

连翘中的 2 个多元醇类新化合物

温 静^{1,2}, 阎新佳^{1,2*}, 梁 伟^{1,2}, 杨 波^{1,2}, 王欣晨^{1,2}, 郑 威^{1,2}, 李国玉^{1,2}, 孙向明^{1,2}, 李文兰^{1,2*}

1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 黑龙江省预防与治疗老年病药物研究重点实验室 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: 目的 对连翘 *Forsythia suspensa* 的化学成分进行研究。方法 通过大孔吸附树脂、Sephadex LH-20、反相 HPLC 等多种色谱进行分离纯化, 根据理化性质和波谱数据进行结构鉴定。结果 从连翘的 50%乙醇提取物中分离得到 2 个化合物, 分别鉴定为 (2*R*,3*S*)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯)-3-甲氧基丙烷-1,2-二醇 (**1**) 和 2-甲基己烷-1,2,3,6-四醇 (**2**)。结论 化合物 **1** 为新立体构型化合物, 化合物 **2** 为新化合物, 分别命名为 (2*R*,3*S*)-forsythiyanoside D 和连翘己四醇。

关键词: 连翘; (2*R*,3*S*)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯)-3-甲氧基丙烷-1,2-二醇; 2-甲基己烷-1,2,3,6-四醇; 多元醇类; (2*R*,3*S*)-forsythiyanoside D; 连翘己四醇

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)02-0278-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.02.003

Two new polyhydric alcohols from fruits of *Forsythia suspensa*

WEN Jing^{1,2}, YAN Xin-jia^{1,2}, LIANG Wei^{1,2}, YANG Bo^{1,2}, WANG Xin-chen^{1,2}, ZHENG Wei^{1,2}, LI Guo-yu^{1,2}, SUN Xiang-ming^{1,2}, LI Wen-lan^{1,2}

1. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Key Laboratory for Drug Research on Prevention and Treatment of Geriatric Diseases of Heilongjiang Province, Harbin 150076, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from the fruits of *Forsythia suspensa*. **Methods** Compounds were isolated by a combination of various chromatographic techniques including column chromatography over macroporous resin, Sephadex LH-20 and reversed-phase HPLC. Their structures were elucidated by physicochemical properties and spectral analysis. **Results** Two new compounds from the 50% ethanol extract of *F. suspensa* were isolated and identified as (2*R*,3*S*)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methoxypropane-1,2-diol (**1**) and 2-methylhexane-1,2,3,6-tetraol (**2**). **Conclusion** Compound **1** is a new epimer of a known phenylpropanoid named (2*R*,3*S*)-forsythiyanoside D, and compound **2** is a new compound named renyquaol.

Key words: *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl.; (2*R*,3*S*)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methoxypropane-1,2-diol; 2-methylhexane-1,2,3,6-tetraol; polyatomic alcohols; (2*R*,3*S*)-forsythiyanoside D; renyquaol

连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl. 是我国的传统中药, 早在《本草图经》中就有记载, 其味苦, 性微寒, 归肺、心、小肠经, 具有清热解毒、消肿散结之功效, 常用于风热感冒、温病初起、温热入营、高热烦渴、热淋尿闭、痈疽、瘰疬、乳痈、丹毒和肿毒等症。主要分布于我国山西、陕西、山东、安徽西部、河南等地^[1]。笔者曾对连翘的化学成分进行过系统的研究, 从中得到了一系列结构新颖且具有

药理活性的化合物^[2-5]。本实验对连翘的 50%乙醇提取物经多种柱色谱分离纯化, 从中分离得到了 2 个新化合物, 其结构分别鉴定为 (2*R*,3*S*)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯)-3-甲氧基丙烷-1,2-二醇 [(2*R*,3*S*)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methoxypropane-1,2-diol, **1**] 和 2-甲基己烷-1,2,3,6-四醇 (2-methylhexane-1,2,3,6-tetraol, **2**), 结构见图 1。化合物 **1** 为新立体构型化合物, 化合物 **2** 为新化合物, 分别命名为

收稿日期: 2017-06-30

基金项目: 黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划 (UNPYSCT-2017201); 2015 年哈尔滨商业大学博士科研启动项目 (批准号 15KJ21)

