

苦皮藤中一个倍半萜醇酯新活性化合物的结构[△]

河南省科学院化学研究所天然产物室(郑州 450003)

赵天增* 尹卫平** 秦海林 尚玉俊

郑州大学分析测试中心

邹大鹏 康建勋

摘要 从苦皮藤叶中分离得到一个新的倍半萜醇酯化合物。通过光谱和波谱分析,该化合物被推断为 $1\beta, 2\beta, 9\alpha$ -三乙酰氧基- 8α -(2-羟基-异丁酰氧基)-15-苯甲酰氧基- 4α -羟基- β -二氢沉香呋喃。研究了该化合物的结构及立体构型,并对其¹H和¹³CNMR谱信号进行了归属。

关键词 新化合物 结构鉴定 苦皮藤 生物活性

苦皮藤 *Celastrus angulatus* Max. 是我国传统的杀虫植物。民间用其根、皮作蔬菜等农作物的天然无毒杀虫剂,故得名“菜药”、“萝卜药”,研究证明其中所含的生物活性成分主要是 β -二氢沉香呋喃倍半萜多醇酯化合物及其生物碱,这类化合物一般具有强杀虫、抗肿瘤等生理活性^[1~4]。迄今为止,引起化学家和植物学家极大关注的仍是该天然产物有效成分的结构及其活性之间的构效关系,以及该植物资源的开发应用问题。因此, β -二氢呋喃倍半萜酯类化合物的提纯,结构鉴定、生物活性筛选的研究有重要的理论意义和应用前景。笔者报道从苦皮藤叶中分离得到的一个倍半萜醇酯新活性化合物的结构。经紫外、红外、质谱、核磁氢谱、碳谱、及二维谱鉴定,推断证实该化合物结构为 $1\beta, 2\beta, 9\alpha$ -三乙酰氧基- 8α -(2-羟基-异丁酰氧基)-15-苯甲酰氧基- 4α -羟基- β -二氢沉香呋喃六取代倍半萜醇酯,此结构与以前报道的大量该类化合物显著不同是母体骨架上 C_4, C_6 位的特殊变化,即当 C_6 未发生 H 的取代,同时 C_4 位有羟基为首次发现以及羟基异丁酰氧取代基的存在,均引起化合物具有特征的属性,该化合物尚属首次报道,本文对该化合物的结构及波谱数据作了详细的归属。生物活性初步研究表明,该化合物对粘虫 *Mythimna separata*

无明显胃毒活性和拒食作用,而对纹幼虫 *Culex pipiens* 表现出杀虫活性。

化合物 I: 无定形白色粉末, EIMS 给出 $[M-1]^+$ 峰 m/z 633, 结合元素分析确定其分子式为: $C_{32}H_{42}O_{13}$, UV ($CHCl_3$)_{max} (log): 276.4 (3.02), 245.4 (3.09) nm; IR_{max}^{Film} cm^{-1} : 3 500 (羟基), 3 545 (锐峰, 缔合羟基), 1 730 (酯羰基), 1 640, 1 460 (苯环), 1 375 (异丙基), 1 240 (环酯), 890, 715, ¹³CNMR (ppm, $CDCl_3$, 100 MHz) DEPT 提示有 8 个甲基, 3 个亚甲基, 10 个次甲基, 11 个季碳。其中季碳 δ 170.5, 169.3, 169.6, 169.8 和 165.6 为 5 个酯羰基碳吸收信号。 δ 89.1, 52.1, 83.9 和 69.5 分别为 β -二氢沉香呋喃多醇酯类骨架化合物 C_5, C_{10}, C_{11} 和 C_4 的特征吸收峰信号, 3 个亚甲基的化学位移值 δ 64.6, 40.5 和 31.5 被归属为骨架上 C_{15}, C_3 和 C_6 的特征吸收。10 个次甲基在¹³CNMR 的芳烃吸收峰区有一组一取代苯的特征吸收 δ 130.2 ($\times 2$), 128.2 ($\times 2$) 和 133.5; 剩余 5 个次甲基显然为酯取代基的连氧碳和骨架上的第 7 位碳, 化学位移值为 δ 68.3, 68.5, 70.1, 71.7 和 47.9。至此, 该化合物的骨架已得到确认, 与碳谱相对应的¹HNMR (ppm, $CDCl_3$, 100 MHz): 骨架上取代基所连碳上的氢的信号为 4.54, 4.67 (2H, Abq, $J = 12.8$ Hz, C_{15} -

