

基于木犀草素结构的氨基醌合成和抗氧化性研究

王 建^{1*}, 姚东瑞², 王芙蓉³, 丁顺权³, 缪欣彤³, 刘玮炜^{4*}, 陶传洲¹

¹ 淮海工学院化工学院, 连云港 222005; ² 江苏省中国科学院植物研究所, 南京 210014;

³ 淮海工学院药学院; ⁴ 淮海工学院研究生处, 连云港 222005

摘要: 将具有氨基的活性基团引入到木犀草素分子结构中 6' 位。一是起到增强药效的作用, 二是可以对整个分子的脂/水分布系数作一个调整, 影响先导化合物的药代动力学参数, 以便进行药理试验其抗炎活性。以木犀草素为原料, 分别与脂肪胺、醇胺、苄胺等反应, 在特定酸度下, 经空气氧化及迈克尔加成反应合成较稳定的基于木犀草素结构的氨基醌类化合物。合成步骤较少, 反应条件温和, 环境污染小。对目标化合物用红外、紫外、核磁共振和质谱等进行结构表征。对产物的抗氧化性及水溶性进行初步研究。

关键词: 木犀草素; 氨基; 醌; 合成; 抗氧化性; 水溶性

中图分类号: O629.9; O622.4; O622.6 文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.10.018

Synthesis and Antioxidant Activity of Aminoquinones Based on Luteolin Structure

WANG Jian^{1*}, YAO Dong-rui², WANG Fu-rong³, DING Shun-quan³,

MIAO Xin-tong³, LIU Wei-wei^{4*}, TAO Chuan-zhou¹

¹ School of Chemical Engineering, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China;

² Institute of Botany, Jiangsu Province and Chinese Academy of Sciences, Nanjing 210014, China;

³ School of Pharmacology, Huaihai Institute of Technology;

⁴ Graduate Office, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China

Abstract: In order to enhance the pharmacologically activity of luteolin, the active group with amino is introduced into the 6' position of molecular structure of luteolin. Firstly, it will play a role in enhancing efficacy. Secondly, the entire molecule can be adjusted for the lipid/water distribution coefficient. Hence the pharmacokinetic parameters of the lead compound are affected. Therefore the pharmacological testing of anti-inflammatory activity can be conducted. Luteolin as the raw material, reacted with fatty amine, alcohol amine, benzylamine by continuous reaction of air oxidation and Michael addition at a specific acidity. Relatively stable aminoquinone compounds based on luteolin structure were synthesized. This method had the characteristics of fewer steps, mild reaction conditions and environmentally friendly. The targeted compounds were structurally characterized by IR, UV, NMR and MS. The antioxidant properties and water solubility of the products were studied preliminarily.

Key words: luteolin; amino; quinone; synthesis; antioxidant properties; water solubility

木犀草素化学名为 3', 4', 5, 7-四羟基黄酮, 在热水微溶, 冷水则很难溶解。对其抗氧化性机制的结构-活性关系的研究发现各个环上酚羟基活性相差较大, B 环酚羟基活性最高, C 环为色原酮结构, 其上的羟基活性其次, A 环酚羟基活性最弱^[1]。因此, 在木犀草素的结构中, 使其具有生理活性的, 是 A 环和 B 环上的酚羟基和 C 环上的 α 、 β -不饱和环

酮结构。在物质的量浓度相同时, 木犀草素抗氧化活性在槲皮素及辣椒素等同为黄酮类化合物中是最好的^[2]。木犀草素可用作食品防腐剂^[3]。目前有关木犀草素衍生物的报道较少^[4-6]。陈元柱等从结构化学的角度, 阐明多数临床使用的非甾体抗炎药的结构中, α 、 β -不饱和羰基结构使药物具有抗炎和抗癌活性^[7]。Kupchan 等通过对前人抗癌、抗炎天然化合物构效关系的研究总结, 认为产生抗癌、抗炎活性必需的基团是 α 、 β -不饱和环酮^[8,9]。而一些药效较好的药物, 其分子结构特征多数是具有氨基或其经过衍化, 如噻嗪类、邻氨基芳酸类、还有吡唑酮

收稿日期: 2017-02-23 接受日期: 2017-06-08

基金项目: 江苏省优势学科建设工程资助 (BK20130404); 海洋公益性行业科研专项经费 (201505023); 连云港市科技攻关计划-农业攻关 (CN1401)

* 通信作者 E-mail: 1984000007@hhit.edu.cn

类等。作者据此设计木犀草素的衍生物,期望得到水溶性好、毒性低和药效好的药物。目前,对黄酮类化合物的结构修饰主要集中在对其 C2、C3、C6、C8、C3' (或 C5')、C4' 等位进行的化学改性,引入卤素、烷氧基、芳基、吡啶基、氨基、羧基、磺酸基、磷酸基等基团,以此来改善其溶解性,提高其生物活性和生物利用度^[10]。而在 6' 位引入氨基未见报道。我们设法将具有氨基的活性基团引入到木犀草素分子结构中 6' 位,一是起到增强药效的作用,二是可以对整个分子的脂/水分布系数作一个调整,影响先导化合物的药代动力学参数,并做出改善,以便进行药理试验,测定其抗炎活性^[11,12]。

1 材料与仪器

1.1 主要试剂和药品

木犀草素,AR,西安玉泉生物科技有限公司;丙胺 99%,天津市福晨化学试剂厂;仲丁胺 99%,二甘醇胺(DGA)98%,N-苄基异丙胺 97.0%,N-苄基甲胺 97%,3-二甲胺基丙胺 99%,3-二乙胺基丙胺 99%,DPPH 98%,均为 Aladdins 试剂,上海晶纯实业有限公司;乙胺,CP(沪试)65%~70%水溶液,丁胺 AR(沪试)≥99.0%,乙醇胺,AR(沪试)99%,异丙醇胺 CP(沪试)≥98.0%,二乙醇胺 CP(沪试)98%,氨基丙醇 CP(沪试),苄胺 CP(沪试)≥98.5% 均购自国药集团化学试剂有限公司;Vc,99%,上海子钦化工有限公司。

