

第三章

苯丙素类

Phenylpropanoids

第三章 苯丙素类



一、概述

二、苯丙酸衍生物

三、香豆素 Coumarin

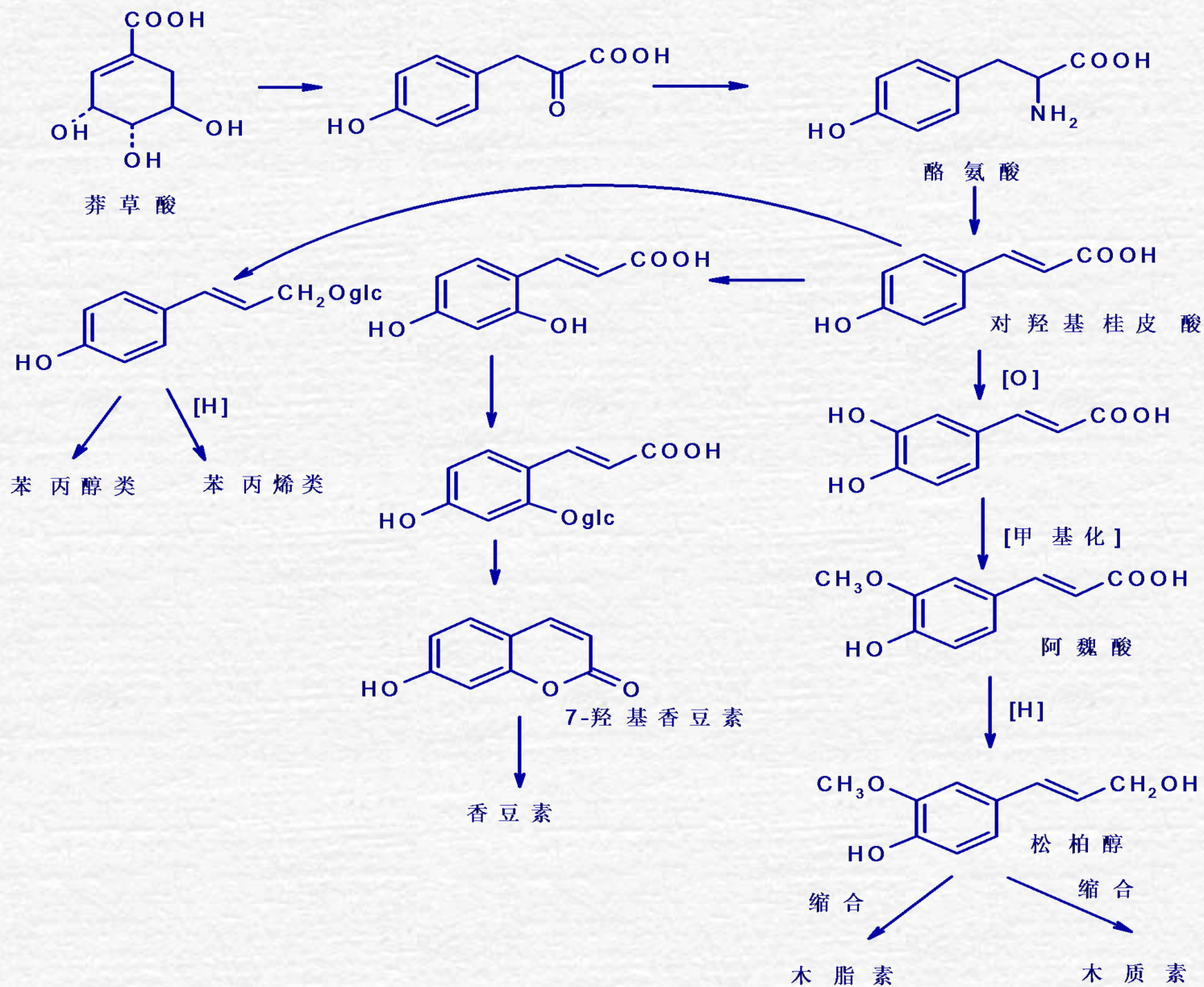
一、概述

概念：苯丙素是天然存在的一类含有一个或几个 C_6-C_3 基团的酚性物质。常见的有苯丙烯、苯丙酸、香豆素、木脂素等，广义的讲，黄酮类也是苯丙素的衍生物。大多数的天然芳香化合物生源由此而来。

