

# 一串蓝中一个新的克罗烷型二萜化合物

李时伟, 范敏\*

(大理大学药学院, 云南 大理 671000)

**摘要:** 采用硅胶柱色谱、中压反相柱色谱、凝胶色谱等各种现代色谱分离技术对一串蓝地上部分的化学成分进行分离纯化, 并运用现代波谱学手段鉴定化合物结构。从中分离得到了3个克罗烷型二萜化合物, 分别鉴定为2 $\beta$ -hydroxy-7,8-dehydrobacchotricuneatin A (**1**)、dugesin C (**2**) 和 tonalensin (**3**)。其中化合物**1**为新二萜化合物, 化合物**2**和**3**为首次从该植物中分离得到。

**关键词:** 一串蓝; 化学成分; 克罗烷型; 二萜

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2024)04-1002-03

## A new *neo*-clerodane diterpenoid from *Salvia farinacea* Benth.

LI Shi-wei, FAN Min\*

(College of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China)

**Abstract:** Three *neo*-clerodane were isolated from the aerial parts of *Salvia farinacea* Benth., and were purified by various technologies, including silica gel, ODS, sephadex LH-20, and their structures were identified by modern spectroscopy techniques as 2 $\beta$ -hydroxy-7,8-dehydrobacchotricuneatin A (**1**), dugesin C (**2**), and tonalensin (**3**). Compound **1** was a new diterpenoid, and compounds **2** and **3** were isolated from this plant for the first time.

**Key words:** *Salvia farinacea*; chemical composition; *neo*-clerodane; diterpenoid

一串蓝 (*Salvia farinacea* Benth.) 是唇形科鼠尾草属一年生草本, 又名修容绯衣草、蓝花鼠尾草、粉萼鼠尾草。原产墨西哥和美国部分地区, 包括德克萨斯州和俄克拉荷马州<sup>[1]</sup>。因其是布置花坛的理想花卉而逐渐引入我国。迄今为止, 关于一串蓝化学成分的研究很少, 仅从中分离得到5个克罗烷型二萜<sup>[2-5]</sup>, 2个三萜及7个黄酮类成分<sup>[6,7]</sup>, 其中的克罗烷型二萜化合物具有降低肝脂肪变性的作用<sup>[5]</sup>。为促进该植物资源的综合开发与利用, 本实验对一串蓝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, 分别鉴定为2 $\beta$ -hydroxy-7,8-dehydrobacchotricuneatin A (**1**)、

dugesin C (**2**) 和 tonalensin (**3**), 结构见图1。其中化合物**1**为新的二萜化合物, 化合物**2**和**3**为首次从该植物中分离得到。

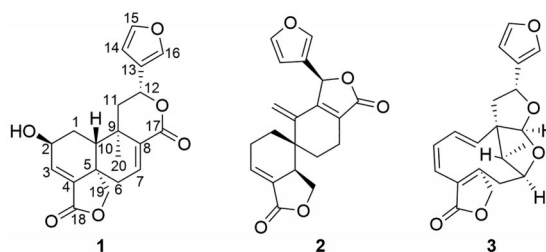


Figure 1 Structures of compounds 1-3

## 结果与讨论

### 1 结构鉴定

化合物**1** 无色油状物,  $[\alpha]_D^{23} -281.8$  ( $c$  0.12, MeOH); UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  ( $\log \epsilon$ ) 206 (4.43), 247 (3.36) nm; 正

收稿日期: 2023-09-15; 修回日期: 2023-10-12.

基金项目: 大理大学博士科研启动项目 (KY1819212210); 云南省科技厅项目 (202001BA070001-104, 202204BK090318).

\*通讯作者 Tel: 13577877552, E-mail: fanmin302301@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1072

