

# 千金子中非萜类化学成分的研究

郑飞龙<sup>1,2</sup>, 罗跃华<sup>2</sup>, 魏孝义<sup>3</sup>, 汪 玢<sup>1\*</sup>

(1. 南昌大学药学院, 南昌 330006; 2. 江西省药品检验所, 南昌 330029; 3. 中国科学院华南植物园, 广州 510650)

**摘要:** 从大戟科植物续随子(*Euphorbia lathyris* L.)的干燥成熟种子千金子中分离得到6个非萜类化合物。通过光谱分析, 分别鉴定为金色酰胺醇酯(1)、蔓荆子黄酮(2)、青蒿亭(3)、胡萝卜苷(4)、对羟基苯甲酸(5)、秦皮乙素(6)。其中化合物1~5均为首次从千金子中分离得到。

**关键词:** 千金子; 黄酮; 二肽; 香豆素

中图分类号: Q946

文献标识码: A

文章编号: 1005-3395(2009)03-0298-04

## Non-terpenoid Constituents from the Seeds of *Euphorbia lathyris*

ZHENG Fei-long<sup>1,2</sup>, LUO Yue-hua<sup>2</sup>, WEI Xiao-yi<sup>3</sup>, WANG Bin<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. Jiangxi Institute for Drug Control, Nanchang 330029, China; 3. South China Botanical Garden, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650, China)

**Abstract:** Six non-terpenoid compounds were isolated from the dry and mature seeds of *Euphorbia lathyris* L. On the basis of spectral data, their structures were identified as aurantiamide acetate (1), vitexicarpin (2), artemetin (3), daucosterol (4), *p*-hydroxybenzoic acid (5), and aesculetin (6). Compounds 1~5 were obtained from the seeds of this plant for the first time.

**Key words:** *Euphorbia lathyris* L.; Flavonoids; Dipeptide; Coumarin

千金子为大戟科(*Euphorbiaceae*)续随子(*Euphorbia lathyris* L.)的干燥成熟种子, 该植物分布广泛, 主产地为河南、河北、浙江、四川、吉林等省。千金子为传统中药, 具有泻下逐水、破血通经的功效, 用于治疗水肿、痰饮、积滞胀满、二便不通、血瘀经闭, 外治顽癣、疣赘<sup>[1]</sup>。现代药理研究表明千金子在抗肿瘤和治疗白血病方面有疗效<sup>[2]</sup>; 对治黑子、去疣赘、美白等有一定效果<sup>[3]</sup>。此外, 千金子性味辛、温; 有毒, 有剧烈的泻下作用, 属有毒中药<sup>[4]</sup>。在化学成分方面, 前人已对其萜类成分, 尤其是二萜类化合物进行了大量研究<sup>[5-9]</sup>; 而对其非萜类成分, 仅见有香豆素类成分的报道<sup>[10]</sup>。为了揭示千金子药理活性和毒性的化学物质基础, 我们对千金子的化学成分进行了深入的研究。本文报道其非萜类成分的分离和鉴定。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

千金子于2007年7月10日购买于浙江中医药大学中药饮片厂, 由江西省食品药品检验所袁桂平副主任药师鉴定。

柱色谱硅胶(100~200目)为青岛海洋化工厂生产, 反相硅胶RR-18为日本Nomura Chemical Co. Ltd.生产, 葡聚糖凝胶Sephadex LH-20为瑞典Amersham Biosciences公司生产, 硅胶薄层色谱板为烟台黄务硅胶开发试验厂生产, 反相硅胶薄层色谱板为德国Merck公司生产, 柱色谱聚酰胺及聚酰胺薄层色谱薄层膜均为浙江省台州市路桥四甲生化塑料厂生产。

### 1.2 仪器

ESIMS用API 2000 LC/MS/MS(美国Applied)

收稿日期: 2008-09-22 接受日期: 2008-12-18

基金项目: 国家十一五科技支撑项目(2006BAI14B00); 江西省自然科学基金项目(0540047)资助

\* 通讯作者 Corresponding author

Biosystems 公司生产), 甲醇为溶剂, 直接进样测定;  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 用 Bruker DRX-400 型超导核磁共振仪波谱测定(瑞士 Bruker 公司生产), 以四甲基硅烷(TMS)为内标。

### 1.3 提取、分离

千金子(7.0 kg)粉碎后用石油醚浸提3次, 第1次48 h, 其余两次均为24 h。得石油醚提取物。残渣用工业乙醇浸提3次, 合并乙醇提取液, 减压浓缩后加水300 mL 使成悬浮液, 依次用乙酸乙酯(2 000 mL)、正丁醇(2 000 mL)萃取, 分别蒸干溶剂后得石油醚部分(2 800 mL), 乙酸乙酯部分(129.4 g)和正丁醇部分(24.8 g)。

