

石山巴豆枝叶中 1 个新的降克罗烷二萜

宁德生, 符毓夏, 李连春, 吕仕洪, 潘争红*

广西植物研究所 广西植物功能物质研究与利用重点实验室, 广西 桂林 541006

摘要: 目的 研究石山巴豆 *Croton euryphyllus* 枝叶中的二萜成分。方法 综合运用硅胶、MCI、高效液相等色谱技术进行化合物的分离纯化, 根据化合物的波谱数据分析与文献比对进行结构鉴定。结果 从石山巴豆枝叶 95%提取物的石油醚部位中分离得到 4 个化合物, 分别鉴定为 crotoeurin D (1)、mallotucin C (2)、mallotucin D (3)、plaunotol (4)。结论 化合物 1 为新的降克罗烷二萜, 命名为石山巴豆素 D; 化合物 2~4 均为首次从该植物中分离得到。

关键词: 石山巴豆; 降克罗烷二萜; 石山巴豆素 D; mallotucin C; mallotucin D; plaunotol

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)23-5499-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.003

A new norclerodan diterpene from twigs and leaves of *Croton euryphyllus*

NING De-sheng, FU Yu-xia, LI Lian-chun, LV Shi-hong, PAN Zheng-hong

Guangxi Key Laboratory of Functional Phytochemicals Research and Utilization, Guangxi Institute of Botany, Guilin 541006, China

Abstract: Objective To study the diterpenoids from the twigs and leaves of *Croton euryphyllus*. **Methods** Compounds were isolated and purified by column chromatography on silica gel, MCI, and semi-preparative HPLC, and their structures were elucidated by spectroscopic analysis and comparisons with published literature values. **Results** Four compounds were obtained from the petroleum ether fraction of 95% alcoholic extract of the twigs and leaves of *C. euryphyllus*, and structures were identified as crotoeurin D (1), mallotucin C (2), mallotucin D (3), and plaunotol (4), respectively. **Conclusion** Compound 1 is a new norclerodan diterpene. Compounds 2—4 are isolated from this plant for the first time.

Key words: *Croton euryphyllus* W. W. Smith; norclerodan diterpene; crotoeurin D; mallotucin C; mallotucin D; plaunotol

石山巴豆 *Croton euryphyllus* W. W. Smith 为大戟科巴豆属植物, 主要生长于广西、四川西南部、贵州南部及云南省区^[1], 是岩溶石山地区的主要物种之一。目前该植物的化学成分和药理活性研究较少, 姚明俊^[2]曾从石山巴豆的枝叶分离得 8 个三萜、1 个香豆素和 2 个酚酸成分。本课题组前期也对石山巴豆枝叶的挥发油成分和化学物质基础进行研究, 发现其含有甾醇、黄酮、香豆素、酰胺以及丰富的二萜类成分, 并从中获得 3 个新的降克罗烷二萜, 命名为 crotoeurin A~C^[3-5]。体外活性筛选也显示赖百当-13 烯-8,15-二醇和芹菜素具有一定的抗肿瘤活性^[6]。为了合理开发利用该植物, 本课题组在前期的基础上继续对石山巴豆枝叶中的二萜成分进行深入研究, 从中获得 4 个二萜成分, 分别鉴定为

crotoeurin D (1)、mallotucin C (2)、mallotucin D (3)、plaunotol (4), 其中化合物 1 为新化合物, 命名为石山巴豆素 D, 为天然产物中较为少见的 A 环被氧化成苯环的降克罗烷二萜; 化合物 2~4 为首次从该植物中分离得到, 结构见图 1。

1 仪器与材料

AVANCE III HD-600 MHz 超导核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司); LC/MS-IT-TOF System 质谱仪 (Shimadzu 公司, 日本); BS110S 赛多利斯电子天平 (北京赛多利斯天平有限公司); Agilent1200 半制备液相 (安捷伦科技有限公司, 美国), Eclipse XDB-C₁₈ (250 mm×9.4 mm, 5 μm); 柱色谱硅胶 (100~200 目) 及 TLC 检测用硅胶 GF₂₅₄ 板 (青岛海洋化工厂); MCI 填料 (Amershan Biosciences 公司,

收稿日期: 2018-08-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21102023); 广西自然科学基金资助项目 (2011GXNSFB018022); 中国科学院“西部之光”人才培养计划项目 (2012); 广西科技重大专项资助项目 (桂科 AA18118015-4)

作者简介: 宁德生 (1982—), 男, 助理研究员, 研究方向为天然产物开发与利用。Tel: (0773)3550067 E-mail: 65392586@qq.com

