

补骨脂中两个新的黄酮类化合物

杨彤彤^{1,2}, 李 静¹, 秦民坚^{2*}, 赵 明¹, 欧阳臻¹, 付海珍¹

(1. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 2. 中国药科大学中药资源学研究室, 江苏 南京 210038)

摘要: 为了研究补骨脂的化学成分, 采用色谱法分离化合物, 根据理化性质和光谱数据鉴定化合物结构。分离鉴定了 2 个化合物: 2-(3, 4-二羟基)苯基-8, 8-二甲基-8*H*-吡喃并[2, 3-*h*]色烯-4-酮 (**1**) 和 5-(1-甲基-2-羟基)乙基-4, 5-二氢呋喃[2, 3-*h*]并 (4'-羟基-3', 5'-二甲氧基)-异黄酮 (**2**)。化合物 **1** 和 **2** 均为新化合物, 分别命名为补骨脂色烯黄酮 (coryfolia D) 和补骨脂新异黄酮 (bavarigenin)。

关键词: 补骨脂; 补骨脂色烯黄酮; 补骨脂新异黄酮

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 12-1387-04

Two new compounds from *Psoralea corylifolia* L.YANG Tong-tong^{1,2}, LI Jing¹, QIN Min-jian^{2*}, ZHAO Ming¹, OUYANG Zhen¹, FU Hai-zhen¹

(1. School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China;

2. Department of Resource Science of Chinese Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China)

Abstract: To study the chemical constituents of the fruits of *Psoralea corylifolia* L., the constituents were isolated and purified by chromatography. Two new compounds were isolated from the ethyl acetate-soluble fraction of the ethanol extract. On the basis of chemical and spectroscopic data 1D and 2D NMR, they were identified as 2-(3, 4-dihydroxyphenyl)-8, 8-dimethyl-8*H*-pyrano[2, 3-*h*]chromen-4-one (**1**) and 5-(2-hydroxyl-1-methyl)-ethyl-4, 5-dihydrofurano[2, 3-*h*](4'-hydroxyl-3', 5'-dimethoxy)-isoflavone (**2**), and named as coryfolia D and bavarigenin separately.

Key words: *Psoralea corylifolia*; coryfolia D; bavarigenin

中药补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实, 性温、味辛, 具补肾助阳之功效, 主治肾虚冷泻、小便频数、阳痿、腰膝冷痛、虚寒喘咳, 外用治白癜风^[1]。现代药理研究表明补骨脂具有多方面的生理活性^[2]。国内外学者对补骨脂的化学成分进行了大量的研究, 从中发现了一系列化合物。为研究补骨脂的生物活性成分, 作者对其进行了进一步的研究, 从中分离得到了两个新化合物: 补骨脂色烯黄酮 (coryfolia D) 和补骨脂新异黄酮 (bavarigenin)。

化合物 **1** 黄色针状结晶, 易溶于乙酸乙酯、甲醇, mp 213~215 °C, UV (EtOH) λ_{\max} : 268, 342 nm;

ESI-MS 显示准分子离子峰为 m/z 337 $[M+H]^+$, HR-ESI-MS 显示 m/z 337.105 1 $[M+H]^+$, ($C_{20}H_{17}O_5$, 计算值为 337.107 0), 从而推断该化合物的分子式为 $C_{20}H_{16}O_5$, 相对分子质量为 336, 不饱和度为 13。

经查阅文献, 发现该化合物的 ¹H 和 ¹³C NMR 数据 (表 1) 与化合物 corylifol C^[3] 的数据相似, 说明该化合物的母核及取代情况与 corylifol C 基本相似。¹H NMR (CD_3COCD_3 , 300 MHz) δ : 6.67 (1H, s) 是黄酮的 3-H, 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 和 6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 一对苯环上的邻位偶合氢, 分别为黄酮 A 环上的 5-、6-H, 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)、7.35 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz) 和 6.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz) 构成一组 AMX 的偶合系统, 分别为黄酮 B 环的 2'-、6'-和 5'-H。¹³C NMR (CD_3COCD_3 , 75 MHz) δ : 147.9 (C-2), 113.6 (C-3), 183.0 (C-4), 125.9 (C-5), 114.4 (C-6), 161.7

收稿日期: 2009-08-31.

