

山椒子化学成分的研究

中国医学科学院
中国协和医科大学

药用植物研究所(北京 100094)

廖永红* 徐丽珍 杨世林 孙南君

摘要 从山椒子 *Uvaria grandiflora* 枝叶的乙醇提取物中分得 11 个化合物,根据理化性质和光谱数据鉴定为:蒲公英萜醇(I),pipoxide chlorohydrin(II),zeylenol(III),穆坪马兜铃酰胺(IV),N-(p-hydroxyphenethyl)-p-coumaramide(V),aristolactam BI_n(VI),aristolactam AI_n(VII)以及β-谷甾醇,葱,苯甲酸,胡萝卜甙。其中II,IV,V,VI,VII为首次从该属植物中分得。

关键词 山椒子 马兜铃内酰胺类 穆坪马兜铃酰胺 环己烯氧化物类

山椒子 *Uvaria grandiflora* (*Annonaceae*)系番荔枝科紫玉盘属植物。经药理筛选,发现山椒子具有较好的抗肿瘤活性,为寻找其有效成分,对其化学成分进行了系统的研究。从其枝叶的乙醇提取物中分得了 11 个化合物,经理化性质和光谱数据分别鉴定为:蒲公英萜醇(I),环己烯氧化物类:zeylenol(III)和 pipoxide chlorohydrin(II),酰胺类:穆坪马兜铃酰胺(IV)和 N-(p-hydroxyphenethyl)-p-coumaramide(V),马兜铃内酰胺类:aristolactam BI_n(VI)和 aristolactam AI_n(VII),β-谷甾醇,葱,苯甲酸和胡萝卜甙。其中II,IV,V,VI和VII为首次从该属植物中分得。

1 材料和仪器

生药由海南分所朱平同志采集,本所连文琰研究员和林寿全研究员鉴定。

熔点测定用 Fisher-Johns 熔点测定仪(未校正),紫外光谱用 Philips PYE Union PU900 型紫外光谱仪测定,红外光谱用 Perkin-Elmer 983G 型红外光谱仪测定,质谱用 MAT-711 型质谱仪测定,核磁共振光谱 Bruker Am500 型核磁共振仪测定,层析硅胶为青岛海洋化工厂生产,聚酰胺由湖南省醴县一中生产,所用溶剂及显色剂为化学纯或分析纯。

2 提取和分离

枝叶 8.5kg,粉碎后用 95%工业乙醇温浸 3 次,提取液减压浓缩得浸膏 130g(半干),用 2%HCl 研磨,酸不溶部分吸附在硅胶上,分别用二氯甲烷,乙酸乙酯,甲醇回流洗脱得 3 部分:二氯甲烷部分(A 部分,34g),乙酸乙酯(B 部分,9g)甲醇部分(C 部分,16g),A 部分经硅胶柱层析用石油醚-氯仿-甲醇溶剂系统梯度洗脱,根据薄层检查合并相同斑点部分,再经硅胶柱层析分得:β-谷甾醇(30mg),I(8mg),葱(8mg),II(22mg),B 部分经硅胶柱层用氯仿-甲醇溶剂系统梯度洗脱,根据薄层合并相同斑点部分,再经硅胶柱层析得:III(200mg),IV(21mg),VI(40mg),苯甲酸(20mg),其中含化合物 V、VII 的部分合并用聚酰胺柱层析和氯仿-甲醇溶剂系统梯度洗脱得:V(23mg),VII(21mg),C 部分经硅胶柱层析用氯仿-甲醇溶剂系统梯度洗脱得胡萝卜甙(9mg)。

3 鉴定

I:白色粉末,mp272~273°C,IR(KBr) cm^{-1} : 3440, 2960, 2920, 1470, 1380, 1370, 1040, 1000, 810。EI-MS m/z : 426(M^+), 411(10), 302(51), 287(35), 218(41), 204(100), 189(30), 147(40), 135(70)。 $^1\text{H-NMR}$ ppm: 5.53(dd, $J=8.2, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.20(dd, $J=$

* Address: Liao Yonghong, Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Xiehe Medical University, Beijing

