

## • 化学成分 •

## 芡欧鼠尾草中 1 个新的二萜化合物

管 芹<sup>1</sup>, 张海珠<sup>1,2</sup>, 范 敏<sup>1,2\*</sup>

1. 大理大学药学院, 云南 大理 671000

2. 云南省高校滇西道地药材资源开发重点实验室, 云南 大理 671000

**摘要:** 目的 研究芡欧鼠尾草 *Salvia hispanica* 地上部分的化学成分。方法 采用硅胶、Sephadex LH-20、HPLC 等各种现代色谱分离技术进行系统地分离纯化, 根据波谱数据结合改良的 Mosher 法对化合物进行结构鉴定。结果 从芡欧鼠尾草地上部分的丙酮提取物中分离得到了 3 个化合物, 分别鉴定为 (5*S*,7*R*,9*R*,10*R*,12*R*)-二羟基-8,17-二去氢车桑子内酯 (1)、12-hydroxyhardwickic acid (2) 和 14-triene-17,12*R*:18,19-diolide (3)。结论 化合物 1 为新二萜化合物, 命名为芡欧鼠尾内酯 A, 化合物 3 为首次报道从该植物中分离得到。

**关键词:** 芡欧鼠尾草; 克罗烷型; 二萜; 芡欧鼠尾内酯 A; 14-triene-17,12*R*:18,19-diolide

**中图分类号:** R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2021)16 - 4779 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.002

A new diterpenoid from *Salvia hispanica*GUAN Qin<sup>1</sup>, ZHANG Hai-zhu<sup>1,2</sup>, FAN Min<sup>1,2</sup>

1. College of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China

2. Key Laboratory for Development of Genuine Medicinal Materials Resources Development in West Yunnan Province of Yunnan University, Dali 671000, China

**Abstract: Objective** To study the chemical constituents of the aerial parts of *Salvia hispanica*. **Methods** The compounds were isolated and purified by various modern chromatographies, and their structures were identified by spectroscopic data and modified Mosher's method. **Results** Three compounds were isolated from the acetone extract of the aerial parts of *S. hispanica*, which were elucidated as (5*S*,7*R*,9*R*,10*R*,12*R*)-dihydroxy-8,17-didehydroautriwaic lactone (1), 12-hydroxyhardwickic acid (2) and 14-triene-17,12*R*:18,19-diolide (3). **Conclusion** Compound 1 is a new diterpenoid, named hispanlactone A, and compound 3 is isolated from this plant for the first time.

**Key words:** *Salvia hispanica* L.; neo-clerodane; diterpenoid; hispanlactone A; 14-triene-17,12*R*:18,19-diolide

芡欧鼠尾草 *Salvia hispanica* L. 为唇形科鼠尾草属一年生植物<sup>[1]</sup>, 又名奇亚, 原产于墨西哥南部和危地马拉北部。其种子(奇亚籽)富含优质蛋白、 $\omega$ -亚麻酸、可溶性膳食纤维、维生素和矿物质以及多种抗氧化成分, 具有调节血脂、血糖、血压, 辅助减肥, 预防心脑血管疾病等作用<sup>[2-6]</sup>。奇亚籽因营养丰富、食用价值高、具有多种健康促进作用而成为国内外食品研究领域的热点, 在 2014 年被我国正式批准为新食品原料。

迄今为止, 国内外对于奇亚籽的研究已经非常

深入, 然而通过文献查阅发现, 该植物地上部分的化学成分报道较少。截止目前, 从地上部分共分离得到 18 个新的克罗烷型二萜化合物<sup>[7-9]</sup>, 其中 6 个化合物具有心肌细胞保护活性<sup>[7,9]</sup>, 2 个化合物具有神经营养活性<sup>[8]</sup>。为促进该植物资源的综合开发与利用, 本实验对芡欧鼠尾草地上部分开展深入的化学成分研究, 从中分离得到 3 个克罗烷型二萜化合物(图 1), 分别鉴定为 (5*S*,7*R*,9*R*,10*R*,12*R*)-二羟基-8,17-二去氢车桑子内酯 [(5*S*,7*R*,9*R*,10*R*,12*R*)-dihydroxy-8,17-didehydroautriwaic lactone, 1]、12-hydroxy-

收稿日期: 2021-02-04

基金项目: 大理大学博士科研启动项目 (KY1819212210); 大理州科技计划重大项目 (D2019NA03); 云南省地方高校联合专项 (202001BA070001-104)

