

飞蓬甙的全合成和对微循环障碍的初步观察*

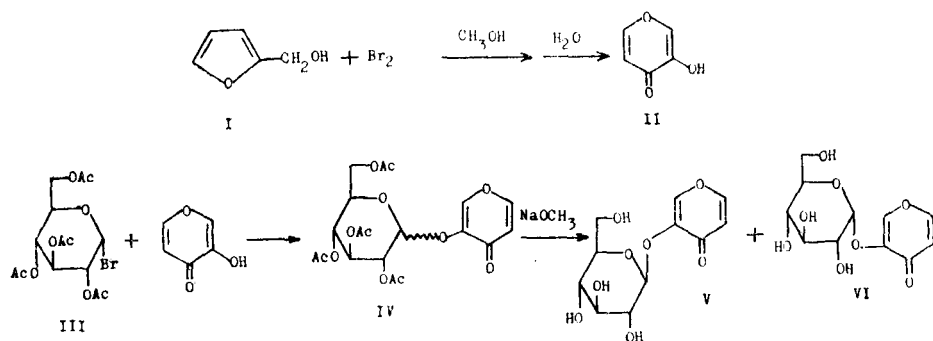
胡昌奇 程彰华 关 玲**

(上海医科大学药学院)

飞蓬甙(erigeroside)是从灯盏花(*Erigeron breviscapus*)中提取的一种水溶性成分⁽¹⁾。药理试验证明灯盏花的水煎剂具有活血化瘀作用^(2~4)。业已鉴定 3-羟基-4-吡喃酮及其甙类(飞蓬甙, 飞蓬双糖甙)为主要水溶性成分⁽⁵⁾。但这些成分分离困难, 收率也低。本文报道飞蓬甙的全合成以及它的药理活性研究。

飞蓬甙的甙元 3-羟基-4-吡喃酮(II)具有焦香气味, 可作为食品添加剂; 还具有抗氧化作用, 已用作香水和护肤用品的成分。它的合成可采用电解法或扩环溴化后水解⁽⁶⁾。我们主要参照后一种方法, 以糠醇(I)为原料, 溴为氧化剂, 在甲醇液中反应制取。

3-羟基-4-吡喃酮的甙化采用了两种方法: Koenigs-Knorr 反应和 KOH 方法。先将乙酰溴葡萄糖(III)与 3-羟基-4-吡喃酮缩合, 得甙的乙酰化物混合物(IV), 用硅胶柱层析分离, 主产物为 β -甙。然后分别用甲醇钠水解去乙酰基, 得飞蓬甙(V)以及少量的 3-羟基-4-吡喃酮- α -葡萄糖甙(VI), 后者也是一种天然产物, 曾从印度民间草药 *Erigeron karwinskyanus* DC 中分得⁽⁷⁾。见 Scheme 1。



Scheme 1. Route of Synthesis

药理试验初步表明, 飞蓬甙及其甙元都有较明显的体外抗血小板聚集作用; 对去甲肾上腺素引起的微循环障碍也有改善作用。说明两者均属于灯盏花中活血化瘀作用的有效成分之一。

实 验 部 分

3-羟基-4-吡喃酮(II)

取甲醇 20 ml 和水 50 ml 混合后冷却至 -5°C , 在搅拌下同时滴入溴液 11 ml 和含糠醇(I) 8 ml 的甲醇溶液 20 ml, 维持在 2°C 以下, 0.5 h 内加完。减压蒸去甲醇, 加水 50 ml 和食盐 4 g, 在 80°C 加热 12 h, 趁热过滤, 滤得黑色焦状物和水液, 水液调节至 pH 2 左右, 分别用