取代方式：在苯核上常有羟基和烷氧基取代，有时会有烷基取代。

生源：是由莽草酸 (**shikimic acid**) 通过芳香氨基酸（苯丙氨酸或酪氨酸）合成而来。

一、概述



第三章 苯丙素类

一、概述

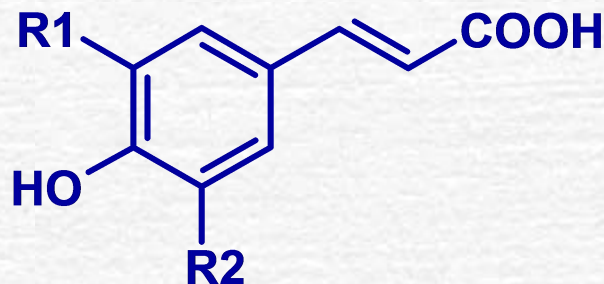


二、苯丙酸衍生物

三、香豆素 Coumarin

二、苯丙烯酸衍生物

植物中存在的苯丙烯酸类成分主要是桂皮酸的衍生物。有四种羟基桂皮酸在植物中是广泛存在的：

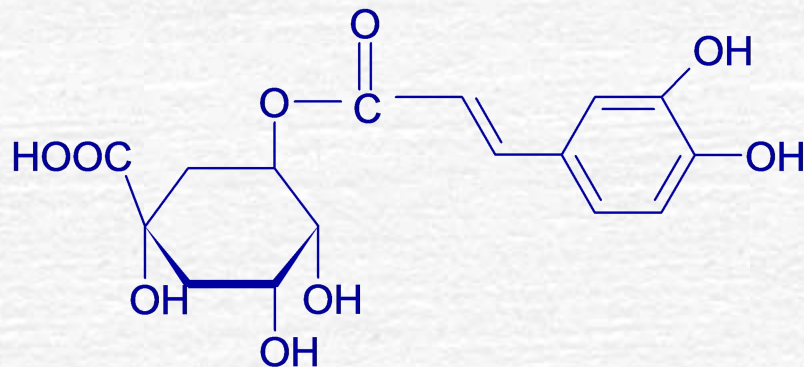


1	对羟基桂皮酸 (p-hydroxy cinnamic acid)	R1 = H	R2 = H
2	咖啡酸 (caffeic acid)	OH	H
3	阿魏酸 (ferulic acid)	OCH₃	H
4	芥子酸 (sinapic acid)	OCH₃	OCH₃

至少还有六种桂皮酸衍生物，但较少见，如异阿魏酸 (**isoferulic acid**)、邻羟基桂皮酸 (**o-hydroxy cinnamic acid**)、对甲氧基桂皮酸 (**p-methoxy cinnamic acid**) 等。

二、苯丙酸衍生物

苯丙酸类化合物常与不同的醇、氨基酸、糖或有机酸等结合成酯存在，其中一些化合物还有较强的生理活性。



绿原酸 (**chlorogenic acid**)

绿原酸是**3-咖啡酰奎宁酸**，存在于很多中药如茵陈、金银花中，是其抗菌、利胆的有效成分。中华人民共和国药典一部（**2000版**）中收录的金银花，其含量测定方法是以绿原酸为对照品进行**HPLC**测定。同样，药典收录的复方制剂“双黄连口服液”是由金银花、黄芩和连翘组成的复方，其鉴别项中即以是否含的绿原酸作为鉴别金银花的依据。除此以外，常见含有苯丙酸成分的中药还有升麻(含阿魏酸等)、茵陈（含绿原酸）及川芎（含阿魏酸）等。

