

[14]

Zhang Z X, Dou D Q, Liu K, *et al.* Studies on the chemical constituents of *Valeriana fauriei* Briq[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(5): 397-400.

[15]

Lin S, Fu P, Chen T, *et al.* Minor valepotriates from *Valeriana jatamansi* and their cytotoxicity against metastatic prostate cancer cells[J]. *Planta Med*, 2015, 81(1): 56-61.

[16]

Wang S J, Qiu X Q, Zhu J Y, *et al.* Two new iridoids from the

root and rhizome of *Valeriana jatamansi* Jones[J]. *Helv Chim Acta*, 2014, 97(5): 722-726.

[17]

陈 冲. 蜘蛛香总环烯醚萜类成分急性毒性及长期毒性安全性评价研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2015: 11-53.

[18]

张书勤, 薛存宽, 何学斌, 等. 缬草环烯醚萜酯抗小鼠移植肿瘤的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 12(30): 1008-1010.

玄参化学成分的研究

刘年珍¹, 赵碧清^{1,2}, 钱群刚¹, 陈乃宏^{2*}, 周小江^{1,2*}
(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208)

摘要: **目的** 研究玄参 *Scropularia ningpoensis* Hemsl. 的化学成分。**方法** 玄参 80% 甲醇提取物采用硅胶和 Sephadex LH-20 进行分离纯化, 根据理化性质及波谱数据鉴定所得化合物的结构。**结果** 从中分离得到 13 个化合物, 分别鉴定为对羟基肉桂酸甲酯 (1)、3, 4-二甲氧基肉桂酸 (2)、对羟基苯甲醛 (3)、3-羟基对甲氧基苯甲醛 (4)、对羟基苯乙酮 (5)、肉桂酸 (6)、2- (3', 4'-二羟基苯基) -1, 3-苯并二茂恶-5-甲醛 (7)、3-羟基对甲氧基苯甲酸 (8)、对羟基肉桂酸 (9)、阿魏酸 (10)、3 -甲氧基对羟基肉桂醛 (11)、对羟基苯乙醇 (12)、5-羟甲基糠醛 (13)。**结论** 化合物 2、4、7~8、11~12 为首次从该植物中分离得到。
关键词: 玄参; 化学成分; 分离鉴定

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)03-0576-04
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.03.019

Chemical constituents from *Scropularia ningpoensis*

LIU Nian-zhen¹, ZHAO Bi-qing^{1,2}, QIAN Qun-gang¹, CHEN Nai-hong^{2*}, ZHOU Xiao-jiang^{1,2*}
(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Standardization and Functional Engineering Technology Research Center of Traditional Chinese Medicine Pieces in Hunan Province, Changsha 410208, China)

ABSTRACT: AIM To study the chemical constituents from *Scropularia ningpoensis* Hemsl.. **METHODS** The 80% methanol extract from *S. ningpoensis* was isolated and purified by silica and Sephadex LH-20, then the structures of obtained compounds were identified by physicochemical properties and spectral data. **RESULTS** Thirteen compounds were isolated and identified as methyl *p*-hydroxycinnamate (1), 3, 4-dimethoxycinnamic acid (2), *p*-hydroxybenzaldehyde (3), 3-hydroxy-*p*-methoxybenzaldehyde (4), *p*-hydroxyacetophenone (5), cinnamic acid (6), 2- (3', 4'-dihydroxyphenyl) -1, 3-benzodioxole-5-carboxaldehyde (7), 3-hydroxy-*p*-methoxybenzoic acid (8), *p*-hydroxycinnamic acid (9), ferulic acid (10), 3-methoxy-*p*-hydroxycinnamaldehyde (11), *p*-hydroxyphenethyl alcohol (12), 5- (hydroxymethyl) -furfura (13). **CONCLUSION** Compounds 2, 4, 7-8 and 11-12 are isolated from this plant for the first time.

