

驱虫斑鸠菊化学成分的研究

吴剑飞* 沙也夫·木沙德林

(中国科学院新疆化学研究所, 乌鲁木齐, 830011)

冯胜初 孔凡华 徐任生

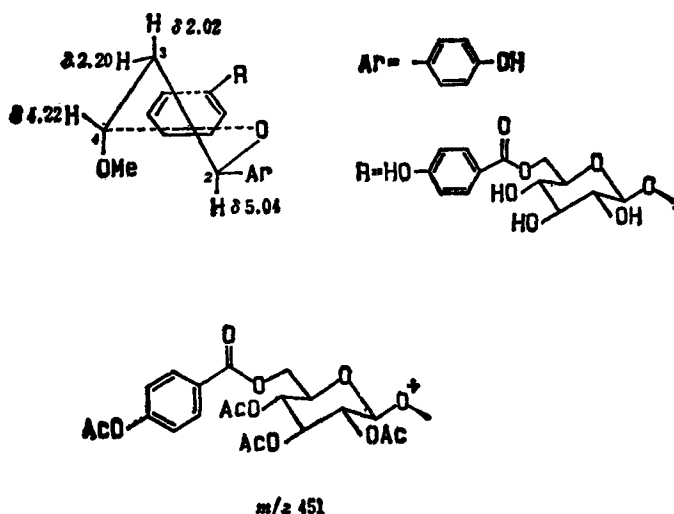
(中国科学院上海药物研究所, 上海, 200031)

从驱虫斑鸠菊(*Vernonia anthelmintica* Willd)的种子中分离到十个化合物, 经理化性质及波谱分析鉴定为斑鸠菊黄烷苷-对羟基苯甲酯(*p*-Hydroxy benzoyl-Vernovan)(**1**)、斑鸠菊黄烷苷(Vernovan)(**2**), 为未见文献报道新化合物。并发现斑鸠菊大苦素(Vernadalin)(**3**)、斑鸠菊醇(Vernodalol)(**4**), 对 P₃₈₈ 白血病细胞有抑制作用。**5**、**6**、**7**、**8** 及 **10** 为该属植物中首次获得。

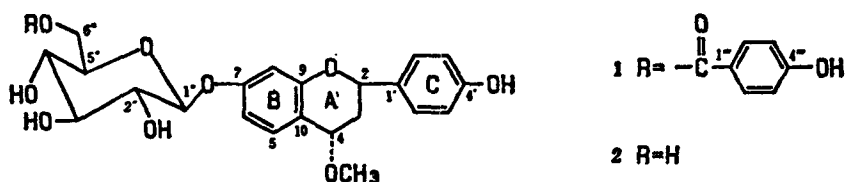
驱虫斑鸠菊(*Vernonia anthelmintica* Willd)为菊科一年生草本植物, 主要分布于印度、巴基斯坦及我国的新疆等地。药用种子, 具清热解毒、消炎、活血化瘀、杀虫祛斑等功效^[1]。维吾尔族民间用于治疗白癫风, 有较好疗效^[2]。国外曾报道从印度产该植物中分得苦味质斑鸠菊醇及斑鸠菊酸。我们对新疆驱虫斑鸠菊种子进行了化学成分的研究。

