

## 地胆草化学成分的研究

黄婷<sup>1,2</sup>, 吴霞<sup>1,2</sup>, 王英<sup>1,2</sup>, 叶文才<sup>1,2</sup>, 李药兰<sup>1,2</sup>

(暨南大学 1. 中药及天然药物研究所;

2. 中药药效物质基础及创新药物研究广东省重点实验室, 广东 广州 510632)

[摘要] 采用硅胶、葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 和十八烷基硅烷键合硅胶(ODS)等多种色谱技术,对地胆草根部的化学成分进行分离纯化,从地胆草醇提物的乙酸乙酯萃取部位中分离了9个化合物,通过理化性质和波谱数据鉴定化合物1-9的化学结构分别为:大黄素甲醚(1),异香草酸(2),香豆酸(3),对羟基苯甲酸(4),阿魏酸(5),3-甲氧基-4-羟基-桂皮醛(6),豆甾醇-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖(7),豆甾醇(8),吲唑(9)。化合物1,2,4,5,6,9为首次从该种植物中分离得到,其中化合物9为一新的天然产物。

[关键词] 地胆草; 化学成分; 酚类化合物; 吲唑

[中图分类号] R284. 1/R284. 2 [文献标识码] A [文章编号] 1000-9965(2009)05-0553-03

## Chemical Constituents of *Elephantopus scaber*

HUANG Ting<sup>1,2</sup>, WU Xia<sup>1,2</sup>, WANG Ying<sup>1,2</sup>, YE Wen-cai<sup>1,2</sup>, LI Yao-lan<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine & Natural Products, Jinan University;

2. Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of TCM and New Drugs Research, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

[Abstract] The chemical constituents of *Elephantopus scaber* was separated and purified by various chromatographic technologies, including silica gel, Sephadex LH-20, and ODS columns. Nine compounds were obtained from the EtOAc fraction of ethnolic extract of the herb. On the basis of spectroscopic analyses and chemical reactions, the structures of the afforded compounds were identified as physcion (1), isovanillic acid (2), coumaric acid (3), p-hydroxybenzoic acid (4), ferulic acid (5), 3-methoxy-4-hydroxyl-cinnamic aldehyde (6), stigmasterol-3-O- $\beta$ -D-glucoside (7), stigmasterol (8), indazole (9). Compounds 1, 2, 4, 5, 6, 9 were isolated from this herb for the first time, and compounds 9 is a new natural product.

[Key words] *Elephantopus scaber*; chemical constituents; phenolic compounds; indazole

地胆草(*Elephantopus scaber* Linn.)系菊科地胆草属植物。别名地胆头、苦地胆、土公英等,分布在我国南方各省,始载于明代《救荒本草》,后被收于《本草纲目》,被1977年版《中国药典》收录<sup>[1]</sup>。该

植物在民间应用广泛,主要以根部入药,具有清热、凉血、利湿的功效,主治感冒、百日咳、咽炎、结膜炎、肾炎、肝炎、湿疹、虫蛇咬伤等多种症状<sup>[2]</sup>。地胆草所含化学成分类型较多,包括倍半萜内酯、三萜、黄

[收稿日期] 2009-05-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30840099);教育部重点项目(106155);广东省自然科学基金项目(9151064101000027)

[作者简介] 黄婷(1986-),女,硕士研究生,研究方向:天然药物化学;E-mail: fountain\_863@yahoo.com.cn

通讯作者: 李药兰,教授, E-mail: tliyl@jnu.edu.cn

酮、甾醇等<sup>[3]</sup>。据报道其中部分倍半萜内酯有抑制肿瘤及细胞毒作用<sup>[4]</sup>。为了探寻地胆草更为广泛的化学成分,本研究对其干燥根的乙醇提取物的乙酸乙酯萃取部位的化学成分进行了较系统的研究,从中分离鉴定了9个化合物,其中化合物1、2、4、5、6、9为首次从该植物中分离鉴定,化合物9为一新的天然产物。

