

剑叶血竭素——国产血竭中一个新的二聚查耳酮

周志宏, 王锦亮*, 杨崇仁

(中国科学院昆明植物研究所植物化学开放实验室, 云南 昆明 650204)

摘要: 目的 研究国产商品血竭的活性成分。方法 用甲醇提取, Sephadex L-20, MCI gel 和硅胶柱色谱进行分离纯化, 用现代波谱学方法进行结构鉴定。结果 从国产雨林牌血竭的甲醇浸提物中得到 9 个查耳酮化合物, 分别鉴定为: 1-[5-(2, 4, 4'-三羟基二氢查耳酮基)]-1-对羟基苯基-3-(2-甲氧基-4-羟基苯基)-丙烷(1), 2'-methoxysocotrin-5'-ol(2), Socotrin-4'-ol(3), 2-甲氧基-4, 4'-二羟基二氢查耳酮(4), 2, 4, 4'-三羟基二氢查耳酮(5), 2, 4, 4'-三羟基-6-甲氧基二氢查耳酮(6), 2, 4', 4-三羟基查耳酮(7), 2-甲氧基-4, 4'-二羟基查耳酮(8), 2'-甲氧基-4', 4-二羟基查耳酮(9)。结论 1 为一新的查耳酮二聚体, 命名为剑叶血竭素(cochinchinenin), 2-9 为首次从该血竭中分离得到。

关键词: 云南血竭; 剑叶龙血树; 龙舌兰科

中图分类号: R284.1; R284.2

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2001)03-0200-05

血竭为伤科要药, 又名麒麟竭、渴留、海蜡等。在《雷公炮炙论》、《圣惠方》、《滇南本草》、《唐本草》、《本草纲目》等历代医药书中都有记载, 作为中药使用已有 1500 多年的历史, 该药性平, 味甘、咸, 有活血祛瘀、消肿止痛、收敛止血之功效, 主要用于外伤出血、溃疡不敛、跌打损伤、瘀滞作痛等证。血竭的基原包括棕榈科(Palmae)、龙舌兰科(Agavaceae)、豆科(Leguminosae)和大戟科(Euphorbiaceae)等 4 科 5 属 10 余种不同植物的树脂, 历来药源依赖进口。国产血竭据谢宗万先生考证由剑叶龙血树 [*Dracaena cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen] 树脂所制, 该血竭在云南地区使用迄今已有 500 年历史, 是我国传统药用血竭品种之一, 但在近代失传, 未见利用。70 年代, 我国著名植物学家蔡希陶先生在云南省孟连县重新发现剑叶龙血树资源可提制血竭, 将其开发为药品以代替进口血竭, 并于 1974 年载入云南省药品地方标准^[1]。目前, 国产血竭已替代进口血竭在各地区广泛使用, 但国产血竭的化学研究工作相对滞后, 严重影响了血竭新剂型新产品的开发, 前文^[2, 3]曾报道了国产血竭的一些初步化学研究工作, 本文继续报道从国产血竭中分离的 9 个查