* Address: Zhao Tianzeng, Institute of Chemistry, Henan Academy of Sciences, ZhengZhou

** 联系人

[△]河南省省科委自然科学基金资助课题(97430800)

H), 5.51 (1H, m, C₂-H), 5.58 (1H, d, J=3.2 Hz, C₁-H), 5.60 (1H, d, J=6.4 Hz, C₉-H), 5.69 (1H, dd, J=6.4, 4.0 Hz, C₈-H)。其中 δ 5.58 ppm (1H, d, J=3.2 Hz) 有一个双重峰被归属为 H-1 直立键, 是因此类化合物的 1 位上的 H 均表现为直立键构型^[4], 另外, 苯环上氢的化学位移为 δ 8.06 (2H, d, C_{2',6'}-H), 7.59 (1H, t, C_{4'}-H), 7.46 (2H, t, C_{3',5'}-H) 显示出 AA'BB'C 系统特点。3 个亚甲基除 H-15 以外, 其余 2 个分别为 2.24 (1H, dd, J=14.4, 4.4 Hz, C₃-H), 2.02 (1H, dd, J=14.4, 2.8 Hz, C₃-H), δ 2.59 (1H, dd, J=12.8, 4.8 Hz, C_{6e}-H), δ 2.15 (1H, d, br, J=12.8 Hz, C_{6a}-H)。氢谱的化学位移提供有 8 个甲基的单峰信号: δ 1.24 (峰原来胖, 低, 稀释或 D₂O 后变锐)。1.34, 1.45, 1.58, 1.61, 1.89, 2.08 和 2.27 分别与碳谱甲基信号对应为 20.2, 20.2, 25.1, 25.0, 30.1, 20.8, 21.1, 21.3, 和 30.1。综上分析, 该化合物被推断为 1,2,8,9,15-五取代酯。各取代基在母体骨架上的具体连接位置及立体构型的确定是本文报道的主题。

该化合物红外提示有 2 个羟基, ¹HNMR 发现一个自由羟基连接在母体骨架上的 C_{4a} 位。因为 C₄ 上连接的甲基 (Me-12) 呈单峰, 其化学位移值为 δ 1.61 ppm。对照文献报道 C_{4a} 连接的是一个质子的情况, Me-12 为双峰, 且化学位移多在 δ 1.10~1.25 ppm 之间得到鉴别^[5~7]。这说明该化合物 Me-12 化学位移值受同碳羟基诱导效应的影响, 向低场位移约 0.4~0.5 ppm, 另外没有同碳氢的裂分而呈单峰。同时, C₅, C₁₀ 也受到 C₄-OH 影响, 碳谱化学位移值向高场移动。在此类化合物中, 因为 C₄ 甲基处于 a 键, 故羟基只能是 e 键 α 构型^[6], 另一个羟基为缔合键型, 此缔合羟基利用重水交换和稀释样品浓度后得到确认, 被归属为 2.62 ppm。比较氘代前后氢谱谱图发现, 随着该缔合羟基信号峰的消失, δ 1.24 甲基信号峰由原来的胖、矮形变成锐、强峰。因为 δ 1.24 和 1.34 两个甲基信号归属