1.2 主要实验仪器

紫外分光光度计,型号:UV-Vis 2550 日本岛津仪器公司;傅立叶变换红外光谱仪,型号:Nicolet-is10,德国 Bruker;Bruker ASCEND TM 500 型核磁共振波谱仪;质谱仪 1260/6230,Agilent TOF LC/MS。

2 实验方法

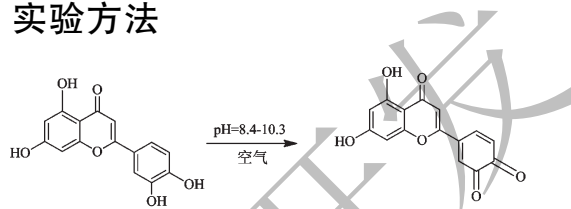


图 1 木犀草素醌的制备

Fig. 1 Preparation of quinone of luteolin

2.1 木犀草素醌的制备^[13]

一定量的木犀草素,加入乙醇并在超声波作用下溶解。缓慢滴入氢氧化钠溶液,调节 pH 至 9.2,溶液变成深红色,得到木犀草素相应的醌。

2.2 氨基木犀草素醌的合成

取适量胺,加入乙醇溶解,滴入上述木犀草素溶液中,在一定温度下反应,得到基于木犀草素结构的氨基醌类化合物。

2.2.1 4-(5,7-二羟基-4-氧代-4H-色烯-2-基)-5-(乙氨基)环己-3,5-二烯-1,2-二酮(a)

称取 1.00 g (0.0035 mol) 木犀草素,加入 100 mL 乙醇,搅拌溶解后得淡黄色木犀草素溶液。称取

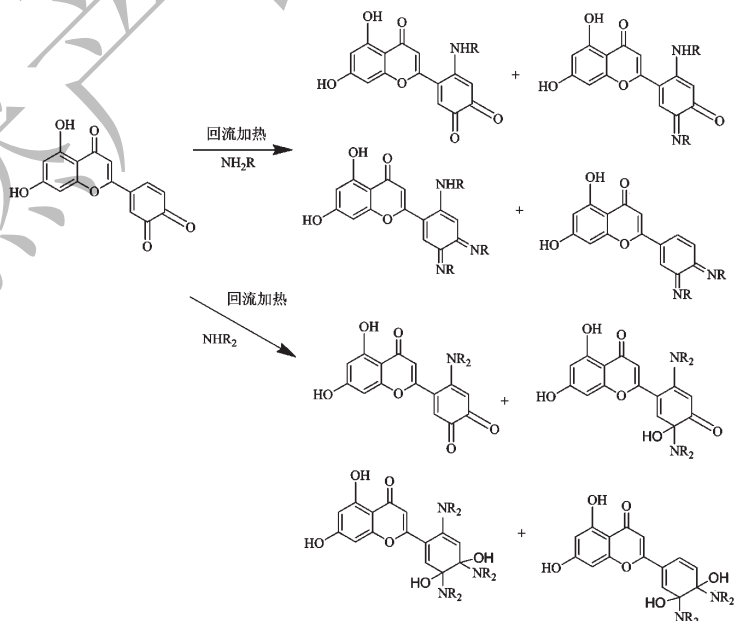


图 2 基于木犀草素结构的氨基醌类化合物的合成

Fig. 2 Synthesis of aminoquinone compounds based on luteolin structure

70% 乙胺水溶液 0.29 g (0.0045 mol) 溶于 10 mL 乙醇溶液中, 加入木犀草素溶液中。再将氢氧化钠溶液缓慢滴加到上述反应溶液中, 用精密 pH 试纸调节 pH 为 9.2, 在 50 °C 下恒温反应。TLC 跟踪反应进程 (展开剂为: 甲醇: 氯仿体积比 = 1.5: 9.0, 加入几滴氨水)。4 h 反应结束, 反应液缓慢冷却至室温, 抽滤, 收集滤渣。滤液旋转蒸发, 将析出固体与以上滤渣混合后, 用无水乙醇洗涤, 最终得产物 0.82 g, 产率 72%。

2.2.2 4-(5,7-二羟基-4-氧代-4H-色烯-2-基)-5-(丙氨基)环己-3,5-二烯-1,2-二酮(**b**)

称取 1.00 g (0.0035 mol) 木犀草素, 加入 100 mL 无水乙醇, 得木犀草素溶液。称取丙胺 0.27 g (0.0105 mol) 溶于 10 mL 乙醇中, 加入木犀草素溶液中。其余操作类似 2.2.1。6 h 反应结束, 最终得产物 0.89 g, 产率 76%。

2.2.3 (E)-2-(6-(丁氨基)-3-(丁氨基)-4-氧环己-1,5-二烯-1-基)-5,7-二羟基-4H-色烯-4-酮(**c**)

操作同 2.2.2, 称取丁胺 0.27 g (0.0105 mol) 替代丙胺, 最终得产物 (**c**) 0.66 g, 产率 55%。

2.2.4 4-(仲丁氨基)-5-(5,7-二羟基-4-氧代-4H-色烯-2-基)环己-3,5-二烯-1,2-二酮(**d**)

操作同 2.2.2, 称取仲丁胺 0.27 g (0.0105 mol) 替代丙胺, 最终得产物 0.82 g, 产率 68%。

2.2.5 4-(5,7-二羟基-4-氧-4H-色烯-2-基)-5-((2-羟乙基)氨基)环己-3,5-二烯-1,2-二酮(**e**)

反应操作同 2.2.1, 称乙醇胺 0.21 g (0.0035 mol) 替代 70% 乙胺水溶液。升温至 65 °C 恒温反应。TLC 跟踪反应进程 (展开剂为: 甲醇: 氯仿体积比 = 1: 5), 3 h 后反应结束。反应液旋转蒸发, 去除乙醇和水等溶剂。得到深褐色溶液且有少量的固体析出。将溶液用少量的乙醇反复冲洗, 有大量咖啡色粉末固体析出, 抽滤, 晾干。得到产物 0.78 g, 产率 78%。

2.2.6 2-((3E,4E)-3,4-二((2-羟基丙基)亚氨基)环己-1,5-二烯-1-基)-5,7-二羟基-4H-色烯-4-酮(**f**)

操作同 2.2.5, 取 0.26 g (0.0035 mol) 异丙醇胺替代乙醇胺, 得到产物 0.82 g, 产率 82%。

2.2.7 4-(5,7-二羟基-4-氧代-4H-色烯-2-基)-5-((2-羟基乙氧基)乙氨基)环己-3,5-二烯-1,2-二酮(**g**)

称取 0.50 g (0.00175 mol) 木犀草素, 用乙醇 100 mL 溶解。二甘醇胺 0.20 g (0.00190 mol), 用乙醇溶解后滴入木犀草素溶液。反应条件同 2.2.

