

连花清瘟胶囊的化学成分研究 (III)

沈 硕^{1,2}, 张创峰^{1,2#}, 魏 峰^{1,2}, 孙云波^{1,2}, 毕 丹^{1,2,3*}

1. 北京以岭药业有限公司, 北京 102600

2. 河北省中西医结合医药研究院, 石家庄 050035

3. 石家庄以岭药业股份有限公司, 石家庄 050035

摘要: 目的 对连花清瘟胶囊化学成分进行系统研究, 以期阐明该复方的物质基础。方法 连花清瘟胶囊总浸膏经大孔树脂吸附, 对 30%乙醇洗脱部分采用中低压色谱和高压制备液相色谱对其进行分离和纯化, 根据化合物的光谱数据对化学结构进行鉴定。结果 连花清瘟胶囊总浸膏中分离得到 18 个化合物, 分别鉴定为连翘酯苷 A (1)、连翘酯苷 I (2)、连翘酯苷 H (3)、lugrandoside (4)、isolugrandoside (5)、ferruginoside A (6)、lianqiaoxinoside C (7)、calceolarioside C (8)、连翘酯苷 E (9)、ferruginoside B (10)、*D*-苦杏仁苷 (11)、*L*-苦杏仁苷 (12)、sambunigrin (13)、cornoside (14)、4-hydroxy-4-methylenecarbomethoxy-cyclohexa-2,5-dienone (15)、鹅掌楸苷 (16)、甘草素-7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷 (17)、3,4-二羟基苯甲醛 (18)。结论 化合物 2~8、10、13~18 均为首次从连花清瘟胶囊总浸膏中分离得到, 化合物 4~6、10、15、16 均未见从复方单味药中分离的报道; 首次采用二维核磁共振谱技术, 对化合物 8 在 DMSO-*d*₆ 溶剂中的核磁数据进行了归属; 系统地阐述了连花清瘟胶囊总浸膏大极性部位的化学组成, 进一步丰富了连花清瘟胶囊的化学信息。

关键词: 连花清瘟胶囊; 连翘酯苷; 鹅掌楸苷; calceolarioside C; ferruginoside B

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)04-0814-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.005

Chemical components from Lianhua Qingwen Capsule (III)

SHEN Shuo^{1,2}, ZHANG Chuang-feng^{1,2}, WEI Feng^{1,2}, SUN Yun-bo^{1,2}, BI Dan^{1,2,3}

1. Beijing Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 102600, China

2. Hebei Province Institute of Integrated Traditional and Western Medicine, Shijiazhuang 050035, China

3. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents of Lianhua Qingwen Capsule and illuminate its substance foundation.

Methods The compounds were isolated and purified by LPLC and preparative HPLC from the 30% ethanol fraction of Lianhua Qingwen Capsule macroporous resin column chromatography. Their chemical structures were elucidated by the spectral analyses.

Results 18 compounds were isolated and identified as forsythoside A (1), forsythoside I (2), forsythoside H (3), lugrandoside (4), isolugrandoside (5), ferruginoside A (6), lianqiaoxinoside C (7), calceolarioside C (8), forsythoside E (9), ferruginoside B (10), *D*-amygdaloside (11), *L*-amygdaloside (12), sambunigrin (13), cornoside (14), 4-hydroxy-4-methylenecarbomethoxy-cyclohexa-2,5-dienone (15), liriiodendrin (16), liquiritigenin-7-*O*-β-*D*-glucopyranoside (17), and 3,4-dihydroxy benzaldehyde (18). **Conclusion** Compounds 2—8, 10, and 13—18 are isolated from Lianhua Qingwen Capsule for the first time, and compounds 4—6, 10, 15, and 16 are isolated from single herb in Lianhua Qingwen Capsule compound for the first time. The spectral data in DMSO-*d*₆ solution of compound 8 are reported firstly with 2D NMR spectral data. The above results show the high polar chemical constitutions of Lianhua Qingwen Capsule, which provides more chemical information of Lianhua Qingwen Capsule.

Key words: Lianhua Qingwen Capsule; forsythoside; liriiodendrin; calceolarioside; ferruginoside B

中药复方是中医用药的主要形式, 在经过几千年的临床使用, 复方可以获得比单味药更强的治疗效果, 这已经充分证明了复方构成的科学性^[1]。连花清瘟胶囊由连翘、金银花和炙麻黄等 13 味中药

收稿日期: 2018-05-20

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81503231); 国家科技重大专项 (2017ZX09307002); 北京市科技计划 (Z171100004517014)

作者简介: 沈 硕, 博士, 从事天然药物化学及中药质量控制研究。Tel: (010)58297153 E-mail: ssarticle2007@163.com

