

• 化学成分 •

接骨木中 1 个新的降三萜成分

许蒙蒙^{1,2}, 段莹辉^{3,4}, 戴毅^{3,4}, 王振中^{2,5}, 萧伟^{2,5*}, 姚新生^{3,4*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

3. 暨南大学 中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632

4. 广东省中药药效物质基础及创新药物研究重点实验室, 广东 广州 510632

5. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 研究接骨木 *Sambucus williamsii* 茎枝的化学成分。方法 采用 D-101 大孔吸附树脂、硅胶、ODS、Sephadex LH-20、Toyopearl HW-40 和 RP-HPLC 等色谱分离手段进行分离纯化, 根据化合物的理化性质和波谱数据鉴定其结构。结果 从接骨木茎枝 60%乙醇提取物中分离得到 6 个化合物, 分别鉴定为 23-羟基-3-羰基-28-去甲基-12, 16-二烯齐墩果烷 (1)、3-羰基齐墩果酸 (2)、齐墩果酸 (3)、白桦酸 (4)、棕榈酸 (5)、正二十八醇 (6)。结论 化合物 1 为 1 个新的降三萜类化合物, 命名为接骨木烷 A; 化合物 2 和 6 为首次从该植物中分离得到。

关键词: 接骨木; 降三萜类; 接骨木烷 A; 3-羰基齐墩果酸; 白桦酸

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)19-2639-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.19.001

A new nortriterpenoid from *Sambucus williamsii*

XU Meng-meng^{1,2}, DUAN Ying-hui^{3,4}, DAI Yi^{3,4}, WANG Zhen-zhong^{2,5}, XIAO Wei^{2,5}, YAO Xin-sheng^{3,4}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

3. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China

4. Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of TCM and New Drugs Research, Guangzhou 510632, China

5. Jangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents in 60% ethanol extract from the stems of *Sambucus williamsii*. **Methods** Six compounds were isolated and purified by macroporous resin D-101, silica gel, Sephadex LH-20, Toyopearl HW-40, ODS column chromatographies, and RP-HPLC. **Results** Their structures were elucidated by spectroscopic methods and identified as 23-hydroxy-3-oxo-28-nor-12, 16-dien oleanane (1), 3-oxo-oleanolic acid (2), oleanolic acid (3), betulinic acid (4), palmitic acid (5), and 1-octacosanol (6). **Conclusion** Compound 1 is a new nortriterpenoid named sambucusan A. Compounds 2 and 6 are isolated from this plant for the first time.

Key words: *Sambucus williamsii* Hance; nortriterpenoids; sambucusan A; 3-oxo-oleanolic acid; betulinic acid

接骨木 *Sambucus williamsii* Hance 为忍冬科接骨木属植物, 别名续骨木、九节风、接骨丹、接骨草等, 味甘、苦, 性平, 无毒, 归肝经^[1]。其分布于我国东北、华北、华中及四川、云南等地, 其根

及根皮、叶、花均供药用。作为常用中药, 接骨木具有接骨续筋、活血止痛、祛风利湿的作用^[2]。目前, 关于接骨木的化学成分报道主要为木脂素类、三萜类、酚酸类及环烯醚萜类^[3-6]。本课题组前期对接骨

收稿日期: 2013-06-21

基金项目: 国家“重大新药创制”——现代中药创新集群与数字制药技术平台 (2013ZX09402203)

作者简介: 许蒙蒙 (1989—), 女, 河南洛阳人, 南京中医药大学 2011 级硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。

Tel: 15018498407 E-mail: xumeng591@163.com

*通信作者 萧伟 Tel: (0518)85522009 E-mail: wzhhz-nj@vip.tom.com

姚新生 Tel: (020)85225849 E-mail: tyaoxs@jnu.edu.cn

木的研究中发现,其60%乙醇提取物具有抗骨质疏松的活性^[6],对其进行深入的化学成分研究,从中分离得到了6个化合物,分别鉴定为23-羟基-3-羰基-28-去甲基-12,16-二烯齐墩果烷(23-hydroxy-3-oxo-28-nor-12,16-dien oleanane, **1**)、3-羰基齐墩果酸(3-oxo-oleanolic acid, **2**)、齐墩果酸(oleanolic acid, **3**)、白桦酸(betulinic acid, **4**)、棕榈酸(palmitic acid, **5**)、正二十八醇(1-octacosanol, **6**)。化合物**1**为一个新的降三萜类化合物,命名为接骨木烷A。化合物**2**和**6**为首次从该植物中分离得到。

1 仪器与材料

LCQ Advantage MAX 质谱仪(美国 Finnigan 公司), Synapt G2 质谱仪(美国 Waters 公司), Avance-300/400 超导核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司), Varian 制备型高效液相色谱。制备高效液相色谱柱为 C₁₈ 柱(250 mm×21.2 mm, 5 μm, Welch)。薄层硅胶 GF254 和柱色谱硅胶(青岛海洋化工厂),薄层色谱用硅胶 GF254(烟台化学工业研究所), D101 大孔树脂(天津), ODS(日本 YMC 公司), Sephadex LH-20 填料(瑞典 Pharmacia 公司), Toyopearl HW-40 填料(Toyo Soda MFG 公司), 色谱纯甲醇(山东禹王有限公司), 分析纯化学试剂(天津富宇精细化工有限公司)。

