

天然产物化学

苯丙素类

phenylpropanoids

第一节 苯丙酸类

第二节 香豆素类

第三节 木脂素类

- **概述：**

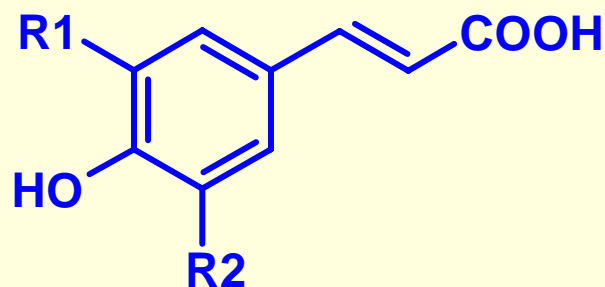
苯丙素是一类含有一个或几个C₆-C₃单位的天然成分。

包括：苯丙烯、苯丙醇、苯丙酸及其缩酯、香豆素、木脂素和木质素等。广义来讲黄酮也是苯丙素的衍生物。

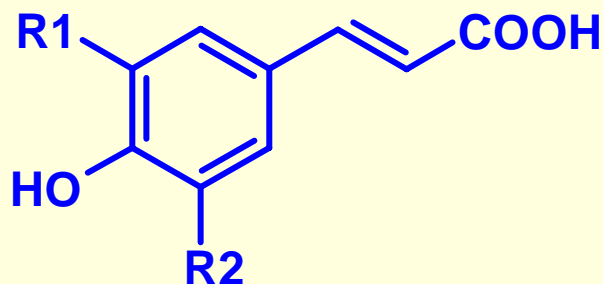
生物合成途径为：桂皮酸途径

第一节 苯丙酸类

- **结构特点：** C6-C3结构，具有酚羟基取代的芳香羧酸。



植物中存在的苯丙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

R1= H

R2=H

(p-hydroxy cinnamic acid)

2 咖啡酸

(caffeic acid)

OH

H

3 阿魏酸

(ferulic acid)

OCH₃

H

4 芥子酸

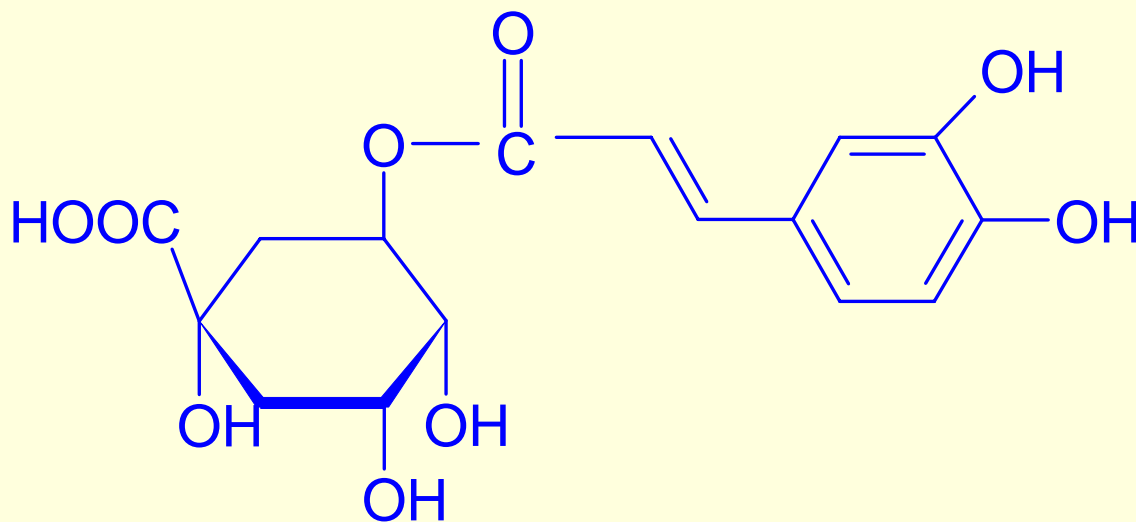
(sinapic acid)

OCH₃

OCH₃₅

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。

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。

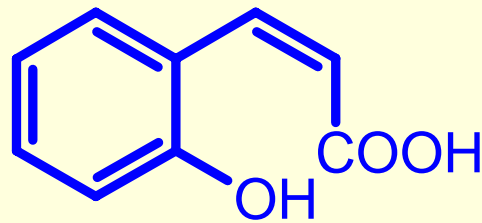


绿原酸 (chlorogenic acid)

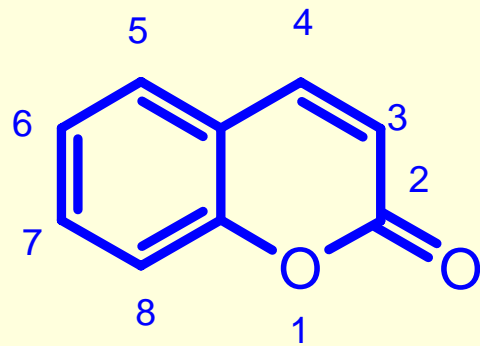
绿原酸是3-咖啡酰奎宁酸，存在于很多中药如茵陈、金银花中，是其抗菌、利胆的有效成分。中华人民共和国药典一部（2000版）中收录的金银花，其含量测定方法是以绿原酸为对照品进行HPLC测定。同样，药典收录的复方制剂“双黄连口服液”是由金银花、黄芩和连翘组成的复方，其鉴别项中即以是否含的绿原酸作为鉴别金银花的依据。除此以外，常见含有苯丙酸成分的中药还有升麻(含阿魏酸等)、茵陈（含绿原酸）及川芎（含阿魏酸）等。

第二节 香豆素类

- 概述
- 是顺邻羟基桂皮酸的内酯，基本骨架为苯骈 α -吡喃酮，7-位常有羟基或醚基。



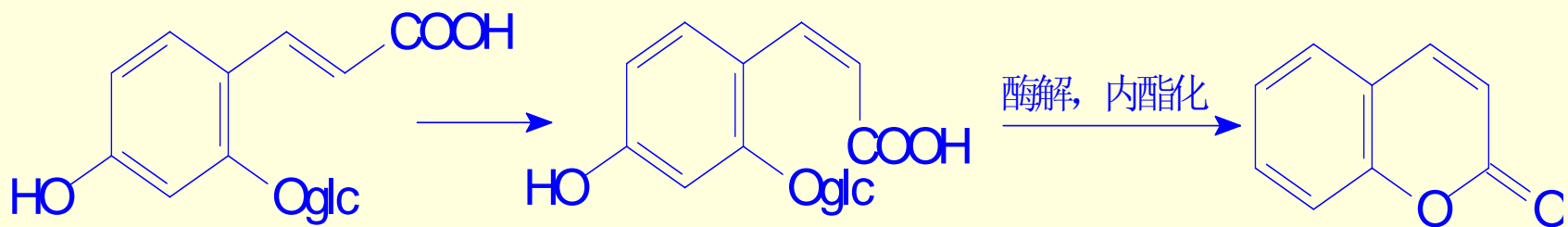
顺邻 羟基桂皮 酸



香豆素

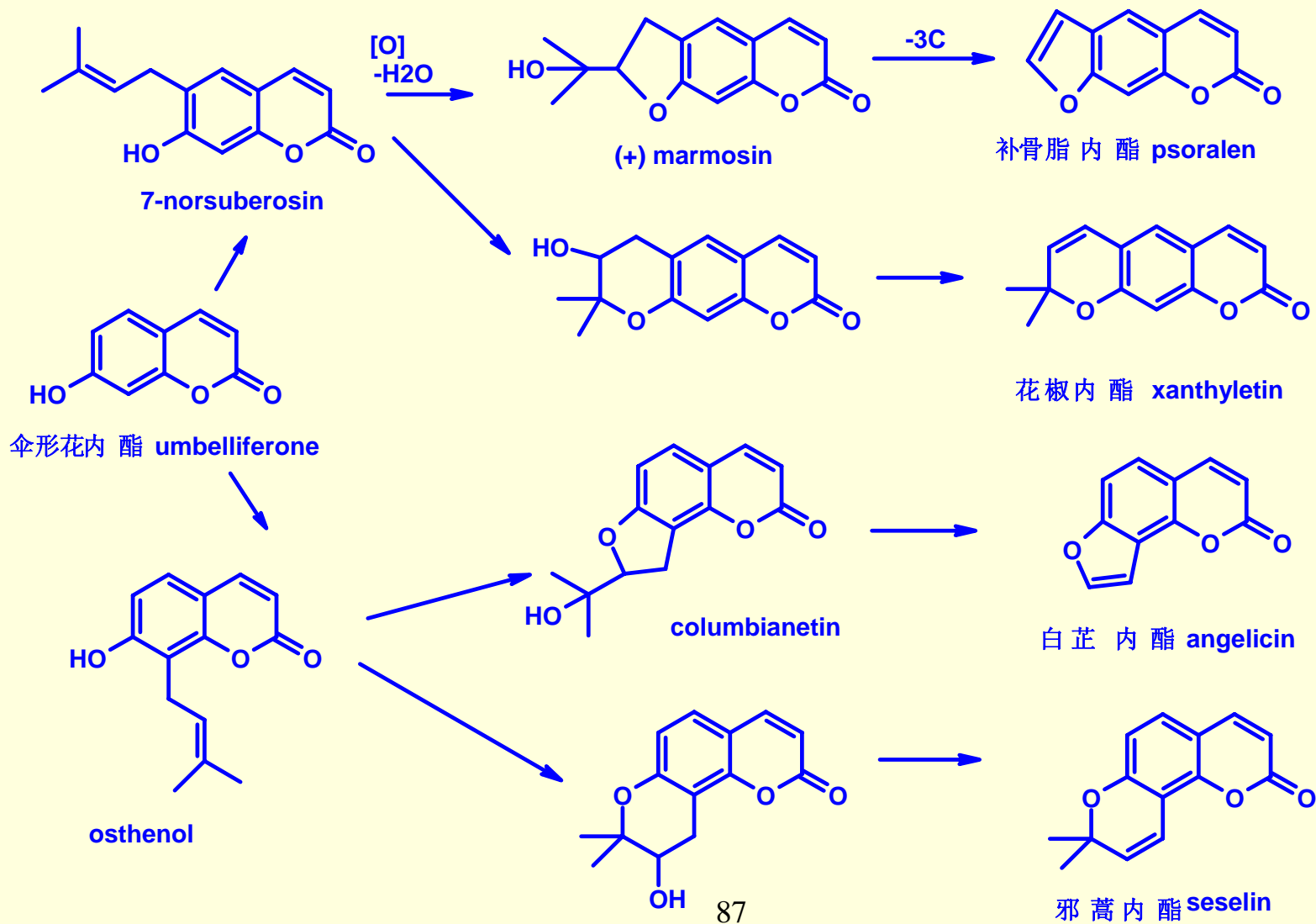
- 在植物体内，香豆素类化合物常常以游离状态或与糖结合成苷的形式存在，大多存在于植物的花、叶、茎和果中，通常以幼嫩的叶芽中含量较高。

- 部分香豆素在生物体内以邻羟基桂皮酸苷的形式存在，酶解后苷元邻羟基桂皮酸立即内酯化而成香豆素。



- 香豆素化合物常具有蓝紫色荧光。

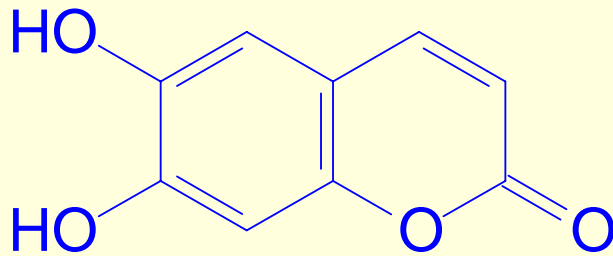
香豆素的衍生过程:



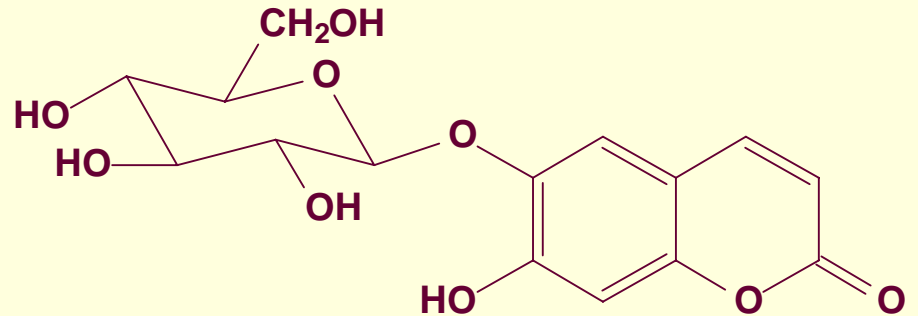
一、香豆素的结构类型

(一) 简单香豆素类

只在苯环上有取代的香豆素类。取代基包括羟基、甲氧基、亚甲二氧基和异戊烯基等。

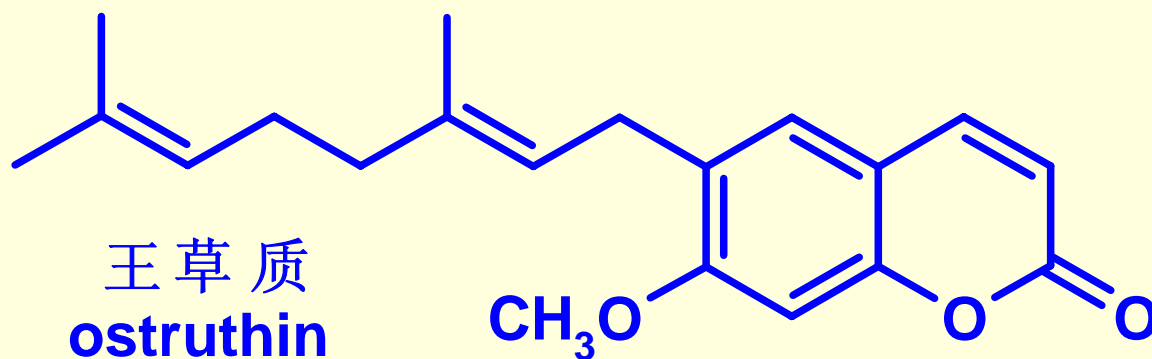


七叶内酯



七叶苷

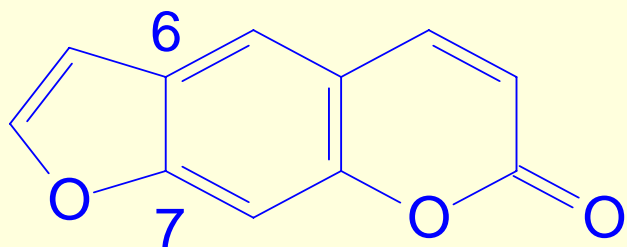
- 伞形科植物欧前胡根状茎中的王草质 (ostruthin), 6位含有两个异戊烯基的十碳链, 该化合物具抗细菌和抗真菌作用。



