

• 化学成分 •

宽叶缬草中 1 个新的环烯醚萜类化合物

王金鑫¹, 韩竹箴², 李慧梁¹, 张卫东^{1*}

1. 第二军医大学药学院, 上海 200433

2. 上海中医药大学中药研究所, 上海 201203

摘要: 目的 研究缬草属植物宽叶缬草 *Valeriana officinalis* var. *latifolia* 的化学成分。方法 采用硅胶柱色谱、反相柱色谱、Sephadex LH-20、薄层制备色谱等色谱法对宽叶缬草根中的化学成分进行分离纯化, 应用质谱、核磁等波谱技术和化学方法鉴定化合物的结构。结果 从宽叶缬草 95%乙醇提取物的醋酸乙酯部位分离得到 6 个化合物, 分别鉴定为环烯醚萜类化合物 valeriridoid P (1), 马榄烷型倍半萜类化合物 dihydroxymaaliane (2)、madolin F (3), 双环吉玛烷型倍半萜类化合物 madolin A (4)、volvalerenal B (5)、kissoone A (6)。结论 化合物 1 为罕见的含有 2 个氧桥的环烯醚萜类新化合物, 化合物 2~4 为该属植物中首次分得, 化合物 6 为该植物中首次分得。

关键词: 宽叶缬草; 环烯醚萜; 倍半萜; valeriridoid P; dihydroxymaaliane; madolin A

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)01-0011-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.01.003

A new iridoid from *Valeriana officinalis* var. *latifolia*WANG Jin-xin¹, HAN Zhu-zhen², LI Hui-liang¹, ZHANG Wei-dong¹

1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: **Objective** To investigate the chemical constituents in the roots of *Valeriana officinalis* var. *latifolia* collected from Guizhou province, China. **Methods** The compounds 1—6 were separated and purified by column chromatography with silica gel, RP C₁₈, Sephadex LH-20, and preparative TLC. Their structures were elucidated on the basis of spectroscopic (MS, NMR, etc) methods and chemical evidences. **Results** Six compounds were isolated from ethyl acetate fractions of 95% ethanol extract of the root of *V. officinalis* var. *latifolia* and identified as iridoids: valeriridoid P (1); dihydroxymaaliane (2), and madolin F (3); madolin A (4), volvalerenal B (5), and kissoone A (6), respectively. **Conclusion** Compound 1 is a new iridoid with two oxo-bridges, and compounds 2—6 are known compounds.

Key words: *Valeriana officinalis* L. var. *latifolia* Miq.; iridoids; sesquiterpenes; valeriridoid P; dihydroxymaaliane; madolin A

宽叶缬草 *Valeriana officinalis* L. var. *latifolia* Miq. 又名阔叶缬草, 是败酱科 (Valerianaceae) 缬草属 *Valeriana* Linn. 植物, 在我国主要分布于贵州、四川、云南地区, 其中贵州地区产量较大。其以根和根茎入药, 性味辛、苦、温, 主要用于清热止泻、宁心安神、理气止痛、祛风除湿等。现代药理学研究表明宽叶缬草具有镇静、解痉、调血脂、抗氧化、保护肾脏等作用^[1]。近年来有关宽叶缬草的化学成分研究较多, 其化学成分主要有挥发油类、环烯醚

萜类、生物碱类、黄酮类以及其他一些成分。本课题组前期对宽叶缬草 95%乙醇提取物的醋酸乙酯部位进行了系统分离^[2-4], 本实验从醋酸乙酯部位中分离得到 6 个化合物, 分别鉴定为 valeriridoid P (1)、dihydroxymaaliane (2)、madolin F (3)、madolin A (4)、volvalerenal B (5)、kissoone A (6)。其中化合物 1 为罕见的含有 2 个氧桥结构的新型环烯醚萜类成分, 2、3 为马榄烷型倍半萜, 4~6 为双环吉玛烷型倍半萜。化合物 2~4 为本属植物中首次分得,

