

毛喉鞘蕊花化学及生理活性研究进展

沈云亨,姚春所,董旭俊,金歧端,许云龙*

(中国科学院昆明植物研究所 植物化学和西部植物资源持续利用国家重点实验室,昆明 650204)

摘要:本文简要综述了唇形科鞘蕊花属植物毛喉鞘蕊花(*Coleus forskohlii* (Willd.) Briq.) 化学及药理研究进展,尤其是二萜成分的研究状况。

关键词:唇形科;鞘蕊花属;毛喉鞘蕊花;Labdane 型二萜

中图分类号:Q946.91

Research Advance on Chemistry and Physiological Activities for *Coleus forskohlii*

SHEN Yun-heng, YAO Chun-suo, DONG Xu-jun, JIN Qi-duan, XU Yun-long*

(State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

Abstract: Present paper summarizes briefly research advances on chemistry and physiological activities for *Coleus forskohlii*, especially research achievements of labdane-diterpenoids.

Key words: Labiatae; *Coleus*; *Coleus forskohlii*; labdane-diterpenoids

毛喉鞘蕊花(*Coleus forskohlii* (Willd.) Briq.)系唇形科(Labiatae)鞘蕊花属(*Coleus* Lour)植物,鞘蕊花属约90种,产于东半球热带、亚热带地区。我国有6种,分布于云南、贵州、两广、福建和台湾,而毛喉鞘蕊花在我国仅分布于云南省东北部地区^[1]。70年代,印度学者 Bhat SV 等人从印度产毛喉鞘蕊花中分离到三个具有明显降压和强心作用的劳丹烷型二萜,其中又以 forskolin 生物活性最为显著^[2,3]。此后,许多学者对 forskolin 的药理、临床及化学合成进行了大量的研究,使得 forskolin 作为一种治疗心血管疾病,充血性心力衰竭,肿瘤转移,青光眼,支气管哮喘,皮肤病等新药引起广泛的关注。我国的毛喉鞘蕊花最早是由植物学家蔡希陶教授 1932 年在滇东北东川的山坡上采到过,此后不见任何标本和记载报导。昆明植物所的研究人员从 1987 年开始,历时两年多,终于在 1989 年找到了这种植物^[4]。昆明植物所金歧端等人对滇产毛喉鞘蕊花进行了化学成

分研究,并与印度产毛喉鞘蕊花进行比较,发现两者都含有 Labdane 型二萜,且都含 coleonol-B 和 deacetylforskolin,只是滇产毛喉鞘蕊花中含有 1 α , 6 α , 7 α -triacyl coleonol B, 而印度产毛喉鞘蕊花中含 forskolin 及其一系列衍生物^[5]。

