

白芍醇提物及不同极性部位的体外抗氧化作用研究^Δ

秦亚东^{1*},汪荣斌^{1,2},周娟娟³,杨 茜¹(1.安徽中医药高等专科学校药理学系,安徽芜湖 241002;2.安徽中药资源研究所,安徽芜湖 241317;3.安徽芜湖市中医医院制剂中心,安徽芜湖 241000)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3920-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.11

摘要 目的:研究白芍醇提物(CREt)及不同极性部位的体外抗氧化作用。方法:用95%乙醇制备CREt;分别以石油醚、乙酸乙酯、正丁醇为溶剂,萃取CREt(以50%乙醇制得)得到石油醚部位(CRP部位)、乙酸乙酯部位(CRE部位)、正丁醇部位(CRB部位)和水部位(CRW部位)。考察CREt及不同极性部位对1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基(DPPH·)、超氧阴离子自由基(O₂⁻·)、羟基自由基(·OH)清除能力(上述3个实验CREt及不同极性部位的质量浓度范围依次为0.75~12、0.5~6、1.25~15 mg/ml),并与抗坏血酸(VC,0.2 mg/ml)组比较。结果:CREt对DPPH·、O₂⁻·、·OH的最大清除率分别为(97.55±0.25)%、(81.45±0.20)%、(75.28±0.41)%,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为1.629、1.789、5.268 mg/ml;CRE部位最大清除率分别为(82.54±0.36)%、(77.74±0.42)%、(72.16±0.73)%,IC₅₀分别为2.481、1.918、6.005 mg/ml;CRB部位对·OH的最大清除率达到(62.53±0.83)%,IC₅₀为7.232 mg/ml,但对DPPH·、O₂⁻·清除率均未超过45%;CRP部位和CRW部位对3种自由基清除率均未超过40%。各部位对3种自由基的清除作用均呈一定的量效关系,但清除作用均不及VC组,差异有统计学意义(P<0.01)。结论:CREt与CRE部位体外抗氧化作用最强,其余部位抗氧化作用较弱。

关键词 白芍;醇提物;极性部位;抗氧化

Study on Antioxidant Activities of Ethanol Extract of *Paeonia lactiflora* and Different Polar Parts *in vitro*

QIN Ya-dong¹, WANG Rong-bin^{1,2}, ZHOU Juan-juan³, YANG Qian¹(1.Dept. of Pharmacy, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Anhui Wuhu 241002, China; 2.Anhui Institute of Chinese Medicine Resources, Anhui Wuhu 241317, China; 3.Preparation Center, Anhui Wuhu Hospital of TCM, Anhui Wuhu 241000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study antioxidant activities of ethanol extract of *Paeonia lactiflora* (CREt) and different polar parts *in vitro*. METHODS: CREt was prepared with 95% ethanol. CREt (extracted by 50% ethanol) was extracted with aether petrolei, acetic ether and *n*-butyl alcohol to obtain aether petrolei part (CRP part), acetic ether part (CRE part), *n*-butyl alcohol part (CRB part) and water part (CRW part). The ability of CREt and different polar parts eliminating DPPH·, O₂⁻· and ·OH were investigated (mass concentrations of CREt and different polar parts were respectively 0.75-12, 0.5-6, 1.25-15 mg/ml in above 3 tests) and compared with ascorbic acid (VC, 0.2 mg/ml) group. RESULTS: The maximum elimination rate of CREt to DPPH·, ·OH and O₂⁻· were (97.55±0.25)%, (81.45±0.20)% and (75.28±0.41)%, IC₅₀ were 1.629, 1.789 and 5.268 mg/ml; those of CRE part to those radicals were (82.54±0.36)%, (77.74±0.42)% and (72.16±0.73)%, IC₅₀ were 2.481, 1.918 and 6.005 mg/ml; that of CRB part to ·OH reached to (62.53±0.83)%, IC₅₀ was 7.232 mg/ml, but to DPPH·, O₂⁻· were less than 45%; those of CRP part and CRW part to those radicals were all lower than 40%. Each part could eliminate 3 radicals in dose-dependent manner, but were all poorer than VC group, with statistical significance (P<0.01). CONCLUSIONS: The CREt and CRE part show strongest antioxidant activities *in vitro*, and other parts have weak antioxidant effect.