收稿日期: 2014-10-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473109)

作者简介: 王金鑫 (1990—), 男, 硕士研究生, 天然药物化学专业。Tel: 18321785562 E-mail: jxwang2013@126.com

*通信作者 张卫东, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药及天然药物活性成分的发现及其化学生物学研究。E-mail: wdzhangy@hotmail.com

化合物 **6** 为本植物中首次分得。

1 仪器与材料

柱色谱硅胶 (200~300 目) 和薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ (烟台江友硅胶开发有限公司); Sephadex LH-20 (40~70 μm) 填料 (美国 GE 公司), ODS 填料 (日本 YMC 公司); 薄层色谱制备板 (烟台江友硅胶开发有限公司); ASCEND 500 MHz 核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司); Agilent LC/MSD 和 Agilent Q-TOF 高分辨质谱仪 (美国 Agilent 公司); Bruker FTIR Vector 22 红外光谱仪 (瑞士 Bruker 公司); Shimadzu UV-2550 分光光度计 (日本 Shimadzu 公司); Perkin-Elmer 341 数字旋光仪 (美国 Perkin-Elmer 公司); Buchi Sepacore C-615 中压制备色谱系统 (瑞士 Buchi 公司)。

宽叶缬草药材于 2007 年 7 月采自贵州高坡乡, 由第二军医大学张汉明教授鉴定为败酱科缬草属植物宽叶缬草 *Valeriana officinalis* L. var. *latifolia* Miq., 标本 (NO. 2007-08-18) 保存于第二军医大学药学院天然药化教研室。

2 提取与分离

宽叶缬草根 (9.8 kg) 经粉碎后以 8 倍量 95% 乙醇回流提取 2 次, 每次 1.5 h, 再以 6 倍量 50% 乙醇回流提取 2 h, 合并提取液, 滤过, 浓缩, 加水至 10 L, 充分混匀, 分别以氯仿 (6×10 L)、醋酸乙酯 (3×10 L) 萃取, 得到氯仿萃取物 307 g 和醋酸乙酯萃取物 85 g, 其中醋酸乙酯部位经正相硅胶柱, 用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 获得 42 个组分 (K1~K42)。

取醋酸乙酯部位组分 K19 (6 g) 用甲醇溶解, 经反相硅胶柱色谱, 用甲醇-水 (50%~100%) 梯度洗脱, 经点板合并后反复经硅胶柱色谱, 凝胶柱色谱, 制备型薄层色谱纯化, 分别获得化合物 **1** (9 mg)、**2** (12 mg)。取醋酸乙酯部位组分 K33、K34、K35 (共 12 g), 合并 3 个组分反向硅胶拌样, 经反相硅胶柱色谱, 用甲醇-水 (60%~100%) 2 倍量梯度洗脱, 合并后经反复凝胶、制备薄层色谱获得化合物 **3** (30 mg)、**4** (13 mg)、**5** (45 mg)、**6** (8 mg)。化合物 **1**~**6** 结构式见图 1。