耳酮类化合物, 其中 1 个为新的查耳酮二聚体, 命名为剑叶血竭素(cochinchinenin)。

化合物 1 黄褐色无定形粉末, 高分辨负离子 FAB-MS 质谱测定的准分子离子峰为 m/z 513.1883 (计算值为 513.1913), 提示其分子式为 $C_{31}H_{30}O_7$; 红外光谱 3367 cm^{-1} 有羟基吸收的宽带峰; 1600 和 1510 cm^{-1} 有苯环的骨架振动吸收峰; ^1H 和 ^{13}C NMR 谱图表明 1 结构中含 4 个苯环, 其中两个为 1, 4 位二取代苯基, 一个为 1, 2, 4 位三取代苯基, 另一个 1, 2, 4, 5 位四取代苯基。通过 HMQC, HMBC 和 NMR 谱图可将这些苯环相应的质子信号和碳信号进行归属(图 1)。除甲氧基质子及其碳信号外, 位于低场区的羰基($\text{C}=\text{O}$)和高场区的 4 个亚甲基和 1 个次甲基信号, 可推定 1 的骨架为二聚查耳酮。两个查耳酮结构单元根据图 1 所示的 HMBC, NMR 谱图 ^{13}C - ^1H 相关信号分别指定为 A 单元和 B 单元。B 单元中的次甲基 ρ 的质子信号($\delta_{\text{H}} 4.11, \text{t}, J=8.0\text{ Hz}$)与 A 单元中 C-5($\delta_{\text{C}} 124.7$)有远程相关信号, 表明 A 单元和 B 单元是通过 C-5 和 C- ρ 相连接的。B 单元中质子 β' -H($\delta_{\text{H}} 2.38, \text{2H}, \text{m}$)和 β'' -H($\delta_{\text{H}} 6.77, 1\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{ Hz}$)信号均与碳信号 $\delta_{\text{C}} 159.7$ 有相关点, 提示该碳信号为 C-2'', 而甲氧基质子信号($\delta_{\text{H}} 3.71, 3\text{H}, \text{s}$)又与该碳信号 $\delta_{\text{C}} 159.7$ 有相关点, 表明甲氧基连接在 C-2'' 上。因此, 1 的结构确定为 1-[5-(2, 4, 4'-三羟基二氢查耳酮基)]-1-对羟基苯基-3-(2-甲氧基-4-羟基苯基)-丙烷, 命名为剑叶血竭素(Cochinchinenin), 为一新的天然产物。

收稿日期: 2000-09-14

基金项目: 云南省科委应用基础研究基金资助项目(97CO37Q)

作者简介: 周志宏, 博士, 现址: 深圳市生物谷科技有限公司药物研究院, (E-mail: Zhouzh9@163.net)

* 通讯作者 Tel: (0871)5216614, Fax: (0871)5150227,

E-mail: wangj300@163.net

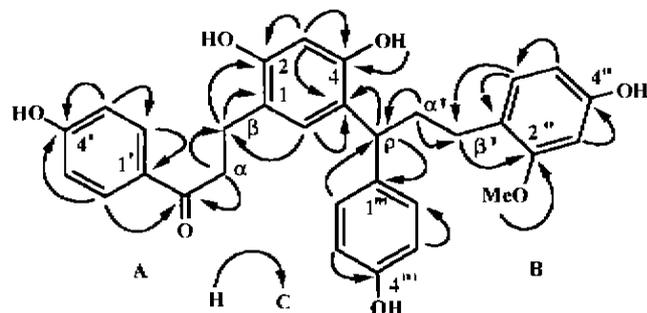


Fig 1 HMBC analysis of compound 1

根据谱图数据和文献,化合物 2-9 分别鉴定为: 2'-methoxysocotrin-5'-ol (2)^[4], socotrin-4'-ol (3)^[4], 2-甲氧基-4,4'-二羟基二氢查耳酮(4)^[5], 2,4,4'-三羟基二氢查耳酮(5)^[6], 2,4,4'-三羟基-6-甲

氧基二氢查耳酮(6)^[6], 2',4',4-三羟基查耳酮(7)^[7], 2-甲氧基-4,4'-二羟基查耳酮(8)^[6]和 2'-甲氧基-4',4-二羟基查耳酮(9)^[5]。

