

中药肉桂的化学成分研究

杨秋霞¹ 徐方方² 吴云山² 刘 博² 果德安^{1,2,3}

(1 广东药科大学, 广州, 510006; 2 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医科学院, 广州, 510006;

3 中国科学院上海药物研究所, 上海, 201203)

摘要 目的:对中药肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)的化学成分进行研究。方法:采用正、反相硅胶柱色谱、凝胶柱色谱及半制备液相色谱等方法进行分离纯化,利用波谱解析结合理化性质鉴定化合物结构。结果:分别鉴定为 1):(-)开环异落叶松脂醇,2):(-)异落叶松脂素,3):Erythro-1-C-syringylglycerol,4):2-甲基-3,5-羟基色酮,5):浙贝素,6):松柏醛,7):肉桂酸。结论:其中 1~3 为首次从该植物中分离得到,化合物 4~5 为首次从该属植物中分离得到。

关键词 肉桂;化学成分;结构鉴定

Chemical Constituents in Cassia Bark

Yang Qiuxia¹, Xu Fangfang², Wu Yunshan², Liu Bo², Guo Dean^{1,2,3}

(1 Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, 510006; 2 The 2nd Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou, 510006; 3 Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 201203)

Abstract Objective:To study the chemical constituents in Cassia Bark. **Methods:**Silica gel, ODS, Sephadex LH-20 column chromatography and semi-preparative HPLC were used to isolate and purify the compounds of Cassia Bark. The structures of the compounds were identified on the basis of their physicochemical properties, spectroscopic data, and with the literature. **Results:**Seven compounds were isolated from the Cassia Bark including (-)-secoisolaricresinol (1), (-)-isolaricresinol (2), Erythro-1-C-syringylglycerol (3), (-)-gynuraone (4), zhebeiresinol (5), coniferyl aldehyde (6), cinnamic acid (7). **Conclusion:**Compounds 1~3 were isolated from Cassia Bark for the first time. Compounds 4~5 were obtained from this genus plants for the first time.

Key Words Cassia Bark; Chemical constituents; Structure elucidation

中图分类号:R284.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.068

中药肉桂为樟科(Lauraceae)樟属(*Cinnamomum*)植物肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)的干燥树皮^[1]。具有温中补肾、散寒止痛功能,可用于治疗腰膝冷痛,虚寒胃痛,慢性消化不良,腹痛吐泻,受寒经闭^[2]。其水提或醇提物具有多种活性^[3-14]。

为深入研究肉桂中化学成分进行,阐明肉桂化学成分,为其深入开发利用奠定物质基础。本实验对肉桂化学成分进行了初步研究,从肉桂甲醇提取物的乙酸乙酯部位分离得到了 7 个化合物,分别鉴定为 1):(-)开环异落叶松脂醇,2):(-)异落叶松脂素,3):Erythro-1-C-syringylglycerol,4):2-甲基-3,5-羟基色酮,5):浙贝素,6):松柏醛,7):肉桂酸,

其中 1~3 首次从该植物中分离得到,化合物 4~5 为首次从该属植物中分离得到。

1 材料

1.1 仪器 Agilent1260 分析型高效液相色谱仪(四元泵,在线脱气,自动进样,二极管阵列,可变波长紫外检测器);Agilent1200 高效液相色谱仪(制备型,二极管阵列);磁共振成像仪;高分辨质谱联用仪(LTQ Orbitrapxl, Thermo Fisher);EYELA-RE-2000A 型旋转蒸发仪(东京理化 EYELA 公司);Millipore 超纯水机;旋转蒸发仪(瑞士 BUCHI 公司);粉碎仪(RT-04,屹立工具有限公司);电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);TLC 薄层板在紫外灯 254

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(编号:81202398);广东省科技计划项目(编号:2013B010102006;2014A020221035;2015A020211025);广东省中医院中医药科学技术研究专项项目(编号:YN2014ZHR209;YN2015MS03);国家中医药管理局临床基地科研专项项目(编号:JDZX2015207)

