

大黄的研究

I. 秦岭大黄中一个新的丙二酸单酰基蒽醌糖苷化合物[△]

北京医科大学天然药物及仿生药物国家重点实验室(100083) 杨秀伟* 赵 静 张 雁
日本富山医科药科大学和汉药研究所 李建新 马超美 服部征雄 难波恒雄

摘 要 从秦岭大黄 *Rheum qinlingense* Y. K. Yang, D. K. Zhang et J. K. Wu 根茎的乙醇溶性部分分得 10 个化合物, 经光谱学鉴定, 它们的结构分别为大黄酚(chrysophanol, I)、大黄素甲醚(physcione, II)、芦荟大黄素(aloe-emodin, III)、大黄素(emodin, IV)、大黄酚 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(chrysophanol 8-O-β-D-glucopyranoside, V)、大黄素甲醚 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(physcione 8-O-β-D-glucopyranoside, VI)、芦荟大黄素 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(aloe-emodin 8-O-β-D-glucopyranoside, VII)、大黄素 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(emodin 8-O-β-D-glucopyranoside, VIII)、大黄酸(rhein, IX)和大黄酚 8-O-β-D-(6'-O-丙二酸单酰基)吡喃葡萄糖苷[chrysophanol 8-O-β-D-(6'-O-malonyl) glucopyranoside, X]。其中化合物 X 系新化合物, VI 和 VIII 为首次从秦岭大黄中分得。

关键词 蓼科 秦岭大黄根茎 大黄酚-8-O-β-D-(6'-O-丙二酸单酰基)吡喃葡萄糖苷

大黄为常用中药, 有关其植物分类、化学成分、药理作用、临床应用等的报道颇多^[1]。吴家坤等^[2]在掌叶大黄组发现了一个新种, 命名为秦岭大黄 *Rheum qinlingense* Y. K. Yang, D. K. Zhang et J. K. Wu。胡军等^[3]对秦岭大黄的化学成分进行了研究, 分离出大黄酚(chrysophanol)、大黄素甲醚(physcione)、大黄素(emodin)、芦荟大黄素(aloe-emodin)、大黄酸(rhein)和大黄酚 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(chrysophanol 8-O-β-D-glucopyranoside), 并发现秦岭大黄提取物可直接刺激淋巴细胞增殖^[4]。本文报道从秦岭大黄首次分离出大黄素甲醚 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(physcione 8-O-β-D-glucopyranoside, VI), 芦荟大黄素 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(aloe-emodin 8-O-β-D-glucopyranoside, VII)、大黄素 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(emodin 8-O-β-D-glucopyranoside, VIII)和一新的化合物, 命名为大黄酚 8-O-β-D-(6'-O-

丙二酸单酰基)吡喃葡萄糖苷(chrysophanol 8-O-β-D-(6'-O-malonyl) glucopyranoside, X), 以及已知化合物: 大黄酚(I)、大黄素甲醚(II)、芦荟大黄素(III)、大黄素(IV)、大黄酚 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(V)和大黄酸(IX)。

化合物 X 的 IR 光谱 3 417、1 670、1 628 和 1 072 cm⁻¹ 分别示分子中有游离的羟基(-OH)、未螯合和螯合的羰基(C=O)、以及糖的 C-O-基团。其 FAB-MS 给出分子离子峰为 502(m/z), 相当于分子组成为 C₂₄H₂₂O₁₂。化合物 X 的 ¹H-NMR 光谱酷似大黄酚 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(chrysophanol 8-O-β-D-glucopyranoside): δ12.80 示 1,8-二羟基取代, δ7.16(H-2)和 7.45(H-4)示两个间位偶合(J=1.2Hz)的氢质子; δ7.83(C₅-H, J=6.8Hz)、7.89(C₆-H, J=8.2Hz)和 7.71(C₇-H, J=8.6Hz)示 3 个氢质子两个两个相互邻位偶合; δ7.83(C₅-H)和 7.71(C₇-H)示间位

