

缬草中 1 个新的单环氧木脂素

张东东^{1,2}, 樊浩¹, 孙玉¹, 张化为¹, 姜祎¹, 李玉泽^{1,2}, 王薇¹, 宋小妹^{1*}

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 咸阳 712046

摘要: 目的 研究缬草 *Valeriana officinalis* 的化学成分及其细胞毒活性。方法 采用硅胶柱色谱、葡聚糖凝胶柱色谱以及半制备 HPLC 等方法进行分离纯化, 根据理化性质、MS、NMR 和 ECD 数据鉴定化合物的结构, 采用 MTT 法测定化合物的细胞毒活性。结果 从缬草中分离得到 15 个化合物, 分别鉴定为缬草木脂素 A (1)、(7*R*,8*S*,8'*R*)-tetrahydro-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8'-[(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)methyl]-8-(hydroxymethyl)-8,8'-furandiol (2)、schisanpropinin (3)、(+)-异落叶松脂素 (4)、ecdysanol B (5)、(-)-2-(3'-甲氧基-4'-羟基-苯基)-3,4-二羟基-4-(3"-甲氧基-4"-羟基-苄基)-3-四氢呋喃甲醇 (6)、jatamanin A (7)、jatamanin K (8)、jatamanin R (9)、longiflorone (10)、阿魏酸 (11)、咖啡酸 (12)、对香豆酸 (13)、咖啡酸甲酯 (14)、对羟基肉桂酸甲酯 (15), 化合物 10 对人结肠癌 HCT116 细胞具有细胞毒活性, 半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 值为 (70.9±6.4) μmol/L。结论 化合物 1 为新化合物, 化合物 2、3、5~10 首次从缬草中分离得到, 化合物 10 具有一定的细胞毒活性。

关键词: 缬草; 单环氧木脂素; 缬草木脂素 A; longiflorone; 细胞毒活性

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)01-0025-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.005

A new monoepoxylignan from *Valeriana officinalis*

ZHANG Dong-dong^{1,2}, FAN Hao¹, SUN Yu¹, ZHANG Hua-wei¹, JIANG Yi¹, LI Yu-ze^{1,2}, WANG Wei¹, SONG Xiao-mei¹

1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Shaanxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Foundation and New Drug Research, Xianyang 712046, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from *Valeriana officinalis* and their cytotoxic activities. **Methods** The compounds were separated by silica gel column chromatography, Sephadex LH-20 gel column chromatography and semi-preparative HPLC. The structures were identified by their physicochemical properties, MS, 1D and 2D NMR spectra and ECD data analysis. The cytotoxic activities were tested by MTT assay. **Results** Fifteen compounds were isolated from *V. officinalis*, which were identified as: valeofficinlignan A (1), (7*R*,8*S*,8'*R*)-tetrahydro-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8'-[(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)methyl]-8-(hydroxymethyl)-8,8'-furandiol (2), schisanpropinin (3), (+)-isolariciresinol (4), ecdysanol B (5), (-)-3,4-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3-tetrahydrofuranmethanol (6), jatamanin A (7), jatamanin K (8), jatamanin R (9), longiflorone (10), ferulic acid (11), caffeic acid (12), *p*-coumaric acid (13), methylcaffeate (14), and methyl *p*-hydroxycinnamate (15). Compound 10 showed cytotoxic activity against HCT116 cell line with IC₅₀ value of (70.9 ± 6.4) μmol/L. **Conclusion** Compound 1 is a new monoepoxylignan, namely valeofficinlignan A, and compounds 2, 3, 5—10 are isolated from *V. officinalis* for the first time, compound 10 exhibits cytotoxic activities.

