

• 化学成分 •

维吾尔药大戟脂中 2 个新的三萜

赵宁东^{1,2}, 宋玉², 杨宝嘉², 郝小江^{2*}, 李顺林^{2*}

1. 文山学院化学与工程学院, 云南 文山 663000

2. 中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650201

摘要: 目的 研究大戟脂(多脂大戟 *Euphorbia resinifera* 的树脂状分泌物)的化学成分。方法 采用反相 C₁₈、硅胶、凝胶柱色谱、制备型 HPLC 等方法进行分离纯化,通过红外、紫外、高分辨质谱、一维和二维的核磁数据和结合参考文献鉴定化合物的结构。结果 从大戟脂甲醇提取物中分离得到了 2 个化合物,分别鉴定为大戟烷-8-烯-3,25-二醇-24-氯-7-酮(1)和 22,23,24,25,26,27-六降大戟烷-8-烯-20-醇-3,7-二酮(2)。结论 化合物 1 为新的三萜,化合物 2 为新的降三萜,分别命名为大戟脂 A 和大戟脂 B。

关键词: 大戟脂; 多脂大戟; 降三萜; 三萜; 大戟脂 A; 大戟脂 B

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)03-0621-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.03.002

Two new triterpenoids from euphorbium

ZHAO Ning-dong^{1,2}, SONG Yu², YANG Bao-jia², HAO Xiao-jiang², LI Shun-lin²

1. College of Chemistry and Engineering, Wenshan University, Wenshan 663000, China

2. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents of euphorbium (resinous secretions of *Euphorbia resinifera*). **Methods** The chemical constituents were isolated and purified by chromatography with RP-18, silica gel, Sephadex LH-20 and preparative HPLC, and their structures were identified by analysis of spectroscopic data (IR, UV, HRESIMS, 1D and 2D NMR) and relevant references. **Results** Two compounds were isolated from the methanol extract of euphorbium, and they were identified as eupa-8-ene-3,25-diol-24-chloro-7-one (1) and 22,23,24,25,26,27-sexnoreupa-8-ene-20-ol-3,7-dione (2). **Conclusion** Compound 1 is a new triterpene, and compound 2 is a new nortriterpene isolated from euphorbium, named euphoritriol A and euphoritriol B, respectively.

Key words: euphorbium; *Euphorbia resinifera* Berg.; nortriterpene; triterpene; euphoritriol A; euphoritriol B

大戟脂(euphorbium)为多脂大戟 *Euphorbia resinifera* Berg. 的树脂状分泌物,干燥后成暗黄色或黄棕色,其粉末具有强烈的刺激性。《注医典》记载异名为排日非云。《中华草本》新疆维吾尔药卷中记载大戟脂用于瘫痪、面瘫、昏迷、抽搐、颤动、坐骨神经痛、关节疼痛、腹水、肠梗阻、白内

障等疾病的治疗^[1]。大戟脂主要的化学成分为大环二萜和三萜,大环二萜包括瑞香烷型、续随子烷型、巨大戟烷型和 12-去氧的巴豆烷型;三萜主要的类型为大戟烷型、甘遂烷型及相应的降三萜;另外还发现了二降倍半萜等类型^[2-11]。其中大环二萜生源途径由焦磷酸香叶基香叶酯通过首尾环合而成,相

收稿日期: 2020-09-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31770389);文山学院校企合作提升大学生创新创业能力项目(JG2018236)

作者简介: 赵宁东(1985—),男,讲师,从事植物化学研究。Email: ningdong.zhao@163.com

*通信作者: 李顺林(1962—),男,博士,研究员,从事植物化学研究。Email: lisl@mail.kib.ac.cn

郝小江(1951—),男,研究员,博士生导师,从事天然产物化学研究。Email: haoxj@mail.kib.ac.cn

比于三萜, 大环二萜在大戟科中含量较低^[12]。为了进一步研究大戟脂的化学成分, 利用现代分离技术和光谱分析方法对其进行化学成分研究。从大戟脂中分离得到了 2 个化合物(图 1), 分别鉴定为大戟烷-8-烯-3,25-二醇-24-氯-7-酮(1)和 22,23,24,25,26,27-六降大戟烷-8-烯-20-醇-3,7-二酮(2)。其中化合物 1 为新的三萜, 命名为 euphoritriol A, 化合物 2 为新的降三萜, 命名为 euphoritriol B。