* Address: Yang Xiuwei, National Research Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Beijing Medical University, Beijing

△ 美国西尔-中国沈家祥基金资助课题

偶合(1.2Hz)的2个氢质子;以及一组键合的糖的信号峰: δ 5.14(1H,d,J=7.7Hz,端基碳H),4.36(1H,dd,J=11.6,12.0Hz,G-6-Ha),4.03(1H,dd,J=7.3,12.0Hz,G-6-Hb),3.69(1H,dd,J=7.5,8.5Hz,G-5-H),3.46(1H,dd,J=2.9,8.5Hz,G-2-H),3.37(1H,dd,J=5.6,8.8Hz,G-3-H),3.24(1H,dd,J=5.3,9.2Hz,G-4-H)。从端基碳结合的氢质子有较大的偶合常数(J=7.7Hz)推断糖与配基的结合呈 β -糖苷键。将化合物X的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 光谱数据与大黄酚8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷的比较后发现,后者葡萄糖基C₆的化学位移(δ 60.8)向低场位移了3.0ppm(δ 63.8);G-6-Ha、G-6-Hb和G-5-H分别向低场位移了0.65、0.53和0.26ppm。

除此之外,化合物X的IR 1728、1440和1242 cm^{-1} 显示出分子中存在游离的R-COOH和与 $\nu_{\text{C=O}}$ 偶合的 δ_{OH} 。从其 $^{13}\text{C-NMR}$ 信号(表1)确认分子中结合丙二酸单酰基(ROOC-CH₂-COOH)基团。再从化合物X的HMBC光谱给出的信号,推断丙二酸单酰基结合在葡萄糖残基的C_{6'}上(见表2)。

表1 化合物V和X的 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据

N ₀	V	X	N ₀	V	X
1a	114.9s	114.7s	9	187.9s	187.5s
1	161.8s	161.6s	10	182.3s	181.9s
2	119.5d	119.3d	3-Me	21.7q	21.3q
3	147.8s	147.6s	G-1	100.7d	99.9d
4	122.7d	123.9d	G-2	73.5d	72.9d
4a	132.1s	132.1s	G-3	76.7d	76.0d
5a	134.9s	134.7s	G-4	69.7d	69.4d
5	124.2d	122.4d	G-5	77.5d	73.7d
6	136.1d	135.9d	G-6	60.8t	63.8t
7	121.5d	120.9d	1'		166.8s
8	158.4s	157.9s	2'		41.4t
8a	118.5s	114.7s	3'		167.9s

表2 化合物X在HMBC光谱中 $^{13}\text{C-}^1\text{H}$ 长距离相关谱数据

C位	C的化学位移(C _s)	在HMBC光谱中CH长距离相关数据
1a	114.7	12.80(1-OH),7.45(4-H),7.16(2-H)
1	161.6	12.80(1-OH),7.45(4-H),7.16(2-H)
2	119.3	2.41(3-Me)
3	147.6	
4	123.9	2.41(3-Me)
4a	132.1	
5a	134.7	7.89(6-H),7.83(5-H),7.71(7-H)
5	122.4	7.89(6-H)
6	135.9	7.89(6-H),7.71(7-H)
7	120.9	7.89(6-H),7.83(5-H),5.14(G-1-H)
8	157.9	7.89(6-H),7.83(5-H),7.71(7-H),5.14(G-1-H)
8a	119.3	
9	187.5	7.16(2-H)
10	181.9	7.83(5-H),7.45(4-H)
3-Me	21.3	7.45(4-H),7.16(2-H)
G-1	99.9	3.46(G-2-H)
G-2	72.9	5.14(G-1-H),3.37(G-3-H)
G-3	76.0	3.46(G-2-H),3.24(G-4-H)
G-4	69.4	4.36(G-6-Ha),3.69(G-5-H),3.37(G-3-H)
G-5	73.7	4.03(G-6-Hb),3.24(G-4-H)
G-6	63.8	3.69(G-5-H),3.24(G-4-H)
1'	166.8	4.36(G-6-Ha),4.03(G-6-Hb),3.36(CO-CH ₂ -CO)
2'	41.4	
3'	167.9	3.36(CO-CH ₂ -CO)