Key words: *Valeriana officinalis* L.; monoepoxylignan; valeofficinlignan A; longiflorone; cytotoxic activities

缬草 *Valeriana officinalis* L. 为败酱科干燥根及根茎^[1]。其性寒, 味辛、苦, 归心、肝经, (Valerianaceae) 缬草属 *Valeriana* Linn. 植物缬草的具有镇静安神、解痉止痛之功效。临床主要用于治

收稿日期: 2021-08-27

基金项目: 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划项目 (2021JQ-744); 陕西中医药大学创新团队项目 (2019-YL12)

作者简介: 张东东, 男, 博士, 讲师, 主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: zhangnatprod@163.com

*通信作者: 宋小妹, 女, 博士, 教授。Tel: (029)38185165 E-mail: songxiaom@126.com

疗心神不安、心悸失眠、焦虑等症^[2]。缬草属是败酱科多年生草本植物,包括约 250 种、28 个变种^[3]。缬草广泛分布于温带地区,在陕西省主要分布于长安、宁陕、蓝田、黄龙等地区。

缬草中主要含有木脂素、环烯醚萜、倍半萜类等化学成分^[4]。近年来研究发现,缬草生物活性多集中于对神经系统的作用,其中包括有镇静作用、解痉镇痛作用、抗抑郁作用、抗焦虑与抗癫痫作用等^[5]。本课题组在前期研究基础上^[6-7]对缬草的化学成分进行了进一步的系统分离和鉴定,从中共得到了 15 个化合物,分别为缬草木脂素 A (valeofficinlignan A, **1**)、(7*R*,8*S*,8'*R*)-tetrahydro-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8'-[(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl) methyl]-8-(hydroxyl-methyl)-8,8'-furandiol (**2**)、schisanpropinin (**3**)、(+)-异落叶松脂素 [(+)-isolariciresinol, **4**]、ecdysanol B (**5**)、(-)-2-(3'-甲氧基-4'-羟基-苯基)-3,4-二羟基-4-(3"-甲氧基-4"-羟基-苄基)-3-四氢呋喃甲醇 [(-)-3,4-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3-tetrahydrofuran-methanol, **6**]、jatamanin A (**7**)、jatamanin K (**8**)、jatamanin R (**9**)、longiflorone (**10**)、阿魏酸 (ferulic acid, **11**)、咖啡酸 (caffeic acid, **12**)、对香豆酸 (coumaric acid, **13**)、咖啡酸甲酯 (methylcaffeate, **14**)、对羟基肉桂酸甲酯 (methyl-*p*-hydroxycinnamate, **15**)。其中,化合物 **1** 为新化合物,命名为缬草木脂素 A,化合物 **2**、**3**、**5**~**10** 为首次从该植物中分离得到,细胞毒活性测试结果显示化合物 **10** 具有抑制作用。

1 仪器与材料

AVANCE 型核磁共振波谱仪 (德国 Burker 公司); YMC-Pack Pro C₁₈ 半制备色谱柱 (250 mm×10 mm, 5 μm); LC-6AD 型半制备液相色谱仪 (日本岛津公司); Sephadex LH-20 (GE Healthcare Bio-Sciences AB 公司); DLSB series 型低温冷凝循环泵 (郑州长城科工贸公司); 柱色谱硅胶 (100~200、200~300 目,青岛海洋化工厂); 薄层硅胶板 (烟台江友硅胶发展有限公司); 其他试剂均为分析纯; 水为超纯水。

缬草于 2018 年 7 月采自陕西省眉县境内,经陕西中医药大学药学院王薇教授鉴定为败酱科缬草属植物缬草 *V. officinalis* L. 的干燥根。

2 提取与分离

缬草药材 10.0 kg, 粉碎后用 10 倍量 80%乙醇

回流提取 3 次,每次 1.5 h。合并提取液,减压浓缩至浸膏,分散于水中,分别用石油醚和水饱和正丁醇萃取 3 次,得石油醚部位 14.0 g、正丁醇部位 289.0 g。

