

- 京: 科学出版社, 1974.
- [2] 江苏省植物研究所. 新华本草纲要 [M]. 第三卷. 上海: 上海科技出版社, 1990.
- [3] 袁珂, 贾安, 张爱莲. 少花斑鸠菊化学成分的研究 (I) [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(19): 1313-1315.
- [4] 袁珂, 俞莉. 真空薄膜浓缩装置的研制及应用研究 [J]. 分析化学, 2005, 33(9): 1358-1360.
- [5] 罗永明, 刘爱华, 余邦伟, 等. 中药草珊瑚的化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(17): 1296-1298.
- [6] 许旭东, 杨峻山. 偏斜淫羊藿的化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(3): 175-178.
- [7] 杨云裳, 何荔, 杨爱梅, 等. 藏药短穗兔耳草化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(2): 153-154.

黄芪复合剂有效部位化学成分的研究^①

师音¹, 陈娟², 戚欢阳², 师彦平^{1,2*}

(1. 兰州大学 功能有机分子化学国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 2. 中国科学院 兰州化学物理研究所 甘肃省天然药物重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 目的 研究黄芪复合剂有效部位的化学成分, 阐明其产生降血糖作用的物质基础。方法 采用硅胶、聚酰胺柱色谱进行分离、纯化, 根据化合物理化常数及核磁共振、质谱、紫外、红外光谱数据鉴定结构。结果 从黄芪复合剂水煎液的正丁醇萃取部位中分离并鉴定了 9 个化合物, 经波谱分析鉴定, 分别为 1-羟基-2, 3, 4, 6-四甲氧基呋喃酮 (I)、1-羟基-2, 3, 4, 7-四甲氧基呋喃酮 (II)、1-羟基-2, 3, 5, 7-四甲氧基呋喃酮 (III)、1-羟基-2, 3, 5-三甲氧基呋喃酮 (IV)、1-羟基-2, 3, 7-三甲氧基呋喃酮 (V)、甘草素 (VI)、甘草苷 (VII)、异甘草苷 (VIII)、棉毛黄芪皂苷 IV (IX)。化合物 I~V 为呋喃酮类化合物。结论 5 个呋喃酮类化合物均为首次从该复合剂中分离得到, 推测可能是该复合剂的活性成分。

关键词: 中药复方; 黄芪复合剂; 有效部位

中图分类号: R 284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)02-0170-03

Chemical constituents in active fraction of Radix Astragalis Formula

SHI Y in¹, CHEN Juan², QI Huan-yang², SHI Yan-ping^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Key Laboratory for Natural Medicine of Gansu Province, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

Abstract: **Objective** To study the hypoglycemic mechanism of Radix Astragalis Formula and investigate the chemical constituents in its active fraction. **Methods** The constituents were separated by means of column chromatography and their structures were identified by spectral data and compared with literature data. **Results** Nine compounds were isolated from *n*-butyl alcohol fraction of Radix Astragalis Formula and identified as five xanthenes, three flavonoids, and one triterpenoidal saponin. They are 1-hydroxy-2, 3, 4, 6-tetraethoxyxanthone (I), 1-hydroxy-2, 3, 4, 7-tetraethoxyxanthone (II), 1-hydroxy-2, 3, 5, 7-tetraethoxyxanthone (III), 1-hydroxy-2, 3, 5-tetraethoxyxanthone (IV), 1-hydroxy-2, 3, 7-tetraethoxyxanthone (V), liquiritigenin (VI), liquiritin (VII), isoliquiritin (VIII), and astragaloside IV (IX). **Conclusion** Those five xanthenes are isolated from Radix Astragalis Formula for the first time and speculated as bioactive constituents.

Key words: formula of Chinese materia medica; Radix Astragalis Formula; active fraction

黄芪复合剂是一具有明显降血糖作用的中药方, 在前期工作中, 曾将该复方视为一个整体对其进

行系统分离, 并以降血糖这一药效学指标为导向, 进行活性追踪, 筛选出其活性组分主要集中在水煎液

① 收稿日期: 2007-08-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20475057); 中国科学院 2002 年度“百人计划”基金项目; 甘肃省自然科学基金项目 (ZS021-A 25-011-Z 和 3ZS051-A 25-0777)

