

细花雪胆中的新成分——新葫芦素

孟宪君* 陈耀祖 聂瑞麟 周俊

(兰州大学化学系; *中国科学院昆明植物研究所)

摘要 本文报告从细花雪胆 (*Hemsleya graciliflora* (Harms)cogn) 地下茎中分离鉴定了五个化合物 Ia, Ib, IIa, IIb 和 III。经 UV, IR, ¹H NMR, MS 分析及催化氢化证明 Ia 是一个新葫芦素: 19-失碳, 9 β -甲基, 10 α -H, 2 β , 3 α , 16 α , 20, 25-五羟基, $\Delta^{19,20}$ -羊毛甾二烯, 11, 22-双酮, 25-乙酸酯即葫芦素 F-25-乙酸酯 (cucurbitacin F-25-acetate)。Ib 是雪胆甲素 (23,24-dihydrocucurbitacin F-25-acetate)。IIa 是葫芦素 F (cucurbitacin F)。IIb 是雪胆乙素 (23,24-dihydro-cucurbitacin F)。III 是齐墩果酸-28-O- β -D 吡喃葡萄糖甙 (C_{28} -glucoside of oleanolic acid)。

关键词 葫芦科, 葫芦素, 细花雪胆, 四环三萜

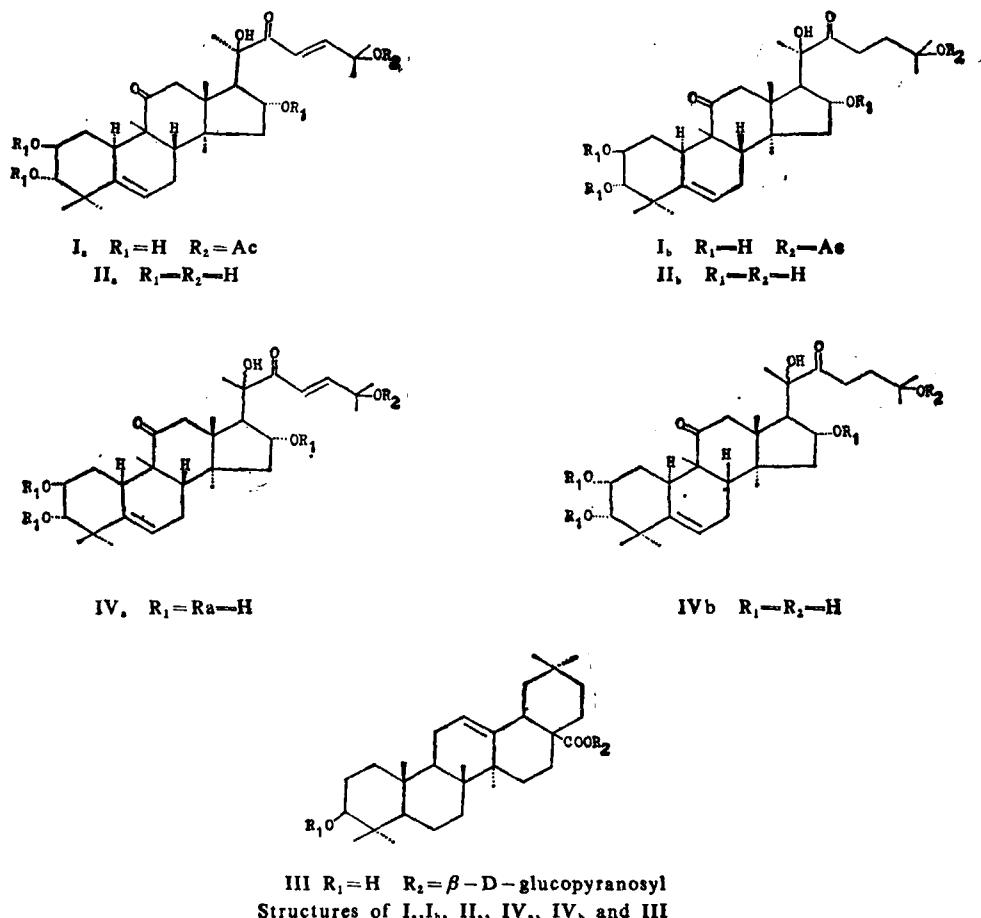
化学成分已有报告的葫芦科雪胆属植物有园果雪胆 (*Hemsleya amabilis* Diels)^(1,4) 帽果雪胆 (*H. mitrata* C. V. WU et C. L. Chen. SP. nov.)⁽²⁾ 大籽雪胆 (*H. macroperma* C. V. WU) 及中华雪胆 (*H. chinensis* cogn)⁽³⁾ 等种, 其中仅帽果雪胆未发现含雪胆甲素, 雪胆乙素葫芦素类化合物, 其它各种均含雪胆甲素及雪胆乙素。皂甙一般为齐墩果酸的甙。