作者简介:杨秋霞(1991.10—),女,硕士,研究方向:中药标准化与质量控制,E-mail:yqxvivid@163.com

通信作者:刘博(1979.06—),男,博士,研究员,博士研究生导师,研究方向:中药活性物质化学研究与结构修饰,E-mail:doctliu@263.net, doctliu@gzucm.edu.cn;果德安(1962.04—),男,博士,教授,博士研究生导师,中药标准化技术国家工程实验室主任,研究方向:中药标准化与质量控制,E-mail:daguo@simm.ac.cn

nm 或 365 nm 下观察,通过 10% 乙醇-浓硫酸加热显色检测。

1.2 材料 柱色谱硅胶(80~100 目、100~200 目、200~300 目,青岛海洋化工厂)、薄层硅胶 GF254(青岛海洋化工厂);氘代试剂(CDCl_3 , CD_3OD , DM-SO-d_6)(宁波旋光公司);实验中所用分析纯试剂(天津市富宇试剂公司),色谱级甲醇、乙腈(默克股份两合公司);实验用制备柱为 COSMOSIL 5C₁₈-MS-II 色谱柱(20 cm × 250 mm, 5 μm);SephadexTM LH-20(GE Healthcare Bio-sciences, Sweden);MCI GEL(三菱化学株式会社)。

1.3 植物来源与鉴定 实验用肉桂(广东省康美药业,批号:141211271,产地广西),于 2015 年 2 月购自广东省中医院,经广东省中医院陈文良副主任药师鉴定为樟科樟属植物肉桂的干燥树皮。

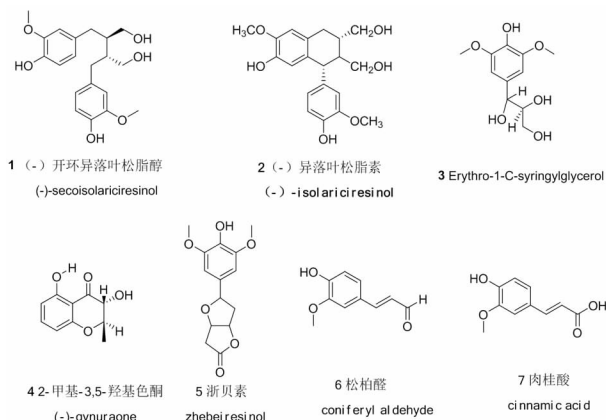


图 1 肉桂(*Cinnamomum cassia*)中分离得到的 7 个化合物

2 提取与分离

将肉桂药材(10 kg)粉碎至粗粉,用 8 倍量 95% 甲醇冷浸 4 次,每次 7 d;浓缩合并每次的浸提液,浓缩至稠膏状。将浓缩液加入适量水分散,分别用乙酸乙酯、水饱和正丁醇萃取,收集萃取液,减压回收萃取溶剂,最终得乙酸乙酯萃取物(256 g)。将乙酸乙酯部位样品拌样后,经硅胶柱色谱(100~200 目)进行分离,二氯甲烷-甲醇(1:0,50:1→0:1)梯度洗脱,经 TLC 检视,合并相同洗脱馏分,得 6 个部分 Fr1~6,其中 Fr. 3、Fr. 4 经高效液相检测所含成分较多,因此重点对 Fr. 3 和 Fr. 4 进行分离。

Fr. 3(56.3 g)经反相 MCI 柱色谱(甲醇-水,20:80→80:20)进行分离后,得到 8 个组分 Fr. 3.1~Fr. 3.8。Fr. 3.1 经制备液相 HPLC(甲醇-水,10:90)分离,进一步纯化后得到化合物 3(6 mg)。Fr. 3.4(7.7 g)经过硅胶柱色谱(石油醚-丙酮,8:1→0:1)梯度洗脱,Sephadex LH-20 凝胶柱色谱,二氯甲