5. 4 h 后, 反应结束。将反应液旋转蒸发, 得黑色油状固体。用乙醇反复洗涤, 黑色油状物开始硬化, 固体大量析出。过滤, 室内自然晾干, 重 0.46 g, 产率 92%。

2.2.8 2-(3,4-二((2-羟基乙基)氨基)-3,4-二羟环己-1,5-二烯-1-基)-5,7-二羟基-4H-色烯-4-酮(**h**)

取 0.50 g (0.00175 mol) 木犀草素, 用 100 mL 乙醇溶解。0.185 g (0.00175 mol) 二乙醇胺加适量乙醇溶解, 滴入木犀草素溶液。反应条件同 2.2.5。3.5 h 后反应完毕。分离操作同 2.2.5, 重 0.44 g, 产率 88%。

2.2.9 2-((3E,4E)-3,4-二((3-羟丙基)亚氨基)环己-1,5-二烯-1-基)-5,7-二羟基-4H-色烯-4-酮(**i**)

反应操作同 2.2.8, 用 0.13 g (0.00175 mol) 氨基丙醇替代二乙醇胺, 4 h 反应完毕。将反应液旋转蒸发, 得浓缩深褐色溶液, 在红外灯下烘干, 得黑色油状固体, 分离操作同 2.2.5, 重 0.425 g, 产率 85%。

2.2.10 4-苄基氨基-5-(5,7-二羟基-4-氧代-4H-色烯-2-基)-[1,2]苯醌(**j**)

反应操作同 2.2.1, 取 0.37 g (0.0035 mol) 苄胺替代 70% 乙胺水溶液, TLC 跟踪反应进程 (展开剂为: 甲醇: 氯仿体积比 = 1: 4, 加几滴氨水), 4 h 后反应结束。将反应液旋转蒸发, 得到褐色固体。分离操作同 2.2.5, 得到产物 0.95 g, 产率 70.1%。

2.2.11 2-[3,4-双-(苄基-异丙基-氨基)-3,4-二羟基-环己-1,5-二烯基]-5,7-二羟基-色烯-4-酮(**k**)

反应操作同 2.2.10, 取 0.52 g (0.0035 mol) N-苄基异丙胺代替苄胺。5 h 后反应结束。分离操作同 2.2.5, 得到产物 1.26 g, 产率 83.0%。

2.2.12 5,7-二羟基-2-[3,4,6-三-(苄基-甲基-氨基)-3,4-二羟基环己-1,5-二烯基]-色烯-4-酮(**l**)

反应操作同 2.2.10, 取 0.42 g (0.0035 mol) N-苄基甲胺代替苄胺。4 h 后反应结束。分离操作同 2.2.5, 得到产物 1.21 g, 产率 85.0%。

2.2.13 2-[6-(3-二甲氨基-丙基氨基)-3,4-双-(3-二甲氨基-丙基亚氨基)-环己-1,5-二烯基]-5,7-二羟基-色烯-4-酮(**m**)

反应操作同 2.2.10, 取 0.36 g (0.0035 mol) 3-二甲胺基丙胺代替苄胺。3 h 后反应结束。分离操作同 2.2.5, 得到产物 0.991 g, 产率 73.0%。

2.2.14 2-[3,4-双-(3-二甲氨基-丙基亚氨基)-环己-1,5-二烯基]-5,7-二羟基-色烯-4-酮(**n**)

反应操作同 2.2.10。称 0.46 g (0.0035 mol) 3-

二乙胺基丙胺代替苄胺。5 h 后反应结束。分离操作同 2.2.5, 得到产物 1.12 g, 产率 77.2%。

2.3 产物抗氧化性分析

2.3.1 实验原理

通过考察产物清除 DPPH 自由基能力, 测定其抗氧化活性。DPPH 法依据: DPPH 自由基单电子在 517 nm 处有一强吸收, 故其醇溶液为紫色。而当单电子与自由基清除剂配对后吸收逐渐消失, 其褪色程度与其接受电子数量成定量关系, 可用紫外-分光光度计进行快速定量分析。为更直观表现待测物质抗氧化性能力, 选择 Vc 作为对照。

2.3.2 实验步骤

0.00394 g DPPH (0.1 mmol/L) 用 100 mL 无水乙醇和蒸馏水体积比为 1:1 作为溶剂溶解, 避光保存。取 0.005 g Vc 用 10 mL 上述溶剂溶解 (0.5 mg/mL), 作为对照。取测试样 0.005 g 也同样用 10 mL 上述溶剂溶解 (0.5 mg/mL)。

取 2 mL 待测样品溶液及与 2 mL DPPH 溶液混合摇匀, 室温下避光静置 30 min 后测定其吸光度 A_i , 同时测定 2 mL DPPH 溶液与 2 mL 溶剂混合后的吸光度 A_0 , 以及 2 mL 待测样品溶液与 2 mL 溶剂混合后的吸光度 A_j 。根据清除率 $P = \{1 - (A_i - A_j) / A_0\} \times 100\%$, 计算自由基清除能力。

2.4 产物水溶性分析

2.4.1 实验原理

根据平衡溶解度的常用测定方法配制样品饱和溶液。称量一定质量的样品, 先后加入一定量的纯水置恒温条件下振荡至平衡, 经滤膜过滤, 取滤液分析, 测定样品在溶液中的实际浓度。

2.4.2 实验步骤^[14]

取样品 10 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加水溶解, 稀释至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 0.2000 mg/mL 的对照品贮备液。分别移取上述贮备液 0.10、0.20、0.30、0.40、0.50、0.60、0.70、0.80 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加水稀释并定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 2.00、4.00、6.00、8.00、10.00、12.00、14.00、16.00 g/mL 的样品系列标准溶液。按照其紫外-可见分光光度法在最大吸收波长处测定吸光度。以样品的质量浓度 (p) 为横坐标, 吸光度 (A) 为纵坐标进行线性回归。取一定质量样品置 25 mL 具塞三角瓶中, 加水 10 mL, 密塞, 配制成过饱和溶液。60 °C 水浴加热并超声 1 h 至样品不再溶解, 放入恒温水浴锅中, 温度保持 (20 ± 1) °C, 静置 24 h。达到平衡后, 饱和溶液用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,