第三章 苯丙素类

一、概述

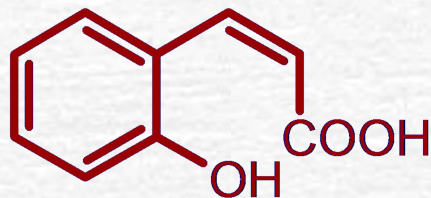
二、苯丙酸衍生物



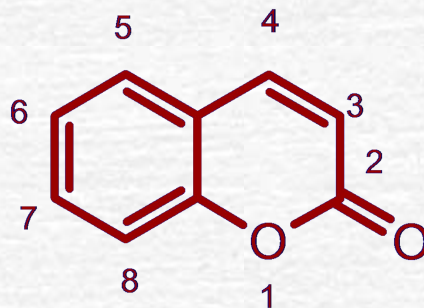
三、香豆素 **Coumarin**

三、香豆素 Coumarin

香豆素是具有苯骈 α -吡喃酮母核的一类化合物的总称，在结构上可看作顺式邻羟基桂皮酸失水而成的内酯。



顺邻羟基桂皮酸



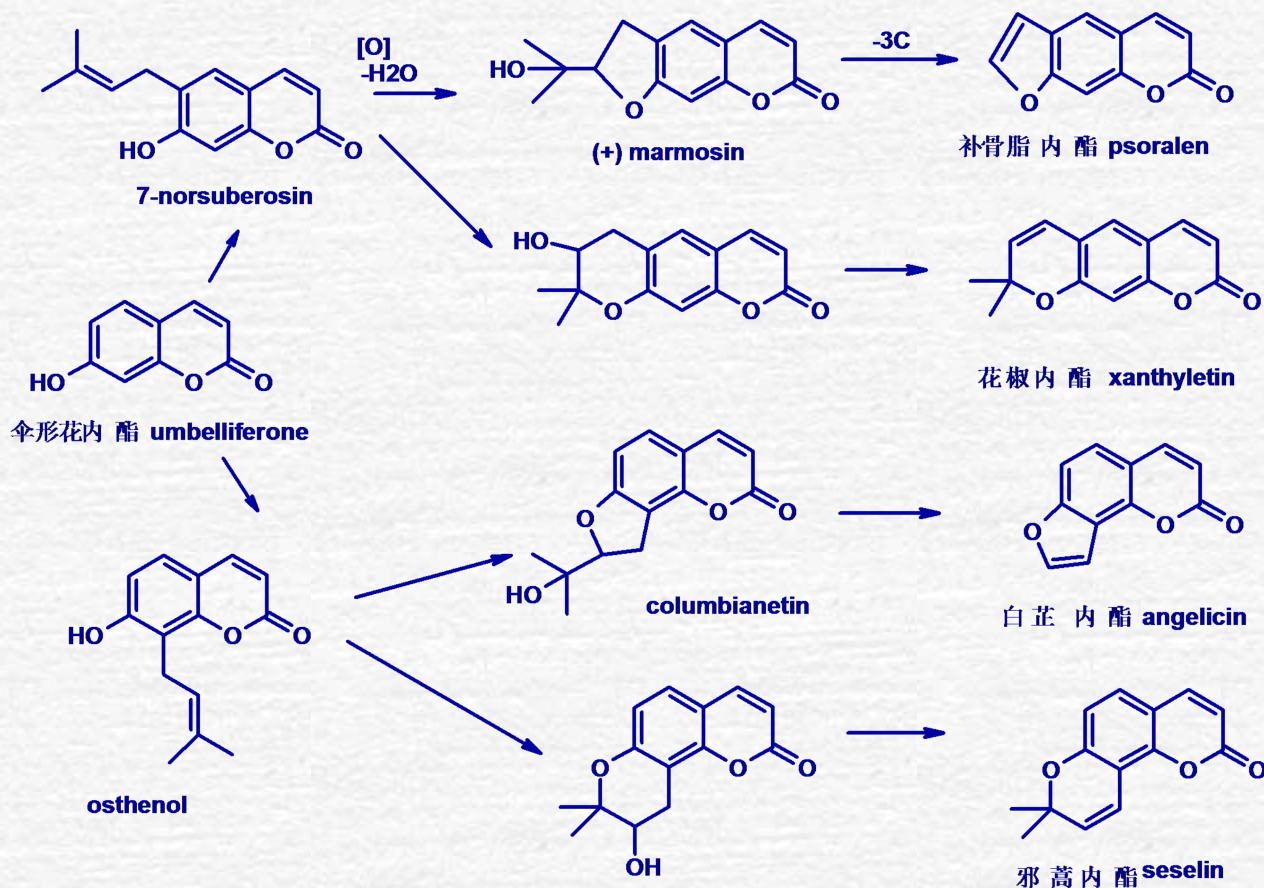
香豆素

香豆素类化合物也广泛分布于植物界，只有少数来自动物和微生物，在伞形科、豆科、芸香科、茄科和菊科等植物中分布更广泛。其中被药典收录的有秦皮、白芷、独活、前胡、茵陈、补骨脂等。

在植物体内，香豆素类化合物常常以游离状态或与糖结合成苷的形式存在，大多存在于植物的花、叶、茎和果中，通常以幼嫩的叶芽中含量较高。

三、香豆素 (一) 香豆素的结构类型

香豆素在植物体内是由桂皮酸经氧化、环合而成，从图中可以看出，几乎所有的香豆素都含有**7-氧取代基**。同时**7-氧代**使得**6-和8-位**电子云密度增大，易于被亲电的异戊烯基进攻，从而在**6-或8-位**形成异戊烯基取代，并进一步环合成新的含氧环。

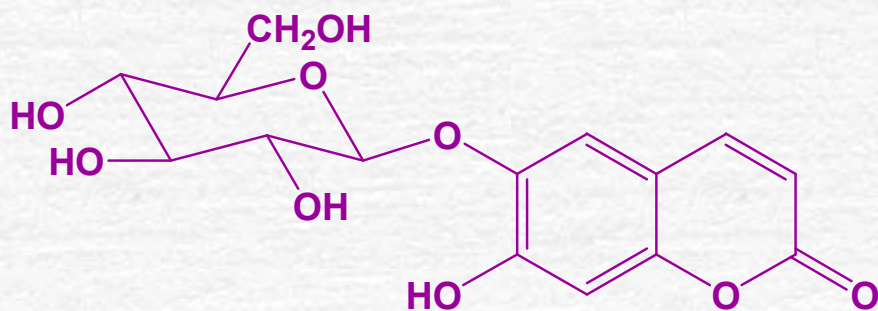


三、香豆素 (一) 香豆素的结构类型

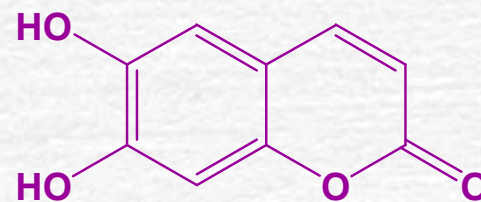
据此，我们常把香豆素类化合物进一步分成下列几个类型：

1 简单香豆素：只在苯环上有取代基，常为羟基、甲氧基、亚甲二氧基和异戊烯基等，其中7-位总为含氧取代，6-位和8-位接异戊烯基较多。

ex. 广泛分布于被子植物各科如芸香科、菊科、茄科、豆科等多种植物的七叶内酯(亦称秦皮乙素，**esculetin**)及其葡萄糖苷七叶苷(亦称秦皮甲素，**esculin**)，药理实验证实二者均具有抗炎、镇痛和抗菌活性。