本文于 1987 年 9 月 28 日收到。

* 国家自然科学基金资助课题。

** 上海医科大学药学院 1986 届毕业生。

氯仿提取多次。合并氯仿提取液，减压浓缩至干，残留物用少量氯仿溶解。放置过夜，滤得黄色颗粒状结晶 0.74 g(收率 6.4%)。用氯仿或乙醇重结晶可得白色结晶，但稍放置又变黄色。产物极易升华，有焦香味，mp. 115~117°C。与从灯盏花提取的 3-羟基-4-吡喃酮混合熔点不降，硅胶层析 Rf 值一致。IR(KBr)cm⁻¹: 3100, 1650, 1630, 1565, 1450, 1400, 1335, 1240, 1210, 1110, 1000, 950, 890, 850, 710, 与天然样品完全叠谱。

乙酰飞蓬甙(IV)

A法：取 3-羟基-4-吡喃酮 0.5 g，加无水乙醚 40 ml 溶解，加自制的溴代-2,3,4,6-四乙酰葡萄糖(III)⁽⁸⁾ 2 g 及预先处理的 Ag₂CO₃ 粉末 2 g，在氮气下室温搅拌 3 d。滤去沉淀物，滤液拌薄层用硅胶后上低压柱层析，以氯仿-乙醚(4:1)洗脱，得含有甙的 A, B, C 三个部分，共 0.57 g(粗收率 27.6%)，三部分分别再上低压柱，A 部分分得 67.4 mg 白色针状结晶，mp. 189~191°C，与天然乙酰飞蓬甙混熔点不降。[α]_D²⁵ -43.7°(c 0.87, CHCl₃)。元素分析符合 C₁₉H₂₂O₁₂，MSm/z 442(M⁺)。从 C 部分分得 α-甙乙酰化物 24 mg 白色针晶，mp. 188~189°C，[α]_D²⁵ +51°(c 0.67, CHCl₃)，其余物理数据与乙酰飞蓬甙一致。

B法：取 3-羟基-4-吡喃酮 112 mg 溶于丙酮 5 ml 中，加 10%KOH 水溶液 1 ml，溶液 pH 10~11，在搅拌下慢慢滴加溴四乙酰葡萄糖 767 mg 溶于丙酮 7 ml 中的溶液，滴加一半后，补加 KOH 溶液 0.2 ml，保持 pH 10~11。滴加完后再补加 KOH 溶液 0.2 ml，pH 10 左右，再搅拌 6 h。反应液倒入冰水 120 ml 中，用氯仿提取，氯仿液水洗，干燥，减压蒸干得 150 mg 乙酰飞蓬甙的混合物(收率 36.8%)。精制方法同 A 法。

飞蓬甙(V)

取乙酰飞蓬甙 50 mg，加甲醇 4 ml 溶解，加 2 mol/L 甲醇钠的甲醇液 0.05 ml，放置，用纸层析检查至乙酰基水解完全，稀盐酸中和，产物用硅胶低压柱精制，氯仿-丙酮-甲醇(5:3:1)洗脱，得 V 18 mg(收率 58%)，mp. 196~198°C，与天然飞蓬甙混熔点不下降。IR (KBr)cm⁻¹ 3300, 2900, 1660, 1640, 1610, 1560, 1495, 1240, 1080, 1040, 990, 870,

Tab 1. Effects of the 3-hydroxy-4-pyranone on blood flow character during mesenteric microcirculatory disturbances induced by noradrenaline in mice

Morphology of the blood cell flow	Time after giving 3-hydroxy-4-pyranone							
	1 min		3 min		5 min		10 min	
	a	v	a	v	a	v	a	v
Linear stream accompanied by granular stream	3		5		5		4 1 (3)	
Granular stream accompanied by linear stream	3 4		2 5		5		2 4 (2) (2)	
Granular stream	2		2		1 (1)		(2) 2 (1)	
Very slow granular stream	1		1 1 (1)		2 3 (1) (2)		2 (1) (5)	
Oscillation	1 2 (6) (5)		(5) (5)		(6) (5)			
Stoppage	(2) (3)		(2) (3)		(1)		1	
Rank test T	39*** 41***		36.5*** 36***		39.5*** 39***		66* 53*	

a: Arteriolae; v: Venulae; number of animals in table; Animals of saline control in parentheses; Compared with saline control *p>0.05 ***p<0.01

