

· 化学成分 ·

金铁锁根中 2 个新的麦芽酚苷类化合物

亓小坡¹, 田均勉², 沈云亨³, 张卫东^{1,3,4*}

1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122

2. 西北农林科技大学化学与药学院, 陕西 杨凌 712100

3. 第二军医大学药学院, 上海 200433

4. 上海中医药大学交叉科学研究院, 上海 201203

摘要: 目的 研究金铁锁 *Psammosilene tunicoides* 根的化学成分。方法 经硅胶、Sephadex LH-20 凝胶、ODS 反相硅胶等柱色谱方法进行分离, 并运用 NMR、HR-ESI-MS 等波谱学方法进行化合物的结构鉴定。结果 从金铁锁根 80%乙醇水提取物中分离得到 2 个麦芽酚苷类化合物, 分别鉴定为麦芽酚-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基)-*Z*-*p*-香豆酰基]- β -D-吡喃葡萄糖苷 (1) 和麦芽酚-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基)-*E*-*p*-香豆酰基]- β -D-吡喃葡萄糖苷 (2)。结论 化合物 1 和 2 为新的麦芽酚苷类化合物, 分别命名为金铁锁酚苷 A 和 B。

关键词: 金铁锁; 麦芽酚苷; 金铁锁酚苷 A; 金铁锁酚苷 B; 化学成分

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)11-2513-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.001

Two new maltol glycosides from roots of *Psammosilene tunicoides*QI Xiao-po¹, TIAN Jun-mian², SHEN Yun-heng³, ZHANG Wei-dong^{1,3,4}

1. Department of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

2. College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A & F University, Yangling 712100, China

3. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

4. Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To investigate the chemical constituents from the roots of *Psammosilene tunicoides*. **Methods** Chemical constituents were separated by column chromatography over silica gel, Sephadex LH-20, and reverse-phase silica gel (ODS), and chemical structures were determined by analysis of HR-ESI-MS, 1D, and 2D NMR spectroscopic data. **Results** Two new maltol glycosides were isolated from the 80% aq. ethanol extract from the roots of *P. tunicoides*, and their structures were determined as maltol-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -L-rhamnopyranosyl)-*Z*-*p*-coumaroyl]- β -D-glucopyranoside (1) and maltol-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -L-rhamnopyranosyl)-*E*-*p*-coumaroyl]- β -D-glucopyranoside (2). **Conclusion** Compounds 1 and 2 are identified as new maltol glycosides, and named as tunicosides A and B, respectively.

Key words: *Psammosilene tunicoides* W. C. Wu et C. Y. Wu; maltol glycosides; tunicoside A; tunicoside B; chemical components

金铁锁 *Psammosilene tunicoides* W. C. Wu et C. Y. Wu, 又名独丁子、昆明沙参、金丝矮陀陀、土人参等, 为石竹科 (Caryophyllaceae) 金铁锁属 *Psammosilene* W. C. Wu et C. Y. Wu 植物, 是西南地区特有植物、民间常用草药^[1]。其以根入药, 具有

散瘀、消炎、祛风湿、止痛等功效, 主要用于跌打损伤、风湿痹痛、胃寒痛、创伤出血等的治疗^[2]。金铁锁主要的化学成分为皂苷和环肽类化合物^[3-6]。现代药理研究表明金铁锁总皂苷具有抗炎镇痛活性, 其水煎浸膏可以明显提高福氏完全佐剂 (Freund's

收稿日期: 2018-11-15

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1702000); 国家自然科学基金项目 (81520108030); 国家自然科学基金项目 (81373301)

作者简介: 亓小坡, 硕士生, 专业方向为中药学。E-mail: xiaopoqi5012@163.com

*通信作者 张卫东, 教授, 博士生导师, 主要从事中药化学及药效物质基础研究。E-mail: wdzhangy@hotmail.com

complete adjuvant, FCA) 所致大鼠类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 疼痛模型的痛阈, 减轻皮肤的肿胀度, 降低疼痛级别^[7]。中国中医科学院的研究人员认为总皂苷的抗 RA 作用机制与抑制促炎细胞因子白细胞介素 (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的水平有关^[8]。本课题组的研究曾报道了从金铁锁根中发现的一系列结构新颖的环肽类化合物、呋波啉生物碱类化合物及具有免疫佐剂活性的三萜皂苷类化合物^[9-12]。本实验从金铁锁根 80% 乙醇水提取物中分离到的 2 个麦芽酚苷类化合物, 其

