

天然高异黄酮的研究进展

江洪波, 黄静*, 郭明娟, 邹萍, 田祥琴

(四川大学 华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要: 高异黄酮类化合物是黄酮化合物中特殊的一类, 其母体结构中仅比异黄酮多一个碳原子, 在自然界发现的并不多, 只存在于少数的植物中, 到目前为止仅发现 110 余种。高异黄酮类化合物具有多方面的生物活性和作用。本文从植物来源、结构类型、生物活性及药理作用等方面, 综述了高异黄酮的研究概况, 为高异黄酮的研究提供参考。

关键词: 高异黄酮; 化学结构; 核磁共振; 生物活性

中图分类号: R281; R282 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2007)02-0118-09

Recent advances in the study of natural homoisoflavonoids

JIANG Hong-bo, HUANG Jing*, GUO Ming-juan, ZOU Ping, TIAN Xiang-qin

(West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract Homoisoflavonoid is a special type in flavonoids. There are more than 110 homoisoflavonoid compounds isolated from natural materials. Homoisoflavonoid compounds show many bioactivities on anti-inflammatory, estrogenicity, antiestrogenic, anticancer and angioprotective etc. This paper summarized the plant sources, structural types, spectroscopy features and the biology activities of homoisoflavonoids.

Key words homoisoflavonoids; structure; NMR; bioactivity

高异黄酮类化合物 (homoisoflavonoids) 是黄酮化合物中特殊的一类, 母体结构比异黄酮多 1 个碳原子。这类化合物在植物中很少见, 主要分布于百合科沿阶草属 *Ophiopogon*、绵枣儿属 *Scilla*、波罗兰属 *Eucam* 和蓝壶花属 *Muscari* 等植物中^[1]。在豆科云实属植物金凤花 *Caesalpinia pulcherrima*、苏木 *C. sappan*、鹰叶刺 *C. bonducella* 等植物中也有少量发现。到目前为止, 已发现该化合物的数量有 110 余种, 其中绝大多数为苷元, 最近 Tang YP 等^[2] 从虎眼万年青属植物虎眼万年青 *Omithogalum caudatum* 中首次分离到了 3 个高异黄酮苷。药理研究表明高异黄酮类化合物具有抗炎、抑制磷酸化、雌激素样、抗雌激素、抗诱变、肿瘤细胞毒性、镇咳、抗真菌、诱

导血管舒张和肝细胞保护等多方面的生物活性和作用。

为了全面了解高异黄酮类化合物的研究状况, 根据国内外研究文献, 本文从植物来源、结构类型、核磁共振特征、生物活性及药理作用等方面进行综述。

1 高异黄酮结构类型

高异黄酮的母核比一般异黄酮母核多 1 个碳原子, 是由色原酮、色满酮的 C₃ 位接苯基而形成的一系列衍生物。根据已报道的高异黄酮化合物, 按其基本结构的特征可细分为以下 8 种类型^[3-4] (图 1)。
1.1 I 型高异黄酮 I 型高异黄酮化合物 (1~15) 的母体结构为 3-苯基色原酮, 2、3 位双键。

I 型高异黄酮化合物中常见的取代基为羟基、甲基、甲氧基及醛基。已报道的 15 种 I 型高异黄酮化合物中, 取代基的种类和取代位置具有如下特征: A 环 5 位均为羟基取代; 6、8 位大多为甲基取代,

收稿日期: 2006-05-30

基金项目: 四川大学科技创新基金资助项目。

* 通讯作者 Tel / Fax 86-28-85503045

E-mail huangjcd@163.com

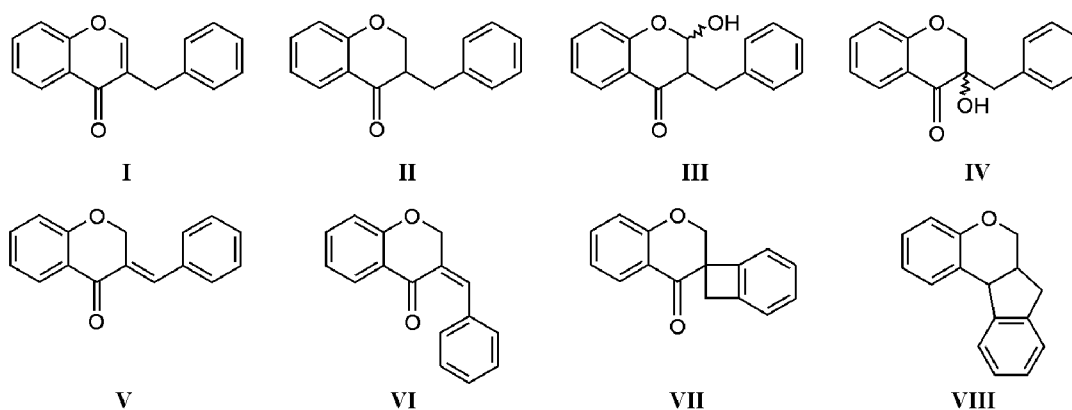
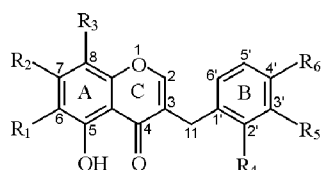


图 1 高异黄酮结构类型

少数为醛基取代; 7位绝大多数为羟基取代, 仅发现一例为甲氧基取代(7); B环 2'位多无取代, 少数为羟基取代(11 14 15); 3'; 4'位常见亚甲二氧基取代(表 1)。I型高异黄酮的来源仅见于百合科沿街草属植物中, 其他植物中尚未发现。其来源有: 麦冬 *O. japonicus*, 台湾沿阶草 *O. ohwii* 和 *O. jabruan* 等植物^[4~9]。

