

苍耳子的化学成分*

程智^{1,2} 王伦^{1,2} 陈斌¹ 李甫¹ 王明奎^{1,3**}

(¹中国科学院成都生物研究所 成都 610041)

(²中国科学院研究生院 北京 100049)

(³中国科学院山地生态恢复与生物资源利用重点实验室 成都 610041)

摘要 苍耳子 (Fructus Xanthii) 是常用中药, 主要用于慢性鼻炎的治疗, 有一定的毒性. 为明确苍耳子产生生物活性的物质基础, 通过溶剂萃取、正、反相反复硅胶柱色谱及MCI柱色谱等方法, 对苍耳子80%甲醇提取物进行分离纯化, 用质谱、核磁共振谱等方法进行结构鉴定. 从正丁醇萃取物中分离鉴定7个化合物: 阿魏酸(1)、咖啡酸(2)、绿原酸(3)、4-*O*-咖啡酰奎宁酸甲酯(4)、6,7-二甲基-1,4-二氢-2,3-喹啉二酮(5)、咖啡酸胆碱酯(6)和4'-*O*-二氢红花菜豆酸钠盐- β -D-葡萄糖苷(7). 其中, 化合物4~7为首次从该植物中分离得到. 图1 参 10

关键词 苍耳子; 化学成分; 咖啡酰胆碱酯; 6,7-二甲基-1,4-二氢-2,3-喹啉二酮; 4'-*O*-二氢红花菜豆酸钠盐- β -D-葡萄糖苷

CLC Q949.783.506

Chemical Constituents from Fructus Xanthii*

CHENG Zhi^{1,2}, WANG Lun^{1,2}, CHEN Bin¹, LI Fu¹ & WANG Mingkui^{1,3**}

(¹Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China)

(²Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

(³Key Laboratory of Mountain Ecological Restoration and Bioresource Utilization, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China)

Abstract Cang Er Zhi (Fructus Xanthii), from the fruit of *Xanthium sibiricum* Patr., is a commonly used traditional Chinese medicine for chronic rhinitis with a little toxicity. In order to prove the material of *X. sibiricum* that produce bioactivities, it is necessary to investigate its chemical constituents. Solvent extraction, repeated column chromatography on silica, C-18 and MCI were used for isolating compounds from the 80% MeOH/H₂O extract of *X. sibiricum*, and MS and NMR spectral evidences were used for structure elucidation. Seven compounds were isolated: Ferulic acid (1), caffeic acid (2), chlorogenic acid (3), 4-*O*-caffeoyl quinic acid methyl ester (4), N-(1'-*D*-deoxyxylitolyl)-6,7-dimethyl-1,4-dihydro-2,3-quinoxalinedione (5), caffeic acid choline ester (6) and dihydrophaseic acid sodium salt 4'-*O*- β -D-glucopyranoside (7). Among of them, compounds 4~7 were isolated from *X. sibiricum* for the first time. Fig1, Ref 10

Keywords *Xanthium sibiricum* fruit; chemical constituent; caffeic acid choline ester; N-(1'-*D*-deoxyxylitolyl)-6,7-dimethyl-1,4-dihydro-2,3-quinoxalinedione; dihydrophaseic acid sodium salt 4'-*O*- β -D-glucopyranoside

CLC Q949.783.506

苍耳子 (Fructus Xanthii) 为菊科植物苍耳 (*Xanthium sibiricum* Patr.) 的干燥成熟带总苞果实, 分布于我国大部分地区. 早在《神农本草经》中就记载其具有散风除湿、通鼻窍的功效, 用于治疗风寒头痛、鼻渊流涕、风疹瘙痒、湿痹拘挛等. 作为常用中药材, 苍耳子一直被收载于《中华人民共和国药典》中. 文献中已报道的苍耳子的化学成分按照极性主要分为6类化合物: 脂肪油酯、倍半萜内酯、酚酸及其衍生物、水溶性二萜苷、噁嗪双酮以及大黄酚类化合物^[1~2], 但其所报道的成分还不能全面反映其活性. 为了给其临床应用提供重要参考并更加有效利用苍耳子的药用资源, 我们对苍耳子中的成分再次进行了全面深入的研究. 本文报道通过硅胶柱色谱等多种方法分离的苍耳子正丁醇部分化学成分

