

白芷化学成分的研究

周爱德, 李 强, 雷海民*

(北京中医药大学 中药学院, 北京 100102)

摘要:目的 研究白芷 *Angelica dahurica* 的化学成分。方法 采用硅胶柱色谱、Sephadex LH-20、重结晶等手段进行分离纯化, 采用波谱方法鉴定结构。结果 从白芷中分离并鉴定了 11 个化合物, 分别为 β -谷甾醇(1)、cnidilin(2)、异欧前胡素(3)、欧前胡素(4)、水合氧化前胡内酯(5)、栓翅芹烯醇(6)、白当归脑(7)、花椒素(8)、neobakangelicol(9)、比克白芷素(10)、水合氧化前胡素(11)。结论 化合物 8 为首次从白芷中发现。

关键词: 白芷; 欧前胡素; 花椒素

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)07-1081-03

白芷来源于伞形科多年生草本植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 或杭白芷 *A. dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的根。具有解表散风、通窍止痛之功效。现代药理作用表明白芷中的香豆素类具有解热、镇痛抗炎作用, 扩血管、抗血小板凝集、降血压以及光敏作用等。贾晓东等^[1]从杭白芷中分得异欧前胡素、氯化前胡素等 8 个香豆素类成分, 为了深入研究白芷的化学成分, 本实验对白芷的醇提取物进行了系统研究, 共分离并鉴定了 11 个化合物, 分别为 β -谷甾醇(1)、cnidilin(2)、异欧前胡素(3)、欧前胡素(4)、水合氧化前胡内酯(5)、栓翅芹烯醇(6)、白当归脑(7)、花椒素(8)、neobakangelicol(9)、比克白芷素(10)、水合氧化前胡素(11), 其中化合物 8 为首次从白芷中发现。

1 材料和仪器

白芷醇提取物(由北京九龙药厂提供, 药材经北京中医药大学中药学院刘春生教授鉴定为白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 的根); 所用醋酸乙酯、石油醚、环己烷、甲醇等化学试剂均为分析纯(北京化工厂); 柱色谱硅胶(160~200目)、薄层色谱硅胶(青岛海洋化工厂)、硅胶 G 预制薄层板(20 cm × 20 cm)(青岛海洋化工厂)。

KQ-500DE 型数控超声波清洗仪(北京医疗设备二厂); RE-52A 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); ZF-I 型三用紫外分析仪(上海顾村光电仪器厂); Avance 500 型核磁共振仪; Agilent RRLC

6320 Trap Iron MS 液质联用仪。

2 提取和分离

取白芷醇提取物 50 g, 用适量醋酸乙酯超声溶解, 用 50 g 柱色谱硅胶拌样, 1 kg 柱色谱硅胶(160~200目)湿法装柱, 干法上样, 用石油醚-醋酸乙酯、醋酸乙酯、乙醇依次梯度洗脱进行粗分, 每流份 500 mL, 共得到 120 个流份。各流份通过 TLC 薄层, 365 nm 荧光灯、碘蒸汽、以及 10% 硫酸-乙醇显色后, 相近斑点合并。合并后的流份通过重结晶、反复硅胶柱色谱分离以及 Sephadex LH-20 进一步分离纯化。

流份 11~19 合并后, 经石油醚-醋酸乙酯重结晶, 得化合物 3(125 mg); 流份 23~31 合并后经石油醚-醋酸乙酯重结晶得到化合物 4(580 mg); 流份 88~92 合并后经甲醇重结晶, 得化合物 10(208 mg)。

