

小狼毒的二萜化学成分研究(I)

昆明医学院第一附属医院药剂科(650032)

云南白药集团股份有限公司研究所

中科院昆明植物研究所

张 峻*

杨成金

吴大刚

摘 要 从大戟科小狼毒 *Euphorbia prolifera* 根的乙醇提取物中分得 2 个二萜化合物,通过光谱分析鉴定为 3,5,8-三乙酰基-5 α -苯甲酰基-14-丙酰基曼西醇类二萜(3,5,8-triacetyl-5 α -benzoyl-14-propanoyl myrsinoltype diterpene with C₉~C₁₀ cyclized to form an additional lactone ring, I), 3-乙酰基-5 β ,8 α -二苯甲酰基-14-丙酰基曼西醇类二萜(3-acetyl-5 β ,8 α -dibenzoyl-14-propanoyl myrsinoltype diterpene with C₉~C₁₀ cyclized to form an additional lactone ring, II)。其中 II 为新化合物。

关键词 小狼毒 二萜类 结构鉴定

小狼毒 *Euphorbia prolifera* Buch-Horn 系大戟科大戟属植物,主要分布于中国南方的温带和热带。本属植物具有重要的药用价值,多年研究表明:大戟科植物中存在的主要化学成分二萜酯具有明显的皮肤刺激性和致癌^[1,2,3]、抗癌^[1,4,5]和抗白血病^[1,4,6]的作用。为此我们对小狼毒的化学成分进行研究,从中提取分离得到 2 个二萜化合物,即化合物 I 和 II;且 II 是新化合物。

I 是白色针状晶体,FAB MS 给出分子量为 726,结合 NMR 谱推出分子式为 C₃₈H₄₆O₁₄。从碎片峰 m/z 606 [M-60×2]⁺,604 [M-122]⁺,546[M-60×3]⁺,533[M-60×2-73]⁺可判断有 3 个 CH₃COO⁻,一个 C₆H₅COO⁻,一个 CH₃CH₂COO⁻。UV 吸收峰 230nm (ε, 8826), 273nm (ε, 569), 280nm (ε, 356), 310nm (ε, 90) 和 IR 宽吸收峰 1730 cm⁻¹ 都证明了这些酯基的存在。把 I 的 ¹³C NMR 和 ¹H NMR 数据与文献^[7~10]报道的 SPr5 相比较是一致的,命名为 3,5,8-三乙酰

基-5 α -苯甲酰基-14-丙酰基曼西醇类二萜(3,5,8-triacetyl-5 α -benzoyl-14-propanoyl myrsinoltype diterpene with C₉~C₁₀ cyclized to form an additional lactone ring)。

II 是白色针状晶体,FAB MS 给出分子量为 746,结合 NMR 谱推出分子式为 C₄₁H₄₇O₁₃,从碎片峰 m/z 686 [M-60]⁺,613 [M-60-73]⁺,502[M-122×2]⁺可判断有一个 CH₃COO⁻,两个 C₆H₅COO⁻,及一个 CH₃CH₂COO⁻存在。将 NMR 数据与 I 的 NMR 数据比较发现 II 的基本骨架与 I 的一致,只是侧链有所不同。根据 ¹³C NMR 可知 II 比 I 少两个甲基和一个酯羰基,多了 5 个苯环碳,而 ¹H NMR 在低场多出 5 个苯环氧,高场少了 2 个酯甲苯峰。由此推断 I 的 3 个 CH₃COO⁻中有 2 个发生了变化,一个变为 OH,另一个变为 C₆H₅COO⁻。与 I 相比,II 的 C₁₅变化较大(81.5ppm),参考文献^[8]认为 C₁₅很可能连有一 OH,而根据 2D ¹H-¹H COSY 发现 C₁₄-H(5.17ppm)与 C_{1a}-H 相关而并不

