

## • 化学成分 •

## 大花金挖耳中单萜类化学成分的研究

张建平, 杨勇勋, 刘庆鑫, 陈利萍, 李慧梁\*

第二军医大学药学院, 上海 200433

**摘要:** 目的 研究大花金挖耳 *Carpesium macrocephalum* 全草的化学成分。方法 采用硅胶、ODS、Sephadex LH-20 等色谱方法进行分离纯化, 根据理化性质、波谱数据以及 X-射线单晶衍射方法鉴定化合物的结构。结果 从大花金挖耳丙酮提取物中分离得到 5 个百里香酚类单萜, 分别鉴定为 (Z)-10-异丁酰氧基-9-氯-8,9-二羟基百里香酚 (1)、9-异丁酰氧基-7,8-环氧-百里香酚异丁酸酯 (2)、8-羟基-9-异丁酰氧基-10(2)-甲基丁酰氧基百里香酚 (3)、8,10-二羟基-9-异丁酰氧基百里香酚 (4)、10-异丁酰氧基-8,9-二羟基百里香酚 (5)。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为大花金挖耳素; 化合物 2~5 为首次从该属植物中分离得到。

**关键词:** 天名精属; 大花金挖耳; 大花金挖耳素; 单萜; (Z)-10-异丁酰氧基-9-氯-8,9-二羟基百里香酚

**中图分类号:** R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)20-2985-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.20.002

Monoterpenoids from whole plants of *Carpesium macrocephalum*

ZHANG Jian-ping, YANG Yong-xun, LIU Qing-xin, CHEN Li-ping, LI Hui-liang

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

**Abstract:** **Objective** To investigate the chemical constituents from the whole plants of *Carpesium macrocephalum*. **Methods** Its constituents were isolated and purified by means of silica gel, ODS, and Sephadex LH-20 column chromatography. Their structures were elucidated on the basis of chemical evidences, spectroscopic methods, and X-ray data. **Results** Five thymol monoterpenoids were isolated from the acetone extract in the whole plants of *C. macrocephalum* and identified as (Z)-10-isobutyryloxy-9-chloro-8,9-dihydrothymol (1), 9-isobutyryloxy-7,8-epoxythymol isobutyrate (2), 8-hydroxy-9-isobutyryloxy-10(2)-methylbutyrylthymol (3), 8,10-dihydroxy-9-isobutyryloxythymol (4), and 10-isobutyryloxy-8,9-dihydrothymol (5), respectively. **Conclusion** Compound 1 is a new chlorinated thymol monoterpenoid named carpemacrom. Compounds 2—5 are isolated from the plants of *Carpesium* L. for the first time.

**Key words:** *Carpesium* L.; *Carpesium macrocephalum* Franch. et Sav.; carpemacrom; monoterpenoids; (Z)-10-isobutyryloxy-9-chloro-8,9-dihydrothymol

大花金挖耳 *Carpesium macrocephalum* Franch. et Sav. 为菊科 (Compositae) 天名精属 *Carpesium* L. 植物。该属植物为多年生草本, 在全世界有 21 种, 我国有 17 种、3 变种, 主要分布在亚洲中部, 在我国的西南山区尤为丰富<sup>[1-2]</sup>。在中国、韩国和日本, 天名精属植物作为传统的药用植物被用于治疗多种疾病, 如发烧、感冒、支气管炎、肝炎、疟疾等<sup>[3-4]</sup>。前期研究发现该属植物含有丰富的单萜类、倍半萜类、二萜类化合物以及芳香族类衍生物等; 现代药理学研究发现该属植物的部分化学成分具有抗炎、抗肿瘤、抗疟原

虫、抗氧化以及抗真菌作用<sup>[5]</sup>。大花金挖耳分布于我国的甘肃、四川、华北、东北等地, 在韩国、日本也有分布, 作为中国和韩国的传统药用植物, 具有清热、解毒、止血、驱虫等功效<sup>[6-7]</sup>。目前, 对大花金挖耳的化学成分研究较少, 仅有少量的倍半萜类化合物以及芳香族类衍生物被报道且未见其生物活性研究<sup>[8-9]</sup>。为了进一步寻找新的活性化合物, 本实验对产自吉林省通化市的大花金挖耳丙酮提取物进行了系统的化学成分研究, 从中分离得到了 5 个百里香酚类单萜, 分别鉴定为 (Z)-10-异丁酰氧基-9-氯-

收稿日期: 2015-06-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81102335)