为异丙基 2 个甲基信号, 且呈单峰说明异丙基原叔碳上的 H 已被活泼 H 取代, 由此推断缔合羟基肯定位于异丁酰氧基取代基的次甲基上。这时 2 个甲基由于失去邻位氢的裂分而呈单峰存在。在 ¹³CNMR 谱中, 异丁酰氧基上连氧季碳信号为 δ 78.3, 恰证实 (2-羟基)-异丁酰氧基这样一个特征取代基的存在, 受此羟基影响, 异丁酰氧基上 C₁₉ 羰基氧与 C₁₈ 位上羟基的氢可形成分子内氢键而缔合, 组成一个五员环较稳定结构。而异丁酰氧基上的 2 个甲基 Me-16 和 Me-17 受此缔合氢键影响, ¹HNMR 化学位移值略向低场移动约 0.5 ppm, C₁₉ 羰基由于此 α -羟基效应, ¹³CNMR 信号向高场移动约 4~6 个 ppm, EIMS 也证实 (2-羟基)-异丁酰氧基酯的存在。质谱图中有 (2-羟基)-异丁酰氧基碎片离子峰 m/z103 (12.6%) 存在, 有失去一个 2-羟基异丁酰氧基 531 [M-(CH₃)₂C(OH)COO-]⁺, 6.45%) 碎片峰和发生了麦氏重排后失去一个羟基异丁酸分子峰的存在 530 ([M-(CH₃)₂C(OH)COOH]⁺, 6.35%)。

在 HMBC 远程偶合图谱中, δ C 165.6 的峰与 δ H4.54, 4.67 (C₁₅-H), 8.06 和 7.46 (苯环上的氢) 有偶合交叉峰, δ 170.5 与 δ H5.69 (C₈-H) 有偶合交叉峰, 至此确定各取代基的位置即: 15 位苯甲酰氧基, 8 位 (2-羟基)-异丁酰氧基, 4 α -羟基。剩下 3 个乙酰基自然连接在 1 位, 2 位和 9 位。从该化合物的 ¹HNMR 谱中偶合常数 J_{1,2}=3.2 Hz, J_{8,9}=6.4 Hz 和 J_{7,8}=4.0 Hz, 据此可推知骨架化合物上 H-1 和 H-2 为顺式, H-8 和 H-9 也为顺式的 a, e 键关系^[4~5], 根据大量文献报道, 借助于与 C₉ 相邻的 C₁₅ 的化学位移的不同, 可为确定 C₈, C₉ 的立体构型提供可靠的依据。即当 C₁₅ 的化学位移在 δ 60~63 ppm 时, C₉ 取代酯基为 β 构型, (Hax-9), 当 C₁₅ 的化学位移值为 δ 64~66 ppm, C₉ 取代的酯基一定为 α 构型 (Heq-9)。这种取代基的立体学引起的化学位移上的差别为 γ -gauch 效应^[8]。NOESY 谱中也有 Hax-1, Heq-9, Hax-

8, Hax-8 和 Hea-7 相关交叉信号, 所以该化合物的结构被确证。这个新化合物被命名为: 1 β , 2 β , 9 α -三乙酰氧基-8 α -(2-羟基-异丁酰氧基)-15-苯甲酰氧基-4 α -羟基- β -二氢沉香呋喃六取代倍半萜多醇酯。化合物 I 的化学结构式见图 1。

