

# 毛叶香茶菜抗癌成分的研究

## II. 毛叶香茶菜素 E 的结构

刘晨江 李继成 安新宗 成仁曼  
申福臻 许云龙\* 王德祖\*

(河南省医学科学研究所, 郑州; \*中国科学院昆明植物研究所)

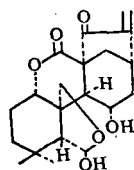
**提要** 从 *Rabdosia japonica* (Burm. f) Hara 中又分得四种二萜, 经化学和光谱数据确定其中三个为已知的 Epinodosin(I)、Lasiokaurin(II)和 Oridonin(III)。而另一二萜为首次从植物中分得的天然产物, 命名为 Rabdosin C, 其化学结构用(VI)式表示。

**关键词** 毛叶香茶菜; 毛叶香茶菜素 E; 毛叶香茶菜素 F; 毛叶香茶菜素 G; 毛叶香茶菜素 H。

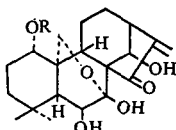
继毛叶香茶菜素 A、B、C、D<sup>(1)</sup>之后, 用乙醚冷浸、甲醇回流活性炭脱色、硅胶柱层析的方法, 从毛叶香茶菜 *Rabdosia japonica* (Burm. f) Hara 中, 又分出四种二萜苦味成分——毛叶香茶菜素 E、F、G、H, 并进行了药理和化学研究。

药理实验证明毛叶香茶菜素 E、G 有明显的抗肿瘤作用。素 E 和 G 对 ECA 体外实验 (10 μg/ml) 蓝染率依次为 100%、98%; 素 E 和 G 对 ECA 体内实验 (10 mg/kg/d × 7, iP) 生命延长率依次为 129.6%、70.6%; 素 E 和 G 对 HAC 体内实验 (10 mg/kg/d × 7, iP) 生命延长率依次为 92.7%、109.7%。

根据 UV、IR 和 PMR 光谱数据确定, 毛叶香茶菜素 F、G、H 分别为已知的 Epinodosin<sup>(2)</sup>(I), Lasiokaurin<sup>(3)</sup>(II)和 Oridonin<sup>(4)</sup>(III)。毛叶香茶菜素 E 是一个新二萜, 命名为 Rabdosin C。

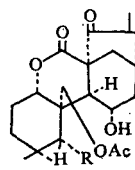


(I)



(II) R = Ac

(III) R = H



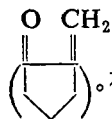
(IV) R = CHO

(V) R = CH<sub>2</sub>OAc


(VI) R = CH<sub>2</sub>OH

Rabdosin C, 分子式为 C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>; mp 266~268°C; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 90° (C=0.10, 吡啶); UV λ<sub>max</sub><sup>E<sub>1</sub>OH</sup> 231 nm (ε 6450); IR γ<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup> 3450, 3375, 1738, 1708, 1640 和 1231。

据 UV 在 231 nm 的吸收, 1708 和 1640 cm<sup>-1</sup> 的 IR (图 1) 吸收, 以及在 δ 6.08 和 5.58 ppm (各 1 H, br. S) 的 PMR (图 2) 信号, 提示其分子中有一个与环外亚甲基共轭的五元环酮



。在 3450, 3375 和 1738 cm<sup>-1</sup> 的 IR 吸收, 表明其分子中存在羟基 (-OH) 和一个 δ-内酯

( $\text{O}=\text{C}$ —)。在  $\delta$  1.06, 0.87 ppm (各 3 H, S) 的信号指示其分子中有一个偕二甲基 ( $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$ )。