作者简介: 张建平, 硕士在读, 研究方向为天然药物化学。E-mail: ping12101@hotmail.com

\*通信作者 李慧梁, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事结构新颖天然产物小分子的发现及功能研究。E-mail: faranli@hotmail.com

8,9-二羟基百里香酚 [(Z)-10-isobutyryloxy-9-chloro-8,9-dihydrothymol, **1**]、9-异丁酰氧基-7,8-环氧-百里香酚异丁酸酯 (9-isobutyryloxy-7,8-epoxythymol isobutyrate, **2**)<sup>[10]</sup>、8-羟基-9-异丁酰氧基-10(2)-甲基丁酰氧基百里香酚 [8-hydroxy-9-isobutyryloxy-10(2)-methylbutyrylthymol, **3**]<sup>[11]</sup>、8,10-二羟基-9-异丁酰氧基百里香酚 (8,10-dihydroxy-9-isobutyryloxy-thymol, **4**)<sup>[12]</sup>、10-异丁酰氧基-8,9-二羟基百里香酚 (10-isobutyryloxy-8,9-dihydrothymol, **5**)<sup>[13]</sup>。化合物**1**为含氯元素的新化合物,而化合物含卤元素是海洋天然产物的特性,在陆源生物的代谢产物中是罕见的,因此,其生物合成途径及其生物活性值得深入研究。化合物**2**~**5**均为首次从该属植物中分离得到。

## 1 仪器与材料

Bruker FTIR Vector 22 红外光谱仪(瑞士 Bruker 公司); AVANCE-400 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); Shimadzu UV-2550 分光光度计(日本 Shimadzu 公司); 柱色谱硅胶(200~300 目)、薄层色谱制备板和薄层色谱硅胶 GF254(烟台江友硅胶开发有限公司); Sephadex LH-20 凝胶(美国 Pharmacia 公司), ODS 填料(100  $\mu\text{m}$ , 日本 YMC 公司); Buchi Sepacore C-615 中压制备色谱系统(瑞士 Buchi 公司)。

实验用大花金挖耳药材于2013年6月采自吉林省通化市,由第二军医大学黄宝康教授鉴定为天名精属植物大花金挖耳 *Carpesium macrocephalum* Franch. et Sav. 的全草,标本保存于第二军医大学药学院天然药物化学教研室。

## 2 提取与分离

大花金挖耳药材全草 20 kg 粉碎后用丙酮冷浸提取 5 次,每次 48 h,滤过,合并提取液,减压浓缩,得浸膏 657 g。将丙酮提取物经常压硅胶柱色谱分离,石油醚-醋酸乙酯(50:1、30:1、20:1、15:1、10:1、8:1、5:1、3:1、1:1)梯度洗脱,得到 15 个部分 Fr. 1~15。将 Fr. 4 (9.8 g) 经过反相中压制备色谱,甲醇-水(10%→100%)梯度洗脱,得到 5 个部分 Fr. 4.1~4.5。其中 Fr. 4.3 (372 mg) 依次经过 Sephadex LH-20 (甲醇)及制备薄层色谱(石油醚-醋酸乙酯 20:1)分离,得到化合物**1**(51 mg)和**5**(12 mg); Fr. 4.5 (380 mg) 经过反相中压制备色谱,甲醇-水(30%→80%)梯度洗脱,

得到 3 个部分 Fr. 4.3.1~4.3.3。将 Fr. 4.3.2 (45 mg) 经过 Sephadex LH-20 (甲醇)分离纯化,得到化合物**2**(19 mg); 将 Fr. 4.3.3 (115 mg) 依次经过 Sephadex LH-20 (甲醇)及制备薄层色谱(石油醚-醋酸乙酯 20:1)分离纯化,得到化合物**3**(22 mg)和**4**(11 mg)。