将粉碎的驱虫斑鸠菊种子的乙醚、丙酮及乙醇提取物分别经硅胶柱层析、RP-18 反相柱层析及 TLC 制备分离, 共分到十个化合物, 经理化数据及波谱数据分析鉴定十个化合物分别为斑鸠菊黄烷苷-对羟基苯甲酯(*p*-Hydroxy benzoyl Vernovan)(**1**)、斑鸠菊黄烷苷(Vernovan)(**2**)。 **1**、**2** 为新化合物。斑鸠菊大苦素(Vernodalin)(**3**)、斑鸠菊醇(Vernodalol)(**4**)、紫柳查尔酮(Butein)(**5**)、**3**、**4**、**2'**、**4'**、**5'**-五羟基-**6'**-甲氧基-**2**-甲基查尔酮(**3**、**4**、**2'**、**4'**、**5'**-Pentahydroxy-**6'**-Methoxy-**2**-Methyl-Chaltone)(**6**)、 β -香树脂醇(β -Amyrin)**7**、胡萝卜苷(β -Sitosterol- β -D-glucoside)(**8**)、斑鸠菊酸(Vernolio acid)(**9**)及豆甾醇(Sigmasterol)(**10**)。其中 **3** 为首次由驱虫斑鸠菊中分得, **5**、**6**、**7**、**8** 及 **10** 为该属植物中首次获得, 化合物 **3** 和 **4** 国外曾报道有抑制肿瘤作用^[4]。体外试验表明 **3** 及 **4** 对 P₃₈₈ 白血病细胞有抑制作用。

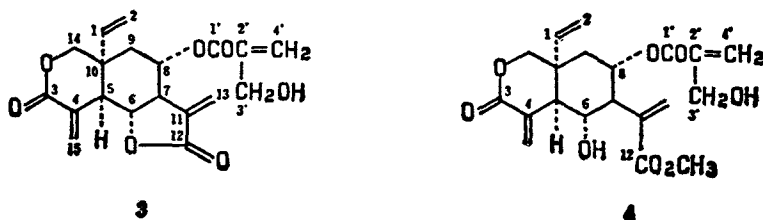
化合物 **1** IR 显示有羟基, 一共轭酯基及苯环。乙酰化成五乙酰化物 **1A**, 根据五乙酰基及化合物 **1A** 的元素分析可推知化合物 **1** 的分子式为 C₂₉H₃₀O₁₁。 ¹H NMR 提示在结构中存在一甲氧基, 芳香质子区有 11 个质子, 从它们的偶合关系及去偶试验表明分别属于两个对位取代的苯环与一个三取代苯环, δ 7.78 与 6.78 ppm 的双峰信号和质谱中强碎片离子峰 121 提示结构中有一对羟基苯甲酰基。在 ¹³C NMR 谱上, 低场处为一组芳香碳信号, 其中有四个为氧取代的碳信号; 在 60—80 ppm 处则出现一组葡萄糖的特征信号, 其中葡萄糖 6-O 比正常值向低场位移约 3—4 ppm, 提示对羟基苯甲酰基取代在这一位置上。其乙酰化物 **1A** 和质谱中强离子峰 451 也证实了这一推测。除上述碳信号外, 还有一个甲氧基, 一个非氧取代的亚甲基及两个氧取代的次甲基碳信号。这些数据提示 **1** 为黄烷葡萄糖苷。亚甲基的偕质子信号之一并表明它应为 β 位质子, 而相应的 α 位质子应为 θ 键质子。在 α 位的质子为 α 键质子。由于 α 位质子在乙酰化前后化学位移没有变化, 因此甲氧基取代在 β 位。参照类似物的 ¹H NMR 及 ¹³C NMR, δ 105.2 和 109.6 ppm(β -C, θ -C)两个特征碳信号表明黄烷 B 环上的氧应在 γ 位上。



通常在酚羟基乙酰化后, 其邻对位碳应向低场位移 5—6 ppm, **1** 与 **1A** 碳化学位移相比, 其 B 环碳化学位移几乎没有变化, 表明 7-OH 是与葡萄糖成苷, 根据端基质子偶合常数推测葡萄糖的端基构型为 β 。因此 **1** 的结构应如下式所示, 即 4-甲氧基-4'-羟基黄烷-7- β -D-葡萄糖(6-对羟基苯甲酰)苷, 命名为斑鸠菊黄烷苷-对羟基苯甲酯 (*p*-Hydroxy-benzoyl-Vernovan)。