Table 1 The substitutes of type I hamoisoflavonoids



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Ref
1	CH ₃	OH	CH ₃	H	H	OCH ₃	[4]
2	CH ₃	OH	H	H	H	OCH ₃	[5]
3	H	OH	CH ₃	H	H	OH	[5]
4	CH ₃	OH	H	H	H	OH	[6]
5	H	OH	H	H	H	OH	[7]
6	CHO	OH	CH ₃	H	H	OCH ₃	[7, 8]
7	CH ₃	OCH ₃	H	H	OH	OH	[7]
8	CH ₃	OH	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		[7]
9	CH ₃	OH	H	H	-O-CH ₂ -O-		[5]
10	H	OH	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		[5]
11	CH ₃	OH	CH ₃	OH	-O-CH ₂ -O-		[7]
12	CHO	OH	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-		[8]
13	CH ₃	OH	CHO	H	-O-CH ₂ -O-		[9]
14	CH ₃	OH	H	OH	-O-CH ₂ -O-		[6, 9]
15	H	OH	CH ₃	OH	-O-CH ₂ -O-		[6]

1.2 II型高异黄酮 II型高异黄酮化合物(16~70)的母体结构为二氢高异黄酮(表 2), 其 C环 2; 3位间为单键, 是高异黄酮各型中数量最多的一类。

II型高异黄酮的取代情况与 I型类似, 常见的取代基为羟基、甲基、甲氧基及醛基等。其 A环 4

个取代位置均可被取代基取代, 其中 5; 7位通常为羟基取代, 少数为甲氧基取代; 6; 8位一般为甲基或甲氧基取代, 也有少数为羟基或醛基取代; 仅发现 1个化合物的 7; 8位为亚甲二氧基取代(64)。B环 2'位很少被取代, 仅有 2个化合物为羟基取代(20 21); 3'位常见甲氧基和羟基取代; 4'位几乎全为甲氧基或羟基取代; 另外发现有几个化合物为 3'; 4'位亚甲二氧基取代(47~52)。

II型高异黄酮的 C环 3位碳为手性碳原子, 但报道的多数该类型化合物未确定其立体构型。已确定构型的少数几个化合物也几乎全部为 3R 构型, 仅从植物流苏葡萄风信子 *M. camosum* 中发现了 1个 3S 构型的化合物^[10]。作者从麦冬 *O. japonicus* 中分离得到 4个该类型的高异黄酮化合物, 其中 2个化合物经测定其 CD谱确定为 3R 构型; 另外 2个化合物的 CD谱未见明显的 Cotton 效应, 其旋光度也接近于零, 故判断为外消旋混合物^[11]。II型高异黄酮的来源比较广泛, 沿阶草属植物麦冬 *O. japonicus*, 台湾沿阶草 *O. ohwii*, 蓝壶花属植物流苏葡萄风信子 *M. camosum*, *Drimys delagoensis*, 绵枣儿属植物 *Scilla nervosa* subsp. *rigidifolia*, *Ledebouria granifolia*, 紫檀属植物 *Pterocarpus marsupium* 等中均有发现^[6, 9, 12~19]。

1.3 III型高异黄酮 III型高异黄酮化合物(71 72图 2)的母体为 2-羟基二氢高异黄酮。

III型高异黄酮化合物到目前为止仅发现 2种, 均来自麦冬 *O. japonicus*^[13]; 其 C环 2; 3位为手性

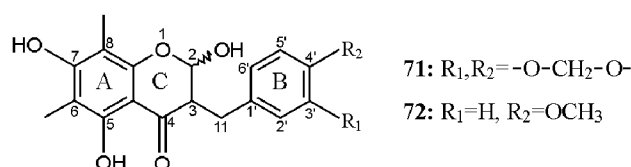
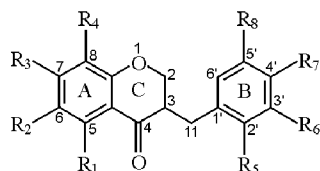


图 2 III型高异黄酮化合物

Table 2 The substitutes of type **II** homoisoflavonoids



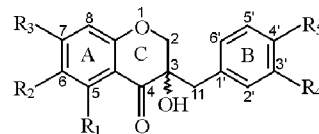
Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Ref
16	OH	CH ₃	OH	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	[12]
17	OH	CHO	OH	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	[12]
18	OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	[12]
19	OH	CH ₃	OH	H	H	H	OCH ₃	H	[12]
20	H	CH ₃	OH	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	H	[9, 13]
21	OCH ₃	CH ₃	OH	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	H	[9, 13]
22	OH	CH ₃	OH	CH ₃	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	[13]
23	OH	CH ₃	OH	CH ₃	H	OCH ₃	OH	H	[13]
24	OH	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	OH	H	[6, 13]
25	OH	OCH ₃	OH	H	H	H	OH	H	[14]
26	OH	H	OH	H	H	H	OCH ₃	H	[15]
27	OH	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	[15]
28	OH	H	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	[16]
29	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	[17]
30	OH	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OH	H	[17]
31	OH	H	OH	H	H	OH	OCH ₃	H	[17]
32	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OH	H	[17]
33	OH	H	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	[17]
34	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	[17]
35	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OH	H	[17]
36	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	H	[17]
37	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH	H	[18]
38	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	H	OH	H	[18]
39	OH	H	OH	H	H	H	OH	H	[19]
40	OH	H	OCH ₃	H	H	H	OH	H	[19]
41	OH	H	OH	H	H	H	OCH ₃	H	[19]
42	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OH	H	[19]
43	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH	H	[19]
44	OH	H	OH	H	H	OH	OH	H	[19]
45	OH	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	H	[20]
46	OH	H	OCH ₃	OAc	H	H	OH	H	[20]
47	OH	CH ₃	OH	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	[12]
48	OH	CH ₃	OH	H	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	[12]
49	OH	CHO	OH	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	[12]
50	OH	CHO	OCH ₃	CH ₃	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	[12]
51	OH	CH ₃	OH	CHO	H	-O-CH ₂ -O-	H	[9]	
52	OCH ₃	CH ₃	OH	CHO	H	-O-CH ₂ -O-	H	[9]	
53	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	OH	H	[21]
54	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H	[22]
55	OH	CH ₃	OH	CH ₃	H	H	OH	H	[23]
56	OH	OCH ₃	OH	H	H	H	OCH ₃	H	[23]
57	OH	OCH ₃	OH	H	H	OH	OCH ₃	H	[24]
58	OH	OCH ₃	OH	H	H	OH	OH	H	[24]
59	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	[25]
60	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OAc	H	[25]
61	OH	H	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H	[25]
62	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	OH	H	[25]
63	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH	H	[26]
64	H	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	H	OCH ₃	H	[27]
65	OH	OCH ₃	OH	H	H	OH	OH	H	[28]
66	OH	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	[28]
67	OH	H	OCH ₃	OH	H	OH	OH	H	[28]
68	OCH ₃	H	OH	H	H	OH	OH	H	[28]
69	OCH ₃	H	OH	H	H	OH	OCH ₃	H	[28]
70	OH	H	OH	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	H	[29]