作者简介: 温 静, 女, 硕士, 研究方向为中药药效物质基础和质量控制研究。E-mail: dachitu@yeah.net

*通信作者 阎新佳, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为天然药物的药效物质基础和质量控制研究。Tel: 17745602184 E-mail: yanxinjia@yeah.net
李文兰, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础的研究。Tel: (0451)84605022 E-mail: liwenlan2010@163.com

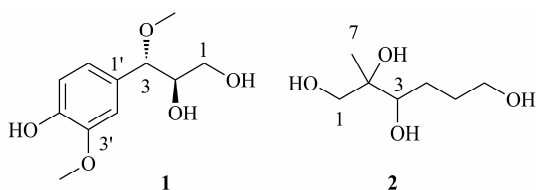


图1 化合物1和2的结构

Fig. 1 Structure of compounds 1 and 2

(2*R*,3*S*)-forsythiyanoside D 和连翘己四醇。

1 仪器与材料

核磁共振波谱仪 (Bruker ARX 300 NMR spectrometer, 德国 Bruker 公司); HR-ESI-TOF-MS 质谱仪 (德国 Bruker 公司); 241MC polarimeter 旋光测定仪 (美国 PerkinElmer 公司); 高效液相色谱仪 (Waters, 检测器 2414 RID Detector; Waters, 检测器 2489 UV/Visible Detector); 制备色谱柱 (YMC ODS-A, 250 mm×10 mm, 5 μm, 日本 YMC 公司); 分析色谱柱 (YMC ODS-A, 150 mm×4.6 mm, 5 μm, 日本 YMC 公司)。柱色谱硅胶 (100~200、200~300 目)、薄层色谱硅胶 H (300~400 目)、GF₂₅₄ 均购自青岛海洋化工厂; ODS 柱色谱填料 (60~80 μm, 德国 Merck 公司); AB-8 大孔吸附树脂 (沧州宝恩吸附材料科技有限公司)。

连翘药材 2009 年购于河北安国药材公司 (产地山西), 经哈尔滨商业大学吴健博士鉴定为连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl. 的干燥果实。

2 提取与分离

连翘的干燥果实 8.3 kg, 以 50%乙醇回流提取 3 次, 每次 2 h, 合并提取液, 浓缩得到的浸膏 (出膏率约为 6.51%) 依次用氯仿、醋酸乙酯、正丁醇萃取 3 次, 减压回收溶剂得氯仿萃取物 (40 g)、醋酸乙酯萃取物 (100 g) 和正丁醇萃取物 (350 g)。醋酸乙酯部分以适量水溶解后用大孔吸附树脂柱色谱分离, 依次用纯水和体积分数 10%、30%、50%、95%的乙醇-水梯度洗脱。其中体积分数 10%乙醇部分 (25 g) 经硅胶柱色谱分离, 依次用二氯甲烷-甲醇 (100:0、90:10、80:20、60:40、50:50、40:60、0:100) 进行梯度洗脱, 得到流分 Fr. 1~7。Fr. 5 经过 Sephadex LH-20 柱色谱进行分离 (50%的甲醇水系统等度洗脱) 得到 Fr. 5-1~5-8。Fr. 5-6 通过半制备液相色谱 (UV 检测器) 分离纯化得到化合物 1 (8 mg); Fr. 5-7 通过半制备液相色谱 (RID 检测器) 分离纯化得到化合物 2 (10 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 黄色油状物 (甲醇), FeCl₃ 反应阳性。[α]_D²⁵ +5.7° (*c* 0.20, MeOH)。HR-ESI-MS (*m/z*) 给出 251.088 4 [M+Na]⁺ (计算值 251.089 0, C₁₁H₁₆O₅Na), 结合碳谱、氢谱确定分子式为 C₁₁H₁₆O₅, 计算不饱和度为 4。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 谱中, 1 组 ABX 芳香质子信号 [δ_H 6.86 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 6.77 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz)] 提示存在 1 个 1, 3, 4 取代的苯环; 2 个甲氧基质子信号 δ_H 3.21 (3H, s), 3.85 (3H, s), 2 个连氧次甲基质子信号 δ_H 3.70~3.73 (1H, m), 4.13 (1H, d, *J* = 6.1 Hz), 1 组连氧亚甲基质子信号 [δ_H 3.65 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz), 3.65~3.78 (1H, m)]。¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) 谱中, 显示有 11 个碳信号, 分别为 1 组苯环碳信号 δ_C 111.4, 115.3, 121.0, 130.8, 146.3 和 147.5, 2 个甲氧基碳信号 δ_C 56.0, 56.6, 2 个连氧叔碳信号 δ_C 84.3, 74.6, 1 个连氧仲碳信号 δ_C 63.3。在 HMBC 谱中, δ_H 3.21 (3H, s, -OCH₃) 与 δ_C 84.3 (C-3), δ_H 4.13 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, H-3) 与 δ_C 111.4 (C-2') 和 δ_C 121.0 (C-6') 有相关 (图 2)。综合以上数据分析得到平面结构为 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methoxypropane-1,2-diol^[6]。δ_H 4.13 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, H-3) 提示 2, 3 位的相对构型为苏式 (赤式 *J* < 6.0 Hz)。在 CD 谱中, 280 nm 下为负的 Cotton 效应 (图 3), 提示受苯环影响的 3 位为 *S* 构型, 则 2, 3 位分别为 *R*, *S* 构型^[7-8]。与已知化合物 (2*S*,3*S*)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methoxypropane-1,2-diol 互为差向异构体^[5,9]。该化合物为一未见报道的新立体构型化合物, 鉴定为 (2*R*,3*S*)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯)-3-甲氧基丙烷-1,2-二醇, 命名为 (2*R*,3*S*)-forsythiyanoside D。具体核磁数据归属见表 1。

