

短柱肖菝葜中的3个2,3-二酮喹啉类生物碱及其肝保护活性

杜茸茸¹, 郭馨怡¹, 秦文杰², 孙 华¹, 段秀梅², 苑 祥¹, 杨桢楠¹,
李 昆^{3*}, 张培成^{1*}

(1. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050;
2. 北京振东光明药物研究院, 北京 100085; 3. 山西振东制药股份有限公司, 山西 长治 047100)

摘要: 从短柱肖菝葜 (*Heterosmilax yunnanensis* Gagnep.) 中分离得到3个2,3-二酮喹啉类生物碱, 通过一维和二维核磁共振、高分辨质谱、紫外光谱和红外光谱确定其化学结构, 分别鉴定为1-[5'-(3"-羟基-3"-甲基) 戊二酸单酰基] 核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉(1)、1-[2'-(3"-羟基-3"-甲基) 戊二酸单酰基] 核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉(2)和1-核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉(3)。其中化合物1和2是新化合物, 化合物3是首次从短柱肖菝葜中分离得到, 通过肝保护活性筛选, 发现化合物3具有良好的肝保护活性。

关键词: 短柱肖菝葜; 百合科; 2,3-二酮喹啉; 肝保护活性

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)02-0413-05

Three 2,3-diketoquinoxaline alkaloids with hepatoprotective activity from *Heterosmilax yunnanensis*

DU Rong-rong¹, GUO Xin-yi¹, QIN Wen-jie², SUN Hua¹, DUAN Xiu-mei², YUAN Xiang¹,
YANG Ya-nan¹, LI Kun^{3*}, ZHANG Pei-cheng^{1*}

(1. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. Beijing Zhendong Guangming Pharmaceutical Research Institute, Beijing 100085, China; 3. Shanxi Zhendong Pharmaceutical Co. Ltd., Changzhi 047100, China)

Abstract: Three 2,3-diketoquinoxaline alkaloids were isolated from *Heterosmilax yunnanensis* Gagnep. Their structures were determined through 1D and 2D NMR, HR-ESI-MS, UV, and IR as 1-[5'-(3"-hydroxy-3"-methyl) glutaryl] ribityl-2,3-diketo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethylquinoxaline (1), 1-[2'-(3"-hydroxy-3"-methyl) glutaryl] ribityl-2,3-diketo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethylquinoxaline (2), and 1-ribityl-2,3-diketo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethylquinoxaline (3). Compounds 1 and 2 are novel compounds, and 3 was isolated from *H. yunnanensis* for the first time. The hepatoprotective activity of these three compounds was evaluated, with compound 3 showing promising hepatoprotective activity.

Key words: *Heterosmilax yunnanensis*; Liliaceae; 2,3-diketoquinoxaline; hepatoprotective activity

白土苓是百合科肖菝葜属植物华肖菝葜 (*Heteros-*

milax chinensis Wang.)、短柱肖菝葜 (*H. yunnanensis* Gagnep.) 和肖菝葜 (*H. japonica* Kunth.) 的根茎, 主要分布于东亚的热带和亚热带地区, 具有清热、除湿和解毒的作用^[1], 但在四川、湖北、山东、宁夏等地, 常与土茯苓 (*Smilax glabra* Roxb.) 混淆使用。本文研究的白

收稿日期: 2023-10-30; 修回日期: 2023-11-28.

*通讯作者 Tel: 86-10-63165231, Fax: 86-10-63017757,

E-mail: 1119276868@qq.com; pczhang@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1218

土苓是短柱肖菝葜 (*H. yunnanensis*) 的干燥根茎, 是复方苦参注射液中的唯一臣药, 临床用于抗肿瘤和癌性疼痛治疗^[2]。药理学研究表明, 短柱肖菝葜的粗提取物具有止痛和止血作用^[3]。但目前对于短柱肖菝葜的化学成分研究较少, 只报道了约十余种化合物, 包括大泽明素^[4]、芒果苷、丁香酸葡萄糖苷和 β -谷甾醇等^[5-8], 因此, 本研究对短柱肖菝葜进行系统的化学成分研究, 从中得到3个2,3-二酮喹啉类的生物碱结构(图1), 其中化合物**1**和**2**是新化合物, 化合物**3**是首次从短柱肖菝葜中分离得到, 同时采用扑热息痛引起体外肝细胞损伤的保护模型对这3个化合物进行肝保护活性测定, 结果表明化合物**3**在 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 下具有良好的肝保护活性。