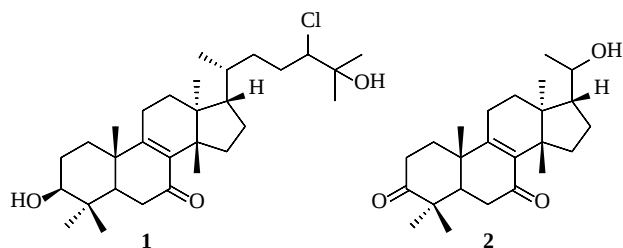


图 1 化合物 1 和 2 的结构式

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1 and 2

1 仪器与材料

Jasco P-1020 旋光仪、Agilent 1290 UPLC/6540 Q-TOF 液相色谱/四极杆/飞行时间质谱仪(美国安捷伦科技公司); Shimadzu UV-2401A 紫外分光光度计(日本岛津公司); Tenor 27 红外光谱仪(德国 Bruker 公司); Bruker DRX-500 MHz 超导核磁共振仪(德国 Bruker 公司); Agilent 1100 和 1200 HPLC(美国安捷伦科技公司)。

制备柱 Waters X-Select CSH Prep RP C₁₈ (150 mm×19 mm, 5 μm, 美国 Waters 公司)。硅胶、GF₂₅₄ 薄层色谱硅胶板(青岛海洋化工厂); 凝胶 Sephadex LH-20 (40~70 μm, 瑞典 Amersham Pharmacia Biotech AB 公司); 反相填充材料 Lichroprep RP-18 gel (40~63 μm, 德国默克公司)。

药材大戟脂 2016 年 7 月购于新疆药材市场。由新疆维吾尔医学专科学校买买提努尔艾合提教授鉴定为多脂大戟 *E. resinifera* Berg. 的树脂状分泌物, 标本(KUN No.1010725)保存于中国科学院昆明植物研究所标本馆。

2 提取与分离

大戟脂 10 kg, 粉碎后用甲醇回流提取 3 次, 减压回收溶剂浓缩得浸膏, 将浸膏用水分散, 依次用石油醚、醋酸乙酯萃取。醋酸乙酯层(2.3 kg)经过硅胶柱色谱, 石油醚-醋酸乙酯(1:0~0:1)

梯度洗脱, 分为 7 个部分 A~G。

E 部分(210 g)通过反相 C₁₈ 柱色谱, 甲醇-水(3:7~9:1)梯度洗脱, 得到 23 个部分 E-1~E-23。E-5 部分(8 g)经过凝胶(甲醇洗脱)纯化, 分为 2 部分 E-5a~E-5b, 将 E-5b 用凝胶(丙酮洗脱)纯化, 然后用制备 HPLC 纯化[乙腈-水(66:34), 体积流量 10 mL/min], 得到 6 个部分 E-5b1~E-5b6, 其中 E-5b6 经过硅胶柱色谱, 二氯甲烷-甲醇(200:1~50:1)梯度洗脱, 得到化合物 2 (1 mg)。E-9 部分(5 g)经过凝胶柱色谱(甲醇洗脱), 再经制备 HPLC 纯化[乙腈-水(66:34), 体积流量 10 mL/min], 得到化合物 1 (70 mg, $t_R=42$ min)。

3 结构鉴定

化合物 1: 白色无定形粉末。[α]_D²⁰ +16.1° (c 0.1, MeOH); UV λ_{max}^{MeOH} (nm): 255; IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3439, 2969, 2935, 2875, 1645, 1458, 1373, 1034。由 HR-ESI-MS m/z 531.299 4 [M+K]⁺ (计算值 531.300 2, C₃₀H₄₉ClO₃K), 确定其分子式为 C₃₀H₄₉ClO₃, 不饱和度为 6。

¹H-NMR 数据(表 1)显示了三萜特征的 8 个甲基和 1 个连氧次甲基氢信号, 分别为 7 个季碳甲基信号 [δ_H 0.73, 0.86, 0.95, 0.97, 1.03, 1.27, 1.29 (各 3H, s)], 1 个仲碳甲基信号 [δ_H 0.84 (3H, d, $J=6.1$ Hz)], 和 1 个连氧次甲基信号 [δ_H 3.26 (1H, dd, $J=11.6, 4.5$ Hz)]。¹³C-NMR 结合 DEPT 谱(表 1)显示了三萜的 30 个碳信号, 包括 8 个甲基碳信号、9 个亚甲基碳信号、5 个次甲基信号(包括 1 个连氧的次甲基碳信号)、7 个季碳信号(包括 2 个 sp² 杂化碳信号, 1 个连氧的季碳信号)和 1 个羰基碳信号。结合从大戟脂中已报道的三萜, 化合物 1 的四环三萜碳骨架与 sooneuphanone D^[13]相同, C-17 位侧链与 ganoderitriol M^[14]的 C-17 位侧链仅在 C-24 位的取代基不同, ¹³C-NMR 中 C-24 (δ_C 74.5)的化学位移明显向高场移动 δ 5.1, 结合质谱显示相对分子质量 m/z 492, 与 ganoderitriol M 结构中 C-24 位为羟基取代相对分子质量相差 18, 所以推断 C-24 位上的羟基被氯原子取代, 并且 HMBC 谱(图 2)中 CH₃-26 [δ_H 1.27 (3H, s)], CH₃-27 [δ_H 1.29 (3H, s)] 与 C-24 (δ_C 74.5) 相关证明了以上推断。