取正丁醇部位采用硅胶柱色谱分离,以二氯甲烷-甲醇 (80:1、60:1、40:1、20:1、10:1、5:1) 系统洗脱,得到 8 个组分 Fr. 1~8。Fr. 3 (23.2 g) 柱硅胶柱色谱分离,石油醚-醋酸乙酯 (40:1、30:1、20:1、10:1、5:1) 梯度洗脱,得到 5 个组分 Fr. 3.1~3.5。Fr. 3.1 (2.1 g) 采用葡聚糖凝胶 LH-20 柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇 1:1),合并相同流分,再经 SP-HPLC 纯化 (甲醇-水 55:45, 2 mL/min),得化合物 **11** (27.4 mg, *t_R*=19.2 min)、**12** (28.0 mg, *t_R*=13.4 min)、**13** (15.5 mg, *t_R*=35.6 min)、**14** (19.6 mg, *t_R*=47.2 min)。Fr. 3.2 (1.7 g) 经 SP-HPLC 纯化 (甲醇-水 44:56, 2 mL/min),得化合物 **1** (25.2 mg, *t_R*=28.4 min)、**2** (21.1 mg, *t_R*=31.3 min)、**15** (26.0 mg, *t_R*=42.1 min)。Fr. 3.3 (2.9 g) 经 SP-HPLC 纯化 (甲醇-水 30:70, 2 mL/min),得化合物 **7** (19.4 mg, *t_R*=14.4 min)、**8** (25.0 mg, *t_R*=25.6 min)、**9** (32.2 mg, *t_R*=36.2 min)、**10** (23.3 mg, *t_R*=38.6 min)。Fr. 3.4 (3.5 g) 采用葡聚糖凝胶 LH-20 柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇 1:1),合并相同流分,再经 SP-HPLC 纯化 (甲醇-水 45:55, 2 mL/min),得化合物 **3** (19.7 mg, *t_R*=24.4 min)、**4** (25.8 mg, *t_R*=28.7 min)。Fr. 3.5 (3.7 g) 采用葡聚糖凝胶 LH-20 柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 1:1) 反复纯化得化合物 **5** (22.6 mg) 和 **6** (19.0 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 无色油状液体 (甲醇), 易溶于三氯甲烷, $[\alpha]_D^{20} +15.5^\circ$ (*c* 0.15, MeOH), IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3417, 2953, 1725, 1515, 1459, 1273, 1139, 1026。HR-ESI-MS 显示 *m/z* 483.199 4 [M+Na]⁺ (计算值 483.199 5, C₂₅H₃₂O₈Na), 结合 1D-NMR 谱图确定化合物 **1** 的分子式为 C₂₅H₃₂O₈。¹H-NMR 谱 (表 1) 中,观察到 2 个甲氧基质子信号 δ_{H} 3.88 (6H, s), 6 个芳环氢信号分别为 δ_{H} 6.78 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-2), 6.88 (1H, overlapped, H-5), 6.74 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, H-6), 7.02 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-2'), 6.87 (1H, overlapped, H-5'), 6.88 (1H, overlapped, H-6')。高场区有 2 个甲基氢信号 δ_{H} 0.94 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4''), 0.96 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4'')。2 个甲氧基质子信号 δ_{H} 3.88 (6H, s, 3, 3'-OCH₃)。在 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 谱图中共给出 25 个碳信号, 结合

表 1 化合物 1 的 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 和 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 数据
Table 1 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) and $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) data of compound 1

碳位	δ_{C}	δ_{H}	碳位	δ_{C}	δ_{H}
1	127.9	—	5'	114.4	6.87 (1H, overlap)
2	112.7	6.78 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)	6'	119.9	6.88 (1H, overlap)
3	146.8	—	7'	84.5	4.69 (1H, d, $J = 7.1$ Hz)
4	144.8	—	8'	56.5	2.58 (1H, ddd, $J = 7.1, 6.6, 5.8$ Hz)
5	114.6	6.88 (1H, overlapped)	9'	62.3	4.18 (1H, dd, $J = 11.6, 6.6$ Hz) 4.37 (1H, dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz)
6	122.7	6.74 (1H, dd, $J = 1.7, 8.0$ Hz)	1''	173.0	—
7	39.4	2.85 (1H, d, $J = 13.7$ Hz) 2.97 (1H, d, $J = 13.7$ Hz)	2''	43.5	2.17 (2H, d, $J = 6.9$ Hz)
8	81.5	—	3''	25.8	2.07 (1H, m)
9	77.8	3.70 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 3.90 (1H, m)	4''	22.6	0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)
1'	133.5	—	5''	22.6	0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)
2'	108.9	7.02 (1H, d, $J = 1.7$ Hz)	3-OCH ₃	56.5	3.88 (3H, s)
3'	146.9	—	3'-OCH ₃	56.5	3.88 (3H, s)
4'	145.7	—			