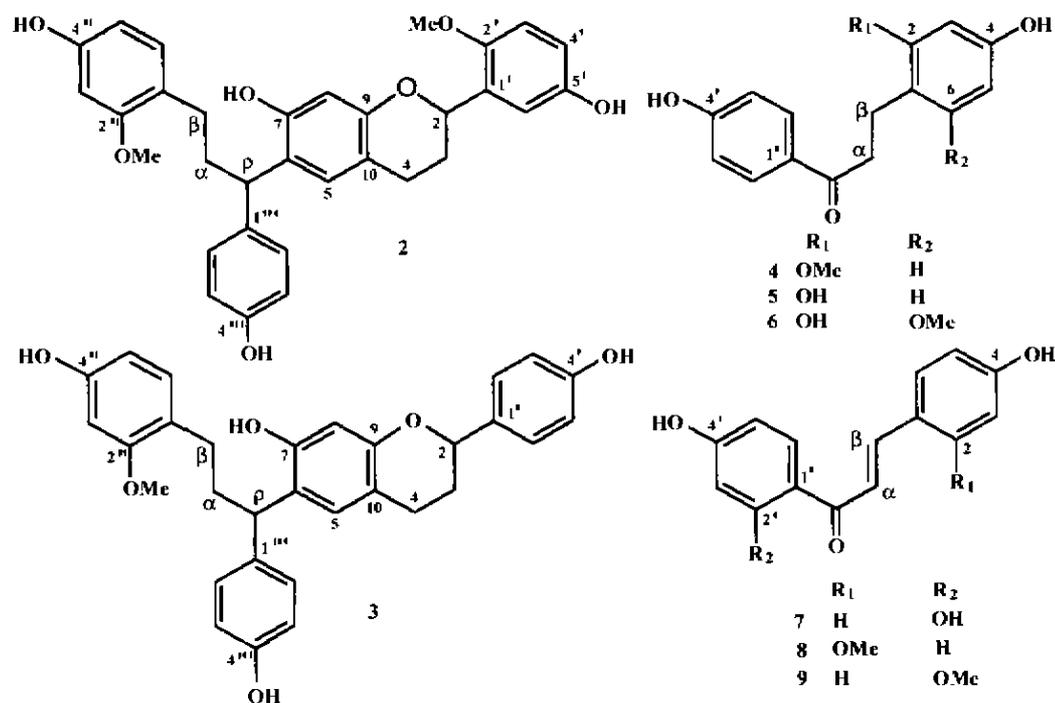


Fig 2 Chemical structures of compounds 2-9

实验部分

负 FAB-MS 质谱在 VG Autospec 300 质谱仪上测定。Bruker-400 ¹³CNMR 和 ¹HNMR, 及 Bruker-500 HMBC 和 NMR, 以 TMS 为内标在 CD₃OD 或 DMSO-d₆ 中测定; IR 用 Bio-Rad FTS-135 仪, KBr 压片; UV 用 Shimadzu UV-210A 仪以甲醇为溶剂测定; 样品用 Sephadex LH-20, MCI gel CHP 20P 及硅胶等材料进行柱色谱分离, 预制薄层硅胶板为青岛

海洋所产品, 以 10% 硫酸-乙醇液为显色剂。

1 提取和分离

云南产“雨林牌”血竭 3 kg, 用 MeOH 溶解, 过滤, 残渣弃去, 滤液用石油醚萃取 3 次。MeOH 层减压至小体积后加入 H₂O, 使 MeOH 浓度约为 30%, 过滤, 滤液得样品 A (66 g), 滤渣为样品 B (2700 g)。将样品 A 经 Diaion 树脂柱色谱, 用 H₂O 洗脱除去寡糖, 再用 MeOH 洗脱, 回收 MeOH 后样品经 Sephadex LH-20 色谱, 以 50% MeOH 为洗脱剂, 得

