

兴安升麻根茎的化学成分研究

裴秋燕^{1,2}, 斯建勇^{2*}, 沈连刚², 沈寿茂², 雷崎方², 马超英^{1*}

1. 西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

摘要: 目的 研究兴安升麻 *Cimicifuga dahurica* 根茎的化学成分。方法 利用正、反相硅胶柱色谱、制备薄层色谱、Sephadex LH-20 凝胶色谱等方法对兴安升麻乙醇提取物进行分离纯化, 根据理化性质和波谱数据对化合物的结构进行鉴定。结果 共分离得到 12 个化合物, 分别鉴定为升麻醇 (1)、异阿魏酸 (2)、升麻槭素 B (3)、阿魏酸 (4)、升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷 (5)、25-*O*-乙酰基升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷 (6)、24-*O*-乙酰基-异北升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷 (7)、*E*-3-(3"-甲基-2"-亚丁烯基)-2-吲哚酮 (8)、甲基阿魏酸 (9)、升麻醇-3-酮 (10)、25-*O*-乙酰基升麻醇 (11)、 β -谷甾醇 (12)。结论 化合物 9 为首次从该属植物中分离得到, 化合物 3、7、10 为首次在该植物中分离得到。

关键词: 兴安升麻; 环菠萝蜜烷型三萜皂苷; 甲基阿魏酸; 升麻醇-3-酮; 升麻槭素 B

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)06-1075-04

Chemical constituents from rhizomes of *Cimicifuga dahurica*

PEI Qiu-yan^{1,2}, SI Jian-yong², SHEN Lian-gang², SHEN Shou-mao², LEI Qi-fang², MA Chao-ying¹

1. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Key words: *Cimicifuga dahurica* (Turcz) Maxim.; cycloartane triterpenoid saponin; methyl ferulic acid; cimigenol-3-one; cimiacerogenin B

兴安升麻 *Cimicifuga dahurica* (Turcz) Maxim. 为毛茛科升麻属多年生草本植物, 幼苗可食, 根茎入药, 俗称窟窿牙、地龙牙、苦老根^[1], 为《中国药典》2010 年版一部收载的 3 种升麻药材之一。国内学者曾对兴安升麻根茎的化学成分进行研究, 从中分离鉴定了 10 个化合物, 包括 5 个三萜类化合物, 1 个有机酸, 1 个生物碱以及蔗糖和甾醇等^[2]。为了进一步研究兴安升麻的药效物质基础, 明确兴安升麻的活性成分, 本课题组对兴安升麻根茎进行化学成分研究, 从中分离得到 12 个化合物, 根据理化性质和波谱数据分别鉴定为升麻醇 (cimigenol, 1)、异阿魏酸 (isoferulic acid, 2)、升麻槭素 B (cimiacerogenin B, 3)、阿魏酸 (ferulic acid, 4)、升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷 (cimigenol-3-*O*- β -D-xylopranoside, 5)、25-*O*-乙酰基升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷 (25-*O*-acetyl-cimigenol-3-*O*- β -D-xylopranoside, 6)、

24-*O*-乙酰基-异北升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷 (24-*O*-acetyl-isodahurinol-3-*O*- β -D-xylopyranoide, 7)、*E*-3-(3"-甲基-2"-亚丁烯基)-2-吲哚酮 [*E*-3-(3"-methyl-2"-butenylidene)-2-indolinone, 8]、甲基阿魏酸 (methyl ferulic acid, 9)、升麻醇-3-酮 (cimigenol-3-one, 10)、25-*O*-乙酰基升麻醇 (25-*O*-acetylcimigenol, 11)、 β -谷甾醇 (β -sitosterol, 12)。其中, 化合物 9 为首次从本属植物中分得, 化合物 3、7 和 10 为首次从兴安升麻中分得。

1 仪器和材料

Bruker—AV—600 型核磁共振仪 (布鲁克光谱仪器公司, 德国), 薄层色谱和柱色谱用硅胶 (青岛海洋化工厂产品), Sephadex LH-20 凝胶 (GE healthcare), 反相柱色谱 C₁₈ 硅胶 (YMC Co., Ltd.), 普通色谱用试剂均为分析纯 (中国医药集团), 化学试剂 (中国科学院武汉波谱公司)。