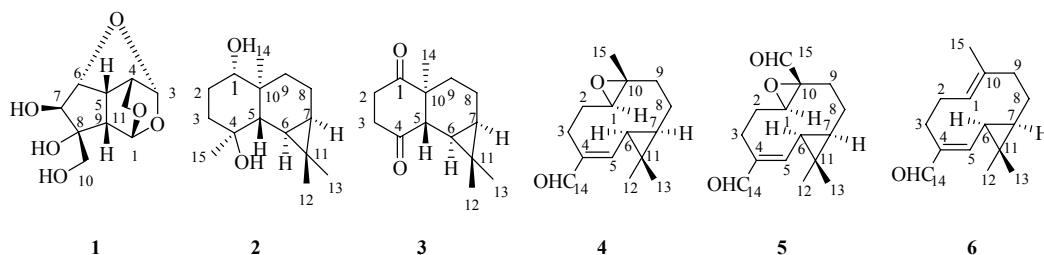


图 1 化合物 **1**~**6** 的结构及碳原子编号

Fig. 1 Structures and numbering of compounds **1**—**6**

3 结构鉴定

化合物 **1**: 无色油状液体。[α]_D²⁰ -17° (c 0.11 MeOH); 由 HR-ESI-MS 准分子离子峰 *m/z* 253.068 3 [M+Na]⁺ (calcd 253.068 8), 得到分子式 C₁₀H₁₄O₆, 不饱和度为 4, 该化合物氧化度较高, 从 ¹³C-NMR 谱中可以找到 7 个连氧区碳信号 [δ_C 59.5 (CH₂, C-11), δ_C 67.0 (CH₂, C-10), δ_C 85.1 (CH, C-7), δ_C 86.0 (qC, C-8), δ_C 90.0 (CH, C-6), δ_C 90.9 (CH, C-1), δ_C 100.9 (CH, C-3)], 通过 HSQC 谱对碳氢信号进行归属后发现, δ_C 90.0 与 δ_C 100.9 所在位置应具有缩醛结构 [δ_H 4.96 (d, *J* = 2.0 Hz, H-1), δ_H 5.38 (d, *J* = 4.0 Hz, H-3)], 进一步通过 ¹H-¹H COSY 和 HMBC 谱确定了化合物 **1** 的平面结构 (图 2), 化合物 **1** 为在 C-1、C-3、C-6、C-7、C-8、C-10 和 C-11 位均连氧的环烯醚萜类化合物。此外, 由 H-1 与 C-11 以及

H-11 与 C-1 的 HMBC 相关信号证明 1 和 11 位通过氧桥连接, 同时通过 H-6/C-3 以及 H-3/C-6 的 HMBC 远程相关点确定 6 与 3 位也通过醚键相连。以上推断可以得出化合物 **1** 氧化程度较高, 结构中含有 2 个氧桥, 这在环烯醚萜家族是非常罕见的, 尤其是 C-6 与 C-3 通过醚键连接目前未见文献报道。在 NOSEY 谱中, H-3/H-11、H-11/H-5、H-5/H-6、H-5/H-9 以及 H-9/H-10 的相关信号证明上述位置的氢原子处于同侧, 将其人为定位 β 构型, 由 H-1 的偶合常数以及 β 构型的 H-11 位亚甲基与之以醚键方式连接的情况分析, H-1 位氢质子则为 α 构型, H-7 未见与邻位上 β 构型的 H-10 位羟甲基有 NOSEY 相关信号, 说明其所处位置应为 α 构型, 由此将化合物 **1** 结构最终确定, 如图 2 所示, 命名为 valeriridoid P。
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 4.98 (1H, d, *J* = 2.0

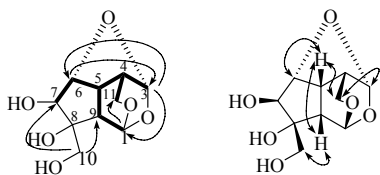


图2 化合物1的关键 ^1H - ^1H COSY (—) 和 HMBC (⤿) 相关信号

Fig. 2 Key ^1H - ^1H COSY (—) and HMBC (⤿) correlations of compound 1

Hz, H-1), 5.38 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-3), 2.4 (1H, m, H-4), 3.06 (1H, m, H-5), 4.31 (1H, dd, $J = 4.5, 1.0$ Hz, H-6), 4.08 (1H, brs, H-7), 2.67 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, H-9), 3.67 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-10), 3.60 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, H-10), 4.03 (1H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, H-11), 3.98 (1H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, H-11); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 90.0 (C-1), 100.9 (C-3), 38.9 (C-4), 42.2 (C-5), 90.9 (C-6), 85.1 (C-7), 86.0 (C-8), 51.7 (C-9), 67.0 (C-10), 59.5 (C-11)。

