

葎草莖葉石油醚部位化學成分

孙彪^{1,2}, 敖运林^{1,2}, 王德智^{1,2}, 王俊雅^{1,2}, 叶文才^{1,2,3}, 张晓琦^{1,2,3*}(¹暨南大学药学院中药及天然药物研究所, 广州 510632; ²暨南大学广东省现代中药工程技术研究中心, 广州 510632;³国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室, 广州 510632)

摘要 研究桑科葎草(*Humulus scandens*)莖葉石油醚部位化學成分。采用硅胶、Sephadex LH-20、ODS、制备型高效液相等色谱方法进行分离纯化, 从桑科中药葎草(*Humulus scandens*)莖葉中分离得到15个化合物, 应用理化数据和波谱学方法分别鉴定为杨芽黄素(1)、白杨素(2)、5-羟基-3,4',6,7-四甲氧基黄酮(3)、(2S)-5-羟基-7,8-二甲氧基二氢黄酮(4)、欧前胡素(5)、珊瑚菜内酯(6)、4-羟基-3-(3'-甲基-2'-丁烯基)苯甲酸乙酯(7)、对羟基苯丙酸(8)、反式对羟基肉桂酸乙酯(9)、对羟基苯甲醛(10)、anofinic acid(11)、5,6-去氢卡文内酯(12)、大黄素甲醚(13)、齐墩果-12-烯-3,11-二酮(14)、ergosta-4,6,8(14), 22-tetraen-3-one(15), 以上化合物均为首次从该植物中分离得到。

关键词 桑科; 葎草; 化学成分; 黄酮

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)02-0178-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220207

引用本文 孙彪, 敖运林, 王德智, 等. 葎草莖葉石油醚部位化學成分[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(2): 178–184.

Cite this article as: SUN Biao, AO Yunlin, WANG Dezhi, et al. Chemical constituents of petroleum ether extract from the stems and leaves of *Humulus scandens* [J]. *J China Pharm Univ*, 2022, 53(2): 178–184.

Chemical constituents of petroleum ether extract from the stems and leaves of *Humulus scandens*

SUN Biao^{1,2}, AO Yunlin^{1,2}, WANG Dezhi^{1,2}, WANG Junya^{1,2}, YE Wencai^{1,2,3}, ZHANG Xiaoqi^{1,2,3*}

¹Institute of Traditional Chinese Medicine & Natural Products, College of Pharmacy, Ji'nan University, Guangzhou 510632;

²Guangdong Engineering Research Center for Modernization of TCM, Ji'nan University, Guangzhou 510632; ³NMPA Key Laboratory for Quality Evaluation of TCM, Guangzhou 510632, China

Abstract To study the chemical constituents of petroleum ether extract from the stems and leaves of *Humulus scandens* (family of Moraceae), fifteen compounds were isolated from the stems and leaves of *H. scandens* by silica gel, Sephadex LH-20, ODS, and preparative HPLC chromatography. The structures were identified by physico-chemical data and spectroscopic method as tectochrysin (1), chrysin (2), 5-hydroxy-3, 4', 6, 7-tetramethoxyflavone (3), (2S)-5-hydroxy-7, 8-dimethoxyflavanone (4), imperatorin (5), phellopterin (6), ethyl 4-hydroxy-3-(3'-methyl-2'-butenyl)benzoate (7), *p*-hydroxy-phenylpropionic acid (8), ethyl *p*-hydroxycinnamate (9), *p*-hydroxybenzaldehyde (10), anofinic acid (11), 5,6-dehydrokavain (12), physcion (13), olean-12-ene-3, 11-dione (14) and ergosta-4, 6, 8 (14), 22-tetraen-3-one (15), respectively. All compounds were isolated from this plant for the first time.

Key words Moraceae; *Humulus scandens*; chemical constituents; flavones

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. U1801287, No. 82073712), the Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (No. 2020B111110004) and the Science and Technology Planning Project of Guangzhou (No. 20212210005)

收稿日期 2021-08-27 *通信作者 Tel:020-85221559 E-mail:tzhxq01@jnu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. U1801287, No. 82073712); 广东省科技计划资助项目(No. 2020B111110004); 广州市科技计划资助项目(No. 20212210005)

葎草 [*Humulus scandens*. (Lour.) Merr.] 为桑科 (Moraceae) 葎草属植物, 为一年生或多年生草本, 广泛分布于我国除青海、新疆以外的大部分地区, 另外东北亚、北美洲也有分布^[1-2]。别名锯子草、拉拉秧、五爪龙、割人藤等, 始载于《唐本草》^[1-2]。葎草味甘、苦, 性寒, 具有清热解毒、利尿消肿的功效, 内服用于肺结核潮热、肠胃炎、痢疾、肾盂肾炎、泌尿系结石等, 外用可治湿疹、毒蛇咬伤等^[1-2]; 在广西民间被用于治疗肾炎, 且疗效较好^[3]。目前, 葎草茎叶中已分离得到的化学成分主要为黄酮类、萜类、甾体类^[4]。现代药理研究表明葎草具有抗菌、抗炎、抗结核、抗氧化、抗肿瘤和止泻等作用^[4]。为了揭示葎草茎叶药效物质基础, 本研究对葎草茎叶的化学成分进行了分析。从葎草的茎叶中分离鉴定了 15 个化合物, 分别为杨芽黄素(1)、白杨素(2)、5-羟基-3,4',6,7-四甲氧基黄酮(3)、(2S)-5-羟基-7,8-二甲氧基二氢黄酮(4)、欧前胡素(5)、珊瑚菜内酯(6)、4-羟基-3-(3'-甲基-2'-丁烯基)苯甲酸乙酯(7)、对羟基苯丙酸(8)、反式对羟基肉桂酸乙酯(9)、对羟基苯甲醛(10)、anofinic acid(11)、5,6-去氢卡文内酯(12)、大黄素甲醚(13)、齐墩果-12-烯-3,11-二酮(14)及 ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one(15), 以上化合物均为首次从该植物中分离得到。