* Address: Zhang Jun, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming

张 峻 主管药师。1991 年毕业于华西医科大学药学院药学专业(本科),同年考入中国科学院昆明植物研究所攻读天然药物化学硕士研究生,1994-07 获得硕士学位毕业。研究生期间主要进行国家自然科学基金资助项目“一类新奇二萜的化学成分及生理活性研究”(即小狼毒化学成分及生理活性研究),并以此完成毕业论文。现在昆明医学院第一附属医院药剂科从事临床药理方面的研究工作。1995 年在《云南植物研究》发表论文 2 篇。

是单峰,这就证实了原来 15 位 CH_3COO - (大基团)变为 $-\text{OH}$ (小基团)的假设。同时,根据 $\text{C}_{14}\text{-H}$ 和 $\text{C}_{15}\text{-H}$ 间的偶合常数 ($J=1.0\text{Hz}$),可知这 2 个质子是 W 型远程偶合,这只有 $\text{C}_{14}\text{-H}$ 处于 β 位才可能。在 I 中 $\text{C}_5\text{-H}$ 和 $\text{C}_{17b}\text{-H}$ 间存在一个 W 型远程偶合 ($^4J_{5,17b}=1.5\text{Hz}$), $\text{C}_5\text{-H}$ 是 β 位的,而在 II 中 $\text{C}_5\text{-H}$ 和 $\text{C}_{17b}\text{-H}$ 间并不偶合,它们在 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱中并不相关,那么 $\text{C}_5\text{-H}$ 很可能是 α 位的,无论 $\text{C}_5\text{-H}$ 是 α 位还是 β 位,它与 $\text{C}_4\text{-H}$ 的偶合常数都很大 ($J=11.0\text{Hz}$) (双面夹角很大或很小)^[8]。5.06ppm 处的双峰以及 12.0Hz 大的偶合常数,通过 COSY 谱归属为 $\text{C}_{12}\text{-H}$,它与 $\text{C}_{11}\text{-H}$ (2.59ppm) 仍为反式双竖键偶合。 $\text{C}_{12}\text{-H}$ 的化学位移向低场移动很多 (约 1ppm),这可能是由于 $\text{C}_{12}\text{-H}$ 不仅位于 δ 内酯环羰基的去屏蔽区内,同时还处于 5 位 $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ - 的苯甲酰

基的去屏蔽区内。这从另一个侧面证实了 $\text{C}_5\text{-H}$ 是 α 位的。 C_3 和 $\text{C}_3\text{-H}$ 的化学位移和偶合常数基本没有变化,而 $\text{C}_8\text{-H}$ (5.54ppm) 却向低场移动了 0.3ppm,结合 $\text{C}_8\text{-H}$ 和 $\text{C}_9\text{-H}$ (2.75ppm) 的偶合常数为 5.4Hz 来看, $\text{C}_8\text{-H}$ 和 $\text{C}_9\text{-H}$ 仍为 ee 偶合,那么 8α 位上的 CH_3COO - 一定被 $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ - 取代了。在 2D $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 中 $\text{C}_9\text{-H}$ 仍与 $\text{C}_8\text{-H}$ 、 $\text{C}_{11}\text{-H}$ 、 $\text{C}_{22}\text{-H}$ 偶合,而 $\text{C}_{11}\text{-H}$ 除与 $\text{C}_{12}\text{-H}$ 、 $\text{C}_9\text{-H}$ 偶合外,还与 $\text{C}_{22a}\text{-H}$ 是 W 型远程偶合。

综上所述,将 II 的结构定为 3-乙酰基-5 β ,8 α -二苯甲酰基-14-丙酰基曼西醇类二萜 (3-acetyl-5 β ,8 α -dibenzoyl-14-propanoyl myrsinoltype diterpene with $\text{C}_9\sim\text{C}_{10}$ cyclized to form an additional lactone ring)。其平面及立体结构见图 1。