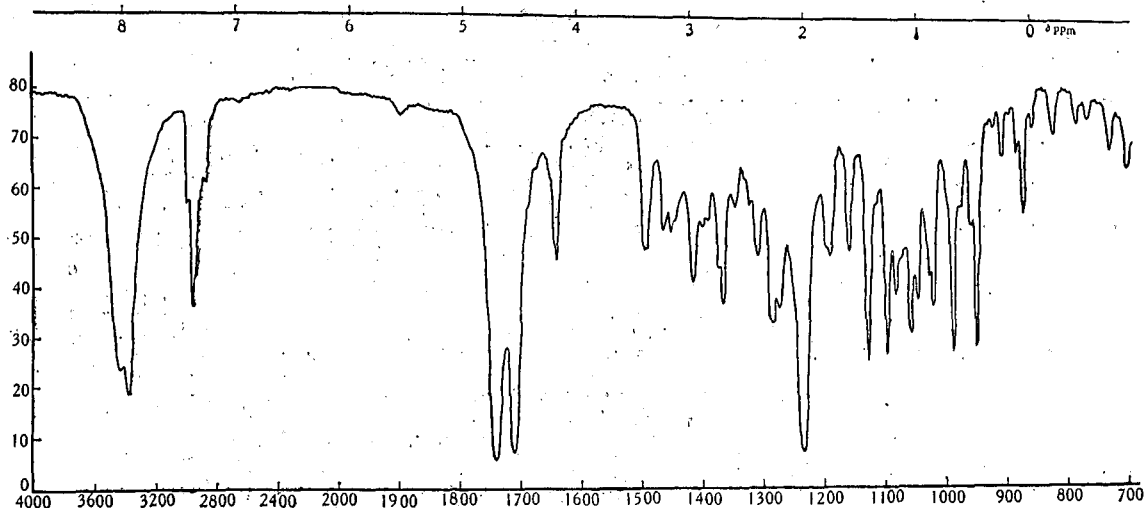


图 1 毛叶香茶菜素 E 红外光谱(KBr)

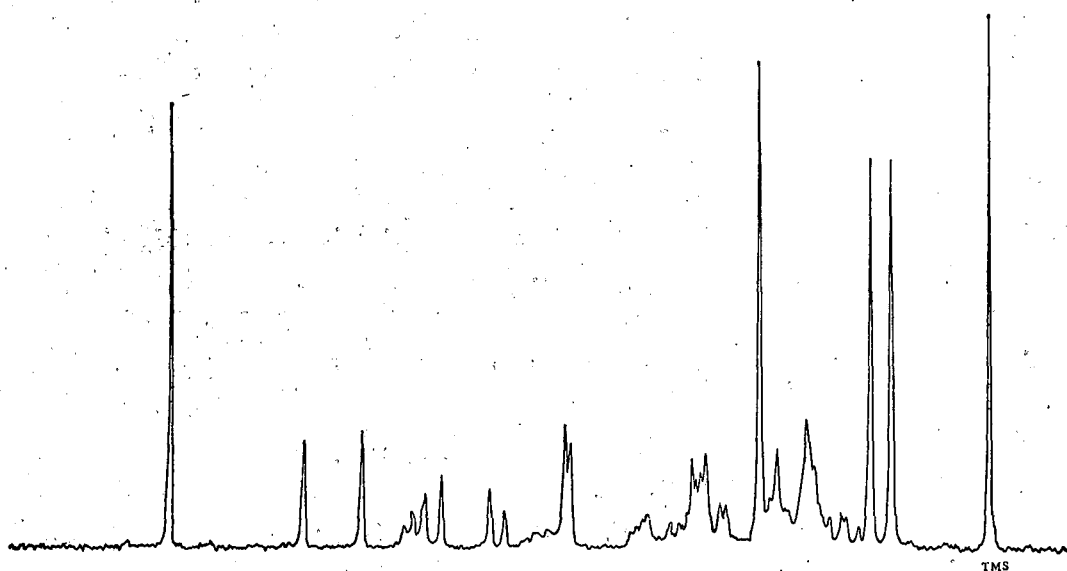
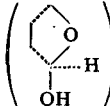


