

昆明山海棠茎中化合物的分离 及其抗炎活性

丁黎 张正行 徐坚 张红喜*

(中国药科大学, 南京 210009)

摘要 从昆明山海棠茎的氯仿提取物中分离得到6个化合物,经鉴定为雷公藤内酯甲(I)、昆明山海棠二萜内酯(II)、雷公藤内酯乙(III)、雷酚二萜酸(IV)、雷公藤碱(V)及3-epikatononic acid(VI)。其中,化合物III及VI为首次从该植物中分离得到,化合物V为首次从该植物茎中分离得到。药理实验显示化合物I和II对大鼠足跖部角叉菜胶炎症模型具有明显的抑制作用。

关键词 昆明山海棠; 抗炎作用; 雷公藤内酯甲; 昆明山海棠二萜内酯; 3-epikatononic acid; 雷公藤内酯乙

The isolation and anti-inflammatory effect of the compounds from the stems of *Tripterygium hypoglaucum* (Lévl.) Hutch. Ding Li, Zhang Zheng-Xing, Xu Jian and Zhang Hong-Xi (China Pharmaceutical University, Nanjing 210009), *J. Plant Resour. & Environ.* 1992, 1(4):50~53

Six compounds were isolated from the chloroform extract of the dried stems of *Tripterygium hypoglaucum* (Lévl.) Hutch. They were identified as wilforlide A (I), hypodioidide (II), wilforlide B (III), triptonoditerpenic acid (IV) wilforlide (V) and 3-epikatononic acid (VI) respectively. Among them, III and VI were first discovered in this plant and V was first isolated from this plant stems. The pharmacological experiment showed that compound I and II could significantly depress inflammatory swellings of rat paw induced by carrageenin.

Key words *Tripterygium hypoglaucum* (Lévl.) Hutch.; anti-inflammatory effect; wilforlide A; hypodioidide; 3-epikatononic acid; wilforlide B

昆明山海棠 *Tripterygium hypoglaucum* (Lévl.) Hutch. 又名紫金皮、掉毛草等,系卫矛科雷公藤属植物,落叶攀援状灌木,生于向阳的灌木丛或疏林中,主要分布于我国西南地区。民间用于杀虫,治疗类风湿性关节炎及皮肤病等。近年发现该植物具有抗炎、抗肿瘤及抗生育等多种功效^(1,2)。我们对该植物茎中化合物进行了研究,分离得到6个化合物,其中化合物III及VI为首次从该植物中分离得到,V为首次从该植物茎中分离得到。化合物I~IV的抗炎活性未见报道,抗炎药理筛选表明,化合物I和II对大鼠足跖部角叉菜胶炎症模型具有明显的抑制作用。

实验部分

1. 仪器与药品

PHMK 显微熔点测定仪,未校正;Perkin Elmer 983红外光谱仪;Shimadzu IR-400红外光谱仪;JEOL FX-90Q 核磁共振波谱仪;Nicolet FTMS-2000质谱仪。

药材采自昆明弥渡地区,由昆明市药品检验所鉴定。

2. 提取分离

昆明山海棠茎剥去皮层,取5 kg 磨成粗粉,以氯仿回流4次,每次4 hr,提取物浓缩后以硅藻土吸收,吹干,再以硅胶柱层析分离,石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱,得到结晶 I, II, III, IV, V 和 VI。

3. 结构鉴定

结晶 I 无色立方晶,石油醚-乙酸乙酯重结晶得307 mg;香草醛-浓硫酸显红色;mp318~320°C;IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3500, 1758, 1640, 1179, 1099; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.79, 0.87, 0.99, 1.08, 1.21 (each s, 3H, 5CH₃), 0.93 (s, 6H, 2CH₃), 3.22 (d, 1H, C₃-H), 4.15 (d, 1H, C₂₂-H), 5.30 (t, 1H, C₁₂-H); MS m/z: 454, 393, 285, 246, 208, 202, 190, 133, 119, 91。由此推定结晶 I 为雷公藤内酯甲^[3]。

