

半枝莲中 1 个新克罗烷二萜化合物

梁彩霞, 曹英夕, 张东*, 张轲, 杨岚*

中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘要: 目的 研究半枝莲 *Scutellaria barbata* 全草的化学成分。方法 采用硅胶、MCI、反相 ODS 和 Sephadex LH-20 柱色谱进行分离和纯化, 通过 HR-ESI-MS、NMR、2D-NMR 等波谱数据确定化合物的结构。结果 从半枝莲全草提取物中分离得到 1 个新克罗烷二萜, 鉴定为 (13*R*)-7 β -羟基-8,13-螺-6 α ,11 β -二乙酰氧基-3-烯-15,16-新克罗烷内酯。结论 化合物 **1** 为新的新克罗烷二萜化合物, 命名为半枝莲二萜 J。

关键词: 半枝莲; 黄芩属; 抗肿瘤; 新克罗烷二萜; 半枝莲二萜 J

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)19-2843-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.19.004

A new neoclerodane diterpenoid from *Scutellaria barbata*

LIANG Cai-xia, CAO Ying-xi, ZHANG Dong, ZHANG Ke, YANG Lan

Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents from the whole plant of *Scutellaria barbata*. **Methods** The constituents were isolated and purified by using various column chromatographic techniques including silica gel column chromatography, MCI, ODS, and Sephadex LH-20, the structures were identified by spectroscopic analyses including HR-ESI-MS, NMR, and 2D-NMR. **Results** A new neoclerodane diterpenoid named scutellinquinane E was isolated from the whole plant of *S. barbata*, and its structure was identified as (13*R*)-7 β -hydroxy-8,13-epoxy-6 α ,11 β -diacetoxy-ent-clerodan-3-en-15, 16-olide. **Conclusion** Compound **1** is a new neoclerodane diterpenoid named as scutellone J.

Key words: *Scutellaria barbata* D. Don; *Scutellaria* Linn; antitumor; neoclerodane diterpenoid; scutellone J

半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 为唇形科 (Labiateae) 黄芩属 *Scutellaria* L. 植物, 收载于《中国药典》2015 年版, 又名并头草、牙刷草、花半菊、狭叶韩信草等, 常生长在湿润草地及近水处, 分布在河北、陕西、湖北、河南、广东等地, 全草入药, 具有清热解毒、化瘀利尿功效, 主治咽喉肿痛、疔疮肿痛、毒蛇咬伤、肝炎、肿瘤等症^[1]。半枝莲化学成分包含黄酮类、二萜及二萜酯类、生物碱类、挥发油类、多糖类等^[2], 半枝莲的抗肿瘤活性成分包括黄酮类、多糖等^[3-4], 近年在半枝莲中的二萜类化合物中发现了新克罗烷型二萜具有显著抗肿瘤活性^[5-6]。本实验从 95% 乙醇半枝莲全草的醋酸乙酯部位分离出 1 个新的克罗烷型二萜化合物, 命名为半枝莲二萜 J (scutellone J, **1**)。结构见图 1。

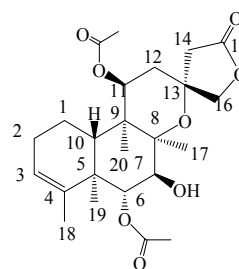


图 1 化合物 1 的结构

Fig. 1 Structure of compound 1

1 仪器与材料

AV600MHz 液体核磁共振质谱仪 (Bruker 公司); AL300 核磁共振质谱仪 (JEOL); 6130 SQ 质谱仪 (Agilent 公司); 双压线性离子阱串联高分辨质谱 Orbitrap Velos Pro (Thermo Fisher 公司);

收稿日期: 2015-07-14

基金项目: 国家国际科技合作项目 (2011DFA30870); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目 (ZZ06080-02)

作者简介: 梁彩霞 (1991—), 硕士在读, 研究方向为中药化学及质量标准研究。Tel: 17801085586 E-mail: 1185192414@qq.com

*通信作者 张东, 男, 助理研究员, 从事中药有效成分和质量标准研究。Tel: 13810123884 E-mail: 13810123884@163.com

杨岚, 女, 硕士, 研究员, 硕士生导师, 从事中药有效成分和质量标准研究。Tel: 13641137349 E-mail: ylan_66@163.com

Nicolet 6700 傅里叶变换红外光谱仪 (Thermo); AUTOPOL V plus 高精度旋光仪 (Rudolph); 旋转蒸发器 N-1100、油浴锅 OSB-2100 (上海爱朗仪器有限公司); DX-204 冷水循环机 (北京长流科学仪器有限公司); MPC 301Z 真空泵 (伊尔姆真空设备贸易有限公司); Sartorius BP 211 D 型分析天平 (德国赛多利斯公司); KQ3200DB 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); Sephadex LH-20 葡聚糖凝胶 (GE healthcare); MCI CHP20/P120 (日本三菱公司); Sunchrom SP-120-40/75-ODS-A C₁₈ (北京金欧亚科技发展有限公司)。薄层色谱硅胶 G、GF₂₅₄、160~200 目柱色谱硅胶 (青岛海洋化工有限公司); 色谱甲醇、乙腈 (Fisher); 超纯水和蒸馏水为本实验室自制; 其他试剂均为分析纯试剂 (北京化工厂)。

