

天山假狼毒根中一个新倍半萜

赵丹^{1,2}, 吴桐宇³, 关永强², 郭雄飞², 马国需², 张晶^{1*}, 石磊岭^{2*}

(1. 吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118; 2. 新疆维吾尔自治区中药民族药研究所, 新疆 乌鲁木齐 830002; 3. 哈尔滨商业大学生命科学与环境研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076)

摘要: 采用硅胶、Sephadex LH-20、ODS 等柱色谱技术, 从天山假狼毒根的二氯甲烷提取部位中分离得到了 3 个愈创木烷型倍半萜类化学成分, 根据理化性质和波谱数据鉴定为 (+)-guaia-1(10),11-dien-9-one-5 α -hydroxy (**1**)、4 β ,5 β H-guai-9,7(11)-dien-12,8-olide-1 α ,8 α -diol (**2**)、4 α ,5 β H-guai-9,7(11)-dien-12,8-olide-1 α ,8 α -diol (**3**)。其中, 化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **3** 首次从该属植物中分离得到。

关键词: 天山假狼毒; 化学成分; 倍半萜

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 08-1302-04

A new sesquiterpenoid from the roots of *Stelleropsis tianschanica*

ZHAO Dan^{1,2}, WU Tong-yu³, GUAN Yong-qiang², GUO Xiong-fei², MA Guo-xu²,
ZHANG Jing^{1*}, SHI Lei-ling^{2*}

(1. College of traditional Chinese medicine, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

2. Xinjiang Institute of Chinese and Ethnic Medicine, Urumqi 830002, China; 3. Center of Research and Development on Life Sciences and Environment Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

Abstract: Three sesquiterpenoids were isolated from the dichloromethane extract of the roots of *Stelleropsis tianschanica* Poved through a combination of various chromatographic approaches, including silica gel, Sephadex LH-20, reverse phase C₁₈ and so on. On the basis of spectroscopic data analysis, they were identified as (+)-guaia-1(10),11-dien-9-one-5 α -hydroxy (**1**), 4 β ,5 β H-guai-9,7(11)-dien-12,8-olide-1 α ,8 α -diol (**2**), 4 α ,5 β H-guai-9,7(11)-dien-12,8-olide-1 α ,8 α -diol (**3**). The compound **1** is a new sesquiterpenoid, and the compound **3** was isolated for the first time from the genus *Stelleropsis*.

Key words: *Stelleropsis tianschanica*; chemical composition; sesquiterpenoid

狼毒类药材根入药, 性味苦平, 有小毒, 具有祛痰、消积、止痛之功效^[1]。主治水腫腹脹, 痰、食、虫积, 心腹疼痛, 慢性气管炎, 咳嗽气喘, 淋结、皮肤、骨、附睾等结核, 疥癬, 痔瘻等症^[2-7]。由于狼毒显著的临床疗效和广泛的适用性, 使得狼毒在全国各地均有使用, 但不同地方的药材来源又有所不同,

目前至少有五种科属的植物在各地使用, 如: 两广地区主要以天南星科植物海芋入药, 又称广狼毒或土狼毒; 湖南地区以毛茛科乌头属牛扁入药; 新疆偏远地区则以瑞香科天山假狼毒入药^[8-12]。天山假狼毒 *Stelleropsis tianschanica* 为瑞香科 (Thymelaeaceae) 假狼毒属 *Stelleropsis* 植物, 生于海拔 1700~2000 m 的山坡草地, 在我国仅新疆昭苏县有分布, 国外在吉尔吉斯斯坦也有分布。天山假狼毒作为狼毒的混用品, 由于其独特的地理环境使得有关该植物化学成分的研究报道较少。因此, 为了系统研究天山假狼毒的物质基础, 本研究对其进行了化学成分研究, 从中分离

收稿日期: 2017-03-22; 修回日期: 2017-04-16.

基金项目: 乌鲁木齐市科学技术计划项目 (G161320012).

*通讯作者 Tel: 86-431-84533358,

E-mail: zhjing0701@163.com; shileiling.sina.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0254

得到3个愈创木烷型倍半萜类化合物, 包括1个新化合物和2个已知化合物, 分别鉴定为 (+)-guaia-l(10), 11-dien-9-one-5 α -hydroxy (**1**)、4 β ,5 β H-guai-9,7(11)-dien-12,8-olide-1 α ,8 α -diol (**2**)、4 α ,5 β H-guai-9,7(11)-dien-12,8-olide-1 α ,8 α -diol (**3**)。化合物**1**~**3**结构见图1。其中, 化合物**1**为新化合物, 化合物**3**为首次从该属植物中分离得到。