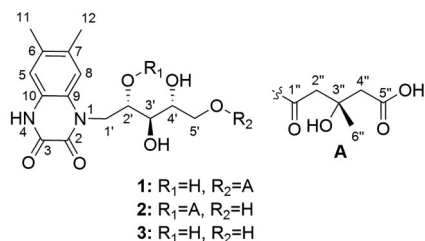


Figure 1 The structures of compounds 1–3

结果与讨论

1 结构鉴定

化合物**1**为白色无定形粉末; 难溶于水和甲醇, 根据高分辨质谱的准分子离子峰 m/z : 469.181 8 [$M+H$]⁺ (计算值 469.181 7, C₂₁H₂₉O₁₀N₂) 和¹³C NMR 数据确定其分子式是 C₂₁H₂₈O₁₀N₂, 不饱和度是 9, 红外光谱显示该化合物具有羟基 (3 370 cm⁻¹)、苯环 (1 627、1 514 和 1 449 cm⁻¹) 和羰基 (1 694 cm⁻¹); ¹H NMR 谱(表 1) 显示两个芳香氢信号 [δ_{H} 7.29 (1H, s) 和 6.91 (1H, s)], 3 个甲基氢信号 [δ_{H} 2.22 (3H, s), 2.18 (3H, s) 和 1.25 (3H, s)], 结合 HSQC 谱, 还观察到两个连氧(氮)亚甲基氢信号 [δ_{H} 4.46 (1H, dd, $J = 10.0, 14.0$ Hz) 与 4.03 (1H, m)] 和 [δ_{H} 4.22 (1H, dd, $J = 2.5, 12.0$ Hz) 与 3.99 (1H, dd, $J = 7.0, 12.0$ Hz)], 两个亚甲基氢信号 [δ_{H} 2.61 (1H, d, $J = 14.0$ Hz) 和 2.54 (1H, d, $J = 14.0$ Hz)] 和 [δ_{H} 2.43 (2H, s)], 3 个连氧次甲基氢信号 [δ_{H} 4.04 (1H, m), 3.79 (1H,

td, $J = 2.5, 7.0$ Hz) 和 3.58 (1H, dd, $J = 5.0, 7.0$ Hz)]; ¹³C NMR (表 1) 结合 HSQC 谱观察到 21 个碳信号, 包括 8 个芳香族的碳信号 (δ_{C} 156.2, 154.2, 131.8, 131.5, 125.4, 123.8, 117.0 和 116.5), 剩余 13 个碳信号, 包括 3 个甲基碳信号 (δ_{C} 28.0, 19.8 和 19.2), 两个羰基碳信号 (δ_{C} 173.7 和 171.3), 8 个脂肪族碳信号 (δ_{C} 73.9, 70.0, 69.5, 68.3, 66.6, 46.2 \times 2 和 45.2), 结合 HMBC 谱中(图 2) H-1' 与 C-2 (δ_{C} 156.2) 和 C-9 (δ_{C} 125.4) 相关, H-3' 与 C-1' (δ_{C} 45.2) 相关, H-4' 与 C-2' (δ_{C} 68.3) 相关, H-5' 与 C-3' (δ_{C} 73.9) 相关, H-11 与 C-7 (δ_{C} 131.8) 相关, H-12 与 C-6 (δ_{C} 131.5) 相关, 与文献^[9-12] 比对, 发现与 1-核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉 (**3**) 数据相似, 剩余信号与 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰基 (HMG) 片段数据吻合^[13], 且 H-5' 与 C-1'' (δ_{C} 171.3) 相关。因此, 1-核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉与 HMG 通过 C-5'-O-C-1'' 酯化连接。

Table 1 ¹H NMR (500 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz) spectroscopic data for compounds **1** and **2** (δ in ppm, J in Hz, a in DMSO-*d*₆, b in CD₃OD)