精密移取该滤液 0.50 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加水稀释并定容至刻度, 摇匀。测定其吸光度, 根据标准曲线计算其平衡溶解度, 结果见表 2。

3 实验结果

3.1 产物 (a)

咖啡色固体; mp. > 300 °C。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 265, 273。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3430 (s), 1640 (m), 1569 (s), 1415 (s), 1255 (w), 1112 (w), 1044 (w), 1015 (w), 808 (w), 668 (m), 648 (m), 619 (m), 527 (w)。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 6.61 (s, 1H, H-8), 6.31 ~ 6.29 (m, 1H, H-4), 6.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-18), 5.02 (s, 2H, OH-15, OH-17), 4.25 (s, 1H, H-16), 3.80 (s, 1H, H-1), 3.14 (dd, $J = 14.8, 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.82 (s, 1H, NH)。HRMS (ESI) [Found: m/z 327.0725 (M), calcd for: C₁₇H₁₃NO₆: 327.0743。

3.2 产物 (b)

咖啡色固体; mp. > 300 °C。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 265。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3425 (s), 1639 (s), 1559 (s), 1416 (s), 1339 (w), 1119 (m), 1051 (w), 1021 (m), 927 (w), 807 (m), 645 (m), 624 (m), 526 (m)。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.18 (s, 1H, H-10), 6.61 (d, 2H, H-16, 6.28 (s, 1H, H-18), 6.15 (s, 1H, H-4), 5.90 (s, 1H, OH-17), 5.28 (s, 1H, OH-15), 3.10 ~ 3.06 (m, 1H, H-22), 2.99 (d, 1H, H-1), 1.44 (d, 1H, NH-25), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-23), 0.83-0.69 (m, 3H, H-25); HRMS (ESI) [Found: m/z 341.0896 (M), calcd for: C₁₈H₁₅NO₆: 341.0899。

3.3 产物 (c)

咖啡色固体; mp. > 300 °C。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 265。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3432 (s), 1639 (m), 1558 (s), 1418 (s), 1114 (m), 1044 (w), 1014 (w), 924 (w), 806 (w), 649 (m), 619 (m), 527 (w); ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.25 (s, 1H, H-8), 6.34 (s, 1H, H-15), 6.21 ~ 6.11 (m, 1H, H-17), 6.03 (s, 1H, H-4), 5.94 (s, 1H, OH-16), 5.81 (s, 1H, OH-14), 5.16 (s, 1H, H-1), 3.65 (s, 4H, H-24, H-21), 3.63 (s, 1H, H-30), 3.59 (dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 5H, H-29), 3.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-28), 3.29 (s, 1H, H-25), 3.05 (s, 1H, H-25), 1.85 (s, 1H, NH), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H, H-22, H-27); HRMS (ESI)

[Found: m/z 410. 1839 (M), calcd for: $C_{23}H_{26}N_2O_5$: 410. 1842。

3.4 产物(d)

咖啡色固体; mp. >300 °C。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 295。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3446 (m), 3002 (w), 1559 (s), 1423 (s), 1044 (m), 1013 (w), 924 (w), 668 (w), 650 (m), 620 (m), 463 (w); 1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 6. 58 (d, $J = 7. 2$ Hz, 1H, H-10), 6. 28 (s, 2H, OH-15, OH-17), 5. 97 (s, 1H, H-4), 5. 88 (s, 1H, H-18), 5. 11 (s, 1H, H-16), 5. 00 (s, 1H, H-1), 3. 82 (d, $J = 7. 0$ Hz, 1H, H-26), 3. 23 (s, 1H, H-26), 3. 00 (d, $J = 8. 6$ Hz, 1H, H-26), 2. 74 (s, 1H, H-25), 2. 12 (t, $J = 7. 5$ Hz, 1H, H-25), 1. 80 (s, 1H, NH), 1. 71 ~ 1. 64 (m, 1H, H-25), 1. 37 (q, $J = 7. 4$ Hz, 1H, H-22), 0. 78-0. 70 (m, 2H, H-23); HRMS (ESI) [Found: m/z 355. 1049 (M), calcd for: $C_{19}H_{17}NO_6$: 355. 1056。

3.5 产物(e)

咖啡色粉末状固体; mp. >320 °C。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 265。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3432 (s), 2469 (w), 1641 (s), 1574 (s), 1448 (s), 1021 (w), 903 (s), 778 (w), 687 (w), 644 (m)。 1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7. 27 ~ 7. 23 (m, 1H, H-10), 7. 17 ~ 7. 13 (m, 1H, H-4), 6. 72 ~ 6. 58 (m, 1H, H-18), 6. 29 ~ 6. 22 (m, 1H, H-16), 6. 18 ~ 6. 12 (m, 1H, OH-15), 6. 00 ~ 5. 94 (m, 1H, OH-17), 5. 56 ~ 5. 50 (m, 1H, H-1), 3. 82 (s, 1H, OH-23), 3. 57 (s, 2H, CH_2 -23), 3. 29 ~ 3. 25 (m, 2H, CH_2 -22), 1. 79 (s, 1H, NH)。 HRMS (ESI) [Found: m/z 343. 0694 (M), calcd for: $C_{17}H_{13}NO_7$: 343. 0692。

3.6 产物(f)

深褐色固体; mp. >300 °C。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 268。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3320 (s), 2973 (w), 1656 (s), 1588 (s), 1367 (s), 1265 (m), 1175 (m), 1119 (m), 838 (m), 685 (m), 512 (w); 1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7. 94 (s, 1H, H-1), 7. 31 (d, $J = 5. 8$ Hz, 1H, H-8), 6. 61 ~ 6. 61 (m, 1H, H-16), 6. 37 ~ 6. 37 (m, 1H, H-4), 6. 01 (s, 1H, H-2), 5. 25 (s, 1H, H-14), 3. 28 (s, 2H, OH-13, OH-15), 3. 20 (s, 2H, OH-21, OH-25), 3. 00 (s, 2H, H-21, H-25), 2. 26 (s, 1H, H-20), 1. 93 (d, $J = 4. 9$ Hz, 1H, H-24), 1. 90 (s, 1H, H-28), 1. 85 (s, 2H, H-20, H-24), 1. 83 (s, 1H, H-28), 1. 82 (s, 1H, H-28), 1. 32 (d, $J = 7. 2$

