

ddd, $J = 4.1, 5.5, 7.1$ Hz, H-9), 4.93(1H, brs, H-3), 5.26(1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-1), 5.48(1H, d, $J = 17.1$ Hz, H-1), 5.95(1H, ddd, $J = 5.4, 10.2, 17.1$ Hz, H-2) ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 14.2(C-17), 19.5(C-8), 22.7(C-16), 26.5(C-12), 27.6(C-11), 29.3(C-14), 29.5(C-13), 31.8(C-15), 54.4(C-9), 57.1(C-10), 63.6(C-3), 66.3(C-6), 71.0(C-5), 74.9(C-4), 76.7(C-7), 117.3(C-1), 136.1(C-2) 以上数据与文献^[9, 10]报道的十七碳-9, 10-环氧-1-烯-4, 6-二烯-3-醇(panaxydol)基本一致

化合物III: 无色针晶 (EtOAc), mp 138°C~139°C, Liebermann-Burchard 反应阳性 其 Rf 值与 β -谷甾醇对照品一致, 且与其混合熔点不下降, 故鉴定该化合物为 β -谷甾醇

致谢: 大理医学院药学系肖怀硕士协助生药提取, 法国 Strasbourg 大学 F. Raul 教授和 N. Patrick 进行部分活性筛选。

参考文献:

- [1] 中国药典 [S]. 2000年版. 一部.
- [2] Bernart M W, Hallock Y F, Cardellina J H, et al. Stereochemistry of enynols—a caveat on the exciton chirality method

- [J]. Tetrahedron Lett, 1994, 35(7): 993-994.
- [3] 吴锦忠, 易骏, 郑毅男, 等. 人参根中抗癌成分聚乙炔醇类的研究进展 [J]. 国外医学·中医中药分册, 1990, 12(5): 1-5.
- [4] Wang C, Shiao Y, Kuo Y, et al. Inducible nitric oxide synthase inhibitors from *Saposhnikovia divaricata* and *Panax quinquefolium* [J]. Planta Med, 2000, 66(7): 644-647.
- [5] Takai S, Jin D, Kirimura K, et al. Effects of a lipoxigenase inhibitor, panaxynol, on vascular contraction induced by angiotensin II [J]. Jpn J Pharmacol, 1999, 80(1): 89-92.
- [6] Fujimoto Y, Sakuma S, Komatsu S, et al. Inhibition of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in rabbit gastric antral mucosa by panaxynol isolated from oriental medicines [J]. J Pharm Pharmacol, 1998, 50(9): 1075-1078.
- [7] Masayuki Y, Toshio M, Kenichi Y, et al. Bioactive saponins and glycosides. XIX. notoginseng (3): Immunological adjuvant activity of notoginsenosides and related saponins. Structures of notoginsenosides-L, -M, and -N from the roots of *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. CHEN [J]. Chem Pharm Bull, 2001, 49(11): 1452-1456.
- [8] Frank G, Gary W R, Eoly R. The diacetylene 11, 12-dihydrofalcarinol from *Hedera helix* [J]. Phytochemistry, 1989, 28(4): 1256-1257.
- [9] Yasuo F, Mitsuru S. A new cytotoxic chlorine-containing polyacetylene from the callus of *Panax ginseng* [J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36(10): 4206-4208.
- [10] Kazuhiro H, Makoto M, Kaoru N, et al. Polyacetylenes from the roots of *Panax ginseng* [J]. Phytochemistry, 1991, 30(10): 3327-3333.

马鞭草化学成分的研究

刘宏民, 鲍峰玉, 阎学斌

(郑州大学药物研究所, 河南 郑州 450052)

摘要: 目的 寻找马鞭草中药用活性成分。方法 分离鉴定马鞭草全草的乙醇提取物中的化合物。结果 从马鞭草的乙醇提取物中得到 3 个化合物, 经过光谱分析分别被鉴定为熊果酸(I), $3\alpha, 24$ -二羟基齐墩果酸(II), $7\alpha, 22S$ -二羟基谷甾醇(III)。结论 化合物III为新化合物。

关键词: 马鞭草; 熊果酸; $3\alpha, 24$ -二羟基齐墩果酸; $7\alpha, 22S$ -二羟基谷甾醇

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)06-0492-03

Studies on chemical constituents of *Verbena officinalis*

LIU Hong-min, BAO Feng-yu, YAN Xue-bin

(Institute of Materia Medica, Zhengzhou University, Zhengzhou Henan 450052, China)

