

• 化学成分 •

清脑宣窍方有效部位的两个新化合物研究

李 霄, 石任兵*, 刘 斌, 陈玉平, 孙建宁

(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

摘要:目的 研究清脑宣窍方有效部位的化学成分。方法 大孔树脂、硅胶、聚酰胺等色谱方法分离, 波谱法鉴定结构。结果 从清脑宣窍方有效部位中分离得到两个化合物, 其化学结构分别鉴定为达玛-24(25)-烯-3 β , 12 β , 20(S)-三醇-6-O-(6-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-20-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(I)、2, 6, 11, 15-四甲基-2, 4, 6, 8, 10, 12, 14-十六烯单乙酯(II)。结论 两个化合物均为新化合物, 分别命名为三七皂苷 Rt(I) 和藏红花酸单乙酯(II)。

关键词: 清脑宣窍方; 有效部位; 化学成分

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)09-1287-03

Two new compounds from active fractions of Qingnao Xuanqiao Formula

LI Xiao, SHI Ren-bing, LIU Bin, CHEN Yu-ping, SUN Jian-ning

(College of Chinese Materia Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents from the active fractions of Qingnao Xuanqiao Formula. **Methods** Isolations were carried out by chromatography on macroporous resin, silica gel, and polyamide, and the structures were identified by spectral data. **Results** Two compounds in the active fractions of Qingnao Xuanqiao Formula were isolated and identified as dammar-24(25)-ene-3 β , 12 β , 20(S)-triol-6-O-[6-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-20-O- β -D-glucopyranoside (I), monoethyl 2, 6, 11, 15-tetramethyl 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14-hexadecenedioate (2E, 4E, 6E, 8E, 10E, 12E, 14E) (II). **Conclusion** The two compounds are new compounds named as notoginsenoside Rt (I) and monoethyl crocetin ester (II).

Key words: Qingnao Xuanqiao Formula; active fraction; chemical constituents

清脑宣窍方为现代名中医经验方, 由栀子、三七等中药组成, 具有清热解毒、活络宣窍之功效, 药理与临床证明对缺血性脑中风具有良好疗效。笔者运用复方有效部位研究思路与方法^[1], 对清脑宣窍方治疗脑中风的有效部位进行了分离富集, 并对其化学成分进行了系统研究。共从中分离鉴定出 28 个化合物^[2], 其中 2 个为新化合物, 本研究报道这 2 个新化合物的提取分离和结构鉴定。

化合物 I: 白色无定形粉末, mp 167~168 °C, Molish 反应阳性, Liebermann-Burchard 反应阳性。HRESI-MS 给出分子离子峰: m/z 841.496 9 [M-1]⁻, 计算值 841.495 4, 结合 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 确定分子式为 C₄₄H₇₂O₁₅。IR 光谱显示含有羰基 (1 738 cm⁻¹) 及羟基 (3 404 cm⁻¹)。¹H-NMR

(C₅D₅N, 500 MHz) 谱在高场区域给出了 9 个甲基信号 δ : 0.94 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 此外还给出了 2 个糖的端基质子信号 δ : 5.02 (1H, d, $J=8$ Hz), 5.20 (1H, d, $J=7.5$ Hz) 和 1 个三取代烯氢质子信号 δ : 5.21 (1H, t)。¹³C-NMR (C₅D₅N, 125 MHz) 谱给出了 44 个碳信号, 其中 δ 170.9 也示有一个羰基存在, 与 IR 光谱吻合; 烯碳信号只有 δ 125.9 和 130.9, 与达玛烷型三萜皂苷特征的 24, 25 位烯碳信号相吻合, 以上信息提示该化合物为达玛烷型三萜皂苷。根据达玛烷型三萜皂苷的碳谱规律^[3~6], 结合糖的端基碳信号 δ 105.9, 98.2 及骨架碳信号 δ 83.2 (C-20), 61.4 (C-5), 45.4 (C-4), 推测该化合物是在 C-20 位

收稿日期: 2007-01-05

基金项目: 北京市教育委员会产学研合作项目 (2004BGJ004)

