

查耳酮类化合物合成及抗乳腺癌活性研究

谭娟(武汉市第三医院药学部, 武汉 430060)

摘要: 目的 设计、合成并筛选具有抗乳腺癌活性的查耳酮类化合物。方法 利用 Claisen-Schmidt 羟醛缩合反应, 合成了一系列的查耳酮类化合物, 并通过 MTT 法测试化合物抗乳腺癌活性。结果 合成了 36 个查耳酮类化合物, 其结构均通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 进行了表征。初步生物活性结果表明大部分目标分子查耳酮对 MCF-7 有较强的抑制活性, 对 MDA-MB-231 也展现出了中等的抑制活性, 其中化合物 27($\text{IC}_{50}=11.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)对 MCF-7 的抑制活性是他莫昔芬的 1.5 倍, 同时这些查耳酮类化合物对正常细胞均没有毒性。结论 本研究为开发具有抗乳腺癌活性的查耳酮类化合物提供了参考和依据。

关键词: 查耳酮; 合成; 抗乳腺癌活性

中图分类号: R284.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)03-0318-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.03.014

Synthesis of Chalcone Derivatives and Anti-breast Cancer Screening

TAN Juan(Department of Medicine, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To design, synthesis, and screen of chalcone derivatives with anti-breast cancer activity. **METHODS** The series of chalcone were synthesized by Claisen-Schmidt aldol condensation reaction, and the anti-breast cancer activity was assessed by MTT. **RESULTS** Thirty six chalcone compounds were synthesized. All the target compounds had been confirmed by $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ spectra. The preliminary biological results showed that most of chalcone derivatives displayed significant antiproliferative effect on MCF-7 breast cancer cells, which also showed moderate inhibitory activity, against MDA-MB-231 cell lines; specifically, compound 27($\text{IC}_{50}=11.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) showed about 1.5-fold potency of tamoxifen, against MCF-7 cell lines, and these chalcone derivatives were not toxic to normal cells. **CONCLUSION** This study provides information and basis for development of chalcone compounds with anti-breast cancer activity.

KEY WORDS: chalcone; synthesis; anti-breast cancer activity

查耳酮是一类具有 1, 3-二苯基丙烯酮骨架(化合物 1)的化合物, 结构见图 1。它广泛地分布在甘草、红花、镰形棘豆、啤酒花等植物中, 是一类重要的天然产物^[1-3], 也是有机合成的重要中间体。查耳酮类化合物的分子具有较大的柔性, 能够与多种受体结合, 因此具有广泛的药理活性。作为植物体内黄酮合成的前体, 查耳酮本身也具有多种生物活性, 如抗肿瘤^[4]、抗疟疾^[5]、抗真菌^[6]、抗氧化^[7]、抗炎^[8]、抗溃疡^[9]等, 而以其抗肿瘤活性的研究更为广泛, 如从自然界中分离出的紫柳因(2)展现了良好的抗乳腺癌活性^[10], 但是关于查耳酮的抗乳腺癌研究仍然非常少。乳腺癌在绝经后的女性中发病率非常高^[11], 目前临床上主要是采用雌激素替代疗法, 然而长期使用激素类药物如他莫昔芬等会产生较多的不良反应, 如子宫内膜癌等。为了筛选出比他莫昔芬更具活性并具有

较弱不良反应的查耳酮, 本实验通过 Claisen-Schmidt 羟醛缩合反应合成了查耳酮 3~9。为进一步探讨其结构与生物活性的关系, 将查耳酮的一个苯环用杂环进行取代(化合物 10~27)或者将苯环用甲基取代(化合物 28~30), 结构式见图 2。随后对化合物 3~30 进行抗乳腺癌活性研究, 其中化合物 27 展现最强的抗乳腺癌活性, 进一步对化合物 27 的 α, β -不饱和酮进行修饰得到了杂环化合物 31~33 和丙烯酰胺化合物 34~36, 见图 3。