DEPT135 谱图显示化合物 1 中共有 8 个 C、9 个 CH、4 个 CH_2 、4 个 CH_3 。通过与已知化合物 (+)-9'-isovaleryllariciresinol^[8]数据进行比对,二者极为相似,所不同的是化合物 1 中 C-8 位为季碳 δ_{C} 81.5,且显著向低场位移 (δ 37.4)。结合高分辨质谱数据,推测化合物 1 可能为 (+)-9'-isovaleryllariciresinol C-8 位羟基取代的衍生物。通过 2D-NMR 谱图 (HSQC、HMBC 和 ^1H - ^1H -COSY, 图 1) 验证了以上推测。在 ^1H - ^1H -COSY 谱图 (图 1) 中, H-5'/H-6'、H-7'/H-8'/H-9'、H-2''/H-3''/H-4''、H-3''/H-5''; 结合 HMBC 谱图 (图 1) 相关信号 H-7'/C-1、C-2、C-6、C-8、C-9, H-7'/C-1'、C-8'、C-8, H-9''/C-1''、C-8', 确证了化合物 1 为 (+)-9'-isovaleryllariciresinol C-8 位羟基取代的衍生物。由于 $J_{7',8'} = 7.1$ Hz, 所以化合物 1 的相对构型有 2 种可能^[9], 即 7'S*, 8'R*, 8R* 和 7'S*, 8'R*, 8S*, 其绝对构

型有 4 种可能, 即 7'S, 8'R, 8R, 7'R, 8'S, 8S, 7'S, 8'R, 8S 和 7'R, 8'S, 8R。使用 CPCM 模型在甲醇中分别针对 7'S, 8'R, 8R-1, 7'R, 8'S, 8S-1, 7'S, 8'R, 8S-1 和 7'R, 8'S, 8R-1 在 B3LYP/6-31+g (d, p) 计算水平上得到计算 ECD 谱图^[10], 经过比对, 7'S, 8'R, 8S-1 与实验 ECD 谱非常吻合 (图 2), 所以化合物 1 的绝对构型确定为 7'S, 8'R, 8S, 命名为缬草木脂素 A (图 1)。

化合物 2: 黄色针状结晶 (甲醇), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -25.4^\circ$ (c 0.13, MeOH), ESI-MS m/z : 427 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2), 6.73 (1H, overlapped, H-5), 6.79 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz, H-6), 5.02 (1H, s, H-7), 6.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5'), 6.77 (1H, overlapped, H-6'), 2.95 (1H, m, H-7'), 3.85 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-9a'), 3.67 (1H, m, H-9b'); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 129.6 (C-1), 111.4 (C-2), 147.5

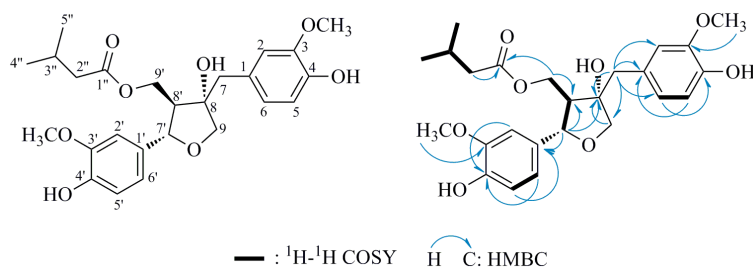


图 1 化合物 1 的化学结构及主要的 ^1H - ^1H COSY 和 HMBC 相关信号

Fig. 1 Chemical structure and key ^1H - ^1H COSY and HMBC correlations of compound 1

