

贡山八角中的倍半萜类成分

高燕萍¹, 吴波¹, 钟国跃¹, 沈云亨^{2*}

1. 江西中医药大学 中药资源与民族药研究中心, 江西 南昌 330004

2. 第二军医大学药学院, 上海 200433

摘要: 目的 对贡山八角 *Illicium wardii* 种子的化学成分进行研究。方法 采用硅胶色谱柱、Sephadex LH-20 色谱柱、MCI 色谱柱等方法进行分离纯化, 根据化合物的理化性质和波谱数据鉴定其结构。结果 从贡山八角种子的 95%乙醇提取物中分离得到 11 个倍半萜类化合物, 分别鉴定为八角醇 C (1)、7,8-epoxy-1(12)-caryophyllene-9 β -ol (2)、merrilliortholactone (3)、2 α -羟基新莽草毒素 (4)、2,6-dihydroxyhumlan-9(E)-3(12),7(13),9-trien (5)、莽草毒素 (6)、伪大八角素 (7)、8 α -hydroxy-10-deoxycyclomerrillianolide (8)、2 α -羟基莽草毒素 (9)、rel-5-(3S,8S-dihydroxy-1R,5S-dimethyl-7-oxa-6-oxobicyclo-[3,2,1]-oct-8-yl)-3-methyl-2Z,4E-pentadienoic acid (10)、菜豆酸 (11)。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为八角醇 C; 其他化合物均为首次从该植物中分离得到。

关键词: 贡山八角; 倍半萜; 八角醇 C; 2 α -羟基新莽草毒素; 莽草毒素; 伪大八角素

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)17-2513-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.17.003

Sesquiterpenoids from seeds of *Illicium wardii*

GAO Yan-ping¹, WU Bo¹, ZHONG Guo-yue¹, SHEN Yun-heng²

1. Research Center of Natural Resources of Chinese Medicinal Materials and Ethnic Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

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

Abstract: Objective To investigate the chemical constituents from the seeds of *Illicium wardii*. **Methods** The chemical constituents were separated and purified by silica gel, Sephadex LH-20, MCI, etc. **Results** Eleven sesquiterpenoids were isolated from the 95% ethanol extract in the seeds of *I. wardii*. Their structures were elucidated as wardinol C (1), 7,8-epoxy-1(12)-caryophyllene-9 β -ol (2), merrilliortholactone (3), 2 α -hydroxyneoisatin (4), 2,6-dihydroxyhumlan-9(E)-3(12),7(13),9-trien (5), anisatin (6), pseudomajucin (7), 8 α -hydroxy-10-deoxycyclomerrillianolide (8), 2 α -hydroxyanisatin (9), rel-5-(3S,8S-dihydroxy-1R,5S-dimethyl-7-oxa-6-oxobicyclo-[3,2,1]-oct-8-yl)-3-methyl-2Z,4E-pentadienoic acid (10), and phaseic acid (11). **Conclusion** Compound 1 is a new one, and the other compounds are isolated from this species for the first time.

Key words: *Illicium wardii* A. C. Smith; sesquiterpenoids; wardinol C; 2 α -hydroxyneoisatin; anisatin; pseudomajucin

贡山八角 *Illicium wardii* A. C. Smith 为八角茴香科 (Illiciaceae) 八角属 *Illicium* Linn. 植物, 生于海拔 1 800~2 700 m 的山地林内或沟边, 分布于我国云南西北部贡山、泸水等地, 在缅甸也有分布。八角属植物在我国有悠久的药用历史, 传统医学中将该属植物的根、根皮、树皮、叶和果实入药, 主要用于治疗风湿性关节炎、跌打损伤、腹胀呕吐、外伤出血等症。八角属植物富含倍半萜类化合物^[1-2]和苯丙素类化合物^[3-5], 为其特征性成分, 且倍半萜

骨架类型丰富, 包括 secoprezizaane、anisactone 和 allocedrane 等类型。其中, secoprezizaane 及 anisactone 类倍半萜骨架结构独特, 是八角属植物特征性的化学成分, 具有重要的化学分类学意义。贡山八角由于地域分布的限制, 有关其化学成分和生物活性的研究报道较少, 闵勇等^[6]报道从该植物中分离得到 7 个化合物。本实验从贡山八角种子中分离得到 11 个倍半萜类化合物, 分别鉴定为八角醇 C (wardinol C, 1)、7,8-epoxy-1(12)-caryophyllene-9 β -ol (2)、