结晶 II 无色针状结晶,石油醚-乙酸乙酯重结晶得281 mg;香草醛-浓硫酸试剂显红色;mp202~203°C;IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3332, 1727, 1462, 1443, 1398, 1349, 1152, 1140, 1123, 1102, 1036; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.19, 1.40 (each s, 3H, 2CH₃), 4.13 (dd, 1H), 5.20 (dd, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 176.3, 78.9, 73.9, 58.0, 51.2, 50.4, 48.2, 44.8, 43.0, 40.6 (2C), 39.8, 38.7, 38.0, 26.0, 24.4, 23.1, 22.4, 20.9, 17.5。由此推定结晶 II 为昆明山海棠二萜内酯^[4]。

结晶 III 无色片状结晶,石油醚-氯仿重结晶得329 mg;香草醛-浓硫酸试剂显红色;mp310~312°C;IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1770, 1701, 1458, 1383, 1363, 1170, 1084, 1007, 958; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.88 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.05 (s, 6H, 2CH₃), 1.10 (s, 6H, 2CH₃), 1.21 (s, 3H, CH₃), 4.15 (d, 1H, C₂₂-H), 5.31 (t, 1H, C₁₂-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 217.1, 180.2, 140.4, 124.4, 82.9, 55.2, 47.2, 46.8, 43.6, 42.7, 40.0, 39.4, 39.3, 36.7, 35.3, 34.0, 33.9, 32.7, 26.8, 25.2, 25.1, 24.4, 23.9, 23.6, 21.4, 21.0, 19.7, 16.9, 15.4。由此推定结晶 III 为雷公藤内酯乙^[3]。

结晶 IV 无色立方晶,石油醚-氯仿重结晶得301 mg;mp189~191°C;IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3440, 2950, 1675, 1620, 1440, 1415, 1340, 1300, 1200, 1020, 990, 855, 790; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 173.8, 150.9, 150.6, 149.2, 139.4, 131.3, 131.0, 124.4, 111.9, 60.7, 48.9, 37.3, 32.6, 26.3, 26.1, 24.8, 23.8, 23.7, 19.9, 18.7, 18.6; MS m/z: 344, 311, 245, 241, 205, 128, 115, 91, 79, 77。由此推定结晶 IV 为雷酚二萜酸^[5]。

结晶 V 无色菱晶,石油醚-乙酸乙酯重结晶得114 mg;碘化铋钾生物碱指示剂显红色;mp175~176.5°C;IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3538, 3466, 1744 (br), 1600, 1584, 1570, 1449, 1369, 1240 (br), 1159, 1132, 1095, 1055, 1005, 939, 873, 830, 763, 714, 600; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.52, 1.65, 1.74 (each s, 3H, 3CH₃), 1.89, 1.96, 2.12 (each s, 3H, 3OAc), 2.23 (s, 6H, 2OAc),

7.21, 8.14, 8.72 (each dd, 1H, 吡啶环), 7.50 (brs, 2H), 7.64 (brs 1H), 8.06 (d, 2H)。由此推定结晶 V 为雷公藤碱^[6]。

结晶 VI 无色立方晶, 石油醚-氯仿重结晶得 76 mg; 香草醛-浓硫酸试剂显红色; IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2969, 2941, 1705, 1630, 1467, 1380, 1333, 1308, 1266, 1228, 1120, 1027, 996, 745, 600; MS m/z : 456, 441, 438, 411, 248, 208, 203, 190, 189, 133; $^1\text{H NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ_{ppm} : 0.97 (s, 6H, 2 CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3), 1.23 (s, 6H, 2 CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 3.44 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.33 (brs, 1H, $\text{C}_{12}\text{-H}$)。 $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ_{ppm} : 181.2, 144.7, 123.1, 78.2, 55.9, 48.1, 46.7, 42.9, 42.1, 41.6, 40.3, 39.4, 39.2, 37.4, 36.6, 33.2, 32.8, 30.0, 28.8, 28.5, 28.1, 27.4, 26.6, 26.1, 24.1, 20.0, 18.9, 17.2, 16.5, 15.8。以重甲烷对结晶 VI 进行甲酯化, 其甲酯化物的氢谱数据如下, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.79, 0.85, 0.93, 0.96, 0.99, 1.14, 1.19 (each s, 3H, 7 CH_3), 3.23 (t, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 5.22 (t, 1H, $\text{C}_{12}\text{-H}$)。由此推定结晶 VI 为 3-epikatonic acid^[7]。

