

血脂康胶囊中化学成分的研究

马学敏^{1,2}, 郭树仁^{1,2*}, 段震文^{1,2}, 王祥云¹

(1. 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100083; 2. 北京北大维信生物科技有限公司, 北京 100083)

摘要:目的 研究血脂康胶囊中的化学成分。方法 通过硅胶、Sephadex LH-20 柱色谱, 结合重结晶技术, 从血脂康胶囊中分离得到 9 个化合物, 经理化性质鉴定、波谱解析以及与已知化合物对照, 鉴定其结构。结果 分别鉴定为脱水莫纳可林 K (I)、豆甾-5, 22-二烯-3 β -醇 (II)、莫纳可林 K (III)、3 β -羟基-5 α , 8 β -环二氧麦角甾-6, 22-二烯 (V)、*N*-[1-(四氢-5-氧代咪喃-2)-乙基]乙酰唑胺 (VI)、大豆苷元 (VII)、黄豆黄素 (VIII)、染料木素 (IX)、赤藓醇 (X)。

结论 以上化合物除 I、III 外, 均首次从血脂康胶囊中分离得到。化合物 VI 为新的天然产物。

关键词: 血脂康胶囊; 酰胺; 氮-[1-(四氢-5-氧代咪喃-2)-乙基]乙酰唑胺

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2007)05-0650-03

Chemical constituents of Xuezhikang Capsula

MA Xue-min^{1,2}, GUO Shu-ren^{1,2}, DUAN Zhen-wen^{1,2}, WANG Xiang-yun¹

(1. Institute of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100083, China;

2. Beijing WBL Peking University Biotechnology Co., Ltd., Beijing 100083, China)

Abstract: Objective To study the chemical constituents of Xuezhikang Capsula. **Methods** Silica gel and Sephadex LH-20 were used to isolate the compounds, EI, FAB-MS, and 1 D and 2 D-NMR were used to identify the obtained compounds. **Results** Nine compounds were obtained from the capsula, they were characterized as dehydromonacolin K (I), stigmasta-5, 22-dien-3 β -ol (II), monacolin K (III), 3 β -hydroxy-5 α , 8 β epidioxysterger-6, 22-diene (V), *N*-[1-(tetrahydro-5-oxofuran-2-yl)-ethyl] acetamide (VI), 7, 4'-dihydroxy-isoflavone (VII), 7, 4'-dihydroxyisoflavone-6-methoxyisoflavone (VIII), 5, 7, 4'-trihydroxyiso-flavone (IX), erythritol (X). **Conclusion** They are all obtained from the capsula except I and III for the first time, among them VI is a new natural compound.

Key words: Xuezhikang Capsula; acetamide; *N*-[1-(tetrahydro-5-oxofuran-2-yl)-ethyl] acetamide

血脂康胶囊是以特制红曲为原料的中药制剂, 具有调血脂、抗动脉粥样硬化、抗癌、抗骨质疏松等临床疗效^[1]。循证医学临床研究证明, 可明显减少冠心病事件发生率, 降低总死亡率。为寻找该发酵产物的活性物质基础, 本实验对血脂康胶囊中的化学成分进行了研究, 从中分离并鉴定了 9 个化合物, 分别为脱水莫纳可林 K (I)、豆甾-5, 22-二烯-3 β -醇 (II)、莫纳可林 K (III)、3 β -羟基-5 α , 8 β -环二氧麦角甾-6, 22-二烯 (V)、*N*-[1-(四氢-5-氧代咪喃-2)-乙基]乙酰唑胺 (VI)、大豆苷元 (VII)、黄豆黄素 (VIII)、染料木素 (IX)、赤藓醇 (X)。以上化合物除 I 和 III 外, 均为首次从血脂康胶囊中分得, 化合物 VI 为一新的天然产物。文献报道, 化合物 V 对 L-1210 细胞株有极强的抗癌活性^[2], 并能抑制 MCF-7 人乳腺癌以及

Walder 256 肉瘤细胞株的生长^[3], 对人肝癌 PLC/PRF5 和 KB 细胞也有抑制作用^[4], 还能选择性地增强亚油酸 (≤ 10 mmol/L) 对 DNA 聚合酶 β 活性的抑制作用^[5]; 此外, 还具有抗炎^[6]、抗补体^[7]、免疫抑制^[8]和促进血小板凝聚^[9]等活性。化合物 VII、VIII、IX 具有抗癌、调脂、降糖、舒张血管、抗氧化、抑制平滑肌增殖等活性^[10]。化合物 I、III 具有降脂^[11]活性。