的部分研究结果, 从中分离鉴定了7个已知化合物, 分别为阿魏酸(1)、咖啡酸(2)、绿原酸(3)、4-*O*-咖啡酰奎宁酸甲酯(4)、6,7-二甲基-1,4-二氢-2,3-喹啉二酮(5)、咖啡酸胆碱酯(6)和4'-*O*-二氢红花菜豆酸钠盐- β -D-葡萄糖苷(7), 其中化合物4~7为首次从该植物中分离得到的, 5~7在天然产物中报道较少.

1 仪器与材料

Avance Bruker 600兆核磁共振波谱仪 (TMS作为内标); Finnigan LCQ^{DECA}电喷雾离子阱质谱仪; 旋转蒸发器 (瑞士BUCHI); FA2104型电子天平 (上海良平仪器仪表有限公司); 柱层析用硅胶 (100~200目) 和薄层层析用硅胶 (GF₂₅₄) 为青岛海洋化工厂生产; 反相C-18材料为日本和光纯药工业公司产品; MCI gel CHP 20P为日本三菱公司产品; 所用试剂均为市售AR级产品.

苍耳子 (Fructus Xanthii) 购于四川省成都市新荷花中药饮片有限公司, 品种由该公司鉴定.

收稿日期: 2010-07-24 接受日期: 2010-09-02

*国家重点基础研究发展计划项目 (“973计划”项目, No. 2009CB522804) 资助 Supported by the National Key Basic Research & Development Program of China (“973” Program, No. 2009CB522804)

**通讯作者 Corresponding author (E-mail: wangmk@cib.ac.cn)

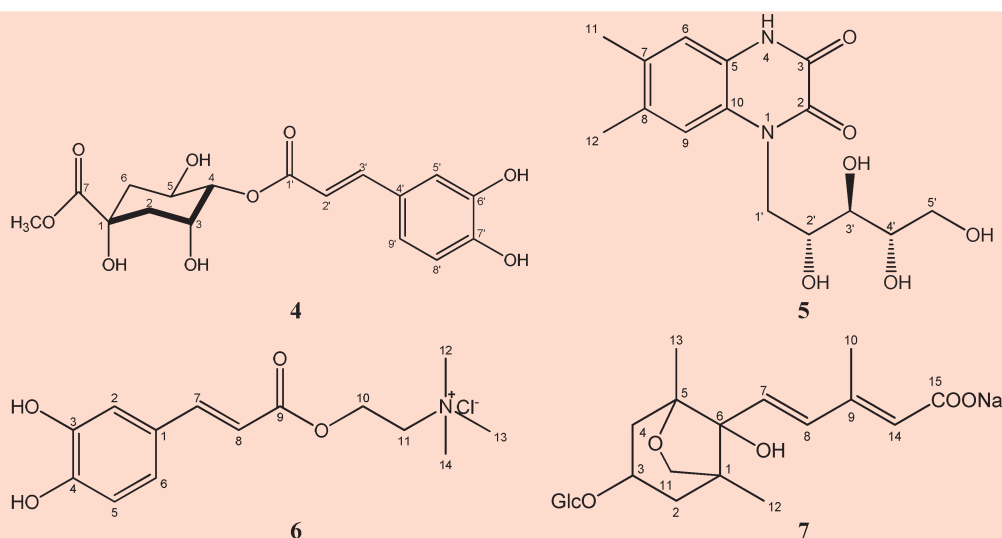


图1 化合物4~7的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds 4~7

2 提取与分离

27.0 kg苍耳子粉末用80%甲醇渗漉法提取,减压浓缩得到浸膏2.2 kg。浸膏用水分散,依次用石油醚(60~90℃)、乙酸乙酯和正丁醇萃取,分别得到石油醚部分(292.7 g)、乙酸乙酯部分(45.4 g)、正丁醇部分(217.9 g)。