作者简介: 管 芹 (1996—), 女, 在读硕士研究生, 从事中药资源化学研究。E-mail: 1253595744@qq.com

\*通信作者: 范 敏 (1988—), 女, 讲师, 博士, 硕士生导师, 从事中药资源化学研究。Tel: (0872)2257411 E-mail: fanmin@dali.edu.cn

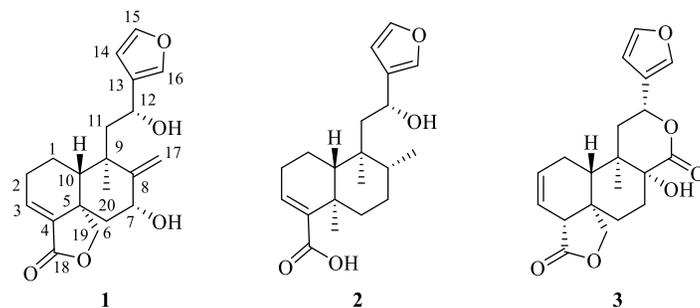


图1 化合物1~3的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1—3

hardwickic acid (2) 和 14-triene-17,12R:18,19-diolide (3)。其中化合物 1 为新的二萜化合物, 命名为茨欧鼠尾内酯 A, 化合物 3 为首次报道从该植物中分离得到。

### 1 仪器与材料

Shimadzu UV-2401A 型紫外可见分光光度仪 (Shimadzu 公司, 日本); Jasco DIP-370 型数字式旋光仪 (Jasco 公司, 日本); Bio-Rad FTS-135 型红外光谱仪 (Bruker 公司, 德国); VG AUTO Spec-3000 (Shimadzu 公司, 日本) 或 API Qstar Pulsar 质谱仪 (Applied Biosystems 公司, 美国); Bruker AM-600 核磁共振仪 (Bruker 公司, 美国); EZ Purifier System 液相色谱仪 (利穗科技有限公司, 中国); Sephadex LH-20 凝胶 (Pharmacia 公司, 瑞典); MCI-gel CHP-20P (Mitsubishi 公司, 日本); 柱色谱硅胶 (100~200、200~300 目, 青岛海洋化工厂); Agilent 1200 高效液相色谱仪 (Agilent 公司, 美国); Agilent Zorbax SB-C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm×10 mm, 5 μm) 和 Agilent Zorbax SB-C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×9.4 mm, 5 μm), 美国 Agilent 公司; 显色剂为 10% 浓硫酸的乙醇溶液, 喷洒后适当加热。

茨欧鼠尾草 *S. hispanica* L. 由中国科学院昆明植物研究所成晓研究员栽培在昆明植物园, 采收于 2015 年 10 月。植物标本 (2015-10A-1B) 存放于大理大学生药学教研室。

### 2 提取与分离

茨欧鼠尾草地上部分样品 (21 kg) 干燥粉碎后, 采用丙酮 150 L 在室温下冷浸提取 3 次, 每次浸泡 24 h, 提取浓缩后得浸膏 (1.5 kg)。浸膏经丙酮溶解, 经硅胶柱色谱, 以石油醚-丙酮 (9:1、8:2、7:3、6:4、0:10) 为洗脱剂进行梯度洗脱, 用薄层色谱 (TLC) 检测, 合并相同组分后得到 6 个极

性段 Fr. A~F。馏分 Fr. D (140 g) 用聚酰胺拌样, 以乙醇-水系统 (5:5、6:4、7:3、8:2、9:1) 为洗脱剂, 经反相 MCI 柱色谱进行梯度洗脱, 用 TLC 检测, 合并相同组分后得到 4 个极性段: Fr. D.1~D.4。Fr. D.2 (0.9 g) 经过半制备 HPLC (25% 乙腈) 纯化得到化合物 1 (23 mg,  $t_R=28$  min)。馏分 Fr. C (300 g) 用聚酰胺拌样, 以乙醇-水系统 (5:5、6:4、7:3、8:2、9:1) 为洗脱剂, 经 MCI 柱色谱分离, 用 TLC 检测, 合并相同组分后得到 3 个极性段 Fr. C.1~C.3。Fr. C.3 (7 g) 经硅胶柱色谱以石油醚-氯仿-醋酸乙酯 (3:1:1) 为洗脱剂洗脱为 3 部分, Fr. C.3.1~C.3.3。Fr. C.3.1 (0.6 g) 经过半制备 HPLC (40% 乙腈) 纯化得到化合物 3 (20 mg,  $t_R=25$  min) 和 2 (3.8 mg,  $t_R=33$  min)。