半枝莲干燥全草购自北京仟草中药饮片有限公司, 产地为江苏。样品经北京中医药大学刘春生教授鉴定为唇形科黄芩属植物半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 的干燥全草。

2 提取与分离

干燥半枝莲全草 40 kg 粉碎, 95%乙醇回流提取, 减压回收溶剂浓缩为 10 kg 浸膏, 继而蒸至无

醇味, 加水弥散, 分别用等体积的石油醚、醋酸乙酯各萃取 3 次, 回收溶剂得到石油醚、醋酸乙酯 (793.6 g) 及水部位。醋酸乙酯部位经硅胶柱色谱分离, 依次用石油醚-醋酸乙酯 (1:0、9:1、8:2、7:3、5:5、3:7、0:1), 甲醇进行系统分离, 得 8 组馏份 Fr. A₁~A₈。馏份 Fr. A₆ (57.6 g) 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-醋酸乙酯 (9:1→0:1) 洗脱, 得到馏分 Fr. B₁~B₉。馏份 Fr. B₄ 56~62 (11.9 g) 经 MCI 柱分离, 80%甲醇洗脱, 得到 Fr. C₅~C₈ (2.2 g); Fr. C₅~C₈ 再经 ODS 柱分离, 80%甲醇洗脱, 得到 Fr. D₁ (0.5 g), Fr. D₁ 再经 Sephadex LH-20 柱分离, 甲醇洗脱, 得到 Fr. E, 在 Fr. E₁₇ 中得到化合物 **1** (15 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色结晶 (甲醇-氯仿)。[α]_D²⁵ -68.574° (c 0.102, MeOH)。HR-ESI-MS *m/z*: 473.218 1 [M+Na]⁺ (计算值 473.215 2), 确定分子式为 C₂₄H₃₄O₈, 不饱和度为 8。IR 吸收给出 -OH (3 434 cm⁻¹)、γ-内酯 (1 787 cm⁻¹)、C=O (1 727 cm⁻¹)、C=C (1 621 cm⁻¹) 特征信号峰。¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 数据见表 1。

¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 给出 4 个甲基信号 [δ_H 1.46 (3H, s, H-17), 1.59 (3H, s, H-18), 1.16 (3H,

表 1 化合物 **1** 的 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 和 ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) 数据
Table 1 ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) data of compound **1**

碳位	δ _H	δ _C
1	2.35 (1H, m, H-1a), 1.53 (1H, m, H-1b)	16.9 (CH ₂)
2	2.02 (2H, m)	25.2 (CH ₂)
3	5.25 (1H, brs)	122.2 (CH)
4		140.3 (C)
5		41.7 (C)
6	4.98 (1H, d, <i>J</i> = 9.9 Hz)	76.6 (CH)
7	3.45 (1H, d, <i>J</i> = 9.9 Hz)	73.9 (CH)
8		83.4 (C)
9		41.4 (C)
10	2.25 (1H, d, <i>J</i> = 13.0 Hz)	39.0 (CH)
11	5.37 (1H, dd, <i>J</i> = 4.2, 13.0 Hz)	72.3 (CH)
12	1.89 (1H, dd, <i>J</i> = 4.2, 12.9 Hz, H-12a), 1.85 (1H, d, <i>J</i> = 12.9 Hz, H-12b)	34.1 (CH ₂)
13		75.7 (C)
14	2.83 (1H, d, <i>J</i> = 17.4 Hz, H-14a), 2.72 (1H, d, <i>J</i> = 17.4 Hz, H-14b)	41.6 (CH ₂)
15		173.0 (C)
16	4.29 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz, H-16a), 4.18 (1H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz, H-16b)	78.0 (CH ₂)
17	1.46 (3H, s)	18.9 (CH ₃)
18	1.59 (3H, s)	19.7 (CH ₃)
19	1.16 (3H, s)	16.0 (CH ₃)
20	0.98 (3H, s)	15.7 (CH ₃)
11-OAc	2.08 (3H, s)	169.3 (C), 20.8 (CH ₃)
6-OAc	2.07 (3H, s)	171.1 (C), 20.2 (CH ₃)

