

## • 化学成分 •

## 没药中 2 个新倍半萜类化合物

梁乃允<sup>1</sup>, 黄惠铭<sup>1</sup>, 王超超<sup>1</sup>, 裴钰洁<sup>1</sup>, 王勃开<sup>1</sup>, 杜梦<sup>1</sup>, 霍会霞<sup>2</sup>, 宋月林<sup>2</sup>, 郑姣<sup>2</sup>, 赵云芳<sup>2\*</sup>, 李军<sup>1,2\*</sup>

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 北京中医药大学 北京中医药研究院 中药现代研究中心, 北京 100029

**摘要:** 目的 研究没药(地丁树 *Commiphora myrrha* 的干燥树脂)的化学成分。方法 采用硅胶、ODS、Sephadex LH-20 柱色谱和半制备高效液相色谱技术对没药的化学成分进行分离纯化, 结合理化性质和 NMR、MS 等谱学数据进行结构鉴定。结果 从没药正己烷部位共分离得到了 8 个倍半萜类化合物, 分别鉴定为 (4*R*,5*S*)-呋喃杜松-6(1),7(8),9(10)-三烯-5-醇乙酸酯 (1)、(1*E*,3*S*,4*R*,8*S*)-吉玛-3-甲氧基-8-羟基-1,10(15),7(11)-三烯-6-羧基-8,12-内酯 (2)、gajutsulactone A (3)、1-hydroxyeudesma-3,7(11)-dien-8-one (4)、1-hydroxyeudesma-4(14),7(11)-dien-8-one (5)、5β-10α-hydroxy-2α-methoxy-6-oxoguaia-7(11),8-dien-8,12-olide (6)、(2*R*,4*R*,5*S*)-2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛-1(10)*E*-烯-6-酮 (7)、1(10)*Z*,4*Z*-蓬莪术二烯-6-酮 (8)。结论 化合物 1 和 2 为新化合物, 命名为去甲氧基没药萜烯 B 和没药萜 G。化合物 3~5 为首次从没药属植物中分离得到。化合物 5 对人肝癌 HepG2 细胞增殖具有明显的抑制作用, 其半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC<sub>50</sub>) 为 (4.43 ± 1.39) μmol/L。

**关键词:** 没药属; 没药; 倍半萜; 去甲氧基没药萜烯 B; 没药萜 G; gajutsulactone A; 1-hydroxyeudesma-4(14),7(11)-dien-8-one  
**中图分类号:** R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)03-0688-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.002

Two new sesquiterpenoids from resin of *Commiphora myrrha*

LIANG Nai-yun<sup>1</sup>, HUANG Hui-ming<sup>1</sup>, WANG Chao-chao<sup>1</sup>, PEI Yu-jie<sup>1</sup>, WANG Bo-kai<sup>1</sup>, DU Meng<sup>1</sup>, HUO Hui-xia<sup>2</sup>, SONG Yue-lin<sup>2</sup>, ZHENG Jiao<sup>2</sup>, ZHAO Yun-fang<sup>2</sup>, LI Jun<sup>1,2</sup>

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Beijing Research Institute of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract: Objective** To investigate the chemical constituents from the resin of *Commiphora myrrha*. **Methods** The compounds were isolated by means of column chromatography on silica gel, ODS, Sephadex LH-20, and semi-preparative HPLC. Their structures were established on the basis of physicochemical properties and spectroscopic data (NMR, HRESIMS, IR, and UV). **Results** Eight sesquiterpenoids were isolated from the *n*-hexane extract from the resin of *C. myrrha* and their structures were identified as (4*R*,5*S*)-furanocadina-6-(1),7(8),9(10)-triene-5-ol acetate (1), (1*E*,3*S*,4*R*,8*S*)-germacra-3-methoxy-8-hydroxy-1,10(15),7(11)-trien-6-oxo-8,12-olide (2), gajutsulactone A (3), 1-hydroxyeudesma-3,7(11)-dien-8-one (4), 1-hydroxyeudesma-4(14),7(11)-dien-8-one (5), 5β-10α-hydroxy-2α-methoxy-6-oxoguaia-7(11),8-dien-8,12-olide (6), (2*R*,4*R*,5*S*)-2-methoxy-5-acetoxy-furanogermacr-1(10)*E*-en-6-one (7), and 1(10)*Z*,4*Z*-furanodiene-6-one (8). **Conclusion** Compounds 1 and 2 are new compounds named demethoxycommiterpene B and myrrhaterpenoid G. Compound 3—5 are isolated from *Commiphora* genus for the first time. Furthermore, compound 5 shows strong inhibitory activity against HepG2 cell proliferation with IC<sub>50</sub> of (4.43 ± 1.39) μmol/L.

