

红大戟中的 1 个新降碳三萜

赵峰¹, 马丽², 孙居锋¹, 韩景田¹, 王垣芳¹, 张树平^{1*}

1. 滨州医学院药学院 山东省医药卫生天然药物重点实验室, 山东 烟台 264003

2. 烟台市口腔医院, 山东 烟台 264001

摘要: 目的 研究茜草科植物红大戟 *Knoxia valerianoides* 根的化学成分。方法 应用硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 柱色谱和半制备型反相高效液相色谱等方法进行分离和纯化, 通过 MS、NMR 等波谱数据鉴定化合物的结构。结果 从红大戟干燥根的 95%乙醇提取物中分离得到 1 个降碳三萜, 结构鉴定为 3-氧代-2, 19-二羟基-24-降乌苏-1, 4, 12-三烯-28-酸(1)。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为红大戟酸 A。

关键词: 红大戟; 茜草科; 降碳三萜; 3-氧代-2, 19-二羟基-24-降乌苏-1, 4, 12-三烯-28-酸; 红大戟酸 A

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)01-0028-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.01.005

A new nor-triterpenoid from root tubers of *Knoxia valerianoides*

ZHAO Feng¹, MA Li², SUN Ju-feng¹, HAN Jing-tian¹, WANG Yuan-fang¹, ZHANG Shu-ping¹

1. Shandong Province Medical and Health Key Laboratory of Natural Medicines, Pharmacy Department, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

2. Yantai Stomatological Hospital, Yantai 264001, China

Abstract: **Objective** To investigate the chemical constituents from the root tubers of *Knoxia valerianoides*. **Methods** The constituents were isolated and purified by using a combination of chromatographic techniques including column chromatography over silica gel, Sephadex LH-20, and reverse-phase HPLC. The structures were identified by spectroscopic analyses including MS, and NMR. **Results** A new nor-triterpenoid was isolated from the ethanol extract in the dried root rubers of *K. valerianoides*, and its structure was identified as 3-oxo-2, 19-dihydroxy-24-nor-urs-1, 4, 12-trien-28-oic acid (1). **Conclusion** Compound 1 is a new compound named knoxivalic acid A.

Key words: *Knoxia valerianoides* Thorel ex Pitard; Rubiaceae; nor-triterpenoid; 3-oxo-2, 19-dihydroxy-24-nor-urs-1, 4, 12-trien-28-oic acid; knoxivalic acid A

红大戟 *Knoxia valerianoides* Thorel ex Pitard 为茜草科红芽大戟属植物, 多年生草本, 分布于我国南部广东、广西等多个省份; 其块根入药, 有泻水逐饮、攻毒消肿散结的功效; 主治水腫、腹脹、痰饮积聚等症, 有微毒^[1]。红大戟主要含有蒽醌类成分^[2-6], 前期研究也从该植物中得到三萜类、甾酮类、木脂素类、香豆素类成分^[7]。体外药理活性筛选中, 蒽醌类成分表现出抑制晚期糖基化终末产物的形成, 抑制醛糖还原酶^[3], 以及抑制巨噬细胞分泌 NO^[4]的作用。本实验从该植物乙醇提取物的醋酸乙酯萃取部分得到 1 个三萜类成分, 通过波谱分析和对比文献数据确定化合物为 3-氧代-2, 19-二羟基-

24-降乌苏-1, 4, 12-三烯-28-酸(1), 化合物 1 为 1 个新降碳三萜, 命名为红大戟酸 A, 结构见图 1。

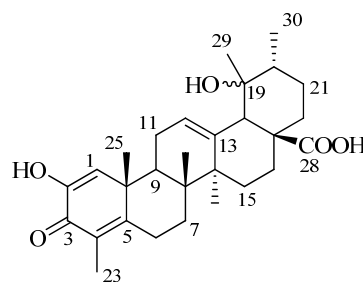


图 1 化合物 1 的结构

Fig. 1 Structure of compound 1

收稿日期: 2013-08-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31170321); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2011HL067); 滨州医学院校启动基金资助项目(BY2010KYQD12)

作者简介: 赵峰(1982—), 男, 博士, 滨州医学院讲师, 从事中草药活性成分研究。Tel: (0535)6913406 E-mail: zhaofeng2015@163.com

*通信作者 张树平 Tel: (0535)6913406 E-mail: bzmc_edu@163.com

1 仪器与材料

Inova—500 核磁共振仪 (Varian 公司); Autospec-Ultima E TOF 型质谱仪 (Micromass 公司); 柱色谱硅胶为青岛海洋化工厂产品; 制备及分析薄层色谱板为烟台江友硅胶发展有限公司产品; 凝胶 Sephadex LH-20 为 Amersham Pharmacia 公司产品; Agilent HP1100 型高效液相色谱仪, 反相 C₁₈ (250 mm×20 mm, 5 μm); 所用试剂均为分析纯或色谱纯。

