

蓍草的化学成分研究

张锐泽, 徐燕杰, 熊娟, 胡金锋, 杨国勋*

复旦大学药学院 天然药物化学教研室, 上海 201203

摘要: 目的 研究蓍草 *Achillea alpina* 地上部分的化学成分。方法 利用多种柱色谱手段进行分离与纯化, 通过理化性质和波谱数据鉴定化合物的结构。结果 从蓍草乙醇提取物的氯仿萃取部分分离得到 11 个化合物, 分别鉴定为表木栓醇(1)、菠菜甾醇(2)、 β -谷甾醇(3)、5, 6- epoxy-24(R)-methylcholesta-7, 22-dien-3 β -ol(4)、 β -胡萝卜苷(5)、schensianol A(6)、negunfurof(7)、(3S, 5S, 8R)-3, 5-dihydroxymegastigma-6, 7-dien-9-one(8)、saropeptate(9)、(+)-丁香脂素(10)、(\pm)-落叶松树脂醇(11)。结论 所有化合物均为首次从该植物中分离得到, 其中化合物 1、2、4、6~11 为首次从该属植物中分离得到。

关键词: 蓍草; 菠菜甾醇; 表木栓醇; (+)-丁香脂素; (\pm)-落叶松树脂醇

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)20-2812-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.20.005

Chemical constituents from *Achillea alpina*

ZHANG Rui-ze, XU Yan-jie, XIONG Juan, HU Jin-feng, YANG Guo-xun

Department of Natural Products Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To investigate the chemical constituents from the aerial parts of *Achillea alpina*. **Methods** The compounds were isolated and purified by various chromatographic techniques and their structures were characterized on the basis of physicochemical properties and their spectral analyses. **Results** Eleven compounds were isolated. Their structures were identified as epifriedelanol (1), spinasterol (2), β -sitosterol (3), 5, 6- epoxy-24(R)-methylcholesta-7, 22-dien-3 β -ol (4), β -daucosterol (5), schensianol A (6), negunfurof (7), (3S, 5S, 8R)-3, 5-dihydroxymegastigma-6, 7-dien-9-one (8), saropeptate (9), (+)-syringaresinol (10), and (\pm)-lariciresinol (11). **Conclusion** All the compounds are isolated from the aerial parts of *A. alpina* for the first time, and compounds 1, 2, 4, 6~11 are reported to obtain from the plants in *Achillea* L. for the first time.

Key words: *Achillea alpina* L.; spinasterol; epifriedelanol; (+)-syringaresinol; (\pm)-lariciresinol

蓍草为菊科植物蓍 *Achillea alpina* L. 的全草, 又名一枝蒿、乱头发、千条蜈蚣。在我国贵州、江西、内蒙古、东北等地均有作为民间药物应用的记载^[1]。蓍草为《中国药典》2010 年版一部新收录的品种, 其“可以解毒利湿, 活血止痛。用于乳蛾咽痛, 泄泻痢疾, 肠痈腹痛, 热淋涩痛, 湿热带下, 蛇虫咬伤”^[2]。相对于其多种药理作用和临床应用研究, 蓍草的化学成分研究却非常有限, 目前仅有有机酸(如乌头酸、琥珀酸、延胡索酸和 α -呋喃酸)见诸于文献报道^[3]。本实验以期深入研究蓍草的化学成分, 阐明其代表性化学成分或/和找到其药效活性成分, 为蓍草的临床使用以及质量控制提供科学

参考。本实验首次对蓍草乙醇提取物的氯仿部分进行系统的分离鉴定, 从中得到了 11 个化合物, 其中包括 1 个三萜类化合物: 表木栓醇(epifriedelanol, 1); 4 个甾体类化合物: 菠菜甾醇(spinasterol, 2)、 β -谷甾醇(β -sitosterol, 3)、5, 6- epoxy-24 (R)-methylcholesta-7, 22-dien-3 β -ol(4)、 β -胡萝卜苷(β -daucosterol, 5); 2 个倍半萜: schensianol A(6)、negunfurof(7); 1 个含 13 个碳原子的降碳倍半萜:(3S, 5S, 8R)-3, 5-dihydroxymegastigma-6, 7-dien-9-one(8); 1 个氨基酸类衍生物: saropeptate(9); 2 个木脂素: (+)-丁香脂素 [(+)-syringaresinol, 10]、(\pm)-落叶松树脂醇 [(\pm)-lariciresinol, 11]。所有化

