

三尖杉茎叶中的二萜类化合物研究

张 鑫, 王景丽, 赵春雪, 姜春宇, 景沁雪, 袁艺珍, 李达翔, 李占林, 华会明, 白 皎*

沈阳药科大学中药学院 天然药物化学教研室, 辽宁 本溪 117004

摘 要: 目的 对三尖杉 *Cephalotaxus fortunei* 茎叶中的化学成分进行研究。方法 运用正相硅胶柱色谱、ODS 反相柱色谱、制备高效液相色谱等分离手段对三尖杉茎叶 75%乙醇提取物二氯甲烷萃取部位的化学成分进行分离, 采用核磁、质谱等多种波谱技术鉴定化合物结构。结果 从三尖杉茎叶 75%乙醇提取物的二氯甲烷萃取部位中分离得到了 10 个二萜类化合物, 包括 7 个松香烷类二萜、1 个海松烷类二萜和 2 个环庚三烯酮降二萜类化合物; 得到的化合物分别鉴定为 12,16-二羟基松香烷-6,8,11,13-四烯-3-酮 (1)、桧醇 (2)、柳杉酚 (3)、margoclin (4)、cephafortoid B (5)、torreyayunnin (6)、贡山三尖杉二萜 D (7)、6 α -羟基山达海松酸 (8)、海南粗榧内酯 (9)、海南粗榧内酯醇 (10)。结论 化合物 1 为 1 个新化合物, 化合物 4、8 为首次从三尖杉属植物中分离得到。

关键词: 三尖杉; 松香烷二萜; 12,16-二羟基松香烷-6,8,11,13-四烯-3-酮; 柳杉酚; 6 α -羟基山达海松酸; 海南粗榧内酯

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)11-3174-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.11.002

Diterpenoids from stems and leaves of *Cephalotaxus fortunei*

ZHANG Xin, WANG Jing-li, ZHAO Chun-xue, JIANG Chun-yu, JING Qin-xue, YUAN Yi-zhen, LI Da-hong, LI Zhan-lin, HUA Hui-ming, BAI Jiao

Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Benxi 117004, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from the stems and leaves of *Cephalotaxus fortunei*. **Methods** The dichloromethane-soluble part of 75% ethanol extract from the stems and leaves of *C. fortunei* was isolated by silica gel, ODS column chromatography and preparative high performance liquid chromatography and other separation techniques. The structures of the compounds were identified by NMR, MS, and other spectroscopic techniques. **Results** Ten diterpenoids, including seven abietane diterpenoids, one pimarane diterpenoid, and two tropone nortriterpenoids, were isolated from the stems and leaves of *C. fortunei*, and identified as 12,16-dihydroxyabieta-6,8,11,13-tetraene-3-one (1), hinokiol (2), sugiol (3), margoclin (4), cephafortoid B (5), torreyayunnin (6), lanceolatin D (7), 6 α -hydroxy sandaracopimaric acid (8), hainanolide (9), and hainanolidol (10). **Conclusion** Compound 1 is a new compound, and compounds 4 and 8 are isolated from genus *Cephalotaxus* for the first time.

Key words: *Cephalotaxus fortunei* Hook. f.; abietane diterpenoids; 12,16-dihydroxyabieta-6,8,11,13-tetraene-3-one; sugiol; 6 α -hydroxy sandaracopimaric acid; hainanolide

三尖杉 *Cephalotaxus fortunei* Hook. f. 为三尖杉科三尖杉属植物, 我国特有树种, 主产于我国南方^[1]。三尖杉味苦、涩, 性平、微寒, 我国传统医药中主要应用于驱虫、止咳、润肺, 现代医学中主要用于治疗白血病和恶性淋巴瘤等^[2]。药理学研究表明, 三尖杉中的三尖杉酯碱类化合物对急性非淋

巴细胞性白血病和慢性粒细胞白血病有较好疗效, 三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱在我国已被开发成抗癌药物^[3]。近几年研究表明, 三尖杉中的环庚三烯酮类降二萜类化合物也有很强的细胞毒活性^[4-6]。为了更好地开发利用三尖杉植物资源, 本实验对三尖杉茎叶 75%乙醇提取物的化学成分进行研究, 从其二

