

刺茶美登木抗癌成分美登新、美登普林和 美登布丁的分离与鉴定

李炳钧 许秀坤 周韵丽 黄丽瑛

(中国科学院云南热带植物研究所) (中国科学院上海药物研究所)

摘 要

从刺茶美登木 *Maytenus variabilis* (Loes.) C. Y. Cheng 分离到美登新 maytansine、美登普林 maytanprine 和美登布丁 maytanbutine 的结晶。刺茶美登木在广西、四川、贵州和湖北等省区均有分布,在产地生长较集中,采集较容易,是美登素类化合物较好的植物资源。

1979 年以来,国内有关杂志先后报道了从卫茅科 (Celastraceae) 美登木属 (*Maytenus*) 植物[包括原来的裸实属 (*Gymnosporia*)] 云南美登木 (*Maytenus hookeri*)、广西美登木 (*M. guangsiensis*)、密花美登木 (*M. confertiflorus*)、细梗美登木 (*M. graciliramula*)、变叶裸实 (*Gymnosporia diversifolia*) 等分离到抗癌成分美登新和美登普林的结晶。云南美登木、细梗美登木除分到前述两结晶外,用高效液相色谱结合质谱分离鉴定了另一个抗癌成分美登布丁^[4-7]。在寻找抗癌成分美登素类的植物资源工作中,我们对刺茶美登木进行了美登素类化合物的分离工作。刺茶美登木在广西、四川、贵州和湖北等省区均有分布,在产地生长较集中,采集较容易,其化学成分尚未见报道。通过我们的工作证明,仅用一般的柱层析和制备性薄层层析的方法,就能从刺茶美登木分离到抗癌成分美登新、美登普林和美登布丁的结晶。在这一方面,刺茶美登木优于国内已报道的其他同属植物。

实 验 与 结 果

植物原料采自四川省巫山县。熔点用 PHMK 微量熔点测定仪测定,未经校正。紫外光谱用日立-577 型测定。红外用 PE-577 型测定,核磁共振谱用 JNM-SP-100 型测定, TMS 内标。质谱用 MAT-711 (Varian) 仪测定,直接进样, EI 70ev。

风干粉碎的刺茶美登木茎叶混合物 150kg, 用与文献[3]基本相同的步骤提取分离。在 EtOAc 液的浓缩过程中析出白色粉末状物, 滤出用稀 MeOH 重结晶多次, 得白色结晶, 经鉴定为卫茅醇 dulcitol。浓缩至一定体积并经冷的 5% NaOH 和 3% HCl 萃取然后水洗至中性的 EtOAc 液减压蒸干, 得中性提取物 1736g, 得率 1.05%。

中性提取物用吡啶醋酐乙酰化, 乙酰化物用 80% MeOH 与 CCl₄ 分配处理。CCl₄ 液除尽 CCl₄ 后加 Me₂CO 放置, 析出白色针状结晶, CHCl₃-Me₂CO 重结晶多次后鉴定为

本文于 1982 年 8 月收到。

植物原料系云南热带植物研究所分类室孙吉良、王文兰采集; 该所中试厂协助植物原料的酒精提取; 植化室喻学俭、陈兴荣测紫外光谱和红外光谱。

β -amyrin 的乙酰化物。80% MeOH 液加水稀释成 65% MeOH 液后用 CHCl_3 萃取, CHCl_3 液浓缩至小体积用 3% HCl 萃取继以水洗至中性, 减压蒸干得 CHCl_3 提取物 19.57g, 得率 0.013%。

CHCl_3 提取物行氧化铝 PTLC (上海五四农场 100 目中性层析氧化铝, 薄层 $200 \times 200 \times 2\text{mm}$ 上样量 200mg/块), CHCl_3 展开后在 254nm 紫外灯下截取 R_f 值 0.5 以下部分, 用 $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3 = 3:7(\text{V/V})$ 浸泡洗脱, 合并洗脱液, 减压蒸干, 用 CH_2Cl_2 溶解残留物, 滤液蒸干得 PTLC 产物 3.93g, 得率 0.0026%。