Position	1 ^a		2 ^b	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	–	156.2	–	158.0
3	–	154.2	–	155.8
5	7.29, s	117.0	7.44, s	117.7
6	–	131.5	–	134.3
7	–	131.8	–	134.6
8	6.91, s	116.5	6.95, s	118.0
9	–	125.4	–	125.9
10	–	123.8	–	124.5
11	2.22, s	19.8	2.34, s	19.8
12	2.18, s	19.2	2.27, s	19.2
1'	4.03, m; 4.46, dd (10.0, 14.0)	45.2	4.38, d (13.0); 4.88, d (13.0)	43.5
2'	4.04, m	68.3	5.64, ddd (2.5, 5.5, 10.5)	73.7
3'	3.58, dd (5.0, 7.0)	73.9	3.90, dd (3.0, 8.0)	72.9
4'	3.79, td (2.5, 7.0)	70.0	3.77, m	73.7
5'	3.99, dd (7.0, 12.0); 4.22, dd (2.5, 12.0)	66.6	3.67, dd (5.5, 12.0); 3.81, dd (3.5, 12.0)	64.9
1''	–	171.3	–	172.1
2''	2.54, d (14.0); 2.61, d (14.0)	46.2	2.35, overlap	46.6
3''	–	69.5	–	70.5
4''	2.43, s	46.2	2.38, overlap; 2.51, d (15.0)	46.2
5''	–	173.7	–	172.1
6''	1.25, s	28.0	1.15, s	27.1

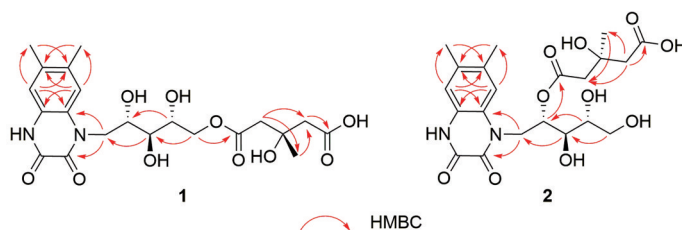


Figure 2 Key HMBC corrections of compounds **1** and **2**

化合物1的相对构型通过耦合常数 J 确定^[14], H-2'和H-3'之间的小耦合常数($J = 5.0$ Hz)与H-3'和H-4'之间大耦合常数($J = 7.0$ Hz),表明2'和3', 3'和4'之间是赤式构象。通过碱水解酯键,得到化合物1中的1-核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉片段,其比旋光度符号也为负,因此2', 3', 4'绝对构型分别为 S, S, R ^[12]。HMG中C-3''的绝对构型确定为 S ,因为自然界中的HMG酯均由(S)-HMG-CoA形成^[13,15,16]。综上所述,该化合物的结构被确定为1-[5'-(3''-羟基-3''-甲基)戊二酸单酰基]核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉。

化合物2为白色无定形粉末;难溶于水,可溶于甲醇,高分辨质谱的准分子离子峰 m/z 为469.181 8 [$M+H$]⁺(计算值469.181 7, $C_{21}H_{29}O_{10}N_2$),确定其分子式是 $C_{21}H_{28}O_{10}N_2$,不饱和度是9,红外光谱显示该化合物含有羟基、苯环和羰基;该化合物与化合物1的分子式、紫外、红外等信息均一致,仔细观察其核磁共振数据,发现HMG的连接位点不同,根据HMBC谱(图2)中H-2'与C-1''(δ_c 172.1)相关,因此确定1-核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉与HMG通过C-2'-O-C-1''酯化连接,绝对构型确定方法和化合物1相同,因此,该化合物结构确定为1-[2'-(3''-羟基-3''-甲基)戊二酸单酰基]核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉。

2 化合物1~3的肝保护活性

将化合物1~3在 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度作用HepG2细胞24 h,结果显示细胞存活率均大于90%(表2),无明显毒性,因此以 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 无毒浓度用于后续实验。采用MTT方法检测化合物1~3对APAP损伤的HepG2细胞保护的作用,结果表明(表3),化合物3在 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度下对细胞的存活率明显提高,且比阳性对照的作用更好,表明化合物3具有良好的肝保护活性。

Table 2 Cytotoxic effects of compounds 1-3 on HepG2 cells

Group	Concentration/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	OD value	Cell viability/%
Control	-	1.526 ± 0.079	100.00
1	10	1.733 ± 0.168	117.02
2	10	1.875 ± 0.261	126.62
3	10	1.501 ± 0.073	98.34

