

連翹抗菌成份的研究* **

俞崇灵

(中国科学院四川分院)

連翹 (*Forsythia suspensa* Vahl), 李时珍称为“疮家圣药”。中医經驗^[1]称,連翹主治一切炎性疾患,如脓包疮、淋巴腺炎、淋巴管炎、丹毒、疮疖及多种急性传染病,特别是球菌性传染病。刘国声氏^[2]报告,連翹对伤寒杆菌,霍乱弧菌,大腸桿菌,葡萄球菌,白喉桿菌等有抗生作用(見表 1)。药用部份为果壳。过去知連翹叶中含有連翹配醣体 Phillyrin^[3],果实中含皂素^[4]和果壳中含揮发油,但对于它的抗菌作用成份未曾查明。

表 1

菌 名	連翹醣完全制菌最大稀释倍数		刘国声氏 100% 連翹制 剂抗菌最高稀释度
	粗 制 品	純 制 品	
金色葡萄球菌	1:1,000	1:5,120	1:320
溶血性鏈球菌	—	1:160 以下	1:80 (甲型) 1:80 (乙型)
肺炎双球菌	—	1:160	1:160
大腸桿菌	—	1:160 以下	1:80
伤寒桿菌	—	1:320	1:320
副伤寒桿菌甲	—	1:640	1:160
副伤寒桿菌乙	—	1:320	1:160
腸炎桿菌	—	1:160	—
痢疾桿菌 Sonnei	—	1:1,280	1:40
痢疾桿菌 Shiga	1:1,000	1:1,280	1:640
痢疾桿菌 Hiss	—	1:160	—
痢疾桿菌 Flexner	—	1:160	1:80
白喉桿菌	—	1:640	1:80
結核桿菌	—	1:160 以下	—

本試驗专就連翹果壳可能具有的抗菌作用成份进行研究。連翹果壳的醇浸出物对 FeCl₃ 试剂呈綠色反应,同时能在 NaOH 溶液中溶解并变色,表明其中含有酚类化合物。过去文献中亦有在抗菌性生药中分离酚类化合物的报告^[5,6]。本試驗用醇浸漬連翹果壳,醇浸液浓缩物用热水浸取,水浸液浓缩,析出物用温水浸取,得到一种棕黄色粉末,产量为生药的 0.1%,对金色葡萄球菌的抑制生长浓度为 1:1000。进一步用多量冷水浸取,得較純的产品,对金色葡萄球菌的抑制生长浓度为 1:5120。本品为棕黄色粉末,加热时在 50—80°C 間熔解。在空气中能潮解,有过量存在时,在水中可形成 1:80 的过饱和溶液。水溶液在紫外綫下呈碧綠色螢光。除乙醇外,不溶于乙醚、氯仿、石油醚等有机溶剂。与丙

* 1955年3月完成于成都四川医学院药理学系生药教研組。

** 1959年9月17日收到。

酮研磨能生成含溶剂晶体,但在空气中迅即分解。本品对 FeCl_3 试剂呈显綠色反应,能为 NaOH 溶液溶解,并使溶液变棕色。对 Liebermann-Burchard 試驗呈負反应,表明非固醇类化合物。对 Willstätter 試驗不呈明显反应,表明本物质非黄醌类,黄醌酮类或其配糖体。对 Molisch 試驗呈微弱反应,表明含有微量糖类杂质。元素檢試不含 S、N 及 X。实验式: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7$ 。未能测出旋光值。本品在过去有关連翹的文献中^[7-9]未見提及,可能为一新化合物,故定名为連翹酚。連翹酚的抗菌作用見表 1,并附刘国声氏 100% 連翹煎剂的抗菌力作一比較。

