

· 有效成分 ·

灯盏花中两个新化合物的分离和鉴定

张卫东¹, 陈万生¹, 王永红¹, 刘文庸¹, 孔德云², 李惠庭², HA Thi Bang Tam^{3*}

(1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 上海医药工业研究院, 上海 200040; 3. 法国图卢兹大学药学院)

摘要: 目的 探索菊科植物灯盏花 *Erigeron breviscapus* 的化学成分。方法 采用各种色谱分离技术, 理化常数和光谱分析鉴定了化合物的结构。结果 从灯盏花的乙醇提取物中分得了2个化合物, 经光谱学分析鉴定它们的结构分别为: 1-羟基-2, 3, 5-三甲氧基吡喃酮(1-hydroxy-2, 3, 5-trimethoxy xanthone, V), 1-(2'-吡喃酮)-6-咖啡酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷(1-(2'- γ -pyranone)-6-caffeoyl- α -D-pyranoglucose, VI)。结论 化合物V, VI为新化合物。化合物VI对TNF- α 诱导的内皮细胞粘附有一定的抑制作用。提示它对缺血再灌注损伤有保护作用。

关键词: 灯盏花; 1-羟基-2, 3, 5-三甲氧基吡喃酮; 1-(2'-吡喃酮)-6-咖啡酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷

中图分类号: R 284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)07-0577-03

Isolation and identification of two new compounds from *Erigeron breviscapus*ZHANG Wei-dong¹, CHEN Wan-sheng¹, WANG Yong-hong¹, LIU Wen-yong¹, KONG De-yun², LI Hui-ting², HA Thi Bang Tam³

(1. College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China; 3. Faculte Des Sciences Pharmaceutiques, Universite Paul Sabatier, 31062 Toulouse, France)

Abstract: **Object** To investigate the chemical constituents of *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz. (Compositae). **Methods** Compounds were isolated from the ethanolic extract with column chromatography and identified on the basis of spectral analysis (IR, EI-MS, FAB-MS, ¹HNMR, ¹³CNMR, 2DNMR) and physiochemical properties. **Results** Two compounds were identified as 1-hydroxy-2, 3, 5-trimethoxy xanthone (V), and 1-(2'- γ -pyranone)-6-caffeoyl- α -D-pyranoglucose (VI). **Conclusion** Both of the two compounds were new. Compound VI showed inhibitory effects on the adhesion of endothelial induced by TNF- α indicating its protective effect against injury due to ischemic reperfusion.

Key words: *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz.; 1-hydroxy-2, 3, 5-trimethoxy xanthone; 1-(2'- γ -pyranone)-6-caffeoyl- α -D-pyranoglucose

灯盏花, 又名灯盏细辛, 为菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz. 的全草。主要分布于我国西南等省区。民间认为它具有散寒解表, 止痛舒络, 活血治瘫的功效^[1]。在临床上主要用于治疗高血压、脑栓塞、多发性神经炎、慢性蛛网膜炎等脑血管意外所致的瘫痪症^[2]。灯盏花的化学成分鉴定有黄酮、吡喃酮、倍半萜、酚酸类化合物, 前报^[3]报道了从灯盏花中分离得到的4个黄酮苷类化学成分, 本文报道2个新化合物1-羟基-2, 3, 5-三甲氧基吡喃酮(1-hydroxy-2, 3, 5-trimethoxy xanthone, V), 1-(2'-吡喃酮)-6-咖啡酰基- α -D-吡喃葡萄糖苷[1-(2'- γ -pyranone)-6-caffeoyl- α -D-pyranoglucose, VI]的分离和结构鉴定, 它们的化学结构式见图1。