### 3 结构鉴定

化合物 1: 白色粉末,  $[\alpha]_D^{24} -120.3^\circ$  ( $c$  0.05, MeOH); UV  $\lambda_{max}^{MeOH}$  (nm): 208 (4.09), 246 (3.05); IR  $\nu_{max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 3426, 2934, 1763, 1748, 1632, 1384, 1057, 1022, 875, 601。正离子 HR-ESI-MS  $m/z$  383.125 7  $[M+K]^+$  (计算值 383.125 5, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>K), 分子式为 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>, 不饱和度为 9。其 IR 显示出明显的羟基和酯羰基 (3426、1763、1632  $cm^{-1}$ ) 吸收。化合物 1 的 <sup>13</sup>C-NMR 和 DEPT 谱 (表 1) 显示其具有 20 个碳信号, 包括 1 个甲基、6 个亚甲基 (1 个含氧亚甲基和 1 个烯碳)、7 个次甲基 (2 个含氧次甲基和 4 个烯碳)、6 个季碳 (1 个酯羰基和 3 个不饱和季碳信号)。分析化合物 1 的 <sup>1</sup>H-和 <sup>13</sup>C-NMR 数据 (表 1), 提示结构中含有 1 个呋喃环 [ $\delta_C$  132.5 (C-13);  $\delta_H$  6.37 (brs, H-14), 7.39 (brs, H-15), 7.36 (brs, H-16)] 和 1 个  $\gamma$ -内酯环 [ $(\delta_C$  137.9 (C-4), 46.1(C-5), 172.0 (C-18), 75.4 (C-19);  $\delta_H$  4.19 (d,  $J=7.7$  Hz, H-19a), 4.08 (dd,  $J=7.7, 1.5$  Hz, H-19b)], 以

表1 化合物1的<sup>1</sup>H-和<sup>13</sup>C-NMR (600/150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 数据  
Table 1 <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR data for compound 1 (600/150 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

碳位	$\delta_H$	$\delta_C$	碳位	$\delta_H$	$\delta_C$
1a	1.80 (m)	22.3	11a	2.04 (dd, $J = 14.7, 8.5$ Hz)	49.1
1b	1.20 (ddd, $J = 15.8, 12.4, 3.3$ Hz)		11b	1.72 (d, $J = 14.7$ Hz)	
2a	2.40 (m)	27.7	12	4.71 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz)	64.6
2b	2.13 (m)		13		132.5
3	6.73 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz)	136.9	14	6.37 (brs)	109.7
4		137.9	15	7.39 (brs)	144.4
5		46.1	16	7.36 (brs)	139.7
6a	2.09 (m)	44.8	17a	5.47 (s)	108.3
6b	1.67 (m)		17b	5.20 (s)	
7	4.56 (t, $J = 8.3$ Hz)	67.5	18		172.0
8		156.7	19a	4.19 (d, $J = 7.7$ Hz)	75.4
9		42.9	19b	4.08 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz)	
10	2.00 (dd, $J = 12.4, 0.8$ Hz)	49.3	20	1.19 (s)	20.6

上信号说明化合物1是克罗烷型二萜衍生物<sup>[10-11]</sup>。通过比较化合物1和12-hydroxyhauthriwaic lactone<sup>[12]</sup>的核磁数据,发现二者非常相似,主要区别在于12-hydroxyhauthriwaic lactone少1个甲基、1个次甲基和1个亚甲基信号,多1个环外双键( $\delta_C$  108.3, 156.7)和1个含氧次甲基( $\delta_C$  67.5)信号,提示化合物1是12-hydroxyhauthriwaic lactone的环外双键及羟基取代衍生物。结合HMBC谱图中的H<sub>2</sub>-17( $\delta_H$  5.47, 5.20)和C-7( $\delta_C$  67.5), C-8( $\delta_C$  156.7), C-9( $\delta_C$  42.9)的相关,以及H-7和C-6, C-8的相关,提示环外双键位于C-8和C-17之间,羟基连接在C-7位。由此,化合物1的平面结构得到了确定(图1)。