1 仪器与材料

V-730 型紫外-可见光谱仪、FT/IR-4600 Fourier Transform 型红外光谱仪 (KBr 压片)、P-2000 旋光仪 (日本 Jasco 公司); 显微熔点测定仪 (X-5 型, 北京泰克仪器公司); 6210 ESI/TOF 质谱仪、1260 分析及制备型高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); AV-400/AV-500/AV-600 型核磁共振仪 (德国布鲁克公司); 柱色谱硅胶 (60~100 目、200~300 目, 青岛海洋化工有限公司); ODS (50 μm) 柱色谱填料 (美国 Merck 公司); Sephadex LH-20 (瑞典 Pharmacia Biotech AB 公司); TLC 硅胶 GF₂₅₄ 预制板 (烟台化学工业研究所); 分析及制备色谱柱为美国 Phenomenex 公司的苯基分析柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm) 和制备柱 (250 mm \times 21.2 mm, 5 μm); 氙代试剂 (宁波翠英化学技术有限公司); 所用试剂均为分析纯或色谱纯 (广东光华科技股份有限公司)。

实验用葎草购于广州市药材公司, 经暨南大

学药学院张英副教授鉴定为桑科葎草属植物葎草 *Humulus scandens* (Lour.) Merr., 植物标本 (CP. 2019092801) 保存于暨南大学中药及天然药物研究所。

2 提取与分离

干燥的葎草茎叶 (50.1 kg) 粉碎, 经 95% 乙醇渗漉提取, 减压浓缩得总浸膏 5.3 kg, 加水混悬均匀后, 依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取, 减压浓缩得石油醚部位 (1.61 kg)、乙酸乙酯部位 (0.53 kg)、正丁醇部位 (0.30 kg)。石油醚部位 (1.61 kg) 经硅胶柱色谱, 石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱 (100:0~0:100), 得到 Fr. 1~10。Fr. 2 经硅胶柱色谱, 石油醚-乙酸乙酯 (100:0~0:100) 梯度洗脱, 得到 Fr. 2.1~Fr. 2.5。Fr. 2.2 经二氯甲烷-甲醇 (1:1) 凝胶柱洗脱, 之后经过制备型 HPLC (乙腈-水, 50:50) 得到化合物 13 (6.28 mg, $t_{\text{R}} = 38.1$ min), 1 (1.87 mg, $t_{\text{R}} = 39.2$ min)。Fr. 2.3 经二氯甲烷-甲醇 (1:1) 凝胶柱洗脱后, 经 ODS 得到流分 Fr. 2.3.1~Fr. 2.3.7, 其中 Fr. 2.3.2 经甲醇凝胶柱洗脱后再经制备型 HPLC (乙腈-水, 15:85) 得到化合物 8 (10.61 mg, $t_{\text{R}} = 27.2$ min), 10 (2.57 mg, $t_{\text{R}} = 37.0$ min), Fr. 2.3.4 经制备型 HPLC (甲醇-水, 45:55) 得到化合物 9 (4.42 mg, $t_{\text{R}} = 70.2$ min), Fr. 2.3.6 经二氯甲烷-甲醇 (1:1) 凝胶柱洗脱后再经制备型 HPLC (乙腈-水, 75:25) 得到化合物 15 (13.52 mg, $t_{\text{R}} = 45.9$ min), Fr. 2.3.7 经制备型 HPLC (甲醇-水, 82:18) 得到化合物 14 (212.59 mg, $t_{\text{R}} = 39.0$ min)。Fr. 6 经硅胶柱色谱, 石油醚-乙酸乙酯 (100:0~0:100) 梯度洗脱, 得到 Fr. 6.1~Fr. 6.6。Fr. 6.4 经二氯甲烷-甲醇 (1:1) 凝胶柱洗脱后, 经 ODS 得到流分 Fr. 6.4.1~Fr. 6.4.6, 其中 Fr. 6.4.3 经甲醇凝胶柱洗脱后再经制备型 HPLC (乙腈-水, 35:65) 得到化合物 11 (4.89 mg, $t_{\text{R}} = 36.8$ min), 2 (3.86 mg, $t_{\text{R}} = 53.4$ min), Fr. 6.4.5 经二氯甲烷-甲醇 (1:1) 凝胶柱洗脱后再经制备型 HPLC (乙腈-水, 40:60) 得到化合物 12 (2.14 mg, $t_{\text{R}} = 35.1$ min), 5 (2.65 mg, $t_{\text{R}} = 59.2$ min), 7 (4.58 mg, $t_{\text{R}} = 66.5$ min), 6 (1.11 mg, $t_{\text{R}} = 70.4$ min), Fr. 6.4.6 经制备型 HPLC (乙腈-水, 45:55) 得到化合物 4 (3.63 mg, $t_{\text{R}} = 39.4$ min), 3 (2.64 mg, $t_{\text{R}} = 64.4$ min)。化合物 1~15 结构见图 1。