图 2 毛叶香茶菜素 E 核磁共振谱( $\text{CDCl}_3$ , WH-90 Mc)

在 PMR 谱中, 不存在五元环半缩醛质子 () 信号, 在其乙酰化物的 CMR 谱中约  $\delta$  102 ppm 处无信号, 也表明其分子中不存在五元环半缩醛。

在 PMR 谱中, 还存在六个与含氧官能团同碳的质子信号  $\delta$  5.13(1 H, t,  $J=8$  Hz),  $\delta$  4.93, 4.39 (2 H, AB 型,  $J=12$  Hz),  $\delta$  4.19~3.90 (1 H, m) 和  $\delta$  3.75 (2 H, d,  $J=4$  Hz)。由 1738 和 1231  $\text{cm}^{-1}$  的 IR 吸收以及  $\delta$  2.04 ppm(3 H, s) 和  $\delta$  4.93, 4.39(2 H, AB 型,  $J=12$ Hz)的信号可以看出, 其分子中显然存在一个伯乙酰基( $-\text{CH}_2\text{OAc}$ )。

根据上述光谱数据, 可以假定 Rabdosin C 是一个 B—seco—ent—Kaurene 型二萜化合物, 而且和已知的化合物 Isodonal<sup>(6)</sup>(IV) 具有相类似的骨架。

Rabdosin C 乙酰化物的 IR 光谱 ( $\nu_{\text{max}}^{\text{NaJO}^1}$ ) 中没有羟基吸收, 证明其分子中的羟基全部乙酰化。在其乙酰化物的 PMR 谱中增加了两个乙酰基信号 [ $\delta$  2.03(6 H, S)], 同时有三个与羟基同碳的质子信号发生显著的顺磁位移, 表明 Rabdosin C 分子中存在一个仲羟基和一个伯羟基。其乙酰化物的 CMR 谱中, 存在四个酯羰基信号  $\delta$  169.7, 169.1, 168.8, 168.3ppm, 这进一步证明 Rabdosin C 分子中只有两个羟基, 同时亦进一步证明其分子中存在一个  $\delta$ -内酯环。

Rabdosin C 乙酰化物和 Rabdosin B(V) 乙酰化物<sup>(1)</sup> 的 mp、IR、PMR、CMR 数据相一致, Rabdosin C 和 Rabdosin B 6-去乙酰化物<sup>(1)</sup> 的 mp、IR、PMR 数据相一致。从而证明 Rabdosin C 和 Rabdosin B 6-去乙酰化物为同一化合物。Rabdosin C 在吡啶中用等克分子量的  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  氧化<sup>(1)</sup>, 得一氧化物, 其 Rf、IR 和 PMR 值与 Isodonal<sup>(6)</sup> 标准品<sup>(1)</sup> 相一致。至此, Rabdosin C 的化学结构可用(VI)式表示。

## 实 验 部 分

本文熔点用 MP-21 型仪测定 (未校); 红外光谱用 IR-450 型仪测定; 紫外光谱用 UV-210 型仪测定; 核磁共振谱用 WH-90 仪测定,  $^{13}\text{C}$  光谱在 22.63 兆赫下测定, 以  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$  或  $\text{CDCl}_3$  为溶剂、TMS 为内标; 质谱用 MAT 311 A 型仪测定; 旋光用 Hilger 标准旋光仪测定。

### (一) 毛叶香茶菜素 E (Rabdosin C)

无色柱状晶, 元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7$  计算值 %C 65.01; H, 7.44, 实验值 %C 65.15, H 7.46, MS (m/e) 406( $\text{M}^+$ ), 388 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 364 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 346 ( $\text{M}^+ - \text{HOAc}$ ); PMR  $\delta$  ppm( $\text{CDCl}_3$ ) 6.08, 5.58(各 1 H, br. s,  $\text{C}_{17}-\text{H}_2$ ), 5.13 (1 H, t,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_1-\beta\text{H}$ ), 4.93, 4.39 (各 1 H, AB 型,  $J=12$  Hz,  $\text{C}_{20}-\text{H}_2$ ), 4.19~3.90 (1 H, m,  $\text{C}_{11}-\beta\text{H}$ ), 3.75 (2 H, d,  $J=4$  Hz,  $\text{C}_6-\text{H}_2$ ), 2.04 (3 H, S, OAc), 1.06, 0.87 (各 3 H, S,  $\text{C}_4-\text{Me}_2$ )。