化合物1的相对构型是由ROESY实验确定的(图2)。ROESY谱中H-6b/H-10, H-7/H-10, H-6a/H-19a, H<sub>2</sub>-19/H<sub>3</sub>-20的相关点显示H<sub>2</sub>-19和H<sub>3</sub>-20是 $\alpha$ -构型, H-7和H-10是 $\beta$ -构型。因7-OH和12-OH均为仲醇,所以本实验采用改良的Mosher法<sup>[13]</sup>确定了C-7和C-12的绝对构型,其中化合物1的(S)- $\alpha$ -甲氧基三氟甲基苯基乙酸 [(S)-MTPA]和(R)-MTPA酯在H-6、H-11、H-14、H-17的化学位移差 $\Delta\delta_H$  ( $\Delta\delta_H = \delta_S - \delta_R$ )分别为0、+0.2、+0.03、+0.05、-0.08、-0.27、-0.07,由此可确定C-7和C-12的绝对构型为7R和12R(图3),结合化合物1的相对构型,确定该化合物的绝对构型为5S,7R,9R,10R,12R。因此,化合物1的结构鉴定为(5S,7R,9R,10R,12R)-二羟基-8,17-二去氢车桑子内酯,为1个新化合物,命名为茨欧鼠内酯A。

化合物2:白色粉末,分子式C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>,<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.76 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz, H-3), 1.94 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz, H-8), 4.79 (1H, dd,  $J = 6.9, 3.2$  Hz, H-12), 6.42 (1H, brs, H-14), 7.39 (1H, brs,

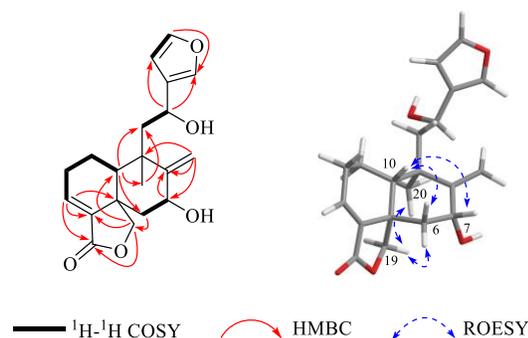


图2 化合物1的<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY、HMBC、ROESY相关信号  
Fig. 2 Key <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HMBC and ROESY correlations of compound 1

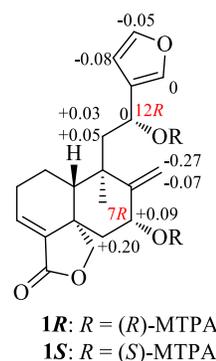


图3 Mosher法实验结果  
Fig. 3 Results of Mosher's method

H-15), 7.36 (1H, s, H-16), 0.92 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-17), 1.30 (3H, s, H-19), 0.74 (3H, s, H-20);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.9 (t, C-1), 27.0 (t, C-2), 134.4 (d, C-3), 141.4 (s, C-4), 37.7 (s, C-5), 35.6 (t, C-6), 27.4 (t, C-7), 37.4 (d, C-8), 39.4 (s, C-9), 46.8 (d, C-10), 45.8 (t, C-11), 63.3 (d, C-12), 130.9 (s, C-13), 108.4 (d, C-14), 138.7 (d, C-15), 143.5 (d, C-16), 16.3 (q, C-17), 172.0 (s, C-18), 20.6 (q, C-19), 18.2 (q, C-20)。以上数据与文献对照一致<sup>[14]</sup>, 故鉴定化合物 **2** 为 12-hydroxyhardwickic acid。

化合物 **3**: 白色粉末, 分子式  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$ ,  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.09 (2H, m, H-1), 5.94 (1H, m, H-2), 5.66 (1H, m, H-3), 2.80 (1H, m, H-4), 1.96 (1H, m, H-6a), 1.33 (1H, m, H-6b), 1.80 (1H, m, H-7a), 2.42 (1H, m, H-7b), 1.97 (1H, m, H-10), 2.39 (1H, dd,  $J = 15.0, 4.0$  Hz, H-11a), 1.80 (1H, dd,  $J = 15.0, 12.0$  Hz, H-11b), 5.27 (1H, dd,  $J = 12.0, 4.0$  Hz, H-12), 6.47 (1H, s, H-14), 7.43 (1H, brs, H-15), 7.48 (1H, brs, H-16), 4.18 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-19a), 4.06 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz, H-19b), 0.94 (3H, s, H-20);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.1 (t, C-1), 128.8 (d, C-2), 121.0 (d, C-3), 52.0 (d, C-4), 40.8 (s, C-5), 33.2 (t, C-6), 27.6 (t, C-7), 75.6 (s, C-8), 39.3 (s, C-9), 38.0 (d, C-10), 34.1 (t, C-11), 71.8 (d, C-12), 124.5 (s, C-13), 108.5 (d, C-14), 143.8 (d, C-15), 139.8 (d, C-16), 172.0 (s, C-17), 175.4 (s, C-18), 71.1 (t, C-19), 17.3 (q, C-20)。以上数据与文献对照一致<sup>[15]</sup>, 故鉴定化合物 **3** 为 14-triene-17,12R:18,19-diolide。