## 1 仪器与试剂

X4 型熔点测定仪(温度未校正);BRUKER AV-400 型核磁共振仪;Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪。柱层析用硅胶(200~300目,100~200目,硅胶H)为青岛海洋化工厂产品;GF254 薄层色谱板为烟台化学工业研究所产品;十八烷基硅烷键合硅胶(ODS)柱层析材料为Merck公司产品;Sephadex LH-20为Amersham Biosciences Swede产品;所用试剂均为分析纯。

实验药材于2008年3月购自广州通济堂药房,由广东省高级工程师麦振球鉴定为地胆草 *Elephantopus scaber* Linn. 的干燥根部,标本保存于暨南大学中药及天然药物研究所。

## 2 提取与分离

取干燥地胆草根15.0 kg,粉碎成粗粉,用体积分数95%乙醇渗漉提取,将提取液减压浓缩至无醇味,得总浸膏1.0 kg。将该浸膏加适量水混悬,依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取,回收后得石油醚层浸膏(225.0 g)、乙酸乙酯层浸膏(250.0 g)、正丁醇浸膏(180.0 g)、水层浸膏(300.0 g)。将乙酸乙酯部分经硅胶柱层析用氯仿-甲醇混合溶剂梯度洗脱( $V_{\text{氯仿}}:V_{\text{甲醇}}=100:0\sim0:100$ ),经TLC检识合并,得17个馏分。Fr.5经过反复硅胶柱层析,得到化合物1(3 mg)、3(7 mg)、7(20 mg)。Fr.6过ODS柱,然后反复硅胶柱层析得到化合物2(5 mg)、4(5 mg)、5(5 mg)、6(6 mg)、8(20 mg)。Fr.7经过反复硅胶柱,得到化合物9的粗品,用Sephadex LH-20柱层析( $V_{\text{甲醇}}:V_{\text{水}}=1:1$ )纯化得到化合物9(5 mg)。

## 3 结构鉴定

(1)化合物1 橙黄色针晶(乙酸乙酯),mp 206~208℃;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 12.33 (1H, s, 1-OH), 12.13 (1H, s, 8-OH), 7.64 (1H, d,  $J=0.8$  Hz, H-5), 7.38 (1H, d,  $J=2.5$  Hz, H-4), 7.09 (1H, s, H-7), 6.70 (1H, d,  $J=2.5$  Hz,

H-2), 3.94 (3H, s, 3-OCH<sub>3</sub>), 2.46 (3H, s, CH<sub>3</sub>)。GC-MS 谱显示此化合物与大黄素甲醚的匹配度最高(SI=900, RSI=919),以上数据与文献[5]报道的大黄素甲醚的 $^1\text{H-NMR}$ 数据一致。

(2)化合物2 白色针晶(甲醇), mp 248~250℃; ESI-MS  $m/z$  167.3 [M-H]<sup>-</sup>。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.55 (1H, m, H-6), 7.53 (1H, m, H-2), 6.82 (1H, d,  $J=8.7$  Hz, H-5), 3.88 (3H, s, 2'-OCH<sub>3</sub>)。  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$ : 168.5 (C-1'), 150.7 (C-4), 146.7 (C-3), 123.3 (C-6), 121.4 (C-1), 113.9 (C-5), 111.9 (C-2), 54.5 (2'-OCH<sub>3</sub>)。以上数据与文献[6]报道的3-羟基-4-甲氧基苯甲酸数据即异香草酸基本一致。

(3)化合物3 白色针晶(甲醇), mp 205~206℃; ESI-MS  $m/z$  163.1 [M-H]<sup>-</sup>。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.59 (1H, d,  $J=15.9$  Hz, H-7), 7.44 (1H, d,  $J=8.6$  Hz, H-2), 7.44 (1H, d,  $J=8.6$  Hz, H-6), 6.80 (1H, d,  $J=8.6$  Hz, H-3), 6.80 (1H, d,  $J=8.6$  Hz, H-5), 6.27 (1H, d,  $J=15.9$  Hz, H-8);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$ : 171.1 (C-9), 161.1 (C-4), 146.6 (C-7), 131.0 (C-2, C-6), 127.3 (C-1), 116.8 (C-3, C-5), 115.7 (C-8)。以上数据与文献[7]报道的香豆酸基本一致。

