

香砂六君子汤水煎液乙酸乙酯部位化学成分研究

黎豫川¹, 贾波^{1*}, 彭腾², 李柏群³, 邓赟², 杨菁², 袁海梅², 贺钢民²

(1. 成都中医药大学基础医学院, 成都 610075; 2. 成都中医药大学药学院, 成都 610075;
3. 重庆三峡中心医院药剂科, 重庆 万州 404000)

〔摘要〕 目的:揭示香砂六君子汤水煎液活性成分的化学物质基础,对其进行系统的化学成分研究。方法:按传统煎煮方法提取,反复运用硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 进行分离,并通过波谱分析进行结构鉴定。结果:分离并鉴定了 9 个化合物,分别为白术内酯Ⅱ (atractylenolide Ⅱ, **1**)、去氢木香内酯 (dehydrocostus lactone, **2**)、白术内酯Ⅰ (atractylenolide Ⅰ, **3**)、白术内酯Ⅲ (atractylenolid Ⅲ, **4**)、芒柄花黄素 (formononetin, **5**)、丁二酸 (succinic acid, **6**)、柠檬苦素 (limomin, **7**)、蜜桔黄素 (nobiletin, **8**)、4',5,7,8 甲氧基黄酮 (tetramethyl-o-isoscutellarein, **9**)。结论:这 9 个化合物均首次从该方中分离得到。

〔关键词〕 香砂六君子汤; 水煎液乙酸乙酯部位; 化学成分

〔中图分类号〕 R284.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2013)20-0112-03

〔doi〕 10.11653/syfy2013200112

Study on Chemical Constituents in Water Decoction of Ethyl Acetate Parts
of Xiangsha Liujunzi Tang

LI Yu-chuan¹, JIA Bo^{1*}, PENG Teng², LI Bo-qun³, DENG Yun²,
YANG Jing², YUAN Hai-mei², HE Gang-min²

(1. Basic Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Chengdu 610075, China; 2. Pharmacy College, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China;
3. Pharmacy Department of Sanxia Central Hospital in Wanzhou, Wanzhou 404000, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To explore Xiangsha Liujunzi water decoction of Ethyl acetate parts solution active ingredients of chemical material foundation, carries on the comprehensive development and utilization, the chemical composition of the system research. **Method:** According to the traditional decoction method extraction, repeatedly using silica gel column chromatography, sephadex LH-20 and through the spectrum analysis structure identification. **Result:** Separation and identification of 9 compounds, rhizoma atractylodis macrocephalae lactone Ⅱ respectively (atractylenolide Ⅱ, **1**), hydrogen radix aucklandiae lactone (dehydrocostus lactone, **2**), rhizoma atractylodis macrocephalae lactone Ⅰ (atractylenolide Ⅰ, **3**), rhizoma atractylodis macrocephalae lactone Ⅲ (atractylenolid Ⅲ, **4**), formononetin (formononetin, **5**), succinic acid (succinic acid, **6**), limonin (limomin, **7**), orange flavin (nobiletin, **8**), 4', 5 proposal methoxyl yellow ketone (tetramethyl-o-isoscutellarein, **9**). **Conclusion:** The 9 compounds were isolated from the party for the first time to get.

〔Key words〕 Xiangsha Liujunzi tang; water decoction solution acetic ester parts chemical composition; chemical constituents

肠易激综合征属于中医泄泻、腹痛、便秘、郁证等病范畴,是一种最常见的功能性肠道疾病。现代医学对肠易激综合征的治疗虽然有一定的效果,但副作用明显,且作用不持久。而中医中药通过辨证

〔收稿日期〕 20130107(019)
〔基金项目〕 重庆市科委重点项目(CSTC2010AC5095);四川省教育厅重点课题(09ZA028);四川省教育厅重点课题(10ZA095);成都市科技局科技攻关项目(10GGYB303SW-023);成都中医药大学校级基金重点课题(ZRZD201101)
〔第一作者〕 黎豫川,在读硕士,从事中药方剂物质基础研究, Tel:13518182879, E-mail:531533319@qq.com
〔通讯作者〕 * 贾波,博士,教授,从事方剂配伍规律研究, Tel:18030518562, E-mail:jiabocdutcm@126.com

