



a-芍药苷 b-柚皮苷 c-橙皮苷 d-甘草酸单铵盐 e-柴胡皂苷 a f-柴胡皂苷 b g-甘草次酸

1-空白 2-混合对照品 3-甘草冻干粉 4-拆方 5-四逆散冻干粉

a-peoniflorin b-naringin c-aurantiamarin d-ammonium glycyrrhizate salt e-saikoside a f-saikoside b d-g-enoxolone

1-blank 2-mixed standard preparation 3-*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae* 4-formula 3 5-Sinisian lyophilized powder

图 4 拆方 4 化学成分分析

Fig 4 Analysis on chemical component in separated prescription 4 by removing *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*

表 5 拆方 4 化学成分的分析测定

Table 5 Analysis and determination of chemical components in separated prescription 4

样 品	芍药苷		柚皮苷		橙皮苷		甘草酸	
	峰面积	溶出量/ (mg · g ⁻¹ 白芍生药)	峰面积	溶出量/ (mg · g ⁻¹ 枳实生药)	峰面积	溶出量/ (mg · g ⁻¹ 枳实生药)	峰面积	溶出量/ (mg · g ⁻¹ 甘草生药)
甘草冻干粉	0	0	0	0	0	0	193 345	4.257 7
拆方 4	391 944	8.413 3	1 054 650	50.854 4	184 431	3.556 9	0	0
四逆散冻干粉	483 255	9.757 2	1 188 535	55.746 7	223 359	4.212 66	208 811	4.435 9

保证所制四逆散冻干粉的质量均一可靠,为四逆散冻干粉的质控提供了一个宏观的定量指标,而且也 为四逆散冻干粉化学成分研究奠定了基础。在进行 中药复方四逆散拆方煎煮化学成分研究后发现,在 配伍煎煮的过程中产生了新的成分,对于新成分的 确认有待于进一步研究;成分溶出量研究结果表明, 各成分间存在明显的相互增溶作用。根据这一现象, 今后在进行中药复方提取工艺研究过程中,不能 将方中各药毫无根据的孤立提取,应进行煎煮过程 中的化学成分变化研究,以免影响了复方的整体作

用效果。同时,通过复方拆方煎煮化学成分分析,为 研究复方的配伍规律,提供了方法借鉴。

参考文献:

- [1] 王文燕,赵 强,张铁军,等.牛黄降压丸的高效液相指纹 图谱研究[J].中草药,2010,41(1):56-57.
- [2] 鄢 燕,汤宏敏,饶 毅,等.血府逐瘀口服液的高效液相 色谱指纹图谱研究[J].中草药,2009,40(4):566-568.
- [3] 李廷利,朱维莉,齐凤琴,等.四逆散催眠作用的实验研究 [J].中医药信息,2004,21(1):封三.
- [4] 中药注射剂指纹图谱研究技术要求(暂行)[S].2000.
- [5] 肖崇厚.中药化学[M].上海:上海科学技术出版社,1999.

祁州漏芦根的化学成分研究

张喜萍^{1,3},杨 雁¹,吴 明¹,李力更¹,张嫚丽¹,霍长虹¹,顾玉诚²,史清文¹

(1. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室,河北 石家庄 050017; 2. 先正达集团 Jealott's Hill 研究中心, 英国 RG42 6EY 744000 3. 甘肃省平凉市药品检验所,甘肃 平凉 744000)

摘 要:目的 研究菊科植物祁州漏芦 *Rhaponticum uniflorum* 根的化学成分。方法 采用系统溶剂提取法结合 各种色谱分离技术、理化性质和光谱数据鉴定结构。结果 从祁州漏芦根里分离得到 11 个单体成分,其中 6 个噻 吩类,2 个甾醇类,1 个五环三萜类,2 个长链脂肪酸类。结构鉴定为牛蒡子醛(arctinal,1)、牛蒡子酮-b(arctinone-b,

收稿日期:2009-12-24

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(08B032);河北省留学回国人员科技活动项目(2006-02);河北省中医药管理局和英国先正达研究 基金资助项目(2008-Hebei Medical University-Syngenta-02)