11. 2, 4. 4Hz, 1H), 0. 7~1. 3 之间有 8 个 CH₃。

I 与蒲公英萜醇标准品混合熔点不下降, 薄层 R_f 值, IR, EI-MS, ¹H-NMR 与蒲公英萜醇一致。

II: 白色粉末, mp197~199℃, 分子式: C₂₁H₁₉O₆Cl。UV (CHCl₃) nm: 224, 268。IR (KBr) cm⁻¹: 3520, 3460, 1698, 1600, 1580, 1495, 1450, 1375, 1320, 1280, 1260, 1176, 1120, 1030, 950, 820, 710。EI-MS m/z(%): 367 (2. 8), 249 (2. 3), 244 (1. 1), 215 (3. 1), 214 (1. 0), 163 (4. 4), 123 (8. 7), 122 (3. 6), 117 (2. 4), 105 (100), 94 (1. 9), 82 (2. 9), 77 (38)。FAB-MS m/z: 403(M+H), 405(同位素峰), 425(M+Na), 427(同位素峰)。¹H-NMR ppm(CDCl₃+DMSO-d₆): 7. 30~7. 95 (m, 10H), 5. 85(ddd, J=10. 0, 4. 4, 1. 8Hz, 1H), 5. 73(m, 2H), 4. 77(d, J=12Hz, 1H), 4. 60(d, J=4. 4Hz, 1H), 4. 56(d, J=12Hz, 1H), 4. 22(d, J=6. 7Hz, 1H)。¹³CNMRppm: 75. 5(C₁), 70. 0(C₂), 73. 5(C₃), 127. 2(C₄), 127. 7(C₅), 56. 8(C₆), 67. 2(C₇), 以上数据与文献^[1]报道的 pipoxide chlorohydrin 一致。

III: 白色粉末, mp108~111℃, 分子式 C₂₁H₂₀O₇, UV (DMSO) nm: 224, 268。IR (KBr) cm⁻¹: 3440, 3080, 3030, 2960, 2920, 1700, 1600, 1580, 1495, 1350, 1290, 1120, 705。EI-MS m/z(%): 282(1), 231(2. 4), 203 (3. 9), 190(2. 5), 163(3. 3), 140(1. 8), 122 (7. 7), 105 (100), 99 (13. 5), 94 (2. 4), 77 (21)。¹H-NMR(CDCl₃)ppm: 8. 06(m, 2H), 7. 96(m, 2H), 7. 54(m, 2H), 7. 38(m, 4H), 6. 0(ddd, J=10. 0, 3. 9, 1. 0Hz, 1H), 5. 85(dd, J=10. 0, 2. 0Hz, 1H), 5. 71(m, 1H), 4. 80(d, J=12Hz, 1H), 4. 74(d, J=12Hz, 1H), 4. 33(d, J=3. 9Hz, 1H), 4. 24(d, J=6. 2Hz, 1H)。以上数据与文献^[2]报道的 zeylenol 一致。

IV: 白色方晶, mp102~104℃, 分子式 C₁₈H₁₉NO₄, UV (DMSO) nm: 218, 284, 314。

IR(KBr)cm⁻¹: 3340, 3240, 3030, 1650, 1580, 1540, 1510, 1460, 1380, 1360, 1280, 1160, 1120, 1030, 980, 805, 706。EI-MS m/z(%): 313(M⁺), 192(58), 177(100), 149(6), 145 (35), 120(26), 107(10)。¹H-NMR(DMSO-d₆) ppm: 7. 25(d, J=16Hz, 1H), 7. 06(s, 1H), 6. 97(d, J=8Hz, 2H), 6. 95(d, J=8Hz, 1H), 6. 73(d, J=8Hz, 1H), 6. 63(d, J=8Hz, 2H), 6. 36(d, J=16Hz, 1H), 3. 82(s, 3H), 3. 28(m, 2H), 2. 60(t, J=8Hz, 2H)。以上数据与穆坪马兜铃酰胺^[3]一致。

V: 白色粉末, mp261~262℃, 分子式 C₁₇H₁₇NO₃, UV (DMSO) nm: 220, 286, 304。IR(KBr)cm⁻¹: 3410, 3300. 3180, 1650, 1600, 1530, 1510, 1450, 1240, 980, 830。EI-MS m/z(%): 283(M⁺), 164(76), 147(100), 120 (59), 107(9), 91(17), 77(5)。¹H-NMR(DMSO-d₆)ppm: 7. 35(d, J=8Hz, 2H), 7. 25(d, J=16Hz, 1H), 6. 97(d, J=8Hz, 2H), 6. 74(d, J=8Hz, 2H), 6. 63(d, J=8Hz, 2H), 6. 34(d, J=16Hz, 1H), 3. 27(m, 2H), 2. 61(t, J=7. 2Hz, 1H)。以上数据与文献^[3]报道的 N-(p-hydroxyphenethyl)-p-coumaramide^[3]一致。