4. 抗炎药理实验

以适量 PVP 将化合物 I, II, III 和 IV 制成固态分散体, 临用前以适量蒸馏水溶解后供试。

取体重为 120~150g 的雄性 SD 大鼠 30 只, 随机分成 5 组, 每组 6 只。给药组分别灌胃给以相当于一定剂量(见表 1) 化合物 I~IV 的固态分散体, 对照组以 PVP 水溶液灌胃。致炎前 1 hr 灌水 5 ml, 致炎前 0.5 hr 给药, 给药后 0.5 hr 按文献方法^[8]于大鼠右足跖腱膜下注入 1% 角叉菜胶水溶液 0.1 ml 致炎。分别测量致炎前右足跖部周长及致炎后 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hr 右足跖部周长, 以致炎前后周长之差作为肿胀度, 比较给药组与对照组的肿胀度之间的统计学差异, 结果见表 1。

表 1 昆明山海棠茎化合物对大鼠足跖部角叉菜胶炎症模型的抗炎效果

Tab 1 Anti-inflammatory effect of the compounds from the stem of *T. hypoglauca* (Lévl.) Hutch on inflammatory swellings of rat paw induced by carrageenin ($X \pm \text{SD}$, $n=6$)

化合物 Compounds	剂量 Doses (mg/kg)	不同时间的肿胀度 (mm) Inflammatory swellings (mm) in different time (hr)							
		0.5	1	2	4	6	8	12	24
对照		6.2±1.4	7.5±0.6	8.9±1.2	10.5±0.7	10.1±1.1	10.6±0.8	11.7±1.8	10.4±1.7
雷公藤内酯甲(I)	294	6.5±1.4	6.5±0.8*	7.0±1.2*	7.8±1.2**	7.8±1.1*	8.1±1.3**	8.2±1.1**	8.5±1.5**
昆明山海棠二萜内酯(II)	244	6.1±2.2	6.6±2.3	7.0±1.5*	8.1±2.1*	7.8±1.9*	8.9±1.3*	8.2±2.5*	8.3±2.3
雷公藤内酯乙(III)	315	5.6±3.0	7.2±2.5	7.4±2.6	9.6±2.8	9.0±2.3	9.9±2.5	9.1±2.4	8.2±3.1
雷酚二萜酸(IV)	281	6.4±1.5	7.2±1.6	8.1±0.8	10.5±1.6	10.3±2.0	10.4±1.5	10.8±1.5	9.6±1.2

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

从表 1 可以看出, 294 mg/kg 剂量的雷公藤内酯甲(I)对大鼠角叉菜胶炎症模型具有明显的抑制作用, 抗炎作用在致炎后 1 hr 便可显示, 直至致炎后 24 hr 仍很明显。昆明山海棠二萜内酯(II)对角叉菜胶炎症模型也有一定的抑制作用, 其有效剂量为 244mg/kg, 有效时间为致炎后 2~12 hr。而雷公藤内酯乙(III)及雷酚二萜酸(IV)在给药剂量分别为 315mg/kg 和 281mg/kg 时, 对大鼠足跖部角叉菜胶炎症模型仍无明显的抑制作用。

参 考 文 献

- 1 王浴生,薛春生,邓文龙. 1989;中药药理与应用,人民卫生出版社,北京. 666~673 页.
- 2 王士民,王蕊,张珠涛等. 1989,中国药学杂志 24(11):652~653.
- 3 秦国伟,杨学敏,顾文华等. 1982;化学学报 40(7):637~647.
- 4 张亮,张正行,安登魁. 1992;药化学报(待发表).
- 5 张亮,张正行,安登魁等. 1991;药化学报 26(7):515~518.
- 6 何直升,洪山海,李亚等. 1985;化学学报 43(6):593~596.
- 7 张纬江,潘德济,张罗修等. 1986;药化学报 21(8):592~598.
- 8 徐叔云,卞如濂,陈修. 1991;药理学实验方法学(第二版),人民卫生出版社,北京. 713~719 页.

(责任编辑:邱敬萍)