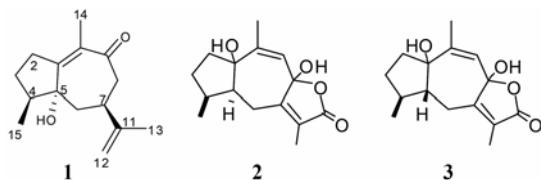


Figure 1 Structures of compounds 1–3

结果与讨论

化合物**1** 白色粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液显紫红色。[α]_D²⁵ +68.8 (*c* 0.14, MeOH); HR-ESI-MS *m/z*: 257.1503 [M+Na]⁺ (计算值: 257.1517), 确定分子式为 C₁₅H₂₂O₂, 不饱和度为 5。UV 末端吸收峰 λ_{\max} (log ϵ): 285 (3.67)、303 (2.78) nm。红外光谱显示结构中存在羟基 (3 465 cm⁻¹)、甲基 (2 963, 2 875 cm⁻¹)、羰基 (1 735 cm⁻¹) 和双键 (1 655 cm⁻¹) 特征信号峰。

¹H NMR 谱 (表 1) 显示结构中存在 3 个甲基, 包括高场区的二峰甲基质子 δ_{H} 0.65 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H-15) 和低场区的 2 组与不饱和官能团相连的甲基质子 δ_{H} 1.72 (3H, s, H-13)、1.56 (3H, s, H-14)。二个相互耦合的烯氢质子 δ_{H} 4.73 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-12a)、4.66 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-12b) 提示结构中存在乙烯基。在 ¹³C-APT 谱中, 可见有 15 个碳信号, 包括 3 个甲基、5 个亚甲基、2 个次甲基和 5 个季碳。其中 δ_{C} 171.9、136.6、204.4 提示结构中存在 α 、 β -不饱和酮基团^[12]; δ_{C} 108.8、151.0、20.2 提示结构中存在异丙烯基单元。上述信号推断化合物**1**为愈创木烷型倍半萜^[13]。

在 HMBC 谱中 (图 2), δ_{H} 0.65 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H-15) 分别与 δ_{C} 30.4 (C-3)、40.0 (C-4)、81.2 (C-5) 存在远程相关, 说明 H₃-15 甲基取代在 C-4 上; δ_{H} 1.56 (3H, s, H-14) 分别与 δ_{C} 204.4 (C-9)、171.9 (C-1)、136.6 (C-10) 存在相关, 说明 H₃-14 甲基取代在 C-10 上且 C-1/C-10/C-9 形成 α 、 β -不饱和酮片段; δ_{H} (1H, s, H-7) 分别与 δ_{C} 151.0 (C-11)、108.8 (C-12) 存在相关, δ_{H} 4.73 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-12a)、4.66 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-12b) 分别与 δ_{C} 151.0 (C-11)、42.1 (C-7) 存在

Table 1 ¹H NMR (600 MHz, in pyridine-*d*₅) and ¹³C NMR (150 MHz, in pyridine-*d*₅) for compound 1

Position	δ_{H}	δ_{C}
1	–	171.9
2	1.38, dd, <i>J</i> = 10.8, 2.4 Hz	29.7
	1.36, dd, <i>J</i> = 10.8, 9.6 Hz	
3	2.13, m	30.4
	2.10, m	
4	2.53, m	40.0
5	–	81.2
6 α	2.58, dd, <i>J</i> = 12.4, 2.4 Hz	35.2
6 β	2.49, dd, <i>J</i> = 12.4, 9.6 Hz	
7	2.88, dddd, <i>J</i> = 10.8, 9.6, 2.4, 1.8 Hz	42.1
8 α	2.47, dd, <i>J</i> = 12.0, 1.8 Hz	50.8
8 β	2.33, dd, <i>J</i> = 12.0, 10.8 Hz	
9	–	204.4
10	–	136.6
11	–	151.0
12	4.73, d, <i>J</i> = 1.8 Hz	108.8
	4.66, d, <i>J</i> = 1.8 Hz	
13	1.72, s	20.2
14	1.56, s	7.5
15	0.65, d, <i>J</i> = 7.2 Hz	14.1

相关, 提示异丙烯基连在 C-7 位。C-5 化学位移向低场移动至 δ_{C} 81.2, 结合分子量推测 C-5 位存在羟基取代。在 NOESY 谱中, H₃-15 与 H-6 β 存在相关, 说明 H₃-15 处于 β 位。另外 H-7 与 H-6 α 存在相关结合二者之间的偶合常数 (*J* = 2.4 Hz), 提示异丙烯基处于 β 位。在 CD 谱中, 由于 α 、 β 不饱和酮的 *n*- π 电子跃迁效应, 化合物**1** 分别在 325 nm ($\Delta\epsilon$ -0.7) 和 250 nm ($\Delta\epsilon$ +2.0) 处出现 cotton 效应, 提示化合物**1** 的 C-5 为 *R* 构型^[14]。综上所述, 化合物**1** 的结构完全阐明, 该化合物为一新化合物, 将化合物**1** 命名为 (+)-guaia-l(10),11-dien-9-one-5 α -hydroxy。

