

- bark of *Bauhinia purpurea* [J]. *J Chin Chem Soc*, 2002, 49 (2): 269-274.
- [6] 谢 韬, 刘 净, 梁敬钰, 等. 滨蒿炔类和黄酮类成分研究 [J]. *中国天然药物*, 2005, 3(2): 86-89.
- [7] Bennini B, Chulia A J, Kaouadji M, et al. Flavonoid glycosides from *Erica cinerea* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(7): 2483-2486.
- [8] 杨小凤, 付宏征, 雷海民, 等. 栎树的化学成分 [J]. *药学报*, 1999, 34(6): 457-462.
- [9] Tschesche R, Delhavi S, Sepulveda S, et al. Eucryphin, a new chromone phamnoside from the bark of *Eucryphia cordifolia* [J]. *Phytochemistry*, 1979, 18: 867-869.
- [10] Liu Q, Dixon R A, Mabry T J. Additional flavonoids from elicitor-treated cell cultures of *Cephalocereus senilis* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 34(1): 167-170.
- [11] Pizzolatti M G, Cunha A J, Szpoganicz B, et al. Flavonoid glycosides from leaves and flowers of *Bauhinia forficata* (Leguminosae) [J]. *Quimica Nova*, 2003, 26(4): 466-469.
- [12] 李良琼, 李美蓉, 杨志彪, 等. 毛叶寄生化学成分的研究 [J]. *中草药*, 1995, 26(3): 118-121.

闹羊花中黄酮类成分研究

刘有强, 孔令义^{* *}

(中国药科大学中药学院 天然药物化学教研室, 江苏 南京 210009)

摘 要:目的 研究闹羊花 *Rhododendron molle* 中的黄酮类成分。方法 利用各种柱色谱分离得到化合物, 利用理化性质、波谱技术鉴定其结构。结果 从闹羊花中分离得到 9 个黄酮类化合物, 分别鉴定为槲皮素 (quercetin,)、槲皮苷 (quercitrin,)、槲皮素-3-O- α -L-阿拉伯糖苷 (quercetin-3-O- α -L-arabino side,)、槲皮素-3-O- β -D-半乳糖苷 (quercetin-3-O- β -D-galactoside,)、quercetin-3-rhamnoside 2 "gallate ()、山柰酚 (kaempferol,)、山柰酚-7-O- α -L-鼠李糖苷 (kaempferol-7-O- α -L-rhamnoside,)、山核桃素 (caryatin,) 和异鼠李素 (isorhamnetin,)。结论 此 9 个化合物均为首次从该植物中分离得到, 其中化合物 、 和 为首次从闹羊花属中分离得到。

关键词:闹羊花; 黄酮成分; 提取分离

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)02-0199-03

闹羊花 *Rhododendron molle* G Don 为杜鹃花科闹羊花属植物, 分布于我国长江流域至南部各地, 生长于山坡、灌丛或草丛中^[1]。闹羊花可供药用, 味辛, 性温, 有大毒, 入肝经, 具有定痛、祛风和除湿等功效, 用于治疗风湿顽痹、折伤疼痛、皮肤顽癣等症^[2]。现代药理亦有报道其有镇痛、抗心律失常和降血压等作用^[3]。文献报道闹羊花中的化合物主要为二萜类化合物, 同时还从中分离得到三萜类、木脂素类、酚类及其苷类、香豆素类、醌类、二氢黄酮类以及甾体类化合物^[4]。为进一步研究闹羊花的化学成分, 对闹羊花的 70%乙醇提取物进行研究, 共分离得到了 9 个黄酮类化合物, 经理化性质、波谱技术鉴定为槲皮素 (quercetin,)、槲皮苷 (quercitrin,)、槲皮素-3-O- α -L-阿拉伯糖苷 (quercetin-3-O- α -L-arabino side,)、槲皮素-3-O- β -D-半乳糖苷 (quercetin-3-O- β -D-galactoside,)、quercetin-3-rhamnoside 2 "gallate ()、山柰酚 (kaempferol,)、山柰酚-7-O- α -L-鼠李糖苷 (kaempferol-7-O- α -L-rhamnoside,)、山核桃素 (caryatin,) 和异鼠