与分离連翹酚同时,用 NaOH 溶液浸取另一份醇浸液的濃縮物,所得硷性溶液加 HCl 酸化,得出一种固醇化合物的沉淀。精制后,熔点为 $206-202^\circ\text{C}$ 。分子式 $\text{C}_{49}\text{H}_{74-80}\text{O}_6$ (759-765)。未能测出旋光值。对 Liebermann-Burchard 試驗呈藍色反应。乙醚化物熔点为 $147-149^\circ\text{C}$ 。此化合物过去在有关連翹的文献报告中^[7-9]亦未見提及。它的分子量在固醇化合物中是特別大的一种。

实 驗

分离連翹酚

取連翹果壳 2 号粉 7,000 克,加醇(95%),在水浴上迴流加热。每次加热 3 小时,如此浸取共三次。浸液冷后傾出,滤过。滤液在減压下濃縮成糖浆状^[10],重 850 克。加水,在水浴上加热至 $60-70^\circ\text{C}$,用电动攪拌机不絕攪拌,分离浸液,如此三次,每次行 1 小时。合并浸液,濃縮成比重为 1.19 的浓稠液体,体积約 500cc。加醇(95%)2670cc,使含醇浓度达 80%。攪拌,过滤,滤液再濃縮至糖浆状,約 500cc。冷后,加入冷蒸餾水 2,000cc,用电动攪拌机攪拌半小时。所得乳液在离心机上振搖,分成两层。上层为清液,下层为棕黑色粘連性半流体,重 105 克。此物表面有虹彩,水溶液在紫外綫下呈碧綠色螢光。水溶液对 FeCl_3 试剂呈綠色反应,并有污棕色沉淀析出。水溶液遇 NaOH 变暗棕色。

所得 105 克沉淀在水浴上与 80°C 热水一起研攪,浸取数次,至最后浸液对 FeCl_3 试剂发生的反应不强为止。浸液放冷,过滤,滤液濃縮至最后有半流体沉淀物析出。放冷,傾去上层液。殘渣用少量蒸餾水迅速攪洗数次。以后又在水浴上加 55°C 温水研攪,如此浸取数次,至最后浸液对 FeCl_3 试剂反应不强为止。合并浸液,如前濃縮,最后所得析出物与上层液傾泻分离,加水少許冲洗,在硫酸干燥器內減压干燥,殘渣用刀刮下,研細,得棕黄色粉末,重 7 克,产量为生药的 0.1%。对抗金色葡萄球菌的浓度为 1:1,000。

精制連翹酚

取所得粗連翹酚与乙醚迴流加热,分离乙醚溶液。殘渣在減压下驅走殘余乙醚,然后先用小份冷蒸餾水冲洗,次之用大量冷蒸餾水分次浸取。浸液如前濃縮,析出物在硫酸干燥器中減压干燥,即得純連翹酚,对抗金色葡萄球菌的浓度为 1:5120。

本品不能用 Rast 法測定分子量。作元素測定前,先在 100°C 減压(3mm)干燥 3 小时。

实验式 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7$:	实测值	C 58.31%	H 5.71%	O 35.98%	N 不含
		58.41%	5.86%	35.73%	
	計算值	58.06%	5.85%	36.09%	

連翹固醇的分离和精制

取另一份連翹果壳醇浸液濃縮物 180 克,加 100-150cc 5% NaOH 攪拌,分出上层清

液, 殘渣用清水冲洗二次。合并滤液及洗液, 加 HCl(1:1) 中和至 pH4.5。分离的半流体析出物用水洗多次, 即逐渐脆化, 由半流体成为固体。过滤, 殘渣在硫酸干燥器中减压干燥, 得棕色粉末, 重 34.40 克。加醇 150cc 溶解, 过滤, 滤液加水稀释至 200—250cc。析出物风干, 重 5.02 克。加醇 150cc 溶解, 又加活性炭, 在水浴上迴流加热。过滤, 滤液加水一倍半稀释, 得析出物 3.84 克。在乙醚中重结晶, 得微黄白色晶体, 重 2.48 克。用甲醇溶解, 加活性炭, 在水浴上迴流加热。冷后过滤, 滤液风干, 得长方形片状晶体 0.9 克, 熔点 200—202°C。Liebermann-Burchard 反应为蓝色。不能再溶于 NaOH。对 Molisch 試驗呈負反应。未能测出旋光值。乙醚化物熔点 147—149°C。此物虽經如上大量淨制仍微带黄色。