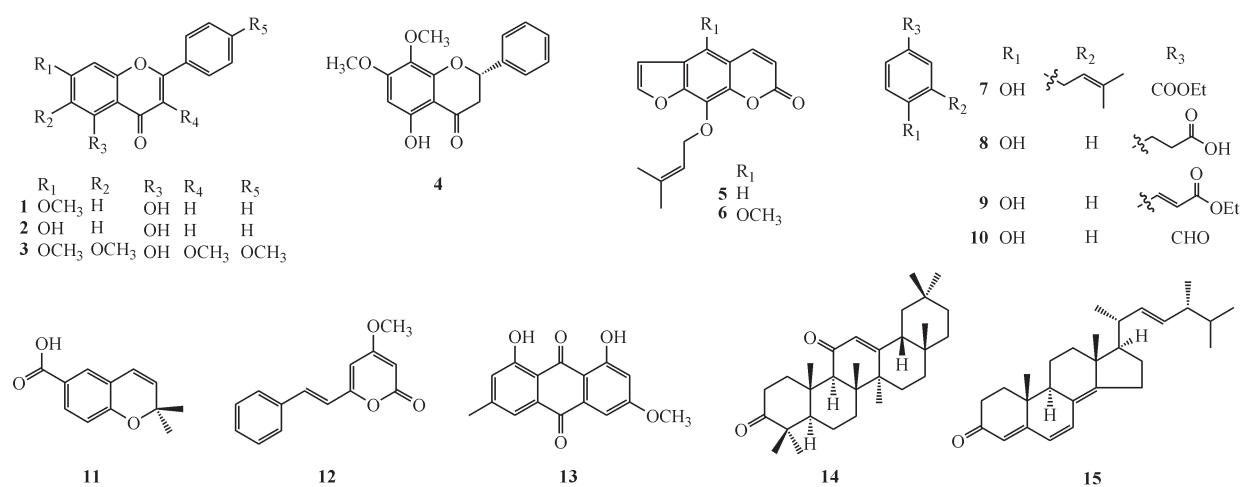


Figure 1 Chemical structures of compounds 1-15

3 结构鉴定

化合物**1** 黄色粉末; UV(CH₃OH) λ_{\max} : 211, 246, 269, 316 nm; IR(KBr): 3 433, 2 928, 1 634, 1 607, 1 495, 1 452, 1 353, 1 202, 1 160, 1 040, 849, 769 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 269.0808 [M+H]⁺, 分子式 C₁₆H₁₂O₄。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 12.72 (1H, s, OH), 7.51 ~ 7.90 (5H, m, H-2', 3', 4', 5', 6'), 6.68 (1H, s, H-3), 6.51 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-8), 6.38 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-6), 3.89 (3H, s, -OCH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 182.67 (C-4), 165.78 (C-7), 164.17 (C-2), 162.37 (C-5), 157.97 (C-9), 131.99 (C-4'), 131.50 (C-1'), 129.24 (C-3', 5'), 126.46 (C-2', 6'), 106.06 (C-3), 105.89 (C-10), 98.35 (C-6), 92.86 (C-8), 55.97 (-OCH₃)。以上数据与文献[5]报道基本一致, 鉴定化合物**1**为杨芽黄素(tectochrysin)。

化合物**2** 黄色粉末; UV(CH₃OH) λ_{\max} : 212, 246, 268 nm, 318; IR(KBr): 3 439, 2 894, 2 720, 2 636, 1 652, 1 614, 1 577, 1 498, 1 450, 1 370, 1 356, 1 169, 1 033, 908 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 253.0508 [M-H]⁻, 分子式 C₁₅H₁₀O₄。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.80 (1H, s, 5-OH), 8.05 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H-2', 6'), 7.58 (3H, m, H-3', 4', 5'), 6.93 (1H, s, H-3), 6.50 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-8), 6.20 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-6); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181.81 (C-4), 165.35 (C-7), 163.13 (C-2), 161.55 (C-5), 157.62 (C-9), 132.07 (C-4'), 130.83 (C-1'), 129.24 (C-3', 5'), 126.46 (C-2',

6'), 105.20 (C-3), 103.78 (C-10), 99.34 (C-6), 94.31 (C-8)。以上数据与文献[6]报道基本一致, 鉴定化合物**2**为白杨素(chrysin)。