作者简介: 师音 (1983-), 女, 兰州大学化学化工学院硕士研究生, 主要从事天然药物化学研究工作。

* 通讯作者 师彦平 E-mail: shiyp@lzb.ac.cn

正丁醇萃取部分。为了进一步阐明该方降血糖疗效作用的物质基础,本实验对该活性组分的化学成分进行了系统的分离分析研究,从中分离得到9个单体化合物,经波谱分析鉴定,分别为1-羟基-2,3,4,6-四甲氧基吡喃(I)、1-羟基-2,3,4,7-四甲氧基吡喃(II)、1-羟基-2,3,5,7-四甲氧基吡喃(III)、1-羟基-2,3,5-三甲氧基吡喃(IV)、1-羟基-2,3,7-三甲氧基吡喃(V)、甘草素(VI)、甘草苷(VII)、异甘草苷(VIII)、棉毛黄芪皂苷IV(IX)。化合物I~V为吡喃类化合物,为首次从该复合剂的主要药味植物单体中分离得到,推测可能是该复合剂的活性成分。

1 仪器与试剂

X-4 数字显微熔点仪;SARTOR IUS BP221S 型电子天平;Varian NOVA-400 FT-NMR 超导核磁共振仪;Nicolet 170SX FT-IR 红外光谱仪;VGZAB-HS FAB-MS 质谱仪;柱色谱用硅胶(200~300目),薄层色谱用硅胶(GF₂₅₄)均为青岛海洋化工厂生产;柱色谱用聚酰胺为上海第四试剂公司生产,聚酰胺薄膜为浙江路桥四甲生化塑料厂生产;大孔吸附树脂 PHD-100 为河北省沧州市宝恩化工有限公司产品;石油醚、醋酸乙酯、三氯甲烷、甲醇等均为工业试剂重蒸,环己烷、正丁醇、乙醚等均为分析纯。

2 提取和分离

按黄芪复合剂处方比例称取各味药材共6.3 kg,加入10倍量的水,煎煮2 h,滤过,药渣加10倍量的水,煎煮2 h,滤过,合并滤液并浓缩至6300 mL(1 g生药/mL)。加入95%乙醇(边加边搅拌)使药液含醇量为75%,静置24 h,得上清液,并浓缩至2100 mL。将此浓缩液依次用等体积的乙醚、正丁醇进行多次萃取,分别回收溶剂,得到乙醚萃取部分38.7 g,正丁醇萃取部分65.2 g。

正丁醇部分经大孔吸附树脂除糖后,在硅胶色谱柱(200~300目,1000 g)上以氯仿-甲醇(体积比20:1,15:1,10:1,8:1,4:1,2:1,1:1,0:1)梯度洗脱,等体积接收,经薄层色谱检测,合并相同部分。其中氯仿-甲醇(20:1)洗脱部分经硅胶柱色谱,石油醚-醋酸乙酯(5:1)洗脱,得到HA1、HA2、HA3、HA4、HA5 5个部分。HA1部分经石油醚-醋酸乙酯(6:1)硅胶柱色谱,得到HA1a和HA1b两个组分。HA1a经硅胶柱色谱,依次以环己烷-丙酮(11:1)、石油醚-丙酮(8:1)洗脱,纯化得到化合物I(8 mg);HA1b部分经石油醚-醋酸乙酯(6:1)硅胶柱色谱,得到化合物II和IV(9 mg)。HA4部分经

硅胶柱色谱,依次以氯仿-醋酸乙酯(7:1)、石油醚-醋酸乙酯(2:1)洗脱,纯化得到化合物VI(35 mg)。HA5部分经硅胶柱色谱,以石油醚-醋酸乙酯(6:1)洗脱,纯化得到化合物V和III(5 mg)。氯仿-甲醇(10:1)洗脱部分经硅胶柱色谱,氯仿-甲醇(9:1)洗脱,得到HC1、HC2、HC3、HC4、HC5 5个部分。其中HC4部分经硅胶柱色谱,氯仿-甲醇(10:1)洗脱,得化合物IX(13 mg);HC5经氯仿-醋酸乙酯-甲醇(5:2:1)硅胶柱色谱,甲醇-水(1:1.5)聚酰胺柱色谱反复纯化得化合物VIII(19 mg)。氯仿-甲醇(8:1)洗脱部分析出白色晶体,使用不同溶剂反复重结晶得到化合物VII(20 mg)。

