

## 姜皮中一个新的二苯庚烷二聚体

宋志敏<sup>1</sup>, 张晓娟<sup>1</sup>, 王彦志<sup>1,2\*</sup>, 李曼倩<sup>1</sup>, 刘煜飞<sup>1</sup>, 胡雪雨<sup>1</sup>, 冯卫生<sup>1,2\*</sup>

(1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046; 2. 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 运用 MCI Gel CHP-20、Sephadex LH-20、ODS、半制备高效液相等色谱技术, 从姜皮正丁醇部位中分离得到 3 个二苯庚烷类化合物, 通过 MS 和 NMR 波谱学技术鉴定其结构为: (2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*R*,6*R*,6'*R*)-6,6'-bis((*S*)-1-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)-2,2'-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)octahydro-2*H*,2'*H*-[3,3'-bipyran]-4,4'-diol (**1**)、(*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl) hept-4-en-3-one (**2**) 和 alpinin B (**3**), 化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **2**、**3** 为首次从姜皮中分离得到。

**关键词:** 姜皮; 二苯庚烷; 分离鉴定

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2021)07-1976-04

A new diarylheptane dimer from *Zingiber officinale* peelSONG Zhi-min<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-juan<sup>1</sup>, WANG Yan-zhi<sup>1,2\*</sup>, LI Man-qian<sup>1</sup>, LIU Yu-fei<sup>1</sup>,  
HU Xue-yu<sup>1</sup>, FENG Wei-sheng<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Co-construction of Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases by Henan and Education Ministry of P. R. China, Zhengzhou 450046, China)

**Abstract:** Three diarylheptanoids were isolated from the *n*-butanol fraction of *Zingiber officinale* peel by MCI Gel CHP-20, Sephadex LH-20, ODS and semipreparative high performance liquid chromatography. Their structures were identified by MS and NMR spectroscopy techniques: (2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*R*,6*R*,6'*R*)-6,6'-bis((*S*)-1-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)-2,2'-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)octahydro-2*H*,2'*H*-[3,3'-bipyran]-4,4'-diol (**1**), (*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)hept-4-en-3-one (**2**), and alpinin B (**3**). Compound **1** is a new compound, and compounds **2–3** were obtained from *Zingiber officinale* peel for the first time.

**Key words:** *Zingiber officinale* peel; diarylheptane; isolation and identification

姜皮为姜科植物姜 (*Zingiber officinale* Rosc.) 的干燥根茎外皮<sup>[1]</sup>, 晒干后呈卷缩不整齐的碎片, 灰黄色, 有细皱纹, 有的具线状的环节痕迹, 内表面常具黄色油点, 有特殊香气, 姜皮味辛, 性凉; 归脾、肺经; 具有行水消肿的功效<sup>[2]</sup>, 主防水肿初起, 小便不利<sup>[3]</sup>。姜皮中主要含有姜辣素、二苯庚烷、挥发油<sup>[4]</sup>以及多糖<sup>[5]</sup>等化学成分, 现代研究表明, 姜皮具有多种药理活性,

包括抗氧化、抗肿瘤、抗菌等<sup>[6-10]</sup>。国内外学者对于姜的研究多集中于生姜、干姜, 而对于姜皮化学成分研究却鲜有报道, 为了进一步明确姜皮的药效物质基础, 本实验运用多种色谱技术从姜皮中鉴定出 3 个二苯庚烷类化合物, 分别是: (2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*R*,6*R*,6'*R*)-6,6'-bis((*S*)-1-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)-2,2'-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)octahydro-2*H*,2'*H*-[3,3'-bipyran]-4,4'-diol (**1**)、(*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)hept-4-en-3-one (**2**) 和 alpinin B (**3**), 其中化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **2**、**3** 为首次从姜皮中分离得到, 结构见图 1。

收稿日期: 2021-03-10; 修回日期: 2021-04-06.

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目 (212300410368).