化合物 **2** ^1H NMR 数据与 **1** 相比, 除无对羟基苯甲酰信号外, 仅 6''-H 的信号向高场位移近 1 ppm, 其余均相似, 表明为无对羟基苯甲酰的 **1**。其 IR 与 **1** 相比也相应减少了酯基吸收, 应为斑鸠菊黄烷苷 (Vernovan), 该化合物亦未见文献报道。



实 验

驱虫斑鸠菊种子从新疆阿克苏地区采集, 柱层析用硅胶 H 为青岛海洋化工厂产品, 薄层层析用 Mark 公司生产的高效薄层硅胶板, 熔点仪为 Koffler 仪(未校正), 紫外光谱由岛津 UV-250 型仪测定, IR 仪为 SP-1800 型, KBr 压片, ^1H NMR 用 Bruker AM-400 型仪测定, ^{13}C NMR 用 Bruker AC-100 型仪测定, 均以 TMS 为内标, MS 分别用 MAT-711 与 MAT-

445 仪测定。

提取分离 取斑鸠菊种子粉末 5 kg, 以石油醚脱脂, 然后依次用乙醚、丙酮及乙醇冷浸提取, 浓缩提取液, 得石油醚提取物(VP)460 g, 乙醚提取物(VE)180 g, 丙酮提取物(VA)168 g, 乙醇提取物(VT)200 g。

VP 在冰箱中放置有白色结晶析出, 以正己烷溶解, 加氯仿分步结晶得到化合物 **9**。

VE 在冰箱中放置一天后有黄色固体析出, 过滤后滤液浓缩并经硅胶柱层析, 依次用 CHCl_3 、 CHCl_3 -MeOH 梯度洗脱得化合物 **5** 和 **10**。黄色固体沉淀经硅胶 H 快速层析, 在 95:5 CHCl_3 -MeOH 部位得 **9**, 9:1 CHCl_3 -MeOH 洗脱流分得到化合物 **8**。

VA 经 10% 的甲醇水溶液与石油醚分配, 甲醇水溶液部位浓缩后经低活性的五倍量 Al_2O_3 柱以 MeOH 洗脱, 浓缩洗脱液再经硅胶柱层析, 依次用 CHCl_3 , 9:1, 8:2 CHCl_3 -MeOH 洗脱。 CHCl_3 洗脱部位经反复多次柱层析得化合物 **3** 及 **4**。 9:1 CHCl_3 -MeOH 洗脱部位经 TLC 制备分离; RP-18Lobar 柱层析, 以 6:4 MeOH- H_2O 洗脱; 再以 LobarSi60 柱层析, 以 9:1 CHCl_3 -MeOH 洗脱得化合物 **1**。 8:2 CHCl_3 -MeOH 洗脱部位同法分离得化合物 **2**。

VT 经柱层析, 在 CHCl_3 洗脱部位得到化合物 **7** 及 **10**。 95:5 CHCl_3 -MeOH 部位经 NaHCO_3 处理, 再经反复柱层析得化合物 **5** 和 **6**。

结构鉴定

斑鸠菊黄烷苷-对羟苯甲酯(**1**) 得 270 mg 白色粉末, m. p. 大于 300°C , $[\alpha]_D^{25} - 34.31^\circ$ 。