化合物 2: 淡黄色油状物 (甲醇)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 谱中, 提示存在 2 组连氧亚甲基质子 δ_H 3.36~3.40 (2H, m, H-1) 和 3.72~3.75 (2H, m, H-6); 1 个连氧次甲基质子 3.48 (1H, m, H-3); 2 组亚甲基质子 1.47~1.52 (4H, m, H-4, 5) 和 1 个甲基质子信号 1.12 (3H, s, H-7)。在 ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) 中, 存在 4 个连氧碳信号 δ_C 67.4 (C-1), 75.1 (C-2), 77.3 (C-3) 和 63.5 (C-6), 2 个仲碳 25.8 (C-4), 30.1 (C-5) 和 1 个甲基碳信号 19.8 (C-7)。通过 HSQC 谱进行化学位移值归属。在 HMBC 谱中,

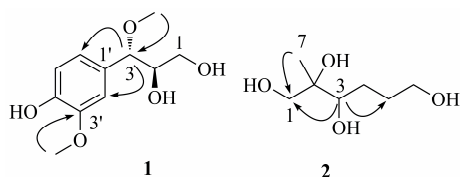


图 2 化合物 1 和 2 的 HMBC 谱

Fig. 2 HMBC spectrum of compounds 1 and 2

δ_{H} 1.12 (3H, s, H-7) 与 δ_{C} 67.4 (C-1), 77.3 (C-3) 有相关, δ_{H} 3.48 (1H, m, H-3) 与 δ_{C} 67.4 (C-1), 30.1 (C-5) 有相关, 提示化合物 2 的结构与 2-C-methylerythritol^[10] 的结构相似, 除了在 4 位多 2 个亚甲基信号 (图 2)。该化合物为 1 未见报道的新化合物 2-甲基己烷-1,2,3,6-四醇, 命名为连翘己四醇。具体核磁数据归属见表 1。

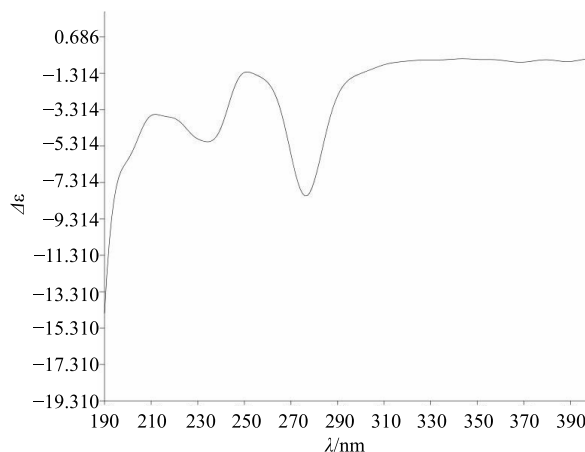


图 3 化合物 1 的 CD 谱

Fig. 3 CD curve of compound 1

表 1 化合物 1 和 2 的 ^1H -NMR (300 MHz) 和 ^{13}C -NMR (75 MHz) 数据Table 1 ^1H -NMR (300 MHz) and ^{13}C -NMR (75 MHz) spectral data of compounds 1 and 2

