

## 干姜中两个新的二苯庚烷类化合物

崔婉华, 王彦志\*, 李泽之, 郭 燕

(河南中医药大学药学院, 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 运用 Diaion HP-20、MCI Gel CHP-20、ODS、硅胶、反相半制备高效液相等多种色谱分离技术, 从干姜中分离得到 2 个新的二苯庚烷类化合物, 通过 MS、UV、IR 和 NMR 等波谱技术鉴定其结构分别为: 3-酮-5*R*-乙氧基-1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基) 庚烷 (**1**) 和 3-酮-5*R*-乙氧基-1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-7-(3-甲氧基-4,5-二羟基苯基) 庚烷 (**2**), 化合物 **1**、**2** 均为新化合物。

**关键词:** 干姜; 二苯庚烷; 化学成分

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 01-0100-04

Two new diarylheptane derivatives from *Rhizoma Zingiberis*

CUI Wan-hua, WANG Yan-zhi\*, LI Ze-zhi, GUO Yan

(Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment and Chinese Medicine Development of Henan Province, College of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**Abstract:** Two new diarylheptane derivatives were isolated from *Rhizoma Zingiberis* by Diaion HP-20, MCI Gel CHP-20, ODS, silica gel column and reverse phase semi-prepared high performance liquid chromatography. Their structures were elucidated by spectrum technology (MS, UV, IR, NMR), which were identified as 3-keto-5*R*-ethoxy-1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)heptane (**1**) and 3-keto-5*R*-ethoxy-1-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-7-(3-methoxy-4,5-dihydroxyphenyl)heptane (**2**). Compounds **1** and **2** are new compounds.

**Key words:** *Rhizoma Zingiberis*; diarylheptane; chemical composition

干姜是姜科多年生草本植物姜 *Zingiber officinale* Rosc 的干燥根茎<sup>[1]</sup>, 主产于四川西部、广东、湖北、福建、广西西部、贵州等地区, 通常切片或切块生用; 干姜味道辛辣, 属性偏热, 归属于脾、胃、心、肺经, 其功效主要有驱散寒气, 润肺化痰饮, 回阳通脉, 去燥去湿。干姜中含有姜辣素、挥发油、二苯庚烷等化学成分<sup>[2]</sup>。现代药理学表明, 干姜中特有的二苯基庚烷类成分, 是存在于姜科植物中的一类比较特殊的

化合物, 是具有 1,7-二取代苯基并以庚烷骨架为母体结构的化合物的统称, 可分为线性二苯基庚烷类和环状二苯基庚烷类化合物<sup>[3]</sup>, 该类化合物属多酚类物质, 具有多种生物学和药理学活性, 包括抗氧化、抗肝毒性、抗炎、抗增殖、止吐、抗肿瘤等<sup>[4-10]</sup>。姜黄中发现的姜黄素同属于二苯基庚烷类化合物, 在治疗肝脏疾病方面显示出良好的应用前景<sup>[11]</sup>。为了进一步揭示干姜的物质基础, 扩大干姜的药用价值, 本实验采用各种分离技术从干姜中分离鉴定了 2 个新的线型二苯基庚烷类化合物, 结构见图 1。

**化合物 1** 黄棕色油状物, UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (log $\epsilon$ ) 204 nm (1.82)、282 (0.20) nm; IR 显示该结构中含有羟基 (3 423  $\text{cm}^{-1}$ )、酮羰基 (1 707  $\text{cm}^{-1}$ )、苯环 (1 604、1 515、1 451  $\text{cm}^{-1}$ ); ESI-MS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$  411.177 9

收稿日期: 2017-10-24; 修回日期: 2017-11-01.

基金项目: 河南中医药大学科技创新团队、科技创新人才计划资助项目 (2015XCXTD02); 河南中医药大学省属高校基本科研业务专项支持计划 (2014KYYWF-ZZCXZ-01).

\*通讯作者 Tel: 86-371-65962746, E-mail: wangyzlb@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-1044

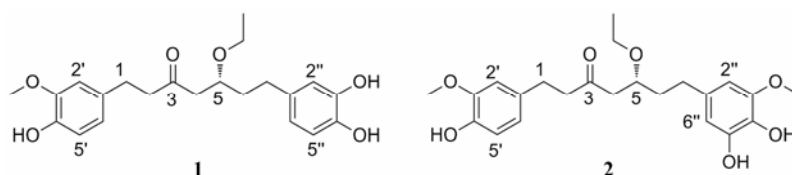


Figure 1 Structures of compounds **1** and **2**

(Calcd. 411.177 8), 提示化合物 **1** 的分子式为  $C_{22}H_{28}O_6$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 数据 (表 1) 显示两组 ABX 耦合系统的苯环质子信号  $\delta_H$  6.74 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2'), 6.67 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-5'), 6.46 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, H-6'), 6.68 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2''), 6.64 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-5'') 和 6.59 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, H-6''), 在  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ ) 谱中,  $\delta_C$  56.4 为甲氧基信号,  $\delta_C$  211.7 为酮羰基碳信号。  $\delta_H$  3.42 (2H, m)、1.09 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz),  $\delta_C$  15.8、65.6 提示为乙氧基结构片段。 $^{13}C$  NMR (125 MHz,