馏份 I 至 IX。馏分 I 用 MCI gel 柱色谱, 分别以 H₂O 及 10%, 20%, 30%, 40%, 50% MeOH 各 500 mL 洗脱, 所得的第 6 馏分以 50% MeOH 为洗脱剂用 Sephadex LH-20 色谱纯化得 1 (145 mg)。馏分 IV 以 30% MeOH 为洗脱剂经 MCI gel 柱色谱纯化得 6 (32 mg)。馏分 IX 以 60% EtOH 为洗脱剂经 Sephadex LH-20 柱色谱纯化得 4 (90 mg)。取样品 B (100 g), 以石油醚-Me₂CO (5:3) 为洗脱剂用 200-300 目硅胶柱色谱, 得馏分 I-VIII。馏分 I 以石油醚-Me₂CO (5:3) 为洗脱剂用 40 目硅胶柱色谱, 所得的第 3 馏分再以 95% EtOH 为洗脱剂用 Sephadex LH-20 柱纯化得 7 (110 mg); 第 4 馏分以 60% EtOH 为洗脱剂用 Sephadex LH-20 反复柱色谱纯化得 8 (80 mg); 第 6 馏分以 30% EtOH 600 mL, 50% EtOH 500 mL 为洗脱剂用 Sephadex LH-20 柱色谱纯化得 9 (120 mg)。馏分 V 以 CHCl₃-MeOH (9:1) 为洗脱剂经 200-300 目硅胶色谱, 其所得第 2 馏分以 95% EtOH 为洗脱剂用 Sephadex LH-20 反复柱色谱纯化, 得 5 (65 mg); 第 4 馏分分别以 30% 和 60% EtOH 为洗脱剂用 Sephadex LH-20 柱色谱纯化, 得 2 (90 mg); 第 5 馏分以 50% EtOH 为洗脱剂用 Sephadex LH-20 反复柱色谱纯化, 得 3 (105 mg)。

2 鉴定

化合物 1 灰白色无定形粉末, 负离子 HRFAB-MS, m/z : 513.1883 [M(C₃₁H₃₀O₇) - H]⁻; IR cm^{-1} : 3367, 1654, 1600, 1510, 1437, 1366, 1283, 1209, 1169, 1113, 1093, 1036, 983, 952, 834; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 205, 216.5, 280; ¹³C 和 ¹H NMR 数据见表 1 和表 2。

化合物 2 灰白色无定形粉末; 负离子 FAB-MS, m/z : 527 [M(C₃₂H₃₂O₇) - H]⁻; IR cm^{-1} : 3393, 1615, 1598, 1511, 1436, 1272, 1156, 1117, 1035, 954, 832; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 209, 219, 285.5; ¹³C 和 ¹H NMR 数据见表 1 和表 2。

化合物 3 黄褐色无定形粉末; 负离子 FAB-MS, m/z 511 [M - H]⁻; IR cm^{-1} : 3388, 1614, 1511, 1455, 1235, 1199, 1114, 1036, 955, 832; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 207.5, 218.5, 279.5; ¹³C 和 ¹H NMR 数据见表 1 和表 2。

化合物 4 灰白色无定形粉末; 负离子 FAB-MS, m/z 271 [M(C₁₆H₁₆O₄) - H]⁻; IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 1657, 1620, 1596, 1573, 1511, 1470, 1432,

Tab 1 ¹³C NMR spectral data of compounds 1-3

C	1	2	3	C	1	2	3
1	119.7			α	37.3		
2	154.9 [*]	78.7	78.6	β'	29.5		
3	103.9	31.3	31.4	ρ	43.2	43.3	43.8
4	154.5 [*]	25.5	26.1	1'	123.4	123.3	123.3
5	124.7	129.4	126.0	2''	159.7	159.7	159.7
6	130.2	126.4	126.6	3'	99.9	99.9	99.9
7		154.8	152.7	4'	157.5	157.5	157.5
8		103.9		5''	107.6	107.6	107.7
9		154.7	152.0	6''	131.1	131.1	131.1
10		113.9	113.4	1'''	138.5	138.3	138.2
1'	130.0	136.5	134.8	2'''	130.0	130.1	130.1
2'	132.0	148.5	128.2	3'''	115.7	115.8	115.8
3'	116.2	112.7	116.0	4'''	157.5	155.9	156.0
4'	163.7	118.6	157.8	5'''	115.7	115.8	115.8
5'	116.2	147.4	116.0	6'''	130.0	130.1	130.1
6'	132.0	114.3	128.2	C ₂ OCH ₃		55.7	
α	40.0	37.1	37.3	C ₂ OCH ₃	55.7	56.5	55.7
β	27.0	29.5	29.5				
C=O	202.4						