*通信作者 毕 丹, 博士, 从事天然药物化学研究。Tel: (010)58297153 E-mail: bidan_2005@163.com

#并列第一作者

组成,具有清瘟解毒、宣肺泄热之功效,用于治疗流行性感[2-3]。临床研究证实连花清瘟胶囊治疗流感、急性上呼吸道感染疗效确切、效果显著[4-6]。为阐明复方的药理作用机制以及复方药物配伍规律的科学内含,对其物质基础进行系统的研究十分必要。基于此,本研究在前期研究的基础上[7-8],继续对连花清瘟胶囊的化学成分进行深入研究,在其总浸膏大孔吸附树脂柱的30%乙醇部位分离并鉴定了18个化合物,分别为连翘酯苷A(forsythoside A, 1)、连翘酯苷I(forsythoside I, 2)、连翘酯苷H(forsythoside H, 3)、lugrandoside(4)、isolugrandoside(5)、ferruginoside A(6)、lianqiaoxinoside C(7)、calceolarioside C(8)、连翘酯苷E(forsythoside E, 9)、ferruginoside B(10)、*D*-苦杏仁苷(*D*-amygdaloside, 11)、*L*-苦杏仁苷(*L*-amygdaloside, 12)、sambunigrin(13)、cornoside(14)、4-hydroxy-4-methylenecarbomethoxy-cyclohexa-2,5-dienone(15)、liriodendrin(16)、甘草素-7-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(liquiritigenin-7-*O*- β -*D*-glucopyranoside, 17)、3,4-二羟基苯甲醛(3,4-dihydroxy benzaldehyde, 18)。其中,化合物2~8、10、13~18为首次从连花清瘟胶囊总浸膏中分离得到,化合物4~6、10、15、16未见从复方单味药中分离的报道,并首次对化合物8在DMSO-*d*₆溶剂中的核磁数据进行归属。

1 仪器与材料

Bruker AVIIIHD 600 核磁共振波谱仪(瑞士Bruker公司);Agilent NMR VNMRS 600 核磁共振波谱仪(美国Agilent公司);Waters Synapt G2-S Mass 质谱仪(美国Waters公司);Combi Flash Rf 中低压制备液相色谱仪(美国Teledyne ISCO公司);Waters 2489-1525 制备液相色谱仪(美国Waters公司);Milli-Q 纯水净化器(美国Millipore公司);AL204 分析电子天平(美国Mettler Toledo公司);AB135-S 分析电子天平(美国Mettler Toledo公司);TGL-16G 离心机(上海安亭科学仪器厂);YMC ODS-A-HG 50 μ m 反相硅胶(日本YMC公司);YMC-Pack R&D ODS-A(250 mm $\times$ 20 mm, 10 μ m, 日本YMC公司);AB-8 大孔树脂(河北宝恩吸附材料科技有限公司);连花清瘟胶囊总浸膏(石家庄以岭药业股份有限公司,批号B1509001);色谱纯乙腈、甲醇(上海阿达玛斯试剂公司);分析纯试剂(北京化工厂)。

2 提取与分离

连花清瘟胶囊总浸膏5 kg,经AB-8大孔树脂吸附,依次采用水和系列乙醇溶剂进行洗脱,回收溶剂得到相应浸膏。取30%乙醇洗脱部分浸膏90.0 g,加入反相硅胶ODS-AQ-HG(50 μ m)270.0 g拌样,待拌样ODS自然晾干后,上反相中压制备液相(色谱柱规格:460 mm $\times$ 49 mm),分别用10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、70%及100%甲醇洗脱,各洗脱部分采用减压方式回收溶剂;其中10%甲醇洗脱部分根据洗脱顺序得到5个流分,分别编号为A(1)4.5 g、A(2)4.0 g、A(3)3.5 g、A(4)2.0 g和A(5)0.9 g;其中20%甲醇洗脱部分根据洗脱顺序得到6个流分,分别编号为B(1)2.4 g、B(2)8.6 g、B(3)3.8 g、B(4)3.1 g、B(5)4.0 g和B(6)1.7 g。取A(1)流分2.5 g,经制备液相初步分离(甲醇-水22:78,体积流量10 mL/min,检测波长210 nm),减压回收溶剂,再经液相色谱进一步纯化,得到化合物9(79 mg)、10(15 mg)、11和12(159 mg)、13(8 mg)、14(22 mg)、15(10 mg)、18(8 mg)。取B(2)流分2.9 g,经高效液相进行初步分离(甲醇-水35:65,体积流量10 mL/min,检测波长210 nm),减压回收溶剂,其中化合物17在放置过程中自行析出,通过5 000 r/min离心得到白色固体(17, 10 mg);其他样品再经液相色谱进一步纯化,得到化合物1(161 mg)、2(117 mg)、3(19 mg)、6(4 mg)、7(4 mg)、8(36 mg)、16(3 mg)。取B(4)和B(5)混合流分2.0 g,经制备液相进行初步分离(乙腈-水15:85,体积流量15 mL/min,检测波长210 nm),减压回收溶剂,再经液相色谱进一步纯化得到化合物4(32 mg)、5(4 mg)。