中心, 应有 4 种立体异构体, 但其立体构型的确定未见报道。作者也从麦冬 *O. japonicus* 中分离得到了这两种高异黄酮, 其 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 的信号峰均成对出现, 对其中 1 个化合物进行了 CD 谱的测试, 却没有显示 Cotton 效应, 表明这两种高异黄酮应为外消旋体混合物^[11]。

1.4 IV 型高异黄酮 IV 型高异黄酮化合物 (73~80 表 3) 的母体结构为 3 羟基二氢高异黄酮。

IV 型高异黄酮化合物的 A 环 5 位均为羟基取代; 7 位为甲氧基或羟基取代, B 环 4' 位为甲氧基和羟基取代 (表 3)。IV 型高异黄酮类化合物的 3 位碳为手性碳, 确定了构型的化合物中 S, R 构型均有。IV 型高异黄酮类化合物主要来自阿尔布卡属植物 *Albica fastigiata*, *Ledebouria graminifolia*, 虎眼万年青属植物 *O. longibracteatum* 和 *O. jabruan* 等^[2, 7, 31-33]; 首次从虎眼万年青 *O. caudatum* 分离到的 3 个高异黄酮苷类化合物是化合物 73 的 5 位羟基与糖相连^[21]。

Table 3 The substitutes of type **IV** homoisoflavonoids

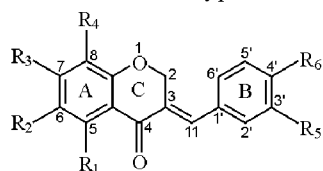


Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Ref
73	OH	H	OCH ₃	H	OCH ₃	[30]
74	<i>O</i> -β- <i>D</i> -glc	H	OCH ₃	H	OCH ₃	[2]
75	<i>O</i> -β- <i>D</i> -glc-(6-1)-α- <i>L</i> -rha	H	OCH ₃	H	OCH ₃	[2]
76	<i>O</i> -β- <i>D</i> -glc-(2-1)-α- <i>L</i> -rha	H	OCH ₃	H	OCH ₃	[2]
77	OH	H	OH	H	OCH ₃	[31]
78	OH	H	OH	H	OH	[32]
79	OH	CH ₃	OCH ₃	H	OH	[7]
80	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	OH	[33]

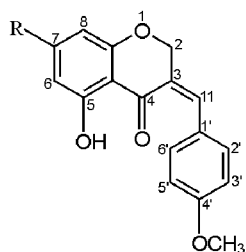
1.5 V 型高异黄酮 V 型高异黄酮化合物 (81~99 表 4) 的母体结构为 Δ³⁽¹¹⁾ 反式高异黄酮。

V 型高异黄酮化合物的 A 环 5 位多为羟基或无取代, 仅 1 个为甲氧基取代 (91); 6 位大多无取代基, 仅有 4 个化合物为甲氧基取代 (89, 90, 93, 96); 7 位为羟基或甲氧基取代; 8 位为羟基或甲氧基取代。B 环 4' 位为羟基或甲氧基取代; 3' 位多为羟基取代 (表 4)。V 型高异黄酮化合物主要来源于 *S. nervosa subsp. rigidifolia*, 葡萄风信子 *M. racemosum* 及雪光花 *C. luciliae*^[14, 15, 17, 29, 34-37] 等植物。

1.6 VI 型高异黄酮 VI 型高异黄酮化合物 (100, 101) 的母体结构为 Δ³⁽¹¹⁾ 顺式高异黄酮, 到目前为

Table 4 The substitutes of type **V** homoisoflavonoids

Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Ref
81	OH	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	[15]
82	OH	H	OH	H	H	OCH ₃	[15]
83	OH	H	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	[14]
84	H	H	OCH ₃	H	H	OH	[34]
85	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	[34]
86	H	H	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	[35]
87	H	H	OH	OH	H	OCH ₃	[35]
88	H	H	OH	H	H	OCH ₃	[36]
89	OH	OCH ₃	OH	H	H	OH	[14]
90	OH	OCH ₃	OH	H	OH	OH	[37]
91	OCH ₃	H	OH	H	OH	OH	[37]
92	OH	H	OCH ₃	OH	OH	OH	[37]
93	OH	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	[17]
94	OH	H	OH	H	H	OH	[17]
95	OH	H	OCH ₃	H	H	OH	[17]
96	OH	OCH ₃	OH	H	OH	OH	[17]
97	OH	H	OH	OCH ₃	H	OH	[29]
98	OH	H	OH	OCH ₃	OH	OH	[29]
99	OH	OH	OH	OCH ₃	H	OH	[33]



100: R=OH

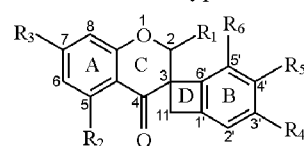
101: R=OCH₃

图 3 VI型高异黄酮化合物

止仅发现 2 种^[151] (图 3)。

1.7 VII型高异黄酮 VII型高异黄酮化合物 (102~113 表 5) 由 A, B, C 和 D 四环构成, C 环 3 位和 B 环 6' 相连构成四圆环 D 环。

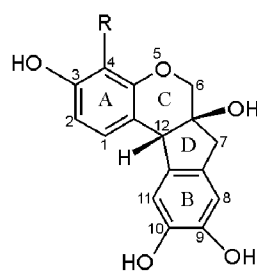
VII型高异黄酮化合物的 6; 8; 2' 位 多数没有取代基; 5 位几乎全部为羟基取代, 仅有 1 个为甲氧基取代 (111); 7 位全部为羟基或甲氧基取代; 3'; 4' 位为羟基, 甲氧基或次甲二氧基取代; 2 和 5' 位也有被羟基取代的情况 (表 5)。**VII型高异黄酮** 来源于 *L. granifolia*, 麻点百合 *Drim iopsis maculata*, 总状葡萄风信子 *M. neglectum*, 流苏葡萄风信子 *M. camosum* 和雪光花 *Chionodoxa luciliae*^[19, 29, 38, 39] 等植物。