\*通讯作者 Tel: 86-371-65962746, E-mail: wangyz@hactcm.edu.cn;

Tel: 86-371-65680011, E-mail: fwsh@hactcm.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0351

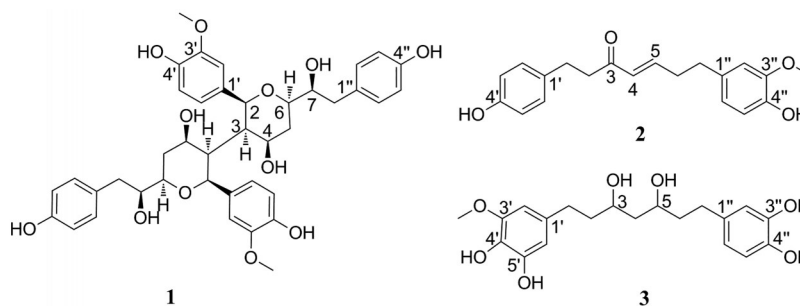


Figure 1 Structures of compounds 1-3

## 结果与讨论

化合物 **1** 为黄色无定形粉末, 易溶于甲醇,  $[\alpha]_D^{20} -19.1$  ( $c$  0.1, MeOH); IR 显示结构中含有羟基 ( $3495\text{ cm}^{-1}$ ), 苯环 ( $1515\text{ cm}^{-1}$ ); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ): 205 (4.80) nm, 225 (4.38) nm, 280 (3.92) nm; HR-ESI-MS  $[M+Na]^+$   $m/z$  741.288 1 (Calcd. 741.288 1), 提示化合物分子式为  $C_{40}H_{46}O_{12}$ 。遇  $FeCl_3$  显色剂显蓝色, 提示化合物中存在酚羟基。分析其  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 数据 (表 1), 在芳香区存在 7 个氢质子信号 [ $\delta_H$  6.95 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-2'), 6.94 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-2'', 6''), 6.83 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, H-6'), 6.79 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-5'), 6.65 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-3'', 5'')], 在  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ ) 中, 芳香区存在 12 个碳信号, 提示结构中含有两个苯环, 一个为 ABX 耦合系统, 另一个为 AA'BB' 耦合系统, 结合碳谱中  $\delta_C$  81.1 (C-2), 58.4 (C-3), 79.8 (C-4), 36.5 (C-5), 72.4 (C-6), 76.2 (C-7), 40.0 (C-8) 这 7 个碳信号, 提示其结构为二苯庚烷类化合

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

Position	$\delta_H$	$\delta_C$
2	5.07 (1H, d, $J = 6.0$ Hz)	81.1
3	3.27 (1H, m)	58.4
4	4.66 (1H, td, $J = 6.8, 3.5$ Hz)	79.8
5a	1.80 (1H, m)	36.5
5b	2.02 (1H, m)	36.5
6	3.27 (1H, m)	72.4
7	3.43 (1H, ddd, $J = 8.5, 4.9, 3.0$ Hz)	76.2
8a	2.50 (1H, dd, $J = 13.8, 8.5$ Hz)	40.0
8b	2.56 (1H, dd, $J = 13.8, 4.9$ Hz)	40.0
1'		135.7
2'	6.95 (1H, d, $J = 1.8$ Hz)	111.6
3'		149.2
4'		147.4
5'	6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz)	116.3
6'	6.83 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz)	120.8
1''		131.3
2'', 6''	6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)	131.3
3'', 5''	6.65 (1H, d, $J = 8.5$ Hz)	116.0
4''		156.5
3'-OCH <sub>3</sub>	3.83 (3H, s)	56.5

