

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

計畫名稱：鼠李科植物枳椇化學成分之研究

計畫編號：NSC87-2314-B039-008

執行期限：86年8月1日至87年7月31日

主持人：林慧怡

執行機構：中國醫藥學院

執行單位：藥學系

一·中文摘要

本研究係以枳椇 *Hovenia dulcis* 地上部為對象，甲醇粗抽出物加入適當量正己烷、氯仿、正丁醇及水進行分配分離，氯仿層有生物鹼反應，分離出11個化合物正近行結構解析。藥理方面枳椇甲醇粗抽出物對ICR雄性小鼠經口或腹腔投與，半數致死劑量皆大於10 g/kg，且於此劑量下未發現動物死亡，表示其安全性相當高。在經不同溶劑萃取後比較對正常大鼠升血壓作用，其中以氯仿層之水溶部分作用最強。

關鍵詞：枳椇，環脞鹼，升血壓作用

二·英文摘要

The bark of *Hovenia dulcis* had been studied on the cyclopeptide alkaloids. The methanol extract had separated four fractions, hexane, chloroform, butanol and water soluble. The chloroform fraction had dragendoff's test. But these

compounds' structure is weak polarity, basicity and few amounts. Now we have gotten 11 compounds and determine their structures. The *Hovenia dulcis* of LD₅₀ is larger than 10g and the chloroform fraction has increasing activity of blood pressure.

三·計畫緣由與目地

枳椇 *Hovenia dulcis* 係鼠李科Rhamnaceae植物，中醫藥常以其乾燥成熟種子入藥，與酸棗仁混用。根據文獻記載同科之酸棗仁含豐富之環脞鹼成分，枳椇子亦有frangulanine兩環脞鹼（鎮靜作用），triterpenoid（sweetness inhibitor）及flavonol（hepatoprotective activity）。唯因環脞鹼結構類似、極性低、鹼性弱，分離純化不易，藥理作用有待進一步開發研究。經本研究室發現地上部粗抽出物，具有升高正常大鼠血壓作用，所以進行急性毒性試驗及大鼠血壓及離體心血管藥理作用試驗的探討。

四·結果與討論

1、藥材抽取

取新鮮枳椇地上部陰乾燥 13.72 公斤，以甲醇抽取，抽出液減壓下濃縮、乾燥。全草粗抽出率為對 1019.1 g (7.4%)。甲醇粗抽出物加入適當量正己烷、氯仿、正丁醇及水進行分配分離，得正己烷部分 70 g，氯仿部分 96 g，正丁醇部分 215 g，水溶部分 385 g，及殘渣。

2、成分分離分析

首先利用己烷將甲醇抽提物中低極性成分先行去除，再以氯仿溶解得到主要含有 triterpene carboxylic acids 及環脞鹼之部分，並利用強鹼 (1% NaOH) 將大部分三帖酸去除 (氯仿抽取)，所得不溶物加水離心，其沈澱物經氯仿攪拌、濃縮所得殘渣 (HD-VII) 以酒精溶解、取其上清液經 Sephadex LH-20 管柱層析，將含有 aryl 基之環脞鹼選擇性的滯留，並將多數雜質去掉，接著利用離心式分配層析儀 (CPC)，以酸性水層為動相，特定地沖提出生物鹼。再以製備性薄層層析法或矽膠管柱層析法，將環脞鹼作進一步之純化。

3、藥理試驗

(1) 急性毒性實驗

枳椇粗抽出物對 ICR 雄性小鼠經口或腹腔投與，半數致死劑量皆大於 10g/kg，且於此劑量未發現動物死亡，其安全性相當高。

(2) 對於正常大鼠血壓

的影響試驗抽出物 25 mg/kg 經靜脈投與，對正常大鼠具有明顯升血壓作用，此作用於給藥後五分鐘時最強，平均血壓上升約達 18+8 mmHg，維持達一小時以上。氯仿層水溶部分抽出物 25 mg/kg 經靜脈給藥後，對正常大鼠升血壓作用於給藥後六至十分鐘時最為強，升血壓幅度達 58 mmHg，升血壓作用能維持達 10 分鐘以上。

(3) 對離體兔主動脈平滑肌的影響

粗抽出物對離體兔主動脈平滑肌不會產生收縮血管作用；氯仿層水溶部分抽出物作用不強。正己烷層，正丁醇層及水層也不具血管作用，如預先去除血管內皮，此血管舒張作用不影響。

4、結果

(1) 所得到的化合物因含量太少尚在解析中，僅列出其物理數據如下：

化合物 1 m/z 486, 409, 248, 175, 107, 55

化合物 2 m/z 418, 181; ¹Hmr: 0.8(m), 1.22(s), 3.0(m), 3.6(m), 3.86(s), 4.25(m), 4.70(d), 6.56(s)

化合物 3 m/z 266; ¹Hmr: 0.71(m), 0.8(m), 0.91(m), 1.23(s), 1.5(m), 3.0(m), 3.43(s), 3.84(m), 3.86(s), 4.25(m), 4.70(d), 6.55(s), 6.60(d), 6.8(m)