Esculin

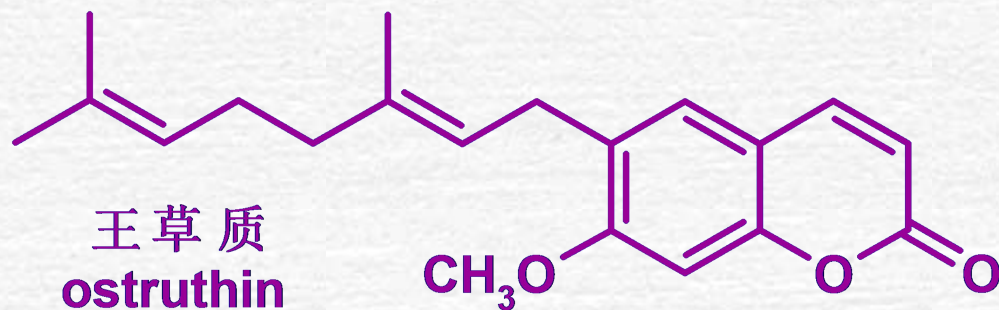


Esculetin

三、香豆素 (一) 香豆素的结构类型

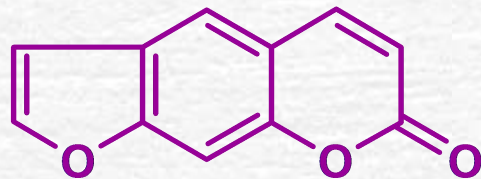
ex. 伞形科植物欧前胡(尹波前胡, **Peucedanum osth ruthium**)根状茎中的王草质(**ostruthin**), **6**位含有两个异戊烯基的十碳链, 该化合物具抗细菌和抗真菌作用

简单香豆素一般在**7**位接含氧取代基, 而异戊烯单元则存在于**6**位或**8**位。



三、香豆素 (一) 香豆素的结构类型

2 呋喃香豆素：苯环上的异戊烯基与邻位酚羟基环合成呋喃环。成环后常伴随着失去**3**个碳原子。分为线型(**linear**)和角型(**angular**)两种。

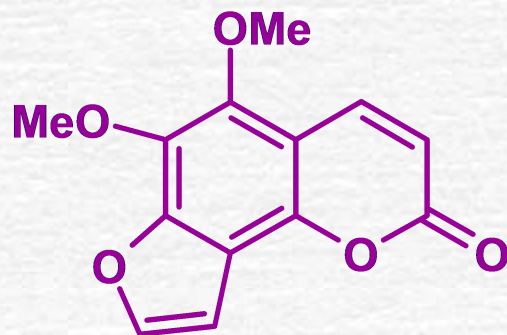


补骨脂内酯
psoralen

存在于豆科植物粉绿小冠花(**Cornilla glauca**)种子，补骨脂(**Psoralea corylifolia**)果实中的补骨脂内酯，是线型呋喃香豆素，可作为皮肤科用药，有光敏作用，注射或内服，再以长波紫外线或日光照射，可使受照射处皮肤红肿，色素增加。适用于白癜风、牛皮癣及斑秃。在紫外线存在时，可引起**DNA**合成损伤。另外还具有止血、抗菌等作用。

三、香豆素 (一) 香豆素的结构类型

存在于伞形科植物如牛防风的根和白芷属一些植物果实中的茴芹内酯(**pimpinellin**)是角型呋喃香豆素，为结核菌抑制剂，可抑制结核分支杆菌的生长。

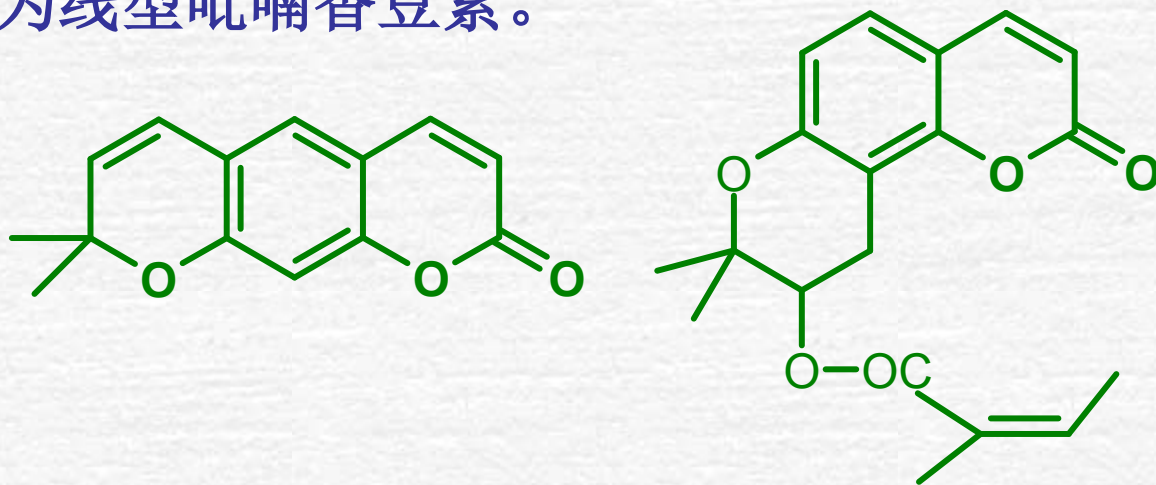


茴芹内酯

3 吡喃香豆素：苯环上的异戊烯基与邻位酚羟基环合而成**2,2-二甲基- α -吡喃环**结构，形成吡喃香豆素。也分为**线型(linear)**和**角型(angular)**两种。

三、香豆素 (一) 香豆素的结构类型

存在于芸香科植物美洲花椒树皮、芸香根、柠檬根等中的花椒内酯(**xanthyletin**)具解痉作用，还有抗癌和抗菌活性，体外对培养的人的宫颈癌**Hela**细胞的抑制作用。该化合物为线型吡喃香豆素。