3 结构鉴定

化合物I:浅黄色针状晶体,分子式为C₁₇H₁₆O₇,不饱和度为10,FeCl₃反应呈阳性。¹H-NMR和¹³C-NMR谱表明该化合物分子中存在1个酚羟基和4个连接在芳环上的甲氧基。除上述取代基外,¹³C-NMR中12个双键碳和1个羰基碳信号(表1)表明化合物I为吡喃类化合物。¹H-NMR中12.64(1H, s, OH-1)表明-OH取代在1位^[1],另外根据氢谱中3个芳香质子信号:δ 7.32(1H, dd, J=9.2, 3.2 Hz, H-7), 7.47(1H, d, J=9.2 Hz, H-5), 7.58(1H, d, J=3.2 Hz, H-8),可推测该化合物A环的6位或7位被甲氧基取代,进而可知B环的1、2、3、4位均被取代。比较文献报道的1-羟基-2,3,4,6-四甲氧基吡喃的波谱数据^[2],确证了上述推论,因此化合物I的结构被确定为1-羟基-2,3,4,6-四甲氧基吡喃。

化合物II:浅黄色针状晶体,分子式为C₁₇H₁₆O₇,不饱和度为10,FeCl₃反应呈阳性。其¹H-NMR和¹³C-NMR(表1)与化合物I基本一致,通过TLC检验,发现其R_f值不同,该化合物的波谱数据及理化性质与文献报道的1-羟基-2,3,4,7-四甲氧基吡喃^[3]一致,确定化合物II的结构为1-羟基-2,3,4,7-四甲氧基吡喃。

化合物III:浅黄色针状晶体,分子式为C₁₇H₁₆O₇,不饱和度为10,FeCl₃反应呈阳性。其¹H-NMR和¹³C-NMR(表1)与化合物I相似,为吡喃类化合物。氢谱数据δ 12.77(1H, s, OH-1)表明-OH取代在1位,根据其芳香质子信号:δ 7.16(1H, d, J=2.8 Hz, H-8), 6.84(1H, d, J=2.8 Hz, H-6),推测A环的5、7位或6、8位分别被甲氧基取代,而δ 6.60(1H, s, H-4)说明在B环只有一个位置未被取代,由此推断化合物III为1-羟基-2,3,5,7-四

甲氧基呋喃或 8-羟基-2, 3, 4, 6-四甲氧基呋喃, 比较文献报道的波谱数据^[4], 进一步确证了化合物Ⅲ的结构为 1-羟基-2, 3, 5, 7-四甲氧基呋喃。

化合物Ⅳ: 浅黄色针状晶体, 分子式为 $C_{16}H_{14}O_6$, 不饱和度为 10, $FeCl_3$ 反应呈阳性。其 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR (表 1) 与化合物Ⅰ相似, 为呋喃类化合物, 分子中存在 1 个酚羟基和 3 个连接在芳环上的甲氧基, 1H -NMR: δ 12.74 (1H, s, OH-1) 表明该化合物 1 位有羟基取代, 根据芳香质子信号: δ 7.80 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H-8), 7.29 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-7), 7.22 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H-6), 推测 A 环的 5 位被甲氧基取代, 而 δ 6.61 (1H, s, H-4) 说明 B 环只有一个位置未被取代, 由此推断化合物Ⅳ为 1-羟基-2, 3, 5-三甲氧基呋喃, 与文献报道的波谱数据^[5]比较, 二者基本一致, 确定化合物Ⅳ的结构为 1-羟基-2, 3, 5-三甲氧基呋喃。

化合物Ⅴ: 浅黄色针状晶体, 分子式为 $C_{16}H_{14}O_6$, 不饱和度为 10, $FeCl_3$ 反应呈阳性。其 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR (表 1) 与化合物Ⅳ基本一致, 根据其氢谱芳香质子信号: δ 7.58 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-8), 7.23 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, H-6), 7.24 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-5), 推测 A 环的 7 位被甲氧基取代, 由此推断化合物Ⅴ为 1-羟基-2, 3, 7-三甲氧基呋喃, 与文献报道的波谱数据^[6]一致, 确定化合物Ⅴ的结构为 1-羟基-2, 3, 7-三甲氧基呋喃。

表 1 化合物Ⅰ~Ⅴ的 ^{13}C -NMR 数据

(100.32 MHz, $CDCl_3$, δ , TMS)

Table 1 ^{13}C -NMR Data of compounds I - V
(100.32 MHz, $CDCl_3$, δ , TMS)

