

竹灵消的化学成分研究(Ⅲ)

厦门市药品检验所(361012) 吴振洁*
中国药科大学植化教研室 丁林生 赵守训

摘要 从竹灵消 *Cynanchum inamoenum* 的根中分得 2 个化合物,通过光谱分析和化学反应分别鉴定为白薇甙 C(晶Ⅵ)和白薇甙 E(晶Ⅶ),它们均系首次从该植物中分得。

关键词 竹灵消 白薇甙 C 白薇甙 E

竹灵消 *Cynanchum inamoenum* (Maxim.) Loes. 系萝藦科鹅绒藤属植物,其根药用,具有补肾、健脾、化毒的功效,曾被误作为中药白前和白薇^[1]。作者已从中分离并鉴定了 7 个成分,它们分别是: β -谷甾醇,白薇甙 A,胡萝卜甙,罗布麻宁,2,4-二羟基苯乙酮,对羟基苯乙酮^[1]和白前甙元 C^[2],其中的白薇甙 A 对小鼠移植性宫颈癌(U₁₄)和肝癌(HepA)具有显著的抑制作用^[1]。本文报道从中分得的另 2 个成分(晶Ⅵ和晶Ⅶ),经光谱和化学方法分别鉴定为白薇甙 C 和白薇甙 E,它们均系首次从该植物中分得。晶Ⅵ和晶Ⅶ的化学结构式见图 1。

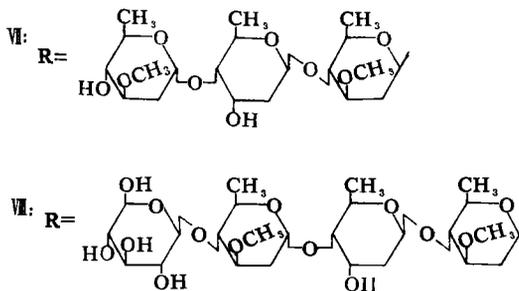
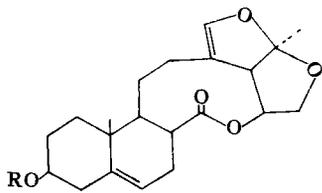


图 晶Ⅵ和晶Ⅶ的化学结构式

1 仪器与试剂

熔点用 PHMK 显微熔点测定仪(温度未校正)测定,红外光谱用 FTIR 5SX-C 型和 Perkin-Elmer 983 型红外光谱仪测定,核磁共振谱(¹H 和 ¹³CNMR)用 JEOL Fx-900 型和 Bruker AM-500 型核磁共振仪测定;质谱用 Hp5988A GC-MS 型和 ZAB-HS 型质谱仪测定;柱层析用粗孔硅胶(160~200 目)和硅胶 H,为青岛海洋化工厂产品和 Merck 公司产品,薄层层析用 Merck 公司产品(kieselgel 60HF₂₅₄)。

药材采自山东泰山后石坞,品种经鉴定为鹅绒藤属植物竹灵消的根。

2 提取和分离

同文献^[1]方法,取 C 部分进行常压硅胶柱层析,在石油醚-乙酸乙酯(100:80)流分中得晶Ⅵ,在乙酸乙酯-甲醇(100:10)流分中得晶Ⅶ。

3 鉴定

晶Ⅵ:白色无定形粉末。mp114℃~117℃。[α]_D²¹-11.0°(c, 0.6, CHCl₃); IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3 450, 1 730, 1 650, 1 450, 1 380, 1 308, 1 270, 1 160, 1 058, 980, 900; EI-MS (m/z): 504 (M⁺-ole-dgt), 360 (M⁺-ole-dgt-ole); positive ion LD-MS (m/z): 633 (M⁺-ole), 419 (ole-dgt-ole), negative ion LD-MS (m/z): 526 (M⁺-ole-dgt +

* Address: Wu Zhenjie, Xiamen Institute for Drug Control, Xiamen

吴振洁 男,硕士,主管药师。1991年毕业于中国药科大学中药专业和药物化学专业。主要从事天然药物的植化研究和药品的分析检验工作。已在国家级杂志发表十余篇论文。共发现新化合物二个,新天然产物一个。

Na); ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃, TMS 内标): 0.90 (3 H, s, C₁₉-CH₃), 1.26~1.28 (9 H, m, C_{6'}, C_{6''} 和 C_{6'''}-CH₃), 1.52 (3 H, s, C₂₁-CH₃), 3.38 (6 H, s, C_{3'} 和 C_{3''}-OCH₃), 4.51 (1 H, dd, J=12.8, 2 Hz, C_{1'}-H), 5.00 (2 H, m, C_{1'} 和 C_{1''}-H), 5.29 (1 H, m, C₁₆-H), 5.38 (1 H, d, J=5.6 Hz, C₆-H), 6.23 (1 H, s, C₁₈-H); ¹³CNMR 数据见表 1, 2。