流份 11~19 重结晶后的母液经硅胶柱色谱分离, 石油醚-醋酸乙酯(20:1)洗脱, 得化合物 1(6 mg)、2(7 mg)、3(10 mg)、8(5 mg); 流份 30~34 合并后, 经硅胶柱色谱, 环己烷-丙酮梯度(10:1)洗脱, 得化合物 5(40 mg); 流份 35~40 合并后经硅胶柱色谱分离, 石油醚-醋酸乙酯(8:1)洗脱, 得化合物 6(6 mg)及 7(7 mg); 流份 60~70 合并后经硅胶柱色谱分离, 石油醚-醋酸乙酯(5:1)洗脱, 得化合物 9(15 mg); 流份 90~96 合并后, 经石油醚-醋酸乙酯(4:1)洗脱, 收集目标流份, 再经 Sephadex LH-20 柱色谱分离, 甲醇洗脱纯化得化合物 11(14 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 无色针晶(醋酸乙酯), 紫外灯下无荧光, 喷 10% 硫酸-乙醇显色剂加热为紫红色。

* 收稿日期: 2009-10-13

作者简介: 周爱德(1983-), 男, 湖南耒阳人, 北京中医药大学中药学院 2006 级硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础的研究。

Tel: (010) 84738640 E-mail: zhoudaide0924@163.com

* 通讯作者: 雷海民 Tel: (010) 84738640 E-mail: leihaimin@126.com

Liebermann-Burchard 反应呈阳性。在石油醚-醋酸乙酯、环己烷-醋酸乙酯、环己烷-丙酮三种不同展开条件下,其 R_f 值和显色行为与 β -谷甾醇一致,故鉴定为 β -谷甾醇。

化合物 2: 浅黄色方晶(醋酸乙酯),ESI-MS m/z : 301[$M + H$]⁺, 结合¹H-NMR、¹³C-NMR 确定分子式为 C₁₇H₁₆O₅。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 8.14(1H, d, J = 9.7 Hz, H-4), 7.65(1H, d, J = 2.2 Hz, H-2'), 6.97(1H, d, J = 2.2 Hz, H-3'), 6.31(1H, d, J = 9.7 Hz, H-3), 4.81(2H, d, J = 7.1 Hz, H-1''), 5.53(1H, m, H-2''), 4.20(3H, s, -OCH₃), 1.80(3H, s, -CH₃), 1.68(3H, s, -CH₃)。¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ : 160.5(G-2), 149.7(G-7), 145.2(G-2'), 143.6(G-9), 143.4(G-3''), 139.8(G-4), 128.6(G-8), 119.2(G-2''), 116.5(G-6), 112.9(G-3), 108.9(G-10), 105.1(G-3'), 70.5(G-1''), 61.7(-OCH₃), 25.8(-CH₃), 18.2(-CH₃)。以上数据与文献报道的化合物 enidilin 一致^[2]。

化合物 3: 无色针晶(醋酸乙酯),紫外灯下呈黄绿色荧光。ESI-MS m/z : 301[$M + H$]⁺, 结合¹H-NMR、¹³C-NMR, 确定分子式为 C₁₇H₁₆O₅。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 8.18(1H, d, J = 9.7 Hz, H-4), 7.61(1H, d, J = 2.2 Hz, H-2'), 7.16(1H, s, H-8), 6.98(1H, d, J = 2.2 Hz, H-3'), 6.29(1H, d, J = 9.7 Hz, H-3), 5.55(1H, m, -CH=), 4.94(2H, d, J = 6.9 Hz, -O-CH₂-), 1.82(3H, s, -CH₃), 1.72(3H, s, -CH₃)。¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ : 161.3(G-2), 158.1(G-7), 152.7(G-9), 149.0(G-5), 144.9(G-2'), 139.8(G-3''), 139.6(G-4), 119.1(G-2''), 114.2(G-6), 112.5(G-3), 107.5(G-10), 105.1(G-3'), 94.2(G-8), 69.7(G-1''), 25.8(-CH₃), 18.2(-CH₃)。经与文献报道对照^[3], 确定其为异欧前胡素(imperatorin)。