离子 HR-ESI-MS  $m/z$  395.089 8  $[M+K]^+$  (计算值  $C_{20}H_{20}O_6K$ , 395.089 1) 给出分子式为  $C_{20}H_{20}O_6$ , 不饱和度为 11。其 IR 光谱显示出明显的羟基和酯羰基 ( $3425, 1751, 1644\text{ cm}^{-1}$ ) 吸收。分析化合物 **1** 的  $^1\text{H}$  NMR 数据, 显示结构中含有 1 个  $\beta$ -呋喃环 [ $\delta_{\text{H}}$  6.62 (d,  $J = 1.2$  Hz, H-14); 7.68 (t,  $J = 1.2$  Hz, H-15); 7.79 (br s, H-16)], 1 个甲基 ( $\delta_{\text{H}}$  0.88, s, H<sub>3</sub>-20) 和 2 个烯氢 [6.48, dd,  $J = 5.4, 1.8$  Hz, H-7); ( $\delta_{\text{H}}$  6.72, d,  $J = 6.6$  Hz, H-3)]. 化合物 **1** 的  $^{13}\text{C}$  NMR 和 DEPT 谱 (表 1) 显示其含有 20 个碳信号, 包括 1 个甲基, 4 个亚甲基 (1 个含氧的亚甲基), 8 个次甲基 (2 个含氧次甲基和 5 个烯碳), 7 个季碳 (2 个酯羰基和 3 个烯碳)。以上信号表明化合物 **1** 是克罗烷型二萜衍生物<sup>[8]</sup>。将化合物 **1** 的核磁数据与  $6\beta$ -hydroxy-7,8-dehydrobacchotricuneatin A<sup>[9]</sup> 进行对比, 发现二者数据极为相似, 唯一的区别是两者的羟基取代位置, 化合物 **1** 的羟基取代在 C-2 位, 而  $6\beta$ -hydroxy-7,8-dehydrobacchotricuneatin A 的羟基取代在 C-6 位上。化合物 **1** 的  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 谱能观察到 H-10/H<sub>2</sub>-1/H-2/H-3, H-2/OH-2, H<sub>2</sub>-6/H-7 的相关信号; 结合该化合物的 HMBC 谱 (图 2) 中 OH-2 ( $\delta_{\text{H}}$  5.23, d,  $J = 4.8$  Hz) 与 C-3 ( $\delta_{\text{C}}$  134.5) 的相关信号可以确证羟基连接在 C-2 位上。由此, 化合物 **1** 的平面结构得到了确定 (图 1)。

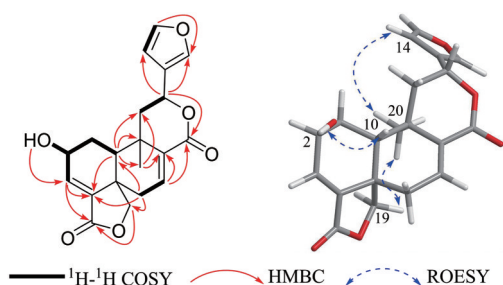


Figure 2 Key  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMBC and ROESY correlations of compound **1**

化合物 **1** 的相对构型是通过 ROESY 谱图得以确定的 (图 2)。在 ROESY 谱中观察到 OH-2/H-10, H-14/H<sub>3</sub>-20, H<sub>2</sub>-19/H<sub>3</sub>-20 的相关信号, 提示 H<sub>2</sub>-19, H<sub>3</sub>-20 是  $\alpha$ -构型, 而 OH-2, H-10 和 H-12 是  $\beta$ -构型。为了进一步确定其绝对构型, 采用计算 ECD 与实验 ECD 相结合的方法来确定化合物 **1** 的绝对构型。在分子力学场 (MMFF94) 下进行构象搜索, 在  $r^2\text{SCAN-3c}$  水平下, 使用密度泛函理论 (DFT) 优化构象, 采用 TD-DFT 方法对化合物 **1** 进行 ECD 计算, ECD 计算曲线与实验吻合 (图 3), 从而确定了 **1** 的绝对构型是  $2S,5S,9R,10R,12R$ 。由此, 化合物 **1** 的立体结构被确定, 并命名为  $2\beta$ -hydroxy-7,8-dehydrobacchotricuneatin A。

Table 1  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) and  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ ) data of compound **1**

Position	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	Position	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1a	1.66 (d, 13.2)	27.5	11b	2.01 (dd, 14.0, 10.8)	
1b	1.42 (td, 13.2, 2.8)		12	5.20 (dd, 10.8, 4.8)	70.7
2	4.36 (m)	61.7	13		124.0
3	6.72 (d, 6.6)	134.5	14	6.62 (d, 1.2)	109.2
4		138.0	15	7.68 (t, 1.2)	144.0
5		43.2	16	7.79 (br s)	140.7
6a	2.47 (dd, 18.0, 5.4)	34.7	17		168.9
6b	2.15 (dt, 18.0, 1.8)		18		168.6
7	6.48 (dd, 5.4, 1.8)	133.0	19a	4.13 (dd, 7.8, 1.8)	71.5
8		137.3	19b	4.00 (d, 7.8)	
9		35.3	20	0.88 (s)	24.6
10	2.58 (dd, 13.2, 2.8)	39.6	2-OH	5.23 (d, 4.8)	
11a	2.07 (dd, 14.0, 4.8)	42.4			