作者简介: 李 霄 (1968-), 男, 博士, 现在北京工业大学生命科学与生物工程学院病毒药理室工作, 助理研究员, 从事天然药物化学成分及抗 HIV 活性成分研究。 Tel: (010) 67396212 E-mail: lixiao@bjut.edu.cn

* 通讯作者 石任兵 Tel: (010) 84738605 E-mail: shirb@126.com

和 C-6 位上各连有一单糖的达玛烷型三萜皂苷,糖部分经酸水解,薄层色谱检识,与标准糖对照鉴定为葡萄糖。比较该化合物与人参皂苷 R_g 碳谱数据,发现该化合物其中的一个葡萄糖的 C-6' 位向低场位移至 δ 65.20,提示连有其他基团,HMBC 显示羰基与甲基氢信号(δ 2.06)和葡萄糖 C-6' 位氢信号(δ 5.05)存在远程相关,在 ^1H - ^1H COSY 谱上通过葡萄糖 H-6' 可以找到葡萄糖 H-5', 在 HMBC 谱上可以看到葡萄糖 H-1' 与葡萄糖 C-5' 和骨架 C-6 存在远程相关,说明乙酰基连在与骨架 C-6 相连的葡萄糖的 6 位上。该化合物的 ^1H - ^1H COSY 和 ^{13}C -NMR 数据归属见表 1,根据糖端基质子偶合常数 J -H-1' ($J=8$ Hz), H-1'' ($J=7.5$ Hz) 判断葡萄糖的构型均为 β 型。综上所述,化合物 I 的结构鉴定为达玛-24(25)-烯-3 β ,12 β ,20(S)-三醇-6-O-(6-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖)-20-O- β -D-吡喃葡萄糖苷。该化合物未见文献报道,命名为三七皂苷 R₁, 结构见图 1。

表 1 化合物 I 的 ^{13}C -NMR 和 ^1H -NMR 数据Table 1 ^{13}C -NMR and ^1H -NMR Data of compound I

碳位	^{13}C -NMR	^1H -NMR	碳位	^{13}C -NMR	^1H -NMR
1	39.4	0.98 1.74	23	23.1	2.22 2.51
2	26.5	1.37 1.82	24	125.9	5.23
3	78.5	3.48	25	130.9	
4	40.3		26	25.7	1.57
5	61.4	1.41	27	17.7	1.57
6	79.5	4.38	28	31.5	2.05
7	45.4	1.96 2.45	29	16.5	1.55
8	41.2		30	17.3	0.94
9	50.0	1.54	C=O	170.9	
10	39.7		CH ₃	20.9	2.06
11	31.0	1.75 2.18	1'	105.9	5.02
12	70.1	4.2	2'	75.3	4.05
13	49.3	2.04	3'	79.3	4.20
14	51.3		4'	71.6	4.21
15	30.8	1.18 1.55	5'	75.1	4.02
16	27.9	1.83 1.91	6'	65.2	4.63 5.05
17	51.4	2.57	1''	98.2	5.19
18	17.5	1.21	2''	71.4	3.98
19	17.5	1.05	3''	79.2	4.23
20	83.2		4''	71.6	4.18
21	22.3	1.62	5''	78.2	3.95
22	36.1	1.84 2.41	6''	62.9	4.33 4.5

化合物 I: 红色结晶, mp 170~174 °C, 易溶于氯仿。HRESI-MS 给出分子离子峰: m/z 355.191 4 [$M-1$]⁻, 计算值 355.191 5, 结合 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 确定分子式为 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4$ 。 ^1H -NMR (DMSO, 500 MHz) 谱给出 δ : 1.24 (3H, -CH₃), 1.98 (12H, -4 $\times$ CH₃), 4.15 (2H, q, -CH₂), 12.24 (1H, s, -COOH), 另外在 δ 6~8 还给出 10 个烯氢信号。化合物 I ^{13}C -NMR (DMSO, 125 MHz) 谱与藏红花酸