3 结构鉴定

化合物1:浅绿色玻璃状固体(甲醇),ESI-MS *m/z*: 623.2 [*M*-H]⁻,结合NMR数据确定该化合物的分子式为C₂₉H₃₆O₁₅。¹H-NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.63(1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-2), 6.64(1H, d, *J* = 8.1 Hz, H-5), 6.50(1H, dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, H-6), 2.69(2H, m, H-7), 4.31(1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1'), 4.51(1H, brs, H-1''), 1.05(1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-6''), 7.05(1H, brs, H-2'''), 6.77(1H, d, *J* = 8.1 Hz, H-5'''), 7.00(1H, brs, H-6'''), 7.50(1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-7'''), 6.26(1H, d, *J* = 15.8 Hz, H-8''');¹³C-NMR(150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 129.3(C-1), 115.6(C-2),

145.1 (C-3), 143.6 (C-4), 116.4 (C-5), 119.6 (C-6), 35.2 (C-7), 70.4 (C-8), 103.0 (C-1'), 73.1 (C-2'), 73.6 (C-3'), 71.0 (C-4'), 74.0 (C-5'), 66.2 (C-6'), 100.6 (C-1''), 70.7 (C-2''), 70.4 (C-3''), 71.9 (C-4''), 68.5 (C-5''), 17.9 (C-6''), 125.6 (C-1'''), 115.0 (C-2'''), 145.7 (C-3'''), 148.6 (C-4'''), 115.9 (C-5'''), 121.5 (C-6'''), 145.7 (C-7'''), 113.9 (C-8'''), 166.0 (C-9'''). 以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[9], 鉴定化合物 **1** 为连翘酯苷 A。

化合物 **2**: 浅绿色玻璃状固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 623.2 $[M-H]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $C_{29}H_{36}O_{15}$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2), 6.64 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5), 6.50 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, H-6), 2.69 (2H, m, H-7), 4.35 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1'), 4.60 (1H, brs, H-1''), 1.14 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, H-6''), 7.05 (1H, brs, H-2'''), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'''), 7.01 (1H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, H-6'''), 7.47 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7'''), 6.28 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8'''); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.3 (C-1), 115.6 (C-2), 144.9 (C-3), 143.6 (C-4), 116.4 (C-5), 119.7 (C-6), 35.2 (C-7), 70.3 (C-8), 102.8 (C-1'), 71.5 (C-2'), 77.6 (C-3'), 68.3 (C-4'), 75.2 (C-5'), 66.6 (C-6'), 100.8 (C-1''), 70.8 (C-2''), 70.6 (C-3''), 72.0 (C-4''), 68.5 (C-5''), 18.1 (C-6''), 125.8 (C-1'''), 114.9 (C-2'''), 145.7 (C-3'''), 148.4 (C-4'''), 115.9 (C-5'''), 121.3 (C-6'''), 145.1 (C-7'''), 114.8 (C-8'''), 166.2 (C-9'''). 以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[9], 鉴定化合物 **2** 为连翘酯苷 I。

化合物 **3**: 透明玻璃状固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 623.2 $[M-H]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $C_{29}H_{36}O_{15}$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.54 (1H, brs, H-2), 6.55 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.41 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, H-6), 2.56 (2H, m, H-7), 4.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-1'), 4.60 (1H, brs, H-1''), 1.14 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-6''), 7.06 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2'''), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5'''), 7.02 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, H-6'''), 7.49 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7'''), 6.28 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8'''); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.1 (C-1), 115.4 (C-2), 144.8 (C-3), 143.4 (C-4), 116.2 (C-5), 119.5 (C-6), 35.0 (C-7), 69.8 (C-8), 100.2 (C-1'), 73.4 (C-2'), 74.1 (C-3'), 70.6 (C-4'), 75.4 (C-5'), 66.6 (C-6'), 100.7

(C-1''), 70.4 (C-2''), 70.3 (C-3''), 71.9 (C-4''), 68.4 (C-5''), 17.9 (C-6''), 125.6 (C-1'''), 114.9 (C-2'''), 145.5 (C-3'''), 148.3 (C-4'''), 115.8 (C-5'''), 121.2 (C-6'''), 144.8 (C-7'''), 114.2 (C-8'''), 165.6 (C-9'''). 以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[10], 鉴定化合物 **3** 为连翘酯苷 H。