作者简介:张喜萍(1983—),甘肃平凉,女,硕士研究生,从事天然药物的研究和开发。

*通讯作者 史清文 Tel:(0311)86265634 E-mail:shiqingwen@hebm. edu. cn

2)、7-chloroarctinone b(3)、5-methoxyl-5-(1-propinyl)-2,2-dithiophene(4)、-谷甾醇(-sitosterol,5)、豆甾醇(stigmasterol,6)、齐墩果酸(oleanolic acid,7)、棕榈酸(palmitic acid,8)、E-7,9-diene-11-methenyl palmitic acid(9)、5-methoxyl-2,2-dithiophene(10)和5-(4-acetoxyl-1-butynyl)-2,2-dithiophene(11)。结论 化合物4和8~11是首次从该属植物中分离得到。

关键词:菊科;祁州漏芦;结构鉴定

中图分类号:R284.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)06-0859-04

Chemical constituents of *Rhaponticum uniflorum*

ZHANG Xi-ping^{1,3}, YANG Yan¹, WU Ming¹, LI Li-geng¹, ZHANG Man-li¹, HUO Chang-hong¹,
GU Yu-cheng², SHI Qing-wen¹

(1. Department of Medicinal Nature Product Chemistry, College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Syngenta Jealott's Hill International Research Centre Bracknell, Berkshire RG42 6EY, United Kingdom; 3. Pingliang Institute for Drug Control, Pingliang 744000, China)

Abstract : Objective To study the chemical constituents in the root of *Rhaponticum uniflorum*.

Methods Separation and purification were performed on silica gel and prep-TLC. Their structures were elucidated on the basis of physicochemical and spectral analyses. **Results** Eleven compounds were isolated and identified as arctinal (1), arctinone-b (2), 7-chloroarctinone b (3), 5-methoxyl-5-(1-propinyl)-2,2-dithiophene (4), -sitosterol (5), stigmasterol (6), oleanolic acid (7), palmitic acid (8), E-7,9-diene-11-methenyl palmitic acid (9), 5-methoxyl-2,2-dithiophene (10), and 5-(4-acetoxyl-1-butynyl)-2,2-dithiophene (11), respectively. **Conclusion** Compounds 4, 8-11 are isolated from the plants of *Rhaponticum* Cass. for the first time.

Key words : Compositae; *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC ; structure identification

祁州漏芦根为菊科漏芦属植物祁州漏芦 *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC 的干燥根。该属全球有24种,主要分布在热带和亚热带,尤其是亚洲、欧洲和非洲。我国有10种,主要分布于黑龙江、吉林、辽宁、内蒙古、河北、山东、山西等地,嗅特异,味微苦^[1,2]。祁州漏芦为蒙药。蒙医认为祁州漏芦具有杀“粘”,止刺痛、清热、解毒、解表等功效;临床用于治疗肠刺痛、瘟热、发症、结喉、麻疹、毒热、心热、疔热、血热、新陈热、伤热等^[3]。药理研究表明祁州漏芦具有抗动脉粥样硬化、抗氧化、促进免疫以及滋补作用等^[4]。本实验以祁州漏芦干燥根为研究对象,对其进行了系统的化学成分研究,分离并鉴定了其中11个化合物的结构,分别为牛蒡子醛(arctinal,1)、牛蒡子酮-b(arctinone-b,2)、7-chloroarctinone b(3)、5-methoxyl-5-(1-propinyl)-2,2-dithiophene(4)、-谷甾醇(-sitosterol,5)、豆甾醇(stigmasterol,6)、齐墩果酸(oleanolic acid,7)、棕榈酸(palmitic acid,8)、E-7,9-diene-11-methenyl palmitic acid(9)、5-methoxyl-2,2-dithiophene(10)和5-(4-acetoxyl-1-butynyl)-2,2-dithiophene(11),其中化合物4和8~11是首次从该属植物中分离得到。

1 仪器和材料

¹H-NMR核磁共振仪(Varian Unity Inova 400,Varian Unity Inova 500),¹³C-NMR核磁共振仪(Varian Unity Inova 100,Varian Unity Inova 125)。薄层色谱用硅胶 GF₂₅₄(青岛海洋化工厂),柱色谱用硅胶200~300目、300~400目(青岛海洋化工厂),其余试剂均为分析纯试剂。祁州漏芦干燥根购自河北省安国药材市场,由河北医科大学中药鉴定室王建华教授鉴定为菊科漏芦属祁州漏芦 *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC 的根。