其中正丁醇部分(217.9 g)经100~200目硅胶柱层析,氯仿-甲醇梯度洗脱(100:0~0:100),得到A~Y共25个部分。G部分(3.0 g)经硅胶柱色谱,氯仿-甲醇梯度洗脱得到化合物1(41.0 mg)。I部分(7.9 g)经过硅胶柱色谱,氯仿-甲醇梯度洗脱,分成IA~IF六个部分,其中IB部分(1.5 g)经反复硅胶柱色谱,氯仿-甲醇梯度洗脱得到化合物2(23.1 mg);IE部分(3.6 g)经过正、反两相硅胶柱色谱,得到化合物4(34.6 mg)。M部分(14.8 g)经过反复硅胶柱色谱,氯仿-甲醇梯度洗脱,得到化合物3(1.7 g)。U部分(6.5 g)经过氯仿-甲醇梯度洗脱体系反复硅胶柱色谱和甲醇-水梯度洗脱体系MCI柱色谱分离,得到化合物5(43 mg)。W部分(22.1 g)通过氯仿-甲醇梯度洗脱体系硅胶柱色谱,甲醇结晶析出化合物6(102 mg),母液再经过MCI柱色谱,甲醇-水梯度洗脱得到化合物7(23 mg)。

3 结构鉴定

化合物1: $C_{10}H_{10}O_4$, 黄色晶体(氯仿-甲醇)。ESI-MS: m/z 193 [M-H]⁻。¹H-NMR(600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.56(1H, d, J = 15.7 Hz, H-7), 7.06(1H, d, J = 1.8 Hz, H-2), 6.95(1H, dd, J = 1.8, 8.5 Hz, H-6), 6.84(1H, d, J = 8.5 Hz, H-5), 6.23(1H, d, J = 15.7 Hz, H-8), 3.79(3H, s, —OCH₃)。以上波谱数据与文献[3]一致,故鉴定为阿魏酸(Ferulic acid)。

化合物2: $C_9H_8O_4$, 黄色晶体(氯仿-甲醇)。¹H-NMR(600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54(1H, brs, 4-OH), 9.12(1H, brs, 3-OH), 7.38(1H, d, J = 16.2 Hz, H-7), 7.00(1H, d, J = 1.8 Hz, H-2), 6.93(1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz, H-6), 6.73(1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 6.23(1H, d, J = 16.2 Hz, H-8)。以上波谱数

据与文献[4]一致,故鉴定为咖啡酸(Caffeic acid)。

化合物3: $C_{16}H_{18}O_9$, 白色粉末。¹H-NMR(600 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.5(1H, brs, —COOH), 9.56(1H, brs, 4'-OH), 9.13(1H, brs, 3'-OH), 7.43(1H, d, J = 15.7 Hz, H-7'), 7.04(1H, d, J = 2.2 Hz, H-2'), 6.99(1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz, H-6'), 6.78(1H, d, J = 8.4 Hz, H-5'), 6.16(1H, d, J = 15.7 Hz, H-8'), 5.08(1H, d, J = 4.4 Hz, H-5), 3.94(1H, brs, H-3), 3.57(1H, d, J = 4.0 Hz, H-4), 2.02(2H, m, H-6), 1.96(1H, brd, J = 4 Hz, H-2a), 1.80(1H, brd, J = 5 Hz, H-2b)。以上数据与文献[5]一致,故鉴定为绿原酸(Chlorogenic acid)。