Table 5 The substitutes of type **VII** homoisoflavonoids

Compound	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Ref
102	H	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	H	[19]
103	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	[19]
104	OH	OH	OH	-O-CH ₂ -O-		H	[29]
105	H	OH	OCH ₃	-O-CH ₂ -O-		H	[38]
106	OH	OH	OCH ₃	-O-CH ₂ -O-		H	[38]
107	H	OH	OH	OH	OCH ₃	H	[28]
108	H	OH	OCH ₃	OH	OH	H	[39]
109	H	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	[39]
110	H	OH	OH	OCH ₃	OH	H	[39]
111	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	[39]
112	H	OH	OH	-O-CH ₂ -O-		H	[39]
113	H	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	[39]

1.8 VIII型高异黄酮 VIII型高异黄酮化合物 (114~115 图 4) 的母体结构是由 A, B, C 和 D 四环构成, 即二氢高异黄酮的 C 环 4 位和 B 环的 2' 位相连, 构成 D 环。与前 7 种类型高异黄酮相比, 其显著的另一特征是 4 位没有羰基。

VIII型高异黄酮 来自植物苏木 *C. sappan*, 是 1 个新型骨架的高异黄酮, 到日前发现的种类不多, 但是具有较多的生理活性^[40]。



114: R=H;

115: R=OH

图 4 高异黄酮化合物 114 和 115

1.9 其他类型的高异黄酮 除上述 8 种类型的高异黄酮外, 还发现一些特殊的结构类型 (116~119 图 5), 其中 118 和 119 为高异黄酮类, 但无法归入上述的 8 种类型中; 116 和 117 则是否应归入高异黄酮类, 尚存在争议, 故在此单独列出^[20, 41]。

2 高异黄酮类化合物的核磁共振谱特征

由于高异黄酮类化合物结构特殊, 其 ¹H, ¹³C NMR 也反映出与其他类型黄酮化合物明显不同的特征, 且主要集中体现在 C 环的 2; 3 位以及 11 位的氢和碳原子上。因此, 本文主要讨论高异黄酮类化合物 (I~VII 型) C 环 2; 3 位以及 11 位的碳氢

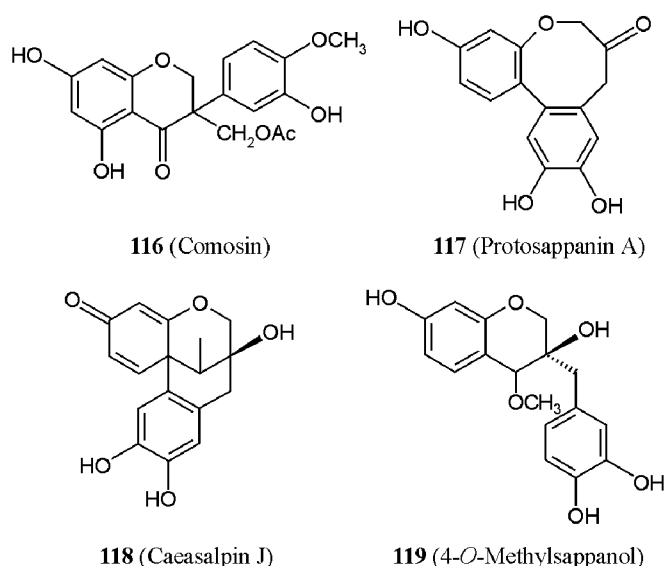


图 5 其他类型的高异黄酮化合物

核磁信号的变化。

2.1 高异黄酮类化合物的¹H NMR特征 (表 6) **I**型高异黄酮类化合物的 2; 3位为双键。虽然 A-环, B环上取代基不同, 使 2H 的化学位移会有差异, 但 2H 的信号一般出现在 δ 7.40~ 8.20 呈单峰。11位碳上两个氢一般出现在 δ 3.50~ 3.75 也呈单峰。

II型高异黄酮类化合物的 2; 3位之间为单键。2位碳上的两个氢为磁不等同氢, 其化学位移一般出现在 δ 4.00~ 4.35 和 δ 4.20~ 4.50 因偕偶 ($J = 11.20 \text{ Hz}$) 及与 3H 的邻偶, 分别呈双二重峰出现。3H 一般出现在 δ 4.00~ 4.35 受 2H, 11H 偶合, 常常呈现为多重峰。11位碳的两个氢核一般出现在 δ 2.50~ 2.75 和 δ 3.00~ 3.20 由于偕偶及 3H 的邻偶作用, 均以双二重峰出现。

III型高异黄酮类化合物的 2; 3位之间为单键, 且 2-C 上连有 1 个羟基。C₂-OH 的引入以及 1-位氧的影响, 2H 核磁信号大幅度向低场位移, 一般出现在 δ 5.30 左右, 为双峰 (与 3H 之间的邻偶)。3H 受 C₂-OH 的影响, 一般出现在 δ 3.00 左右, 受 2H 和 11H 的邻偶作用, 通常作为 ddd 峰出现。11H 一般出现在 δ 2.40~ 2.70 和 δ 2.70~ 3.40 由于偕偶 ($J = 14.2 \text{ Hz}$) 及 3H 的邻偶作用, 分别呈双二重峰出现。

IV型高异黄酮类化合物的 2; 3位之间为单键, 与 **III**型高异黄酮不同的是, 羟基连在 3位。两个 2H 一般分别出现在 δ 3.90~ 4.10 和 δ 4.20~ 4.30 且分别呈二重峰 (偕偶, $J = 11.0 \text{ Hz}$)。同样, 两个 11H 一般出现在 δ 2.80~ 3.10 和 δ 3.00~ 3.20 分别呈二重峰。

V和 **VI**型高异黄酮类化合物是一对顺反异构体, 3; 11位之间为双键。两个 2H 一般分别出现在 δ 5.10~ 5.30 和 δ 5.30~ 5.50 均为双峰 (偕偶, $J = 2.00 \text{ Hz}$)。11H 烯氢一般出现在 δ 7.60~ 7.90 由于远程偶合作用, 常呈现为三重峰。