KEYWORDS *Paeonia lactiflora*; Ethanol extract; Polar parts; Antioxidant

具有直接杀菌作用。是否可以将胸腺五肽开发成为具有免疫调节作用和抗菌作用双重功能的药物,就像头孢地嗪一样,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 邹自英,朱冰,吴丽娟,等.不同种属细菌感染患者机体免疫功能变化的实验研究[J].实验与检验医学,2011,29(6):605.
- [2] 何睿林,梁宁生.人II A型磷脂酶A₂衍生肽P26抗菌作用与结构修饰的研究[J].中国药理学通报,2011,27(9):1 300.

Δ 基金项目:安徽省高校省级自然科学基金项目(No.KJ2013B114);安徽省高职高专院校专业带头人项目(皖教秘人[2011]2号);安徽中医药高等专科学校校级自然科学基金项目(No.ZRKX1502)

* 讲师,硕士。研究方向:中药及复方药效物质基础。电话:0553-4836123。E-mail:qydy2007@163.com

- [3] Dawgul M, Maciejewska M, Jaskiewicz M, *et al.* Antimicrobial peptides as potential tool to fight bacterial biofilm [J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71(1):39.
- [4] 陶廷婷,史晓雄,梁宁生.人I型磷脂酶A₂的N末端衍生多肽PLA₂N₁₋₁₅的杀菌活性研究[J].中国药房,2014,25(29):2 709.
- [5] 淳于柳爽,梁宁生.人II A型磷脂酶A₂衍生多肽M17杀菌作用的研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(20):216.
- [6] 龚正华.头孢地嗪对AECOPD患者临床疗效及细胞免疫功能的影响[J].山东医药,2013,53(37):73.
- [7] 杨永明,曹云.胸腺五肽在治疗老年晚期恶性肿瘤伴发肺部感染中的作用[J].中国药物与临床,2013,13(3):379.

(收稿日期:2014-11-22 修回日期:2015-03-10)

(编辑:邹丽娟)

白芍(*Paeonia radix alba*)为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根,具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳之功效^[1]。现代药理研究表明,白芍在免疫系统、消化系统、心血管系统均具有调节作用,并具镇静、解热、抗疲劳、抗肿瘤、抗氧化等功效^[2-3]。

自由基在体内大量堆积后通过发生过氧化反应进而引发多种严重疾病^[4]。随着对中药多糖抗氧化作用的研究,发现许多中药多糖具有清除自由基的作用。中药多糖来源广泛、毒性较低、安全性好,其抗氧化作用的发现,为体内发生过氧化反应而致的机体损伤等相关疾病的治疗提供了新的途径和方法。秦亚东等^[5-6]对白芍多糖提取方式及含量进行了报道;徐晓燕等^[7]比较了白芍各部位的还原能力及抗植物油脂氧化方面的作用;夏颖等^[8]使用1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基(DPPH·)清除法、Fe³⁺-三吡啶三吡啶(FAAP)法考察了白芍粗提物的抗氧化活性。但白芍醇提物(CREt)及不同极性部位的体外抗氧化作用的系统研究尚未见报道,故笔者选用DPPH·、超氧阴离子自由基(O₂⁻·)、羟基自由基(·OH)这3种常见的体外抗氧化活性试验模型,筛选白芍体外抗氧化活性有效部位,以期对白芍在抗氧化剂研发方面的研究奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

MS104S型万分之一电子天平[瑞士梅特勒-托利多仪器(中国)有限公司];Cary60型紫外-可见分光光度计(美国Agilent公司);FD8-10型冷冻干燥机(美国Gold-Sim公司);3-18K型离心机(德国Sigma公司)。