收稿日期: 2013-09-09

基金项目: 国家“十一五”规划重大科技专项——先导化合物的发现与优化技术平台(2009ZX09301-011); 国家自然科学基金资助项目(81273401); 科技部“重大新药创制”重大专项公共资源平台“面向新药发现的数字化中药化学成分库”(2011ZX09307-002-01)

作者简介: 张锐泽, 男, 黑龙江汤原人, 天然药物化学硕士研究生。E-mail: zhangruize@gmail.com

*通信作者 杨国勋, 男, 博士, 副教授。Tel: (021)51980106 E-mail: gxyang@fudan.edu.cn

合物均为首次从该植物中分离得到。化合物**1**、**2**、**4**、**6~11**为首次从该属植物中分离得到。

1 仪器与材料

Varian Mercury Plus 400 MHz 和 Bruker Avance III 400 MHz 核磁共振波谱仪; Waters UPLC H Class-SQD、Agilent 1100 series mass spectrometer、Agilent 5975c Mass Spectrometer 质谱仪; Autopol VI 旋光仪(美国鲁道夫公司); 200~300 目硅胶(烟台康必诺化学试剂厂和青岛海洋化工厂分厂); Sephadex LH-20(瑞典乌普萨拉 GE Healthcare Bio-Sciences AB); 预制薄层色谱硅胶板(烟台牟平区康必诺化学试剂厂); ZF-2 三用紫外仪(上海市安亭电子仪器厂); 所用溶剂均为分析纯,由国药集团化学试剂有限公司及上海禾汽化工科技有限公司生产。

药材由安徽亳州华荣堂提供,于2011年7月采自安徽亳州。经第二军医大学药学院生药教研室黄宝康副教授鉴定为蓍草 *Achillea alpina* L. 的地上部分。标本(110721)存于复旦大学药学院。

2 提取与分离

9 kg 蓍草粉碎后,于室温下以95%乙醇中渗漉提取3次。合并提取液,减压蒸馏除去溶剂,得到乙醇提取总浸膏446 g。浸膏分散于2 L 蒸馏水中,分别以等体积氯仿、醋酸乙酯、正丁醇依次萃取3次。减压蒸馏之后得到氯仿部分150 g、醋酸乙酯部分22 g、正丁醇部分56 g。氯仿部分(150 g)经硅胶柱色谱,以石油醚-醋酸乙酯、醋酸乙酯-甲醇梯度洗脱,得到15个组分(A~O)。组分D经反复硅胶柱色谱,以石油醚-丙酮(40:1)和石油醚-二氯甲烷(2:7)洗脱后得到化合物**1**(4.9 g)。组分G经硅胶柱色谱,以石油醚-丙酮(17:1)和石油醚-醋酸乙酯(10:1)洗脱后得到化合物**2**(5 mg)、**3**(2 mg)。组分J经硅胶柱色谱洗脱,以石油醚-醋酸乙酯(3:1)洗脱,经反相C₁₈柱色谱,以甲醇-水(55:45)洗脱,经制备用硅胶薄层色谱,以石油醚-二氯甲烷-醋酸乙酯(20:7:10)展开,再经凝胶柱色谱,以甲醇洗脱后得到化合物**6**(1 mg)、**7**(2 mg)、**9**(5 mg)。组分L经硅胶柱色谱,以石油醚-丙酮(15:1→1:1)洗脱,再经Sephadex LH-20凝胶柱色谱,以二氯甲烷-甲醇(2:1)洗脱后得到化合物**8**(7 mg)、**10**(15 mg)、**11**(16 mg)。组分M经反复硅胶柱色谱,以石油醚-丙酮(1:1)和二氯甲烷-甲醇(20:1)洗脱后,再经Sephadex LH-20凝胶柱色谱洗脱,以二氯甲烷-甲醇(2:1)