烷:甲醇(1:1)洗脱,再经半制备液相纯化(甲醇:水:65:35)得到化合物 5(7 mg),化合物 2(30 mg)。Fr. 3.5 经过硅胶柱色谱(200~300 目)进行分离,石油醚:丙酮(8:1→0:1)梯度洗脱,得到 Fr. 3.5.1~Fr. 3.5.8,Fr. 3.5.1 经 Sephadex LH-20(二氯甲烷-甲醇,1:1),硅胶柱色谱(石油醚-二氯甲烷-丙酮)梯度洗脱,再经半制备液相得到化合物 4(11 mg)。Fr. 3.5.2 经过 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱(二氯甲烷-甲醇,1:1)洗脱,经制备液相得到化合物 6(33 mg)。Fr. 3.5.6 经过 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱(二氯甲烷-甲醇,1:1)洗脱,析出大量结晶,经过滤结晶,重结晶后过滤得到化合物 7(170 mg)。

Fr. 4(35.8 g)经反相 MCI 柱色谱(甲醇-水,20%→80%)梯度洗脱,得到 Fr. 4.1~Fr. 4.8,Fr. 4.6 经过 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱,二氯甲烷:甲醇(1:1)洗脱,得到 Fr. 4.6.1~Fr. 4.6.7。Fr. 4.6.6 经过半制备液相(甲醇:水=40:60)纯化后得到化合物 1(8 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1:无色油状物,能溶于甲醇,ESI-MS m/z 为 361 $[\text{M-H}]^-$,提示该化合物的分子量为 362。分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$ 。 ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ :6.66(2H, d, $J=7.9$ Hz, H-5, H-5'), 6.59(2H, s, H-2, H-2'), 6.55(2H, dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, H-6, H-6'), 3.74(6H, s, $-\text{CH}_3\text{O}-3, -\text{CH}_3\text{O}-3'$), 3.64-3.54(m, 4H, 9-H, H-9'), 2.67(2H, dd, $J=13.7, 6.9$ Hz, $\text{H}_\beta-7, \text{H}_\beta-7'$), 2.56(2H, dd, $J=13.7, 7.7$ Hz, H-7, H-7'), 1.95-1.87(2H, m, H-8, H-8')。 ^{13}C NMR(100 MHz, MeOD) δ :148.81(2C, C-3, C-3'), 145.47(2C, C-4, C-4'), 133.89(2C, C-1, C-1'), 122.72(2C, C-6, C-6'), 115.78(2C, C-5, C-5'), 113.40(2C, C-2, C-2'), 62.13(2C, C-9, C-9'), 56.20(3- CH_3O , 3'- OCH_3), 44.13(2C, C-8, C-8'), 36.06(2C, C-7, C-7')。以上信息与文献报道的数据一致^[15],故鉴定化合物 1 为(-)-开环异落叶松脂醇[(-)-secoisolaricresinol]。

化合物 2:白色无定型粉末(甲醇、氯仿),ESI-MS m/z 为 359 $[\text{M-H}]^-$,提示该化合物的分子量为 360,分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$ 。 ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ :6.73(1H, d, $J=8.0$ Hz, H-5), 6.66(1H, d, $J=1.8$ Hz, H-2), 6.64(1H, s, H-5'), 6.60(1H, dd, $J=8.0, 1.9$ Hz, H-6), 6.17(1H, s, H-2'), 3.79(3H, s, 3- OCH_3), 3.76(3H, s, 3'- OCH_3), 3.70-3.66(2H, m, H-9'), 3.66-3.61(1H, m, $\text{H}_\alpha-9$), 3.39(1H, dd, $J=11.2, 4.0$ Hz, $\text{H}_\beta-9$), 2.76(2H, d, $J=7.7$ Hz, H-7'),