1 毛喉鞘蕊花的化学成分

1.1 二萜

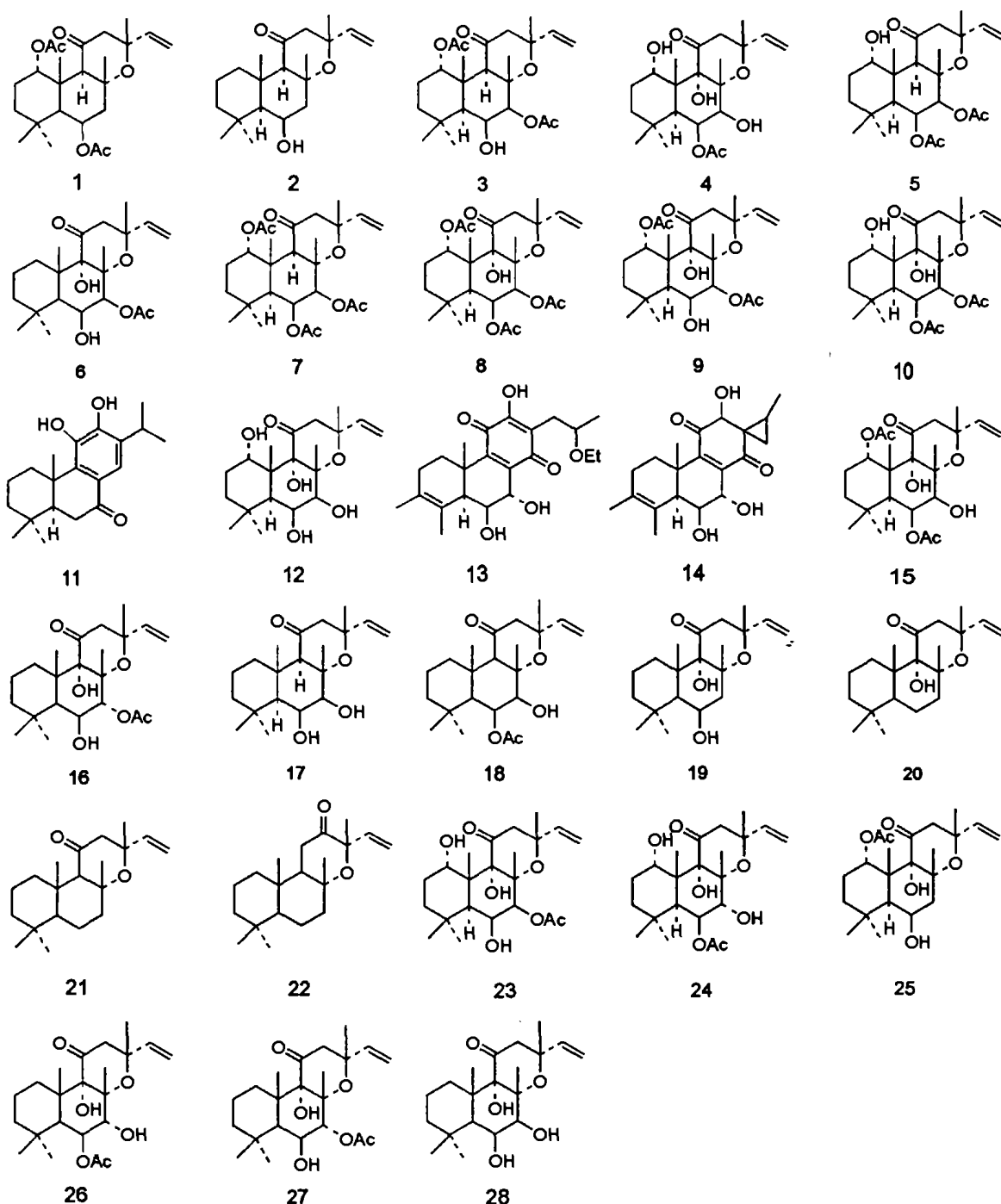
毛喉鞘蕊花中富含的二萜成分主要以 Labdane 型为主,自从 Bhat SV 等人从印度产毛喉鞘蕊花中分离到 forskolin 后,国外学者从印度产毛喉鞘蕊花中,分离到了一系列 Labdane 型二萜^[6-12]。许云龙研究组在滇产毛喉鞘蕊花中,除了分离到了与印度产毛喉鞘蕊花相同的一系列 Labdane 型二萜外,还分离到 6 个新的 forskolin 类新化合物 forskolin E, F, G, H, I, J 及两个新的松香烷 abietane 型醌式二萜 Coleon S 和 Coleon T^[13-17]。如图所示: 1: forskolin H, C₂₄H₃₆O₆, M 420; 2: cole-6-ol, C₂₀H₃₂O₃, M 320; 3: forskolin E, C₂₄H₃₆O₇, M 436; 4: isoforskolin, C₂₂H₃₄O₇, M 410; 5: forskolin G, C₂₄H₃₆O₇, M 436; 6: forskolin F, C₂₂H₃₄