收稿日期: 2022-12-12

**基金项目:** 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目; 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项资助项目(2019YFC1711000); 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项资助项目(2018YFC1707300)

**作者简介:** 梁乃允(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质。E-mail: lny19980326@163.com

**\*通信作者:** 李军, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质、作用机制和质量评价研究。E-mail: drlj666@163.com

赵云芳, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药药效物质、中药复杂成分分析研究。E-mail: yunfang.zhao@163.com

**Key words:** *Commiphora* Jacq.; *Commiphora myrrha* Engl.; sesquiterpenoids; demethoxycommiterpene B; myrrhterpenoid G; gajutsulactone A: 1-hydroxyeudesma-4(14),7(11)-dien-8-one

没药为橄榄科 (Burseraceae) 没药属 *Commiphora* Jacq. 植物地丁树 *Commiphora myrrha* Engl. 或哈地丁树 *C. molmol* Engl. 的干燥树脂, 分为天然没药和胶质没药, 其味辛、苦, 性平, 具有散瘀定痛、消肿生肌等功效, 用于胸痹心痛、胃脘疼痛、痛经经闭等病症<sup>[1]</sup>。没药在我国传统医学药用历史悠久, 常与乳香相须入伍使用, 常见复方应用有七厘散、西黄丸、天和追风膏、活血壮筋丸等。近年来, 国内外学者对没药的化学成分和药理活性进行大量的研究工作, 其化学成分主要包括萜类、甾体类、木脂素类、黄酮类<sup>[2]</sup>等, 药理活性包括细胞毒<sup>[3]</sup>、抗炎镇痛、抗氧化抗菌<sup>[4]</sup>、保肝<sup>[5]</sup>等。本课题组前期从没药的正己烷提取部位中分离鉴定了倍半萜及其二聚体<sup>[3,6]</sup>, 为了进一步阐明没药的化学成分, 本研究继续对其正己烷提取部位进行化学成分研究, 分离鉴定了 8 个倍半萜类化合物, 分别为 (4*R*,5*S*)-呋喃杜松-6(1),7(8),9(10)-三烯-5-醇乙酸酯 [(4*R*,5*S*)-furanocadina-6-(1),7(8),9(10)-triene-5-ol acetate, **1**]、(1*E*,3*S*,4*R*,8*S*)-吉玛-3-甲氧基-8-羟基-1,10(15),7(11)-三烯-6-羰基-8,12-内酯 [(1*E*,3*S*,4*R*,8*S*)-germacra-3-methoxy-8-hydroxyl-1,10(15),7(11)-trien-6-oxo-8,12-olide, **2**]、gajutsulactone A (**3**)、1-hydroxyeudesma-3,7(11)-dien-8-one (**4**)、1-hydroxyeudesma-4(14),7(11)-dien-8-one (**5**)、5β-10α-hydroxy-2α-methoxy-6-oxoguaia-7(11), 8-dien-8,12-olide (**6**)、(2*R*,4*R*,5*S*)-2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛-1(10)*E*-烯-6-酮 [(2*R*,4*R*,5*S*)-2-methoxy-5-acetoxy-furano-germacr-1(10)*E*-en-6-one, **7**]、1(10)*Z*,4*Z*-蓬莪术二烯-6-酮 [1(10)*Z*,4*Z*-furanodiene-6-one, **8**]。其中化合物 **1** 和 **2** 为新化合物, 化合物 **3**~**5** 为首次从没药属植物中分离得到。化合物 **5** 对人肝癌 HepG2 细胞增殖具有明显的抑制作用, 其半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC<sub>50</sub>) 为 (4.43±1.39) μmol/L。

## 1 仪器与材料

UH5300 型分光光度计; Nexus-470 FTIR 傅里叶变换红外光谱仪; Nicolet iS10 傅里叶变换红外光谱仪 (美国 Thermo Fisher 公司); 高效液相-离子阱-飞行时间质谱仪 (日本岛津公司); Varian Inova-500 型核磁共振仪 (美国 Varian 公司), AVANCE NEO 400 型核磁共振仪 (德国 Bruker 公司); 岛津

LC-20AT 半制备型高效液相 (日本岛津公司); Shimadzu LC-20AT 型半制备型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); ZF-1 型三用紫外分析仪 (江苏海门市其林贝耳仪器制造有限公司); CAPCELL-pak-C<sub>18</sub> 半制备 HPLC 色谱柱 (250 mm×10 mm, 5 μm); 旋转蒸发仪 (瑞士 Buchi 公司); 柱色谱用硅胶 (200~300 目) 及薄层色谱用 GF<sub>254</sub> 硅胶预制板均为青岛海洋化工厂生产, ODS (40~63 μm, 德国 Merck 公司), Sephadex™ LH-20 (瑞典 GE Healthcare Bio-Sciences AB 公司); 提取分离所用石油醚、正己烷、二氯甲烷、醋酸乙酯、无水乙醇、甲醇等试剂为西陇科学股份有限公司生产, 均为分析纯。高效液相所用溶剂 (甲醇、乙腈) 为色谱纯, 水为超纯水。

没药于 2018 年 12 月购自北京市华邈药业有限公司, 由北京中医药大学中药现代研究中心屠鹏飞教授鉴定为地丁树 *C. myrrha* Engl. 的干燥树脂, 样品标本 (DD4271) 存放于北京中医药大学中药现代研究中心。

## 2 方法

### 2.1 提取与分离

没药 (3.0 kg) 粉碎后, 依次用正己烷、二氯甲烷、95%乙醇回流提取 (2×10 L, 每次 2 h), 分别合并提取液, 减压回收溶剂得到正己烷提取物 651.0 g、二氯甲烷提取物 511.0 g、95%乙醇提取物 90.0 g。