化合物 4 (betulic acid) m/z 456, 248, 189; ¹Hmr: 0.79(s), 0.83(m), 1.00(s), 1.04(s), 1.05(s), 1.26(m), 1.37(m), 1.54(m), 1.76(s), 1.82(m), 1.74(s), 2.41(m), 2.65(m), 3.55(m), 4.76(s), 4.93(s), 4.94(s), 4.25(m); ¹³Cmr: 14.4, 15.9, 18.3, 19.0, 20.7, 25.6, 27.8, 28.2, 29.8, 30.7, 32.4, 34.3, 37.0, 38.1, 38.8, 39.0, 40.6, 42.4, 47.3, 49.3, 50.5, 55.4, 56.2, 77.6, 109.5, 150.9, 178.4

化合物 5 m/z 426, 229, 218, 97, 55; ¹Hmr: 0.71(m), 0.8(m), 0.91(m), 1.62(m), 1.68(m), 2.38(m), 3.23(m), 3.64(m), 4.57(m), 4.69(d), 4.70(d), 6.55(s), 6.60(d), 6.8(m)

化合物 6 m/z 168; ¹Hmr: 1.25(s), 1.62(s), 3.82(s), 5.86(s)

化合物 7 ¹Hmr: 0.87(m), 1.26(m), 1.56(m), 2.17(d), 3.66(m), 3.43(m), 3.79(s), 6.29(d), 6.84(m), 7.42(d), 7.63(d)

化合物 8 ¹Hmr: 0.87(m), 1.26(m), 1.56(m), 2.17(d), 3.66(m), 3.43(m), 3.89(s), 3.95(s), 5.4(m), 6.94(d), 7.55(d), 7.63(dd)

化合物 9 ^1Hmr : 0.80(m), 1.22(s), 1.26(m), 3.40(s), 3.65(m), 3.89(m), 6.91(d)

化合物 10 ^1Hmr : 0.87(m), 1.23(m), 1.56(m), 2.67(m), 3.66(m), 3.70(m), 3.92(s), 3.94(s), 4.15(m), 4.36(m), 5.81(d), 6.25(dd), 6.59(m), 6.84(m), 7.06(m), 7.58(d), 7.76(m)); ^{13}Cmr : 29.7, 30.7, 34.9, 35.2, 39.8, 43.3, 55.7, 56.0, 62.7, 64.7, 109.4, 111.2, 114.1, 114.8, 115.1, 121.7, 123.1, 126.8, 131.9, 132.3, 143.8, 145.2, 146.5, 146.8, 148.2

化合物 11 ^1Hmr : 0.87(m), 1.25(m), 1.56(m), 2.38(m), 2.63(m), 2.92(dd), 3.30(m), 3.52(m), 3.78(m), 3.85(s), 3.87(s), 3.88(s), 4.06(dd), 4.87(d), 5.00(d), 6.00(s), 6.67(m), 6.84(dd), 6.93(d); ^{13}Cmr : 29.7, 33.1, 42.4, 52.5, 55.9, 56.1, 60.7, 73.0, 74.0, 82.8, 88.8, 102.6, 109.8, 111.2, 114.3, 114.5, 120.3, 121.1, 131.9, 132.1, 134.3, 139.9, 144.1, 145.4, 146.5, 146.7, 152.9

(2) 藥理方面

枳椇甲醇粗抽出物對ICR

雄性鼯鼠經口或腹腔投與，半數致死劑量皆大於10 g/kg，且於此劑量下未發現動物死亡，表示其安全性相當高。在經不同溶劑萃取後比較對正常大鼠升血壓作用，其中以氯仿層之水溶部分作用最強。但並無明顯反射性心跳增加的現象。進一步經離體血管實驗發現其水溶部份之成分，對兔主動脈平滑肌收縮作用影響小。顯示此升血壓作用並非作用於血管平滑肌，而可能與中樞神經系統關係較密切。

(3) 討論

本藥材來源不易及環脞鹼成分含量少，性質相似，使得分離上常遇瓶頸，若能使研究順利完成期許增加研究年限以得較完整之研究成果。

參考文獻

1. Furchgott RF., Bhadrakom S. The pharmacology of vascular smooth

muscle. *Pharmacol Rev* 7:K83-K86, 1955.

2. Furchgott RF, and Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376, 1980.

3. Furchgott RF, Cherry PD, and Zawadski JV. Endothelium-dependent relaxation of arteries by acetylcholine, bradykinin and other agents, in Bevan et al., *Vascular neuroeffector mechanisms* 4th Int Sym pp. 37-43, 1981.

4. Rapoport RM, and Murad F. Endothelium-dependent and nitro vasodilator-induced relaxation of vascular smooth muscle role of cyclic GMP. *J Cycl Nucl Prot Phosph Res* 9:281-296, 1983.

5. Igarro L, Byrns RE, and Buga GM. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 61:866-879, 1987.