Hz, 3H, CH_3 -29)。 HRMS (ESI) [Found: m/z 398. 0478 (M), calcd for: $C_{21}H_{22}N_2O_6$: 398. 1478。 HRMS (ESI) [Found: m/z 399. 1542 (M + H)⁺, calcd for: $C_{21}H_{23}N_2O_6$: 399. 1556。

3.7 产物(g)

褐色固体; mp. 85 °C 开始碳化, 分解。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 262。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3374 (s), 1670 (m), 1590 (s), 1373 (m), 1119 (w), 839 (m), 494 (m)。 1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7. 15 (s, 1H, H-10), 6. 71 (s, 1H, H-4), 6. 55 (s, 1H, H-18), 6. 29 (s, 1H, H-16), 5. 98 (s, 1H, OH-15), 5. 89 (s, 1H, OH-17), 5. 12 (s, 1H, H-1), 3. 60 (s, 1H, OH-27), 3. 56 - 3. 51 (m, 4H, CH_2 -23, CH_2 -26), 3. 35 (d, $J = 5. 2$ Hz, 1H, H-27), 3. 01 (d, $J = 8. 3$ Hz, 1H, H-27), 1. 81 (s, 1H, NH), 1. 05 (d, $J = 7. 0$ Hz, 2H, CH_2 -22); ^{13}C NMR (500 MHz, D_2O) δ 181. 74, 181. 51, 173. 35, 168. 29, 161. 55, 161. 50, 159. 56, 159. 11, 157. 61, 109. 11, 106. 53, 104. 16, 97. 34, 90. 55, 71. 55, 68. 60, 62. 52, 60. 36, 57. 41; HRMS (ESI) [Found: m/z 387. 0954 (M), calcd for: $C_{19}H_{17}NO_8$: 387. 0951。

3.8 产物(h)

棕色固体; mp. >300 °C。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 205, 262。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3428 (s), 1641 (m), 1560 (s), 1423 (s), 1254 (w), 1181 (m), 834 (m), 669 (m), 517 (m)。 1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7. 14 (s, 1H, H-10), 7. 13 ~ 7. 09 (m, 1H, H-18), 6. 68 ~ 6. 65 (m, 1H, H-2), 6. 57 ~ 6. 54 (m, 1H, H-16), 6. 15 ~ 6. 13 (m, 1H, H-4), 5. 97 ~ 5. 95 (m, 1H, H-1), 5. 22 (s, 2H, OH-15, OH-17), 3. 89 (d, $J = 3. 9$ Hz, 8H, CH_2 -22, 27, 29, 34), 2. 58 (d, $J = 5. 1$ Hz, 6H, OH-5, 6, 22, 27, 29, 34), 2. 54 (s, 8H, CH_2 -23, 26, 30, 33); ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 173. 29 (s), 162. 51 (s), 158. 65 (s), 119. 89 (s), 99. 99 (s), 93. 48 (s), 67. 55 (s), 61. 98 (s), 58. 61 (s), 58. 47 (s), 55. 68 (s), 55. 55 (s), 55. 52 ~ 55. 46 (m), 14. 13 (s); HRMS (ESI) [Found: m/z 494. 1903 (M), calcd for: $C_{23}H_{30}N_2O_{10}$: 494. 1900。

3.9 产物(i)

红褐色固体; mp. 220 °C 以上分解。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 325, 264。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3385 (s), 1653 (m), 1577 (s), 1445 (s), 1182 (m), 866 (m), 775 (m), 650 (w), 514 (m)。 1H NMR (500 MHz, D_2O) δ

6. 27 (s, 1H, H-1), 5. 95 (s, 1H, H-8), 5. 86 (s, 1H, H-16), 5. 12 (s, 2H, H-14, H-2), 3. 21 (s, 1H, H-4), 1. 80 (s, 2H, OH-13, OH-15), 1. 02 (t, $J = 7. 0$ Hz, 12H, CH₂-22, CH₂-26, CH₂-20, CH₂-21, CH₂-24, CH₂-25), 0. 97 (s, 2H, OH-22, OH-26); ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 181. 55 (s), 173. 19 (s), 166. 80 (s), 106. 61 (s), 104. 13 (s), 102. 04 (s), 87. 78 (s), 84. 69 (s), 61. 50 (s), 57. 41 (s), 47. 77 (s), 35. 20 (s), 34. 03 (s), 28. 40 (s), 27. 09 (s), 23. 37 (s), 16. 85 (s)。HRMS (ESI) [Found: m/z 398. 1479 (M), calcd for: C₂₁H₂₂N₂O₆: 398. 1478。

3. 10 产物(j)

黄褐色固体粉末; mp. > 300 °C。UV (MeOH), λ_{\max}/nm : 207, 264。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 1580 (s), 1445 (m), 1330 (w), 776 (w), 492 (m)。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7. 38 ~ 7. 36 (m, 1H, H-23), 7. 33 ~ 7. 29 (m, 1H, H-27), 6. 94 (s, 1H, H-28), 6. 67 (s, 1H, H-24), 6. 57 (s, 1H, H-26), 6. 24 (s, 1H, H-10), 6. 19 (d, $J = 6. 3$ Hz, 1H, H-10), 5. 99 (s, 1H, H-18), 3. 99 (dt, $J = 12. 4, 6. 2$ Hz, 3H, H-16, OH-15, OH-17), 3. 63 (q, $J = 7. 0$ Hz, 1H, H-1), 3. 11 (s, 2H, CH₂), 1. 90 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 177. 41 (s), 173. 42 (s), 171. 08 (s), 161. 74 (s), 157. 29 (s), 64. 25 (s), 54. 27 (s), 47. 70 (s), 36. 57 (s), 23. 69 (s)。HRMS (ESI) [Found: m/z 389. 0835 (M), calcd for: C₂₂H₁₅NO₆: M389. 0899。