*通信作者 潘争红, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为天然产物化学。Tel: (0773)3550067 E-mail: pan7260@126.com

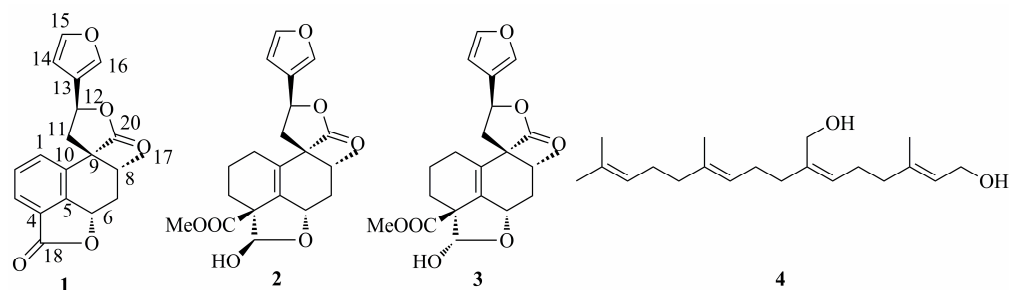


图 1 化合物 1~4 结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1—4

瑞士); 高效液相所用试剂为色谱纯; 其他所用试剂均为分析纯。

石山巴豆枝叶采集于广西平果县, 由广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所吕仕洪副研究员鉴定为石山巴豆 *Croton euryphyllus* W. W. Smith。保存于广西植物功能物质研究与利用重点实验室。

2 提取与分离

干燥的石山巴豆枝叶 15 kg, 用 95% 的乙醇浸提 3 次, 合并提取液, 减压浓缩至浸膏。将浸膏分散于水中, 依次用石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取, 得到 3 个部位。取石油醚部位 (350 g) 经硅胶柱色谱, 以石油醚-醋酸乙酯 (100:1→1:1) 梯度洗脱, 经 TLC 检测合并得到 6 个组分 Fr. 1~6。Fr. 5 经 MCI 柱色谱纯化, 以 90% 甲醇洗脱, 经 TLC 检测合并得到 3 个组分 Fr. 5-1~5-3。Fr. 5-3 经胶柱色谱 (石油醚-醋酸乙酯 8:1) 反复纯化, 得到化合物 1 (6.2 mg) 和 4 (11.3 mg); Fr. 5-1 经半制备高效液

相制备 (乙腈-水 70:30, 2 mL/min) 得到化合物 2 (2.8 mg, $t_R=9.4$ min)、3 (4.2 mg, $t_R=10.5$ min)。

3 结构鉴定

化合物 1: 白色粉末, $[\alpha]_D^{25} +246^\circ$ (c 0.22, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 347.182 4 $[M+Na]^+$, 结合 1H -、 ^{13}C -NMR 谱图信息, 确定化合物分子式为 $C_{19}H_{16}O_5$, 不饱和度为 12。IR 光谱显示化合物 1 存在羰基 (1770 cm^{-1}) 官能团。 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 谱数据 (表 1) 显示 1 个甲基 [δ_H 1.28 (d, $J=6.6$ Hz)], 2 个含氧次甲基 [δ_H 5.31 (dd, $J=5.4, 11.4$ Hz, H-6); 5.84 (t, $J=8.4$ Hz, H-12)]。 ^{13}C -NMR 谱数据 (表 1) 显示 19 个碳信号, 分别为 1 个甲基、2 个亚甲基、9 个次甲基 (包括 2 个含氧的和 6 个不饱和的)、7 个季碳 (包括 2 个酯羰基); 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 谱中还显示 1 组特征的呋喃环信号 [δ_C 124.4 (C-13); δ_H 6.49 (brs), δ_C 108.1 (C-14); δ_H 7.50 (m), δ_C 144.6 (C-15); δ_H 7.57 (m), δ_C 140.0 (C-16)]。

表 1 化合物 1 的 1H -NMR (600 Hz, $CDCl_3$) 与 ^{13}C -NMR (150 Hz, $CDCl_3$) 数据
Table 1 1H -NMR (600 Hz, $CDCl_3$) and ^{13}C -NMR (150 Hz, $CDCl_3$) data of compound 1