2.05-1.93 (1H, m, H-8'), 1.81-1.69 (1H, m, H-8); ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ: 149.03 (C-3'), 147.21 (C-3), 145.95 (C-4'), 145.29 (C-4), 138.63 (C-6'), 134.18 (C-1), 129.02 (C-1'), 123.21 (C-6), 117.36 (C-5'), 115.99 (C-5), 113.82 (C-2), 112.40 (C-2'), 65.97 (C-9'), 62.26 (C-9), 56.38 (3'-OCH₃), 48.04 (C-7, C-8), 40.02 (C-8'), 33.58 (C-7'). 以上信息与文献报道的数据一致^[16], 故鉴定化合物 2 为(-)异落叶松脂素[(-)-isolariciresinol]。

化合物 3: 白色无定型粉末(甲醇、氯仿), 易溶于甲醇, ESI-MS m/z 为 267[M+Na]⁺, 提示该化合物的分子量为 244。分子式为 C₁₁H₁₆O₆。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 6.69 (2H, s, H-2, H-6), 4.53 (1H, d, J = 6.1 Hz, H-7), 3.85 (6H, s, 3-OCH₃, 5-OCH₃), 3.67 (1H, td, J = 6.2, 4.0 Hz, H-8), 3.50 (1H, dd, J = 11.3, 4.0 Hz, H_α-9), 3.37 (1H, dd, J = 11.3, 6.3 Hz, H_β-9); ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ: 149.10 (C-3, C-5), 135.99 (C-4), 134.05 (C-1), 105.19 (C-2, C-6), 77.54 (C-8), 75.60 (C-7), 64.24 (C-9), 56.74 (3-OCH₃, 5-OCH₃)。以上信息与文献^[17]报道的数据一致, 故鉴定化合物 3 为 Erythro-1-C-syringylglycerol。

化合物 4: 无色油状液体(甲醇), ESI-MS m/z 为 195[M+H]⁺, 提示该化合物的分子量为 194, 分子式为 C₁₀H₁₀O₄。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.60-7.53 (1H, m, H-7), 7.08 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-8), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-6), 4.55 (2H, d, J = 4.5 Hz, H-2, H-3), 1.47 (3H, dd, J = 4.5, 1.7 Hz, CH₃-2); ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ: 170.18 (C-4), 162.88 (C-5), 144.12 (C_α-8), 137.79 (C-7), 117.75 (C-6, C-8), 108.01 (C_α-4), 81.61 (C-2), 69.52 (C-3), 18.16 (C_α-2)。以上信息与文献报道的数据一致^[18], 故鉴定化合物 4 为 2-甲基-3,5-羟基色酮[(-)-gynuraone]。

化合物 5: 白色结晶(甲醇、氯仿), ESI-MS m/z 为 192[M-H]⁻, 提示该化合物的分子量为 193, 分子式为 C₁₄H₁₆O₆。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.35 (1H, s, H-4'), 6.63 (2H, s, H-2', H-6'), 4.63 (1H, d, J = 6.4 Hz, H-2), 4.48 (1H, dd, J = 9.4, 6.9 Hz, H_β-8), 4.35 (1H, d, J = 9.5 Hz, H_α-8), 4.21 (1H, t, J = 8.6 Hz, H_β-4), 3.93 (1H, s, H_α-4), 3.75 (6H, s, 3'-OCH₃, 5'-OCH₃), 3.62-3.55 (1H, m, H-5), 3.12 (1H, dd, J = 14.0, 6.9 Hz, H-1); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ: 178.79 (C-6), 147.97 (C-3', C-5'), 135.14

(C-4'), 130.00 (C-1'), 103.66 (C-2', C-6'), 85.71 (C-2), 70.23 (C-8), 69.47 (C-4), 56.03 (3'-OCH₃, 5'-OCH₃), 47.66 (C-5), 45.84 (C-1)。以上信息与文献报道的数据一致^[19], 故鉴定化合物 5 为浙贝素(zhebeiresinol)。

