

华山参中 2 个新酰胺类化合物

娄永^{1,2}, 许睿珠², 张丽萍², 谢治深¹, 张振强¹, 徐江雁¹, 李军^{1*}, 王潘^{1*}

1. 河南中医药大学中医药科学院, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

摘要: 目的 研究华山参(漏斗泡囊草 *Physochlaina infundibularis* 干燥根)的化学成分。方法 采用正相硅胶、Sephadex LH-20、HPLC 等色谱手段, 对华山参药材进行分离纯化, 并利用质谱、核磁共振等方法进行化合物结构鉴定。结果 从华山参正丁醇部位初步分离得到 3 个酰胺类化合物, 分别鉴定为 *N*-甲酰基-*N*-阿魏酰基-1,4-丁二胺(1)、*N*-乙酰基-*N*-顺式阿魏酰基-1,4-丁二胺(2)、*N*-乙酰基-*N*-阿魏酰基-1,4-丁二胺(3)。结论 化合物 1、2 为新化合物, 分别命名为华山参丁二胺 A、华山参丁二胺 B; 化合物 3 为首次从泡囊草属植物中分离得到。

关键词: 华山参; 泡囊草属; 酰胺类化合物; 华山参丁二胺 A; 华山参丁二胺 B; *N*-乙酰基-*N*-阿魏酰基-1,4-丁二胺

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)02-0331-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.004

Two new amides from *Physochlaina infundibularis*

LOU Yong^{1,2}, XU Rui-zhu², ZHANG Li-ping², XIE Zhi-shen¹, ZHANG Zhen-qiang¹, XU Jiang-yan¹, LI Jun¹, WANG Pan¹

1. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents of *Physochlaina infundibularis*. **Methods** The chemical constituents were isolated by chromatography with silica gel, HPLC, Sephadex LH-20. The structures were identified by MS and NMR analyses. **Results** Three amides were separated from *P. infundibularis* and elucidated as *trans* *N*-formyl-*N*-feruloyl-putrescine (1), *cis* *N*-acetyl-*N*-feruloyl-putrescine (2) and *trans* *N*-acetyl-*N*-feruloyl-putrescine (3). **Conclusion** Compounds 1 and 2 are new compounds, and compound 3 is separated from the genus *Physochlaina* for the first time.

Key words: *Physochlaina infundibularis* Kuang; *Physochlaina*; amides; *trans* *N*-formyl-*N*-feruloyl-putrescine; *cis* *N*-acetyl-*N*-feruloyl-putrescine; *trans* *N*-acetyl-*N*-feruloyl-putrescine

华山参为茄科植物漏斗泡囊草 *Physochlaina infundibularis* Kuang 的干燥根, 性甘、温, 微苦, 有毒, 归肺、心经, 具有温肺祛痰、平喘止咳、安神镇惊的功效^[1], 民间常用于治疗咳喘、肺癆^[2-3]。华山参始载于《本草纲目拾遗》^[4], 国内外报道其化学成分已有 50 余个, 主要包括生物碱类、香豆素类、苷类、有机酸、挥发油以及其他类化合物^[5-9]。近 10 年来, 关于华山参的研究报道较少。本研究拟对华山参 95% 乙醇提取物的不同萃取部位进行分离鉴定, 旨在丰富华山参的化学成分, 为华山参的

后续研究提供参考。初步对正丁醇萃取部位进行分离纯化, 经过反复硅胶、凝胶柱色谱分离, 分离得到 3 个酰胺类化合物, 分别鉴定为 *N*-甲酰基-*N*-阿魏酰基-1,4-丁二胺 (*trans* *N*-formyl-*N*-feruloyl-putrescine, 1)、*N*-乙酰基-*N*-顺式阿魏酰基-1,4-丁二胺 (*cis* *N*-acetyl-*N*-feruloyl-putrescine, 2)、*N*-乙酰基-*N*-阿魏酰基-1,4-丁二胺 (*trans* *N*-acetyl-*N*-feruloyl-putrescine, 3), 化合物 1、2 为新化合物, 分别命名为华山参丁二胺 A、华山参丁二胺 B, 结构见图 1; 化合物 3 为首次从泡囊草属植物中分离