收稿日期: 2021-03-28

基金项目: 国家科技重大专项 (2018ZX09735005)

作者简介: 张 鑫 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然药物活性成分。Tel: 18731533759 E-mail: zhangxinzyx1997@163.com

*通信作者: 白 皎 (1972—), 女, 硕士生导师, 副教授。Tel: (024)23986465 E-mail: baijiao@hotmail.com

氯甲烷萃取部位分离得到 10 个二萜类化合物, 分别鉴定为 12,16-二羟基松香烷-6,8,11,13-四烯-3-酮(1)、桉醇(hinokiol, 2)、柳杉酚(sugiol, 3)、margoclin(4)、cephafortoid B(5)、torreyayunnin(6)、贡山三尖杉二萜 D(lanceolatin D, 7)、6 α -羟基山达海松酸(6 α -hydroxy sandaracopimaric acid, 8)、海南粗榧内酯(hainanolide, 9)、海南粗榧内酯醇(hainanolidol, 10)。化合物 1 为新化合物, 化合物 4、8 为首次从三尖杉属植物中分离得到。

1 仪器与材料

BS124S 电子分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司); SB-35 型旋转蒸发器(上海爱朗有限公司); 101-1BS 恒温鼓风干燥箱[邦西仪器科技(上海)有限公司]; Shimadzu UV-1700 型紫外光谱仪[岛津仪器(苏州)有限公司]; Perkin-Elmer 241 MC polarimeter 型旋光测定仪(美国 Perkin-Elmer 公司); Bruker-600M-AVIII-型核磁共振波谱仪(美国 Bruker 公司); 6450-UHD-accurate-Mass-Q-TOF-MS 型高分辨质谱仪(美国 Agilent 公司); Hitachi L-6000 型高效制备液相色谱仪; YOKO-CS 薄层色谱紫外检测器(武汉药科新科技公司); HP20 大孔树脂(美国 Supelco 公司); ODS 柱色谱填料(GE Healthcare 公司); Sephadex LH-20(GE Healthcare 公司); 氘代试剂 CDCl_3 及 $\text{DMSO}-d_6$ (Cambridge Isotope Laboratories Inc.); 柱色谱硅胶及薄层色谱硅胶(青岛海洋化工厂); 色谱甲醇(天津市康科德科技有限公司); 色谱乙腈(山东禹王和天下新材料有限公司); 其他所有溶剂均为分析纯(天津市富宇精细化工有限公司)。

三尖杉茎叶购于安徽真源堂药业有限公司, 产于安徽南部, 经沈阳药科大学中药学院袁久志副教授鉴定为三尖杉 *Cephalotaxus fortunei* Hook. f.。

2 提取与分离

取三尖杉茎叶 45.8 kg, 用 75% 工业乙醇浸泡后回流提取 3 次, 每次 2 h, 合并提取液, 浓缩得到浸膏共 6.45 kg。将浸膏悬浮于水, 加入 2% 的稀盐酸调节至 pH 值 2~3, 溶液滤过, 得到沉淀。将上述的沉淀物用水悬浮, 并加入无水碳酸钠调节 pH 至中性, 分别用二氯甲烷、醋酸乙酯和正丁醇萃取, 浓缩干燥后得到二氯甲烷萃取物 A(105 g)、醋酸乙酯萃取物 B(100 g) 和正丁醇萃取物 C(300 g)。将二氯甲烷萃取物 A(105 g) 用硅胶柱色谱进行分离, 以二氯甲烷-甲醇(100:0~0:100)为洗脱剂

