

• 化学成分 •

瑞香狼毒中的 1 个新愈创木烷型倍半萜

赫 军¹, 续洁琨², 刘淑娜^{2,3}, 杨戈帆⁴, 张维库^{3*}

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. 中日友好医院临床医学研究所, 北京 100029

4. 咸阳彩虹学校, 陕西 咸阳 712021

摘要: 目的 研究瑞香狼毒 *Stellera chamaejasme* 中的化学成分。方法 采用多种色谱技术对瑞香狼毒 95%乙醇提取物进行分离纯化, 通过质谱及核磁共振等数据对化合物进行结构鉴定。结果 从瑞香狼毒提取物中分离得到了 1 个倍半萜类化合物, 鉴定为 1 β ,10 β -二羟基愈创木-4,11-二烯-3-酮 (1)。结论 化合物 1 为新的愈创木烷型倍半萜, 命名为狼毒愈创木酮 A, 是首次从狼毒属植物中分离得到此类化合物。

关键词: 瑞香狼毒; 愈创木烷; 倍半萜; 1 β ,10 β -二羟基愈创木-4,11-二烯-3-酮; 狼毒愈创木酮 A

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)22-5235-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.002

A new guaiane sesquiterpene from rhizome of *Stellera chamaejasme*HE Jun¹, XU Jie-kun², LIU Shu-na^{2,3}, YANG Yi-fan⁴, ZHANG Wei-ku³

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

4. Xianyang Rainbow School, Xianyang 712021, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents from rhizome of *Stellera chamaejasme*. **Methods** The compound was isolated and purified by various chromatographic techniques, and its structure was elucidated by spectroscopic analysis. **Results** A new sesquiterpene was obtained from 95% ethanol extract of rhizome of *S. chamaejasme* and identified as 1 β ,10 β -dihydroxyguaia-4,11-dien-3-one (1). **Conclusion** Compound 1 is a new guaiane sesquiterpene and named stelleraguaianone A. Meanwhile, the compound with a guaiane sesquiterpene skeleton is also obtained from the genus *Stellera* for the first time.

Key words: *Stellera chamaejasme* Linn.; guaiane; sesquiterpene; 1 β ,10 β -dihydroxyguaia-4,11-dien-3-one; stelleraguaianone A

瑞香狼毒为瑞香科 (Thymelaeaceae) 狼毒属 *Stellera* Linn. 植物瑞香狼毒 *Stellera chamaejasme* Linn. 的干燥根茎, 始载于《神农本草经》, 主产于我国北方及西南地区, 其性味苦平, 有逐水祛痰、破积杀虫之功效^[1]。在临床上主要治疗水肿腹胀、痰食虫积、心腹疼痛、症瘕积聚、结核、疥癣等^[2]。瑞香狼毒化学成分多样, 包括黄酮类、香豆素类、木脂素类、三萜类等^[3]。为了深入研究瑞香狼毒的化学成分, 本课题组对瑞香狼毒的 95%乙醇提取物

进行分离纯化, 从中分离得到了 1 个新的倍半萜类化合物, 鉴定为 1 β ,10 β -二羟基愈创木-4,11-二烯-3-酮 (1 β ,10 β -dihydroxyguaia-4,11-dien-3-one, 1), 命名为狼毒愈创木酮 A (图 1), 是从狼毒属植物中分离得到的第 1 个愈创木烷型倍半萜。

1 仪器与材料

JASCO P-2000 Polarimeter 型旋光仪 (JASCO 公司); Nicolet 5700 型 FT-IR 红外光谱仪 (Thermo Fisher 公司); Bruker AV-400 型核磁共振仪

收稿日期: 2018-08-16

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

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, 从事中药活性成分的发现和新药开发。Tel: (010)84205662 E-mail: zhangweiku@zryhyy.com.cn

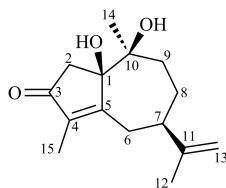


图1 化合物1的化学结构

Fig. 1 Structure of compound 1

(BrukerBiospin 公司); Q-Exactive Orbitrap 型液相色谱-质谱联用仪 (Thermo Scientific 公司); Agilent 1100 型分析液相 (DAD 检测器); 岛津制备液相 (泵: LC-20AR, 检测器: SPD-20A); 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 公司产品; Sephadex LH-20 型凝胶为 Pharmacia 公司产品; 制备型 HPLC 色谱柱为 ES Epic C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 20 mm, 5 μm) 和 ES Sonoma C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 20 mm, 5 μm); 实验所用试剂均为分析纯 (北京化工厂) 和色谱纯 (Honeywell)。