表 1 化合物 **1**、**2**(DMSO)及 **1A**(CDCl_3)的 ^1H NMR 数据

	1		1A		2	
	$\delta_{\text{H}}(\text{ppm})$	$J(\text{Hz})$	$\delta_{\text{H}}(\text{ppm})$	$J(\text{Hz})$	$\delta_{\text{H}}(\text{ppm})$	$J(\text{Hz})$
2'''-H	7.78	d, 8.6	8.03	d, 8.9		
6'''-H	7.78	d, 8.6	8.03	d, 8.9		
2'-H	7.26	d, 8.4	7.43	d, 8.5	7.26	d, 8.4
6'-H	7.26	d, 8.4	7.43	d, 8.5	7.26	
5-H	7.08	d, 8.4	7.07	d, 8.7	7.19	d, 8.4
3'-H	6.82	d, 8.4	7.09	d, 8.5	6.80	d, 8.4
5'-H	6.82	d, 8.4	7.09	d, 8.5	6.80	
3'''-H	6.78	d, 8.6	7.04	d, 8.9		
5'''-H	6.78	d, 8.6	7.04	d, 8.9		
6-H	6.58	dd, 2.0, 8.4	6.58	dd, 2.3, 8.7	6.46	dd, 2.2, 8.6
8-H	6.47	d, 2.0	6.56	s	6.41	d, 2.2
2-H	5.04	d, 12.1	5.23	brd	5.00	d, 11.4
1''-H	4.95	d, 7.7	5.19	d, 8.4	4.82	d, 7.5
6'' α -H	4.52	d, 11.8	4.49	dd, 2.3, 12	3.84	d, 11.5
4-H	4.22	s	4.21	brs	4.25	s
6'' β -H	4.16	dd, 7.5, 11.8	4.36	dd, 6.0, 12	3.15	d, 11.5
5''-H	3.74	m	3.99	brs	3.20	m
4-OCH ₃	3.30	s	3.40	s	3.30	s
3e-H	2.20	t, 12.1	2.31	ddd, 15.0	2.20	brd 10.2
3a-H	2.02	t, 11.9	1.94	12.5, 3.0	2.05	ddd, 14.9, 3.0
2''-H			5.33—5.24	m		
3''-H			5.33—5.24	m		
4''-H			5.20	t, 10.7		

表2 化合物1(CD₃COCD₃)及1A(CDCl₃)的¹³C NMR数据

	1	1A		1	1A
2-O	73.2	72.0	1''-O	101.6	99.0
3-O	32.8	35.5	2''-O	74.8	71.4
4-O	74.4	73.0	3''-O	78.0	73.0
5-O	132.8	131.8	4''-O	71.7	68.9
6-O	109.6	109.4	5''-O	75.2	72.3
7-O	157.2	156.0	6''-O	64.9	63.0
8-O	105.2	105.2	1'''-O	122.5	127.3
9-O	160.0	154.6	2'''-O	132.8	131.3
10-O	116.3	116.2	3'''-O	116.3	121.6
1'-O	133.8	138.7	4'''-O	163.0	158.2
2'-O	129.0	127.3	5'''-O	116.3	121.6
3'-O	116.3	121.6	6'''-O	132.8	131.3
4'-O	158.4	150.5	O=O	166.9	170.3
			2×O—O		169.1×2
			2×O—O		168.4×2
			O—O		165.3
5'-O	116.3	121.6	4OCH ₃	56.1	55.7
6'-O	129.0	127.3	3× ₃ CH—O—O		21.0×3
			2×CH ₃ —O—O		20.5×2

C₂₉H₃₀O₁₁(计算值: C, 62.82; H, 5.42. 实测值: C, 63.17; H, 5.62). λ_{\max} (MOeH): 225 (sh), 260 nm. ν_{\max} : 3350(OH), 1696(共轭酯基), 1610, 1500, 1436(苯环)cm⁻¹. m/z : (FAB+NaCl): 577[M+Na]⁺, 457, 256. m/z : (FAB+KCl): 593[M+K]⁺, 523, 315, 241. ¹H NMR 及 ¹³C NMR 数据分别见表1及表2.

1A(1的乙酰化物) 化合物1用醋酐-吡啶常法乙酰化, 得乙酰化物1A. 白色针晶(CHCl₃-MeOH). m. p. 165°C. C₃₀H₄₀O₁₆(计算值: C, 61.26; H, 5.24. 实测值: C, 60.80; H, 5.22). ν_{\max} : 1704, 1614, 1605, 1500 cm⁻¹. ¹H NMR 及 ¹³C NMR 数据分别见表1、表2. m/z : 764(M⁺), 451, 289, 240, 169, 163, 121, 109.