洗脱后得到化合物**4**(1 mg)、**5**(22 mg)。

3 结构鉴定

化合物1:白色粉末, EI-MS *m/z*: 428 [M]⁺(5), 413(8), 275(29), 95(100)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.86(3H, s, H-25), 0.93(3H, d, *J*=7.2 Hz, H-23), 0.94(3H, s, H-29), 0.96(3H, s, H-24), 0.99(3H, s, H-27), 1.00(3H, s, H-28), 1.01(3H, s, H-26), 1.17(3H, s, H-30), 1.74(1H, m, H-6a), 1.89(1H, dt, *J*=10.0, 2.8 Hz, H-2a), 3.73(1H, brd, *J*=2.4 Hz, H-3); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 15.8(C-1), 35.2(C-2), 72.8(C-3), 49.2(C-4), 37.1(C-5), 41.7(C-6), 17.6(C-7), 53.2(C-8), 38.4(C-9), 61.4(C-10), 35.3(C-11), 30.6(C-12), 37.8(C-13), 39.7(C-14), 32.3(C-15), 36.1(C-16), 30.0(C-17), 42.8(C-18), 35.6(C-19), 28.2(C-20), 32.8(C-21), 39.3(C-22), 11.6(C-23), 16.4(C-24), 18.2(C-25), 18.6(C-26), 20.1(C-27), 31.8(C-28), 35.0(C-29), 32.1(C-30)。以上数据与文献报道基本一致^[4],故鉴定化合物**1**为表木栓醇。

化合物2:白色粉末, EI-MS *m/z*: 412 [M]⁺(33), 369(11), 300(13), 271(100)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.55(3H, s, H-18), 0.80(3H, s, H-19), 0.81(3H, t, overlapped, H-29), 0.85(3H, d, *J*=6.4 Hz, H-27), 1.03(3H, d, *J*=6.8 Hz, H-21), 3.60(1H, m, H-3), 5.02(1H, dd, *J*=15.2, 8.2 Hz, H-23), 5.16(2H, m, H-7, 22); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 37.1(C-1), 31.5(C-2), 71.1(C-3), 38.0(C-4), 40.3(C-5), 29.7(C-6), 117.5(C-7), 139.6(C-8), 49.4(C-9), 34.2(C-10), 21.5(C-11), 39.5(C-12), 43.4(C-13), 55.1(C-14), 23.0(C-15), 28.5(C-16), 55.9(C-17), 12.1(C-18), 13.1(C-19), 40.8(C-20), 21.4(C-21), 138.2(C-22), 129.4(C-23), 51.3(C-24), 31.9(C-25), 19.0(C-26), 21.1(C-27), 25.4(C-28), 12.3(C-29)。以上数据与文献报道基本一致^[5],故鉴定化合物**2**为菠菜甾醇。

化合物3:与β-谷甾醇对照品经石油醚-丙酮(12:1)、石油醚-醋酸乙酯(4:1)、二氯甲烷-醋酸乙酯(50:1)3个体系对比R_f值和显色之后,鉴定化合物**3**为β-谷甾醇。

化合物4:白色粉末, EI-MS *m/z*: 412 [M]⁺(10), 394(11), 251(42), 170(100)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 0.60(3H, s, H-18), 1.10(3H, s, H-19), 3.64(1H, brs, H-6), 4.09(1H, m, H-3), 5.17(1H, dd, *J*=

15.2, 7.6 Hz, H-23), 5.23 (1H, dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz, H-22), 5.37 (1H, brd, $J = 5.2$ Hz, H-7); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 32.9 (C-1), 30.8 (C-2), 67.7 (C-3), 39.2 (C-4), 75.9 (C-5), 73.6 (C-6), 117.5 (C-7), 144.0 (C-8), 43.4 (C-9), 37.1 (C-10), 22.0 (C-11), 39.4 (C-12), 43.7 (C-13), 54.7 (C-14), 22.9 (C-15), 27.9 (C-16), 55.9 (C-17), 12.3 (C-18), 18.9 (C-19), 40.4 (C-20), 21.1 (C-21), 135.4 (C-22), 132.1 (C-23), 42.8 (C-24), 33.0 (C-25), 19.6 (C-26), 20.0 (C-27), 17.6 (C-28)。以上数据与文献报道基本一致^[6], 故鉴定化合物 4 为 5, 6-epoxy-24(R)-methylcholest-7, 22-dien-3 β -ol。