结构分别鉴定为麦芽酚-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基)-*Z*-*p*-香豆酰基]- β -D-吡喃葡萄糖苷 (maltol-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -L-rhamnopyranosyl)-*Z*-*p*-coumaroyl]- β -D-glucopyranoside, **1**) 和麦芽酚-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -L-吡喃鼠李糖基)-*E*-*p*-香豆酰基]- β -D-吡喃葡萄糖苷 (maltol-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -L-rhamnopyranosyl)-*E*-*p*-coumaroyl]- β -D-glucopyranoside, **2**)。化合物 **1** 和 **2** 均为新的麦芽酚苷类化合物, 分别命名为金铁锁酚苷 A (tunicoside A) 和 B (tunicoside B), 其结构见图 1。

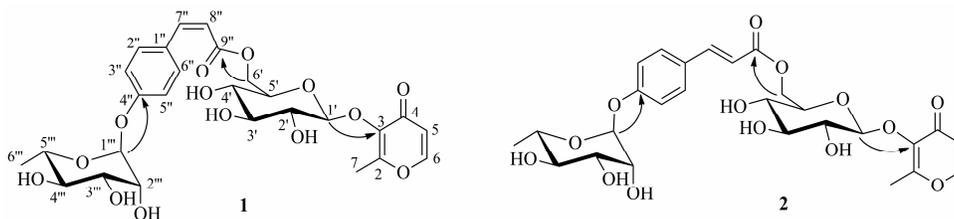


图 1 化合物 1 和 2 的化学结构及关键的 HMBC (→) 相关

Fig. 1 Chemical structures and key HMBC (→) correlations of compounds 1 and 2

1 仪器与材料

Bruker Vector 22 红外光谱仪 (德国 Bruker 公司); Perkin-Elmer 341 旋光测定仪 (美国 PerkinElmer 公司); UV-2550 紫外可见波谱仪 (日本 Shimadzu 公司); Bruker Avance 500 MHz、Bruker Avance 600 MHz 核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); LC/MSD Trap XCT 质谱仪、Accurate-Mass-Q-TOF LC/MS 6520 高分辨质谱仪 (美国 Agilent 公司); Sephadex LH-20 (美国 Pharmacia 公司); MCI Gel CHP20 (75~150 μ m, 日本三菱化学公司); 柱色谱硅胶 (200~300 目)、薄层色谱硅胶 H (青岛海洋化工厂); ODS 反相柱色谱填料 (50 μ m, 德国 Merck 公司)。

金铁锁根 40 kg 于 2006 年 7 月采集自云南省丽江市, 经中国科学院昆明植物所谢立山研究员鉴定为金铁锁 *Psammosilene tunicoides* W. C. Wu et C. Y. Wu。药材标本 (2006071015) 保存于第二军医大学药学院天然药物化学教研室。

2 提取与分离

干燥粉碎的金铁锁根 40 kg 以 80% 乙醇水回流提取 3 次, 每次 1 h, 合并的提取液在真空下浓缩回收乙醇, 所得水液以三氯甲烷进行萃取获得三氯甲烷萃取物 285 g。剩下的水液以大孔树脂进行柱色谱, 分别用水、70% 乙醇水和丙酮进行洗脱。70% 乙醇水洗脱部位 (1 kg) 进行反相硅胶 (ODS, 50 μ m)

柱色谱, 以甲醇-水 (30%~100%) 进行梯度洗脱, 合并相同流分后获得 6 个组分 (S1~S6)。S2 (100 g) 进一步以反相硅胶 ODS (50 μ m) 进行分离, 得到 3 个组分 (S2-1~S2-3)。S2-2 (30 g) 进行硅胶柱色谱, 以三氯甲烷-甲醇 (100:1、50:1、20:1、10:1、5:1) 进行梯度洗脱, 得到 14 个流分 (S2-2-1~S2-2-14)。流分 S2-2-2 (10 g) 通过反相硅胶 ODS (50 μ m) 中压液相色谱 (甲醇-水 1:1) 以及 Sephadex LH-20 柱色谱 (甲醇洗脱), 获得化合物 **1** (21 mg) 和 **2** (52 mg)。

3 化合物的酸水解及糖的鉴定

化合物 (10 mg) 在 90 $^{\circ}$ C 水浴加热下, 以 10 mL 2.0 mol/L 盐酸-甲醇 (1:1) 溶液水解 2 h。水解产物真空浓缩回收甲醇后, 以醋酸乙酯和水进行萃取。水相以 AgCO_3 中和多余的酸后, 浓缩干燥得糖部分。糖部分加入无水吡啶和 *L*-半胱氨酸乙酯盐酸盐在 60 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h, 产物浓缩至干后, 加入三甲基硅咪唑, 在 60 $^{\circ}$ C 加热 0.5 h, 以正己烷和水萃取。正己烷萃取物以气相色谱进行分析 [安杰伦 6890N 气相色谱仪, FID 检测器, HP-5 毛细管柱 (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m)]^[13]。通过和标准糖的衍生物进行比较, 从水解产物糖部分中鉴定出 β -D-葡萄糖 (t_R = 20.97 min) 和 α -L-鼠李糖 (t_R = 19.80 min), 比例为 1:1。