noglucose, VI] 的分离和结构鉴定, 它们的化学结构式见图1。

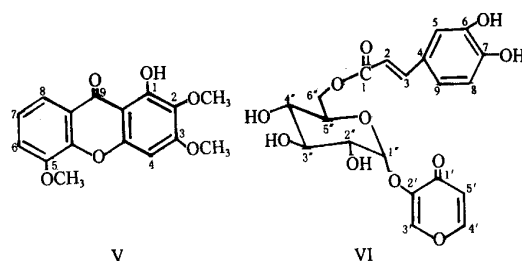


图1 化合物V和VI的化学结构式

1 仪器与试剂

熔点用 ZMD 83-1 型电热熔点测定仪(未校

* 收稿日期: 2000-10-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 No29972054

作者简介: 张卫东(1966-), 男, 副教授, 1988年毕业于第二军医大学药学院。1998年于上海医药工业研究院获得博士学位, 1998~1999年法国图卢兹大学药学院访问学者, 主要从事中药有效成分及新药研究开发。负责国家自然科学基金, 国家新药基金多项, 在国内外核心期刊上发表论文40余篇。

正), 红外光谱用 Hitachi 275-50 型红外仪测定, 质谱用 Varian MAT 212 型质谱仪测定, 核磁共振谱用 Bruker AC-300P 型核磁共振仪测定, 以 TMS 为内标。色谱用硅胶为青岛海洋化工厂产品。

灯盏花采自云南省昆明市, 由第二军医大学药学院生药教研室秦路平副教授鉴定为 *Erigeron breviscapus*。

2 提取与分离

灯盏花全草 50 kg, 用 80% 乙醇渗漉提取后, 减压回收乙醇后用水分散, 依次用石油醚、氯仿、乙酸乙酯、正丁醇萃取。氯仿层经反复硅胶柱层析, 洗脱剂为 Petrol-EtOAc (2:1~1:1), 得化合物 V (28 mg), 正丁醇部分用大孔吸附树脂层析, 依次用水, 20%、50%、80% EtOH 洗脱得到 5 个部位, 20% 乙醇洗脱部分用硅胶柱层析, CHCl₃-MeOH (2:1) 洗脱, 再用 Sephadex LH-20 层析, MeOH-H₂O 洗脱, 得化合物 VI (29 mg)。

3 结构鉴定

化合物 V: 淡黄色粉末, mp 227 °C~228 °C。EI-MS 得分子量为 302。结合 ¹H, ¹³CNMR, DEPT 和 MS 推测分子式为 C₁₆H₁₄O₆。盐酸镁粉反应显橙红色。UV λ_{max} (MeOH) nm: 208, 242, 322, 361。显示吡喃酮类化合物的特征吸收^[4]。¹HNMR 可以看出分子中含有 3 个甲氧基 (δ 3.24, 3.43, 3.96, s, 9 H) 及 4 个不饱和氢 (δ 6.27, s, 1 H; 6.63, d, J= 9 Hz, 1 H; 6.92, J= 9, 9.6 Hz, t, 1 H; 8.08, d, J= 9.6 Hz, 1 H), 一个酚羟基 (δ 13.5, s), ¹³CNMR 显示 16 个碳的信号, 其中有 3 个甲氧基 (δ 60.4, 55.6, 55.5), DEPT 谱也显示, 吡喃酮骨架上存在 4 个次甲基信号, 说明另有 4 个氢被 3 个甲氧基、1 个酚羟基取代。为了确定取代基的位置, 从不饱和氢的偶合情况来看, 环中的 4 个不饱和氢分别为 3 个邻位氢和 1 个单氢。我们做了 NOE 差谱: 照射 δ 3.25 (3-OCH₃) 的甲氧基上质子, 只有 δ 6.27 (4-H) 的单氢有增益, 说明在这个芳环上芳氢只有 1 个, 且旁边只连有 1 个甲氧基。照射 δ 3.43 (5-OCH₃) 甲氧基质子, δ 6.63 (6-H) 质子有增益, 说明在另一个芳环上有 1 甲氧基取代, 照射 δ 3.97 (2-OCH₃), 对芳氢无影响, 说明它的两侧无芳氢。根据分子中只有 4 个取代基, 这样可以确定吡喃酮的两侧芳环上, 一侧为 2 个甲氧基 1 个羟基取代, 另一侧只有 1 个甲氧基取代。由 HMBC 谱可以看出, 羰基 (δ 181.32) 只与 δ 8.08 的氢有相关点, 说明 8 位为一芳氢 (δ 8.08, d), 而 1 位无芳氢。从 ¹HNMR 谱确定左侧环上有 3 个邻位氢