化合物**3** 黄色粉末; UV(CH₃OH) λ_{\max} : 214, 272, 337 nm; IR(KBr): 3 419, 2 931, 1 661, 1 607, 1 590, 1 461, 1 361, 1 259, 1 215, 1 179, 1 127, 1 094, 1 032, 986, 806 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 359.1123 [M+H]⁺, 分子式 C₁₉H₁₈O₇。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.60 (1H, s, 5-OH), 8.07 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2', 6'), 7.15 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3', 5'), 6.93 (1H, s, H-8), 3.91 (3H, s, 7-OCH₃), 3.86 (3H, s, 3-OCH₃), 3.80 (3H, s, 4'-OCH₃), 3.72 (3H, s, 6-OCH₃); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 178.39 (C-4), 161.54 (C-4'), 158.79 (C-7), 155.62 (C-2), 152.02 (C-5), 151.81 (C-9), 138.06 (C-3), 131.74 (C-6), 130.17 (C-2', 6'), 122.24 (C-1'), 114.39 (C-3', 5'), 105.78 (C-10), 91.60 (C-8), 60.17 (6-OCH₃), 59.88 (3-OCH₃), 56.62 (7-OCH₃), 55.61 (4'-OCH₃)。以上数据与文献[7]报道基本一致, 鉴定化合物**3**为5-羟基-3,4',6,7-四甲氧基黄酮(5-hydroxy-3,4',6,7-tetramethoxyflavone)。

化合物**4** 黄色稠状物; $[\alpha]_{D}^{24}$ - 5.9° (*c* 0.47, CH₃OH); UV(CH₃OH) λ_{\max} : 213, 239, 289 nm, 344; IR(KBr): 3 414, 2 935, 1 685, 1 637, 1 497, 1 451, 1 314, 1 206, 1 025, 802, 725 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 301.1078 [M+H]⁺, 分子式 C₁₇H₁₆O₅。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.37 ~ 7.54 (5H, m, H-2', 3', 4', 5', 6'), 6.20 (1H, s, H-6), 5.53 (1H, d, *J* = 12.2

Hz, H-2) , 3.89(3H, s, 7-OCH₃) , 3.72(3H, s, 8-OCH₃) , 3.15(1H, dd, *J* = 17.0, 12.7 Hz, H-3) , 2.86(1H, d, *J* = 17.0 Hz, H-3) ; ¹³C NMR(150 MHz, CD₃OD) δ : 198.00(C-4) , 162.89(C-7) , 161.18(C-5) , 155.09(C-9) , 140.27(C-1') , 130.72(C-8) , 129.76(C-3', 5') , 129.73(C-4') , 127.39(C-2', 6') , 103.81(C-10) , 93.90(C-6) , 80.72(C-2) , 61.51(8-OCH₃) , 56.78(7-OCH₃) , 44.20(C-3)。以上数据与文献[8]报道基本一致, 鉴定化合物4为(2S)-5-羟基-7,8-二甲氧基二氢黄酮[(2S)-5-hydroxy-7,8-dimethoxyflavanone]。

化合物5 淡黄色粉末; UV(CH₃OH) λ_{\max} : 219, 248, 264, 299 nm; IR(KBr): 3 419, 3 055, 2 975, 2 931, 2 906, 1 729, 1 715, 1 624, 1 588, 1 445, 1 330, 1 154, 1 095, 1 029, 1 002, 876, 824, 748 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 293.0775 [M+Na]⁺, 分子式 C₁₆H₁₄O₄。¹H NMR(600 MHz, CD₃OD) δ : 8.02(1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-4) , 7.88(1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-2') , 7.57(1H, s, H-5) , 6.95(1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-3') , 6.37(1H, d, *J* = 9.6 Hz, H-3) , 5.55(1H, t, *J* = 7.3 Hz, H-3") , 4.97(2H, d, *J* = 7.3 Hz, H-2") , 1.70(3H, s, H-6") , 1.66(3H, s, H-5") ; ¹³C NMR(100 MHz, CD₃OD) δ : 162.83(C-2) , 150.08(C-7) , 148.50(C-2') , 146.79(C-4) , 145.09(C-9) , 141.07(C-4") , 132.40(C-8) , 127.77(C-6) , 120.86(C-3") , 117.96(C-10) , 115.16(C-3) , 114.90(C-5) , 107.94(C-3') , 70.86(C-2") , 25.87(C-6") , 18.02(C-5")。以上数据与文献[9]报道基本一致, 鉴定化合物5为欧前胡素(imperatorin)。

化合物6 淡黄色粉末; UV(CH₃OH) λ_{\max} : 223, 249, 271, 313 nm; IR(KBr): 3 419, 3 058, 3 030, 2 970, 2 937, 2 907, 1 740, 1 606, 1 593, 1 478, 1 355, 1 148, 1 069, 1 002, 938, 816, 745 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 301.1078 [M+H]⁺, 分子式 C₁₇H₁₆O₅。¹H NMR(600 MHz, CD₃OD) δ : 8.25(1H, d, *J* = 9.8 Hz, H-4) , 7.83(1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-2') , 7.23(1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-3') , 6.29(1H, d, *J* = 9.8 Hz, H-3) , 5.54(1H, m, H-3") , 4.81(2H, d, *J* = 7.4 Hz, H-2") , 4.22(3H, s, 5-OCH₃) , 1.70(3H, s, H-6") , 1.64(3H, s, H-5") ; ¹³C NMR(100 MHz, CD₃OD) δ : 162.76(C-2) , 152.44(C-7) , 146.97(C-2') , 146.25(C-5) , 145.57(C-9) , 141.53(C-4) ,