物; 在 HMBC 谱 (图 2) 中,  $\delta_H$  5.07 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-2) 与  $\delta_C$  58.4 (C-3), 79.8 (C-4) 有相关,  $\delta_H$  2.02 (1H, m, H-5b) 与  $\delta_C$  58.4 (C-3), 79.8 (C-4), 72.4 (C-6) 有相关,  $\delta_H$  3.27 (1H, m, H-6) 与  $\delta_C$  81.1 (C-2) 有相关, 提示结构中有一个四氢吡喃环,  $\delta_H$  5.07 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-2) 与  $\delta_C$  111.6 (C-2'), 120.8 (C-6') 有相关,  $\delta_H$  2.50 (1H, dd,  $J = 13.8, 8.5$  Hz, H-8a), 2.56 (1H, dd,  $J = 13.8, 4.9$  Hz, H-8b) 与  $\delta_C$  131.3 (C-2'', 6'') 有相关, 说明 ABX 耦合系统的苯环与 C-2 相连, 而 AA'BB' 耦合系统的苯环与 C-8 相连,  $\delta_H$  3.83 (3H, s, 3'-OCH<sub>3</sub>) 与  $\delta_C$  149.2 (C-3') 有相关, 提示  $\delta_C$  56.5 (3'-OCH<sub>3</sub>) 与 C-3' 相连; 该平面结构与文献中化合物 (2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-6-[(*R*)-1-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-3,4-diol<sup>[11]</sup> 类似, 仅在 C-3 位取代基不同, 但对比该化合物质谱数据 HR-ESI-MS  $[M+Na]^+$   $m/z$  741.288 1 (Calcd. 741.288 1) 发现其相对分子量与现有平面结构相差较大, 由于  $\delta_H$  3.27 (1H, m, H-3) 与  $\delta_C$  58.4 (C-3) 有相关, 推测其 C-3 位被另外一个相同的结构取代, 即化合物 **1** 为具有对称结构的二苯庚烷二聚体。化合物 **1** 的相对构型是通过分析其耦合常数和 NOESY 光谱确定的,  $J_{H(\text{eq})-5/H-6}$  (3.7 Hz)、 $J_{H-4/H(\text{eq})-5}$  (3.5 Hz) 表明 H-4、H-6 均为平伏键,  $J_{H-3/H-4}$  (6.8 Hz)、 $J_{H-2/H-3}$  (6.0 Hz) 表明 H-3 为直立键而 H-2 为平伏键, 上述分析得到了 NOESY 光谱中 H-3 与 H-2、H-4 有相关信号的证明 (图 2), 由  $J_{H-6/H-7}$  (3.0 Hz) 确定了 C-6 和 C-7 两个邻位次甲基片段相对构型为赤式 (erythro) 构型<sup>[12,13]</sup>, 这一点也由 H-6 与 H-7 存在的 NOESY 相关信号证明 (图 2), 由此可推断其相对构型为 2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*R*,6*R*,6'*R*,7*S*,7'*S* (**1a**) 或 2*R*,2'*R*,3*S*,3'*S*,4*S*,4'*S*,6*S*,6'*S*,7*R*,7'*R* (**1b**), 为了确定化合物 **1** 的绝对构型, 采取量子化学计算的方法 [B3LYP/6-31G (d, p), MeOH] 计算了 **1a** 和 **1b** 的 ECD 谱, 结果表明 **1a** 的 ECD 谱与化合物 **1** 的实验值吻合较好 (图 3), 确定化合物 **1** 的构型为 2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*R*,6*R*,6'*R*,7*S*,7'*S*, 故确定其结构为: (2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*,4*R*,4'*R*,6*R*,6'*R*)-6,6'-bis((*S*)-1-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)

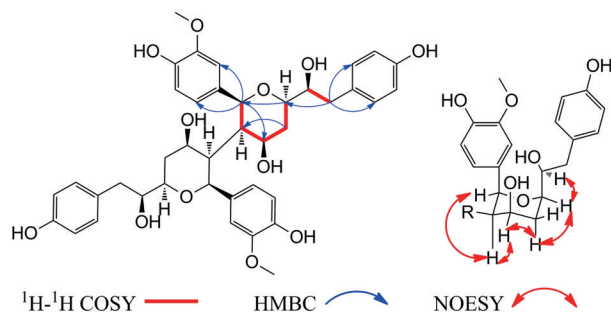


Figure 2 Key  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMBC and NOESY of compound 1

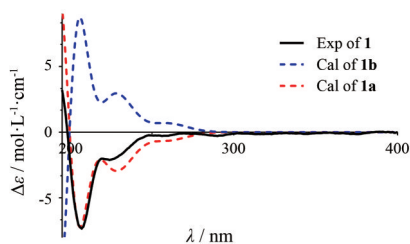


Figure 3 Experimental and calculated ECD spectra of 1

ethyl)-2, 2'-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)octahydro-2*H*,2'*H*-[3,3'-bipyran]-4,4'-diol.