Tab 2 ¹³C NMR spectral data of compounds 4-9

C	4	5	6	7	8	9
α	38.9	39.9	39.6	118.6	119.6	125.2
β	25.5	26.4	19.9	145.2	141.3	144.1
C=O	200.1	202.0	202.8	193.2	191.8	193.1
1	120.6	120.0	108.3	127.9	116.5	128.1
2	158.3	157.0	157.5	131.7	162.2	131.3
3	98.8	103.6	92.0	117.0	100.1	116.9
4	156.2	157.5	160.5	161.7	163.5	161.3
5	106.5	107.5	96.6	117.0	109.5	116.9
b	130.2	131.6	158.0	131.7	131.7	131.3
1	129.0	129.9	130.0	114.0	131.3	121.0
2'	130.7	131.9	132.1	168.2	132.1	162.6
3'	115.1	116.1	116.1	104.2	116.5	100.4
4	161.5	163.5	163.7	167.7	164.1	165.0
5'	115.1	116.1	116.1	110.1	116.5	100.3
6'	130.7	131.9	132.1	133.3	132.1	133.7
OCH ₃	55.0		55.8		56.1	56.2

1252, 1213, 1177, 1153, 1116, 1035, 984, 953, 837, 824, 801; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 204, 219, 279; ¹³C 和 ¹H NMR 数据见表 3 和表 4。

化合物 5 灰白色无定形粉末; 负离子 FAB-MS, m/z 241 [M(C₁₅H₁₄O₄) - H]⁻; IR cm^{-1} : 3232, 1654, 1597, 1512, 1455, 1366, 1299, 1285, 1248, 1214, 1164, 1158, 1108, 1044, 974, 950, 823, 835, 804; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 204.5, 217.5, 279.5; ¹³C 和 ¹H NMR 数据见表 3 和表 4。

化合物 6 黄色粉末; 负离子 FAB-MS, m/z 255

[M(C₁₅H₁₂O₄) - H]⁻; IR cm⁻¹: 3387, 1629, 1607, 1585, 1543, 1513, 1291, 1228, 1214, 1166, 1144, 1032, 933, 798; UVλ_{max}^{MeOH} nm: 206.5, 368.5; ¹³C和¹HNMR数据见表3和表4

化合物7 黄色粉末; 负离子 FAB-MS, m/z 269 [M(C₁₆H₁₄O₄) - H]⁻; IR cm⁻¹: 3418, 1697, 1646, 1603, 1507, 1470, 1368, 1287, 1217, 1167, 1072, 1029, 985, 959, 911, 841; UVλ_{max}^{MeOH} nm: 203, 303, 366; ¹³C和¹HNMR数据见表3和表4。

化合物8 黄色粉末; 负离子 FAB-MS, m/z 269 [M(C₁₆H₁₄O₄) - H]⁻; IR cm⁻¹: 3798, 1650, 1607, 1513, 1475, 1168, 1120, 826; UVλ_{max}^{MeOH} nm: 205.5, 230.5, 350.5; ¹³C和¹HNMR数据见表3和表4。

化合物9 灰白色无定形粉末; 负离子 FAB-MS, m/z 287 [M(C₁₆H₁₆O₅) - H]⁻; IR cm⁻¹: 3323, 1656, 1600, 1512, 1455, 1368, 1098, 1014, 987, 835; UVλ_{max}^{MeOH} nm: 208.5, 278.5; ¹³C和¹HNMR数据见表3和表4。