(二) 呋喃香豆素类

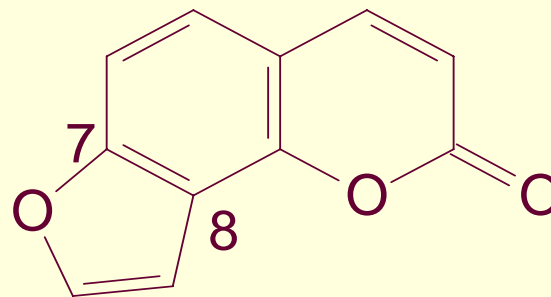
- 苯环上的异戊烯基与邻位酚羟基环合成呋喃环。

1. 直线型



补骨脂内酯

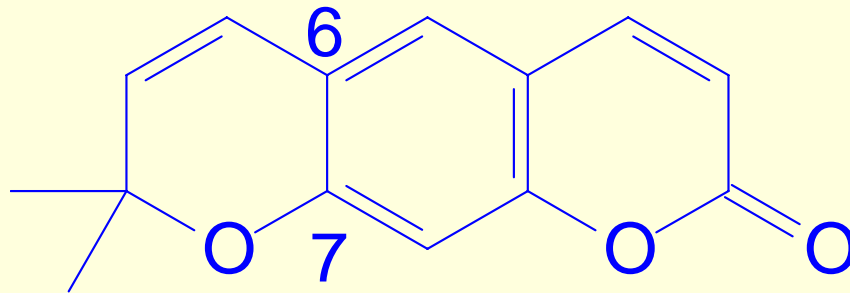
2. 角型



白芷内酯

(三) 吡喃香豆素类

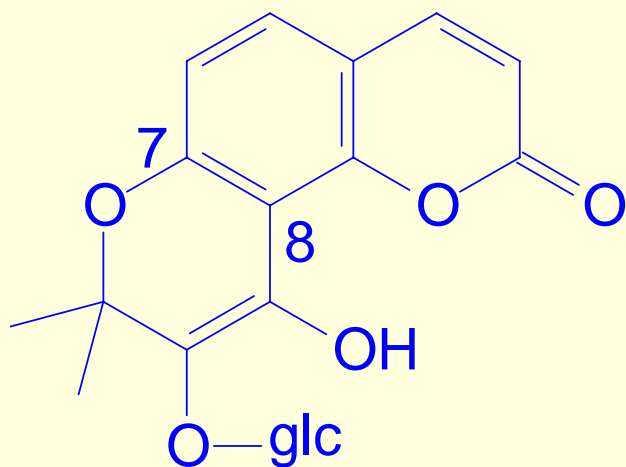
1. 直线型



花椒内酯

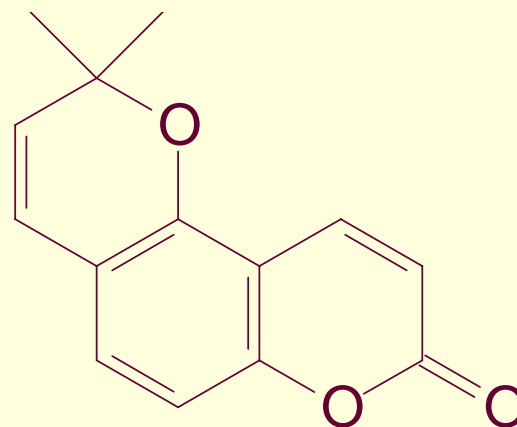
2. 角型

C7,C8-吡喃骈香豆素



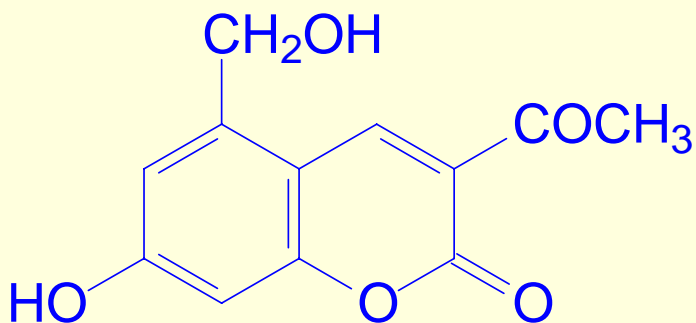
白花前胡苷 II

C5,C6-吡喃骈香豆素

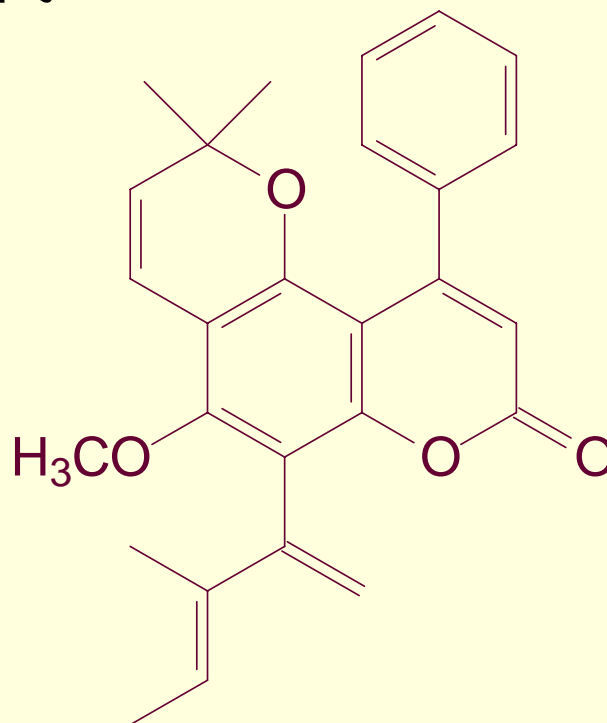


(四) 其它香豆素

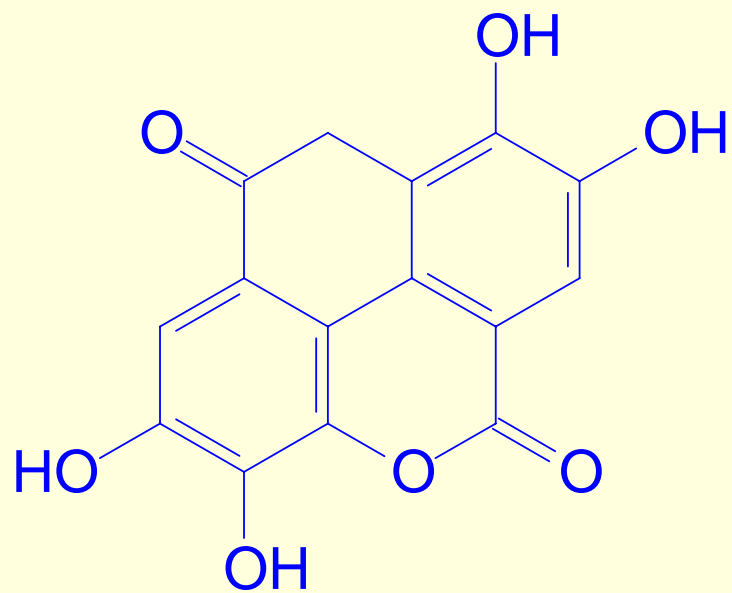
α -吡喃环上有取代的一类香豆素。C3、C4上常有苯基、羟基、异戊烯基取代。



亮菌甲素

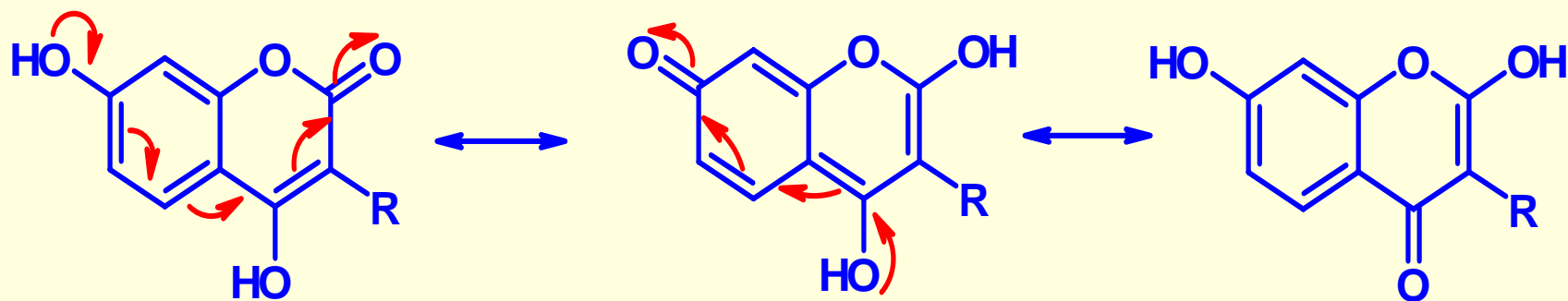


海棠果内酯



逆没食子酸

- 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。



二、香豆素的物理性质:

1. 性状:

游离的香豆素多有完好的结晶形状，有一定的熔点，大多有香味。分子量小的有挥发性，能随水蒸汽蒸出，具升华性。

香豆素苷无挥发性，也不能升华。

2.溶解性:

游离香豆素---不溶于冷水，溶于沸水，易溶于甲醇、乙醇、氯仿、乙醚等有机溶剂。

香豆素苷---溶于水、甲醇、乙醇，难溶于氯仿、乙醚。

根据香豆素的溶解性，在提取分离时可采用系统溶剂法。

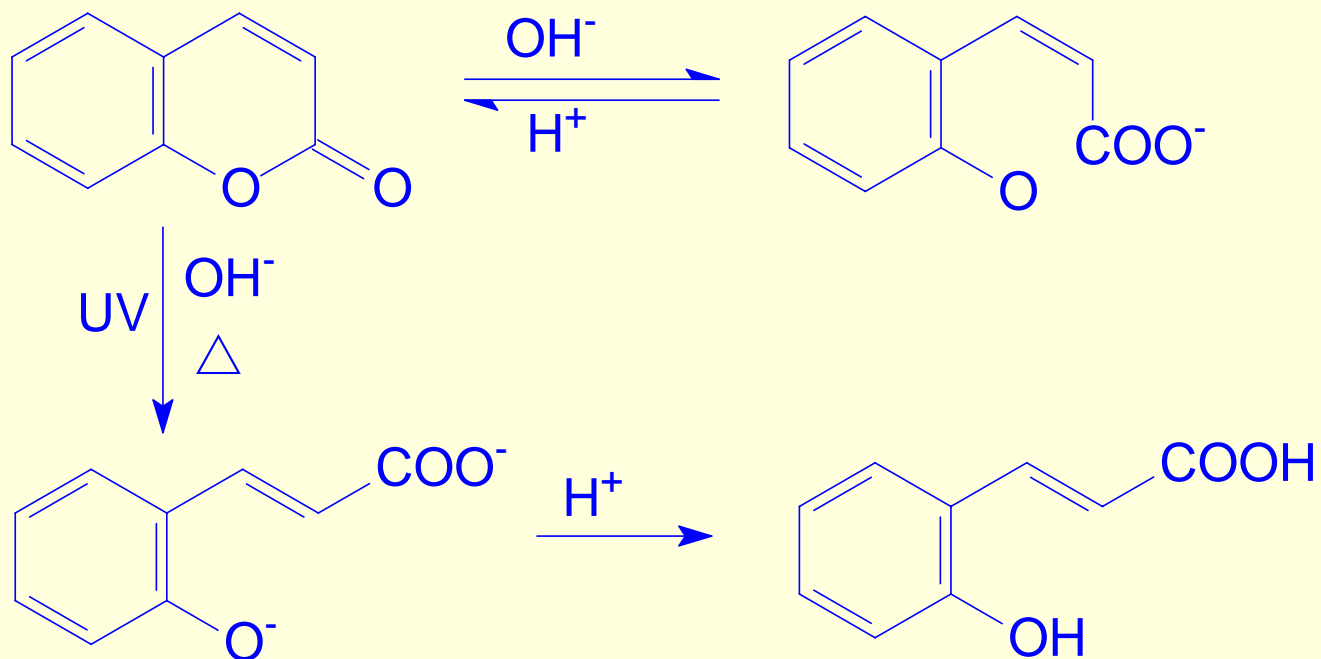
3. 荧光性质:

- 物质受到光照射时，除吸收某种波长的光之外还会发射出比原来吸收波长更长的光；当激发光停止照射后，这种光线也随之消失，这种光称为荧光。

•香豆素母体本身即无取代的香豆素并无荧光，而-OH香豆素在紫外光下大多显出兰色荧光，在碱液中荧光增强。香豆素荧光的有无，与分子中取代基的种类和位置有一定关系。

三、香豆素的化学性质

(一) 内酯性质和碱水解反应

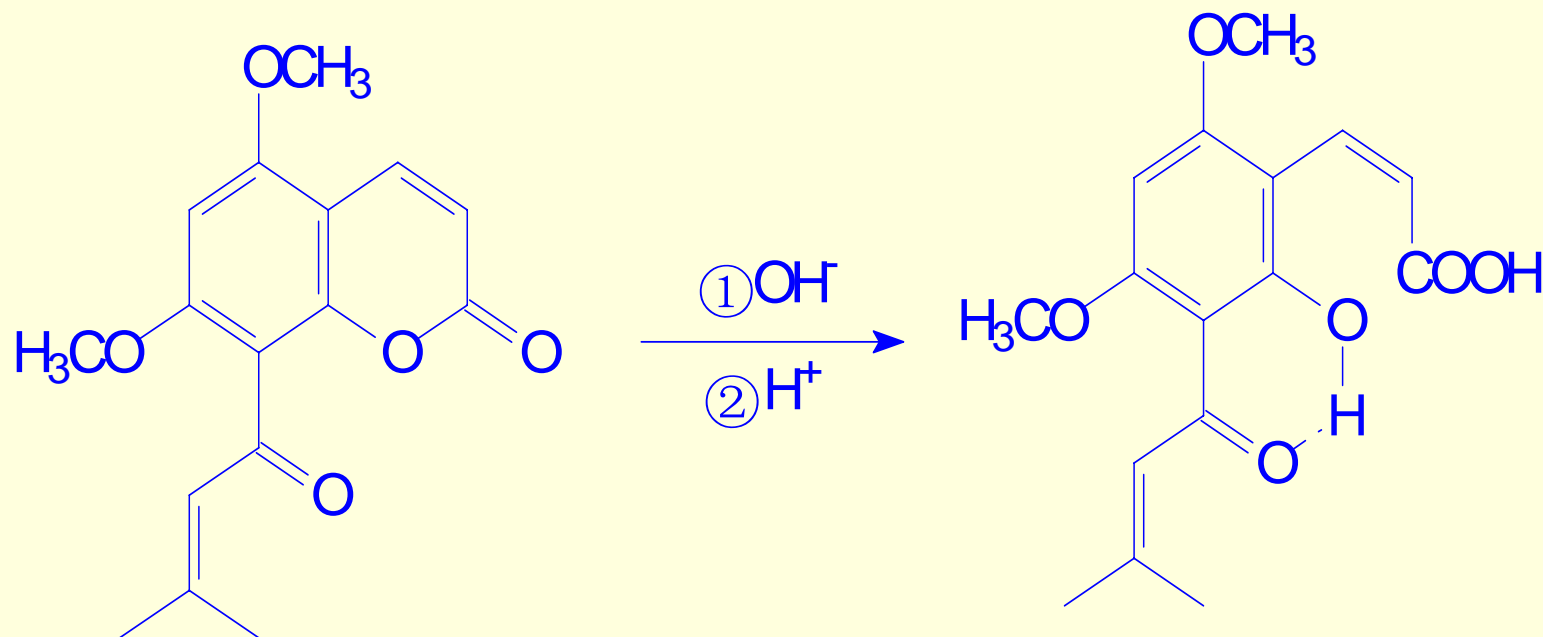


➤香豆素如果和碱液长时间加热，水解产物顺邻羟桂皮酸衍生物则发生异构化，转变成反邻羟桂皮酸的盐，再经酸化也不再发生内酯化闭环反应。

香豆素内酯环发生碱水解的速度主要与C7位取代基的性质有关。其水解难易为

7-OH香豆素 < 7-OCH₃香豆素 < 香豆素

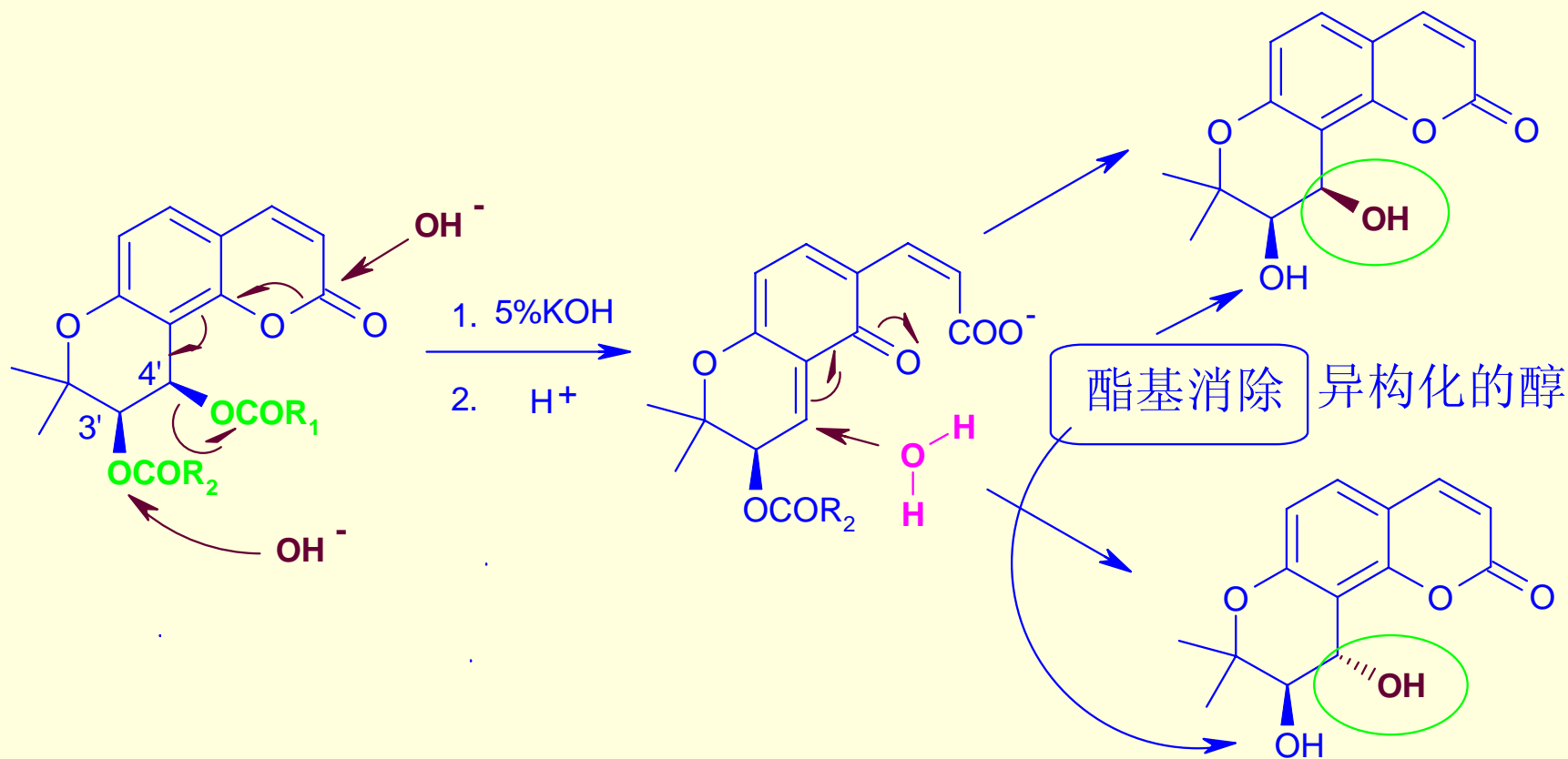
- 如C8取代基的适当位置有羰基、双键、环氧等结构者，和水解新生成的酚羟基发生缔合、加成等作用，可阻碍内酯的恢复，保留顺式邻羟基桂皮酸的结构。