存在于伞形科植物岩风和黄盔芹的根中的化合物黄盔芹素(**xanthogalin**)是一个角型吡喃香豆素，在吡喃环上还接有一个异戊烯取代基，该化合物能使胆固醇引起动脉粥样硬化的家兔的动脉压一时性下降和心率减慢，并有舒张血管及解除外周血管和小肠痉挛的作用。

三、香豆素 (一) 香豆素的结构类型

4 其它香豆素：在 α -吡喃酮环上有取代基。C3、C4上常有苯基、羟基、异戊烯基等取代。 教材 P113

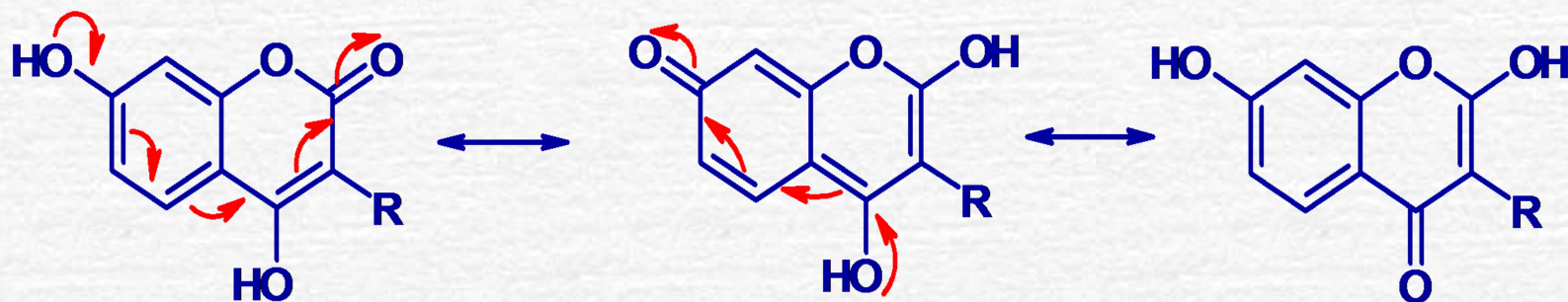
亮菌甲素：得自于白蘑科真菌假蜜环菌菌丝体，对胆道系统的压力起到很好的调节作用，使胆汁能顺利地排出。对一些胆道运动障碍的疾患、胆道内小的结石、胆管及胆囊的炎症，能起良好的作用，临床效果良好。

海棠果内酯：得自藤黄科植物海棠果，具有抗炎活性，还有抗关节炎作用。

逆没食子酸，又称鞣花酸，得自大戟科、胡桃科、蔷薇科等多种植物，也常以游离态或结合态存在于许多植物的虫瘿或叶子中，为止血剂，有兴奋子宫的作用，对妊娠8, 12, 16天的老鼠，静脉注射1.2mg/kg时，可增加流产的发生率。

三、香豆素 (一) 香豆素的结构类型

其中**4,7-二羟基香豆素**易发生互变异构形成**2,7-二羟基色原酮**。



三、香豆素 (二) 香豆素的理化性质

1 性状

天然的香豆素多有完好的结晶，大多具香味。

小分子的香豆素有挥发性，能随水蒸气蒸出，并能升华。

但香豆素的苷则多无香味和挥发性，亦不能升华。

2 溶解度

游离香豆素一般不溶或难溶于水，可溶于沸水，易溶于苯、乙醚、氯仿和乙醇等有机溶剂。

香豆素苷能溶于水、醇，难溶于乙醚、苯等低极性有机溶剂。

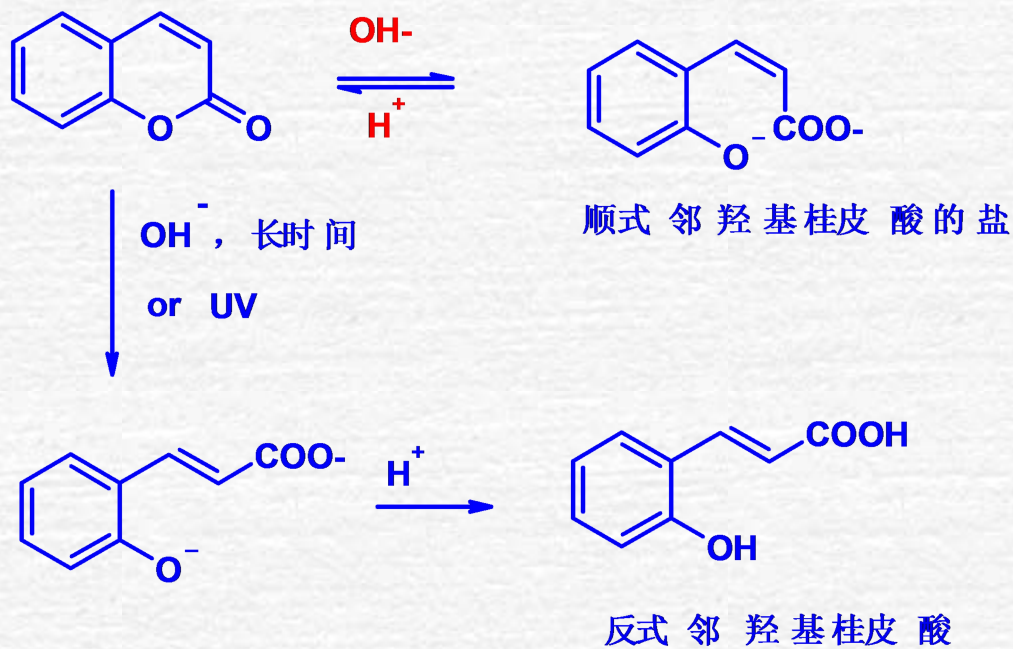
3 荧光

香豆素类在可见光下为无色或浅黄色结晶，在紫外光下可见蓝色荧光。**7**-位导入羟基后，荧光增强，甚至在可见光下也能看到荧光。一般香豆素遇碱后荧光加强。**7**-羟基香豆素在**8**-位引入羟基，荧光则消失。