细花雪胆 (*Hemsleya graciliflora* (Harms)cogn) 又名马铜铃雪胆, 广布于广东, 湖北, 四川, 湖南, 浙江, 广西等地。多年来, 四川灌县等地医药公司一直收购入药当地使用习惯与园果雪胆相同, 其化学成分未见报道。为提供使用依据, 对其化学成分进行了研究。我们将细花雪胆的乙醇提取物, 再分成乙酸乙酯提取部分 (A) 和正丁醇提取部分 (B), B 部分是齐墩果酸皂甙, 其研究工作正在进行。A 部分在硅胶薄层上显示三个主要斑点, 经硅胶柱层析分离, 按极性增强顺序, 得到 I, II, III 号化合物。当用雪胆甲素, 雪胆乙素和齐墩果酸-28-O- β -D 吡喃葡萄糖甙的标准样品核对时, 薄层上斑点色泽, Rf 值分别与它们完全一致。但比较光谱时, 仅 III 与标准样品光谱完全一致, 而 I 和 II 均出现微小差异。I 的 IR, 1620 cm⁻¹ 和 UV λ_{max}^{ECD} 230 nm (ϵ 7500) 处有吸收, 示分子内存在 α , β -不饱和酮结构, 但吸收强度与葫芦素侧链具此结构的化合物如葫芦素 B 比较又偏低⁽⁶⁾。¹H NMR 谱中有 δ 为 6.54 (1H, d, J=15.8 Hz) 及 7.03 (1H, d, J=15.8 Hz) 的典型 AB 系统示双取代烯键存在。此外 2.02 和 1.95 处呈现两个乙酰甲基的单峰, 峰面积比约为 3:2。I 的 MS m/e 500, 405, 387, 142, 113, 111, 96。其中 142, 113 和 111, 96 是葫芦素类化合物侧链饱和与不饱和同时存在的特征⁽⁶⁾。405, 387 又是具有与雪胆甲素相同母核的特征碎片⁽¹⁾, 而 500 则是侧链不饱和化合物 M⁺-60 所致。据此推测 I 是雪胆甲素和其侧链不饱和化合物的混合物。其比例按 UV 和 ¹H NMR 数据估算约为 2:3。相似情形 S. M. Kupchan 等在测定葫芦素 O (IVa) 和 P (IVb) 的结构时曾遇见, 但终未能将二者分开, 故用混晶进行了结构测定⁽⁶⁾, 为将 I 中 Ia 及 Ib 分开, 我们曾试用了不同溶剂划分结晶和硝酸银硅胶薄层层析等方法, 但均失败。后采用多次展开层析法⁽⁷⁾ 在硅胶薄层上呈现 Ia 及 Ib 两个颜色相同的斑点。后经多次展开制备薄