Table 3 Protective effect of compounds 1-3 on APAP-induced HepG2 cells damage. *** $P < 0.001$ vs control; #### $P < 0.001$ vs model

Group	Concentration/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	OD value	Cell viability/%
Control	-	1.526 ± 0.079	100.00
Model	-	0.685 ± 0.003***	44.87
GSH	40	0.714 ± 0.003####	46.80
1	10	0.709 ± 0.032	46.43
2	10	0.684 ± 0.044	44.85
3	10	0.772 ± 0.005####	50.55

实验部分

JASCO P-2000型旋光仪、JASCO V-650型紫外光谱仪(JASCO, USA); Nicolet is50 FT-IR ATR红外光谱仪(Thermo Scientific, USA); Bruker AVANCE III-500光谱仪(Bruker Biospin, USA); Agilent 6520 HPLC-Q-TOF质谱仪(Agilent Technologies, Germany); Agilent 1260 series 高效液相, Apollo C_{18} column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm ; Alltech Corp., USA); 溶剂为色谱纯(Fisher Scientific); Shimadzu LC-20AT制备型高效液相, SPD-10A紫外检测器, YMC-Pack ODS-A色谱柱(250 mm × 10 mm, 5 μm), 溶剂为色谱纯(北京市通广精细化工公司); EYELA N-1100D-WD型旋转蒸发仪、EYELA FDU-1100型冷冻干燥机(日本东京理化株式会社); SQP型十万分之一分析天平(德国Sartorius公司); 大孔树脂(Diaion HP-20, Mitsubishi Chemical Corp., Japan); RP-C18 (50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, YMC Corp., Japan); Sephadex LH-20型凝胶(Pharmacia Fine Chemicals, Sweden); 聚酰胺(60~80目, RHAWN, China); 色谱纯试剂: HPLC级的甲醇和乙腈来自Fisher公司, 制备型甲醇和乙腈购自北京市通广精细化工公司; 分析纯试剂: 甲醇、乙腈、乙醇购自北京市通广精细化工公司。实验用药材由山西振东制药股份有限公司购买, 产地: 贵州安顺, 经中国医学科学院药用植物研究所郭宝林研究员鉴定为百合科肖菝葜属植物短柱肖菝葜(*Heterosmilax yunnanensis* Gagnep.), 植物标本保藏号: ID-S-3000。

1 提取分离

短柱肖菝葜的干燥块茎100 kg, 粉碎后依次用95%、85%、75%乙醇和水回流提取3次, 每次2 h, 过滤后收集上清液, 合并3次的提取液, 减压回收溶剂得到乙醇水总提取液约24.5 kg。将总提取液中的乙醇除去, 然后用等体积的乙酸乙酯萃取3次, 减压浓缩乙酸乙酯部位后得到520 g浸膏, 又对萃取剩下的水部位用85%的醇沉除去大分子的糖、蛋白等物质, 浓缩后得到浸膏约6 142 g。对该浸膏用3 L水溶解, 分两次进行大孔树脂柱色谱分离($d = 14.5$ cm, $h = 82$ cm, 柱体积13.5 L), 依次用0、5%、15%、30%、50%、70%、95%的乙醇洗脱, 获得7个亚部位依次命名为BTL-A~BTL-G。

将BTL-D部分(共约110 g)用250 mL水溶解, 湿法上样, 进行凝胶柱色谱分离($d = 11.7$ cm, $h = 67.0$ cm), 依次用0、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、95%的乙醇洗脱, 浓缩得Fra. D-1~Fra. D-343共343瓶流分。Fra. D-9和Fra. D-10合并后进行聚酰胺柱色谱分离(乙醇:水=0~95%梯度洗脱), 得JXA4.1~JXA4.46共46个组分; 对JXA4.46进行 C_{18} 反相半制备液相色谱柱纯化($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$,

17:83:0.1, v/v/v) 得到化合物 **1** (3.1 mg) 和 **2** (1.8 mg)。对 JXA4.8~JXA4.15 合并后进行 Flash 反相 ODS 加压柱色谱分离 (甲醇:水 = 0~100% 梯度洗脱), 记为 F9 柱, 得 F9.1~F9.7 共 7 个流分; 对 F9.3 用 C18 反相半制备液相色谱柱纯化 (MeCN/H₂O/AcOH, 13:87:0.1, v/v/v) 得到化合物 **3** (2.3 mg)。