收稿日期: 2018-03-22
基金项目: 国家中医药管理局玄参等 2 种中药饮片标准化建设项目 (ZYBZH-Y-HUN-24); 湖南省重点研发计划项目 (2017NK2261); 长沙市科技局科技计划项目 (kq1701068)
作者简介: 刘年珍 (1992—), 女, 硕士生, 研究方向为中药有效成分研究与品质评价。E-mail: 943906559@qq.com
*** 通信作者:** 陈乃宏 (1961—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为神经药理学与中药药理学。E-mail: chennh@imm.ac.cn
周小江 (1968—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药有效成分研究与品质评价。E-mail: gale9888@163.com

KEY WORDS: *Scropularia ningpoensis* Hemsl.; chemical constituents; isolation and identification

玄参为玄参科植物玄参 *Scropularia ningpoensis* Hemsl. 的干燥根, 具有清热凉血、滋阴降火、解毒散结的功效, 用于热入营血、温毒发斑、热病伤阴、舌绛烦渴、津伤便秘、骨蒸劳嗽、目赤、咽痛、白喉、瘰癧、痈肿疮毒^[1]。玄参作为常用大宗药材, 对其研究较多, 主要含有环烯醚萜类、苯丙素类成分, 具有保肝、镇痛、抗炎、抗菌、抗氧化、免疫调节、降血压等作用^[2-6]。

关于玄参的化学成分研究主要集中在环烯醚萜类成分, 而对其他类成分报道较少, 为了更全面地控制其质量, 提升质量控制标准, 课题组特对玄参其他类化学成分进行研究, 从其醇提物中分离鉴定了13个化合物, 其中化合物 **2**、**4**、**7**~**8**、**11**~**12** 为首次从该植物中分离得到。

1 仪器与材料

Bruker DRX-600 MHz 核磁共振波谱仪 (TMS 为内标, 德国 Bruker 公司); 高效液相色谱仪 (日本岛津公司); Büchi 型旋转蒸发仪 (瑞士 Büchi 公司); Sephadex LH-20 (法玛西亚 Amersham Biosciences 公司)。Rp-18 反相硅胶 (40~63 μm , 日本 Daiso 公司); 柱色谱硅胶 (200~300 目)、硅胶 H 和薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂)。所用试剂均为分析纯。

实验用玄参采集于湖南省新绍县玄参种植基地, 并由湖南中医药大学周小江教授鉴定为玄参科植物玄参 *Scropularia ningpoensis* Hemsl. 的干燥根, 药材标本保存于湖南中医药大学实验楼 C 栋 426。

2 提取与分离

玄参 16 kg, 切片后加 6 倍量 80% 甲醇浸泡 1 h 后, 回流提取 2 次, 每次 2 h, 滤过, 合并滤液, 滤液减压浓缩至无甲醇味, 得粗提物。粗提物加水混悬, 加乙酸乙酯提取 4 次, 每次 4 L, 减压回收乙酸乙酯得浸膏 178 g, 浸膏拌样, 加于正相硅胶柱色谱柱上, 石油醚-乙酸乙酯-甲醇 (70 : 30 : 0) ~ (70 : 30 : 35) 梯度洗脱, 收集洗脱液, 检识, 合并成 6 段 (XS-1~XS-6)。XS-2 经正相硅胶柱色谱, 石油醚-乙酸乙酯 (100 : 1) ~ (0 : 1) 梯度洗脱, 检识, 合并成 5 段 (XS-21~XS-25)。

XS-21 先经凝胶柱, 甲醇洗脱, 再经 HPLC 纯化 [甲醇-0.5% 三氟乙酸水 (40 : 60) 为流动相], 得化合物 **6** (257.4 mg)。

XS-22 经凝胶柱, 甲醇洗脱, 检识, 合并成 6

个部分 (XS-221~XS-226), 其中 XS-226 经反相硅胶柱, 甲醇-水梯度洗脱 (10% ~ 100%), 检识, 合并成 4 个部分 (XS-2261~XS-2264)。XS-2261 经 HPLC 纯化 [甲醇-水 (38 : 62)], 得化合物 **1** (3.2 mg)、**2** (4.2 mg)。XS-225 先经反相硅胶柱, 甲醇-水 (10% ~ 100%) 梯度洗脱, 再经 HPLC [甲醇-水 (20 : 80)] 纯化, 得化合物 **3** (4.3 mg)、**4** (1.1 mg)、**5** (1.5 mg)。

XS-24 先经凝胶柱, 甲醇洗脱, 再过反相硅胶柱, 甲醇-水 (10% ~ 100%) 梯度洗脱, 最后经 HPLC 纯化 [甲醇-0.5% 三氟乙酸水 (45 : 55)], 得化合物 **7** (18.1 mg)、**8** (68.7 mg)、**9** (80.3 mg)、**10** (31.4 mg)。

