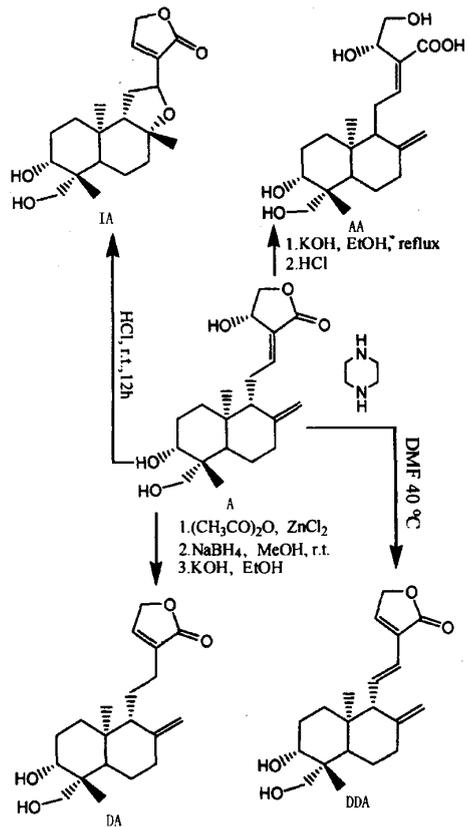


图 1 穿心莲内酯衍生物合成路线

Fig. 1 Synthetic route for andrographolide derivatives

5. 91(1H, d, *J*=6. 0 Hz, H-14), 4. 90, 4. 53(各 1H, s, H-17), 4. 60(1H, dd, *J*=6. 1, 11. 2 Hz, H-15), 4. 55(1H, dd, *J*=5. 0, 11. 2 Hz, H-15), 4. 38, 4. 14(1H, d, *J*=11. 8 Hz, H-19), 4. 27(1H, d, *J*=11. 2 Hz, H-3), 2. 12(3H, s, 1×COCH<sub>3</sub>), 2. 05(3H, s, 2×COCH<sub>3</sub>), 1. 03(3H, s, H-18), 0. 76(3H, s, H-20)。

2.2.2 二乙酰 14-去氧穿心莲内酯的制备:三乙酰穿心莲内酯 5 g (10.5 mmol/L),甲醇 200 mL 加至 500 mL 烧杯中,搅拌使溶解,1.5 h 内加入硼氢化钠 2.0 g (52.5 mmol/L),然后将反应液倒入盛有 200 mL 冰水的 1 000 mL 烧杯中,抽滤,滤饼真空干燥,醋酸乙酯-石油醚结晶,得目标物 2.6 g,收率为 59.38%。mp 119.5~119.9 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2 981, 2 957, 2 924, 2 875, 2 848, 1 753, 1 739, 1 724, 1 646, 1 451, 1 399, 1 365, 1 342, 1 254, 1 239, 1 075, 1 036, 1 017, 908。MS(ESI)*m/z*: 459. 2(M+1+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7. 09(1H, s, H-14), 4. 91(1H, s, H-17), 4. 77(2H, s, H-15), 4. 68(1H, s, H-17), 4. 63~4. 58(1H, m, H-3), 4. 37, 4. 11(各 1H, d, *J*=11. 7 Hz, H-19), 2. 42~

2.50(1H, m, H-12), 2.04(6H, s, 2×COCH<sub>3</sub>), 1.02(3H, s, H-18), 0.73(3H, s, H-20)。

2.2.3 DA 的制备: 二乙酰 14-去氧穿心莲内酯 2 g (0.48 mmol/L), 2 mol/L NaOH 水溶液 200 mL, 无水乙醇 100 mL 依次加入 500 mL 单口圆底烧瓶中, 回流反应 40 min, 蒸除乙醇, 残留物加 HCl 至 pH 值为 1, 滤过, 滤饼水洗至 pH 值为 7, 真空干燥, 甲醇结晶, 得目标物 1.4 g, 收率为 87.5%。mp 172.0 °C。IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3 431, 2 940, 2 868, 2 842, 1 744, 1 647, 1 451, 1 340, 1 373, 1 269, 1 205, 1 072, 1 039, 1 008, 903, 834。MS(ESI)*m/z*: 335.1 (M+1)<sup>+</sup>, 357.2 (M+Na)<sup>+</sup>, 317.2 (M-H<sub>2</sub>O+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO,  $\delta$ ): 7.47(1H, s, H-14), 5.08(1H, brs, OH-3), 4.82(2H, s, H-15), 4.59, 4.39(各 1H, s, H-17), 4.13(1H, brd, OH-19), 3.20(1H, brd, H-3), 3.82, 3.33(各 1H, d, *J*=10.8 Hz, H-19), 1.05(3H, s, H-18), 0.60(3H, s, H-20)。