1 仪器与材料

Dresden HMK 型显微熔点测定仪, ECA 600 型核磁共振仪, APEX II FT-ICR 型质谱仪。柱色谱硅胶和薄层色谱硅胶 (青岛海洋化工厂), Sephadex LH-20 (Pharmacia 公司)。试剂均为分析纯 (北京北化精细化学品有限责任公司), 显色剂: 10% H₂SO₄/EtOH 5% 磷酸钼/EtOH。血脂康胶囊 (北京北大维

收稿日期: 2006-08-23

作者简介: 马学敏 (1976-), 女, 山东蓬莱人, 博士, 现为北京北大维信生物科技有限公司在站博士后, 主要研究方向为中药新药研发与中药指纹图谱。

* 通讯作者 郭树仁 Tel: (010)51557550 E-mail: guosrpku@263.net

信生物科技有限公司,批号 20040815。)

2 提取与分离

血脂康原料药 2 kg,依次以石油醚、氯仿、甲醇分别超声提取 4 次,20 min/次。合并提取液,回收溶剂,得石油醚部位(P)、氯仿部位(C)、甲醇部位(M)。取 C 部位经反复硅胶柱色谱,以石油醚-醋酸乙酯、氯仿-甲醇梯度洗脱,经 Sephadex LH-20 纯化,分别得到化合物 I (300 mg)、II (245 mg)、III (520 mg)、V (8 mg)、VI (7 mg)、VII (45 mg)、VIII (12 mg)、IX (35 mg);M 部位经放置自然析晶,得到化合物 X (25 mg)。

3 结构鉴定

化合物 I:白色针状结晶(CHCl₃-MeOH)。EI-MS *m/z*:386(M⁺)与莫纳可林 K(III)404(M⁺)比较少 1 个 H₂O,其余碎片相似。¹H-NMR 低场区较 III 多一对芳质子,δ 4.0~5.0 少 1 个与氧相连的质子,高场区的饱和信号(δ 2.65,2H,dd)消失,进一步提示为 III 的脱水结构。¹³C-NMR 低场区较 III 多两个烯碳,δ 90~50 少 1 个与氧相连的碳,DEPT 提示 δ 38.6 仲碳消失(C-2)。EI-MS *m/z*:386(M⁺),284 [M⁺ - CH₃CH₂CH(CH₂)COOH],199,198,159(100),143,57。¹H-NMR(CDCl₃)δ:6.85(1H,m,H-3),6.00(2H,m,H-15,2),5.80(1H,dd,H-16),5.53(1H,s,H-13),5.39(1H,s,H-10),4.33(1H,m,H-5)。¹³C-NMR(CDCl₃)δ:176.6(C-1'),164.3(C-1),144.8(C-3),133.0(C-16),131.6(C-14),129.7(C-13),128.4(C-15),121.5(C-2),77.3(C-5),67.8(C-10),41.5(C-2'),37.3(C-9),36.7(C-12),32.7(C-11),32.5(C-4),30.7(C-17),29.6(C-6),27.5(C-8),26.9(C-3'),24.3(C-7),22.9(C-19),16.3(C-5'),13.9(C-18),11.7(C-4'),根据以上数据,推断其结构为脱水莫纳可林 K。

化合物 II:白色针状结晶(CHCl₃-MeOH),mp 153~155 °C,Liebernman-Burchard 反应阳性。EI-MS *m/z*:412(M⁺),396(100),382,367,300,273,255,213,161,145。¹H-NMR(CDCl₃)δ:5.35(1H,d,J=5.5 Hz,H-6),5.15(2H,m,H-22,5),5.02(1H,dd,J=8.5,15.0 Hz,H-23),3.52(1H,m,H-3)。¹³C-NMR(CDCl₃)δ:140.8(C-5),138.4(C-23),129.3(C-22),121.8(C-6),71.8(C-3),56.8(C-14),56.1(C-17),51.3(C-9),50.2(C-13),42.3(C-24,4),39.8(C-16),37.3(C-20),36.2(C-10),31.9(C-7,8),31.7(C-27),29.2(C-2),28.3(C-12),24.3(C-15),23.1(C-25),21.1(C-11),19.4(C-

28),19.1(C-19),18.8(C-21),13.9(C-1),12.0(C-26),11.9(C-18)。以上数据与文献报道^[12]相同,推断其结构为豆甾-5,22-二烯-3β-醇。