化合物2: 无色油状物。ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 261 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 计算相对分子质量为 238, 结合该化合物 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱, 得出分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$, 含有 2 个活泼氢原子, 不饱和度为 3。 ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 3.59 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-1), 2.42 (1H, m, H-2), 1.98 (1H, m, H-2), 1.94 (1H, m, H-3), 1.85 (1H, m, H-3), 1.42 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-5), 0.91 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, H-6), 0.64 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-7), 1.75 (1H, m, H-8), 1.55 (1H, m, H-8), 2.44 (1H, m, H-9), 0.91 (1H, m, H-9), 1.05 (3H, s, H-12), 1.10 (3H, s, H-13), 1.22 (3H, s, H-14), 1.53 (3H, s, H-15); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 78.1 (C-1), 30.1 (C-2), 41.9 (C-3), 71.6 (C-4), 48.6 (C-5), 21.1 (C-6), 19.0 (C-7), 16.0 (C-8), 37.8 (C-9), 38.5 (C-10), 17.5 (C-11), 15.7 (C-12), 29.6 (C-13), 14.5 (C-14), 23.7 (C-15)。通过文献检索, 以上数据与文献报道基本一致^[5], 故鉴定化合物2为 dihydroxymaaliane。

化合物3: 无色雪花状结晶 (丙酮)。ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 243 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 计算相对分子质量为 220, 结合该化合物 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱, 得出分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 不含活泼氢原子, 不饱和度为 5。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.74 (1H, m, H-2), 2.62 (1H, m, H-2), 2.79 (2H, m, H-3), 2.35 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-5), 1.38 (1H,

dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, H-6), 0.68 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-7), 1.80 (1H, m, H-8), 1.65 (1H, m, H-8), 1.75 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, H-9), 1.17 (1H, m, H-9), 0.89 (3H, s, H-12), 1.06 (3H, s, H-13), 0.96 (3H, s, H-14); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 212.0 (C-1), 35.9 (C-2), 36.0 (C-3), 208.4 (C-4), 48.9 (C-5), 16.2 (C-6), 18.5 (C-7), 14.6 (C-8), 30.2 (C-9), 46.0 (C-10), 17.2 (C-11), 15.1 (C-12), 28.7 (C-13), 17.5 (C-14)。以上数据与文献报道完全一致^[6], 故鉴定化合物3为 madolin F。

化合物4: 无色块状结晶 (甲醇)。ESI-MS 给出相对分子质量 234 (m/z 257 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 491 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 269 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$), 结合该化合物的核磁共振谱推出其分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$, 不饱和度为 5。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.98 (1H, dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz, H-1), 2.24 (1H, m, H-2), 1.29 (1H, m, H-2), 2.78 (1H, dt, $J = 13.2, 4.2$ Hz, H-3), 2.40 (1H, td, $J = 12.8, 3.6$ Hz, H-3), 6.49 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-5), 1.68 (1H, t, $J = 9.6$ Hz, H-6), 1.09 (1H, overlap, H-7), 1.92 (1H, dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, H-8), 1.10 (1H, overlap, H-8), 2.15 (1H, m, H-9), 1.10 (1H, overlap, H-9), 1.19 (3H, s, H-12), 1.24 (3H, s, H-13), 9.37 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-14), 0.94 (3H, s, H-15); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 62.8 (C-1), 27.7 (C-2), 20.5 (C-3), 144.0 (C-4), 154.7 (C-5), 28.8 (C-6), 38.6 (C-7), 22.0 (C-8), 39.9 (C-9), 59.9 (C-10), 23.9 (C-11), 28.3 (C-12), 15.5 (C-13), 193.6 (C-14), 17.2 (C-15)。以上数据与文献报道一致^[7], 故鉴定化合物4为 madolin A。

