三七脂溶性化学成分的研究

林 琦[1],赵 霞[1],刘 鹏[2],陈泽乃[1],陆 阳[1]

(1. 上海第二医科大学药物研究所,上海 200025; 2 Laboratoire de Chimie Organique des Substances Naturelles, Université Louis Pasteur, 法国 Strasbourg 67084)

摘 要: 目的 对三七的脂溶性部位进行化学成分研究。方法 以金黄色葡萄球菌的生长抑制实验为分离指导,采用硅胶柱层析、制备 TLC进行分离,通过波谱技术(IR MS ^{1}HNMR ^{13}CNMR DEPT、HMQC、HMBC)分析鉴定其化学结构。结果 从三七的石油醚提取物中分离得到 3个化合物,分别鉴定为: 人参炔醇(panaxynol,Ⅰ)、人参环氧炔醇(panaxydol,Ⅱ)和 β-谷甾醇(β-sitosterol,Ⅲ)。结论 化合物Ⅰ,Ⅱ从三七中的分离得率分别为 0.01%和 0.033%。并对金黄色葡萄球菌有强烈的抑制活性。

关键词: 三七;化学成分;聚炔醇

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)06-0490-03

Studies on lipophilic constituents of *Panax notoginseng*

LIN Qi[1], ZHAO Xia[1], LUU Bang[2], CHEN Ze-nai[1], LU Yang[1]

(1. Institute of Materia Medica, Shanghai Second Military Medical University, Shanghai 200025, China; 2. Laboratoire de Chimie Organique des Substances Naturelles, Université Louis Pasteur, Strasbourg 67084, France)

Abstract **Object** To study the chemical constituents in the lipophilic portion of *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen. **Methods** Through monitoring each fraction based on antimicrobial experiment of *Staphylococcus aureus* Rosenbach, the constituents were isolated on silica gel column chromatography and preparative TLC, and the chemical structures were identified by means of spectral data (IR, MS, ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, DEPT, HMQC, HMBC). **Results** Three compounds were isolated from its petroleum ether extract and identified as: panaxynol (Ⅰ), panaxydol (Ⅱ), and β-sitosterol (Ⅲ). **Conclusion** Compounds Ⅰ, Ⅱ having strong antimicrobial activity against *S. aureus* were obtained from this plant with the yields of 0.01% and 0.033%.

Key words *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen.; chemical constituents; polyacetylenic alcohol

三七为五加科(Araliaceae)植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen. 的干燥根,主产于云南、广西及四川等地,是我国珍贵的特产药材,常用中药。其味甘,微苦,性温,归肝、肾经,具有散瘀止血、消肿止痛的功效[1],传统用于治疗跌打损伤和各种出血性疾病。研究表明,三七中除含有皂苷外,还含有止血活血成分三七素(dencichine)、黄酮苷、多糖、氨基酸、挥发油等。我们在筛选植物药抗肿瘤活性成分时发现,三七醇提物的石油醚部位对结肠癌细胞株及部分革兰氏阳性菌有强烈的抑制活性。为进一步阐明其活性成分,我们以金黄色葡萄球菌的生长抑制实验为分离指导对该部位进行研究,从中分离得到 3个化合物,其中 2个为聚乙炔醇类化合物,对金黄色葡萄球菌有强烈的抑制活性,经理化常数测定和光谱解析,分别鉴定为人参炔醇(panaxynol,Ⅰ)、人参环氧炔醇(panaxydol,Ⅱ)和 β-谷甾醇(β-sitosterol,Ⅲ)。化合物Ⅰ,Ⅱ首次从该种植物中分离得到。

化合物Ⅰ为红色油状物,IR 3 380, 2 257 cm^{-1} 显示存在羟基和炔键,^{13}CNMR和 DEPT谱给出 17个碳信号,其中包括 4个季碳,4个叔碳(其中 3个为烯碳),8个仲碳(其中 1个为烯碳,其余为亚甲基)和 1个甲基。4个季碳可归属于聚二炔结构;结合^{1}HNMR分析可知一个叔碳上连羟基(δ_H 4.92, δ_C 63.6); δ_H 1.25~2.02含 12个氢的峰及 δ_C 22.74~31.91内 6个亚甲基信号提示存在脂肪长链; δ_H: 5.24(1H, dt, J= 10.2, 1.1 Hz), 5.47(1H, dt, J= 16.8, 1.1 Hz), 5.94(1H, ddd, J= 17.1, 10.2, 5.4 Hz), 5.38(1H, dtt, J= 10.4, 6.9, 1.3 Hz), 5.51(1H, dtt, J= 10.5, 7.4, 1.3 Hz)及 δ_C: 117.15,