进行梯度洗脱, 结合薄层色谱检识合并, 得到 7 个组分(Fr. a1~a7)。Fr. a1 经二氯甲烷重结晶得到化合物 3(8.5 mg)。Fr. a2 经过 HP20 大孔树脂除去色素, 经硅胶开放柱色谱, 采用石油醚-醋酸乙酯(100:0~0:100)洗脱, 得到 8 个亚组分(Fr. a2-1~a2-8), 其中 Fr. a2-2 经 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇)纯化及重结晶(甲醇)得到化合物 6(10.8 mg); Fr. a2-5 经半制备高效液相色谱(59%乙腈)纯化得到化合物 2(6.5 mg, $t_R=58$ min)。Fr. a3 经过 HP20 大孔树脂除去色素, 经硅胶开放柱色谱, 二氯甲烷-甲醇(100:0~0:100)洗脱, 得到 7 个亚组分(Fr. a3-1~a3-7), 其中 Fr. a3-1 经 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇)得 2 个组分(Fr. a3-1-1、Fr. a3-1-2), Fr. a3-1-1 经甲醇重结晶得化合物 9(20.9 mg); Fr. a3-1-2 经半制备高效液相色谱(68%甲醇)纯化得到化合物 10(22.7 mg, $t_R=22$ min); Fr. a3-5 经半制备高效液相色谱(65%甲醇)纯化得到化合物 1(13.8 mg, $t_R=46$ min); Fr. a3-7 经 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇)得到了化合物 8(5.3 mg)。Fr. a4 经过 HP20 大孔树脂除去色素, 经 ODS 开放柱色谱分离(20%~100%甲醇), 得到 7 个亚组分(Fr. a4-1~a4-7), 其中 Fr. a4-4 经 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇)得化合物 5(3.3 mg); Fr. a4-5 和 Fr. a4-7 分别经 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇)与半制备高效液相色谱(50%甲醇和 63%甲醇)纯化分别得到化合物 7(5.1 mg, $t_R=32$ min) 和 4(12.1 mg, $t_R=43$ min)。

3 结构鉴定

化合物 1: 白色针状结晶(甲醇), $[\alpha]_D^{20}-45.2$ (c 1.0, MeOH)。紫外 254 nm 下呈暗斑, 365 nm 下呈黄色荧光, 10% 硫酸乙醇试剂显紫色。UV (MeOH) 显示最大吸收峰 $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$: 281 (0.44), 207 (1.12), 248 (0.20) nm。HR-ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 313.178 5 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 结合氢谱和碳谱数据确定分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$, 不饱和度为 8。

^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 谱(表 1) 显示 2 个芳香质子信号 δ 6.83 (1H, s, H-14), 6.65 (1H, s, H-11), 推测为苯环的对位质子; 2 个顺式偶合烯氢质子信号 δ 6.54 (1H, dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, H-7), 5.76 (1H, dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, H-6); δ 3.55 (1H, dd, $J = 10.2, 5.6$ Hz, H-16), 3.35 (1H, dd, $J = 10.2, 7.7$ Hz, H-16), 提示存在羟甲基。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 谱(表 1) 给出 20 个碳信号, 其中 δ 214.4

表 1 化合物 1 的核磁数据 (600/150 MHz, DMSO- d_6)
Table 1 NMR data of compound 1 (600/150 MHz, DMSO- d_6)

碳位	^1H -NMR	^{13}C -NMR	HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$)
1	1.94 (1H, td, $J = 13.2, 4.5$ Hz)	34.4	C-10,20
	2.30 (1H, m)		C-3,5,10
2	2.34 (1H, m)	34.3	C-3,10
	2.90 (1H, m)		C-1,3
3		214.4	
4		46.5	
5	2.40 (1H, t-like, $J = 2.9$ Hz)	50.9	C-4,6,7,9,10,20
6	5.77 (1H, dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz)	124.4	C-4,5,7,10
7	6.54 (1H, dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz)	128.5	C-5,6,9,11,14
8		123.6	
9		144.7	
10		36.8	
11	6.65 (1H, s)	109.3	C-8,10,12,13
12		154.9	
13		128.1	
14	6.83 (1H, s)	125.8	C-7,9,12,15
15	3.08 (1H, m)	34.6	C-12,13,14,16,17
16	3.55 (1H, dd, $J = 10.2, 5.6$ Hz)	65.6	C-13,15,17
	3.35 (1H, dd, $J = 10.2, 7.7$ Hz)		C-13,15,17
17-CH ₃	1.11 (3H, d, $J = 7.4$ Hz)	17.1	C-13,15,16
18-CH ₃	1.04 (3H, s)	24.7	C-3,4,5,19
19-CH ₃	1.17 (3H, s)	22.2	C-3,4,5,18
20-CH ₃	1.12 (3H, s)	19.8	C-5,9,10
12-OH	9.36 (1H, brs)		
16-OH	4.60 (1H, brs)		