3. 11 产物(k)

褐色固体粉末; mp. > 300 °C。UV (MeOH), λ_{\max}/nm : 264。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3450 (w), 2980 (w), 1570 (s), 1445 (m), 1044 (w), 1013 (w), 924 (m), 650 (m), 620 (w), 489 (m)。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 8. 45 (s, 1H, H-10), 7. 84 (s, 1H, H-18), 7. 26 (s, 2H, H-16, H-2), 6. 93 (s, 1H, H-4), 6. 87 (s, 1H, H-1), 6. 65 (s, 1H, H-23), 6. 58 (s, 1H, H-27), 6. 38 (s, 1H, H-32), 6. 26 (s, 1H, H-36), 6. 22 (s, 1H, H-28), 6. 17 (d, $J = 8. 7$ Hz, 1H, H-37), 6. 07 (s, 1H, OH-15), 5. 99 (s, 1H, OH-17), 5. 67 ~ 5. 66 (m, 1H, H-24), 5. 65 ~ 5. 63 (m, 1H, H-26), 5. 24 ~ 5. 23 (m, 1H, H-33), 5. 23 ~ 5. 22 (m, 1H, H-36), 5. 09 (s, 1H, OH-5), 4. 34 (s, 1H, OH-6), 4. 29 (dd, $J = 10. 4, 2. 8$ Hz, 1H, CH-30), 3. 93 (s, 1H, H-40), 3. 62 (dd, $J = 14. 2, 7. 1$ Hz, 1H, CH-

39), 3. 43 (s, 1H, H-40), 3. 10 (d, $J = 8. 5$ Hz, 4H, CH₂-29, 38), 2. 89 (s, 1H, H-40), 2. 84 (s, 1H, H-41), 2. 76 (s, 1H, H-41), 2. 66 (d, $J = 15. 8$ Hz, 1H, H-41), 2. 58 (d, $J = 7. 6$ Hz, 1H, H-42), 2. 39 (s, 1H, H-42), 2. 33 (s, 1H, H-42), 1. 90 (s, 1H, H-43), 1. 45 (s, 1H, H-43), 1. 14 (dd, $J = 12. 7, 6. 4$ Hz, 1H, H-43); ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 214. 23 (s), 200. 11 (s), 179. 77 (s), 178. 42 (s), 177. 48 (s), 176. 75 (s), 175. 08 (s), 173. 42-173. 08 (m), 171. 15 (s), 170. 60 (s), 162. 39 (s), 151. 54 (s), 103. 81 (s), 47. 74 (s)。HRMS (ESI) [Found: m/z 582. 2738 (M), calcd for: C₃₅H₃₈N₂O₆: 582. 2730。

3. 12 产物(l)

褐色固体粉末; mp. > 300 °C。UV (MeOH), λ_{\max}/nm : 263。IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3448 (m), 3003 (w), 1570 (s), 1444 (s), 1106 (w), 1044 (w), 1013 (w), 924 (w), 846 (w), 650 (m), 620 (w), 465 (w)。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7. 77 (s, 2H, OH-15, OH-17), 7. 27 (dd, $J = 2. 3, 1. 2$ Hz, 1H, H-23), 7. 25 ~ 7. 24 (m, 1H, H-27), 7. 23 ~ 7. 22 (m, 1H, H-32), 7. 20 ~ 7. 19 (m, 1H, H-36), 7. 17 ~ 7. 16 (m, 1H, H-41), 7. 15 (dd, $J = 2. 5, 1. 6$ Hz, 1H, H-45), 7. 14 (dd, $J = 2. 0, 1. 0$ Hz, 1H, H-28), 6. 85 ~ 6. 84 (m, 1H, H-37), 6. 77 ~ 6. 75 (m, 1H, H-46), 6. 72 ~ 6. 70 (m, 1H, H-24), 6. 58 ~ 6. 56 (m, 1H, H-26), 6. 49 ~ 6. 47 (m, 1H, H-33), 6. 30 ~ 6. 29 (m, 1H, H-35), 6. 14 (dd, $J = 2. 1, 1. 1$ Hz, 1H, H-42), 6. 10 (d, $J = 1. 3$ Hz, 1H, H-44), 6. 08 (dd, $J = 1. 9, 0. 8$ Hz, 1H, H-10), 5. 99 ~ 5. 97 (m, 1H, H-18), 5. 91 (s, 1H, H-16), 5. 89 (s, 1H, H-4), 4. 24 (s, 1H, H-1), 3. 02 (s, 6H, CH₂-29, 38, 47), 3. 00 (s, 2H, OH-5, 6), 1. 81 (s, 3H, CH₃-30), 1. 08 (s, 6H, CH₃-39, 48); ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 186. 39 (s), 177. 42 (s), 176. 70 (s), 173. 36 (s), 171. 67 (s), 171. 27 (s), 171. 08 (s), 162. 04 (s), 108. 12 (s), 106. 51 (s), 100. 84 (s), 99. 99 (s), 90. 49 (s), 88. 11 (s), 86. 99 (s), 64. 41 (s), 64. 25 (s), 57. 42 (s), 47. 72 (s), 46. 33 (s), 23. 70 (s), 16. 80 (s)。HRMS (ESI) [Found: m/z 645. 2844 (M), calcd for: C₃₉H₃₉N₃O₆: 645. 2839。

3. 13 产物(m)

黄色固体粉末; mp. > 300 °C。UV (MeOH), λ_{\max}/nm : 264。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3448 (m), 3003 (w), 1570 (s), 1444 (s), 1106 (w), 1044 (w), 1013

(w), 924 (w), 846 (w), 650 (m), 620 (m), 465 (w)。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 6.49 (s, 1H, H-8), 6.29 (s, 1H, H-16), 5.98 (s, 1H, H-4), 5.89 (s, 1H, H-14), 5.12 (s, 1H, OH-17), 5.01 (s, 1H, OH-18), 4.94 ~ 4.93 (m, 1H, H-1), 3.34 (s, 2H, CH₂-27), 2.30 ~ 2.27 (m, 6H, CH₂-22, 29, 36), 2.04 (s, 1H, NH), 1.81 (s, 18H, CH₃), 1.36 (s, 2H, CH₂-28), 1.05 (dd, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 8H, CH₂-