XS-25 先经凝胶柱, 甲醇洗脱, 再过反相硅胶柱, 甲醇-水 (10% ~ 100%) 梯度洗脱, 再用薄层色谱 [石油醚-乙酸乙酯 (5 : 3) 为展开剂] 制备, 最后经 HPLC 纯化 [甲醇-水 (10 : 90)], 得化合物 **11** (4.3 mg)、**12** (5.9 mg)、**13** (4.7 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色羽状晶体, 易溶于甲醇。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.61 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-7), 7.45 (2H, dd, J = 6.8, 1.9 Hz, H-2, 6), 6.79 (2H, dd, J = 6.7, 1.9 Hz, H-3, 5), 6.32 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-8), 3.76 (3H, s, 10-OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 170.0 (C-9), 162.0 (C-4), 146.8 (C-7), 131.3 (C-2, 6), 127.0 (C-1), 117.1 (C-3, 5), 114.8 (C-8), 52.1 (10-OCH₃)。以上数据与文献 [7] 基本一致, 故鉴定为对羟基肉桂酸甲酯。

化合物 **2**: 黄色油状物, 易溶于甲醇。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.61 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-7), 7.15 (1H, d, J = 1.6 Hz, H-2), 7.04 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz, H-6), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-5), 6.32 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-8), 3.87 (3H, s, 4-OCH₃), 3.76 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 170.1 (C-9), 153.2 (C-4), 150.2 (C-3), 147.4 (C-7), 126.5 (C-1), 124.7 (C-6), 117.1 (C-8), 114.2 (C-5), 111.5 (C-2), 56.3 (3-OCH₃), 52.0 (4-OCH₃)。以上数据与文献 [8] 基本一致, 故鉴定为 3, 4-二甲氧基肉桂酸。

化合物 **3**: 白色固体, 易溶于甲醇。¹H-NMR

(600 MHz, CD_3OD) δ : 9.75 (1H, s, H-7), 7.76 (2H, m, $J=8.7$, 2.1 Hz, H-2, 6), 6.91 (2H, dd, $J=8.7$, 2.1 Hz, H-3, 5); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 192.9 (7-CHO), 165.5 (C-4), 133.6 (C-2, 6), 130.3 (C-1), 117.1 (C-3, 5)。以上数据与文献 [9] 基本一致, 故鉴定为对羟基苯甲醛。

化合物 4: 白色固体, 易溶于甲醇。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 9.64 (1H, s, H-7), 7.39 (2H, dd, $J=7.6$, 1.9 Hz, H-2, 6), 6.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-5), 3.89 (3H, s, 4- OCH_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 192.5 (7-CHO), 158.7 (C-4), 150.7 (C-3), 129.1 (C-1), 128.7 (C-2), 117.0 (C-6), 110.7 (C-5), 56.2 (4- OCH_3)。以上数据与文献 [10] 基本一致, 故鉴定为 3-羟基对甲氧基苯甲醛。

化合物 5: 白色固体, 易溶于甲醇。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.86 (2H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, H-2, 6), 6.78 (2H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, H-3, 5), 2.51 (3H, s, H-8); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 199.5 (C-7), 166.2 (C-4), 132.3 (C-2, 6), 129.1 (C-1), 116.9 (C-3, 5), 26.2 (C-8)。以上数据与文献 [11] 基本一致, 故鉴定为对羟基苯乙酮。

化合物 6: 白色固体, 易溶于甲醇。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.68 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-7), 7.58 (2H, m, H-2, 6), 7.40 (3H, m, H-3, 4, 5), 6.48 (1H, d, $J=16.0$ Hz, H-8); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 170.4 (C-9), 146.5 (C-7), 135.9 (C-1), 131.5 (C-4), 130.1 (C-3, 5), 129.3 (C-2, 6), 119.4 (C-8)。以上数据与文献 [12] 基本一致, 故鉴定为肉桂酸。