正己烷提取物 525.0 g 经硅胶柱色谱分离, 正己烷-醋酸乙酯 (1:0~0:1) 梯度洗脱得到 21 个流分 (Fr. A~U)。Fr. D (7.0 g) 采用硅胶柱色谱分离, 正己烷-二氯甲烷 (2:1~0:1) 梯度洗脱, 得到 5 个流分 (Fr. D1~D5)。Fr. D1 经硅胶柱色谱分离, 正己烷-二氯甲烷 (5:1~0:1) 梯度洗脱, 得到 5 个流分 (Fr. D1a~D1e)。Fr. D1g 经 Sephadex LH-20 柱色谱分离, 二氯甲烷-甲醇 (1:1) 洗脱, 得到 6 个流分 (Fr. D1g1~D1g6), Fr. D1g3 用半制备液相 (乙腈-水 55:45) 纯化得到化合物 **2** (*t<sub>R</sub>*=27.0 min, 3.9 mg)。Fr. E (5.2 g) 经硅胶柱色谱分离, 正己烷-醋酸乙酯 (80:1~0:1) 梯度洗脱得到 14 个流分 (Fr. E1~E14)。Fr. E2 经硅胶柱色谱分离, 正己烷-醋酸乙酯 (80:1) 等度洗脱得到化合物 **6** (5.2 mg)。Fr. E9 经硅胶柱色谱分离, 石油醚-醋酸乙酯 (60:

1) 等度洗脱得到化合物 **3** (4.6 mg)。Fr. E14 经硅胶柱色谱分离, 正己烷-醋酸乙酯 (80:1~0:1) 梯度洗脱得到 11 个流分 (Fr. E14a~E14k)。Fr. E14k 经半制备液相 (乙腈-水 40:60) 纯化得到化合物 **5** ( $t_R=27.0$  min, 8.2 mg) 和 **4** ( $t_R=29.5$  min, 5.4 mg)。Fr. G (16.0 g) 经 ODS 柱色谱, 甲醇-水 (70:30~100:0) 梯度洗脱得到 17 个流分 (Fr. G1~G17)。Fr. G9 有不溶物析出, 甲醇洗涤后得化合物 **7** (10.2 mg)。Fr. G6 经硅胶柱色谱分离, 正己烷-醋酸乙酯 (20:1~0:1) 梯度洗脱得到 10 个流分 (Fr. G6a~G6j)。Fr. G6j 经硅胶柱色谱分离, 正己烷-醋酸乙酯 (30:1) 等度洗脱得到化合物 **8** (5.6 mg)。Fr. L (15.0 g) 经 ODS 柱色谱, 甲醇-水 (70:30~100:0) 梯度洗脱得到 17 个流分 (Fr. L1~L17)。Fr. L2 经硅胶柱色谱分离, 正己烷-醋酸乙酯 (10:1~0:1) 梯度洗脱得到 11 个流分 (Fr. L2a~L2k)。Fr. L2f 经半制备液相 (乙腈-水 45:55) 纯化得到化合物 **1** ( $t_R=44.0$  min, 2.0 mg)。

## 2.2 化合物 1 和 2 的化学计算

对化合物 **1** 和 **2** 的计算 ECD 实验包括构象分析、图谱计算和图谱拟合 3 个步骤。首先利用 Chemdraw 3D 对化合物 **1** 和 **2** 进行能量最小化操作, 得到初始构象; 接着采用 Sybyl 2.0 软件进行优势构象搜索, 选择能量  $\leq$  最小能量 + 6 的构象。利用 Gaussian 软件, 根据密度泛函理论 DFT, 采用密度函数 B3LYP 和 6-31G 基组, CPCM 模型对其进行进一步结构优化, 再结合较大基组 (6-31G, d) 计算每个构象的 ECD 图谱。最后分析数据, 拟合图谱。用 SpecDis 软件打开化合物 **1** 和 **2** 每个构象的 ECD 图谱, 根据每个构象的玻尔兹曼权重因子, 将所有能量分部率符合的构象按照玻尔兹曼能量分布进行拟合、生成图谱并与化合物 **1** 和 **2** 的实验图谱比较, 确定化合物 **1** 和 **2** 的绝对构型<sup>[7]</sup>。计算 NMR 时, 采用 GIAO 方法, 计算时采用的泛函与基组为 B3LYP/6-31G (d, p), 并搭配 CPCM 甲醇的溶剂模型, 对化合物的核磁共振碳原子的屏蔽常数值进行计算, 将计算结果利用 DP4<sup>+</sup> 可能性分析方法分析其与实验数据之间的可能性百分比, 从而确定化合物结构<sup>[8]</sup>。

## 3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色胶状物,  $[\alpha]_D^{25} + 38.7$  ( $c$  0.1, MeOH) UV  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  (nm): 294 (3.99), 284 (4.02), 261 (4.36), 253 (4.04), 220 (4.61)。HR-ESI-MS 给出碎片