化合物 5: 与 β -胡萝卜苷对照品经硅胶薄层色谱比较, 在多种展开剂条件下具有相同 Rf 值。故鉴定化合物 5 为 β -胡萝卜苷。

化合物 6: 无色油状物, $[\alpha]_D^{20} +4.0^\circ$ (c 0.1, MeOH); ESI-MS m/z : 272 [M+NH₄]⁺, 277 [M+Na]⁺。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (3H, s, H-13), 1.24 (3H, s, H-15), 1.27 (3H, s, H-12), 1.32 (3H, d, $J = 1.6$ Hz, H-14), 2.24 (2H, m, H-4), 3.85 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-10), 5.05 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, H-1b), 5.20 (1H, brd, $J = 17.2$ Hz, H-1a), 5.60 (1H, m, H-6), 5.67 (1H, dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, H-5), 5.91 (1H, dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, H-2); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 112.0 (C-1), 144.8 (C-2), 72.6 (C-3), 45.1 (C-4), 122.4 (C-5), 140.9 (C-6), 82.5 (C-7), 38.1 (C-8), 26.5 (C-9), 85.6 (C-10), 71.2 (C-11), 27.3 (C-12), 24.4 (C-13), 26.6 (C-14), 27.6 (C-15)。以上数据与文献报道基本一致^[7], 故鉴定化合物 6 为 schensianol A。

化合物 7: 无色油状物, $[\alpha]_D^{20} +9.0^\circ$ (c 0.1, MeOH); ESI-MS m/z : 272 [M+NH₄]⁺, 277 [M+Na]⁺。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15 (3H, s, H-13), 1.24 (3H, d, $J = 1.6$ Hz, H-15), 1.29 (3H, s, H-12), 1.34 (3H, s, H-14), 2.28 (2H, m, H-4), 3.78 (1H, td, $J = 7.2, 3.2$ Hz, H-10), 5.08 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, H-1b), 5.22 (1H, ddd, $J = 17.2, 5.0, 1.2$ Hz, H-1a), 5.60 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-6), 5.61 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-5), 5.94 (1H, dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, H-2); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 112.0 (C-1), 144.8 (C-2), 72.7 (C-3), 45.2 (C-4), 122.1 (C-5), 140.4 (C-6), 82.7 (C-7), 37.8 (C-8), 26.4 (C-9), 85.5 (C-10), 71.2 (C-11), 27.3 (C-12), 24.2 (C-13), 27.1 (C-14),

27.4 (C-15)。以上数据与文献报道基本一致^[7], 故鉴定化合物 7 为 negunfurool。

化合物 8: 白色粉末, $[\alpha]_D^{20} -31^\circ$ (c 0.01, CHCl_3); ESI-MS m/z : 225 [M+H]⁺, 247 [M+Na]⁺。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (3H, s, H-11), 1.40 (3H, s, H-12), 1.44 (1H, m, H-4a), 1.45 (3H, s, H-13), 1.50 (1H, m, H-2a), 2.02 (1H, ddd, $J = 12.8, 4.0, 2.0$ Hz, H-4b), 2.20 (3H, s, H-10), 2.32 (1H, ddd, $J = 12.8, 4.0, 2.0$ Hz, H-2b), 4.36 (1H, m, H-3), 5.87 (1H, s, H-8); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 36.1 (C-1), 49.0 (C-2), 63.9 (C-3), 48.7 (C-4), 72.3 (C-5), 118.8 (C-6), 198.3 (C-7), 100.8 (C-8), 209.7 (C-9), 26.3 (C-10), 29.1 (C-11), 31.7 (C-12), 30.9 (C-13)。以上数据与文献报道基本一致^[8], 故鉴定化合物 8 为 (3S, 5S, 8R)-3, 5-dihydroxymegastigma-6, 7-dien-9-one。

化合物 9: 无色针状晶体, $[\alpha]_D^{20} -52^\circ$ (c 0.056, CHCl_3); ESI-MS m/z : 445 [M+H]⁺, 467 [M+Na]⁺, 483 [M+K]⁺。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s, H-4), 2.77 (2H, dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, H-2''), 3.08 (1H, dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, H-2'a), 3.24 (1H, dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, H-2'b), 3.84 (1H, dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, H-2a), 3.95 (1H, dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, H-2b), 4.36 (1H, m, H-1''), 4.80 (1H, m, H-1''), 6.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, -NH), 6.78 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, -NH), 7.42 (2H, dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, H-4', 6'), 7.55 (1H, dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, H-5'), 7.73 (2H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, H-3', 7'); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.2 (C-1), 64.6 (C-2), 170.7 (C-3), 20.8 (C-4), 167.1 (C-1'), 133.7 (C-2'), 127.1 (C-3', 7'), 128.6 (C-4', 6'), 131.9 (C-5'), 55.03 (C-1''), 38.4 (C-2''), 136.7 (C-3''), 129.3 (C-4'', 8''), 128.7 (C-5'', 7''), 127.2 (C-6''), 49.5 (C-1''), 37.5 (C-2''), 136.7 (C-3''), 129.2 (C-4'', 8''), 128.6 (C-5'', 7''), 126.8 (C-6'')⁹。以上数据与文献报道基本一致^[9], 故鉴定化合物 9 为 saropeptate。