141.00(C-3") , 127.52(C-8) , 120.91(C-2") , 116.07(C-6) , 113.04(C-3) , 108.54(C-10) , 106.40(C-3') , 71.04(C-1") , 61.42(5-OCH₃) , 25.87(C-6") , 17.97(C-5")。以上数据与文献[10]报道基本一致, 鉴定化合物6为珊瑚菜内酯(phellopterin)。

化合物7 无色稠状物; UV(CH₃OH) λ_{\max} : 217, 260 nm; IR(KBr): 3 380, 2 979, 1 683, 1 604, 1 369, 1 281, 1 177, 1 116, 1 023, 771 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 235.1324 [M+H]⁺, 分子式 C₁₄H₁₈O₃。¹H NMR(600 MHz, CD₃OD) δ : 7.62(1H, s, H-2) , 7.60(1H, dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, H-6) , 6.68(1H, d, *J* = 8.3 Hz, H-5) , 5.21(1H, t, *J* = 7.4 Hz, H-2') , 4.19(2H, q, *J* = 7.1 Hz, H-2") , 3.19(2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-1') , 1.65(3H, s, H-4') , 1.62(3H, s, H-5') , 1.25(3H, t, *J* = 7.1 Hz, H-3") ; ¹³C NMR(150 MHz, CD₃OD) δ : 168.55(C-1") , 161.17(C-4) , 133.66(C-3') , 132.16(C-2) , 130.10(C-6) , 129.39(C-3) , 123.22(C-2') , 122.19(C-1) , 115.26(C-5) , 61.64(C-2") , 29.03(C-1') , 25.99(C-4') , 17.84(C-5') , 14.69(C-3")。以上数据与文献[11]报道基本一致, 鉴定化合物7为4-羟基-3-(3'-甲基-2'-丁烯基)苯甲酸乙酯[ethyl 4-hydroxy-3-(3'-methyl-2'-butenyl)benzoate]。

化合物8 无色稠状物; UV(CH₃OH) λ_{\max} : 224, 279 nm; IR(KBr): 3 408, 2 937, 1 707, 1 511, 1 225, 1 105, 917, 828 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 165.0552 [M+H]⁺, 分子式 C₉H₁₀O₃。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.00(2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-2, 6) , 6.66(2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3, 5) , 2.78(2H, t, *J* = 7.7 Hz, H-7) , 2.49(2H, t, *J* = 7.7 Hz, H-8) ; ¹³C NMR(100 MHz, CD₃OD) δ : 177.79(C-9) , 156.66(C-4) , 133.11(C-1) , 130.21(C-2, 6) , 116.16(C-3, 5) , 37.65(C-7) , 31.41(C-8)。以上数据与文献[12]报道基本一致, 鉴定化合物8为对羟基苯丙酸(*p*-hydroxy-phenylpropionic acid)。

化合物9 无色稠状物; UV(CH₃OH) λ_{\max} : 210, 226, 299, 311 nm; IR(KBr): 3 414, 1 687, 1 604, 1 515, 1 369, 1 276, 1 170, 1 038, 984, 834 cm⁻¹; HR-ESI-MS *m/z*: 193.0864 [M+H]⁺, 分子式 C₁₁H₁₂O₃。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.61(1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-7) , 7.46(2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3, 5) , 6.81(2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2, 6) , 6.32(1H, d,

$J = 15.9$ Hz, H-8), 4.23(2H, q, $J = 7.1$ Hz, H-1'), 1.32(3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-2'); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ : 169.33(C-9), 161.25(C-1), 146.35(C-7), 131.11(C-3,5), 127.15(C-4), 116.81(C-2,6), 115.31(C-8), 61.40(C-1'), 14.61(C-2')。以上数据与文献[13]报道基本一致, 鉴定化合物9为反式对羟基肉桂酸乙酯(ethyl *p*-hydroxycinnamate)。

化合物10 无色针状结晶, $\text{mp} 113\sim 114$ $^{\circ}\text{C}$; $\text{UV}(\text{CH}_3\text{OH}) \lambda_{\text{max}}$: 221, 284 nm; $\text{IR}(\text{KBr})$: 3 208, 3 172, 1 668, 1 602, 1 455, 1 289, 1 219, 1 162, 835, 604 cm^{-1} ; $\text{HR-ESI-MS} m/z$: 123.0445[M+H] $^{+}$, 分子式 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ 。 ^1H NMR(600 MHz, CD_3OD) δ : 9.76(1H, s, -CHO), 7.77(2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2,6), 6.91(2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3,5); ^{13}C NMR(150 MHz, CD_3OD) δ : 192.82(C-7), 165.39(C-4), 133.43(C-2,6), 130.20(C-1), 116.92(C-3,5)。以上数据与文献[14]报道基本一致, 鉴定化合物10为对羟基苯甲醛(*p*-hydroxybenzaldehyde)。