论治,采用复方、针灸等方法治疗,疗效稳定,毒副作用小,具有一定的优势。香砂六君子汤是出自《古今名医方论》卷一,由红参、白术、茯苓、清半夏、陈皮、炙甘草、砂仁、木香、8味药构成,可益气健脾、行气化痰,主要治疗脾胃气虚,痰阻气滞型肠易激综合征。为了研究其药效物质基础,本实验采用多种色谱法分离并通过理化性质及波谱数据鉴定了9个化合物,这9个化合物均首次从香砂六君子汤中分离得到。

1 材料

X-4型显微熔点测定仪(上海精密科学仪器有限公司),BrukerAvance400和500型核磁共振仪(德国Bruker公司),Autospec Premier质谱仪(美国Waters公司),Sephadex LH-20(Amersham Biosciences),薄层色谱用硅胶(10~40 μm)及柱色谱用硅胶(200~300目)均为青岛海洋化工厂生产,试剂均为分析纯(成都科龙化工试剂厂)。

红参、白术、白芍等8味中药饮片均购于四川新荷花中药饮片股份有限公司,由成都中医药大学中药鉴定教研室龙飞副教授鉴定,均符合2010年版《中国药典》的要求。

2 提取和分离

称取原处方量1000倍药材,共计27.0 kg,加10倍量的水,先浸泡30 min,然后煎煮2次,每次1 h,过滤,合并滤液,减压浓缩至相对密度在1.1~1.2。然后用乙酸乙酯萃取,得到乙酸乙酯部位浸膏(400 g)经硅胶柱色谱,以石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱,分成12个部分,每1000 mL为1个流分。其中石油醚-乙酸乙酯24:1部分用硅胶柱色谱(石油醚-丙酮12:1),得到化合物1(20 mg)、化合物2(20 mg);石油醚-乙酸乙酯(47:3)部分用硅胶柱色谱(石油醚-丙酮12:1)得到化合物3(20 mg);石油醚-乙酸乙酯(23:2)部分用硅胶柱色谱(石油醚-丙酮10:1)得到化合物4(15 mg);石油醚-乙酸乙酯(13:7)部分丙酮重结晶得到化合物5(20 mg);石油醚-乙酸乙酯(1:1)部分用硅胶柱色谱(三氯甲烷-甲醇7:1)、Sephadex LH-20(三氯甲烷-甲醇1:1)得到化合物6(30 mg)、化合物7(20 mg);石油醚-乙酸乙酯0:100部分用丙酮重结晶得到化合物8(50 mg)、再用甲醇重结晶得到化合物9(20 mg)。

3 结构鉴定

化合物1 白色针晶(丙酮),mp 108~110℃。¹H-NMR谱(氘代丙酮),(500 MHz)δ:0.94(3H, s, 14-H₃),1.62~1.73(4H, m, 1-H₂-2-H₂),1.86(3H, s, 13-H₃),2.04(1H, m, 5-H),2.37(2H, d, J=1.5 Hz, 3-H₂),2.62(1H, t, J=13.0 Hz, 6β-

H),2.83(1H, m, 6α-H),4.69(1H, d, J=1.1 Hz, 15-H),4.90(1H, d, J=1.2 Hz, 15-H),5.62(1H, s, 9-H);¹³C-NMR谱(氘代丙酮),(125 MHz)δ:38.67(C-1),23.11(C-2),36.74(C-3),149.22(C-4),49.06(C-5),23.72(C-6),149.13(C-7),120.92(C-8),148.92(C-9),38.67(C-10),119.10(C-11),171.35(C-12),18.62(C-13),8.35(C-14),107.76(C-15)。以上数据与文献[1]报道的白术内酯Ⅱ一致,与白术内酯Ⅱ对照品共薄层R_f值相同,推测该化合物为白术内酯Ⅱ。

化合物2 方菱形晶体(丙酮),mp 168~170℃。¹H-NMR谱(氘代丙酮),(500 MHz)δ:3.95(1H, t, J=9.2 Hz, 5-H),4.79(1H, brs, 14b-H),4.89(1H, brs, 14a-H),4.99(1H, brs, 15b-H),5.00(1H, brs, 15a-H),5.57(1H, d, J=3.4 Hz, 3b-H),6.06(1H, d, J=3.5 Hz, 13a-H);¹³C-NMR谱(氘代丙酮),(125 MHz)δ:30.0(C-1),37.39(C-2),150.1(C-3),52.8(C-4),85.9(C-5),48.1(C-6),30.9(C-7),31.8(C-8),141.3(C-9),45.4(C-10),153.1(C-11),170.1(C-12),119.8(C-13),109.1(C-14),112.4(C-15)。以上数据与文献[2,3]报道的dehydrocostus lactone一致。