异当归酯

3-异戊烯酰-4,6-二甲氧基-顺邻羟基桂皮酸

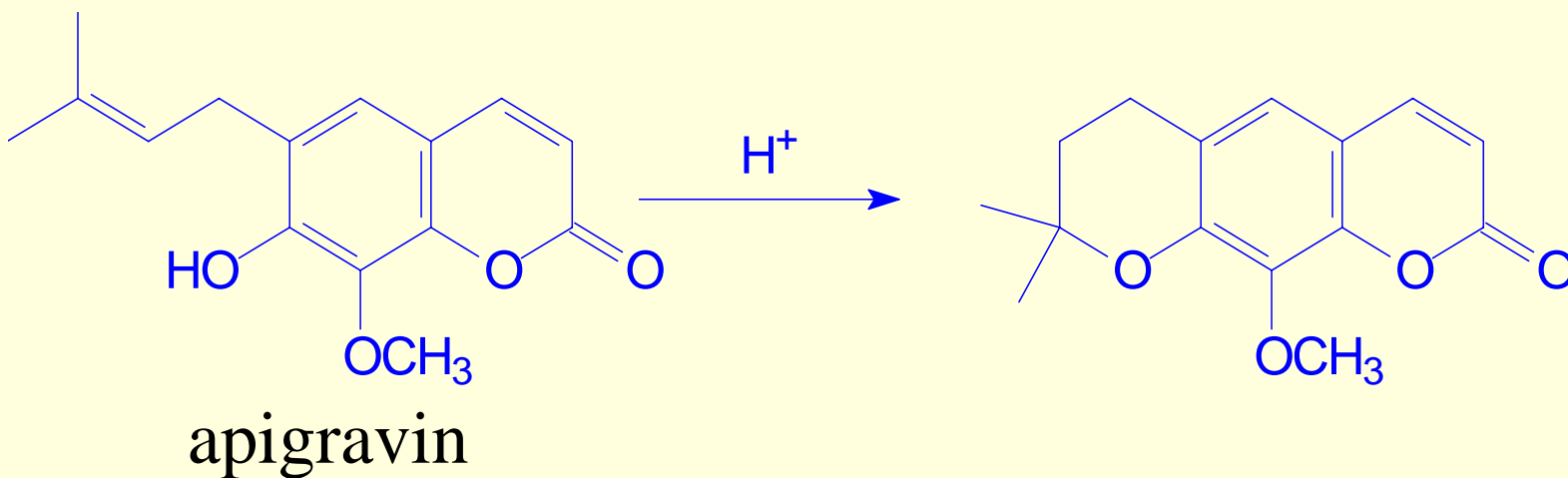
• 苄基碳上酯基的碱水解反应



(二) 酸的反应

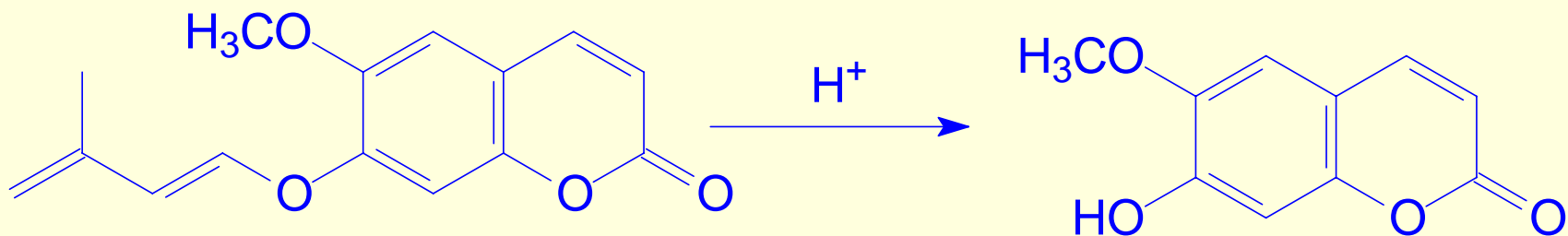
1. 环合反应

异戊烯基易与邻酚羟基环合



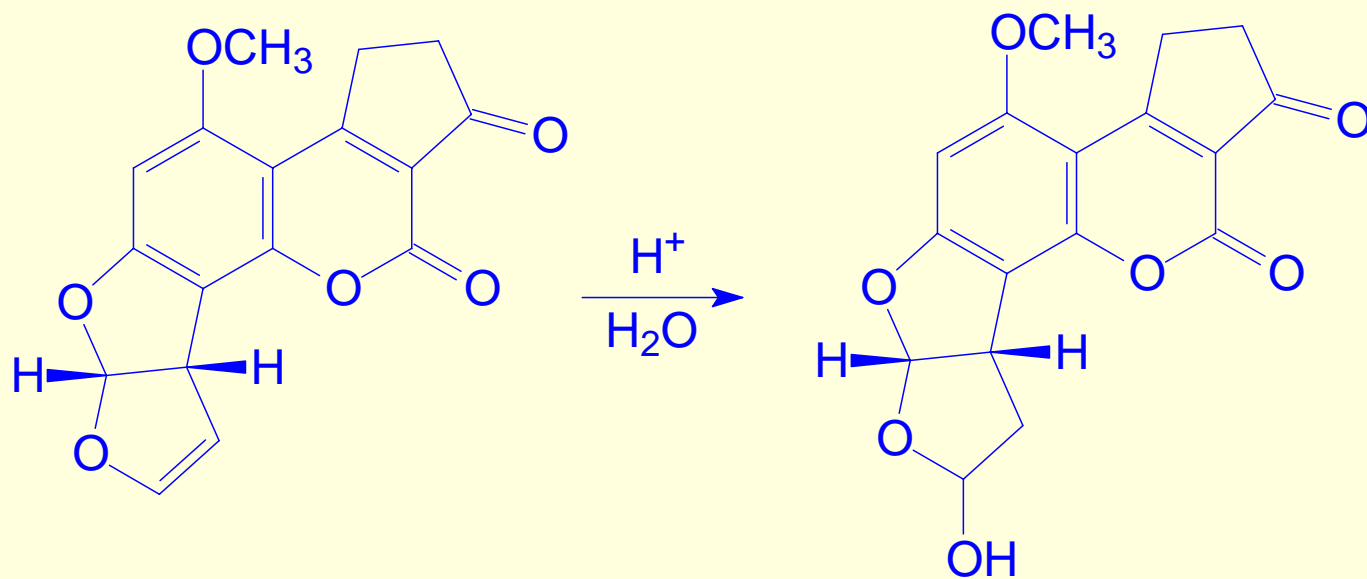
该反应可以用来决定酚羟基和异戊烯基间的相互位置。

2. 醚键的开裂：烯醇醚，遇酸易水解



东莨菪内酯

3. 双键加水反应



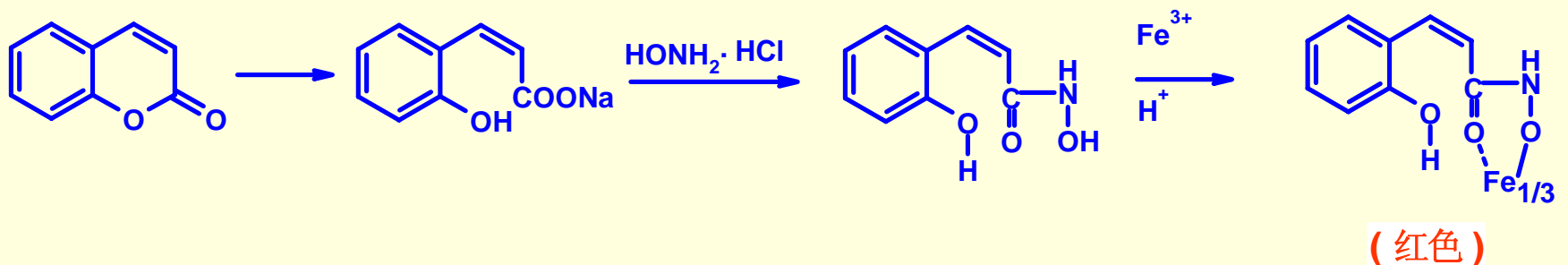
黄曲霉素B1

黄曲霉素B2a

(三) 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。



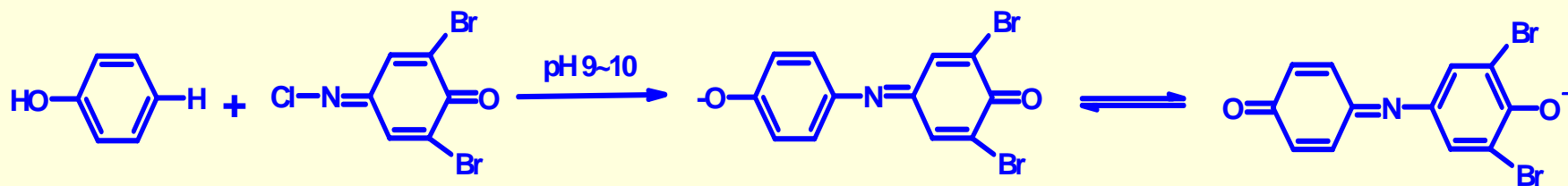
(2) 酚羟基反应

- 具酚羟基取代的香豆素类在水溶液中可与三氯化铁试剂络合而产生不同的颜色。

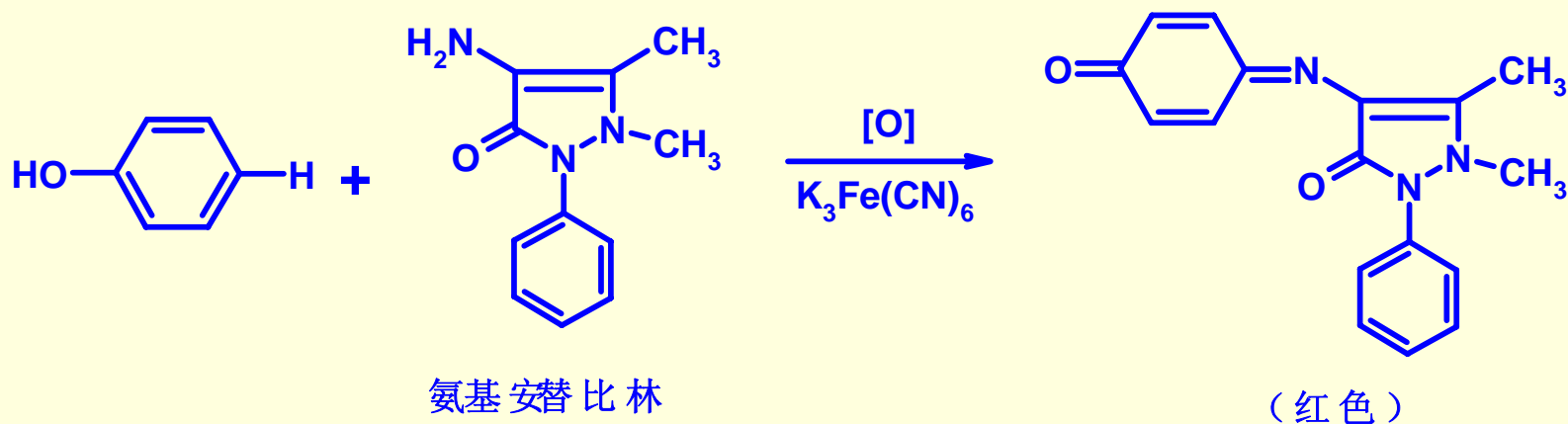
判断游离酚羟基的有无。

➤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：

(3) **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。



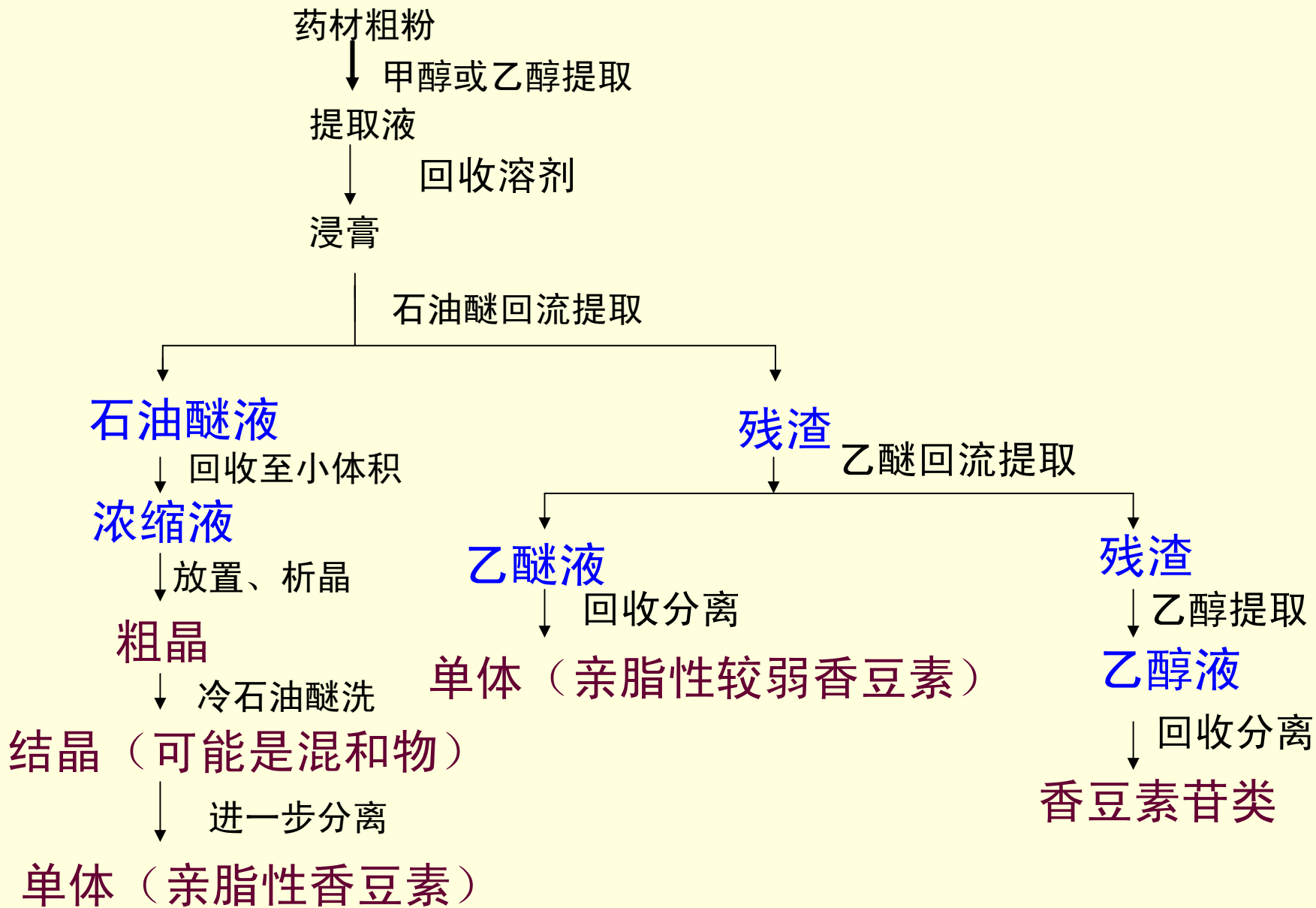
(4) Emerson反应：符合以上条件的香豆素的碱性溶液中，加入2%的4-氨基安替比林和8%的铁氰化钾试剂与酚羟基对位活泼氢缩合成红色化合物。