化合物 4: 无色针状簇结晶(醋酸乙酯),紫外灯 365 nm 下呈黄褐色荧光。ESI-MS m/z : 271[$M + H$]⁺, 结合¹H-NMR、¹³C-NMR, 确定分子式为 C₁₆H₁₄O₄。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 7.79(1H, d, J = 9.5 Hz, H-4), 7.71(1H, d, J = 2.4 Hz, H-2'), 6.84(1H, s, H-5), 6.39(1H, d, J = 9.5 Hz, H-3), 5.63(1H, m, -O-CH=), 5.03(2H, d, J = 6.9 Hz, -O-CH₂-), 1.76(3H, s, CH₃)。¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ : 160.5(G-2), 148.6(G-7), 146.6(G-2'), 144.3(G-4), 143.8(G-9), 139.8(G-8), 131.7(G-3''), 125.9(G-6), 119.8(G-2''), 116.5

(G-10), 114.7(G-3), 113.2(G-5), 106.7(G-3'), 70.2(G-1''), 25.8(-CH₃), 18.1(-CH₃)。经与文献报道对照^[2,3], 确定该化合物为欧前胡素(isoimperatorin)。

化合物 5: 无色针晶(醋酸乙酯),紫外灯 365 nm 下呈黄绿色荧光。ESI-MS m/z : 305[$M + H$]⁺, 推断其相对分子质量为 304, 结合¹H-NMR、¹³C-NMR, 确定分子式为 C₁₆H₁₆O₆。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 8.18(1H, d, J = 9.8 Hz, H-4), 7.61(1H, d, J = 2.4 Hz, H-2'), 7.14(1H, s, H-8), 6.95(1H, d, J = 2.4 Hz, H-3'), 6.29(1H, d, J = 9.8 Hz, H-3), 4.42(1H, dd, J = 6.6, 10.8 Hz, H-1'a 或 H-1'b), 4.62(1H, dd, J = 4.1, 10.8 Hz, H-1'a 或 H-1'b), 3.23(1H, m, H-2''), 1.41(3H, s, -CH₃), 1.34(3H, s, -CH₃)。¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ : 161.0(G-2), 158.0(G-7), 152.5(G-9), 148.3(G-5), 145.3(G-2'), 139.0(G-4), 114.1(G-6), 113.0(G-3), 107.3(G-10), 104.5(G-3'), 94.7(G-8), 72.3(G-3''), 61.1(G-2''), 58.3(G-1''), 24.6(-CH₃), 19.0(-CH₃)。经与文献报道对照^[2,3], 确定该化合物为水合氧化前胡内酯(oxypeucedanin)。

化合物 6: 无色粉末状结晶(丙酮),紫外灯 365 nm 下呈黄绿色荧光。ESI-MS m/z : 287[$M + H$]⁺, 结合¹H-NMR、¹³C-NMR, 确定分子式为 C₁₆H₁₄O₅。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.30(1H, d, J = 9.8 Hz, H-4), 8.05(1H, d, J = 2.4 Hz, H-2'), 7.33(1H, d, J = 2.4 Hz, H-3'), 6.37(1H, d, J = 9.8 Hz, H-3), 5.45(1H, br s, OH), 5.11(1H, d, J = 2.4 Hz, =CH₂), 4.93(1H, d, J = 4.8 Hz, =CH₂), 4.34~4.50(3H, m, -OCH₂-CH-), 1.75(3H, s, -CH₃)。¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.6(G-2), 158.0(G-7), 152.5(G-9), 149.3(G-5), 146.6(G-2'), 145.3(-C=), 140.3(G-4), 114.0(G-6), 112.8(-CH₂=), 112.5(G-3), 107.1(G-10), 105.8(G-3'), 94.0(G-8), 75.9(G-1''), 73.1(G-2''), 19.0(-CH₃)。经与文献报道对照^[3], 确定该化合物为栓翅芹烯醇(pabulenol)。

化合物 7: 微黄色方晶(石油醚-醋酸乙酯),紫外灯 365 nm 下呈黄褐色荧光。ESI-MS m/z : 317[$M + H$]⁺, 结合¹H-NMR、¹³C-NMR, 确定分子式为 C₁₆H₁₆O₆。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.14(1H, d, J = 9.8 Hz, H-4), 8.09(1H, d, J = 2.4 Hz, H-2'), 7.39(1H, d, J = 2.4 Hz, H-3'), 6.32(1H, d, J = 9.8 Hz, H-3), 4.38(1H, dd, J = 2.4, 11.5 Hz,