实验用药材采自于辽宁本溪市草河口镇,由沈阳药科大学路金才教授鉴定为 *Sambucus williamsii* Hance 的茎枝,标本保存于暨南大学药学院中药及天然药物研究所。

2 提取与分离

接骨木干燥茎枝 82 kg 经适当粉碎,用 60%乙醇加热回流提取 3 次,每次 2 h,合并提取液,冷冻干燥得接骨木提取物粉末(3 825 g)。以适量水混悬后,经 D101 大孔树脂柱色谱分离,乙醇-水(0:100、30:70、50:50、95:5)梯度洗脱得到 4 个部分 JG-A~JG-D。合并 JG-C 和 JG-D 两部分,取其中 100.0 g 经 ODS 柱色谱分离,甲醇-水梯度洗脱(50:50、70:30、100:0)得到 3 个流分 C-1、C-2、C-3。C-3(32.0 g)进行硅胶柱色谱分离,环己烷-丙酮梯度洗脱得到 15 个亚流分(C3A-C3O)。亚流分 C3D 经过 ODS 中低压柱色谱,甲醇洗脱部分经 Toyopearl HW-40 柱色谱,甲醇洗脱部分中析出结晶,得到化合物**6**(9.5 mg)。亚流分 C3G 经过 ODS 中低压柱色谱分离,90%甲醇-水洗脱部分经 Sephadex LH-20 柱色谱分离及 HPLC 制备(90%甲醇)得到

化合物**2**(5.9 mg)和**5**(14.5 mg);甲醇洗脱部分经 Sephadex LH-20 柱色谱分离及 HPLC 制备(100%甲醇)得到化合物**1**(5.9 mg)。亚流分 C3K 经过 ODS 中低压柱色谱分离,80%甲醇-水洗脱部分经硅胶柱色谱、HW-40 柱色谱及 HPLC 制备(88%甲醇),得到化合物**3**(20.8 mg)和**4**(26.1 mg)。

3 结构鉴定

化合物**1**:白色粉末,10%香草醛-浓硫酸溶液显色呈紫红色斑点。HR-ESI-MS 给出 m/z : 425.341 1 $[M+H]^+$,提示化合物的分子式为 C₂₉H₄₄O₂,不饱和度为 8。根据 ¹³C-NMR 和 DEPT-135 谱可知,该结构中包含 6 个角甲基碳信号、9 个 sp³ 杂化亚甲基碳信号、3 个 sp³ 杂化次甲基碳信号、5 个季碳信号、1 个酮羰基碳信号、1 个连氧亚甲基碳信号、4 个烯炔碳信号,提示该化合物为含 2 个双键的降五环三萜类化合物。¹H-NMR 谱中,δ 5.43 (1H, t, J =3.0 Hz, H-12), 5.38 (1H, m, H-16) 处显示为 2 组烯氢信号; 3.58 (1H, d, J =10.7 Hz, H-23), 3.36 (1H, d, J =10.7 Hz, H-23) 显示为连氧亚甲基上 2 个氢信号; 6 个角甲基氢信号 δ 1.13 (3H, s, H-27), 1.07 (3H, s, H-25), 1.04 (3H, s, H-29), 1.01 (3H, s, H-26), 0.93 (3H, s, H-24), 0.88 (3H, s, H-28), 进一步推断该化合物为齐墩果烷型降五环三萜化合物。该化合物的结构进一步通过 ¹H-¹H COSY、HSQC、HMBC(图 1)谱得到确证。其中连氧亚甲基的位置可由 HMBC 谱及文献数据^[7]确定为 C-23 位。¹H-¹H COSY 谱中,δ 2.01 (2H, m, H-11) 与 δ 5.43 (1H, t, J =3.0 Hz, H-12) 和 δ 1.73 (1H, m, H-9) 相关,可确定 1 个双键位于 C-12; δ 1.69 (2H, m, H-15) 与 δ 5.38 (1H, m, H-16) 相关,可确定另一个双键位于 C-16,由此可进一步确定该化合物 C-28 位缺失。具体核磁数据归属见表 1。综合上述分析,经文献检索,确定化合物**1**为 23-羟基-3-羰基-28-去甲基-12,16-二烯齐墩果烷,为一新的降三萜类化合物,命名为接骨木烷 A。

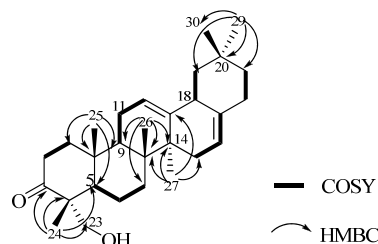


图 1 化合物**1**主要的 ¹H-¹H COSY 和 HMBC 相关
Fig. 1 Key ¹H-¹H COSY and HMBC correlations of compound 1