根据以上的光谱学数据,化合物X的结构应为大黄酚8-O- β -D-(6'-O-丙二酸单酰基)吡喃葡萄糖苷[chrysophanol 8-O- β -D-(6'-O-malonyl)glucopyranoside]。化合物X为新的化合物。

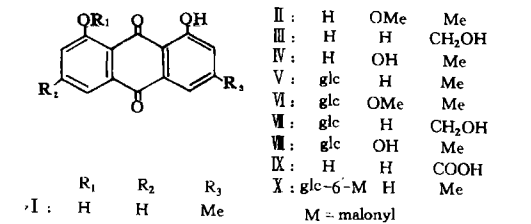


图1 化合物1~X的化学结构式

1 材料和仪器

秦岭大黄(根茎)1996-08 采自陕西省太白县。

熔点用柳本显微熔点测定仪测定(温度计未校正);红外光谱(IR)用日立 260-10 和美国 Perkin-Elmer983 红外光谱仪测定;紫外光谱(UV)用岛津 UV-210 紫外光谱仪测定; ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用 Varian Gemini 300 (^1H , 300MHz; ^{13}C , 75.5MHz)、JEOL GX-400(^1H , 400MHz, ^{13}C , 100MHz)和 Varian Unity plus 500 (^1H , 500MHz; ^{13}C , 125MHz)核磁共振仪测定,TMS 为内标。 ^1H - ^1H 相关谱(COSY)、 ^1H - ^{13}C COSY、HMQC 和 HMBC 用标准脉冲序列。EI-MS 和 FAB-MS 用 JEOL JMS-AX505HAD 和 JEOL JMS-DX300L 质谱仪测定。

薄层层析和柱层析硅胶系青岛海洋化工厂产品。

2 提取和分离

秦岭大黄(根茎)粗粉 1 kg 用 95%乙醇回流提取 3 次,每次 2 h。滤取乙醇液,减压回收乙醇后得提取物(RQEE)180 g。将 RQEE 均匀地悬浮在水中,连续用环己烷、乙酸乙酯和正丁醇萃取,分别得环己烷提取物(15 g)、乙酸乙酯提取物(55 g)、正丁醇提取物(35 g)和水层残留物(35 g)。乙酸乙酯提取物经常压硅胶柱层析,环己烷-氯仿、氯仿和氯仿-甲醇洗脱,TLC 监测,得到 20 个组份。用氯仿-环己烷(1:1)洗脱组份再行常压硅胶柱层析精制后得化合物 I (20 mg)和 II (50 mg)。应用类似的方法从氯仿洗脱组份得到化合物 III (52 mg)和 IV (78 mg);从氯仿-甲醇(4:1)洗脱组份得到化合物 V (25 mg)、VI (51 mg)、VII (62 mg)和 VIII (50 mg);从氯仿-甲醇(3:2)洗脱组份得到化合物 IX (18 mg)和 X (32 mg)。

3 鉴定

化合物 I:单斜状针晶(苯),mp、EI-MS、IR、UV、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据同前报^[5]。因此,确定化合物 I 为大黄酚。

化合物 II:单斜状针晶(苯),mp、EI-MS、IR、UV、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据同前报^[5]。因此,确定化合物 II 为大黄素甲醚。