离子峰 213.126 5  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$  (计算值 213.127 4), 结合  $^{13}\text{C}$  NMR 数据推测化合物 **1** 的分子式为  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$ , 计算其不饱和度为 8。红外光谱显示该化合物含有羰基 ( $1728\text{ cm}^{-1}$ ) 和苯环 ( $1452$ 、 $1372\text{ cm}^{-1}$ ) 等官能团。在化合物 **1** 的  $^1\text{H}$ -NMR (表 1) 中, 观察到 4 个甲基氢信号 [ $\delta_{\text{H}}$  0.98 (3H, d,  $J=7.0$  Hz, H<sub>3</sub>-14), 2.07 (3H, s, H<sub>3</sub>-2'), 2.23 (3H, brs, H<sub>3</sub>-13), 2.33 (3H, s, H<sub>3</sub>-15)]; 2 个亚甲基氢信号 [ $\delta_{\text{H}}$  2.75 (1H, ddd,  $J=17.5, 6.0, 2.0$  Hz, H-2a), 2.63 (1H, ddd,  $J=17.5, 12.5, 6.0$  Hz, H-2b), 2.15 (1H, m, H-3a), 1.74 (1H, m, H-3b)]; 2 个次甲基氢信号 [ $\delta_{\text{H}}$  5.99 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, H-5), 2.43 (1H, m, H-4)]; 1 个烯氢信号 [ $\delta_{\text{H}}$  7.31 (1H, brs, H-12)] 和 1 个芳氢信号 [ $\delta_{\text{H}}$  7.28 (1H, s, H-9)]。通过分析化合物 **1** 的  $^{13}\text{C}$ -NMR 和 HSQC 数据可知, 该化合物含有 4 个甲基碳、2 个  $\text{sp}^3$  杂化亚甲基碳、2 个  $\text{sp}^3$  杂化次甲基碳、6 个苯环碳、2 个烯碳和 1 个羰基碳。根据以上信息推测化合物 **1** 为杜松烷型倍半萜类化合物。化合物 **1** 与已知化合物 commiterpene B<sup>[9]</sup> 的 NMR 数据相似, 不同之处在于化合物 **1** 少了 1 个甲氧基信号, 且化合物 **1** 的 C-2 ( $\delta_{\text{C}}$  21.9;  $\Delta\delta_{\text{C}}$  -50.6) 的化学位移明显向高场移动, 因此推断化合物 **1** 的 C-2 位为亚甲基。HMBC 图谱中观察到 H<sub>2</sub>-2 和 C-1/C-3/C-4/C-6 的远程相关信号,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 谱中观察到的 H-2b/H-3b/H-4/H-5、H-4/H<sub>3</sub>-14 的相关信号 (图 1), 进一步证实了上述推断。在  $^1\text{H}$  NMR 谱中, H-2a 的耦合常数为 17.5, 6.0, 2.0 Hz, H-2b 的耦合常数为 17.5, 12.5, 6.0 Hz, 比较二者耦合常数, 说明 H-2b 处于直立键<sup>[10]</sup>, 同时在 NOESY 图谱中观测到 H<sub>3</sub>-14 与 H-2b 有相关, 说明 H<sub>3</sub>-14 也处于直立键, 与 H-2b 处于同侧, 同时观察到 H<sub>3</sub>-14 和 H-4 均与 H-5 有相关, 说明 H-5 处于平伏键, H-4 和 H-5 处于异侧。化合物 **1** 的  $J_{4,5}$  耦合常数为 2.0 Hz, 进一步表明 H-4 和 H-5 处于异侧<sup>[9,11]</sup>。最终, 其绝对构型通过计算 ECD 的方法进行了确定, 通过比较化合物 **1** 的实验 ECD 与计算 ECD 图谱 (图 2), 确定其绝对构型为 4R, 5S。因此该化合物 **1** 的结构鉴定为 (4R, 5S)-呋喃杜松-6(1), 7(8), 9(10)-三烯-5-醇乙酸酯, 经检索为 1 个新化合物, 命名为去甲氧基没药萜烯 B。

化合物 **2**: 无色油状物,  $[\alpha]_D^{25} + 62.5$  ( $c$  0.1, MeOH), UV  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  (nm): 328 (4.37), 291 (5.05), 259 (5.01), 220 (5.53)。HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 293.138 3  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (计算值 293.138 4), 结合

表1 化合物1和2的核磁共振氢谱(500/400 MHz)和碳谱(125/100 MHz)数据(CDCl<sub>3</sub>)  
Table 1 <sup>1</sup>H-NMR (500/400 MHz) and <sup>13</sup>C-NMR (125/100 MHz) data of compounds 1 and 2 in CDCl<sub>3</sub>

碳位	1		2	
	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$
1		130.6	6.13 (1H, d, $J = 16.0$ Hz)	134.5
2	2.75 (1H, ddd, $J = 17.5, 6.0, 2.0$ Hz) 2.63 (1H, ddd, $J = 17.5, 12.5, 6.0$ Hz)	21.9	5.36 (1H, dd, $J = 16.0, 10.0$ Hz)	134.3
3	2.15 (1H, m), 1.74 (1H, m)	22.9	3.13 (1H, dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz)	88.4
4	2.43 (1H, m)	30.1	2.63 (1H, m)	40.6
5	5.99 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)	72.7	2.53 (1H, dd, $J = 13.6, 11.8$ Hz) 2.32 (1H, dd, $J = 13.6, 2.0$ Hz)	47.7
6		124.5		202.6
7		125.9		152.1
8		154.6		104.9
9	7.28 (1H, s)	113.4	3.01 (1H, s), 3.00 (1H, s)	41.6
10		133.4		137.4
11		115.6		130.7
12	7.31 (1H, brs)	141.8		170.4
13	2.23 (3H, brs)	10.4	2.04 (3H, s)	10.9
14	0.98 (3H, d, $J = 7.0$ Hz)	14.9	1.24 (3H, $J = 6.4$ Hz)	19.1
15	2.33 (3H, s)	20.4	5.23 (1H, brs), 5.15 (1H, brs)	122.6
3-OMe			3.22 (3H, s)	57.3
1'		170.6		
2'	2.07 (3H, s)	22.0		