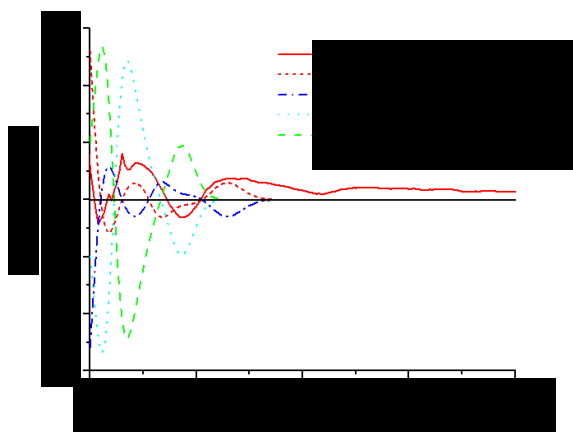


图 2 化合物 1 的实验和计算 ECD 谱图

Fig. 2 Experimental and calculated ECD spectrum of compound 1

(C-3), 145.4 (C-4), 114.1 (C-5), 120.5 (C-6), 84.5 (C-7), 80.3 (C-8), 114.8 (C-2'), 147.6 (C-3'), 144.3 (C-4'), 114.3 (C-5'), 122.2 (C-6'), 39.6 (C-7'), 81.2 (C-8'), 73.5 (C-9'). 以上数据与文献报道进行对比^[11], 鉴定化合物 2 为 (7*R*,8*S*,8'*R*)-tetrahydro-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8'-[(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-methyl]-8-(hydroxymethyl)-8,8'-furandiol。

化合物 3: 淡黄色粉末 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} -31.2^\circ$ (c 0.11, MeOH), ESI-MS m/z : 389 $[M-H]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (2H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2, 2'), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5, 5'), 7.33 (2H, dd, $J = 8.0$, 1.8 Hz, H-6, 6'), 5.45 (2H, s, H-7, 7'), 4.53 (2H, s, H-9, 9'), 3.73 (6H, s, 3, 3'-OCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 129.6 (C-1, 1'), 113.6 (C-2, 2'), 148.2 (C-3, 3'), 148.5 (C-4, 4'), 116.2 (C-5, 5'), 121.6 (C-6, 6'), 88.2 (C-7, 7'), 89.4 (C-8, 8'), 77.4 (C-9, 9'), 56.6 (3, 3'-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[12], 鉴定化合物 3 为 schisanpropinin。

化合物 4: 无色油状物 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} -24.1^\circ$ (c 0.34, MeOH), ESI-MS m/z : 361 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.63 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.61 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.8 Hz, H-6), 3.80 (1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-7), 1.76 (1H, m, H-8), 3.37 (1H, dd, $J = 11.0$, 3.9 Hz, H-9a), 3.66 (1H, dd, $J = 11.0$, 4.5 Hz, H-9b), 6.65 (1H, s, H-2'), 6.14 (1H, s, H-5'), 2.78 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H-7'), 1.98 (1H, m, H-8'), 3.68 (1H, m, H-9'a), 3.75 (1H, m, H-9'b), 3.77 (3H, s, 3-OCH₃), 3.80 (3H, s, 3'-OCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 135.6 (C-1), 115.3

(C-2), 148.2 (C-3), 145.4 (C-4), 115.2 (C-5), 124.8 (C-6), 46.2 (C-7), 44.6 (C-8), 63.4 (C-9), 128.9 (C-1'), 112.4 (C-2'), 147.2 (C-3'), 145.6 (C-4'), 117.4 (C-5'), 133.6 (C-6'), 33.6 (C-7'), 33.5 (C-8'), 65.1 (C-9'), 56.7 (3-OCH₃), 56.6 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[13], 鉴定化合物 4 为 (+)-异落叶松脂素。

化合物 5: 无色油状物 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} -36.1^\circ$ (c 0.66, MeOH), ESI-MS m/z : 375 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 7.62 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, H-6), 4.25 (1H, ddd, $J = 7.7$, 6.0, 5.8 Hz, H-8), 4.20 (1H, dd, $J = 8.5$, 6.0 Hz, H-9 α), 4.14 (1H, dd, $J = 8.5$, 6.0 Hz, H-9 β), 7.06 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.84 (1H, dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, H-6'), 4.63 (1H, m, 7'), 2.90 (1H, m, H-8'), 3.65 (1H, dd, $J = 11.3$, 4.3 Hz, H-9'a), 3.60 (1H, dd, $J = 11.3$, 5.2 Hz, H-9'b), 3.93 (3H, s, 3-OCH₃), 3.89 (3H, s, 3'-OCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 129.8 (C-1), 112.5 (C-2), 154.4 (C-3), 148.3 (C-4), 116.7 (C-5), 125.3 (C-6), 200.2 (C-7), 50.5 (C-8), 62.8 (C-9), 133.9 (C-1'), 111.6 (C-2'), 149.3 (C-3'), 147.4 (C-4'), 115.1 (C-5'), 121.3 (C-6'), 86.8 (C-7'), 54.9 (C-8'), 71.0 (C-9'), 56.3 (3-OCH₃), 56.2 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[14], 鉴定化合物 5 为 ecdysanols B。