收稿日期: 2012-02-23

基金项目: 重大新药创制 (2012ZX09301-002-001); 药典委员会《中药材升麻的质量标准提高》重大新药创制: 面向新药发现的数字化重要成分化学库 (2011ZX09307-002-01)

作者简介: 裴秋燕 (1986—), 女, 湖北松滋人, 硕士研究生, 研究方向为中药化学成分及质量分析。E-mail: butterflyan@126.com

*通讯作者 斯建勇 E-mail: jysi@implad.ac.cn

马超英 E-mail: mcyl95888@126.com

所用药材来自辽宁省本溪市本溪县,经中国科学院北京协和医学院药用植物研究所标本馆林余霖副研究员鉴定为毛茛科植物兴安升麻 *Cimicifuga dahurica* (Turcz) Maxim.。

2 提取与分离

兴安升麻药材根茎 6.5 kg, 切碎, 80%乙醇回流提取 3 次, 每次以 8 倍量的溶剂回流提取 1 h。合并提取液, 减压浓缩, 趁热倒出, 加入硅藻土 19.5 kg, 拌匀, 烘干后, 装入索式提取器, 分别用己烷-丙酮 (5:1)、醋酸乙酯加热回流洗脱, 取醋酸乙酯洗脱液, 浓缩得 200 g 浸膏。甲醇溶解浸膏, 经硅胶柱色谱, 氯仿-甲醇 (1:0→0:1) 梯度洗脱, 通过薄层色谱检测合并相同部分, 得到 10 个组分 (Fr. 1~10)。所得组分用硅胶常压、中压系统以及 Sephadex LH-20 凝胶、反相 RP-18、重结晶等方法分离纯化。从 Fr. 3 得到化合物 **1** (300 mg)、**2** (20 mg)、**3** (35 mg), 从 Fr. 7 得到化合物 **4** (230 mg)、**5** (80 mg)、**6** (48 mg)、**7** (25 mg), 从 Fr. 1 得到化合物 **8** (30 mg)、**9** (40 mg)、**10** (20 mg)、**11** (60 mg)、**12** (30 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色粉末 (甲醇), ESI-MS m/z : 511

$[M+Na]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, C_5D_5N) δ : 0.34 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H-19a), 0.59 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H-19b), 0.87 (3H, d, $J=6.0$ Hz, H-21), 3.54 (1H, dd, $J=12.0$, 6.0 Hz, H-3), 1.18 (3H, s, H-18), 1.46 (3H, s, H-26), 1.49 (3H, s, H-27), 1.22 (3H, s, H-28), 1.20 (3H, s, H-29), 1.09 (3H, s, H-30), 4.75 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H-23), 3.77 (1H, s, H-24), 4.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-15)。碳谱数据见表 1。以上数据与文献报道基本一致^[3], 故鉴定化合物 **1** 为升麻醇。

化合物 **2**: 白色粉末 (甲醇)。 1H -NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 7.06 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-2), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-5), 7.02 (1H, dd, $J=7.8$, 1.8 Hz, H-6), 7.50 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H-7), 6.28 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H-8), 3.88 (3H, s, -OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[4], 经 TLC 检识与异阿魏酸对照品显色行为及 R_f 值一致, 故鉴定化合物 **2** 为异阿魏酸。

化合物 **3**: 白色粉末 (甲醇)。 1H -NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 0.38 (1H, d, $J=4.2$ Hz, H-19a), 0.64 (1H, d, $J=3.6$ Hz, H-19b), 0.82 (3H, s, H-28), 0.95 (3H, s, H-30), 0.96 (3H, s, H-18), 0.96 (3H, s, H-29), 1.18 (3H, s, H-21), 1.27 (3H, s, H-27), 1.38 (3H, s, H-26), 3.22 (1H, dd, $J=11.4$, 4.2 Hz, H-3), 3.60 (1H, s, H-24), 4.52