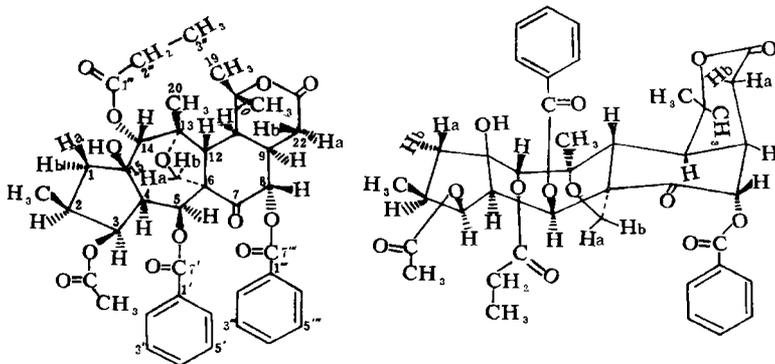


图 1 化合物 II 的平面及立体结构图

1 仪器和材料

熔点用显微熔点测定仪 XBC-1 型仪测定,温度计未作校正。IR 用 Perkin-Elmer 577 型仪测定。KBr 压片。UV 用 UV-210A 型仪测定,无水 MeOH 作溶剂。MS 用 Aulospec 300、FAB 技术测定。 ^1H NMR, ^{13}C NMR, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ COSY 和 DEPT 用 Bruker AM-400 型仪测定, CDCl_3 , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ 作溶剂, TMS 为内标。薄层层析及柱层析用硅胶均为青岛海洋化工厂产品,显色剂为硫酸-香兰素。大戟科小狼毒根部采自云南昆明,阴干后粉碎待用。

2 提取和分离

小狼毒根部粉末 6840 g 用 95%EtOH 冷浸 24 h,重复提取 5 次,减压回收 EtOH 得 1794 g (100%)。乙醇浓缩物于水中悬浮并用 CHCl_3 提取 3 次,浓缩后得 797 g (44.4%),将此浓缩物用 Petrol- $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (10:6:0.5) 萃取后,将下层减压浓缩得 517 g (28.8%)。称取其中的 154 g (8.6%) 上硅胶柱,用 Petrol-Acetone 系统梯度洗脱,收集得到 14.5 g (0.81%) 二萜成分,此二萜成分用 Petrol-Acetoacetate-Acetone 系统在硅胶柱上进行梯度洗脱,反复柱层析,收集合并相同部分,重结晶后得 I (95 mg, 0.0053%) 和 II (40 mg, 0.0022%)。

3 鉴定

I: 白色针状晶体, mp 230 C ~ 231 C, $C_{38}H_{46}O_{14}$, $M = 726$, FAB MS m/z : 726 $[M]^+$, 667, 606 $[M - 60 \times 2]^+$, 604 $[M - 122]^+$, 546 $[M - 60 \times 3]^+$, 533 $[M - 60 \times 2 - 73]^+$, 502, 473 $[M - 60 \times 3 - 73]^+$, 446, 442, 297, 239. UV λ_{max}^{MeOH} nm: 230 (ϵ , 8826), 273 (ϵ , 569), 280 (ϵ , 356), 310 (ϵ , 90). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2960, 2930, 1730, 1595, 1370, 1272, 1255, 1230, 720. 1H NMR 及 ^{13}C NMR 数据见表 1。

II: 白色针状晶体, mp 276 C ~ 278 C,

$C_{41}H_{46}O_{13}$, $M = 746$, FAB MS m/z : 746 $[M]^+$, 686 $[M - 60]^+$, 624 $[M - 122]^+$, 613 $[M - 60 - 73]^+$, 570, 502 $[M - 122 \times 2]^+$, 442, 297, 239. UV λ_{max}^{MeOH} nm: 231 (ϵ , 16197), 272.5 (ϵ , 1411), 281.5 (ϵ , 1075). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3455, 3410, 3040, 3018, 3000, 2970, 2950, 2930, 2908, 2860, 2840, 2822, 1758, 1720, 1676, 1432, 1380, 1351, 1305, 1290, 1220, 1173, 1019, 936, 895, 750. 1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据见表 1。