实验所用瑞香狼毒为 2015 年 10 月采摘自内蒙古和林格尔县, 由中日友好医院药学部鞠海副主任药师鉴定为瑞香科狼毒属植物瑞香狼毒 *Stellera chamaejasme* Linn. 的干燥根茎, 样本 (20151008) 存放于中日友好医院临床医学研究所。

2 提取与分离

干燥的瑞香狼毒根茎 (59 kg), 95%乙醇水加

热回流提取 3 次 (600 L, 3 h; 600 L, 2 h; 500 L, 1 h)。合并提取液, 减压浓缩得到总浸膏 (约 9.2 kg)。总浸膏用水混悬后, 依次用石油醚、二氯甲烷、醋酸乙酯等体积萃取 3 次。二氯甲烷萃取部位浓缩后得浸膏 463 g, 经硅胶柱色谱分离, 三氯甲烷-甲醇 (100:0 $\rightarrow$ 0:100) 梯度洗脱, 洗脱液经薄层色谱检测, 合并相同组分, 得组分 Fr. A~K。

Fr. D 经 ODS 柱色谱分离, 依次用甲醇-水 (10%~100%) 梯度洗脱, 洗脱液经薄层色谱检测, 合并相同组分, 得组分 Fr. D-1~D-10。Fr. D-5 经制备液相分离 (色谱柱为 ES Epic C₁₈; 流动相 65%乙腈水溶液; 体积流量 3.0 mL/min) 得到化合物 1 (4 mg, $t_R=76$ min)。

3 结构鉴定

化合物 1: 无色油状物; $[\alpha]_D^{20} +120.4^\circ$ (c 0.10, MeOH)。HR-ESI-MS 给出准分子离子峰为 m/z : 251.163 6 $[M+H]^+$ (计算值为 251.164 2), 由此确定其分子式为 C₁₅H₂₂O₃, 不饱和度为 5。红外光谱显示其结构中含有羟基 (3 431 cm^{-1}) 和羰基 (1 696 cm^{-1}) 等基团。

¹H-NMR 谱 (表 1) 显示 22 个氢信号, 包括 2 个烯氢信号 [δ_H 4.78 (1H, s), δ_H 4.74 (1H, s)]; 4 组亚甲基的氢信号 [δ_H 2.74 (1H, t, $J=12.0$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J=2.0, 12.0$ Hz); δ_H 2.56 (1H, d, $J=18.0$ Hz), 2.42 (1H, d, $J=18.0$ Hz); δ_H 2.04 (1H, m), 1.42 (1H, m); δ_H 1.92 (1H, m), 1.58 (1H, m)]; 2 个羟基的氢信号 δ_H 3.21 (1H, brs), 2.30 (1H, brs); 1 个次甲基的氢信号 δ_H 2.07 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 高场区有

表1 化合物1的¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 和¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 数据Table 1 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) and ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) data for compound 1

碳位	δ_H	δ_C	碳位	δ_H	δ_C
1		81.8	9 α	2.04 (m)	35.5
2 α	2.56 (d, $J=18.0$ Hz)	46.8	9 β	1.42 (m)	
2 β	2.42 (d, $J=18.0$ Hz)		10		74.5
3		206.3	11		149.8
4		138.1	12	1.78 (s)	20.1
5		172.5	13	4.74 (s)	109.8
6 α	2.74 (t, $J=12.0$ Hz)	30.6		4.78 (s)	
6 β	2.52 (dd, $J=2.0, 12.0$ Hz)		14	1.26 (s)	26.2
7	2.07 (m)	47.1	15	1.71 (s)	7.8
8 α	1.92 (m)	27.6	1-OH	2.30 (brs)	
8 β	1.58 (m)		10-OH	3.21 (brs)	

3 个甲基的氢信号 δ_{H} 1.78 (3H, s), 1.71 (3H, s) 和 1.26 (3H, s)。 ^{13}C -NMR 谱 (表 1) 中有 15 个碳信号, 结合 HMQC 谱分析分别为 1 个羰基碳信号 δ_{C} 206.3; 4 个烯碳信号 δ_{C} 172.5, 149.8, 138.1, 109.8; 2 个连氧的季碳信号 δ_{C} 81.8, 74.5; 1 个次甲基碳信号 δ_{C} 47.1; 4 个亚甲基碳信号 δ_{C} 46.8, 35.5, 30.6, 27.6; 3 个甲基碳信号 δ_{C} 26.2, 20.1, 7.8。