取代, 所以甲氧基位于 5 位。右侧环中, 由 HMBC、HMQC 确定与甲氧基相连的 2 个碳为 δ 160.44, δ 132.83, 它们都与酚羟基氢和 δ 6.27 (4-H) 的单芳氢有相关, 所以, 应位于 2, 3 位, 由于 1 位无芳氢, 只能为酚羟基, 所以芳氢位于 4 位。确定结构为 1-羟基-2, 3, 5-三甲氧基吡喃酮 (光谱数据见表 1)。

表 1 化合物 V 的 NMR 数据

H	δ	J _{Hz}	C	δ
1			1	155.34
2			2	132.83
3			3	160.44
4	6.27 (s)		4	90.95
5			5	148.60
6	6.63 (d)	9.0 Hz	6	115.13
7	6.92 (t)	9.0 Hz, 9.6 Hz	7	123.34
8	8.08 (d)	9.6 Hz	8	116.95
9			9	181.32
2-OCH ₃	3.97 (s)		2-OCH ₃	60.37
3-OCH ₃	3.25 (s)		3-OCH ₃	55.46
5-OCH ₃	3.43 (s)		5-OCH ₃	55.56

化合物 VI: 淡黄色粉末, mp 145 °C~146 °C。FAB 得分子量为 436。结合 ¹H, ¹³CNMR, DEPT 和 MS 推测分子式为 C₂₀H₂₀O₁₁。¹³CNMR 显示由一个糖和一个 14 个碳原子的苷元结构组成, 从 DEPT 谱可以看出, 苷元分子中有 8 个季碳, 6 个次甲基碳。¹HNMR 显示了苷元中 8 个不饱和氢的信号和两个酚羟基信号 (δ 9.57, s; 9.18, s)。从这些信号结合 ¹³CNMR 及 DEPT 可以看出苷元分子中含有一咖啡酰基^[5] (H 的信号为 δ 6.26, d, J= 16.6, H-2; 7.55, d, J= 16.6, H-3; 7.05, d, J= 1.1, H-5; 6.77, d, J= 8.1, H-8; 6.99, d, J= 8.1, H-9)。而其余信号 (8.22, s, H-3; 8.02, d, J= 6.5, H-4; 6.47, d, J= 6.5, H-5), 结合 ¹³CNMR, DEPT 及 ¹H-¹³CCOSY 说明苷元分子中含有一个 2-羟基-γ-吡喃酮^[6]。糖的 ¹³CNMR (δ 99.06, 74.65, 77.09, 71.50, 75.84, 66.41) 以及端基氢的 ¹HNMR 信号 (δ 4.76, d, J= 2.8) 说明为 α-D-葡萄糖^[7], 而且可被麦芽糖酶水解, 也说明为 α-苷键。通过 HMBC 可以看出咖啡酰上的羰基 (δ 168.87) 与糖的 6 位氢 (δ 4.16) 有相关点, 所以咖啡酰 α-基与糖的 6 位相连接, 而 γ-吡喃酮的 2 位碳向低场位移约 δ 5, 说明 γ-吡喃酮与糖于 2 位成苷。据此推断化合物 VI 为 1-(2-γ-吡喃酮)-6-咖啡酰基-α-D-吡喃葡萄糖苷 (NMR 数据见表 2)。

在细胞粘附的影响实验中, CMSMC 对 MNC 有一定的基础粘附, 但小于 15%, 血 CMSMC 经 TNF-α (200 U/mL) 处理 4 h 后, 对 MNC 粘附明显增加, 将化合物 VI (10 mg · L⁻¹) 与 TNF-α 共孵 4

表 2 化合物VI的 NMR 数据(CD₃OD)