化合物 **4**: 透明玻璃状固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 639.2 $[M-H]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $C_{29}H_{36}O_{16}$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.64 (1H, overlapped, H-2), 6.64 (1H, overlapped, H-5), 6.51 (1H, brd, $J = 7.3$ Hz, H-6), 2.69 (2H, m, H-7), 4.31 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1'), 4.19 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1''), 7.06 (1H, brs, H-2'''), 6.77 (1H, overlapped, H-5'''), 7.01 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, H-6'''), 7.49 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7'''), 6.26 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8'''); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.7 (C-1), 116.8 (C-2), 145.4 (C-3), 140.0 (C-4), 116.3 (C-5), 120.0 (C-6), 35.5 (C-7), 71.7 (C-8), 103.1 (C-1'), 73.9 (C-2'), 74.4 (C-3'), 70.7 (C-4'), 73.7 (C-5'), 68.6 (C-6'), 103.7 (C-1''), 74.0 (C-2''), 77.0 (C-3''), 70.4 (C-4''), 77.3 (C-5''), 61.4 (C-6''), 125.9 (C-1'''), 115.4 (C-2'''), 146.1 (C-3'''), 149.1 (C-4'''), 116.0 (C-5'''), 121.9 (C-6'''), 145.4 (C-7'''), 114.2 (C-8'''), 166.7 (C-9'''). 以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[11], 鉴定化合物 **4** 为 lugrandoside。

化合物 **5**: 透明色玻璃状固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 639.2 $[M-H]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $C_{29}H_{36}O_{16}$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.64 (2H, brs, H-2, 5), 6.52 (1H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, H-6), 2.69 (2H, m, H-7), 4.36 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1'), 4.25 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1''), 7.06 (1H, brs, H-2'''), 6.78 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5'''), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-6'''), 7.48 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-7'''), 6.30 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-8'''); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.8 (C-1), 116.8 (C-2), 145.3 (C-3), 143.9 (C-4), 116.3 (C-5), 120.1 (C-6), 35.5 (C-7), 70.6 (C-8), 103.0 (C-1'), 71.9 (C-2'), 78.0 (C-3'), 68.3 (C-4'), 75.8 (C-5'), 68.5 (C-6'), 103.8 (C-1''), 74.0 (C-2''), 77.3 (C-3''), 70.5 (C-4''), 77.1 (C-5''), 61.5 (C-6''), 126.1 (C-1'''), 116.0 (C-2'''), 145.4 (C-3'''), 148.7 (C-4'''), 116.3 (C-5'''), 121.7 (C-6'''), 146.0 (C-7'''), 115.2 (C-8'''), 166.6 (C-9'''). 以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[12], 鉴定化合物

5 为 isolugrandoside。

化合物 6: 浅棕色玻璃状固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 639.2 $[M-H]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $C_{29}H_{36}O_{16}$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.55 (1H, brs, H-2), 6.54 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.42 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, H-6), 2.56 (2H, m, H-7), 4.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-1'), 4.24 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1''), 7.06 (1H, brs, H-2'''), 6.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5'''), 7.02 (1H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, H-6'''), 7.49 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7'''), 6.28 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8'''); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.3 (C-1), 115.9 (C-2), 145.0 (C-3), 143.5 (C-4), 116.3 (C-5), 119.7 (C-6), 35.1 (C-7), 69.9 (C-8), 100.2 (C-1'), 74.3 (C-2'), 75.8 (C-3'), 70.2 (C-4'), 73.5 (C-5'), 68.4 (C-6'), 103.5 (C-1''), 73.6 (C-2''), 77.0 (C-3''), 70.1 (C-4''), 76.8 (C-5''), 61.2 (C-6''), 125.7 (C-1'''), 115.5 (C-2'''), 145.7 (C-3'''), 148.4 (C-4'''), 115.5 (C-5'''), 121.4 (C-6'''), 145.2 (C-7'''), 115.0 (C-8'''), 165.8 (C-9'')。以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[12], 鉴定化合物 6 为 ferruginoside A。