2 提取和分离

自然干燥的祁州漏芦根(9.7 kg)适当粉碎后,用95%乙醇冷浸提取3次,每次4 d,过滤后合并滤液减压浓缩至黏膏状,即得到祁州漏芦根的粗提取物。将所得粗提取物溶于盐水中,分别用石油醚、二氯甲烷、醋酸乙酯部位和正丁醇萃取,继而得到石油醚部位、二氯甲烷部位、醋酸乙酯和正丁醇部位。石油醚部位和二氯甲烷部位分别经硅胶柱色谱,石油醚-丙酮(9:1~1:1)梯度洗脱,硅胶薄层色谱检控,相同流份合并,再经制备色谱分离、精制,得到化合物1(12.0 mg)、2(1.5 mg)、3(9.0 mg)、4(2.0 mg)、5(3.5 mg)、6(3.7 mg)、7(5.0 mg)、8(8.0 mg)、9(5.0 mg)、10(6.0 mg)、11(4.0 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 橙黄色片状结晶(石油醚), mp 92 ~ 93, 分子式 $C_{12}H_8OS_2$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) 显示低场有一个醛基信号, δ 9.85 (1H, s), δ 7.06 ~ 7.66 (4H, 两组 AB 偶合系统, 为 5,5-取代-2,2 联噻吩质子)。其中, δ 7.66 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-4), δ 7.21 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-3), δ 7.19 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3), δ 7.05 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-4), δ 2.10 (3H, s, 为 1-丙炔基信号); EIMS m/z : 232 M^+ , 203 ($M-CHO$), 171 (203-S), 159 (203-CS), 115 (159- CH_2S), 69。其光谱数据与文献报道基本一致^[5], 鉴定为 arctinal。

化合物 2: 黄色片状结晶(石油醚), mp 162 ~ 164, 分子式 $C_{13}H_{10}OS_2$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 7.03 ~ 7.57 (4H, 两组 AB 偶合系统, 为 5,5-取代-2,2 联噻吩质子)。其中, δ 7.57 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), δ 7.14 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-3), δ 7.24 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-3), δ 7.04 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), δ 2.55 (3H, s, 为乙酰基信号), δ 2.10 (3H, s, 为 1-丙炔基信号); EIMS m/z : 246 M^+ , 231 ($M-CH_3$), 203, 171, 159, 149, 115, 69, 57。其光谱数据与文献报道基本一致^[6], 鉴定为 arctinone-b。

化合物 3: 橘黄色无定形粉末(石油醚), 分子式 $C_{13}H_9ClOS_2$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 7.04 ~ 7.68 (2H, AB 偶合系统, 为 5,5-取代-2,2 联噻吩质子), δ 7.03 ~ 7.57 (2H, AB 偶合系统, 为 5,5-取代-2,2 联噻吩质子)。其中, δ 7.68 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), δ 7.17 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-3), δ 7.18 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-3), δ 7.04 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), δ 4.56 (2H, s, - OCH_2Cl 氢信号), δ 2.10 (3H, s, 为 1-丙炔基信号)。其光谱数据与文献报道^[7]基本一致, 鉴定为 2-chloro-1-[5-(prop-1-ynyl)[2,2-bithiophen]-5-yl] ethanone, 即 7-chloroarctinone b。

化合物 4: 黄色无定形粉末(石油醚), 分子式 $C_{12}H_{10}OS_2$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) 显示 δ 8.08 ~ 7.05 (2H, AB 偶合系统, 为 5,5-取代-2,2 联噻吩质子), δ 7.03 ~ 7.57 (2H, AB 偶合系统, 为 5,5-取代-2,2 联噻吩质子)。其中, δ 8.08 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), δ 7.20 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-3), δ 7.23 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-3), δ 7.05 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), δ 3.98 (3H, s, - OCH_3 信号), δ 2.11 (3H, s, 为 1-丙炔基信号)。