1.2 药品与试剂

DPPH·(美国Sigma公司,批号:1898-66-4,纯度:≥97.0%);抗坏血酸(VC,上海国药集团,批号:20120902,纯度:≥99.7%);水杨酸、邻苯三酚(天津市科密欧化学试剂开发中心,批号:20130905、20131107,纯度:≥99.5%、≥99.0%);三羟甲基氨基甲烷盐酸盐(Tris-HCl,上海研生生化试剂有限公司,批号:1183-55-1,纯度:≥99.5%);30%过氧化氢(南京奥佳化工有限公司);水为蒸馏水,其余试剂均为分析纯。

1.3 药材

白芍购自安徽亳州中药材市场(批号:201306),由安徽中药资源研究所刘晓龙研究员鉴定为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根。

2 方法

2.1 CREt及各部位浸膏的制备

取白芍干燥根500g,粉碎后过80目筛,以15倍量95%乙醇浸泡1d,收集滤液,重复2次,合并滤液后减压浓缩,低温真空干燥即得CREt浸膏,得率为6.20%[得率(%)=提取物干浸膏质量(g)/药材质量(g)×100%,下同]。另分别取白芍干燥根500g,粉碎成粗粉后经50%乙醇回流提取2次,合并滤液,分别以石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取,萃取液经旋蒸后低温干燥,即得石油醚部位(CRP部位)浸膏,得率为0.73%;乙酸乙酯部位(CRE部位)浸膏,得率为1.27%;正丁醇部位(CRB部位)浸膏,得率为1.85%;水部位(CRW部位)浸膏,得率为2.86%。

2.2 DPPH·及VC溶液的制备

精密称取DPPH·5mg、VC10mg分别溶于10ml95%乙醇中,超声处理5min,充分振摇,分别制备成质量浓度为0.5mg/ml的DPPH·贮备液和1.00mg/ml的VC贮备液,根据试验情况再用95%乙醇将贮备液进行梯度稀释。

2.3 DPPH·清除能力的测定^[9-10]

精密称量“2.1”项下制备的各部位浸膏12mg,以95%乙醇为溶剂,分别制备成质量浓度为0.75、1.5、3、6、12mg/ml的样品溶液。分别取0.2ml样品溶液和2.8ml0.05mg/ml的DPPH·溶液于10ml具塞试管中,摇匀,在避光条件下反应60min后,于517nm波长处测定吸光度(A_s);同时测定2.8mlDPPH·溶液与0.2ml蒸馏水混合液的吸光度(A₀),2.8mlDPPH·溶液与0.2ml95%乙醇混合液的吸光度(A₁)。清除率(%)=[1-(A_s-A₁)/A₀]×100%,并计算半数抑制浓度(IC₅₀)。同时以VC(0.2mg/ml)为阳性对照,每组试验平行测定3次。

2.4 O₂⁻·清除能力的测定^[10]

精密称量“2.1”项下制备的各浸膏6mg,以95%乙醇为溶剂,分别制备成质量浓度为0.5、1、2、4、6mg/ml的样品溶液。取上述样品溶液1ml,分别加入5mlTris-HCl缓冲液(pH7.8),摇匀,置于25℃水浴中反应20min后加入0.2ml1.25mg/ml的邻苯三酚溶液,反应5min,加入1ml0.3mg/mlHCl终止反应,分别于325nm波长处测定吸光度(A_s);以蒸馏水(未加样品溶液)为空白对照,测定溶液吸光度(A₀)。清除率(%)=(A₀-A_s)/A₀×100%,并计算IC₅₀。同时以VC(0.2mg/ml)为阳性对照,每组试验平行测定3次。

2.5 ·OH清除能力的测定^[10]