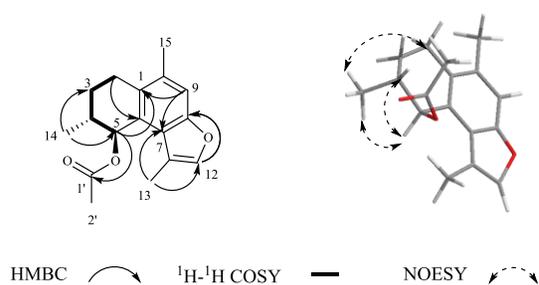


图1 化合物1的结构和关键的HMBC、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY和NOESY相关

Fig. 1 Structure and key HMBC, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY and NOESY correlations of compound 1

<sup>13</sup>C-NMR 数据推测化合物2的分子式为C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>, 计算其不饱和度为7。红外光谱显示该化合物含有羟基(3398 cm<sup>-1</sup>)、甲基(2928 cm<sup>-1</sup>)和羰基(1765 cm<sup>-1</sup>)等官能团。在化合物2的<sup>1</sup>H-NMR中, 观察到2个甲基氢信号 [ $\delta_H$  1.24 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz, H<sub>3</sub>-14), 2.04 (3H, s, H<sub>3</sub>-13)], 1个甲氧基氢信号 [ $\delta_H$  3.22 (3H,

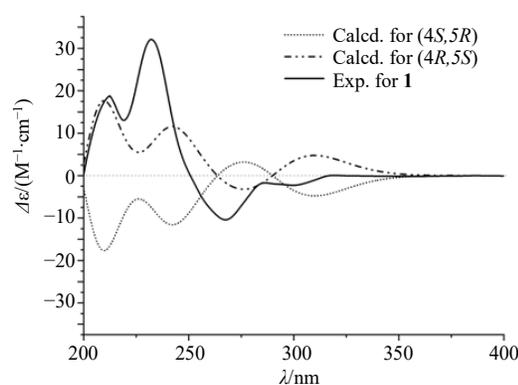


图2 化合物1的实验ECD和计算ECD图谱

Fig. 2 Experimental and calculated ECD spectra of compound 1

s, 3-OCH<sub>3</sub>], 2个亚甲基氢信号 [ $\delta_H$  2.53 (1H, dd,  $J = 13.6, 11.8$  Hz, H-5a), 2.32 (1H, dd,  $J = 13.6, 2.0$  Hz, H-5b), 3.01 (1H, s, H-9a), 3.00 (1H, s, H-9b)], 2个次甲基氢信号 [ $\delta_H$  3.13 (1H, dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, H-3), 2.63 (1H, m, H-4)], 2个次甲基烯氢信号 [ $\delta_H$  6.13

(1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-1), 5.36 (1H, dd,  $J = 16.0, 10.0$  Hz, H-2)] 和 2 个末端烯氢信号 [ $\delta_{\text{H}}$  5.23 (1H, brs, H-15a), 5.15 (1H, brs, H-15b)]。通过分析化合物 **2** 的  $^{13}\text{C}$ -NMR 和 HSQC 数据可知, 该化合物含有 2 个甲基碳、1 个甲氧基碳、2 个  $\text{sp}^3$  杂化亚甲基碳、2 个  $\text{sp}^3$  杂化次甲基碳、1 个  $\text{sp}^3$  杂化半缩酮碳、6 个烯碳和 2 个羰基碳, 根据以上信息推测化合物 **2** 为吉马烷型倍半萜类化合物。化合物 **2** 与已知化合物 myrrheterpenoid E<sup>[12]</sup> 的 NMR 数据相似, 不同之处在于化合物 **2** 的 C-8 ( $\delta_{\text{C}}$  104.9;  $\Delta\delta_{\text{C}}$  +27.0) 化学位移明显向低场移动, 因此推断化合物 **2** 的 C-8 位连接羟基。在 HMBC 图谱中观察到 H<sub>2</sub>-9 和 C-7/C-8/C-10/C-1 的氢-碳远程相关信号, 进一步证实了上述推断 (图 3)。在  $^1\text{H}$ -NMR 谱中,  $J_{1,2}$  偶合常数为 16.0 Hz, 从而确定  $\Delta^{1,2}$  双键为 *E* 型。在 NOESY 图谱中观察到 H-3 和 H<sub>3</sub>-14 有 NOE 相关信号, H-5a 与 H<sub>3</sub>-14、H-3 均有 NOE 信号, 表明 H-3 和 H<sub>3</sub>-14 处于同侧<sup>[13]</sup> (图 3)。由于 C-8 为季碳, 无法通过 NOE 信号确定其相对构型, 因此用 B3LYP/6-311G(d, p) 水平下的密度泛函理论 (DFT) 来计算 2 种非对映异构体 3*S*\*,4*R*\*,8*R*\* 和 3*S*\*,4*R*\*,8*S*\* 的  $^{13}\text{C}$ -NMR 的化学位移值, 得到计算值与实验值的相关系数 ( $R^2$ ) 分别为 0.997 0、0.998 9, 而 DP4+ 概率分析也表明, 实验值与 3*S*\*,4*R*\*,8*S*\* 的计算值之间存在 100% 的匹配度, 因此确定化合物 **2** 的相对构型是 3*S*\*,4*R*\*,8*S*\* (图 4), 进一步通过计算 ECD 的方法确定了其绝对构型为 3*S*,4*R*,8*S*。因此, 化合物 **2** 的结构鉴定为 (1*E*,3*S*,4*R*,8*S*)-吉玛-3-甲氧基-8-羟基-1,10(15),7(11)-三烯-6-羰基-8,12-内酯, 为 1 个新化合物, 命名为没药萜 G。