化合物 III:橙黄色针晶(甲苯),mp222 °C~224 °C;IR_{max} cm⁻¹(KBr):3 390(OH),1 681(游离 C=O),1 631(螯合 C=O);UV λ_{max} nm (log ϵ)(EtOH):226(4.5),256(4.1),288(3.8);EI-MS m/z:270[M⁺],254[M⁺-O]; ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} :12.00(1H,s,C₈-OH or C₁-OH),11.91(1H,s,C₁-OH or C₈-OH),7.80(1H,dd,J=2.0,8.0Hz,C₅-H),7.72(1H,dd,J=8.0,8.0Hz,C₆-H),7.69(1H,d,J=1.2Hz,C₄-H),7.38(1H,dd,J=2.0,8.0Hz,C₇-H),7.29(1H,d,J=1.2Hz,C₂-H),4.63(2H,d,J=5.6Hz,-CH₂OH)。 ^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} :115.5s(C_{1a}),161.2s(C₁),119.0d(C₂),153.3s(C₃),116.7d(C₄),132.7s(C_{4a}),133.0s(C_{5a}),120.3d(C₅),136.9d(C₆),124.0d(C₇),160.9s(C₈),114.1s(C_{8a}),191.2s(C₉),181.0s(C₁₀),61.8t(CH₂OH)。根据上述数据确定化合物 III 为芦荟大黄素。

化合物 IV:橙黄色针晶(EtOH),mp、EI-MS、IR、UV、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据同前报^[5]。因此,确定化合物 IV 为大黄素。

化合物 V:EI-MS、IR、UV、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据同前报^[5]。因此,确定化合物 V 为大黄酚 8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷。

化合物 VI:黄色针晶(MeOH),EI-MS、IR、UV、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据同前报^[5]。因此,确定化合物 VI 为大黄素甲醚 8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷。

化合物 VII:黄色粉末,IR_{max} cm⁻¹(KBr):3 345(OH),1 732(游离 C=O),1 640(螯合 C=O),1 582,1 447,1 076(糖 C-O);UV λ_{max} nm (log ϵ)(MeOH):222(4.2),253(3.1),283(1.2);EI-MS m/z:432[M⁺],270[M⁺-glc];FAB-MS:m/z 432[M⁺]; ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} :12.89

(1H, s, C₁-OH), 7.88 (1H, dd, J = 1.5, 7.7Hz, C₅-H), 7.86 (1H, dd, J = 7.7, 8.0Hz, C₆-H), 7.71 (1H, dd, J = 1.5, 8.1Hz, C₇-H), 7.65 (1H, d, J = 1.0Hz, C₄-H), 7.27 (1H, d, J = 1.0Hz, C₂-H), 5.17 (1H, d, J = 7.7Hz, anomeric H), 4.61 (2H, s, CH₂OH), 3.71 (1H, dd, J = 5.6, 10.3Hz, G-6-Ha), 3.50 (1H, dd, J = 5.9, 11.9Hz, G-6-Hb), 3.46 (1H, dd, J = 3.2, 8.5Hz, G-2-H), 3.43 (1H, dd, J = 3.4, 8.1Hz, G-5-H), 3.31 (1H, dd, J = 5.3, 9.0Hz, G-3-H), 3.24 (1H, dd, J = 5.1, 9.2Hz, G-4-H), 2.43 (3H, s, Me), ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} : 115.4s (C_{1a}), 161.6s (C₁), 120.7d (C₂), 152.2s (C₃), 116.0d (C₄), 132.2s (C_{4a}), 134.8s (C_{5a}), 120.6d (C₅), 135.9d (C₆), 122.4d (C₇), 158.2s (C₈), 115.4s (C_{8a}), 187.5s (C₉), 182.1s (C₁₀), 62.0t (CH₂OH), 100.5d (G-C₁), 73.3d (G-C₂), 76.5d (G-C₃), 69.5d (G-C₄), 77.2d (G-C₅), 60.6t (G-C₆)。根据上述数据确定化合物Ⅶ为芦荟大黄素 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷。

化合物Ⅷ:黄色粉末, EI-MS、IR、UV、¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据同前报^[5]。因此,确定化合物Ⅷ为大黄素 8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷。