表 1 甙元部分的¹³CNMR 化学位移 (δ 值, 125.76 MHz, CDCl₃)

碳位	VI *	VI	VII *	VII
1	36.5	36.5	36.5	36.6
2	30.1	30.1	30.0	30.2
3	77.6	77.5	77.5	77.7
4	39.1	39.0	39.0	39.2
5	140.7	140.6	140.6	140.8
6	120.4	120.4	120.4	120.6
7	30.1	29.9	30.0	30.2
8	53.3	53.2	53.2	53.4
9	40.7	40.7	40.7	40.8
10	38.7	38.6	38.7	38.7
11	24.0	23.9	23.9	24.1
12	28.5	28.4	28.4	28.4
13	118.5	118.4	118.5	118.6
14	175.4	175.4	175.4	175.5
15	67.8	67.8	67.7	67.7
16	75.6	75.5	75.5	75.5
17	56.2	56.2	56.2	56.3
18	143.8	143.7	143.8	143.9
19	18.0	17.9	17.9	17.9
20	114.4	114.4	114.3	114.5
21	24.8	24.7	24.8	24.9

晶 VI 的水解: 取 4 mg 的晶 VI 溶于 2 mL 甲醇中, 加入 2 mL 0.1 mol/L 硫酸, 80°C 反应 30 min, 加入 2 mL 水并减压浓缩到 4 mL, 再将其于 80°C 反应 30 min, 用饱和氢氧化钡水溶液中和, 滤去沉淀, 滤液浓缩到干, 用甲醇溶解, 与标准品比较, 薄层检查出白薇甙 A, 夹竹桃糖和洋地黄毒糖。展开剂有: 溶剂 A: 环己烷-丙酮 (6:4); 溶剂 B: 苯-丙酮 (5:3); 溶剂 C: 氯仿-甲醇 (9:1)。

晶 VII: 白色无定形粉末。mp 140°C~144°C。[α]_D²¹-19.0° (c, 0.8, MeOH); IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3 400, 1 730, 1 660, 1 440, 1 350, 1 310, 1 270, 1 160, 1 110, 1 050, 980, 900;

FAB-MS (m/z): 1 046 (M⁺ + 二乙醇胺 + H), 778 (M⁺ - glc + H), 634 (M⁺ - glc - ole + H), 360 (M⁺ - glc - ole - dgt - ole + H), 342 (360 - H₂O); ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃, TMS 内标): 0.89 (3 H, s, C₁₉-CH₃), 1.22~1.27 (9 H, m, C_{6'} 和 C_{6''}-CH₃), 1.51 (3 H, s, C₂₁-CH₃), 3.37 (3 H, s, C_{3'}-CH₃), 3.40 (3 H, s, C_{3''}-OCH₃), 4.51 (1 H, br. d, J=12.8 Hz, C_{1'} 和 C_{1''}-H), 4.99 (2 H, br. s, C_{1'} 和 C_{1''}-H), 5.37 (1 H, d, J=5.6 Hz, C₆-H), 6.23 (1 H, br. s, C₁₈-H)。 ¹³CNMR 数据见表 1, 2。

表 2 糖部分的¹³CNMR 化学位移 (δ 值, 125.76 MHz, CDCl₃)

碳位	VI *	VI	VII *	VII
	β-D-ole	β-D-ole	β-D-ole	β-D-ole
1'	98.1	98.1	98.1	98.3
2'	38.0	37.9	37.9	38.1
3'	79.2	79.2	79.2	79.3
4'	83.2	83.1	83.1	83.3
5'	71.7	71.6	71.7	71.7
3'-OMe	57.5	57.3	57.4	57.6
	β-D-dgt	β-D-dgt	β-D-dgt	β-D-dgt
1"	98.5	98.5	98.5	98.7
2"	38.7	38.9	38.7	39.2
3"	69.5	69.4	68.9	69.0
4"	82.3	82.3	82.2	82.4
5"	67.8	67.7	67.7	67.7
6"	18.4	18.3	18.4	18.1
	α-D-ole	α-D-ole	α-D-ole	α-D-ole
1"	100.2	100.1	99.7	99.9
2"	35.8	35.7	35.4	35.6
3"	78.8	78.7	75.8	76.1
4"	76.9	76.8	82.2	82.4
5"	68.9	68.9	67.9	67.9
6"	18.6	18.5	18.6	18.7
3"-OMe	57.0	57.0	56.7	56.8
			β-D-glc	β-D-glc
1"			104.9	105.2
2"			76.1	75.5
3"			78.2	78.5
4"			71.8	72.1
5"			78.6	78.8
6"			62.3	62.3

注: VI*, VII* 分别为文献 [4] 报道的 cynatratoside C 和 E 的 ¹³CNMR 化学位移值

晶 VIII 的水解: 按晶 VII 的水解步骤进行水 (下转第 439 页)