收稿日期:2004-04-22 接受日期:2004-06-25

* 通讯作者 Tel: 86-871-5223324; E-mail: xuyyl@mail.kib.ac.cn

O_6 , M 394; **7**: 9-deoxyforskolin A, $C_{26}H_{38}O_8$, M 478; **8**: forskolin A, 1,6-diacetylforskolin, $C_{26}H_{38}O_9$, M 494; **9**: forskolin B, 1-acetylforskolin, $C_{24}H_{36}O_8$, M 452; **10**: forskolin J, 6-acetylforskolin, $C_{24}H_{36}O_8$, M 452; **11**: 11-hydroxysugiol, $C_{20}H_{28}O_3$, M 316; **12**: deacetylforskolin, $C_{20}H_{32}O_6$, M 368; **13**: coleon S, $C_{22}H_{30}O_6$, M 390; **14**: coleon T, $C_{20}H_{26}O_5$, M 346; **15**: forskolin I, $C_{24}H_{36}O_8$, M 452; **16**: coleonol D, $C_{22}H_{34}O_6$, M 394; **17**: 1,9-dideoxy-7-deacetylforskolin, $C_{20}H_{32}O_4$, M 336; **18**: 1,9-dideoxyisoforskolin, $C_{22}H_{34}O_5$, M 378; **19**: coleosol, $C_{20}H_{32}O_4$, M 336; **20**: coleol, $C_{20}H_{32}O_3$, M 320; **21**: coleon-

11-one, $C_{20}H_{32}O_2$, M 304; **22**: coleoneone, $C_{20}H_{32}O_2$, M 304; **23**: forskolin, $C_{22}H_{34}O_7$, M 410; **24**: coleonol C, $C_{22}H_{34}O_7$, M 410; **25**: 1-acetoxycleosol, $C_{22}H_{34}O_6$, M 394; **26**: coleonol F, $C_{22}H_{34}O_6$, M 394; **27**: 1-deoxyforskolin, 6 β , 9 α -dihydroxy-7 β -acetoxy-8, 13-epoxylabd-14-ene-11-one, $C_{22}H_{34}O_6$, M 394; **28**: 6 β , 7 β , 9 α -trihydroxy-8, 13-epoxylabd-14-ene-11-one, $C_{20}H_{32}O_5$, M 352。虽然在滇产毛喉鞘蕊花中没有分离到 forskolin,但分离到了生理活性与 forskolin 相类似的 isoforskolin,这些工作为滇产毛喉鞘蕊花进一步的开发利用打下基础。



1.2 其它类型的化合物

Mathela DM 等人于 1986 年报导了印度产毛喉鞘蕊花中含有单萜和倍半萜^[18]。印度学者 Ahmed Bahar 和 Vishwakarma RA 从毛喉鞘蕊花根的水气提取物中分离了咖啡酸和一个单萜甙鞘蕊甙 coleoside^[19]。在对滇产毛喉鞘蕊花的研究中,愈木酚甘油醚 guaiacol glycerol ether 和倍半萜 α -雪松醇 α -cedrol 也被分离到^[16]。此外,毛喉鞘蕊花中还含有黄酮-茺花素 genkwanin、甾体-甾醇 stigmaterol、 β -谷甾醇 β -sitosterol、胡萝卜甙 daucosterol、三萜-马斯里酸 maslinic acid、白桦脂酸 betulinic acid 等各种类型成分^[1]。

2 forskolin 类化合物的生物活性及构效关系

毛喉鞘蕊花古印度被称为万灵药,长期以来在印度民间一直用于心脏病、腹痛、呼吸紊乱、失眠、痉挛等病的治疗^[20]。1974 年印度 Luckow 药物研究中心在对印度草药进行生物活性筛选时发现毛喉鞘蕊花根部提取物具有降血压和解痉的活性^[21,22]。1977, Luckow 药物研究中心和 Hoechst 公司同时分离到了具有降压强心活性的二萜 forskolin^[2,3]。此后, forskolin 降压、强心的作用机制成了学者们研究的热点。Kenneth BS, William P, John W Daly 等的研究表明 forskolin 不通过受体,就能直接激活腺苷酸环化酶,从而使环腺苷酸浓度增加^[23,24],而环腺苷酸是生物体内重要的活性物质,能在体内产生多种生理活性。Hermann PTA 和 Axel BM 总结了一些由环腺苷酸和 forskolin 产生的生理活性^[20]。(见表 1)