李素 (isorhamnetin,)。此 9 个化合物均为首次从该植物中分离得到, 其中化合物 、 和 为首次从闹羊花属中分离得到。

1 仪器和材料

XT4 显微熔点仪; Agilent 1100 Series LC/MSD Trap SL 质谱仪; Bruker DRX-500 型核磁共振仪, TMS 为内标; 薄层色谱用硅胶 GF₂₅₄ 和柱色谱用硅胶为青岛海洋化工有限公司产品; Sephadex LH-20 为 Pharmacia 公司产品。所用试剂均为分析纯。

药材 2006 年购于安徽亳州药材市场, 由中国药科大学秦民坚教授鉴定为闹羊花 *Rhododendron molle* G Don 的花。标本保存在中国药科大学天然药物化学教研室, 编号为 N0 CPU/2006/Rm。

2 提取和分离

闹羊花药材 18 kg 用 70%乙醇渗漉提取, 提取液浓缩得浸膏。浸膏加蒸馏水混悬, 依次用石油醚、氯仿、醋酸乙酯和正丁醇萃取。醋酸乙酯部位浸膏 (80 g) 以氯仿-甲醇梯度洗脱, 经反复硅胶柱色谱、

* 收稿日期: 2008-04-03

作者简介: 刘有强 (1982—), 男, 江苏吴江人, 在读硕士研究生, 研究方向为天然产物化学。

Tel: (025) 85391238 E-mail: qqliu1982@163.com

* 通讯作者 孔令义 Tel: (025) 85391289 E-mail: lykong@jlonline.com

ODS 柱色谱、凝胶柱色谱和重结晶等手段分得化合物 (1.2 g)、(2.0 g)、(30 mg)、(25 mg)、(10 mg)、(1.1 g)、(10 mg)、(25 mg) 和 (30 mg)。

3 结构鉴定

化合物 : 黄色结晶 (甲醇), mp 313 ~ 315 。ES+MS m/z : 300.9 [M—H]⁻。 ¹H-NMR (CD₃COCD₃, 500 MHz) δ: 7.81 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-2'), 7.70 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz, H-6'), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5'), 6.53 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 6.27 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-6)。光谱数据与文献对照一致^[5], 鉴定该化合物为槲皮素。

化合物 : 黄色粉末 (甲醇), mp 180 ~ 182 。ES+MS m/z : 447.1 [M—H]⁻, 300.9 [M—H—146]⁻。 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 12.65 (1H, s, OH-5), 10.85 (1H, m, OH-7), 9.57 (1H, m, OH-4'), 9.29 (1H, m, OH-3'), 7.31 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-2'), 7.26 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz, H-6'), 6.87 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-5'), 6.40 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-8), 6.21 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-6), 5.26 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-1'), 4.92 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.57 (1H, s), 3.98 (1H, s), 3.52 (1H, dd, J = 9.9, 2.7 Hz), 3.20 (2H, m), 0.83 (3H, d, J = 6.2 Hz, CH₃-5')。 ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 177.7 (C-4), 164.2 (C-7), 161.3 (C-5), 157.3 (C-9), 156.4 (C-2), 148.4 (C-4'), 145.2 (C-3'), 134.2 (C-3), 121.1 (C-1'), 120.7 (C-6'), 115.6 (C-2'), 115.4 (C-5'), 104.1 (C-10), 101.8 (C-1'), 98.7 (C-6), 93.6 (C-8), 71.2 (C-4'), 70.5 (C-3'), 70.3 (C-2'), 70.0 (C-5'), 17.5 (C-6')。鉴定该化合物为槲皮苷。

化合物 : 黄色粉末 (甲醇), mp 242 ~ 244 。ES+MS m/z : 433.0 [M—H]⁻, 300.9 [M—H—132]⁻。 ¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ: 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-2'), 7.49 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz, H-6'), 6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-5'), 6.39 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 6.20 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-6), 5.46 (1H, H-1'), 3.50 ~ 4.32 (5H, m)。 ¹³C-NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ: 180.1 (C-4), 166.1 (C-7), 163.2 (C-5), 159.4 (C-9), 158.7 (C-2), 150.0 (C-4'), 146.5 (C-3'), 135.0 (C-3), 123.2 (C-6'), 123.0 (C-1'), 116.9 (C-5'), 116.5 (C-2'), 109.6 (C-1'), 105.7 (C-10), 100.0 (C-6), 94.8 (C-8), 88.1 (C-4'), 83.4 (C-2'), 78.8 (C-3'), 62.7 (C-5')。光谱数据与文献对照一致^[6], 鉴定该化合物为槲皮素-3-*O*-

