

多裂山莴苣的化学成分及其活性研究

毕志明¹ 王峰涛 徐国钧 王永峰²

(中国药科大学生药学研究室, 南京 210038; ² 英国阿斯顿大学药学和生物科学系)

摘要 从多裂山莴苣 *Lactuca laciniata* 根中分离鉴定了 7 个化合物, 分别为 β -香树脂醇乙酸酯 (β -amyrenyl acetate, I), 吉曼尼醇乙酸酯 (germanicol acetate, II), β -谷甾醇 (III), 豆甾烯醇 (IV), 二十二碳酸 (V), $11\beta, 13$ -二氢莴苣内酯乙酸酯 ($11\beta, 13$ -dihydrolactucin acetate, VI) 和胡萝卜甙 (VII)。均为首次从该植物中分得, 其中化合物 I, V, VI, VII 为首次从该属中分得。药理实验表明, 化合物 VI 具显著的细胞毒活性。

关键词 多裂山莴苣; $11\beta, 13$ -二氢莴苣内酯乙酸酯

多裂山莴苣为菊科莴苣属植物多裂山莴苣 *Lactuca laciniata* 的根, 具清热解毒、活血祛瘀、理气的功效, 主治阑尾炎、扁桃体炎、产后瘀血作痛、无名肿痛等症。据报道^[1], 莴苣属植物在民间作为抗肿瘤草药使用, 现代研究表明, 所含倍半萜内酯类具有细胞毒活性。我们对多裂山莴苣的根进行了化学成分研究, 并对分离到的化合物进行了药理实验。

化合物 VI 为无色针晶, *mp* 179~181℃。高分辨质谱显示 M^+ (320.1266), 分子式 $C_{17}H_{26}O_6$ (计算值为 320.1254)。MS *m/z* (%): 320 (M^+ , 47.5), 260 (320-AcOH, 28.4), 231 (260-CHO, 24.1), 187 (231-CO₂, 52.2), 159 (187-C₂H₄, 34.5), 43 (O=C-CH₃, 100), 符合倍半萜内酯的裂解方式。¹IR $\nu_{cm^{-1}}$: 1780, 1740, 1720, 提示有 3 个 C=O。¹HNMR ($CDCl_3$) 谱中, δ 6.47 (1H, q, C=C-H), 2.48 (3H, brs, C=C-CH₃), 2.33 (3H, s, O=C-CH₃), 1.41 (3H, d, -CH-CH₃)。¹³NMR 及 DEPT 谱(见表 1)中, 可见有 17 个碳的吸收峰, 3 个 CH₃, 2 个 CH₂, 6 个 CH, 6 个季碳, 提示化合物为倍半萜内酯乙酸酯。 δ 194.8 为 α, β 不饱和酮羰基, 176.8 为五元内酯环羰基, 133.9, 171.8, 132.8, 146.8 分别为两个与羰基共轭

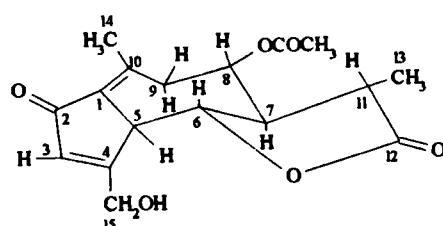
的烯烃, 44.3 为烯丙甲基吸收, 15.3 (CH₃), 21.9 (CH) 为与内酯羰基碳相邻碳的吸收, 81.0 (CH), 59.2 (CH) 为五元内酯环另外两个碳的吸收, 48.9 (CH) 为环上烯丙碳的吸收, 结合 C-H COSY, 可以决定此化合物为愈创木烷型内酯。62.9 (CH₂) 为 15 位羟甲基吸收, 70.5 (CH) 为 8 位碳, 且与乙酰氨基相连, 45.2 (CH₂) 为 9 位碳。

经文献^[2]核对, 氢谱数据与 $11\beta, 13$ -dihydrolactucin 相近, 但相差 1 个乙酰基, 且 H-8 向低场移动 1.08 ppm, 而 H-15 化学位移无变化, 说明 8 位羟基与乙酰基相接。基本确定此化合物为 $11\beta, 13$ -dihydrolactucin acetate。