化合物 6: 白色粉末 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} -36.1^\circ$ (c 0.66, MeOH), ESI-MS m/z : 415。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.02 (1H, s, H-2), 3.82 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-3 α), 3.73 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-3 β), 2.96 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-4), 3.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-5a), 3.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-5b), 7.03 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2'), 6.92 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 6.78 (1H, dd, $J = 8.1$, 1.5 Hz, H-6'), 6.98 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2''), 6.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5''), 6.78 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, H-6''), 3.82 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.77 (3H, s, 3''-OCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 131.1 (C-1'), 112.2 (C-2'), 147.3 (C-3'), 146.3 (C-4'), 115.5 (C-5'), 121.9 (C-6'), 85.2 (C-2), 81.4 (C-3), 64.5 (C-3a), 129.6 (C-1''), 114.3 (C-2''), 147.8 (C-3''), 146.6 (C-4''), 115.2 (C-5''), 123.3 (C-6''), 39.5 (C-4a), 82.4 (C-4), 74.4 (C-5), 56.5 (-OCH₃), 56.0 (-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[15], 鉴定化合物 6 为 (-)-2-(3'-甲氧基-4'-羟基-苯基)-3,4-二羟基-4-(3''-甲

氧基-4"-羟基-苄基)-3-四氢呋喃甲醇。

化合物 **7**: 无色针状结晶 (甲醇), ESI-MS m/z : 199 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.33 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-3a), 4.98 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-3b), 3.23 (1H, m, H-5), 1.89 (1H, t, $J = 10.9$ Hz, H-6 α), 2.06 (1H, t, $J = 11.5$ Hz, H-6 β), 3.65 (1H, brs, H-7), 2.88 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-9), 1.36 (3H, s, H-10), 4.94 (1H, s, H-11a), 5.01 (1H, s, H-11b); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 175.2 (C-1), 71.3 (C-3), 144.1 (C-4), 41.2 (C-5), 40.7 (C-6), 81.4 (C-7), 86.4 (C-8), 53.6 (C-9), 22.3 (C-10), 113.8 (C-11)。以上数据与文献报道进行对比^[8], 鉴定化合物 **7** 为 jatamanin A。

化合物 **8**: 无色针状结晶 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} + 56.2^\circ$ (c 0.16, MeOH), ESI-MS m/z : 183 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-1a), 3.62 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-1b), 4.33 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-3a), 4.12 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-3b), 3.22 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 2.72 (1H, dd, $J = 10.2, 7.8$ Hz, H-6 α), 2.22 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-6 β), 5.76 (1H, brs, H-7), 4.12 (2H, s, H-10), 4.99 (1H, s, H-11a), 4.95 (1H, s, H-11b); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 66.9 (C-1), 71.5 (C-3), 156.3 (C-4), 49.3 (C-5), 40.6 (C-6), 130.4 (C-7), 144.7 (C-8), 100.6 (C-9), 59.4 (C-10), 104.8 (C-11)。以上数据与文献报道进行对比^[8], 鉴定化合物 **8** 为 jatamanin K。

化合物 **9**: 无色油状物 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} - 15.5^\circ$ (c 0.23, MeOH), ESI-MS m/z : 183。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.14 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-1), 5.22 (1H, s, H-3), 2.01 (1H, dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, H-6a), 2.44 (1H, dd, $J = 13.8, 7.3$ Hz, H-6b), 4.01 (1H, dd, $J = 7.3, 3.2$ Hz, H-7), 2.56 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-9), 3.82 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H-10a), 3.88 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, H-10b), 5.51 (1H, s, H-11a), 5.32 (1H, s, H-11b), 3.43 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 97.6 (C-1), 94.5 (C-3), 152.3 (C-4), 79.3 (C-5), 48.6 (C-6), 74.4 (C-7), 84.6 (C-8), 44.6 (C-9), 64.4 (C-10), 107.8 (C-11), 55.2 (-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[16], 鉴定化合物 **9** 为 jatamanin R。