四、香豆素的提取方法

系统溶剂法：

- 一般可用甲醇或乙醇从植物中提取，然后用石油醚、苯、乙醚、乙酸乙酯、丙酮和甲醇依次提取浸膏，分成极性不同的部位。

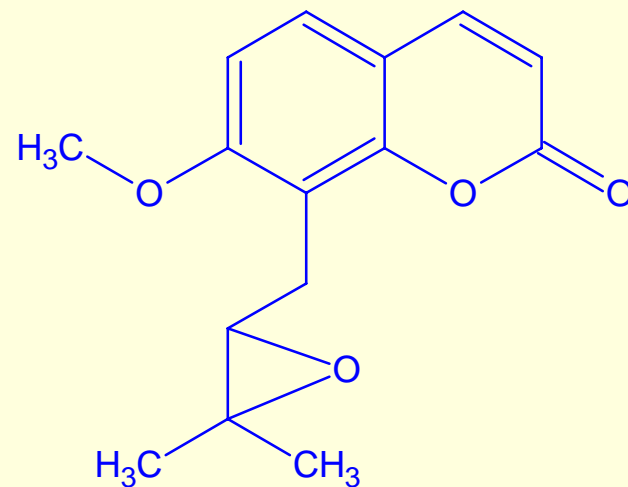
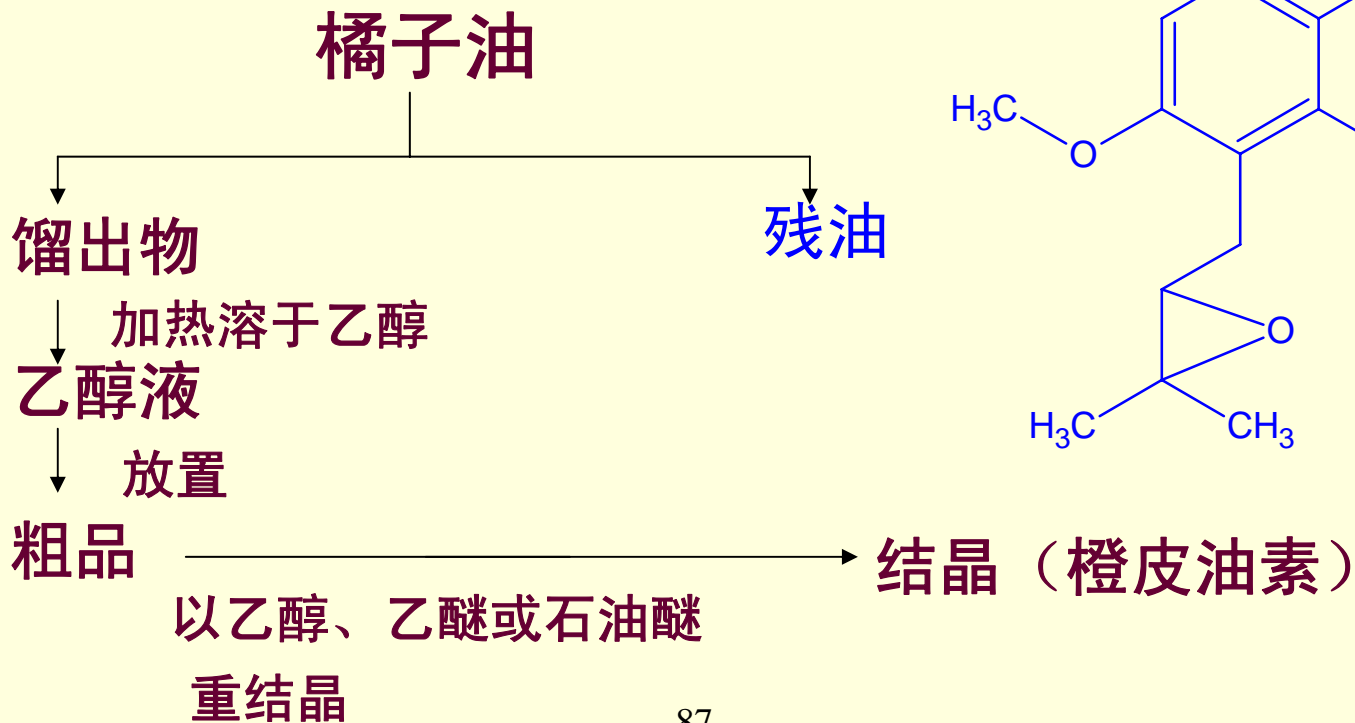


五、香豆素的分离方法

(一) 真空升华或蒸馏法:

某些小分子的香豆素类具挥发性可用蒸馏法与不挥发性成分分离，常用于纯化过程。

例如：橘子油橙皮油素的分离



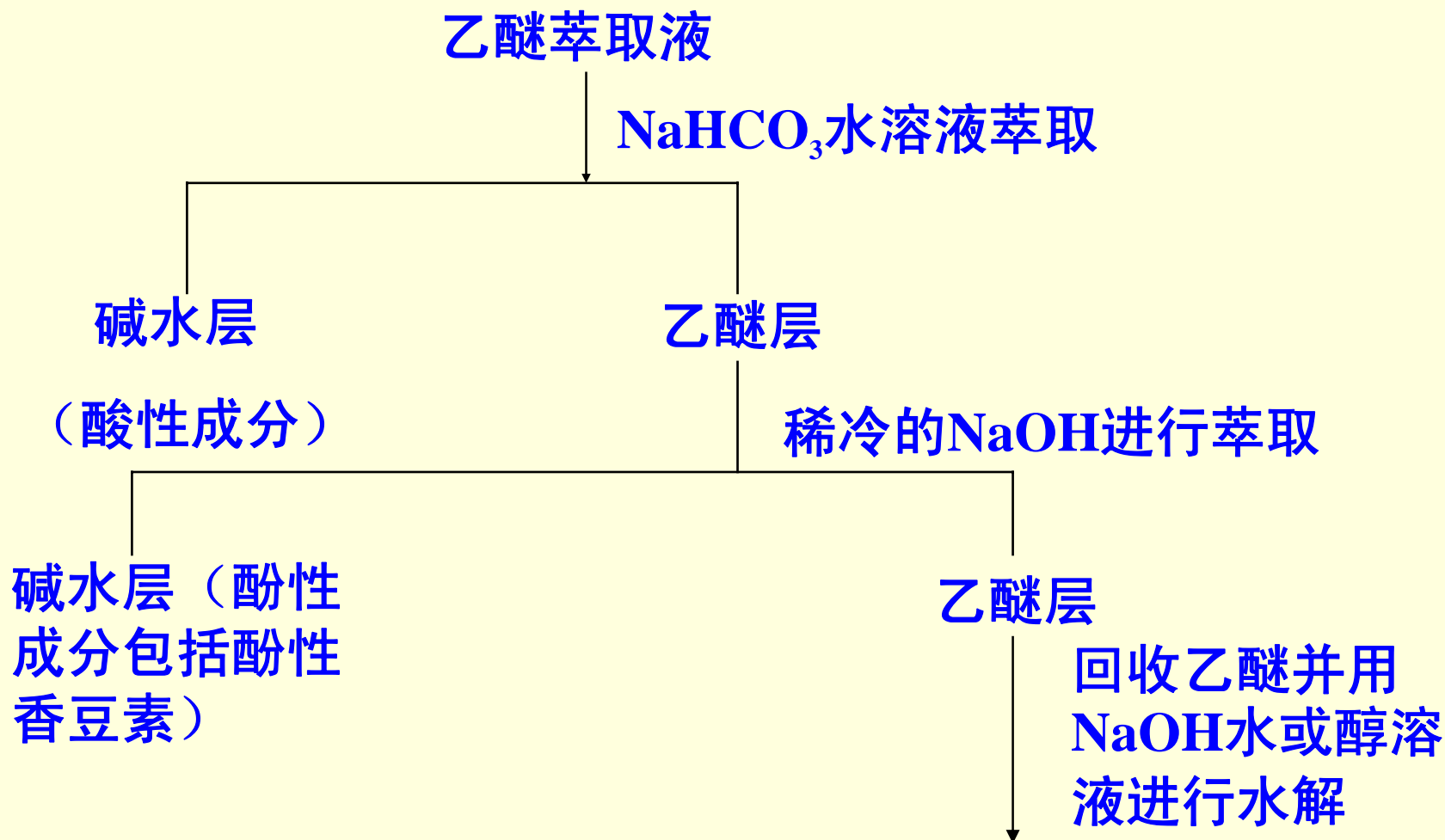
(二) 酸碱分离法

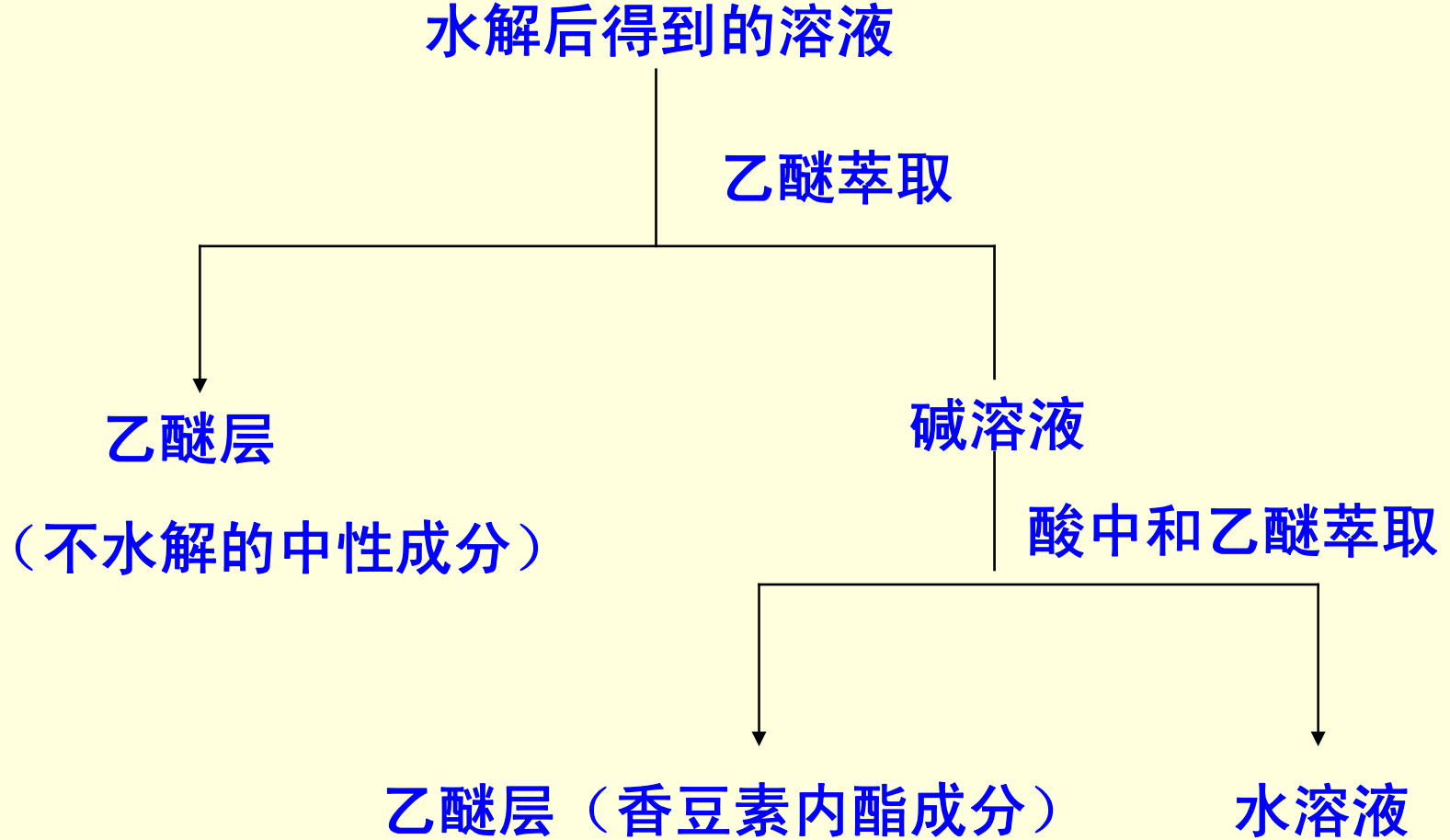
方法应用的原理:

- 1.具酚羟基的香豆素类溶于碱液加酸后可析出。
- 2.香豆素的内酯环性质，在碱液中皂化成盐而加酸后恢复成内酯析出。

注意以下几点:

- 1.碱液水解开环时，要注意碱液的浓度和加热时间，否则将引起降解反应而使香豆素破坏，或者使香豆素开环而不能合环。
- 2.对酸碱敏感的香豆素用此法可能得到次生产物。





（三）色谱方法

- 色谱方法能够使结构相似的香豆素得到分离。
- 香豆素一般用硅胶吸附层析、氧化铝层析和聚酰胺层析。
- 常用吸附剂：硅胶、中性或酸性氧化铝等。
 - 碱性氧化铝可能使香豆素发生降解，故很少使用。对酚性香豆素易产生强吸附。
 - 洗脱剂可用环己烷—乙醚、环己烷—乙酸乙酯和石油醚—乙酸乙酯的混合溶剂。

四、香豆素的波谱学特性

(一) 荧光性质

- 香豆素在可见光下为无色或浅黄色结晶，在紫外光下显蓝色荧光，C7位导入羟基后荧光增强，羟基醚化后或导入非羟基取代基可减弱荧光。7-羟基香豆素加碱可使荧光转为绿色，一般香豆素遇碱荧光都增强。7-羟基香豆素在C8位导入羟基，荧光消失。呋喃香豆素荧光较弱，多烷氧基取代呈黄绿色或褐色荧光。

(二) 紫外光谱

- 无含氧官能团取代的香豆素，在274nm（苯环）和311nm（ α -吡喃酮环）处有吸收。
- 7-位如有羟基、甲氧基或 β -D葡萄糖取代，则在217nm，315~330nm处有强吸收峰，而在240，255nm处出现弱峰。5，7-及7，8-二氧取代香豆素UV与7-氧取代相似。

- 此外，加入诊断试剂（如乙酸钠），也可改变紫外吸收峰位。
- 如有邻二酚羟基，加入三氯化铝可使最大吸收红移。

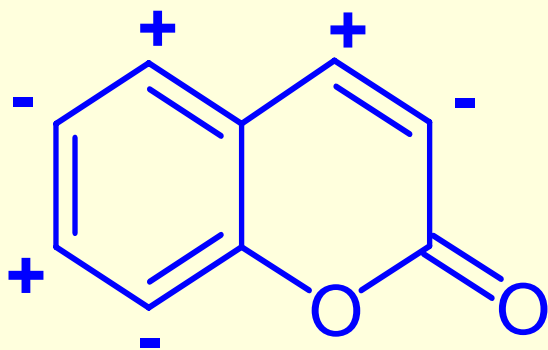
(三) 红外光谱

- α -吡喃酮羰基 — $1750\sim 1700\text{cm}^{-1}$
- 羰基如与取代基形成分子内氢键 — $1680\sim 1660\text{cm}^{-1}$
- 芳环双键 — $1645\sim 1625\text{cm}^{-1}$
- 呋喃环双键 — $1639\sim 1613\text{cm}^{-1}$