化合物 7: 浅棕色玻璃状固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 609.2 $[M-H]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $C_{28}H_{34}O_{15}$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 显示: 1 组 3,4-二羟基苯乙醇基质子信号 δ : 6.63 (1H, brs, H-2), 6.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.50 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-6), 2.69 (2H, m, H-7), 3.58 (H, m, H-8a), 3.86 (H, dd, $J = 8.5, 8.0$ Hz, H-8b); 1 组咖啡酰基质子信号 δ : 7.05 (1H, brs, H-2''), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5''), 7.01 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, H-6''), 7.47 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-7'') 和 6.29 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-8''); 2 个糖端基质子信号 δ : 4.33 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1') 和 4.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-1'')。通过上述数据可以推测, 该化合物为苯乙醇苷类化合物, 与文献报道的 lianqiaoxinoside C^[11]结构相似。进一步采用二维核磁共振对化合物 7 的结构进行确认。在 HMBC 谱中 (图 1), H-1'与 C-8、H-3'与 C-9'''存在远程相关, 提示 3,4-二羟基苯乙醇基连接在葡萄糖的 C-1'位, 咖啡酰基连接在葡萄糖的 C-3'位; 另外, H-1''与葡萄糖 C-6'存在远程相关, 说明木糖连接在葡萄糖的 C-6'位。结合 HSQC 和 HMBC 图谱, 对该化合物的碳谱数据进行了归属, 具体如下: ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.3 (C-1), 116.5 (C-2), 145.1

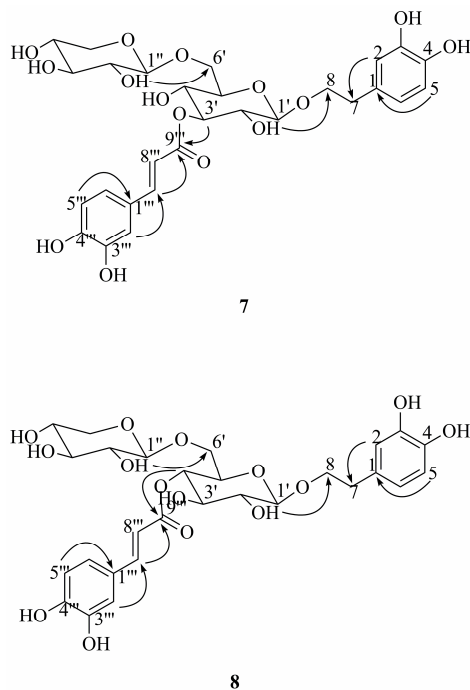


图1 化合物7和8的结构及主要 HMBC (H→C) 相关信号
Fig. 1 Structures and key HMBC (H→C) correlations of compounds 7 and 8

(C-3), 143.6 (C-4), 115.9 (C-5), 119.7 (C-6), 35.2 (C-7), 70.3 (C-8), 102.7 (C-1'), 71.5 (C-2'), 77.6 (C-3'), 67.9 (C-4'), 75.4 (C-5'), 68.1 (C-6'), 104.2 (C-1''), 73.4 (C-2''), 76.7 (C-3''), 69.7 (C-4''), 65.8 (C-5''), 125.8 (C-1'''), 114.8 (C-2'''), 145.7 (C-3'''), 148.4 (C-4'''), 115.6 (C-5'''), 121.3 (C-6'''), 145.1 (C-7'''), 114.9 (C-8'''), 166.3 (C-9'')。通过上述光谱解析, 并结合文献核磁数据的比对^[13], 鉴定化合物 7 为 lianqiaoxinoside C。

化合物 8: 浅棕色玻璃状固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 609.2 $[M-H]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $C_{28}H_{34}O_{15}$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 显示: 1 组 3,4-二羟基苯乙醇基质子信号 δ : 6.64 (1H, brs, H-2), 6.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.51 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, H-6), 2.70 (2H, m, H-7) 和 3.62, 3.89 (2H, m, H-8); 1 组咖啡酰基质子信号 δ : 7.06 (1H, brs, H-2''), 6.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5''), 7.02 (1H, dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, H-6''), 7.49 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7''), 6.27 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8''); 2 个糖端基质子信号 δ : 4.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-1'), 4.15 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-1'')。通过上述数据可以推测, 该化合物为苯乙醇苷类化合物, 与文献报道的 calceolarioside C^[14]结构相似。进一步采用二维核磁

光谱对化合物 **8** 的结构进行确认。在 HMBC 谱中(图 1), H-1' 与 C-8、H-4' 与 C-9''' 存在远程相关, 提示 3,4-二羟基苯乙醇基连接在葡萄糖的 C-1' 位, 咖啡酰基连接在葡萄糖的 C-4' 位; 另外, H-1'' 与葡萄糖 C-6' 存在远程相关, 说明木糖连接在葡萄糖的 C-6' 位。结合 HSQC 和 HMBC 图谱, 对该化合物的碳谱数据进行了归属, 具体如下: ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.3 (C-1), 115.6 (C-2), 145.7 (C-3), 143.6 (C-4), 116.4 (C-5), 119.6 (C-6), 35.2 (C-7), 70.3 (C-8), 102.8 (C-1'), 74.0 (C-2'), 73.6 (C-3'), 71.3 (C-4'), 73.3 (C-5'), 68.2 (C-6'), 103.9 (C-1''), 73.4 (C-2''), 76.5 (C-3''), 69.6 (C-4''), 65.8 (C-5''), 125.6 (C-1'''), 115.0 (C-2'''), 145.0 (C-3'''), 148.6 (C-4'''), 115.9 (C-5'''), 121.6 (C-6'''), 145.8 (C-7'''), 113.9 (C-8'''), 166.3 (C-9'''). 通过上述光谱解析, 并结合文献核磁数据的比对^[14], 鉴定化合物 **8** 为 calceolarioside C; 以上研究, 首次采用二维核磁波谱技术, 对化合物 calceolarioside C 在 DMSO- d_6 溶剂中的核磁数据进行了归属。