精密称量“2.1”项下制备的各浸膏6mg,以95%乙醇为溶剂,制备成质量浓度分别为1.25、2.5、5、10、15mg/ml的样品溶液。取各部位浸膏上述样品溶液1ml,分别加入1ml0.8mg/ml的硫酸亚铁铵溶液、1ml1mg/ml的水杨酸溶液、2ml0.5%的过氧化氢溶液,并以95%乙醇补足体积至10ml,置37℃水浴中反应20min后,于510nm波长处测定溶液吸光度。未加样品溶液的反应体系吸光度为A₀;因供试液具有颜色,故应扣除未加供试液背景吸光度A;各样品溶液在反应体系中测定的吸光度为A_s。清除率(%)=[A₀-(A_s-A)]/A₀×100%,并计算IC₅₀。同时以VC(0.2mg/ml)为阳性对照,每组试验平行测定3次。

2.6 统计学方法

各组数据均以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,采用SPSS 19.0软件进行组间t检验分析,P<0.05表示差异有统计学意义。为方便比较,选取各部位对3种自由基的最大清除率进行组间统计分析,组内不同质量浓度供试液对清除作用的影响采用直观分析。

3 结果

3.1 CREt及不同极性部位对DPPH·的清除作用

在相同质量浓度下,CREt和CRE部位清除DPPH·的作用较强,12mg/ml时最大清除率分别可达(97.55±0.25)%、(82.54±0.36)%;CRP、CRB、CRW部位对DPPH·的清除率相对较低,均未超过40%;各部位最大清除率均不及VC(0.2mg/ml)组,差异均有统计学意义(P<0.01或P<0.05)。CRP、CRB、CRW部位对3种自由基的清除作用不及CREt和CRE部位,差异均有统计学意义(P<0.01)。CREt和CRE部位对DPPH·的清除作用呈现一定的量效关系,IC₅₀分别为1.629、2.481mg/ml,结果见表1。

3.2 CREt及不同极性部位对O₂⁻·的清除作用

相同质量浓度下,CREt和CRE部位对O₂⁻·的清除作用较强,6mg/ml时最大清除率可达81.45%、77.74%;CRP部位、CRB部位及CRW部位对DPPH·的清除率相对较低,均未超过45%;各部位最大清除率均不及VC(0.2mg/ml)组,差异有统计学意义(P<0.01);CRP部位、CRB部位、CRW部位清除作用不及CREt和CRE部位,差异有统计学意义(P<0.01)。CREt

和CRE部位对O₂⁻·的清除作用呈现一定的量效关系,IC₅₀分别为1.789、1.918 mg/ml,结果见表2。

表1 CREt及不同极性部位对DPPH·的清除试验结果($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)

Tab 1 The elimination results of CREt and different polar parts to DPPH· ($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)

质量浓度, mg/ml	VC	CREt	CRP部位	CRE部位	CRB部位	CRW部位
0.2	98.17±0.10					
0.75	21.94±1.02	5.23±1.95	18.37±1.03	7.47±2.21	12.20±1.05	17.53±0.93
1.5	45.82±0.84	9.72±0.73	42.66±0.38	12.84±2.03	17.53±0.93	32.43±0.64
3	67.19±0.78	14.08±1.55	59.03±0.51	24.05±1.03	32.43±0.64	35.16±0.52
6	93.28±0.31	19.61±0.61***	70.31±0.44	36.32±0.84***	35.16±0.52	35.16±0.52
12	97.55±0.25*	17.74±1.21	82.54±0.36***	31.81±0.76	35.63±0.50***	35.63±0.50***

注:与VC比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与CREt比较,**P*<0.01;与CRE部位比较,^Δ*P*<0.01

Note: vs. VC, **P*<0.05, ***P*<0.01; vs. CREt, **P*<0.01; vs. CRE part, ^Δ*P*<0.01

表2 CREt及不同极性部位对O₂⁻·的清除试验结果($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)