氧化铝 PTLC 产物行硅胶柱层析(上海五四农场 100 目层析硅胶), 依次用下列溶剂洗脱: A. CH_2Cl_2 , B. $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0.5:99.5(\text{V/V})$, C. $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:99(\text{V/V})$, D. $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1.5:98.5(\text{V/V})$, E. $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:98(\text{V/V})$, F. $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95(\text{V/V})$, G. MeOH。分别得洗脱物 C 0.31g, D 0.42g, E 0.18g。经薄层检查, 上述三部分洗脱物为含美登素类化合物的部位。将此三个部位分别行 E. Merck 硅胶 GF_{254} PTLC, $\text{MeOH}:\text{EtOAc} = 3:97(\text{V/V})$ 展开, 在 254nm 紫外灯下截取各色带, R_f 值相同者合并, 分别用 $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3 = 3:7(\text{V/V})$ 浸泡洗脱, 洗脱液减压蒸干后用 CH_2Cl_2 溶解残留物, 滤出液减压蒸干, 得 M_1 部位 124.6mg (0.83mg/kg 植物); M_2 部位 165.2mg (1.10mg/kg 植物); M_3 部位 74.5mg (0.5mg/kg 植物); VT_4 部位 309mg (2mg/kg 植物)。上述四个部位在 E. Merck 硅胶 GF_{254} 薄层上用 $\text{MeOH}:\text{EtOAc} = 3:97(\text{V/V})$ 展开, 各自只呈现一个斑点。

在 M_1 、 M_2 、 M_3 各部位中分别加入溶剂 $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 (1:1)$ 在冰箱中放置, 分别析出方片状的白色结晶。

M_1 晶: mp 170—172°C, 相同溶剂重结晶后 mp 175—177°C。MS(m/e): 691(M^+), 630, 485, 470, 450, 128, 100。紫外光谱 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 230(ϵ , 26900), 240(肩; ϵ , 24400), 252(ϵ , 23200), 278(ϵ , 5300), 288(ϵ , 5230)。红外光谱 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr压片}}(\text{cm}^{-1})$ 1735, 1720, 1650, 1570, 1185, 1080。

M_2 晶: mp 170—172°C, 相同溶剂重结晶后 mp 173—175°C。MS(m/e): 705(M^+), 644, 485, 470, 450, 142, 114。紫外光谱 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 231(ϵ , 27000), 240(肩; ϵ , 24700), 252(ϵ , 23700), 280(ϵ , 5032), 287(ϵ , 5008)。红外光谱 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr压片}}(\text{cm}^{-1})$: 1735, 1715, 1645, 1570, 1180, 1080。

M_3 晶: mp 174—176°C。MS(m/e): 719(M^+), 658, 485, 470, 450, 156, 128。紫外光谱 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 231(ϵ , 26300), 240(肩; ϵ 24000), 253(ϵ , 23400), 280(ϵ , 4889), 287(ϵ , 4889)。红外光谱 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr压片}}$ 1735, 1715, 1645, 1570, 1180, 1080。NMR (CDCl_3 , TMS 内标) δ : 0.76(3H, s), 1.05(3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 1.12(3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 1.23(3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 1.28(3H, d, $J = 6\text{Hz}$), 1.60(3H, br s), 2.12(1H, dd, $J_{2,2} = 14$, $J_{2,3} = 3\text{Hz}$), 2.54(1H, dd, $J_{2,2} = 14$, $J_{2,3} = 12\text{Hz}$), 2.78(1H, m), 2.83(1H, s), 2.86(3H, s), 3.00(1H, d, $J_{5,6} = 9\text{Hz}$), 3.08(1H, d, $J_{15,15} = 13\text{Hz}$), 3.12(3H, s), 3.30(3H, s), 3.38(1H, d, $J_{10,11} = 9\text{Hz}$), 3.49(1H, s), 3.56(1H, d, $J_{15,15} = 13\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 4.24(1H, m), 4.68(1H, dd, $J_{2,3} = 12\text{Hz}$), 5.30(1H, q, $J = 7\text{Hz}$), 5.46(1H, dd, $J_{10,11} = 9$, $J_{11,12} = 15\text{Hz}$), 6.20(1H, br s), 6.34(1H, dd, $J_{11,12} = 15$, $J_{12,13} = 11\text{Hz}$), 6.76(1H, br d, $J_{12,13} = 11\text{Hz}$),