VI: 黄色针晶, mp212~283℃, 分子式 C₁₇H₁₃NO₄, UV (DMSO) nm: 242, 296, 400。IR(KBr)cm⁻¹: 3390, 3280, 1660, 1550, 1500, 1460, 1280, 980。EI-MS m/z(%): 295(M⁺, 100), 280(4. 3), 252(12), 237(8), 225(7), 209(8), 181(6), 166(3), 153(8), 105(6), 91 (8), 77(4)。¹H-NMR(DMSO-d₆)ppm: 8. 61(d, J=8Hz, 1H), 7. 83(s, 1H), 7. 40(s, 1H), 7. 35(t, J=8Hz, 1H), 7. 06(d, J=8Hz, 1H), 4. 03(s, 3H), 3. 99(s, 3H)。NOE 差谱: 照射 4. 01ppm 氢, 7. 83ppm 氢增益, 照射 8. 61 ppm 氢, 7. 35ppm, 3. 99ppm 氢增益, 照射 7. 83ppm 氢, 4. 01ppm 氢增益, 照射 3. 99 ppm 氢, 8. 61ppm 氢增益。以上数据与文献^[4, 5]报道的 aristololactam BI₁ 一致。

(下转第 537 页)

2.2 检查:

2.2.1 pH 值检查:本品 pH 未加调整定为 4.75~4.80。

2.2.2 相对密度检查:本品相对密度应在 1.055~1.065 范围。按中国药典 90 版一部附录 34 页相对密度测定法测定。

2.2.3 卫生学检查:按卫生部药品卫生检验

方法检验,应符合药品卫生标准。

3 稳定性考察

本品采用本文给出的质控方法对贮存条件为原包装、室温存放、温度波动为 15~30℃、湿度波动为 50%~90%,对不同批号的四批参律平口服液进行 0、7、11、25 个月的稳定性考察,表明本品比较稳定。见表。

表 稳定性考察结果

批号	检查日期	外观性状	生物碱	相对密度	pH 值	卫生学检查
930717	1995-09-11	棕褐色、有沉淀、挂壁	+	1.055	4.80	符合规定
941007	1995-09-11	棕褐色、微混	+	1.060	4.79	符合规定
950316	1995-09-11	棕褐色、澄明	+	1.060	4.79	符合规定
950908	1995-09-11	棕褐色、澄明	+	1.060	4.77	符合规定

西洋参、葛根 TLC 鉴别:见图 2。

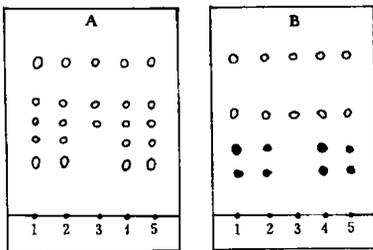


图 2 西洋参、葛根 TLC 鉴别图

A-西洋参 B-葛根

1-930717 2-941007 3-药材阳性对照 4-950316
5-950908

4 讨论与小结

4.1 本品采用了先煎、醇提、煎煮、蒸馏、纯化等综合性制备工艺,为的是把有效成分尽可能多地提出,无效成分尽可能多地排除,以

保持原汤剂的疗效与制剂质量的稳定。

4.2 本文在没有标准品的情况下利用西洋参、葛根单味药的 TLC 特征斑点和缺味对照斑点,鉴别本制剂中含有的西洋参和葛根的化学成分,以确保本制剂的内在质量。

4.3 本品除保存 25 个月的样品析出沉淀并有挂壁现象外,其余样品外观均在合格范围。

4 批样品 pH 值统计分析, $\bar{x} \pm s = 4.77 \pm 1.826 \times 10^{-2}$, $CV = 0.38\%$; 相对密度统计分析: $\bar{x} \pm s = 1.059 \pm 0.3 \times 10^{-2}$, $CV = 0.28\%$ 。

参考文献

- 侯世祥. 中草药. 1991, 22(12): 537
- 郭顺星, 等. 中国药学杂志, 1991, 26(6): 335
- 郑玲, 等. 中成药研究, 1988, (5): 12

(1996-02-12 收稿)

(上接第 525 页)

Ⅶ: 黄色粉末, mp 214~216℃, 分子式 $C_{16}H_{11}NO_4$, UV (DMSO) nm: 240, 290, 395. IR (KBr) cm^{-1} : 3410, 3300, 2965, 2925, 1665, 1635, 1550, 1460, 1380, 1280, 1200. EI-MS m/z (%): 281 (M^+ , 100), 266, 238, 209, 182, 141, 134, 119, 105, 91, 77. 1H -NMR (DMSO- d_6) ppm: 8.59 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). NOE 差谱:

照射 3.97 ppm, 8.59 ppm 氢增益。以上数据与文献^[6]报道的 aristololactam A₁ 一致。

参考文献

- Joshi BS, et al. Tetrahedron Lett, 1979, 20: 2427
- Tempesta MS, et al. J Org Chem, 1981, 26: 4267
- 徐丽珍, 等. 药学报, 1984, 19(1): 48
- Mahmood K, et al. Phytochemistry, 1986, 25: 965
- Priestap HA. Magn Res Chem, 1989, 27: 460
- Priestap HA. Phytochemistry, 1985, 24: 849

(1995-08-07 收稿)