化合物5: 无色油状物。ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 271 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 519 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 计算相对分子质量为 248, 结合该化合物 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱, 得出分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 不饱和度为 6。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.37 (1H, dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, H-1), 2.45 (1H, overlap, H-2), 1.62 (1H, m, H-2), 2.79 (1H, m, H-3), 2.43 (1H, overlap, H-3), 6.41 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-5), 1.66 (1H, m, H-6), 1.09 (1H, m, H-7), 1.98 (1H, m, H-8), 1.57 (1H, m, H-8), 2.53 (1H, dd, $J = 13.5, 4.0$ Hz, H-9), 0.97 (1H, m, H-9), 1.18 (3H, s, H-12), 1.22 (3H, s, H-13), 9.21 (1H, s, H-14), 8.98 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-15); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 63.4 (C-1), 26.3 (C-2), 19.9 (C-3), 142.5 (C-4), 156.3 (C-5), 29.1 (C-6), 37.9 (C-7), 21.8 (C-8), 32.2 (C-9), 62.1 (C-10), 24.1 (C-11), 28.3 (C-12), 15.3 (C-13), 193.5 (C-14), 200.0 (C-15)。以上数据与文献

报道完全一致^[8], 故鉴定化合物 **5** 为 volvalerenal B。

化合物 **6**: 无色油状物。由 ESI-MS 给出的准分子离子峰 m/z 241 $[M+Na]^+$, 459 $[2M+Na]^+$, 得到相对分子质量为 218, 通过该化合物的 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱推知分子式为 $C_{15}H_{22}O$, 不饱和度为 5, 不含活泼氢原子。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 5.09 (1H, m, H-1), 2.13 (1H, overlap, H-2), 2.05 (1H, overlap, H-2), 2.67 (1H, m, H-3), 2.04 (1H, overlap, H-3), 6.49 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-5), 1.56 (1H, t, $J = 9.5$ Hz, H-6), 0.99 (1H, m, H-7), 1.81 (1H, m, H-8), 0.96 (1H, m, H-8), 2.15 (1H, overlap, H-9), 2.05 (1H, overlap, H-9), 1.16 (3H, s, H-12), 1.21 (3H, s, H-13), 9.22 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-14), 1.23 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-15); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 125.1 (C-1), 28.4 (C-2), 23.8 (C-3), 143.8 (C-4), 158.7 (C-5), 31.0 (C-6), 39.5 (C-7), 24.1 (C-8), 40.6 (C-9), 135.2 (C-10), 22.3 (C-11), 28.4 (C-12), 15.7 (C-13), 196.2 (C-14), 17.2 (C-15)。以上数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **6** 为 kissoone A。

参考文献

- [1] 中国药材公司. 中国中药资源志要 [M]. 北京: 科学出版社, 1994.
- [2] Han Z Z, Yan Z H, Liu Q X, *et al.* Acylated iridoids from the roots of *Valeriana officinalis* var. *latifolia* [J]. *Planta Med*, 2012, 78(15): 1645-1650.
- [3] Han Z Z, Zu X P, Wang J X, *et al.* Neomerane-type sesquiterpenoids from *Valeriana officinalis* var. *latifolia* [J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(4): 962-966.
- [4] 祖先鹏, 张卫东, 韩竹箴, 等. 宽叶缬草水溶性化学成分研究 [J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(2): 161-170.
- [5] Kitajima J, Kimizuka K, Tanaka Y. Three new sesquiterpenoid glucosides of *Ficus pumila* fruit [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(1): 77-80.
- [6] Chan Y Y, Leu Y L, Wu T S. Three sesquiterpenes from the roots and stems of *Aristolochia heterophylla* Hemsl with novel skeletons [J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39(44): 8145-8148.
- [7] Wu T S, Chan Y Y, Leu Y L. Sesquiterpenes from the root and stem of *Aristolochia cucurbitifolia* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(4): 511-514.
- [8] Wang P C, Ran X H, Chen R, *et al.* Germacrane-type sesquiterpenoids from the roots of *Valeriana officinalis* var. *latifolia* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(9): 1563-1567.
- [9] Guo Y Q, Xu J, Li Y S, *et al.* Three-membered ring sesquiterpenoids with NGF-potentiating activity from the roots of *Valeriana fauriei* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(4): 373-375.