作元素测定前先在 100°C 减压(3mm)干燥 3 小时。分子量用 Rast 法测定, 为 753。

C ₄₉ H ₇₄₋₈₀ O ₆ (759—765): 实测值	C 77.51%	H 10.10%	O 12.39%	N 不含
	77.14%	10.37%	12.49%	
計算值	77.47%	9.83%	12.70%	
	76.86%	10.54%	12.60%	

結 論

(1) 由連翹果壳中分离得出一种具有抗菌作用的酚类化合物, 命名为連翹酚, 实验式 C₁₅H₁₈O₇。

(2) 連翹酚对金色葡萄球菌(1:5,120)及志賀氏痢疾杆菌(1:1,280)的抗菌效力最大。

(3) 由連翹果壳中分离出一种固醇化合物, C₄₉H₇₄₋₈₀O₆, 是水解产物, 熔点 200—202°C。乙醚化物熔点 147—149°C。

本試驗抗菌試驗部份承四川医学院細菌教研組王道若等同志代作, 特此志謝。

本試驗元素微量测定部份承中国科学院有机化学研究所微量有机分析室王晓麟、許秀霞两位同志代作, 特此志謝。

連翹酚实验式承四川医学院馬植夫教授核正, 并承提出許多宝贵意見, 特此志謝。

参 考 文 献

- [1] 朱顏: 中藥的藥理与应用, 北京健康书局出版, 18 頁。
- [2] 刘国声: 中华新医学报, 1950, 1:95, 285。
- [3] Eijkman: *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas*, 1886, 5, 127。
- [4] Greshoff: *Bulletin of Miscellaneous Information* (Royal Botanic Garden, Kew, London), 1909, 397, 1909。
- [5] Walter, C. W. and Giesvold, O., *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1945, 34, 72—31。
- [6] Campbell, Roberts, Smith and Link., *J. Biol. Chem.*, 1940, 136, 47。
- [7] Kaku, J. Ri, H. and Hara, N., *J. Pharm. Soc. Japan*, 1939, 59, 248—255。
- [8] Sosa, A., *Bull. Soc. Chim. biol.* 1947, 29, 918—24。
- [9] Naghski, J., Porter, W. L. and Couch, J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 572—3。
- [10] Bartholomew, W. H., *Anal. Chem.*, 1949, 21, 527—3。

A STUDY OF THE BACTERIOSTATIC PRINCIPLE ISOLATED FROM *FORSYTHIA SUSPENS*A VAHL. (LIEN-CHIAO)

YUI CHUNG-LING

(Szechuan Branch, Academia Sinica)

The concentrated alcoholic extract of the capsules of *Forsythia suspensa* Vahl. was subjected to repeated extraction with water. As a result, an amorphous phenolic compound with an empirical formula of $C_{15}H_{18}O_7$ was isolated, which was soluble in sodium hydroxide solution and turned $FeCl_3$ test solution to green. The compound gave an emerald green fluorescence in water. It is hygroscopic, and forms a 1:80 supersaturated solution in water. It is soluble in alcohol, but insoluble in ethyl ether, chloroform or petroleum ether. Its optical activity could not be detected. The compound has not yet been mentioned in literature concerning *F. suspensa* Vahl., and hence named Forsythin. It inhibited the growth of *Staphylococcus aureus* in vitro at a dilution of 1:5120, and *Shigella dysenteriae* at a dilution of 1:1280.

In the same alcoholic extract from the plant, a crystalline sterol compound was obtained after alkaline hydrolysis. This sterol gives elongated prismatic crystals of m. p. 200—202°C with a molecular formula $C_{49}H_{74-80}O_6$ (759—765). Its optical activity could not be detected. An acetyl derivative with a melting point of 147—149°C was prepared.