化合物 6: C₁₀H₁₀O₃, 黄色固体(甲醇、氯仿), 易溶于甲醇, ESI-MS m/z 为 177[M-H]⁻, 提示该化合物的分子量为 178。分子式为 C₁₀H₁₀O₃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.64 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-9), 7.40 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-7), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, H-6), 7.06 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2), 6.96 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-5), 6.59 (1H, dd, J = 15.8, 7.8 Hz, H-7), 6.11 (1H, H-8), 3.94 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 193.77 (C-9), 153.25 (C-8), 149.10 (C-4), 147.11 (C-3), 126.78 (C-1), 126.54 (C-7), 124.19 (C-6), 115.08 (C-5), 109.63 (C-2), 56.14 (3-CH₃O)。以上信息与文献报道的数据一致^[20], 故鉴定化合物 2 为松柏醛(coniferyl aldehyde)。

化合物 7: 白色针晶(氯仿), ESI-MS m/z 为 147[M-H]⁻, 提示该化合物的分子量为 148。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.67 (1H, d, J = 16.0 Hz, H_β-7), 7.62-7.55 (2H, m, H-2, H-6), 7.43-7.37 (3H, m, H-3, H-4, H-5), 6.48 (1H, d, J = 16.0 Hz, H_α-8); ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ: 170.31 (C-9), 146.31 (1-C), 135.84 (C-4), 131.38 (C-7), 129.99 (C-3, C-5), 129.16 (C-2, C-6), 119.35 (C-8)。以上信息与文献报道的数据一致^[21], 故鉴定化合物 7 为肉桂酸(cinnamic acid)。

参考文献

- [1] 赵凯, 薛培凤, 屠鹏飞. 肉桂的化学成分及其生物活性研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2013, 35(1): 63-74.
- [2] Ng LT, Wu SJ. Antiproliferative Activity of Cinnamomum cassia Constituents and Effects of Pifithrin-Alpha on Their Apoptotic Signaling Pathways in Hep G2 Cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011(2011): 492148.
- [3] Tao Y, Lee S, Yang WS, et al. The ability of an ethanol extract of Cinnamomum cassia to inhibit Src and spleen tyrosine kinase activity contributes to its anti-inflammatory action[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2): 566-573.
- [4] Nagai H, Shimazawa T, Matsuura N, et al. Immunopharmacological studies of the aqueous extract of Cinnamomum cassia(CCAq). I. Anti-allergic action[J]. Jpn J Pharmacol, 1982, 32(5): 813-822.
- [5] Yang CH, Li RX, Chuang LY. Antioxidant activity of various parts of Cinnamomum cassia extracted with different extraction methods[J]. Molecules, 2012, 17(6): 7294-7304.

- [6] Han Y, Jung HW, Bae HS, et al. The extract of *Cinnamomum cassia* twigs inhibits adipocyte differentiation via activation of the insulin signaling pathway in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51 (8):961-967.
- [7] Ngoc TM, Lee IS, Ha DT, et al. Tyrosinase-Inhibitory Constituents from the Twigs of *Cinnamomum cassia* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72 (6): 1205-1208.
- [8] Yang CH, Yang CS, Hwang ML, et al. Antimicrobial activity of various parts of *Cinnamomum cassia* extracted with different extraction methods [J]. *J Food Biochem*, 2012, 36 (6):690-698.
- [9] Sung YY, Yoon T, Jang JY, et al. Inhibitory effects of *Cinnamomum cassia* extract on atopic dermatitis-like skin lesions induced by mite antigen in NC/Nga mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133 (2):621-628.
- [10] Hong SS, Han XH, Hwang JS, et al. Lignans from the Stem Barks of *Kalopanax septemlobus* [J]. *Nat Prod Sci*, 2006, 12 (4):201-204.
- [11] Yan YM, Fang P, Yang MT, et al. Anti-diabetic nephropathy compounds from *Cinnamomum cassia* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015 (165):141-147.
- [12] Ngoc TM, Nhiem NX, Khoi NH, et al. A new coumarin and cytotoxic activities of constituents from *Cinnamomum cassia* [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9 (4):487-488.
- [13] Kishna Kumar Im, Lssac A, Ninan E, et al. Enhanced anti-diabetic activity of polyphenol-rich decoumarinated extracts of *Cinnamomum cassia* [J]. *J Funct food*, 2014, 10 (3):54-64.
- [14] Zaidi SF, Aziz M, Muhammad JS, et al. Diverse pharmacological properties of *Cinnamomum cassia*: A review [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28 (4):1433-1438.
- [15] 林佳, 郝小江, 梁光义. 毛果含笑的化学成分 [J]. *药学报*, 1999, 34 (3):203-206.
- [16] 邵泽艳, 赵娜夏, 夏广萍, 等. 芫花醋酸乙酯部位的化学成分研究 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28 (3):278-281.
- [17] Lee HJ, Khan M, Kang HY, et al. Rare natural products from the wood of *Magnolia grandiflora* [J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2010, 46 (2):289-290.
- [18] 张瑶, 陶美华, 陈玉婵, 等. 白木香内生真菌 *Botryosphaeria rhodina* A13 固体发酵产物的分离鉴定 [J]. *天然产物研究与开发*, 2015, 27 (5):799-803.
- [19] 金向群, 徐东铭, 徐亚娟等. 浙贝素的结构测定 [J]. *药学报*, 1993, 28 (3):212-215.
- [20] 张雪, 高昊, 王乃利, 等. 金钗石斛中的酚性成分 [J]. *中草药*, 2006, 37 (5):652-654.
- [21] 马学敏, 王力生, 郭亚健, 等. 活血益气汤中 1 个新的异黄酮类化合物 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30 (15):1159-1162.