本文于 1984 年 8 月 6 日收到

* 兰州大学研究生

层终于分离得到 Ia 和 Ib。Ib 与雪胆甲素标准样品核对, 光谱数据核对, 证明是雪胆甲素。Ia 为无色针状结晶, 熔点 208~210°C。IR 示有羰基 (1690 cm^{-1}), 双键 (1620 cm^{-1}), 酯基 ($1710, 1250\text{ cm}^{-1}$)。UV 在 231 nm 处有 α, β -不饱和酮的吸收峰 ($\epsilon 9500$)。 $^1\text{HNMR}$ 中 δ 出现 7.05 (1 H, d, $J=15.8\text{ Hz}$) 6.45 (1 H, d, $J=15.8\text{ Hz}$) 的 AB 系统质子信号, 由此表明分子中确实存在 α, β -不饱和酮的侧链结构⁽⁸⁾。由此不饱和结构的诱导效应, 致使 C₂₆ 位乙酸酯甲基比相应侧链饱和的化合物 Ib 向低场位移 0.07 ppm , 于 2.02 (3 H, s) 处出现。 5.74 (1 H, m) 是 C₆ 烯质子信号。高场 8 个甲基, 其中 $\delta 1.55, 1.53$ 的两个甲基信号比雪胆甲素中 26, 27 位甲基的 δ 值分别向低场位移 0.1 ppm , 故推定双键应在 23, 24 位, 乙酰基位于 25 位。质谱出现 $500, 482, 405, 387, 369, 351, 237, 219, 171, 139, 111, 96$, 等碎片离子峰进一步证实了上述推论^(1,6)。为确证 Ia 与雪胆甲素的差别仅在于 Δ^{23} -双链的存在, 将 I 催化加氢, 即得到雪胆甲素。



II 是与 I 极相似的混合物, 而 IR 及 $^1\text{HNMR}$ 均无乙酸酯基信号。反复薄层展开亦显示出两个斑点故推测 II 为雪胆乙素和葫芦素 F 的混合物, 其比例由 UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 230 nm ($\epsilon 3200$) 估算约为 7:3。经反复用甲醇-水重结晶得到了 IIb, 经与标准雪胆乙素核对, 证明是雪胆乙素。母液中得到 IIa 混微量 IIb 的样品, 因量少未能进一步纯化, 但用此样品催化加氢, 结果得到了纯雪胆乙素。

III 与标准样品核对, 证明是齐墩果酸-28-O- β -D-吡喃葡萄糖甙。

实验部分

熔点用 Serial-1240 型显微熔点仪测定，温度计未经校正。红外光谱用日本岛津 IR-450 型测定，KBr 压片。紫外光谱用日本岛津 UV-210 A 型测定，无水乙醇为溶剂。¹H 核磁共振谱用 Brucker WH-90 MHz 测定，溶剂 CDCl₃。¹³C 核磁共振谱用 Brucker WH-22.63 MHz 测定，溶剂 C₆D₆N。内标 TMS，化学位移 δ-PPm。质谱用 Finnigan 4510 型测定，EI 源 70 eV。柱层析硅胶上海五四农场化学试剂厂产品（200~300 目）。薄层硅胶青岛海洋化工厂产品（硅胶 G 10~40 μm）。制板条件分析板-硅胶 G 加 0.2%CMC，90°C 活化 1.5 h，制备板-硅胶 G 加 0.1%CMC，厚度 0.5 mm (16×24 cm)，90°C 活化 1.5 h。薄层显色剂 10% 硫酸乙醇溶液。展开剂氯仿-甲醇 (9:1)、苯-乙酯 (1:1、3:7)。

地下茎干粉 1.7 kg，用热乙醇提取三次，滤液冷却析出粗皂甙 86 g，浓缩滤液至糖浆状，加入蒸馏水 2000 ml 溶解成乳悬状，用石油醚 (bp 60~90°C) 脱脂后，用 3000 ml 乙酸乙酯分三次萃取 (A 部分)。最后用正丁醇萃取 (B 部分)，回收正丁醇得粗皂甙 170 g。