2 结构鉴定

化合物 **1**: 白色无定形粉末; 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ 4.8 (*c* 0.1, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 355 sh (3.36), 337 sh (3.69), 322 (3.76), 309 sh (3.66), 241 sh (3.73), 235 sh (3.79), 215 (4.38) nm; IR ν_{\max} 3 370, 2 925, 1 694, 1 627, 1 601, 1 514, 1 449, 1 398, 1 318, 1 271, 1 201, 1 078, 1 021, 953, 901, 873, 706, 665 cm⁻¹; ¹H 和 ¹³C NMR 数据见表 1; HR-ESI-MS *m/z* 469.181 8 [M+H]⁺ (C₂₁H₂₉O₁₀N₂ 计算值 469.181 7)。

化合物 **2**: 白色无定形粉末; 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ 4.0 (*c* 0.1, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 355 sh (3.33), 338 sh (3.64), 322 (3.70), 309 sh (3.61), 241 sh (3.68), 235 sh (3.74), 215 (4.32) nm; IR ν_{\max} 3 391, 2 924, 1 694, 1 627, 1 601, 1 515, 1 449, 1 398, 1 332, 1 271, 1 202, 1 088, 1 021, 953, 874, 707, 669 cm⁻¹; ¹H 和 ¹³C NMR 数据见表 1; HR-ESI-MS *m/z* 469.181 8 [M+H]⁺ (C₂₁H₂₉O₁₀N₂ 计算值 469.181 7)。

化合物 **3**: 白色无定形粉末; 比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -11.2 (*c* 0.05, MeOH:H₂O = 1:1); HR-ESI-MS *m/z* 325.139 5 [M+H]⁺ (C₁₅H₂₁O₆N₂ 计算值 325.139 4); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 7.33 (1H, s, H-5), 6.92 (1H, s, H-8), 4.52 (1H, dd, *J* = 10.0, 14.0 Hz, H-1'a), 4.06 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, H-2'), 3.99 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, H-1'b), 3.61 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, H-5'a), 3.56 (2H, overlap, H-3',4'), 3.42 (1H, dd, *J* = 5.5, 11.0 Hz, H-5'b), 2.22 (3H, s, H-11), 2.18 (3H, s, H-12); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C 155.8 (C-2), 153.9 (C-3), 131.3 (C-7), 131.0 (C-6), 124.9 (C-9), 123.4 (C-10), 116.6 (C-8), 116.1 (C-5), 73.6 (C-4'), 72.8 (C-3'), 68.1 (C-2'), 63.5 (C-5'), 44.6 (C-1'), 19.4 (C-11), 18.8 (C-12)。通过与文献^[11,12]对比核磁数据和比旋光度, 确定该化合物为已知化合物 1-核糖醇基-2,3-二酮-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲基喹啉。

3 肝保护活性

3.1 化合物对 HepG2 细胞增殖的影响 HepG2 细胞接种于 96 孔细胞培养板中, 培养 24 h 后, 加入不同浓度的待测化合物, 同时设溶剂对照组, 每个药物浓度设 3 个平行孔。药物作用细胞 24 h 后, 弃去培养液, 每孔加入 MTT (0.5 mg·mL⁻¹) 液 100 μ L, 继续培养 4 h, 弃去 MTT 液, 每孔加入 DMSO 150 μ L, 混和振荡器振荡, 在

酶标仪 570 nm 波长处测定吸光度值。细胞存活率 (%) = (给药细胞 OD 平均值/溶剂对照细胞 OD 平均值) \times 100%。

3.2 化合物对扑热息痛引起体外肝细胞损伤的保护作用 HepG2 细胞接种于 96 孔细胞培养板中, 培养 24 h 后, 加入待测化合物及扑热息痛 (APAP, 终浓度 8 mmol·L⁻¹), 同时设阳性药物对照组 (谷胱甘肽 GSH)、溶剂空白对照组及模型组。继续作用细胞 24 h。弃去培养液, 每孔加入 MTT (0.5 mg·mL⁻¹) 液 100 μ L, 继续培养 4 h, 弃去 MTT 液, 每孔加入 DMSO 150 μ L, 混和振荡器振荡, 在酶标仪 570 nm 波长处测定吸光度值。细胞存活率 (%) = (给药组 OD 平均值/溶剂对照组 OD 平均值) \times 100%。