* 收稿日期: 2001-11-26

作者简介: 林 琦(1971-),女,上海第二医科大学在读硕士研究生,研究方向: 天然药物化学。Tel: (021)63846590-776466

136.22, 121.97, 133.20表明该化合物分子含有一个链端双键和一个链内顺式双键。进一步结合 HMQC和 HMBC谱对其碳氢信号进行归属,发现连有羟基的叔碳介于链端双键和聚二炔结构之间,分别与两者远程相关; δ_H 3.04的亚甲基则分别与聚二炔结构和链内的双键系统远程相关; $[\alpha]_D$ − 28.8° 表明 C-3为 *R* 构型[2]。综合上述结果最终确定化合物Ⅰ为 3(*R*)-十七碳-1, 9(*Z*)-二烯-4, 6-二炔-3-醇,即人参炔醇 (panaxynol)。化合物Ⅰ的化学结构式见图 1。

化合物Ⅱ为黄色油状物, IR, ^{1}HNMR, ^{13}CNMR谱均与化合物Ⅰ相似, EI-MS显示分子离子峰为 260,比化合物Ⅰ的相对分子质量多 16,由 ^{1}HNMR和 ^{13}CNMR可知Ⅱ仅存在一个链端双键, IR 877 cm^{-1}吸收峰提示环氧存在,由此推断Ⅰ和Ⅱ的区别可能在于另一双键被环氧所取代,进一步通过 HMQC和 HMBC对其碳信号进行归属,确定化合物Ⅱ的结构为十七碳-9, 10-环氧-1-烯-4, 6-二炔-3-醇,即人参环氧炔醇 (panaxydol)。聚炔醇类化合物是五加科植物中较常见的成分,迄今已从该科植物人参中分得多种具有很强抗肿瘤活性的聚炔醇类化合物[3]。研究证实,聚炔醇类化合物具有抑制诱导型 NO合成酶的活性[4],人参炔醇可抑制血管紧张素Ⅱ诱导的血管收缩,降低自发性高血压大鼠平均动脉压[5],同时还具有抗炎及抗血小板凝集活性[6]。三七与人参在滋补强壮方面有相似的功效,但又具有止血化瘀、消肿镇痛的特殊疗效,我们从三七中分得的人参炔醇和人参环氧炔醇分别为 0.01%和 0.033%,说明聚炔醇类化合物可能也是三七的活性成分之一。有关三七中聚炔醇类的研究报道较少[7]。因此,为进一步阐明三七中的活性成分,更好地开发利用三七资源,对三七中聚炔醇类化合物进行深入研究是必要的。

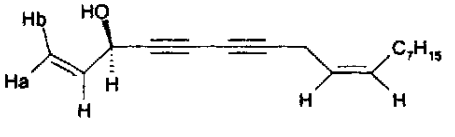

图 1 Ⅰ的化学结构式

1 仪器与材料

X4型显微熔点测定仪,温度计未校正; Bio-Rad FTS-185型红外光谱仪;岛津 UV-2100紫外可见分光光度计; HP5989A质谱仪; Bruker DRX 400型核磁共振仪 (TMS为内标); PERKIN-ELMER旋光仪;薄层色谱和柱色谱用硅胶均为青岛海洋化工厂生产。三七生药由云南大理医学院刘光明教授提供,上海第二医科大学药物研究所师勤副教授鉴定。