2.3 IA 的制备<sup>[17]</sup>: 合成路线见图 1。A 5 g (14.3 mmol/L) 和 80 mL 浓盐酸混合, 搅拌至完全溶解, 密封, 放置过夜。反应完成(TLC 监测), 加入冰冷的 40 mL 水中, 搅拌下缓缓滴加饱和碳酸钾水溶液到 pH 值为 7, 滤过, 滤液用醋酸乙酯(50 mL×4)萃取, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩, 抽滤, 与第一次得到的滤饼合并, 烘干, 得目标物 3.0 g, 收率为 60%。mp 199.3~200.2 °C。IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3 415, 2 991, 2 933, 2 884, 1 760, 1 746, 1 647, 1 441, 1 393, 1 371, 1 345, 1 211, 1 081, 1 021, 890, 931, 890, 836。MS(ESI)*m/z*: 351.2 (M+1)<sup>+</sup>, 373.3 (M+Na)<sup>+</sup>, 389.2 (M+Na+1+CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 7.50(1H, s, H-14), 5.07(1H, d, OH-3), 4.94(2H, s, H-15), 4.54(1H, t, *J*=7.7 Hz, H-12), 4.13(1H, brd, OH-19), 3.98, 3.28(1H, d, *J*=10.9 Hz, H-19), 3.25(1H, d, *J*=7.6 Hz, H-3), 1.14(3H, s, H-17), 1.09(3H, s, H-18), 0.96(3H, s, H-20)。

2.4 AA 的制备<sup>[18]</sup>: A 5 g (14.3 mmol/L), 研成细粉加至 250 mL 单颈烧瓶中, 依次加入氢氧化钾水溶液(10 g 氢氧化钾溶于 25 mL 水), 乙醇 50 mL, 加热回流 2 h, 冷至室温, 过滤, 得黄色滤饼, 滴加稀盐酸至 pH 值为 2, 滤过, 滤饼用甲醇结晶, 得白色针状结晶 3.9 g, 收率为 74.3%。mp 182.3 °C。IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3 475, 3 345, 3 078, 2 991, 2 937, 2 873, 2 848, 1 662, 1 624, 1 419, 1 371, 1 257, 1 201, 1 083, 1 045, 894。MS(ESI)*m/z*: 368.0 M<sup>+</sup>, 367.2

(M-1)<sup>+</sup>, 735.5(2M-1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 11.98(1H, brs, COOH), 6.57(1H, t, *J*=6.2 Hz, H-12), 5.03(1H, brs, OH-3), 4.85(1H, brs, OH-14), 4.81, 4.45(各 1H, s, H-17), 4.65(1H, brs, OH-15), 4.55(1H, brs, H-14), 4.12(1H, brs, OH-19), 3.84(1H, d, *J*=10.6 Hz, H-19), 3.53~3.43(2H, m, H-15), 3.22(2H, d, *J*=10.8 Hz, H-19 和 H-13), 1.09(3H, s, H-18), 0.65(3H, s, H-20)。

### 3 药理研究

3.1 对蛋清致大鼠足肿胀的影响<sup>[15]</sup>: 大鼠 48 只, 180~220 g, 均为雄性, 随机分为 6 组, 每组 8 只。第 1 组 ip 生理盐水(与试药组同容量), 2~6 组分别 ip 试药 300 mg/kg, 各组注射体积均为 1 mL/100 g。给药前标记大鼠右踝关节浸水边界, 排水容积法测量 1 次致炎前大鼠右足排水容积。给药后立即于大鼠右后脚掌 sc 新鲜蛋清, 每只 0.1 mL。测给药后 1、2、4、6 h 时大鼠足排水容积。