化合物 7: 紫红色固体, 易溶于甲醇。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 9.68 (1H, s, H-10), 7.30 (2H, t, $J=9.0$, 1.8 Hz, H-4, 6), 6.91 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-7), 6.85 (1H, s, H-2'), 6.74 (2H, t, $J=9.2$, 1.8 Hz, H-5', 6'), 5.21 (1H, s, H-2); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 193.2 (10-CHO), 153.9 (C-9), 147.3 (C-8), 146.8 (C-1'), 146.2 (C-3'), 131.2 (C-4'), 130.9 (C-5), 126.6 (C-6), 119.5 (C-6'), 116.4 (C-7), 115.9 (C-5'), 115.4 (C-2'), 114.9 (C-4), 104.9 (C-2)。以上数据与文献 [13] 基本一致, 故鉴定为 2-(3', 4'-二羟基苯基)-1, 3-苯并二茂恶-5-甲醛。

化合物 8: 银白色晶体, 易溶于甲醇。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.57 (2H, dd, $J=8.4$, 1.9 Hz, H-2, 6), 6.85 (1H, d, $J=8.6$ Hz, H-5), 3.89 (3H, s, 4- OCH_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 170.2 (C-7), 152.8 (C-4), 148.7 (C-3), 125.3 (C-6), 123.1 (C-1), 115.8 (C-2), 113.7 (C-5), 56.4 (4- OCH_3)。以上数据与文献 [14] 基本一致, 故鉴定为 3-羟基对甲氧基苯甲酸。

化合物 9: 铁锈色粉末, 易溶于甲醇。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.61 (1H, d, $J=15.9$ Hz, H-7), 7.45 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-2, 6), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-3, 5), 6.29 (1H, s, H-8); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 171.2 (C-9), 161.2 (C-4), 146.8 (C-7), 131.1 (C-2, 6), 127.3 (C-1), 116.9 (C-3, 5), 115.6 (C-8)。以上数据与文献 [15] 基本一致, 故鉴定为对羟基肉桂酸。

化合物 10: 浅棕色固体, 易溶于甲醇。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.60 (1H, d, $J=15.9$ Hz, H-7), 7.16 (1H, d, $J=1.9$ Hz, H-2), 7.06 (1H, dd, $J=8.2$, 1.9 Hz, H-6), 6.82 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-5), 6.32 (1H, d, $J=15.9$ Hz, H-8), 3.89 (3H, s, 3- OCH_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 171.2 (C-9), 150.5 (C-3), 149.4 (C-7), 147.1 (C-4), 127.9 (C-1), 124.1 (C-6), 116.6 (C-2), 115.9 (C-5), 111.7 (C-8), 56.4 (3- OCH_3)。以上数据与文献 [16] 基本一致, 故鉴定为阿魏酸。

化合物 11: 黄色固体, 易溶于甲醇。 ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 9.55 (1H, d, $J=7.9$ Hz, H-9), 7.58 (1H, d, $J=15.7$ Hz, H-7), 7.23 (1H, d, $J=1.9$ Hz, H-2), 7.16 (1H, dd, $J=8.1$, 1.9 Hz, H-6), 6.81 (1H, d, $J=8.1$ Hz, H-5), 6.63 (1H, dd, $J=15.6$, 7.9 Hz, H-8), 3.89 (3H, s, 3- OCH_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 196.2 (9-CHO), 156.7 (C-7), 153.0 (C-4), 150.3 (C-3), 126.8 (C-1), 125.7 (C-6), 117.8 (C-8), 111.9 (C-5), 111.5 (C-2), 56.4 (3- OCH_3)。在 HMBC 谱中, H-9 与 C-6, C-9 相关, H-8 与 C-1 相关, H-7 与 C-2, C-5, C-6, C-9 相关, H-6 与 C-2, C-4, C-7 相关, H-5 与 C-1, C-3, C-8 相关, H-2 与 C-3, C-4, C-6, C-7 相关。与以上数据与文献 [17] 基本一致, 故鉴定为 3-甲氧基对羟基肉桂醛。

化合物 **12**: 白色固体, 易溶于甲醇。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 7.02 (2H, dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, H-2, 6), 6.69 (2H, dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, H-3, 5), 3.67 (2H, t, *J*=7.2 Hz, H-8), 2.71 (2H, t, *J*=7.2 Hz, H-7)。以上数据与文献 [18] 基本一致, 故鉴定为对羟基苯乙醇。