(四) 核磁共振谱

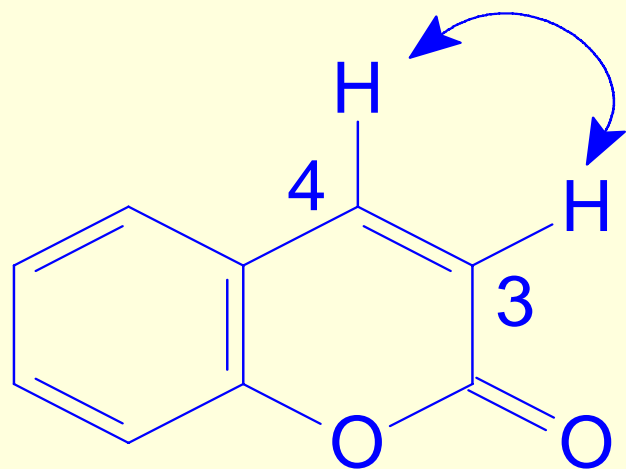
1. ^1H -NMR

受内酯羰基吸电子共轭效应的影响



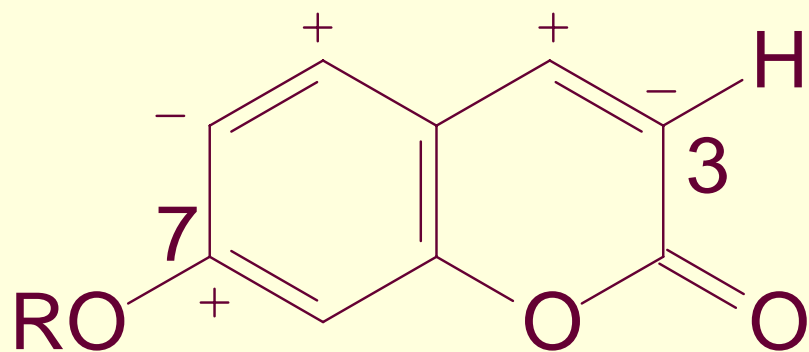
C3、C6、C8-H 在较高场

C4、C5、C7-H 在较低场

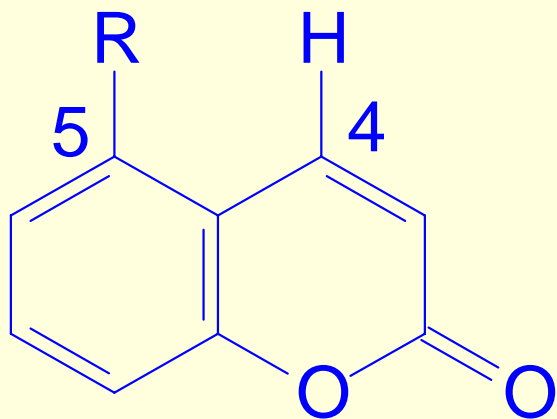


H-3,d, δ 6.1~6.4 J=9.5Hz

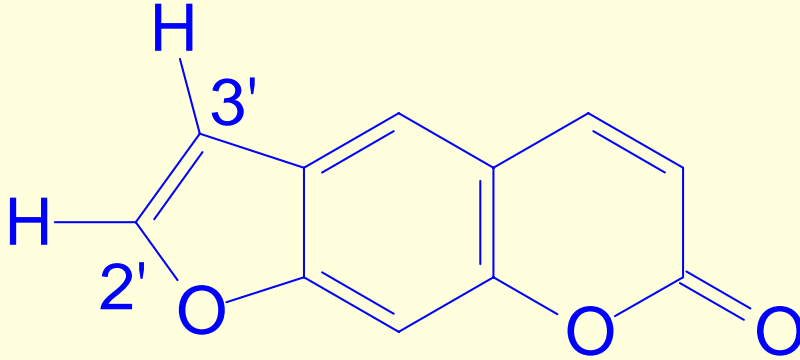
H-4,d, δ 7.5~8.3 J=9.5Hz



C-7有氧取代, C-3 -0.17ppm



C-5有基团取代，H-4 -0.3
ppm，在 δ 7.9-8.2之间

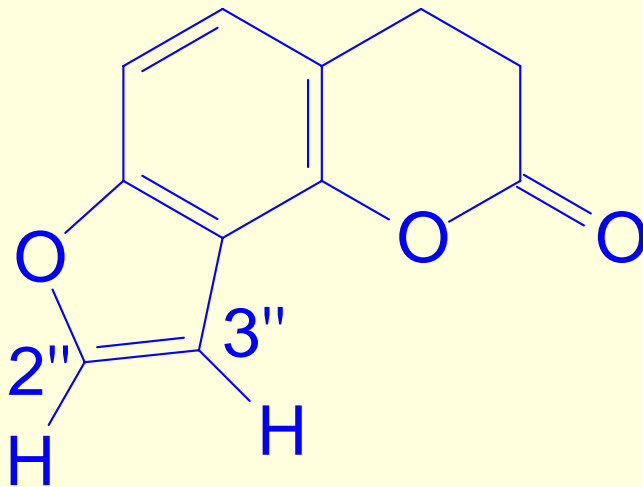


呋喃香豆素如果呋喃
环上没有取代

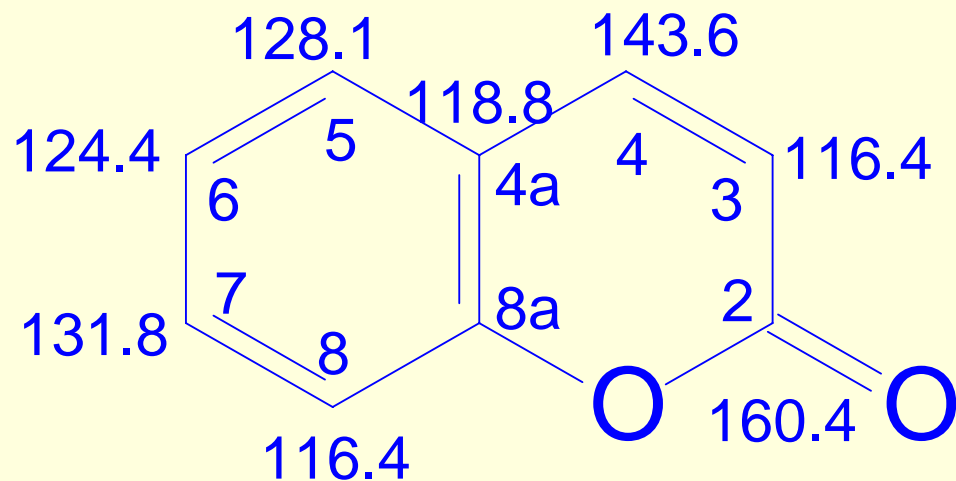
H-2',H-2'' δ 7.34-7.80

线型H-3' δ 6.7, 角型

H-3'' δ 7.0



2. ^{13}C -NMR



有OR取代

直接相连的碳 +30ppm

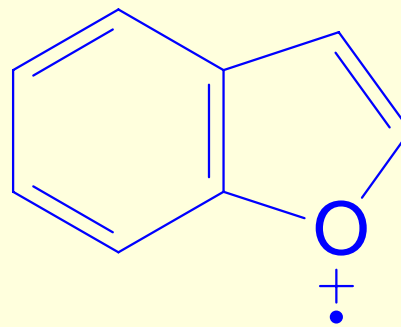
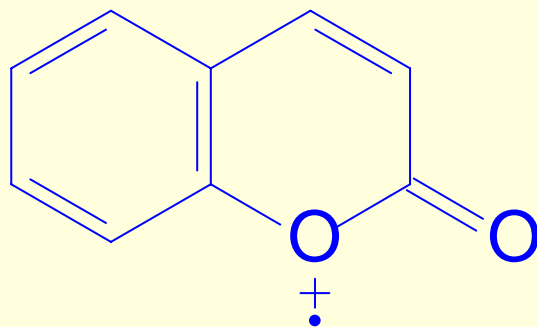
邻碳 -13ppm

对碳 -8ppm

(五) 质谱

主要特点:

1. 分子离子峰较强
2. 基峰是失去CO的苯骈呋喃离子
3. 异戊烯基取代，可失去甲基形成高度共轭的分子，或经历 β -开裂。



五、香豆素的生物活性

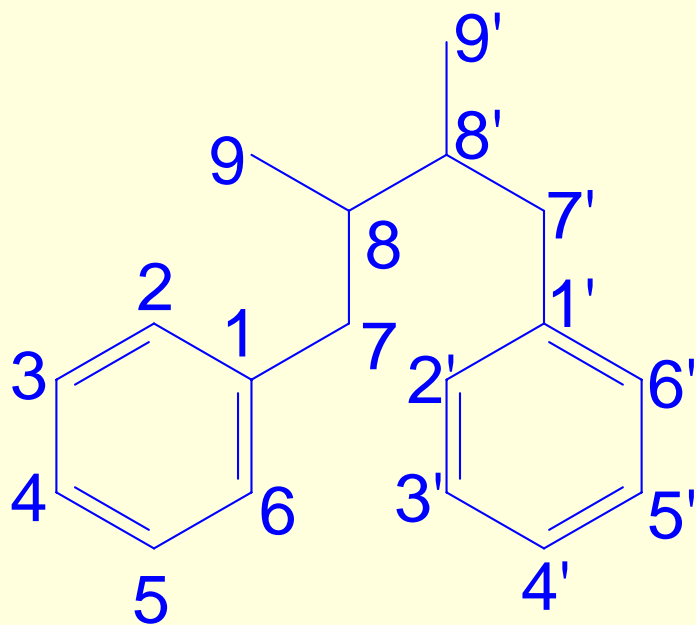
- (一) 植物生长调节作用
- (二) 光敏作用
- (三) 抗菌、抗病毒作用
- (四) 平滑肌松弛作用
- (五) 抗凝血作用
- (六) 肝毒性

第三节 木脂素

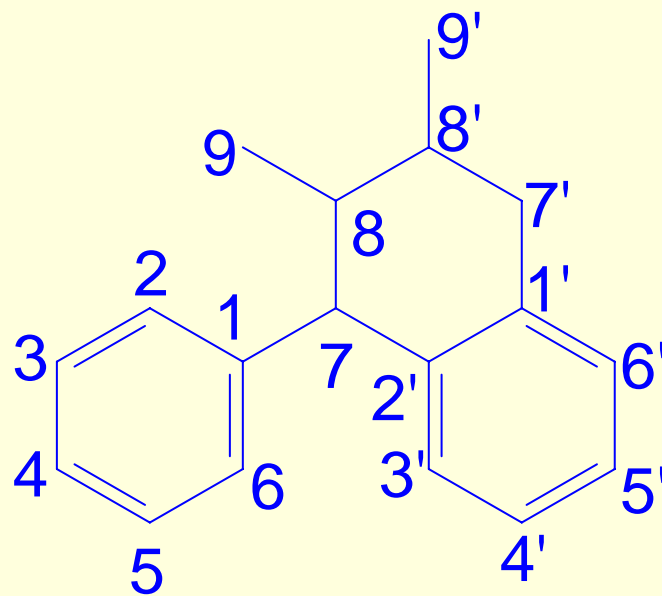
一、木脂素的结构类型

木脂素（lignans）是一类由苯丙素氧化聚合而成的天然产物。

- 通常是指其二聚物，少数是三聚物和四聚物。
- 二聚物碳架多数是由 β -碳原子(8-8')连接而成的。



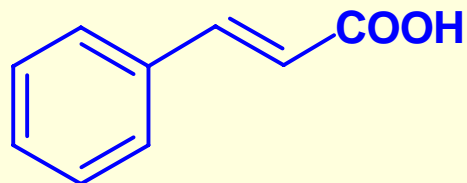
(8-8')



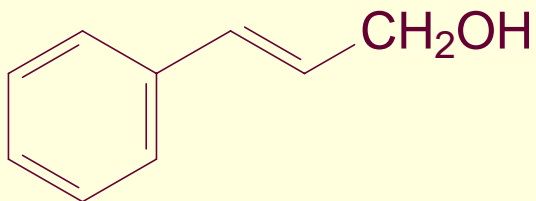
(8-8', 7-2')

- 组成木脂素的单体主要有四种：

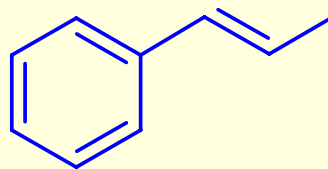
1. 桂皮酸，偶有桂皮醛



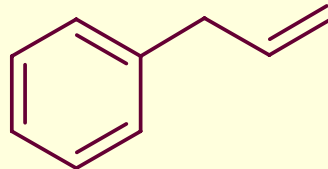
2. 桂皮醇



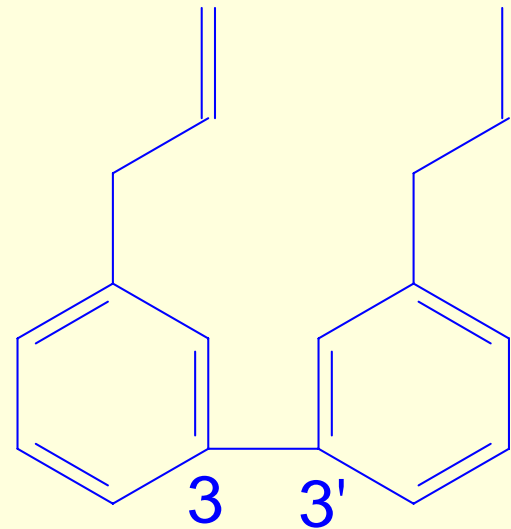
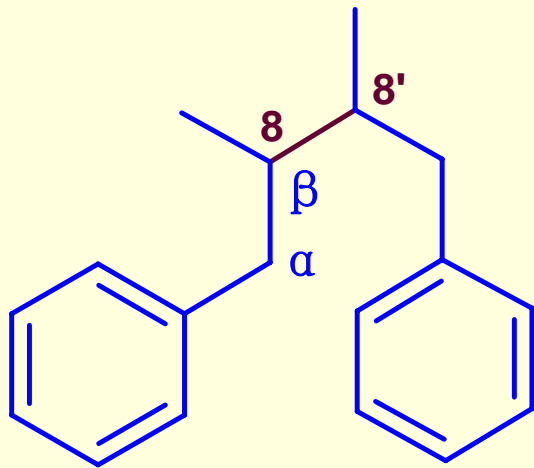
3. 丙烯苯



4. 烯丙苯



- 前两种 γ -C原子是氧化型的，组成的聚合体称为木脂素。后两种 γ -C原子是非氧化型的，组成的聚合体称为新木脂素。



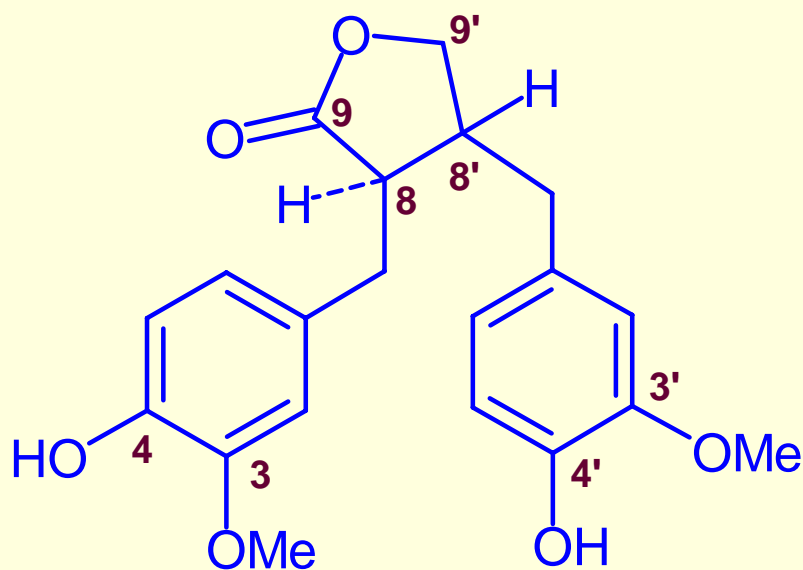
- 此外，木脂素还有一些新的类型

- ① 苯丙素低聚体：如三聚体-倍半木脂素，四聚体-二木脂素。

- ② 杂木脂素：如黄酮木脂素、香豆素木脂素等。

- ③ 去甲木脂素：这类木脂素的基本母核只有16~17个碳原子。

- 木脂素的命名：大多采用俗名，也有用系统名的。

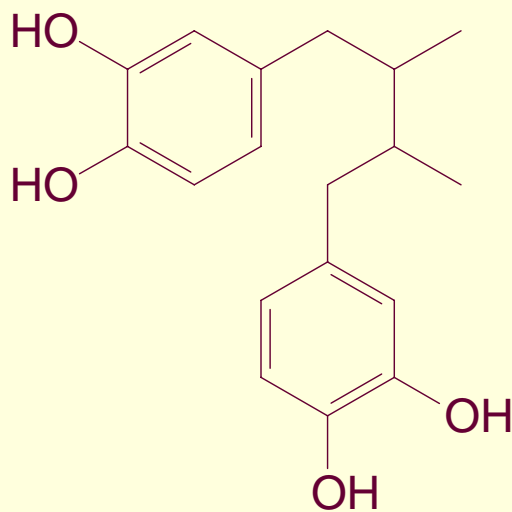
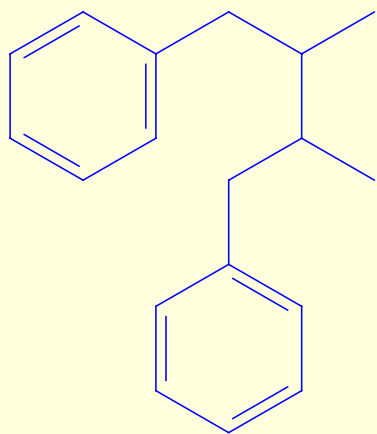