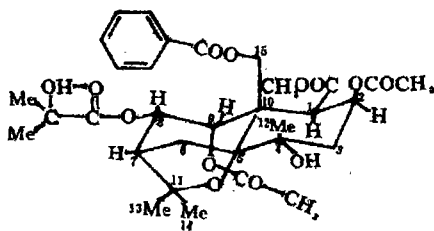


图 1 化合物 I 的化学结构式

该化合物所有 NMR 数据归属详见表 1。

表 I 化合物 I 的 ^1H 和 ^{13}C NMR 化学位移 (δ , ppm, CDCl_3) 的数据

H	δ	J(Hz)	C	δ (DEPT)
1	5.58d	3.2	1	68.3(CH) [*]
2	5.51m		2	68.5(CH) [*]
3	2.24dd	14.4 4.4	3	40.5(CH ₂)
	2.02dd	14.4 2.8		
4-OH	1.70	(br. s.)	4	69.5(C)
5			5	89.1(C)
6	2.59dd	12.8 4.8	6	31.5(CH ₂)
	2.15d	12.8		
7	2.32dd	4.0 4.8	7	47.9(CH)
8	5.69dd	6.4 4.0	8	70.1(CH)
9	5.60d	6.4	9	71.1(CH) [*]
10			10	52.1(CH)
11			11	83.9(C)
12	1.61s		12	30.1(CH ₃)
13	1.58s		13	25.0(CH ₂)
14	1.45s		14	25.1(CH ₃)
15	4.54	ABq12.8	15	64.6(CH ₂)
	4.67			
iBu				
16	1.24s		16	20.2(CH ₃)
17	1.34s		17	20.2(CH ₃)
18-OH	2.62		18	78.3(C)
19			19	170.5(C)
Ac				
20			20	
22	1.89s [*] , 2.08s [*] , 2.27s [*]		22	(CH ₃)20.8; 21.1 [*] 21.3 [*]
24			24	
			21	
			23	(C)169.3 [*] , 169.6 [*] , 169.8 [*]
			25	
Bz				
1'			1'	129.5(C)
2'6'	8.06d	8.0	2'6'	130.2(CH)
4'	7.59(t)	8.0	4'	133.5(CH)
3'5'	7.46(t)	8.0	3'5'	128.3(CH)
7'			7'	165.6(C)

、、*、*、* 表示在同一行内数据可以交换。

1 仪器

UV 用紫外-240 型检测仪, IR 用 PE-580B 检测仪, EIMS、HRMS 用 HP5989A 型质谱仪, ^1H NMR、 ^{13}C HNMR、DEPT、NOESY、HMBC 用 Burkert-400 型核磁共振仪, TMS 为内标。 CDCl_3 作溶剂。旋光谱用 PE-341 型旋光仪。元素分析用 Calo-Erba 1160 元素分析仪。

2 提取和分离

苦皮藤当年(1997 年 5 月)采自河南省洛阳白云山地区。取凉干粉碎的苦皮藤叶 2 kg, 用丙酮在室温下浸泡后渗漉提取浓缩至干, 再用 CHCl_3 -MeOH- H_2O (10 : 2 : 8) 萃取, 然后浓缩有机层, 得到暗绿色的残余物。将此残余物通过氧化铝柱层析脱色, 减压浓缩得到固体混合物 10 g, 进一步用硅胶柱层析, 用环己烷-乙酸乙酯和乙酸乙酯-甲醇 (8 : 2 $\rightarrow$ 6 : 4) 系统作洗脱剂, 梯度洗脱, 至第 12 馏份合并。浓缩后得 30 mg 固体。再经制备薄层纯化, 最终得该化合物为白色无定形粉末 16 mg。

3 化合物的物理数据

化合物 I: 无定形白色粉末(易潮解), $[\alpha]_D^{20} = +0.37^\circ$ (CHCl_3 , c, 0.35), UV: λ_{max} (log): 276.4 (3.02), 245.4 (3.09) nm, IR ν_{max} : 3 500, 3 545, 1 730, 1 640, 1 460, 1 375, 1 240, 890, 715 cm^{-1} . EIMS m/z: 634 ($[\text{M}]^+$, 21%), 615 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{H}]^+$, 34%), 573 ($[\text{633}-\text{C}(\text{OH})-(\text{CH}_3)_2]^+$, 17.9%), 513 ($[\text{573}-\text{AcOH}]^+$, 7.1%), 487 ($[\text{591}-(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{OH})-\text{COOH}]^+$, 4.3%), 453 ($[\text{513}-\text{AcOH}]^+$, 23.3%) 和 365 ($[\text{409}-\text{AcOH}]^+$, 5.6%), 131 (95%), 105 ($[\text{Bz}]^+$, 100%) 基峰。EIMS: $[\text{M}]^+$ 634, $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_{13}$ 。元素分析: C: 60.57%, H: 6.77% (理论值: C: 60.75%, H: 6.67%)。 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据见表 1。HRMS $[\text{M}-2]^+$ 632. 2 545 (理论值: 632.2469)。