H-1''a或H-1''b), 4.30(1H, dd, $J=4.5, 11.4$ Hz, H-1''a或H-1''b), 3.18(1H, dd, $J=6.1$ Hz, H-2''), 1.23(3H, s, -CH₃), 1.13(3H, s, -CH₃)。¹³G-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 159.9(G-2), 150.3(G-7), 146.8(G-2'), 145.1(G-9), 144.0(G-5), 140.1(G-4), 126.1(G-8), 114.5(G-6), 113.0(G-3), 112.9(G-3), 107.1(G-10), 106.2(G-3'), 75.5(G-1'), 72.9(G-2''), 61.1(-OCH₃), 24.7(-CH₃), 19.0(-CH₃)。经与文献报道对照^[3], 确定该化合物为白当归脑(byakangelicol)。

化合物8: 无色方晶(石油醚-醋酸乙酯), 紫外灯365 nm下呈天蓝色荧光, 异羟肟酸铁反应呈阳性。结合¹H-NMR、¹³G-NMR, 推断其分子式为C₁₅H₁₆O₃。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 7.64(1H, d, $J=9.4$ Hz, H-4), 7.20(1H, s, H-5), 6.79(1H, s, H-8), 6.25(1H, d, $J=9.4$ Hz, H-3), 5.30(1H, t, $J=7.3$ Hz, H-2'), 3.91(3H, s, -OCH₃), 3.32(2H, d, $J=7.3$ Hz, H-1'), 1.79(3H, s, -CH₃), 1.72(3H, s, -CH₃)。¹³G-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ : 161.5(G-2), 160.6(G-7), 154.5(G-9), 143.6(G-4), 133.7(G-3'), 127.5(G-5), 121.3(G-2'), 112.7(G-3), 111.9(G-10), 98.5(G-8), 55.8(-OCH₃), 27.8(G-1'), 25.8(3'-CH₃), 17.7(3'-CH₃)。参考文献报道^[4], 鉴定结构为花椒素(suberosin)。

化合物9: 微黄色针晶(醋酸乙酯), 紫外灯365 nm下呈黄褐色荧光。ESI-MS m/z : 334[M+H]⁺, 结合¹H-NMR、¹³G-NMR, 确定分子式为C₁₇H₁₅O₆。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 8.18(1H, d, $J=9.7$ Hz, H-4), 7.20(1H, d, $J=2.3$ Hz, H-2'), 6.79(1H, d, $J=2.3$ Hz, H-3'), 6.34(1H, d, $J=9.7$ Hz, H-3), 5.06(1H, s, -CH=), 4.88(1H, s, -CH=), 4.33(1H, t, $J=5.7, 5.5$ Hz, H-1''a或H-1''b), 4.22(1H, dd, $J=4.7, 9.9$ Hz, H-1''a或H-1''b), 4.18(3H, s, -OCH₃), 4.16(1H, m, H-2''), 1.76(3H, s, -CH₃)。¹³G-NMR(125 MHz, CDCl₃) δ : 160.0(G-2), 150.0(G-7), 146.8(G-2'), 145.5(G-3'), 144.7(G-9), 143.6(G-5), 140.2(G-4), 126.9(G-8), 114.8(G-6), 113.0(G-3), 112.4(G-4''), 107.3(G-10), 106.1(G-3'), 76.7(G-1'), 73.5(G-2''), 61.2(-OCH₃), 18.8(-CH₃)。经与文献报道对照^[5], 确定该化合物为neobyakangelicol。

化合物10: 微黄色粉末状结晶(甲醇), 紫外灯365 nm下呈黄褐色荧光, 异羟肟酸铁反应呈阳性。ESI-MS m/z : 357[M+Na]⁺, 结合¹H-NMR、