化合物 **9**: 透明玻璃状固体(甲醇), ESI-MS m/z : 461.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.59 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-2), 6.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.47 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-6), 2.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-7), 1.11 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-6''); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.3 (C-1), 116.3 (C-2), 144.9 (C-3), 143.5 (C-4), 115.5 (C-5), 119.5 (C-6), 35.2 (C-7), 70.1 (C-8), 103.0 (C-1'), 73.4 (C-2'), 76.7 (C-3'), 70.2 (C-4'), 75.4 (C-5'), 67.0 (C-6'), 100.8 (C-1''), 70.7 (C-2''), 70.5 (C-3''), 72.0 (C-4''), 68.4 (C-5''), 18.0 (C-6'')。以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[15], 鉴定化合物 **9** 为连翘酯苷 E。

化合物 **10**: 透明玻璃状固体(甲醇), ESI-MS m/z : 477.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{13}$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2), 6.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.47 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, H-6), 4.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'a), 4.22 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'b); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.3 (C-1), 116.3 (C-2), 144.9 (C-3), 143.5 (C-4), 115.5 (C-5), 119.5 (C-6), 35.1 (C-7), 70.0 (C-8), 102.8 (C-1'), 73.4 (C-2'), 76.7 (C-3'), 69.9 (C-4'), 75.7 (C-5'), 68.4 (C-6'), 103.3 (C-1''), 73.4 (C-2''), 76.9

(C-3''), 70.0 (C-4''), 76.7 (C-5''), 61.0 (C-6'')。以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[16], 鉴定化合物 **10** 为 ferruginoside B。

化合物 **11** 和化合物 **12**: 白色粉末状固体(甲醇), 核磁共振光谱显示待测成分为 1 对差向异构体的混合物。将核磁数据与文献报道对照^[17], 可以确认该成分为 *D*-苦杏仁苷和 *L*-苦杏仁苷的混合物, 该混合物的 ESI-MS m/z : 456.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。化合物 **11** *D*-苦杏仁苷核磁数据归属如下: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.55 (2H, overlapped, H-4, 8), 7.48 (3H, overlapped, H-5~7), 5.99 (1H, s, H-2), 4.20~4.60 (2H, overlapped, H-1', 1''); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 118.9 (C-1), 68.5 (C-2), 133.9 (C-3), 129.6 (C-6), 127.3 (C-5, 7), 129.0 (C-4, 8), 103.7 (C-1'), 73.1 (C-2'), 76.8 (C-3'), 70.1 (C-4'), 76.6 (C-5'), 66.8 (C-6'), 101.6 (C-1''), 73.8 (C-2''), 76.8 (C-3''), 70.1 (C-4''), 76.5 (C-5''), 61.1 (C-6'')。化合物 **12** *L*-苦杏仁苷核磁数据归属如下: ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.55 (2H, overlapped, H-4, 8), 7.48 (3H, overlapped, H-5, 6, 7), 5.99 (1H, s, H-2), 4.20~4.60 (2H, overlapped, H-1', 1''); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 118.2 (C-1), 69.0 (C-2), 133.8 (C-3), 128.9 (C-4, 8), 127.5 (C-5, 7), 129.6 (C-6), 104.0 (C-1'), 72.9 (C-2'), 76.8 (C-3'), 70.3 (C-4'), 76.5 (C-5'), 67.1 (C-6'), 101.0 (C-1''), 73.6 (C-2''), 76.8 (C-3''), 70.0 (C-4''), 76.2 (C-5''), 61.1 (C-6'')。

化合物 **13**: 无定形固体(甲醇), ESI-MS m/z : 340.1 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.56 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H-2, 6), 7.48 (2H, overlapped, H-3, 5), 7.48 (1H, overlapped, H-4), 6.03 (1H, s, H-7), 4.19 (1H, d, $J = 6.6$ Hz, H-1'), 3.70 (1H, brd, $J = 11.6$ Hz, H-6'a), 3.51 (1H, brd, $J = 11.0$ Hz, H-6'b), 3.09 (4H, overlapped, H-2'~5'); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 134.4 (C-1), 128.1 (C-2, 6), 129.7 (C-3, 5), 130.3 (C-4), 67.3 (C-7), 119.5 (C-8), 101.8 (C-1'), 73.9 (C-2'), 77.2 (C-3'), 70.6 (C-4'), 78.0 (C-5'), 61.8 (C-6')。以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[18], 鉴定化合物 **13** 为 sambunigrin。