Key words *Verbena officinalis* L.; ursolic acid; $3\alpha, 24$ -dihydroxy olean-12-en-28-oic acid; $7\alpha, 22S$ -dihydroxy sitosterol

马鞭草 *Verbena officinalis* L. 系马鞭草科马鞭草属植物, 又名凤颈草、紫顶龙芽、铁马鞭、狗芽草。

鹤膝风、苦练草、顺捋草、蜻蜓草、退血草、铁马莲、田鸟草、铁扫手、疔马鞭、土荆芥、野荆芥、红藤草^[1]。马

* 收稿日期: 2001-08-15

作者简介: 刘宏民 (1960-), 男, 河南省封丘县人, 1983年毕业于河南中医学院药学系, 获学士学位; 1990年在日本金泽大学药学部获硕士学位; 1993年在日本金泽大学自然科学研究所获博士学位。现为郑州大学化学系教授。研究方向: 有机化学、药物化学。1990年以来, 发表论文 40余篇。E-mail: liuhm@zzu.edu.cn

鞭草为传统中药,具有清热解毒、活血散瘀、利水消肿等功效,可用于治疗疟疾、白喉、传染性肝炎、流行性感冒、丝虫病^[1]、咳嗽^[2]。近年,南京医科大学徐昌芬等对马鞭草抗早孕作用机制进行了深入研究,发现一定浓度的马鞭草可直接杀伤滋养层细胞,抑制 HCG 的分泌而终止早孕^[3]。早在二十世纪初对马鞭草化学成分的研究就已展开,近年,由于其在临床上的独特药效,对其成分的研究又趋活跃,已从中分离鉴定的化合物主要有配糖体、黄酮体、三萜类、甾体类、糖类等。我们从马鞭草中分离出两种已知化合物 I 和 II 和一种新化合物 III。

化合物 III 为白色粉末, mp 183 °C ~ 185 °C。高分辨质谱 (M - 1)⁻ 为 445.3677, 其分子式应为 C₂₉H₅₀O₃。IR 显示有羟基 (3370 cm⁻¹) 和烯键 (1632 cm⁻¹)。¹H NMR 显示有 1 个烯氢, δ 3.86, 3.73, 3.60 应为连 OH 的 CH; ¹³C NMR 示有 29 个碳, δ 12.2, 12.4, 12.8 以及 124.4 和 146.9 与谷甾醇 ¹³C NMR 对照, 表明化合物 III 为谷甾醇衍生物。

DEPT 显示有 3 个季碳, 6 个 CH₃, 9 个 CH₂ 和 11 个 CH, 11 个 CH 中有 3 个仲醇碳 δ 71.8, δ 71.9, δ 65.9。 ¹H-¹H COSY 显示有烯氢 δ 5.61 (H-6) 与 δ 3.86 的 H 有偶合, 表明 δ 3.86 (1H, t, J = 5.2 Hz) 为 H-7, 7 位有一羟基, 据 HMQC 对应于叔碳 δ 65.9。据 HMQC 和 ¹H NMR 知 δ 12.8 的 C 和 δ 0.94 的甲基 H 为裂分为双峰的甲基, HMBC 显示有 δ 3.73 的 H 与 δ 12.8 的 C 有偶合, 而 ¹H-¹H COSY 显示 δ 3.73 的 H 与 δ 1.25 的 CH₂ 有偶合, 这表明 δ 3.73 (1H, dd, J = 10.4, 1.6 Hz) 为 H-22, 对应于连有一羟基的叔碳的 δ 71.9 而 δ 3.60 (1H, m) 为 H-3, 对应于叔碳 δ 71.8。综合 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY (图 1), HMQC 和 HMBC (图 2) 将化合物 III 的碳谱数据进行归属, 结果见表 1。

¹H NMR 谱中, H-3 为多重峰, 其中 J₂₋₃ 偶合为大偶合, J = 11.2 Hz, 亦说明 3 位羟基立体构型为

β, H-7 为三重峰, J = 5.2 Hz, J₆₋₇ 为小偶合, 说明 7 位羟基立体构型为 α。将化合物 III 的碳谱数据 (C₁~ C₁₉) 与化合物 7α-hydroxysitosterol (IV) 的碳谱数据 (C₁~ C₁₉) 对比, 数据一致, 确定 3 位羟基立体构型为 β, 7 位羟基立体构型为 α, 具体见表 1。根据构像分析, 22 位碳立体构型为 S 构型, 如为 R 构型, H-22 峰形应较复杂, 但是 ¹H NMR 显示 H-22 为 dd 峰, 偶合常数分别为 1.6, 10.4 Hz, 此与文献报道的化合物 V 的 ¹H NMR 中的 H-22 的形状 (dd, J = 10.7, 1.5 Hz) 一致, 因此推测 22 位碳立体构型为 22S。将化合物 III 的碳谱数据 (C₂₀~ C₂₉) 与文献报道的化合物 (V) 的碳谱数据 (C₂₀~ C₂₉)^[8] 对比, 确认 III 的 22 位碳立体构型应为 22S, 具体见表 1, 为此, 可推定化合物 III 为 7α, 22S-dihydroxysitosterol 化学结构式见图 3。