化合物3 白色方晶(丙酮),mp 120~123℃。¹H-NMR谱(氘代丙酮),(500 MHz)δ:0.92(3H, s, 14-H₃),1.08(1H, t, 1α-H),1.37(1H, m, 1β-H),1.58(1H, s, 9α-H),1.60~1.66(2H, m, 2-H),1.75(3H, s, 13-H₃),1.93(1H, dd, 5-H),2.34(1H, d, 9β-H),2.36(1H, dd, J=13.8, 1.8 Hz, 6β-H),2.39(1H, dd, 3β-H),2.75(1H, dd, J=13.8, 3.6 Hz, 6α-H),4.64(1H, m, 8-H),4.85(1H, d, 15-H),4.91(1H, d, 15-H);¹³C-NMR谱(氘代丙酮),(125 MHz)δ:41.33(C-1),23.14(C-2),149.71(C-4),26.12(C-6),163.48(C-7),48.26(C-9),36.89(C-10),120.22(C-11),174.55(C-12),8.23(C-13),16.56(C-14),107.14(C-15)。以上数据与文献[1]报道的白术内酯Ⅰ一致。

化合物4 白色针晶(丙酮),mp 182~186℃。¹H-NMR谱(氘代丙酮),(500 MHz)δ:1.03(3H, s, 14-H),1.30~1.35(2H, m, 1α-H),1.49(1H, d, J=14.0 Hz, 9α-H),1.59~1.62(3H, m, 1β-H, 2-H),1.73(3H, s, 13-H),1.93(1H, m, 5-H),1.98(1H, m, 3α-H),2.63(1H, d, J=14.0 Hz, 9β-H),4.62(1H, d, J=1.3 Hz, 15-H),4.84(1H, d, J=1.3, 15-H),6.00(1H, s, 8-OH);¹³C-NMR谱(氘代丙酮),(125 MHz)δ:41.9(C-1),23.1(C-2),36.7(C-3),148.9(C-4),52.1(C-5),25.0

(C-6), 161.3 (C-7), 104.1 (C-8), 51.8 (C-9), 37.4 (C-10), 122.2 (C-11), 172.2 (C-12), 8.2 (C-13), 16.9 (C-14), 106.9 (C-15))。以上数据与文献[1]报道的白术内酯Ⅲ一致。

化合物 5 白色针晶(丙酮), mp 257 ~ 258 ℃。¹H-NMR 谱(氘代丙酮), (500 MHz) δ: 3.84 (s, 4'-OCH₃), 6.95 (dd, *J* = 8.8, 2.0, H-7), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, H-3', 5'), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, H-2', 6'), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, H-6), 8.22 (s, H-9), 10.57 (s, 7-OH); ¹³C-NMR 谱(氘代丙酮), (125 MHz) δ: 153.3 (C-2), 125.4 (C-3), 175.5 (C-4), 128.1 (C-5), 115.8 (C-6), 163.8 (C-7), 102.9 (C-8), 158.6 (C-9), 117.9 (C-10), 124.5 (C-1'), 130.9 (C-2', 6'), 160.2 (C-4'), 114.2 (C-3', 5'), 55.4 (4'-OCH₃)。以上数据与文献[4]报道的芒柄花黄素一致。

化合物 6 白色固体(甲醇), mp 142 ~ 175 ℃。¹H-NMR 谱(氘代丙酮), (500 MHz) δ: 2.49 (4H, s, CH₂CH₂), 12.14 (2H, BRs, COOH); ¹³C-NMR 谱(氘代丙酮), (125 MHz) δ: 28.8 (CH₂), 173.1 (COOH)。以上数据与文献[5]报道的丁二酸的数据一致。