A 部分乙酸乙酯萃取液浓缩放置析出芦葫素粗晶 8.2 g。母液浓缩至干，重 33 g，将此用乙醇溶解后吸附于 100 g 硅胶上，蒸干溶剂，用 1.5 kg 硅胶装柱分离，分别用 8:2，7:3，1:1 的石油醚-丙酮的溶剂洗脱，得混合物 I 3.7 g，II 3.9 g 和化合物 III 1 g。取 I 进行制备薄层分离，用苯-乙酸乙酯 (1:1) 反复展开六次，得化合物 Ia 22 mg，Ib 20 mg。II 再一次硅胶柱层析，用二氯甲烷-乙醇 (9:1) 洗脱得 II_b 粗品 3.1 g，经甲醇、水反覆重结晶得纯 II_b 2.5 g 以及含 II_a 30% 的混合物 0.8 g。I, Ia, Ib 混合物，无色针状结晶，mp. 214~216°C，各光谱性质见前述。

Ia 无色针状结晶，结晶溶剂甲醇。mp. 208~210°C。IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ 1710, 1690, 1620, 1250。UV λ_{max}^{E:OH} 231 nm (ε 9500)。¹H NMR δ 0.96, 1.01, 1.19, 1.27, 1.42, 1.53, 1.55 (24 H, 8 × CH₃)；2.02 (3 H, s)；5.74 (1 H, m, C₆-H)；6.45 (1 H, d, J=15.8 Hz)；7.05 (1 H, d, J=15.8 Hz)。MS m/e (丰度%) 500 (0.2), 482(0.1), 405 (0.3), 387 (0.6), 111(12), 96 (100)。

I_b 无色棱柱状结晶，结晶溶剂甲醇。mp. 228~229°C 与雪胆甲素测混合熔点不下降。IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ 1710, 1690, 1250。UV λ_{max}^{E:OH} 288 nm (ε<200)。¹H NMR δ 0.95, 1.10, 1.19, 1.28, 1.4, 1.43, 1.45 (24 H, 8 × CH₃)；1.95 (3 H, s)；5.72 (1 H, m)。MS m/e (丰度%)：502(20), 484 (10), 387 (10), 142 (30), 113 (100), 95 (28)。

I 的催化氢化取样品 180 mg，热溶于 25 ml 甲醇中，加入适量 5% Pd-C 催化剂，室温常压搅拌氢化⁽⁹⁾。薄层检查反应完成，过滤除去催化剂，蒸干溶剂，用少量甲醇重结晶，得无色棱柱状晶 (120 mg)。mp. 228~229°C，同雪胆甲素测混合熔点不下降，IR, ¹H NMR 与雪胆甲素一致。

II, II_a, II_b 混合物无色针状结晶 (甲醇)，mp. 157~171°C，IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ 1700, 1680, 1620, UV λ_{max}^{E:OH} 230 nm (ε 3200)。¹H NMR δ 0.94, 1.09, 1.19, 1.23, 1.27, 1.34, 1.41 (II_a 与 II_b 的甲基)。5.72 (C₆-H)；6.67 (d, J=15.3 Hz)；7.07 (d, J=15.3 Hz) (AB 系 II_a Δ^{23,24}-H)。MS m/e 484, 405, 387, 142, 113, 111, 96。

II_b 无色细针晶 (稀甲醇)。mp 158~160°C，同雪胆乙素测混合熔点不下降。IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ 1705, 1690。¹H NMR δ 0.95, 1.09, 1.21, 1.25, 1.28, 1.36, 1.42 (24 H, 8 × CH₃)，5.72 (1 H, m, C₆-H)，MS m/e (丰度%) 502 (0.5), 405 (1.4), 387(2), 369 (1.9)，