$CD_3OD$ ) 谱中高场区 6 个碳信号和  $\delta_C$  211.7, 再结合两个苯环质子信号, 提示该化合物为二苯庚烷类化合物, 在 HMBC 谱中 (图 2),  $\delta_H$  2.74 (2H, m, H-1) 与  $\delta_C$  113.2 (C-2'), 120.6 (C-6'), 134.1 (C-1'), 211.7 (C-3)、46.4 (C-2) 有相关,  $\delta_H$  2.49 (2H, m, H-7) 与  $\delta_C$  116.3 (C-2''), 121.8 (C-6''), 134.8 (C-1''), 76.4 (C-5)、37.5 (C-6) 有相关, 提示两个 ABX 系统的苯环分别与 C-1 和 C-7 相连,  $\delta_H$  1.68 (2H, m, H-6) 与  $\delta_C$  134.8 (C-1''), 76.4 (C-5)、31.8 (C-7) 有相关, 提示  $\delta_C$  37.5 在 C-6 位,  $\delta_C$  76.4 在 C-5 位, 又由于  $\delta_H$  3.72 (1H, m, H-5) 与

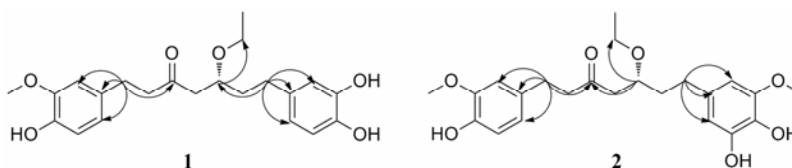


Figure 2 Key HMBC correlations of compounds **1** and **2**

Table 1  $^1H$  NMR (500 MHz in  $CD_3OD$ ) and  $^{13}C$  NMR (125 MHz in  $CD_3OD$ ) spectral data of compounds **1** and **2**

Position	<b>1</b>		<b>2</b>	
	$\delta_H$	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_C$
1	2.74 (2H, m)	30.3	2.74 (2H, m)	29.0
2	2.74 (2H, m)	46.4	2.74 (2H, m)	46.4
3		211.7		211.7
4	2.62, 2.51 (2H, d, $J = 6.0$ Hz)	49.5	2.62, 2.52 (2H, d, $J = 5.8$ Hz)	49.3
5	3.72 (1H, m)	76.4	3.71 (1H, m)	76.3
6	1.68 (2H, m)	37.5	1.70 (2H, m)	37.4
7	2.49 (2H, m)	31.8	2.49 (2H, m)	30.3
5-OCH <sub>2</sub> -	3.42 (2H, m)	65.6	3.40 (2H, q, $J = 7.0$ Hz)	65.6
5-CH <sub>3</sub>	1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)	15.8	1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)	15.8
1'		134.1		134.0
2'	6.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)	113.2	6.75 (1H, d, $J = 1.5$ Hz)	113.2
3'		146.2		148.9
4'		144.3		145.7
5'	6.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	116.3	6.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	116.2
6'	6.46 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz)	120.6	6.60 (1H, dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz)	121.7
1''		134.8		133.8
2''	6.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)	116.3	6.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)	104.7
3''		148.9		149.2
4''		145.8		133.5
5''	6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)	116.5		146.8
6''	6.59 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz)	121.8	6.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)	109.8
3'-OCH <sub>3</sub>	3.81 (3H, s)	56.4	3.80 (3H, s)	56.6
3''-OCH <sub>3</sub>			3.81 (3H, s)	56.3