斑鸠菊黄烷苷(2) 得36 mg 白色粉末, m. p. 大于300°C, $[\alpha]_D^{25}$ -23.41°. C₂₂H₂₄O₉(计算值: C, 61.11; H, 5.56. 实测值: C, 61.44; H, 5.98). λ_{\max} (CH₃OH): 215(sh), 260 nm. ν_{\max} : 3400(—OH), 1615, 1585, 1500(苯环), 1060 cm⁻¹. ¹H NMR 数据见表1.

斑鸠菊大苦素(3) 文献报道仅是液态3的¹H NMR部分归属, 我们获得白色片晶(乙醚-丙酮), m. p. 125°C, δ_H (ODCl₃): 6.75(1H, s, 15a-H), 6.29(1H, s, 15b-H), 6.20(1H, d, $J=3.2$ Hz, 13a-H), 5.96(2H, d, $J=3.4$ Hz, 13b-H, 4'b-H), 5.72(1H, dd, $J=17.5$, 10.9 Hz, 1-H), 5.64(1H, d, $J=2.7$ Hz, 4'a-H), 5.30(1H, d, $J=10.9$ Hz, 2a-H), 5.27(1H, d, $J=17.8$ Hz, 2b-H), 5.16(1H, ddd, $J=4.6$, 10.7, 16.7 Hz, 8-H), 4.45(1H, d, $J=12.3$ Hz, 14-a), 4.37(2H, brs, 3'-H), 4.26(1H, dd, $J=12.4$, 1.4 Hz, 14b-H), 4.03(1H, t, $J=11.3$ Hz, 6-H), 3.00(2H, m, 5, 7-H), 2.22(1H, dd, $J=4.7$, 14.2 Hz, 9b-H), 1.66(1H, dd, $J=14.3$, 10.4 Hz, 9a-H) ppm.

化合物4, 5, 6, 7, 8, 9及10, 其分析数据红外、核磁、质谱均与文献报道一致^{[3]-[5]}.

致谢: 植物品种由中科院新疆生土所刘国钧副研究员鉴定; 所有光谱均由中国科学院上海药物所分析室协助测定.

参 考 文 献

- [1] 刘勇民, 沙吾提, “新疆民族药志”, 新疆人民出版社, 乌鲁木齐, 1986, 第 307 页。
- [2] 和田地区民族医研制白癜风小组, “喀什科技”, 1981, 第 10 页。
- [3] Asaka, Y.; Kubota, T.; Kulkarni, A. B., *Phytochem.*, **1977**, *16*, p. 1838.
- [4] Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karim, A., *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3910.
- [5] 中科院上海药物所植化室, “黄酮体化合物鉴定手册”, 科技出版社, 北京, 1981, 第 214, 272 页。

Studies on Chemical Constituent of *Vernonia Anthelmintica* Willd

Wu, Jian-Fei* Sayep. Musadillin

(*Xinjiang Institute of Chemistry, Wulumuqi, 830011*)

Fen, Sheng-Cu Kong, Fan-Hua Xu, Ren-Sheng

(*Shanghai Institute of Medicine, Shanghai, 200031*)

The seeds of *Vernonia anthelmintica* Willd (Compositaceae) were used in Xinjiang folk medicine for the treatment of antivitiligo. Two new flavan glucoside: *p*-hydroxybenzoyl-Vernovan (1) and Vernovan (2) were isolated from the seeds and their structures were elucidated by spectral analysis. The other components were identified as Vernodalin (3), Vernodalol (4), Butein (5), 3, 4, 2', 4', 5'-pentahydroxy-6'-methoxy-2-methyl-chaltone (6), β -Amyrin (7), β -sitosterol- β -D-glucoside (Daucosterol 8), Vernolic acid (9) and Stigmasterol (10).