表 1 环腺核酸和佛司可林产生的生理及生物学活性
Table 1 Physiological and biochemical effects of cAMP and forskolin

Tissue	Effect
Platelets	Inhibition of aggregation
Adipocytes	Increased lipolysis
Heart	Increased force of contraction
Islets of Langerhans	Potentiation of insulin secretion
Thyroid	Increased secretion, iodide incorporation
Adrenal	Increased steroid genesis
Pituitary	Increased ACTH release
Eye	Decreased intraocular pressure

杨为民等人对分离自滇产毛喉鞘蕊花中的三个 forskolin 类似物 isoforskolin、deacetylforskolin、1-acetylforskolin 进行了抗青光眼基础和临床药理研究表明:

这三个化合物均具有体外激活环腺苷酸活性,而且均能不同程度地降低正常兔眼内压或抑制水负荷兔的高眼压,并推测 1-acetylforskolin 经体内代谢后具有活性^[25]。陈植和等人的研究表明:毛喉鞘蕊花乙酸乙酯提取物抑制次最大剂量组胺引起肺条收缩的 IC_{50} 为氨茶碱的 1/145,即提取物的解痉效价是氨茶碱的 145 倍^[26]。王新华等人用毛喉鞘蕊花口服液对小鼠急性毒性、大鼠长期毒性、兔的一般药理进行研究,口服高中低剂量,在实验结束无一死亡,给药尸检和组织病理学镜检,与对照组无显著差异,笼旁症状、生长体重、血液学指标以及血糖、肝、肾功能均属正常,在一般剂量下对麻醉兔呼吸、循环和神经系统功能无明显影响,说明毛喉鞘蕊花口服液是安全的^[27]。

Seamon KB 和 Bhat SV 分别合成了一系列 forskolin 的类似物对 forskolin 的构效关系进行了研究^[28,29],他们的研究表明:

(1) Forskolin (1 α , 6 β , 9 α -trihydroxy-7 β -acetyl-8, 13-epoxy-labd-14-en-11-one) 所具备的结构是活性对结构的最佳要求, forskolin 对结构的最佳要求就是天然的 forskolin 结构本身,对其结构作任何的改变都将降低其活性, forskolin 是这类化合物中活性最大的化合物。

(2) 1 α , 9 α 羟基是活性的关键部位,其它基团无法替代。这两个基团的改变或衍生化将导致活性明显降低甚至完全丧失;同时,它们的 α 取向也必不可少。1-deoxyforskolin、9-deoxyforskolin 和 1, 9-dideoxyforskolin 都是没活性的。

(3) 14, 15 位的 α 乙烯基是活性的关键部位,是 forskolin 保持生物活所不能缺少的。乙烯的取代将使活性明显降低,将其环氧化将使化合物完全失去活性。

(4) 11 羰基官能团也是该化合物的活性部位,但不是必不可少的。将 11 羰基官能团还原为 11 β 羟基所得衍生物仍然有活性,但与 forskolin 比起来,它的活性明显降低。

(5) 6 β , 7 α 羟基官能团也是化合物的活性部位,有 6 β , 7 β 羟基官能团的化合物仍然有活性,虽然活性降低了,但是仍然比 1 α , 9 α 羟基化所得的化合物活性高得多。

3 Forskolin 的化学合成

Forskolin 独特的结构特征和生物活性引起了合

成化学家们的极大的兴趣,正是因为如此,化学家在 forskolin 的全合成方面做了很多探索,开发了多条成功的合成路线,其中最经典的是 Zigler, Ikegami, Corey 以及他们的合作者们共同开发的合成路线,这三条合成路线被认为是所有合成路线中最成功的路线^[30]。它们的共同特点是:

(1)它们都选择了三环内酯 a 作为构建 A/B 环反式骨架的关键中间体;

(2)分子内的 Diels-Alder 反应被选择为构建三环内酯 a 的关键步骤;

(3)先合成 A/B 环反式骨架,最后构建 C 环。

同时,以毛喉鞘蕊花中得到的其它 forskolin 类似物为原料来合成 forskolin 的半合成也一直受到关注,1987 年, Hrib 等人就报道了他们成功将 9-deoxy-forskolin 合成 forskolin 的方法^[31]。

References

- 1 Yao CS (姚春所). Study on chemical constituents from four medical plants (四种药用植物的化学成分研究). Master's Degree Dissertation of Chinese Academy of Sciences, 2000. 1-15
- 2 Bhat SV, Bajwa BS, Dornauer H, et al. Structures and stereochemistry of new labdane diterpenoids from *Coleus forskohlii* Briq. *Tetrahedron Lett*, 1977, 19: 1669-1672
- 3 Tandon JS, Dhar MM, Ramakumar S, et al. Structure of coleonol, a biologically active diterpene from *Coleus forskohlii*. *Indian J Chem*, 1977, 15B: 880-883
- 4 Wang ZY (王宗玉), Wu DG (吴大刚). The exploring of *Coleus forskohlii* Briq and Its research progress in China. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1995, 7(2): 73-75
- 5 Jin QD (金歧端), Xie XH (谢显厚), Mu QZ (木全章). Study on the chemical constituents from *Coleus forskohlii* Briq. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1990, 2(3): 6-9
- 6 Tandon JS, Jauhari PK, Singh RS, et al. Structures of Three New Diterpenes, Coleonol-B, Coleonol-C & Deoxycoleonol Isolated from *Coleus forskohlii*. *Indian J Chem*, 1978, 16B: 341-345
- 7 Painuly P, Katti SB, Tandon JS. Diterpenes from *Coleus forskohlii*: Structures of Coleonol-E & Coleonol-F. *Indian J Chem*, 1979, 18B: 214-216
- 8 Katti SB, Jauhari PK, Tandon JS. New Diterpenes from *Coleus forskohlii*: structures of Coleonol-D, Coleonol & Coleonone. *Indian J Chem*, 1979, 17B: 321-323
- 9 Khandelwal Y, Jotwani BR, Inamdar PK, et al. Isolation, structure elucidation and synthesis of 1-deoxyforskolin. *Tetrahedron*, 1989, 45: 763-766
- 10 Gabetta B, Zini G, Danieli B. Minor Diterpenoids of *Coleus forskohlii*. *Phytochemistry*, 1989, 28: 859-862
- 11 Roy R, Mishra A, Varma N, et al. Minor Diterpenoids from *Coleus forskohlii*. *Phytochemistry*, 1993, 34: 1577-1580
- 12 Jauhari PK, Katti SB, Tandon JS, et al. Coleosol-a new diterpene from *Coleus forskohlii*. *Indian J Chem*, 1978, 16B: 1055-1057
- 13 Jin QD (金歧端), He BH (和碧荷). Minor constituents of *Coleus forskohlii*. *Acta Botanica Yunnanica* (云南植物研究), 1998, 20: 469-473
- 14 Shen YH, Yao CS, Xu YL. New diterpenoids from *Coleus forskohlii*. *Chinese Chemical Letters*, 2002, 13: 740-743
- 15 Shen YH, Wu M, Xu YL. Two new diterpenoids from *Coleus forskohlii*. *Journal of Asia Natural Products Research* (Accepted).
- 16 Yao CS (姚春所), Shen YH (沈云亨), Xu YL (许云龙). The chemical constituents of *Coleus forskohlii*. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2002, 14(2): 1-6
- 17 Yao CS, Xu YL. The diterpenoid quinones from *Coleus forskohlii*. *Chinese Chemical Letters*, 2001, 12: 339-342
- 18 Mathela DM, Kharakwal HB, Mathela CS. Terpenoids of roots of *Coleus forskohlii*. *Fitoterapia*, 1986, 57: 299-301
- 19 Ahmed B, Vishwakarma RA, Coleoside. A monoterpene glycoside from *Coleus forskohlii*. *Phytochemistry*, 1988, 27: 3309-3310
- 20 Ammon HPT, Muller AB. Forskolin: from an ayurvedic remedy to a modern agent. *Planta Medica*, 1985, 51: 473-477
- 21 Seamon KB, Padgett W, Daly JW. Forskolin: unique diterpene activator of adenylate cyclase in membranes and in intact cells. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1981, 78: 3363-3367
- 22 Seamon KB, Daly JW. Activation of adenylate cyclase by the diterpene forskolin does not require the guanine nucleotide regulatory protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 1981, 256: 9799-9801
- 23 Yang WM (杨为民). Study on basic and clinical pharmacology in anti-glaucoma of extract from *Coleus forskohlii* native in Yunnan (滇产毛喉鞘蕊花提取成分的抗青光眼基础及临床药理研究). Master's Degree Dissertation of Kunming Medical College. 1999,
- 24 Chen ZH (陈植和), Wang XH (王新华). Spasmolytic Effects of an extract from *Coleus forskohlii* on airway smooth muscles. *Acad J Kunming Med Coll* (昆明医学院学报), 1990, 11(3): 1-3
- 25 Wang XH (王新华), Huang YF (黄有芬), Huang YH (黄