s, H-19), 0.98 (3H, s, H-20)], 2 个乙酰氧羰基信号 (δ_C 171.1, 169.3), 1 个 C_8 - C_{13} 醚桥结构单元 [δ_H 1.46 (3H, s, H-17), δ_C 18.9 (C-17); δ_C 83.4 (C-8); δ_C 75.7 (C-13)] 及 1 个 C_{13} 螺 C_{15} - C_{16} γ -内酯环结构片段 [δ_H 2.83 (1H, d, J = 17.4 Hz, H-14a), 2.72 (1H, d, J = 17.4 Hz, H-14b), 4.29 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-16a), 4.18 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-16b); δ_C 41.6 (CH_2 , C-14), 173.0 (C, C-15), 78.0 (CH_2 , C-16)]。 1H - 1H COSY 图谱可观察到 δ_H 2.35 (1H, m, H-1a), 1.53 (1H, m, H-1b) 与 2.02 (2H, m, H-2), 2.25 (1H, d, J = 13.0 Hz, H-10) 相关, 2.02 (2H, m, H-2) 与 5.25 (1H, brs, H-3) 相关, 可确定双键位置在 C_3 - C_4 位; δ_H 4.98 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-6) 与 3.45 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-7) 相关, 由耦合常数确定 C-6 与 C-7 为反式构型。以上基团及结构单元波谱数据与 scutellinquinane D 文献数据^[7]相似, 由此推测化合物 **1** 具有新克罗烷型二萜母核结构。与化合物 scutellinquinane D 比较, 显示化合物 **1** 无烟酸酰基片段, 而有 2 个乙酰氧基基团, 结合 HMBC 谱(图 1)显示 H-11 与 δ_C 169.3 相关、H-6 与 δ_C 171.1 相关, 说明 2 个乙酰氧基分别连在 C-11 位和 C-6 位。该化合物的在 NOESY 谱(图 2)中, δ_H 1.46

(H-17) 与 3.45 (H-7)、5.37 (H-11)、2.82 (H-14a)、2.72 (H-14b)、0.98 (H-20) 相关, 0.98 (H-20) 与 3.45 (H-7)、5.37 (H-11)、1.46 (H-17)、1.16 (H-19) 相关, 4.98 (H-6) 与 2.25 (H-10) 相关, 5.37 (H-11) 与 1.89 (H-12a)、1.85 (H-12b)、2.82 (H-14a)、2.72 (H-14b)、1.46 (H-17)、0.98 (H-20) 相关。说明 H-7、H-11、H-14、H-17、H-19、H-20 同平面且为 α 构型, 而 H-6、H-10 为 β 构型。基于上述数据最终确定新化合物为 (13*R*)-7 β -羟基-8,13-螺-6 α ,11 β -二乙酰氧基-3-烯-15,16-新克罗烷内酯。此化合物为新结构并命名为半枝莲二萜 J。

参考文献

- [1] 陈 裕, 李世全, 罗小飞. 新编中草药实用图典 [M]. 北京: 农村读物出版社, 2012.
- [2] 林敬明, 刘 煜, 罗荣城. 半枝莲的化学成分及其抗肿瘤作用的研究现状 [J]. 中药材, 2006, 29(4): 407-410.
- [3] 张秀娟, 杨姗姗. 半枝莲多糖体内抗肿瘤及其免疫调节作用的实验研究 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(2): 54-56.
- [4] 窦锦明, 荆汉卫. 半枝莲黄酮类有效部位体内抗肿瘤实验研究 [J]. 药学与临床研究, 2015, 23(1): 21-22.
- [5] Dai S J, Peng W B, Shen L, *et al.* Two new neo-clerodane diterpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(5): 451-456.
- [6] Nie X P, Qu G W, Yue X D, *et al.* Scutellinquinanes A-C, three new cytotoxic neo-clerodane diterpenoid from *Scutellaria barbata* [J]. *Phytochem Lett*, 2010, 3(4): 190-193.
- [7] Qu G W, Yue X D, Li G S, *et al.* Two new cytotoxic ent-clerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(10): 859-864.

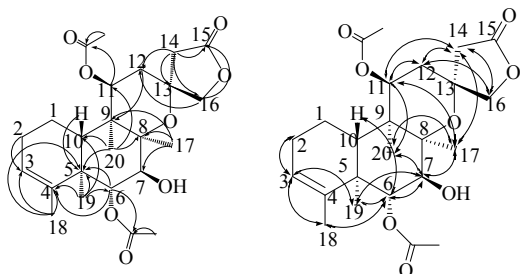


图 2 化合物 **1** 主要的 HMBC 图和 NOESY 相关图

Fig. 2 Key HMBC and NOESY correlations of compound **1**