为酮羰基碳信号, δ 154.9, 144.7, 128.5, 128.1, 125.8, 124.4, 123.6, 109.3 为芳碳或烯碳信号, 提示存在 1 个苯环和 1 个双键, 其中 δ 154.9 为连氧芳碳信号; δ 65.6, 50.9, 46.5, 36.8, 34.6, 34.4, 34.3, 24.7, 22.2, 19.8, 17.1 为脂肪碳信号, 其中 δ 65.6 为连氧碳信号。由此推断该化合物为松香烷二萜类化合物。详细比较化合物 1 与已知化合物 5 (cephafortoid B) 的 ^1H -和 ^{13}C -NMR 数据发现, C 环和侧链部分基本一致, 主要差别在 A 环和 B 环上, 化合物 1 相比于 cephafortoid B, 少了 2 个脂肪碳信号, 多了 1 组双键信号 δ_{H} 6.54 (1H, dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, H-7), δ_{C} 128.5; δ_{H} 5.76 (1H, dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, H-6), δ_{C} 124.4。

在 ^1H - ^1H COSY 谱中可以观察到 3 个自旋耦合

系统: C1-C2、C5-C6-C7、C16-C15-C17。在 HMBC 谱中, 亚甲基质子信号 δ 2.30 (1H, ddd, $J = 15.3, 14.4, 6.1$ Hz, H-1), 2.34 (1H, ddd, $J = 15.5, 4.6, 2.8$ Hz, H-2), 2.90 (1H, m, H-2) 以及 2 个甲基质子 δ 1.17 (3H, s, 19-CH₃), 1.04 (3H, s, 18-CH₃) 分别与羰基碳 δ 214.4 相关, 确定了羰基在 C-3 位。烯氢质子信号 δ 5.76 (1H, dd, $J = 9.6, 2.6$ Hz, H-6) 与 C-4 (δ 46.5)、C-5 (δ 50.9)、C-7 (δ 128.5) 相关, δ 6.54 (1H, dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, H-7) 与 C-5 (δ 50.9)、C-6 (δ 124.4)、C-9 (δ 144.7)、C-11 (δ 109.3)、C-14 (δ 125.8) 相关, 芳香质子信号 δ 6.83 (1H, s, H-14) 与 C-7 (δ 128.5)、C-9 (δ 144.7)、C-12 (δ 154.9)、C-15 (δ 34.6) 相关, 确定双键位于 C-6 和 C-7 位; 具体 ^1H - ^1H COSY 和 HMBC 相关见图 1。

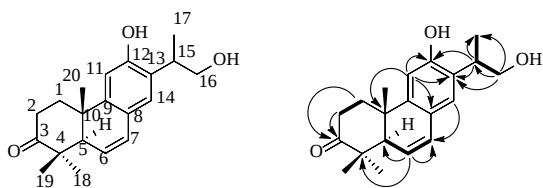


图 1 化合物 1 的结构式及主要 ¹H-¹H COSY (粗线) 和 HMBC (箭头) 相关

Fig. 1 Structure and key ¹H-¹H COSY, HMBC correlations of compound 1

从 NOESY 谱 (图 2) 中, CH₃-18 和 H-5 相关, 表明 CH₃-18, H-5 在同侧, 定为 α 朝向; CH₃-19 和 CH₃-20 相关, 证明 CH₃-19, CH₃-20 在同侧, 定为 β 朝向; 由于苯环将 13 位的羟基异丙基与 A/B 环隔离开, 无 NOESY 相关信号, 暂未确定其侧链的构型。