3.2 小鼠碳粒廓清试验<sup>[19]</sup>: 取昆明小鼠 60 只, 18~22 g, 均为雄性。随机分为 6 组, 每组 10 只, 第 1 组为阴性对照(同容量溶剂对照)组, 2~6 组为试药组。各组每天 ig 给药 1 次, 药物质量浓度 5 mg/mL, 给药剂量为 100 mg/kg, 给药容积 0.2 mL/10 g, 全程给药 8 d。结束后次日各组小鼠 iv 印度墨水 0.1 mL/10 g, 并于注射后 1、10 min 眼眶静脉采血, 每次采血 20  $\mu$ L。将所采血液加至盛有 2 mL 0.1% NaHCO<sub>3</sub> 的试管中, 以等容量小鼠正常血液 0.2 mL 加至盛有 2 mL 0.1% NaHCO<sub>3</sub> 的试管中作为空白。振荡混合后于 620 nm 处用酶标仪测吸光度(A), 并按下式计算碳粒廓清指数(K)。

$$K = (\log A_1 - \log A_2) / (t_2 - t_1)$$

式中, A<sub>1</sub> 为 1 min 采血所测吸光度; A<sub>2</sub> 为 10 min 采血所测吸光度; t<sub>1</sub> 为 10 min; t<sub>2</sub> 为 1 min

3.3 统计分析: 结果均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间差异性比较采用单因素方差分析, SPSS11.0 自动处理。

### 3.4 结果

3.4.1 蛋清致大鼠足肿胀结果: 给药 300 mg/kg 剂量下, A、AA 2 h 内, 有显著性意义; DDA、DA、IA 给药 4 h 内均有显著性意义, 且 DDA 在给药 2 h, DA 在给药 1、2 h, IA 在给药 1、2、4 h 时均能非常显著性抑制蛋清所致的大鼠足肿胀(表 1)。

3.4.2 小鼠碳粒廓清结果: 给药 100 mg/kg 剂量下, A、AA 有非常显著的免疫抑制作用; DA、DDA 有显著的免疫抑制作用; IA 无免疫抑制作用(表 2)。

表 1 穿心莲内酯衍生物对蛋清所致大鼠足肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 1 Anti-inflammatory effects of andrographolide derivatives on rats paw swelling induced by egg white ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> )	基础容积/ mL	不同时间排水容积/mL			
			1 h	2 h	4 h	6 h
NS	—	1.29 ± 0.08	1.06 ± 0.24	0.75 ± 0.08	0.71 ± 0.19	0.69 ± 0.18
A	300	1.29 ± 0.12	0.76 ± 0.19 <sup>△</sup>	0.64 ± 0.10 <sup>△△</sup>	0.45 ± 0.11	0.33 ± 0.11
DDA	300	1.17 ± 0.19	0.76 ± 0.06 <sup>△</sup>	0.61 ± 0.03 <sup>△△</sup>	0.39 ± 0.04 <sup>△</sup>	0.14 ± 0.14
DA	300	1.28 ± 0.16	0.65 ± 0.06 <sup>△△</sup>	0.54 ± 0.07 <sup>△△</sup>	0.33 ± 0.11 <sup>△</sup>	0.16 ± 0.16
IA	300	1.52 ± 0.26	0.61 ± 0.11 <sup>△△</sup>	0.48 ± 0.10 <sup>△△</sup>	0.29 ± 0.07 <sup>△△</sup>	0.17 ± 0.12
AA	300	1.03 ± 0.23	1.05 ± 0.21	1.05 ± 0.21 <sup>△</sup>	0.69 ± 0.22	0.35 ± 0.14

与 NS 组比较: <sup>△</sup>P < 0.05 <sup>△△</sup>P < 0.01

<sup>△</sup>P < 0.05 <sup>△△</sup>P < 0.01 vs NS group

表 2 穿心莲内酯衍生物小鼠碳粒廓清实验( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 2 Charcoal particle clearance examination of andrographolide derivatives in mice ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/(mg · kg <sup>-1</sup> )	K
对照	—	0.040 5 ± 0.007 9
A	100	0.027 9 ± 0.007 8 <sup>△△</sup>
DDA	100	0.030 2 ± 0.008 9 <sup>△</sup>
DA	100	0.031 6 ± 0.007 1 <sup>△</sup>
IA	100	0.041 1 ± 0.008 7
AA	100	0.026 1 ± 0.005 8 <sup>△△</sup>

与对照组比较: <sup>△</sup>P < 0.05 <sup>△△</sup>P < 0.01

<sup>△</sup>P < 0.05 <sup>△△</sup>P < 0.01 vs control group

#### 4 讨论

4.1 穿心莲内酯衍生物均按文献方法合成。DDA 的合成将文献中脱水剂吡啶改为哌嗪,哌嗪脱水作用强,40 °C、反应 1 h,穿心莲内酯即可完全转化,且产物色泽较浅,在甲醇中容易结晶,有利于产品进一步的纯化。