6.60, 6.80(2H, d, $J_{17,21} = 1.5\text{Hz}$), 0.80—1.96(3H)。

以上物理光谱数据与文献[8]对照,证明 M_1 晶、 M_2 晶和 M_3 晶分别为美登新、美登普林和美登布丁。

从 VT₄ 部位中分到一个 R_f 值高于美登布丁的成分,对水稻纹枯菌也有相当强的抑制作用,此成分在进一步分离鉴定中。

参 考 文 献

- [1] 王雪芬、韦荣芳、陈家源、姜达衢, 1981: 密花美登木抗癌成份的研究 I. 密花美登木叶化学成分的分离鉴定; II. 密花美登木茎中美登新和美登普林的分离鉴定。药学报, **16**: 59, 628。
- [2] 何直昇、周韵丽、马广恩、徐任生、何其敏, 1980: 变叶裸实中抗癌成分美登素的分离鉴定。自然杂志, **3**: 639。
- [3] 李朝明、李炳钧、周韵丽、黄丽瑛, 1981: 细梗美登木中三个抗癌成分的鉴定。药学报, **16**: 635。
- [4] 周韵丽、杨一鸣、黄丽瑛、刘柏年, 1981: 云南美登木活性成分的研究 II. 抗癌成分美登布丁的分离和质谱鉴定。化学学报, **39**: 933。
- [5] 周韵丽、黄丽瑛、周倩如、蒋福祥、贺贤国、李朝明、王春、李炳钧, 1980: 云南美登木中美登素和美登普林的分离和鉴定。科学通报, **25**: 427。
- [6] ———, 1981: 云南美登木活性成分的研究 I. 抗癌成分美登素和美登普林的分离和鉴定。化学学报, **39**: 427。
- [7] 钱秀丽、蔡楚伦、姚树汉, 1979: 广西美登木抗癌成分的研究 I. 药学报, **14**: 182。
- [8] Kupchan, S. M. Yasuo Komoda, A. R. Branfman, A. T. Sneden, W. A. Court, G. J. Thomas, H. P. J. Hintz, R. M. Smith, A. Karim, G. A. Howie, A. K. Verma, Yoshimitsu Nagao, R. G. Dailey, Jr., V. A. Zimmerly and W. C. Sumner, Jr. 1977: The maytansinoids. Isolation, structural elucidation and chemical interrelation of novel ansa macrolides, *J. Org. Chem.*, **42**: 2349.

ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF THE ANTITUMOR CONSTITUENTS MAYTANSINE, MAYTANPRINE AND MAYTANBUTINE FROM *MAYTENUS VARIABILIS*

Li Bing-jun and Xu Xiu-kun

(Yunnan Institute of Tropical Botany, Academia Sinica)

Zhou Yun-li and Huang Li-ying

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

Abstract

Three active principles: maytansine, maytanprine and maytanbutine have been isolated from *Maytenus variabilis* (Loes.) C. Y. Cheng, which is widespread in Guangxi, Sichuan, Guizhou and Hubei. This plant is relatively concentrated in some regions and can be collected easily. The method of separation is relatively simple. Therefore *Maytenus variabilis* is a better source used for the isolation of maytansinoids.