红大戟药材购自河北省安国中药市场, 于 2006 年采自云南大理, 经中国医学科学院药物研究所马林副研究员鉴定为红大戟 *Knoxia valerianoides* Thorel ex Pitard 的干燥块根。

2 提取与分离

红大戟的干燥块根 20 kg, 粉碎后用 95%乙醇于 40 kHz 超声提取 3 次, 每次 30 min, 提取液合并, 减压回收溶剂得浸膏 3.9 kg。浸膏分散于 4 L 水中, 用等体积醋酸乙酯萃取 3 次, 减压回收溶剂后得到醋酸乙酯萃取部分 400 g 和水部分 3.5 kg。醋酸乙酯萃取部分 (400 g) 经硅胶柱色谱分离, 石油醚-丙酮梯度洗脱, 薄层色谱检测, 合并组成相似的洗脱液, 浓缩后得到 9 个部分 Fr. 1~9。Fr. 6 (30 g) 经硅胶柱色谱分离, 氯仿-甲醇梯度洗脱, 薄层色谱检测, 合并组成相似洗脱液得到 7 个小部分。Fr. 6-5 (1.5 g) 经凝胶 Sephadex LH-20 色谱 (氯仿-甲醇 1:1) 分离, 薄层色谱检测, 合并相似洗脱液得到 10 个小部分。Fr. 6-5-5 再经 HPLC 半制备色谱纯化得到化合物 1 (1 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 白色无定形粉末, $[\alpha]_D^{20} +74^\circ$ (c 0.2, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 467.278 6 $[M-H]^-$, 给出其分子式为 C₂₉H₄₀O₅, 不饱和度为 10; 红外光谱显示有羟基 (3 290 cm⁻¹) 和共轭羰基 (1 692 和 1 617 cm⁻¹) 的特征吸收峰。¹H-NMR (500 MHz, C₅D₅N) 谱给出 6 个角甲基质子信号 [1 个呈双峰 (δ_H 1.09, d, $J=6.5$ Hz), 其余为单峰 (δ_H 1.19, 1.28, 1.39, 1.50, 2.11)], 1 个烯氢信号 (δ_H 5.59, brs, H-12), 结合 ¹³C-NMR (125 MHz, C₅D₅N) 中 δ_C 127.7, 140.3 的烯碳特征信号, 推断化合物 1 为具有 urs-12-ene 基本骨架的三萜。氢谱还给出 1 个烯氢信号 (δ_H 6.52, s, H-1), 碳谱共显示 29 个碳信号, 结合 DEPT 谱确定高场区碳信号有 6 个甲基、7 个亚甲基、3 个次甲基、5 个季碳, 其中 1 个为连氧季碳 (δ_C 72.5); 低场区

碳信号表明结构中有 1 个共轭羰基 (δ_C 182.3), 1 个羧羰基 (δ_C 180.7), 除 12 位烯键外, 还有 2 个烯键 (δ_C 126.6, 126.8, 146.7, 165.6)。通过 HMQC 谱对直接相连的碳氢信号进行归属 (表 1)。在 HMBC 谱 (图 2) 中, H-18 (δ_H 3.03, s) 与 C-12 (δ_C 127.7)、C-13 (δ_C 140.3)、C-14 (δ_C 43.0)、C-17 (δ_C 48.4)、C-19 (δ_C 72.5)、C-28 (δ_C 180.7) 及 C-29 (δ_C 26.9) 相关, 30-CH₃