## 实验部分

TripleTOF 6600型高效液相色谱-四极杆飞行时间高分辨质谱联用仪 (AB SCIEX); Bruker AM-500 MHz 核磁共振谱用超导核磁共振仪 (TMS 内标); RE-5210A 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); 赛谱锐思 LC50 型高压制备液相色谱仪 (赛谱锐思北京科技有限公司); Rudolph AP-IV 型旋光仪 (Rudolph, USA); Thermo Nicolet IS10 红外光谱仪 (Thermo Scientific, USA); Thermo EVO300 紫外分光光度计 (Thermo Scientific, USA); Sephadex LH-20 (Pharmacia Biotech 公司); GF254 硅胶薄层板 (青岛海洋化工厂); 分析纯和色谱纯试剂 (天津四友精细化学品有限公司)。

姜皮于 2020 年 7 月购自于云南省罗平县, 经河南中医药大学董诚明教授鉴定姜皮为姜科多年生草本植物姜 (*Z. officinale* Rosc.) 的干燥皮质部分, 保存于河南中医药大学中药化学提取分离实验室, 标本号: BS631006。

### 1 提取分离

姜皮 40 kg, 50% 含水乙醇加热回流提取 3 次, 合并提取液, 减压浓缩得到总浸膏 (5.40 kg)。浸膏加水混悬后, 分别用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取, 减压浓缩后依次得到石油醚部位 (0.22 kg)、乙酸乙酯部位 (1.20 kg)、正丁醇部位 (0.51 kg) 和水部位 (3.30 kg)。正丁醇部位上 MCI 柱, 乙醇-水 (0:100~95:5) 梯度洗脱, 依次得

到水、10%、30%、50%、60%、70%、95% 乙醇部位, 30% 乙醇部位 (20 g) 上 ODS 柱, 甲醇-水 (10:90~100:0) 梯度洗脱, 得到 Fr.1~Fr.5, Fr.2 (2.8 g) 经 Sephadex LH-20, 甲醇洗脱得到 Fr.2.1~Fr.2.3, Fr.2.2 (564.5 mg) 干法上硅胶柱 (200~300 目) 二氯甲烷-甲醇 (100:0~1:1) 梯度洗脱得到 Fr.2.2.1~Fr.2.2.8, Fr.2.2.2 (24.0 mg) 经半制备高效液相色谱 (甲醇-水 = 50:50) 得到化合物 1 (7.2 mg), Fr.2.2.4 (137.8 mg) 经半制备高效液相色谱 (甲醇-水 = 45:55) 得到化合物 3 (6.1 mg)。50% 乙醇部位 (33.5 g) 干法上硅胶柱 (200~300 目) 二氯甲烷-甲醇 (100:0~1:1) 梯度洗脱得到 Fr.A~Fr.E, Fr.B (1.2 g) 经 Sephadex LH-20, 甲醇洗脱得到 Fr.B-1~Fr.B-5, Fr.B-4 (37.4 mg) 经半制备高效液相色谱 (甲醇-水 = 62:38) 得到化合物 2 (2.0 mg)。

### 2 结构鉴定

**化合物 1** 黄色无定形粉末, 易溶于甲醇, UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log $\epsilon$ )/nm: 205 (4.80)、225 (4.38)、280 (3.92); IR (MeOH)  $\nu_{\text{max}}$ : 3 495、1 676、1 515  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -19.1 (*c* 0.1, MeOH); HR-ESI-MS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$  741.288 1 (Calcd. 741.288 1), 分子式为  $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{12}$ 。  $^1\text{H}$  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。

**化合物 2** 黄色油状物, 易溶于甲醇, ESI-MS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$  349, 分子式为  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  7.05 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-2',6'), 6.88 (1H, m, H-5), 6.84 (1H, s, H-2''), 6.75 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-3',5'), 6.72 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-6''), 6.65 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-5''), 6.10 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz, H-4), 3.82 (3H, s, 3'-OCH<sub>3</sub>), 2.77 (4H, m, H-1, H-2), 2.69 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz, H-7), 2.49 (2H, dd,  $J = 14.9, 7.3$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$  199.4 (C-3), 147.0 (C-5), 147.0 (C-3''), 147.0 (C-4'), 145.7 (C-4''), 133.8 (C-1'), 132.7 (C-1''), 131.5 (C-4), 130.2 (C-2',6'), 121.5 (C-6''), 116.0 (C-3',5''), 115.6 (C-5''), 112.9 (C-2''), 56.2 (3''-OCH<sub>3</sub>), 42.4 (C-2), 35.2 (C-6), 34.3 (C-7), 30.5 (C-1)。以上数据与文献<sup>[4]</sup>报道的 1-(4-hydroxy-phenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-hepten-3-one 基本一致。

