

Abstract A new diterpene, rabdonervosin B (I), was isolated from the leaves and stems of *Rabdosia nervosa* (Hemsl.) C. Y. Wu. et H. W. Li. Its structure has been shown to be 1 α ,15 β -dihydroxy-6 β -methoxy-6, 7-B-seco-ent-kaur-16-en-6, 20-epoxy-7, 20- δ -olide on the basis of spectroscopic data and in comparison with the known rabdonervosin A (II).

Key words *Rabdosia nervosa* (Hemsl.) C. Y. Wu. et H. W. Li diterpene rabdonervosin A rabdonervosin B

山苦瓜的抗癌活性成分 Δ

云南大学实验中心(昆明 650091) 李祖强* 罗 蕾** 凌 敏

摘 要 对葫芦科植物山苦瓜 *Momordica dioica* 干燥块根的浸膏进行了分离、提纯,用 L₁₂₁₀、CCER-CEM、LS174T 癌细胞对其成分进行了体外筛选,5 个化合物具有抗癌活性,经光谱鉴定,它们是拜俄尼酸(VIII)、雪胆甲素(XI)、 α -菠甾醇-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、丝石竹皂苷元(V)及常春藤皂苷元(VII)。

关键词 山苦瓜 抗癌活性 三萜 甾体

山 苦 瓜 *Momordica dioica* Roxb ex Willd. 为葫芦科苦瓜属植物,也称为雌雄异株苦瓜或异株木鳖子。滇产山苦瓜主要分布在滇西一带,其块根有多种疗效,民间用于治疗肝炎、喉炎及风火牙痛等。

从山苦瓜干燥块根乙醇浸膏的石油醚提取物(M I)、氯仿-乙酸乙酯提取物(M II)、正丁醇提取物(M III A)及正丁醇提取物总皂甙水解产物(M III C)中共分离得到 23 个纯化合物。对山苦瓜块根的提取物、单体、用 L₁₂₁₀、CCER-CEM、LS174T 三种癌细胞进行体外筛选,结果:M II 剂量为 50 μ g/mL,抑制率为 93%;M III C 剂量为 50 μ g/mL,抑制率为 80%;VIII 剂量为 10 μ g/mL,抑制率为 40%;XX 及 XI 的 IC₅₀为 5 μ g/mL;XXI 剂量为 1.0 μ g/mL,抑制率为 43%;XII 的 IC₅₀为 4 μ g/mL;XVII (结构待鉴定)的 IC₅₀为 1 μ g/

mL。VIII、XI、XII、XX 和 XXI 等 6 种成分的抗癌活性分别超过 (XVIII)、达到 (XII)、接近 (XI、XX、XXI 和 VIII)美国国家抗癌药物的活性标准(IC₅₀<4 μ g/mL)。上述粗提取物及成分经过进一步药理及临床试验,有望开发为抗癌药物。

1 仪器和材料

熔点测定仪,北京产 X-6 型,未校正。红外光谱仪,美国 BIO-RAD FTS-40 型,KBr 压片。核磁共振仪,Bruker AM400。质谱仪,VG Outspect。紫外仪,日立 V-3400。TLC 高效板、柱层析硅胶,青岛海洋化工厂生产产品。山苦瓜块根样品,采自云南省腾冲县,由昆明药材公司中药师李元鉴定。

2 提取和分离

取已粉碎的山苦瓜块根粉 5 kg,用工业乙醇渗漉,回收乙醇,得浸膏 370 g。依次用

* Address: Li Zuqiang, Experiment Center of Yunnan University, Kunming

李祖强 男,55 岁,教授,硕士生导师。1966 年云南大学化学系五年制本科毕业,1968-09~1984-01 先后在国防科委 1614 研究所,兵器部 54 所,冶金部贵金属研究所从事理学研究。1984 年至今在云南大学从事有机化学、有机波谱学教学与研究。研究方向:生物属性天然产物。主持或参加完成 14 项研究课题(含国际合作项目)。其中 3 项分别获国家科学大会奖、兵器部科技成果二等奖,冶金部科技三等奖。

** 云南教育学院化学系

Δ 国家自然科学基金资助项目

石油醚、氯仿-乙酸乙酯(1:1)、正丁醇萃取,得萃取物 M I 15.59 g, M II 25.4 g, M III 68 g(总皂苷 35 g-M III A 11 g, M III B 24 g 及水解产物苷元 M III C 8 g)。对 M I、M II、M III A、M III C 4 个组份进行柱层析(干法, 200~300 目硅胶, 石油-氯仿-乙酸乙酯-甲醇洗脱), 重结晶得 23 个纯晶: M I (I~V), M II (IV~XIV), M III A (XV~XVIII), M III C (XIX~XXIII)。