H	δ	J _{HZ}	C	δ
2	6.26(d)	16.6	1	168.87
3	7.55(d)	16.6	2	114.74
5	7.05(d)	1.1	3	146.45
8	6.77(d)	8.1	4	127.67
9	6.99(d)	8.1	5	115.22
3'	8.22(s)		6	146.89
4'	8.02(d)	6.5	7	149.66
5'	6.47(d)	6.5	8	116.53
1''	4.76(d)	2.8	9	123.07
			1'	173.97
			2'	146.30
			3'	145.79
			4'	157.92
			5'	117.04
			1''	99.06
			2''	74.65
			3''	77.09
			4''	71.50
			5''	75.84
			6''	66.41

h,可明显减少TNF-α诱导的CMSMC对MNC的

粘附作用($P < 0.01$)。提示它可能为灯盏花治疗脑血管疾病的作用机制之一,这为进一步的药物开发提供了理论依据。

致谢:质谱由上海医药工业研究院王慧敏高级工程师测定,核磁共振和红外光谱由第二军医大学药学院测试中心杨根金老师测定。部分核磁共振工作由法国图卢兹大学化学系Merck先生完成。

参考文献:

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海人民出版社, 1997, 948.

[2] 云南第一人民医院. 治疗瘫痪的中草药——灯盏花[J]. 中草药通讯, 1972, 3(2): 47-48.

[3] 张卫东, 陈万生, 王永红, 等. 灯盏花黄酮苷化学成分的研究[J]. 中草药, 2000, 31(8): 565-566.

[4] 施耀曾, 孙祥祯, 燕燕灏. 有机化合物光谱和化学鉴定[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1988.

[5] Yue J M, Lin Z W, Sun H D. A new caffeoyl conjugate from *Erigeron breviscapus* [J]. Chin Chem Lett, 1997, 8(3): 225-227.

[6] 胡昌奇, 张德成, 李程. 灯盏花中一种新的吡喃酮苷[J]. 上海医科大学学报, 1987, 14(3): 132.

[7] 徐任生. 天然产物化学[M]. 北京: 科学出版社, 1993.

New alkaloid isolated from *Fritillaria pallidiflora*

ZENG Ling-jie, LI Ping*

(Department of Pharmacognosy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 210038, China)

Abstract: **Object** To elucidate the structure of a new alkaloid isolated from *Fritillaria pallidiflora* Schrenk. **Methods** By means of IR, MS and NMR. **Results** The new alkaloid was ascertained as *N*-(1', 4'-dihydroxy-1', 2', 3', 4'-tetrahydronaphthyl)-propyl-*N*-diphenylmethyl-*N*-3, 3-dimethylbutylamine. **Conclusion** This alkaloid was found for the first time from the natural plant. Its skeleton and structure is very different from all known *Fritillaria* alkaloids.

Key words: *Fritillaria pallidiflora* Schrenk; structure elucidation; *N*-(1', 4'-dihydroxy-1', 2', 3', 4'-tetrahydronaphthyl)-propyl-*N*-diphenylmethyl-*N*-3, 3-dimethylbutylamine

摘要: 目的 确证从伊贝母中分离得到一种新的生物碱的结构。方法 IR, MS 及 NMR。结果 其结构被鉴定为 *N*-(1', 4'-二羟基-1', 2', 3', 4'-四氢化萘基)-丙基-*N*-二苯基甲基-*N*-3, 3-二甲基丁胺。结论 这种生物碱为首次从植物中分离得到, 它在骨架结构上与已知的贝母生物碱截然不同。
关键词: 伊贝母; 结构解析; *N*-(1', 4'-二羟基-1', 2', 3', 4'-四氢化萘基)-丙基-*N*-二苯基甲基-*N*-3, 3-二甲基丁胺
中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)07-0579-03

1 Introduction

The bulb of *Fritillaria* plants (Chinese name Beimu) is a traditional Chinese medicine commonly

used as antitussive and expectorant. The active constituents of this medicine are the alkaloids confirmed by chemical and pharmacological studies^[1].

* 收稿日期: 2000-10-12
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30070886)
作者简介: 曾令杰(1970-), 男, 湖南邵阳人, 理学博士。研究方向: 中药质量标准及活性成分研究。 Email: ljzeng@soon.com
联系作者: 李萍, 女, 中国药科大学博士生导师、教授, 从事中药的活性成分及质量评价研究。