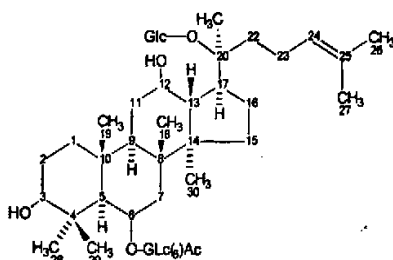


图 1 化合物 I 的结构

Fig. 1 Structure of compound I

^{13}C -NMR 谱 δ : 169.1 (C-1, 16), 143.4 (C-3, 14), 138.1 (C-5, 12), 136.7 (C-6, 11), 135.5 (C-7, 10), 131.6 (C-8, 9), 126.9 (C-2, 15), 124.1 (C-4, 13)^[7] 比较, 化合物 I 碳谱在低场区出现成对碳信号 δ 169.6, 167.9; 144.4, 143.8; 138.9, 138.5; 137.3, 137.1; 136.1, 135.8; 132.2, 132.1; 127.4, 126.5; 124.6, 124.3, 说明该化合物结构与藏红花酸类似, 且连有其他基团, ^{13}C -NMR δ 60.6 提示有一个连氧碳存在, DEPT 谱显示其为仲碳信号, 化合物 I 的 ^{13}C -NMR 数据见表 2。此外, DEPT 谱还提示有 4 个季碳信号 137.3, 137.1, 127.4, 126.5; 与藏红花酸碳谱比较, 高场区还多一个甲基信号, 综合以上信息, 推断化合物 I 结构为 2,6,11,15-四甲基-2,4,6,8,10,12,14-十六烯单乙酯, 该化合物未见文献报道, 命名为藏红花酸单乙酯, 结构见图 2。

表 2 化合物 I 的 ^{13}C -NMR 数据Table 2 ^{13}C -NMR Data of compound I

碳位	^{13}C -NMR	碳位	^{13}C -NMR
1	167.9	12	138.9
2	126.5	13	124.6
3	143.7	14	144.4
4	124.3	15	127.4
5	138.5	16	169.9
6	137.1	17	13
7	135.7	18	13.2
8	132.1	19	13.2
9	132.3	20	13
10	136.1	CH ₂	60.6
11	137.3	CH ₃	14.7

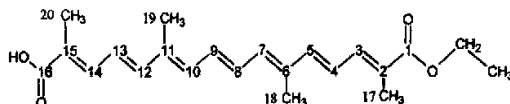


图 2 化合物 II 的结构

Fig. 2 Structure of compound II

1 仪器与材料

Fisher-Johns 熔点测定仪; ESQUIRE-LC 型质谱仪; Bruker-AVANCE DRX-500 型核磁共振仪, 500 MHz, TMS 为内标; Q 型大孔树脂, 南开大

学化工厂;柱色谱硅胶及薄层硅胶,青岛海洋化工厂;聚酰胺(100~200目),浙江省台州市路桥四甲生化塑料厂; C_{18} 反相填料(80~100 μ),北京金欧亚科技发展公司;三七、栀子药材,由北京同仁堂股份有限公司提供,经北京中医药大学中药学院生药系刘春生副教授鉴定分别为三七 *Panax notoginseng* (Burk). F. H. Chen 的干燥根及根茎,栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实;药材标本保存于北京中医药大学中药化学系;显色剂:10%硫酸乙醇溶液。

2 提取与分离

按处方比例取栀子、三七药材 10 kg,稀醇回流提取,减压回收溶剂。浓缩物加适量水分散,通过处理好的 Q 型大孔树脂柱吸附,收集稀醇洗脱液,减压回收溶剂,得有效部位。取有效部位 600 g,用硅胶柱色谱分离,氯仿-甲醇(19:1~0:1)梯度洗脱,洗脱液经薄层检识后,合并为 10 个组分(I~X)。其中组分Ⅶ经硅胶、反相 C_{18} 、聚酰胺柱色谱等反复分离,得到化合物 I (20.0 mg);组分 I 经硅胶柱色谱分离,石油醚-丙酮洗脱,得到化合物 II (26.5 mg)。