化合物4: $C_{17}H_{20}O_9$, 黄色粉末。¹H-NMR(600 MHz, Acetone- d_6) δ : 2.22(1H, m, H-2a), 2.15(1H, m, H-2b), 4.16(1H, m, H-3), 5.06(1H, m, H-4), 5.33(1H, m, H-5), 2.03(1H, m, H-6a), 2.00(1H, m, H-6b), 3.67(3H, s, H-8), 7.15(1H, d, J = 2.0 Hz, H-2'), 6.86(1H, d, J = 8.4 Hz, H-5'), 7.02(1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz, H-6'), 7.52(1H, d, J = 15.7 Hz, H-7'), 6.23(1H, d, J = 15.7 Hz, H-8')。 ¹³C-NMR(150 MHz, Acetone- d_6) δ : 75.0(C-1), 37.0(C-2), 69.9(C-3), 72.1(C-4), 70.6(C-5), 37.8(C-6), 173.6(C-7), 51.6(C-8), 166.1(C-1'), 114.3(C-2'), 145.5(C-3'), 126.7(C-4'), 114.8(C-5'), 145.0(C-6'), 147.9(C-7'), 115.5(C-8'), 121.6(C-9')。以上波谱数据与文献[6]一致,故鉴定为4-O-咖啡酰奎宁酸甲酯(4-O-caffeoyl quinic acid methyl ester)。

化合物5: $C_{15}H_{20}O_6N_2$, 白色粉末(氯仿-甲醇)。ESI-MS: m/z 323[M-H]⁻。¹H-NMR(600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.8(1H, brs, 4-NH), 6.90(1H, s, H-6), 7.30(1H, s, H-9), 2.17(3H, s, H-11), 2.20(3H, s, H-12)。 ¹³C-NMR(150 MHz, DMSO- d_6) δ : 156.2(C-2), 154.3(C-3), 131.5(C-5), 116.5(C-6), 123.8(C-7), 125.4(C-8), 117.0(C-9), 131.8(C-10), 45.1(C-1'), 68.7(C-2'), 73.2(C-3'), 74.1(C-4'), 63.9(C-5')。以上数据与文献[7]一致,故鉴定为6,7-二甲

基-1,4-二氢-2,3-喹啉二酮 [N-(1'-D-deoxyxylitolyl)-6,7-dimethyl-1,4-dihydro-2,3-quinoxalinedione].

化合物6: $C_{14}H_{20}O_3N$, 黄色晶体 (甲醇). 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.53 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7), 7.14 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2), 7.00 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, H-6), 6.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5), 6.30 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8), 4.56 (2H, brs, H-10), 3.75 (2H, m, H-11), 3.17 (9H, s, H-12, 13, 14); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 25.7 (C-1), 122.1 (C-2), 149.3 (C-3), 146.2 (C-4), 115.5 (C-5), 113.6 (C-6), 146.5 (C-7), 116.4 (C-8), 166.4 (C-9), 64.4 (C-10), 58.1 (C-11), 53.5 (C-12, 13, 14). 以上波谱数据与文献[8]一致, 故鉴定为咖啡酸胆碱酯 (Caffeic acid choline ester).

化合物7: $C_{21}H_{31}O_{10}Na$, 白色粉末. 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.03 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-8), 6.11 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, H-7), 5.66 (1H, s, H-14), 4.08-3.99 (1H, m, H-3), 3.62 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-11b), 3.54 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-11a), 2.01 (1H, m, H-2b), 1.80 (1H, m, H-4a), 1.62 (1H, m, H-2b), 1.62 (1H, m, H-4b), 4.16 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1'), 2.87 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, H-2'), 3.11 (1H, t, $J = 8.8$ Hz, H-3'), 3.06 (1H, m, H-4'), 3.01 (1H, m, H-5'), 3.41 (1H, dd, $J = 12.0, 5.5$ Hz, H-6a'), 3.61 (1H, dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, H-6b'); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 48.2 (C-1), 42.0 (C-2), 72.0 (C-3), 42.2 (C-4), 85.9 (C-5), 81.7 (C-6), 131.4 (C-7), 131.0 (C-8), 21.0 (C-10), 75.6 (C-11), 16.6 (C-12), 20.1 (C-13), 102.0 (C-1'), 73.9 (C-2'), 77.2 (C-3'), 70.6 (C-4'), 77.2 (C-5'), 61.6 (C-6'). 以上数据与文献报道的4'-O-二氢红花菜豆酸- β -D-葡萄糖苷^[9]基本一致. 在 ^{13}C -NMR中未观测到C-9和C-14的信号, 可能是其羧基形成了钠盐, 造成这两个碳原子弛豫时间较长. 所以此化合物的分子式应为 $C_{21}H_{31}O_{10}Na$, 为4'-O-二氢红花菜豆酸钠盐- β -D-葡萄糖苷 (Dihydrophaseic acid sodium salt 4'-O- β -D-glucopyranoside).