为了进一步明确此化合物的构型, 又作了 C-H COSY、H-H COSY 和 NOE 差谱(结果见表 1)。H-5, H-7, H-13, H-9 α 位于分子的同侧, H-6, H-8, H-11 位于分子的另一侧, H-7 与 H-11, H-6, H-8 几乎无偶合, H-8 与 H-9 α 也几乎无偶合, 从而确定了 C-5, C-6, C-7, C-11 的构型。根据愈创木型倍半萜内酯的特征, 结合化合物 VI 的光谱, 得出其立体结构。

其它化合物与文献光谱数据对照, 分别鉴定为 β -香树脂醇乙酸酯 (β -amyrenyl acetate, I)^[3], 吉曼尼醇乙酸酯 (germanicol ace-

收稿日期 1996-09-23 * 现工作单位: 中国药科大学商学院企业管理教研室

Tab 1. $^{13}\text{CNMR}$, $^1\text{HNMR}$ and NOE spectral data of compound VI

Site	δ_c	δ_h	NOE
1	132.8		
2	194.8		
3	133.9	6.47(q)	
4	171.8		
5	48.9	3.60(brd)	H-7(6.5%), H-9 α (2%), H-15 α (1%)
6	81.0	3.71(t)	H-8(6%), H-11(5%), H-7(1%)
7	59.2	2.38(dd)	H-5(7.5%), H-9 α (5%), H-6(2%), H-8(1%)
8	70.5	4.83(td)	H-6(6%), H-11(3%)
9 α	45.2	2.71(dd)	H-5(3%), H-7(5%), H-9 β (17%)
9 β		2.41(dd)	H-8(4%), H-7(17%)
10	146.8		
11	41.3	2.54(dq)	H-6(5%), H-8(3%), H-13(0.5%)
12	176.8		
13	15.3	1.41(d)	H-7(5%), H-11(8%)
14	21.9	2.48(brs)	H-6(1%), H-8(2%), H-9 α (3%)
15 α	62.9	4.53(brd)	H-5(2%), H-15 α (13%)
15 β		4.86(brd)	H-3(3%), H-15 α (20%)
16	170.1		
17	21.5	2.33(s)	

tate, I), β -谷甾醇(III)^[4,5], 豆甾烯醇(IV)^[4,5], 二十二碳酸(V)和胡萝卜甙(VI)。均为首次从该种植物中分得, 其中化合物I, V, VI, VII为首次从该属植物中分离得到。我们对化合物I~VII进行了细胞毒活性测试^[6], 结果表明, 11 β , 13-二氢莴苣内酯乙酸酯对人乳腺癌细胞 MCF7, MDA468 具有显著的细胞毒活性, ED₅₀=26.4 $\mu\text{mol/L}$ 。

1 实验部分

熔点用微量熔点测定仪测定, 未经校正。IR用PERKIN-ELMER983型红外光谱仪测定, 溴化钾压片。 $^1\text{HNMR}$ 谱和 $^{13}\text{CNMR}$ 谱用FT-90Q型仪, BRUKER-250MHz型仪和JNM-GX400型仪测定。质谱用IAB-HSGC-

MS仪测定。柱层析和薄层层析用硅胶均系青岛海洋化工厂出口, 制板用0.6%CMC-Na溶液。实验材料为多裂山莴苣 *L. laciniata* 的根, 采于安徽蚌埠(1994.9), 经鉴定确认。

提取与分离: 多裂山莴苣的根7kg, 切碎, 用工业酒精热回流提取3次, 减压回收酒精, 得流浸膏。挥去酒精至无醇味, 取其半量, 加水混悬, 分别用石油醚、氯仿萃取, 得石油醚部分11.2g, 氯仿部分7.6g。

取石油醚部分10g, 经硅胶柱层析分离, 以石油醚-氯仿梯度洗脱, 经反复分离、精制、重结晶, 分别得到化合物I~V共5个单体。

取氯仿部分7g, 经硅胶柱层析分离, 以氯仿-丙酮梯度洗脱, 经反复分离、精制、重结晶, 分别得到化合物VI和VII共2个单体。

2 结构鉴定

2.1 β -香树脂醇乙酸酯(I)