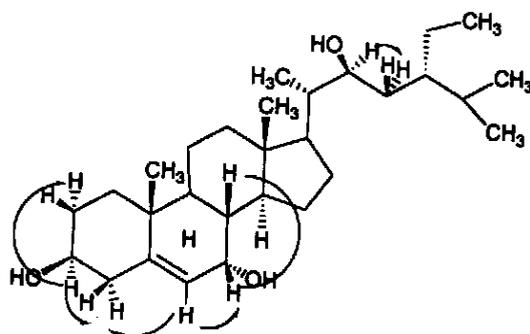


图 1 化合物 III 的部分 ¹H-¹H COSY

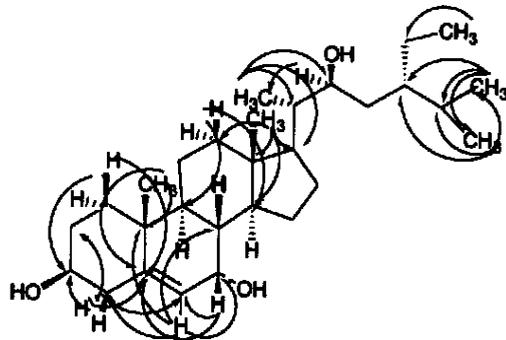


图 2 化合物 III 的 HMBC

表 1 化合物 III 与其类似物 IV 和 V 的 ¹³C NMR 数据比较*

碳	III	IV [7]	V [8]	碳	III	IV	V	碳	III	IV	V
1	37.6	37.6		11	21.2	21.2		21	12.8		12.3
2	31.9	32.4		12	39.7	39.8		22	71.9		71.0
3	71.8	71.0		13	42.9	42.3		23	30.4		30.3
4	42.5	43.4		14	49.6	50.2		24	41.9		41.3
5	146.9	144.9		15	24.9	24.7		25	29.3		28.7
6	124.3	125.5		16	28.0	28.7		26	18.1		17.6
7	65.9	64.8		17	53.4	56.2		27	21.1		20.4
8	38.1	38.4		18	12.2	12.0		28	24.1		23.5
9	43.0	42.7		19	18.8	18.5		29	12.4		11.8
10	37.9	37.7		20	42.8		41.5				

* 溶剂均为 CDCl₃

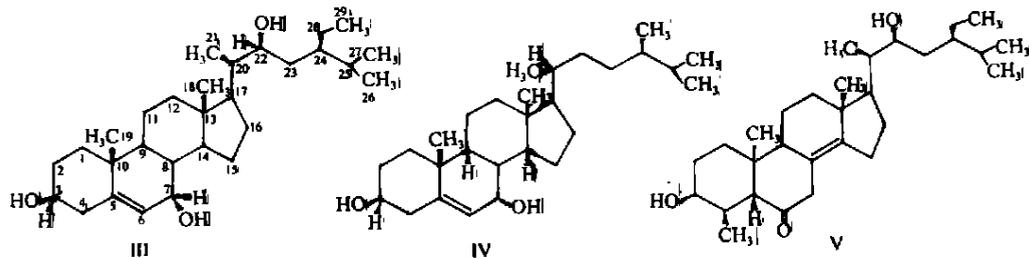


图 3 化合物III~V的化学结构式

1 仪器和试剂

熔点用 XT4A显微熔点测定仪(控温型)测定。NMR谱用 DPX-400核磁共振仪测定, TMS内标。IR谱 PE-1710用傅立叶变换红外光谱仪测定(KBr压片法)。高分辨质谱用 ZAB-2SE双聚焦质谱(VG Analytical, Manchester, U. K.)测定。柱层析用硅胶为上海五四化学试剂厂生产,薄层层析用硅胶为青岛海洋化工厂生产的硅胶 G60型。