Tab 3 ¹HNMR spectral data of compounds 1 - 3

H	1	2	3
2		4.78, t(7.8)	4.82, m
3	6.27, s	2.03, m	2.00, m
4		2.55, 2.80, m	2.66, 2.80, m
5		6.80, m	6.71, s
6	6.83, s		
8		6.24, s	
α	3.10, t(7.0)	2.02, m	2.06, m
β	2.84, t(7.0)	2.43, m	2.43, t(8.5)
ρ	4.11, t(8.0)	4.18, t(7.6)	4.21, t(8.5)
α'	2.04, m		
β'	2.38, m		
2'	7.82, d(8.2)		7.21, d(8.0)
3	6.77, d(8.2)	6.80, m	6.76, d(8.0)
4'	6.80, m		
5'	6.77, d(8.2)		6.76, d(8.0)
6'	7.82, d(8.2)	6.84, d(8.2)	7.21, d(8.0)
3''	6.36, d(2.4)	6.63, s	6.35, d(1.0)
5''	6.26, dd(2.4, 8.4)	6.23, d(7.2)	6.25, dd(1.0, 8.4)
6''	6.77, d(8.4)	6.80, m	6.80, d(8.4)
2'', 6''	7.02, d(8.2)	7.04, d(8.4)	7.08, d(8.5)
3'', 5''	6.64, d(8.2)	6.65, d(8.4)	6.67, d(8.5)
OCH ₃	3.71, s	3.67, 3.73, s	3.70, s

Tab 4 ¹HNMR spectral data of compounds 4 - 9

H	4	5	6	7	8	9
α	3.30, t(9.0)	3.13, t(8.0)	3.02, t(8.2)	7.57, d(15.4)	7.57, d(15.6)	7.41, d(15.8)
β	2.83, t(9.0)	2.83, t(8.0)	2.85, t(8.2)	7.76, d(15.4)	8.02, d(15.6)	7.57, d(15.8)
2				7.59, d(8.4)		7.50, d(8.0)
3	6.31, d(2.2)	6.30, d(2.0)	5.94, s	6.83, d(8.4)	6.45, d(2.0)	6.81, d(8.0)
5	6.24, dd(2.2, 8.1)	6.21, dd(2.0, 8.0)	5.95, s	6.83, d(8.4)	6.42, dd(2.0, 8.2)	6.81, d(8.0)
6	6.86, d(8.1)	6.85, d(8.0)		7.59, d(8.4)	7.58, d(8.2)	7.50, d(8.0)
2'	7.76, d(8.7)	7.85, d(8.2)	7.88, d(8.8)		7.94, d(8.4)	
3'	6.74, d(8.7)	6.80, d(8.2)	6.80, d(8.8)	6.24, d(8.4)	6.86, d(8.4)	6.49, d(2.2)
5'	6.74, d(8.7)	6.80, d(8.2)	6.80, d(8.8)	6.37, dd(2.4, 8.4)	6.86, d(8.4)	6.43, dd(2.2, 8.4)
6'	7.76, d(8.7)	7.85, d(8.2)	7.88, d(8.8)	7.92, d(8.4)	7.94, d(8.4)	7.57, d(8.4)
OCH ₃	3.67, s		3.69, s		3.86, s	3.85, s

致谢: 波谱数据由本所植物化学开放实验室仪器组测定; 云南中医学院 96 级实习生刘秋萍同学和贵阳医学院 96 级实习生姜义隆同学参与部分实验工作。

REFERENCES:

- [1] Xie ZW. The textual research on original plants of dragon's blood [J]. *J Chin Med Mater* (in Chinese), 1989, 12(7): 40-43.
- [2] Wang JL, Li XC, Wang DF, et al. Chemical constituents of dragon's blood resin from *Dracaena cochinchinensis* in Yunnan [J]. *Acta Bot Yunnan* (in Chinese), 1995, 17: 336-340.
- [3] Zhou ZH, Wang JL, Yang CR. Three glycosides from the Chinese dragon's blood (*Dracaena cochinchinensis*) [J]. *J Chin Med Mater* (in Chinese), 1999, 30(11): 801-804.
- [4] Masaoud M, Himmelreich U, Ripperger H, et al. New biflavonoids from dragon's blood of *Dracaena cinnabari* [J]. *Planta Med*, 1995, 61: 341-344.
- [5] Masaoud M, Ripperger H, Porzel A, et al. Flavonoids dragon's blood from *Dracaena cinnabari* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(3): 745-749.
- [6] Meksunyen D, Cordell GA, et al. Retrodihydrochalcones from *Dracaena laurera* [J]. *J Nat Prod*, 1988, 51(6): 1129-1135.
- [7] Mathew J, Subbarao AV. Chemical examination of *Pterocarpus marsupium* [J]. *J Indian Chem Soc*, 1984, LXI(August): 728-729.
- [8] Furuya T, Matsumoto K, Hikichi M, et al. Echinatin a new chalcone from tissue culture of *Glycyrrhiza echinata* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1971, 2567-2569.