## 3 结构鉴定

化合物**1**: 淡黄色三斜晶体(石油醚)。HR-ESI-MS 给出准分子离子峰  $m/z$ : 291.075 8  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (计算值 291.075 9), 分子式为  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ , 不饱和度为 6, 同时观察到在  $m/z$  291 和 293 处出现了比例为 3:1 的 2 个峰, 也表明该化合物含有氯原子。UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  (nm): 204, 210, 245, 286; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 396, 1 720, 1 610, 1 467, 表明其结构中存在羟基、羰基以及苯环结构。根据  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  (表 1) 和 DEPT 谱数据, 可以判断该化合物的结构中含有 3 个甲基 [ $\delta_{\text{H}}$  0.96 (6H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-3', 4'),  $\delta_{\text{C}}$  19.8 (C-3', 4')]; [ $\delta_{\text{H}}$  2.19 (3H, s, H-7),  $\delta_{\text{C}}$  22.1 (C-7)]; 1 个连氧的亚甲基 [ $\delta_{\text{H}}$  4.96 (2H, s, H-10),  $\delta_{\text{C}}$  63.5 (C-10)]; 5 个次甲基(前 4 个为  $\text{sp}^2$  次甲基) [ $\delta_{\text{H}}$  6.59 (1H, overlapped, H-2),  $\delta_{\text{C}}$  117.9 (C-2)], [ $\delta_{\text{H}}$  6.84 (1H,  $J = 8.2$  Hz, H-5),  $\delta_{\text{C}}$  131.1 (C-5)], [ $\delta_{\text{H}}$  6.60 (1H, overlapped, H-6),  $\delta_{\text{C}}$  122.2 (C-6)], [ $\delta_{\text{H}}$  6.22 (1H, s, H-9),  $\delta_{\text{C}}$  122.3 (C-9)], [ $\delta_{\text{H}}$  3.40 (1H, s, H-2'),  $\delta_{\text{C}}$  34.9 (C-2')]; 5 个  $\text{sp}^2$  季碳(最后 1 个为酯羰基碳) [ $\delta_{\text{C}}$  141.4 (C-1),  $\delta_{\text{C}}$  154.5 (C-3),  $\delta_{\text{C}}$  121.9 (C-4),  $\delta_{\text{C}}$  136.6 (C-8),  $\delta_{\text{C}}$  178.4 (C-1')]; 此外, 结合分子式推测结构

表 1 化合物**1**的  $^1\text{H-NMR}$  和  $^{13}\text{C-NMR}$  谱数据 (400/100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Table 1  $^1\text{H-NMR}$  and  $^{13}\text{C-NMR}$  data of compound **1** (400/100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

| 碳位 | $\delta_{\text{H}}$    | $\delta_{\text{C}}$ |
|----|------------------------|---------------------|
| 1  |                        | 141.4               |
| 2  | 6.59 (overlapped)      | 117.9               |
| 3  |                        | 154.5               |
| 4  |                        | 121.9               |
| 5  | 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz) | 131.1               |
| 6  | 6.60 (overlapped)      | 122.2               |
| 7  | 2.19 (s)               | 22.1                |
| 8  |                        | 136.6               |
| 9  | 6.22 (s)               | 122.3               |
| 10 | 4.96 (s)               | 63.5                |
| 1' |                        | 178.4               |
| 2' | 3.40 (s)               | 34.9                |
| 3' | 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz) | 19.8                |
| 4' | 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz) | 19.8                |

中有1个羟基取代。上述数据表明化合物**1**为1个百里香酚类单萜。此化合物和已知化合物**5**<sup>[13]</sup>的数据非常相似。不同之处在于化合物**1**的C-9位的 $sp^2$ 亚甲基变成了 $sp^2$ 次甲基,说明化合物**1**的C-9位的1个氢原子被氯原子所取代。在HMBC谱中,C-4、C-8、C-10与H-9的相关信号(图1)证实了氯原子所取代的 $sp^2$ 次甲基位于C-9位。综合以上信息可确定化合物**1**的平面结构(图1)。

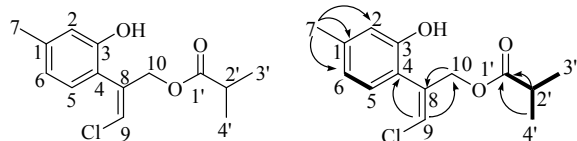


图1 化合物**1**结构和关键的 $^1H$ - $^1H$  COSY (—) 和 HMBC (↷) 相关

Fig. 1 Structures and key  $^1H$ - $^1H$  COSY (—) and HMBC (↷) correlations of compound **1**

在其相对构型的确定过程中,在化合物**1**的NOESY谱中没有发现 $\delta_H$  6.22 (1H, s, H-9)与 $\delta_H$  6.84 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, H-5)的相关信号,也没有发现 $\delta_H$  6.22 (1H, s, H-9)与 $\delta_H$  4.96 (2H, s, H-10)的相关信号,因此不能确定双键的 $Z/E$ 构型,最终化合物的绝对构型是通过X-ray单晶衍射(图2)来确定的。化合物**1**的晶体属三斜晶系,空间群是 $P-1$ ,晶胞参数: $a$  = 1.129 1 (2) nm,  $b$  = 1.150 7 (2) nm,  $c$  = 1.170 0 (2) nm,  $\alpha$  = 89.788 (5)°,  $\beta$  = 73.863 (4)°,  $\gamma$  = 77.033 (5)°,  $V$  = 1.420 2 (5) nm<sup>3</sup>,  $Z$  = 4,  $D_c$  = 1.257 mg/m<sup>3</sup>,  $T$  = 293 (2) K,  $I$  (Mo Ka) = 0.071 073 nm,  $R_1$  = 0.054 4,  $wR_2$  = 0.137 2,  $I > 2\sigma(I)$ 。晶体