化合物 **14**: 无定形固体(甲醇), ESI-MS m/z : 315.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.04 (2H, d, $J = 10.1$ Hz, H-2, 6), 6.97 (2H, dd, $J =$

10.1, 2.6 Hz, H-3, 5), 4.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 1.89 (2H, m, H-1''); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 185.3 (C-1), 126.4 (C-2, 6), 153.4 (C-3/5), 153.3 (C-3/5), 67.3 (C-4), 39.7 (C-1'), 63.9 (C-2'), 102.9 (C-1''), 73.4 (C-2''), 76.9 (C-3''), 70.0 (C-4''), 76.7 (C-5''), 61.0 (C-6''). 以上氢谱特征及碳谱数据与文献报道一致^[19], 鉴定化合物 **14** 为 cornoside。

化合物 **15**: 无定形固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 195.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.02 (2H, brd, $J = 10.0$ Hz, H-2, 6), 6.08 (2H, brd, $J = 10.0$ Hz, H-3, 5), 2.69 (2H, s, H-1'), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H-3'), 1.13 (3H, td, $J = 7.1, 1.4$ Hz, H-4'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 185.2 (C-1), 126.8 (C-2, 6), 151.7 (C-3, 5), 66.6 (C-4), 44.9 (C-1'), 168.6 (C-2'), 60.2 (C-3'), 14.1 (C-4')。以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[20], 鉴定化合物 **15** 为 4-hydroxy-4-methylenecarbomethoxy-cyclohexa-2,5-dienone。

化合物 **16**: 白色结晶 (甲醇), ESI-MS m/z : 787.2 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, 765.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_{18}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.76 (12H, s, 2, 2', 6, 6'-OCH₃), 6.66 (4H, s, H-3, 3', 5, 5'), 4.67 (2H, d, $J = 3.8$ Hz, H-7, 7'), 4.20 (2H, m, H-9 α , 9' α), 3.83 (2H, dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, H-9 β , 9' β); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 137.3 (C-1, 1'), 152.8 (C-2, 2', 6, 6'), 104.3 (C-3, 3', 5, 5'), 133.8 (C-4, 4'), 85.2 (C-7, 7'), 53.7 (C-8, 8'), 71.5 (C-9, 9'), 56.6 (2, 2', 6, 6'-OCH₃), 102.8 (C-1'', 1'''), 74.3 (C-2'', 2'''), 77.3 (C-3'', 3'''), 70.0 (C-4'', 4'''), 76.6 (C-5'', 5'''), 61.0 (C-6'', 6''')。以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[21-22], 鉴定化合物 **16** 为 鹅掌楸苷。

化合物 **17**: 白色粉末 (甲醇), ESI-MS m/z : 417.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.53 (1H, dd, $J = 12.7, 2.8$ Hz, H-2), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-5), 6.35 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-8), 6.51 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, H-6), 7.45 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-2', 6'), 7.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-3', 5'), 3.15 (1H, overlapped, H-3a) 2.68 (1H, dd, $J = 16.7, 2.9$ Hz, H-3b), 3.20~3.50 (4H, m, 2''~5''), 4.89 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-6''a), 3.70 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, H-6''b); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 78.8 (C-2), 43.3

(C-3), 190.0 (C-4), 132.5 (C-5), 110.7 (C-6), 164.8 (C-7), 113.6 (C-8), 163.2 (C-9), 102.7 (C-10), 128.5 (C-1'), 128.1 (C-2', 6'), 116.3 (C-3', 5'), 157.6 (C-4'), 100.4 (C-1''), 73.3 (C-2''), 76.7 (C-3''), 69.8 (C-4''), 77.2 (C-5''), 60.8 (C-6'')。以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[23], 鉴定化合物 **17** 为 甘草素-7-*O*- β -D-葡萄糖苷。

化合物 **18**: 淡黄色无定形固体 (甲醇), ESI-MS m/z : 137.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 结合 NMR 数据确定该化合物的分子式为 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.68 (CHO), 7.22 (1H, brs, H-2), 6.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3), 7.25 (1H, brd, $J = 7.8$ Hz, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 191.1 (CHO), 128.8 (C-1), 115.5 (C-2), 145.9 (C-3), 152.2 (C-4), 114.3 (C-5), 124.5 (C-6)。以上氢谱及碳谱数据与文献报道一致^[24-25], 鉴定化合物 **18** 为 3,4-二羟基苯甲醛。