830, 与天然样品完全叠谱。

体外抗血小板聚集试验

取兔富血小板血浆 (PRP), 用 ADP 为致聚剂, 对照管作为血小板最大聚集率为 $28.2 \pm 5.6\%$, 给药后血小板聚集率降低。当飞蓬甙和 3-羟基-4-吡喃酮的药物浓度为 0.86 mg/ml PRP 时, 血小板聚集抑制率分别为 32.6% 和 37.6% 。经统计学处理与对照管比较均有显著差别。

对微循环障碍的影响

初步试验显示飞蓬甙和甙元对微循环障碍有相似的影响, 以下主要对甙元的作用进行观察。微血管的血流可分为 7 种流态⁽⁹⁾, 正常时血流大多是线粒流。用去甲肾上腺素 $5 \mu\text{g}$ 局部滴于小鼠肠系膜后, 因毛细血管前括约肌和微血管平滑肌强烈收缩, 造成血管闭塞, 血流变慢或滞留的微循环障碍。局部滴加 3-羟基-4-吡喃酮 2 mg , 在 $1 \sim 5 \text{ min}$ 时可使血流速度加快, 消除血液瘀滞, 恢复正常流态。用两组等级检验⁽¹⁰⁾, 药物与盐水比较有显著差别, 见表 1。

关键词 飞蓬甙; 3-羟基-4-吡喃酮; 灯盏花; 血小板聚集; 微循环障碍

参 考 文 献

1. 张人伟, 等. 灯盏花的化学成分研究 I. 焦福康酸及一种新甙的分离鉴定. 药理学报 1981; 16:68.
2. 云南省第一人民医院. 灯盏花针剂治疗脑血管意外所致瘫痪疗效观察. 中草药通讯 1973; (5):39.
3. 丁钰熊. 灯盏花注射液对家兔实验性微循环障碍的影响. 中成药研究 1982; (3):35.
4. 李承珠, 等. 中药灯盏花对家兔血凝的影响. 中草药 1980; 11:465.
5. 胡昌奇, 等. 灯盏花中一种新的吡喃酮甙. 上海医科大学学报 1987; 14:168.
6. Brennan TH, et al. Preparation of gamma-pyrone. *Can 1*, 110, 254. *CA* 1982; 96:85340.
7. Mathela DK, et al. A pyrone glycoside from *Erigeron karwinskyanus*. *Phytochemistry* 1984; 23:2090.
8. Barczai-Martos M, et al. Preparation of acetobromosugars. *Nature* 1950; 165:369.
9. 田牛. 微循环. 北京: 科学出版社, 1980:30.
10. 徐端正. 生物统计在药理学中的应用, 北京: 科学出版社, 1986:44.

TOTAL SYNTHESIS OF ERIGEROSIDE AND PRELIMINARY OBSERVATION ON EXPERIMENTAL MICROCIRCULATORY DISTURBANCES

CQ Hu, ZH Cheng and L Guan

(School of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai)

ABSTRACT Erigeroside and 3-hydroxy-4-pyrone, water-soluble constituents of *Erigeron breviscapus*, were synthesized and their activities investigated.

The primary pharmacological studies showed that erigeroside and 3-hydroxy-4-pyrone (dose 0.86 mg/ml PRP) inhibited significantly platelet aggregation induced by ADP *in vitro*. The inhibiting aggregatory rates(%) of erigeroside and 3-hydroxy-4-pyrone were 32.6% and 37.6% respectively. 3-Hydroxy-4-pyrone could accelerate the blood flow of arterioles and venules, relieving mesenteric microcirculatory disturbances induced by noradrenaline.

Key words Erigeroside; 3-Hydroxy-4-pyrone; *Erigeron breviscapus*; Platelet aggregation; Microcirculatory disturbance