综上所述, 化合物 1 的结构确定为 12,16-二羟基松香烷-6,8,11,13-四烯-3-酮, 经文献检索, 该化合物为未见文献报道的新化合物。化合物的 ¹H 和 ¹³C-NMR 谱信号归属及 HMBC 相关见表 1。

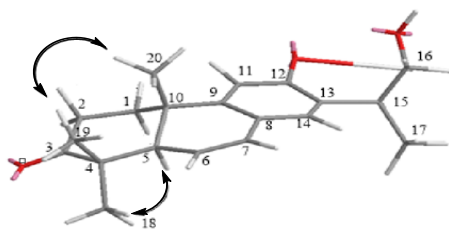


图 2 化合物 1 的主要的 NOESY 相关

Fig. 2 Key NOESY correlations of compound 1

化合物 2: 无色针状结晶 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} +170.0$ (c 0.08, MeOH)。紫外 254 nm 下呈暗斑, 365 nm 下呈黄色荧光, 10%硫酸乙醇试剂显紫色。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.78 (1H, s, 12-OH), 6.69 (1H, s, H-14), 6.60 (1H, s, H-11), 4.42 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 3-OH), 1.10 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.09 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.07 (3H, s, 18-CH₃), 0.96 (3H, s, 19-CH₃), 0.76 (3H, s, 20-CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 152.2 (C-12), 147.2 (C-9), 131.5 (C-13), 125.8 (C-14), 124.6 (C-8), 110.4 (C-11), 76.7 (C-3), 49.0 (C-5), 38.6 (C-4), 36.9 (C-1, 10), 29.7 (C-7), 28.3 (C-19), 27.8 (C-2), 26.1 (C-15), 24.8 (C-20), 22.7 (C-17), 22.5 (C-16), 18.9 (C-6), 15.8 (C-18)。以上数据与文献 NMR 数据对照一致^[7], 故鉴定化合物 2 为松醇。

化合物 3: 无色针状结晶 (甲醇), 紫外灯下 254

nm 呈暗斑, 365 nm 呈黄色荧光, 10%硫酸乙醇显紫色。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.25 (1H, s, 12-OH), 7.64 (1H, s, H-14), 6.78 (1H, s, H-11), 3.13 (1H, sept, *J* = 7.0 Hz, H-15), 1.15 (3H, s, 20-CH₃), 1.14 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, 16-CH₃), 1.12 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, 17-CH₃), 0.94 (3H, s, 19-CH₃), 0.88 (3H, s, 18-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196.4 (C-7), 160.2 (C-12), 155.9 (C-9), 132.7 (C-13), 125.2 (C-14), 122.8 (C-8), 109.4 (C-11), 49.2 (C-5), 40.7 (C-3), 40.1 (C-10), 37.4 (C-1), 35.4 (C-6), 32.7 (C-4), 32.2 (C-18), 25.9 (C-15), 22.9 (C-20), 22.2 (C-17), 22.1 (C-16), 21.0 (C-19), 18.4 (C-2)。以上数据与文献的 NMR 数据对照一致^[8], 故鉴定化合物 3 为柳杉酚。

化合物 4: 无色针状结晶 (甲醇), 紫外灯下 254 nm 呈暗斑, 365 nm 呈浅黄色荧光, 10%硫酸乙醇显棕色。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.18 (1H, s, 12-OH), 7.64 (1H, s, H-14), 6.76 (1H, s, H-11), 4.53 (1H, s, 3-OH), 2.58 (1H, dd, *J* = 17.8, 3.4 Hz, H-1), 2.43 (1H, dd, *J* = 17.8, 3.4 Hz, H-1), 1.13 (9H, m, 16, 17, 18-CH₃), 0.93 (3H, s, 19-CH₃), 0.83 (3H, s, 20-CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196.6 (C-7), 160.1 (C-12), 155.4 (C-9), 132.6 (C-13), 124.9 (C-14), 122.4 (C-8), 109.5 (C-11), 76.0 (C-3), 48.3 (C-5), 38.4 (C-4), 37.2 (C-10), 35.8 (C-1), 35.3 (C-6), 27.4 (C-2), 27.4 (C-4), 26.0 (C-15), 23.0 (C-20), 22.4 (C-17), 22.2 (C-16), 15.3 (C-19)。与文献的 NMR 数据对照一致^[9], 故鉴定化合物 4 为 margoclin。