化合物 III:白色针状结晶(CHCl₃-MeOH),mp 158~160 °C。EI-MS、¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 数据与文献报道^[11]相同,推断其结构为莫纳可林 K。

化合物 V:白色粉末(CHCl₃-MeOH),mp 168~173 °C,Liebernman-Burchard 反应阳性。EI-MS *m/z*:428(M⁺),410(M⁺ - H₂O),396(M⁺ - O₂),251[M⁺ - O₂ - (R + H) - H₂O],231(100)。¹H-NMR(CDCl₃)δ:6.50(1H,d,J=8.3 Hz,H-7),6.24(1H,d,J=8.3 Hz,H-6),5.20(1H,dd,J=15.3,7.2 Hz,H-22),5.15(1H,dd,J=15.3,7.2 Hz,H-23),3.96(1H,m,H-3)。¹³C-NMR(CDCl₃)δ:135.4(C-7),135.2(C-23),132.3(C-22),130.8(C-6),82.2(C-8),79.5(C-5),66.5(C-3),56.2(C-17),51.7(C-9),51.1(C-4),44.6(C-13),42.8(C-24),39.8(C-20),39.4(C-1),37.0(C-10,14),34.7(C-12),33.1(C-25),30.1(C-2),28.7(C-15),23.4(C-16),20.9(C-27),20.7(C-11),20.0(C-26),19.7(C-21),18.2(C-19),17.6(C-28),12.9(C-18)。以上数据与文献报道^[13]相同,推断其结构为 3β-羟基-5α,8β-环二氧麦角甾-6,22-二烯。

化合物 VI:无色针状结晶(CHCl₃-MeOH)。EI-MS *m/z*:171(M⁺),114,86(100),44,裂解途径见图 1。¹H-NMR 及 ¹³C-NMR 归属见表 1,HMBC 见图 2。该化合物作为合成 primocarcin 的中间体曾经出现过^[14]。

化合物 VII:无定形粉末(CHCl₃-MeOH),mp 195~197 °C。EI-MS、¹H-NMR 数据与文献报道^[15]相同,推断其结构为大豆苷元。

化合物 VIII:无色针状结晶(CHCl₃-MeOH),mp 336~338 °C,¹H-NMR 数据与文献报道^[16]相同,推断其结构为黄豆黄素。

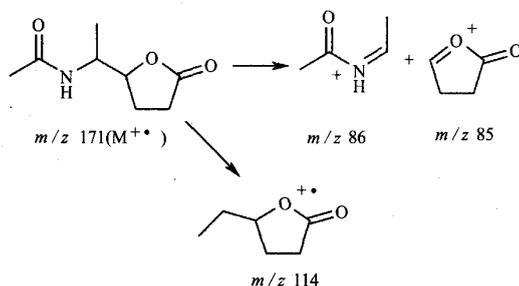


图 1 化合物 VI 的 EI-MS 主要离子碎片

Fig. 1 EI-MS Ion fragments of compound VI

表 1 化合物 VI 的 NMR 数据

Table 1 NMR Data Ion fragments of compound VI

¹ H(Hz)	¹³ C(Hz)	DEPT-135	HMBC	归属
1.30, 3H, d, J=7.2	18.76	CH ₃	46.81, 83.07	7
2.02, 3H, s	23.36	CH ₃	170.23	9
2.09, 1H, m	24.48	CH ₂	46.81, 177.18	4
2.26, 1H, m			28.73, 177.18	
2.52, 1H, d, J=9.9	28.73	CH ₂	83.07, 177.18, 24.48	3
2.55, 1H, dd, J=9.3, 3.6				
4.29, 1H, m	46.81	CH	170.23	6
4.52, 1H, m	83.07	CH	46.81	5
5.74, 1H, brs				NH
	170.23			8
	177.18			2

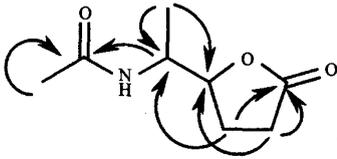


图 2 化合物 VI 的 HMBC 图

Fig. 2 HMBC of compound VI

化合物 K: 白色无定形粉末(CHCl₃-MeOH), mp 265~267 °C。EI-MS、¹H-NMR 数据与文献报道^[17]相同, 推断其结构为染料木素。

化合物 X: 无色方晶(CHCl₃-MeOH), mp 77~78 °C。ESI-MS *m/z*: 121(M⁺-1)。¹³C-NMR(DMSO-d₆)δ: 72.56(C-1,4), 63.34(C-2,3)。以上数据与文献报道^[17]相同, 推断其结构为赤藓醇。

References:

[1] Kou W R. The basic and clinic study of *Xuezhikang* (Review) [J]. *China Prescr Drug* (中国处方药), 2005, 40 (7): 62-67.
 [2] Matsueda S, Katsukura Y. Antitumor-active photochemical oxidation products of provitamin D [J]. *Chem Ind*, 1985; 411.