乙酸乙酯部分(129.4 g)经硅胶柱层析(100~200目), 以石油醚-丙酮(100:0~60:40)梯度洗脱, 得F1~F10共10个流份。F5(2.1 g)经反相柱层析, 以甲醇-水(40:60~100:0)梯度洗脱, 得F5-A~F5-H共8个组分, F5-A(217 mg)析出结晶, 经丙酮重结晶后得化合物1(18 mg); 母液经 Sephadex LH-20 柱层析, 甲醇洗脱得化合物2(13 mg)。F6(7.2 g)经硅胶柱层析(100~200目), 石油醚-丙酮(100:0~60:40)梯度洗脱, 得F6-A~F6-E共5个组分, F6-B(1.4 g)依次经反相柱层析(甲醇-水(30:70~100:0)梯度洗脱), 再经凝胶柱层析甲醇洗脱得化合物3(27 mg)。F7(3.2 g)经硅胶柱层析(100~200目), 以氯仿-甲醇(100:0~70:30)梯度洗脱, 得F7-A~F7-H共8个组分, F7-B(0.3 g)经 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇洗脱), 得化合物4(15 mg)。F8(2.2 g)经硅胶柱层析(100~200目), 以氯仿-甲醇(90:10~60:40)梯度洗脱, 得化合物5(137 mg)和化合物6(1.4 g)。

### 1.4 结构鉴定

#### 金色酰胺醇酯(Aurantiamide acetate, 1)

白色粉末, 易溶于氯仿, 分子式为  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ ; ESIMS  $m/z$  467  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 445  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (2H, dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, H-2', H-6'), 7.43 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-4'), 7.26 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz, H-3', H-5'), 7.22 (2H, d,  $J = 1.6$  Hz, H-2'', H-6''), 7.15 (3H, m, H-3'', H-4'', H-5''), 7.13 (3H, m, H-3''', H-4''', H-5'''), 7.05 (2H, d,  $J = 1.6$  Hz, H-2''', H-6'''), 6.72 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-8), 5.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-5), 4.73 (1H, s, H-7), 4.32 (1H, s, H-4), 3.90 (1H, dd,  $J = 4.8, 4.8$  Hz, H-3a), 3.78 (1H, dd,  $J = 4.4, 4.0$  Hz, H-3b), 3.21 (1H, dd,

$J = 6.0, 6.0$  Hz, H-10a), 3.03 (1H, dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, H-10b), 2.73 (2H, dd,  $J = 6.4, 6.8$  Hz, H-11), 2.01 (3H, s, H-1);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.8 (C-1), 170.8 (C-2), 64.6 (C-3), 49.4 (C-4), 170.2 (C-6), 55.0 (C-7), 167.1 (C-9), 38.4 (C-10), 37.4 (C-11), 148.7 (C-1'), 133.6 (C-2'), 127.0 (C-3', 5'), 136.6 (C-4'), 128.8 (C-6'), 137.2 (C-1''), 129.3 (C-2''), 128.6 (C-3''), 124.2 (C-4''), 126.7 (C-5''), 127.1 (C-6''), 136.7 (C-1'''), 129.1 (C-2''', 6'''), 128.6 (C-3''', 5'''), 131.9 (C-4''')。波谱数据与文献[11]报道的一致, 确定该化合物是金色酰胺醇酯。

#### 蔓荆子黄酮(Vitexicarpin, 2) 黄色粉末,

易溶于 DMSO, 分子式为  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_8$ ; ESIMS  $m/z$  397  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 375  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-2'), 7.67 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz, H-6'), 6.95 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-3'), 6.49 (1H, s, H-8), 3.97 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.7 (C-2), 139.0 (C-3), 179.0 (C-4), 152.7 (C-5), 132.2 (C-6), 158.8 (C-7), 90.4 (C-8), 152.3 (C-9), 106.6 (C-10), 121.6 (C-1'), 114.3 (C-2'), 110.4 (C-3'), 148.8 (C-4'), 145.6 (C-5'), 123.6 (C-6'), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.9 ( $\text{OCH}_3$ )。上述数据与文献[12]报道吻合。

#### 青蒿亭(Artemetin, 3) 黄色粉末, 易溶于

DMSO, 分子式为  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$ ; ESIMS  $m/z$  411  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 389  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-2'), 7.67 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz, H-6'), 6.97 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-3'), 6.49 (1H, s, H-8), 3.95 (9H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.8 (C-2), 139.0 (C-3), 178.9 (C-4), 152.8 (C-5), 132.3 (C-6), 158.8 (C-7), 90.3 (C-8), 152.3 (C-9), 106.6 (C-10), 121.1 (C-1'), 111.2 (C-2'), 110.8 (C-3'), 151.1 (C-4'), 148.8 (C-5'), 123.3 (C-6'), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.9 ( $\text{OCH}_3$ )。通过与文献[12]数据比较, 确定该化合物为 Artemetin。