3 结构鉴定

化合物 I:白色无定形粉末,mp 167~168 $^{\circ}$ C, Molish 反应阳性, Liebermann-Burchard 反应阳性。HRESI-MS m/z : 841.495 4, ESI-MS m/z : 865 $[M+Na]^+$ 。IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 404, 2 930, 2 877, 1 738, 1 247, 1 075, 1 037, 636。 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据见表 1。

化合物 II:红色结晶,mp 170~174 $^{\circ}$ C,易溶于

氯仿。HRESI-MS m/z : 355.191 4 $[M-1]^-$ 。IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 430, 3 043, 2 983, 2 923, 2 853, 1 697, 1 688, 1 275, 1 238, 1 105, 960, 740。 1H -NMR δ : 1.24 (3H, -CH₃), 1.98 (12H, 4 $\times$ CH₃), 4.15 (2H, q, -CH₂), 12.24 (1H, s, -COOH)。 ^{13}C -NMR 数据见表 2。

致谢:北京微量化学研究所涂光忠、安东各测定核磁共振谱,中国科学院化学所分析测试中心熊少祥测定质谱。

References

- [1] Liang J C, Shi R B, Liu B, et al. New research on study methods of Yinqiaosan [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 1999, 22(1): 37-38.
- [2] Li X. Study on chemical component of effective fraction of Qingnao Xuanqiao Formula [A]. *Dissertation of Doctor Degree of Beijing University of Traditional Chinese Medicine* (北京中医药大学博士论文) [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2005.
- [3] Matsuura H, Kasai R, Tanaka O, et al. Further studies on dammarane-saponins of Sanchi-Ginseng [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31(7): 2281-2287.
- [4] Tanaka O, Yahara S. Dammarane saponins of leaves of *Panax pseudo-ginseng* [J]. *Phytochemistry*, 1978, (17): 1353-1358.
- [5] Zhou J, Wu M Z, Taniyasu S, et al. Dammarane-saponins of Sanchi-Ginseng, root of *Panax notoginseng* F. H. Chen: Structure of new saponin, notoginsenoside-R₁ and -R₂, and identification of ginsenoside-Rg₂ and -Rh₁. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(10): 2844-2850.
- [6] Kasai R, Besso H, Tanaka O, et al. Saponins of red ginseng [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31(6): 2120-2125.
- [7] Zhu J. Study on chemical component of Huanglian Jiedu Tang on HSV virus [A]. *Dissertation of Master Degree of Beijing University of Traditional Chinese Medicine* (北京中医药大学硕士论文) [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2003.

大叶药根和茎的化学成分研究(II)

方 军,解 静,邵衣慈,钱伏刚*

(上海医药工业研究院,上海 200040)

摘 要:目的 研究大叶药 *Piper laetispicum* 根和茎的化学成分。方法 采用硅胶柱色谱分离纯化,通过波谱方法鉴定化合物结构。结果 从大叶药根和茎中分离得到 6 个化合物,分别鉴定为 *N*-异丁基-(3,4-亚甲二氧基苯)-2*E*,7*E*-九碳二烯酰胺 [*N*-isobutyl-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2*E*,7*E*-nonadienamide, I], *N*-异丁基-(*E*)-7-(3,4-亚甲二氧基苯)-七碳二烯酰胺 (pipercolosidine, II), *N*-异丁基-7-(3,4-亚甲二氧基苯)-2*E*,4*E*-七碳二烯酰胺 [*N*-isobutyl-7-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2*E*,4*E*-heptadienamide, III], 4,5-二氢茛菪明宁碱 (4,5-dihydropiperlonguminine, IV), 1-肉桂酰吡咯烷 (1-cinnamoylpyrrolidine, V), 胡椒醇 (piperitol, VI)。结论 化合物 I 为新化合物,命名为大叶药酰胺 B (laetispiamide B); 化合物 II 为首次从该植物中分离得到。

收稿日期:2007-01-25

作者简介:方 军(1979-),男,上海医药工业研究院 2003 级硕士研究生。

* 通讯作者 钱伏刚 Tel: (021) 62479808-428