(4)化合物4 无色针晶(甲醇), mp 214~216℃; ESI-MS  $m/z$  137.2 [M-H]<sup>-</sup>。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.86 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, H-2), 7.86 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, H-6), 6.80 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, H-3), 6.80 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, H-5);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$ : 170.1 (COOH), 163.3 (C-4), 133.0 (C-2, 6), 122.9 (C-1), 116.0 (C-3, C-5)。以上数据与文献[8]报道的对羟基苯甲酸基本一致。

(5)化合物5 白色针晶(甲醇), mp. 170~172℃; ESI-MS  $m/z$  193 [M-H]<sup>-</sup>。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.53 (1H, d,  $J=15.9$  Hz, H-7), 7.02 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, H-2), 6.93 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0$  Hz, H-6), 6.77 (1H, d,  $J=8.2$  Hz, H-5), 6.25 (1H, d,  $J=15.9$  Hz, H-8), 3.74 (3H, s, 3-OCH<sub>3</sub>)。  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$ : 169.8 (C-9), 149.2 (C-3), 146.9 (C-4), 146.8 (C-7), 127.7 (C-1), 122.9 (C-8), 116.5 (C-6), 115.2 (C-5), 114.9 (C-2), 52.0 (C-10)。

以上数据与文献[9]报道的阿魏酸基本一致。

(6) 化合物 6 黄色油状物(甲醇), ESI-MS  $m/z$  177.4 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$ : 9.56 (1H, d,  $J$ =7.86 Hz, H-9), 7.58 (1H, d,  $J$ =15.9 Hz, H-7), 7.25 (1H, d,  $J$ =1.9 Hz, H-2), 7.16 (1H, dd,  $J$ =8.2, 1.9 Hz, H-6), 6.84 (1H, d,  $J$ =8.2 Hz, H-5), 6.64 (1H, dd,  $J$ =15.7, 7.85 Hz, H-8), 3.90 (3H, s, 3-OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)  $\delta$ : 196.1 (C-9), 156.2 (C-7), 151.8 (C-4), 149.5 (C-3), 127.6 (C-1), 126.7 (C-6), 125.2 (C-2), 116.7 (C-5), 112.2 (C-8), 56.5 (C-10). 以上数据与文献[10]报道的 3-甲氧基-4-羟基-桂皮醛基本一致。

(7) 化合物 7 白色粉末(氯仿), mp. 275 ~ 276 °C; ESI-MS  $m/z$  597 [M + Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 400 MHz)  $\delta$ : 5.36 (1H, brs, H-6), 5.23 (1H, q,  $J$ =15.1, 8.7 Hz, H-22), 5.09 (1H, q,  $J$ =15.4, 8.8 Hz, H-23), 1.09 (3H, d,  $J$ =6.6 Hz), 0.95 (3H, s), 0.93 (3H, d,  $J$ =6.9 Hz), 0.87 (3H, d,  $J$ =6.5 Hz), 0.89 (3H, d,  $J$ =6.5 Hz), 0.69 (3H, s), 0.87 (3H, d,  $J$ =6.5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 100 MHz)  $\delta$ : 140.9 (C-5), 138.8 (C-22), 129.5 (C-23), 121.9 (C-6), 102.6 (C-1'), 78.4 (C-3'), 78.3 (C-3), 78.5 (C-5'), 75.3 (C-2'), 71.7 (C-4'), 62.9 (C-6'), 57.0 (C-14), 56.1 (C-17), 51.4 (C-24), 50.4 (C-9), 42.4 (C-13), 40.8 (C-20), 40.8 (C-12), 39.9 (C-4), 37.5 (C-1), 37.5 (C-10), 32.2 (C-7), 32.2 (C-8), 32.1 (C-25), 30.3 (C-2), 29.3 (C-16), 25.7 (C-28), 24.6 (C-15), 21.5 (C-21), 21.3 (C-27), 21.3 (C-11), 19.2 (C-19), 19.2 (C-26), 12.1 (C-29), 12.5 (C-18). 以上数据与文献[11]报道的豆甾醇-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖一致。