碳位	δ_H	δ_C	碳位	δ_H	δ_C
1	7.51 ^a (d, $J=7.8$ Hz)	130.5 d	11	3.04 (dd, $J=7.8, 13.8$ Hz)	43.1 t
2	7.56 ^a (m)	131.3 d		2.60 (dd, $J=9.6, 13.8$ Hz)	
3	7.79 (d, $J=7.2$ Hz)	125.2 d	12	5.84 (t, $J=8.4$ Hz)	72.8 d
4	—	125.8 s	13	—	124.4 s
5	—	148.6 s	14	6.49 (brs)	108.1 d
6	5.31 (dd, $J=5.4, 11.4$ Hz)	77.5 d	15	7.50 ^a (m)	144.6 d
7	2.35 (m)	34.1 t	16	7.57 ^a (m)	140.0 d
	2.12 (q, $J=11.4$ Hz)		17	1.28 (d, $J=6.6$ Hz)	16.3 q
8	2.20 (m)	37.6 d	18	—	169.7 s
9	—	51.8 s	20	—	175.8 s
10	—	136.0 s			

a-信号叠加

a-overlapped signals

以上数据可初步推测该化合物为降克罗烷二萜。通过与 isoteuflin^[7] 的 1D-NMR 数据比较,发现 2 个化合物非常相似,主要的差异在于 isoteuflin 中 A 环的环己烯被化合物 1 的苯环取代。HMBC 谱(图 2)中, δ_{H} 7.51 (H-1) 与 δ_{C} 125.2 (C-3), 148.6 (C-5), 51.8 (C-9); δ_{H} 7.56 (H-2) 与 δ_{C} 125.8 (C-4), 136.0 (C-10); δ_{H} 7.79 (H-3) 与 δ_{C} 130.5 (C-1), 148.6 (C-5), 169.7 (C-18); δ_{H} 5.31 (H-6) 与 δ_{C} 148.6 (C-5), 34.1 (C-7), 37.6 (C-8); 136.0 (C-10); H₂-7 与 δ_{C} 148.6 (C-5), 77.5 (C-6), 37.6 (C-8), 51.8 (C-9) 有远程相关, 以及 ¹H-¹H COSY 谱中的 H-2/H-3、H-6/H-7、H-8/H-17 的相关性从而证实上述的推论。ROESY 谱图中(图 3), δ_{H} 2.20 (H-8 β)/ δ_{H} 5.31 (H-6)、 δ_{H} 2.20 (H-8 β)/ δ_{H} 2.60 (H-11b); δ_{H} 5.84 (H-12)/ δ_{H} 3.04 (H-11a) 的相关性表明, H-6、H-11b 与 H-8 在同一侧为 β 取向, 而 H-12 为 α 取向, 化合物 1 的结构如图 1 所示, 为 1 个新化合物, 命名为石山巴豆素 D。

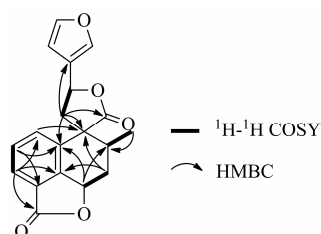


图 2 化合物 1 重要的 HMBC 和 ¹H-¹H COSY 相关
Fig. 2 Key HMBC and ¹H-¹H COSY correlations of compound 1

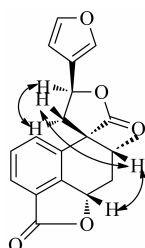


图 3 化合物 1 重要的 NOESY 相关
Fig. 3 Key NOESY correlation of compound 1

化合物 2: 白色粉末, ESI-MS m/z : 411 [M+Na]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.47 (1H, m, H-16), 7.45 (1H, m, H-15), 6.41 (1H, m, H-14), 4.81 (1H, m, H-6), 2.68 (1H, dd, J = 8.4, 13.8 Hz, H-11a), 2.24 (1H, dd, J = 8.4, 13.8 Hz, H-11b), 3.76 (3H, s, -OCH₃), 1.09 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-17); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 24.1 (C-1), 19.8 (C-2), 27.6 (C-3), 55.7 (C-4), 136.6 (C-5), 75.6 (C-6), 34.1 (C-7),

35.5 (C-8), 52.7 (C-9), 131.3 (C-10), 40.1 (C-11), 72.4 (C-12), 124.8 (C-13), 108.1 (C-14), 144.2 (C-15), 139.6 (C-16), 16.2 (C-17), 172.4 (C-18), 104.3 (C-19), 177.0 (C-20), 52.4 (-OCH₃). 以上数据与文献报道一致^[8], 故鉴定化合物 2 为 mallotucin C。