*通讯作者 Tel: 86-25-85391290, Fax: 86-25-85301528,

E-mail: minjianqin@sina.com

(C-7), 107.7 (C-8), 163.6 (C-9), 116.6 (C-10), 126.2 (C-1'), 119.3 (C-2'), 146.9 (C-3'), 149.2 (C-4'), 117.3 (C-5'), 126.8 (C-6')。

与 corylifol C 相比, 该化合物的相对分子量比 corylifol C (m/z 338) 少 2, 说明其可能比 corylifol C 少 2 个氢; 另外, 该化合物的 ^1H 和 ^{13}C NMR 中不存在异戊烯基信号, 但是出现了一对相互耦合的烯氢: δ 5.95 (1H, d, $J = 10.0$ Hz) 和 δ 6.85 (1H, d, $J = 10.0$ Hz) 以及与其相对应的烯碳信号 δ 132.5 和 δ 115.6。这与化合物 corylifol C 中的 7-OH 与 8-异戊烯基发生环合后可能出现的情况比较吻合。经过与化合物 maackiapentone^[4] 的核磁数据进行比对, 可以确认该化合物中存在 2, 2-二甲基吡喃环的结构, 且在 HMBC 中能看到 δ 6.85 的 H 与 δ 161.7 (C-7)、107.7 (C-8)、163.6 (C-9) 均存在相关, 说明在 HMQC 中与 δ_{H} 6.85 相关的 δ_{C} 115.64 与黄酮 A 环的 C-8 相连, 从而对相关的核磁信号归属如下: ^1H NMR (CD_3COCD_3 , 300 MHz) δ : 1.49 (6H, s, 5'', 6''-H), 5.95 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 3''-H), 6.85 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 4''-H); ^{13}C NMR (CD_3COCD_3 , 75 MHz) δ : 79.9 (C-2''), 132.5 (C-3''), 115.6 (C-4''), 29.1 (C-5'', 6'')。

综上所述, 确定该化合物的结构为 2-(3, 4-二羟基)苯基-8, 8-二甲基-8H-吡喃并[2, 3-h]色烯-4-酮 (图

1), 命名为补骨脂色烯黄酮 (corylifol D)。

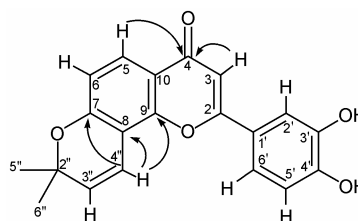


Figure 1 The structure and the key HMBC correlations of compound 1

化合物 2 无色针状结晶, mp 196~198 °C, FeCl_3 反应呈蓝色, UV (EtOH) λ_{max} : 252, 311 nm; IR (KBr) ν : 3 300, 2 966, 2 931, 1 629, 1 589, 1 122 cm^{-1} ; ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 398 $[\text{M}]^+$, HR-ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 421.127 6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$, 计算值为 421.125 7)。

该化合物 ^1H NMR (表 1) 中的 δ 8.21 (1H, s) 是异黄酮 2 位质子的特征信号, 结合 ^{13}C NMR 中的 δ 178.0 (异黄酮的 C-4) 推断该化合物为异黄酮类化合物, 另外, 该化合物的 UV (EtOH) λ_{max} : 252, 311 nm 也显示异黄酮类化合物的特征吸收。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ : 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz) 和 δ 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz) 为苯环上的一对

Table 1 NMR data of compound 1 and 2

Compound 1				Compound 2			
No.	δ_{H}	δ_{C}	HMBC	No.	δ_{H}	δ_{C}	HMBC
2		147.9		2	8.21 (1H, s)	154.7	C-3, 4, 9, 1'
3	6.67 (1H, s)	113.6	C-2, 4, 10	3		126.1	
4		183.0		4		178.0	
5	7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)	125.9	C-4, 7, 9, 10	5	8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	128.5	C-4, 7, 9
6	6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)	114.4	C-7, 8, 10	6	6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)	109.9	C-7, 8, 10
7		161.7		7		166.8	
8		107.7		8		115.1	
9		163.6		9		155.2	
10		116.6		10		119.4	
1'		126.2		1'		123.8	
2'	7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)	119.3	C-2, 3', 4', 6'	2'	6.83 (1H, s)	107.9	C-3, 1', 4', 6'
3'		146.9		3'		149.2	
4'		149.2		4'		137.1	
5'	6.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz)	117.3	C-1', 3', 4'	5'		149.2	
6'	7.35 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz)	126.8	C-2', 4'	6'	6.83 (1H, s)	107.9	C-3, 1', 2', 4'
2''		79.9		1''	3.33 (2H, dq)	30.2	C-7, 8, 9, 2'', 3''
3''	5.95 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)	132.5	C-8, 2'', 5'', 6''	2''	5.01 (1H, m)	88.7	C-7, 4'', 5''
4''	6.85 (1H, d, $J = 10.0$ Hz)	115.6	C-7, 8, 9, 2''	3''	2.12 (1H, m)	42.0	C-1'', 2'', 4'', 5''
5''	1.49 (3H, s)	29.1	C-2'', 3''	4''	3.68 (2H, dq)	64.5	C-2'', 3'', 5''
6''	1.49 (3H, s)	29.1	C-2'', 3''	5''	1.03 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)	12.3	C-2'', 3'', 4''
				-OCH ₃	3.87 (6H, s)	56.9	C-3', 5'