表 1 化合物 I 和 II 的 ^{13}C NMR 和 1H NMR 数据(溶剂 $CDCl_3$, TMS 内标)

C	H	I		II	
		δ_c (ppm)	δ_H (ppm) J(Hz)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) J(Hz)
1	1a	43.2(CH ₂)	2.65, dd(16, 10.5)	50.8(CH ₂)	2.57, ddd(16, 10.5, 1.0)
	1b		2.46, dd(16.9)		1.54, dd(16.9)
2	2 α	36.2(CH)	2.17, m	35.6(CH)	2.16, m
3	3 α	76.8(CH)	5.44, dd(4, 4)	78.9(CH)	5.37, dd(4, 4)
4	4 α	51.2(CH)	2.99, dd(11, 4)	50.8(CH)	2.73, dd(11, 4)
5	5 β (I)	68.4(CH)	6.07, dd(11, 1.5)	69.4(CH)	
	5 α (II)				5.78, d(11)
6		62.2(C)		63.1(CH)	
7		204.1(C)		205.3(C)	
8	8 β	73.9(CH)	5.14, d(7.5)	72.6(CH)	5.54, d(5.4)
9	9 α	30.7(CH)	2.88, dddd(7.5, 9, 10.5)	30.8(CH)	2.75, dddd(5.4, 9, 10.5)
10		77.0(C)		78.5(C)	
11	11 α	42.2(CH)	2.39, ddd(12.5, 9, 3.5)	41.6(CH)	2.59, ddd(12, 9, 3.5)
12	12 β	41.1(CH)	4.03, d(12.5)	42.0(CH)	5.06, d(12)
13		89.6(C)		89.4(C)	
14	14 β	81.9(CH)	5.01, s	83.3(C)	5.17, d(1.0)
15		90.1(C)		81.5(C)	
16	16 β	13.9(CH ₃)	0.82, d(7.5)	14.5(CH ₂)	0.82, d(7.0)
17	17a	67.4(CH ₂)	4.28, d(10)	67.2(CH ₂)	4.23, d(9.6)
	17b		3.63, dd(10, 1.5)		3.67, d(9.6)
18	18		1.59, s	25.4(CH ₃)	1.62, s
19	19		1.61, s	20.6(CH ₃)	1.85, s
20	20		1.18, s	22.3(CH ₃)	1.28, s
22	22a	36.7(CH ₂)	2.63, ddd(13, 9, 3.5)	34.8(CH ₂)	2.52, ddd(13, 9, 3.5)
	22b		2.37, dd(13, 10.5)		2.62, dd(13, 10.5)
1'		130.2(C)		130.5(C)	
2', 6'	2', 6'	130.2(CH)	8.20, dd(7.5, 1.5)	130.2(CH)	8.11, dd(7.5, 1.5)
3', 5'	3', 5'	128.3(CH)	7.40, tt(7.5)	128.5(CH)	7.46, tt(7.5)
4'	4'	133.3(CH)	7.57, tt(7.5, 1.5)	133.4(CH)	7.60, tt(7.5, 1.5)
2''	2''	27.5(CH ₂)	2.30, q(7.5)	26.5(CH ₂)	1.14, q(7.5)
3''	3''	9.0(CH ₃)	1.08, t(7.5)	8.7(CH ₂)	0.64, t(7.5)
1'''				130.5(C)	
2''', 6'''	2''', 6'''			129.9(CH)	8.37, dd(7.5, 1.5)
3''', 5'''	3''', 5'''			128.5(CH)	7.52, tt(7.5)
4'''	4'''			133.4(CH)	7.60, tt(7.5)
6 × Estercarbonyl		173.8(C), 170.5(C)	3 × Acetate	5 × Estercarbonyl	
		169.8(C), 168.9(C)	1.94, s	164.1(C), 167.0(C)	
		168.4(C), 166.2(C)	1.98, s	169.2(C), 170.1(C)	-COCH ₃ 2.02, s
6 × Methyl		24.1, 23.1, 22.2,	2.03, s	173.1(C)	
		21.6, 21.3, 20.8		-COCH ₃ 22.0	

