

小叶罗汉松化学成分的研究

中国医学科学院
中国协和医科大学

药物植物研究所(北京 100094)

顾世海* 张 丹 徐丽珍 杨世林

摘 要 从小叶罗汉松 *Podocarpus brevifolius* 分得 13 个化合物,其中 10 个鉴定为水杨酸(salicylic acid, I),金松双黄酮(sciadopitysin, II),罗汉松双黄酮 A(podocarpusflavone A, III),罗汉松双黄酮 B(podocarpusflavone B, IV),穗花杉双黄酮-4',4'',7,7''-四甲醚(amentoflavone-4',4'',7,7''-tetramethylether, V),胡萝卜甙(daucosterol, VI), β -谷甾醇(β -sitosterol, VII),莽草酸(shikimic acid, VIII),异银杏双黄酮(isoginkgetin, IX),红杉醇(sequoyitol, X)。其中化合物 I, III, IV, VIII 为首次从该种植物中得到。

关键词 小叶罗汉松 双黄酮 抗肿瘤

小叶罗汉松 *podocarpus brevifolius* (stapf.) Foxw. 的枝叶提取物经药理筛选,发现对 HT-29, A-549, mcF-7 等瘤株有一定的抑制作用,显示抗肿瘤活性。为开发研究其抗肿瘤成分,我们对其中化学成分进行了分离鉴定。从小叶罗汉松枝叶中分得 13 个化学成分,经波谱解析和物理常数测定,其中 10 个鉴定为:水杨酸(salicylic acid, I),金松双黄酮(sciadopitysin, II),罗汉松双黄酮 A(podocarpusflavone A, III),罗汉松双黄酮 B(podocarpusflavone B, IV),穗花杉双黄酮-4',4'',7,7''-四甲醚(amentoflavone-4',4'',7,7''-tetramethylether, V),胡萝卜甙(daucosterol, VI), β -谷甾醇(β -sitosterol, VII),莽草酸(shikimic acid, VIII),异银杏双黄酮(isoginkgetin, IX),红杉醇(sequoyitol, X)。其中化合物 I, III, IV, VIII 为首次从该种植物中得到。

1 仪器与试剂

熔点用 Fisher-Johns 熔点测定仪测定,温度计未校正。红外光谱用 Perkin-Elmer 986 G 型红外光谱仪测定。紫外光谱用 Philips Pye Unicam Pu 8800 型紫外光谱仪测定。核磁共振光谱用 Jum-GX400 和 FX-100 型核磁共振仪测定。质谱用 Mat-711 型

质谱仪测定。柱层析和薄层层析用硅胶(青岛海洋化工厂),聚酰胺(湖南澧县一中试剂厂),聚酰胺薄膜,浙江黄岩化学实验厂。

2 提取和分离

小叶罗汉松枝叶 7.5 kg,乙醇温浸,乙醇提取液减压浓缩至浸膏,浸膏吸附在硅胶上,装于索氏提取器中,以石油醚,二氯甲烷,乙酸乙酯,甲醇分别洗脱成 4 部分。乙酸乙酯部分 45 g 经硅胶,聚酰胺反复柱层析,以石油醚-丙酮、氯仿-甲醇-水洗脱,得到化合物 I 为 8 mg, II 为 40 mg, III 为 15 mg, IV 为 18 mg, V 为 5 mg, VI 为 16 mg, VII 为 30 mg, VIII 为 25 mg。甲醇部分 80 g 以上大孔树脂吸附,聚酰胺柱层析,氯仿-甲醇-水洗脱,得到化合物 IX 为 18 mg, X 为 8 mg。

3 鉴定

化合物 I:白色粉末,mp 156℃,MS m/z (%):138(M⁺, 78),121(100),93(35),65(40),39(33)。红外光谱,薄层层析 R_f 值与标准品水杨酸一致,与标准品水杨酸混合熔点检测不降。

化合物 II:黄色粉末状结晶,mp 295℃,UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm:208,270,328。MS m/z (%):580(M⁺, 100),565(5),551(12),533(4),290(8),275(4),260(5),253(4),167(8),135

* Address: Gu Shihai, Institute of Plant Development, Beijing Union Medical College and Chinese Academy of Medical College, Beijing

