木栓酮化学结构修饰及其抗炎活性

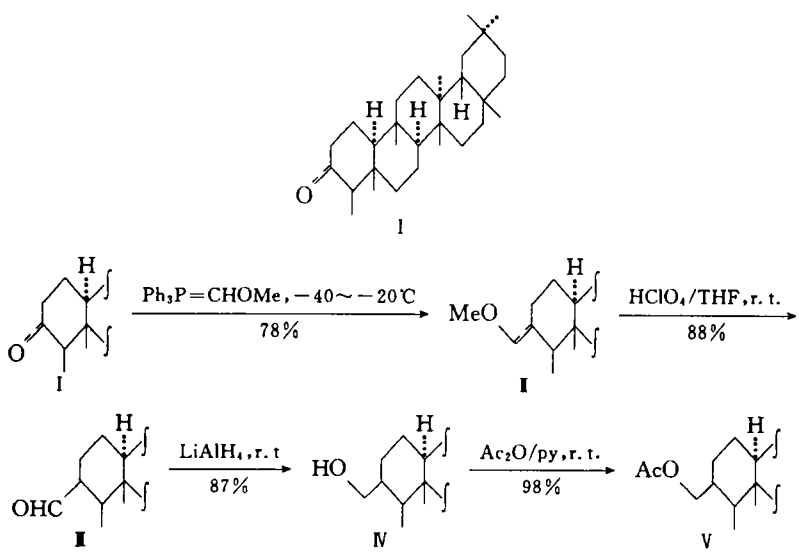
何　兰　岳祥军　陈耀祖　　潘　宣*　吴勇杰　唐富天
（兰州大学化学系　兰州）　　（兰州医学院药学系　兰州 730000）

关键词　木栓酮，甲氧基亚甲基木栓烷，木栓甲醛，羟甲基木栓烷，乙酰氧甲基木栓烷，抗炎活性

木栓酮具有抗炎活性及抑制真菌生长的作用[1,2]. 作者在对藏药"麦朵漏莫"原植物——紫菀属(Aster L.)5 种植物化学成分的研究中[3,4]，发现木栓酮是这 5 种植物中相对含量最高的化学成分，这与"麦朵漏莫"用于解毒，清瘟病时疫热、治癣、解痉挛的疗效相符[5]. 为充分利用木栓酮这一有效成分，本文对其化学结构进行修饰，观察抗炎活性强度，确定活性基因，寻找新的抗炎药物及合理利用紫菀属植物资源.

Yangimoto 熔点仪，温度计未经校正；VG-7070E 质谱仪；Nicolet 170SX 红外光谱仪；Bruker AM-400(内标 TMS，溶剂 $CDCl_3$ 测 Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ)和 Bruker AC-300(内标 TMS，溶剂 $CDCl_3$ 测 Ⅳ，Ⅴ).

合成路线如下：木栓酮 Ⅰ 与 $Ph_3P{=}CHOMe$ 在 −40℃～−20℃条件下反应[6]得到化合物 Ⅱ，产率为 78%. 化合物 Ⅱ 与 $HClO_4$ 在 THF 中室温反应 3 h，得化合物 Ⅲ，产率为 88%. 化合物 Ⅲ 与 $LiAlH_4$ 在无水乙醚中反应[7]得化合物 Ⅳ，产率为 87%. 化合物 Ⅳ 与醋酐吡啶反应[8]6 h，得化合物 Ⅴ，产率为 98%.



3-甲氧基亚甲基木栓烷(化合物 Ⅱ)的合成：将 $Ph_3P{=}CHOMe$(30 g)加于 25 mL 无水乙醚中，在不断的搅拌下(−10℃)，滴加约 6.7 mL 正丁基锂，反应 20 min(保持−3℃)，反应完毕冷却到−40℃，将木栓酮(化合物 Ⅰ，750 mg)，溶在无水 THF 中，在 3 min 内滴加到上述反应中，控温在−20℃下不断搅拌反应 2.5 h，完成反应后加入冰水并用乙醚萃取，有机层用水洗，稀盐洗，用无水 $MgSO_4$ 干燥，浓缩，硅胶柱层析分离纯化得 620 mg 白色片状结晶，收率为

1995-11-09 收稿，1996-05-04 修回

78%，mp 207～208℃.

木栓-3β-甲醛(化合物Ⅲ)的合成：将化合物Ⅰ(550 mg)在搅拌下加于含有30%$HClO_4$的THF中，室温反应2 h. 萃取，分离，纯化同上，得470 mg白色片状结晶，收率88%，mp 217～218℃.

3β-羟甲基木栓烷(化合物Ⅳ)的合成：将化合物Ⅲ(300 mg)与$LiAlH_4$(13 mg)依次加于无水乙醚中，室温搅拌反应10 h. 萃取，分离，纯化同上得260 mg白色片状结晶，收率87%，mp 389～400℃.

3β-乙酰甲基木栓烷(化合物Ⅴ)的合成：将化合物Ⅳ(100 mg)加于含有0.5 mL醋酐吡啶溶液(5 mL)中，温室搅拌10 h. 萃取分离，纯化同上得107 mg白色片状结晶，收率78%，mp 221～222℃.

抗炎实验的药物溶解法：称药物10.5 mg，用1%吐温-80助悬. 取23～26 g体重昆明种小鼠60只，雌雄兼用，每10只一组分六组，对照组TP 1%吐温-80溶液20 mL/kg，给各组相同体积的药液. 给药后30 min用巴豆油致炎合剂20 mL涂于右耳廓两面致炎[9]. 致炎4 h时颈椎脱臼处死小鼠，用6 mm打孔器打左右耳片称重，求左右耳片重量差值为肿胀度.