罗汉松脂素

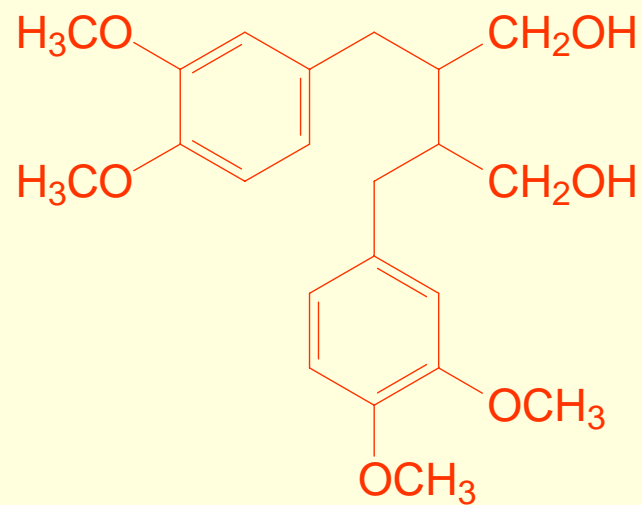
(8R,8'R)-4,4'-二羟基-3,3'-二甲氧基-9-氧代-8-8',9-9'-木脂素

- 木脂素常见类型:

- (一) 二芳基丁烷类



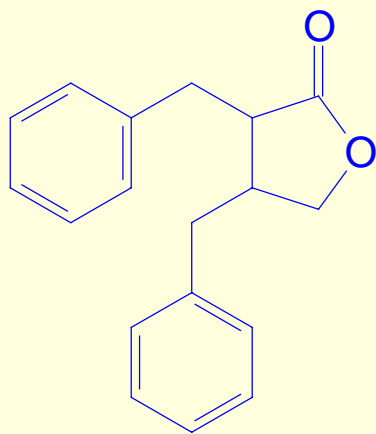
去甲二氢愈创木脂酸



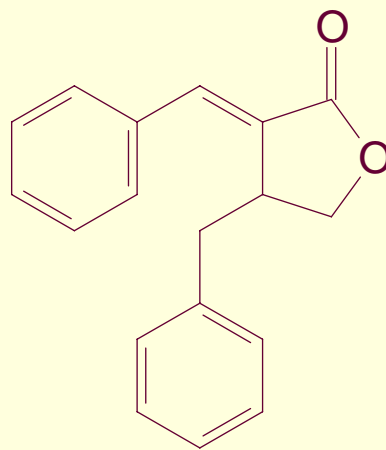
叶下珠脂素

(二) 二芳基丁内酯类

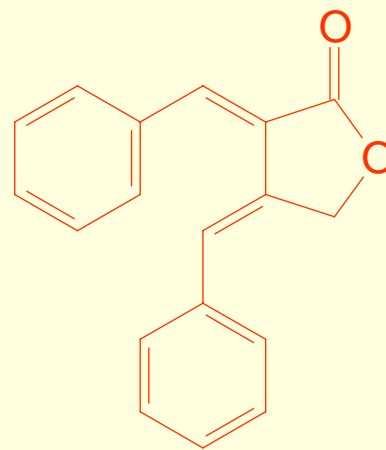
该类化合物是木脂素侧链形成内酯结构的基本类型。

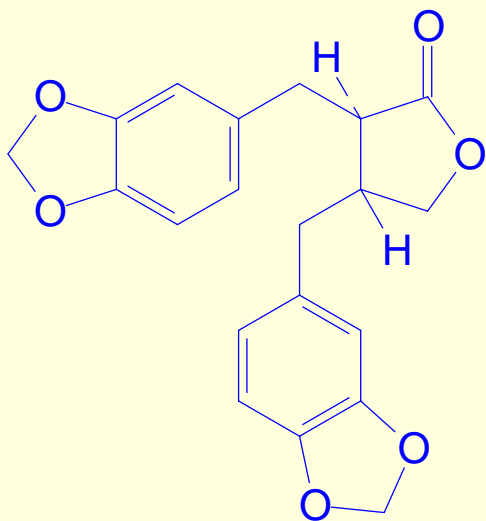


单去氢

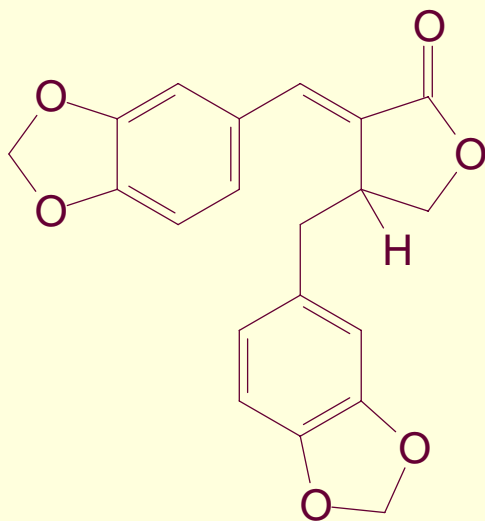


双去氢

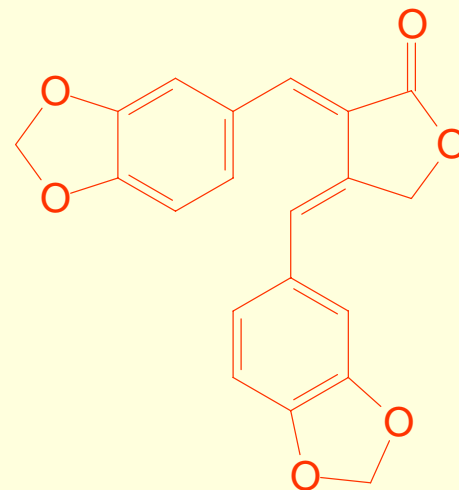




扁柏脂素



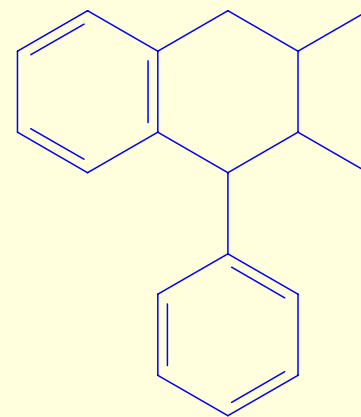
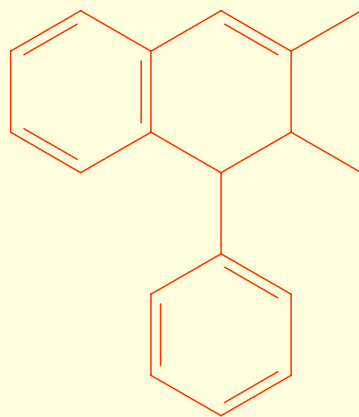
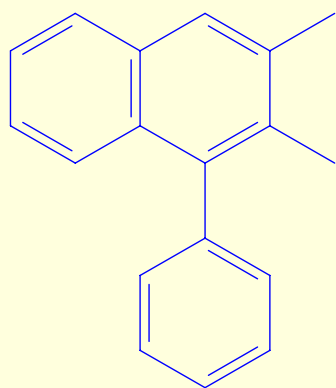
桧脂素
(台湾脂素B)

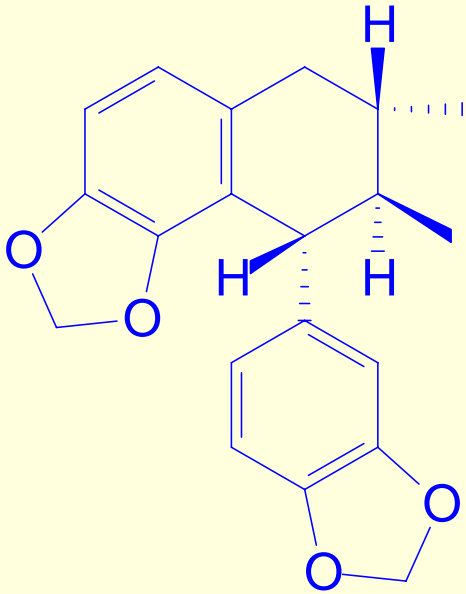


台湾脂素A

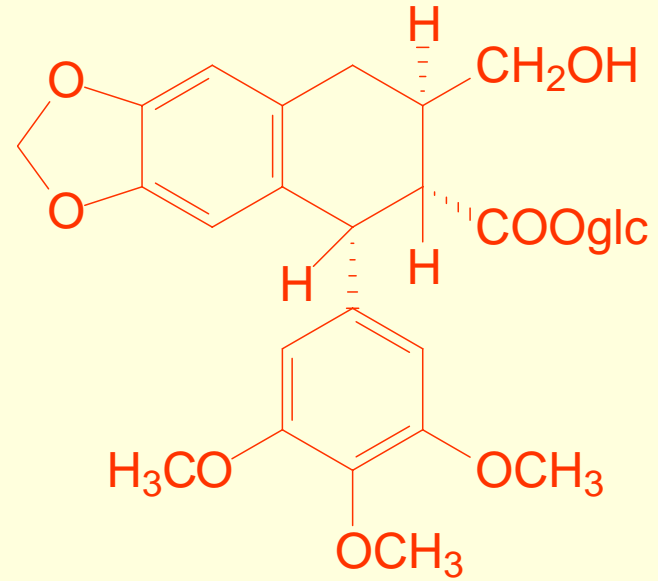
(三) 芳基萘类

有芳基萘、芳基二氢萘和芳基四氢萘三种结构。



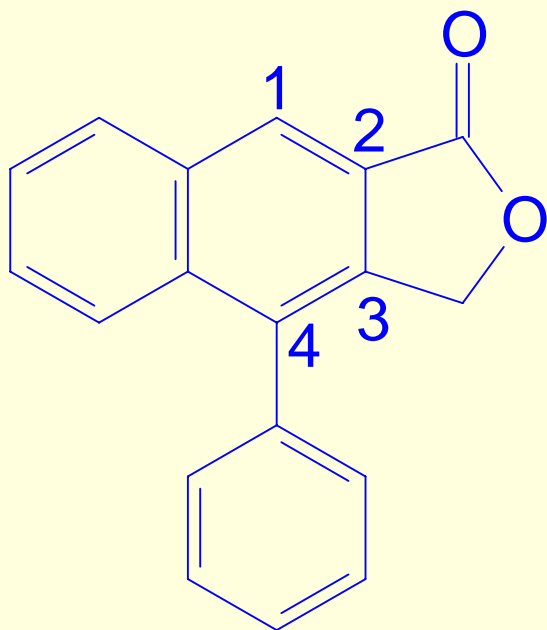


奥托肉豆蔻脂素

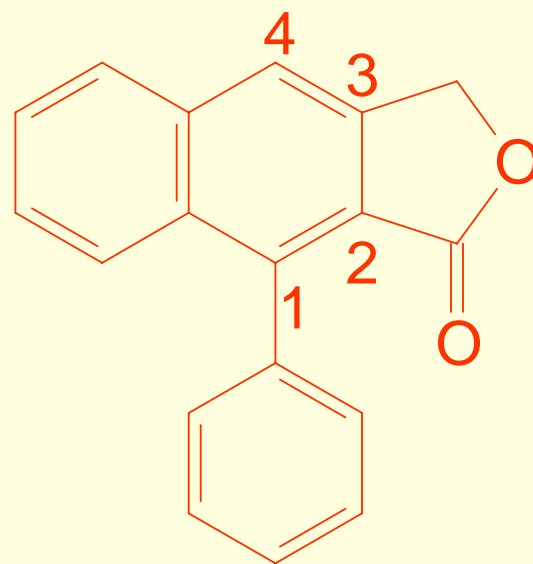


去氧鬼臼毒素-β-D-葡萄糖酯苷

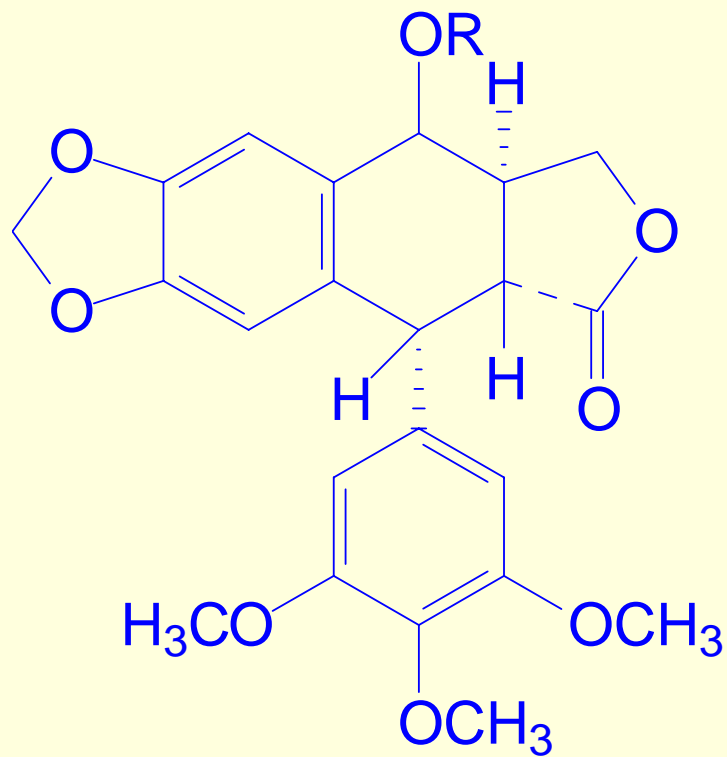
- 芳基萘类木脂素常以氧化的 γ 碳原子缩合形成内酯，依内酯环合方式分**上向**和**下向**两种。



上向 4-苯代-2, 3-萘内酯



下向 1-苯代-2, 3-萘内酯

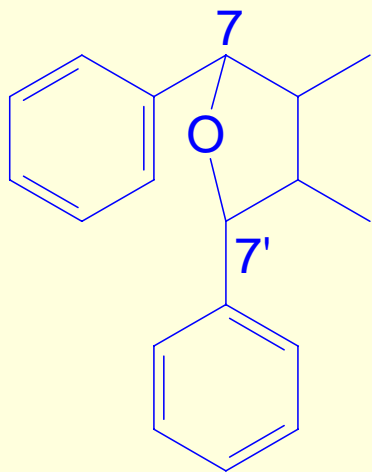


R=H 1-鬼臼毒素

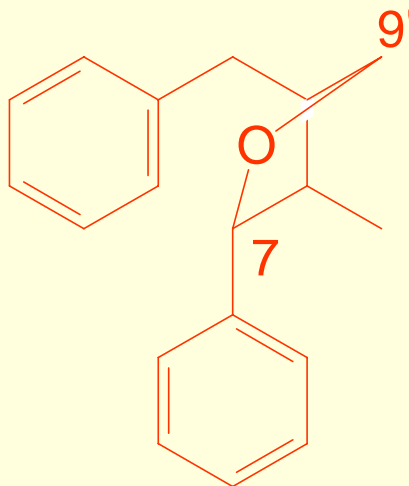
R=glc 1-鬼臼毒素-β-D-葡萄糖苷

(四) 四氢呋喃类

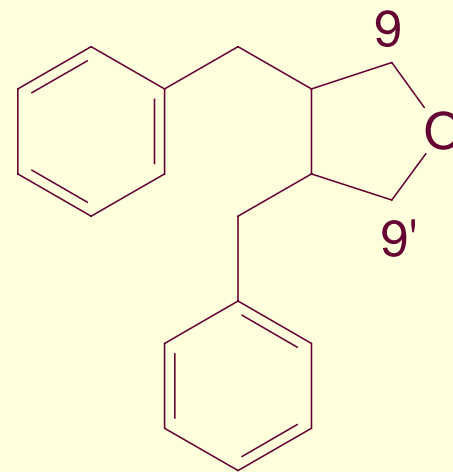
依据氧的连接位置不同，可形成7-O-7'，7-O-9'，9-O-9'三种四氢呋喃结构。



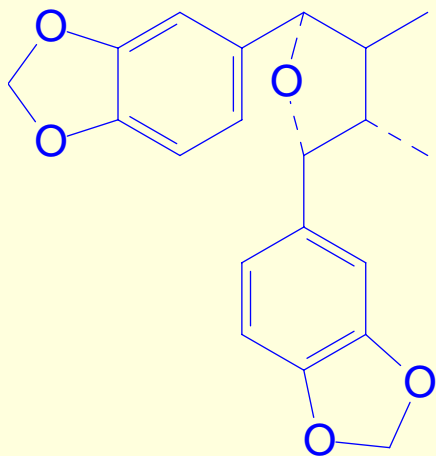
7-O-7'



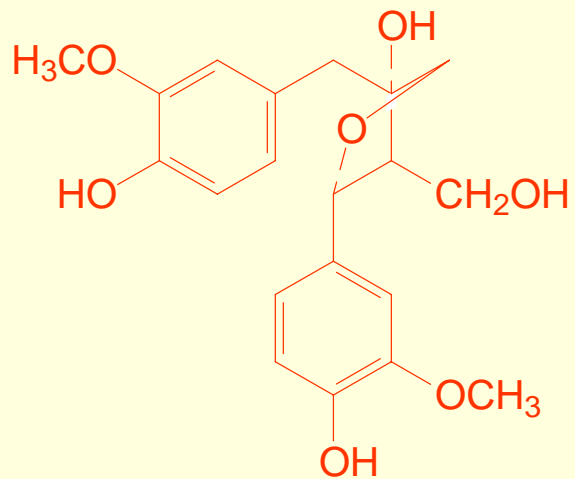
7-O-9'