(16)。红外光谱,聚酰胺层析 Rf 值与金松双黄酮标准品(本课题组曾从脉叶罗汉松中分得^[1])一致,与金松双黄酮标准品混合熔点检测不降。

化合物Ⅲ:黄色粉末状结晶,mp 234℃~235℃,IR ν (KBr) cm⁻¹: 3 440, 1 665, 1 605, 1 575, 1 500。UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 265, 330。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 8.08(1 H, dd, J=2, 9 Hz, C_{6'}-H), 7.98(1 H, d, J=2 Hz, C_{2'}-H), 7.64(2 H, d, J=9 Hz, C_{2'',6''}-H), 7.10(1 H, d, J=9 Hz, C_{5'}-H), 6.84(2 H, d, J=9 Hz, C_{3'',5''}-H), 6.78(1 H, s, C₃-H), 6.81(1 H, s, C_{3''}-H), 6.44(1 H, d, J=3 Hz, C₈-H), 6.40(1 H, s, C_{6''}-H), 6.20(1 H, d, J=3 Hz, C₆-H), 3.75(3 H, s, OCH₃)。MS m/z(%): 552(M⁺, 8), 534(18), 270(25), 135(20)。红外光谱,薄层层析 Rf 值与罗汉松双黄酮 A 标准品一致(本课题组曾从鸡毛松中分得标准品^[2]),与罗汉松双黄酮 A 标准品混合熔点检测不降。

化合物Ⅳ:黄色粉末状结晶,mp 232℃~233℃,IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3 420, 1 655, 1 605, 1 575, 1 500。UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 205, 266, 330。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 13.02(2 H, s, OH $\times$ 2), 10.80(1 H, s, OH), 10.35(1 H, s, OH), 8.06(1 H, dd, J=2, 9 Hz, C_{6'}-H), 7.99(1 H, d, J=2 Hz, C_{2'}-H), 7.66(2 H, d, J=9 Hz, C_{2'',6''}-H), 7.16(1 H, d, J=9 Hz, C_{5'}-H), 6.93(2 H, d, J=9 Hz, C_{3'',5''}-H), 6.91(1 H, s, C_{3''}-H), 6.90(1 H, s, C₃-H), 6.77(1 H, d, J=2 Hz, C₈-H), 6.42(1 H, s, C_{6''}-H), 6.35(1 H, d, J=2 Hz, C₆-H), 3.80(3 H, s, OCH₃), 3.76(3 H, s, OCH₃)。MS m/z(%): 566(M⁺, 100), 548(51), 135(21)。红外光谱,薄层层析 Rf 值与罗汉松双黄酮 B 标准品(本课题组曾从脉叶罗汉松中分得^[1])一致,与罗汉松双黄酮 B 标准品混合熔点检测不降。

化合物Ⅴ:黄色粉末状结晶,mp 291℃,IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3 450, 1 660, 1 655, 1 500。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 13.25(1 H, s, OH), 12.90(1 H, s, OH), 8.20(1 H, dd, J=2, 9

Hz, C_{6'}-H), 8.08(1 H, d, J=2 Hz, C_{2'}-H), 7.60(2 H, d, J=9 Hz, C_{2'',6''}-H), 7.35(1 H, d, J=9 Hz, C_{5'}-H), 7.00(1 H, s, C_{3''}-H), 6.95(1 H, s, C_{6''}-H), 6.92(2 H, d, J=9 Hz, C_{3'',5''}-H), 6.75(1 H, d, J=2 Hz, C₈-H), 6.65(1 H, s, C₃-H), 6.35(1 H, d, J=2 Hz, C₆-H), 3.85(3 H, s, OCH₃), 3.80(3 H, s, OCH₃), 3.78(3 H, s, OCH₃), 3.74(3 H, s, OCH₃)。MS m/z(%): 594(M⁺, 100), 267(25), 167(30), 135(17)。以上数据与文献^[3]报道的穗花杉双黄酮-4',4'',7,7''-四甲醚一致。

化合物Ⅵ:白色粉末状结晶,mp 281℃,红外光谱、薄层层析 Rf 值与胡萝卜甙标准品一致。

化合物Ⅶ:白色针状晶体,mp 136℃,红外光谱,薄层层析 Rf 值与 β -谷甾醇标准品一致。

化合物Ⅷ:白色片状结晶,mp 180℃,MS m/z(%): 174(M⁺, 1), 156(18), 138(28), 115(32), 97(100), 60(96)。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 12.25(br, OH), 6.58(1 H, d, J=1.45), 4.80(br, OH), 4.20(1 H, br), 3.82(1 H, dd, J=4.2, 11.0 Hz), 3.55(1 H, t, J=4.3, 4.9 Hz), 2.40(1 H, m), 2.02(1 H, m)。¹³C-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 167.95(C₇), 138.83(C₁), 128.30(C₂), 70.27(C₃), 66.81(C₄), 65.45(C₅), 29.88(C₆)。以上数据与文献^[4]报道的莽草酸一致。

化合物Ⅸ:黄色粉末状结晶,mp > 300℃,IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1 650, 1 610, 1 585, 1 570, 1 500。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm: 13.06(1 H, OH), 12.93(1 H, OH), 8.18(1 H, dd, J=2.38, 8.76 Hz, C_{6'}-H), 8.05(1 H, d, J=2.40 Hz, C_{2'}-H), 7.61(2 H, d, J=8.89 Hz, C_{2'',6''}-H), 7.38(1 H, d, J=8.94 Hz, C_{5'}-H), 6.90(2 H, d, J=8.00 Hz, C_{3'',5''}-H), 6.95(1 H, s, C_{3''}-H), 6.91(1 H, s, C₃-H), 6.50(1 H, d, J=2.02 Hz, C₈-H), 6.40(1 H, s, C_{6''}-H), 6.20(1 H, d, J=2.02 Hz, C₆-H), 3.79(3 H, s, OCH₃), 3.76(3 H, s, OCH₃)。MS m/z