142 (30), 113 (100), 95(20)。上述光谱亦与雪胆乙素一致。

II 的催化氢化：取样品 50 mg，溶于 10 ml 乙醇中，加少量 5% Pd-C。室温常压搅拌加氢。反应终过滤除去催化剂，蒸干溶剂，得白色粉末 30 mg。其 IR, ¹H NMR 与雪胆乙素一致。

III 白色针状结晶（氯仿—甲醇）。mp. 234~235°C。同齐墩果酸-28-O- β -D 吡喃葡萄糖甙的红外光谱重叠，混合熔点不下降。III 的乙酰化物 MS (丰度%) 396 (55) 331 (23), 169 (100), 109(56)。¹³C NMR (PND. 质元 1~30 各碳值) δ 1. 39.0, 2. 28.2, 3. 78.1, 4. 39.2, 5. 55.8, 6. 18.7, 7. 33.1, 8. 39.9, 9. 48.1, 10. 37.3, 11. 23.6, 12. 122.8, 13. 144.1, 14. 42.1, 15. 28.1, 16. 23.6, 17. 46.9, 18. 41.7, 19. 46.2, 20. 30.7, 21. 33.9, 22. 32.4, 23. 28.7, 24. 16.4, 25. 15.5, 26. 17.4, 27. 26.0, 28. 176.4, 29. 33.1, 30. 23.6。(葡萄糖 1~6 各碳值) δ 1. 95.6, 2. 73.8, 3. 78.6, 4. 71.0, 5. 79.0, 6. 62.2。各碳值均与文献⁽³⁾一致。

致谢 样品系昆明植物园陈宗莲同志和聂瑞麟同志 1978 年 8 月于四川灌县采集。植物标本经吴征镒教授鉴定。仪器分析由昆明植物所植物化学研究室物理仪器组测定

参 考 文 献

1. 陈维新等. 园果雪胆中的雪胆甲素和雪胆乙素的结构. 化学学报 1975;33:49.
2. 聂瑞麟等. 帽果雪胆的齐墩果酸和合欢酸. 云南植物研究 1981;3:381.
3. Nie RL, et al. Saponins from Chinese medicinal plants (I) Isolation and structures of hemslosides *Planta Medica* 1984;50:322.
4. 芮和恺等. 雪胆甲素甙的化学结构. 药学学报 1981;16:445.
5. Eisenhut WO and Noller CR. Bitter principles from *Echinocystis fabacea*. *J Org Chem* 1958;23: 1984.
6. Kupchan SM et al. Tumor inhibitors. LVI. Cucurbitacins O, P and Q, the cytotoxic principles of *B. bigelovii*. *J Org Chem* 1970;9:2891.
7. Bittner M et al. Cucurbitacins and aromatic compounds from *C. hookerianum*. *Phytochem* 1973;12: 1427.
8. Velde VV and Lavie D. ¹³C NMR spectroscopy of cucurbitacins. *Tetrahedron* 1983;39:317.
9. 李述文、范如霖. 实用有机化学手册. 第一版. 上海科学技术出版社, 1981:229.

A NEW CUCURBITACIN FROM HEMSLEYA GRACILIFLORA

MENG Xian-Jun, CHEN Yao-Zu, NIE Rui-Lin and ZHOU Jun

(Department of Chemistry, Lanzhou University; *Kunming Institute of Botany, Academia Sinica)

ABSTRACT A new tetracyclic triterpene, cucurbitacin Ia was isolated from the rhizomes of *Hemsleya graciliflora* (Harmn)cogn. Its structure was elucidated as cucurbitacin F-25-acetate by means of IR, UV, ¹H NMR, MS and chemical reaction. Other components isolated were Ib IIb: 23,24-dihydrocucurbitacinF-25-acetate, Ib IIb: 23, 24-dihydrocucurbitacinF, III: C₂₈-glucoside of oleanolic acid.

Key words Cucurbitaceae; Cucurbitacins; Hemsleya; Tetracyclic triterpenes