表 1 化合物 **1**、**3**、**5**~**8**、**10**、**11** 的 ^{13}C -NMR 数据 (C_5D_5N , 150 MHz)
Table 1 ^{13}C -NMR data (C_5D_5N , 150 MHz) of compounds **1**, **3**, **5**—**8**, **10**, and **11**

碳位	1	3*	5	6	7	8	10	11	碳位	1	3*	5	6	7	8	10	11
1	33.1	33.4	32.9	32.8	32.9		34.0	33.1	20	24.5	35.3	24.5	24.3	33.6		24.5	23.8
2	31.5	31.2	30.6	30.5	30.5	171.3	38.0	31.5	21	20.0	17.4	20.0	20.0	21.2	17.3	20.0	19.9
3	78.4	79.6	89.0	88.9	88.8	124.7	215.4	78.4	22	38.6	87.8	38.6	38.3	39.1		38.6	38.3
4	41.5	41.8	41.8	41.7	41.7	124.3	47.6	41.5	23	72.3	106.3	71.7	71.6	79.5		72.3	72.1
5	47.9	48.8	47.7	47.6	47.8	122.3	48.9	47.7	24	90.6	83.6	90.6	87.0	80.2		90.6	87.2
6	21.8	22.3	21.5	21.4	20.7	125.3	21.9	21.8	25	71.4	85.0	71.4	83.5	72.5		71.4	83.5
7	27.0	27.4	27.1	26.7	20.4	129.4	25.8	26.8	26	26.7	27.9	25.9	24.3	27.2		26.7	24.4
8	49.2	49.0	49.1	49.0	44.0	110.6	48.9	49.1	27	26.6	24.6	26.2	21.9	28.7		26.9	22.7
9	20.4	21.0	20.5	20.4	20.4	143.7	21.5	20.4	28	12.3	20.3	12.2	12.2	18.0		12.2	11.9
10	27.4	27.8	27.6	27.0	27.5	131.8	26.9	27.4	29	25.9	26.3	26.9	26.1	26.3		23.0	26.6
11	26.9	27.7	26.8	26.8	26.5	122.1	27.6	27.0	30	15.3	15.0	15.9	15.8	15.8		21.2	15.3
12	34.5	34.6	34.5	34.4	31.6	151.5	34.4	34.5	-COCH ₃				170.5	171.5			170.6
13	42.3	48.0	42.3	41.7	40.4	18.9	42.3	42.3	-COCH ₃				21.9	21.4			22.0
14	47.8	46.3	47.7	47.6	55.5	27.4	50.7	47.9	sugar								
15	80.7	44.3	80.6	80.5	214.3		80.6	80.6	1'			107.8	107.9	108.0			
16	112.4	73.6	112.4	112.7	84.7		112.3	112.8	2'			76.0	75.9	76.0			
17	60.0	53.6	60.0	60.0	52.7		60.0	59.8	3'			79.0	79.0	79.0			
18	20.2	21.2	19.9	19.9	20.4		20.0	19.9	4'			72.3	72.1	71.7			
19	31.8	31.7	31.3	31.3	31.8		30.8	31.7	5'			67.5	67.5	67.5			

*溶剂为 CD_3OD

* CD_3OD as solvent

(1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H-16)。碳谱数据见表1。以上数据与文献报道基本一致^[5], 故鉴定化合物 **3** 为升麻碱素 B。

化合物 **4**: 白色粉末(甲醇)。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2), 6.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 7.04 (1H, dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, H-6), 7.55 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-7), 6.27 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-8), 3.88 (3H, s, -OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[6], 经 TLC 检识与阿魏酸对照品显色行为及 R_f 值一致, 故鉴定化合物 **4** 为阿魏酸。