3 鉴定

晶 VII: 白色针晶 (MeOH), mp 239℃~241℃, Liebermann-Burchard 反应示为三萜成分, 由元素分析及 MS(M^+ , 456) 得分子式 $C_{30}H_{48}O_3$ 。IR 谱示有羟基 (3435 cm^{-1}) 和羧基 (1680 cm^{-1})。 M^+ (456), 碎片 (252, 203) 证明有五环三萜 RDA 裂解。其 MS、IR、 ^1H NMR 谱数据, 与文献^[1,2]中拜俄尼酸对照一致, 但 ^{13}C NMR 谱与文献值^[2]有小异。为进一步确证, 本研究测定了 VII 的 DEPT 谱, 其中, 7 条谱线为 CH_3 信号, 11 条谱线为 CH_2 信号, 3 条谱线为 CH 信号, 间接判断, 9 条谱线为季碳信号[其中 1 个是羧基碳信号 ($\delta\ 181.18\text{ ppm}$)], 并对其各碳的归宿进行了指认。证实 VII 为拜俄尼酸(bryonolic acid)。

晶 XI: 白色粒晶 (EtOH), mp 234℃~236℃, Liebermann-Burchard 反应示为三萜成分, 由元素分析及 MS($M^+ - \text{AcOH}$, 502) 得分子式 $C_{32}H_{50}O_8$ 。IR 谱示有多外羟基 (3570 、 3465 、 3407 cm^{-1}) 和羧基 (1713 、 1688 cm^{-1})。 ^1H NMR (δ) 1.88 ppm 处有强单峰 ($\text{CH}_3\text{COO}-$), 有一个烯氢信号 (5.62 ppm)。 ^{13}C NMR 及 DEPT 谱表明有 9 个 CH_3 、6 个 CH_2 、7 个 CH 、10 个季碳[其中 2 个为羰基碳 (213.56、214.08 ppm) 1 个为羧基碳 (170.66 ppm)]。 XI 的 MS、IR、UV、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 及 DEPT 谱数据, 与文献^[3]中雪胆甲素对照一致, 故将 XI 鉴定为雪胆甲素 (23, 24-dihydrocurbitacin-F-25-acetate)。

晶 XII: 白色针晶 (MeOH), mp 294℃~296℃, Liebermann-Burchard 反应示为甾体

化合物, 由元素分析及 MS(M^+ , 574) 得分子式 $C_{35}H_{58}O_6$ 。IR (KBr) cm^{-1} 显示强羟基信号 (3500 cm^{-1})。 ^1H NMR 示有一个糖基 β -构型端基质子信号 ($\delta\ 5.0\text{ ppm}$, d, $J=7.0\text{ Hz}$), ^{13}C NMR、DEPT 信号与 α -菠甾醇相比, 多了 5 个次甲基及 1 个季碳信号, 其余一致。 XII 水解产物针晶通过 ^1H NMR 谱判断为 α -菠甾醇。双向纸层析判断糖基部分为 D-葡萄糖。鉴定 XII 为 α -菠甾醇-3-氧- β -D-吡喃葡萄糖苷。

晶 XX: 白色针晶 (CHCl_3 -MeOH), mp 245℃~247℃, Liebermann-Burchard 反应呈阳性, 由元素分析及 (M^+ , 470) 得分子式 $C_{30}H_{46}O_4$ 。IR 谱示在 3430 cm^{-1} (OH)、 1690 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)、 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ 或 CHO) 有强吸收信号; 1330 、 1360 cm^{-1} 与 1320 、 1295 cm^{-1} 四个吸收峰证实有 β -香树脂醇型五环三萜骨架 MS 给出 $m/z\ 248$ 的基峰, 说明 RDA 裂解的 d、e 碎片, 进一步证实五环三萜的结构。由 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9.04 及 ^{13}C NMR δ (ppm) 207.00 (C_{23}) 证实有 CHO 基。综合鉴定 XX 为丝石竹皂苷元^[4]。

晶 XXI: 白色针晶 (CHCl_3 -MeOH), mp 313℃~315℃, Liebermann-Burchard 反应呈阳性, 由元素分析及 MS(M^+ , 472) 得分子式 $C_{30}H_{48}O_4$ 。IR 谱示在 3440 cm^{-1} (OH)、 1690 cm^{-1} (羧 $\text{C}=\text{O}$) 有强吸收信号; 由 1390 ~ 1355 cm^{-1} 、 1320 、 1290 cm^{-1} 及 MS 碎片, $m/z\ 248$ (基峰), 可判断为 β -香树脂 β 型五环三萜。由 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 及 DEPT 谱, 进一步证实 XXI 为常春藤皂苷元^[4]。