4.2 A 的五元内酯开环物 AA 的抗炎作用与母体相当,说明五元内酯环打开与否和抗炎作用无关;A、DA、DDA、IA 4 种基本母核中以 IA 的抗炎作用最强,其次为 DA 和 DDA,A 的抗炎作用最弱,说明穿心莲内酯类化合物的抗炎作用与双键的位置有关,具有环内双键的穿心莲内酯类化合物较具有环外双键的抗炎作用强,IA 的四氢呋喃环可能有增强抗炎的作用。

4.3 A 的五元内酯开环物 AA 的免疫抑制作用与母体相当,说明五元内酯环打开与否和免疫作用无关;A、DA、DDA、IA 4 种基本母核中以 A 的免疫抑制作用最强,DA 和 DDA 较强,而 IA 无作用,说明穿心莲内酯类化合物的免疫抑制作用与双键的位置有一定关系。IA 无免疫抑制作用可能与其四氢呋喃环有关。

4.4 国内外学者制备的穿心莲内酯衍生物,无论是具有解热抗炎活性的化合物,还是具有抗肿瘤活性的化合物均保留了穿心莲内酯的二萜双环母核和五

元内酯环的基本结构,而且没有实验证明二萜双环母核和五元内酯环是活性必须结构。以上药理活性实验筛选证明穿心莲内酯的五元内酯环不是穿心莲内酯类化合物抗炎活性和免疫抑制作用的必须基团,这为简化穿心莲内酯的结构,合成结构简单的新一类抗炎免疫药物奠定了基础。

#### References:

- [1] Jiangsu New Medical College. *Dictionary of Materia Medica* (中药大辞典) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1986.
- [2] Madar S, Tripathi H C. Antipyretic and anti-alerogenic effects of andrographolide [J]. *Indian J Pharm Sci*, 1995, 57(3): 121-125.
- [3] Siripong P, Kongkathip B, Preechanukool K C. Cytotoxic diterpenoid constituents from *Andrographis paniculata* Nees, leaves ect [J]. *J Sci Soc Thailand*, 1992, 18(4): 187-194.
- [4] Choudhury B R, Poddav M K. Andrographolide and kalmegh (*Andrographis paniculata*) extract; effect on rat liver and serum transaminases [J]. *IRCS Med Sci*, 1984, 12(6): 466-467.
- [5] Visen P K S, Shukla B, Patnaik G K, et al. Andrographolide protects rat hepatocytes against paracetamol induced damage [J]. *J Ethnopharmacol*, 1993, 40(2): 131-136.
- [6] Koul I B, Kapil A. Effect of diterpenes from *Audrographis paniculata* on anti-oxidant defense system and lipid peroxidation [J]. *Indian J Pharmacol*, 1994, 26(4): 296-300.
- [7] Sanaswat B, Visen P K S. Effect of andrographolide against galactosamine-induced hepatotoxicity [J]. *Fitotensipia*, 1995, 66(5): 415-420.
- [8] Tripathi G S, Tripathi P. Choleric action of andrographolide obtained from *Andrographis paniculata* in rats [J]. *Res*, 1991, 5(4): 176-178.
- [9] Puki A, Saxena R P, et al. Immunostimulant agents from *Andrographis paniculata* [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(7): 995.
- [10] Basak A, Cooper S. Inhibition of proprotein convertases-1, 7-and furin by diterpenes of *Andrographis paniculata* and their succinoyl esters [J]. *Biochem J*, 1999, 338: 107.
- [11] Chang R S, Ding L. Dehydroandrographolide succinic acid monoester as an inhibition against the human immunodeficiency virus [J]. *Proc Soc Exp Bio Med*, 1991, 197(1): 59.
- [12] Chion W F. Andrographolide suppress the expression of inducible nitric oxide synthase in macrophage and restores the vasoconstriction in rat aorta treated with hipopolysaccharide [J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 125(2): 327.
- [13] Wu J L, Liu S Z. Protective effect of andrographolide on experimental myocardial infarction rats [J]. *Res Tradit Chin Med* (中医药研究), 1996 (4): 61.
- [14] Liu X G, Pan S P. The study of anti-pregnancy effect of de-

- hydroandrographolide derivatives [J]. *J Jinan Univ; Nat Sci & Med Ed* (暨南大学学报: 自然科学与医学版), 1987(1): 91-.
- [15] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.
- [16] Alan B, Joseph D C. Minor diterpenoid constituents of *Andrographis paniculata* Nees [J]. *Chem Soc Perking* 1, 1973, 1247.
- [17] Cava M P. Andrographolide further transformation and stereochemical evidence: the structure of isoandrographolide [J]. *Tetrahedron*, 1965, 21: 2617.
- [18] Chakravarti D, Chakravarti R N. Andrographolide Part I [J]. *J Chem Soc*, 1952, 1697.
- [19] Sun Y, Wang J M. The effect of *Epimedium pubescens* Maxim (EPM) on MPS phagocytosis and erythrocyte immune adherence in immunodepressant mice and correlation study [J]. *Chin J Immunol* (中国免疫学杂志), 2002, 18(2): 114.