收稿日期: 2015-05-14

作者简介: 高燕萍, 江西中医药大学讲师。

*通信作者 沈云亨 Tel: (021)81871245 Email: shenyunheng@hotmail.com

merrilliortholactone (3)、2 α -羟基新莽草毒素 (2 α -hydroxylneoanisatin, 4)、2,6-dihydroxyhumlan-9(*E*)-3(12),7(13),9-trien (5)、莽草毒素 (anisatin, 6)、伪大八角素 (pseudomajucin, 7)、8 α -hydroxy-10-deoxycyclomerrillianolide (8)、2 α -羟基莽草毒素 (2 α -hydroxyanisatin, 9)、rel-5-(3*S*,8*S*-dihydroxy-1*R*,5*S*-dimethyl-7-oxa-6-oxobicyclo-[3,2,1]-oct-8-yl)-3-methyl-2*Z*,4*E*-pentadienoic acid (10)、菜豆酸 (phaseic acid, 11)。其中, 化合物 1 为新化合物, 命名为八角醇 C; 其余化合物均为首次从该植物中分离得到。

1 仪器与材料

RY-2 型熔点仪 (天津分析仪器厂); Bruker Vector 22 红外光谱仪; Shimadzu UV-2550 紫外光谱仪; PerkinElmer Model 343 旋光仪; Bruker DRX-300/400/600 型核磁共振仪; Agilent MSD-Trap-XCT 质谱仪, Q-Tof micro (ESI-MS); X-ray 四圆单晶衍射仪 (德国布鲁克 APEX 公司); Shimadzu LC-2010AHT 中压制备液相色谱仪; BUCHI C605; 硅胶 H (200~300 目)、HSGF₂₅₄ 硅胶板, 烟台芝罘黄务硅胶开发试验厂; Sephadex LH-20, Pharmacia 公司; 反相硅胶 C₁₈ (50 μ m), 日本富士公司; 反相硅胶板 (Merk 公司); 提取用乙醇为工业试剂, 其余化学试剂均为分析纯; 液相色谱用试剂为色谱纯。

贡山八角果实于 2011 年 8 月采自云南省怒江州贡山县, 经第二军医大学药学院张汉明教授鉴定为八角茴香科八角属植物贡山八角 *Illicium wardii* A. C. Smith。标本 (20110815) 存放于第二军医大学药学院。

2 提取与分离

贡山八角果实约 3.5 kg, 将其用 95%乙醇回流提取 3 次, 回收乙醇, 得总提物约 360 g。总提物加水混悬, 用醋酸乙酯萃取 3 次, 得到醋酸乙酯部位 (150 g) 和水层。将醋酸乙酯部位经常压硅胶柱色谱分离, 石油醚-醋酸乙酯 (100:1、50:1、30:1、10:1、5:1、1:1) 梯度洗脱, 得到 9 个流分 Fr. 1~9。将 Fr. 2 (8.0 g) 依次经过 Sephadex LH-20 (甲醇) 和硅胶柱色谱分离, 得到化合物 2 (6.0 mg)、3 (12.0 mg)。将 Fr. 5 (13.0 g) 经过 ODS 柱色谱, 甲醇-水 (20%~100%) 梯度洗脱, 得到 8 个部分 Fr. 5-1~5-8。将 Fr. 5-3 (195 mg) 经 Sephadex LH-20 (甲醇) 和硅胶柱色谱分离纯化, 得到化合物 1 (34.8 mg)、4 (11.0 mg)、6 (12.0 mg)、10 (41.0 mg)、11 (24.0 mg)。将 Fr. 5-7 (160 mg) 依次经 Sephadex