化合物 1 的相对构型与 sooneuphanone D 一致^[13]。H-3 [δ_H 3.26 (1H, dd, $J=11.6, 4.5$ Hz)] 说明 3-OH 为 β 构型^[15]。ROESY 谱(图 3)显示的相关信号有 H-3/H-5、H-3/CH₃-28、CH₃-29/CH₃-19、CH₃-19/H-11 β 、

表 1 化合物 1 和 2 的 ^1H -和 ^{13}C -NMR 数据 (500/125 MHz, CDCl_3)
Table 1 ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data of compounds 1 and 2 (500/125 MHz, CDCl_3)

碳位	1		2	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1 α	1.41 (m)	34.6, CH_2	1.78 (m)	35.5, CH_2
1 β	1.84 (m)		2.18 (m)	
2	1.68 (m), 1.73 (m)	27.4, CH_2	2.40 (m), 2.78 (m)	34.4, CH_2
3	3.26 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz)	78.0, CH		214.5, C
4		38.8, C		47.3, C
5	1.63 (m)	48.2, CH	2.14 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz)	49.4, CH
6 α	2.39 (m)	35.8, CH_2	2.41 (m)	36.2, CH_2
6 β	2.33 (m)		2.49 (dd, $J = 11.6, 15.1$ Hz)	
7		198.5, C		197.4, C
8		138.8, C		139.2, C
9		165.7, C		164.3, C
10		39.3, C		39.2, C
11 α	2.39 (m)	23.7, CH_2	2.39 (m)	24.0, CH_2
11 β	2.21 (dd, $J = 20.6, 7.1$ Hz)		2.29 (dd, $J = 17.1, 6.2$ Hz)	
12 α	1.77 (m)	30.0, CH_2	1.97 (dd, $J = 11.0, 7.0$ Hz)	29.7, CH_2
12 β	1.82 (m)		1.84 (m)	
13		44.6, C		44.6, C
14		47.7, C		47.1, C
15 α	1.49 (m)	31.3, CH_2	1.61 (m)	31.7, CH_2
15 β	2.10 (m)		2.17 (m)	
16 α	1.35 (m)	28.8, CH_2	1.25 (m)	25.7, CH_2
16 β	1.93 (m)		1.83 (m)	
17	1.48 (m)	48.5, CH	1.69 (m)	51.1, CH
18	0.73 (s)	15.7, CH_3	0.80 (s)	16.1, CH_3
19	1.03 (s)	18.6, CH_3	1.29 (s)	18.1, CH_3
20	1.49 (m)	34.7, CH	3.77 (m)	70.9, CH
21	0.84 (d, $J = 6.1$ Hz)	18.7, CH_3	1.18 (d, $J = 5.1$ Hz)	24.1, CH_3
22	1.71 (m), 1.39 (m)	32.8, CH_2		
23	1.79 (m), 1.62 (m)	29.3, CH_2		
24	3.82 (dd, $J = 11.4, 1.9$ Hz)	74.5, CH		
25		72.9, C		
26	1.27 (s)	25.2, CH_3		
27	1.29 (s)	26.5, CH_3		
28	0.97 (s)	27.3, CH_3	1.09 (s)	24.5, CH_3
29	0.86 (s)	15.1, CH_3	1.13 (s)	21.4, CH_3
30	0.95 (s)	24.4, CH_3	1.01 (s)	24.4, CH_3

