

从无花果中提取新的皂苷和糖苷化合物及其活性研究[△]

河南省科学院化学研究所(郑州 450003)

北京医科大学药学院

河南新乡医学院

尹卫平*

陈宏明 王天欣 蔡孟深

阎福林 吴 标 席茶英

摘 要 报道从无花果 *Ficus carica* L. 的果实中提取和分离得到的 2 个新化合物的结构和活性研究。它们是 22-环戊烷氧基-22-去异戊基-5-烯-3 β -羟基呋喃甾烷醇和无花果糖苷 A:1 α -O-〔2'-甲基-5'-异丙基,3'-烯-二氢化呋喃〕- β -D-乳糖苷〕。

关键词 无花果 新化合物 抗癌活性

在对桑科榕属无花果 *Ficus carica* L. 的抗癌活性成分的分离与鉴定的研究中,前文^[1,2]我们已报道了 2 个具有抗癌活性的新的化合物。现报道从无花果的果实中又分得的一个新的皂苷成分和一个新的糖苷化合物的分离与鉴定,药效研究已显示其抗癌活性不同。

1 仪器与材料

Kofler 型显微熔点测定仪(温度计未校正),IR 用 Perkin-Elmer 577 型红外光谱仪(KBr 压片),¹H NMR 和¹³C NMR (ART)用 VARIAN, VXR-300 型核磁共振仪(TMS 为内标);FABMS 和 EIMS 用 VG1AB-Hs 型质谱仪和 DIP-181 型自动旋光仪,柱层析硅胶 100 目~200 目,薄层层析硅胶 GF₂₅₄ 青岛海洋化工厂产品。所用试剂均为国产分析纯。

无花果果实采集于河南省新乡地区。北京医科大学生药研究室屠鹏飞教授鉴定。

2 提取与分离

无花果干果 2.5 kg, 75% 酒精室温浸泡 2 次,浓缩回收溶剂得粗提物浸膏 58.0 g;依次用石油醚,乙酸乙酯,正丁醇提取。得石油醚浸膏 A 5.62 g 和乙酸乙酯浸膏 B 18.69 g。

A 进行硅胶柱层析,先用环己烷洗脱,然后用环己烷-乙酸乙酯梯度洗脱至 62 组分,得灰黄色粉末固体。用乙醇重结晶后得无色片晶 I。B 溶于 40% 饱和亚硫酸氢钠水溶液 85 mL 中,然后用乙醚萃取,取含有羰基加成物水相部分,加入 NaHCO₃ 稍许,水解后再用乙醚萃取油相溶液。然后减压下蒸除乙醚,并收集 140 °C~150 °C 馏分(92.30 kPa),经制备薄层层析纯化,得白色粘稠固体,置减压下 40 °C 干燥后成白色无定形粉末状,常温下潮解成透明水合物 II。

3 结构鉴定

化合物 I, 无色片晶, Lieberman-Burchard 反应阳性。mp 262 °C~264 °C, 其质谱(EIMS)提示分子离子峰可能为 414, 质谱图给出 m/z 396, 256, 284, 129 碎片离子峰。示为甾体型骨架化合物, 推测分子组成可能为 C₂₇H₄₂O₃, 不饱和度为 7。IR 在 3 386, 1 365, 1 071 cm⁻¹ 吸收峰示有 -OH 基; 1 265, 1 164 cm⁻¹ 示有环醚结构; 1 666 和 839 cm⁻¹ 示分子中含有 ">C=C<" 结构,¹H NMR 于高场 δ 0.85 ppm~0.98 ppm 信号, 为分子中 C₁₈, C₁₉ 和 C₂₁ 三个角甲基 H 的特征峰。其中 C₁₈ 和 C₁₉ 处于较高场, 为单峰特征。 δ 3.42 ppm 为

* Address: Yin Weiping, Institute of Chemical Research, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou

作者现在郑州大学攻读博士学位。

[△] 河南省科委 1996 年科技攻关项目。

母核上—OH基氢的吸收信号; δ 5.27为C₆双键上H的吸收峰, C₁₆, C₂₂和C₂₃位上的H是O的同碳质子, 处于较低场, 质谱图上为 δ 4.21、4.39和4.91 ppm吸收峰信号, 其中C₂₂位质子H处于较高场, 呈双峰信号, NOE差谱表明该质子与C₂₁位角甲基有偶合裂分所致。¹³CNMR, 于 δ 100.8 ppm吸收峰, 是呋喃甾烷醇C₂₂的烷氧取代的特征信号。它比皂苷类螺甾烷型C₂₂向高场位移约9 ppm。环烷氧取代基C₂₃此时处于较高场为 δ 73.2, 又区别于呋喃甾烷醇, 即向高场位移约12 ppm。¹³CNMR(APT)谱中还剩下处于高场4个仲碳, 参考文献^[3,4]分别归属为环戊烷的4个—CH₂—。由此确定了I的结构式如图1。命名为22-环戊烷氧基-22-去异戊基-5-烯-3 β -羟基呋喃甾烷醇(Δ^5 , 22-cyclopentyloxil-22-deisopenty-3 β -hydroxyl-furanstanol)。这是首次发现的一个新的天然皂苷呋喃甾烷型骨架类的新化合物。I的¹HNMR δ ppm (DMSO) 0.85~0.98 (9 H, m, 3 $\times$ -CH₃), 1.02~1.07 (22 H, t, 11 $\times$ CH₂); 3.42 (1 H, d, J=0.7 Hz, C₃-OH), 4.91 (1 H, b, J=1.5 Hz, C₁₆-H, J_{AB(顺)}=J_{AB(反)}^[5]); 4.21 (1 H, d, J=7.9 Hz, C₂₂-H)和4.40 (1 H, b, J=7.9 Hz, C₂₃-H)可见, C₂₂-H和C₂₃-H偶合相关关系, 与NOE差谱相吻合。5.27 (1 H, s, C₆-H)。¹³CNMR归属见表1, 其化学结构式见图1。

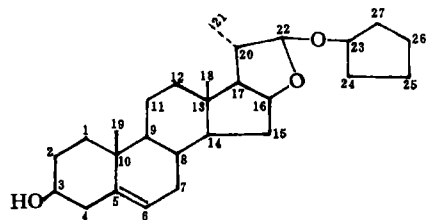


图1 化合物I的化学结构式

化合物I高分辨测定分子量为414.6333, 与理论分子量基本吻合, 进一步确定了化合物I的化学结构。

化合物II, 白色无定形粉末状(减压下40℃干燥, 常温下潮解成透明晶水合物)。

表1 化合物I的¹³CNMR数据(δ ppm, DMSO)*

C位	化学位移	C位	化学位移
1	37.2	15	31.8
2	31.6	16	49.9
3	71.5	17	61.2
4	40.4	18	18.9
5	140.6	19	14.8
6	121.1	20	44.4
7	31.4	21	19.5
8	35.2	22	100.86
9	55.3	23	73.2
10	36.8	24	28.8
11	20.6	25	22.6
12	40.1	26	22.6
13	46.7	27	28.8
14	56.2		

* ¹³CNMR的信号归属参考文献^[6]

Molish反应阳性。[α]_D²⁵+54°(c, 0.1, H₂O) IR_{max}^{KBr}: 3 370 cm⁻¹, 1 113 cm⁻¹示有仲醇, 有1 446, 1 386和1 379 cm⁻¹异丙基特征吸收带; 1 647 cm⁻¹中强谱带和691 cm⁻¹示分子中可能含有 $\begin{smallmatrix} H \\ R \end{smallmatrix} > C = C < \begin{smallmatrix} H \\ R \end{smallmatrix}$ 的结构; 1 260和1 026 cm⁻¹示有环氧结构。核磁共振氢谱显示出结构中含有糖及糖苷元两部分。FABMS给出其[M+1]⁺ 483, [m/z 499(M+OH)⁺, m/z 490(M+H+Li)⁺]和上述糖苷部分的分子离子碎片中峰m/z 352和m/z 374; m/z 126和m/z 148。除此以外, ¹³CNMR(ART)显示有剩下5个叔碳129.3, 128.7, 107.7, 83.6, 27.5 ppm和3个位于高场的伯碳25.5, 14.4, 14.5 ppm的信号。参考文献^[4,6], 推断它的可能结构为二氧呋喃环苷元部分。质谱FABMS中出现m/z 352, 369, 440碎片峰也提示该苷元结构存在。比较文献^[13] CNMR的化学位移, 发现糖部分没有发生明显变化, 但糖的C₄明显化学位移移向低场79.2 ppm处, 故C₄判断为单糖之间的连接点, 与乳糖标准谱对照一致。糖上C₁的 δ ppm向低场位移约10个ppm, 可用酚带 β -效应解释^[4,5]。同理, 糖苷元呋喃环上的C₂'也向低场位移, 可解释为糖使苷元的 α -C移向低场的效应。由此可确定化合物II的化学结构式(见图2)。这是一个新的糖苷化合物, 故命名为