2 提取与分离

三七粗粉 1 kg以乙醇冷浸,浸膏用石油醚萃取,得石油醚萃取物 6.65 g,取石油醚萃取物 4.05 g经硅胶柱色谱,正己烷、正己烷-乙酸乙酯梯度洗脱,共收集 50份。各组分以金黄色葡萄球菌的生长抑制实验进行筛选,对有较强的抑制金黄色葡萄球菌生长的活性的第 17份和第 32~44份再分别经硅胶柱色谱、制备薄层方法分离,分别得到化合物Ⅰ (59 mg)和化合物Ⅱ (197 mg)。30~32份经石油醚-乙酸乙酯重结晶,得化合物Ⅲ (3 mg)。

3 结构鉴定

化合物Ⅰ:红色油状物, $[\alpha]_D$ − 28.8° (*c*, 1.59, $CHCl_3$)。分子式 $C_{17}H_{24}O$, UV λ_{max}^{hexane} (logε) nm: 220 (5.61), 230.5(5.63), 243(5.56), 257(5.38)。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3380(−OH), 2257(C≡C), 1640 (C=C)。^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 0.88(3H, t, *J*= 6.9 Hz, H-17), 1.25~1.35(10H, m, H-12~H-16), 2.02 (2H, dt, *J*= 6.7 Hz, H-11), 3.04(2H, dd, *J*= 0.7, 6.9 Hz, H-8), 4.92(1H, t, *J*= 5.4 Hz, H-3), 5.24 (1H, dt, J_1= 10.2 Hz, J_2= 1.1 Hz, H_a-1), 5.38(1H, dtt, J_1= 10.4 Hz, J_2= 6.9, 1.3 Hz, H-9), 5.47(1H, dt, J_1= 16.8 Hz, J= 1.1 Hz, H_b-1), 5.51(1H, dtt, J_1= 10.5 Hz, J_2= 7.4, 1.3 Hz, H-10), 5.94(1H, ddd, *J*= 17.1, 10.2, 5.4 Hz, H-2)。^{13}CNMR($CDCl_3$) δ 14.2(C-17), 17.8(C-8), 22.7(C-16), 27.3(C-11), 29.2(C-14), 29.3(C-12), 29.3(C-13), 31.9 (C-15), 63.6(C-3), 64~(C-6), 71~(C-5), 74.3 (C-4), 80.4(C-7), 117.1(C-1), 122.0(C-9), 133.2 (C-10), 136.2(C-2)。以上数据与文献[8]报道的 3(*R*)-十七碳-1, 9(*Z*)-二烯-4, 6-二炔-3-醇 (falcarinol)即 panaxynol基本一致。

化合物Ⅱ:淡黄色油状物, $[\alpha]_D$ − 98.3° (*c*, 1.23, $CHCl_3$)。分子式 $C_{17}H_{24}O_2$, UV λ_{max}^{hexane} (logε) nm: 232(5.66), 242(5.68), 257(5.50), 286(5.09)。IR ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3410(−OH), 2257(C≡C), 1644(C=C), 877($\overset{O}{\diagdown\!\!/}$CH—CH)。EI-MS *m/z* 260 (M^+)。^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 0.89(3H, t, *J*= 6.9 Hz, H-17), 1.25~1.37(8H, m, H-13~H-16), 1.4~1.6 (4H, m, H-11, 12), 2.39(1H, dd, *J*= 7.1, 17.8 Hz, H_a-8), 2.71(1H, dd, *J*= 5.5, 17.8 Hz, H_b-8), 2.97 (1H, ddd, *J*= 4.2, 5.4, 6.1 Hz, H-10), 3.15(1H,

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$_a$-1), 5.48(1H, d, J= 17.1 Hz, H$_b$-1), 5.95(1H, ddd, J= 5.4, 10.2, 17.1 Hz, H-2)。^{13}CNMR(CDCl$_3$) 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, 6-二炔-3-醇(panaxydol)基本一致。

化合物Ⅲ: 无色针晶(EtOAc), mp 138℃~139℃, 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 lipoxygenase inhibitor, panaxynol, on vascular contraction induced by angiotensin Ⅱ [J]. Jpn J Pharmcol, 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)、3α, 24-二羟基齐墩果酸(Ⅱ)、7α, 22*S*-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;3α, 24-二羟基齐墩果酸;7α, 22*S*-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; 3α, 24-dihydroxy olean-12-en-28-oic acid; 7α, 22*S*-dihydorxysitosterol

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、疟马鞭、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科获博士学位。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