无色片状结晶, mp 210~212℃, MS m/z : (M^+) 468, 408, 393, 218, 203, 189, 175, 161, 135, 95, 69, 55; IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2970, 1725(C=O), 1660~1600(C=C), 1465, 1460, 1380, 1365, 1250(C-O), 1150~800。 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 5.25(1H, d, C=C-H), 4.55(1H, q, O-C-H), 2.1(3H, s, O=C-CH₃), 0.7~1.0(8×CH₃)。

2.2 吉曼尼醇乙酸酯(II)

无色针晶, mp 205~208℃, IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2950, 1725(C=O), 1660~1600(C=C), 1465, 1460, 1385, 1255(C-O), 1100~660。 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ : 4.8(1H, dd, C=C-H), 4.4(1H, q, O-C-H), 1.98(3H, s, O-C-CH₃)。

2.3 β -谷甾醇(III)十豆甾烯醇(IV)

无色结晶, IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2970, 1660~1600, 1480, 1380, 1075, 1025。 $^{13}\text{CNMR}$ 数据与文献值一致。

2.4 二十二碳酸(V)

白色粉末状结晶, mp 64~66℃, IR

$\nu_{cm^{-1}}$: 2920, 2860, 1700, 1475, 1470, 1345 ~ 1180, 930; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.38 (2H, t), 1.66 (2H, m), 1.28 (34H, brs), 0.91 (3H, t, -CH₃)。

2.5 11 β ,13-二氢莴苣内酯乙酸酯(VI)

无色结晶, mp 179 ~ 181°C, TLC 层析: GF₂₅₄板紫外灯下观察显暗斑, 20%硫酸乙醇溶液显色, 加热后显灰黑色。MS m/z : M⁺ 320, 1266 ($C_{17}H_{20}O_6$), 260, 231, 187, 159, 43。IR $\nu_{cm^{-1}}$: 2920, 2840, 1780, 1740, 1720, 1680, 1640, 1620, 1450, 1430, 1370, 1250, 1220, 1100-600。 1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据见表 1。

2.6 胡萝卜甙(VII)

白色粉末状结晶, mp 298 ~ 300°C, IR $\nu_{cm^{-1}}$: 3417, 2935, 2868, 1458, 1379, 1075, 1025。

参考文献

- 王铁僧, 宋国杰, 郭荣麟等. 民间抗癌药用植物的整理鉴定. 中成药研究, 1979, (5): 33
- Sarg TM, Dmar AA, khafagy SM, et al. 11 β ,13-dihydrolactucin, a sesquiterpene lactone form *Lactuca macrorhiza*. *Phytochemistry*, 1982, 21(5): 1163
- 龚运淮. 天然有机化合物的 ^{13}C 核磁共振化学位移. 昆明: 云南科技出版社, 1986. 131
- Sadtler Research Laboratories Carbo- ^{13}C NMR, 1982, 12274C; 1985, 19565C
- Herbert L, Peter RPD, Gregg JJ. ^{13}C Nuclear magnetic resonance spectra of some C-19-hydroxy, C-5,6 epoxy, C-24 ethyl, and C-19-norsteroids. *Can J Chem*, 1978, 56, 3121
- Mosmann T. Rapid clorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immun Methods*, 1983, 65, 55

Studies on the Chemical Constituents and Cytotoxic Activity of *Lacuca laciniata* (Houtt.) Makino

Bi Zhiming, Wang Zhengtao, Xu Guojun, Wang Yongfeng¹

Department of Pharmacognosy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038; ¹Department of Pharmaceutical & Biological Science, Aston University, U. K.

Abstract From the roots of *Lactuca laciniata* (Houtt.) Makino, 7 compounds were isolated. Their structures were elucidated by means of IR, PMR, CMR, MS, NOE, H-H COSY and C-H COSY. All of them were firstly isolated from this species and 4 of them (I, V, IV, VII) were found from this genus for the first time. In our pharmacological experiments, compound VI (11 β , 13-dihydrolactucin acetate) showed a remarkable cytotoxic activity *in vitro* (ED_{50} = 26.4 μ mol/L).

Key words *Lactuca laciniata*; 11 β ,13-Dihydrolactucin acetate