VII型高异黄酮类化合物 C 环的 3位和 B 环的 6'位相连构成 D 环。两个 2H 一般出现在 δ 4.50 左右, 分别表现为双峰 (偕偶, $J = 9.00 \text{ Hz}$)。两个 11H 一般分别出现在 δ 3.00 和 δ 3.50 左右, 也表现双峰。

2.2 高异黄酮类化合物的¹³C NMR特征 (表 7) **I**型高异黄酮化合物的 C 环 2; 3位为双键, 2-C 信号一般出现在 δ 150.0 左右; 3-C 位于羰基邻位, 核磁信号一般出现在 δ 124.0 左右。11-C 受到邻位苯环和双键吸电子作用, 核磁信号比一般的烷基碳低场, 位于 δ 30.0 左右。

Table 6 ¹H NMR key data of type I- VII homoisoflavonoids

No	I	II	III	IV	V	VI	VII
2H	7.40- 8.20s	4.00- 4.30dd	5.28- 5.48d	3.92- 4.06d	5.10- 5.50d	5.10- 5.50d	4.58- 5.67d
	4.20- 4.50dd	3.96- 4.21d	5.10- 5.40d	5.10- 5.40d	4.63- 5.74d		
3H	-	2.50- 3.10m	2.90- 3.15m	3.34- 3.97	-	-	-
11H	3.50- 3.75s	2.50- 2.75dd	2.40- 2.70dd	2.78- 2.95dd	7.60- 7.90d	7.60- 7.90d	3.05- 3.24d
		2.50- 2.70dd	2.70- 3.40dd	2.80- 2.95dd	7.60- 7.90d	7.60- 7.90d	3.41- 3.85d

Table 7 ¹³C NMR key data of type I- VII homoisoflavonoids

No.	I	II	III	IV	V	VI	VII
2-C	150.0- 155.0	69.1- 70.4	95.0- 96.0	71.0- 72.0	67.1- 67.4	67.1- 67.4	72.9- 101.0
3-C	124.0- 126.0	45.3- 50.7	51.0- 53.0	70.4- 72.0	125.0- 130.0	125.0- 130.0	53.7- 59.6
11-C	30.0- 32.0	30.0- 35.0	29.0- 35.0	38.0- 38.5	134.6- 137.3	134.6- 137.3	35.0- 37.7

II型高异黄酮化合物的 C 环 2; 3 位为单键, 2-C 受到邻位氧负屏蔽效应的影响, 一般出现在 δ 70.0 左右; 3-C 一般出现在 δ 50.0 左右; 11-C 则一般出现在 δ 30.0~35.0 区间。

III型高异黄酮类化合物, 2-C 受 2-OH 的影响, 其核磁信号大幅度向低场位移至 δ 96.0 左右; 3-C 一般在 δ 57.0 左右。11-C 常常位于 δ 29.00~35.00 区域内。

IV型高异黄酮类化合物, 2-C 由于受邻位羟基的影响, 其化学位移值一般出现在 δ 71.0 左右; 3-C 受 -OH 影响, 常常出现在较低场 δ 72.0 左右。11-C 则一般处于 δ 38.0 左右。

V 和 VI型高异黄酮类化合物, 2-C 受 $\Delta^{3(11)}$ 双键影响, 其核磁信号向低场位移至 δ 67.0 左右; 3-C 一般位于 δ 125.0~130.0 区间。11-C 则常常处于 δ 137.0 左右。

VII型高异黄酮类化合物的 2-C 在 δ 75.0 左右; 3-C 在 δ 55.0 11-C 一般位于 δ 36.0。

3 高异黄酮的生物活性及药理活性

含有高异黄酮的植物, 大多是各国的民间用药。麦冬 *O. japonicus* 在中国是广泛使用的一种中药, 它对心血管系统有较好的疗效, 在越南民间偏方中, 麦冬被当成具有化痰、止咳、滋补的良药。苏木 *C. sappan* 为豆科云实属植物, 是传统中药, 有去瘀、止痛、和血、散风功效, 中医临床上用于经痛、风湿痛、跌打瘀痛等症^[42]。*S. nervosa subsp. Rigidifolia* 在东部和西部非洲祖鲁族人的传统医药中有着重要的地位, 通常被用来治疗风湿热和清洗身体, 而在博茨瓦纳则被认为可以提高女性的生育能力和治疗感染^[17]。从以上 3 种植物都分离到了多种高异黄酮。现代药理学和临床研究表明, 高异黄酮类成分有着多种生物及药理活性。

3.1 抗炎作用 Loggia RD 等^[43]对流苏葡萄风信子 *M. camosum* 的粗提物(富含高异黄酮)用巴豆油诱发的大鼠耳部皮肤炎症模型进行抗炎活性试验, 然后将粗提物分离, 分成了 5 个部分, 分别对每个部分进行测定, 结果发现只有富含高异黄酮的部分呈阳性。该部分(高异黄酮含量 42%)对炎症的抑制效果接近吲哚美辛。从该部分分离得到了 5 个黄烷酮(31 38 39 45 63), 在最高给药量(100 $\mu\text{g}/\text{ear}$)时, 黄烷酮 39 的抑制率为 41%, 黄烷酮 31 的抑止率为 27% (吲哚美辛为 62.5%)。

3.2 磷酸化抑制作用 Am schler G 等^[18]测试了一种 R 型黄烷酮(37)对 PDE 同工酶的作用。100

$\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 37 对 PDE 同工酶 IV 和 V 活性的抑制率分别为 70% 和 75%, 对 PDF 同工酶 I 和 II 的抑制率分别为 47% 和 45%, 而对 PDF 同工酶 III 的抑制率只有 29%。37 对 PDE 同工酶 IV 和 V 的半数抑制浓度分别是 36 和 33 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 相对茶碱的半数抑制浓度 126 和 631 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小得多, 37 对 PDE 同工酶 I 半数抑制浓度比茶碱小 2.5 倍, 可以看出 37 对 PDE 同工酶的抑制作用强于茶碱。