¹³G-NMR, 确定分子式为C₁₇H₁₈O₇。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.18(1H, d, $J=9.6$ Hz, H-4), 7.90(1H, d, $J=2.4$ Hz, H-2'), 7.28(1H, d, $J=2.4$ Hz, H-3'), 6.26(1H, d, $J=9.6$ Hz, H-3), 4.58(1H, dd, $J=10.4, 3.0$ Hz, H-1''a或H-1''b), 4.27(1H, dd, $J=10.4, 8.0$ Hz, H-1''a或H-1''b), 4.23(3H, s, -OCH₃), 3.84(1H, m, H-2''), 2.82(2H, s, -OH), 1.24(3H, s, -CH₃), 1.21(3H, s, -CH₃)。¹³G-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.1(G-2), 150.0(G-7), 146.7(G-2'), 144.6(G-9), 140.2(G-5), 127.4(G-8), 114.9(G-6), 107.4(G-10), 106.0(G-3'), 77.1(G-2''), 76.3(G-1'), 71.2(G-3''), 61.3(-OCH₃), 27.6(-CH₃), 25.0(-CH₃)。经与文献报道对照^[6], 确定该化合物为比克白芷素(byakangelicin)。

化合物11: 无色针晶(甲醇), 紫外灯365 nm下呈黄绿色荧光。ESI-MS m/z : 287[M+H]⁺, 结合¹H-NMR、¹³G-NMR, 确定分子式为C₁₆H₁₆O₆。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.78(1H, d, $J=9.8$ Hz, H-4), 7.20(1H, d, $J=2.3$ Hz, H-2'), 6.79(1H, d, $J=2.4$ Hz, H-3'), 5.54(1H, s, H-8), 4.65(1H, d, $J=9.8$ Hz, H-3), 3.17(1H, dd, $J=2.2, 9.8$ Hz, H-1''a或H-1''b), 2.77(1H, t, $J=9.4$ Hz, -CH-), 2.21(1H, dd, $J=9.4, 8.4$ Hz, H-1da或H-1db), 1.31(3H, s, -CH₃), 1.36(3H, s, -CH₃)。¹³G-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.4(G-2), 156.8(G-7), 150.9(G-9), 147.8(G-5), 143.8(G-2c), 138.7(G-4), 112.3(G-6), 109.9(G-3), 105.3(G-10), 103.3(G-3c), 9.11(7(G-8), 75.2(G-2d), 72.8(G-1d), 69.7(G-3d), 24.2(-CH₃), 21.9(-CH₃)。经与文献报道对照^[2], 确定该化合物为水合氧化前胡素(oxypeucedanin hydrate)。

致谢: 北京九龙药厂提供白芷醇提物, 北京师范大学郑志威老师进行核磁共振测试。

参考文献:

- [1] 贾晓东, 赵兴增, 冯煦, 等1 杭白芷香豆素成分的研究[J] 中草药, 2008, 39(12): 1768-1771
- [2] 杨涓, 郑赞, 周在德, 等1 中药川白芷化学成分的研究[J] 化学应用与研究, 2002, 14(2): 227-230
- [3] 卢嘉, 金丽, 金永生, 等1 中药杭白芷化学成分的研究[J] 第二军医大学学报, 2007, 28(3): 294-298
- [4] Chen Y C, Tsai W J, Wu M H, et al. Suberosin inhibits proliferation of human peripheral blood mononuclear cells through the modulation of the transcription factors NF-AT and NF- κ B [J] Br J Pharmacol, 2007, 150(3): 298-312
- [5] Yasuhisa S, Kunio M, Osamu O, et al. On the coumarins of the roots of *Angelica dahurica* Benth et Hook [J] Yakugaku Zasshi, 1971, 91(12): 1313-1317
- [6] 曾琳琳 白芷香豆素部位制备工艺及化学成分与质量控制方法研究[D] 北京: 北京中医药大学, 2007