表 1 化合物 1 的 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 数据

Table 1 ¹H-NMR and ¹³C-NMR data of compound 1

碳位	δ_H	δ_C (DEPT)
1	6.52 (1H, s)	126.6 (CH)
2		146.7 (qC)
3		182.3 (qC)
4		126.8 (qC)
5		165.6 (qC)
6	2.25 (1H, m)	25.2 (CH ₂)
	2.65 (1H, m)	
7	1.59 (2H, m)	35.2 (CH ₂)
8		40.5 (qC)
9	2.19 (1H, m)	45.4 (CH)
10		43.9 (qC)
11	2.30 (2H, m)	26.0 (CH ₂)
12	5.59 (1H, brs)	127.7 (CH)
13		140.3 (qC)
14		43.0 (qC)
15	1.24 (1H, m)	29.6 (CH ₂)
	2.03 (1H, m)	
16	2.30 (1H, m)	26.3 (CH ₂)
	3.05 (1H, m)	
17		48.4 (qC)
18	3.03 (1H, s)	54.8 (CH)
19		72.5 (qC)
20	1.48 (1H, m)	42.3 (CH)
21	1.82 (2H, m)	26.9 (CH ₂)
22	2.18 (2H, m)	38.3 (CH ₂)
23	2.11 (3H, s)	10.9 (CH ₃)
24		
25	1.19 (3H, s)	21.5 (CH ₃)
26	1.28 (3H, s)	16.9 (CH ₃)
27	1.50 (3H, s)	24.0 (CH ₃)
28		180.7 (qC)
29	1.39 (3H, s)	26.9 (CH ₃)
30	1.03 (3H, d, $J=7.0$ Hz)	16.7 (CH ₃)

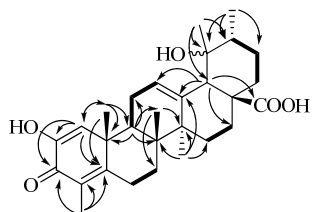


图2 化合物1的主要HMBC及 ^1H - ^1H COSY相关
Fig.2 Key HMBC and ^1H - ^1H COSY correlations of compound 1

(δ_{H} 1.03, d, $J = 7.0$ Hz) 与 C-19、C-20 (δ_{C} 42.3) 及 C-21 (δ_{C} 26.9) 相关, 综合以上数据确证羟基取代在 19 位, 羧基位于 28 位。23- CH_3 的质子信号的化学位移为 δ_{H} 2.11, 表明其与烯键相连, HMBC 谱中, 23- CH_3 与 C-3 (δ_{C} 182.3)、C-4 (δ_{C} 126.8)、C-5 (δ_{C} 165.7) 远程相关, H-1 (δ_{H} 6.52) 与 C-2 (δ_{C} 146.8)、C-3、C-5、C-10 (δ_{C} 43.9)、C-25 (δ_{C} 21.5) 远程相关, 25- CH_3 (δ_{H} 1.19) 与 C-1 (δ_{C} 126.6)、C-5、C-9 (δ_{C} 45.4)、C-10 远程相关, 表明 A 环为 2-羟基-1, 4-二烯-3-酮结构, 与从柿属植物 *Diospyros decandra* Lour. 树皮中得到的 diospyric acid C^[8]相同。化合物 1 的核磁数据也与 diospyric acid C 的相似, 差异是化合物 1 的 C-22 (δ_{C} 38.3) 没有羟基取代。通过 ^1H - ^1H COSY 和 HMBC 谱对其他信号进行归属 (表 1), 19-OH 的构型有待进一步确证, 因此, 化合物 1 的结构为 3-氧代-2, 19-二羟基-24 降乌苏-1, 4, 12-三烯-28-酸。

天然来源 A 环为 2-羟基-1, 4-二烯-3-酮结构的乌苏烷型降碳三萜报道较少, Nareeboon 等^[8]推测 A

环为该结构单元的三萜可能是 2, 3-裂环-24-降三萜类的生源前体。

参考文献

- [1] 中国科学院华南植物研究所. 中国植物志 (第 71 卷, 第 2 分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1999.
- [2] Zhang Z, Jiang S H, Zhu D Y, *et al.* Anthraquinones from *Knoxia valerianoides* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(3): 765-768.
- [3] Yoo N H, Jang D S, Lee Y M, *et al.* Anthraquinones from the roots of *Knoxia valerianoides* inhibit the formation of advanced glycation end products and rat lens aldose reductase *in vitro* [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(2): 209-214.
- [4] Zhao F, Wang S J, Lin S, *et al.* Anthraquinones from the Roots of *Knoxia valerianoides* [J]. *J Asia Nat Prod Res*, 2011, 13(11): 1023-1029.
- [5] Zhao F, Wang S J, Lin S, *et al.* Natural and unnatural anthraquinones isolated from the ethanol extract of the roots of *Knoxia valerianoides* [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2012, 2(3): 260-266.
- [6] 赵峰, 王素娟, 吴秀丽, 等. 红大戟中的蒽醌类化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2980-2986.
- [7] 赵峰, 王素娟, 吴秀丽, 等. 红大戟中的非蒽醌类化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(14): 2092-2099.
- [8] Nareeboon P, Kraus W, Beifuss U, *et al.* Novel 24-nor-, 24-nor-2, 3-seco-, and 3, 24-dinor-2, 4-seco-ursane triterpenes from *Diospyros decandra*: evidences for ring A biosynthetic transformations [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(23): 5519-5526.