收稿日期: 2020-07-17

基金项目: 国家重点研发计划-战略性国际科技创新合作专项 (2020YFE0201800); 河南省科技攻关项目 (202102310183, 202102310173); 河南省中医药科学研究专项课题-重大项目 (2018ZYD12)

作者简介: 娄永 (1993—), 男, 中药学专业硕士研究生。Tel: 15515883967 E-mail: 2947848344@qq.com

*通信作者: 李军 Tel: (0371)86253090 E-mail: lijun8828@126.com

王潘 Tel: 13523501212 E-mail: w.p1008@hotmail.com

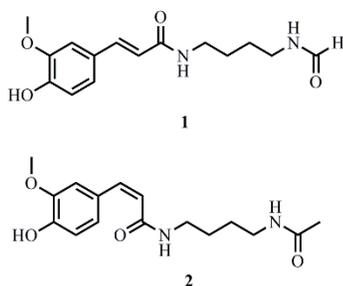


图1 化合物1和2的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1 and 2

得到。正丁醇萃取部位为酰胺类成分的富集部位，后续研究工作正在进行中。

1 仪器与材料

Bruker 500 MHz 核磁共振仪 (Bruker 公司), TSQ Alits 三重四极杆液质联用仪 (美国赛默飞公司), Agilent1290 超高效液相仪、Agilent1260 系列分析及半制备液相 (美国 Agilent 公司), 分析柱 (绿百草, 250 mm×4.6 mm, 5 μm), 半制备柱 (YMC, 250 mm×10 mm, 5 μm), 反相柱色谱填料 (YMC-GEL, 50 m), Sephadex LH-20 凝胶 (GE), TLC 薄层板和正相柱色谱硅胶均由烟台黄务硅胶开发实验厂提供, 开放柱色谱所用溶剂为分析纯, HPLC 所用试剂为色谱纯, 均由国药集团上海化学试剂公司生产。

本实验样品于 2017 年 5 月采自河南省确山县, 由河南中医药大学药学院陈随清教授鉴定为茄科植物漏斗泡囊草 *P. infundibularis* Kuang, 样品标本 (HSS1705) 保存于河南中医药大学中药化学 BN725 实验室。

2 提取与分离

干燥的华山参药材 10 kg, 粉碎, 95% 乙醇浸提 3 次 (5 L/次, 每次浸泡 7 d), 合并提取液, 减压浓缩得粗浸膏 473 g, 用 1 L 的蒸馏水混悬, 醋酸乙酯萃取 3 次 (3 L/次) 后再用正丁醇萃取 3 次 (3 L/次), 减压浓缩得正丁醇萃取物 65 g。正丁醇部位经硅胶柱色谱 (100~200 目), 二氯甲烷-甲醇 (20:1~1:1) 梯度洗脱, 分成 5 个部分 (Fr. 1~5)。Fr. 2 (4.5 g) 经过反相硅胶柱色谱, 甲醇-水 (10:90~90:10) 梯度洗脱, 分成 4 个部分 (Fr. 2.1~2.4), Fr. 2.2 经过 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱 [二氯甲烷-甲醇 (1:1)], RP-HPLC (流动相为 30% 甲醇, 体积流量 3 mL/min) 进一步纯化, 分离得到化合物 1 (2.3 mg, $t_R=16.2$ min)、2 (4.3 mg, $t_R=25.1$ min)、3 (58.0 mg, $t_R=29.6$ min)。