3.3 雌激素作用和抗雌激素作用 Urbancikova M 等^[44]从药用植物葡萄风信子 *M. racemosum* 的乙酸乙酯提取部分分离得到的高异黄酮部分进行试验。将 MCF7 细胞暴露于高异黄酮部分, 在浓度为 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 导致 MCF7 细胞的增殖而显示出雌激素作用。在同样的浓度水平, 与对照组比较显示, 高异黄酮使 MCF7 细胞的增殖程度是对照组的 181%。在雌二醇存在时, 高异黄酮部分显示出剂量依赖的抗雌激素作用。

3.4 抗诱变作用 WallME 等^[35]从墨西哥一种沙漠植物 *Hoffmannosseggia intricata* 中分离到了两种高异黄酮 intricatin(84) 和 intricatinol(85), 在诱变剂对鼠伤寒沙门(氏)菌作用时, 均显示出抑制作用。诱变剂 AAF 对鼠伤寒沙门(氏)菌作用时, 高异黄酮 85 表现出比 84 更强的抑制作用。M iadokova E 等^[45]用从葡萄风信子 *M. racemosum* 提取出的 3 种高异黄酮的混合物 90 91 和 92 进行试验, 用 3 种遗传模型有机体评估其抗诱变作用。用鼠伤寒沙门(氏)菌 TA97, TA98 TA100 和 TA102 通过艾姆斯试验来评估 3 种高异黄酮混合体的抗诱变作用; 用酵母菌株 *Saccharomyces cerevisiae* D7 来评估毒性和突变性及抗诱变性, 同时用 *Vicia sativa* 来测定植物毒性和(染色体)诱裂性及抗(染色体)诱裂性。试验表明这 3 种高异黄酮有较为突出的抗诱变作用和抗(染色体)诱裂性, 表现出潜在药理价值, 可能对预防癌症的发生有一定价值。

3.5 对肿瘤细胞毒性 Mutanyatta J 等^[19]从非洲博茨瓦纳植物 *L. gram inifolia* 中分离到的 5 个高异黄酮混合物(40 42 43 102 103), 由美国国家癌症研究所针对 60 种不同的人类肿瘤细胞株进行了基本的细胞毒性和抗增殖试验。高异黄酮 42 对 MCF7 乳腺癌株显示了显著的活性($\text{GI}_{50} = 7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 对 MDA-MB-435, MDA-N 和 Hs578 T 乳腺癌株的 IC_{50} 分别是 13 16 和 30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。其他几个化合物在同样的浓度条件下表现为无活性或者活性太小。麦冬的乙酸乙酯提取物中的 R-甲基沿阶草

酮 A (47), B (16) 等高异黄酮类对 HeLa-S₃ 细胞有强的细胞毒性 ($IC_{50} < 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)^[11, 46]。

3.6 镇咳作用 Kanai 等^[47]检测到一种基本没有神经副作用的镇咳药, 含有甲基沿阶草酮 A (47) 和 B (16)。用从麦冬中分离到的甲基沿阶草酮 A (47) 进行试验, 47 的给药剂量为 $30 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 对豚鼠由辣椒辣素引起的咳嗽的抑制率为 49.7%。

3.7 抗真菌和分支杆菌作用 Niranjana Reddy VL 等^[41]从苏木 (*C. sappan*) 中分离到了 4 种高异黄酮, 并用它们对一种真菌病原体 *B. bassiana* 进行了抑止评估试验。化合物 4-O-methylsappanol (119) 在 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的浓度时与通用标准药物 Dihane M-45 比较, 119 对 *B. bassiana* 有着较高的活性。化合物 protosappanin A (117) 和 caesalpin J (118) 有着中等的活性, 而 114 没有活性。

O'Donnell G 等^[27]在观察百合科植物对快速生长的分支杆菌抑制作用的过程中, 从吊兰属植物 *Chlorophytum inornatum* 中发现了一种新的高异黄酮 (64), 对 4 种不同的快速生长的分支杆菌的最小抑制浓度为 $16 \sim 256 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

3.8 免疫调节作用 Choi SY 等^[48]用 Brazilin (114) 可以降低连续 4 d 给药氟烷 (21.5% 橄榄油, $10 \text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$) 引起的大鼠脾脏细胞质和白细胞介素-2 的升高。114 也可以改善由于伴刀豆凝集素 A 作用引起的白细胞介素-2 受体的减少。氟烷引起 T 细胞异常, 而导致免疫系统反应的不正常, 114 可改善免疫系统, 主要可能是影响了 T 细胞的功能。

3.9 诱导血管舒张作用 Hu CM 等^[49]用大鼠主动脉和人类脐静脉上皮细胞对 Brazilin (114) 进行了测试。在用分离的大鼠主动脉试验中, 114 可扩张由苯肾上腺素 (phenylephrine) 导致的血管收缩, 并增加了 cGMP 的浓度, 此效应可以被预先给药的一氧化氮合酶抑制剂阻断。在人类脐静脉上皮细胞试验中, 114 可以导致 NO 生成和 NOS 活性增加, 减少细胞外 Ca^{2+} 浓度和对细胞内用 Ca^{2+} 螯合剂都可以使此效应大大减弱。从试验结果来看 114 是通过增加静脉血管类上皮细胞内 Ca^{2+} 的浓度, 从而激活依赖钙调节蛋白的 NO 的合成, NO 释放转入平滑肌细胞并激活鸟苷酸环化酶来增加 cGMP 的浓度, 最后导致血管扩张。

3.10 肝细胞保护作用 Moon CK 等^[50]用大鼠肝细胞对 Brazilin (114) 进行试验。B₁₅CC₁₅ 可以对大鼠肝细胞造成损伤, 导致脂(类)奥古蛋白显著升高, 细胞质酶外泄和细胞质的谷胱甘肽缺乏症。114 可

以减少 B₁₅CC₁₅ 对肝细胞造成的伤害。在该试验中, 114 起着保护肝细胞的作用, 还抑制了由于 B₁₅CC₁₅ 导致的微粒体集钙活性降低。

3.11 改善糖尿病个体不正常的血液流变状况 Chung H 等^[51]发现 Brazilin (114) 可以增加红细胞的变形能力和降低血液黏稠度。114 的作用通过 3 个生物学参数来测定 (ATP, 二磷酸甘油, Ca^{2+}), 这 3 个参数均可影响红细胞的变形能力。在链唑霉素引起糖尿病大鼠个体中, 给药 114 可以增加红细胞的变形能力和 ATP 的浓度。二磷酸甘油, Ca^{2+} 的浓度和对照组比较均降低。说明了 114 有潜在改善糖尿病大鼠血流黏度的作用。