#### 胡萝卜苷(Aaucosterol, 4) 白色粉末,

Libermann-Burchard 反应呈阳性。波谱数据与胡萝卜苷的一致, 并与胡萝卜苷标准品做薄层对照, Rf 值相同。确定为胡萝卜苷。

### 对羟基苯甲酸 (*p*-hydroxybenzoic acid, 5)

淡黄色粉末, 溴甲酚绿反应显黄色。其波谱数据与文献[13]报道一致, 确定该化合物为对羟基苯甲酸。

### 秦皮乙素 (Aesculetin, 6)

淡黄色方晶(甲醇), mp 272~274℃。易溶于 DMSO, 分子式为 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>; ESIMS *m/z* 201 [M + Na]<sup>+</sup>, 179 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.87 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz,

H-4), 6.98 (s, 1H, H-5), 6.74 (s, 1H, H-8), 6.17 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, H-3); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO): 161.0 (C-2), 111.6 (C-3), 144.2 (C-4), 112.4 (C-5), 143.5 (C-6), 151.9 (C-7), 103.1 (C-8), 149.9 (C-9), 111.0 (C-10)。以上数据和文献[14]报道一致, 确定为秦皮乙素。

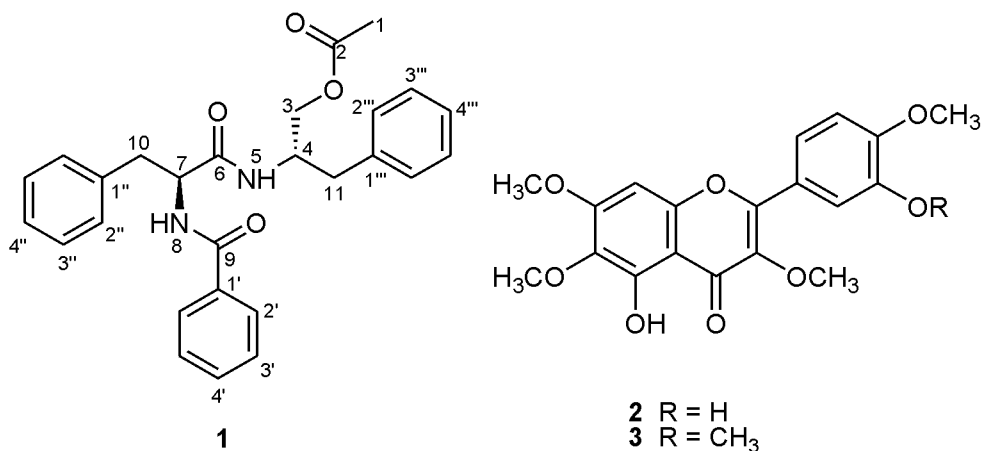


图 1 化合物 1~3 的结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1~3

## 2 结果和讨论

千金子乙酸乙酯萃取物经正相硅胶、反相硅胶和 Sephadex LH-20 柱色谱以及半制备 HPLC 方法进行分离、纯化, 得到 6 个非萜类化合物, 通过对其波谱数据(NMR 和 ESIMS 等)的分析及与文献数据对比, 鉴定了这些化合物的化学结构, 分别为金色酰胺醇酯(1)、蔓荆子黄酮(2)、青蒿亭(3)、胡萝卜苷(4)、对羟基苯甲酸(5)和秦皮乙素(6)。化合物 1~5 为首次从千金子中分离得到。

Vitexicarpin 最早于 1962 年由 Sirait 等<sup>[15]</sup>分离获得。近年有研究发现 vitexicarpin 对 EL-4(小鼠胸腺淋巴瘤), P815.9(小鼠肥大细胞瘤)和 tsFT210(小鼠乳腺癌细胞)等小鼠肿瘤细胞及 HL-60, K562 等人白血病细胞有增殖抑制作用, 并能诱导 HL-60 和 K562 细胞凋亡<sup>[16-17]</sup>。王海燕等<sup>[18]</sup>报道了 vitexicarpin 对 A2780(人卵巢癌细胞), HCT-15(人大肠癌细胞)和 HT-1080(人纤维肉瘤细胞)等人实体瘤细胞系也有较强的抑制作用。千金子为大戟科中毒性较大的中药材之一, 又可用于抗肿瘤。文献报道千金子甲醇提取物对肿瘤有一定的抑制作用<sup>[19]</sup>。本研究为进一步探讨千金子的抗肿瘤活性提供了化学基础。

千金子收载于《中国药典》(2005 年版), 秦皮乙素被作为千金子薄层鉴别项下的对照品。秦皮乙素不仅具有抗炎作用, 而且尚具有增加尿量和促进尿酸从组织中排出的效果。这与千金子传统的逐水消肿作用相符<sup>[20]</sup>。