## 花木蓝茎和叶化学成分研究

苏艳芳<sup>1</sup>\*, 杨媛<sup>1</sup>, 范伟<sup>1</sup>, 吕敏<sup>1</sup>, 郭增军<sup>2</sup>, 吕居娴<sup>2</sup>

(1. 天津大学药学院, 天津 300072; 2. 西安交通大学药学院, 陕西 西安 710061)

**摘要:**目的 研究花木蓝茎和叶的化学成分。方法 采用溶剂提取、重结晶、硅胶柱色谱等方法分离纯化, 根据化合物的氢谱、碳谱及与对照品共薄层鉴定结构。结果 从花木蓝地上部分的乙醇提取物中共分离得到 10 个化合物。从茎中分离鉴定了 7 个化合物: 2,3,4,6-四-氧-(3-硝基丙酰基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖(I)、木犀草素-7-氧-葡萄糖苷(II)、2,3,6-三-氧-(3-硝基丙酰基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖(III)、2,6-二-氧-(3-硝基丙酰基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖(IV)、胡萝卜苷(V)、羽扇豆醇(VI)、 $\beta$ -谷甾醇(VII); 从叶中分离鉴定了 5 个化合物: 山柰酚-3-氧-芸香糖苷(VIII)、槲皮素-3-氧-葡萄糖苷(IX)、芦丁(X)以及化合物 III 和 V。结论 以上化合物均为首次从花木蓝中分离得到。

**关键词:** 木蓝属; 黄酮; 硝基丙酰基葡萄糖

**中图分类号:** R284.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2006)12-1775-03

### Chemical constituents of *Indigofera kirilowii* stems and leaves

SU Yan-fang<sup>1</sup>, YANG Yuan<sup>1</sup>, FAN Wei<sup>1</sup>, LÜ Min<sup>1</sup>, GUO Zeng-jun<sup>2</sup>, LÜ Ju-xian<sup>2</sup>

(1. College of Pharmaceuticals and Biotechnology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

**Key words:** *Indigofera* Linn.; flavonoids; 3-nitropropanoyl-D-glycopyranose

木蓝属系豆科蝶形花亚科中一个大属, 全世界约有 700 种, 我国产 80 种 8 变种<sup>[1]</sup>。木蓝属许多植物为野生牧草, 因此国外对木蓝属植物化学成分的研究, 集中在其地上部分如茎、叶、种子等的研究。木蓝属多种植物的根在中国不少地方作为中药山豆根的代用品或伪品(俗称“木蓝山豆根”), 用于清热解暑、消肿利咽、补虚等, 其中花木蓝 *Indigofera kirilowii* Maxim. ex Palibin 即为木蓝山豆根的主要来源植物之一<sup>[2]</sup>。对花木蓝根化学成分进行的初步研究, 发现了两个 3-硝基丙酰基葡萄糖类化合物, 含有在天然产物中极为罕见的丙烯酰基<sup>[3]</sup>。为了综合利用植物资源, 同时对花木蓝的地上部分包括茎和叶进行了化学研究: 从花木蓝茎的乙醇提取物中分离鉴定了 7 个化合物即 2,3,4,6-四-氧-(3-硝基丙

酰基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖(I)、木犀草素-7-氧-葡萄糖苷(II)、2,3,6-三-氧-(3-硝基丙酰基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖(III)、2,6-二-氧-(3-硝基丙酰基)- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖(IV)、胡萝卜苷(V)、羽扇豆醇(VI)、 $\beta$ -谷甾醇(VII); 从叶中分离鉴定了 5 个化合物: 山柰酚-3-氧-芸香糖苷(VIII)、槲皮素-3-氧-葡萄糖苷(IX)、芦丁(X)以及化合物 III 和 V。由于 3-硝基丙酰基葡萄糖类化合物的 NMR 谱图数据大多以氘代丙酮为溶剂, 为了便于此类化合物的比较和鉴定, 亦运用 HMQC、HMBC 谱对化合物 I 在氘代丙酮中的碳谱数据进行了归属和报道。以上化合物均为首次从花木蓝中分离得到。

#### 1 仪器与试剂

核磁共振谱用 INOVA 500 FT 核磁共振仪测