

草药矮地茶止咳成分的化学结构及合成

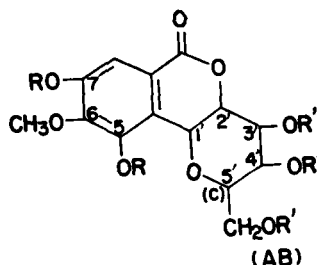
谢晶曦 王 琳 刘春雪 张德勇

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

摘要 矮茶素(I)是草药“矮地茶”的有效成分, 临床用于治疗慢性气管炎有较好的止咳作用, 经光谱等物理常数测定以及化学降解, 确定它与虎耳草科植物中的bergenin是同一物质。在矮茶素(I)的全合成中分到一副产物, 3-β-葡萄糖-4-甲氧基-苯甲酸甲酯(VI-1), 动物初筛也有止咳作用。

湖南民间曾用复方矮地茶(岗梅, 菊花, 枇杷叶和矮地茶)治疗慢性支气管炎和呼吸系统疾病, 疗效良好。药理实验发现矮地茶(*Ardisia japonica*, 又名岩白菜, 属紫金牛科)水煎剂有止咳作用⁽¹⁾。从中分到中性白色针晶名矮茶素(I), 对恒压氢氧化铵喷雾法引起咳嗽的小鼠有止咳作用。用于临床治疗慢性气管炎, 止咳效果比较满意⁽²⁾。

矮茶素(I)在水中重结晶熔点 137~140°C。无水乙醇中重结晶熔点 235~238°C。



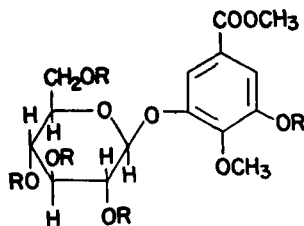
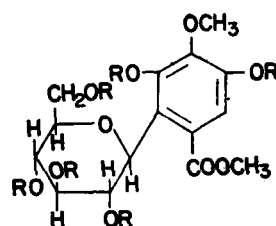
I, R-R'-H II, R-CH₃, R'-H III, R-R'-COCH₃

元素分析和质谱 (M^+ 328) 确定其分子式为 $C_{14}H_{16}O_9$ 。紫外光谱, 红外光谱和比旋度等与同科植物中分到的bergenin^(3,4)相符。将矮茶素(I)分别甲醚化和乙酰化得到相应的衍生物(II)与(III), 后者质谱分子离子峰 538。它们的物理常数和光谱数据与bergenin^(3,5,6)相应的衍生物基本相同。双甲醚矮茶素(II)与过碘酸反应的降解产物(IV)与3-醛基-5, 6, 7-三甲氧基异香豆素^(3,7)一致, 由此确定(I)为bergenin。

Bergenin(I)是一个碳甙, 早在1880年就从虎耳草科植物中分出⁽⁸⁾, 但结构测定直至1958年^(3,5)才完成, 在治疗喉症的草药开口箭^(4,9)和我国台湾省^(10,11)及印度⁽¹²⁾, 圭亚那⁽¹³⁾等地方治疗抗炎, 退热, 肾结石, 阿米巴痢疾的植物中均有分到bergenin的报道。近来Okada⁽¹⁴⁾等发现它对实验性溃疡大鼠有活性, 由此可见矮茶素(I)的生理活性和药用价值是值得注意的。

将没食子酸甲酯化⁽¹⁵⁾, 4位羟基选择性甲醚化得到4-O-甲氧基没食子酸甲酯(V), 再与α-D-溴代-2,3,4,6-四乙酰葡萄糖⁽¹⁶⁾用甲醇钠进行接枝和闭环反应⁽³⁾, 所得化合物与天然品测混熔不降, 红外光谱一致。并分到副产物(VI-1), 熔点 195~7°C; 红外光谱中酯基

(5.86 μm , 下同) 及芳香骨架区 (6.25~6.92) 的特征峰, 以及紫外光谱图均与原料 4-甲氧基没食子酸甲酯相似, 与 α -萘酚浓硫酸呈紫色反应, 表明是糖甙。符合质谱分子离子峰 (m/e 360) 和元素分析数据的结构有 4-O-甲氧基-没食子酸甲酯-3-葡萄糖氧甙 (VI-1) 或 2-葡萄糖甙 (VI-2)。其乙酰物 (VII) 核磁谱上有四个脂肪醇的乙酰基 (δ 2.10, $3 \times \text{OCOCH}_3$, 2.15, OCOCH_3) 和一个酚性乙酰基 (δ 2.35), 此外存在糖分子的氢 (δ 4.20 和 5.27 附近), 同时还有芳环酯甲基 (δ 3.85) 和甲氧基 (δ 3.88) 各一个。在低磁场 (δ 7.38, 7.55) 有二组双峰 ($J=3$ Hz), 表明有两个间位的芳环氢。由此排除了碳甙 (VI-2) 的可能性。质谱最