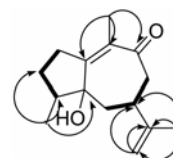


Figure 2 Key ¹H-¹H COSY (bold bonds) and HMBC (arrows) correlations of compound 1

实验部分

Bruker Avance III 600 型核磁共振波谱仪 (TMS 为内标), 赛默飞世尔 LTQ-Obitrap XL 液质联用仪, BYLABUV-III 紫外灯 (北京炳洋科技有限公司), 柱色谱用硅胶、薄层色谱用硅胶 G、H、GF-254 和柱色

谱用硅胶 (青岛海洋化工有限公司), Sephadex LH-20 凝胶为 Pharmacia 公司产品, MCI 为日本三菱化学公司产品, 常规试剂均为分析纯。

天山假狼毒采于新疆昭苏县, 经新疆中药民族药研究所贾晓光研究员鉴定为天山假狼毒 *S. tianschanica* 的根。

1 提取分离

天山假狼毒根部 (10 kg), 阴干, 粉碎, 用 10 倍量 95% 甲醇加热回流提取 3 次, 每次 2 h, 合并提取液, 回收溶剂, 浓缩后得总浸膏 2 189 g。总浸膏用水分散后, 依次用石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇各萃取 3 次, 萃取液减压浓缩至干。最终得到石油醚部位浸膏 A 108 g、二氯甲烷部位浸膏 B 455 g、乙酸乙酯部位浸膏 C 347 g、正丁醇部位浸膏 D 276 g。

取浸膏 B (二氯甲烷部位 455 g), 经硅胶柱色谱 (100~200 目) 分离, 流动相为二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱得到 B1~B10 共 10 个部分。其中 B4 (CH₃Cl-MeOH, 70:1) 经 ODS 中压色谱柱依次用 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 甲醇洗脱, 得到 B4.1~4.7 共 7 个流分, B4.5 (CH₃OH-H₂O, 70:30) 经半制备型 HPLC (流动相 CH₃OH-H₂O, 70:30, 2 mL·min⁻¹) 分离纯化, 得到化合物 **1** (5.4 mg, *t_R* = 39.8 min)。B3 (CH₂Cl₂-MeOH, 80:1) 部位用硅胶柱色谱分离, 二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 得到 B3.1~3.8 共 8 个流分, B3.3 (CH₂Cl₂-CH₃OH, 90:1) 经 ODS 中压色谱柱依次用 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 甲醇洗脱, 得到 B3.3.1~3.3.7, 共 7 个流分, B3.3.2 经半制备型 HPLC (流动相 CH₃OH-H₂O, 46:54, 2 mL·min⁻¹) 分离纯化, 得到化合物 **2** (6.3 mg, *t_R* = 31.2 min)、**3** (7.6 mg, *t_R* = 36.2 min)。

2 结构鉴定

化合物 **1** 白色粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液显紫红色。[α]_D²⁰ +68.8 (c 0.14, MeOH); HR-ESI-MS *m/z*: 257.1503 [M+Na]⁺ (计算值: 257.1517), 确定分子式为 C₁₅H₂₂O₂, 不饱和度为 5。UV 末端吸收峰 λ_{max} (log ε): 285 (3.67)、303 (2.78) nm。红外光谱显示结构中存在羟基 (3 465 cm⁻¹)、甲基 (2 963, 2 875 cm⁻¹)、羰基 (1 735 cm⁻¹) 和双键 (1 655 cm⁻¹) 特征信号峰。¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据见表 1。

化合物 **2** 无色油状, 易溶于甲醇。ESI-MS *m/z*: 287 [M+Na]⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ_H 0.91 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H-15), 1.29 (1H, m, H-3b), 1.36 (3H, s, H-14), 1.42 (1H, m, H-2a), 1.82 (3H, s, H-13), 1.86