化合物 **10**: 白色粉末 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} + 68.3^\circ$ (c 0.35, MeOH), ESI-MS m/z : 181。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.45 (1H, dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz, H-3a), 4.11 (1H, dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, H-3b), 1.77 (1H, m, H-4), 2.52 (1H, m, H-5), 1.99 (1H, ddd, $J = 12.6, 9.6, 3.6$

Hz, H-6 α), 1.92 (1H, dd, $J = 12.6, 7.8$ Hz, H-6 β), 3.77 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-7), 2.82 (2H, d, $J = 10.8$ Hz, H-9), 1.49 (1H, s, H-10), 3.56 (1H, dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, H-11a), 3.44 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-11b); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.2 (C-1), 67.6 (C-3), 41.3 (C-4), 34.3 (C-5), 37.6 (C-6), 79.4 (C-7), 84.6 (C-8), 49.6 (C-9), 21.2 (C-10), 61.8 (C-11)。以上数据与文献报道进行对比^[8], 鉴定化合物 **10** 为 longiflorone。

化合物 **11**: 白色粉末 (甲醇), ESI-MS m/z : 195 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.30 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-2), 7.59 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-3), 7.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-5), 6.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-8), 7.05 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, H-9), 3.88 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.0 (C-1), 115.9 (C-2), 146.9 (C-3), 127.8 (C-4), 111.7 (C-5), 150.5 (C-6), 149.4 (C-7), 116.4 (C-8), 124.0 (C-9), 56.4 (-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[17], 鉴定化合物 **11** 为阿魏酸。

化合物 **12**: 白色针状结晶 (甲醇), ESI-MS m/z : 181 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.99 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H-6), 7.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 6.23 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8), 3.65 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 125.6 (C-1), 116.5 (C-2), 146.3 (C-3), 149.7 (C-4), 121.7 (C-5), 115.2 (C-6), 145.5 (C-7), 114.3 (C-8), 167.2 (C-9), 51.6 (-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[18], 鉴定化合物 **12** 为咖啡酸。

化合物 **13**: 白色针状结晶 (甲醇), ESI-MS m/z : 165.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2, 6), 6.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3, 5), 7.63 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 6.37 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 126.3 (C-1), 130.6 (C-2, 6), 115.8 (C-3, 5), 159.4 (C-4), 145.2 (C-7), 115.3 (C-8), 168.3 (C-9)。以上数据与文献报道进行对比^[19], 鉴定化合物 **13** 为对香豆酸。

化合物 **14**: 白色针状结晶 (甲醇), ESI-MS m/z : 195.3 $[M-H]^-$ 。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.07 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.95 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H-6), 7.53 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-7), 6.22 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-8), 3.83 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ :

127.6 (C-1), 111.4 (C-2), 149.2 (C-3), 150.3 (C-4), 115.7 (C-5), 123.8 (C-6), 146.7 (C-7), 116.3 (C-8), 171.2 (C-9), 56.3 (9-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[20], 鉴定化合物 **14** 为咖啡酸甲酯。

化合物 **15**: 白色粉末 (甲醇), ESI-MS m/z : 179 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.43 (2H, dd, J = 7.8, 1.9 Hz, H-2, 6), 6.72 (2H, dd, J = 7.8, 1.9 Hz, H-3, 5), 7.62 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-7), 6.33 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-8), 3.74 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 127.2 (C-1), 131.4 (C-2, 6), 162.3 (C-4), 117.2 (C-3, 5), 146.7 (C-7), 114.7 (C-8), 170.2 (C-9), 52.2 (-OCH₃)。以上数据与文献报道进行对比^[21], 鉴定化合物 **15** 为对羟基肉桂酸甲酯。

4 细胞毒活性测试

根据本课题组前期研究^[22], 采用 MTT 法分别测定了化合物 **1~15** 对 3 种肿瘤细胞 (人肺癌 A549 细胞、人结肠癌细胞 HCT116 和 SW620) 的细胞毒活性。结果显示, 仅化合物 **10** 对 HCT116 细胞具有温和的细胞毒活性, 半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 值为 (70.9±6.4) μ mol/L, 其余化合物的 IC₅₀ 值均大于 100 μ mol/L。