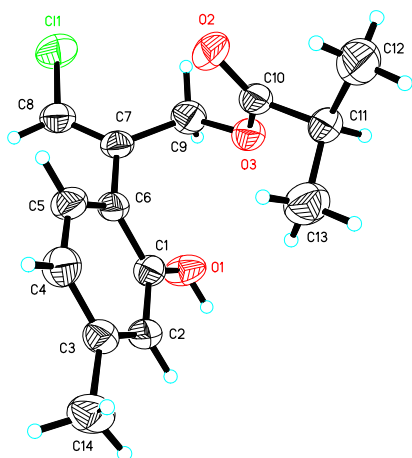


图2 化合物**1**的X-单晶衍射图

Fig. 2 Single X-ray diffraction of compound **1**

结构通过shelxtl-97软件法解出,并用全矩阵最小二乘法对其进行精修。最终,化合物**1**被鉴定为( $Z$ )-10-异丁酰氧基-9-氯-8,9-二羟基百里香酚,是1个新的氯代百里香酚类单萜。单晶数据已提交至CCDC数据库,CCDC号214447。

化合物**2**: 无色油状物。ESI-MS  $m/z$ : 343 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 319 [ $M-H$ ]<sup>-</sup>, 推断相对分子质量为320。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.77 (1H, s, H-2), 7.25 (1H, d,  $J$  = 7.8 Hz, H-5), 6.95 (1H, d,  $J$  = 7.8 Hz, H-6), 2.93 (1H, d,  $J$  = 5.3 Hz, H-8a), 2.69 (1H, d,  $J$  = 5.3 Hz, H-8b), 4.47 (1H, d,  $J$  = 12.2 Hz, H-9a), 4.09 (1H, d,  $J$  = 12.2 Hz, H-9b), 2.25 (3H, s, H-10), 2.42 (1H, sept,  $J$  = 7.1 Hz, iBu-1-H-2'), 0.99 (3H, d,  $J$  = 7.1 Hz, iBu-1-H-3'), 1.01 (H, d,  $J$  = 7.1 Hz, iBu-1-H-4'), 2.75 (1H, sept,  $J$  = 7.2 Hz, iBu-2-H-2'), 1.22 (3H, d,  $J$  = 7.2 Hz, iBu-3-H-3');  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 140.9 (C-1), 123.9 (C-2), 149.6 (C-3), 127.0 (C-4), 129.9 (C-5), 127.7 (C-6), 57.9 (C-7), 51.7 (C-8), 65.8 (C-9), 22.1 (C-10), 177.4 (iBu-1-C-1'), 34.8 (iBu-1-C-2'), 20.0 (iBu-1-C-3'), 19.9 (iBu-1-C-4'), 176.3 (iBu-2-C-1'), 35.2 (iBu-2-C-2'), 19.6 (iBu-2-C-3'), 19.6 (iBu-2-C-4')。以上数据与文献报道基本一致<sup>[10]</sup>,故鉴定化合物**2**为9-异丁酰氧基-7,8-环氧-百里香酚异丁酸酯。

化合物**3**: 淡黄色油状物。ESI-MS  $m/z$ : 375 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 351 [ $M-H$ ]<sup>-</sup>, 推断相对分子质量为352。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.57 (1H, s, H-2), 6.81 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, H-5), 6.53 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 1.1 Hz, H-6), 2.45 (1H, m, H-2'), 2.28 (1H, m, H-2''), 4.31~4.41 (4H, m, H-9, 10), 2.15 (3H, s, H-7), 1.05 (6H, d,  $J$  = 7.1 Hz, H-7', 8'), 0.72 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz, H-4''), 0.99 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz, H-5''), 1.51 (1H, m, H-3'a), 1.32 (1H, m, H-3'b);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 141.0 (C-1), 119.5 (C-2), 157.4 (C-3), 120.1 (C-4), 127.5 (C-5), 121.5 (C-6), 22.0 (C-7), 79.5 (C-8), 68.3 (C-9), 68.2 (C-10), 178.4 (C-1'), 35.0 (C-2'), 19.8 (C-3', C-4'), 178.1 (C-1''), 41.9 (C-2''), 27.6 (C-3''), 12.4 (C-4''), 17.5 (C-5'')。以上数据与文献报道基本一致<sup>[11]</sup>,故鉴定化合物**3**为8-羟基-9-异丁酰氧基-10-(2-甲基丁酰氧基)百里香酚。

