

单叶细辛中一个新的马兜铃酸类化合物

谢百波¹, 尚明英^{1*}, 王璇¹, 蔡少青^{1*}, Kuo-hsiung LEE²

(1. 北京大学药学院天然药物与仿生药物国家重点实验室, 北京 100191; 2. Natural Products Research Laboratories, Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599-7568, USA)

摘要: 为了研究单叶细辛 (*Asarum himalaicum*) 的化学成分, 利用溶剂提取、硅胶柱色谱、凝胶 (Sephadex LH-20) 柱色谱和半制备型高效液相色谱 (semi-preparative high performance liquid chromatography, HPLC) 等手段进行分离、纯化, 从单叶细辛全草中共分离鉴定了 15 个化合物。其结构经 ¹H NMR、¹³C NMR、HR-ESI-MS 等谱学方法分别鉴定为 4-去甲氧基马兜铃酸 BII (4-demethoxyaristolochic acid BII, **1**)、马兜铃酸 I (aristolochic acid I, **2**)、马兜铃酸 Ia (aristolochic acid Ia, **3**)、7-羟基马兜铃酸 I (7-hydroxyaristolochic acid I, **4**)、马兜铃酸 IV (aristolochic acid IV, **5**)、马兜铃次酸 II (aristolochic acid II, **6**)、青木香酸 (debilic acid, **7**)、马兜铃内酰胺 I (aristololactam I, **8**)、9-羟基马兜铃内酰胺 I (9-hydroxyaristololactam I, **9**)、7-甲氧基马兜铃内酰胺 IV (7-methoxyaristololactam IV, **10**)、(2S)-柚皮素-5, 7-二-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 ((2S)-naringenin 5, 7-di-O-β-D-pyranosylglucoside, **11**)、4-羟基苯甲酸 (4-hydroxybenzoic acid, **12**)、3, 4-二羟基苯甲酸 (3, 4-dihydroxybenzoic acid, **13**)、4-羟基肉桂酸 (4-hydroxycinnamic acid, **14**) 和 β-谷甾醇 (β-sitosterol, **15**)。其中, 化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **3~6**、**9**、**12~14** 为首次从细辛属植物中分离得到, 所有化合物均为首次从单叶细辛中分离得到。据文献报道, 马兜铃酸和马兜铃内酰胺类成分具肾毒性, 本研究提示单叶细辛药用的安全问题值得关注。

关键词: 单叶细辛; 4-去甲氧基马兜铃酸 BII; 马兜铃酸; 马兜铃内酰胺

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 02-0188-05

A new aristolochic acid derivative from *Asarum himalaicum*

XIE Bai-bo¹, SHANG Ming-ying^{1*}, WANG Xuan¹, CAI Shao-qing^{1*}, Kuo-hsiung LEE²

(1. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Natural Products Research Laboratories, Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599-7568, USA)

Abstract: To study the chemical constituents of *Asarum himalaicum*, fifteen compounds were isolated from a 70% ethanol extract by using a combination of various chromatographic techniques including column chromatography over silica gel, Sephadex LH-20, and semi-preparative HPLC. By spectroscopic techniques including ¹H NMR, ¹³C NMR, and HR-ESI-MS, these compounds were identified as 4-demethoxyaristolochic acid BII (**1**), aristolochic acid I (**2**), aristolochic acid Ia (**3**), 7-hydroxyaristolochic acid I (**4**), aristolochic acid IV (**5**), aristolochic acid II (**6**), debilic acid (**7**), aristololactam I (**8**), 9-hydroxyaristololactam I (**9**), 7-methoxyaristololactam IV (**10**), (2S)-naringenin-5, 7-di-O-β-D-pyranosylglucoside (**11**), 4-hydroxybenzoic acid (**12**), 3, 4-dihydroxybenzoic acid (**13**), 4-hydroxycinnamic acid (**14**), and β-sitosterol (**15**). All of these compounds (**1-15**) were obtained from *A. himalaicum* for the first time. Among them, **1** was identified as a new compound, and compounds **3-6**, **9**, **12-14** were isolated from *Asarum* genus for the first time. Since the kidney toxicity of aristolochic acids

收稿日期: 2010-10-21.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30371748, 30873466); 国家十一五科技支撑项目 (2006BAI14B01).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-82802534, E-mail: myshang@bjmu.edu.cn;

Tel / Fax: 86-10-82801693, E-mail: sqcai@bjmu.edu.cn

and aristololactams has been reported, the result of this investigation suggests that it should be cautioned to use *A. himalaicum* as a medicine.

Key words: *Asarum himalaicum*; 4-demethoxyaristolochic acid BII; aristolochic acids; aristololactams

单叶细辛 (*Asarum himalaicum* Hook. f. et Thoms. ex Klotzsch.) 为马兜铃科植物, 在民间药用或作为细辛的代用品使用, 主要分布于湖北、陕西、甘肃、四川、西藏等省区^[1]。在某些地区又叫毛细辛、水细辛等, 一般以其全草入药, 主要用于风寒头痛、痰饮咳嗽、关节疼痛、牙痛或跌打损伤等^[2, 3]。作者实地调查发现, 在陕西、甘肃、四川等西部地区药材市场上流通的细辛类药材, 70%以上是单叶细辛(一般商品名称为南细辛或土细辛)。目前, 对于单叶细辛非挥发性化学成分的系統研究未见报道。为进一步开发和综合利用单叶细辛药用植物资源, 阐明其发挥药效物质基础, 保障临床用药安全有效, 本研究对单叶细辛 70% 乙醇提取物的化学成分进行研究, 分离得到 15 个化合物, 经理化常数和波谱数据鉴定了化合物结构。其中化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **3~6**、**9**、**12~14** 为首次从细辛属植物中分离得到, 所有化合物均为首次从该植物中分离得到。

结果与讨论

化合物 **1**, 黄色粉末 (甲醇)。在波长为 365 nm 的紫外光下薄层检测显蓝色荧光。紫外光谱在 227、248、318 和 389 nm 处有紫外吸收, 表明结构中含有菲类母核^[4, 5]; 红外光谱在 1 525 和 1 346 cm^{-1} 处的双强峰提示化合物结构中有硝基存在, 2 500~3 000 和 1 685 cm^{-1} 出现羧基特征吸收, 以上数据提示化合物 **1** 具有硝基菲酸母核。HR-ESI-MS 给出分子式为 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ (m/z 298.063 7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算值: 298.064 3)。由此分子式计算化合物 **1** 的不饱和度为 12, 进一步说明化合物具有硝基菲酸母核 (不饱和度 12)。¹H NMR 只有一个甲氧基信号: δ 4.01 (3H, s), 没有亚甲二氧基信号, 说明化合物 **1** 的硝基菲 (马兜铃酸) 类母核结构上只有一个甲氧基取代。根据该甲氧基的化学位移 (δ 4.01) 可知, 这个甲氧基是取代酚羟基的甲氧基而不是取代羧基的酯甲氧基 (在马兜铃酸甲基酯衍生物中, 甲氧基 δ 值一般在 3.7 左右^[6-8])。IR 谱中出现羧基的特征吸收也说明化合物羧基没有被甲基化。根据马兜铃酸类化合物的结构特点^[9]: 羧基在 1-位, 硝基在 10-位, 鉴定此化合物的结构主要是确定甲氧基的取代位置。仔细分析化合物 **1** 的 ¹H NMR

发现: 质子信号 δ 9.09 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz)、7.55 (2H, m)、7.91 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz) 组成一组四邻芳氢, 提示化合物 **1** 的 5, 6, 7, 8-位没有取代基, 甲氧基取代在其他位置。此外, 化合物 **1** 的 ¹H NMR 还给出 δ 7.61 (1H, br s, 2-H) 和 7.08 (1H, br s, 4-H) 两个明显比 9-H 质子信号 (δ 8.27 (1H, s, 9-H)) 峰型变宽的两个质子信号, 提示这两个质子信号是处于间位取代的芳香质子信号, 所以化合物 **1** 的甲氧基只能取代在 3-位。综上所述, 化合物 **1** 的结构 (图 1) 鉴定为 4-去甲氧基马兜铃酸 BII (4-demethoxyaristolochic acid BII), 这是一个新化合物。

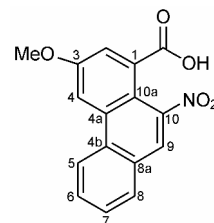


Figure 1 Structure of compound 1

本研究从单叶细辛中分得 10 种马兜铃酸类衍生物 (含内酰胺类), 即马兜铃酸 I (aristolochic acid I, **2**)、4-去甲氧基马兜铃酸 BII (4-demethoxyaristolochic acid BII, **1**)、马兜铃酸 Ia (aristolochic acid Ia, **3**)、7-羟基马兜铃酸 I (7-hydroxyaristolochic acid I, **4**)、马兜铃酸 IV (aristolochic acid IV, **5**)、马兜铃次酸 II (aristolochic acid II, **6**)、青木香酸 (debilic acid, **7**)、马兜铃内酰胺 I (aristololactam I, **8**)、9-羟基马兜铃内酰胺 I (9-hydroxyaristololactam I, **9**) 和 7-甲氧基马兜铃内酰胺 IV (7-methoxyaristololactam IV, **10**)。这 10 个化合物从药材中的总得率约 $8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。其中化合物 **2**、**8** 和 **10** 是已知具有人肾细胞 (HK-2) 毒性的成分^[10], 并且已有大量报道表明马兜铃酸在临床会导致严重的肾衰竭疾病, 因此提示临床使用单叶细辛应该慎重, 防止导致肾病出现。

鉴于化合物 **8** 和 **11** 在多种细辛属植物 (*A. longerhizomatosum* 的根和根茎^[11-13]、*A. maximum* 的根^[14-16]、*A. canadense*^[17]以及 *A. ichangense* 全草^[18]) 中均有发现, 故可以认为这两个成分很可能是该属植物的共有成分。

实验部分

1 仪器与材料

Bruker DRX 400 (瑞士) 和 INOVA-500 型 (美国) 核磁共振仪, 以 TMS 为内标; ABI Q-STAR 液质联用仪测定 ESI-MS, Bruker APEX IV FT 质谱仪测定 HR-ESI-MS; Alltech 半制备型高效液相色谱仪 (美国奥泰公司); 柱色谱用硅胶 (200~300 目)、薄层色谱用硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂); Sephadex LH-20 为 Pharmacia 公司产品; 溶剂均为分析纯。

单叶细辛药材购于四川省平武县药材收购站 (2006 年 6 月), 原植物经北京大学药学院生药学研究室蔡少青教授鉴定为马兜铃科植物单叶细辛 (*Asarum himalaicum* Hook. f. et Thoms. ex Klotzsch.) 的干燥全草, 凭证标本保存于北京大学药学院生药学研究室 (标本号: 5542)。

2 提取分离

干燥单叶细辛全草 22 kg, 粉碎后用 70% 工业乙醇加热回流提取 3 次, 每次 2 h, 提取液合并, 减压回收乙醇至无醇味, 浸膏分散于水中成悬浊液 12 L, 依次用 20 L 石油醚 (60~90 °C)、氯仿、乙酸乙酯、正丁醇萃取。氯仿部分得到 620 g 浸膏, 取 500 g 经硅胶柱色谱分离, 石油醚-乙酸乙酯-甲醇溶剂系统梯度洗脱, 配合 Sephadex LH-20 柱色谱分离纯化, 再经半制备高效液相色谱纯化得到化合物 **2** (10 mg)、**7** (25 mg)、**8** (15 mg)、**9** (13 mg) 和 **15** (300 mg); 乙酸乙酯部分得到 230 g 浸膏, 取 50 g 进行硅胶柱色谱分离, 氯仿-甲醇系统梯度洗脱, Sephadex LH-20 柱色谱纯化后, 再经半制备高效液相色谱纯化得到化合物 **1** (2 mg)、**3** (3 mg)、**4** (5 mg)、**5** (3 mg)、**6** (5 mg)、**10** (2 mg)、**12** (2 mg)、**13** (1 mg) 和 **14** (3 mg); 正丁醇部分得到浸膏 530 g, 取 50 g 经硅胶柱色谱分离, 甲醇-水重结晶得化合物 **11** (130 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1** 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: m/z 298 [M+H]⁺, 320 [M+Na]⁺; HR-ESI-MS: m/z 298.063 7 [M+H]⁺ (calcd. 298.064 3). UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 227, 248, 318, 389; IR (KBr) cm⁻¹: 3 479~2 590 (br d), 1 685, 1 593, 1 525, 1 346, 1 271, 1 041; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.76 (1H, s, -COOH), 9.09 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz, H-5), 8.27 (1H, s, H-9), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz, H-8), 7.61 (1H, br s, H-2), 7.55 (2H, m, H-6, 7), 7.08 (1H, br s, H-4), 4.01 (3H, s, -OCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 126.1 (C-1), 103.9 (C-2), 152.3 (C-3), 113.5 (C-4), 134.9 (C-4a), 122.3

(C-4b), 125.3 (C-5), 126.8 (C-6), 127.3 (C-7), 129.0 (C-8), 121.8 (C-8a), 120.4 (C-9), 148.9 (C-10), 135.3 (C-10a), 59.5 (-OCH₃), 168.6 (-COOH)。

化合物 **2** 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: m/z 342 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.60 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-5), 8.55 (1H, s, H-9), 7.81 (1H, t, J = 8.5 Hz, H-6), 7.80 (1H, s, H-2), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-7), 6.47 (2H, s, -OCH₂O-), 4.04 (3H, s, -OCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 124.3 (C-1), 112.3 (C-2), 145.7 (C-3), 146.1 (C-4), 116.9 (C-4a), 129.9 (C-4b), 119.6 (C-5), 131.7 (C-6), 108.9 (C-7), 156.4 (C-8), 118.8 (C-8a), 118.5 (C-9), 146.1 (C-10), 117.3 (C-10a), 103.0 (-OCH₂O-), 56.3 (-OCH₃), 167.8 (-COOH)。以上数据与文献^[19]报道基本一致, 同时作者将其与对照品马兜铃酸 I 进行 TLC 比对, 发现在硅胶 G 薄层板上 (氯仿-甲醇-三氟乙酸 8:2:1) 二者在同一位置显示相同颜色的斑点。故化合物 **2** 鉴定为马兜铃酸-I (aristolochic acid I)。

化合物 **3** 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: m/z 328 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 13.04 (1H, s, -COOH), 8.58 (1H, s, H-9), 8.51 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 7.74 (1H, s, H-2), 7.70 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-6), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7), 6.46 (2H, s, -OCH₂O-)。以上数据与文献^[19]报道一致, 且经过 TLC 比较, 化合物 **3** 与对照品马兜铃酸 Ia 在硅胶 G 薄层板上 (氯仿-甲醇-三氟乙酸 8:2:1) 同一位置有相同颜色的斑点。故化合物 **3** 鉴定为马兜铃酸-Ia (aristolochic acid Ia)。

化合物 **4** 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: m/z 358 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 10.47 (1H, s, -COOH), 8.71 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 8.44 (1H, s, H-9), 7.73 (1H, s, H-2), 7.52 (1H, t, J = 8.4 Hz, H-6), 6.47 (2H, s, -OCH₂O-), 3.98 (3H, s, -OCH₃)。以上数据与文献^[20]报道一致, 且与对照品 7-羟基马兜铃酸-I 在硅胶 G 薄层板上 (氯仿-甲醇-三氟乙酸 8:2:1) 同一位置有相同颜色的斑点。故化合物 **4** 鉴定为 7-羟基马兜铃酸-I (7-hydroxyaristolochic acid I)。

化合物 **5** 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: m/z 372 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.52 (1H, s, H-9), 8.19 (1H, br s, H-5), 7.80 (1H, s, H-2), 7.02 (1H, br s, H-7), 6.49 (2H, s, -OCH₂O-)。以上数据与文献^[21]报道一致, 在硅胶 G 薄层板上 (氯仿-甲醇-三氟乙酸 8:2:1), 化合物 **5** 和对照品马兜铃酸-IV 在同一位置显示相同颜色的斑点。故化合物 **5** 鉴定为马兜铃酸-IV (aristolochic acid IV)。

化合物 **6** 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: m/z

267 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.03 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5), 7.64 (1H, s, H-2), 7.36 (2H, m, H-6, 7), 7.07 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-8), 6.99 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-9), 6.66 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-10), 6.46 (2H, s, -OCH₂O-). 以上数据与文献^[22]报道一致, 且与对照品马兜铃次酸-II 比较, 二者在硅胶 G 薄层板上(氯仿-甲醇-三氟乙酸 9 : 2 : 1) 的同一位置显示相同颜色的斑点。故化合物 6 鉴定为马兜铃次酸-II (aristollic acid II)。

化合物 7 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: *m/z* 356 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 8.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5), 8.56 (1H, s, H-9), 7.83 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-6), 7.80 (1H, s, H-2), 7.35 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 6.48 (2H, s, -OCH₂O-), 4.05 (3H, s, -OCH₃), 2.53 (2H, s, -CH₂COOH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 132.3 (C-1), 114.6 (C-2), 148.4 (C-3), 148.1 (C-4), 119.2 (C-4a), 126.9 (C-4b), 120.9 (C-5), 134.0 (C-6), 111.3 (C-7), 158.8 (C-8), 121.2 (C-8a), 121.8 (C-9), 148.4 (C-10), 119.7 (C-10a), 105.4 (-OCH₂O-), 58.7 (-OCH₃), 170.1 (-COOH), 42.8 (-CH₂COOH)。以上数据与文献^[23]报道一致, 且与对照品青木香酸在硅胶 G 薄层板上(氯仿-甲醇-三氟乙酸 8 : 2 : 1) 同一位置有相同颜色的斑点。故化合物 7 鉴定为青木香酸 (debilic acid)。

化合物 8 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: *m/z* 294 [M+H]⁺, 609 [2M+Na]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 10.72 (1H, s, -NHCO-), 8.06 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5), 7.58 (1H, s, H-2), 7.46 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-6), 7.30 (1H, s, H-9), 7.15 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 6.43 (2H, s, -OCH₂O-), 3.97 (3H, s, -OCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 119.3 (C-1), 105.8 (C-2), 148.9 (C-3), 147.3 (C-4), 111.1 (C-4a), 124.9 (C-4b), 118.9 (C-5), 125.9 (C-6), 108.4 (C-7), 155.4 (C-8), 124.1 (C-8a), 98.1 (C-9), 134.8 (C-10), 125.1 (C-10a), 103.4 (-OCH₂O-), 55.9 (-OCH₃), 168.3 (-CONH-)。以上数据与文献^[19]报道一致, 在硅胶 G 薄层板上(氯仿-甲醇 10 : 1), 化合物 8 在同一位置显示与对照品马兜铃内酰胺-I 相同颜色的斑点。故化合物 8 鉴定为马兜铃内酰胺-I (aristololactam I)。

化合物 9 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: *m/z* 310 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 10.00 (1H, s, -NHCO-), 8.20 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5), 7.79 (1H, s, H-2), 7.67 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-6), 7.37 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 6.51 (2H, s, -OCH₂O-), 4.09 (3H, s, -OCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 116.8 (C-1), 107.1 (C-2), 149.2 (C-3), 148.2 (C-4), 120.5 (C-4a), 123.0 (C-4b), 120.0 (C-5), 127.9 (C-6), 110.2 (C-7),

157.8 (C-8), 110.9 (C-8a), 130.8 (C-9), 133.5 (C-10), 119.4 (C-10a), 103.3 (-OCH₂O-), 56.8 (-OCH₃), 167.9 (-CONH-)。以上数据与文献^[24]报道一致, 且与对照品 9-羟基马兜铃内酰胺-I 在硅胶 G 薄层板上(氯仿-甲醇-三氟乙酸 9 : 1 : 0.5) 同一位置有相同颜色的斑点。故化合物 9 鉴定为 9-羟基马兜铃内酰胺-I (9-hydroxyaristolactam I)。

化合物 10 黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: *m/z* 354 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ : 10.69 (1H, s, -NHCO-), 7.88 (1H, s, H-5), 7.64 (1H, s, H-2), 7.19 (1H, s, H-9), 6.48 (2H, s, -OCH₂O-), 3.95 (6H, s, -OCH₃×2), 3.89 (3H, s, -OCH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ : 124.9 (C-1), 105.4 (C-2), 149.0 (C-3), 146.6 (C-4), 120.5 (C-4a), 123.0 (C-4b), 104.3 (C-5), 151.5 (C-6), 141.8 (C-7), 148.6 (C-8), 110.9 (C-8a), 98.1 (C-9), 133.8 (C-10), 119.4 (C-10a), 103.3 (-OCH₂O-), 61.4 (-OCH₃), 60.7 (-OCH₃), 55.8 (-OCH₃), 168.0 (-CONH-)。以上数据与文献^[19]报道一致, 且在硅胶 G 薄层板上(氯仿-甲醇 10 : 1) 与对照品 7-甲氧基马兜铃内酰胺-IV 在同一位置有相同颜色的斑点。故化合物 10 鉴定为 7-甲氧基马兜铃内酰胺-IV (7-methoxyaristolactam IV)。

化合物 11 白色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: *m/z* 597 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 9.61 (1H, s, 4'-OH), 7.34 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-2', 6'), 6.80 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-3', 5'), 6.53 (1H, br s, H-8), 6.35 (1H, br s, H-6), 5.44 (1H, dd, *J* = 12.9, 2.1 Hz, H-2), 5.01 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, H-1''-Glc), 4.83 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, H-1'''-Glc), 3.14 (1H, dd, *J* = 16.8, 12.9 Hz, H-3b), 2.66 (1H, br d, *J* = 16.8 Hz, H-3a); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 78.9 (C-2), 45.0 (C-3), 190.5 (C-4), 160.3 (C-5), 98.4 (C-6), 164.3 (C-7), 98.6 (C-8), 163.8 (C-9), 107.4 (C-10), 129.3 (C-1'), 128.8 (C-2', 6'), 115.6 (C-3', 5'), 158.2 (C-4'), 102.9 (C-1''-Glc), 73.5 (C-2''-Glc), 76.2 (C-3''-Glc), 70.1 (C-4''-Glc), 77.5 (C-5''-Glc), 61.2 (C-6''-Glc), 99.7 (C-1'''-Glc), 73.9 (C-2'''-Glc), 76.9 (C-3'''-Glc), 70.3 (C-4'''-Glc), 77.9 (C-5'''-Glc), 61.4 (C-6'''-Glc)。以上数据与文献^[25]报道一致, 故化合物 11 鉴定为 (2*S*)-柚皮素-5, 7-二-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 ((2*S*)-naringenin 5, 7-di-*O*- β -*D*-pyranosylglucoside)。

化合物 12 无色针晶 (甲醇), mp 214~215 °C。ESI-MS: *m/z* 139 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 9.78 (1H, br s), 7.62 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.76 (2H, d, *J* = 8.4 Hz)。以上数据与文献^[26]报道一致, 故化合物 12 鉴定为 4-羟基苯甲酸 (4-hydroxybenzoic acid)。

化合物 13 淡黄色无定形粉末 (甲醇)。ESI-MS: *m/z* 155 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ :

12.18 (1H, br s), 9.68 (1H, br s), 9.29 (1H, br s), 7.32 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)。以上数据与文献^[27]报道一致, 故化合物 **13** 鉴定为 3, 4-二羟基苯甲酸 (3, 4-dihydroxybenzoic acid)。

化合物 **14** 无色针晶 (甲醇), mp 210~213 °C。ESI-MS: m/z 165 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 15.6$ Hz)。以上数据与文献^[28]报道一致, 故化合物 **14** 鉴定为 4-羟基肉桂酸 (4-hydroxycinnamic acid)。

化合物 **15** 白色针晶 (氯仿), mp 139~141 °C。经 TLC (石油醚-乙酸乙酯 6:1) 对照, R_f 值与 β -谷甾醇一致, 故化合物 **15** 鉴定为 β -谷甾醇 (β -sitosterol)。

References

- [1] Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae Agendae Academiae Sinicae Edita. Flora Republicae Popularis Sinicae (中国植物志), Tomus24 [M]. Beijing: Science Press, 1988: 165.
- [2] Editorial Committee of Chinese Materia Medica, the Administration Bureau of Traditional Chinese Medicine. Chinese Materia Medica (中华本草) [M]. Shanghai: Shanghai Science & Technology Press, 1999, 8: 487–508.
- [3] Cai SQ, Li J. Species Systematization and Quality Evaluation of Commonly Used Chinese Traditional Drugs: North-China Ed. (常用中药材品种整理和质量研究: 北方编) [M]. Beijing: Beijing Medical University Press, 2001, 5: 1–108.
- [4] Chen ZL, Zhu DY. In The Alkaloids (Brossi A ed). V31 [M] San Diego: Academic Press, 1987: 29.
- [5] Wu QL, Wang SP, Tu GZ, et al. Alkaloids from *Piper puberullum* [J]. Phytochemistry, 1997, 44: 727–730.
- [6] Priestap HA. Minor aristolochic acids from *Aristolochia argentina* and mass spectral analysis of aristolochic acids [J]. Phytochemistry, 1987, 26: 519–529.
- [7] Wu TS, Leu YL, Chan YY. Constituents of the fresh leaves of *Aristolochia cucurbitifolia* [J]. Chem Pharm Bull, 1999, 47: 571–573.
- [8] Houghton PJ, Ogutveren M. Aristolochic acids and aristolactams from *Aristolochia auricularia* [J]. Phytochemistry, 1991, 30: 253–254.
- [9] Poonam VK, Prasad AK, Parmar VS, et al. Naturally occurring aristolactams, aristolochic acids and dioxoaporphines and their biological activities [J]. Nat Prod Rep, 2003, 20: 565–583.
- [10] Wen YJ, Tao S, Tang JW, et al. Cytotoxicity of phenanthrenes extracted from *Aristolochia contorta* in human proximal tubular epithelial cell line [J]. Nephron Exp Nephrol, 2006, 103: 95–102.
- [11] Zhang SX, Tani T, Yamaji S, et al. Glycosyl flavonoids from the roots and rhizomes of *Asarum longerhizomatosum* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2003, 5: 25–30.
- [12] Zhang SX, Tani T, Yamaji S, et al. Studies on chemical constituents from root and rhizome of *Asarum longerhizomatosum* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2002, 33: 297–299.
- [13] Zhang SX, Cai SQ, Zhao YY. Studies on chemical constituents of *Asarum longerhizomatosum* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2001, 26: 762–763.
- [14] Yu J, Ma CM, Long CF, et al. A new aristolactam from *Asarum maximum* [J]. J Chin Pharm Sci, 2009, 18: 183–185.
- [15] Wang X, Long CF, Cai SQ, et al. Chemical constituents of the root of *Asarum maximum* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2000, 31: 888–890.
- [16] Long CF, Wang X, Yang YX, et al. Studies on flavonoids from root of *Asarum maximum* [J]. J Beijing Med Univ (北京医科大学学报), 2000, 32: 229–231.
- [17] Iwashina T, Kitajima J. Chalcone and flavonol glycosides from *Asarum canadense* (Aristolochiaceae) [J]. Phytochemistry, 2000, 55: 971–974.
- [18] Xie BB, Shang MY, Lee KH, et al. 5-Methoxyaristolactam I, the first natural 5-substituted aristolactam from *Asarum ichangense* [J]. Nat Prod Comm, in press, .
- [19] David BM, Helene G, Maurice S. The aristolochic acids and aristolactams [J]. J Nat Prod, 1982, 45: 657–666.
- [20] Leu YL, Chan YY, Wu TS. Sodium aristolochate derivatives from leaves of *Aristolochia foveolata* [J]. Phytochemistry, 1998, 48: 743–745.
- [21] Pistelli L, Nieri E, Bilia AR, et al. Chemical constituents of *Aristolochia rigida* and mutagenic activity of aristolochic acid IV [J]. J Nat Prod, 1993, 56: 1605–1608.
- [22] Zhang YT, Jiang JQ. Alkaloids from *Aristolochia manshuriensis* (Aristolochiaceae) [J]. Helv Chim Acta, 2006, 89: 2665–2670.
- [23] Peng GP, Lou FC, Zhao SX. Chemical constituents of tubeflower dutchmanspipe (*Aristolochia tubiflora*) [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 1995, 30: 521–525.
- [24] Zhang CY, Wang X, Su T, et al. New aristolochic acid, aristolactam and renal cytotoxic constituents from the stem and leaves of *Aristolochia contorta* [J]. Pharmazie, 2005, 60: 785–788.
- [25] Kazunori H, Takao Y, Hiroyoki I, et al. Two glycosides from roots of *Asarum sieboldii* [J]. Phytochemistry, 1992, 31: 2477–2480.
- [26] Zhu K, Li J, Luo H, et al. Chemical constituents from the rhizome of *Curcuma kwangsiensis* [J]. J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报), 2009, 26: 27–29.
- [27] Teng RW, Wang DZ, Wu YS, et al. NMR assignments and single-crystal X-ray diffraction analysis of deoxyloganic acid [J]. Magn Reson Chem, 2005, 43: 92–96.
- [28] Cheng J, Bai YJ, Zhao YY, et al. Studies on the phenylpropanoids from *Eucommia ulmoides* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2002, 27: 38–40.