

中药红泽兰化学成分的研究

黄静 涂茂渊 谢晶曦*

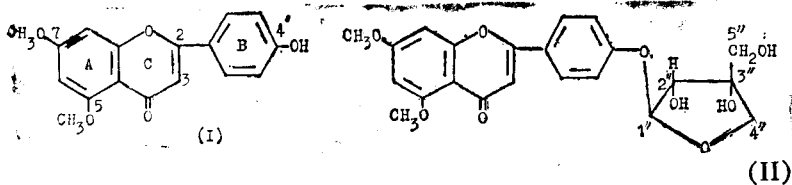
(华西医科大学药理学系, 成都; *中国医学科学院药物研究所, 北京)

提要 本文报道从中药红泽兰(爵床科马兰属植物垂序马兰 *Strobilanthes japonicus* L. 的全草)中分离出的黄酮和甾醇四种成分。经化学及光谱分析鉴定其中之一为新黄酮甙(II), 命名为红泽兰甙(*strobilanthin*), 即 5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮-4'-O-芹糖甙; 另一系首次直接从自然界中分得的黄酮化合物(I), 为前者的甙元即 5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮; 其余两种均首次从马兰属植物中分出, 分别为豆甾醇(III)和豆甾-8(14)-烯-3-醇(IV)。

关键词 红泽兰; 5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮; 5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮-4'-O-芹糖甙; 红泽兰甙; 甾醇

红泽兰为爵床科(Acanthaceae)马兰属植物垂序马兰(*Strobilanthes japonicus* (Thunb.)Miq.)的全草, 主产四川, 与菊科泽兰均作中药“泽兰”使用, 有消瘀行水, 舒肝散郁的功能, 主治月经不调, 痛经, 产后淋漓腹痛, 眩晕, 跌打损伤等症⁽¹⁾。马兰属植物成分已报道的有靛甙(indican)⁽²⁾, 羽扇豆醇(lupeol)⁽³⁾, 毛蕊花糖甙(verbascoside)⁽⁴⁾及 tryptanthrin⁽⁵⁾等, 本植物的化学成分尚未见报道。

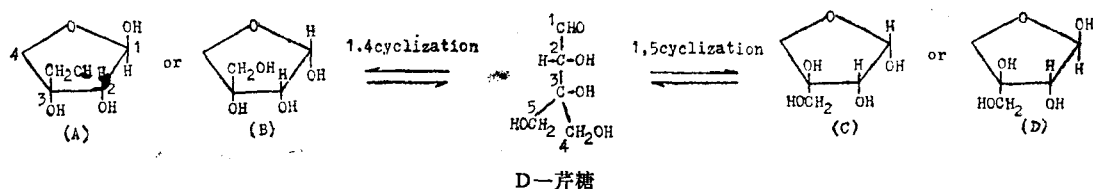
作者从四川成都市郊双流县产垂序马兰全草中分离鉴定了四类成分, 除烷烃(廿七~卅烷, 四十二烷)和无机盐(KNO₃和无机钠盐)外, 尚有 5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮(I)及其芹糖甙(II), 豆甾醇(III)和豆甾-8(14)-烯-3-醇(IV)。其中 I 系首次直接从自然界中分得(曾从天然成分间接获得过), II 为一新化合物, 命名为红泽兰甙(*strobilanthin*); III 和 IV 系首次从马兰属植物中得到。I 和 II 的结构如下:



I 为浅黄色针晶, mp 288~289°C(MeOH), 287.5~288.5°C(EtOH), 不溶于水, 溶于甲、乙醇, 乙醚, 丙酮, 乙酸乙酯, α -萘酚负反应, 三氯化铁-铁氰化钾反应兰色, Mg-HCl 反应橙色, 遇碱黄色加深, 紫外光下显兰色荧光, 遇碱后转为黄绿色。元素分析和质谱(M^+ , m/z 298)得分子式 $C_{17}H_{14}O_6$ ($\Omega=11$)。红外光谱(cm^{-1})示有羟基(3402), 芳环(1611, 1453), 共轭羰基(1630 强峰)及与电负性基团相连的甲基(2950, 1356)。¹H 核磁共振谱(δ)示有芳环上取代的两个甲氧基(3.84, 3 H, S; 3.92, 3 H, S), 一个羟基(4.05, 1 H, 加 D₂O 后消失)和七个芳氢或烯氢, 其中两个为间位偶合的芳氢(6.51, 1 H, d, $J=3.2$ Hz; 6.83, 1 H, d, $J=3.2$ Hz), 四个为芳环对位二取代的芳氢(6.95, 2 H, d, $J=8$ Hz; 7.92, 2 H, d, $J=8$ Hz; A_2B_2), 一个孤立氢(6.60, 1 H, S)。其甲基化衍生物的质谱 M^+ 峰为 m/z 312

比晶 I 多 14 个质量数, ^1H 核磁共振谱比晶 I 多呈现一个甲氧基峰(δ 4.00, 3 H, S), 而原羟基峰消失。综上知晶 I 为黄酮类, 两个芳环中, 一为对位二取代, 一为 1, 2, 3, 5 四取代; 除基核结构外, 有三个取代基, 一个羟基和两个甲氧基。晶 I 的 ^1H 核磁共振谱在较低场无 5-H 的信号(δ 8.0 $^{\pm}$), 故 5-位有取代; 据质谱 m/z 298(M^+), 181(A_1+H), 118(B_1^+), 121(B_2) 等离子和紫外光谱配合诊断试剂测定等, 说明羟基取代在 B 环的 4'-位和两个甲氧基间位取代在 A 环的 5,7 位上。因此晶 I 为 5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮(芹菜素-5,7-二甲醚), 其紫外光谱和质谱数据也与文献⁽⁶⁾相符。

II 为浅黄色粉状晶, mp 214~216 $^{\circ}\text{C}$ (氯仿-丙酮, 1:1)。化学鉴别属甙类, Mg-HCl 反应橙色, 紫外光下有兰色荧光。红外光谱示有羟基(3400~3000 cm^{-1} , 强宽峰), 酸水解所获甙元的各光谱(UV, IR, MS, $^1\text{HNMR}$)数据和 TLC Rf 值均与晶 I 一致, 故甙元为 5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮。此甙的 FAB 质谱中高质量区有 m/z 431 (M^++1), 299 (甙元+1) 两峰, 质量差值 132 为脱水糖的质量数, 故糖的分子量为 150, 属五碳糖 ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$); 此甙的 ^1H 核磁共振谱中有糖的端基质子信号(δ 5.66, 1 H, d, $J=3.6$ Hz)故为醛糖。此甙的 ^{13}C 核磁共振及偏共振去偶谱中, 除去甙元各碳信号外, 余下糖的碳信号(δ)中有一个季碳 78.4(s), 两个叔碳 107.1(d)和 76.1(d), 两个仲碳 74.2(t)和 62.4(t); 接开链式五碳醛糖和 $^1\text{HNMR}$ 谱端基氢被裂分应有 2 位氢组合出其结构, 可能是芹糖 (apiose), 再将水解所得糖分与芹糖标准品进行 PPC 和 TLC 对比, Rf 值及特征性的显色情况均一致, 证实为芹糖。链式芹糖可能存在的环式结构有 A~D 四种; 据 $^1\text{HNMR}$ 中端基氢双峰的裂分值(3.6 Hz)较小, 按裂分值与二面角的关系 1, 2 位氢应处于反式, B, C 二式被排除; 又据硼酸络合薄层试验, 此糖可与硼酸络合, 表明有顺式羟基, D 式又被排除; 故确定此糖为 A 式芹糖。



此甙的紫外光谱中的 I 和 II 吸收带不被甲醇钠或醋酸钠试剂红移, 故无 4'-OH, 糖应连结在甙元的 4' 位上, 从而推定晶 II 为 5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮-4'-O-芹糖甙, 为新化合物, 命名为红泽兰甙(strobilanthin)。

实验部分

熔点用毛细管法和 Kofler 熔点仪测定, 未校正。紫外光谱为岛津 UV-250 型, 甲醇为溶剂。红外光谱仪为岛津 IR-400 型, 溴化钾压片。 ^1H , ^{13}C 核磁共振仪为 JEOL JUM FX-90 和 100 型, TMS 作内标。质谱仪为 JEOL TMS-DX-300 型和 Finnigan 4510 型。元素分析仪为 MOD 1106 型。柱层析用上海五四农场化学试剂厂产硅胶(100~140 目)。低压柱层析、干柱层析及薄层层析用青岛海洋化工厂产硅胶 H 和 G。分析用薄板是以 0.2% CMC-Na 液调制硅胶 G 或 H, 105 $^{\circ}\text{C}$ 活化 30 min; 制备板是以 0.2% CMC-Na 液调制硅胶 H, 板厚 2 mm, 室温干燥。

一. 提取和分离

原料 50 kg 粉碎后, 用 70% 乙醇热回流提取 6 次, 提取液冷却后, 滤取析出的絮状沉淀用乙醇重结晶至类白色(A)。滤液浓缩后, 除去叶绿素, 得浓缩液(B), 依次用乙醚、乙酸

乙酯萃取, 分别得到(C)和(D)。用乙醚溶提A, 得醚溶物, 先后经甲醇、乙醚重结晶得晶a(1g)。C部分经硅胶干柱层析得兰色荧光部分, 再经硅胶H低压柱层析(N_2 加压, $0.3\sim 0.6\text{ kg/cm}^2$), 氯仿-丙酮-甲醇(7:2:1)洗脱得晶b。D部分经硅胶柱层析, 乙酸乙酯洗脱, 在5~7份洗脱液中得到晶C, 将第8~10份洗脱液浓缩后, 再经硅胶H低压柱层析和硅胶H制备薄层层析, 用氯仿-丙酮(1:1)洗脱或展开, 分别得到晶d和晶II(20mg)。以上所得结晶b, c和d经鉴定为同一化合物(晶I, 100mg)。

二. 晶I(5,7-二甲氧基-4'-羟基黄酮)的结构鉴定

元素分析: $C_7H_{14}O_5$, 实验值% C 68.78, H 4.66; 理论值% C 68.46, H 4.73。

紫外光谱 $\lambda_{max}^{M^{+}OH}$ nm(log ϵ) 264(4.34), 328(4.42)(甲醇); 264(4.23), 372(4.56)(甲醇钠); 264(4.29), 372(4.40)(醋酸钠); 264(4.34), 328(4.39)(三氯化铝)。

红外光谱 ν_{max}^{KBr} : 3402(宽峰), 2950, 1630(强峰), 1611, 1453, 1356, 1260, 1210, 1104, 830。

1H 核磁共振谱(DMSO- d_6) δ_{ppm} 3.84(3H, S), 3.92(3H, S), 4.05(1H, 被 D_2O 交换) 6.51(1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.60(1H, S), 6.83(1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.95(2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8\text{ Hz}$)。

质谱 m/z 298(100, M^+), 297, 283, 282, 270($M-CO$), 269, 267($M-OCH_3$), 252($M-CH_3-OCH_3$), 225(252- $CO+H$), 181(180+ H), 167, 151(181-2 $\times CH_3$), 137, 135(181- CH_3-OCH_3), 131, 121, 119, 118。

三. 晶I甲基化衍生物的制备

将6mg晶I溶于氢氧化钠液中, 滴加硫酸二甲酯5ml, 保持碱性于 $60^\circ C$ 加热30min后, 滤取析出沉淀, 用水洗至中性。 1H 核磁共振谱无羟基信号, 而较晶I多一甲氧基信号 δ 4.00(3H, S)。质谱 m/z 312(100, M^+)。紫外光谱 $\lambda_{max}^{M^{+}OH}$ nm 264, 328, 加入甲醇钠、醋酸钠或三氯化铝均无变化。

四. 晶II(红泽兰甙)的结构测定

紫外光谱 $\lambda_{max}^{M^{+}OH}$ nm(log ϵ) 264(4.20), 321(4.13)(甲醇); 265(4.17), 294(4.12), 321(4.13)(甲醇钠); 264(4.21), 321(4.16)(醋酸钠); 264(4.20), 321(4.13)(三氯化铝)。

红外光谱 ν_{max}^{KBr} : 3370(3400~3000, 强宽峰), 2920, 2860, 1630, 1600, 1580, 1500, 1460, 1380, 1240, 1160(强峰), 1040(强峰), 1020(强峰), 980, 830, 700。

1H 核磁共振谱(DMSO- d_6) δ_{ppm} 3.46(2H, S, 5''-H), 3.82(1H, d, $J=10\text{ Hz}$, 4''-H), 3.86(3H, S, 7-O CH_3), 3.92(3H, S, 5-O CH_3), 4.10(1H, d, $J=10\text{ Hz}$, 4''-H) 4.21(1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$, 2''-H), 4.23(3H, br. S, 加 D_2O 消失, 3 $\times OH$), 5.66(1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1''-H), 6.52(1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$, 6-H), 6.68(1H, S, 3-H), 6.85(1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$, 8-H), 7.16(2H, d, $J=8\text{ Hz}$, 3'-H, 5'-H), 8.02(2H, d, $J=8\text{ Hz}$, 2'-H, 6'-H)。

^{13}C 核磁共振谱(DMSO- d_6) δ_{ppm} 159.2(s, C_2), 106.8(d, c_3), 175.1(S, C_4), 159.9(s C_5), 96.1(d, C_6), 163.3(S, C_7), 93.3(d, C_8), 158.7(S, C_9), 108.1(S, C_{10}), 123.8(S, C'_1), 127.2(d, C'_2 , C'_6), 116.3(d, C'_3 , C'_5), 158.9(S, C'_4), 107.1(d, C_1''), 76.1(d, C_2''), 78.4(S, C_3''), 74.2(t, C_4''), 62.4(t, C_5''), 55.9(q, OCH_3), 55.7(q, OCH_3)。

FAB质谱 m/z (%B) 431(14, $M^+ + 1$), 298(100, 甙元 + 1), 298(8, 甙元), 297(6),

283(12), 282(4), 270(4), 269(6), 267(5), 255(5), 253(3), 252(2), 225(3), 185(17), 181(24), 167(7), 165(6), 151(7), 137(4), 135(3), 133(3), 131(6), 121(10), 119(3), 118(2), 115(23), 113(9), 93(61)。

五. 晶 II (红泽兰甙)的水解及其产物的鉴定

晶 II 用 5% 盐酸于沸水浴上水解 30 min, 滤、洗析出的沉淀, 干燥, 得甙元。甙元的 UV、IR, ^1H NMR 和 MS 均与晶 I 一致。将水解后的滤液挥干至无盐酸, 残渣用薄层鉴别糖, 该糖对苯胺—邻苯二甲酸不显色, 但在紫外光下呈兰色荧光斑点。用普通硅胶 G 板、0.03 M 硼酸调制硅胶 G 板以展开剂氯仿—甲醇—水(7:2:1)展开和纸层析以展开剂正丁醇—醋酸—水(5:1:4)展开, 分别与蔗糖标准品对比, 特征显色情况相同, Rf 值一致(纸层析 0.28。普通板 0.43, 硼酸板上不被展开)。

六. 晶 a (豆甾醇 III 和豆甾-8(14)-烯-3-醇 IV) 的结构鉴定

无色针晶, mp 156~157°C, 溶于有机溶剂, 不溶于水。里伯曼及浓硫酸—氯仿反应, 均呈甾类阳性反应。IR 与 ^1H NMR, 除脂肪烃的碳、氢信号外, 尚显示有羟基和双键。 ^{13}C NMR (CDCl_3) 有四个烯碳信号峰 δ_{ppm} 140.9(s), 138.1(d), 129.6(d), 121.5(d)。MS 显示 412 与 414 两个分子离子峰, 元素分析实验值 % C 83.96, H 12.18, 分子式可能为 $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$ 或 $\text{C}_{29}\text{H}_{60}\text{O}$ 。气质联用仪测定出二者的 MS, 一为 m/z 412(M^+), 300, 271, 255, 213, 159, 145, 133, 119, 109, 107, 105, 95, 69, 55(100), 另一为 m/z 414(M^+), 145, 133, 119, 105, 95, 81, 69, 55(100); 与计算机检索出的标准 MS 对比, 推断晶 a 为豆甾醇(III)与豆甾-8(14)-烯-3-醇(IV)的混合物。

致谢 华西医科大学岳松健副教授鉴定植物; 药学系中心测试室代测红外和紫外光谱; 中国医学科学院药物研究所梁晓天研究员对部分结构鉴定提供宝贵意见, 药用植物资源开发研究所于津同志惠赠标准品蔗糖基的化合物; 中国医学科学院药物研究所和抗菌素研究所、卫生部药品生物制品检定所、四川大学化学系和分析测试中心质谱组以及北京师范大学张致斌同志代测核磁共振谱、质谱、气—质联用谱和元素分析等。

参 考 文 献

1. 江苏新医学院. 中药大辞典. 上册. 上海人民出版社, 1975, 1003.
2. 四川医学院药理学教研组, 等. 中草药药理与临床应用. 上册. 四川省医学科技情报站出版, 1977; 1.
3. Govindachari TR, et al. Chemical investigation of *Asteracantha longifolia* and *Strobilanthes auriculatus*. *J Sci Ind Res* 1957, 16B.: 72.
4. Soediro I, et al. *Strobilanthes crispus*(L.)BI.I. Isolation and identification of the caffeic acid derivative, verbascoside. *Acta Pharm Indones* 1983; 8, 1.
5. Honda G and Tabata M. Isolation of antifungal principle tryptanthrin from *Strobilanthes cusis* O. Kuntze. *Planta Med* 1979; 43, 85.
6. Faizur RA. A new acylated apigenin-4'-O- β -D-glucooside from the leaves of *Lycopodium clavatum* L. *Ibid* 1979; 36, 196.

STUDIES ON THE CHEMICAL CONSTITUENTS OF CHINESE HERB HONG-ZE-LAN, *STROBILANTHES JAPONICUS* (THUNB.) MIQ

HUANG Jing, TU Mao-Li and XIE Jing-Xi*

(West China University of Medical Sciences, Chengdu, *Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT Hong-Ze-Lan is the Chinese name of the whole herb of *Strobilanthes japonicus* (Thunb.) Miq. (Acanthaceae). It has been used commonly in China as a folk medicine.

From "Hong-Ze-Lan", four class of compounds (flavones, sterols, alkanes and inorganic salts) were isolated and identified by spectroscopic and chemical methods. In this paper we report the identification of four constituents including two flavones and two sterols. A new flavone glycoside (II), named strobilanthin, was confirmed to be 5,7-dimethoxy-4'-hydroxyflavone-4'-O-apioside. Another flavone (I) was identified as 5,7-dimethoxy-4'-hydroxyflavone. The two sterols were identified as stigmasterol (III) and stigmast-8(14)-en-3-ol (IV).

Key words *Strobilanthes japonicus*; 5,7-Dimethoxy-4'-hydroxyflavone; 5,7-Dimethoxy-4'-hydroxyflavone-4'-O-apioside; Strobilanthin; Sterol