邻位偶合氢, 根据化学位移以及在 HMBC 中能看到 δ 8.03 的 H 与 δ 178.0 (C-4) 远程相关, 故把其分别归属为异黄酮 A 环上的 5-、6-H; 6.83 (2H, s) 为苯环上对称的 2 个质子信号, 在 HMBC 中与 δ 126.1 和 δ 123.8 (一般为异黄酮的 3、1'-C) 相关, 所以把其归属为异黄酮 B 环上的 2' 和 6'-H; δ 3.87 (6H, s) 为对称的 2 个甲氧基质子信号, 可归属为异黄酮 B 环上的 3' 和 5'-OCH₃。

结合 HMQC、HMBC 谱, 以及通过与化合物 bavadin^[5] 的碳谱数据进行比较, 可以对该化合物异黄酮骨架的碳信号归属如下: ¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz) δ : 154.7 (C-2), 126.1 (C-3), 178.0 (C-4), 128.5 (C-5), 109.9 (C-6), 166.8 (C-7), 115.1 (C-8), 155.2 (C-9), 119.4 (C-10), 123.8 (C-1'), 107.9 (C-2', 6'), 149.2 (C-3', 5'), 137.1 (C-4')。

在 HMQC 中, δ_{H} 3.33 (2H, dq, 1"-H) 与 δ_{C} 30.2 (C-1") 相关组成[CH₂], δ_{H} 5.01 (1H, m, 2"-H) 与 δ_{C} 88.7 (C-2") 相关组成[CH], δ_{H} 2.12 (1H, m, 3"-H) 与 δ_{C} 42.0 (C-3") 相关组成[CH], δ_{H} 3.68 (2H, dq, 4"-H) 与 δ_{C} 64.5 (C-4") 相关组成[CH₂], δ_{H} 1.03 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 5"-H) 与 δ_{C} 12.3 (C-5") 的相关组成[CH₃]。在 ¹H-¹H COSY 谱中, δ 3.33/ δ 5.01、 δ 5.01/ δ 2.12、 δ 2.12/ δ 3.68 和 δ 2.12/ δ 1.03 处的相关点说明该化合物存在如下结构单元 -CH₂-CHR-CH(CH₃)-CH₂-, 左端为 C-1", 右端为 C-4"。在 HMBC 谱中, 可看到 δ_{H} 3.33 (1"-H) 与 δ 115.1 (C-8)、 δ 166.8 (C-7) 和 δ 155.2 (C-9) 相关, 所以推断 C-1" 与异黄酮的 C-8 直接相连; δ_{H} 5.01 (2"-H) 与 δ 166.8 (C-7) 相关, 且化学位移偏低场, 故推断 C-2" 通过 O 连接于异黄酮的 C-7。在核磁共振 NOE 试验中, 饱和 2" 位质子, 观察到 5" 质子的积分信号增加 15%, 由此确定 2"-H 与 5"-H 接近, 说明 2" 和 3" 的质子为反式取代。

至此, 该化合物结构还剩下 C-4' 和 C-4" 上的取代基未定, 在 ¹H, ¹³C NMR 也未出现任何相关信号。在

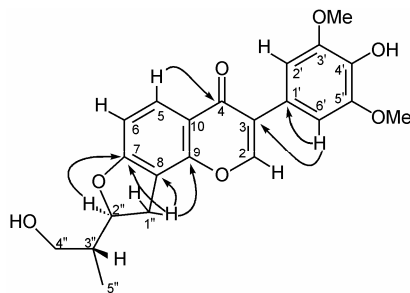


Figure 2 The structure and the key HMBC correlations of compound 2

前述结构推断过程中, 可以确定 22 个碳、20 个氢、5 个氧的归属, 与高分辨质谱给出的分子式 C₂₂H₂₂O₇ 比较, 显示该化合物中还应该有 2 个羟基, 分别为 4' 和 4"-OH。

综上所述, 确定该化合物的结构为 5-(1-甲基-2-羟基) 乙基-4, 5-二氢呋喃 [2, 3-h] 骈 (4'-羟基-3', 5'-二甲氧基)-异黄酮 (图 2), 命名为补骨脂新异黄酮 (bavarigenin)。