VI-1 R—H, VII R—COCH₃

VI-2 R—H

大离子峰 (m/e 539) 系酯烷氧键裂解的碎片 ($M^+ - \text{OCH}_3$), 综上所述副产物结构如 (VI-1) 所示, 其乙酰化物为 (VII)。

实 验 部 分

熔点均未校正。红外光谱用 Perkin-Elmer 21 型测定, 溴化钾片。核磁共振谱除注明外, 均用 JNMG-60 型测定, 四甲基硅烷为内标准。质谱用 JMG-02-B 仪器测定。比旋度, 紫外光谱用 ORD/UV-5 型光谱仪测定。

(一) 矮茶素 (I)

粗品 (I) 无水乙醇重结晶, 得白色针晶, 熔点 235~8°C (234°C⁽³⁾), $[\alpha]_D^{25} - 40.9^\circ$ (C, 1.1, C₂H₅OH) (-37.7°)⁽³⁾。分析 C₁₄H₁₆O₉ 计算值 C, 51.2; H, 4.9, 实测值 C, 50.9, H, 4.89。水中重结晶得白色坚实晶体, 熔点 137~140°C (133°C⁽³⁾), 固化后, 熔点 227~235°C。分析数据符合 C₁₄H₁₆O₉·H₂O。红外光谱 (样品为无水乙醇重结晶) 2.95, 3.0 和 3.90(OH), 5.88, 5.96, 7.37 (芳香酯), 5.96 和 3.0 表明有分子间氢键缔合存在。11.38 (五-取代苯)。

(二) 五乙酰矮茶素 (III)

矮茶素经醋酐, 吡啶乙酰化后, 乙醇重结晶, 熔点 205~208°C (207~207.5°C⁽³⁾), 分析 C₂₄H₂₆O₁₄, 计算值 C, 53.5; H, 4.9; 实测值 C, 53.89; H, 5.18。核磁共振谱 (CDCl₃, 100 MHz), δ 2.10 [糖-乙酰基, 9 H, s, 2.34(芳环-乙酰基, 6 H, s), 3.49~3.84 C_{6'}-H, 1 H, m, ABC 系统中 C 部分], 3.92 (-O-CH₃, 3 H, s), 4.49, 4.27 (C_{6'}-CH_{2'}, 2 H, ABC 系统中 AB 部分, J_{Ab}=10 Hz, J_{Ac}=7 Hz, J_{Bc}=4 Hz), 4.34 (2'-H, 1 H, t, J=10 Hz), 4.80(1'-H, 1 H, d, J=10 Hz), 5.10(4'-H, t, J=10 Hz), 5.46 (3'-H, 1 H, t, J=10 Hz), 7.76 (芳香氢, 1 H, s)。

(三) 矮茶素双甲醚 (II) 及过碘酸反应物 (IV)

1. 双甲醚 (II) 矮茶素经重氮甲烷醚化, 丙酮重结晶, 熔点 194~7°C (196°C⁽³⁾)。

2. 双甲醚 (II) 与过碘酸反应产物 (IV) (II) 与过碘酸水溶液反应, 用氯仿石油醚

重结晶二次, 得蛋黄色棱针状结晶, 熔点 $160\sim 163^{\circ}\text{C}$ ($160\sim 161^{\circ}\text{C}^{(7)}$)。

(四) 矮茶素 (I) 的合成

1. 矮茶素 (I)

250 g 没食子酸与氯化氢饱和甲醇进行甲酯化, 得没食子酸甲酯, 重 149 g, 熔点 $197\sim 200^{\circ}\text{C}$ ($198^{\circ}\text{C}^{(15)}$), 收率 51%。并按文献⁽¹⁵⁾经硫酸二甲酯进行甲醚化得 4-O-甲氧基没食子酸甲酯 (V), 熔点 $131\sim 135^{\circ}\text{C}$, 氯仿-石油醚混合溶剂重结晶后, 熔点 $142\sim 144^{\circ}\text{C}$ ($136^{\circ}\text{C}^{(15)}$)。紫外光谱 $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ nm ($\log \epsilon$) 212.5(4.58), 260(3.51), 300(3.51 肩)。

按文献⁽³⁾将 α -D-溴代四乙酰葡萄糖⁽¹⁶⁾和化合物 (V) 于无水甲醇中反应后, 经水稀释, 用稀乙酸中和到 pH 5~6, 减压除去甲醇, 用乙醚反复提取原料后, 改用乙酸乙酯提取副产物 (VI-1)。水层经盐酸酸化加热后, 用乙酸乙酯提得蛋黄色粉末, 经无水乙醇重结晶, 得白色短柱晶为矮茶素 (I), 熔点 $230\sim 232^{\circ}\text{C}$ ($230^{\circ}\text{C}^{(3)}$), 与天然晶混溶不降。元素分析、红外及紫外光谱均一致。

2. 副产物 (VI-1)