无花果糖苷 A,按系统命名法应为:1 α -O-[2'-(2'-甲基,5'-异丙基,3'-烯-二氢化呋喃)]- β -D-乳糖苷。即 1 α -O-[2'-(2'-methane,5'-isopropyl,3'-en-bihydrofuryl)]- β -D-lactose。分子式为 C₂₀H₃₄O₁₃,其¹HNMR 和¹³CNMR 归属见表 2。化学结构式见图 2。

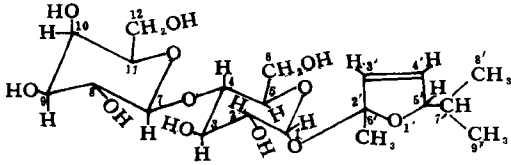


图 2 化合物 II 的化学结构式

表 2 化合物 II 的¹H,¹³CNMR 数据归属(δ ppm)(D₂O)^{*}

C 位	¹³ CNMR	¹ HNMR	C 位	¹³ CNMR	¹ HNMR
1	101.7	5.20			
2	73.4	3.40~4.34	2'	107.7	
3	74.1		3'	129.3	7.81(dd,10.5Hz)
4	79.2		4'	128.7	7.50(dd,10.5Hz)
5	72.1		5'	83.6	2.62(m,1H)
6	61.28		6'	27.5	
7	102.7		7'	25.5	2.40(m,1H)
					$\begin{array}{c} \\ -CH- \\ \end{array}$
8	71.1		8'	14.4	1.18~1.31 (m,2 $\times$ CH ₃)
9	73.1		9'	14.8	
10	68.7				
11	75.4				
12	61.4				

* ¹³CNMR 的信号归属参考文献^[7]

4 抗癌活性实验

单体化合物生物活性——抗癌体外活性

Studies on the Structures and Antitumor Activities of Two New Compounds Isolated from Fig (*Ficus carica*)

Yin Weiping (Institute of Chemical Research,Henan Academy of Sciences,Zhengzhou 450093)
Chen Hongming,Wang Tianxin,Cai Mengshen (College of Pharmacy,Beijing University of Medical Sciences)

Yan Fulin,Wu Biao,Xi Rongying (Xinxiang Medical College)

Abstract Two new compounds were isolated from the fruit of *Ficus carica* L.. Their chemical structures were elucidated as Δ^5 ,22-cyclopentyloxy-22-deisopenty-3 β -hydroxyl-furanstanol and 1 α -O-[2'-(2'-methane,5'-isopropyl-3'-en-bihydrofuryl)]- β -D-lactose. Their antitumor activities were reported.

Key words *Ficus carica* L. new compounds antitumor activities

筛选由北京医科大学天然药物及仿生药物国家重点实验室采用 MTT 比色法检测,体外抗癌活性测试表明:化合物 I 对人胃癌细胞(BGC-823)和人结肠癌细胞(HCT)抑瘤率平均分别为 37.66%和 32.64%。该甾体皂苷呋甾烷活性抗肿瘤效果显著低于六元环取代的螺甾醇^[1]。有文献报道其构效关系与六元环螺甾醇 F 环开裂为五元呋喃环型有关。化合物 II,无花果糖苷 A,几乎没有抑制肿瘤细胞的活性,但初步药理实验显示,后者有明显提高小鼠免疫功能的作用,尤其突出表现在非特异性免疫调节方面。关于化合物 II 的药理活性尚待继续研究中。

致谢:本项目基础研究由蔡孟深教授亲自指导完成,化合物结构测试由北京医科大学测试中心测定;体外抗癌活性检测由北京医科大学天然药物及仿生药物国家重点实验室检测,在此一并表示谢意。

参考文献

1 尹卫平,等. 中草药,1997;28(1):3
2 尹卫平,等. 中国药物化学杂志,1997;7(1):46
3 彭军鹏,等. 中草药,1992;23(8):437
4 陈德昌. 碳谱及其在中草药化学中的应用. 北京:人民卫生出版社,1991
5 赵天增. 核磁共振氢谱. 北京:北京大学出版社,1983
6 Tori K,et al. Tetrahedron Letters,1977:717
7 Bacilleul F,et al. Phytochemistry,1977;723:16

(1997-07-25 收稿)