根据相关图谱数据, 化合物 4 结构最终鉴定为 5-methoxy-5-(1-propynyl)-2,2-dithiophene, 是首次从该属植物中分离得到。

化合物 5: 无色针晶(丙酮), mp 137 ~ 138, 分子式 $C_{29}H_{50}O$, Liebermann-Burchard 反应显阳性。硅胶薄层检识: 254 nm 下为紫色暗斑, 10% 硫酸-乙醇显色, 为单一紫红色斑点。与 -谷甾醇对照品薄层色谱对照, (石油醚-醋酸乙酯 1:1 展开, $R_f = 0.63$) 显色行为均一致, 且混合后熔点不下降, 根据文献数据^[8]最终鉴定为 -谷甾醇。

化合物 6: 白色针晶(丙酮), 分子式 $C_{29}H_{48}O$ 。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 0.63, 0.78, 0.80, 0.81, 0.91, 0.91, 0.94 显示 6 个甲基氢信号, δ 3.52 (1H, m, H-3)。另外, 在 δ 5.02 ~ 5.34 可见双键氢信号, δ 1.02 ~ 2.30 是多个亚甲基氢信号。 ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 121.71, 129.25, 138.30, 140.73 说明化合物含有两对不饱和碳, δ 71.79 为连氧碳信号。其 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 光谱数据与文献报道^[9]基本一致, 与豆甾醇对照品 TLC 的 R_f 值一致, 故鉴定为 stigmasterol。

化合物 7: 白色针晶(甲醇), mp 308 ~ 310, 分子式 $C_{30}H_{48}O_3$, Liebermann-Burchard 反应显阳性。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 3.14 (1H, br. d, H-3), δ 5.23 (1H, t, H-12), δ 10.44 (1H, br. s, COOH); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 123.14, 145.02 显示一对不饱和双键, δ 178.92 是羧基碳信号。与对照品齐墩果酸对照, 混合后熔点不下降, TLC 的 R_f 值一致, 故最终鉴定为齐墩果酸。

化合物 8: 白色颗粒状固体(甲醇), mp 72 ~ 73, 分子式 $C_{16}H_{32}O_2$, 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 11.4 (1H, br. s, -COOH), δ 2.31 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), δ 1.58 (2H, m, H-15), δ 1.24 (24H, m), δ 0.81 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-16); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 180.12 显示羧基碳信号, δ 30 ~ 36 是脂肪链 14 个碳信号, δ 14.1 是一个甲基碳信号。与对照品棕榈酸对照, 混合后熔点不下降, TLC 的 R_f 值一致, 故最终鉴定为棕榈酸, 是首次从该属植物中分离得到。

化合物 9: 白色固体(甲醇), 分子式 $C_{16}H_{26}O_3$ 。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 11.4 (1H, br. s, -COOH), δ 6.07 ~ 7.12 显示 4 个不饱和氢信号, δ 2.33 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), δ 1.31 (2H, m, H-15), δ 2.52 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-12),

^1H 0.87 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-16); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 201.2, 179.4 显示两个羰基碳信号, δ 122.7 ~ 145.5 显示两对不饱和碳信号。结合相关图谱数据, 最终鉴定为 *E*-7,9-diene-11-methenyl palmitic acid, 是首次从该属植物中分离得到。其 ^1H -NMR和 ^{13}C -NMR数据见表1。

表1 化合物9的 ^1H -NMR和 ^{13}C -NMR光谱数据(在 CDCl_3 中, ^1H -NMR 500 MHz, ^{13}C -NMR 125 MHz)

Table 1 ^1H -NMR and ^{13}C -NMR Data of compound 9 in CDCl_3 (500 MHz for ^1H -NMR, 125 MHz for ^{13}C -NMR)

碳位	^1H -mult	J / Hz	δ	HMBC
1	—		179.4	
2	2.33 (t)	7.5	33.9	1,3,4
3	1.61 (m)		24.6	1,2,4
4	1.31 (m)		29.0	
5	1.41 (br. quint)	6.6	28.6	4,6,7
6	2.16 (br. m)		33.1	5,7,8
7	6.15 (o. m)		145.5	5,6
8	6.15 (o. m)		129.0	9,10
9	7.12 (m)		142.9	7,8,11
10	6.07 (d)	15.5	127.9	8,11,12
11	—		201.2	
12	2.52 (t)	7.6	40.5	11,13,14
13	1.60 (m)		24.2	11,12,14,15
14	1.31 (m)		31.6	
15	1.31 (m)		22.5	
16	0.87 (t)	7.1	13.9	13,14