LH-20 (甲醇) 及反相半制备 HPLC 等分离纯化, 分别得到化合物 5 (6.0 mg)、7 (11.0 mg)、8 (9.5 mg)、9 (20.0 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 无色油状物。ESI-MS m/z : 259 [M+Na]⁺, HRESI-MS m/z : 259.169 0 [M+Na]⁺ (计算值 C₁₅H₂₄O₂Na, 259.166 9), 确定分子式为 C₁₅H₂₄O₂, 不饱和度为 4。红外光谱显示该化合物含有羟基 (3 493 cm⁻¹)、共轭羰基 (1 681 cm⁻¹) 及甲基 (2 971 cm⁻¹) 等基团。

¹H-NMR 谱 (表 1) 显示有 1 个单峰甲基信号 δ_{H} 1.23 (s), 1 组异丙基质子信号 δ_{H} 0.81 (d, $J=6.6$ Hz), 0.85 (d, $J=6.6$ Hz) 和 1.45 (m), 4 个烯氢质子信号 (包括 1 个末端双键) δ_{H} 5.01 (d, $J=15.0$ Hz), 5.31 (m), 5.55 (s), 5.72 (s)。¹³C-NMR 谱 (表 1) 给出 15 个碳信号, 分别为 3 个甲基 (δ_{C} 19.8, 21.2, 30.0)、5 个亚甲基 (δ_{C} 30.3, 34.0, 37.5, 43.2, 121.0)、4 个次甲基 (δ_{C} 33.9, 53.3, 132.2, 141.0) 和 3 个季碳 (δ_{C} 73.5, 156.7, 209.2)。上述数据表明化合物 1 为 1 个吉马烷型倍半萜。此化合物和已知化合物 (*E*)-7 α H-germacra-5,10(14)-dien-1 β ,4 β -diol^[7]的数据非常相似。不同之处在于化合物 1 少了 C-1 位的含氧次甲基信号, 多了 1 个羰基信号 (δ_{C} 209.2), 说明表 1 化合物 1 的 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR (DEPT) 数据

Table 1 ¹H-NMR and ¹³C-NMR (DEPT) data of compound 1 (600/150 Hz, CD₃OD)

碳位	δ_{C} (DEPT)	δ_{H}
1	209.0 (s)	
2	33.9 (t)	3.27 (m), 2.02 (m)
3	43.0 (t)	2.30 (m), 1.86 (m)
4	73.3 (s)	
5	140.9 (d)	5.01 (d, $J=15.0$ Hz)
6	132.1 (d)	5.31 (dd, $J=10.2, 15.0$ Hz)
7	53.2 (d)	1.71 (m)
8	37.3 (t)	1.92 (m), 1.43 (m)
9	30.1 (t)	2.48 (m), 2.23 (m)
10	156.6 (s)	
11	33.7 (d)	1.45 (m)
12	21.0 (q)	0.85 (d, $J=6.6$ Hz)
13	19.6 (q)	0.81 (d, $J=6.6$ Hz)
14	120.8 (t)	5.72 (s), 5.55 (s)
15	29.9 (q)	1.23 (s)

合物 **1** 的 1 位碳氧化成羰基。在 HMBC 谱中, H-3、H-9、H-14 与 C-1 (δ 209.2) 的相关信号 (图 1) 证实了羰基位于 C-1 位。

化合物 **1** 的相对构型通过耦合常数、NOESY 相关信号 (图 2) 及搭建分子模型来确定, C-5 及 C-6 双键上的 2 个氢的耦合常数较大 ($J = 15.0$ Hz), 同时 H-6 和 H-7 之间耦合常数 ($J = 10.2$ Hz) 表明双键为 *E* 构型, H-7 和 H-6 处于分子平面的相反方向。H-5 显示和 1 个 H-3 (δ_{H} 2.30) 及 H-7 (δ_{H} 1.71)

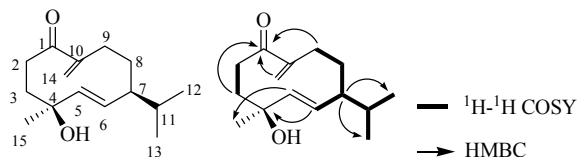


图 1 化合物 **1** 的结构及重要 ¹H-¹H COSY 和 HMBC 相关
Fig. 1 Structure and key ¹H-¹H COSY and HMBC correlations of compound 1