4 讨论

目前, 国内外虽然对苍耳子的化学成分及其药理作用进行了一些报道, 但还不够系统和全面, 特别是其活性方面的研究大多集中在倍半萜内酯上, 另外就是关于其毒性的研究^[1]. 由于脂溶性的倍半萜难溶于水, 而苍耳子主要以水煎剂用于疾病的治疗, 所以大极性成分的研究更有益于苍耳子的临床应用. 苍耳子的主要抗炎活性成分被认为是酚酸类化合物^[10], 我们也发现含有咖啡酸结构的化合物是其主要成分. 同时还发现, 苍耳子中化合物的种类很多, 特别是含有杂原子的化合物较多, 并且含量较高. 这类化合物在天然产物中

仅在个别植物中报道过 (如化合物5和6、噻嗪双酮类化合物等), 其活性方面的研究可能为揭示苍耳子的特殊功效以及进一步拓展苍耳子成分的生物活性研究奠定基础, 但工作尚未开展. 总之, 苍耳子的药用价值及其在临床安全应用方面都值得进行更加深入的研究和开发.

References

- Dai YH (代英辉), Cui Z (崔征), Li JL (李建林). Research progress in the chemical constituents and pharmacological activities of *Xanthium L.* *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2007, 24 (12): 786~790
- Huang WH (黄文华), Yu JG (余竞光), Sun L (孙兰), Guo BL (郭宝林), Ba SDJ (巴桑德吉), Li DY (李德宇). Studies on chemical constituents from the fruits of *Xanthium sibiricum*. *China J Chin Mat Med* (中国中药杂志), 2005, 30 (13): 1027~1028
- Li N (李娜), Zhao B (赵斌), Yu YF (余娅芳), Dong XP (董小萍). Studies on anti-inflammation chemical constituents of *Patrinia villosa*. *J Chin Med Mat* (中药材), 2008, 31 (1): 51~53
- Li HJ (李洪娟), Luo YG (罗应刚), He ZH (何志恒), Zhang GL (张国林). Chemical constituents from *Lonicera saccata*. *Chin J Appl Environ Biol* (应用与环境生物学报), 2007, 13 (2): 188~191
- Zhong H (仲浩), Xue XX (薛晓霞), Yao QQ (姚庆强). Studies on the chemical constituents of *Scutellaria barbata*. *Chin Trad & Herbal Drugs* (中草药), 2008, 39 (1): 21~23
- Zhang WD (张卫东), HA.Thi Bang Tam, Chen WS (陈万生), Hong DY (孔德云), Li HT (李惠庭). Studies on the structure and activity of phenylic compounds from *Erigeron breviscapus*. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 2002, 37 (8): 579~582
- Wu J (吴军), Tu PF (屠鹏飞), Zhao YY (赵玉英). Alkaloids isolated from Buyang Huanwu decoction and their structure identification. *Chin Trad & Herbal Drugs* (中草药), 2005, 36 (7): 965~968
- Pagani F. Caffeic acid choline ester: A new plant constituent from *Rsesda luteola*. *Planta Med*, 1983, 48 (2): 128
- Yves C, Gilles C, Joseph V, Daovy PA, Albert JC. Nortriterpenoid and sesquiterpenoid glucosides from *Juniperus phoenicea* and *Galega officinalis*. *Phytochemistry*, 1999, 50: 1219~1223
- Zhang AL (张鞍灵), Ma Q (马琼), Gao JM (高锦明), Zhang KJ (张康健), Wang L (王蓝). Studies on bioactivities of chlorogenic acid and its analogues. *Chin Trad & Herbal Drugs* (中草药), 2001, 32 (2): 173~176