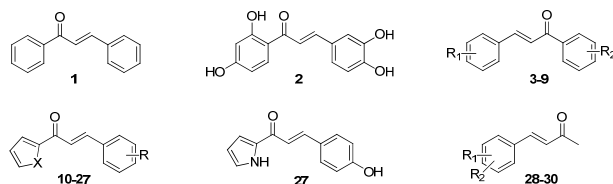


图 1 化合物 1~30 的化学结构

Fig. 1 Structures of 1-30

作者简介: 谭娟, 女, 硕士生 Tel: (027)65399485 E-mail: juantan@126.com

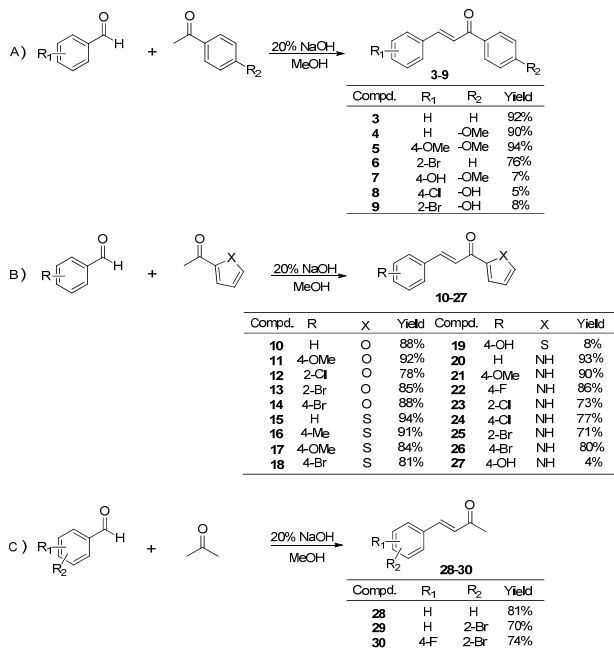


图2 查耳酮类化合物的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of chalcone

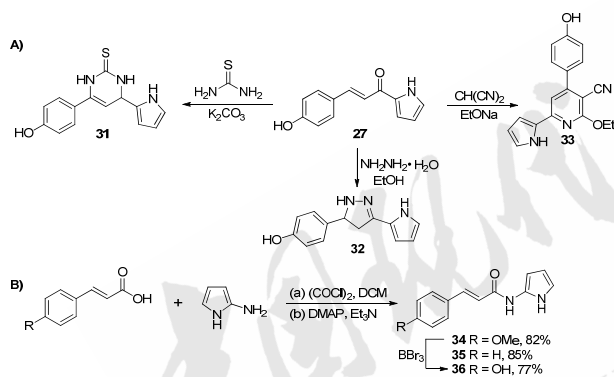


图3 查耳酮衍生物 31~36 的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of chalcone derivatives 31~36

1 合成方法和结构解析

1.1 仪器和试剂

BrukerAM-400Hz 型核磁共振仪(TMS 内标); XR4 显微熔点测定仪(上海光学仪器厂); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(河南巩义市予华仪器有限责任公司); MINQI\OSLI002N 电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司); 合成使用的试剂均为分析纯; GF254 硅胶薄层板(青岛海洋化工厂); 水为蒸馏水。

1.2 合成

目标分子查耳酮 3~30 的合成路线如图 2 所示。称取 11 mmol 的酮和相应的醛(11 mmol)于 100 mL 单口瓶中, 加入 30 mL 的甲醇, 室温搅拌

10 min 后, 将反应液置于冰浴中冷却后, 缓慢加入 10 mL 20%的 KOH 溶液, 反应液呈黄色。在室温下继续反应 12 h 后, 用 20%的盐酸调节 pH=3 后, 部分查耳酮以沉淀析出后过滤, 滤饼在真空干燥箱中干燥; 如加盐酸调节 pH 后未能析出沉淀则用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压脱溶得到粗产物, 将粗产物用硅胶柱柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=9:1~4:1)得到化合物 3~30。

1, 3-二苯基-2-丙烯酮(3): 黄色固体, 产率: 92%, m.p. 66~68 °C; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.02(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.80(d, J=15.6 Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.50(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.41(m, 3H)。¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 190.59, 144.90, 138.21, 134.89, 132.85, 130.61, 129.01, 128.68, 128.55, 128.50, 122.08。

1-(4-甲氧基苯基)-3-苯基-2-丙烯酮(4): 黄色固体, 产率: 90%, m.p. 92~94 °C; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.02(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.78(d, J=15.6 Hz, 1H), 7.61(m, 1H), 7.52(d, J=15.6 Hz, 1H), 7.38(m, 3H), 6.95(d, J=8.8 Hz, 2H), 3.84(s, 3H, -OCH₃)。 ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 188.65, 163.46, 143.95, 135.06, 131.06, 130.86, 130.39, 128.96, 128.42, 121.81, 113.88, 55.51。

1-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯酮(5): 黄色固体, 产率: 94%, m.p. 65~67 °C; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.02(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.76(d, J=15.6 Hz, 1H), 7.58(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.41(d, J=15.2 Hz, 1H), 6.96(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.92(d, J=8.8 Hz, 2H)。 ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 188.75, 163.28, 161.51, 143.83, 131.34, 130.72, 130.14, 127.79, 119.50, 114.39, 113.80, 55.50, 55.42。

1-苯基-3-(2-溴苯基)-2-丙烯酮(6): 黄色固体, 产率: 76%, m.p. 84~87 °C; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.62(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53(t, J=7.2 Hz, 2H), 7.41(d, J=15.2 Hz, 1H), 7.38(m, 5H), 7.30(m, 1H), 7.07(d, J=16.0 Hz, 1H)。 ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 194.73, 146.71, 141.13, 134.38, 133.48, 131.46, 131.01, 129.22, 129.06, 128.65, 127.43, 126.15, 119.53。