碳位	I	II	III	IV	V
1	150.8	150.8	153.1	154.2	154.0
2	135.2	135.4	131.8	131.6	131.6
3	154.2	154.0	160.0	159.9	159.9
4	132.3	132.7	90.7	90.3	90.3
4a	146.0	146.3	153.8	153.4	153.4
4b	150.8	150.6	141.8	146.3	150.6
5	119.3	119.0	149.2	148.7	119.0
6	156.1	125.0	104.2	115.9	125.0
7	125.4	156.0	156.0	116.5	156.0
8	104.9	104.9	95.3	123.7	104.9
8a	120.3	120.5	120.9	120.8	120.5
8b	104.8	104.0	106.4	104.0	104.0
C=O	181.4	181.7	180.8	180.9	180.9
2-OMe	61.7	61.7	60.9	60.9	60.9
3-OMe	62.1	62.0	56.2	56.4	56.3
4-OMe	61.2	61.2			
5-OMe			56.4	56.3	
6-OMe	55.9				
7-OMe		55.9	55.9		55.9

化合物Ⅵ: 白色针状晶体, 分子式为 $C_{15}H_{12}O_4$, 不饱和度为 10, $FeCl_3$ 反应呈阳性。其 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 波谱数据及理化性质与文献报道^[7]的一致, 确定化合物Ⅵ的结构为 7, 4'-二羟基双氢黄酮, 即甘草素。

化合物Ⅶ: 白色粒晶, 分子式为 $C_{15}H_{12}O_4$, 不饱和度为 10, $FeCl_3$ 反应呈阳性, 其 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据与化合物Ⅵ相似, 不同之处在于比Ⅵ多出一个葡萄糖的信号。其结构被确定为甘草苷, 文献报道的波谱数据^[8]进一步确证了上述推论。

化合物Ⅷ: 黄色针状晶体, 分子式为 $C_{21}H_{22}O_8$, 不饱和度为 11, $FeCl_3$ 反应呈阳性。其 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据表明该化合物属于查耳酮类化合物。氢谱偶合信号表明该化合物 A 环 2', 4' 位有取代, B 环 4 位有取代, 对照文献报道的波谱数据^[9]鉴定化合物Ⅷ为异甘草苷。

化合物Ⅸ: 无色晶体, 分子式为 $C_{45}H_{72}O_{16}$, 不饱和度为 10, FAB-MS m/z : 869 $[M + H]^+$; 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据表明该分子为环阿尔廷醇型三萜皂苷。该化合物 3, 6 位分别被一分子木糖和一分子葡萄糖取代, 木糖的 2 位和 3 位均被乙酰化, 对照文献报道的波谱数据^[10]鉴定化合物Ⅸ为棉毛黄芪皂苷Ⅳ。

致谢: 中国科学院兰州化学物理研究所甘肃省天然药物重点实验室给予样品测试方面的极大帮助。

参考文献

- [1] 姜勇, 屠鹏飞. 远志属植物中呋喃类化合物的结构特征和谱学规律 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2004, 36(1): 94-98.
- [2] 杨红澎. 龙胆科两种药用植物和陀螺紫菀化学成分的研究 [D]. 兰州: 中国科学院兰州化学物理研究所, 2006.
- [3] 周金云, 宁冰梅, 高永莉, 等. 越西木香化学成分研究 [J]. 中国药杂志, 2002, 37(8): 574-577.
- [4] Elba P O, Rosario E L G, Rosa M R. Two xanthones from *Ixanthus viscosus* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(6): 1912-1913.
- [5] 郭爱华, 李军, 付宏征, 等. 青叶胆呋喃类化合物的成分研究 [J]. 中草药, 2003, 34(2): 107-109.
- [6] 罗湘宁, 纪兰菊, 孙洪发. 多取代呋喃及其糖苷呋喃的 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 研究 [J]. 波谱学杂志, 1996, 13(6): 558-565.
- [7] 上海药物研究所植物化学教研室. 黄酮体化合物鉴定手册 [M]. 北京: 科学出版社, 1981.
- [8] Nakanishi T, Inada A, Kambayashi K, et al. Flavonoid glycosides of the roots of *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24(2): 339-341.
- [9] Saitoh T, Noguchi H, Shibata S. A new isoflavone and corresponding isoflavanone of *Licorice* root [J]. *Chem Pharm Bull*, 1978, 26(1): 144-147.
- [10] Gan L X, Han X B, Chen Y Q. The structures of thirteen Astragalosides from *Astragalus sieversianus* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(10): 2389-2393.