[3] Kahols K, Kangas L, Hiltunen R, et al. Ergosterol peroxide, an active compound from *Inonotus radiatus* [J]. *Planta Med*, 1989, 55(4): 389-390.
 [4] Lin C N, Tome W P, Won S J. Novel cytotoxic principles of *Formosan Ganoderma Lucidum* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54 (4): 998-1002.
 [5] Mizushima Y, Watanabe I, Togashi H, et al. An ergosterol peroxide, a natural product that selectively enhances the inhibitory effect of linoleic acid on DNA polymerase β [J]. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21(5): 444-448.
 [6] Yasukawa K, Aoki T, Takido M, et al. Inhibitory effects of ergosterol isolated from the edible mushroom *Hypsizygus marmoreus* on TPA-induced inflammatory ear oedema and tumor promotion in mice [J]. *Phytother Res*, 1994, 8: 10-13.
 [7] Casteel D A. Peroxy natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 1999, 16: 55-73.
 [8] Fujimoto H, Nakayama Y. Isolation and characterization of immunosuppressive components of three mushroom. *Pisolithus tinctorius* [J]. *Micropor Flabelliformis Lenzites Betulina*, 1994, 42(3): 694.
 [9] Lu W, Adachi I, Kano K, et al. Platelet aggregation potentiators from Cho-Rei [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(11): 5083-5087.
 [10] Wang H J, Bai Y F, Ma X. The activities of soybean isoflones to cardiovascular system [J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 2004, 19(5): 237-239.
 [11] Mi H M. The decreasing plasma lipids constituents in Hong Qu [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(3): 172-174.
 [12] Ruan J L, Zhao X Y. Study on the constituents from freeze-dried power of blackberries (*Rubus ursinus*) [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2001, 24(9): 645-647.
 [13] Xiao Y P, Zhang J J, Zhang Y H. Study on the constituents from *Fusarium* sp. of *Spartina alterniflora* [J]. *Chin J Mar Drugs* (中国海洋药物杂志), 2004, 23(5): 11-13.
 [14] Isono K. The structure of primocarcin [J]. *J Antibiotics* (Japan), 1961, 14(Ser. A), 160.
 [15] Yu D L, Yang X D, Guo J Y. Studies on the chemical constituents of *Erythrina arborescens* Roxb. [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 25(6): 353-355.
 [16] Huang W Z, Duan J A, Li Z L. Studies on the chemical constituents of *Maackia amurensis* Rupr. et. Maxim [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 46(6): 403-404.
 [17] Liu B, Lu Y R. Chemical constituents of pollen of *Typha orientalis* [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1998, 33(10): 587-590.

红藻扇形叉枝藻中细胞毒活性成分研究

袁兆慧^{1,3}, 韩丽君^{1*}, 范晓¹, 李帅², 史大永¹, 孙杰^{1,3}, 杨永春², 石建功^{2*}

(1. 中国科学院海洋研究所, 山东 青岛 266071; 2. 中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所 中草药物质基础与资源利用教育部重点实验室, 北京 100050; 3. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要: 目的 对红藻扇形叉枝藻 *Gymnogongrus flabelliformis* 的化学成分进行研究, 寻找具有生物活性的先导化合物。方法 利用硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 凝胶柱色谱、反相 HPLC 以及重结晶等手段进行分离纯化, 借助 MS、1D 和 2D NMR 等波谱方法鉴定化合物结构; 通过 MTT 法对分离鉴定的单体化合物进行肿瘤细胞毒活性筛

收稿日期: 2006-08-21

基金项目: 国家“教育部新世纪优秀人才支持计划(20432030); 国家自然科学基金重点项目(30530080)

作者简介: 袁兆慧(1979-), 女, 山东省青岛市人, 在读博士生, 研究方向为海洋天然产物。E-mail: yuanzhaohui@ms.qdio.ac.cn
 * 通讯作者 石建功 Tel: (010)83154789 韩丽君 Tel: (0532)82898641 E-mail: shijg@imm.ac.cn; ljhan@ms.qdio.ac.cn