Tab 2 The elimination results of CREt and different polar parts to O₂⁻· ($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)

质量浓度, mg/ml	VC	CREt	CRP部位	CRE部位	CRB部位	CRW部位
0.2	85.64±0.16					
0.5	17.26±1.59	2.75±2.42	16.64±1.10	6.84±2.41	10.12±1.76	17.36±1.11
1	36.84±1.03	5.67±2.20	32.74±0.88	11.94±2.07	17.36±1.11	27.43±0.80
2	47.29±0.63	12.47±1.69	55.53±0.62	24.81±1.27	27.43±0.80	30.63±0.73
4	74.28±0.46	19.54±1.15	68.35±0.52	37.57±0.93	30.63±0.73	31.16±0.64***
6	81.45±0.20*	21.85±1.01***	77.74±0.42**	42.51±0.62***	31.16±0.64***	31.16±0.64***

注:与VC比较,**P*<0.01;与CREt比较,**P*<0.01;与CRE部位比较,^Δ*P*<0.01

Note: vs. VC, **P*<0.01; vs. CREt, **P*<0.01; vs. CRE part, ^Δ*P*<0.01

3.3 CREt及不同极性部位对·OH的清除作用

在相同质量浓度下,CREt、CRE部位、CRB部位清除·OH的作用较强,最大清除率可达75.28%、72.16%、62.53%;CRP部位、CRW部位对·OH的清除率相对较低,均未超过30%;各组最大清除作用均不及VC(0.2 mg/ml)组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。CRP部位、CRB部位及CRW部位清除作用不及CREt、CRE部位,差异有统计学意义(*P*<0.01)。CREt和CRE部位对·OH的清除作用呈现一定的量效关系,CREt、CRE及CRB部位IC₅₀分别为5.268、6.005、7.232 mg/ml,结果见表3。

表3 CREt及不同极性部位对·OH的清除试验结果($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)

Tab 3 The elimination results of CREt and different polar parts to ·OH ($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)

质量浓度, mg/ml	VC	CREt	CRP部位	CRE部位	CRB部位	CRW部位
0.2	91.63±0.15					
1.25	15.24±1.78	8.73±2.10	10.37±2.01	9.74±2.08	6.10±2.32	14.33±1.91
2.5	28.94±1.04	12.74±1.93	24.84±1.73	15.64±2.03	14.33±1.91	22.15±1.39
5	53.63±0.75	10.01±1.66	49.48±1.02	38.04±1.59	22.15±1.39	27.56±1.26***
10	67.33±0.69	15.63±1.72***	68.56±0.65	62.53±0.83***	27.56±1.26***	27.56±1.26***
15	75.28±0.41*	12.35±1.63	72.16±0.73**	61.64±0.76	25.85±1.30	25.85±1.30

注:与VC比较,**P*<0.01;与CREt比较,**P*<0.01;与CRE部位比较,^Δ*P*<0.01

Note: vs. VC, **P*<0.01; vs. CREt, **P*<0.01; vs. CRE part, ^Δ*P*<0.01

3.4 阳性对照VC对3种自由基的清除作用

按照“2.3”“2.4”“2.5”项下方法分别测定不同质量浓度VC对DPPH·、·OH、O₂⁻·的清除作用。结果显示,VC质量浓度在0.02~0.2 mg/ml之间时,对3种自由基的清除作用随着质量浓度的增加而增加,呈现浓度依赖性。其中当VC质量浓度为0.1 mg/ml时,对DPPH·的清除率达92.31%;当VC质量浓度为0.08 mg/ml时,对·OH、O₂⁻·的清除率分别达到81.68%、82.05%。

4 讨论

为了提高试验结果的可比性,试验中应注意以下几点:第一,试验过程中应严格保持试验条件的一致性,包括试剂的配制应一次完成,测试不能分批进行等;第二,应排除样品溶液本身颜色带来的影响;第三,由于各组样品溶解性不同,在制备高浓度样品溶液时可采取超声、静置、滤过等方法促进各部位浸膏溶解。