化合物 7 白色晶体(丙酮), mp 297 ~ 298 ℃。¹H-NMR 谱(氘代丙酮), (500 MHz) δ: 4.25 (br s, H-1), 2.27 (dd, *J* = 14.8, 3.2 Hz, H-2a), 2.65 (dd, *J* = 14.8, 3.2 Hz, H-2b), 2.47 (dd, *J* = 15.2, 3.3 Hz, H-5), 2.39 (dd, *J* = 15.2, 3.3 Hz, H-6a), 3.13 (t, *J* = 15.2 Hz, H-6b), 2.82 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, H-9), 2.00 (m, H-11a), 1.98 (m, H-11b), 1.48 (m, H-12a), 1.88 (m, H-12b), 4.07 (s, H-15), 5.52 (s, H-17), 1.20 (3H, s, H-18), 4.61 (d, *J* = 14.4 Hz, H-19a), 4.97 (d, *J* = 14.4 Hz, H-19b), 7.56 (br s, H-21), 6.49 (br s, H-22), 7.63 (br s, H-23), 1.11 (s, H-24), 1.22 (3H, s, H-25), 1.14 (3H, s, H-26); ¹³C-NMR 谱(氘代丙酮), (125 MHz) δ: 80.0 (C-1), 36.4 (C-2), 170.0 (C-3), 80.5 (C-4), 60.1 (C-5), 37.1 (C-6), 208.2 (C-7), 46.7 (C-8), 48.4 (C-9), 51.9 (C-10), 19.0 (C-11), 30.1 (C-12), 38.9 (C-13), 67.2 (C-14), 54.8 (C-15), 167.6 (C-16), 78.5 (C-17), 17.8 (C-18), 65.8 (C-19), 121.6 (C-20), 144.0 (C-21), 110.9 (C-22), 142.4 (C-23), 21.7 (C-24), 30.2 (C-25), 20.5 (C-26)。以上数据与文献[6] limomin 一致。

化合物 8 淡黄色针晶(甲醇), mp 137 ~

138 ℃。¹H-NMR 谱(氘代丙酮), (500 MHz) δ: 7.46 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 6'-H), 7.38 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 2'-H), 6.97 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 5'-H), 6.69 (1H, s, 3-H), 4.09, 4.08, 4.01, 3.95, 3.94, 3.93 (each 3H, s, 6 × -OCH₃); ¹³C-NMR 谱(氘代丙酮), (125 MHz) δ: 161.3 (C-2), 106.5 (C-3), 177.3 (C-4), 147.6 (C-5), 144.1 (C-6), 151.5 (C-7), 137.9 (C-8), 148.3 (C-9), 114.5 (C-10), 123.8 (C-1'), 108.4 (C-2'), 149.2 (C-3'), 151.9 (C-4'), 111.1 (C-5'), 119.7 (C-6'), 62.2 (-OCH₃), 61.9 (-OCH₃), 61.8 (-OCH₃), 61.6 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 55.9 (-OCH₃)。以上数据与文献[7]报道的 Nobiletin 一致。

化合物 9 淡黄色针晶(甲醇), mp 166 ~ 167 ℃。¹H-NMR 谱(氘代丙酮, 500 MHz) δ: 3.88, 3.95, 3.99, 4.01 (each 3H, s, 4 × OCH₃), 6.62 (1H, s, 3-H), 6.68 (1H, s, 8-H), 7.11 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.97 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, 2''6''-H); ¹³C-NMR 谱(氘代丙酮), (125 MHz) δ: 162.2 (C-2), 106.7 (C-3), 177.9 (C-4), 156.5 (C-5), 92.4 (C-6), 156.5 (C-7), 130.6 (C-8), 151.9 (C-9), 108.9 (C-10), 160.8 (C-4''), 55.4, 56.2, 56.5, 61.5 (4 × OCH₃)。以上数据与文献[8]报道的 4', 5', 7, 8 甲氧基黄酮一致。

[参考文献]

[1] 于琳琳. 白术化学成分及质量标准研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.

[2] R S DHILLON, P S KALSI, W P SINGH, et al. Guaianolide from saussurea lappa[J]. Phytochemistry, 1987, 26(4): 1209.

[3] 李硕, 胡立宏, 楼凤昌. 云木香化学成分研究[J]. 中国天然药物, 2004, 9(1): 62.

[4] 畅行若, 徐清和, 朱大元, 等. 甘草新木脂素的分离与化学结构[J]. 药学报, 1983, 18(1): 45.

[5] 肖永庆, 毕俊英, 刘晓红, 等. 地丁学成分的研究[J]. 植物学报, 1987, 29(5): 532.

[6] Ashraf T Khalil, Galal T Maatooq, Khalid A El Sayed. Limonoids from citrus reticulata[J]. Natarforsch, 2002, 58(3): 165.

[7] Dong C X, Wu K S, Shi S P, et al. Flavanoids from clematic hexapatala[J]. J Chin Pharmaceu Sci, 2006, 15(1): 15.

[8] 韩金但, 王奎沈, 沈莲清. 枳实中多甲氧基黄酮类化合物的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2469.

[责任编辑 邹晓翠]