α-*L*-阿拉伯糖苷。

化合物 : 淡黄色粉末 (甲醇), mp 174 ~ 176 。ES+MS m/z : 463.0 [M—H]⁻, 300.9 [M—H—162]⁻。 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 12.63 (1H, s, OH-5), 7.67 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz, H-6'), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-2'), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5'), 6.40 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 6.20 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-6), 5.38 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1'), 3.56 ~ 5.12 (6H, m)。 ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 178.0 (C-4), 164.6 (C-7), 161.7 (C-5), 156.8 (C-9), 156.7 (C-2), 148.9 (C-4'), 145.3 (C-3'), 134.0 (C-3), 122.5 (C-1'), 121.6 (C-6'), 116.4 (C-2), 115.7 (C-2'), 104.4 (C-10), 102.3 (C-1'), 99.1 (C-6), 94.0 (C-8), 76.3 (C-5'), 73.7 (C-3'), 71.7 (C-2'), 68.4 (C-4'), 60.6 (C-6')。光谱数据与文献对照一致^[7], 鉴定该化合物为槲皮素-3-*O*-β-*D*-半乳糖苷。

化合物 : 淡黄色粉末 (甲醇), mp 207 ~ 208.5 。ES+MS m/z : 599.2 [M—H]⁻, 446.9 [M—H—152]⁻, 300.9 [M—H—152—146]⁻。 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 7.32 (1H, dd, J = 2.1, 7.5 Hz, H-6'), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2'), 7.05 (2H, s, H-2''', 6'''), 6.89 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5'), 6.40 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 6.21 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-6), 5.49 (1H, br. s, H-1'), 0.92 (3H, d, J = 5.7 Hz, CH₃-5')。 ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 177.9 (C-4), 165.4 (C-7), 164.7 (C-7'''), 161.7 (C-5), 157.8 (C-9), 156.9 (C-2), 149.0 (C-4'), 145.9 (C-3''', 5'''), 145.7 (C-3'), 139.0 (C-4'''), 133.8 (C-3), 121.6 (C-6'), 121.0 (C-1'), 119.6 (C-1'''), 116.1 (C-2'), 116.0 (C-5'), 109.3 (C-2''', 6'''), 104.5 (C-10), 99.2 (C-6), 98.8 (C-1'), 94.1 (C-8), 72.2 (C-2'), 72.1 (C-4'), 71.1 (C-5'), 69.0 (C-3'), 18.0 (C-6')。光谱数据与文献对照一致^[8], 鉴定该化合物为 quercetin 3-rhamnoside-2''-gallate。

化合物 : 黄色粉末 (氯仿-甲醇), mp 275 ~ 277 。ES+MS m/z : 284.9 [M—H]⁻。 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 12.47 (1H, s, OH-5), 10.76 (1H, s, OH-7), 10.08 (1H, m, OH-4'), 9.37 (1H, m, OH-3'), 8.04 (2H, d, J = 9.5 Hz, H-2', 6'), 6.92 (2H, d, J = 9.5 Hz, H-3', 5'), 6.44 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-8), 6.19 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-6)。鉴定该化合物为山柰酚。

化合物 : 黄色粉末 (甲醇), mp 227 ~ 230 。

ESI-MS m/z : 431.0 $[M-H]^-$, 284.9 $[M-H-146]^-$. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.09 (2H, d, $J=8.9$ Hz, H-2', 6'), 6.95 (2H, d, $J=8.9$ Hz, H-3', 5'), 6.83 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-8), 6.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6), 5.55 (1H, s, H-1'), 3.85 (1H, d, $J=3.2$ Hz, H-5'), 3.65 (1H, dd, $J=9.4$, 3.4 Hz, H-2'), 3.32 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.2$ Hz, CH₃-5'). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 161.5 (C-7), 160.2 (C-5), 159.2 (C-4), 155.8 (C-9), 129.7 (C-2), 129.7 (C-6), 121.6 (C-1), 115.5 (C-3), 115.5 (C-5), 98.9 (C-6), 98.5 (C-1'), 94.5 (C-8), 71.6 (C-4'), 70.2 (C-3'), 70.1 (C-2'), 69.8 (C-5'), 17.9 (C-6'). 光谱数据与文献对照一致^[9], 鉴定该化合物为山柰酚-7-O- α -L-鼠李糖苷。