4 统计学分析

所有数据均以平均值 \pm SD 表示。两两组比较采用 *t*-检验分析。 *P* < 0.05 或 *P* < 0.01 或 *P* < 0.001 的值被认为具有统计学意义, ns 被认为不具有统计学意义。

致谢: 感谢核磁室王映红老师对化合物 **1~3** 的核磁图谱测试, 感谢王洪庆老师对化合物 **1~3** 的高分辨质谱测试。

作者贡献: 张培成负责课题的设计和稿件修订; 李昆、秦文杰和段秀梅负责药材的采集、提取和数据核实; 杜茸茸负责实验实施和文章撰写; 郭馨怡和孙华负责化合物的活性筛选工作; 苑祥和杨桢楠负责技术指导和修改论文。

利益冲突: 本文不存在任何利益冲突。

References

- [1] Xiao PG. Modern Chinese Materia Medica (新编中药志) [M]. Beijing: Beijing Chemical Industry Press, 2002, 60-65.
- [2] Wang W, You RL, Qin WJ, et al. Anti-tumor activities of active ingredients in Compound Kushen Injection [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36: 676-679.
- [3] Zhang ZW, Hai LH, Gao ZY, et al. Study on rationality for compatibility of Kushen Injection [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2012, 18: 229-232.
- [4] Li JR, Zhang SJ, Li L, et al. Studies on content determination of macrozamin and total flavonoids in *Rhizoma Heterosmilacis* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2012, 18: 68-71.
- [5] Qin WJ, Wang GL, Lin RC. Studies on chemical constituents of *Heterosmilax yunnanensis* (II) [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2007, 38: 1466-1468.
- [6] Qin WJ, Gao H, Wang GL, et al. Isolation of a new compound of *Heterosmilax yunnanensis* Gagnep. [J]. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2009, 44: 1056-1059.
- [7] Qin WJ, Wang GL, Lin RC. Studies on chemical constituents of *Heterosmilax yunnanensis* [J]. J Chin Med Mater (中药材),

- 2007, 30: 959-961.
- [8] Qin WJ, Gao H, Wang GL, et al. A new flavone glycoside of *Heterosmilax yunnanensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2009, 40: 1018-1020.
- [9] Miles HT, Smyrniotis PZ, Stadtman ER. Bacterial degradation products of riboflavin. III. Isolation, structure determination and biological transformations of 1-ribityl-2,3-diketo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethylquinoxaline [J]. *J Am Chem Soc*, 1959, 81: 1946-1951.
- [10] Harkness DR, Stadtman ER. Bacterial degradation of riboflavin. VI. Enzymatic conversion of riboflavin to 1-ribityl-2,3-diketo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethylquinoxaline, urea, and carbon dioxide [J]. *J Biol Chem*, 1965, 240: 4089-4096.
- [11] Wu J, Tu PF, Zhao YY. Alkaloids isolated from Buyang Huanwu Decoction and their structure identification [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2005, 36: 965-968.
- [12] Shingare RD, Farhana SA, Reddy DS. Multi-gram scale synthesis of hunanamycin A, an antibiotic natural product from the marine source [J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57: 3662-3663.
- [13] Haruhiro F, Etsuko N, Yong-Pil K, et al. Immunomodulatory constituents from an ascomycete, *Eupenicillium crustaceum*, and revised absolute structure of macrophorin D [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64: 1234-1237.
- [14] Vejcek SM, Horton D. Synthesis of the four 1- (1-deoxy-D-pentitol-1-yl) thymine and conformational properties of the acyclic sugar chain [J]. *Carbohydr Res*, 2007, 342: 806-818.
- [15] Yasunao H, Ko-hei H, Hidefumi M, et al. A refined method for determining the absolute configuration of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl group [J]. *Tetrahedron*, 2007, 18: 1183-1186.
- [16] Wang SS, Zhang XJ, Que S, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl flavonol glycosides from *Oxytropis falcata* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 1359-1364.