化合物 **13**: 白色固体, 易溶于甲醇。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 9.53 (1H, s, H-1), 7.38 (1H, d, *J*=3.6 Hz, H-3), 6.58 (1H, d, *J*=3.6 Hz, H-4), 4.61 (2H, s, *J*=7.2 Hz, H-6); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ: 179.6 (1-CHO), 163.4 (C-5), 154.1 (C-2), 125.1 (C-4), 111.0 (C-3), 57.8 (C-6)。以上数据与文献 [19] 基本一致, 故鉴定为 5-羟甲基糠醛。

4 讨论

在 2015 年版《中国药典》(一部) 收录的玄参质量标准中, 测定的是环烯醚萜类成分哈巴苷和哈巴俄苷的含有量。本研究分离鉴定的 13 个化合物均不是环烯醚萜类成分, 其中肉桂酸、对羟基肉桂酸和 3-羟基对甲氧基苯甲酸的含有量较高, 初步测定三者含有量之和在 0.3% 左右, 而哈巴苷和哈巴俄苷含有量总量也只有 0.5%。其中肉桂酸具有抗肿瘤、抗菌等活性^[20-21]。因此, 增加这些成分的含有量测定, 将全面提升玄参的质量控制水平。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 117-118.

[2] Pasdaran A, Hamed A. The genus *Scrophularia*: a source of iridoids and terpenoids with a diverse biological activity[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 2211-2233.

[3] Ma Q, Han L, Mu Y, *et al.* New Iridoids from *Scrophularia ningpoensis*[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2017, 65(9): 869-873.

[4] Hung J Y, Yang C J, Tsai Y M, *et al.* Antiproliferative activity of aucubin is through cell cycle arrest and apoptosisin human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Clin Exp*

Pharm Physiol, 2008, 35(9): 995-1001.

[5] Hua J, Qi J, Yu B Y. Iridoid and phenylpropanoid glycosides from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. and their α-glucosidase inhibitory activities[J]. *Fitoterapia*, 2014, 93: 67-73.

[6] Chen X, Liu Y H, Chen P. Iridoid glycosyl esters from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21 (13): 1187-1190.

[7] 贾献慧, 王 晓, 张永清. 忍冬藤酚酸类化学成分分离[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 69-71.

[8] 贺峥嵘, 潘卫东, 卢玉振, 等. 贵州蜂胶中的有机酸成分研究[J]. 中草药, 2002, 33(5): 405-406.

[9] 杜文鹏, 徐 彭, 刘 波, 等. 毛竹笋化学成分研究 (I) [J]. 中草药, 2015, 46(3): 334-338.

[10] 王佳平, 管正叶, 董传福, 等. 中缅八角化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2526-2530.

[11] 李翼鹏, 周玉枝, 陈 刚, 等. 徐长卿中酚类成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(6): 444-447.

[12] Wang Y, Yang M, Yuan C S, *et al.* Sesquiterpenes and other constituents from *Cacalia deltophylla*[J]. *Die Pharmazie-An Int J Pharm Sci*, 2003, 58(8): 596-598.

[13] Tagashira M, Ohtake Y. A new antioxidative 1, 3-benzodioxole from *Melissa officinalis* [J]. *Planta Medica*, 1998, 64 (6): 555-558.

[14] Ding H Y, Lin H C, Teng C M, *et al.* Phytochemical and pharmacological studies on Chinese Paeonia species [J]. *J Chin Chem Soc*, 2000, 47(2): 381-388.

[15] 周惠燕, 李士敏. 竹叶化学成分研究[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(9): 662-663.

[16] 薛刚强, 杜 婧, 潘新艳, 等. 玄参化学成分研究[J]. 中药材, 2014, 37(9): 1597-1599.

[17] 赵贵钧, 张崇禧, 吴志军, 等. 肿柄菊乙酸乙酯部位的化学成分[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(2): 189-192.

[18] 李艳茸, 李 春, 王智民, 等. 藏药甘青乌头化学成分研究 (III) [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(7): 1163-1167.

[19] 季新宇, 刘 慧, 刘 斌. 玄参化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(11): 1775-1779, 1848.

[20] 王国红, 郭直岳, 石松林, 等. 肉桂酸对人骨肉瘤 MG-63 细胞增殖和分化的影响[J]. 中国药理学通报, 2012, 28 (9): 1262-1266.

[21] 张春乐, 宋康康, 陈祥仁, 等. 肉桂酸及其衍生物的抑菌活性研究[J]. 厦门大学学报 (自然科学版), 2006, 45 (S1): 16-18, 72.