香豆素荧光与结构之间的关系尚不清楚。

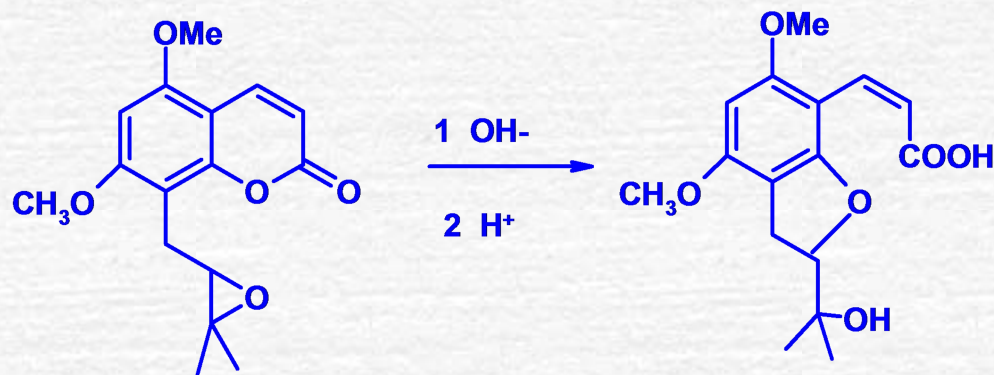
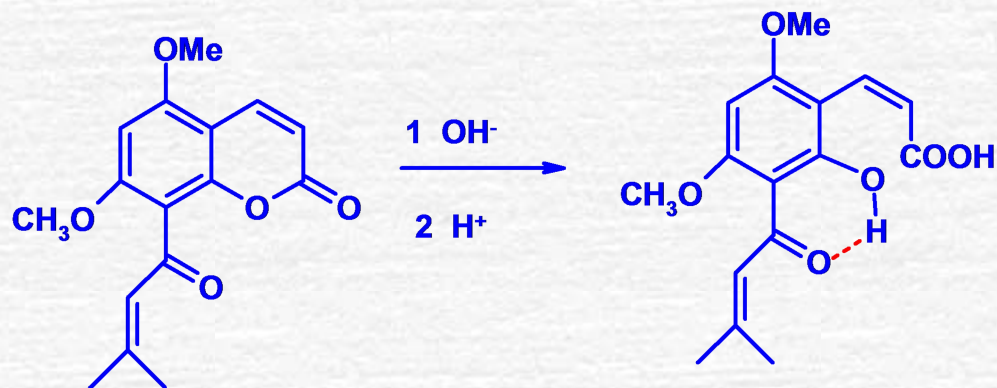
三、香豆素 (二) 香豆素的理化性质