1-(4-甲氧基苯基)-3-(4-羟基苯基)-2-丙烯酮(7): 黄色固体, 产率: 7%, m.p. 121~123 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 10.11(s, 1H, -OH), 8.14(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.73(m, 3H), 7.65(d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.06(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.86(s, 3H, $-\text{OCH}_3$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 187.21, 162.95, 159.93, 143.60, 130.84, 130.75, 130.66, 125.89, 118.37, 115.77, 113.89, 55.46。

1-(4-羟基苯基)-3-(4-氯苯基)-2-丙烯酸(8): 黄色固体, 产率: 5%, m.p. 119~121 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Acetone-}d_6$) δ 8.07(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.88(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.83(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.69(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.46(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.00(d, $J=8.4$ Hz, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{Acetone-}d_6$) δ 187.85, 164.04, 141.95, 136.13, 135.21, 131.96, 131.51, 130.90, 130.28, 129.88, 123.75, 116.48, 116.13。

1-(4-羟基苯基)-3-(2-溴苯基)-2-丙烯酸(9): 黄色固体, 产率: 8.3%, m.p. 127~129 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Acetone-}d_6$) δ 9.35(s, 1H, -OH), 8.12(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.07(t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.84(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45(t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.99(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.92(d, $J=8.8$ Hz, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{Acetone-}d_6$) δ 187.82, 163.02, 141.53, 135.90, 134.27, 132.43, 132.12, 1231.57, 130.83, 129.21, 129.00, 126.20, 125.80, 116.30, 115.97。

1-呋喃基-3-苯基-2-丙烯酸(10): 黄色油状物, 产率: 88%, m.p. 63~65 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85(d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.56(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.41(d, $J=15.6$ Hz, 2H), 7.33(m, 4H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.75, 153.54, 146.69, 143.73, 134.53, 130.59, 128.89, 128.50, 121.08, 117.76, 112.59。

1-呋喃基-3-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯酸(11): 黄色固体, 产率: 92%, m.p. 88~90 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.57(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.51(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.69(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.49(m, 1H), 3.87(s, 3H, $-\text{OCH}_3$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 188.06, 163.42, 151.82, 144.72, 131.06, 130.75, 129.98, 119.17, 115.84, 113.84, 112.63, 55.49。

1-呋喃基-3-(2-氯苯基)-2-丙烯酸(12): 黄色固体, 产率: 78%, m.p. 92~95 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=12$ Hz, 1H), 7.53(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38(d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.34(m, 3H), 6.58(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.66, 153.53, 146.73, 142.40, 136.46, 133.15, 129.69, 129.21, 121.52, 117.80, 112.68。

1-呋喃基-3-(2-溴苯基)-2-丙烯酸(13): 黄色固体, 产率: 85%, m.p. 91~93 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.73(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.62(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34(m, 2H), 7.22(m, 1H), 6.60(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.35(C=O), 149.19, 142.47, 137.96, 130.54, 129.28, 127.15, 123.62, 123.42, 121.75, 119.74, 113.66, 108.39。

1-呋喃基-3-(4-溴苯基)-2-丙烯酸(14): 黄色固体, 产率: 88%, m.p. 91~93 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.51(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.47(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.41(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.59(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.67, 153.55, 146.73, 142.49, 133.59, 132.18, 129.89, 124.90, 121.64, 117.81, 112.70。

1-噻吩基-3-苯基-2-丙烯酸(15): 黄色固体, 产率: 94%, m.p. 87~89 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.94(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 7.57(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.32(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.09(t, $J=3.6$ Hz, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 189.74, 140.40, 138.10, 137.31, 132.83, 132.18, 128.88, 128.66, 128.44, 128.40, 120.77。

1-噻吩基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯酸(16): 黄色固体, 产率: 91%, m.p. 88~91 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90(m, 3H), 7.37(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.31(m, 2H), 7.28(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05(t, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.40(s, 3H, $-\text{CH}_3$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 189.29, 143.66, 140.49, 136.80, 135.52, 131.97, 129.37, 128.71, 128.58, 128.38, 120.75, 21.73。

1-噻吩基-3-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯酸(17): 黄

色固体, 产率: 84%, m.p. 93~95 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.94(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 7.39(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.33(m, 2H), 7.05(t, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.85(s, 3H, $-\text{OCH}_3$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 188.01, 163.43, 140.56, 136.40, 131.84, 130.95, 130.74, 128.53, 128.35, 120.56, 113.86, 55.50。

1-噻吩基-3-(4-溴苯基)-2-丙烯酸(18): 黄色固体, 产率: 81%, m.p. 94~96 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.73(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.67(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.51(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.16(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 181.75, 145.38, 142.61, 134.25, 133.58, 132.21, 132.05, 129.88, 128.39, 124.89, 122.07。

1-噻吩基-3-(4-羟基苯基)-2-丙烯酸(19): 黄色固体, 产率: 8%, m.p. 106~108 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{Acetone-}d_6$) δ 9.32(s, 1H, $-\text{OH}$), 8.06(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.90(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 7.63(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.55(m, 2H), 7.15(m, 1H), 6.99(d, $J=8.4$ Hz, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{Acetone-}d_6$) δ 187.62, 162.78, 141.41, 136.45, 132.77, 131.85, 131.01, 129.82, 129.34, 121.44, 116.28。