(2016-07-15 收稿 责任编辑:张文婷)

“国风养心杯”有奖征文通知

为了更好的交流养心氏片临床使用经验,为临床医生提供一个交流学术平台,《世界中医药》编辑委员会与上海医药集团青岛国风药业股份有限公司决定自 2016 年 5 月 1 日起,共同举办“国风养心杯”有奖征文活动,征文具体要求如下:

征文内容:1. 养心氏片临床疗效观察:

例如:养心氏片在改善稳定性冠心病及 PCI 术后心功能不全体征及症状、心律失常、糖尿病等相关并发症,围绝经期综合征,躯体症状障碍等临床疗效观察。

2. 同类产品对比应用的研究总结。

征文要求:1. 论文具有创新性和科学性,论点鲜明、论证充分、逻辑严谨、结果真实可靠,5000 字以内为宜,未公开发表及未在全国性会议上交流过。

2. 论文请按“题目、姓名、作者单位、邮编、摘要、关键词(以上中英文),正文、参考文献”的顺序排列。如多名作者,请在姓名右上角标明第一作者、第二作者及第三作者的数字序号,每篇论文作者一般不超过 5 人。

3. 论文摘要为 300~400 字,包括“研究目的、方法、结果、结论”四部分简要内容。

4. 论文后可附参考文献,书写格式如:

①(书)作者姓名、书名、出版社名、出版年月、页码;

②(期刊)作者姓名、文章名、期刊名、年份、卷(期)、页码。

5. 论文标题下请注明作者姓名、职称、工作单位、联系方式、邮箱及邮编。参选者请保留底稿。

稿件评审:本次活动的所有征文均由《世界中医药》杂志编辑部组织专家进行审阅并评选出优秀论文,获奖者均可获得一定的奖励。获奖文章将在 2016-2017 年《世界中医药》杂志正式发表,刊发前将专函通知获奖论文的第一作者,如有其他发表需求请电函。上海医药集团青岛国风药业股份有限公司将保留上述活动的解释权利,并拥有对来稿的处理权和各种媒体的使用权。

投稿方式:所有论文请以 Microsoft Word 电子文件形式,发至 growfulmkt@163.com,并注明“养心氏片有奖征文”字样;或致电:0532-86058972,18660222858,联系人:刘先生。

截至时间:2016 年 12 月 31 日(以电子邮箱收到日期为准);所有征文恕不退稿,请自留底稿。

凡参加本项活动的第一作者均可获得上海医药集团青岛国风药业股份有限公司赠送的精美纪念品。

欢迎广大临床医生踊跃参加本项活动!