化合物 **3**: 无色油状物, ESI-MS  $m/z$ : 235.18 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 分子式为  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

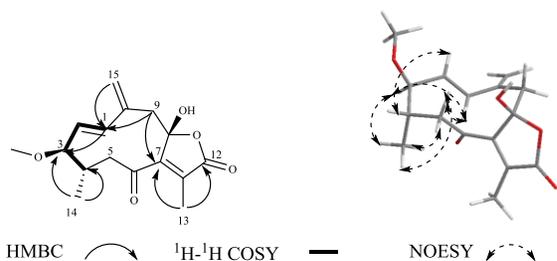


图 3 化合物 **2** 的结构和关键的 HMBC、 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 和 NOESY 相关

Fig. 3 Structure and key HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY and NOESY correlations of compound **2**

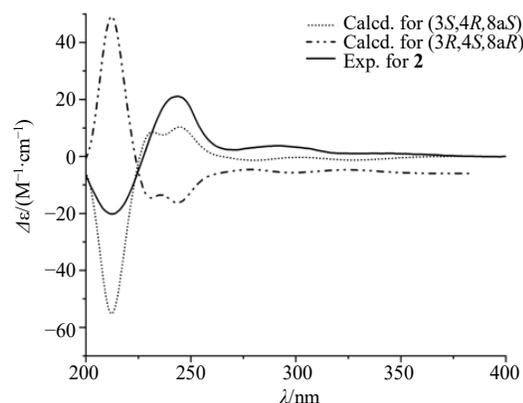


图 4 化合物 **2** 的实验 ECD 和计算 ECD 图谱

Fig. 4 Experimental and calculated ECD spectra of compound **2**

$\delta$ : 4.76 (1H, m, H-9a), 4.75 (1H, m, H-9b), 2.47 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz, H-6a), 2.26 (1H, ddd,  $J = 8.0, 8.0, 8.0$  Hz, H-1), 2.20 (3H, m, H-13), 2.14 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz, H-6b), 2.05 (1H, m, H-5), 1.94 (1H, m, H-3a), 1.93 (1H, m, H-2a), 1.86 (1H, m, H-3b), 1.84 (3H, s, H-12), 1.72 (3H, brs, H-14), 1.68 (1H, m, H-2b), 1.23 (3H, s, H-15);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.5 (C-8), 152.4 (C-11), 145.9 (C-10), 119.8 (C-7), 110.6 (C-9), 85.4 (C-4), 47.6 (C-1), 45.7 (C-5), 36.8 (C-3), 27.0 (C-6), 26.8 (C-2), 23.8 (C-13), 23.5 (C-12), 19.6 (C-14), 19.6 (C-15)。以上数据与文献报道基本一致<sup>[14]</sup>, 故鉴定化合物 **3** 为 gajutsulactone A。

化合物 **4**: 无色油状物, ESI-MS  $m/z$ : 235.16 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 分子式为  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.37 (1H, m, H-3), 3.61 (1H, dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz, H-1), 2.79 (1H, dd,  $J = 15.2, 4.8$  Hz, H-2a), 2.17 (1H, m, H-2b), 2.61 (1H, dd,  $J = 16.0$  Hz, H-9a), 2.21 (1H, dd,  $J = 16.0$  Hz, H-9b), 2.01 (3H, s, H-13), 1.85 (3H, s, H-12), 1.68 (3H, s, H-14), 0.83 (3H, s, H-15);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 202.6 (C-8), 147.3 (C-11), 134.3 (C-4), 130.3 (C-7), 120.7 (C-3), 75.0 (C-1), 52.1 (C-9), 44.0 (C-5), 38.6 (C-10), 31.9 (C-2), 29.0 (C-6), 23.9 (C-13), 23.3 (C-12), 20.7 (C-14), 11.2 (C-15)。以上数据与文献报道基本一致<sup>[15-16]</sup>, 故鉴定化合物 **4** 为 1-hydroxyeudesma-3,7(11)-dien-8-one。

化合物 **5**: 无色油状物, ESI-MS  $m/z$ : 235.16 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 分子式为  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.90 (1H, brs, H-14a), 4.63 (1H, brs, H-14b), 3.54