5 讨论

本研究综合运用多种现代色谱分离技术和波谱鉴定手段对缬草的 80%乙醇提取物中的化学成分进行了系统研究, 从中分离鉴定了 15 个化合物, 其中化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **2**、**3**、**5~10** 首次从该植物中分离得到, 同时细胞毒活性测试结果显示仅化合物 **10** 对 HCT116 细胞具有细胞毒活性, 关于以上化合物的其他活性测试有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1980: 31-32.
- [2] 樊浩, 严淑婷, 梁小飞, 等. 缬草化学成分及生理活性研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 172-175.
- [3] 刘娟, 汪洋. 缬草属药用植物的研究进展 [J]. 黑龙江医药科学, 2007, 30(1): 94-95.
- [4] 王茹静, 黄青, 雍妍, 等. 缬草属植物的化学成分及生物活性研究概况 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1405-1414.
- [5] 陕西省食品药品监督管理局. 陕西省药材标准起草说明: 2015 年版 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2017: 353-357.
- [6] 樊浩, 李玉泽, 严淑婷, 等. 缬草化学成分的研究 [J]. 中成药, 2020, 42(11): 2930-2934.
- [7] Fan H, Li Y Z, Liang X F, et al. Chemical constituents isolated from *Valeriana officinalis* L [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2020, 93: 104143.
- [8] Lin S, Chen T, Liu X H, et al. Iridoids and lignans from *Valeriana jatamansi* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(4): 632-638.
- [9] Zhang D, Li J, Ruan D, et al. Lignans from *Isatis indigotica* roots and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104189.
- [10] Zhang D D, Ruan D Q, Li J Y, et al. Four undescribed sulfur-containing indole alkaloids with nitric oxide inhibitory activities from *Isatis tinctoria* L. roots [J]. *Phytochemistry*, 2020, 174: 112337.
- [11] Huang Y Y, Qiu X, Xie Y G, et al. New acetylenic compounds and lignans from *Dolomiaea berardioidea* (Franch.) Shih [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 31: 125-130.
- [12] Liu M, Hu Z X, Luo Y Q, et al. Two new compounds from *Schisandra propinqua* var. *propinqua* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2017, 7(3): 257-262.
- [13] Jutiviboonsuk A, Zhang H J, Tan G T, et al. Bioactive constituents from roots of *Bursera tonkinensis* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(23): 2745-2751.
- [14] Dong D D, Li H, Jiang K, et al. Diverse lignans with anti-inflammatory activity from *Urceola rosea* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 134: 96-100.
- [15] 陆颖, 段书涛, 潘家祜, 等. 中药大蓟化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(4): 563-565.
- [16] Quan L Q, Su L H, Qi S G, et al. Bioactive 3, 8-epoxy iridoids from *Valeriana jatamansi* [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(5): e1800474.
- [17] Ricardo L L, Bernardi D I, Mantovanelli G C, et al. Phytochemical investigation and phytotoxic activity of aerial parts of oilseed radish (*Raphanus sativus* var. *oleifer* Stokes) [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2018, 78: 52-58.
- [18] Lv Q, Lin Y, Tan Z, et al. Dihydrochalcone-derived polyphenols from tea crab apple (*Malus hupehensis*) and their inhibitory effects on α -glucosidase *in vitro* [J]. *Food Funct*, 2019, 10(5): 2881-2887.
- [19] 黄正, 霍会霞, 任易, 等. 大花益母草的化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(09): 1724-1729.
- [20] 刘晓, 叶江海, 李继新, 等. 道真产淡黄香茶菜化学成分研究 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3187-3192.
- [21] 刘年珍, 赵碧清, 钱群刚, 等. 玄参化学成分的研究 [J]. 中成药, 2019, 41(3): 576-579.
- [22] Sun Y, Ding C, Wang F R, et al. Pregnane alkaloids with BRD4 inhibitory and cytotoxic activities from *Pachysandra terminalis* [J]. *Phytochem Lett*, 2021, 45: 63-67.

[责任编辑 王文倩]