### 参考文献

- [1] Jiangsu New Medicine University(江苏新医学院). Dictionary of Chinese Herbal Medicines [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1977: 216-217.(in Chinese)
- [2] Huang X T, Huang G Y, Xue C K, et al. Experimental study on the antitumor effect of methanolic extractive from *Euphorbia lathyris* L. *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Res Prevent Treat(肿瘤防治研究), 2004, 31: 556-558.(in Chinese)
- [3] 房子婷, 付建明, 梁晓军. 千金子美白祛痘霜的制备及疗效观察 [J]. 医药世界, 2007(s1): 105-106.
- [4] Li B(李滨), Liu S L(刘石磊), Zou C Z(邹存珍), et al. Experimental study on acute toxicity of qianjinzi [J]. Heilongjiang Med J(黑龙江医药), 2006, 19: 96.(in Chinese)
- [5] Gao S, Liu H Y, Hao X J, et al. Lathyrane A: A diterpenoid possessing an unprecedented skeleton from *Euphorbia lathyris* [J]. Org Lett, 2007, 9: 3453-3455.
- [6] Appendino G, Conseil G, Pietro A D, et al. A new *p*-glycoprotein inhibitor from the caper spurge (*Euphorbia lathyris*) [J]. J Nat Prod, 2003, 66: 140-142.
- [7] Jiao W, Mao Z H, Lu R H. *Euphorbia* factor L2: An ester of 7-

- hydroxylathylrol [J]. *Org Compounds Acta Cryst*, 2007, E63: o4613.
- [8] Appendino G, Cravotto G, Jarevang T, et al. Epoxidation studies on lathyrin-6(17),12-dienes-revised structure of the *Euphorbia* factor L1 [J]. *Europ J Org Chem*, 2000, 16: 2933-2938.
- [9] Adolf W, Kohler I, Hecker E. Lathyrane type diterpenoid esters from *Euphorbia characias* [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23: 1461-1463.
- [10] Li Z G(李振国), Sun X G(孙信功), Zhou K F(周可范), et al. Determination and comparison aesculetin in *Euphorbia lathyris* L. by TLCS [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 1993, 18: 458-459.(in Chinese)
- [11] Wang M Y(王明焱), Su J Y(苏镜娱), Zeng L M(曾陇梅), et al. Structural determination of aurantiamide acetate by 2D NMR [J]. *J Instrum Anal(分析测试学报)*, 2000, 19: 45-47.(in Chinese)
- [12] Yoshioka T, Inokuchi T, Kimura Y, et al. Phenolic compounds and flavonoids as plant growth regulators from fruit and leaf of *Vitex rotundifolia* [J]. *Z Naturforsch*, 2004, 59: 509-514.
- [13] Sadtler Research Laboratories Inc. Nuclear Magnetic Resonance Spectra Vol. 6 [M]. Philadelphia: Sadtler Research Lab, 1967: 3160M.
- [14] Gong Y H(龚运淮). <sup>13</sup>C-NMR Analysis of Natural Products [M]. Kunming: Yunnan Science & Technology Press, 1986: 164, 192, 756.(in Chinese)
- [15] Sirait L M, Rimpler H, Haensel R. Flavonoids from *Vitex agnuscastus* [J]. *Experientia*, 1962, 18(1): 72-74.
- [16] You K M, Son K H, Chang H W, et al. Vitexicarpin, a flavonoid from the fruit of *Vitex rotundifolia*, inhibits mouse lymphocyte proliferation and growth of cell lines *in vitro* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(6): 546-550.
- [17] Ko W G, Kang T H, Lee S J, et al. Polymethoxy flavonoids from *Vitex rotundifolia* inhibit proliferation by inducing apoptosis in human myeloid leukemia cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(10): 861-865.
- [18] Wang H Y(王海燕), Cai B(蔡兵), Cui C B(崔承彬), et al. Vitexicarpin, a flavonoid from *Vitex trifolia* L., induces apoptosis in K562 cells via mitochondria-controlled apoptotic pathway [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2005, 40(1): 27-31.(in Chinese)
- [19] Yang J(杨珺), Wang S L(王世岭), Fu G Y(付桂英), et al. Effects of *Euphorbiae* crude extract on proliferation of lung fibroblasts in rats and its cytotoxicity [J]. *Chin J Clin Rehabil(中国临床康复)*, 2005, 21(9): 101-103.(in Chinese)
- [20] Duan H Q(段慧琴), Zhang Y D(张永东), Fan K(范开), et al. Studies on anti-inflammatory mechanism of aesculetin [J]. *Chin J Veterin Med(中国兽医杂志)*, 2007, 43(9): 45-46.(in Chinese)