4 内酯性质和碱水解反应



三、香豆素 (二) 香豆素的理化性质

顺式邻羟基桂皮酸不稳定，但一些特殊结构的香豆素却能形成稳定的顺式邻羟基桂皮酸衍生物。

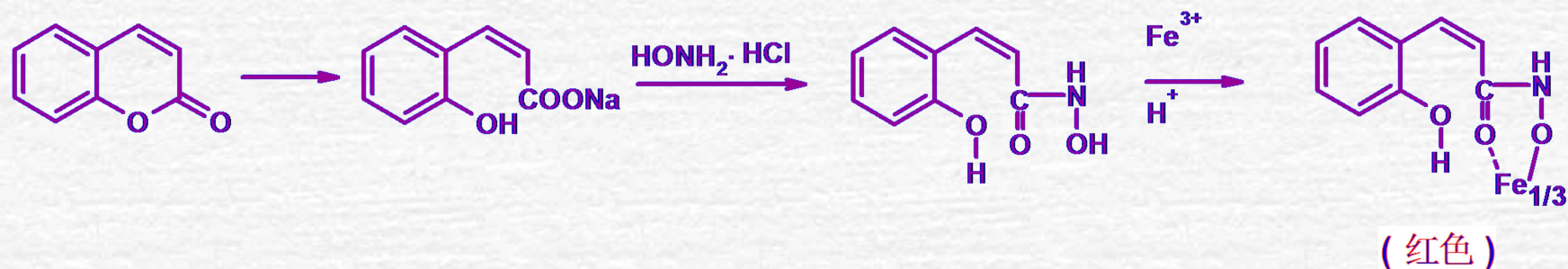


三、香豆素 (二) 香豆素的理化性质

5 显色反应

(1) 异羟肟酸铁反应-----内酯的显色反应

碱性条件下，香豆素内酯开环，并与盐酸羟胺缩合成异羟肟酸，再在酸性条件下与三价铁离子络合成盐而显红色。



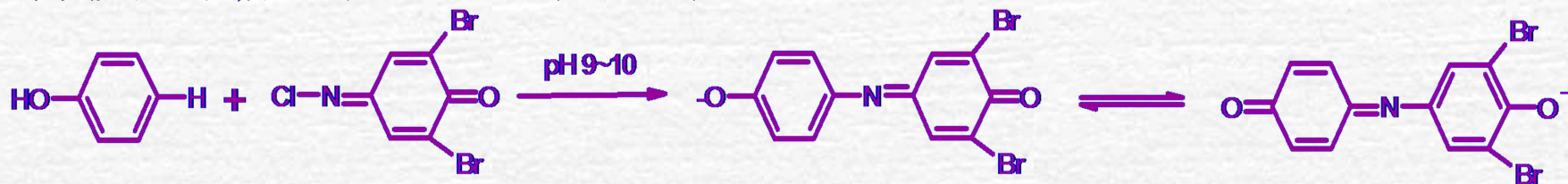
(2) 与酚类试剂的反应

具有酚羟基，可与**FeCl₃**试剂产生颜色反应；

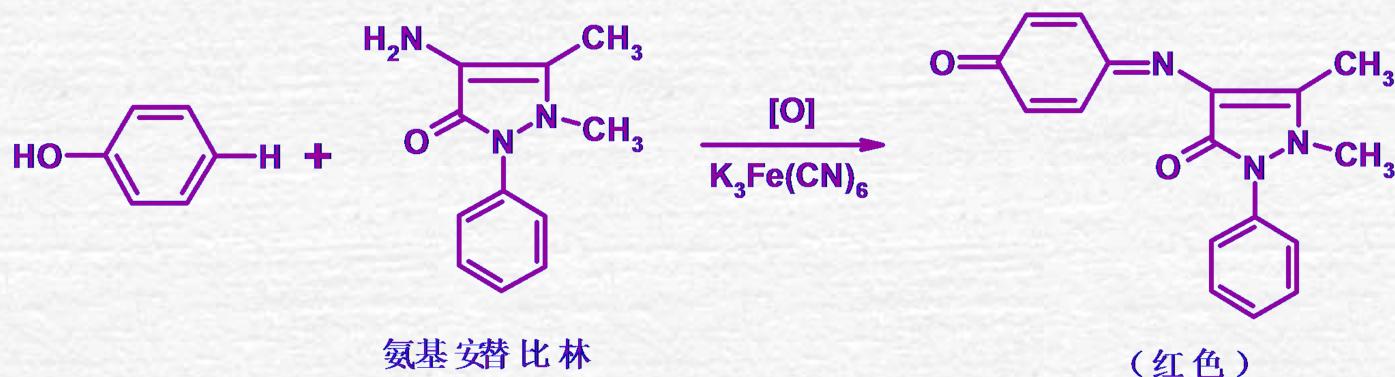
若酚羟基的对位未被取代，或**6-位**上没有取代，其内酯环碱化开环后，可与**Gibb's**试剂、**Emerson**试剂反应。机制如下：

三、香豆素 (二) 香豆素的理化性质

Gibb's反应: 符合以上条件的香豆素乙醇溶液在弱碱条件下, **2,6-二氯(溴) 醌氯亚胺**试剂与酚羟基对位活泼氢缩合成蓝色化合物。



Emerson反应: 符合以上条件的香豆素的碱性溶液中, 加入**2%**的**4-氨基替比林**和**8%**的铁氰化钾试剂与酚羟基对位活泼氢缩合成红色化合物。



三、香豆素 (三) 香豆素的提取分离

一般利用香豆素的溶解性、挥发性及具有内酯结构的性质进行提取分离。

1 系统溶剂法:

常用PE,苯,乙醚,EtOAc,丙酮和甲醇依次萃取。

2 水蒸气蒸馏法:

适用于具有挥发性的小分子香豆素。

3 碱溶酸沉法:

香豆素类化合物多呈中性或弱酸性,所以常与中性、弱酸性杂质混在一起。可利用内酯遇碱能开环溶解,加酸又环合沉淀的特性加以分离。

4 色谱分离法:

三、香豆素 (四) 香豆素的波谱学特征

1 紫外光谱

香豆素
311nm

274nm

284nm

起)

(苯环引起)

(α, β -不饱和内酯引起)

黄 酮

250~285nm

304~350nm

(苯甲酰系统引起)

(桂皮酰系统引起)

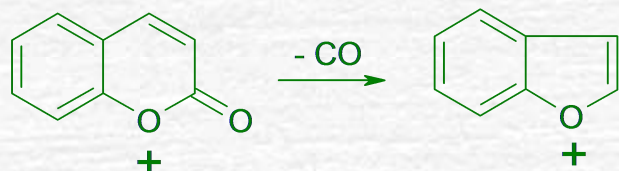
2 红外吸收光谱

香豆素的红外吸收和 α -吡喃酮相似。与芳环共轭的 α -吡喃酮的羰基多位于 ν **1695~1725 cm^{-1}** ，与羰基共轭的双键峰多位于 **1625~1640 cm^{-1}** ，C1位氧原子所形成的C-O键的吸收多位于 **1260~1280 cm^{-1}** 。另外，由于具有芳环结构，故在 **1500~1600**和 **700~900 cm^{-1}** 之间有苯环的特征吸收峰。如果有羟基取代，则在 **3200~3600 cm^{-1}** 有羟基的特征吸收峰。