20, 21, 34, 35); ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 181.84 (s), 178.40 (s), 177.46 (s), 173.31 (s), 171.13 (s), 162.27 (s), 160.03 (s), 129.71 (s), 102.42 (s), 81.56 (s), 75.18 (s), 73.18 (s), 71.75 (s), 57.37 (s), 50.55 (s), 47.74 (s), 42.56 (s), 28.24 (s), 27.59 (s)。HRMS (ESI) [Found: *m/z* 552.3428 (M), calcd for: C₃₀H₄₄N₆O₄: 552.3424。

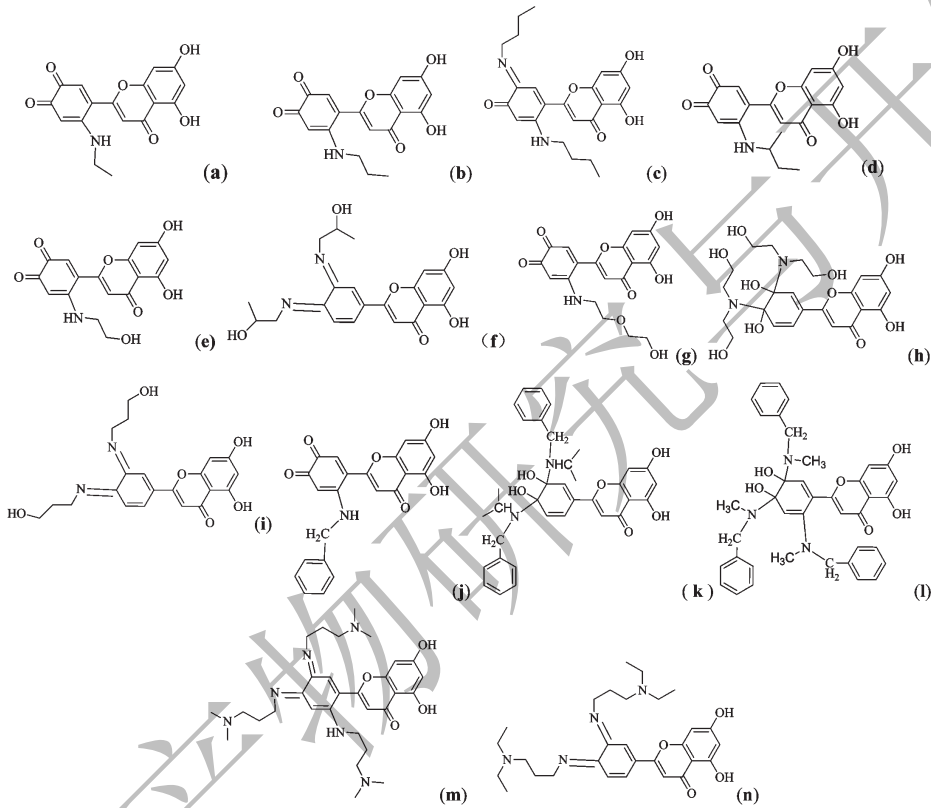


图3 化合物 a ~ n 的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of compounds a-n

3.14 产物 (n)

黑褐色固体粉末; mp. > 300 °C。UV (MeOH), λ_{\max} /nm: 264。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3388 (n), 3003 (w), 1640 (m), 1580 (s), 1447 (s), 1320 (m), 1183 (w), 866 (w), 775 (w), 650 (m), 512 (w)。¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 8.35 (s, 1H, H-1), 6.56 (s, 1H, H-8), 6.29 (s, 1H, H-16), 6.13 (s, 1H, H-4), 5.99 ~ 5.96 (m, 1H, H-14), 5.91 ~ 5.88 (m, 1H, H-2), 5.12 (s, 1H, OH-13), 5.01 (s, 1H, OH-15), 3.46 (s, 8H, CH₂-24, CH₂-25, CH₂-31, CH₂-32), 3.02 (s, 4H, CH₂-22, CH₂-29), 1.37 (s, 12H, CH₃-34, CH₃-35, CH₃-36, CH₃-37), 1.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 8H, CH₂-

21, CH₂-22, CH₂-28, CH₂-29); ¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 177.44 (s), 173.34 (s), 163.07 (s), 158.21 (s), 153.46 (s), 102.46 (s), 101.22 (s), 100.47 (s), 99.99 (s), 61.53 (s), 47.73 (s), 33.42 (s), 23.71 (s), 18.36 (s), 13.05 (s)。HRMS (ESI) [Found: *m/z* 508.3050 (M), calcd for: C₂₉H₄₀N₄O₄: 508.3055。

3.15 基于木犀草素结构的氨基醌的抗氧化活性的测试结果

以高抗氧性的 Vc 作对照, 测得其自由基清除率为 94%, 化合物 (a) ~ (n) 的抗氧化活性相对强弱为: Vc > (h) > (g) ≈ (n) > (l) > (j) > (m) >

表 1 基于木犀草素结构的氨基醌的抗氧化性比较

Table 1 Comparison of antioxidant activity of aminoquinone based on luteolin structure

编号 No.	待测样品名称 Name of sample tested	样品吸光度 A sample (A _i)	DPPH 吸光度 DPPH A control (A ₀)	空白对照 A blank (A _j)	清除率 P (%)
1	Vc	0.014	0.160	0.004	94%
2	(a)	0.183	0.158	0.081	35%
3	(b)	0.171	0.158	0.053	25%
4	(c)	0.184	0.158	0.077	32%
5	(d)	0.169	0.158	0.049	24%
6	(e)	0.170	0.161	0.051	26%
7	(f)	0.158	0.161	0.052	34%
8	(g)	0.187	0.161	0.125	62%
9	(h)	0.089	0.161	0.043	71%
10	(i)	0.218	0.161	0.109	32%
11	(j)	0.161	0.161	0.073	45%
12	(k)	0.165	0.161	0.048	27%
13	(l)	0.144	0.161	0.079	60%
14	(m)	0.118	0.161	0.024	42%
15	(n)	0.134	0.161	0.072	62%