化合物 **5**: 白色粉末(甲醇)。¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 0.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-19a), 0.53 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, H-19b), 0.85 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 3.51 (1H, dd, $J = 12.0, 4.2$ Hz, H-3), 1.18 (3H, s, H-18), 1.46 (3H, s, H-26), 1.48 (3H, s, H-27), 1.14 (3H, s, H-28), 1.31 (3H, s, H-29), 1.07 (3H, s, H-30), 4.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-23), 3.76 (1H, s, H-24), 4.25 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-15), 4.86 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 4.03 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-2'), 4.15 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, H-3'), 4.22 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-4'), 3.73 (1H, t, $J = 10.2$ Hz, H-5'), 4.35 (1H, dd, $J = 11.4, 5.4$ Hz, H-5')。碳谱数据见表1。以上数据与文献报道基本一致^[7], 故鉴定化合物 **5** 为升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷。

化合物 **6**: 白色粉末(甲醇), ESI-MS m/z : 685 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 0.28 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-19a), 0.52 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, H-19b), 0.84 (3H, d, $J = 4.2$ Hz, H-21), 3.50 (1H, dd, $J = 11.4, 4.8$ Hz, H-3), 1.30 (3H, s, H-18), 1.67 (3H, s, H-26), 1.66 (3H, s, H-27), 1.18 (3H, s, H-28), 1.15 (3H, s, H-29), 1.05 (3H, s, H-30), 4.58 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-23), 3.35 (1H, s, H-24), 4.10 (1H, s, H-15), 1.95 (3H, s, -OAc), 4.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 4.03 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-2'), 4.15 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-3'), 4.15 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, H-4'), 3.72 (1H, t, $J = 10.2$ Hz, H-5'), 4.35 (1H, dd, $J = 11.4, 5.4$ Hz, H-5')。碳谱数据见表1。以上数据与文献报道基本一致^[3], 故鉴定化合物 **6** 为 25-*O*-乙酰基升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷。

化合物 **7**: 白色粉末(甲醇), ESI-MS m/z : 685 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 0.25 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-19a), 0.48 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-19b), 3.49 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, H-3), 5.29 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-24), 0.91 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-21), 1.30 (3H, s, H-18), 1.60 (3H, s, H-26) 1.60 (3H, s, H-27), 1.15

(3H, s, H-28), 1.01 (3H, s, H-29), 1.00 (3H, s, H-30), 2.14 (3H, s, -OAc), 4.84 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-1'), 4.01 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-2'), 4.14 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, H-3'), 4.15 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, H-4'), 3.71 (1H, t, $J = 12.0$ Hz, H-5'), 4.34 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, H-3')。碳谱数据见表1。以上数据与文献报道基本一致^[8], 故鉴定化合物 **7** 为 24-*O*-乙酰基-异北升麻醇-3-*O*- β -D-木糖苷。

化合物 **8**: 黄色粉末(甲醇), ESI-MS m/z : 200 [M+H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 11.71 (1H, s, H-1), 7.87 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-10), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 7.01 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-8), 6.94 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-11), 7.05 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-6), 7.24 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-7), 1.88 (3H, s, H-13), 1.77 (3H, s, H-14)。碳谱数据见表1。以上数据与文献报道基本一致^[9], 故鉴定化合物 **8** 为 *E*-3-(3''-甲基-2''-亚丁烯基)-2-吡啶酮。

化合物 **9**: 白色粉末(甲醇); ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2), 6.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 7.02 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-6), 7.55 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-7), 6.27 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-8), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): δ 128.8 (C-1), 112.6 (C-2), 152.3 (C-3), 150.6 (C-4), 111.5 (C-5), 123.2 (C-6), 118.8 (C- α), 144.9 (C- β), 170.0 (-COOH), 56.3 (-OCH₃), 56.3 (-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[10], 故鉴定化合物 **9** 为甲基阿魏酸。

化合物 **10**: 白色粉末(甲醇); ESI-MS m/z : 509 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 0.50 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-19), 0.68 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-19), 3.77 (1H, s, H-15), 0.87 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-21), 1.49 (1H, s, H-26), 1.47 (1H, s, H-27), 1.17 (3H, s, H-28), 1.14 (3H, s, H-29), 1.05 (1H, s, H-30), 1.17 (3H, s, H-18)。碳谱数据见表1。以上数据与文献报道基本一致^[11], 故鉴定化合物 **10** 为升麻醇-3-酮。