化合物 5: 无色针状结晶 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} -11.6$ (c 0.3, MeOH)。紫外灯下 254 nm 呈紫色暗斑, 365 nm 呈浅黄色荧光, 10%硫酸乙醇试剂显棕色。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.26 (1H, s, 12-OH), 7.61 (1H, s, H-14), 6.76 (1H, s, H-11), 4.53 (1H, s, 3-OH), 3.55 (1H, dd, *J* = 10.2, 5.7 Hz, H-3), 3.10 (2H, m, H-16), 2.56 (1H, dd, *J* = 17.8, 14.1 Hz, H-6), 2.43 (1H, dd, *J* = 17.8, 3.4 Hz, H-6), 1.14 (3H, s, 18-CH₃), 1.11 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, 17-CH₃), 0.93 (3H, s, 20-CH₃), 0.83 (3H, s, 19-CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 196.6 (C-7), 160.7 (C-12), 155.5 (C-9), 129.2 (C-13), 126.5 (C-14), 122.2 (C-8), 109.7 (C-11), 75.9 (C-3), 65.4 (C-16), 48.4 (C-5), 38.5 (C-4), 37.2 (C-10), 35.8 (C-15), 35.3 (C-1), 34.5 (C-6), 27.5 (C-2), 27.4 (C-18), 23.1 (C-20), 16.9 (C-17), 15.3

(C-19)。与文献的 NMR 数据对照一致^[10]，故鉴定化合物 5 为 cephafortoid B。

化合物 6: 白色针状结晶 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} + 92.1$ (c 0.95, MeOH)。紫外灯下 254 nm 呈暗斑, 365 nm 呈黄色荧光, 10%硫酸乙醇试剂显紫色。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.78 (2H, m, 11, 12-OH), 7.38 (1H, s, H-14), 1.15 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 17-CH₃), 1.13 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 16-CH₃), 1.07 (3H, s, 18-CH₃), 1.06 (3H, s, 19-CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 215.5 (C-3), 196.5 (C-7), 148.9 (C-12), 143.0 (C-11), 137.3 (C-9), 133.5 (C-13), 123.5 (C-8), 115.9 (C-14), 48.6 (C-5), 46.4 (C-4), 38.3 (C-10), 35.5 (C-6), 35.1 (C-1), 34.1 (C-2), 26.5 (C-15), 26.0 (C-18), 22.6 (C-16), 22.5 (C-17), 20.4 (C-19), 17.3 (C-20)。与文献的 NMR 数据对照一致^[11]，故鉴定化合物 6 为 torreyayunnin。

化合物 7: 白色针状结晶 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} - 40.0$ (c 0.37, MeOH)。紫外灯下 254 nm 呈暗斑, 365 nm 呈黄色荧光, 10%硫酸乙醇试剂显紫色。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.50 (1H, s, 11-OH), 6.63 (1H, s, H-14), 4.27 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-20), 3.63 (3H, s, 12-OCH₃), 3.50 (1H, dd, $J = 10.1, 6.2$ Hz, H-16), 3.36 (1H, dd, $J = 10.1, 7.7$ Hz, H-16), 3.08 (1H, dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, H-20), 1.22 (3H, s, 18-CH₃), 1.12 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, 17-CH₃), 0.88 (3H, s, 19-CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 215.3 (C-3), 145.6 (C-12), 144.2 (C-11), 136.2 (C-8), 135.5 (C-13), 127.8 (C-9), 112.6 (C-14), 69.7 (C-7), 67.5 (C-20), 66.5 (C-16), 61.1 (12-OCH₃), 47.0 (C-4), 42.1 (C-5), 38.5 (C-10), 35.3 (C-2), 34.4 (C-15), 28.4 (C-6), 26.8 (C-1), 24.4 (C-18), 20.4 (C-19), 18.3 (C-17)。与文献的 NMR 数据对照一致^[12]，故鉴定化合物 7 为贡山三尖杉二萜 D。