上述乙酸乙酯提取液蒸干得白色固体, 经甲醇和无水乙醇结晶后, 熔点 $195\sim 7^{\circ}\text{C}$, 分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$, 计算值 % C, 50.34; H, 5.56; 实测值 % C, 49.54; H, 6.17。紫外光谱 213(4.60), 256(4.05), 293(3.56)。红外光谱 3.1(OH), 5.86(Ar-COOCH₃), 7.93(C-O 键), 9.4(糖 C-O)。质谱 m/e 360(M^+), 345($\text{M}^+ - \text{GH}_3$), 329($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$)。

3. 乙酰化物 (VII)

副产物 (VI-1) 用吡啶醋酐室温酰化, 无水乙醇重结晶得棱针状结晶, 熔点 $149\sim 150^{\circ}\text{C}$ 。分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{15}$, 计算值 % C, 52.6; H, 5.25。实测值 % C, 53.71; H, 5.59。核磁共振谱 (GDCl_3), 2.10 (葡萄糖-2', 3', 4'-三乙酰基, 9 H, s), 2.14 (葡萄糖-6'-乙酰基, 3 H, s), 2.36 (3-乙酰基, 3 H, s), 3.85 (1-甲氧羰基, 3 H, s), 3.88 (4-甲氧基), 4.1~4.04 (葡萄糖 5', 6'-H, 3 H, m), 4.96~5.60 (葡萄糖 1', 2', 3', 4'-H, 4 H, 一簇峰), 7.38 和 7.58 (芳环氢, 2 H, d, d, $J=3$ Hz)。质谱: 最大离子峰 539($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 497($\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{CH}_2\text{GO}$), 455 ($497 - \text{CH}_2\text{GO}$), 331, 271, 229, 211, 169, 109 (均系乙酰化糖部分碎片)⁽¹⁷⁾。

参 考 文 献

1. 中国医学科学院药物研究所: 草药矮地茶的实验小结, 内部资料, 1971
2. 中国医学科学院药物研究所: 矮地茶的实验研究. 中草药通讯 2:4, 1971
3. Hey J E, et al: Berginin, a C-glycopyranosyl derivative of 4,6-methylgallic acid. *J Chem Soc* 2231, 1958
4. 洪山海等: 中药开喉箭化学成分研究. 化学学报 23:255, 1957
5. Posternak T, et al: Sun Ta Constitution de la bergenin. *Helv Chim Acta* 41:1159, 1958
6. Joshi B S, et al: Identity of peltophorin with bergenin. *Naturwissenschaften* 56:89, 1969
7. Fuzise S J: Studies of the structure of bergenin. *Bull Chem Soc Japan* 33:97, 1955
8. Garrean M: A principle extracted from root of *Saxifreger Crassifolia*. *Compt Rend* 91:942, 1880
9. Chu J H: Constitution of the Chinese drug, Kai-Ko-Chien, *Ardisia hortoum*. *Science Record (China)* 3:77, 1947
10. Hung Y H, et al: Constituents of *Astilbe macroflora*. *J Taiwan Pharm Assoc* 11:2, 1959
11. Tomizawa S, et al: Isocoumarin from the stems of *Mallotus repandus* (Euphorbiaceae). *Phytochemistry* 15:328, 1976
12. Sahl C P, et al: Compounds of *Bergenia strecheyi* and *B tigulats*. *Indian J Chem* 12:1038, 1974
13. Dean B M, et al: A new source of bergenin. *Chem & Ind* 1697, 1958
14. Okada T, et al: Bergenin I. Anticulcerogenic activities of bergenin. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 69:369, 1973; *C A* 83:533q, 1975

15. Schopf H, et al: Zur Darstellung Substituierter Phenylelessigsäuren. *Ann* 544:62, 1940
16. Redemann C E, et al: Acetobromoglucose (2,3,4,6-tetraacetyl- α -d-glucopyranosyl bromides). *Org Syn* 3:11, 1958
17. Budzikienwicz H, et al: Structure elucidation of natural product by mass spetrometry Vol II, p 204, Holden-Day, INC, San Francisco, 1964

THE IDENTIFICATION AND TOTAL SYNTHESIS OF AICHASU, AN ANTITUSSIVE AGENT

Xie Jingxi, Wang Lin, Liu Chunxue and Zhang Deyong

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*)

ABSTRACT

Aichasu (I) was isolated from the Chinese herb *Ardisia japonica*. It shows anti-tussive activity in mice (cough induced by ammonium hydroxide spray), and has been used clinically for the treatment of chronic bronchitis with beneficial effect. Through spectroscopic analyses (UV, IR, NMR, MS) and the determination of physico-chemical constant as well as periodate degradation, aichasu (I) was identified as bergenin formerly isolated from the root of *Bergenia crosseifolia*.

Aichasu (I) was synthesized by the reaction of methyl 4-O-methylgallate with acetobromoglucose in the presence of sodium methoxide in methanol. A by-product was separated from the reaction mixture and determinted to be methyl 3- β -glucosyl-4-methoxy-5-hydroxybenzoate (VI-1).