化合物 VII、XI、XII、XX 和 XXI 的 ^{13}C NMR 及 DEPT 数据见表 1。

致谢: 质谱、元素分析由中科院昆明植物研究所丁靖恺等测定, 核磁谱由该所何以能等测定。

参考文献

- 1 樊娟, 等. 云南植物研究, 1988, 10(4): 475
- 2 北岛润一, 他. 药学杂志(日), 1989, 109(4): 2503

表 1 晶 VIII、XI、XII、XX 和 XXI 的 ^{13}C NMR 化学位移(ppm)及 DEPT 数据

C	VIII *	DEPT	XI **	DEPT	XII *	DEPT	XX **	DEPT	XXI *	DEPT
1	35.14	CH ₂	33.01	CH ₂	37.41	CH ₂	38.38	CH ₂	38.81	CH ₂
2	28.76	CH ₂	70.56	CH ₂	30.38	CH ₂	27.09	CH ₂	27.50	CH ₂
3	78.06	CH	80.57	CH	78.65	CH	71.62	CH	73.56	CH
4	39.44	C	41.82	C	34.61	CH ₂	56.31	C	42.40	C
5	51.04	CH	140.84	C	40.29	CH	47.95	CH	48.67	CH
6	19.68	CH ₂	118.89	CH	30.09	CH ₂	20.75	CH ₂	18.61	CH ₂
7	28.00	CH ₂	23.59	CH ₂	117.91	CH	33.23	CH ₂	33.04	CH ₂
8	134.25	C	42.56	CH	139.63	C	40.01	C	39.89	C
9	134.69	C	48.62	C	49.70	CH	47.78	CH	48.20	CH
10	37.91	C	33.78	CH	34.82	C	36.15	C	37.21	C
11	21.10	CH ₂	213.56	C	21.81	CH ₂	23.81	CH ₂	23.74	CH ₂
12	30.55	CH ₂	48.12	CH ₂	39.71	CH ₂	122.28	CH	122.71	CH
13	37.78	C	48.35	C	43.54	C	144.84	C	144.82	C
14	42.18	C	50.52	C	55.36	CH	42.22	C	42.80	C
15	25.58	CH ₂	45.33	CH ₂	23.38	CH ₂	28.24	CH ₂	28.33	CH ₂
16	37.56	CH ₂	70.58	CH	28.80	CH ₂	23.84	CH ₂	23.74	CH ₂
17	31.47	C	57.66	CH	56.14	CH	46.61	C	46.71	C
18	45.27	CH	19.59	CH ₃	12.72	CH ₃	41.97	CH	42.10	CH
19	31.20	CH ₂	18.75	CH ₃	13.09	CH ₃	46.52	CH ₂	46.60	CH ₂
20	40.63	C	78.97	C	41.04	CH	30.92	C	30.91	C
21	30.75	CH ₂	24.35	CH ₃	21.15	CH ₃	34.41	CH ₂	34.37	CH ₂
22	35.61	CH ₂	214.08	C	138.64	CH	32.61	CH ₂	32.32	CH ₂
23	28.65	CH ₃	30.70	CH ₂	129.78	CH	207.00	CH	68.56	CH ₂
24	16.49	CH ₃	34.54	CH ₂	51.48	CH	10.08	CH ₃	13.14	CH ₃
25	20.17	CH ₃	81.50	C	32.14	CH	15.69	CH ₃	15.84	CH ₃
26	22.41	CH ₃	25.69	CH ₃	21.64	CH ₃	17.40	CH ₃	17.58	CH ₃
27	18.03	CH ₃	25.95	CH ₃	19.20	CH ₃	26.20	CH ₃	26.27	CH ₃
28	31.35	CH ₃	21.42	CH ₃	25.71	CH ₂	180.11	C	180.21	C
29	181.18	C	24.49	CH ₃	12.31	CH ₃	33.34	CH ₃	33.30	CH ₃
30	33.30	CH ₃	20.00	CH ₃			23.83	CH ₃	23.82	CH ₃
1'			170.66	C	102.37	CH				
2'			22.17	CH ₃	75.38	CH				
3'					78.45	CH				
4'					71.89	CH				
5'					77.27	CH				
6'					63.10	CH ₂				

* in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; ** in CDCl_3

3 Marfa TR, et al. J Nat Prod, 1987, 50(2): 315

4 罗 蕾, 等. 云南植物研究, 1997, 19(3): 316

(1998-04-28 收稿)

Studies on the Anti-cancer Active Constituents of Yunnan *Momordica* (*Momordica dioica*)

Li Zuqiang, Luo Lei and Ling Min (Experiment Centre of Yunnan University, Kunming 650091)

Abstract Five anti-cancer compounds were isolated from the dried root of *Momordica dioica* Koxb. ex Willd. They were identified as bryonolic acid, 23, 24-dihydrocucurbitacin-F-25-acetate, α -spinasterol-3-O- β -D-glucopyranoside, gypsogenin and hederagenin by spectroscopic (MS, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and DEPT) data. All of them were found to possess anti-cancer activities against L₁₂₁₀, CCER-CEM, Ls174T cell lines by pharmacological screenings.

Key words *Momordica dioica* Koxb. ex Willd. anti-cancer activity