COCHINCHINENIN—A NEW CHALCONE DIMER FROM THE CHINESE DRAGON BLOOD

ZHOU Zhi-hong, WANG Jin-liang, YANG Chong-ren

(Laboratory of Phytochemistry, Kunming Institute of Botany,
Chinese Academy of Science, Kunming 650204, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the active constituents of *Dracaena cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen. in the commercial dragon blood. **METHODS** Various column chromatographies with Sephadex L-20 gel, MCI gel and silica gel were employed for the isolation and purification. The structures of compounds were elucidated by spectral analysis. **RESULTS** Nine chalcones were isolated from the commercial dragon's blood which was made of *D. cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen. . By means of spectral data, they were identified as 1-[5-(2,4,4'-trihydroxydihydrochalconyl)]-1-(*p*-hydroxyphenyl)-3-(2-methoxy-4-hydroxy-phenyl)-propane (**1**), 2'-methoxysocotrin-5'-ol (**2**), socotrin-4'-ol (**3**), 2-methoxy-4, 4'-dihydroxydihydrochalcone (**4**), 2, 4, 4'-trihydroxy-dihydrochalcone (**5**), 2, 4, 4'-trihydroxy-6-methoxydihydrochalcone (**6**), 2', 4', 4-trihydroxy-chalcone (**7**), 2-methoxy-4, 4'-dihydroxychalcone (**8**) and 2'-methoxy-4', 4-dihydroxychalcone (**9**). **CONCLUSION** Compound **1** is a new chalcone dimer and named as cochinchinenin. Compounds **2-9** were isolated from *D. cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen. for the first time.

KEY WORDS: Chinese dragon's blood; *Dracaena cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen; agavaceae

关于评选第四届 SERVIER 青年药物化学奖的通知

SERVIER 青年药物化学奖是中国药学会与法国 SERVIER 公司研究院共同设立的,每年奖励 5 名从事药物化学研究的青年药学工作者,获奖人员每人奖金 10,000 元人民币和荣誉奖牌 1 个,全部奖金由 SERVIER 公司赞助。从 1998 年开始至 2000 年已评选三届,第四届评选工作现在开始,现将有关事项通知如下:

1 获奖候选人员条件:

①中国药学会会员及准备申请入会者;②年龄在 37 周岁以下;③在国内从事药物化学研究。

2 评审程序及时间:

符合上述候选条件的青年药物化学工作者可直接向中国药学会学术部报名,并报送以下材料:

①个人简历、附中国药学会会员证复印件;②未发表过的论文一篇,一式四份,全文用中文、英文均可,但摘要、结语及图表必须用英文;③两位专家推荐书各一份,并经专家所在单位盖章。

截稿日期为 2001 年 6 月 30 日。联系人:黄石麟,刘晓华。联系电话:010-63421589;010-63402255-1409。邮政编码:100073。地址:北京西站南路 16 号 中国药学会学术部。

获奖者由评审委员会评选产生,评审时间为每年的下半年,颁奖时间及地点另行通知

3 评审委员会人员组成:

由中国药学会、法国 SERVIER 公司推荐的国家知名药物化学家组成。颁奖仪式将在中国药学会 2001 年学术年会上举行。

本通知将在《药学报》、《中国药学杂志》及《中国新药杂志》同时刊登。

中国药学会

2001 年 1 月