(1H, dd,  $J = 11.8, 4.6$  Hz, H-1), 2.71 (1H, dd,  $J = 14.8$  Hz, H-9a), 2.21 (1H, dd,  $J = 14.8$  Hz, H-9b), 2.00 (3H, s, H-13), 1.82 (3H, s, H-12), 0.75 (3H, s, H-15);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 203.1 (C-8), 147.2 (C-4), 143.3 (C-11), 130.9 (C-7), 108.5 (C-14), 78.2 (C-1), 53.8 (C-9), 45.0 (C-5), 42.6 (C-10), 34.3 (C-3), 31.5 (C-2), 28.8 (C-6), 23.4 (C-13), 22.4 (C-12), 11.1 (C-15)。以上数据与文献报道基本一致<sup>[15-16]</sup>, 故鉴定化合物 **5** 为 1-hydroxyeudesma-4(14),7(11)-dien-8-one。

化合物 **6**: 无色油状物, ESI-MS  $m/z$ : 231.12 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>-</sup>, 分子式为  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.94 (1H, s, H-9), 3.97 (1H, m, H-2), 3.28 (3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 2.85~2.79 (1H, m, H-4), 2.36~2.32 (1H, m, H-1), 2.36~2.32 (1H, m, H-5), 2.30 (3H, s, H-13), 2.02~1.97 (1H, m, H-3a), 1.42~1.35 (1H, m, H-3b), 1.40 (3H, s, H-14), 1.07 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-15);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.7 (C-6), 169.1 (C-12), 144.9 (C-7), 139.3 (C-8), 137.9 (C-11), 121.5 (C-9), 82.3 (C-2), 72.6 (C-10), 60.4 (C-5), 57.3 (C-1), 56.5 (2-OCH<sub>3</sub>), 39.2 (C-3), 31.6 (C-4), 22.7 (C-14), 19.7 (C-15), 11.1 (C-13)。以上数据与文献报道基本一致<sup>[17]</sup>, 故鉴定化合物 **6** 为 5 $\beta$ -10 $\alpha$ -hydroxy-2 $\alpha$ -methoxy-6-oxoguaia-7(11),8-dien-8,12-olide。

化合物 **7**: 白色粉末, ESI-MS  $m/z$ : 321.16 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 分子式为  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.02 (1H, s, H-12), 5.51 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-5), 5.21 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, H-1), 4.12 (1H, m, H-2), 3.63 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz, H-9a), 3.30 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz, H-9b), 3.24 (3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 2.36 (1H, m, H-4), 2.02 (3H, s, 5-OCOCH<sub>3</sub>), 1.94 (3H, s, H-15), 1.91 (3H, s, H-13), 1.89 (1H, m, H-3a), 1.87 (1H, m, H-3b), 1.07 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-14);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.7 (C-6), 170.5 (5-OCOCH<sub>3</sub>), 154.5 (C-8), 137.8 (C-12), 135.2 (C-10), 132.8 (C-1), 123.3 (C-7), 121.3 (C-11), 79.2 (C-5), 73.8 (C-2), 56.0 (2-OCH<sub>3</sub>), 38.2 (C-9), 37.9 (C-3), 30.8 (C-4), 20.8 (5-OCOCH<sub>3</sub>), 19.0 (C-15), 17.4 (C-14), 8.8 (C-13)。以上数据与文献报道基本一致<sup>[18]</sup>, 故鉴定化合物 **7** 为 (2*R*,4*R*,5*S*)-2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛-1(10)*E*-烯-6-酮。

化合物 **8**: 白色粉末, ESI-MS  $m/z$ : 231.14 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 分子式为  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.05 (1H, brs, H-12), 5.84 (1H, brs, H-5), 5.25 (1H,

$t$ ,  $J = 8.0$  Hz, H-1), 3.57 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-9a), 3.03 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-9b), 2.25 (2H, m, H-2), 2.16 (3H, brs, H-13), 1.79 (2H, m, H-3), 1.73 (3H, brs, H-14), 1.63 (3H, brs, H-15);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.6 (C-6), 161.6 (C-8), 141.0 (C-4), 138.6 (C-12), 134.2 (C-10), 129.2 (C-1), 124.0 (C-5), 123.0 (C-7), 121.5 (C-11), 36.4 (C-2), 32.9 (C-9), 26.2 (C-3), 22.7 (C-14), 19.3 (C-15), 9.6 (C-13)。以上数据与文献报道基本一致<sup>[19]</sup>, 故鉴定化合物 **8** 为 1(10)*Z*, 4*Z*-蓬莪术二烯-6-酮。

#### 4 生物活性测定

用 MTT 法<sup>[20]</sup>测试化合物 **1**~**8** 对人肝癌 HepG2 细胞增殖的影响。结果显示, 化合物 **5** 对 HepG2 细胞增殖具有较强的抑制作用, 在 40  $\mu\text{mol/L}$  浓度下对 HepG2 细胞生长抑制率为 (89.50 $\pm$ 1.29)%, 其 IC<sub>50</sub> 为 (4.43 $\pm$ 1.39)  $\mu\text{mol/L}$  [阳性对照药 5-FU 的 IC<sub>50</sub> 为 (27.4 $\pm$ 1.90)  $\mu\text{mol/L}$ ], 化合物 **7** 和 **8** 具有一定的细胞增殖抑制活性, 其在 40  $\mu\text{mol/L}$  浓度下对 HepG2 细胞生长抑制率分别为 (55.16 $\pm$ 2.50)%、(51.00 $\pm$ 6.90)%。化合物 **1**~**4** 和 **6** 对 HepG2 细胞增殖无明显抑制作用。