化合物: 类白色结晶(甲醇), mp 276~278。ESI-MS m/z : 328.9 $[M-H]^-$. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 10.82 (1H, s, OH-7), 9.68 (1H, s, OH-4), 9.38 (1H, s, OH-3), 7.52 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-2'), 7.40 (1H, dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, H-6'), 6.90 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-5'), 6.43 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-8), 6.37 (1H, d, $J=1.5$ Hz, H-6), 3.82 (3H, s, OCH₃-5) 和 3.71 (3H, s, OCH₃-3)。光谱数据与文献对照一致^[10], 鉴定该化合物为山核桃素。

化合物: 黄色结晶(甲醇), mp 306~308。

ESI-MS m/z : 314.9 $[M-H]^-$. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.72 (1H, s, OH-5), 10.87 (1H, s, OH-7), 9.80 (1H, s, OH-3), 9.43 (1H, s, OH-4), 7.55 (1H, d, $J=2.1$ Hz, H-2'), 7.45 (1H, dd, $J=2.1, 8.7$ Hz, H-6'), 6.91 (1H, d, $J=8.7$ Hz, H-5'), 6.41 (1H, d, $J=2.1$ Hz, H-8), 6.20 (1H, d, $J=2.1$ Hz, H-6)。光谱数据与文献对照一致^[11], 鉴定该化合物为异鼠李素。

参考文献:

- [1] 吴征镒主编. 云南植物志(第四卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1986.
- [2] 黄泰康主编. 现代本草纲目上卷 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.
- [3] 陈锦明, 秦延年, 舒伟. 羊蹄躅镇痛有效成分的研究 [J]. 徐州医学院学报, 1981, 1: 6-10.
- [4] 杨天明, 朱景申, 张长弓. 羊蹄躅的研究进展 [J]. 中药材, 2002, 25(11): 829-832.
- [5] 丁盈, 姜梅香, 周应军, 等. 桑叶降糖活性成分研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(6): 386-389.
- [6] 段静雨, 阮金兰. 小连翘化学成分研究 [J]. 中草药, 2005, 36(10): 1461-1463.
- [7] 陈江波, 冯峰. 四川寄生的化学成分研究 [J]. 中药材, 2007, 30(11): 1393-1395.
- [8] Isobe T, Kanazawa K, Fujimura M, et al. Flavonoids of *Polygonum sieboldi* and *P. filiforme* [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1981, 54: 3239.
- [9] 李宁, 李锐, 冯志国, 等. 过山藤中黄酮类成分的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(14): 1049-1053.
- [10] 黄开毅, 张冬松, 高慧媛, 等. 黄独的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(3): 145-147.
- [11] 王斌, 李慧梁, 汤建, 等. 藜芦的黄酮类化学成分研究 [J]. 药学服务与研究, 2007, 7(5): 347-349.

雷公藤红素衍生物的合成与评价

王家强¹, 刘军峰², 关玉昆¹, 赵烽¹, 许卉¹, 刘珂^{1,2,*}

(1. 烟台大学药学院, 烟台 264005; 2. 山东靶点药物研究有限公司, 烟台 264006)

摘要:目的 以蛋白酶抑制剂雷公藤红素为先导化合物进行结构修饰, 以期得到脂溶性的前体药物。方法 经常规提取分离得到雷公藤红素(), 通过脱水缩合方法和先成盐后酯化方法合成雷公藤红素衍生物; 采用MTT法研究了5个衍生物的细胞毒活性。结果 合成的5个衍生物经结构确证为雷公藤红素甲酯()、雷公藤红素苄酯()、雷公藤红素正十六醇酯()、雷公藤红素环氧丙酯()和雷公藤红素酰胺(); 5个衍生物除雷公藤红素酰胺外, 其余4个衍生物的细胞毒活性与母体相当, 均比阳性对照药顺铂的细胞毒活性强。结论 首次合成了雷公藤红素酯类衍生物, 且具有较强细胞毒活性。

关键词:雷公藤红素; 雷公藤红素甲酯; 雷公藤红素苄酯; 雷公藤红素正十六醇酯; 雷公藤红素环氧丙酯; 结构修饰; 细胞毒活性

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)02-0201-04

* 收稿日期: 2008-05-04

作者简介: 王家强(1983—), 男, 山东省临沂市人, 在读硕士。Tel: (0535) 6706030-8003 E-mail: wjq8283@126.com

* 通讯作者 刘珂 Tel: (0535) 6706066 E-mail: liuke@ytu.edu.cn