化合物Ⅸ:黄色针晶(升华), mp 321 ℃ ~ 322 ℃; IR_{max} cm⁻¹ (KBr) : 3 416 (OH), 1 746 (游离 C=O), 1 637 (螯合 C=O); UVλ_{max} nm (log ε) MeOH : 229 (4.1), 258 (3.2); EI-MS m/z : 284 [M⁺], 256 [M⁺ - CO], 239 [M⁺ - COOH]; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} : 11.91 (2H, s, C_{1,8}-OH), 8.12 (1H, d, J = 1.3Hz, C₄-H), 7.83 (1H, dd, J = 7.6, 7.9Hz, C₅-H), 7.76 (1H, d, J = 1.3Hz, C₂-H), 7.73 (1H, d, J = 6.8Hz, C₅-H), 7.40 (1H, d, J = 8.3Hz, C₇-H), ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} : 118.3s (C_{1a}), 167.7s (C₁), 124.3d (C₂), 137.8s (C₃), 118.4d (C₄), 132.8s (C_{4a}), 133.4s (C_{5a}),

123.8d (C₅), 137.2d (C₆), 119.1d (C₇), 161.0s (C₈), 115.8 (C_{8a}), 190.8s (C₉), 180.5s (C₁₀), 165.0s (COOH)。根据上述数据确定化合物Ⅸ为大黄素。

化合物 X:黄色粉末 [α]_D²⁵ + 15.1° (c, 1.0, MeOH), IR_{max} cm⁻¹ (KBr) : 3 417 (OH), 1 728 (游离-COOH), 1 670 (游离 C=O), 1 628 (螯合 C=O), 1 587, 1 445, 1 242, 1 072 (糖 C=O); UVλ_{max} nm (log ε) EtOH : 221 (4.1), 256 (2.2), 282 (1.9); EI-MS m/z : 254 [M⁺ - (6'-O-malonyl-glucose) = chryso-phenol], 226 [254 - CO]; FAB-MS m/z : 502 [M⁺]; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} : 12.80 (1H, s, C₁-OH), 7.89 (1H, dd, J = 7.2, 8.2Hz, C₅-H), 7.83 (1H, dd, J = 1.2, 6.8Hz, C₅-H), 7.71 (1H, dd, J = 1.2, 8.6Hz, C₇-H), 7.45 (1H, d, J = 1.2Hz, C₄-H), 7.16 (1H, d, J = 1.2Hz, C₂-H), 5.14 (1H, d, J = 7.7Hz, anomeric H), 4.36 (1H, dd, J = 11.6, 12.0Hz, G-6-Ha), 4.03 (1H, dd, J = 7.3, 12.0Hz, G-6-Hb), 3.69 (1H, dd, J = 7.5, 8.5Hz, G-5-H), 3.46 (1H, dd, J = 2.9, 8.5Hz, G-2-H), 3.37 (1H, dd, J = 5.6, 8.8Hz, G-3-H), 3.36 (2H, s, -CO-CH₂-CO-), 3.24 (1H, dd, J = 5.3, 9.2Hz, G-4-H), 2.41 (3H, s, Me), ¹³C NMR: 见表 1。

化合物 V ~ Ⅷ的酸水解:取化合物 V ~ Ⅷ各 10 mg 溶解在 10% H₂SO₄ (5 mL) 中,在沸水浴加热 40 min。然后,冷却、用蒸馏水稀释、通过 Amberlite IR-45 柱,收集洗脱液,用氯仿萃取,分别得到氯仿层和水层。从氯仿层得到相应的配基,从水层得到相应的单糖,经与标准品对照进行鉴定。

参考文献

- 1 北京医科大学学报编辑部. 北京医科大学学报, 1993, 25(5)(增刊)《大黄专辑》
- 2 吴家坤,等. 西北植物学报, 1992, 12(4): 309
- 3 胡军,等. 西北药学杂志, 1997, 12(4): 153
- 4 段丹霞,等. 北京医科大学学报, 1993, 25(5): 156(增刊)
- 5 杨秀伟,等. 中草药, 1998, 29(1): 5

(1997-10-22 收稿)

Studies on Rhubarb 1. A New Malonylanthraquinone Glycoside from the Rhizomes of Qinling Rhubarb (*Rheum qinlingense*)

