

• 化学成分 •

鬼箭羽中的 1 个新西松烷型二萜

赫 军¹, 续洁琨², 杨弋帆³, 叶贤胜^{2,4}, 张 佳^{2,4}, 马秉智¹, 张维库^{4*}

1. 中日友好医院 药学部, 北京 100029

2. 北京中医药大学生命科学院, 北京 100029

3. 咸阳彩虹学校, 陕西 咸阳 712021

4. 中日友好医院临床医学研究所, 北京 100029

摘要: 目的 研究鬼箭羽(卫矛 *Euonymus alatus* 带栓翅的枝条)中的化学成分。方法 采用多种柱色谱技术对鬼箭羽 95% 乙醇提取物进行分离纯化, 根据理化性质和波谱数据进行结构鉴定。结果 从鬼箭羽提取物中分离得到了 3 个化合物, 分别鉴定为 (1*S*,2*S*,7*E*,11*R*,12*S*)-2,11-dihydroxy-1,12-oxidocebra-4(18),7(8)-diene (**1**)、hemerocallal A (**2**)、桦木酸甲酯 (**3**)。

结论 化合物 **1** 为新的西松烷型二萜, 命名为鬼箭羽二萜 A, 化合物 **2** 和 **3** 为首次从鬼箭羽中分离得到。

关键词: 鬼箭羽; 西松烷二萜; 鬼箭羽二萜 A; hemerocallal A; 桦木酸甲酯

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)18-4212-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.18.002

A new cembranoid diterpene from twigs of *Euonymus alatus*HE Jun¹, XU Jie-kun², YANG Yi-fan³, YE Xian-sheng^{2,4}, ZHANG Jia^{2,4}, MA Bing-zhi¹, ZHANG Wei-ku⁴

1. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

2. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Xianyang Rainbow School, Xianyang 712021, China

4. Institute of Clinical Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from the twigs of *Euonymus alatus*. **Methods** Compounds were isolated and purified by a combination of various chromatographic techniques, and their structures were elucidated by physicochemical property and spectral analysis. **Results** Three compounds were obtained from 95% ethanol extract of the twigs of *E. alatus* and identified as (1*S*,2*S*,7*E*,11*R*,12*S*)-2,11-dihydroxy-1,12-oxidocebra-4(18),7(8)-diene (**1**), hemerocallal A (**2**), and betulinic acid methyl ester (**3**). **Conclusion** Compound **1** is a new cembranoid diterpene and named euonymuditerpene A, and compounds **2** and **3** are isolated from the twigs of *Euonymus alatus* for the first time.

Key words: twigs of *Euonymus alatus*; cembranoid diterpene; euonymuditerpene A; hemerocallal A; betulinic acid methyl ester

鬼箭羽为卫矛科卫矛属植物卫矛 *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb. 带栓翅的枝条, 全国大部分地区均有分布。鬼箭羽味苦、性寒, 归足厥阴经, 具有破血通经、解毒消肿、杀虫等功效^[1]。在临床上主要治疗糖尿病、慢性肾病、前列腺炎、胃癌、类风湿关节炎^[2]。鬼箭羽化学成分包括倍半萜类、三萜类、甾体类、生物碱类、黄酮类以及有机酸类等^[3-4]。为了进一步研究鬼箭羽的化学成分, 本课题组对鬼箭

羽的 95%乙醇提取物进行分离纯化, 从中分离得到了 3 个化合物, 经鉴定分别为 (1*S*,2*S*,7*E*,11*R*,12*S*)-2,11-dihydroxy-1,12-oxidocebra-4(18),7(8)-diene (**1**)、hemerocallal A (**2**)、桦木酸甲酯 (betulinic acid methyl ester, **3**)。其中化合物 **1** 为新的西松烷型二萜, 命名为鬼箭羽二萜 A (图 1), 是从鬼箭羽中分离得到的第 1 个西松烷类型二萜, 化合物 **2** 和 **3** 为首次从鬼箭羽中分离得到。

收稿日期: 2018-06-01

基金项目: 北京市科委 G20 工程创新研究项目 (Z181100002218029, Z171100001717009); 国家自然科学基金项目 (81872761, 81473590, 81473119)

作者简介: 赫 军 (1981—), 男, 博士, 副主任药师, 从事中药活性成分的发现和新药开发。E-mail: hj811229@126.com

*通信作者 张维库, 男, 博士, 副研究员, 从事中药药效物质研究和新药开发。Tel: (010)84205662 E-mail: cpuzwk@163.com