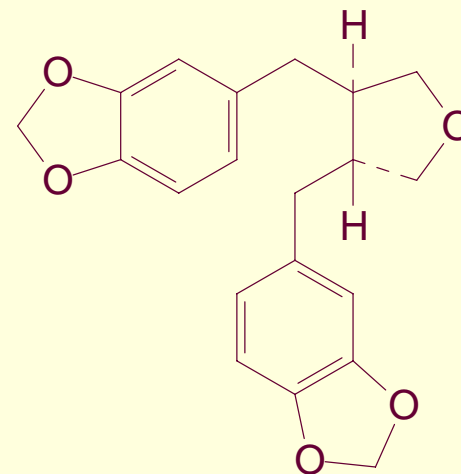
9-O-9'



(-)-galbacin

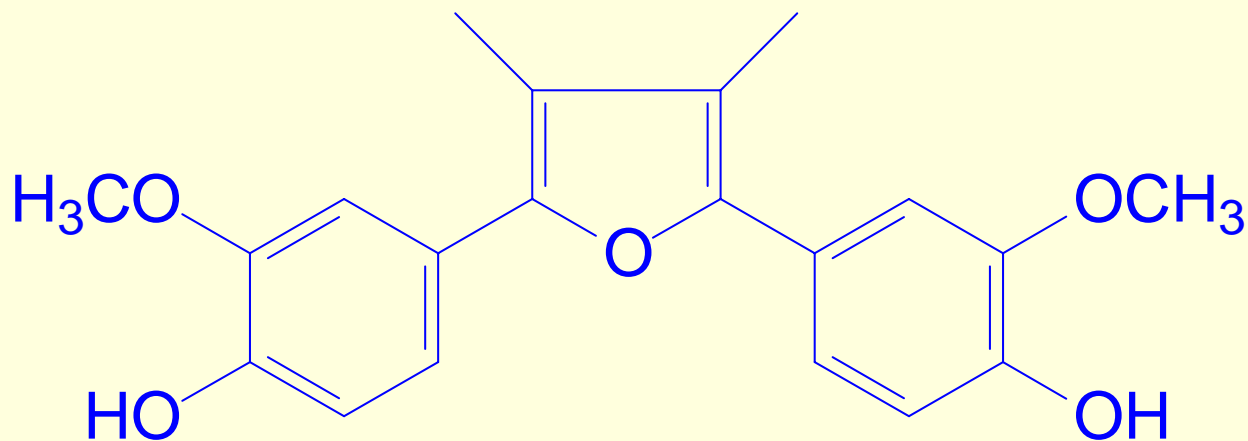


橄榄脂素



荜橙茄脂素

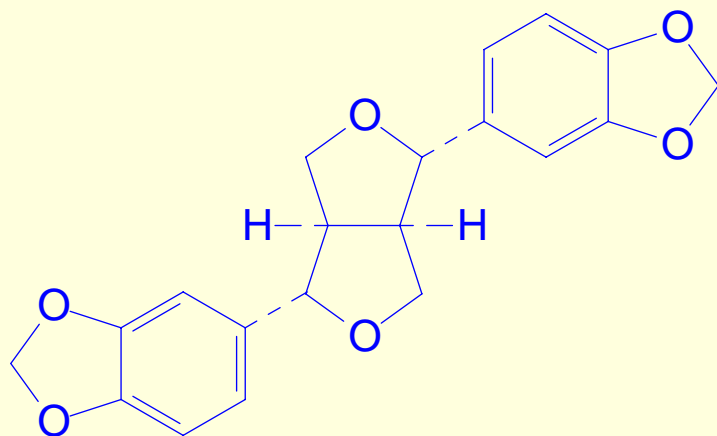
- 取代呋喃类木脂素



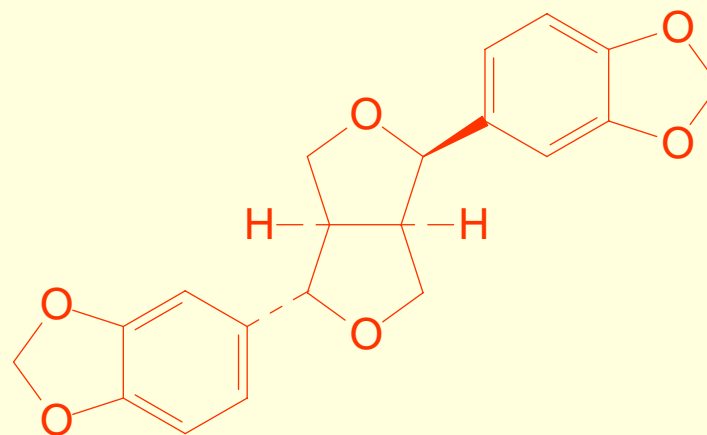
furoguaiadin

(五) 双四氢呋喃类

由两个取代四氢呋喃单元形成四氢呋喃并四氢呋喃结构。结构中有4个手性碳，天然产物两个四氢呋喃以顺式相骈。



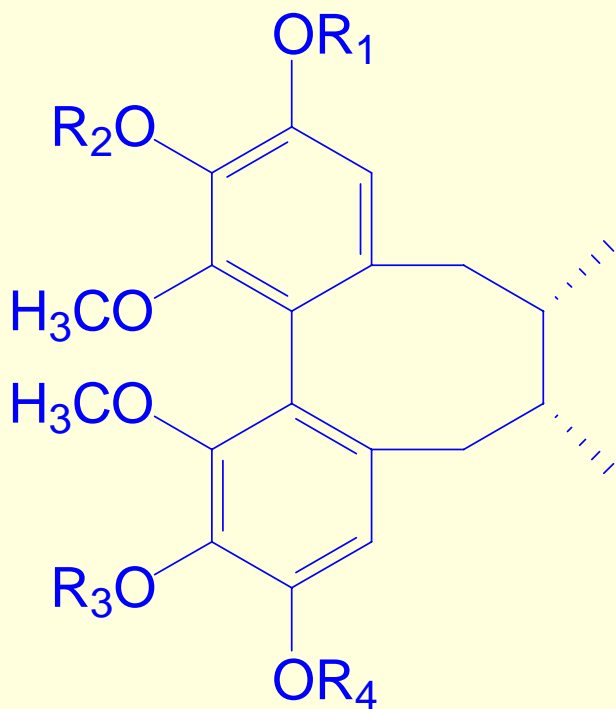
(+)-芝麻脂素



(+)-细辛脂素

(六) 联苯环辛烯类

此类木脂素集中存在于五味子科五味子属和南五味子属植物中，具有联苯环辛二烯结构。



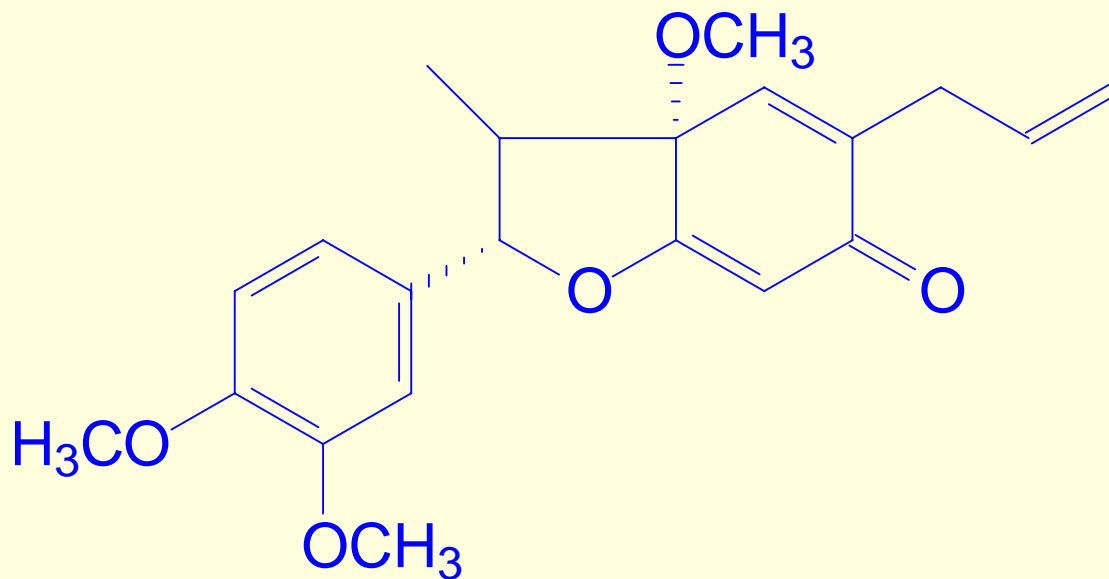
五味子甲素 $R_1=R_2=R_3=R_4=CH_3$

五味子乙素 $R_1+R_2=CH_2, R_3=R_4=CH_3$

五味子丙素 $R_1+R_2=R_3+R_4=CH_2$

(七) 苯骈呋喃类

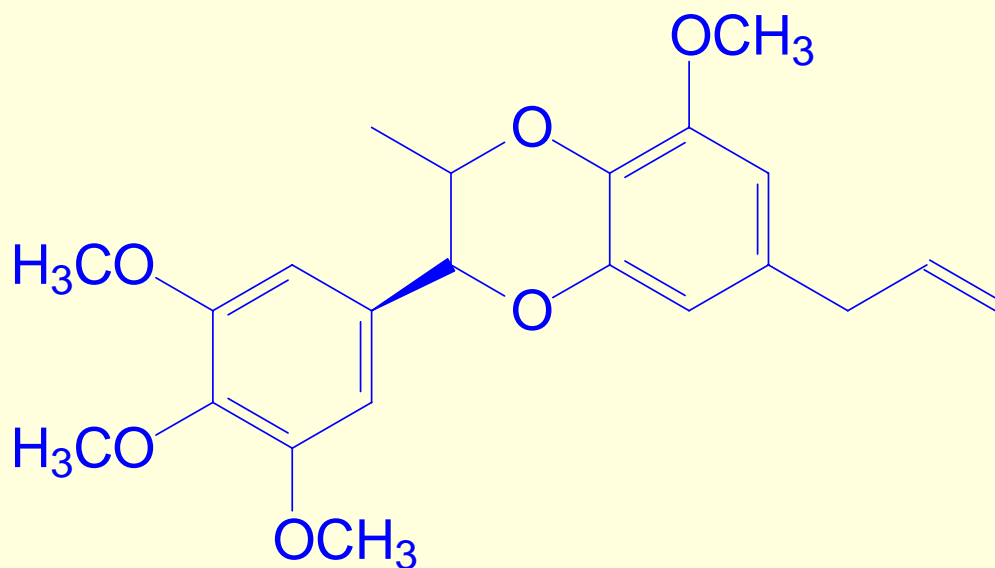
苯骈呋喃及其二氢、四氢和六氢衍生物。



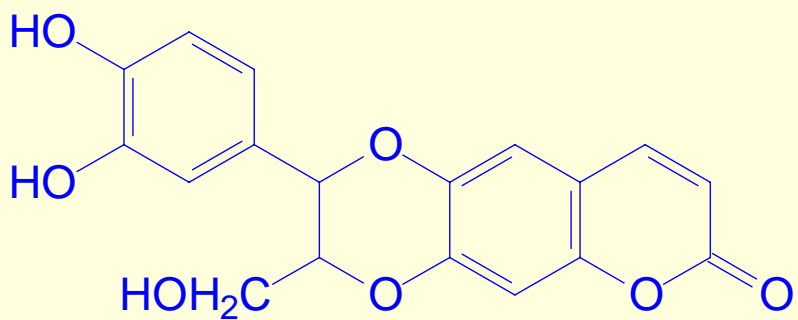
海风藤酮

(八) 苯骈二氧六环类

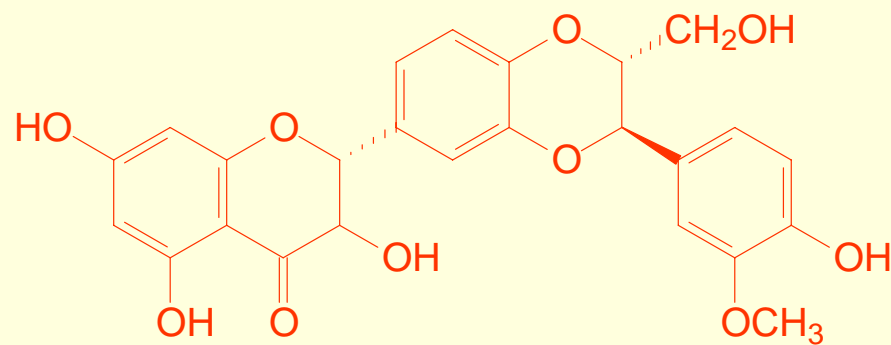
两分子苯丙素通过氧桥连接，形成二氧六环结构。



优西得灵



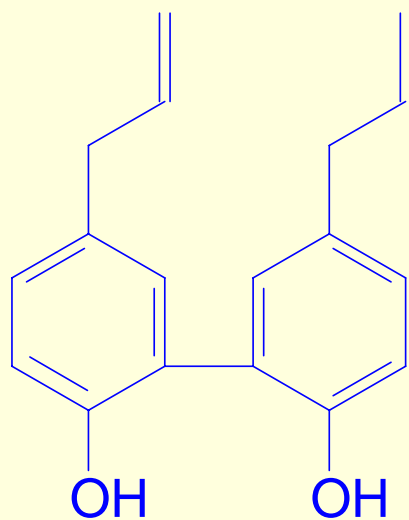
猫眼草素



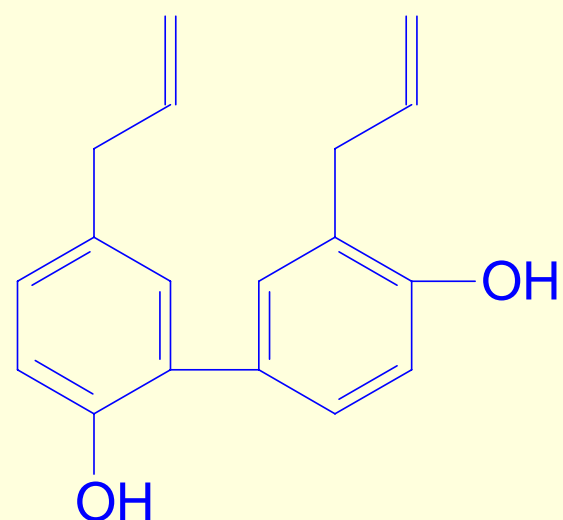
水飞蓟素

(九) 联苯类

两个苯丙素的两个苯环3-3'直接相连而成。



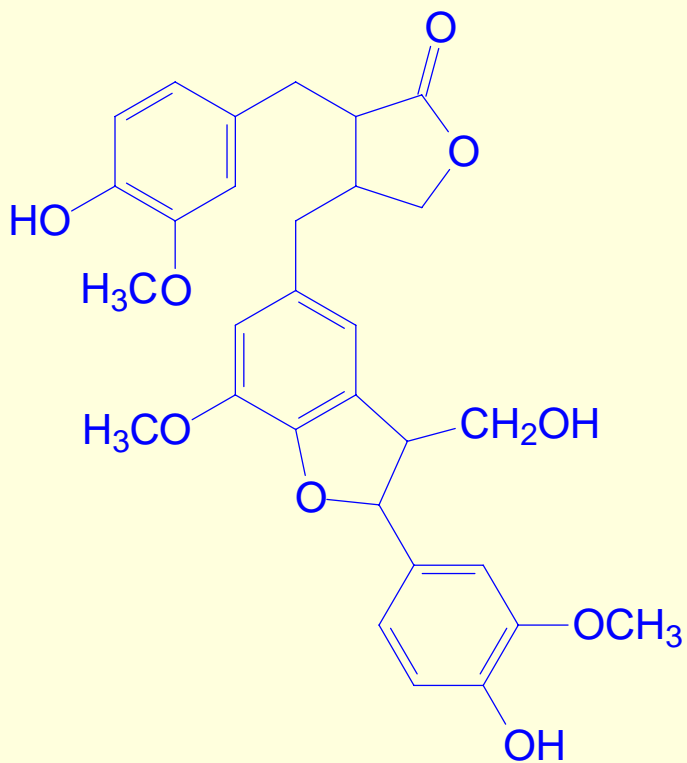
厚朴酚



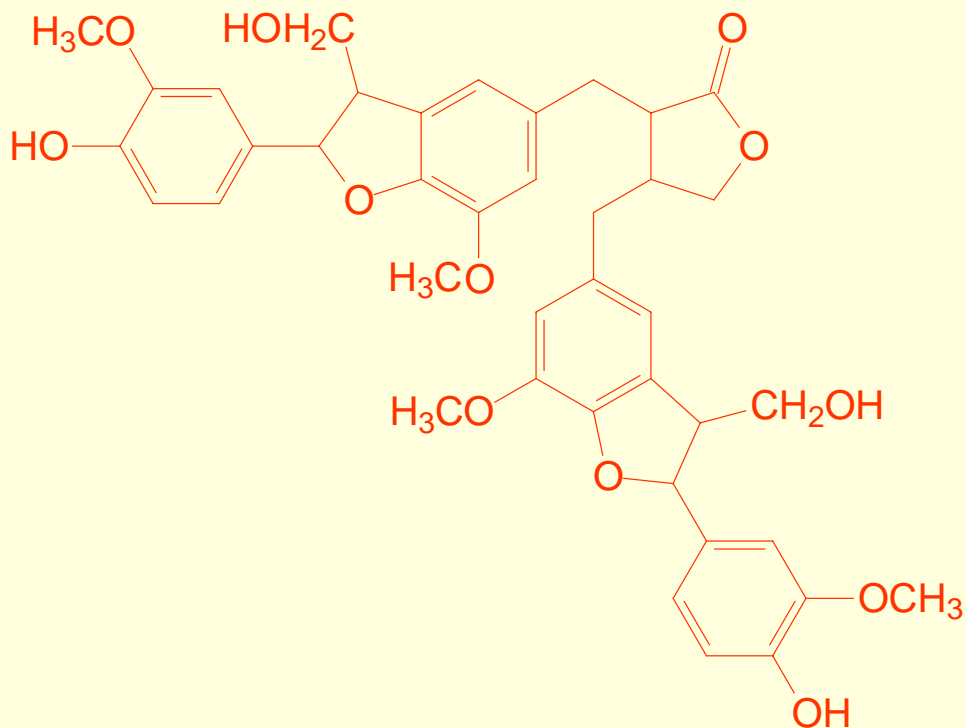
和厚朴酚

(十) 倍半木脂素和二木脂素

分别由3和4分子苯丙素聚合而成。



拉帕酚 A

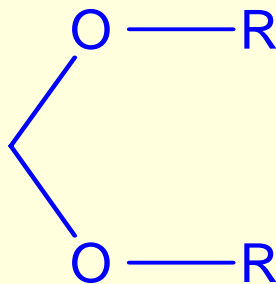


拉帕酚 F

（二）木脂素的理化性质

- 形态：木脂素多数为无色结晶，新木脂素不易结晶。
- 溶解性：游离型偏亲脂性，易溶于有机溶剂。少数与糖结合成苷，水溶性增大。
- 旋光性：大部分具有旋光性，遇酸易异构化。

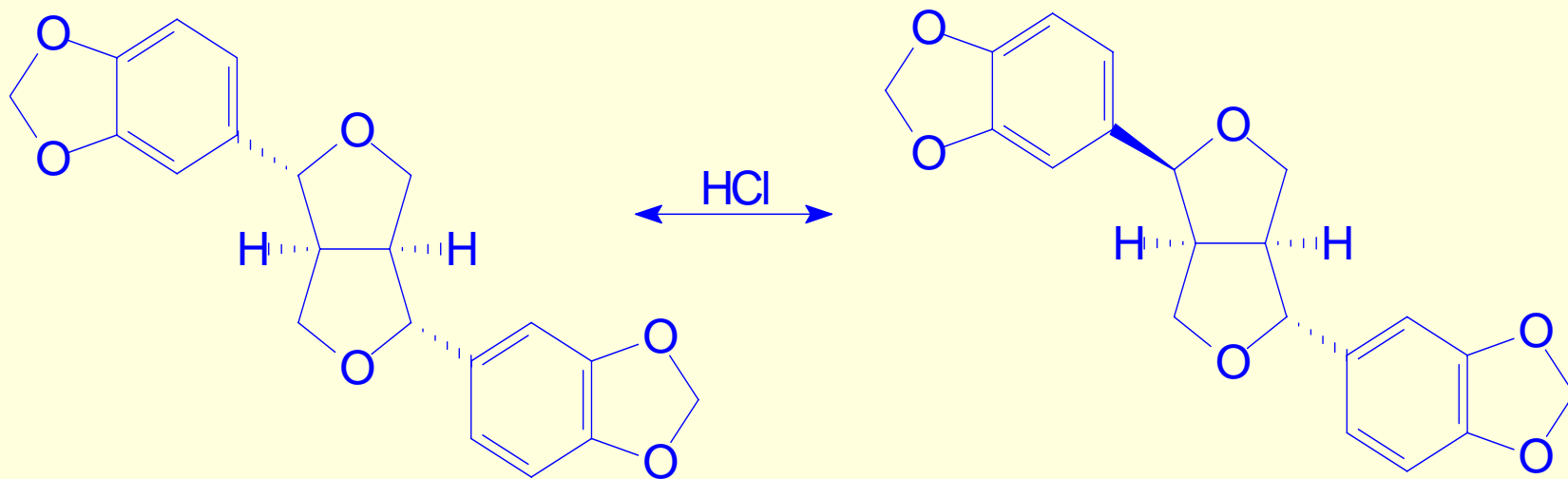
(1) **Labat反应** 用于鉴定：亚甲二氧基



5%没食子酸溶液+浓H₂SO₄，呈绿色 (+)