4 结构鉴定

化合物 **1**: 白色无定形粉末, 易溶于甲醇。 $[\alpha]_D^{25}$ -150° (c 0.2, MeOH)。UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 205, 209, 263, 295。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 408, 2 929, 1 707, 1 651, 1 626, 1 601, 1 510, 1 431, 1 255, 1 192, 1 117, 1 065, 1 009, 982, 845, 825, 表明分子中含有酮羰基、酯基、苯环、烯基等官能团。HR-ESI-MS m/z : 581.188 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值 581.186 5, $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_{14}^+$)。

化合物 **1** 的 $^1\text{H-NMR}$ (表 1) 谱中显示了 2 个相互耦合的烯质子信号 (δ_{H} 7.94, d, $J = 5.6$ Hz, 1H

和 δ_{H} 6.41, d, $J = 5.6$ Hz, 1H) 以及 1 个与双键相连的甲基 (δ_{H} 2.30, s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ 和 DEPT 谱给出了 3 个季碳信号 δ_{C} 177.0, 164.6, 143.3, 2 个次甲基的烯碳信号 δ_{C} 157.2, 117.3 和 1 个甲基信号 δ_{C} 15.7。这些数据表明分子中有 1 个麦芽酚的单元^[14]。 $^1\text{H-NMR}$ 谱中还出现了对羟基桂皮酸单元的信号 (δ_{H} 7.64, d, $J = 7.8$ Hz, 2H; 7.03, d, $J = 7.8$ Hz, 2H; 6.93, d, $J = 12.9$ Hz; 5.83, d, $J = 12.9$ Hz), 结合双键上质子的偶合常数 ($J = 12.9$ Hz), 判断该对羟基桂皮酸的双键为顺式。另外 $^1\text{H-NMR}$ 谱中在 δ_{H} 5.50~

表 1 化合物 **1** 和 **2** 的 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) 和 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) 数据
Table 1 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) and $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) data of compounds **1** and **2**

碳位	1		2	
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
2	164.6 (s)		164.6 (s)	
3	143.3 (s)		143.2 (s)	
4	177.0 (s)		177.0 (s)	
5	117.3 (d)	6.41 (d, $J = 5.6$ Hz)	117.3 (d)	6.37 (d, $J = 5.6$ Hz)
6	157.2 (d)	7.94 (d, $J = 5.6$ Hz)	157.1 (d)	7.84 (d, $J = 5.6$ Hz)
7	15.7 (q)	2.30 (s, 3H)	15.7 (q)	2.37 (s, 3H)
1'	105.1 (d)	4.77 (d, $J = 7.7$ Hz)	104.8 (d)	4.85 (d, $J = 7.9$ Hz)
2'	75.3 (d)	3.37 (dd, $J = 7.7, 9.0$ Hz)	75.4 (d)	3.40 (dd, $J = 7.9, 9.0$ Hz)
3'	77.8 (d)	3.39 (t, $J = 9.0$ Hz)	77.8 (d)	3.45 (m)
4'	71.4 (d)	3.29 (m)	71.6 (d)	3.38 (m)
5'	75.8 (d)	3.44 (m)	76.0 (d)	3.52 (m)
6'	64.1 (t)	4.43 (dd, $J = 12.0, 2.3$ Hz) 4.32 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz)	64.1 (t)	4.46 (dd, $J = 11.9, 2.4$ Hz) 4.32 (dd, $J = 11.9, 6.4$ Hz)
1''	130.2 (s)		129.7 (s)	
2''	133.2 (d)	7.64 (d, $J = 7.8$ Hz)	131.0 (d)	7.55 (d, $J = 8.8$ Hz)
3''	116.9 (d)	7.03 (d, $J = 7.8$ Hz)	117.9 (d)	7.10 (d, $J = 8.8$ Hz)
4''	158.6 (s)		159.7 (s)	
5''	116.9 (d)	7.03 (d, $J = 7.8$ Hz)	117.9 (d)	7.10 (d, $J = 8.8$ Hz)
6''	133.2 (d)	7.64 (d, $J = 7.8$ Hz)	131.0 (d)	7.55 (d, $J = 8.8$ Hz)
7''	144.5 (d)	6.93 (d, $J = 12.9$ Hz)	146.0 (d)	7.61 (d, $J = 16.0$ Hz)
8''	118.2 (d)	5.83 (d, $J = 12.9$ Hz)	116.7 (d)	6.37 (d, $J = 16.0$ Hz)
9''	167.6 (s)		168.5 (s)	
1'''	99.7 (d)	5.47 (d, $J = 1.5$ Hz)	99.7 (d)	5.50 (d, $J = 1.5$ Hz)
2'''	71.9 (d)	4.00 (dd, $J = 1.7, 3.5$ Hz)	71.9 (d)	4.01 (dd, $J = 1.5, 3.5$ Hz)
3'''	72.2 (d)	3.83 (dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz)	72.2 (d)	3.84 (dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz)
4'''	73.8 (d)	3.46 (t, $J = 9.5$ Hz)	73.7 (d)	3.47 (t, $J = 9.5$ Hz)
5'''	70.8 (d)	3.61 (m)	70.9 (d)	3.60 (m)
6'''	18.1 (q)	1.22 (d, $J = 6.5$ Hz)	18.1 (q)	1.22 (d, $J = 6.5$ Hz)