(1H, m, H-3a), 1.98 (1H, m, H-5), 2.15 (1H, m, H-2b), 2.28 (1H, m, H-4), 2.38 (1H, m, H-6b), 3.04 (1H, m, H-6a), 5.75 (1H, s, H-9), 4.28 (1H, s, 1-OH), 5.16 (1H, s, 8-OH)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ_C 72.1 (C-1), 34.4 (C-2), 31.3 (C-3), 36.7 (C-4), 53.3 (C-5), 24.1 (C-6), 151.3 (C-7), 87.2 (C-8), 120.2 (C-9), 150.3 (C-10), 122.1 (C-11), 170.1 (C-12), 8.5 (C-13), 27.4 (C-14), 14.5 (C-15)。以上数据与文献^[15]对照基本一致, 鉴定化合物 **2** 为 4β,5βH-guai-9,7(11)-dien-12,8-olide-1α,8α-diol。

化合物 **3** 无色油状, 易溶于甲醇。ESI-MS *m/z*: 287 [M+Na]⁺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ_H 0.98 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H-15), 1.32 (3H, s, H-14), 1.40 (1H, m, H-3b), 1.58 (1H, m, H-5), 1.61 (1H, m, H-2b), 1.64 (1H, m, H-3a), 1.82 (3H, s, H-13), 2.14 (1H, m, H-2a), 2.19 (1H, m, H-4), 2.52 (1H, m, H-6b), 2.68 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-6a), 4.32 (1H, s, 1-OH), 5.04 (1H, s, 8-OH), 5.45 (1H, s, H-9)。¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ_C 73.5 (C-1), 35.3 (C-2), 32.3 (C-3), 37.1 (C-4), 40.6 (C-5), 23.0 (C-6), 151.1 (C-7), 83.4 (C-8), 118.7 (C-9), 147.1 (C-10), 124.5 (C-11), 169.6 (C-12), 8.4 (C-13), 25.8 (C-14), 15.7 (C-15)。以上数据与文献^[15]对照基本一致, 鉴定化合物 **3** 为 4α,5βH-guai-9,7(11)-dien-12,8-olide-1α,8α-diol。

References

- [1] Editorial Committee of flora of China. Flora of China (中国植物志) [M]. Beijing: Science Press, 1999.
- [2] Jiangsu New Medical College. Traditional Chinese medicine dictionary (中药词典) [M]. Shanghai: Shanghai People's Publishing House, 1977.
- [3] Ai LY. Clinical observation on 297 cases of chronic bronchitis treated by *Stellera chamaejasme* [J]. J Tradit Chin Med (辽宁中医杂志), 1994, 21: 138.
- [4] Si ZH. Application of *Stellera chamaejasme* in skin diseases [J]. Jilin J Tradit Chin Med (吉林中医药), 1989, (04): 36.
- [5] Guo YB. Efficacy observation on treating 250 cases of psoriasis by *Stellera chamaejasme* capsule [J]. Hebei J Tradit Chin Med (河北中医), 1986, (04): 20–21.
- [6] Zha KJ, Xu GJ, Jin RL, et al. Comparative observation on the inhibitory effect against tuberculous bacillus of Chinese drug Langdu [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 1995, 26: 122–124.
- [7] Zhao KJ, Liu SL, Hong M. Inhibiting effects of different extracts and constituents from *Euphorbia fischeriana* on tuberculous bacillus [J]. China Pharm (中国药师), 2017, 20:

- 1063–1065.
- [8] Tian DH. Practical Chinese Medicine Dictionary (实用中药辞典) [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2002: 1629.
- [9] Huang JJ, Liu JD, Zhang RR, et al. Antioxidant and antibacterial activity of *Aconitum barbatum* var. *Puberulum* [J]. J Minzu Univ China (Nat Ed) (中央民族大学学报·自然科学版), 2016, 25: 76–81.
- [10] Shi LL, Ma GX, Yang JS, et al. Chemical constituents from plant of *Stelleropsis tianschanica* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2016, 47: 223–226.
- [11] Shi LL, Guo BL, Li GZ, et al. Chemical constituents from the aerial parts of *Stelleropsis tianschanica* Pobed [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29: 74–78.
- [12] Ishihara M, Tsuneya T, Uneyama K. Guaiane sesquiterpenes from agarwood [J]. Photochemistry, 1991, 30: 3343–3347.
- [13] Tan JJ. The Discovery and Biological Activities Evaluation of Novel Sesquiterpenes from Four Medicinal Plants of the Genus *Inula* (四种旋覆花属药用植物中新型倍半萜的发现及其生物活性的研究) [D]. Shanghai: Shanghai JiaoTong University, 2011.
- [14] Xu FM, Morikawa T, Matsuda H, et al. Structures of new sesquiterpenes and hepatoprotective constituents from the Egyptian herbal medicine *Cyperus longus* [J]. J Nat Prod, 2004, 67: 569–576.
- [15] Liang S, Shen YH, Feng Y, et al. Terpenoids from *Daphne aurantiaca* and their potential anti-inflammatory activity [J]. J Nat Prod, 2010, 73: 32–535.