3.12 抑制黑色素细胞生长 Tada A 等^[52, 53]发现从中国传统常用中药麦冬中分离得到的甲基沿阶草酮 B (16) 可以抑制培养的人类黑色素细胞的树状生长。从而起到美白的作用, 16 已经应用到一些化妆品中。麦冬黄酮 A (8) 也可以显著抑制黑色素细胞的树状生长, 志愿者用含有麦冬黄酮 A 的化妆品, 具有美白的效果。

3.13 抗血管生成 Shim JS 等^[54]从杜鹃兰属植物杜鹃兰 *Crematista appendiculata* 分离得到的 58 被认为具有抑制血管生成作用。58 可以抑制由纤维细胞生长因子 (bFGF) 在体外诱导的血管生成和在活体内鸡胚胎绒毛膜血管的生成, 而没有任何毒性表现。

4 展望

到目前为止, 从自然界中分离纯化得到的天然高异黄酮类化合物仅 110 余种。由于分布比较局限, 尚未引起人们的关注。但这类化合物化学结构的特殊性, 在抗炎、磷酸化抑制、雌激素样和抗雌激素、抗诱变、肿瘤细胞毒性、抗真菌和分支杆菌、免疫调节、诱导血管舒张、肝细胞保护、改善血液流变状况、抑制黑色素细胞生长和抗血管生成等多方面显示出良好的生物活性。随着对高异黄酮研究的不断深入, 这类化合物有望成为创新药物的来源。

References

- [1] Liu CJ, Zeng Q, Ma B. Chemical constituents of dwarf lilyturf (*Ophiopogon japonicus*) [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 1988, 19: 10-11.
- [2] Tang YP, Yu B, Hu J et al. Three new homoisoflavanone glycosides from the bulbs of *Ornithogalum caudatum* [J]. J Nat Prod, 2002, 65: 218-220.
- [3] Akhoro T, Ryoji K, Tamotsu S et al. Studies on the constituents of ophiopogon tuber V. Isolation of a novel

- class of homoisoflavonoids and determination of their structures (1) [J]. *Chem Pharm Bull* 1980, 28: 1477-1484
- [4] Kim DS, Baek NJ, Oh SR, et al. NMR assignment of brazilein [J]. *Phytochemistry*, 1997, 46: 177-178
- [5] Akihiro T, Ryoji K, Tanotsu S, et al. Studies on the constituents of ophiopogon tuber VI. Structures of homoisoflavonoids (2) [J]. *Chem Pharm Bull* 1980, 28: 2039-2044
- [6] Takayuki A, Tetsuya M, Yasuaki H, et al. Comparative studies on the constituents of ophiopogon tuber and its congeners VII [J]. *Chem Pharm Bull* 1993, 41: 391-393
- [7] Yoshiaki W, Shuichi S, Yoshiteru I, et al. Comparative studies on the constituents of ophiopogon tuber and its congeners IV [J]. *Chem Pharm Bull* 1985, 33: 5385-5363
- [8] Zhu YX, Yan KD, Tu GS. Isolation and identification of homoisoflavanones from Maidong (*Ophiopogon japonicus* (Thunb) Ker-Gawl) [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1987, 22: 679-684
- [9] Chang JM, Shen CC, Huang YL, et al. Five new homoisoflavonoids from the tuber of *Ophiopogon japonicus* [J]. *J Nat Prod* 2002, 65: 1731-1733
- [10] Adinolfi M, Barone G, Lanzetta R, et al. Three 3-benzyl-4-chromanones from *Muscari comosum* [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24: 624-626
- [11] Jiang HB, Tian XQ, Hu XB, et al. The stereo-structures of homoisoflavonoids from *Ophiopogon japonicus* [J/O]. 2006. <http://www.paper.edu.cn>
- [12] Norito K, Hiroyuki N, Tadayuri K, et al. Studies on the components of *Ophiopogon* roots [J]. *Yakugaku Zasshi* 1983, 103: 1133-1139
- [13] Hoang Anh NT, Van Sung T, Porzel A, et al. Homo-isoflavonoids from *Ophiopogon japonicus* Ker-Gawler [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62: 1153-1158
- [14] Sidwell WTL, Tamm C. Homo-isoflavones II. Isolation and structure of 4'-O-methylpunctatin, autumnalin and 3,9-dihydro-autumnalin [J]. *Tetrahedron Lett* 1970, 7: 475-478
- [15] Von WH, Paul A, Wemer AS, et al. Homo-isoflavanone IV. Neue inhaltsstoffe der eucam-in-reihe von eucamibicolor [J]. *Helv Chim Acta* 1976, 59: 2048-2058
- [16] Koorbanally C, Mulholland DA, Crouch NR. A novel homoisoflavonoid from *Drimys delagoensis* (Urgineoideae, Hyacinthaceae) [J]. *Biochem Syst Ecol* 2005, 33: 743-748
- [17] Silayo A, Ngadju BT, Abegaz BM. Homo-isoflavonoids and stilbenes from the bulbs of *Scilla nervosa* subsp. *rigidifolia* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52: 947-955
- [18] Amshler G, Frahm AW, Hatzelmann A, et al. Constituents of *Veltheimia viridifolia*. I. Homo-isoflavanones of the bulbs [J]. *Planta Med* 1996, 62: 534-540
- [19] Mutanyatta J, Matapa BG, Shushu DD, et al. Homo-isoflavonoids and xanthenes from the tubers of wild and invitro regenerated *Ledebouria gramifolia* and cytotoxic activities of some of the homoisoflavonoids [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62: 797-804
- [20] Adinolfi M, Barone G, Belardini M, et al. Homo-isoflavanones from *Muscari comosum* bulbs [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24: 2423-2426
- [21] Adinolfi M, Aquila T, Barone G, et al. Homo-isoflavanones from *Bellevalia ramana* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28: 3244-3246
- [22] Jain SC, Shama SK, Kumar R, et al. A homo-isoflavanone from *Pterocarpus marsupium* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 44: 765-766
- [23] Vastano BC, Rafi MM, Dipaola RS, et al. Bioactive homo-isoflavones from Vietnamese coriander or pak-pai (*Polygonatum odoratum*) [J]. *ACS Symposium Series* 2002, 803 (Quality Management of Nutraceuticals): 269-280
- [24] Crouch NR, Bangani V, Mulholland DA. Homo-isoflavanones from three South African *Scilla* species [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51: 943-946
- [25] Bangani V, Crouch NR, Mulholland DA, et al. A homo-isoflavanone and stilbenoids from *Scilla nervosa* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51: 947-951
- [26] Delazar A, Nazemiyeh H, Afshar J, et al. Identification of a new homo-isoflavanone from *Bellevalia longistyla* [J]. Ullm i Daroei (Tabriz Islamic Republic of Iran), 2002, 1: 33-38
- [27] O'Donnell G, Bucar F, Gibbons S. *Phytochemistry* and antimycobacterial activity of *Chlorophytum inornatum* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67: 178-182
- [28] Adinolfi M, Corsaro MM, Lanzetta R, et al. Ten homo-isoflavanones from two *Muscari* species [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26: 285-290
- [29] Corsaro MM, Lanzetta R, Mancino A, et al. Homo-isoflavanones from *Chionodoxa luciliae* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31: 1395-1397
- [30] Mulholland DA, Crouch NR, Pohltl, et al. A homo-isoflavanone from *Ornithogalum longibracteatum* [J]. *Biochem Syst Ecol* 2004, 32: 499-502
- [31] Tamm C. Homo-isoflavones, a new series of natural products [J]. *Arzneimittelforsch*, 1972, 22: 1776-1784
- [32] Lkhivitayawud K, Sawasdee K, Kirtkara K. Flavonoids and stilbenoids with COX-1 and COX-2 inhibitory activity from *Dracaena loureiri* [J]. *Planta Med* 2002, 68: 841-843
- [33] Du TK, Elgorashi EE, Malan SF, et al. Anti-inflammatory activity and QSAR studies of compounds isolated from *Hyacinthaceae* species and *Tachadenus longiflorus* Griseb. (*Gentianaceae*) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005