表1 化合物1的¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) 和¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) 数据
Table 1 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) and ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) data of compound 1

碳位	δ _C	δ _H	碳位	δ _C	δ _H
1	39.2	1.95 (2H, m)	16	118.3	5.38 (1H, m)
2	36.9	2.47 (2H, m)	17	138.2	
3	220.2		18	39.8	2.73 (1H, m)
4	53.6		19	52.8	1.44 (2H, m)
5	48.4	2.03 (1H, m)	20	32.6	
6	20.7	1.48 (2H, m)	21	41.2	1.42 (2H, m)
7	34.3	1.76 (2H, m)	22	32.4	2.10 (2H, m)
8	44.3		23	68.4	3.58 (1H, d, <i>J</i> = 10.7 Hz)
9	48.2	1.73 (1H, m)			3.36 (1H, d, <i>J</i> = 10.7 Hz)
10	37.6		24	18.1	0.93 (3H, s)
11	24.7	2.01 (2H, m)	25	16.4	1.07 (3H, s)
12	122.6	5.43 (1H, t, <i>J</i> = 3.0 Hz)	26	18.3	1.01 (3H, s)
13	144.6		27	24.8	1.13 (3H, s)
14	39.9	1.69 (2H, m)	29	33.6	0.88 (3H, s)
15	31.5		30	24.3	1.04 (3H, s)

化合物 **2**: 白色无定形粉末。ESI-MS *m/z*: 477.5 [M+Na]⁺, 931.4 [2M+Na]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.28 (1H, brs, H-12), 2.82 (1H, dd, *J* = 3.8, 13.7 Hz, H-18), 1.13, 1.06, 1.03, 1.01, 0.91, 0.89, 0.79 (各 3H, s, 7×-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 39.5 (C-1), 34.3 (C-2), 217.8 (C-3), 47.7 (C-4), 55.6 (C-5), 19.8 (C-6), 32.4 (C-7), 39.3 (C-8), 47.1 (C-9), 37.0 (C-10), 23.2 (C-11), 122.6 (C-12), 143.9 (C-13), 42.0 (C-14), 27.9 (C-15), 23.8 (C-16), 46.8 (C-17), 41.3 (C-18), 46.1 (C-19), 30.9 (C-20), 34.0 (C-21), 32.6 (C-22), 26.7 (C-23), 21.7 (C-24), 15.2 (C-25), 17.2 (C-26), 26.0 (C-27), 183.6 (C-28), 33.2 (C-29), 23.7 (C-30)。以上数据与文献报道一致^[8], 故鉴定化合物 **2** 为 3-羧基齐墩果酸。

化合物 **3**: 白色无定形粉末。ESI-MS *m/z*: 935.7 [2M+Na]⁺。该化合物的波谱数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **3** 为齐墩果酸。

化合物 **4**: 白色粉末。ESI-MS *m/z*: 911.4 [2M-H]⁻。该化合物的波谱数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **4** 为白桦酸。

化合物 **5**: 白色粉末。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.33 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H-2), 1.61 (2H, m, H-3), 1.23 (24H, m, H-4~15), 0.86 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, H-16); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 179.7 (C-1), 34.2 (C-2), 24.9 (C-3), 32.1~22.9 (C-4~15), 14.3 (C-16)。以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **5** 为棕榈酸。

化合物 **6**: 白色粉末。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.62 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H-1), 2.32 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H-2), 1.54 (2H, m, H-3), 1.23 (48H, brs, H-4~27), 0.86 (3H, t, *J* = 6.5 Hz, H-28)。以上数据与文献报道一致^[11], 故鉴定化合物 **6** 为正二十八醇。

参考文献

- [1] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [3] 杨序娟. 接骨木中抗骨质疏松活性成分的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.
- [4] 韩 华. 接骨木根皮促进骨折愈合有效部位化学成分和药理作用研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2006.
- [5] 欧阳富. 接骨木中抗骨质疏松生物活性成分的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [6] 肖辉辉. 接骨木抗骨质疏松活性成分的深入研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2011.
- [7] 王祝举, 赵玉英, 陈雅妍, 等. 夏枯草属植物三萜类化学成分及¹³C-NMR波谱特征 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(6): 463-470.
- [8] 冯 静, 冯志毅, 王君明, 等. 女贞子中三萜类化合物研究 [J]. 中药材, 2011, 34(10): 1540-1544.
- [9] 邓芳叶, 王国才, 叶文才, 等. 理肺散化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 861-865.
- [10] 袁永亮, 叶丹丹, 梁会娟, 等. 河南狭苞囊吾化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1270-1272.
- [11] 吕泰省, 易杨华, 袁红英, 等. 铁刀木中一个新的色酮苷 [J]. 药学学报, 2003, 38(2): 113-115.