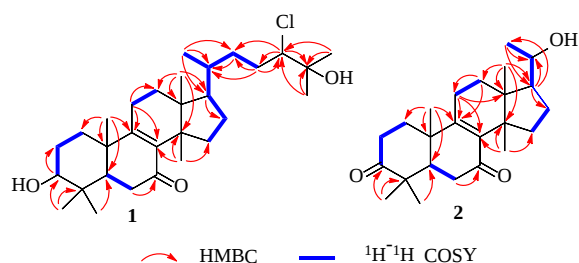


图2 化合物1和2主要的 ^1H - ^1H COSY和HMBC相关图
Fig. 2 ^1H - ^1H COSY and key HMBC correlations of compounds 1 and 2

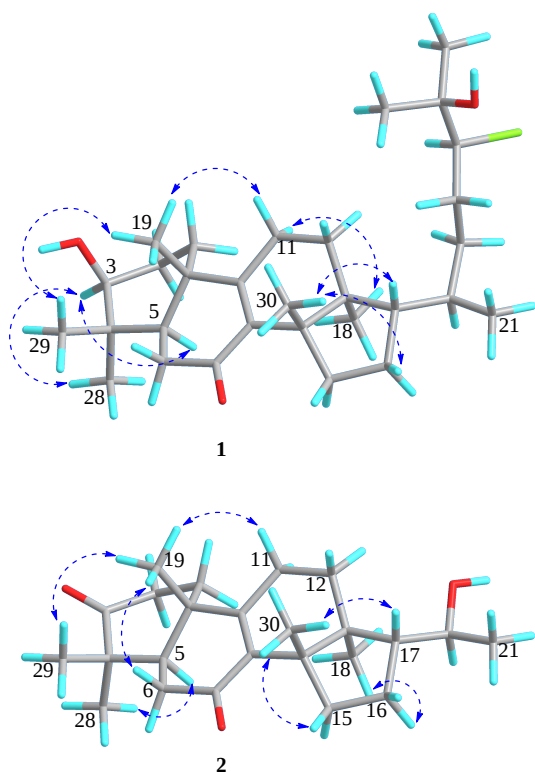


图3 化合物1和2主要的ROESY相关图

Fig. 3 Key ROESY correlations of compounds 1 and 2

CH_3 -18/ H -11 α 、 CH_3 -30/ H -17、 CH_3 -30/ H -16 β ，同时缺少 CH_3 -18和 CH_3 -21相关，说明化合物1为大戟烷型三萜^[16]。旋光($[\alpha]_D^{20} + 16.1^\circ$)也说明了化合物1为大戟烷型三萜^[13,16]。综上所述，将化合物1鉴定为大戟烷-8-烯-3,25-二醇-24-氯-7-酮，经检索为新化合物，命名为 euphoritriol A。

化合物2：白色无定形粉末。 $[\alpha]_D^{20} + 23.3^\circ$ (c 0.1, MeOH)；UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 201, 253；IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3442, 2968, 2927, 1709, 1657, 1584, 1458, 1370, 1114。由 HR-ESI-MS m/z 373.274 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值 373.273 7) 确定其分子式为 $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$ ，不饱和度为 7。

比较化合物2和1的 ^1H -NMR和 ^{13}C -NMR数据， ^{13}C -NMR(表1)显示了24个碳，说明化合物2为降三萜，结构中有2处不同，化合物2的C-17位侧链降解了6个碳，转化为2-羟基乙基取代基。HMBC谱(图2)中 CH_3 -21 [δ_{H} 1.18 (3H, d, $J = 5.1$ Hz)]与C-20 (δ_{C} 70.9), C-17 (δ_{C} 51.1)相关，H-17 [δ_{H} 1.69 (1H, m)]与C-20 (δ_{C} 70.9), C-21 (δ_{C} 24.1)相关证明了2-羟基乙基取代基连在C-17位。另一不同之处为3-OH被氧化为羰基，HMBC谱中偕二甲基 CH_3 -28 [δ_{H} 1.09 (3H, s)]和C-29 [δ_{H} 1.13 (3H, s)]与C-3 (δ_{C} 214.5)相关证明了C-3为羰基。

ROESY谱(图3)显示的相关信号有H-5/ CH_3 -28、 CH_3 -29/ CH_3 -19、 CH_3 -19/ H -6 β 、 CH_3 -19/ H -11 β 、 CH_3 -30/ H -15 β 、 CH_3 -30/ H -17、 CH_3 -18/ H -16 α 证明H-5、 CH_3 -28、 CH_3 -18为 α 构型， CH_3 -29、 CH_3 -30为 β 构型。由于 CH_3 -21与 H_2 -16和 H_2 -12的相关信号重叠，并缺少20-OH信号，所以C-20的构型不能确定^[17]。综上所述，将化合物2鉴定为22,23,24,25,26,27-六降大戟烷-8-烯-20-醇-3,7-二酮，为新化合物，命名为 euphoritriol B。