- 13 2561–2568
- [34] McPherson DD, Cordell GA, Soejarto DD, et al. Peltogynoids and homoisoflavonoids from *Caesalpinia pulcherrima* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22: 2835–2838
- [35] Wall ME, Wani MC, Manikumar G, et al. Plant antitumagens 6. Intricatin and intricatino: new antitumagenic homoisoflavonoids from *Hoffmannoseggia intricate* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52: 774–778
- [36] Punshothaman KK, Kalyani K, Subramanian K, et al. Structure of bonducellin—a new homoisoflavone from *Caesalpinia bonducella* [J]. *Indian J Chem, Sect B Org Chem Including Med Chem*, 1982, 21B: 383
- [37] Masterova I, Suchy V, Uhrin D, et al. Homoiso-flavanones and other constituents from *Muscari racemosum* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30: 713–714
- [38] Kouno I, Komori T, Kawasaki T. Structure of new types of homoisoflavanones from bulbs of *Scilla scilloides* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1973, 46: 4569–4572
- [39] Barone G, Corsaro MM, Lanzetta R, et al. Homoiso-flavanones from *Muscari neglectum* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27: 921–923
- [40] Xie YW, Ming DS, Xu HX, et al. Vasorelaxing effects of *Caesalpinia sappan*: involvement of endogenous nitric oxide [J]. *Life Sci*, 2000, 67: 1913–1918
- [41] Niranjan Reddy VL, Ravikanth V, Jansi Lakshmi VVNS, et al. Inhibitory activity of homoisoflavonoids from *Caesalpinia sappan* against *Beauveria bassiana* [J]. *Fitoterapia*, 2003, 74: 600–602
- [42] Wang D, Chen C, Zhou Y. The survey of *Caesalpinia sappan* L. [J]. *Inform Chin Tradit Med (中医药信息)*, 2003, 20: 15–16
- [43] Loggia RD, Negra PD, Tubaro A, et al. Homoiso-flavanones as anti-inflammatory principles of *Muscari comosum* [J]. *Planta Med*, 1989, 55: 587
- [44] Urbancikova M, Masterova I, Toth J. Estrogenic / antiestrogenic activity of homoisoflavonoids from bulbs of *Muscari racemosum* (L.) Miller [J]. *Fitoterapia*, 2002, 73: 724–726
- [45] Mladokova E, Masterova I, Vlekova V, et al. Antitumagenic potential of homoisoflavonoids from *Muscari racemosum* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 81: 381–386
- [46] Yi Y. The cytotoxic constituent of *Ophiopogon japonicus* [J]. *Foreign Med Sci (Chin Tradit Med) (国外医学·中医中药分册)*, 1999, 21: 42–43
- [47] Kanai A, Ichiki H. Antitissue agents and pharmaceutical compositions containing methyl ophiopogonanone. JP, 2003327529 A2 20031119 [P]. 2003-11-19
- [48] Choi SY, Yang KM, Jeon SD, et al. Brazilin modulates immune function mainly by augmenting T cell activity in halothane administered mice [J]. *Planta Med*, 1997, 63: 405–408
- [49] Hu CM, Kang JJ, Lee CC, et al. Induction of vasorelaxation through activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Brazilin [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 468: 37–45
- [50] Moon CK, Park KS, Kim SG, et al. Brazilin protects cultured rat hepatocytes from bromochloroform-induced toxicity [J]. *Drug Chem Toxicol*, 1992, 15: 81–91
- [51] Chung JH, Ho JS, Moon CK. Effects of Brazilin on erythrocyte deformability and its related biochemical factors in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Arch Pharm Res*, 1988, 11: 149–154
- [52] Tada A, Kanamaru A. Skin-whitening compositions containing 4-*n*-butylresorcinol and benzopyran derivatives. JP, 2005170910 [P]. 2005-06-30
- [53] Tada A, Kanamaru A, Saeki Y. Melanocyte dendrite growth inhibitors containing benzopyranone derivatives and skin preparations containing them. JP, 2004143073 [P]. 2004-05-20
- [54] Shin JS, Kim JH, Lee J, et al. Antiangiogenic activity of a homoisoflavonone from *Crematista appendiculata* [J]. *Planta Med*, 2004, 70: 171–173