(8) 化合物 8 白色针晶(乙酸乙酯), mp. 168 ~ 170 °C; ESI-MS  $m/z$  413 [M + H]<sup>+</sup>. 与豆甾醇对照薄层色谱  $R_f$  值及显色一致, 其<sup>1</sup>H-NMR 和<sup>13</sup>C-NMR 数据与文献[12]报道的豆甾醇基本一致。

(9) 化合物 9 桔色针晶(甲醇), 碘化铋钾反应阳性, ESI-MS  $m/z$  177.4 [M-H]<sup>-</sup>, 显示该化合物的相对分子质量为 176, 推测该化合物为含偶数个氮原子的生物碱类化合物. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 11.71 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J$ =6.95 Hz, H-5), 7.93 (1H, s, H-3), 7.43 (1H,

dd,  $J$ =6.98, 1.68 Hz, H-8), 7.15 (1H, m, H-7), 7.11 (1H, m, H-4), 其中  $\delta$  8.04 (1H, dd,  $J$ =6.95 Hz), 7.43 (1H, dd,  $J$ =6.98, 1.68 Hz), 7.15 (1H, m), 7.11 (1H, m) 为邻位二取代苯环上 4 个相邻质子的信号,  $\delta$  11.71 (1H, s) 处有一单峰, 加重水后消失, 提示存在活泼氢质子; <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)  $\delta$ : 138.2 (C-8), 133.0 (C-3), 127.8 (C-6), 123.4 (C-9), 122.2 (C-4), 122.1 (C-5), 112.7 (C-7), 根据 DEPT 谱, 提示有 2 个季碳信号, 5 个次甲基信号. 结合文献[13]确定该化合物为吡唑, 经 CA 计算机检索, 该化合物首次从天然产物中分离得到。

#### [参考文献]

- [1] 曹晖, 刘玉萍, 毕培曦, 等. 中药苦地胆的草药学研究[J]. 中国中药杂志, 1997, 22 (7): 387-389.
- [2] 梁侨丽, 闵知大. 地胆草属植物化学成分与药理活性[J]. 国外医药·植物药分册, 2002, 17(1): 8-10.
- [3] BUT P P H, HON P M, CAO H, et al. Sesquiterpene lactones from *Elephantopus scaber* [J]. Phytochemistry, 1997, 44 (1): 113-116.
- [4] 梁侨丽, 龚祝南, 绪广林, 等. 地胆草倍半萜内酯化合物体外抗肿瘤作用的研究[J]. 天然产物开发与研究, 2008, 20: 436-439.
- [5] 傅春燕, 尹文清, 周中流. 瓜馥木化学成分研究[J]. 广西师范大学学报: 自然科学版, 2007, 25 (3): 72-74.
- [6] 冯宝民, 段礼新. 三子养亲汤化学成分的研究[J]. 中草药, 2006, 10 (37): 1474-1476.
- [7] 邹旭, 梁健, 丁立生, 等. 鸡屎藤化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31 (17): 1436-1441.
- [8] 郑俊霞, 王乃利, 陈海峰, 等. 翠云草中酚性成分的分离与鉴定[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(5): 302-305.
- [9] 李娜, 赵斌, 余娅芳, 等. 白花败酱抗炎作用化学成分研究[J]. 中药材, 2008, 31 (1): 51-53.
- [10] 刘岱琳, 庞发根, 张家欣, 等. 密花石豆兰的化学成分研究[J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15(2): 103-107.
- [11] 楼凤昌, 马琴玉. 灵香草化学成分的研究[J]. 中国药科大学学报, 1988, 20(1): 37-39.
- [12] 董玉, 王宏伟, 陈朝军, 等. 文冠木化学成分的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(12): 844-846.
- [13] 于德泉, 杨峻山. 分析化学手册(第七分册)[M]. 第2版, 北京: 化学工业出版社, 1999: 607.

[责任编辑: 黄建军]