Yang Xiuwei, Zhao Jing, Zhang Yan, *et al* (National Research Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Beijing Medical University, Beijing 100083)

Abstract From the rhizomes of *Rheum qinlingense* Y. K. Yang, D. K. Zhang et J. K. Wu, a new anthraquinone, named chrysophanol-8-O- β -D-(6'-malonyl)glucopyranoside (X), was isolated together with nine known compounds, *i. e.* chrysophanol (I), physcione (II), aloe-emodin (III), emodin (IV), chrysophanol-8-O- β -D-glucopyranoside (V), physcione-8-O- β -D-glucopyranoside (VI), aloe-emodin-8-O- β -D-glucopyranoside (VII), emodin-8-O- β -D-glucopyranoside (VIII), and rhein (IX). Their structures were determined by spectroscopic means. Compounds VI, VII and VIII were isolated for the first time from the rhizomes of *R. qinlingense*.

Key Words *Polygonaceae* Rhizomes of *Rheum qinlingense* Anthraquinone chrysophanol-8-O- β -D-(6'-O-malonyl)glucopyranoside

罗汉果根化学成分的研究(II)[△]

广西中医药研究所(南宁 530022) 王雪芬* 卢文杰 陈家源 李宇红 龚敏阳**

中国医学科学院 药物研究所 吕 杨 吴 楠 郑启泰
中国协和医科大学

摘 要 从葫芦科植物罗汉果 *Siraitia grosvenori* (Swingle) C. Jeffery 根的脂溶性部位, 分离并鉴定另 2 个新的葫芦烷型失碳三萜酸罗汉果酸丙(siraitic acid C)和罗汉果酸丁(siraitic acid D)。

关键词 罗汉果根 三萜酸 罗汉果酸丙 罗汉果酸丁

前文^[1]报道从葫芦科植物罗汉果 *Siraitia grosvenori* (Swingle) C. Jeffery 根分离鉴定 2 个新的失碳三萜酸罗汉果酸甲和罗汉果酸乙, 属葫芦烷型化合物, 现报道其醋酸乙酯部位经硅胶柱层析分离得到的另 2 个同类型的三萜成分(结晶 V、VI)和 1 个甙(结晶 VII)。

结晶 VI 为白色柱状结晶, HRMS m/z 456.2881(M^+), 分子式为 $C_{28}H_{40}O_5$, $[\alpha]_D^{15.5} +134.0^\circ(c, 0.42, EtOH)$, 紫外光谱 $\lambda_{max}(EtOH)$ 250nm (log ϵ 4.20)。红外光谱显示羟基、羧基、羰基、烯键、甲基和亚甲基的特征吸收。¹H 核磁共振谱给出 5 个叔甲基信号 δ 0.78(s)、0.98(s)、1.15(s)、1.79(s)和 1.84

(s), 5 个特征质子信号 δ 1.49(1H, m)、1.62(1H, br t, $J = 7.6Hz$)、2.17(1H, br d, $J = 11.3Hz$)、2.62(1H, m)、6.87(1H, t, $J = 3.4Hz$), 以及羟基信号 δ 4.79(1H, br s, 加 D_2O 消失), δ 1.50~2.90 为多重峰。¹³C 核磁共振谱表明结晶 VI 具有 5 个伯碳、9 个仲碳、5 个叔碳和 9 个季碳, 其中 1 个羧基 δ 169.1, 2 个羰基 δ 210.4、198.4, 1 个连羟基碳 δ 72.9, 3 个连烯键的季碳原子 δ 157.2、128.9、126.8 和 1 个连烯键的叔碳原子 δ 141.5(见表 1)。不饱和度为 9。上述数据提示, 结晶 VI 应为失碳三萜酸, 比典型的葫芦型四环三萜少 2 个甲基, 取代基有 1 个羟基, 1 个羧基和 2 个羰基, 此外有 2 个烯键。与前文

* Address: Wang Xuefen, Guangxi Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Nanning

** 广西中医学院毕业实习生

[△] 国家自然科学基金资助项目