1-吡咯基-3-苯基-2-丙烯酸(20): 黄色固体, 产率: 93%, m.p. 81~83 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.59(m, 3H), 7.41(d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.36(t, $J=2.4$ Hz, 3H), 7.32(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.55(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177.88, 153.62, 146.66, 143.86, 134.62, 130.63, 128.94, 128.53, 121.13, 117.69, 112.60。

1-吡咯基-3-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯酸(21): 黄色固体, 产率: 90%, m.p. 94~96 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.07(s, 1H, $-\text{NH-}$), 7.80(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.58(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.13(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.91(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.33(m, 1H), 3.83(s, 3H, $-\text{OCH}_3$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 179.17, 161.40, 142.07, 133.29, 130.09, 127.77, 125.69, 119.77, 116.37, 114.37, 110.84, 55.42。

1-吡咯基-3-(4-氟苯基)-2-丙烯酸(22): 黄色固体, 产率: 86%, m.p. 97~99 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.06(s, 1H, $-\text{NH-}$), 7.93(d, $J=5.6$ Hz,

1H), 7.91(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.68(d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.40(m, 1H), 7.28(t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.18(m, 1H), 6.27(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177.67, 163.07(d, $^2J_{\text{C-F}}=246.7$ Hz, $-\text{CHF}$), 139.44, 133.03, 131.53, 130.80, 130.71, 126.42, 122.92, 117.47, 115.91, 115.70, 110.17。

1-吡咯基-3-(2-氯苯基)-2-丙烯酸(23): 黄色固体, 产率: 73%, m.p. 87~89 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.95(s, 1H, $-\text{NH-}$), 8.22(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.73(t, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.40(m, 1H), 7.33(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.20(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.34(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.74, 138.03, 135.36, 133.37, 133.07, 130.95, 130.26, 127.75, 127.11, 126.81, 124.84, 117.47, 111.10。

1-吡咯基-3-(4-氯苯基)-2-丙烯酸(24): 黄色固体, 产率: 77%, m.p. 93~96 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.08(s, 1H, $-\text{NH-}$), 7.87(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.73(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.48(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.41(m, 1H), 7.19(m, 1H), 6.28(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177.54, 139.22, 134.50, 133.83, 133.02, 130.17, 128.84, 126.57, 123.78, 117.63, 110.22。

1-吡咯基-3-(2-溴苯基)-2-丙烯酸(25): 黄色固体, 产率: 73%, m.p. 92~94 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.57(s, 1H, $-\text{NH-}$), 8.17(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.72(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.22(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.18(m, 1H), 7.10(t, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.34(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.65, 140.65, 135.19, 133.52, 133.01, 131.09, 127.86, 127.71, 126.47, 125.82, 125.04, 117.25, 111.09。

1-吡咯基-3-(4-溴苯基)-2-丙烯酸(26): 黄色固体, 产率: 80%, m.p. 95~97 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.07(s, 1H, $-\text{NH-}$), 7.80(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.74(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=3.2$ Hz, 2H), 7.61(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.43(t, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.19(t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.28(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177.53, 139.32, 134.16, 133.01, 131.77, 130.41, 126.60, 123.84, 123.34, 117.65, 110.24。

1-吡咯基-3-(4-羟基苯基)-2-丙烯酸(27): 黄色

固体, 产率: 4%, m.p. 102~105 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.18(s, 1H, -NH-), 9.01(s, 1H, -OH), 7.73(d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.67(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.51(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.30(m, 1H), 7.22(m, 1H), 6.92(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.31(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Acetone- d_6) δ 179.32, 160.48, 142.38, 134.45, 131.26, 127.82, 126.39, 120.43, 117.08, 116.75, 111.12。

4-苯基-3-丁烯酮(**28**): 浅黄色固体, 产率: 81%, m.p. 71~73 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44(m, 1H), 7.31(m, 3H), 6.64(t, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.31(s, 3H, -CH₃)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 198.00, 143.19, 134.32, 130.40, 128.87, 128.19, 127.14, 27.33。

4-(2-溴苯基)-3-丁烯酮(**29**): 浅黄色固体, 产率: 71%, m.p. 74~76 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86(d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22(m, 1H), 6.60(d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.42(s, 3H, -CH₃)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 198.28, 147.87, 134.42, 133.46, 131.44, 129.83, 127.85, 127.76, 125.59, 27.23。

4-(4-氟-2-溴苯基)-3-丁烯酮(**30**): 黄色固体, 产率: 74%, m.p. 72~75 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80(d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.60(t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.55(d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.42(s, 3H, -CH₃)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 197.99, 163.12(d, $^1J_{\text{CF}}=254.1$ Hz), 140.52, 130.74, 129.24(d, $^2J_{\text{CF}}=53.8$ Hz), 125.81, 120.77, 120.53, 115.44(d, $^3J_{\text{CF}}=21.5$ Hz), 27.08。