经过文献检索, 发现化合物 **1** 的 NMR 数据与文献报道的化合物 1 β -hydroxy-10 β H-guaia-4,11-dien-3-one^[4-5] 非常相似, 不同之处在于化合物 **1** 中多了 1 个羟基氢信号, 少了 1 个次甲基氢信号, 提示化合物 **1** 为 1 个愈创木烷型倍半萜类化合物。

在 HMBC 谱 (图 2) 中, H-2 (δ_{H} 2.56) 与 C-10 (δ_{C} 74.5), C-3 (δ_{C} 206.3), C-5 (δ_{C} 172.5), C-1 (δ_{C} 81.8) 有远程相关, H-6 (δ_{H} 2.74, 2.52) 与 C-4 (δ_{C} 138.1), C-5 (δ_{C} 172.5), C-1 (δ_{C} 81.8) 有远程相关以及 H-9 (δ_{H} 1.42) 与 C-1 (δ_{C} 81.8) 有远程相关, 确定了五元环与七元环是通过 1,5 位碳进行骈合; H-13 (δ_{H} 4.74, 4.78) 与 C-11 (δ_{C} 149.8), C-12 (δ_{C} 20.1), C-7 (δ_{C} 47.1) 有远程相关, H-12 (δ_{H} 1.78) 与 C-11 (δ_{C} 149.8), C-13 (δ_{C} 109.8), C-7 (δ_{C} 47.1) 有远程相

关, 可以确定异丙烯基连接在 C-7 位上; 14-CH₃ (δ_{H} 1.26) 与 C-10 (δ_{C} 74.5) 有远程相关表明 1 个甲基是连在 C-10 位上; 15-CH₃ (δ_{H} 1.26) 与 C-4 (δ_{C} 138.1) 有远程相关表明 1 个甲基是连在 C-4 位上, 以上数据可以确定化合物 **1** 的平面结构。

在 NOESY 谱 (图 2) 中, H-6 α (δ_{H} 2.74) 与 H-7 (δ_{H} 2.07) 相关, H-9 α (δ_{H} 2.04) 与 H-7 (δ_{H} 2.07) 相关, H-9 α (δ_{H} 2.04) 与 H-14 (δ_{H} 1.26) 相关, 提示 H-7 和 Me-14 是 α 构型, 10-OH 是 β 构型; 1-OH (δ_{H} 2.30) 与 10-OH (δ_{H} 3.21) 相关, 结合化合物 **1** 的 ^1H -NMR 化学位移与化合物 1 β -hydroxy-10 β H-guaia-4,11-dien-3-one^[4-5] 的非常相似, 故推测 1-OH 为 β 构型。至此, 化合物 **1** 的结构确定为 1 β ,10 β -二羟基愈创木-4,11-二烯-3-酮, 经系统文献检索, 发现该化合物为未见报道的新化合物, 命名为狼毒愈创木酮 A (stelleraguaianone A)。这是首次从狼毒属植物中分离得到愈创木烷型倍半萜。

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, 1999.
- [2] 叶云云, 韩璐, 魏萍, 等. 狼毒属植物化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4324-4332.
- [3] 刘淑娜, 赫军, 王晓雪, 等. 瑞香狼毒中的 1 个新木脂素 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(8): 1649-1653.
- [4] Bohlmann F, Zdero C, King R M, et al. A tetracyclic sesquiterpene, further isocedrene and guaiane derivatives from *Jungia stuebelii* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22(5): 1201-1206.
- [5] Xu F M, Morikawa T, Matsuda H, et al. Structures of new sesquiterpenes and hepatoprotective constituents from the Egyptian herbal medicine *Cyperus longus* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(4): 569-576.

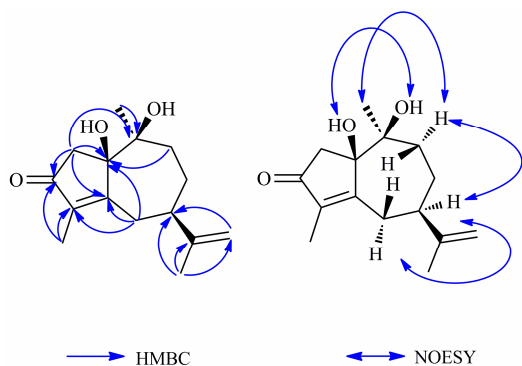


图 2 化合物 **1** 的主要 HMBC 和 NOESY 相关

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