参考文献

- [1] 张爱华, 孙 晖, 闫广利, 等. “血清药物化学-药代(效) 动力学-系统生物学”三维整合体系研究中中药复方的构建及其在茵陈蒿汤分析中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3786-3789.
- [2] 沙孟晨, 张海珠, 何 琴, 等. 基于微量量热法的连花清瘟胶囊质量一致性评价方法的建立 [J]. 中草药, 2017, 48(11): 2202-2206.
- [3] 吕 宏, 欧阳张宁, 王 俊, 等. 连花清瘟胶囊联合左氧氟沙星治疗肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2294-2297.
- [4] 李 伟, 郝红娟. 连花清瘟胶囊治疗急性上呼吸道感染的临床观察 [J]. 科技信息, 2014(15): 377-400.
- [5] 邹 龔, 黄天泓. 连花清瘟胶囊治疗流行性感感冒临床效果观察 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31(4): 590-592.
- [6] 李宝法, 张长青, 付 敏, 等. 连花清瘟胶囊治疗甲型 H1N1 流感临床研究 [J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(23): 91-92.
- [7] 毕 丹, 孙云波, 宋联强, 等. 连花清瘟胶囊化学成分研究 (I) [J]. 中草药, 2018, 49(4): 795-800.
- [8] 张创峰, 沈 硕, 宋联强, 等. 连花清瘟胶囊的化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3222-3225.
- [9] 范 毅, 陈 玲, 朱 杰, 等. 连翘叶化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 12(24): 22-25.
- [10] Wang F N, Ma Z Q, Liu Y, et al. New phenylethanoid glycosides from the fruits of *Forsythia suspense* (Thunb.) Vahl [J]. *Molecules*, 2009, 14(3): 1324-1331.
- [11] 郑晓珂, 李 军, 冯卫生, 等. 石胆草的苯乙醇苷类成分研究 [J]. 中草药, 2002, 33(10): 19-21.

- [12] 林 生, 刘明韬, 王素娟, 等. 小蜡树的粉苷及苯乙醇苷类成分 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(8): 992-996.
- [13] Xia Y G, Yang B Y, Liang J, *et al.* Caffeoyl phenylethanoid glycosides from unripe fruits of *Forsythia suspensa* [J]. *Chem Nat Compd*, 2015, 51(4): 656-659.
- [14] Nicoletti M, Galeffi C, Messina I, *et al.* Phenylpropanoid glycosides from *Calceolaria hypericina* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(2): 639-641.
- [15] Endo K, Hikino H. Structures of rengyol, rengyoxide and rengyolone, new cyclohexylethane derivatives from *Forsythia suspensa* fruits [J]. *Can J Chem*, 1984, 62(9): 2011-2014.
- [16] Calis I, Tasdemir D, Sticher O, *et al.* Phenylethanoid glycosides from *Digitalis ferruginea* subsp. *farruginea* (= *D. aurea* LINDLEY) (Scrophulariaceae) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(9): 1305-1307.
- [17] 萧 伟, 谢 雪, 宋亚玲, 等. 一种苦杏仁苷的制备方法: 中国, CN105461765A [P]. 2016-04-06.
- [18] 刘 华, 沈娟娟, 张东明, 等. 江香薷极性成分的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 84-86.
- [19] Hong M L, Jin K K, Jai M J, *et al.* Analysis of the inhibitory activity of *Abeliophyllum distichum* leaf constituents against aldose reductase by using high-speed counter current chromatography [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(9): 1104-1112.
- [20] Muhammad P, Ahmad S, Nawaz H R, *et al.* New acetylated quinols from *Ajuga parviflora* [J]. *Fitoterapia*, 1999, 70(3): 229-232.
- [21] Lami N, Kadota S, Kikuchi T, *et al.* Constituents of the roots of *Boerhaavia diffusa* L. III. Identification of Ca²⁺ channel antagonistic compound from the methanol extract [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(6): 1551-1555.
- [22] 赫 军, 张迅杰, 马秉智, 等. 白英水提取物的化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(23): 2035-2038.
- [23] Jin Q H, Lee C, Lee J W, *et al.* Chemical constituents from the fruits of *Prunus mume* [J]. *Nat Prod Sci*, 2012, 18(3): 200-203.
- [24] Kang H S, Choi J H, Cho W K, *et al.* A sphingolipid and tyrosinase inhibitors from the fruiting body of *Phellinus linteus* [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(7): 742-750.
- [25] Trimbak B M, Tushar M K, Ramakrishna G B. Oxidative decarboxylation of arylacetic acids in water: One-pot transition-metal-free synthesis of aldehydes and ketones [J]. *Tetrahedron Lett*, 2017, 58(29): 2822-2825.