化合物11 白色针状结晶, $\text{mp} 157\sim 158$ $^{\circ}\text{C}$; $\text{UV}(\text{CH}_3\text{OH}) \lambda_{\text{max}}$: 237 nm; $\text{IR}(\text{KBr})$: 3 437, 2 979, 1 673, 1 607, 1 447, 1 286, 1 276, 1 202, 1 171, 1 128, 961, 768 cm^{-1} ; $\text{HR-ESI-MS} m/z$: 205.0851[M+H] $^{+}$, 分子式 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ : 7.78(1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, H-2), 7.67(1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-6), 6.76(1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3), 6.40(1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-1'), 5.75(1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-2'), 1.43(6H, s, H-4', 5'); ^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD) δ : 169.87(C-7), 158.50(C-4), 132.39(C-2'), 132.26(C-2), 129.27(C-6), 124.38(C-1), 122.61(C-1'), 122.08(C-5), 117.05(C-3), 78.51(C-3'), 28.52(C-4', 5')。以上数据与文献[15]报道基本一致, 鉴定化合物11为anofinic acid。

化合物12 白色粉末; $\text{UV}(\text{CH}_3\text{OH}) \lambda_{\text{max}}$: 209, 231, 257, 343 nm; $\text{IR}(\text{KBr})$: 3 442, 2 924, 1 725, 1 637, 1 557, 1 408, 1 259, 1 154, 1 036, 1 002 cm^{-1} ; $\text{HR-ESI-MS} m/z$: 229.0851[M+H] $^{+}$, 分子式 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 。 ^1H NMR(600 MHz, CD_3OD) δ : 7.44(1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-8), 7.35~7.60(5H, m, H-10, 11, 12, 13, 14), 6.87(1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-7), 6.25(1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-5), 5.63(1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-3), 3.89(3H, s, -OCH₃); ^{13}C NMR(150 MHz, CD_3OD) δ : 173.71(C-4), 166.65(C-6), 160.33(C-

2), 136.73(C-9), 136.62(C-8), 130.55(C-12), 129.98(C-11,13), 128.62(C-10,14), 120.01(C-7), 102.80(C-5), 89.40(C-3), 57.02(-OCH₃)。以上数据与文献[16]报道基本一致, 鉴定化合物12为5,6-去氢卡文内酯(5,6-dehydrokavain)。

化合物13 红色粉末; $\text{UV}(\text{CH}_3\text{OH}) \lambda_{\text{max}}$: 221, 252, 265, 289 nm; $\text{IR}(\text{KBr})$: 3 426, 2 925, 1 681, 1 632, 1 479, 1 269, 1 219, 1 170, 759, 725 cm^{-1} ; $\text{HR-ESI-MS} m/z$: 283.2573[M-H] $^{-}$, 分子式 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$ 。 ^1H NMR(600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.08(1H, s, 8-OH), 12.01(1H, s, 1-OH), 7.49(1H, s, H-5), 7.16(1H, s, H-7), 7.12(1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-4), 6.60(1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-2), 3.15(3H, s, 3-OCH₃), 2.40(3H, s, 6-CH₃); ^{13}C NMR(150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 189.72(C-9), 181.42(C-10), 165.62(C-3), 164.43(C-1), 161.40(C-8), 148.24(C-6), 135.12(C-12), 132.85(C-13), 124.12(C-7), 120.47(C-5), 113.40(C-14), 108.95(C-11), 108.80(C-4), 107.94(C-2), 48.57(3-OCH₃), 21.50(6-CH₃)。以上数据与文献[17]报道基本一致, 鉴定化合物13为大黄素甲醚(physcion)。

化合物14 无色结晶, $\text{mp} 215\sim 216$ $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +102.3^{\circ}$ (c 0.65, CHCl_3); $\text{UV}(\text{CH}_3\text{OH}) \lambda_{\text{max}}$: 250 nm; $\text{IR}(\text{KBr})$: 3 396, 2 978, 2 961, 2 873, 1 710, 1 650, 1 467, 1 385 cm^{-1} ; $\text{HR-ESI-MS} m/z$: 439.3555[M+H] $^{+}$, 分子式 $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_2$ 。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 5.61(1H, s, H-12), 2.95(1H, m, H-2), 2.63(1H, m, H-2), 2.42(1H, s, H-9), 1.35, 1.25, 1.16, 1.09, 1.06, 0.89, 0.88, 0.86(each 3H, s, CH₃); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 217.35(C-3), 199.65(C-11), 171.23(C-13), 128.14(C-12), 61.16(C-9), 55.57(C-5), 47.90(C-4), 47.81(C-18), 45.41(C-19), 45.39(C-14), 43.66(C-8), 39.91(C-1), 36.84(C-10), 36.64(C-22), 34.57(C-2), 34.36(C-21), 33.17(C-29), 32.52(C-17), 32.26(C-7), 31.19(C-20), 28.93(C-28), 26.66(C-15), 26.57(C-23), 26.53(C-16), 23.62(C-27), 23.50(C-30), 21.54(C-24), 18.96(C-6), 18.70(C-26), 15.80(C-25)。以上数据与文献[18]报道基本一致, 鉴定化合物14为齐墩果-12-烯-3,11-二酮(olean-12-ene-3,11-dione)。

化合物15 黄色稠状物; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +128.9^{\circ}$ (c 0.91, CHCl_3); $\text{UV}(\text{CH}_3\text{OH}) \lambda_{\text{max}}$: 238, 345 nm; IR