化合物 **11**: 白色粉末(甲醇); ESI-MS m/z : 553 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 0.33 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-19a), 0.58 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-19b), 0.85 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-21), 3.53 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, H-3), 1.20 (3H, s, H-18), 1.64 (3H, s, H-26) 1.63 (3H, s, H-27), 1.19 (3H, s, H-28), 1.16 (3H, s, H-29), 1.10 (3H, s, H-30), 4.59 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-23), 4.11 (1H, s, H-24), 4.28 (1H, d, $J = 6.0$ Hz,

H-15), 1.90 (3H, s, -OAc)。碳谱数据见表1。以上数据与文献报道基本一致^[3],故鉴定化合物11为25-*O*-乙酰基升麻醇。

化合物12: 白色结晶(甲醇)。¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 1.01 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-26), 1.07 (3H, s, H-19), 0.90 (3H, t, J = 6.0 Hz, H-29), 0.89 (3H, d, J = 6.0 Hz, H-21), 0.87 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-27), 0.69 (1H, s, H-18), 5.43 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-6), 3.85 (1H, m, H-3)。以上数据与文献报道基本一致^[12],经TLC检识与 β -谷甾醇对照品显色行为及R_f值一致,故化合物12鉴定为 β -谷甾醇。

4 讨论

近年来研究发现升麻中所含的三萜类成分具有多种生物活性^[13],升麻总三萜皂苷制成的中药五类新药希明婷片已在临床上用于治疗妇女更年期综合征^[14],而《中国药典》2010年版还没有控制升麻三萜的指标,因此,对兴安升麻根茎三萜类成分的研究是有现实意义的,本研究从兴安升麻中分离得到7个三萜类成分,为建立升麻药材新的质量标准打下了基础。

参考文献

- [1] 关颖丽,孙立艳.兴安升麻的生药学研究[J].人参研究,2003(4):40-41.
- [2] 张庆文,叶文才,赵守训,等.兴安升麻的化学成分研究[J].中草药,2002,33(8):683-685.
- [3] 孙丽荣,李晓文,李树基,等.升麻根茎的化学成分研究[J].景德镇高专学报,2011,26(2):1-3.
- [4] 陶华明,王隶书,崔占臣,等.麻黄根的化学成分研究[J].中草药,2010,41(4):533-536.
- [5] Kusano A, Shibano M, Kusano G *et al.* Studies on the constituents of *Cimicifuga* species. XXVII. malonyl cyclolanostanol glycosides from the underground parts of *Cimicifuga simplex* Wormsk [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(8): 1175-1179.
- [6] 王月娥,斯建勇,李晓瑾,等.新疆阿魏种子的化学成分研究[J].中国现代中药,2011,13(1):26-28.
- [7] 李从军,李英和,陈顺峰,等.升麻中的三萜类成分[J].药学学报,1994,29(6):449-453.
- [8] 范云双.绿升麻生物活性研究[D].天津:天津大学,2006.
- [9] Gao J C, Zhang J C, Zhu G Y, *et al.* Chromones and indoline alkaloids from *Actaea asiatica* Hara [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2007, 35: 467-469.
- [10] 陆敏仪,谢陪德,庾石山,等.五味藤化学成分研究[J].中药材,2002,25(4):258-259.
- [11] 高璟春.类叶升麻的药用亲缘学意义研究[D].北京:中国医学科学院协和药用植物所,2007.
- [12] 李胜华,向秋林.鹿藿的化学成分研究[J].中草药,2011,42(7):1276-1278.
- [13] 林玉萍,邱明华,李忠荣.升麻属植物的化学成分与生物活性研究[J].天然产物研究与开发,2002,14(6):58-76.
- [14] 刘培淑,李霞,刘媛.希明婷片治疗女性围绝经期综合征的临床研究[J].山东大学学报:医学版,2008,46(8):791-794.