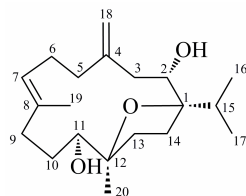


图1 化合物1的结构

Fig. 1 Structure of compound 1

1 仪器与材料

Bruker AV-400 型核磁共振仪 (Bruker Biospin 公司); Waters Acquity 超相液相色谱、Waters-Micromass Quattro Premier 三重四级杆质谱仪 (Waters 公司); Waters 制备液相 (泵: Waters 515 型, 检测器: Waters 2487); JASCO P-2000 Polarimeter 型旋光仪 (JASCO 公司); WFH-203 三用紫外分析仪 (上海驰唐精密仪器有限公司); Sartorius-BS223S 电子分析天平 (Sartorius 公司); 柱色谱硅胶 (100~200、200~300 目) 为青岛海洋化工厂生产; 硅胶 GF₂₅₄ 薄层预制板为烟台化学工业研究所产品; ODS (30~50 μm) 为 YMC 公司生产; Sephadex LH-20 型凝胶为 Pharmacia 公司生产; 制备型 HPLC 色谱柱为 ES Epic C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 20 mm, 5 μm), Phenomenex Luna C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 10 mm, 5 μm); 实验所用试剂均为分析纯 (北京化工厂) 或色谱纯 (Honeywell, J. T. Baker)。

实验所用药材于 2013 年 10 月购自北京同仁堂饮片有限责任公司, 产地河北, 由北京中医药大学续洁琨教授鉴定为卫矛科卫矛属植物卫矛 *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb. 具翅状物的枝条或齿状附属物, 药材样本 (No. 301002884) 存放于中日友好医院临床医学研究所。

2 提取与分离

干燥鬼箭羽 50 kg 以 95%乙醇加热回流提取 2 次 (600、500 L), 每次 2 h。提取液减压浓缩至无醇味, 加水混悬, 依次用环己烷、醋酸乙酯、正丁醇萃取, 减压得到各部分浸膏。其中环己烷部分 (320 g) 经硅胶柱色谱分离, 以环己烷-丙酮 (100:0 $\rightarrow$ 1:1) 梯度洗脱, 得到 10 个流分 Fr. 1~10。

流分 Fr. 3 (30 g) 经过开放 ODS 柱色谱分离, 甲醇-水 (15%~95%) 梯度洗脱分成 12 个次流分 (Fr. 3-1~3-12), 其中 Fr. 3-2 经制备高效液相色谱, 乙腈-水 (55:45, 3 mL/min) 为流动相, 分离得到化合物 1 (26 mg, t_R =49.1 min)。流分 Fr. 4 (24 g) 经过开放 ODS 柱色谱分离, 甲醇-水 (30%~90%)

梯度洗脱分成 13 个次流分 (Fr. 4-1~4-13), 其中 Fr. 4-7 经制备高效液相色谱, 乙腈-水 (65:35, 3 mL/min) 为流动相, 分离得到化合物 2 (79 mg, t_R =61.5 min)。流分 Fr. 4-13 经过 Sephadex LH-20 柱色谱分离 (氯仿-甲醇 1:1), 再经重结晶得到化合物 3 (15 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 黄色油状物 (氯仿), HR-ESI-MS 给出准分子离子峰为 m/z : 323.258 8 $[M+H]^+$ (计算值为 323.250 8), 由此确定其相对分子质量为 322, 分子式为 C₂₀H₃₄O₃, 不饱和度为 4。

¹H-NMR 谱 (表 1) 显示结构中含有 4 个甲基氢信号 δ_H 0.89 (3H, d, J =6.8 Hz, H-17), 0.91 (3H, d, J =6.8 Hz, H-16), 1.12 (3H, s, H-20), 1.68 (3H, s, H-19); 在低场区显示含有 3 个烯氢质子 δ_H 4.89 (1H, s, H-18 β), 4.99 (1H, s, H-18 α), 5.33 (1H, t, J =7.3 Hz, H-7), 提示结构中存在 2 个双键结构。同时, 氢谱显示含有 2 个连氧次甲基氢信号 δ_H 3.38 (1H, d, J =10.3 Hz, H-11), 4.29 (1H, d, J =9.6 Hz, H-2)。

¹³C-NMR 谱 (表 1) 结合 DEPT 谱显示结构中含有 20 个碳信号, 包括 4 个烯碳信号 δ_C 110.0 (C-18), 126.6 (C-7), 135.2 (C-8), 155.0 (C-4); 2 个连氧次甲基碳信号 δ_C 70.1 (C-2), 76.2 (C-11); 2 个连氧季碳信号 δ_C 89.0 (C-1), 85.2 (C-12); 7 个亚甲基碳信号 δ_C 40.7 (C-3), 34.1 (C-5), 31.2 (C-6), 33.5 (C-9), 31.8 (C-10), 36.3 (C-13), 30.0 (C-14); 1 个次甲基碳信号 δ_C 33.5 (C-15); 4 个甲基碳信号 δ_C 17.5 (C-17), 18.3 (C-16), 18.6 (C-19), 20.2 (C-20)。以上数据提示化合物 1 可能为二萜类化合物。