3 结构鉴定

化合物 1: 黄色粉末 (甲醇)。HR-ESI-MS m/z : 293.149 6 $[M+H]^+$ (计算值为 293.148 5, $C_{15}H_{21}O_4N_2$), 结合 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 谱, 确定其分子式为 $C_{15}H_{20}O_4N_2$, 不饱和度为 7。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) 谱中显示 1 个甲氧基信号 δ_H 3.91 (3H, s), 1 对反式双键质子信号 δ_H 7.46 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 6.44 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 3 个苯环质子信号 δ_H 7.14 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 1 个醛基质子信号 δ_H 8.06 (1H, s)。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) 中显示 15 个碳原子信号, 结合 DEPT135 谱确定该结构具有 4 个季碳、6 个次甲基碳、4 个亚甲基碳、1 个甲氧基碳。3 位和 4 位的 4 个质子信号重叠, 无法准确归属。以上数据与已知化合物 *trans*-*N*-acetyl-*N*-feruloyl-putrescine^[10] 极为相似, 区别在于已知化合物的甲基 (δ_C 23.0, δ_H 1.93) 被化合物 1 的氢 (δ_H 8.06) 替代, HMBC 谱显示 δ_H 8.06 与 δ_C 37.2 相关说明该结构末端为醛基, δ_H 3.91 与 δ_C 147.9 有相关, 说明甲氧基在 6' 位, δ_H 7.14 与 δ_C 148.5, 121.8 有相关, δ_H 6.82 与 δ_C 148.5, 121.8 有相关, δ_H 7.46 与 δ_C 110.1 有相关, 说明苯环为 4',6',7' 三取代。因此化合物 1 的结构为 *N*-乙酰基-*N*-阿魏酰基-1,4-丁二胺, 经 Scifinder 检索, 并未发现该结构相关文献报道, 命名为华山参丁二胺 A, 化合物数据归属见表 1, 主要 HMBC 相关信息见图 2。

化合物 2: 黄色粉末 (甲醇)。HR-ESI-MS m/z : 307.165 2 $[M+H]^+$ (计算值为 307.164 4, $C_{16}H_{23}O_4N_2$), 结合 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 谱, 确定其分子式为 $C_{16}H_{22}O_4N_2$, 不饱和度为 7。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) 谱中显示 1 个甲基信号 δ_H 1.94 (3H, s), 1 个甲氧基信号 δ_H 3.86 (3H, s), 1 对顺式双键信号 δ_H 6.64 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 5.85 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 3 个苯环质子信号 δ_H 7.34 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) 中显示 16 个碳原子信号, 结合 DEPT135 谱确定该结构具有 5 个季碳、5 个次甲基碳、4 个亚甲基碳、1 个甲氧基碳、1 个甲基碳, 3 位和 4 位上 4 个质子信号重叠, 无法准确归属。以上数据与已知化合物 *trans*-*N*-acetyl-*N*-feruloyl-putrescine^[10] 十分相似, 不同之处在于双键构型, 已知化合物的双键为反式 δ_H 7.44 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.42 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 化合

表1 化合物1和2的核磁数据 (500/125 MHz, CD₃OD)
Table 1 ¹H-NMR and ¹³C-NMR data for 1 and 2 (500/125 MHz, CD₃OD)

碳位	1			2		
	δ_H	δ_C	DEPT	δ_H	δ_C	DEPT
2	3.34 (m)	38.7	CH ₂	3.25 (m)	38.7	CH ₂
3	1.61 (m)	26.5	CH ₂	1.52 (m)	26.4	CH ₂
4	1.61 (m)	26.4	CH ₂	1.52 (m)	26.2	CH ₂
5	3.28 (m)	37.2	CH ₂	3.17 (m)	38.6	CH
1'		167.8	C		169.1	C
2'	6.44 (d, $J = 15.5$ Hz)	117.3	CH	5.85 (d, $J = 11.5$ Hz)	120.4	CH
3'	7.46 (d, $J = 15.5$ Hz)	140.6	CH	6.64 (d, $J = 11.5$ Hz)	136.8	CH
4'		126.8	C		127.2	C
5'	7.14 (d, $J = 1.4$ Hz)	110.1	CH	7.34 (d, $J = 1.4$ Hz)	112.5	CH
6'		147.9	C		147.1	C
6'-OMe	3.91 (s)	55.0	CH ₃	3.86 (s)	55.0	CH ₃
7'		148.5	C		147.1	C
8'	6.82 (d, $J = 8.0$ Hz)	115.1	CH	6.76 (d, $J = 8.0$ Hz)	114.4	CH
9'	7.05 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz)	121.8	CH	6.96 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz)	123.4	CH
1''	8.06 (s)	162.4	CH		171.8	C
2''				1.94 (s)	21.1	CH ₃