(a) > (f) > (i) ≈ (c) > (k) > (e) > (b) > (d)。

根据文献^[15]报道,清除 DPPH·自由基的能力 Vc > 木犀草素,当 Vc 自由基清除率为 96% 时,木犀草素自由基清除率为 73%。据此可以判断以高抗氧化性的 Vc 作对照,木犀草素及其氨基醌衍生物的抗氧化活性为:Vc > 木犀草素 ≈ (h) > (g) ≈ (n) > (l) > (j) > (m) > (a) > (f) > (i) ≈ (c) > (k) > (e) > (b) > (d)。

木犀草素抗氧化机理是由于 B 环酚羟基氧化形成邻醌结构。合成的产物(a)-(n)均为氨基邻醌及其衍生物,由于 B 环上羟基数目明显减少,从而导致其抗氧化能力下降。(h)之所以仍具有较高抗氧化活性可能与其共轭的烯丙醇式结构及多元的醇氨结构有关。

3.16 基于木犀草素结构的氨基醌的水溶性测试结果

以木犀草素作对照,测得其水溶性除(h)外,均有显著提高,化合物(a)~(n)的水溶性由高到低顺序为:(a) > (b) > (k) > (j) > (e) ≈ (l) > (d) ≈ (m) > (n) > (c) > (f) ≈ (g) > (i) >> 木犀草素 > (h)。

表 2 基于木犀草素结构的氨基醌的水溶性比较

Table 2 Comparison of water solubility of aminoquinone based on luteolin structure

编号 Serial No.	待测样品名称 Name of sample tested	水溶性 Water solubility (g/100mL)
1	木犀草素	5
2	(a)	62
3	(b)	59
4	(c)	29
5	(d)	35
6	(e)	38
7	(f)	28
8	(g)	28
9	(h)	4
10	(i)	13
11	(j)	42
12	(k)	45
13	(l)	38
14	(m)	35
15	(n)	32

4 结论

以木犀草素和各类胺为原料,在 pH = 9.2 条件下,经过空气氧化及 β -不饱和羰基的亲核加成反应合成系列基于木犀草素结构的氨基邻醌类化合物。合成步骤少,反应条件温和,环境污染小。通过优化反应条件,产率可望进一步提高。小分子和位阻较小的伯胺,更容易在 B 环的 6' 取代;较大的及带支链的伯胺和仲胺甚至可以在 B 环的 3' 和 4' 位直接发生亲核加成。基于木犀草素结构的氨基醌类具有一定抗氧化性。其中氨基上烷基所连接的羟基和氨基越多,抗氧化性越高。基于木犀草素结构的氨基醌类具有良好的水溶性。其中氨基上烷基较小和含有苜基者,水溶性更好。

参考文献

- Zhang HY(张红雨). Theoretical explanation of structure-activity relationship of flavonoid antioxidants. *Sci China, Series B(中国科学, B 辑)*, 1999, 29(1): 91-96
- Wang YH(王月华), Li AF(李爱峰), Fu CL(付崇罗), et al. Study of luteolin on anti-tumor effect. *Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药)*, 2016, 27: 1587-1590.
- Zhao CQ(赵长祺), Guo ZY(郭志义). Advances in pharmacological effects of luteolin. *J Chengde Med Coll(承德医学院学报)*, 2015, 32: 148-149.
- Chen JJ(陈家骄), Wang FY(王玉凤), Tian XH(田旭辉), et al. Preparation and identification of luteolin-7-O- β -D-, glucuronide by preparative medium pressure liquid chromatography. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*, 2014, 26: 695-698.
- Zhou MR(周美荣), Li Y(李颖), Dou HS(窦后松), et al. Synthesis of derivatives of 8-aminomethyl luteolin and their anti-inflammatory activity. *Chem Res Appl(化学研究与应)*, 2008, 20(1): 10-15.
- Bai HQ(白海强). The Synthesis and anti-inflammation activities of the derivatives of luteolin. Nanning: Guangxi University(广西大学), MSc. 2008.
- Chen YZ(陈元柱), Wu ZW(吴兹武), Cheng PY(程培元). The antitumor activity and the internal stress of partial conjugated five and/or six-member rings of natural terpenoid. *Chin J Organ Chem(有机化学)*, 1987, 1: 21-28.
- Kupchan SM, Eakin MA, Thomas AM. Tumor inhibitors. 69. Structure-cytotoxicity relations among the sesquiterpene lactones. *J Med Chem*, 1971, 14: 1147-1152.
- Kupchan SM. Recent advances in the chemistry of terpenoid tumor inhibitors. *Pure Appl Chem*, 1970, 21: 227-246.
- Lu K(芦逵), Yang K(杨珂), Ma YT(马艳涛), et al. Synthesis of 8-borono flavonoid derivatives. *J Tianjin Univ Sci Technol(天津科技大学学报)*, 2016, 31(2): 36-40.
- Chen MZ(陈敏珠), Feng RJ(冯仁俊), Gu YZ(顾雅珍), et al. The pharmacokinetics of luteolin. *Chin Pharm Bull(中国药理学通报)*, 1986, 2(5): 15-20.
- Wang LY(汪丽燕), Han CH(韩传环). Experimental study on the effect of luteolin on coronary flow. *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)*, 1992, 8: 388-390.
- Ramešová Š, Sokolová R, Tarábek J, et al. The oxidation of luteolin, the natural flavonoid dye. *Electrochim Acta*, 2013, 110: 646-654.
- Yuan F(袁飞), He L(何琳), Ding MG(丁沐淦), et al. Study on the determination of the drugs' solubility in water by stationary method compared with dynamic method. *J Guangdong Pharm Coll(广东药学院学报)*, 2010, 26: 462-465.
- Zheng BS(郑必胜), Li HN(李会娜). Antioxidant activity constituents of *Lonicera japonica* leaves. *Mod Food Sci Technol(现代食品科技)*, 2013, 29: 2870-2876.
- Yang YX(杨翼信), Li Y(李焱), Zhou TS(周铜水). Impacts of drying methods on the main chemical ingredients and antioxidant activities in cultured hairy roots of *Salvia miltiorrhiza*. *J Anhui Med(安徽医药)*, 2014, 12: 2233-2237.
- Liu HL(刘红亮), Jiang RY(姜仁义), Shao AJ(邵爱娟), et al. Influence of perspiration, a processing method, on quality of Chinese herbs. 2013, 24: 349-352.

(上接第 1716 页)