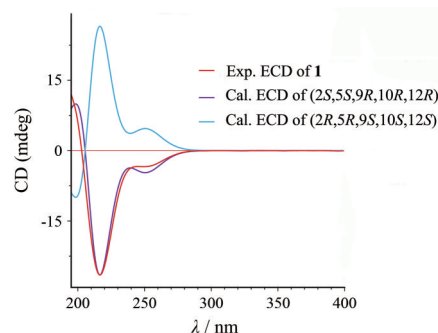


Figure 3 Experimental and calculated ECD spectra of compound **1**

2 个已知化合物分别鉴定为 dugesin C (**2**)<sup>[10]</sup> 和 tonalensin (**3**)<sup>[11]</sup>。其中化合物 **2** 和 **3** 为无色晶体 (甲醇), 熔点分别为  $230\sim 231\text{ }^\circ\text{C}$  和  $216\sim 217\text{ }^\circ\text{C}$ , 两者均为首次从一串蓝中分离得到。

## 2 讨论

本实验通过对一串蓝地上部分的化学成分进行研究, 从中分离鉴定了 3 个二萜类成分, 其中化合物 **1** 为 1 个新的克罗烷型二萜, 并通过 ECD 量子化学计算确定了其绝对构型。克罗烷型二萜是自然界广泛存在的一类分子结构, 具有昆虫拒食<sup>[12]</sup>、阿片受体激动<sup>[13]</sup>、神经保护<sup>[14]</sup>、抗溃疡<sup>[15]</sup>及降低肝脂肪变性作用<sup>[5]</sup>等生物活性, 吸引着药物化学家的关注。后续为完善实验, 充分了解一串蓝的物质基础及活性成分, 将进行降低肝脂肪变性作用的活性筛选。

## 实验部分

Bio-Rad FTS-135 型红外光谱仪和 Bruker AM-600 核磁共振仪 (以 TMS 为内标, 德国 Bruker 公司); Shimadzu UV-2401A 型紫外可见分光光度仪 (日本

Shimadzu 公司); Jasco DIP-370 型数字式旋光仪 (日本 Jasco 公司); Applied Photophysics 数字式圆二色谱仪、Agilent 6500 Q-TOF 质谱仪、Agilent 1200 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); EZ Purifier System 液相色谱仪 (利穗科技有限公司); Sephadex LH-20 凝胶 (瑞典 Pharmacia 公司); MCI (CHP20, 75~150  $\mu\text{m}$ , 日本 Mitsubishi 公司); 柱色谱硅胶 (100~200、200~300  $\mu\text{m}$ , 青岛海洋化工); 显色剂为 10% 浓硫酸的乙醇溶液, 喷洒后适当加热。

一串蓝于 2016 年 10 月采自云南省昆明市西山区, 由中国科学院昆明植物研究所成晓研究员鉴定为唇形科植物一串蓝 (*Salvia farinacea* Benth.)。植物标本 (2016-10A-15A) 存放于大理大学生药学教研室。

## 1 提取与分离

一串蓝地上部分的样品 (11 kg) 干燥粉碎后使用 100% 丙酮 (150 L) 在室温下冷浸提取三次, 每次浸泡 24 h, 提取浓缩后得浸膏 (290 g)。浸膏经丙酮溶解后用 1.5 倍量 80~120 目聚酰胺拌样, 经 MCI 柱色谱 (70 mm  $\times$  460 mm) 分离, 以乙醇-水系统 (5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1) 为洗脱剂, 各两个柱体积依次进行梯度洗脱后, 用 TLC 检测, 合并相同组分后得到六个极性段: Fr.A~Fr.F。馏分 Fr.F (25.2 g) 经硅胶柱层析, 以石油醚-氯仿-丙酮 (6:6:1) 为洗脱剂划分为三部分, Fr.F.1~Fr.F.3。Fr.F.1 (15 g) 经硅胶柱层析, 以石油醚-氯仿-乙酸乙酯 (3:2:1) 为洗脱剂得到化合物 **3** (1.7 g)。馏分 Fr.D (9.1 g) 经过 Sephadex LH-20 凝胶柱 (甲醇) 洗脱, 再经过硅胶柱层析以石油醚-氯仿-异丙醇 (10:30:1) 为洗脱剂划分为四部分, Fr.D.1~Fr.D.4。Fr.D.2 长期放置析出大量块状结晶 (化合物 **2**, 2.1 g)。馏分 Fr.C (9.0 g) 经过 Sephadex LH-20 凝胶柱 (甲醇) 洗脱, 再经过硅胶柱层析以石油醚-氯仿-丙酮 (4:4:1) 为洗脱剂划分为四部分, Fr.C.1~Fr.C.4。Fr.C.2 (1.1 g) 经过反复 Sephadex LH-20 凝胶柱 (甲醇) 洗脱, 再经过硅胶柱层析以石油醚-乙酸乙酯 (1:4) 为洗脱剂得到化合物 **1** (5.0 mg)。

