

短管兔耳草化学成分研究

苑祥^{1,2}, 张莉¹, 赵建强^{1,2}, 梅丽娟¹, 陶燕铎^{1*}

1. 中国科学院西北高原生物研究所, 青海 西宁 810000

2. 中国科学院大学, 北京 100000

摘要: 目的 研究短管兔耳草 *Lagotis breviflora* 全草的化学成分。方法 利用溶剂萃取、反复硅胶柱、制备液相色谱等方法分离纯化, 根据理化性质及核磁数据鉴定化合物结构。结果 从短管兔耳草醋酸乙酯和正丁醇部位分离得到 11 个化合物, 分别鉴定为 arvenin I (1)、3,4-二羟基苯乙醇 (2)、邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 (3)、大车前苷 (4)、甘露醇 (5)、没食子酸乙酯 (6)、原儿茶酸乙酯 (7)、邻苯二甲酸二丁酯 (8)、 β -谷甾醇 (9)、毛蕊花糖苷 (10)、玉叶金花苷酸 (11)。结论 化合物 1~3、6、7 为首次从兔耳草属植物中分离得到, 4、5 为首次从该植物中分离得到。

关键词: 短管兔耳草; 3,4-二羟基苯乙醇; 没食子酸乙酯; 原儿茶酸乙酯; 毛蕊花糖苷

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)10-1437-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.10.006

Chemical constituents from *Lagotis breviflora*

YUAN Xiang^{1,2}, ZHANG Li¹, ZHAO Jian-qiang^{1,2}, MEI Li-juan¹, TAO Yan-duo¹

1. Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810000, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100000, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from *Lagotis breviflora*. **Methods** The chemical constituents were isolated by solvent extraction, repeated silica gel chromatography, and preparative-HPLC. Their structures were elucidated by physicochemical properties and NMR data. **Results** Eleven compounds were isolated from the ethyl acetate and *n*-butanol fraction of *L. breviflora* and their structures were identified as arvenin I (1), 3,4-dihydroxyphenylethanol (2), bis (2-ethylhexyl) phthalate (3), plantamajoside (4), mannitol (5), ethyl gallate (6), ethyl 3,4-dihydroxybenzoate (7), dibutyl phthalate (8), β -sitosterol (9), acteoside (10), and mussaenosidic acid (11). **Conclusion** Compounds 1—3, 6, and 7 are obtained from the plants in *Lagotis* Gaertn. for the first time. Compounds 4 and 5 are isolated from *L. breviflora* for the first time.

Key words: *Lagotis breviflora* Maxim.; 3,4-dihydroxyphenylethanol; ethyl gallate; ethyl 3,4-dihydroxybenzoate; acteoside

短管兔耳草 *Lagotis breviflora* Maxim. 为玄参科 (Scrophulariaceae) 兔耳草属 *Lagotis* Gaertn. 多年生草本植物, 生长于海拔 3 800~4 800 m 的高山流石坡上, 主要分布于青海、甘肃、西藏等地。为藏药常用药材, 其藏药名为洪连, 全草入药。《藏药志》记载, 兔耳草具有退热、降血压、调经、治疗肾炎及肺病等功效^[1]。民间多用于降血压。文献报道短管兔耳草具有抗肿瘤、抗菌和抗炎等药理作用^[2-4]。目前从短管兔耳草中分离鉴定的化学成分主要为苯丙素苷类、环烯醚萜苷类 and 黄酮类等^[5]。本实验从短管兔耳草中分离得到 11 个化合物, 分别鉴定为 arvenin I (1)、3,4-二羟基苯乙醇 (3,4-dihydroxy-

phenylethanol, 2)、邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 [bis (2-ethylhexyl) phthalate, 3]、大车前苷 (plantamajoside, 4)、甘露醇 (mannitol, 5)、没食子酸乙酯 (ethyl gallate, 6)、原儿茶酸乙酯 (ethyl 3,4-dihydroxybenzoate, 7)、邻苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate, 8)、 β -谷甾醇 (β -sitosterol, 9)、毛蕊花糖苷 (acteoside, 10)、玉叶金花苷酸 (mussaenosidic acid, 11)。化合物 1~3、6、7 为首次从兔耳草属植物中分离得到, 4、5 为首次从该植物中分离得到。

1 仪器与材料

Bruker AV600 型核磁共振仪 (Bruker 公司);

收稿日期: 2015-01-15

基金项目: 中国科学院重点部署项目 (KSZD-EW-Z-004)

作者简介: 苑祥 (1991—), 男, 硕士在读, 研究方向为天然药物化学。Tel: 18939606825 E-mail: yx9104@163.com

*通信作者 陶燕铎, 男, 本科, 研究员, 博士生导师, 主要从事天然药物化学研究。Tel: 13709738833 E-mail: taoyanduo@163.com

Agilent 1200 高效液相色谱 (Agilent 公司); NP-7100C 型制备液相色谱 (江苏汉邦科技有限公司); 柱色谱硅胶 (100~200 目), 薄层用硅胶 H (青岛海洋化工厂); Fisher 色谱级甲醇, 其他试剂均为分析级 (山东禹王化工厂)。

短管兔耳草于 2014 年 9 月采于青海省海北州, 由中科院西北高原生物研究所梅丽娟鉴定为短管兔耳草 *Lagotis breviflora* Maxim.。

2 提取与分离

短管兔耳草全草 2 kg, 粉碎, 过 40 目筛, 95% 工业乙醇加热回流提取 3 次, 每次 3 h, 料液比 1:8, 合并滤液, 滤过, 浓缩, 得浸膏 210 g。浸膏用水混悬, 分别用石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取。将醋酸乙酯和正丁醇部位溶剂回收, 分别获得提取物 52 g 和 90 g。取醋酸乙酯部位上硅胶柱色谱, 以氯仿-甲醇-水 (9:1:0→6:4:1) 梯度洗脱, 得到 3 部分 Fr. 1~3, Fr. 1 经硅胶柱分离, 以石油醚-醋酸乙酯 (9:1→1:9) 梯度洗脱, 得到化合物 1 (25.20 mg)、2 (35.39 mg)。Fr. 2 部分经硅胶柱分离, 以醋酸乙酯-甲醇 (9.5:0.5→5:5) 梯度洗脱, 得到化合物 3 (32.85 mg)、4 (85.45 mg)。Fr. 3 部分经硅胶柱分离, 以醋酸乙酯-甲醇 (8:2→2:8) 梯度洗脱, 得到化合物 5 (28.48 mg); 取正丁醇部位上硅胶柱, 以氯仿-甲醇-水 (9:1:0→6:4:1) 进行梯度洗脱得到 3 部分 Fr. 4~6, 3 部分分别进行反相制备液相色谱分离得到化合物 6 (54.23 mg)、7 (45.67 mg)、8 (19.43 mg)、9 (74.85 mg)、10 (294.33 mg)、11 (129.53 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 黄色油状物。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 6.93 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-23), 6.80 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-24), 2.18 (1H, ddd, *J* = 3.7, 5.5, 13.3 Hz, H-1α), 1.29 (1H, d, *J* = 13.3 Hz, H-1β), 4.89 (1H, dd, *J* = 5.5, 13.3 Hz, H-2), 5.77 (1H, brs, H-6), 2.00 (1H, m, H-7α), 2.40 (1H, m, H-7β), 1.97 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-8), 3.00 (1H, d, *J* = 13.3 Hz, H-10), 3.39 (1H, d, *J* = 14.7 Hz, H-12), 2.57 (1H, d, *J* = 14.7 Hz, H-12), 1.41 (1H, m, H-15α), 1.80 (1H, m, H-15β), 4.54 (1H, dd, *J* = 7.3, 9.2 Hz, H-16), 2.53 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, H-17), 0.87 (3H, s, H-18), 0.97 (3H, s, H-19), 1.38 (3H, s, H-21), 1.56 (3H, s, H-26), 1.54 (3H, s, H-27), 1.34 (3H, s, H-28), 1.32 (3H, s, H-29), 1.29 (3H, s, H-30), Glc: 4.39 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1'), 3.23

(1H, dd, *J* = 7.8, 9.2 Hz, H-2'), 3.35 (1H, m, H-3'), 3.24 (1H, m, H-4'), 3.65 (1H, dd, *J* = 5.9, 11.9 Hz, H-5'), 3.88 (1H, dd, *J* = 1.8, 11.9 Hz, H-6'); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ: 35.9 (C-1), 79.6 (C-2), 213.3 (C-3), 52.5 (C-4), 141.7 (C-5), 121.4 (C-6), 24.9 (C-7), 44.2 (C-8), 49.9 (C-9), 35.0 (C-10), 215.8 (C-11), 49.8 (C-12), 51.8 (C-13), 49.1 (C-14), 46.6 (C-15), 71.8 (C-16), 60.3 (C-17), 20.8 (C-18), 20.1 (C-19), 80.3 (C-20), 25.6 (C-21), 205.4 (C-22), 122.7 (C-23), 151.5 (C-24), 81.1 (C-25), 26.5 (C-26), 26.8 (C-27), 19.4 (C-28), 29.4 (C-29), 21.8 (C-30), 104.3 (C-1'), 75.5 (C-2'), 77.9 (C-3'), 71.5 (C-4'), 78.2 (C-5'), 62.9 (C-6'), 171.9 (Ac), 21.9 (Ac)。以上数据与文献报道基本一致^[6], 故化合物 1 鉴定为 arvenin I。

化合物 2: 黄色油状物。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 6.66 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-2), 6.68 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-5), 6.53 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, H-6), 2.66 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, H-7), 3.67 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H-8); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ: 131.7 (C-1), 117.1 (C-2), 146.1 (C-3), 144.6 (C-4), 116.4 (C-5), 121.2 (C-6), 39.7 (C-7), 64.6 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[7], 故鉴定化合物 2 为 3,4-二羟基苯乙醇。

化合物 3: 无色油状物。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 7.67 (2H, m, H-3, 6), 7.58 (2H, m, H-4, 5), 4.17 (4H, m, H-1', 1''), 1.65 (2H, m, H-2', 2''), 1.40 (4H, m, H-3', 3''), 1.30 (4H, m, H-4', 4''), 1.45 (4H, m, H-5', 5''), 0.85 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, H-6', 6''), 1.39 (4H, m, H-7', 7''), 0.90 (6H, t, *J* = 7.5 Hz, H-8', 8''); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ: 133.6 (C-1, 2), 129.9 (C-3, 6), 133.4 (C-4, 5), 169.3 (C=O), 69.1 (C-1', 1''), 40.2 (C-2', 2''), 31.6 (C-3', 3''), 30.1 (C-4', 4''), 24.0 (C-5', 5''), 14.4 (C-6', 6''), 24.9 (C-7', 7''), 11.4 (C-7', 7'')。以上数据与文献报道基本一致^[8], 故鉴定化合物 3 为邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯。

化合物 4: 白色无定形粉末。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: aglycone: 6.60 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-2), 6.58 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5), 6.47 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, H-6), 2.69 (2H, m, H-7), 3.86 (1H, m, H-8α), 3.95 (1H, m, H-8β); caffeic acid: 6.97 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-2), 6.69 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-5), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, H-6), 6.22 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-7), 7.49 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-8), 4.38 (1H, d, *J* = 8.4

Hz, H-1''), 4.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-1'''), 1.12 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6'''); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 131.4 (C-1), 116.3 (C-2), 146.1 (C-3), 144.7 (C-4), 117.1 (C-5), 121.3 (C-6), 36.6 (C-7), 72.2 (C-8), 127.7 (C-1'), 115.3 (C-2'), 147.4 (C-3'), 149.7 (C-4'), 116.6 (C-5'), 123.1 (C-6'), 146.8 (C-7'), 115.2 (C-8'), 168.5 (C-9'), 104.0 (C-1''), 75.1 (C-2''), 84.2 (C-3''), 70.9 (C-4''), 76.1 (C-5''), 62.4 (C-6''), 105.8 (C-1'''), 76.9 (C-2'''), 77.9 (C-3'''), 71.2 (C-4'''), 77.9 (C-5'''), 62.4 (C-6'''). 以上数据与文献对照基本一致^[9], 故鉴定化合物 4 为大车前苷。

化合物 5: 白色针晶。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 71.8 (C-1, 6), 70.1 (C-2, 5), 64.3 (C-3, 4)。以上数据与文献报道基本一致^[10], 故鉴定化合物 5 为甘露醇。

化合物 6: 淡黄色针状结晶 (甲醇)。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-9), 4.20 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H-8), 6.94 (2H, s, H-2, 6); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.3 (C-7), 146.1 (C-3, 5), 138.9 (C-4), 119.9 (C-1), 108.9 (C-2, 6), 60.5 (C-8), 114.7 (C-9)。以上数据与文献报道基本一致^[11], 故鉴定化合物 6 为没食子酸乙酯。

化合物 7: 白色晶体 (氯仿-甲醇)。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.36 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-2), 7.31 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, H-6), 6.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-5), 4.22 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, H-8), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.1 (C-7), 121.2 (C-1), 116.7 (C-2), 145.5 (C-3), 150.8 (C-4), 115.8 (C-5), 122.2 (C-6), 60.5 (C-8), 14.73 (C-9)。以上数据与文献报道基本一致^[12], 故鉴定化合物 7 为原儿茶酸乙酯。

化合物 8: 无色油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.75 (2H, m, H-3, 6), 7.64 (2H, m, H-4, 5), 4.32 (4H, t, $J = 6.6$ Hz, H-7, 7'), 1.74 (4H, m, H-8, 8'), 1.48 (4H, m, H-9, 9'), 1.01 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, H-10, 10'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 169.3 (C-7, 7'), 133.6 (C-1, 2), 132.3 (C-4, 5), 129.9 (C-3, 6), 66.6 (C-8, 8'), 31.7 (C-9, 9'), 20.2 (C-10, 10'), 14.0 (C-11, 11')。以上数据与文献报道基本一致^[13], 故鉴定化合物 8 为邻苯二甲酸二丁酯。

化合物 9: 白色针晶 (醋酸乙酯), mp 136~137 °C, TLC 上 10% 硫酸乙醇溶液显紫红色, Libermann-Burchard 反应呈阳性, Molish 反应呈阴性; 使用 3

种不同类型的展开剂, 与 β -谷甾醇对照品共薄层, Rf 值和显色行为均吻合^[14]; 故鉴定化合物 9 为 β -谷甾醇。

化合物 10: 黄白色无定形粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : aglycone: 6.66 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2), 6.64 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.52 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, H-6), 2.76 (2H, m, H-7), 3.78 (1H, m, H-8 α), 4.00 (1H, m, H-8 β); caffeic acid: 7.02 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2), 6.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.91 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, H-6), 6.24 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-7), 7.55 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-8); Glc: 4.33 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-1), 3.35 (1H, m, H-2), 3.81 (1H, dd, $J = 11.8, 6.7$ Hz, H-3), 4.91 (1H, m, H-4), 3.46 (1H, m, H-5), 3.48 (2H, m, H-6); Rha: 5.15 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-1), 3.89 (1H, m, H-2), 3.56 (1H, m, H-3), 3.26 (1H, m, H-4), 3.48 (1H, m, H-5), 1.11 (3H, m, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : aglycone: 131.4 (C-1), 117.1 (C-2), 146.0 (C-3), 144.5 (C-4), 116.5 (C-5), 121.2 (C-6), 36.5 (C- α), 72.3 (C- β); caffeic acid: 127.6 (C-1), 115.2 (C-2), 146.7 (C-3), 149.7 (C-4), 116.3 (C-5), 123.2 (C-6), 114.6 (C- α), 147.9 (C- β), 168.3 (C=O); Glc: 104.1 (C-1), 76.1 (C-2), 81.6 (C-3), 70.5 (C-4), 76.1 (C-5), 62.3 (C-6); Rha: 102.9 (C-1), 71.9 (C-2), 72.2 (C-3), 73.7 (C-4), 70.5 (C-5), 18.4 (C-6)。以上数据与文献报道基本一致^[15], 故鉴定化合物 10 为毛蕊花糖苷。

化合物 11: 无色油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 5.34 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, H-1), 7.29 (1H, s, H-3), 1.45~2.29 (6H, m, H-5, 6, 7, 9), 1.32 (1H, s, H-10), 4.68 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-1'), 3.14~3.40 (4H, m, H-2', 3', 4', 5'), 3.89 (1H, brd, $J = 11.8$ Hz, H-6' α), 3.64 (1H, dd, $J = 11.9, 6.2$ Hz, H-6' β); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 95.3 (C-1), 152.0 (C-3), 113.5 (C-4), 31.9 (C-5), 30.7 (C-6), 40.7 (C-7), 80.5 (C-8), 52.3 (C-9), 24.6 (C-10), 170.7 (C=O), 99.8 (C-1'), 74.7 (C-2'), 77.9 (C-3'), 71.7 (C-4'), 78.3 (C-5'), 62.9 (C-6')。以上数据与文献报道基本一致^[16], 故鉴定化合物 11 为 mussaenosidic acid。

参考文献

- [1] 中科院西北高原生物研究所. 藏药志 [M]. 西宁: 青海人民出版社, 1991.
- [2] 刘利敏, 朱俊博, 戴亚妮, 等. 藏药短管兔耳草总黄酮抗炎作用研究 [J]. 中国药师, 2010, 13(4): 503-505.

- [3] 杨云裳, 张应鹏, 马兴铭, 等. 藏药短穗兔耳草有效部位的抑菌活性研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10): 1884-1885.
- [4] 王 燕, 张应鹏, 马兴铭. 短管兔耳草正丁醇提取物诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的研究 [J]. 中成药, 2007, 29(5): 672-675.
- [5] 郝 峰, 邓 君, 王言涵. 藏药短管兔耳草的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 869-871.
- [6] Nobuo K, Atsuyo K. Two new cucurbitacin glucosides, opercurins A and B, from the Brazilian Folk Medicine "Buchinha" (*Luffa operculata*) [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(8): 1018-1020.
- [7] 王金兰, 章钢峰, 董丽巍, 等. 紫丁香籽外壳的化学成分研究 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1598-1601.
- [8] 尹 婷, 王京丽, 梁 鸿, 等. 红血藤化学成分的研究 (II) [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 140-142.
- [9] 颜佩芳, 刘桂英, 赵士敏, 等. 平车前化学成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(1): 19-21.
- [10] 朱全飞, 李 萍, 胡娟娟, 等. 西藏胡黄连中 1 个新的裂环烯醚萜苷类成分 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3260-3263.
- [11] 张琼光, 谭文界, 陈科力. 异叶蛇葡萄根化学成分研究 [J]. 中药材, 2003, 26(9): 636-637.
- [12] 张丽娟, 廖尚高, 詹哲浩, 等. 头花蓼酚酸类化学成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 1946-1947.
- [13] 曾孝杰, 王国才, 吴 霞, 等. 山沉香化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(13): 1721-1725.
- [14] 罗 超, 陈 重, 张文芳, 等. 蛇足石杉化学成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2407-2409.
- [15] Yenny A, Alejandro Z, Manasés G. Adventitious root cultures of *Castilleja tenuiflora* Benth. as a source of phenylethanoid glycosides [J]. *Ind Crops Prod*, 2012, 36(1): 188-195.
- [16] 杨佳倩, 贺文军, 谭宁华, 等. 头花马先蒿和管花马先蒿的化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(12): 600-603.