4 讨论

从维吾尔药大戟脂中分离得到2个新的三萜，其中化合物1为新的三萜，化合物2为新的降三萜，并且C-17侧链降解了6个碳，通过核磁数据和质谱数据确定了这2个化合物的结构及相对构型，可通过计算ECD进一步确定化合物1中C-24位的绝对构型，以及单晶X-射线衍射确定化合物2的绝对构型。大戟属植物白色的乳汁中富含大量的三萜，文献报道从大戟脂中鉴定的大戟烷型和甘遂烷型三萜具有抗肿瘤活性^[8]。本研究从维吾尔药大戟脂中鉴定的2个新的三萜在抗肿瘤方面有潜在的研究价值，为后续活性的筛选提供了物质基础，为药材大戟脂的化学成分提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家中医药管理局《中华本草编委会》编委会. 中华草本维吾尔药卷 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 68-69.
- [2] Hergenbahn M, Adolf W, Hecker E. Resiniferatoxin and other esters of novel polyfunctional diterpenes from *Euphorbia resinifera* and *unispina* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1975, 16(19/20):1595-1598.
- [3] Adolf W, Sorg B, Hergenbahn M, et al. Structure-activity relations of polyfunctional diterpenes of the daphnane

- type. I. Revised structure for resiniferatoxin and structure-activity relations of resiniferonol and some of its esters [J]. *J Nat Prod*, 1982, 45(3): 347-354.
- [4] Hergenbahn M, Kusumoto S, Hecker E. Diterpene esters from 'Euphorbium' and their irritant and cocarcinogenic activity [J]. *Experientia*, 1974, 30(12): 1438-1440.
- [5] Hergenbahn M, Kusumoto S, Hecker E. On the active principles of the spurge family (*Euphorbiaceae*) [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1984, 108(1): 98-109.
- [6] Zayed S, Sorg B, Hecker E. Structure activity relations of polyfunctional diterpenes of the tiglane type, VI₁ [J]. *Planta Med*, 1984, 50(1): 65-69.
- [7] Fattorusso E, Lanzotti V, Tagliatela-Scafati O, et al. Bisnorsesquiterpenoids from *Euphorbia resinifera* berg. and an expeditious procedure to obtain resiniferatoxin from its fresh latex [J]. *Eur J Org Chem*, 2002, 2002(1): 71-78.
- [8] Wang S Y, Liang H G, Zhao Y Q, et al. New triterpenoids from the latex of *Euphorbia resinifera* Berg [J]. *Fitoterapia*, 2016, 108: 33-40.
- [9] Zhao N D, Ding X, Song Y, et al. Identification of ingol and rhamnifolane diterpenoids from *Euphorbia resinifera* and their abilities to induce lysosomal biosynthesis [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(5): 1209-1218.
- [10] Wang S Y, Huang C, Sun R K, et al. New tirucallane triterpenoids from the dried latex of *Euphorbia resinifera* [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 29: 220-224.
- [11] Wang S Y, Li G Y, Zhang K, et al. New ingol-type diterpenes from the latex of *Euphorbia resinifera* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(11): 1075-1082.
- [12] Vasas A, Redei D, Csopor D, et al. Diterpenes from European *Euphorbia* species serving as prototypes for natural-product-based drug discovery [J]. *Eur J Org Chem*, 2012, 2012(27): 5115-5130.
- [13] Gao J, Aisa H A. Terpenoids from *Euphorbia soongarica* and their multidrug resistance reversal activity [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(6): 1767-1775.
- [14] Chen M, Zhang M, Sun S, et al. A new triterpene from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum* [J]. *Acta Pharm Sin*, 2009, 44 (7): 768-770.
- [15] Jiang Z H, Tanaka T, Hirata H, et al. The first euphane-type triterpene tridesmosides and bisdesmoside from *Rhoiptelea chiliantha* [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(50): 16999-17008.
- [16] Wang L Y, Wang N L, Yao X S, et al. Euphane and tirucallane triterpenes from the roots of *Euphorbia kansui* and their *in vitro* effects on the cell division of *Xenopus* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(5): 630-633.
- [17] Isaka M, Chinthanom P, Rachtawee P, et al. Lanostane triterpenoids from cultivated fruiting bodies of the wood-rot basidiomycete *Ganoderma Casuarinicola* [J]. *Phytochemistry*, 2020, 170: 112225.

[责任编辑 王文倩]