化合物10: 黄色稠油(石油醚), 分子式 $\text{C}_9\text{H}_8\text{OS}_2$; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 7.03 ~ 7.57 呈现3H的ABX偶合系统和2H的AB偶合系统为2-取代-2,2-联噻吩质子。其中, δ 7.14 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-3), δ 7.69 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-4), δ 7.27 (1H, dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, H-3), δ 7.03 (1H, dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, H-4), δ 7.30 (1H, dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, H-5), δ 3.88 (3H, s, 为氧甲基信号)。经二维核磁分析, 该化合物鉴定为5-methoxyl-2,2-dithiophene。该化合物曾作为合成产物被报道, ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 131.0 (C-2), 123.8 (C-3), 134.1 (C-4), 162.5 (C-5), 52.0 (C-6), 136.2 (C-2), 125.0 (C-3), 127.9 (C-4), 125.9 (C-5)^[10]。

化合物11: 黄色稠油(石油醚), 分子式 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{OS}_2$ 。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS): δ

7.03 ~ 7.57 呈现3H的ABX偶合系统和2H的AB偶合系统为2-取代-2,2-联噻吩质子, 其中, δ 6.99 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-3), δ 7.03 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-4), δ 7.15 (1H, dd, $J = 3.7, 0.9$ Hz, H-3), δ 7.00 (1H, dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, H-4), δ 7.21 (1H, dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz, H-5), δ 2.75 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H-8), δ 4.25 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, H-9), δ 2.09 (3H, s, 为乙酰甲基信号)。经二维核磁分析, 该化合物鉴定为5-(4-acetoxyl-1-butynyl)-2,2-dithiophene。该化合物曾在*Echinopsis*属多个种中被分离得到^[11,12]。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , TMS): δ 138.1 (C-2), 123.3 (C-3), 132.4 (C-4), 122.0 (C-5), 75.2 (C-6), 90.6 (C-7), 20.9 (C-8), 62.1 (C-9), 170.8 (C-11), 20.3 (C-12), 136.7 (C-2), 124.1 (C-3), 127.9 (C-4), 124.8 (C-5)。

致谢: 感谢英国先正达集团在核磁共振谱和质谱方面的帮助。

参考文献:

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 下册. 上海: 上海科学技术出版社, 1997.
- [2] 石涛, 中国植物志 [M]. 第71卷. 第1分册. 北京: 科学出版社, 1987.
- [3] 布日额, 东格尔多尔吉, 齐齐格玛. 漏芦属植物化学成分及生物活性研究进展 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2004, 70: 291-294.
- [4] 姜晓峰, 王林, 杨奇志, 等. 祁州漏芦和红花漏芦化学和药理研究进展 [J]. 中国药学杂志, 1995, 30(9): 522-523.
- [5] 果德安, 楼之岑, 高从元, 等. 祁州漏芦脂溶性化学成分研究 [J]. 中草药, 1992, 23(4): 178.
- [6] Tsutomu W, Masahiro Y, Shigeo O. Compounds from *Arctium lappa* [J]. *Agric Biol Chem*, 1986, 50(2): 263-269.
- [7] Liu H L, Guo Y W. Three new thiophene acetylenes from *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC [J]. *Helv Chim Acta*, 2008, 91: 130-135.
- [8] 徐润生, 袁珂, 殷明文, 等. 羽芒菊化学成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1015-1018.
- [9] 冯熙, 姜东, 单宇, 等. 小麦麸皮的化学成分 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 27-29.
- [10] Raposo M M M, Ferreira A M F P, Belsley M, et al. 5-Alkoxy-2,2-bithiophene azo dyes: a novel promising series of NLO-chromophores [J]. *Tetrahedron*, 2008, 64: 5878-5884.
- [11] Szarka S, Hethelyi E B, Lemberkovics E, et al. Essential oil constituents of intact plants and *in vitro* cultures of *Tagetes patula* L [J]. *Essent Oil Res*, 2007, 19(1): 85-88.
- [12] Lam J, Christensen L P, Thomasen T. Thiopene derivatives from *Echinops* species [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(4): 1157-1159.