毛叶香茶菜素 E 经醋酐—吡啶(1:1)常法乙酰化, 得乙酰化物 (Rabdosin C diacetate), mp 163~165°C, UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  230 nm ( $\epsilon$  8300); IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{NaJO}^1}$   $\text{cm}^{-1}$  1740, 1723, 1640, 1228; 元素分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_9$  计算值 %C 63.66; H 6.99, 实验值 %C 64.01; H 7.10, MS (m/e) 448 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 406 ( $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 388 ( $\text{M}^+ - \text{HOAc} - \text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 370 ( $\text{M}^+ - 2 \times \text{HOAc}$ ), 364 ( $\text{M}^+ - 3 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); PMR  $\delta$  ppm( $\text{CDCl}_3$ ) 6.15, 5.62(各 1 H, br. s,  $\text{C}_{17}-\text{H}_2$ ), 5.07 (1 H, t,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_1-\beta\text{H}$ ), 4.90, 4.49(各 1 H; AB 型,  $J=12$  Hz,  $\text{C}_{20}-\text{H}_2$ ), 4.70~4.55 (1 H, m,  $\text{C}_{11}-\beta\text{H}$ ), 4.45 (1 H, ABX 的 A, q,  $J=12$ , 4  $\text{H}_2$ ,  $\text{C}_6-\text{Ha}$ ), 4.15 (1 H, ABX 的 B, q,  $J=12$ , 6 Hz,  $\text{C}_6-\text{H}_b$ ), 2.06 (3 H, S, OAc), 2.03 (6 H; S,  $2 \times \text{OAc}$ ), 1.06, 1.00(各 3 H, S,  $\text{C}_4-\text{Me}_2$ ); CMR  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 199.0(S), 169.7(S), 169.1(S), 168.8(S), 168.3(S), 148.8(S), 120.1(t), 76.2(d), 67.9(d), 66.5(t), 61.1

(t)。

**(二) 毛叶香茶菜素 F (Epinodosin)**

无色柱状晶, mp 240~242°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -238° (c=0.10, 甲醇); UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  234.5 nm ( $\epsilon$  7760); IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3260, 1750, 1716, 1640, 1044; 元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$  计算值 %C 66.28; H. 7.23, 实验值 %C 66.33; H. 7.33, MS(m/e) 362( $\text{M}^+$ ), 344, 329; PMR  $\delta$  ppm ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) 9.10(1 H, br.s,  $\text{C}_{11}-\alpha$  OH,  $\text{D}_2\text{O}$  处理后消失), 5.99, 5.35(各 1 H, br.s,  $\text{C}_{17}-\text{H}_2$ ), 5.74(1 H, d,  $J=4.5$  Hz,  $\text{C}_6-\alpha$  H,  $\text{D}_2\text{O}$  处理后变为 S), 4.92(1 H, dd,  $J=10, 7$  Hz,  $\text{C}_1-\beta$  H), 4.75~4.46(1 H, m,  $\text{C}_{11}-\beta$  H), 4.44, 4.31(各 1 H, AB 型,  $J=10$  Hz,  $\text{C}_{20}-\text{H}_2$ ), 3.27(1 H, S,  $\text{C}_5-\beta$  H), 3.07~2.69(4 H), 0.98(6 H, S,  $\text{C}_4-\text{Me}_2$ )。上述光谱数据与文献报道的 Epinodosin<sup>(2)</sup>相一致。