3.21 出现了多个质子信号, 和 2 个糖端基质子信号 (δ_{H} 5.47, d, $J=1.5$ Hz; 4.77, d, $J=7.7$ Hz), 说明该分子含有 2 个糖单元, 结合 ^{13}C -NMR 谱的化学位移, 2 个糖单元分别鉴定为 α -吡喃鼠李糖基和 β -吡喃葡萄糖基^[15]。通过化合物 **1** 的酸水解反应及糖残基的手性衍生物进行气相色谱分析, 也证实化合物 **1** 中的 2 个糖单元为 *L*-鼠李糖和 *D*-葡萄糖。结合 2D NMR (HSQC、HMBC、 ^1H - ^1H COSY), 可以准确地将麦芽酚单元 (δ_{C} 177.0, 164.6, 157.2, 143.3, 117.3, 15.7), β -*D*-吡喃葡萄糖基单元 (δ_{C} 105.1, 75.3, 77.8, 71.4, 75.8, 64.1), 顺式对羟基桂皮酸单元 (δ_{C} 130.2, 133.2, 116.9, 158.6, 116.9, 133.2, 144.5, 118.2, 167.6) 和 α -*L*-吡喃鼠李糖基 (δ_{C} 99.7, 71.9, 72.2, 73.8, 70.8, 18.1) 的 ^1H 和 ^{13}C 信号完全归属 (表 1)。它们之间的连接顺序主要通过 HMBC 谱来确定 (图 1), 葡萄糖基的端基质子 H-1' (δ_{H} 4.77) 与麦芽酚的 3 位碳 (δ_{C} 143.3) 存在着 HMBC 相关信号, 说明葡萄糖基连接在麦芽酚的 3 位碳上。而葡萄糖基的 6' 位两个质子 (δ_{H} 4.43, 4.32) 与对羟基桂皮酸的羰基碳 9'' (δ_{C} 167.6) 存在 HMBC 相关, 说明对羟基桂皮酸与葡萄糖基的 C-6' 位形成酯苷键连接。另外, 鼠李糖基的端基质子 H-1''' (δ_{H} 5.47) 与对羟基桂皮酸的 C-4'' 位碳 (δ_{C} 158.6) 存在 HMBC 相关, 说明鼠李糖基连接在对羟基桂皮酸的 C-4'' 上 (图 1)。综上, 化合物 **1** 的结构确定为麦芽酚-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖基)-*Z*-*p*-香豆酰基]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。该化合物命名为金铁锁酚苷 A。

化合物 **2**: 白色无定形粉末, 易溶于甲醇。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -156.2° (c 0.2, MeOH)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 205, 209, 297, 303, 305。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 419, 2 914, 1 711, 1 645, 1 603, 1 510, 1 446, 1 254, 1 176, 1 065, 980, 833, 表明分子中含有酮羰基、酯基、苯环、烯基等官能团。HR-ESI-MS m/z : 581.186 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值 581.186 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_{14}^+$)。

化合物 **2** 的 ^1H -NMR 谱和 ^{13}C -NMR 谱与金铁锁酚苷 A (tunicoside A) 的氢谱和碳谱十分类似, 麦芽酚单元, 葡萄糖基和鼠李糖基的氢谱和碳谱变化都很小 (表 1), 只是对羟基桂皮酸双键上的 2 个质子信号的化学位移和偶合常数都发生了较大的变化, 这 2 个质子偶合常数在化合物 **2** 中为 16.0 Hz, 而在金铁锁酚苷 A 中为 12.9 Hz。因此, 可以断定该双键变成了反式, 并且二者对羟基桂皮酸部分的碳谱也有所变化。ROESY 谱中, 该双键烯烃质子