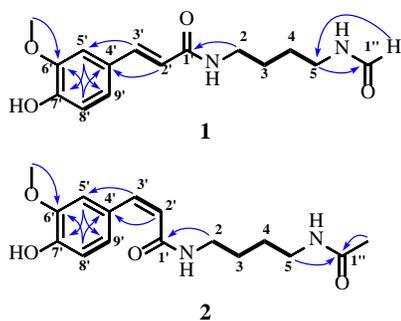


图2 化合物1和2的¹H-¹H COSY(粗实线)及HMBC(箭头)相关

Fig. 2 ¹H-¹H COSY (bold bonds) and key HMBC (arrows) correlations of 1 and 2

物2的双键为顺式 δ_H 6.64 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 同时化合物2的NOESY显示 δ_H 6.64与5.85相关, 因此化合物2的结构为N-乙酰基-N-顺式阿魏酰基-1,4-丁二胺, 经Scifinder检索, 并未发现该结构相关文献报道, 命名为华山参丁二胺B, 化合物数据归属见表1, 主要HMBC相关信息见图2。

化合物3: 黄色粉末(甲醇)。HR-ESI-MS m/z : 307.165 2 [M + H]⁺ (计算值为307.164 4, C₁₆H₂₃O₄N₂), 分子式为C₁₆H₂₂O₄N₂。¹H-NMR (500

MHz, CD₃OD) δ : 7.46 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H-3'), 7.14 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-5'), 7.05 (1H, dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, H-9'), 6.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-8'), 6.44 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, H-2'), 3.90 (3H, s, 6'-OMe), 3.31 (2H, m, H-2), 3.21 (2H, m, H-5), 1.95 (3H, s, H-2''), 1.59 (4H, m, H-3, 4); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 171.9 (C-1''), 167.8 (C-1'), 148.5 (C-7'), 147.9 (C-6'), 140.6 (C-3'), 126.8 (C-4'), 121.8 (C-9'), 117.3 (C-2'), 115.0 (C-8'), 110.2 (C-5'), 55.0 (6'-OMe), 38.7 (C-2, 5), 26.4 (C-3, 4), 21.1 (C-2'')。以上数据与文献报道基本一致^[10], 故鉴定化合物3为N-乙酰基-N-阿魏酰基-1,4-丁二胺。

4 讨论

华山参具有止咳平喘、安神镇惊的功效, 常用于寒痰喘咳、心悸失眠易惊、劳损体弱、自汗盗汗, 为民间治疗咳喘、肺癆的特效药。本研究对华山参醇提物正丁醇部位化学成分进行研究, 初步分离鉴定了3个酰胺类化合物。其中化合物1、2为新化合物, 化合物3为首次从泡囊草属植物中分离得到, 为华山参化学成分研究提供基础, 亦为其今后开发利用提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 146-147.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编辑委员会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 294.
- [3] 中国医学科学院药物研究所. 中药志 (第1册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 231-234.
- [4] 清·赵学敏著, 闫志安, 肖培新校注. 本草纲目拾遗 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 63.
- [5] 赵森淼, 俞桂新, 王峥涛. 华山参化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 938-941.
- [6] 李松武, 庆伟霞, 王文领, 等. 华山参挥发油化学成分分析 [J]. 河南大学学报: 自然科学版, 2005, 35(3): 34-36.
- [7] 陈泽乃, 畅行若, 秦国伟, 等. 华山参化学成分的研究 [J]. 中草药, 1981, 12(7): 1-6.
- [8] 王勇, 庆伟霞, 李松武, 等. 薄层扫描法测定华山参中总东茛菪内酯的含量 [J]. 中南药学, 2005, 3(5): 274-276.
- [9] Zhou M G, Ma X Y, Sun J X, *et al.* Active fragments-guided drug discovery and design of selective tropane alkaloids using ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry coupled with virtual calculation and biological evaluation [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(4): 1145-1157.
- [10] Lopatriello A, Previtera R, Pace S, *et al.* NMR-based identification of the major bioactive molecules from an Italian cultivar of *Lycium barbarum* [J]. *Phytochemistry*, 2017, 144: 52-57.

[责任编辑 王文倩]