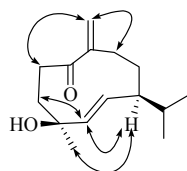


图 2 化合物 **1** 的关键 NOESY 相关

Fig. 2 Key NOESY correlations of compound 1

有 NOE 相关, C-14 位 2 个烯氢分别显示和 H-2 (δ_{H} 3.27) 和 H-9 (δ_{H} 2.23) NOE 相关信号。通过搭建分子模型, 结合上述 NOE 相关, 可以确定在十元环上, 14 位末端双键朝向分子平面的上方, 1 位的酮羰基则朝向分子平面下方, 5 位烯氢位于分子平面下方, 6 位烯氢朝向分子平面下方。从而, H-7 被确定为 α 取向。根据 H-7 和 15-CH₃ 的相关, 确定 4-OH 应是 β 取向。综上所述, 确定该化合物的结构 (图 1), 该化合物为新化合物, 命名为八角素 C。

已知化合物 **2**~**11** 的结构通过 ESI-MS、¹H-NMR、¹³C-NMR (表 2、3) 以及 X-单晶衍射等波谱学方法进行鉴定, 通过与文献报道数据进行比较, 分别鉴定为 7,8-epoxy-1(12)-caryophyllene-9 β -ol (**2**)^[8]、merrilliotholactone (**3**)^[9]、2 α -羟基新莽草毒素 (**4**)^[10]、2,6-dihydroxyhumlan-9(*E*)-3(12),7(13),9-trien (**5**)^[11]、莽草毒素 (**6**)^[10]、伪大八角素 (**7**)^[12]、8 α -hydroxy-10-deoxycyclomerrillianolide (**8**)^[13]、2 α -羟基莽草毒素 (**9**)^[10]、rel-5-(3*S*,8*S*-dihydroxy-1*R*,5*S*-dimethyl-7-oxa-6-oxobicyclo-[3,2,1]-oct-8-yl)-3-methyl-2*Z*,4*E*-pentadienoic acid (**10**)^[14]、菜豆酸 (**11**)^[14]。

4 讨论

八角属植物在我国应用历史悠久, 主要用于治疗风湿性关节炎、跌打损伤、腹胀呕吐、外伤出血等症, 八角属植物富含倍半萜类化合物和苯丙素类

表 2 化合物 **2**~**9** 的 ¹³C-NMR (DEPT) 数据

Table 2 ¹³C-NMR (DEPT) data of compounds **2**—**9**

碳位	2	3	4	5	6	7	8	9
1	153.5, s	83.3, s	48.9, d	50.9, t	37.5, d	53.9, d	87.7, s	48.7, d
2	42.8, d	38.2, t	78.5, d	69.4, d	42.1, t	78.5, d	38.8, t	75.8, d
3	40.2, t	30.9, t	43.3, t	152.6, s	71.2, d	41.6, t	23.3, t	71.1, d
4	32.8, s	82.4, s	84.3, s	30.8, t	85.5, s	102.0, s	93.9, s	85.4, s
5	44.2, d	48.0, s	66.9, s	33.5, t	65.3, s	51.7, s	50.6, s	66.0, s
6	32.1, t	77.9, s	75.0, s	74.5, d	74.9, s	44.4, d	77.7, s	77.6, s
7	63.7, d	79.4, d	81.8, d	149.9, s	81.7, d	107.5, s	108.7, s	83.0, d
8	63.6, s	25.1, d	27.6, t	35.4, t	27.6, t	54.8, t	75.6, d	28.0, t
9	71.2, d	50.3, s	52.5, s	124.3, d	50.6, s	49.9, s	57.7, s	49.3, s
10	34.0, t	39.9, t	69.7, d	141.4, d	70.1, d	41.0, t	35.6, t	70.3, d
11	30.9, t	111.6, s	175.0, s	36.0, s	174.8, s	178.8, s	171.1, s	176.2, s
12	110.5, t	21.3, q	22.7, q	109.4, t	22.1, q	9.0, q	18.3, q	22.3, q
13	22.8, q	14.8, q	169.2, s	114.1, t	168.7, s	14.4, q	17.0, q	169.9, s
14	30.1, q	68.2, t	65.8, t	30.8, q	65.3, t	71.8, t	68.7, t	65.9, t
15	15.9, q	23.0, q	11.8, q	23.8, q	13.7, q	10.0, q	24.2, q	12.2, q