(KBr) : 3 426, 2 958, 2 872, 1 660, 1 649, 1 458, 1 373, 1 223, 974, 875 cm^{-1} ; HR-ESI-MS m/z : 393.3171 [M+H]⁺, 分子式 $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}$ 。¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.60 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-7), 6.03 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-6), 5.73 (1H, s, H-4), 5.20 (1H, m, H-22), 5.20 (1H, m, H-23), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-21), 0.99 (3H, s, H-19), 0.96 (3H, s, H-18), 0.93 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-28), 0.84 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-26), 0.83 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-27); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 199.72 (C-3), 164.60 (C-8), 156.27 (C-14), 135.15 (C-22), 134.20 (C-7), 132.69 (C-23), 124.60 (C-6), 124.57 (C-5), 123.12 (C-4), 55.85 (C-17), 44.48 (C-9), 44.14 (C-13), 43.02 (C-24), 39.43 (C-20), 36.91 (C-10), 35.74 (C-12), 34.28 (C-2), 34.26 (C-1), 33.23 (C-25), 27.86 (C-16), 25.52 (C-15), 21.37 (C-21), 20.13 (C-26), 19.81 (C-27), 19.13 (C-11), 19.10 (C-18), 17.78 (C-28), 16.79 (C-19)。以上数据与文献[19]报道基本一致, 鉴定化合物 **15** 为 ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one。

4 结果与讨论

本研究从葎草茎叶的 95% 乙醇提取物石油醚部位中分离鉴定了 15 个化合物, 以上化合物均为首次从该植物中分离得到。据文献报道, 化合物 **1**、**3**、**6** 具有乙酰胆碱酯酶抑制活性, 有治疗阿尔茨海默病的潜在作用^[20-22]; 化合物 **5** 具有治疗血管性痴呆的作用^[23]; 化合物 **9** 能抑制酪氨酸酶, 在化妆品、帕金森病预防方面具有广阔前景^[24]; 化合物 **15** 具有免疫抑制活性^[19]。本研究丰富了葎草的药效物质基础, 为葎草的开发和利用提供了科学依据。

References

- [1] Wu YC, Wang Y, Zhang Y, et al. Chemical constituents of *Humulus scandens* [J]. *Chin Tradit Patent Med* (中成药), 2012, **34**(6):1119-1122.
- [2] Xu BL, Jiang JQ. Study on chemical constituents of ethyl acetate fraction of *Humulus scandens* [J]. *Pharm Clin Res* (药学与临床研究), 2014, **22**(2):124-127.
- [3] Cao L. Chemical constituents from *Humulus scandens* [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm* (中国民族民间医药), 2012, **21**(11): 24-25.
- [4] Ma FG, Zhang YP. Advances in pharmacological effects and chemical constituents of traditional Chinese medicine *Humulus officinalis* [J]. *World Latest Med Inf* (世界最新医学信息文摘), 2017, **17**(14):46-48, 52.
- [5] Wang X, Qin MJ, Wu G, et al. Chemical constituents of the leaves of *Iris songarica* [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2006, **37**(3):222-225.
- [6] Shang XY, Li S, Wang SJ, et al. Flavonoids from *Bauhinia aurea* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2009, **40**(2): 196-199.
- [7] Xia SL, Cao Y, Li QL, et al. Chemical constituents of *Artemisia rupestris* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2020, **51**(13):3393-3398.
- [8] Kuroyanagi M, Sato M, Ueno A, et al. Flavonoids from *Andrographis paniculata* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, **35**(11): 4429-4435.
- [9] Thanh PN, Jin WY, Song G, et al. Cytotoxic coumarins from the root of *Angelica dahurica* [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, **27**(12): 1211-1215.
- [10] Fu Y, Bai Y, DaWa ZM, et al. Chemical constituents of *Incarvillea younghusbandii* [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2010, **35**(1):58-62.
- [11] Pereda-Miranda R, Bernard CB, Durst T, et al. Methyl 4-hydroxy-3-(3'-methyl-2'-butenyl) benzoate, major insecticidal principle from *Piper guanacastensis* [J]. *J Nat Prod*, 1997, **60**(3):282-284.
- [12] Guan HJ, Zhang X, Tu FJ, et al. Chemical constituents of *Dendrobium candidum* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2009, **40**(12):1873-1876.
- [13] Zhu H, Zhang Z, Huang WZ, et al. A new diphenylpropanoid from *Cassia floribunda* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2020, **51**(11):2871-2877.
- [14] Li YL, Dai J, Huang WH, et al. Chemical constituents and anti-viral activity of *Polygala fallax* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2009, **40**(3):345-348.
- [15] Ando H, Hirai Y, Fujii M, et al. The chemical constituents of fresh *Gentian Root* [J]. *J Nat Med*, 2007, **61**(3):269-279.
- [16] Roman Junior WA, Gomes DB, Zanchet B, et al. Antiproliferative effects of pinostrobin and 5,6-dehydrokavain isolated from leaves of *Alpinia zerumbet* [J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2017, **27**(5):592-598.
- [17] ShaoL, SunB, WangXW, et al. Chemical constituents of twigs and leaves of *Sindechites henryi* [J]. *J Jinan Univ Nat Sci Med Ed* [暨南大学学报(自然科学与医学版)], 2021, **42**(1):26-32.
- [18] Qi SH, Wu DG, Ma YB, et al. Chemical constituents of *Ailanthus triphysa* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2003, **34**(7):590-592.
- [19] Fujimoto H, Nakamura E, Okuyama E, et al. Six immunosuppressive features from an ascomycete, *Zopfiella longicaudata*, found in a screening study monitored by immunomodulatory activity [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2004, **52**(8): 1005-1009.