$\delta_C$  31.8 (C-7)、65.6 (5-OCH<sub>2</sub>-)、211.7 (C-3) 相关, 进一步证实乙氧基连在 C-5 位, 酮羰基连在 C-3 位。 $\delta_H$  3.81 (3H, s, 3'-OCH<sub>3</sub>) 与  $\delta_H$  6.74 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2') 有 NOE 关系,  $\delta_H$  2.74 (2H, m, H-1) 与  $\delta_C$  113.2 (C-2') 有 HMBC 相关, 表明 C-1 相连的苯环被甲氧基取代。在 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY 谱中,  $\delta_H$  3.72 (1H, m, H-5) 与  $\delta_H$  1.68 (2H, m, H-6)、 $\delta_H$  2.62、2.51 (2H, d, H-4) 有相关, 进一步证实了结构的准确性。化合物 **1** 绝对构型的确定是根据文献<sup>[12, 13]</sup>报道的化合物 **5** 的旋光值 ( $[\alpha]_D -16.9$ ) 与本文的 ( $[\alpha]_D +15.173$ ) 刚好相反, 表明化合物 **1** 与文献中化合物 **5** 的绝对构型相反。综上所述, 确定化合物 **1** 的结构为 3-酮-5*R*-乙氧基-1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)庚烷。

化合物 **2** 黄棕色油状物, UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log $\epsilon$ ) 204 nm (1.31)、282 (0.29) nm; IR 显示该结构中含有羟基 (3399 cm<sup>-1</sup>)、酮羰基 (1706 cm<sup>-1</sup>)、苯环 (1606、1514、1454 cm<sup>-1</sup>); ESI-MS [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  441.188 1 (Calcd. 441.188 3)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 和 <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 数据 (表 1) 显示与化合物 **1** 相似, 同为二苯庚烷类化合物, 两组苯环质子信号  $\delta_H$  6.75 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz, H-2')、6.68 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-5')、6.60 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, H-6')、6.29 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2'')、6.29 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-6''), 分别为 ABX 系统和四取代,  $\delta_C$  56.6、56.3 为两个甲氧基碳信号,  $\delta_C$  211.7 为酮羰基碳信号。 $\delta_H$  3.40 (2H, m)、1.09 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz),  $\delta_C$  15.8、65.6 提示有乙氧基结构。在 HMBC 谱中  $\delta_H$  2.74 (2H, m, H-1) 与  $\delta_C$  113.2 (C-2')、121.7 (C-6')、134.0 (C-1')、211.7 (C-3)、46.4 (C-2) 有相关,  $\delta_H$  2.49 (2H, m, H-7) 与  $\delta_C$  104.7 (C-2'')、109.8 (C-6'')、133.8 (C-1'')、76.3 (C-5)、37.4 (C-6) 有相关, 提示 ABX 系统的苯环和四取代的苯环分别与 C-1 和 C-7 相连,  $\delta_H$  1.70 (2H, m, H-6) 与  $\delta_C$  133.8 (C-1'')、76.3 (C-5)、30.3 (C-7) 有相关, 提示  $\delta_C$  37.4 在 C-6 位,  $\delta_C$  76.3 在 C-5 位, 又由于  $\delta_H$  3.71 (1H, m, H-5) 与  $\delta_C$  30.3 (C-7)、65.6 (5-OCH<sub>2</sub>-)、211.7 (C-3) 相关, 进一步证实乙氧基和酮羰基分别连接在 C-5 和 C-3 位。 $\delta_H$  3.80 (3H, s, 3'-OCH<sub>3</sub>) 与  $\delta_H$  6.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2') 有 NOE 关系,  $\delta_H$  2.74 (2H, m, H-1) 与  $\delta_C$  113.2 (C-2') 有 HMBC 相关,  $\delta_H$  3.81 (3H, s, 3'-OCH<sub>3</sub>) 与  $\delta_H$  6.29 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2'') 有 NOE 关系,  $\delta_H$  2.49 (2H, m, H-7) 与  $\delta_C$  104.7 (C-2'') 有 HMBC 相关, 表明 C-1 和 C-7 相连的苯环分别在 C-3' 和 C-3'' 被甲氧基取代。以上阐述显示化合物 **2** 与化合物 **1** 仅在于苯环的取代位置的差异, 且旋光值差异甚微, 故确定化合物

**2** 的结构为 3-酮-5*R*-乙氧基-1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-7-(3-甲氧基-4, 5-二羟基苯基)庚烷。

## 实验部分

Bruker maxis HD 型飞行时间质谱仪 (德国); Bruker AVANCE III 500 核磁共振仪, TMS 做内标; 制备液相色谱仪 (YMC-Pack ODS-A, 250 mm × 10 mm, 5  $\mu$ m, 赛普锐思北京科技); Diaion HP-20、MCI Gel CHP-20 (日本三菱); Sephadex LH-20 (Pharmacia Biotech 公司); 柱色谱硅胶、GF254 硅胶薄层板 (青岛海洋化工厂); 浓硫酸茴香醛显色剂、分析纯和色谱试剂 (天津四友精细化学品有限公司)。