实验部分

1 仪器和试剂

熔点用 X-4 型显微熔点测定仪测定 (未校正); 红外光谱用 Shimadzu FTIR-8400S 型红外光谱仪测定 (KBr 压片); 紫外光谱用 Shimadzu UV-2501PC 测定; 核磁共振用 BrukerACF-500 核磁共振仪测定 (TMS 为内标); 质谱用 Agilent 1100 型质谱仪测定。薄层板和柱层析硅胶均为青岛海洋化工厂生产。所用试剂均为分析纯。补骨脂药材购自江苏省药材公司, 经中国药科大学中药资源学研究室秦民坚教授鉴定为补骨脂 (*Psoralea corylifolia* L.) 的干燥果实。

2 提取和分离

补骨脂药材 16.7 kg, 用 75% 乙醇以 3 mL·min⁻¹ 的速度渗漉法提取, 提取液减压浓缩至无醇味, 依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取, 乙酸乙酯萃取部分得浸膏 1 200 g。取 200 g 反复经硅胶柱色谱洗脱, 再由 Sephadex LH-20 柱纯化 (甲醇洗脱) 得化合物 1 (8 mg); 石油醚-乙酸乙酯 (4:1, v/v) 洗脱部分经 Sephadex LH-20 柱纯化 (甲醇洗脱) 得化合物 2 (12 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1 黄色针状结晶, 易溶于乙酸乙酯、甲醇, mp 213~215 °C, UV (EtOH) λ_{max} : 268, 342 nm; ESI-MS m/z 337 [M+H]⁺, 相对分子质量为 336, HR-ESI-MS m/z 337.105 1 [M+H]⁺, (C₂₀H₁₇O₅, 计算值为 337.107 0), ¹H 和 ¹³C NMR 数据见表 1。

化合物 2 无色针状结晶, [α]_D²⁵ -85 (c 1.05, MeOH), mp 196~198 °C, FeCl₃ 反应呈蓝色, UV (EtOH) λ_{max} : 252, 311 nm; IR (KBr) ν : 3 300, 2 966, 2 931, 1 629, 1 589, 1 122 cm⁻¹; ESI-MS m/z 398 [M]⁺, 相对分子质量为 398, HR-ESI-MS m/z 421.127 6 [M+Na]⁺ (C₂₂H₂₂O₇Na, 计算值为 421.125 7), ¹H 和 ¹³C NMR 数据见表 1。

References

- [1] The State Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: 129.
- [2] Wang SY. A survey of pharmacological effects on *Psoralea corylifolia* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2006, 17: 1081-1082.
- [3] Yin S, Fan CQ, Wang Y, et al. Antibacterial prenylavone derivatives from *Psoralea corylifolia*, and their structure-activity relationship study [J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12: 4387-4392.
- [4] Li X, Wang D, Xia MY, et al. Cytotoxic prenylated flavonoids from the stem bark of *Maackia Amurensis* [J]. Chem Pharm Bull, 2009, 57: 302-306.
- [5] Yang TT, Qin MJ. Isolation and structure of a new isoflavone identification from *Psoralea corylifolia* [J]. Acta Pharm Sin (药理学报), 2006, 41: 76-79.

2010 年全国医院药学（药事管理）学术会议征文通知

随着医药卫生体制改革不断深入以及国家基本药物目录的出台，医院药事管理工作将面临新的机遇和考验，医院药学部门的职能也将随之转变。新形势下如何更好地保障临床用药安全，已成为行业内共同关注的问题。为加强药事管理工作，提升医院药学部门和药师在医疗工作中的作用，中国药学会医院药学专业委员会拟在 2010 年第三季度主办以药事管理为主题的全国医院药学学术会议。现向全国药学各专业人员征文，有关内容如下。

1. 征文内容 我国药事管理的现状和前途；国内外药事管理动态；管理学在药事管理方面的应用；药事管理与药政管理、药政法规、法令之间的联系；药品质量、特殊药品及药品经济管理理论和经验；我国医院药学的人才现状和专业人才的培养；电脑在药事管理中的应用；药事管理与国家基本药物制度及医药体制改革的关系；医院药学研究中的新技术、新成果；药事管理学科建设对药品监管实践的作用；其他医院药学的有关热点问题。

2. 征文要求 未公开发表的论文均可作为本次会议的征文稿件。所有征文均需另附 800 字左右的摘要。最好发电子邮件，请注明作者详细联系地址和电话。论文截止日期：2010 年 5 月 31 日。地址：武汉市胜利街 155 号，邮政编码：430014，电话：027-82836596；E-mail: h_82809190@126.com。请注明“会议征文”字样，以免同正常稿件混淆。

3. 说明 会议将编辑论文集；与会代表将获取论文证书和中国药学会继续教育学分证书。会议地点银川。会议具体时间和地点将另行通知。

中国药学会医院药学专业委员会
《中国医院药学杂志》编辑部