## 2 结构鉴定

化合物 **1** 无色油状物;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -281.8 ( $c$  0.12, MeOH); HR-ESI-MS  $m/z$  395.089 8  $[\text{M}+\text{K}]^+$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{K}$  计算值 395.089 1); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 206 (4.43), 247 (3.36) nm; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3 425, 1 751, 1 644, 1 433, 1 203, 1 027, 792, 601  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 600 MHz) 和  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 150 MHz) 数据见表 1。

作者贡献: 李时伟负责分离纯化、谱图解析及文章的整理; 范敏负责实验设计、文章的审阅和提出论文写作的建议,

并最终定稿。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

## References

- [1] Knowles TC, Hipp BW, Hegemann MA. Container medium and slow-release nitrogen fertilizer influence growth and quality of *Salvia farinacea* [J]. Hortscience, 1993, 28: 623-625.
- [2] Eguren L, Fayos J, Perales A, et al. Salvifarin, x-ray structure determination of a *cis* neo-clerodane diterpenoid from *Salvia farinacea* [J]. Phytochemistry, 1984, 23: 466-467.
- [3] Rodriguez B, Pascual C, Savona G. The correct structure of salvifarinic, a *cis* neo-clerodane diterpenoid from *Salvia farinacea* [J]. Phytochemistry, 1984, 23: 1193-1194.
- [4] Savona G, Raffa D, Bruno M, et al. Salvifarin and salvifarinic, neo-clerodane diterpenoids from *Salvia farinacea* [J]. Phytochemistry, 1983, 22: 784-786.
- [5] Fan M, Chen X, Wu X, et al. Salvifarinin A, a neo-clerodane diterpenoid with a 6/5/7 tricyclic skeleton from *Salvia farinacea* [J]. Tetrahedron Lett, 2018, 59: 3065-3068.
- [6] Ali AA, Bishay DW, El-Shanawany MA, et al. Phytochemical study of *Salvia farinacea* Benth [J]. Bull Fac Sci Assiut Univ, 1987, 16: 167-175.
- [7] Kamel MS, Desoky EK, Abdallah OM, et al. Flavonol glycosides from leaves of *Salvia farinacea* Benth [J]. Bull Fac Pharm (Cairo Univ), 1992, 30: 259-262.
- [8] Li RT, Morris-Natschke SL, Lee KH. Clerodane diterpenes: sources, structures, and biological activities [J]. Nat Prod Rep, 2016, 33: 1166-1226.
- [9] Bohlmann F, Jakupovic J, Hashemi-Nejad M, et al. Clerodane diterpenoids from *Aster alpinus* [J]. Phytochemistry, 1985, 24: 608-610.
- [10] Gang X, Fang Z, Yang XW, et al. neo-Clerodane diterpenoids from *Salvia dugesii* and their bioactive studies [J]. Nat Prod Bioprospect, 2011, 1: 81-86.
- [11] Ortega A, Maldonado E, DiAz E, et al. Variable temperature NMR studies on the conformations of tonalensin in solution [J]. Spectrochim Acta A, 1998, 54: 659-670.
- [12] Cole M, Anderson J, Blaney W, et al. Neo-clerodane antifeedant from *Scutellaria galericulata* [J]. Phytochemistry, 1990, 29: 1793-1796.
- [13] Roth BL, Baner K, Westkaemper R, et al. Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous  $\kappa$  opioid selective agonist [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99: 11934-11939.
- [14] Tang W, Hioki H, Harada K, et al. Clerodane diterpenoids with NGF-potentiating activity from *Ptychopetalum olacoides* [J]. J Nat Prod, 2008, 71: 1760-1763.
- [15] Hiruma-Lima CA, Gracioso JS, Toma W, et al. Gastroprotective effect of aparisthman, a diterpene isolated from *Aparisthmium cordatum*, on experimental gastric ulcer models in rats and mice [J]. Phytomedicine, 2001, 8: 94-100.