化合物 8: 无色针状结晶 (甲醇), $[\alpha]_D^{20} - 6.5$ (c 0.3, MeOH)。10%硫酸乙醇试剂显棕色。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.01 (1H, s, 19-COOH), 4.60 (1H, s, 6-OH), 5.74 (1H, dd, $J = 17.5, 10.6$ Hz, H-15), 5.20 (1H, s, H-14), 4.88 (1H, dd, $J = 17.5, 1.4$ Hz, H-16b), 4.87 (1H, dd, $J = 10.6, 1.5$ Hz, H-16a), 3.80 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-6), 0.99 (3H, s, 18-CH₃), 0.97 (3H, s, 17-CH₃), 0.74 (3H, s, 20-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 178.6 (C-19), 148.4 (C-15), 136.1 (C-8), 128.7 (C-14), 110.5 (C-16), 74.0 (C-6), 52.7 (C-10), 49.8 (C-5), 49.5 (C-9), 37.1 (C-13), 37.0

(C-4), 36.5 (C-1), 34.9 (C-7), 33.9 (C-12), 27.2 (C-11), 25.9 (C-17), 23.9 (C-3), 18.3 (C-2), 14.8 (C-20), 11.4 (C-18)。与文献的 NMR 数据对照一致^[13]，故鉴定化合物 8 为 6 α -羟基山达海松酸。

化合物 9: 无色针状结晶 (甲醇), 紫外灯下 254 nm 呈暗斑, 10%硫酸乙醇显紫色。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.82 (1H, s, H-10), 6.80 (1H, s, H-2), 5.36 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-5), 5.24 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, H-15), 3.94 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-16), 3.37 (1H, m, H-11), 2.87 (1H, m, H-11), 2.58 (2H, m, H-12), 2.29 (3H, d, $J = 0.8$ Hz, 19-CH₃), 0.73 (3H, d, $J = 7.6$ Hz, 18-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 185.3 (C-1), 173.4 (C-17), 146.2 (C-9), 145.6 (C-8), 145.5 (C-4), 143.6 (C-3), 140.0 (C-10), 138.2 (C-2), 85.7 (C-16), 79.6 (C-5), 78.8 (C-15), 48.9 (C-7), 45.2 (C-13), 41.4 (C-6), 39.9 (C-14), 31.3 (C-11), 23.1 (C-19), 21.8 (C-12), 14.4 (C-18)。与文献的 NMR 数据对照基本一致^[4]，故鉴定化合物 9 为海南粗榧内酯。

化合物 10: 无色针状结晶 (甲醇), 紫外灯下 254 nm 呈暗斑, 10%硫酸乙醇显紫色。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.79 (1H, s, H-10), 6.72 (1H, s, H-2), 5.56 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, 15-OH), 4.52 (1H, t, $J = 4.2$ Hz, H-16), 3.48 (3H, m, H-15, 7), 3.48 (1H, m, H-11), 3.11 (1H, dd, $J = 18.3, 11.3$ Hz, H-5), 2.96 (1H, m, H-11), 2.78 (1H, m, H-12), 2.58 (1H, m, H-12), 2.16 (1H, m, H-5), 2.14 (3H, d, $J = 0.8$ Hz, 19-CH₃), 1.74 (1H, m, H-6), 1.34 (1H, m, H-14), 0.84 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, 18-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 184.7 (C-1), 175.1 (C-17), 147.3 (C-9), 145.7 (C-8), 144.6 (C-4), 142.2 (C-3), 139.5 (C-10), 137.0 (C-2), 77.7 (C-16), 74.5 (C-15), 50.6 (C-7), 43.9 (C-13), 37.0 (C-14), 36.8 (C-6), 33.6 (C-5), 29.6 (C-11), 24.3 (C-12), 21.3 (C-19), 16.7 (C-18)。与文献的 NMR 数据对照一致^[14]，故鉴定该化合物为海南粗榧内酯醇。