(%) : 566(18), 149(20), 135(8), 43(100)。上述数据与文献^[3]报道的异银杏双黄酮一致。

化合物 X : 白色针状结晶, mp 240℃, ¹H-NMR (D₂O) δppm : 3.99 (1 H, t, J = 2.9 Hz, C₂-H), 3.65 (2 H, t, J = 9.7 Hz, C_{1,3}-H), 3.55 (3 H, s, OCH₃), 3.50 (2 H, dd, J = 2.9, 9.7 Hz, C_{4,6}-H), 3.02 (1 H, t, J = 9.6 Hz, C₅-H)。 ¹³C-NMR (D₂O) δppm : 86.5 (C₅), 74.4

(C₂), 74.1 (C_{4,6}), 73.5 (C_{1,3}), 61.8 (OCH₃)。MS m/z (%) : 87(55), 73(100), 57(30)。上述数据与文献^[3]报道的红杉醇一致。

参 考 文 献

1 徐丽珍,等. 植物学报,1993,35(2):138
2 顾世海,等. 中国中药杂志,1995,20(2):105
3 顾云龙,等. 植物学报,1990,32(7):571
4 杨春澍,等. 药学报,1991,26(2):128

(1996-05-13 收稿)

蛇床子化学成分的研究

江苏省药物研究所(南京 210009) 张新勇* 向仁德

摘 要 从蛇床子醇提物中经硅胶柱层析分得 5 个结晶性化合物,经鉴定分别为佛手柑内酯(bergapten, I)、蛇床子素(osthol, II)、异虎耳草素(isopimpinellin, III)、cnidimol B (IV) 和别异欧前胡素(alloisoimperatorin, V)。其中 cnidimol B 为非香豆素成分,其结构为色原酮,化合物 V 是首次从该植物中分得。

关键词 蛇床子 香豆素 色原酮 别异欧前胡素

中药蛇床子为伞形科蛇床属植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cusson 的果实,始载于《神农本草经》^[1],列为上品,味辛、苦,性温,具散寒、祛风、燥湿、杀虫、止痒和壮阳等功能。用于湿痹腰痛、阴痒带下,阴道滴虫、湿疹、皮肤瘙痒、阳萎和宫冷不孕^[2]等。据近代药理研究蛇床子有抗组织胺^[3]、抗真菌^[4]、抗变态反应^[5]、抗肿瘤^[6,7]等作用。

蛇床子主要含香豆素类化合物^[8~11],依其结构有线型呋喃香豆素与角型呋喃香豆素之分,生物活性也相应有所区别^[4]。现报道了在对蛇床子化学成分研究中分离并鉴定的 5 个化合物,分别为佛手柑内酯(bergapten, I),蛇床子素(osthol, II),异虎耳草素(isopimpinellin, III)、cnidimol B (IV) 和别异欧前胡素(alloisoimperatorin, V)。化合物 IV 为非香豆素类成分,其结构为色原酮,化合物

V 为首次从该植物中分离得到,其结构推定如下。

化合物 V : 为淡黄色片状结晶, mp 232℃~234℃,薄层层析板在紫外灯下观察显土黄色荧光,异羟肟酸铁反应呈紫红色。UV 光谱(EtOAc)在 272 nm 和 311 nm 显示香豆素类化合物特征吸收。IR 光谱提示有羰基(3333 cm⁻¹),羰基(1723 cm⁻¹), 870 cm⁻¹ 为呋喃环吸收,其环上的 2 个质子的化学位移从核磁¹HNMR (DMSO), 7.10 (C₃'-H, d, 3 cps), 8.00 (C₂'-H, d, 3 cps) 得到证实,至此,从上述测试数据已证明该化合物为一呋喃香豆素无疑。同时从¹HNMR, 10.37 ppm 一单峰,经重水交换而消失,并用三氟醋酸酐酰化后-OH 峰消失,而 C₃-H, C₄-H 的化学位移向低场移动证明该羟基是连结在苯环 5 位碳原子上。另从高分辨质谱 270.2826(M⁺)分

* Address: Zhang Xinyong, Jiansu Institute of Materia Medica, Nanjing
张新勇 1992 年毕业于中国药科大学中药制药专业,并获得工学学士学位,现为江苏省药物研究所植化室研究实习员。主要从事天然药物化学以及中药的研制开发工作。几年来,在向仁德老师的指导下,主要承担了国家自然科学基金项目:蛇床子可水溶性化学成分抗化学致癌剂的研究和国家新药研究管理中心项目;二类中药蛇床子总香豆素软膏治疗银屑病的研究。