化合物 10: 白色粉末, $[\alpha]_D^{20} +3.8^\circ$ (c 0.27, CHCl_3); ESI-MS m/z : 417 [M-H]⁻。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.10 (2H, m, H-1, 5), 3.90 (12H, s, OMe), 3.91 (2H, m, H-4a, 8a), 4.29 (2H, dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, H-4b, 8b), 4.74 (2H, brd, $J = 4.0$ Hz, H-2, 6), 5.53 (2H, s, OH), 6.59 (4H, s, H-2', 2'', 6', 6''); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 54.4 (C-1, 5), 86.1 (C-2, 6), 71.8 (C-4, 8), 132.1 (C-1', 1''), 102.6 (C-2', 2'', 6', 6''), 147.1 (C-3', 3'', 5', 5''), 134.2 (C-4', 4''), 56.8

(-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[10], 故鉴定化合物**10**为(+)-丁香脂素。

化合物**11**: 白色粉末, $[\alpha]_D^{20} +1.6^\circ$ (*c* 0.50, CH₃COCH₃); ESI-MS *m/z*: 383 [M+Na]⁺, 721 [2M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.40 (1H, m, H-8'), 2.55 (1H, dd, *J* = 13.4, 10.8 Hz, H-7 α), 2.72 (1H, m, H-8), 2.92 (1H, dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, H-7 β), 3.77 (2H, m, H-9 α , 9'), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 3.92 (1H, m, H-9'), 4.05 (1H, dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, H-9 β), 4.78 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, H-7'), 5.55 (1H, brs, -OH), 5.63 (1H, brs, -OH), 6.69~6.88 (6H, overlapped, H-2, 2', 5, 5', 6, 6'); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 132.3 (C-1), 111.2 (C-2), 146.5 (C-3), 143.9 (C-4), 114.4 (C-5), 121.2 (C-6), 33.3 (C-7), 42.3 (C-8), 72.9 (C-9) 134.8 (C-1'), 108.3 (C-2'), 146.6 (C-3'), 145.0 (C-4'), 114.2 (C-5'), 118.8 (C-6'), 82.8 (C-7'), 52.6 (C-8'), 60.9 (C-9'), 55.9 (2×-OCH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[11], 故鉴定化合物**11**为(±)-落叶松树脂醇。

参考文献

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [3] 黄黎, 任娜, 叶文华. 薜草有机酸的药理作用 [J]. 中药通报, 1985, 10(11): 38-40.
- [4] Kundu J K, Rouf A S S, Nazmul H M, et al. Antitumor activity of epifriedelanol from *Vitis trifolia* [J]. *Fitoterapia*, 2000, 71(5): 577-579.
- [5] Zhang L J, Yang X D, Xu L Z, et al. A new sterol glycoside from *Securidaca inappendiculata* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(4): 649-653.
- [6] Bok J W, Lermer L, Chilton J, et al. Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51(7): 891-898.
- [7] Zheng C J, Pu J, Zhang H, et al. Sesquiterpenoids and norterpenoids from *Vitex negundo* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 49-54.
- [8] Della G M, Marino C D, Zarrelli A, et al. Isolation and phytotoxicity of apocarotenoids from *Chenopodium album* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(9): 1492-1495.
- [9] Ishiguro K, Nagata S, Fukumoto H, et al. A dipeptide derivative from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(11): 3639-3641.
- [10] Kwon H C, Choi S U, Lee J O, et al. Two new lignans from *Lindera obtusiloba* Blume [J]. *Arch Pharmacal Res*, 1999, 22(4): 417-422.
- [11] Du C Y, Phoebe Jr C H, Pezzuto J M, et al. Plant anticancer agents, XLII. Cytotoxic constituents from *Wikstroemia elliptica* [J]. *J Nat Prod*, 1986, 49(4): 706-709.