试验表明,CREt、CRE部位对3种自由基清除率较强,最大清除率均超过70%,其余部位较弱。CREt组质量浓度为6 mg/ml时,与0.1 mg/ml VC对DPPH·的清除作用大致相当;CREt、CRE部位质量浓度为6 mg/ml时,与0.08 mg/ml VC对O₂⁻·清除作用大致相当;CREt、CRE部位、CRB部位对·OH最大清除率均未达到0.08 mg/ml VC对·OH的清除率(81.68%)。各试验组的抗氧化作用均较VC弱,但各组间对3种自由基的清除作用又存在差异,且大致呈现浓度依赖。关于抗氧化作用不强的原因,可能是由于各试验组中的抗氧化成分纯度不高造成的。夏颖等^[8]采用现代分离提取方法从白芍中提取出了单一化学成分五没食子酰基葡萄糖(PCG),对DPPH·的清除作用就大于VC。PCG为小分子化合物(CREt中的一个化合物),极性较大,可溶于极性较大的乙醇中,而CREt在本研究中抗氧化活性也较高,因此夏颖等的结论一定程度上在本试验中得到了验证。尽管文中选取的3种经典体外抗氧化模型具有很大的代表性^[10-12],但仍不能代表白芍抗氧化的全部活性,且体外模型抗氧化作用不能真正代表体内抗氧化作用,体内、体外抗氧化作用之间的相关性也有待进一步研究。

使用不同极性溶剂提取中药,获得各部位提取物,然后通过所选指标进行药效活性部位的筛选和排除,是中药药物质基础研究常用手段之一^[13]。本研究初步排除了CRP、CRW部位,确定了CREt、CRE部位为抗氧化活性有效部位,在此基础上笔者将进一步对活性部位进行研究。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 96.
- [2] 张利. 白芍的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究, 2014, 6(29): 25.
- [3] 汪芸, 陶移文, 田庚元. 白芍多糖的制备、理化性质及抗肿瘤活性研究[J]. 中国现代中药, 2013, 15(8): 645.
- [4] 邓慧. 近五年国内中药抗氧化作用研究进展: 上[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 155.
- [5] 秦亚东, 李飞, 周宙. 不同提取方式对白芍化学成分含量的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(4): 50.
- [6] 秦亚东, 周娟娟, 李飞, 等. 白芍生品及其炮制品中多糖及总糖的含量测定[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(5): 804.
- [7] 徐晓燕, 吴兆喜. 不同极性白芍提取物的抗氧化活性研究[J]. 食品与药品, 2011, 13(9): 322.

藁本内酯二聚体的合成工艺研究^Δ

汪程远^{1,2*}, 谭月晗², 张 燕², 王元忠²(1.重庆工商大学催化与功能有机分子重庆市重点实验室/天然药物重庆高校市级重点实验室, 重庆 400067; 2.重庆利莫里亚生物科技有限公司, 重庆 400060)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3923-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.12

摘 要 目的:研究藁本内酯二聚体(化合物 I)的全合成工艺。方法:以邻苯二甲酸酐(化合物 II)为原料,经硼氢化钠还原得到苯酐(化合物 III)后经 4 步反应得到藁本内酯二聚体,经质谱、核磁共振氢谱(¹H-NMR)和核磁共振碳谱(¹³C-NMR)进行表征。以催化剂、反应温度、反应时间为因素,收率为指标,采用正交试验优化第 5 步合成工艺,并进行验证。结果:第 5 步的最优合成工艺为在 2% 三氯化铝的催化下以温度 150 ℃ 反应 5 h。成功合成目标产物,验证试验平均收率为 56.16% (RSD=1.23%, n=3);总的反应产率为 24.4%,得到目标产物的纯度为 99.4%。结论:成功合成藁本内酯二聚体,且本合成工艺稳定、质量可控。