表1 木栓酮及其衍生物对巴豆油诱发的小鼠耳肿的抑制作用($\alpha \pm SD$)

药物	耳片重量差/mg	抑制率/%	P值*	药物	耳片重量差/mg	抑制率/%	P值*
对照	11.4±1.84	—	—	化合物Ⅲ	8.8±2.61	22.8	<0.05
化合物Ⅰ	8.5±2.55	25.4	<0.01	化合物Ⅳ	7.5±1.95	34.2	<0.01
化合物Ⅱ	8.7±1.98	23.7	<0.01	化合物Ⅴ	9.4±1.44	17.5	<0.05

给药剂量：30 mg/kg；*和对照组比较.

结果与讨论

化合物Ⅰ $\nu_{max}^{KBr}(cm^{-1})$：2867，1672，1384，1134，690. EIMS(m/z)：454(M^+)，427，341，205，99(100). δ：0.73(s，3H，CH_3)，0.86(s，3H，CH_3)，0.88(s，3H，CH_3)，0.94(s，3H，CH_3)，0.99(s，6H，$2CH_3$)，1.04(s，3H，CH_3)，1.16(s，3H，CH_3)，3.90(s，3H，OCH_3)，7.32(s，1H，CH)；HRMSm/z：470.4130($C_{32}H_{54}O_2$，计算值470 4123).

化合物Ⅱ $\nu_{max}^{KBr}(cm^{-1})$：2740，1715，1464，1384，EIMS(m/z)：440(M^+)，425，316，287，205，177，69(100). δ：0.74(s，3H，CH_3)，0.86(s，3H，CH_3)，0.98(s，3H，CH_3)，0.95(s，3H，CH_3)，0.99(s，6H，$2CH_3$)，1.04(s，3H，CH_3)，1.17(s，3H，CH_3)，9.85(m，1H，CHO)；HRMS m/z：440.4014，($C_{31}H_{52}O$，计算值440.4018).

化合物Ⅳ $\nu_{max}^{KBr}(cm^{-1})$：3488，2868，1453，1383，EIMS(m/z)：442(M^+)，427，289，95，69(100). δ：0.67(s，3H，CH_3)，0.82(s，3H，CH_3)，0.90(s，3H，CH_3)，0.95(s，3H，CH_3)，0.98(s，3H，CH_3)，0.99(s，3H，CH_3)，1.00(s，3H，CH_3)，1.16(s，3H，CH_3). 3.56(t，2H，J=10 Hz，OCH_2)；HRMSm/z 442.4168($C_{31}H_{54}O$，计算值442.4174).

化合物Ⅴ $\nu_{max}^{KBr}(cm^{-1})$：2869，1749，1456，1386，1272，1242，1044. EIMS(m/z)：484(M^+)，470，424，331，289，95，43(100). δ：0.73(s，3H，CH_3)，0.81(s，3H，CH_3)，0.91(s，3H，CH_3)，0.94(s，3H，CH_3)，0.98(s，3H，CH_3)，1.00(s，3H，CH_3)，1.16(s，3H，CH_3)，1.20(s，3H，CH_3)，2.04(s，3H，$COCH_3$)，4.07(d，2H，J=7.1 Hz，OCH_2)；HRMS m/z 484.4280($C_{33}H_{56}O_2$，计算值484.4280).

木栓酮的衍生物均具有不同程度的抗炎作用. 结合文献报道[1]：木栓酮3β位直接连有

—OH基因,其抗炎活性是木栓酮的 3 倍,说明木栓酮母核具有抗炎的生理活性,其抗炎强度与 3β 位取代基有关:凡 3β 位引入亲水性基团,其抗炎活性强度增加,同时也提示,如在木栓酮母核的其它部位引入亲水性基因,降低木栓酮的脂水分配系数,有可能较大程度的增加其抗炎活性.

参 考 文 献

1 Farnsworth N R,Cordell G A. *J Nat Prod*,1976;**39**(9):420
2 Nes W D,Patterson G W. *J Nat Prod*,1981;**44**(2):215
3 He Lan,Pan Xian. *Planta Med*,1992;**58**:388
4 何兰. [硕士学位论文]. 兰州:兰州大学化学系,1993
5 帝玛尔·丹增彭措. 晶珠本草(中文版). 上海:上海科学技术出版社,1986:115
6 Nagata W,Sugasawa T,Narisada M *et al*. *J Am Chem Soc*,1967;**89**:1483
7 Gannon W F G,House H O. *Org Syn*,1960;**40**:14
8 Zhdanov R I,Zhenodarova S M. *Synthesis*,1975:222
9 徐淑云. 药理实验方法学(第 2 版). 北京:人民卫生出版社,1991:719

Chemical Modification of Friedelin and Anti-Inflammatory Activity

He Lan, Yue Xiangjun, Chen Yaozu
(*The Chemistry Department of Lanzhou University, Lanzhou*)
Pan Xuan*, Wu Yongjie, Tang Futian
(*Department of Pharmacy, Lanzhou Medical College, Lanzhou* 730000)

Abstract Four derivatives of friedelin were synthesized by chemical transformation of friedelin in order to investigate their bioactivities and develop highly anti-inflammatory agents.

Keywords friedelin, methoxymethylenefriedelane, friedelanyl aldehyde, hydroxymethyl friedelane, acetoxymethyl friedelane, anti-inflammatory activitiy