化合物**4**: 淡黄色油状物。ESI-MS  $m/z$ : 291 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>, 267 [ $M-H$ ]<sup>-</sup>, 推断相对分子质量为268。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.54 (1H, d,  $J$  = 1.0

Hz, H-2), 6.82 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 6.59 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, H-6), 4.43 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, H-9a), 4.30 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, H-9b), 3.80 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, H-10a), 3.71 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz, H-10b), 2.45 (1H, m, H-2'), 2.18 (3H, s, H-7), 1.04 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-3'), 1.01 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-4');  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 140.9 (C-1), 119.5 (C-2), 157.5 (C-3), 122.6 (C-4), 127.3 (C-5), 120.7 (C-6), 21.9 (C-7), 79.9 (C-8), 68.4 (C-9), 66.9 (C-10), 179.2 (C-1'), 35.0 (C-2'), 19.9 (C-3'), 19.8 (C-4')。以上数据与文献报道基本一致<sup>[12]</sup>, 故鉴定化合物 **4** 为 8,10-二羟基-9-异丁酰氧基百里香酚。

化合物 **5**: 淡黄色油状物。ESI-MS  $m/z$ : 257  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 233  $[\text{M} - \text{H}]^-$ , 推断相对分子质量为 234。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.65 (1H, s, H-2), 6.87 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, H-5), 6.59 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, H-6), 2.20 (3H, s, H-7), 5.17 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-9a), 5.35 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz, H-9b), 4.65 (2H, t,  $J = 1.4$  Hz, H-10), 2.53 (1H, m, H-2'), 1.09 (6H, s,  $J = 6.9$  Hz, H-3', 4');  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 140.9 (C-1), 117.9 (C-2), 154.4 (C-3), 121.9 (C-4), 130.2 (C-5), 123.5 (C-6), 22.1 (C-7), 143.02 (C-8), 117.4 (C-9), 66.8 (C-10), 178.8 (C-1'), 35.0 (C-2'), 19.8 (C-3'), 19.8 (C-4')。以上数据与文献报道基本一致<sup>[13]</sup>, 故鉴定化合物 **5** 为 10-异丁酰氧基-8,9-二羟基百里香酚。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1979.
- [3] Kim D K, Lee K R, Zee O P. Sesquiterpene lactones from *Carpesium divaricatum* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 46(7): 1245-1247.
- [4] Maruyama M, Watanabe K, Kawakami T, et al. Ineupatorolides from *Carpesium glossophyllum* [J]. *Planta Med*, 1995, 61(4): 388-389.
- [5] Zhang J P, Wang G W, Tian X H, et al. The genus *Carpesium*: A review of its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163: 173-191.
- [6] Yang C, Shi Y P, Jia Z J. Sesquiterpene lactone glycosides, eudesmanolides, and other constituents from *Carpesium macrocephalum* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(7): 626-630.
- [7] Kim M R, Kim C S, Hwang K H, et al. Isolation and structures of guaianolides from *Carpesium macrocephalum* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(4): 583-584.
- [8] Yang C, Shi Y P, Wang X, et al. Sesquiterpene lactone glycosides from *Carpesium macrocephalum* [J]. *Chin Chem Lett*, 2002, 13(3): 247-248.
- [9] Kim M R, Lee S K, Kim C S, et al. Phytochemical constituents of *Carpesium macrocephalum* [J]. *Acta Pharm Res*, 2004, 27(10): 1029-1033.
- [10] Mossa J S, El-Ferally F S, Muhammad I, et al. Sesquiterpene lactones and thymol esters from *Vicoa pentanema* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(6): 550-555.
- [11] Su B N, Takaishi Y, Yabuuchi T, et al. Sesquiterpenes and monoterpenes from the bark of *Inula macrophylla* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(4): 466-471.
- [12] 张 飞, 覃江江, 成向荣, 等. 湖北旋覆花化学成分的研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2012, 24(4): 427-431.
- [13] Passreiter C M, Matthiesen U, Willuhn C, et al. 10-acetoxy-9-chloro-8,9-dehydrothymol and further thymol derivatives from *Arnica sachalinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(3): 777-781.