化合物 3: 白色粉末, ESI-MS m/z : 411 [M+Na]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.49 (1H, m, H-16), 7.46 (1H, m, H-15), 6.43 (1H, m, H-14), 5.49 (1H, s, H-19), 5.48 (1H, t, J = 8.4 Hz, H-12), 4.53 (1H, m, H-6), 3.74 (1H, s, -OCH₃), 2.77 (1H, dd, J = 8.4, 13.8 Hz, H-11a), 2.27 (1H, dd, J = 9.0, 13.8 Hz, H-11b), 1.10 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-17); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 24.7 (C-1), 19.7 (C-2), 25.7 (C-3), 58.4 (C-4), 134.6 (C-5), 75.5 (C-6), 36.1 (C-7), 36.3 (C-8), 52.9 (C-9), 133.1 (C-10), 39.5 (C-11), 72.4 (C-12), 124.7 (C-13), 108.1 (C-14), 144.2 (C-15), 139.7 (C-16), 16.4 (C-17), 173.5 (C-18), 100.3 (C-19), 177.7 (C-20), 52.6 (-OCH₃). 以上数据与文献报道一致^[8-9], 故鉴定化合物 2 为 mallotucin D。

化合物 4: 黄色油状物, ESI-MS m/z : 329 [M+Na]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 5.25 (1H, t, J = 7.2 Hz, H-6), 5.11 (1H, m, H-14), 5.01 (1H, m, H-10), 4.11 (2H, d, J = 7.2 Hz, H-1), 4.08 (2H, s, H-18), 1.67 (6H, s, H-16, 17), 1.59 (6H, s, H-19, 20); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 60.2 (C-1), 124.5 (C-2), 139.2 (C-3), 39.5 (C-4), 26.0 (C-5), 127.8 (C-6), 139.0 (C-7), 35.1 (C-8), 27.0 (C-9), 124.2 (C-10), 131.5 (C-11), 39.8 (C-12), 26.9 (C-13), 124.2 (C-14), 135.5 (C-15), 25.8 (C-16), 16.6 (C-17), 59.2 (C-18), 17.8 (C-19), 16.2 (C-20)。以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 4 为 plaunotol。

4 讨论

通过对石山巴豆枝叶中的二萜成分进行深入研究, 从中获得 1 个新降克罗烷二萜和 3 个已知二萜化合物, 并且药理学研究表明 plaunotol (4) 具有抗溃疡、抗幽门螺杆菌等生物活性^[11-12], 目前已被开发成治疗溃疡、肠胃疾病的药物。因此, 通过对石山巴豆枝叶的化学成分进行研究, 不仅丰富了该植物的化学物质基础, 而且为其今后的合理开发利用提供科学依据。

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, 1996.

- [2] 姚明俊. 水泽马先蒿、金钩花和石山巴豆化学成分研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [3] 宁德生, 蒋丽华, 吕仕洪, 等. 石山巴豆与毛果巴豆叶中挥发油成分分析 [J]. 广西植物, 2013, 33(3): 364-367.
- [4] 夏梦雯, 宁德生, 黄思思, 等. 石山巴豆枝叶的化学成分研究 [J]. 广西植物, 2016, 36(10): 1186-1191.
- [5] Pan Z H, Ning D S, Wu X D, *et al.* New clerodane diterpenoids from the twigs and leaves of *Croton euryphyllus* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(6): 1329-1332.
- [6] 夏梦雯. 丽江吴萸和石山巴豆的化学成分和细胞毒活性研究 [D]. 昆明: 云南师范大学, 2016.
- [7] Bruno M, Piozzi F, Savona G, *et al.* Neo-clerodane diterpenoids from *Teucrium canadense* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(12): 3539-3541.
- [8] Nakatsu T, Itô S, Kawashima T. Mallotucin C and D, two diterpenic lactones from *Mallotus repandus* [J]. *Heterocycles*, 1981, 15(1): 241-244.
- [9] 李甲桂. 鸡骨香的化学成分研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2013.
- [10] Premprasert C, Tewtrakul S, Plubrukarn A, *et al.* Anti-inflammatory activity of diterpenes from *Croton stellatopilosus* on LPS-induced RAW264. 7 cells [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(1): 174-181.
- [11] Koga T, Kawada H, Utsui Y, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of plaunotol, a cytoprotective antiulcer agent, against *Helicobacter pylori* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37(5): 919-929.
- [12] Koga T, Kawada H, Utsui Y, *et al.* Bactericidal effect of plaunotol, a cytoprotective antiulcer agent, against *Helicobacter pylori* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 38(3): 387-397.