在 ¹H-¹H COSY 谱 (图 2) 中, H-2 (δ_H 4.29) 与 H-3 (δ_H 1.63) 存在相关, H-14 (δ_H 2.24) 与 H-13 (δ_H 1.78) 存在相关; H-6 (δ_H 1.42) 与 H-5 (δ_H 2.37)、H-7 (δ_H 5.33) 存在相关, H-10 (δ_H 1.49) 与 H-9 (δ_H 2.16)、H-11 (δ_H 3.38) 存在相关; H-15 (δ_H 2.28) 与 H-16 (δ_H 0.91)、H-17 (δ_H 0.89) 存在相关, 通过以上分析推断结构中存在 5 个结构片段 (C₂-C₃、C₅-C₆-C₇、C₉-C₁₀-C₁₁、C₁₃-C₁₄、C₁₆-C₁₅-C₁₇)。在 HMBC 谱 (图 2) 中, H-18 (δ_H 4.99) 与 C-4 (δ_C 155.0)、C-5 (δ_C 34.1) 存在相关; H-7 (δ_H 5.33) 与 C-8 (δ_C 135.2), C-9 (δ_C 33.5), C-19 (δ_C 18.6) 存在相关, 说明结构中的 2 个双键分别位于 C-4、C-7 位。H-16 (δ_H 0.91) 和 H-17 (δ_H 0.89) 分别与 C-15 (δ_C 33.5)、C-1 (δ_C 89.0) 存在相关; H-15 (δ_H 2.28) 与

表 1 化合物 1 的 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 和 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 数据
Table 1 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) and $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) data for compound 1

碳位	δ_{H}	δ_{C}	碳位	δ_{H}	δ_{C}
1	—	89.0	10 β	1.49 (m)	—
2	4.29 (d, $J = 9.6$ Hz)	70.1	11	3.38 (d, $J = 10.3$ Hz)	76.2
3 α	1.72 (m)	40.7	12	—	85.2
3 β	1.63 (dd, $J = 14.5, 1.3$ Hz)	—	13 α	2.02 (m)	36.3
4	—	155.0	13 β	1.78 (m)	—
5 α	2.37 (m)	34.1	14 α	2.24 (m)	30.0
5 β	2.07 (m)	—	14 β	2.24 (m)	—
6 α	1.91 (m)	31.2	15	2.28 (m)	33.5
6 β	1.42 (m)	—	16	0.91 (d, $J = 6.8$ Hz)	18.3
7	5.33 (t, $J = 7.3$ Hz)	126.6	17	0.89 (d, $J = 6.8$ Hz)	17.5
8	—	135.2	18 α	4.99 (s)	110.0
9 α	2.28 (m)	33.5	18 β	4.89 (s)	—
9 β	2.16 (m)	—	19	1.68 (s)	18.6
10 α	2.01 (m)	31.8	20	1.12 (s)	20.2

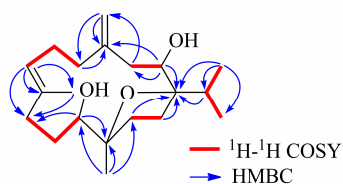


图 2 化合物 1 的重要 $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY 和 HMBC 相关

Fig. 2 Key $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY and HMBC correlation of compound 1

C-1 (δ_{C} 89.0) 存在相关, 提示结构中存在 1 个异丙基, 且连在 C-1 位。 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱中相对低场的季碳原子 C-1 (δ_{C} 89.0) 和 C-12 (δ_{C} 85.2) 结合分子式和不饱和度推测 C-1 和 C-12 通过氧原子连接形成呋喃环。综上所述, 确定化合物 1 为具有十四元碳环骨架的西松烷型二萜^[5-6]。

化合物 1 的相对构型是通过其 NOESY 相关确定的, 在 NOESY 谱 (图 3) 中, 由 H-6 (δ_{H} 1.42) 与 19-Me (δ_{H} 1.68) 相关, 可知 7 位的双键为反式双键^[5]; 由 H-2 (δ_{H} 4.29) 与 H-3 β (δ_{H} 1.63) 相关, H-11 (δ_{H} 3.38) 与 H-10 β (δ_{H} 1.49) 相关, H-20 (δ_{H} 1.12) 与 H-9 α (δ_{H} 2.28) 相关, H-13 α (δ_{H} 2.02) 与 H-15 (δ_{H} 2.28) 相关, 提示 C-2 位和 C-11 位的羟基、C-12 位的甲基与 C-1 位的异丙基均处于 α 位。考虑到目前从自然界分离得到的西松烷二萜的生源合成途径, C-1 位的异丙基取代基均为 α 构型^[5-6]。综上分析, 将化合物 1 的结构鉴定为 (1*S*, 2*S*, 7*E*, 11*R*, 12*S*)-2, 11-dihydroxy-1, 12-oxidoceembra-4(18), 7(8)-diene, 经系统文献检索, 发现该化合物为未见报道的新化合物,