组织的含量最低, <0.1 nmol/g(湿重组织)。苦马豆素在胸腺中的含量最高, 表明苦马豆素与胸腺有较高的亲和力, 这可能与苦马豆素的免疫调节作用有关^[16]。

4 药效学

在国外苦马豆素作为一种新的抗癌药物已进入 I 期临床研究。Goss 等将苦马豆素应用到进展期恶性肿瘤患者。苦马豆素的一个疗程为连续 5 d 的静脉滴注给药, 间隔 28 d 后重复进行, 剂量以 100 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 的速度从 50 逐渐增加至 550 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$, 始剂量分别为 550 和 450 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 。一个头颈部恶性肿瘤患者经过 6 个星期的治疗后, 肿瘤包块缩小了 50%; 两例胸部淋巴管癌的患者在用苦马豆素治疗 1 周后, 咳嗽和呼吸短促有明显好转^[17]。

苦马豆素的不良反应有水肿、轻度的肝功能障碍、血清淀粉酶增高、血清 Vit A 降低。一般认为限制苦马豆素剂量的主要原因是肝毒性。如果在治疗前即有肿瘤的肝转移或肝酶异常, 那么应用苦马豆素治疗后很可能可能会出现更明显的肝毒性^[18]。

5 展望

由于苦马豆素用于肿瘤治疗基于双重作用机制——对肿瘤细胞生长和转移的抑制作用和对免疫的激活作用, 因此它是一种很有前途的肿瘤治疗辅助药物。苦马豆素将来可

用于 1) 辅助手术治疗, 防止术中术后的转移和复发; 2) 辅助化疗, 促进免疫功能的恢复和提高人对大剂量化疗的耐受。苦马豆素如制成口服液, 还可作为增强免疫的保健品。所以在国内尽快开发苦马豆素将具有重大的临床意义。

参考文献

- 1 Jacob G S. *Curr Opin Struc Biol*, 1995, 5(5): 605
- 2 Olden K, et al. *Pharmacol Ther*, 1991, 50(3): 285
- 3 Stegelmeier B L, et al. *Vet Pathol*, 1995, 32(3): 289
- 4 Molyneux R J, et al. *J Nat Prod*, 1995, 58(6): 878
- 5 吴征镒. 新华本草纲要(Ⅰ). 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 186
- 6 Ermayanti T M, et al. *Phytochemistry*, 1994, 36(2): 313
- 7 Dennis J W. *Semin Cancer Biol*, 1991, 2(6): 411
- 8 Cornil I, et al. *J Cell Biol*, 1990, 111: 773
- 9 Schaaf-Lafontaine N, et al. *Carbohydr Res*, 1985, 138: 315
- 10 Seftor R E, et al. *Melanoma Res*, 1991, 1(1): 43
- 11 Galustian C, et al. *Immunopharmacology*, 1994, 27(2): 165
- 12 Takano R, et al. *Am J Pathol*, 1990, 137: 1007
- 13 White S L, et al. *Cancer Commun*, 1991, 3: 83
- 14 Oredipe O A, et al. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83: 1149
- 15 Ahren P B. *J Biol-Chem*, 1993, 268(1): 385
- 16 Bowen D, et al. *Anticancer Res*, 1993, 17(4): 841
- 17 Goss P E, et al. *Cancer Res*, 1994, 54(6): 1450
- 18 Goss P E, et al. *Clin Cancer Res* 1995, 1: 935

(1996-10-15 收稿)

(上接第 398 页)

解, 同法进行 TLC 比较, 检查出水解液中有白微甙 A, 夹竹桃糖和洋地黄毒糖。

晶Ⅷ的酶解: 在 8 mL 0.3 mol/L 的醋酸钠缓冲液(pH=5.5)中加入 50 mg 的晶Ⅷ, 制成悬浮液, 然后加入 50 mg 的蜗牛酶, 在 37℃ 水浴中反应 144 h, 之后用氯仿萃取, 根据标准品薄层比较, 在氯仿萃取液中检查出白微甙 C; 在水层检查出葡萄糖, 检查白微甙 C 的展开剂分别为苯-丙酮(5:3)和氯仿-甲醇(9:1); 检查葡萄糖的展开剂分别为正丁醇-乙醇-水(4:1:2)和正丁醇-醋酸-水(4:

1:5, 上层液)。

致谢: 山东省药材技工学校的王勇讲师帮助采集和鉴定药材, 云南昆明植物所的周俊教授提供 2,6-二去氧糖的标准品, 无锡轻工业学院的全文海教授提供蜗牛酶。

参考文献

- 1 吴振清, 等. 中国药科大学学报, 1990, 21(6): 339
- 2 丁林生, 等. 中国药科大学学报, 1992, 23(1): 47
- 3 张壮鑫, 等. 化学学报, 1983, 41(11): 1058
- 4 Zhang ZX, et al. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(4): 1151

(1996-03-05 收稿)