没有出现相关信号, 也进一步确认了这个反式双键。通过 2D NMR (HSQC, HMBC, ^1H - ^1H COSY), 可以将该化合物的核磁数据完全归属 (表 1)。另外通过 H-1'/C-3, H-6'/C-9'', 和 H-1'''/C-4'' 这些关键质子和碳的 HMBC 相关信号 (图 1), 可以确定该化合物的 4 个片段的连接顺序也和金铁锁酚苷 A (tunicoside A) 相同。通过酸水解及糖的手性衍生化产物气相色谱分析, 化合物 **2** 的 2 个糖单元也被鉴定为 *L*-鼠李糖和 *D*-葡萄糖。综上, 化合物 **2** 的结构被确定为麦芽酚-3-*O*-[6-*O*-(4-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖基)-*E*-*p*-香豆酰基]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。该化合物被命名为金铁锁酚苷 B。

5 讨论

三萜皂苷和环肽是金铁锁根中 2 类主要的化学成分。本研究团队以前的研究也发现了一系列结构复杂的三萜皂苷及环肽类化合物。在本实验中, 从金铁锁根 80% 乙醇水提取物中分离鉴定了 2 个新的麦芽酚苷类化合物 **1** 和 **2**。这 2 个化合物为 1 对同分异构体, 其结构的差别主要在于化合物 **1** 中含有 1 个顺式对羟基桂皮酸单元, 而化合物 **2** 中含有 1 个反式对羟基桂皮酸单元。化合物 **1** 和 **2** 的分离鉴定表明, 除了三萜皂苷及环肽以外, 麦芽酚苷类化合物可能也是金铁锁根中一类重要的化学成分, 后续研究应当进一步关注麦芽酚苷类成分的研究, 尤其对金铁锁根中麦芽酚苷类成分的生物活性研究, 拓展金铁锁根的应用范围。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第 26 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1996.
- [2] 中华本草编委会. 中华本草 (第 6 卷) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [3] 钟惠民, 华 燕, 倪 伟, 等. 金铁锁的两个新三萜皂苷 [J]. 云南植物研究, 2003, 25(3): 361-365.
- [4] 钟惠民, 倪 伟, 华 燕, 等. 金铁锁的新三萜皂苷 [J]. 云南植物研究, 2002, 24(6): 781-786.
- [5] 丁中涛, 保志娟, 杨雪琼, 等. 金铁锁根中的 3 个环二肽 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(4): 337-339.
- [6] 黄建华, 肖建青, 刘锡葵. 中药金铁锁中一个新的环七肽 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 120-123.
- [7] 许建阳, 王发强, 郑维发, 等. 金铁锁水煎浸膏对实验性类风湿关节痛镇痛作用的研究 [J]. 武警医学, 2003, 14(10): 589-591.
- [8] 王学勇, 张 元, 许建阳, 等. 金铁锁总皂苷抗炎风湿性关节炎作用及其作用机制研究 [J]. 中国中药杂志,

- 2006, 31(5): 419-421.
- [9] Tian J M, Shen Y H, Yang X W, *et al.* Tunicyclin A, the first plant tricyclic ring cycloheptapeptide from *Psammosilene tunicoides* [J]. *Org Lett*, 2009, 11(5): 1131-1133.
- [10] Tian J M, Shen Y H, Yang X W, *et al.* Antifungal cyclic peptides from *Psammosilene tunicoides* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(12): 1987-1992.
- [11] Zhang J G, Cao W J, Tian J M, *et al.* Evaluation of novel saponins from *Psammosilene tunicoides* and their analogs as immunomodulators [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(1): 21-26.
- [12] Tian J M, Shen Y H, Li H L, *et al.* Carboline alkaloids from *Psammosilene tunicoides* and their cytotoxic activities [J]. *Planta Med*, 2012, 78(6): 625-629.
- [13] Hara S, Okabe H, Mihashi K. Gas-liquid chromatographic separation of aldose enantiomers as trimethylsilyl ethers of methyl-2-(polyhydroxyalkyl)-thiazolidine-4(R)-carboxylates [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(2): 501-506.
- [14] 李碧君, 刘 瑶, 顾爱彤, 等. 狗牙根乙酸乙酯部位化学成分研究 [J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(19): 1675-1679.
- [15] 于德泉, 杨峻山. 分析化学手册 (第七分册) [M]. 北京: 化学工业出版社, 1999.