#### 5 讨论

没药中含有丰富的萜类化合物, 其中倍半萜类是主要成分, 其结构类型丰富, 主要包括吉马烷型、杜松烷型、桉叶烷型等。本研究利用多种色谱技术从没药中分离鉴定了 8 个倍半萜类化合物, 根据波谱数据和理化性质鉴定了它们的化学结构, 其中 **1** 和 **2** 为新化合物。本研究中分离得到的化合物结构类型多样, 化合物 **1** 为杜松烷型, 化合物 **2**、**7** 和 **8** 为吉马烷型, **3** 为榄烷型, **4** 和 **5** 为桉叶烷型, **6** 为愈创木烷型, 进一步丰富了没药的化学成分。利用 MTT 法测试了所有单体化合物对人肝癌细胞系 HepG2 增殖的影响, 结果发现化合物 **5** 具有较强的细胞增殖抑制活性, 而与其结构相似的化合物 **4** 未显示出明显的活性, 比较二者结构, 不同之处在于化合物 **5** 具有末端双键, 提示末端双键可能是其肿瘤细胞增殖抑制活性的关键基团。综上, 本研究结果为阐释没药药效物质及其开发利用提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 193-194.
- [2] 杨宝, 陈志超, 陈芳有, 等. 没药化学成分及生物活性研究进展 [J]. 中药材, 2021, 44(10): 2476-2484.

- [3] Wang C C, Liang N Y, Xia H, *et al.* Cytotoxic sesquiterpenoid dimers from the resin of *Commiphora myrrha* Engl. [J]. *Phytochemistry*, 2022, 204: 113443.
- [4] Fraternali D, Sosa S, Ricci D, *et al.* Anti-inflammatory, antioxidant and antifungal furanosesquiterpenoids isolated from *Commiphora erythraea* (Ehrenb.) Engl. resin [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(4): 654-661.
- [5] Ahmad A, Raish M, Ganaie M A, *et al.* Hepatoprotective effect of *Commiphora myrrha* against d-GalN/LPS-induced hepatic injury in a rat model through attenuation of pro inflammatory cytokines and related genes [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(12): 1759-1767.
- [6] 王超超, 夏晖, 梁乃允, 等. 没药中一个新的杜松烷型倍半萜 [J]. *药学报*, 2021, 56(3): 831-834.
- [7] Huo H X, Zhu Z X, Song Y L, *et al.* Anti-inflammatory dimeric 2-(2-phenylethyl)chromones from the resinous wood of *Aquilaria sinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(3): 543-553.
- [8] Zan N L, Lu Z H, Wang X Y, *et al.* Anti-inflammatory flavonoid derivatives from the heartwood of *Dalbergia odorifera* T. Chen [J]. *Nat Prod Res*, 2022, doi: 10.1080/14786419.2022.2098494.
- [9] Xu J, Guo Y Q, Zhao P, *et al.* Neuroprotective cadinane sesquiterpenes from the resinous exudates of *Commiphora myrrha* [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8): 1198-1201.
- [10] 李娇, 庄春林, 汤华, 等. 偶合常数分析在柔性天然分子相对构型鉴定中的应用 [J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42(6): 713-725.
- [11] Zhu S S, Qin D P, Wang S X, *et al.* Commipholactam A, a cytotoxic sesquiterpenoidal lactam from *Resina commiphora* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 134: 382-388.
- [12] Xu J, Guo Y Q, Li Y S, *et al.* Sesquiterpenoids from the resinous exudates of *Commiphora myrrha* and their neuroprotective effects [J]. *Planta Med*, 2011, 77(18): 2023-2028.
- [13] Yang J L, Shi Y P. Structurally diverse terpenoids from the rhizomes of *Cyperus rotundus* L. [J]. *Planta Med*, 2012, 78(1): 59-64.
- [14] Matsuda H, Morikawa T, Toguchida I, *et al.* Medicinal foodstuffs. XXVIII. Inhibitors of nitric oxide production and new sesquiterpenes, zedoarofuran, 4-epicurcumenol, neocurcumenol, gajutsulactones A and B, and zedoarolides A and B, from *Zedoariae Rhizoma* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(12): 1558-1566.
- [15] Liu Y, Ma J, Zhao Q, *et al.* Guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma phaeocaulis* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(6): 1150-1156.
- [16] Hikino H, Konno C, Nagashima T, *et al.* Stereoselective epoxidation of germacradienes by enzymes and selective transannular cyclization of germacradienes and their epoxides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1977, 25(1): 6-18.
- [17] Shen T, Wan W Z, Wang X N, *et al.* Sesquiterpenoids from the resinous exudates of *Commiphora opobalsamum* (Bursaceae) [J]. *Helv Chim Acta*, 2008, 91(5): 881-887.
- [18] 赵楠, 杨国春, 李鑫宇, 等. 没药中萜类成分的分离与鉴定 [J]. *中国药物化学杂志*, 2015, 25(6): 466-469.
- [19] Heinz Brieskorn C, Noble P. Furanosesquiterpenes from the essential oil of myrrh [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22(5): 1207-1211.
- [20] Wang F, Li W, Liu X L, *et al.* Structural characterization of centipede cyclic peptides and apoptosis induction potency evaluation in human gastric cancer cells [J]. *Phytochem Lett*, 2020, 40: 156-165.

[责任编辑 王文倩]