2 提取和分离

马鞭草全草 3 kg,经过适当粉碎后用 10 L 95%乙醇温浸(50℃) 10 d后,乙醇提取物用旋转蒸发仪浓缩至干,得到浸膏 270 g,然后用氯仿萃取。氯仿萃取物用硅胶柱层析,依次用氯仿、乙酸乙酯、丙酮洗脱,分别浓缩,将乙酸乙酯部分用硅胶反复柱层析,用氯仿-乙酸乙酯梯度洗脱,依次得到 A, B, C。将 A用甲醇重结晶,得到化合物I,将 B用 CHCl₃洗涤后,用甲醇重结晶,得到化合物II,将 C用甲醇洗涤后,用乙酸乙酯重结晶,得到化合物III。

3 鉴定

化合物I 为白色粉末状晶体, mp 282℃~ 284℃。¹H NMR显示有 7个 CH₃,其中 5个单峰, 2个双峰;¹³C NMR显示有 30个 C, δ 124.6(C-12), 137.6(C-13)和 179.3(C-28),表明化合物I 为熊果酸体系^[4],其光谱数据与已报道的熊果酸的 NMR数据^[5]一致。因此I 为 ursolic acid。

化合物II 为白色粉末状晶体, mp 272℃~ 273℃。¹H NMR显示有 6个 CH₃,均为单峰, δ 5.25(1H, t, J= 6.0 Hz),显示有 1个典型的齐墩果酸型 12位烯氢;¹³C NMR显示有 30个 C, δ 122.0(C-12), 144.0(C-13)和 180.0(C-28),清楚地表明化合物II 是 olean-12-en-28-oic acid 的衍生物^[4]。其熔点、光谱数据与文献报道的 3 α , 24-二羟基齐墩果酸的熔

点、光谱数据^[6]一致。因此化合物II 为 3 α , 24-dihydroxyolean-12-en-28-oic acid。

化合物III为白色粉末, mp 183℃~ 185℃(乙酸乙酯)。HR-FABMS (M-1)⁻ 为 445.3677。IR (KBr) cm⁻¹: 3370, 1632, 1377。¹H NMR(CDCl₃) δ 5.61(1H, dd, J= 1.2, 5.2 Hz, H-6), 3.86(1H, t, J= 5.2 Hz, H-7), 3.73(1H, dd, J= 10.4, 1.6 Hz, H-22), 3.60(1H, m, H-3), 1.00(3H, s, H-18), 0.94(3H, d, J= 6.8 Hz, H-21), 0.90(3H, d, J= 6.8 Hz, H-27), 0.89(3H, t, J= 6.8 Hz, H-29), 0.79(3H, dd, J= 6.8 Hz, H-26), 0.72(3H, s, H-19)。¹³C NMR 见表 1。

参考文献:

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典(上册). [M]. 上海: 上海科技出版社, 1979.
- [2] 桂承会, 唐人九. 马鞭草镇咳有效成分的研究[J]. 中药通报, 1985, 10(10): 35.
- [3] 徐昌芬, 卢晓东, 周亚东, 等. 人早孕绒毛滋养层细胞的分离纯化及马鞭草对其分泌绒毛膜促性腺素的影响[J]. 中国药科大学学报, 1998, 29(2): 145-148.
- [4] Doddrell D M, Khong P W, Lewis K G. The stereochemical dependence of ¹³C chemical shifts in Olean-12-enes and Urs-12-enes as an aid to structural assignment [J]. Tetrahedron Lett, 1974, 27: 2381-2384.
- [5] 陈德昌. 碳谱及其在中草药化学中的应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 320-321.
- [6] Mundkinajeddu D, Sukhdev S H. 3 α , 24-Dihydroxy-Urs-12-en-28-oic from *Verbena officinalis* [J]. Phytochemistry, 1998, 49(1): 269-271.
- [7] Masaru K, Madala M K, Bodepudi H. Marine sterols XXV. isolation of 23-demethylgorgost-7-ene- β , 5 α , 6 α -triol and (24S)-ergostane β , 5 α , 6 β , 1 β -pentol from soft corals of the Andaman and Nicobar Coasts [J]. Chem Pharm Bull, 1993, 41(1): 87-89.
- [8] Chakravarty A K, Mukhopadhyay S, Saha S, et al. A neolignan and sterols in fruits of *Solanum sisymbriifolium* [J]. Phytochemistry, 1996, 41(3): 935-939.
- [9] Susan B. The Merck Index (12) [M]. Rahway N J Merck Research Laboratories Division of Merck & CO. Inc. 1996.