致谢: 中科院上海有机化学研究所质谱室测定该化合物分子量和 HRMS; 南开大学

元素有机化学国家重点实验室测试杀虫活性。

参考文献

1 刘吉开,等. 波谱学杂志,1992,9(3):289

2 涂永强,等. 化学学报,1991,49:1014

3 Tu YQ,*et al.* J Nat Prod,1990,53:603

4 Yoshihisa,*et al.* J Nat Prod,1993,56(6):815

5 Sang H, *et al.* Phytochemistry,1991,30:1547

6 Wang Yanghong,*et al.* J Nat Prod,1997,60:178

7 Sang H,*et al.* Magnetic Resonance in Chemistry,1991,29:650

8 赵天增. 核磁共振碳谱·郑州:河南科技出版社,1992:75

(1998-07-01 收稿)

A Novel Bioactive Sesquiterpene Polyol Ester from Angled Bittersweet Leaves(*Celastrus angulatus*)

Zhao Tianzeng, Zou Dapeng, Yin Weigping, *et al.* (Laboratory of Natural Products, Institute of Chemistry, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450003)

Abstract A new sesquiterpene polyol ester was isolated from the leaves of *Celastrus angulatus* Maxim. The structure of the compound and its stereo configuration was established mainly on the basis of 1D, 2D NMR and spectroscopic analysis as 1β, 2β, 9α-triacetoxy-8α-(2-hydroxy-isobutyryoxy)-15-benzoyloxy-4α-hydroxy-β-dihydroagarofuran.

Key words *Celastrus angulatus* Maxim. dihydroagarofuran sesquiterpene polyol ester

肉苁蓉化学成分的研究

中国医学科学院
中国协和医科大学
辽宁中医学院中药系

药用植物研究所(北京 100094)

徐朝晖* 杨峻山 吕瑞绵
杨松松

摘要 从列当科植物肉苁蓉 *Cistanche deserticola* 中分得 10 个化合物,通过理化常数、光谱数据及 X-衍射分别鉴定为苁蓉素(I)、梓醇(II)、丁香苷(III)、红景天苷(IV)、2,5-二氧-4-咪唑烷基-氨基甲酸(V)、甘露醇(VI)、硬脂酸(VII)、β-谷甾醇(VIII)、胡萝卜苷(IX)和甜菜碱(X)。其中 V 为新的天然产物,II 为首次从本属植物中分得。I、III、IV 为首次从该种植物中分得。

关键词 肉苁蓉 列当科 化学成分 2,5-二氧-4-咪唑烷基-氨基甲酸

肉苁蓉 *Cistanche deserticola* Y.C. Ma 系列当科鳶苁蓉属植物肉苁蓉的干燥肉质茎,为《中国药典》记载的中药肉苁蓉正品。具有补肾阳、益精血、润肠通便之功效。临床常用于治疗腰膝痿软、阳痿、女子不孕、肠燥便秘等症。其药理和化学成分研究也曾有所报道^[1]。我们从内蒙古阿拉善盟产肉苁蓉的乙醇提取物中分得 10 个化合物,根据理化常数,光谱数据及 X-衍射分别鉴定为苁蓉素

(cistanin, I)、梓醇(catalpol, II)、丁香苷(syringin, III)、红景天苷(salidroside, IV)、2,5-二氧-4-咪唑烷基-氨基甲酸〔(2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)-carbamic acid, V〕、甘露醇(D-mannitol, VI)、硬脂酸(stearic acid, VII)、β-谷甾醇(β-sitosterol, VIII)、胡萝卜苷(daucosterol, IX)、甜菜碱(betaine, X)。

化合物 V 为无色透明块状结晶(水),mp 244℃~246℃,易溶于水,微溶于甲醇,与茚

* Address: Xu Zhanhui, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing

徐朝晖 男,1992年毕业于安徽中医学院中药系,获药理学学士学位。1997年于中国医学科学院药用植物研究所获生物学硕士学位。现在辽宁中医学院攻读药学博士学位,主要研究方向为天然产物化学,现正从事国家“九·五”攻关课题“中药牛蒡子质量标准规范化”的研究工作。