6-(4-羟苯基)-4-(2-吡咯基)-3,4-二氢嘧啶-2(*H*)-硫酮(**31**): 称取查尔酮 **27** (1.125 g, 5.3 mmol)、硫脲 (472.1 mg, 6.2 mmol) 和 K_2CO_3 (1.061 g, 10.6 mmol) 于 100 mL 的单口瓶中, 加入 20 mL 的甲醇, 加热回流 12h 后, TLC 监测反应完全, 将反应液冷却至室温, 减压脱溶得到粗产物, 将粗产物用硅胶柱柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 2)得到化合物 **31**。黄色固体, 产率: 37%, m.p. 213-215 °C; ESI-MS(m/z): 272[M+H]⁺; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.34(s, 1H, -NH-), 10.14(s, 1H, -NH-), 10.21(s, 1H, -NH-), 9.25(s, 1H, -OH), 7.74(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39(m, 1H), 7.36(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.03(d, $J=$

8.0 Hz, 2H), 6.43(m, 1H), 5.21(d, $J=5.6$ Hz, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Acetone- d_6) δ 169.14, 154.48, 143.07, 133.41, 130.24, 128.07, 127.34, 121.58, 118.64, 116.48, 112.26, 61.17。

3-(4-羟苯基)-5-(2-吡咯基)-1*H*-吡唑(**32**): 称取查尔酮 **27** (1.324 g, 6.2 mmol) 和 80% 的水合肼 (1.5 mL) 于 50 mL 的单口瓶中, 加入 25 mL 的乙醇, 加热回流 3h 后, 加入 TLC 监测反应完全, 将反应液冷却至室温, 减压脱溶得到粗产物, 将粗产物用硅胶柱柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得到化合物 **32**。黄色固体, 产率: 59%, m.p. 169~171 °C; ESI-MS(m/z): 228 [M+H]⁺; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Acetone- d_6) δ 11.18(s, 1H, -NH-), 10.31(s, 1H, -NH-), 9.25(s, 1H, -OH), 7.82(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.41(m, 1H), 7.17(m, 1H), 7.15(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.64(m, 1H), 4.04(m, 2H), 3.40(m, 2H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Acetone- d_6) δ 149.32, 139.16, 132.65, 131.44, 129.58, 127.77, 123.18, 120.61, 118.49, 58.62, 42.39。

2-乙氧基-3-氧基-4-(4-羟苯基)-6-(2-吡咯基)嘧啶(**33**): 称取查尔酮 **27** (448.8 mg, 2.1 mmol)、丙二氰 (138.7 mg, 2.1 mmol) 和新制备的乙醇钠溶液 (2.5 mmol 钠溶解于 10 mL 的无水乙醇中) 于 50 mL 的单口瓶中, 加入 10 mL 的甲醇, 60 °C 下反应 8 h 后, TLC 监测反应完全, 将反应液冷却至室温, 减压脱溶得到粗产物, 将粗产物用硅胶柱柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)得到化合物 **33**。淡黄色固体, 产率: 68%, m.p. 161~163 °C; ESI-MS(m/z): 304 [M-H]⁻; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.20(s, 1H, -NH-), 7.55(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.41(t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.17(t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.35(m, 1H), 4.61(m, 2H), 1.54(t, $J=6.4$ Hz, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161.82, 157.78, 156.37, 151.69, 131.75, 128.63, 124.35, 123.71, 120.23, 118.19, 116.47, 115.96, 111.52, 108.51, 56.25, 17.84。

N-(2-吡咯基)-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(**34**): Ar 保护下, 称取对甲氧基肉桂酸 (766.2 mg, 4.3 mmol) 于 50 mL 的双口瓶中, 加入 20 mL 的干燥的二氯甲烷溶解, 0 °C 下缓慢滴加草酰氯 (812.4 mg, 6.4 mmol), 缓慢升至室温继续反应 12 h 后, TLC 监测反应完全, 减压脱溶得到肉桂酰氯。

将肉桂酰氯溶于 25 mL 干燥的二氯甲烷后, 滴加到溶解有 2-氨基吡咯(353.1 mg, 4.3 mmol)、4-二甲氨基吡啶(DMAP, 61.1 mg, 0.5 mmol)和三乙胺(475.6 mg, 4.7 mmol)的二氯甲烷溶液中, 室温继续反应 6 h 后, TLC 监测反应完全, 减压脱溶得到粗产物, 将粗产物用硅胶柱柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)得到化合物 **34**。白色固体, 产率: 82%, m.p. 144~147 °C; ESI-MS(m/z): 243 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.10(s, 1H, -NH-), 7.79(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.53(d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.51(m, 1H), 7.38(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21(d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.18(t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.36(m, 1H), 3.79(s, -OMe, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.47, 160.93, 142.09, 134.37, 132.35, 130.17, 128.24, 128.08, 124.31, 122.47, 115.97, 55.73。