关键词 藁本内酯;藁本内酯二聚体;合成;正交试验

Research on Synthesis Technology of Ligustilide Dipolymer

WANG Cheng-yuan^{1,2}, TAN Yue-han², ZHANG Yan², WANG Yuan-zhong²(1.Key Lab of Catalytic and Functional Organic Molecules, Chongqing Technology and Business University/Chongqing College Key Lab of Natural Drugs, Chongqing 400067, China; 2.Chongqing Lemuria Biological Technology Co., Ltd., Chongqing 400060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the synthesis technology of Ligustilide dipolymer (compound I). METHODS: Using phthalic anhydride (compound II) as raw materials, sodium borohydride was reduced to phthalide (compound III), and then synthesize ligustilide dipolymer after 4 steps. Ligustilide dipolymer was characterized by ¹H-NMR and ¹³C-NMR. The synthesis technology of fifth step was optimized by orthogonal test with catalyzer, reaction temperature and reaction time as factors using yield as index. The validation test was conducted. RESULTS: The optimal synthesis technology of fifth step was as follows as aluminium muriate of catalyzer, reaction temperature of 150 ℃, reaction time of 5 h. The average yield of validation test was 56.16% (RSD=1.23%, n=3). Total reaction yield was 24.4%, and the purity of target product was 99.4%. CONCLUSIONS: Ligustilide dipolymer is synthesized successfully; synthetic process is stable, and its quality is controllable.

KEYWORDS Ligustilide; Ligustilide dipolymer; Synthesis; Orthogonal test

藁本内酯(化合物 VI)是当归、川芎挥发油中的主要有效成分。大量药理研究报道其具有减少节律性收缩,使子宫松弛;通过降低心机的兴奋性,对心房纤维震颤起治疗作用并控制心脏的收缩幅度及频率;还有镇痛、抗炎、降血压、降血脂、防止动脉病变等功效^[1-5]。但化合物 VI 的稳定性较差^[6-7],极大地制约了其进一步的研究开发。藁本内酯二聚体(化合物 I)不但保持化合物 VI 原有的某些生物活性^[8-10],且稳定性比化合物 VI 高,具有广阔的医药前景,但目前国内对化合物 I 的报道比较少。

本文参考文献[11-14],以邻苯二甲酸酐(化合物 II)为起始原料,通过硼氢化钠还原得到苯酐(化合物 III),化合物 III 经三步反应后得到化合物 VI,然后化合物 VI 在氩气保护下经高温反应 5 h,最终得到了化合物 I。化合物 I 的合成路线见图 1。

1 材料

1.1 仪器

HD-1733 型暗箱式紫外观察仪(北京杰瑞恒达科技有限公司);Agilent 1260 型液相色谱仪、Agilent 600MHz DD2 核磁共

[8] 夏颖,殷志爽,石晨,等.白芍提取物及其有效成分抗氧化活性的研究[J].首都医科大学学报,2013,34(1):120.

[9] Mensor LL, Menezes FS, Leitao GG, et al. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method[J]. *Phytother Res*, 2001, 15

Δ 基金项目:重庆高校优秀成果转化资助重大项目(No.KJ-ZH14105);重庆高校创新团队建设计划(No.KJTD201314)

* 副研究员,博士。研究方向:中药新药新产品开发。E-mail: chyuanyuanwang@163.com

(2):127.

[10] 刘志东,郭本恒,王荫榆.抗氧化活性检测方法的研究进展[J].天然产物研究与开发,2008,20(3):563.

[11] 于海平,孔祥密,施余杰,等.荆条花不同提取物抗氧化活性的比较研究[J].中国药房,2013,24(39):3 672.

[12] 曹玉娜,宋志前,魏征,等.抗氧化剂的抗氧化活性测定方法研究进展[J].中国药房,2013,24(1):86.

(收稿日期:2015-03-03 修回日期:2015-04-09)

(编辑:林 静)