- 1008.
- [20] WMNHW Salleh, Nafiah MA, Yen KH, et al. Chemical constituents and acetylcholinesterase inhibitory activity of *Piper abbreviatum* Opiz[J]. *Bull Chem Soc Eth*, 2021, **34**(3): 625-632.
- [21] Imran M, Irfan A, Ibrahim M, et al. Carbonic anhydrase and cholinesterase inhibitory activities of isolated flavonoids from *Oxalis corniculata* L. and their first-principles investigations [J]. *Ind Crops Prod*, 2020, **148**(1): 112285.
- [22] Takomthong P, Waiwut P, Yenjai C, et al. Structure-activity analysis and molecular docking studies of coumarins from *Toddalia asiatica* as multifunctional agents for Alzheimer's disease[J]. *Biomedicines*, 2020, **8**(5): 107.
- [23] Huang Y, Liao XP, Wang HW, et al. Effects of imperatorin on apoptosis and synaptic plasticity in vascular dementia rats [J]. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 8590.
- [24] Li LJ, Cai YC, Sun X, et al. Tyrosinase inhibition by *p*-coumaric acid ethyl ester identified from *camellia pollen* [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, **9**(1): 389-400.

·校园信息·

中国药科大学两项科研成果荣获江苏省科学技术奖

2022年3月,江苏省人民政府印发《省政府关于2021年度江苏省科学技术奖励的决定》,公布2021年度江苏省科学技术奖评奖结果,中国药科大学获2021年度江苏省科学技术奖一等奖一项、二等奖一项。

- 一等奖 代谢信号分子调控与药物靶标发现
 完成单位 中国药科大学
 主要完成人 郝海平、王广基、曹丽娟、王洪、郑啸、周雪妍、徐小为
- 二等奖 基于功能分子变化的抗肿瘤疗效即时评估体系的建立及研究
 完成单位 中国药科大学、南京航空航天大学、米度(南京)生物技术有限公司
 主要完成人 顾月清、马祎、钱志余、韩智豪、牛森森、李韪韬、李新平

获奖项目简介

代谢信号分子调控与药物靶标发现

围绕代谢信号分子调控与药物靶标发现研究取得突破性进展,成果获得2021江苏省科学技术一等奖(“代谢信号分子调控与药物靶标发现”,郝海平、王广基、曹丽娟、王洪、郑啸、周雪妍、徐小为)。发现和确证新靶标是生命科学和药学学科重要科学命题,代谢失衡是众多疾病的共同病理基础。2021年FDA等批准的98种新药中,有16.3%(16种)的药物源于体内活性分子或靶向代谢调控。但是,代谢调控与药物靶标发现领域仍存在诸多挑战,包括内源活性分子代谢网络、代谢分子靶标及其精细调控机制的复杂性和不确定性。破解这些科学难题,对于针对慢病的原创靶标和药物研发具有重要科学价值。郝海平教授、王广基院士团队在国家自然科学基金、重大新药创制专项等资助下,聚焦胆汁酸、色氨酸等重要内源活性分子代谢转运、作用靶标、精细调控模式,取得了系列原创发现。如发现胆汁酸、色氨酸通路在肠炎、脓毒症、抑郁病程中的直接调控靶标肠道,包括Apaf-1/Casp4焦亡小体、MFN2等;发现靶蛋白FXR的精细调控模式和新靶向策略,推进肝病原创药物研发;以此提出以内源代谢分子为模板的药物发现路径与科学思想,相关技术理论成果成功转化应用至企业大品种开发,也获得了系列原创候选药物。

基于功能分子变化的抗肿瘤疗效即时评估体系的建立及研究

当前传统抗肿瘤疗效的评价手段存在严重滞后性,缺乏以微观生物学为基础的疗效即时评估体系。我校“基于功能分子变化的抗肿瘤疗效即时评估体系的建立及研究”项目在多项国家自然科学基金重点、重大项目的持续支持下,历经十余年的攻关,在分子影像指导的药物疗效评估等方面取得了关键性突破。项目从分子探针开发的关键技术难题入手,提出了复合姿态对接动态平衡新理论和算法,率先建立了功能分子活体内跨尺度(细胞、组织、整体)同步研究的新模式,首次提出了基于功能分子动态变化的疗效即时评估新方法,实现了从“滞后的表观形态判断”到“即时的精准分子分析”的跃迁。相关创新成果已在*Angew Chem, ACS Nano*等发表论文116篇,得到了多国院士及30余位国际权威专家的高度评价。此外,相关技术成果已在多家医院、药企、学会推广应用,为助推新药临床前评价、分子水平疗效即时评估发挥了重要作用。

(科技处)