#### 4 改良的 Mosher 实验

将化合物 **1** (6 mg) 溶于干燥的二氯甲烷中, 随后按顺序加入 (*R*)-MTPA (12 mg, 3 : 1), 二环己基碳二亚胺 (16 mg, 5 : 1) 和 4-二甲氨基吡啶 (26 mg, 12 : 1), 在氮气保护下室温搅拌 24 h, 待反应完全, 直接浓缩蒸干, 经硅胶柱色谱, 以石油醚-氯仿-异丙醇 (2 : 17 : 1) 为洗脱剂分离得到 (*R*)-MTPA 酯 (*1R*) 2 mg。运用上述同样的步骤得到 (*S*)-MTPA 酯 (*1S*) 2 mg。

#### 5 讨论

本实验通过对茛菪鼠尾草地上部分的化学成分进行研究, 从中分离得到 3 个克罗烷型二萜, 结构鉴定确定化合物 **1** 为新化合物, 此类成分多具有拒食活性<sup>[10]</sup>, 为完善实验, 充分了解茛菪鼠尾草的物

质基础及活性成分, 下一步将进行拒食活性筛选。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 荣旭, 陶宁萍, 李玉琪, 等. 奇亚籽营养成分分析与评价 [J]. 中国油脂, 2015, 40(9): 89-93.
- [2] 康焯, 王京法, 彭彰智, 等. 奇亚籽保健功能研究进展 [J]. 昆明学院学报, 2016, 38(3): 117-121.
- [3] Ayerza R, Coates W. Ground chia seed and chia oil effects on plasma lipids and fatty acids in the rat [J]. *Nutr Res*, 2005, 25(11): 995-1003.
- [4] Marineli R D S, Lenquiste S A, Moraes É A, et al. Antioxidant potential of dietary chia seed and oil (*Salvia hispanica* L.) in diet-induced obese rats [J]. *Food Res Int*, 2015, 76(Pt 3): 666-674.
- [5] Sierra L, Roco J, Alarcon G, et al. Dietary intervention with *Salvia hispanica* (chia) oil improves vascular function in rabbits under hypercholesterolaemic conditions [J]. *J Funct Foods*, 2015, 14: 641-649.
- [6] Diwakar G, Rana J, Saito L, et al. Inhibitory effect of a novel combination of *Salvia hispanica* (chia) seed and *Punica granatum* (pomegranate) fruit extracts on melanin production [J]. *Fitoterapia*, 2014, 97: 164-171.
- [7] Fan M, Luo D, Peng L Y, et al. Neo-clerodane diterpenoids from aerial parts of *Salvia hispanica* L. and their cardioprotective effects [J]. *Phytochemistry*, 2019, 166: 112065.
- [8] Fan M, Zhu Y, Zhang Z J, et al. Salvihispin A and its glycoside, two neo-clerodane diterpenoids with neurotrophic activities from *Salvia hispanica* L. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59(2): 143-146.
- [9] Fan M, Luo D, Peng L Y, et al. Rearranged neoclerodane diterpenoids from the aerial parts of *Salvia hispanica* L. [J]. *Fitoterapia*, 2020, 146: 104672.
- [10] Li R T, Morris-Natschke S L, Lee K H. Clerodane diterpenes: Sources, structures, and biological activities [J]. *Nat Prod Rep*, 2016, 33(10): 1166-1226.
- [11] Wu Y B, Ni Z Y, Shi Q W, et al. Constituents from *Salvia* species and their biological activities [J]. *Chem Rev*, 2012, 112(11): 5967-6026.
- [12] Lima M A, Silveira E R, Marques M S, et al. Biologically active flavonoids and terpenoids from *Egletes viscosa* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(1): 217-223.
- [13] Ohtani I, Kusumi T, Kashman Y, et al. High-field FT NMR application of mosher's method. The absolute configurations of marine terpenoids [J]. *J Am Chem Soc*, 1991, 113(11): 4092-4096.
- [14] McChesney J D, Silveira E R. 12-Hydroxyhardwickic acid and sonderianial, neo-clerodanes from *Croton sonderianus* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(12): 3411-3414.
- [15] Nieto M, Gallardo V O, Rossomando P C, et al. 8-hydroxysalviarin and 7,8-didehydrorhacophilin, two new diterpenes from *Salvia reflexa* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(9): 880-882.

[责任编辑 王文倩]