致谢:中国科学院昆明植物研究所仪器测试组帮助测试所有光谱数据,并得到该所所长郝小江研究员的精心指导。

参考文献

- 1 Evans FJ, et al. Prong Chen Org. Nat Prod, 1983, 44: 1
- 2 CA, 1986, 104: 121017e
- 3 CA, 1986, 105: 112000t
- 4 Seigkosemara, et al. Bull Chem Soc (Jpn), 1985, 58 (11): 3112

- 5 刘桂芳,等. 中药通报, 1988, (5): 35
- 6 Lee KH, et al. Phytochem, 1982, 21(5): 1119
- 7 Adolf W, et al. Isr J Chem, 1977, 16: 75
- 8 Rentzea M, et al. Tetrahedron Lett, 1982: 1781
- 9 Rentzea M, et al. Tetrahedron Lett, 1982: 1785
- 10 吴大刚. 小狼毒成分研究: [博士学位论文]. 中国科学院昆明植物研究所, 1988.

(1996-11-05 收稿)

Studies on the Diterpenes of Xiaolangdu (*Euphorbia prolifera*)

Zhang Jun, Yang Chengjin, Wu Dagang (The First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032)

Abstract From the ethanol extracts of the roots of *Euphorbia prolifera* Buch-Hom, two diterpenes were isolated and their structures were identified by spectral methods as 3, 5, 8-triacetyl-5 α -benzoyl-14-propanoyl myrsinoltype diterpene with C₉~C₁₀ cyclized to form an additional lactone ring (I), 3-acetyl-5 β , 8 α -dibenzoyl-14-propanoyl myrsinoltype diterpene with C₉~C₁₀ cyclized to form an additional lactone ring (II). Compound II was a new one.

Key Words *Euphorbia prolifera* Buch-Hom Diterpene

藏药“生等”的化学成分研究(I)[△]

华西医科大学药学院(成都 610041) 潘 勤^{*} 杨培全 陈桂红^{**}
西藏自治区藏医药研究所 刘卫健

摘 要 首次从藏药“生等”,即鼠李科猫乳属植物西藏猫乳 *Rhamnella gilgitica* 的干燥心材中分离并鉴定了 9 个黄酮体化合物,分别是墨沙酮(maesopsin, I),香橙素(aromadendrin, II),柚皮素(naringenin, III),山柰酚(kaempferol, IV),槲皮素(quercetin, V),花旗松素(taxifolin, VI),顺-4, 6, 4'-三羟基异奥啉[(Z)-4, 6, 4'-trihydroxyaurone, VII], 4, 6, 4'-三羟基异奥啉(4, 6, 4'-trihydroxyisourone, VIII),山柰酚-7-O- β -D-葡萄糖甙(kaempferol-7-O- β -D-glucoside, IX)。其中,化合物 I 为主要成分,得率 0.41%;化合物 VII 为首次从自然界获得。

关键词 藏药 生等 西藏猫乳 黄酮成分

藏药“生等”(又音译为升登,森等),系鼠李科猫乳属植物西藏猫乳 *Rhamnella gilgitica* Mansf. et Melch 茎的干燥木质部(俗称心材)。原植物主产于我国,主要分布在西藏东

南部、云南西北部、四川西南部。它作为一种传统藏药曾为《中国药典》一部(1977年版)和《藏药标准》所收载,有祛风湿,敛干黄水、消肿止痛等功效,可治疗风湿、黄水病、高山

* Address: Pan Qin, School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu
现在国家医药管理局天津药物研究院工作

** 本校 94 届毕业生,现在深圳宝安区西乡人民医院工作

[△]国家自然科学基金资助项目。本文部分内容曾在第三届国际传统药物学大会(1994-01,北京)及中国中药研究与应用国际学术会(1995-10,成都)上交流。