4 讨论

本课题从三尖杉干燥茎叶的 75%工业乙醇提取物分离鉴定了 10 个二萜类化合物, 包括 7 个松香烷类二萜、1 个海松烷类二萜和 2 个环庚三烯酮降二萜类化合物。其中化合物 1 为未见文献报道的新化合物, 化合物 4、8 首次从三尖杉属植物中分离得到。松香烷二萜类化合物广泛分布于自然界主要存在于松柏类植物和微生物中, 本研究分离得到的松

醇、柳杉酚等具有一定的抗溃疡和抗菌活性^[16]；环庚三烯酮降二萜类化合物为三尖杉属所特有，是具有多环稠合结构的高刚性化合物，结构新颖，具有显著的抗癌活性。其中海南粗榧内酯对 L615 白血病细胞、S₁₈₀ 肉瘤瘤细胞、W256Walker 癌细胞、Lewis 肺癌细胞、P388 白血病细胞和 L1210 白血病细胞均有较好抑制活性^[15]。本研究对阐明三尖杉的物质基础有一定的意义，为三尖杉属植物资源的开发利用以及植物化学分类学提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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, 1977: 423.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编辑委员会. 中华本草 (第二册) [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999: 335.
- [3] 白厚桥, 高鹏. 23 例慢性粒细胞白血病用高三尖杉酯碱治疗的临床分析 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(24): 151-152.
- [4] Ni L, Zhong X H, Chen X J, et al. Bioactive norditerpenoids from *Cephalotaxus fortunei* var. *alpina* and *C. lanceolata* [J]. *Phytochemistry*, 2018, 151: 50-60.
- [5] Xu J B, Fan Y Y, Gan L S, et al. Cephalotanins A-D, four norditerpenoids represent three highly rigid carbon skeletons from *Cephalotaxus sinensis* [J]. *Chemistry*, 2016, 22(41): 14648-14654.
- [6] Ni G, Zhang H, Fan Y Y, et al. Mannolides A-C with an intact diterpenoid skeleton providing insights on the biosynthesis of antitumor *Cephalotaxus* troponoids [J]. *Org Lett*, 2016, 18(8): 1880-1883.
- [7] Pioveti L, Gonzalez E, Diara A. Diterpene composition of *Cupressus dupreziana* and *Cupressus sempervirens* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(12): 2772-2773.
- [8] Li W H, Chang S T, Chang S C, et al. Isolation of antibacterial diterpenoids from *Cryptomeria japonica* bark [J]. *Nat Prod Res*, 2008, 22(12): 1085-1093.
- [9] 高兆洪. 鸡毛松药用植物化学成分的研究 [D]. 昆明: 云南师范大学, 2015.
- [10] Zhao J X, Fan Y Y, Xu J B, et al. Diterpenoids and lignans from *Cephalotaxus fortunei* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(2): 356-362.
- [11] Li S H, Zhang H J, Niu X M, et al. Chemical constituents from *Amentotaxus yunnanensis* and *Torreya yunnanensis* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(7): 1002-1005.
- [12] He Y R, Shen Y H, Shan L, et al. Diterpenoid lanceolatin A-G from *Cephalotaxus lanceolata* and their anti-inflammatory and anti-tumor activities [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(6): 4126-4134.
- [13] 马建苹, 赵虎彪, 李秀壮, 等. 侧柏球果石油醚部位化学成分研究 [J]. 中药材, 2012, 35(10): 1620-1622.
- [14] Frey B, Wells A P, Roden F, et al. ChemInform abstract: Total synthesis of the pentacyclic diterpenoid tropone hainanolidol [J]. *ChemInform*, 2010, doi: 10.1002/chin.200134183.
- [15] 梅文莉, 吴娇, 戴好富. 三尖杉属植物化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 452-458.
- [16] Abdelkafi H, Nay B. Natural products from *Cephalotaxus* sp.: Chemical diversity and synthetic aspects [J]. *Nat Prod Rep*, 2012, 29(8): 845-869.

[责任编辑 王文倩]