本研究所选的干姜, 购自安徽亳州, 产地为四川省宜宾市, 经河南中医药大学董诚明教授鉴定为姜科草本植物姜 *Z. officinale* Rosc 的干燥根茎。

### 1 提取与分离

干姜 20 kg, 用乙酸乙酯回流提取 3 次, 每次 200 L/2 h, 将乙酸乙酯提取液减压浓缩、干燥, 提取后剩余的药渣用 50% 乙醇回流提取 3 次, 每次用 100 L/2 h。再将 3 次 50% 乙醇提取液浓缩, 此浓缩物上 Diaion HP-20 大孔吸附树脂, 用水、乙醇梯度洗脱得到 10%、30%、50%、70%、95% 乙醇部位, 将各部位减压浓缩干燥, 取 50% 的乙醇部位 (80 g) MCI 湿法上样, 甲醇梯度洗脱, 得 10%、30%、50%、70%、95% 的甲醇部位, 所得的 30% 甲醇洗脱物 (18 g) 过 ODS 柱, 甲醇-水 (10%→100%) 洗脱, 得到组分 A~G。组分 B (2.83 g) 经 Sephadex LH-20, 100% 的甲醇洗脱, 得到组分 B<sub>1</sub>~B<sub>4</sub>, B<sub>2</sub> (1.2 g) 经硅胶柱色谱 (90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1 二氯甲烷: 甲醇梯度洗脱), 得到的组分再经半制备 HPLC 分离纯化, 流动相为乙腈-水 (31:69), 得化合物 **1** (3.5 mg)、化合物 **2** (2.1 mg)。

### 2 结构鉴定

化合物 **1** 黄棕色油状物,  $[\alpha]_D^{20} +15.173$  ( $c$  0.026, MeOH); HR-TOF-MS [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  411.177 9 (Calcd. 411.177 8), 分子式为 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>; IR (max) 3423、2929、1707、1604、1515、1451、1370、1271、1077、1031 cm<sup>-1</sup>, UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  (log $\epsilon$ ) 204 (1.82) nm、282 (0.20) nm。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 和 <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 数据见表 1。

化合物 **2** 黄棕色油状物,  $[\alpha]_D^{20} +15.230$  ( $c$  0.012, MeOH); HR-TOF-MS [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  441.188 1 (Calcd. 441.188 3), 分子式为 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>; IR (max) 3399、2929、

1706、1606、1514、1454、1369、1269、1085、1031  $\text{cm}^{-1}$ , UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) 204 (1.31) nm、282 (0.29) nm。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 和  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 数据见表 1。

## References

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2015, 13.
- [2] Lu CJ, Ou M, Wang NS, et al. Review on the study of chemical composition of ginger [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2003, 14: 215–217.
- [3] Wang ZY. Study on Chemical Constituents of Dried Ginger and Yizhi Ren (干姜和益智仁化学成分研究) [D]. Hefei: Anhui University, 2010.
- [4] Chun KS, Kang JY, Kim OH, et al. Effects of yakuchinone A and yakuchinone B on the phorbol ester-induced expression of COX-2 and iNOS and activation of NF- $\kappa$ B in mouse skin [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2002, 21: 131–139.
- [5] An N, Zou ZM, Tian Z, et al. Diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* and their anticancer activity [J]. Fitoterapia, 2008, 79: 27–30.
- [6] Fan GJ, Kang YH, Han YN, et al. Platelet-activating factor (PAF) receptor binding antagonists from *Alpinia officinarum* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17: 6720–6722.
- [7] Matsuda H, Ando S, Kato T, et al. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14: 138–142.
- [8] Yang Y, Kinoshita K, Koyama K, et al. Structure-antiemetic activity of some diarylheptanoids and their analogues [J]. Phytomedicine, 2002, 9: 146–152.
- [9] Hiroe K, Yayoi K, Nobuji N. 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical-scavenging active compounds from greater cardamom (*Amomum subulatum* Roxb.) [J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2001, 47: 167–171.
- [10] Tao QF, Xu Y, Rosanna Y, et al. Diarylheptanoids and a monoterpenoid from the rhizomes of *Zingiber officinale*: antioxidant and cytoprotective properties [J]. J Nat Prod, 2008, 71: 12–17.
- [11] Sun Y, Peng ML. Recent advances in curcumin and its derivatives for treatment of liver diseases [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2014, 49: 1483–1490.
- [12] Masanori K, Mari S, Yasuo N, et al. New diarylheptanoids from *Alnus japonica* and their antioxidative activity [J]. Chem Pharm Bull, 2005, 53: 1519–1523.
- [13] Gonzalez-Laredo RF, Helm RF, Chen J, et al. Two acylated diarylheptanoid glycosides from red alder bark [J]. J Nat Prod, 1998, 61: 1292–1294.