N-(2-吡咯基)-3-苯基丙烯酰胺(**35**): 按照化合物 **34** 的合成方法, 用肉桂酸代替对甲氧基肉桂酸合成化合物 **35**。白色固体, 产率: 85%, m.p. 152~155 °C; ESI-MS(m/z): 213 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.07(s, 1H, -NH-), 7.71(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.43(t, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.40(m, 3H), 7.24(d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.21(t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.34(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.27, 142.51, 135.64, 131.76, 130.08, 129.25, 128.42, 127.84, 125.69, 120.33, 118.63。

N-(2-吡咯基)-3-(4-羟基苯基)丙烯酰胺(**36**): Ar 保护下, 称取化合物 **34**(436.1 mg, 1.8 mmol)于 50 mL 的双口瓶中, 加入 10 mL 干燥的二氯甲烷溶解, -20 °C 下缓慢滴加三溴化硼(1.352 g, 5.4 mmol), -20 °C 继续反应 12 h 后, 加入 1 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取后, 用饱和碳酸氢钠(40 mL)溶液洗涤, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压脱溶得到粗产物后, 用二氯甲烷(3×15 mL)洗涤得到化合物 **36**。白色固体, 产率: 82%, m.p. 151~153 °C; ESI-MS(m/z): 229 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.09(s, 1H, -NH-), 7.76(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.53(d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.41(t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.25(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16(d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.14(t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.36(m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 165.18, 163.32, 140.87, 137.52, 134.29, 132.64, 129.73,

127.81, 124.92, 122.24, 118.15。.

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

在目标分子查耳酮的合成中, 通过经典的 Claisen-Schmidt 羟醛缩合反应就能够合成目标化合物。除了含羟基的查耳酮外, 其他的查耳酮均有高的产率(70%~94%); 在含羟基的查耳酮中, 无论羟基在醛或酮上, 合成相应的查耳酮产率都非常低。这主要是在碱性条件下, 羟基转移了醛或酮的正电中心, 从而抑制了缩合反应^[12]。

2.2 结构表征

所合成的查耳酮类化合物均经 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 分析确证。在化合物 **3~30** 的核磁共振氢谱中, 出现一对反式双键的信号($J > 15.0$ Hz); 在核磁共振碳谱中, 羰基的信号在 δ_{C} 173.35~198.00。以化合物 **30** 为例进行核磁共振碳谱解析, 羰基的信号在 δ_{C} 197.99, 同时由于该化合物含有 F 原子, F 原子具有强吸电性, 使得与 F 原子相连的碳原子向低场运动, 同时 F 原子会对该碳原子偶合, 使得该碳原子在 δ_{C} 163.12 裂为双峰, 其偶合常数为 254.1; 另外, F 原子对邻位和间位碳原子也会产生偶合, 使其在 δ_{C} 129.24 和 115.44 也裂为双峰, 其偶合常数分别为 53.8 Hz 和 21.5 Hz。

2.3 生物活性

选取 MCF-7、MDA-MB-231 这 2 种人乳腺癌细胞株和正常细胞 Vero 为测试细胞株, 以他莫昔芬为阳性对照药, 采用 MTT 法对合成的查耳酮进行抗乳腺癌活性评价。取对数生长期的 MCF-7 或 MDA-MB-231 细胞悬浮于含 10% 胎牛血清的无酚红 DMEM 培养基中, 铺至 96 孔细胞培养板中。待细胞完全贴壁后, 弃去原培养液, 加入待测查耳酮, 查耳酮浓度梯度为: 1×10^{-8} , 1×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} , 1×10^{-4} mol·L⁻¹。药物处理培养 3 d 后, 每孔加入 30 μL 5 mg·mL⁻¹ MTT, 置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中继续孵育 4 h, 然后每孔加入 100 μL 二甲亚砜(DMSO)溶解。使用酶标仪在 490 nm 处测定每孔的吸光度(OD)值, 分析实验结果, 并计算出 IC₅₀, 结果见表 1。另外, 在新药研发中, 药物安全性评价是新药开发的必需组成部分。因此, 为了考察目标化合物 **3~36** 的安全性, 笔者计算出了这些化合物的治疗指数(*in vitro* therapeutic index, IVTI)。化合物的 IVTI 值越高, 安全性越大^[13], 结果见表 1。

表 1 目标化合物 3~32 对 2 种乳腺癌和 Vero 细胞株的增殖抑制活性($n=3$)

Tab. 1 Antiproliferative activities of target compounds 3~32 on two breast cancer and Vero cell lines($n=3$)