**化合物 3** 黄色油状物, 易溶于甲醇, ESI-MS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$  401, 分子式为  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7$ 。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  6.64 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-6'), 6.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2''), 6.50 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, H-6''), 6.32 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-5''), 6.32 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2'), 3.79 (3H, s, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.79 (2H, m, H-3, 5), 2.59 (2H, m, H-7), 2.48 (2H, m, H-1), 1.67 (4H, m, H-2,6), 1.53 (2H, m, H-4);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{C}}$  149.6 (C-3'), 146.4 (C-3''), 146.1 (C-4''), 144.2 (C-5''), 135.3 (C-

4'), 134.6 (C-1'), 133.1 (C-1''), 120.6 (C-6''), 116.6 (C-2''), 116.3 (C-5''), 109.9 (C-6'), 104.8 (C-2'), 68.8 (C-5), 68.7 (C-3), 56.5 (3'-OCH<sub>3</sub>), 45.7 (C-4), 41.4 (C-6), 41.3 (C-2), 32.9 (C-7), 32.4 (C-1)。以上数据与文献<sup>[15]</sup>报道的 alpinin B 基本一致。

**作者贡献:** 王彦志、宋志敏、冯卫生设计研究; 宋志敏、张晓娟、李曼倩、刘煜飞和胡雪雨进行了研究并分析了数据; 王彦志给出了关于论文写作的建议, 宋志敏写了论文。所有作者都阅读并批准了最后的手稿。

**利益冲突:** 作者声明不存在利益冲突。

## References

- [1] Pharmaceutical Administration of the People's Republic of China. National Chinese Medicine Processing Regulations (全国中药炮制规范) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1988: 32.
- [2] Xu QL, Zhou YQ, Zhan Y, et al. Research on extraction technology of flavonoid from ginger peel [J]. Mod Food Sci Technol (现代食品科技), 2012, 28: 998-1001.
- [3] Luo XJ, Cheng S, Pan YN, et al. Quality evaluation of ginger skins in different regions [J]. China Cond (中国调味品), 2014, 39: 35-37.
- [4] Guo Y, Wang YZ, Xu ZP, et al. Two new monoterpenoids of *Zingiber officinale* peel [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2020, 55: 484-488.
- [5] Feng X, Xia Y, Chen GT, et al. Purification and structural analysis of polysaccharides from ginger peels [J]. Food Sci (食品科学), 2017, 38: 185-190.
- [6] Li TY, Liu WH, Liang N, et al. Quantitative assessment of gingerols and the antioxidant activity in ginger and its processed ginger [J]. Food Ind (食品工业), 2016, 37: 180-183.
- [7] Das S. Evaluation of antimicrobial activities of various solvent extracts of ginger Rhizome peels and whole ginger Rhizome without peels [J]. World J Pharm Res, 2017, 6: 1450-1468.
- [8] Mariangela M, Francesco M, Filomena C. A comparative study of *Zingiber officinale* Roscoe pulp and peel: phytochemical composition and evaluation of antitumour activity [J]. Nat Prod Res, 2015, 29: 2045-2054.
- [9] Ko MJ, Nam HH, Chung MS. Conversion of 6-gingerol to 6-shogaol in ginger (*Zingiber officinale*) pulp and peel during subcritical water extraction [J]. Food Chem, 2019, 270: 149-155.
- [10] Xia Y. Research on Extraction, Purification, Structural Analysis and Antioxidant Activity of Polysaccharides from the Ginger Skin (生姜皮多糖的分离纯化、结构分析及其抗氧化活性研究) [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2016.
- [11] Lin YS, Lin JH, Chang CC, et al. Tetrahydropyran- and tetrahydrofuran-containing diarylheptanoids from *Hedychium coronarium* Rhizomes [J]. J Nat Prod, 2015, 78: 181-188.
- [12] Li CW, Cui CB. Application of several physicochemical techniques in natural products to elucidate stereochemistry [J]. Int J Pharm Res, 2015, 42: 811-828.
- [13] He XF, Zhang XK, Geng CA, et al. Tsaokopyranols A-M, 2,6-epoxydiarylheptanoids from *Amomum tsaoko* and their  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity [J]. Bioorg Chem, 2020, 96: 103638.
- [14] Jin WY, Cai XF, Na MK, et al. Triterpenoids and diarylheptanoids from *Alnus hirsuta* inhibit HIF-1 in ags cells [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30: 412-420.
- [15] Fu GM, Zhang W, Du DS, et al. Diarylheptanoids from Rhizomes of *Alpinia officinarum* inhibit aggregation of  $\alpha$ -synuclein [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65: 6608-6614.