碳位	1		2	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{b}}$	$\delta_{\text{C}}^{\text{b}}$
1	3.65 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz) 3.65~3.78 (m)	63.3	3.36~3.40 (m) 4.48 (m)	67.4
2	3.70~3.73 (m)	74.6		75.1
3	4.13 (d, $J = 6.1$ Hz)	84.3	3.48 (m)	77.3
4			1.47~1.52 (m)	25.8
5			1.47~1.52 (m)	30.1
6			3.72~3.75 (m)	63.5
7			1.12 (s)	19.8
1'		130.8		
2'	6.82 (d, $J = 1.6$ Hz)	111.4		
3'		147.5		
4'		146.3		
5'	6.86 (d, $J = 8.0$ Hz)	115.3		
6'	6.77 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz)	121.0		
3-OCH ₃	3.21 (s)	56.0		
3'-OCH ₃	3.85 (s)	56.6		

^a测试溶剂为CDCl₃ ^b测试溶剂为DMSO-*d*₆

^ameasured in CDCl₃ ^bmeasured in DMSO-*d*₆

4 讨论

化合物 1 的平面结构为 1-*O*-methylguaiacylglycerol, 结构中有 2 个手性碳 (2, 3 位)。其相对构型是通过偶合常数 J 值来确定的, 根据 Kaplan 式计算 $J_{\text{邻}}$ (Hz) = $4.2 - 0.5 \cos \varphi + 4.5 \cos 2\varphi$: $\varphi = 90^\circ$ 时, $J_{\text{邻}}$ 最小; φ 为 0° 或 180° 时 $J_{\text{邻}}$ 最大。故赤式 $J_{\text{邻}} < 6.0$ Hz, 苏式 $J_{\text{邻}} > 6.0$ Hz。绝对构型是通过 CD 谱来确定的, 当苯基手性碳为 *R* 构型时,

在 B_{2u} (1L_b) 吸收带下为正的 Cotton 效应; *S* 构型时为负的 Cotton 效应。

化合物 2 结构中有 2 个手性碳 (2, 3 位)。化合物为油状, 不能用 X-ray 的方法进行测定; 结构中有 4 个醇羟基, 故用 Mosher 法鉴定较困难; 结构中没有发色团, 所以不能用 CD 效应或激子手性等方法来确定其构型; 结构中有 2 组邻二醇结构, 不能直接与金属盐络合进行反应 CD 的方法测定

其构型。综上所述,化合物**2**暂未能确定立体构型,后续研究将进一步进行。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学技术出版社, 1992.
- [2] Qu J L, Yan X J, Li C Y, *et al.* Comparative evaluation of raw and ripe fruits of *Forsythia suspensa* by HPLC-ESI-MS/MS analysis and anti-microbial assay [J]. *J Chromatogr Sci*, 2017, 55(4): 451-458.
- [3] 阎新佳, 温 静, 项 峥, 等. 连翘的化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 644-647.
- [4] 阎新佳, 项 峥, 温 静, 等. 中药连翘的酚酸类化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(2): 105-108.
- [5] 阎新佳, 项 峥, 温 静, 等. 连翘的苯乙醇苷类成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3362-3365.
- [6] Kim K H, Ha S K, Choi S U, *et al.* Phenolic constituents from the twigs of *Euonymus alatus* and their cytotoxic and anti-inflammatory activity [J]. *Planta Med*, 2013, 79(5): 361-364.
- [7] Smith H E. Chiroptical properties of the benzene chromophore. A method for the determination of the absolute configurations of benzene compounds by application of the benzene sector and benzene chirality rules [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(4): 1709-1740.
- [8] 吴立军, 实用有机化合物光谱解析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [9] Yan X J, Wen J, Xiang Z, *et al.* Two new phenolic acids from the fruits of *Forsythia suspense* [J]. *J Asia Nat Prod Res*, 2017, 19(3): 254-259.
- [10] Robinson T V, Pedersen D S, Taylor D K, *et al.* Dihydroxylation of 4-substituted 1, 2-dioxines: A concise route to branched erythro sugars [J]. *J Org Chem*, 2009, 74(14): 5093-5096.