**(三) 毛叶香茶菜素 G (Lasiokaurin)**

无色柱状晶, mp 226~229°C;  $[\alpha]_D^{25}$  -85° (C=1.0, 吡啶); 元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7$  计算值 %C. 65.01; H. 7.44, 实验值 %C 64.89; H 7.49, MS(m/e) 406( $\text{M}^+$ ), 388, 346; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  238.5 nm ( $\epsilon$  8360); IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  3350, 1728, 1710, 1645, 1245; PMR  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.47(1 H, d,  $J=11$  Hz,  $\text{C}_6-\text{OH}$ ), 6.18, 5.56(各 1 H, br.s,  $\text{C}_{17}-\text{H}_2$ ), 4.86(1 H, br.s,  $\text{C}_{14}-\alpha$  H), 4.57(1 H, m,  $\text{C}_1-\beta$  H), 4.19(2 H, S,  $\text{C}_{20}-\text{H}_2$ ), 3.80(1 H, dd,  $J=11, 7$  Hz,  $\text{C}_6-\alpha$  H), 1.98(3 H, S, OAc), 1.15(6 H, S,  $\text{C}_4-\text{Me}_2$ )。上述光谱数据与文献报道的 Lasiokaurin<sup>(3)</sup>相一致。

**(四) 毛叶香茶菜素 H (Oridonin)**

无色柱状晶, mp 248~250°C, Rf 值与 Oridonin<sup>(4)</sup> 相同, 混合熔点不下降, 红外光谱完全重合。

致谢 周俊副研究员和张覃沐副教授的指导, 河南省化学研究所赵天增、汪茂田同志的帮助, 昆明植物所李希文同志鉴定植物, 符坚、李莉同志作核磁, 阮德春、杨淑兰同志作红外、紫外, 秦润保同志作元素分析, 均此致谢。

**参 考 文 献**

1. 李继成等: 毛叶香茶菜抗癌成分的研究 I. 毛叶香茶素 A 和 B 的结构. 药学报 17:682, 1982
2. Fujita E, et al: Terpenoids XXIV. Isolation of Isodonal and Epinodosin from *Isodon japonicus* and structure elucidation of sodoponin and epinodosinol, novel diterpenoids of the same plant. *Chem Pharm. Bull* 21:1357, 1973
3. Fujita E and Taoka M: Terpenoids XX. The structure and absolute configuration of lasiokaurin and lasiodonin, new diterpenoids from *Isodon lasiocapus* (Hayata) Kudo. *Ibid* 20:1752, 1972
4. 河南省医学科学研究所药理药化组: 一种新的抗肿瘤物质——冬凌草素. 科学通报 1:53, 1978
5. Takashi Kubota and Isao Kubo: A new bitter principle of *Isodon japonicus* Hara. *Tetrahedron Letters* 3781, 1967

**STUDIES ON THE ANTITUMOR DITERPENOID  
CONSTITUENTS OF *RABDOSIA JAPONICA*  
(BURM. F) HARA II. THE STRUCTURES  
OF RABDOSIN C**

LIU Chen-jiang, LI Ji-cheng, AN Xin-zong, CHENG Ren-man,  
SHEN Fu-zhen, XU Yun-long and WANG De-zu\*

(Henan Medical Institute, Zhengzhou, Henan; Kunming  
Institute of Botany, Academia Sinica.)

ABSTRACT

Rabdosin C, a new diterpenoid having a B-seco-ent-(—)-Kaurene skeleton, and three diterpenoids, Epinodosin (I), Lasiokaurin (II) and Oridonin (III), have been isolated from the ethereal extract of the leaves of *Rabdosia japonica* (Burm. f) Hara (Labiatae) collected in Henan.

On the basis of chemical and spectroscopic data, the chemical structures of Rabdosin C was established as (VI).

**Key words** *Rabdosia japonica*; Rabdosin C; Epinodosin; Lasiokaurin; Oridonin