表3 化合物10和11的¹³C-NMR (DEPT) 数据
Table 3 ¹³C-NMR (DEPT) data of compounds 10—11

碳位	10	11
1	171.0, s	169.8, s
2	122.2, d	120.1, d
3	148.5, s	151.1, s
4	133.5, d	133.1, d
5	131.3, d	133.7, d
6	20.1, q	21.3, q
1'	89.8, s	83.1, s
2'	42.3, t	52.2, t
3'	65.2, d	211.0, s
4'	41.0, t	51.4, t
5'	53.5, s	49.5, s
6'	181.1, s	78.7, t
7'	82.8, s	87.9, s
8'	18.5, q	19.6, q
9'	14.5, q	15.9, q

化合物。本实验从该植物中分离得到结构类型丰富的倍半萜、单萜、苯丙素类化合物，但是，经过抗炎及抗肿瘤活性筛选实验，并未发现活性良好的化合物。因此，寻找活性先导化合物是今后的研究重点。

参考文献

- [1] Huang J M, Yang C S, Zhao R, *et al.* Seven novel seco-prezizaane-type sesquiterpenes from the pericarps of *Illicium merrillianum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(1): 104-107.
- [2] Yokoyama R, Huang J M, Yang C S, *et al.* New seco-prezizaane type sesquiterpenes, jiadifenin with neurotrophic activity and 1, 2-dehydroneomajucin from *Blicium jiadifengpi* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(4): 527-531.
- [3] 邓华平, 孙 蕾, 席忠新, 等. 八角属植物中的 C₆-C₃ 类化合物及其药理活性研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2012, 30(1): 8-13.
- [4] Wei D D, Wang J S, Zhang Y, *et al.* A new phenylpropanoid from the fruits of *Illicium simonsii* [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(1): 20-30.
- [5] Zhuang P Y, Zhang G J, Wang X J, *et al.* Prenylated C₆-C₃ compounds from the roots of *Illicium henryi* [J]. *Phytochemistry*, 2013, 86(1): 176-183.
- [6] 闵 勇, 杨 金, 刘 卫, 等. 贡山八角化学成分研究 [J]. *安徽农业科学*, 2007, 35(20): 6103-6105.
- [7] Feliciano A S, Medarde M, Gordaliza M, *et al.* Structure elucidation of germacrane alcohols from *Juniperus communis* subsp. *Hemisphaerica* [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(7): 1059-1064.
- [8] Heymann H, Tezuka Y, Kikuchi T, *et al.* Constituents of *Sindora sumatrana* MIQ. I. Isolation and NMR spectral analysis of sesquiterpenes from the dried pods [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(1): 138-146.
- [9] Devon T K, Scott I A. *Handbook of Naturally Occurring Compound: volume terpenes* [M]. New York: Academic Press, 1972.
- [10] He Y Z, Osoro E K, Palmer S I, *et al.* Isolation and identification of bioactive constituents from stem barks of *Illicium difengpi* [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(1): 76-79.
- [11] Takeda S, Iimura Y, Tanaka K, *et al.* A new naturally occurring racemic compound from the marine red alga *Laurencia obtuse* (Hudson) Lamouroux [J]. *Chin Chem Lett*, 1990, 19(1): 155-158.
- [12] Kouno I, Baba N, Hashimoto M, *et al.* A new sesquiterpene lactone and its glucoside from the pericarps of *Illicium majus* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(9): 2427-2430.
- [13] Huang J M, Yang C S, Zhao R, *et al.* Seven novel seco-prezizaane-type sesquiterpenes from the pericarps of *Illicium merrillianum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(1): 104-107.
- [14] Kikuzaki H, Kayano S I, Fukutsuka N, *et al.* Abscisic acid related compounds and lignans in Prunes (*Prunus domestica* L.) and their oxygen radical absorbance capacity (ORAC) [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(2): 344-349.