- (2) 构型异构化

- 如呋喃环上的氧原子与苄基相连，易于开环，闭环时发生构型变化。

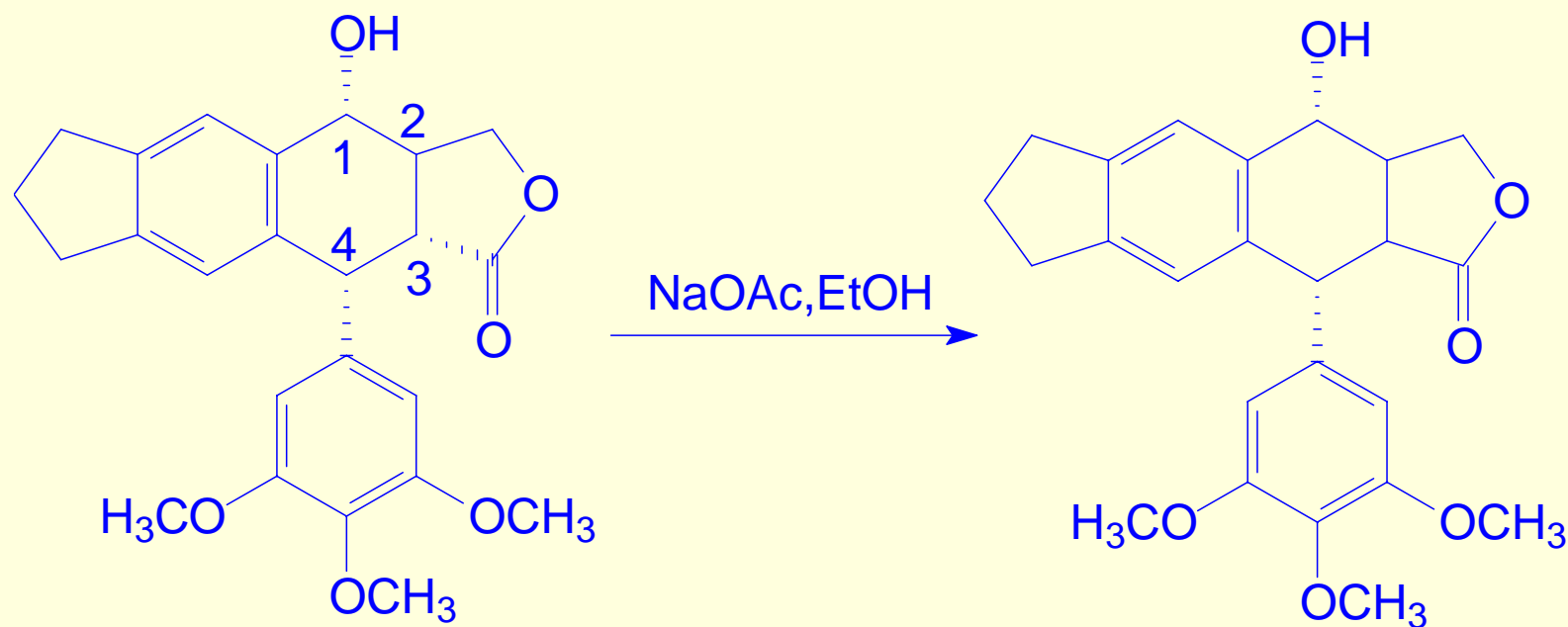


d-芝麻脂素

d-表芝麻脂素

- 具有内酯结构的木脂素，遇碱易发生异构化。

如鬼臼毒素遇碱后异构化变为苦鬼臼毒素。

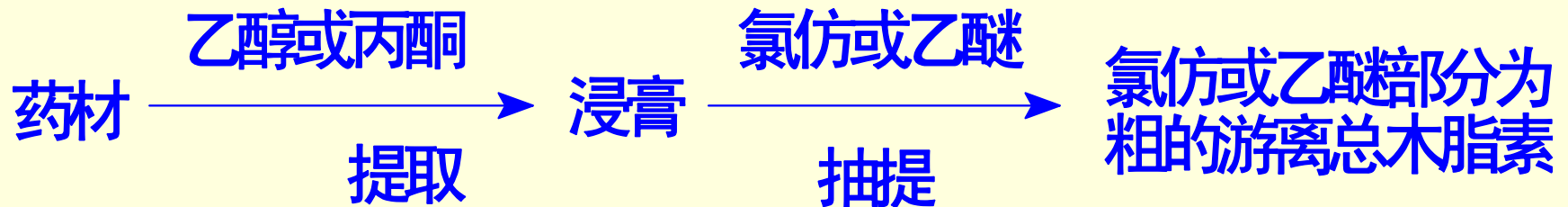


鬼臼毒素

苦鬼臼毒素

三、木脂素的提取分离

- 提取方法：通行的方法是



- 分离方法

1. 吸附色谱为主要方法，硅胶为吸附剂，石油醚-乙酸乙酯、石油醚-乙醚、氯仿-甲醇等为洗脱剂。

2. 分配色谱常用纸色谱法，滤纸浸以甲酰胺作为固定相，苯为流动相，用盐酸重氮盐、 SbCl_3 、 SbCl_5 等显色。

- 具有内酯结构的木脂素，可以用碱液皂化成盐后与其它脂溶性成分分离，但具有旋光活性的木脂素易发生异构化。

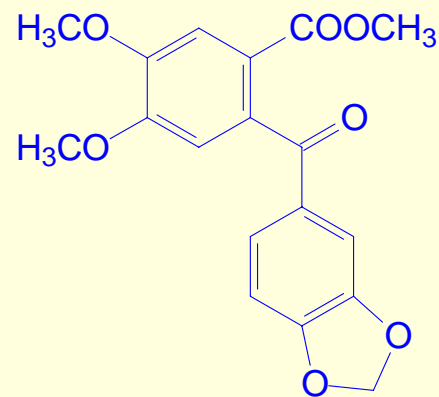
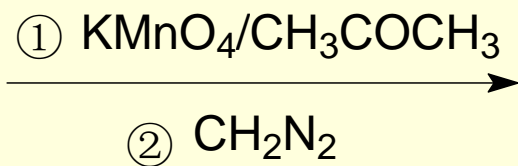
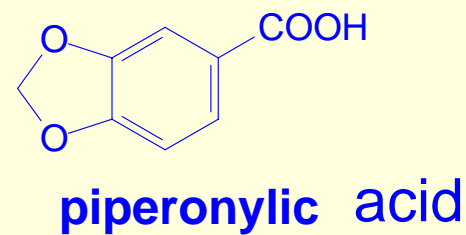
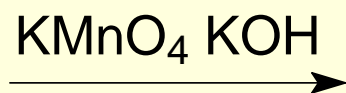
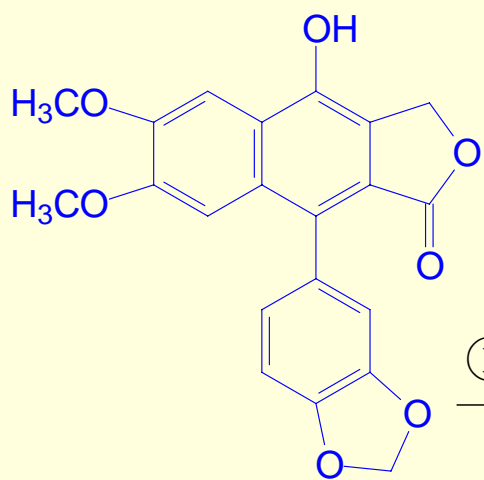
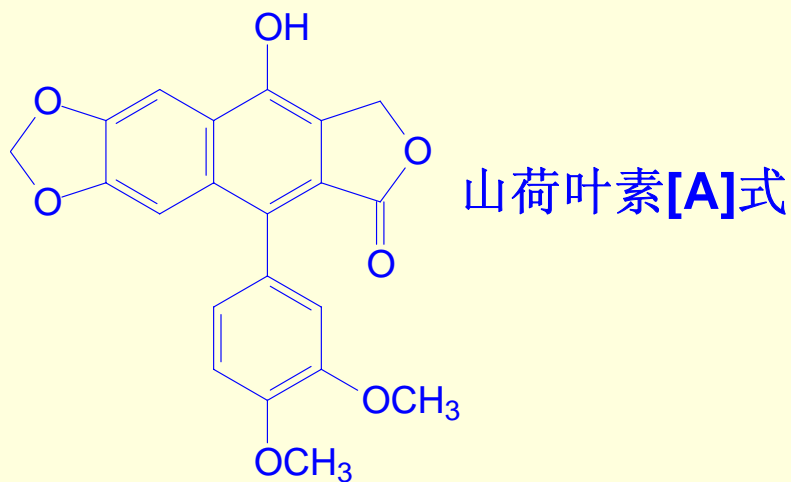
四、木脂素的结构鉴定

(一) 化学反应

剧烈氧化降解反应：以碱性 KMnO_4 或次溴酸钠在水溶液中进行。

缓和氧化降解反应：以中性 KMnO_4 在丙酮中进行。

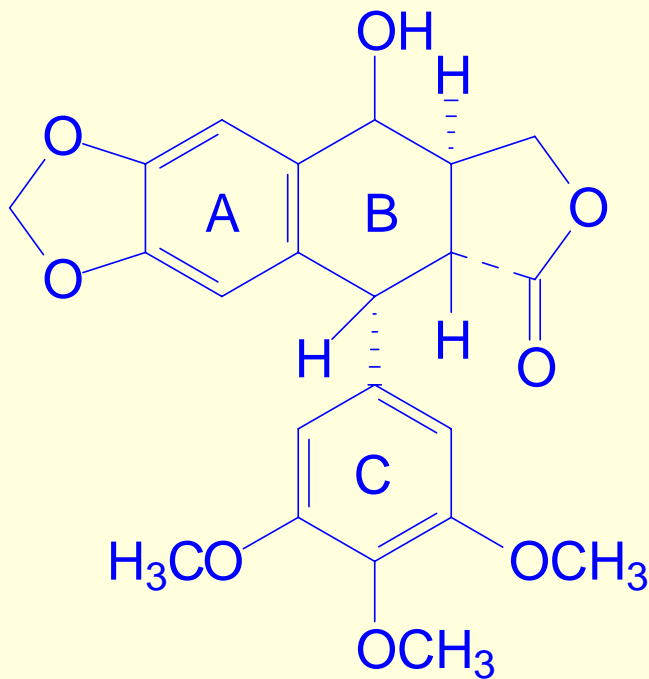
该方法可以获得保持苯环原来取代式样的降解产物，通过波谱解析与合成对照确定结构。



酮酸甲酯

(二) 紫外光谱

- 多数木脂素的二个芳环是两个孤立的发色团，吸收峰位相同，吸收强度是二者之和。



鬼臼毒素

λ_{\max} 290~294nm

(ϵ 4400~4800)

- 紫外光谱可用于区别芳基四氢萘、芳基二氢萘和芳基萘型木酯素；芳基二氢萘B环上的双键位置以及B环上取代羟基的位置的确定。形成长的共轭体系，吸收峰红移，反之紫移。

（三）核磁共振谱

1. ^1H -NMR

芳基萘类和联苯环辛烯类木脂素氢谱信号与结构间的关系，已获得一些规律。

2. ^{13}C -NMR

在确定木脂素碳架、平面结构及其构型构象方面起着重要作用。

- 通过测定化合物的基本骨架——结构类型、碳数、对称性。
- 化合物的取代基——含氧取代基、烷基等来最后确定结构。

五、木脂素的生物活性

1. 抗肿瘤作用
2. 肝保护和抗氧化作用
3. 中枢神经系统的作用
4. 血小板活化因子拮抗作用
5. 抗病毒作用
6. 平滑肌解痉作用等