三、香豆素 (四) 香豆素的波谱学特征

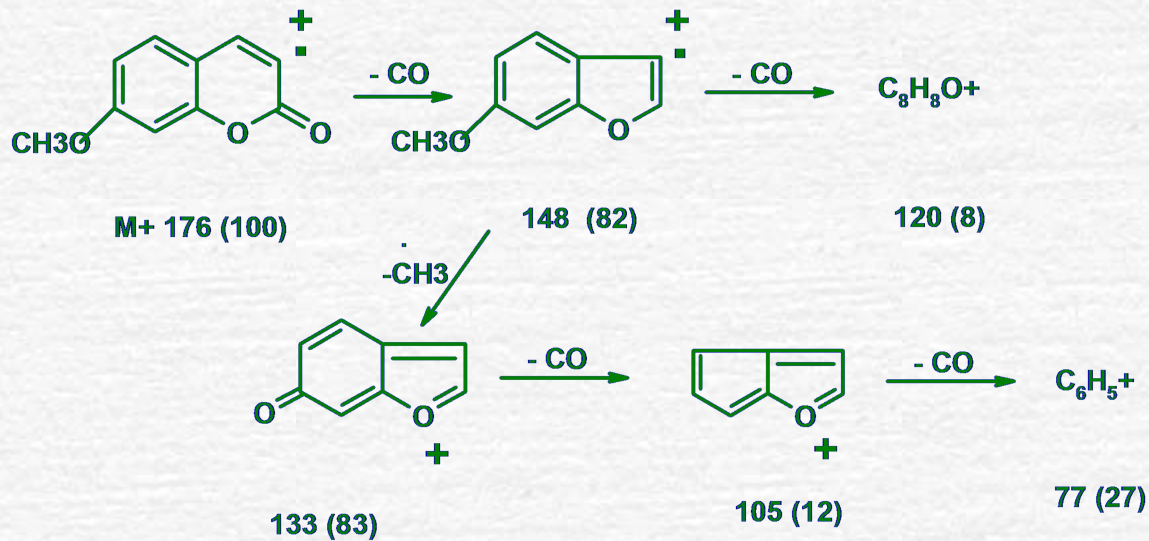
3 质谱

有较强的分子离子峰，基峰通常是失去CO的苯并呋喃离子。



香豆素类化合物的质谱图中都有连续脱CO的碎片离子峰。含氧取代基越多，脱CO的峰越多。

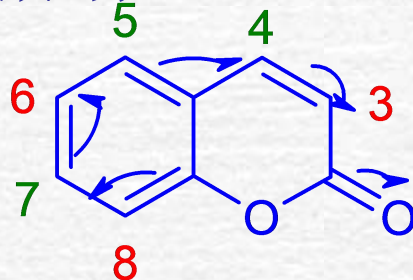
7-甲氧基香豆素的分子离子峰是基峰，由于具有甲氧基，因此形成了[M-CO-CH₃]⁺峰。



三、香豆素 (四) 香豆素的波谱学特征

4 核磁共振谱

受内酯羰基吸电子共轭效应影响，**3-,6-,8-H** 信号位于较高场，**4-,5-,7-H**信号位于较低场。



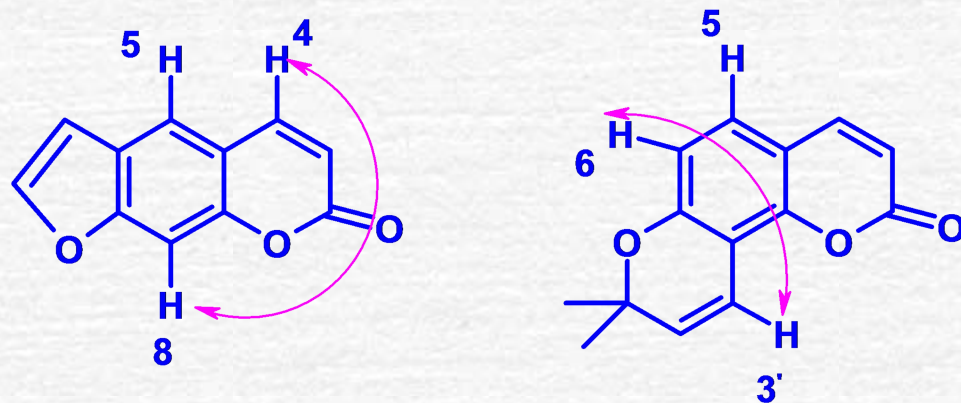
7-位有氧取代时，由于其供电子共轭效应，使得**C-3**的电子云密度增大，**3-H**的化学位移向高场位移。

7-氧代，**8-**烷基取代的香豆素 与 **7-**氧代，**6-**烷基取代的香豆素，利用两个芳香质子的信号是可以区别的，如下表示：

	5-H	6-H	8-H	峰形	J
7-氧代，8-烷基取代	~7.3	~6.8		d	9Hz
7-氧代，6-烷基取代	~7.2		~6.7	s	

三、香豆素 (四) 香豆素的波谱学特征

因此，用此法可以区别角型香豆素与线型香豆素。



另外，香豆素类化合物的 $^1\text{H NMR}$ 谱中也能观测到许多远程偶合信号。

五 香豆素的生理活性