- Patent. 9830239, 1998-7-16
- 27 Constanze B, Horst K. Synthesis of Tumor-Associated glycopeptide Antigens. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10: 3085-3112
- 28 Watson K, Gooderham NJ, Davies DS, *et al.* Interaction of the transactivating protein HIV-1 tat with sulfated polysaccharides. *Biochem Pharm*, 1999, 57: 775-783
- 29 McArdle B. Use of protein-polysaccharide complex in removal of contaminants. US Patent. 6197199, 2001-3-6
- 30 Huang YB(黄宇彬). Synthesis of polysaccharide-protein. *Chin J Appl Chem* (应用化学), 1999, 16(3): 109-111
- 31 Wang TX, Digirolamo DMV, Russ JG. cosmetic compositions containing polysaccharide/protein complexes. US Patent. 2000023038, 2000-4-27
- 32 Turgeon SL, Beaulieu M, Schmitt C, *et al.* Protein-polysaccharide interactions: phase-ordering kinetics, thermodynamic and structural aspects. *Current Opinion in Colloid & Interface Sci*, 2003, 8: 401-414
- 33 Li H(李宏), Shan BN(单保恩). Relation of glycoprotein chain and tumour. Foreign Medical Sciences. *Section Clin Biochem Lab Med* (国外医学临床生物化学与检验学分册), 2003, 24(1): 22-28

(上接第 361 页)

- 跃华), *et al.* Toxicological and general pharmacological studies of *Coleus forskohlii* oral solution. *Acad J Kunming Med Coll* (昆明医学院学报), 1992, 13(1): 40-43
- 26 Bhat SV, Dohadwalla AN, Bajwa BS, *et al.* The antihypertensive and positive inotropic diterpene forskolin: effects of structural modifications on its activity. *J Med Chem*, 1983, 26(4): 486-492
- 27 Seamon KB, Daly JW, Metzger H, *et al.* Structure-activity relationships for activation of adenylate cyclase by diterpene forskolin and Its derivatives. *J Med Chem*, 1983, 26(3): 436-439
- 28 Colombo M, Zinzuk J, Ruveda EA. Synthetic routes of forskolin, *Tetrahedron*, 1992, 48(6): 963-1037
- 29 Hrib JN. A synthesis of forskolin, hydroxylation of 9-deoxy-forskolin. *Tetrahedron Letters*, 1987, 28(1): 19-22