序号	化合物	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹			IVTI
		MCF-7	MDA-MB-231	Vero	
1	3	53.1±0.91	52.8±2.09	>100	>1.88
2	4	44.8±1.66	47.1±1.45	>100	>2.23
3	5	37.2±1.14	68.7±2.16	>100	>2.68
4	6	26.9±0.69	36.8±1.89	>100	>3.71
5	7	19.1±0.25	42.1±2.02	>100	>5.23
6	8	18.6±1.07	33.4±1.32	>100	>5.37
7	9	17.5±1.41	31.7±2.41	>100	>5.71
8	10	40.3±1.22	>100	>100	>2.48
9	11	66.9±2.78	66.8±1.74	>100	>1.49
10	12	59.6±2.35	61.1±1.81	>100	>1.67
11	13	51.1±1.61	70.6±2.63	>100	>1.95
12	14	60.6±1.95	49.5±1.68	>100	>1.65
13	15	78.4±3.06	>100	>100	>1.27
14	16	56.7±2.58	43.4±1.14	>100	>1.76
15	17	45.1±1.24	51.7±1.65	>100	>2.21
16	18	39.6±1.05	60.8±2.14	>100	>2.52
17	19	12.8±1.11	33.5±1.26	>100	>7.81
18	20	37.3±1.49	48.8±2.48	>100	>2.68
19	21	26.8±2.04	55.2±1.59	>100	>3.73
20	22	30.3±2.13	68.9±3.32	>100	>3.30
21	23	23.9±1.74	48.6±1.77	>100	>4.18
22	24	19.1±1.38	56.1±1.52	>100	>5.23
23	25	25.5±1.93	44.4±1.06	>100	>3.92
24	26	21.1±2.06	40.8±1.89	>100	>4.73
25	27	11.3±0.39	37.6±2.45	>100	>8.84
26	28	52.1±2.14	98.5±3.56	>100	>1.91
27	29	49.5±2.07	>100	>100	>2.02
28	30	55.7±1.87	>100	>100	>1.79
29	31	27.2±2.16	37.6±2.35	>100	>3.67
30	32	30.6±1.57	48.1±2.71	>100	>3.26
31	33	39.1±2.93	54.2±2.28	>100	>2.55
32	34	24.8±1.04	37.7±1.45	>100	>4.03
33	35	21.2±1.69	33.4±1.69	>100	>4.72
34	36	18.7±0.98	29.2±1.78	>100	>5.34
31	他莫昔芬	19.3±1.30	>100	15.4±2.7	0.80

注: IVTI = IC₅₀ Vero/IC₅₀ MCF-7。

Note: IVTI = IC₅₀ Vero/IC₅₀ MCF-7.

2.4 构效关系研究

从上述活性结果可以发现: ①目标分子查耳酮对正常 Vero 细胞均没有毒性, 而他莫昔芬(IC₅₀=15.4 μmol·L⁻¹)却展现了较强的细胞毒性; ②目标分子查耳酮对乳腺癌 MCF-7 细胞都有较强的

抑制作用, 而对 MDA-MB-231 展现出了中等的抑制活性。其中化合物 7~9, 19, 24, 27 和 36 抑制 MCF-7 甚至强于阳性药物他莫昔芬; ③将查耳酮的一个苯环用吡咯杂环取代增强了其对 MCF-7 的抑制活性, 而呋喃环、噻吩环和甲基取代均减弱了活性; ④查耳酮苯环上的取代基对 MCF-7 的抑制活性影响甚大, 羟基取代活性强于卤素和烷基取代, 其中化合物 27(IC₅₀=11.3 μmol·L⁻¹)表现出最强的抑制活性, 是他莫昔芬的 1.5 倍; ⑤将α,β-不饱和酮转化成杂环降低了抗乳腺癌活性; 而将α,β-不饱和酮转化成丙烯酰胺后, 其抗乳腺癌活性强于杂环化合物, 但是仍然低于先导化合物 27。

3 结论

本实验以高收率(除含羟基的查耳酮外)合成了一系列的查耳酮类化合物, 大部分目标化合物均展现出了较强的抗乳腺癌活性, 尤其是对乳腺癌 MCF-7 细胞, 而且这些化合物对正常的 Vero 细胞均没有毒性(IC₅₀>100 μmol·L⁻¹), 而阳性药物他莫昔芬有毒性。本研究为进一步开发具有抗乳腺癌活性的查耳酮类化合物提供了一定的参考。

REFERENCES

- [1] HARGUCHI H, ISHIKAWA H, MIZUTANI K, et al. Antioxidative and superoxide scavenging activities of retrochalcones in Glycyrrhiza inflata [J]. Bioorg Med Chem, 1998, 6(3), 339-347.
- [2] VOGEL S, HEILMANN J. Synthesis, cytotoxicity, and antioxidative activity of minor prenylated chalcones from Humulus lupulus [J]. J Nat Prod, 2008, 71(7), 1237-1241.
- [3] YANG H, WANG D, TONG L, et al. Studies on chemical constituents of oxytropis falcate(I) [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2008, 43(5): 338-340.
- [4] KUMAR D, KUMAR M N, TANTAK M P, et al. Synthesis and identification of α-cyano bis(indolyl)chalcones as novel anticancer agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(22), 5170-5174.
- [5] SIDDIQUI ZN, MUSTHAFA T N M, AHMAD A, et al. Thermal solvent-free synthesis of novel pyrazolyl chalcones and pyrazolines as potential antimicrobial agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(10), 2860-2865.
- [6] TOMAR V, BHATTACHARJEE G, KUMAR A, et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of new chalcones containing piperazine or 2,5-dichlorothiophene moiety [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(19), 5321-5324.
- [7] DRTSI A, MAJDALANI M, KONTOGIORGIS C A, et al. Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17(23), 8073-8085.
- [8] SHOMAN M E, ABDEL-AZIZ M, ALY O M, et al. Synthesis and investigation of anti-inflammatory activity and gastric ulcerogenicity of novel nitric oxide-donating pyrazoline

- derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44(7), 3068-3076.
- [9] SASHIDHARA K V, AVULA S R, MISHRA V, et al. Identification of quinoline-chalcone hybrids as potential antiulcer agents [J]. Eur J Med Chem, 2015(89), 638-653.
- [10] WANG Y CHAN F L, CHEN S, et al. The plant polyphenol butein inhibits testosterone-induced proliferation in breast cancer cells expressing aromatase [J]. Life Sci, 2005, 77(1), 39-51.
- [11] XU Y, GAO X. Influence of the medication administration sequence of docetaxel and epirubicin on the therapeutic effect during chemotherapy for breast cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(6), 39-51.
- [12] CHEN W M, GUO H X. The effect of substituted groups in benzene ring on the condensation reaction of acetophenones with benzaldehydes [J]. Chin J Synthetic Chem(合成化学), 1999, 7(4), 422-426.
- [13] MULLER P K, MOLTON M N. The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(10): 751-761.
- 收稿日期: 2015-09-02

双波长 HPLC 同时测定复方红花喷雾剂中羟基红花黄色素 A 与绿原酸的含量

汤秋华, 林辉*, 张一帆, 黄祥昌(福建医科大学附属泉州第一医院, 福建 泉州 362000)

摘要: 目的 建立同时测定复方红花喷雾剂中羟基红花黄色素 A(hydroxysafflor yellow A, HSYA)与绿原酸含量的方法。方法 采用双波长 HPLC, 色谱柱: Shim-pack VP-ODS(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相: 乙腈-0.4%磷酸溶液(12:88), 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长: 403 nm(HSYA)和 327 nm(绿原酸), 柱温为 30 ℃。结果 HSYA、绿原酸的浓度分别在 0.612~12.24, 0.632~12.64 μg·mL⁻¹ 内与各自峰面积呈良好的线性关系(r 均为 0.999 9); 平均加样回收率分别为 98.34%和 99.82%, RSD 分别为 1.16%和 1.64%($n=9$)。结论 该方法操作简便、快速, 结果可靠, 具有良好的重复性, 可用于复方红花喷雾剂中 HSYA 与绿原酸的含量测定。

关键词: 复方红花喷雾剂; 羟基红花黄色素 A; 绿原酸; 双波长高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)03-0325-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.03.015

Simultaneous Determination of Hydroxysaffor Yellow A and Chlorogenic Acid in Fufang Honghua Spray by Dual-wavelength HPLC

TANG Qiuhua, LIN Hui*, ZHANG Yifan, HUANG Xiangchang(Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical College, Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the simultaneous determination of hydroxysaffor yellow A(HSYA) and chlorogenic acid in Fufang Honghua spray. **METHODS** The dual-wavelength HPLC was adopted. The Shim-pack VP-ODS column(250 mm×4.6 mm, 5 μm) was used with mobile phase of acetonitrile-0.4% phosphonic acid(12:88) at flow rate of 1.0 mL·min⁻¹, and the detection wavelength was set at 403 nm for HSYA and 327 nm for chlorogenic acid. The column temperature was 30 ℃. **RESULTS** The method displayed good linearity over the concentration ranges of 0.612–12.24 μg·mL⁻¹ for HSYA and 0.632–12.64 μg·mL⁻¹ for chlorogenic acid($r=0.999\ 9$), respectively. The average recoveries were 98.34% and 99.82%, with the RSD of 1.16% and 1.64% ($n=9$), respectively. **CONCLUSION** This method is simple, rapid, reliable and reproducible. It can be used for determination of HSYA and chlorogenic acid in Fufang Honghua spray.

KEY WORDS: Fufang Honghua spray; hydroxysaffor yellow A; chlorogenic acid; dual-wavelength HPLC

复方红花喷雾剂是由红花、当归、金银花、五倍子等 7 味中药经现代中药制剂工艺制成的喷雾剂, 临床上主要用于褥疮等的治疗。在复方红花喷

雾剂处方中, “君” 药——红花中活性成分查耳酮苷类化合物——羟基红花黄色素 A(hydroxysafflor yellow A, HSYA)具有活血化瘀、去腐生肌之功效;

基金项目: 福建省泉州市科技计划项目(2013Z76)

作者简介: 汤秋华, 女, 副主任药师 Tel: (0595)22277053
13600781515 E-mail: linhuijqz@126.com

E-mail: tqh909318@aliyun.com

*通信作者: 林辉, 男, 主任药师

Tel: