

毛菊苣中一个新的黄酮苷化合物

翁馨^{1,2}, 黄敏洁¹, 娄云云^{1,2}, 尚靖³, 张健², 殷志琦^{1*}

(¹中国药科大学中药学院中药制剂系 & 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 211198; ²江苏省中医药研究院转化医学实验室, 南京 210028; ³中国药科大学中药学院中药药理与中医药学系, 南京 211198)

摘要 对毛菊苣(*Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet)地上部分的化学成分进行研究。采用硅胶、Sephadex LH-20、ODS柱色谱、半制备高效液相等多种方法进行分离纯化,通过理化性质及光谱数据对化合物进行结构鉴定。从中分离得到一个新的黄酮苷化合物,鉴定为槲皮素-3-O-[6"-O-(3-乙氧基-1,3-二氧代丙基)]-β-D-吡喃葡萄糖苷(**1**)。

关键词 毛菊苣;黄酮苷;化学成分

中图分类号 R284 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)01-0029-04
doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200105

引用本文 翁馨,黄敏洁,娄云云,等. 毛菊苣中一个新的黄酮苷化合物[J]. 中国药科大学学报,2020,51(1):29-32.

Cite this article as: WENG Xin, HUANG Minjie, LOU Yunyun, et al. A new flavonoid glycoside from *Cichorium glandulosum*[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(1): 29-32.

A new flavonoid glycoside from *Cichorium glandulosum*

WENG Xin^{1,2}, HUANG Minjie¹, LOU Yunyun^{1,2}, SHANG Jing³, ZHANG Jian², YIN Zhiqi^{1*}

¹Department of TCMs Pharmaceuticals, School of TCM & State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; ²Laboratory of Translational Medicine, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028; ³Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, 211198, China

Abstract Chemical constituents from the air dried parts of *Cichorium glandulosum* were studied. The chemical constituents of *C. glandulosum* were separated and purified by means of silica gel, Sephadex-LH 20, ODS column chromatography and semi-preparative high performance liquid chromatography. The structure was elucidated by physicochemical characteristics and spectral data. One new flavonoid glycoside was isolated from *C. glandulosum*, and identified as quercetin-3-O-[6"-O-(3-ethoxy-1,3-dioxopropyl)]-β-D-glucopyranoside (**1**).

Key words *Cichorium glandulosum*; flavonoid glycosides; chemical constituents

This study was sponsored by the National Science and Technology Major Project for Drug Innovation (No. 2019ZX09301156)

毛菊苣(*Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet)为菊科(Compositae)菊苣属(*Cichorium*)一年或二年生草本植物,花与菊苣相似,在中国新疆维吾尔自治区及周边国家广泛分布^[1]。毛菊苣以地上部分或根入药,具有清热解毒、消肿利尿、消炎、健胃等功效^[2]。维吾尔族民间医学常将毛菊苣作为一种利胆利尿剂,用毛菊苣水提取物治疗肝炎、胆囊

炎等炎症性疾病,其疗效已在临床得到验证^[3-4]。同时毛菊苣还可以改善食欲、促进消化^[3]。由于毛菊苣的功效良好,近年来对毛菊苣的化学成分研究越来越受到关注。有研究发现毛菊苣主要含有香豆素、黄酮和倍半萜内酯成分^[3];Dang等^[5]从毛菊苣根中获得新的倍半萜;Wu等^[6]从毛菊苣茎中获得两种新的倍半萜和三萜糖苷;毛琼玲^[7]从毛

菊苣种子中得到麦角甾醇、甾甾烯醇酮、 β -谷甾醇等;卢协勤等^[8]从毛菊苣种子中分离得到 β -香树脂醇、旋覆花素;何茂群等^[9]从毛菊苣根乙酸乙酯部位得到了茶碱、黄芩苷甲酯、芒柄花素、毛蕊异黄酮等;潘兰等^[2]从毛菊苣全草的乙醇提取物中分离到豆甾醇-3-O-葡萄糖苷、秦皮甲素、蔗糖。现代药理学研究发现毛菊苣的乙酸乙酯和正丁醇提取物有较强的保肝作用^[10],毛菊苣还可显著降低 HepG2 细胞内甘油三酯和脂滴的含量而具有降血脂作用^[11]。此外,毛菊苣还具有良好的降血糖作用^[12],已有菊苣胶囊、火见菌菊粉等药物上市,具有良好的应用前景。为深入探讨毛菊苣的化学成分,本研究从其地上部位的提取物中获得 1 个新的黄酮苷,鉴定为槲皮素-3-O-[6"-O-(3-乙氧基-1,3-二氧代丙基)]- β -D-吡喃葡萄糖苷(Quercetin-3-O-[6"-O-(3-ethoxy-1,3-dioxopropyl)]- β -D-glucopyranoside)。

1 材料

1.1 药材

毛菊苣地上部分由南京睿鹰润泽生物医药科技有限公司提供,中国药科大学中药学院秦民坚教授鉴定为 *Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet, 样本保存于中国药科大学中药制药系 (No. 20180928)。

1.2 仪器与试剂

旋光数据采用 JASCO P-1020 型数字旋光仪测定;紫外光谱采用 Shimadzu UV-2501 紫外可见分光光谱仪测定;红外光谱经 Nicolet Impact 410 型红外光谱仪测定 (KBr 压片);ESI-MS 和 HR-TOF-MS 分别采用 Bruker amazon SL 离子阱液相色谱联用仪和 Agilent Q-TOF 6520 型质谱仪测定;核磁共振光谱经 Bruker AV 500 型核磁共振仪 (^1H NMR 500 MHz, ^{13}C NMR 125 MHz) 测定;Alliance 制备液相色谱仪 (美国 LabAlliance 公司) 和 Cosmosil C₁₈ 半制备色谱柱 (江苏汉邦科技有限公司) 用于本研究化合物制备纯化。柱色谱硅胶为青岛海洋化工厂生产;高效硅胶薄层色谱板 Silica gel 60 F254 和 ODS (C₁₈) 均为德国 Merck 公司产品;Sephadex LH-20 购自美国 Pharmacia 公司;色谱级甲醇和乙腈均购自上海星可高纯溶剂有限公司;其他试剂均为市售分析纯。

2 提取与分离

将干燥的毛菊苣地上部分粉碎成粗粉 (2 kg), 用 8 倍量的 95% 乙醇加热回流提取 3 次, 每次提取 2 h。提取液合并后经减压浓缩至无醇味, 得浸膏 (166 g)。再用石油醚、氯仿、乙酸乙酯和正丁醇依次萃取该浸膏, 得各个萃取部位。将乙酸乙酯萃取部位 (25.4 g) 溶解后加硅胶拌样, 采用硅胶 (200~300 目) 柱色谱, 并以氯仿-甲醇 (1:0 \rightarrow 0:1) 梯度洗脱, 得到 8 个洗脱组分 (Fr. 1~8)。Fr. 4 经 ODS 反相柱色谱, 以甲醇-水 (5:95-100:0) 梯度洗脱后;再以氯仿-甲醇 (1:1) 为洗脱剂, 经 Sephadex LH-20 柱色谱分离;最后经半制备 HPLC (18% 乙腈-水) 等度洗脱纯化, 得到化合物 **1** (6.0 mg, 图 1)。

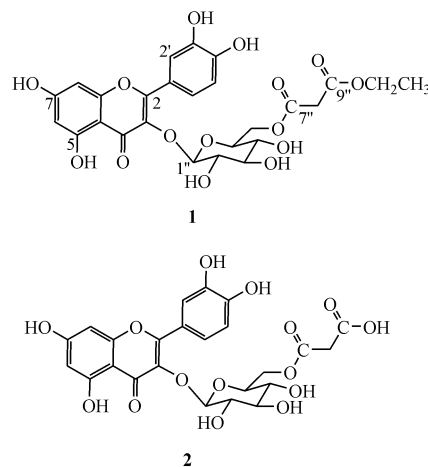


Figure 1 Structures of compound **1** and reference compound **2** from *Cichorium glandulosum*

3 结构鉴定

化合物 **1** 黄色粉末 (甲醇), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 14.7^\circ$ (c 0.1, MeOH), 易溶于甲醇, 盐酸-镁粉反应和 Molish 反应均呈阳性, 原位薄层酸水解检出 D-葡萄糖, 显示该化合物为黄酮苷类化合物。HR-TOF-MS 显示准分子离子峰 m/z : 601.1171 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NaO}_{15}$, Calcd. 601.1169), 确定其分子式为 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_{15}$, 相对分子质量为 578。UV 谱显示其最大吸收波长为 204、265、351 nm。IR 光谱显示羟基 (3427 cm^{-1})、羰基 (1657 cm^{-1}) 和苯环的骨架振动 (1603 、 1498 、 1458 cm^{-1}) 等特征吸收峰。

^1H NMR 谱显示 δ 7.53 (1H, br. s)、7.51 (1H, m) 和 6.82 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$) 为一组 1,3,4-三取

代芳环质子的信号,提示 B 环可能为 3',4'-取代; δ 6.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)、6.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) 为 A 环质子信号,提示 A 环为 5,7-二取代; δ 5.41 (1H, d, $J = 7.5$ Hz) 为葡萄糖的端基氢质子信号,耦合常数提示为 β 构型。 δ 3.17 ~ 4.22 为糖环上其他氢信号。 ^{13}C NMR 谱共显示 26 个碳信号,其中 δ 177.2 为羰基碳信号, δ 121.0、116.1、115.2、98.9、93.6 为黄酮苷元 5 个次甲基碳信号, δ 165.2、161.2、156.4、156.3、148.7、144.9、133.0、121.5、103.5 为黄酮苷元的 9 个季碳信号, δ 101.0 为葡萄糖的端基碳信号。 δ 63.9 ~ 76.2 为糖环上其他连氧碳信号。将化合物 **1** 的碳氢数据与文献报道的化合物 **2**^[13] 对照,两者黄酮母核信号相同,但化合物 **1** 较化合物 **2** 多出一组乙基信号,提示化合物 **1** 为化合物 **2** 的丙二酰基被 3-乙氧基-1,3-二氧代丙基所替代的衍生物。

在 HMBC 谱中可观察到, $\delta_{\text{H-1}''}$ 5.41 与 $\delta_{\text{C-3}}$ 133.0 有相关信号,证实葡萄糖 glc'' 连接在母核的 3 位; $\delta_{\text{H-10}''}$ 3.97 与 $\delta_{\text{C-9}''}$ 166.1、 $\delta_{\text{C-11}''}$ 13.8 有相关信号,再根据 C-10 的位移,说明化合物 **1** 含有 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 结构片段; $\delta_{\text{H-6}''\text{a}}$ 4.22、 $\delta_{\text{H-6}''\text{b}}$ 4.00 与 $\delta_{\text{C-7}''}$ 166.2 有相关信号, $\delta_{\text{H-8}''}$ 3.18 与 $\delta_{\text{C-7}''}$ 166.2、 $\delta_{\text{C-9}''}$ 166.1 有相关信

号,结合 C-8 的位移,说明化合物 **1** 含有 $-\text{COOCH}_2-$ 片段;综上所述 glc'' 连接在母核的 3 位,glc'' 的 6 位连有 $-\text{OCOCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 片段(图 2)。

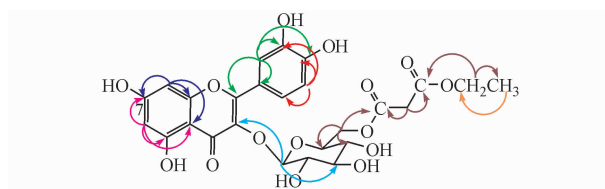


Figure 2 Key HMBC (H→C) correlations of compound **1**

综合上述解析,化合物 **1** 的结构鉴定为槲皮素-3-O-[6''-O-(3-乙氧基-1,3-二氧代丙基)]- β -D-吡喃葡萄糖苷,即 Quercetin-3-O-[6''-O-(3-ethoxy-1,3-dioxopropyl)]- β -D-glucopyranoside,经 SciFinder 检索为一新化合物。

化合物 **1** 的生源途径如图 3 所示,黄酮类化合物前期的合成途径已经比较明确,首先通过苯丙烷、黄酮合成途径生成查尔酮,分子内环化合成二氢黄酮类化合物。而后黄酮合酶 (Flavone synthase) 催化其 2,3 位进行脱氢后形成双键,产生的黄酮类化合物糖苷化后生成槲皮素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷,经酯化后进一步合成化合物 **1**^[14]。

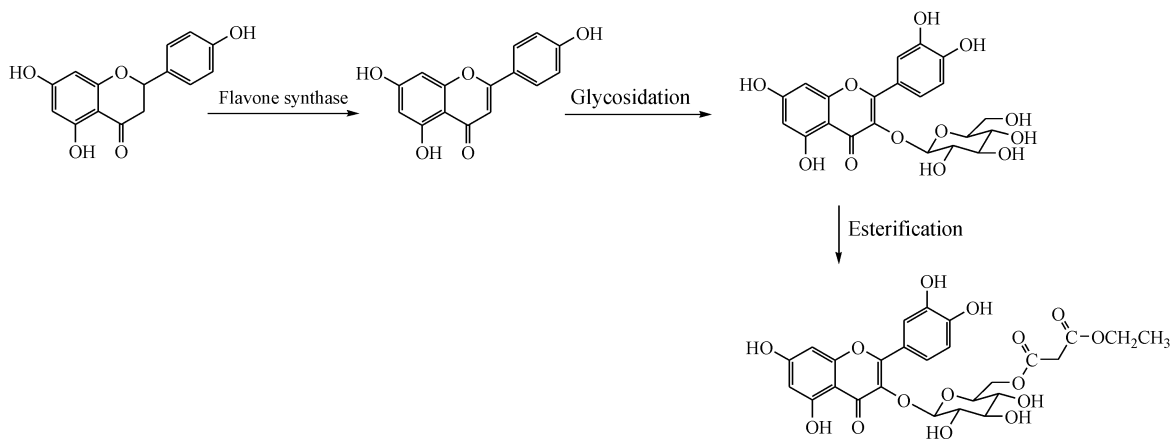


Figure 3 Putative biogenetic pathways of compound **1**

Table 1 NMR data of compound **1** (500 and 125 MHz, DMSO- d_6)

Position	δ_{H} (J in Hz)	δ_{C}	$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY	HMBC (H→C)
2	—	156.3	—	—
3	—	133.0	—	—
4	—	177.2	—	—
5	—	161.2	—	—
6	6.17 (d, 2.0)	98.9	H-8	C-4, 5, 7, 8, 10
7	—	165.2	—	—
8	6.38 (d, 2.0)	93.6	H-6	C-7, 9, 10
9	—	156.4	—	—

(Continued)

Position	δ_{H} (J in Hz)	δ_{C}	$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY	HMBC (H \rightarrow C)
10	—	103.5	—	—
1'	—	121.5	—	—
2'	7.53 (br. s)	116.1	H-5'	C-2, 1', 3', 4'
3'	—	144.9	—	—
4'	—	148.7	—	—
5'	6.82 (d, 8.0)	115.2	H-6'	C-3', 4', 6'
6'	7.51 (m)	121.0	H-5'	C-2', 3', 4', 5'
Glc-1"	5.41 (d, 7.5)	101.0	H-2"	C-3, 2'', 3'', 4''
2"	3.25 (overlapped)	74.0	H-1"	C-1'', 3'', 4''
3"	3.17 (overlapped)	76.2	—	C-2'', 4''
4"	3.17 (overlapped)	69.6	—	C-3'', 5''
5"	3.32 (overlapped)	73.9	H-6"	C-3'', 4'', 6''
6"	4.22, 4.00 (m)	63.9	H-5"	C-4'', 5'', 7''
7"	—	166.2	—	—
8"	3.18 (overlapped)	40.7	—	C-7'', 9''
9"	—	166.1	—	—
10"	3.97 (overlapped)	60.7	H-11"	C-9'', 11''
11"	1.10 (t, 7.0)	13.8	H-10"	C-10''

参考文献

- [1] Ablimiti YL. Studies on the active chemical constituents in uyghur medicine of *Cichorium glafulosum* Boiss. et Huet (维吾尔医药材-毛菊苣活性化学成分研究) [D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2003.
- [2] Pan L, Jia XY, Shi MH, et al. Studies on the chemical constituents in cultivated *Cichorium glafulosum* Boiss. et Huet [J]. *J Xinjiang Med Univ* (新疆医科大学学报), 2015, **38** (9): 1088–1090.
- [3] Yang WZ, Wang H, Shang J, et al. Chemical constituents from *Cichorium glandulosum* [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2009, **7** (3): 193–195.
- [4] Yang QL, Wang X, Ma XP, et al. Experimental study on the anti-inflammatory effect of *Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet aqueous extracts [J]. *China Med Her* (中国医药导报), 2016, **13** (24): 27–30.
- [5] Dang T, Zheng GJ, Zhang QH, et al. Sesquiterpenoids with diverse carbon skeletons from the roots of *Cichorium glandulosum* and their anti-inflammatory activities [J]. *Fitoterapia*, 2019, **136**: 104170.
- [6] Wu HK, Su Z, Xin XL, et al. Two new sesquiterpene lactones and a triterpene glycoside from *Cichorium glandulosum* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, **93** (3): 414–421.
- [7] Mao QL. Preliminary studies on the chemical composition of *Cichorium glundulosum* Boiss. et Huet seeds in Xinjiang (新疆毛菊苣种子化学成分的初步研究) [D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2010.
- [8] Lu XQ, Wang P. Study on chemical constituents of the seeds of *Cichorium glandulosum* [J]. *Today Health* (今日健康), 2014, **13** (4): 305–306.
- [9] He MQ, Gao F, Ju JG. Chemical constituents in ethyl acetate extracts from roots of *Cichorium glandulosum* [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med* (辽宁中医药大学学报), 2014, **16** (7): 70–71.
- [10] Li Y. Hepatoprotective effect of uyghur drug *Cichorium glandulosum* and determination of the major active constituent (维吾尔毛菊苣保肝作用及有效成分含量测定) [D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2012.
- [11] Yao HR, Long ZJ, Zhao G, et al. Lipid-lowering effect of the effective parts of *Cichorium glundulosum* and its preliminary mechanism [J]. *Anhui Med Pharm J* (安徽医药), 2015, **19** (10): 1857–1860.
- [12] Wang XF, Zhang YH, Huang YJ, et al. The mechanism underlying the therapeutic effect of alcohol extract of *Cichorium glandulosum* Boiss et Hout on hyperlipidemia in rats [J]. *Prog Mod Biomed* (现代生物医学进展), 2014, **14** (19): 3642–3645, 3662.
- [13] Wald B, Wray V, Galensa R, et al. Malonated flavonol glycosides and 3,5-dicaffeoylquinic acid from pears [J]. *Phytochemistry*, 1989, **28** (2): 663–664.
- [14] Zou LQ, Wang CX, Kuang XJ, et al. Advance in flavonoids biosynthetic pathway and synthetic biology [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2016, **41** (22): 4124–4128.