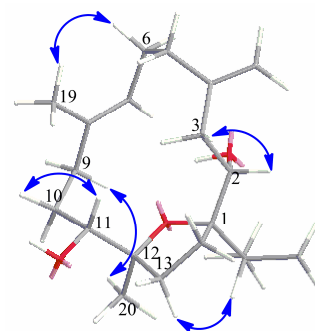


图 3 化合物 1 的 NOESY 相关

Fig. 3 Key NOESY correlation of compound 1

命名为鬼箭羽二萜 A。

化合物 2: 黄色油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.37 (1H, s, -CHO), 6.80 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-17), 6.45 (1H, dd, $J = 15.2, 11.2$ Hz, H-16), 5.81 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H-15), 4.74 (1H, s, H-12a), 4.72 (1H, s, H-12b), 2.47 (1H, dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz, H-9a), 2.25 (1H, m, H-1), 2.08 (1H, overlapped, H-9b), 2.06 (2H, overlapped, H-8), 1.93 (1H, overlapped, H-2a), 1.83 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, 20-CH₃), 1.78 (1H, overlapped, H-3a), 1.66 (1H, overlapped, H-2b), 1.59 (1H, overlapped, H-3b), 1.51 (1H, t, $J = 10.4$ Hz, H-5), 1.28 (3H, s, 14-CH₃), 1.25 (1H, overlapped, H-7), 1.24 (3H, s, 11-CH₃), 1.02 (1H, dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.2 (C-19), 156.1 (C-15), 152.6 (C-10), 150.2 (C-17), 135.1 (C-18), 120.3 (C-16), 107.5 (C-12), 81.0

(C-4), 53.5 (C-5), 52.9 (C-1), 42.1 (C-3), 38.3 (C-9), 33.1 (C-6), 30.7 (C-7), 28.4 (C-13), 26.8 (C-2), 26.3 (C-11), 24.4 (C-8), 12.3 (C-14), 9.6 (C-20)。以上数据与文献报道基本一致^[7], 故鉴定化合物 **2** 为 hemerocallal A。

化合物 **3**: 白色针晶(氯仿-甲醇)。¹H-NMR (400 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 4.97 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-29a), 4.78 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz, H-29b), 3.62 (3H, s, -OCH₃), 3.53 (1H, td, J = 11.3, 5.2 Hz, H-3), 2.75 (1H, m, H-19), 1.81 (3H, s, H-30), 1.25 (3H, s, H-27), 1.09 (3H, s, H-26), 1.08 (3H, s, H-25), 1.03 (3H, s, H-24), 0.85 (3H, s, H-23); ¹³C-NMR (100 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 179.3 (C-28), 151.8 (C-20), 110.4 (C-29), 78.6 (C-3), 57.1 (C-17), 56.4 (C-5), 51.4 (C-9), 50.2 (C-18), 50.1 (-OCH₃), 48.2 (C-19), 43.3 (C-14), 41.6 (C-8), 40.0 (C-4), 39.8 (C-1), 39.1 (C-13), 38.1 (C-22), 38.0 (C-10), 35.3 (C-7), 33.3 (C-16), 31.7 (C-21), 30.8 (C-15), 29.1 (C-23), 28.2 (C-2), 26.6 (C-12), 21.7 (C-11), 19.9 (C-30), 19.3 (C-6), 16.9 (C-25), 16.9 (C-26), 16.8 (C-24), 15.4

(C-27)。以上数据与文献报道基本一致^[8], 故鉴定化合物 **3** 为桦木酸甲酯。

参考文献

- [1] 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, 2004.
- [2] 周丽霞, 王继革, 张娜娜. 鬼箭羽药效学研究概况 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(12): 124-136.
- [3] 张 蕾, 邹 妍, 叶贤胜, 等. 鬼箭羽的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(13): 2612-2616.
- [4] Lee S, Moon E, Choi S U, *et al.* Lignans from the twigs of *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold and their biological evaluation [J]. *Chem Biodiv*, 2016, 13(10): 1391-1396.
- [5] 杨大松, 李资磊, 杨永平, 等. 青藏大戟的化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1265-1268.
- [6] 郑丽霞, 刘萍萍, 翟 妞, 等. 新鲜烟叶中的 1 个新二萜类成分 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2597-2600.
- [7] Yang Z D, Chen H, Li Y C. A new glycoside and a novel-type diterpene from *Hemerocallis fulva* (L.) L. [J]. *Helv Chim Acta*, 2003, 86(10): 3305-3309.
- [8] Choi J Y, Choi E H, Jung H W, *et al.* Melanogenesis inhibitory compounds from *Saussureae Radix* [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(3): 294-299.