

没药中一个新的杜松烷型倍半萜

王超超, 夏 晖, 梁乃允, 王嵘晔, 王鑫玉, 姚会娜, 霍会霞, 屠鹏飞*, 李 军*

(北京中医药大学中药学院中药现代研究中心, 北京 100029)

摘要: 采用硅胶、ODS 及半制备型 HPLC 等色谱分离技术, 对没药正己烷提取物化学成分进行系统的分离纯化, 结合其理化性质、波谱数据 (UV、IR、MS、NMR) 和 X-ray 单晶衍射实验鉴定化合物的结构。从没药正己烷提取物中分离鉴定了 5 个杜松烷型倍半萜类化合物, 分别鉴定为 (3*S*,4*R*)-3,9-二甲氧基没药酮 (**1**)、9-甲氧基没药酮 (**2**)、没药酮 (**3**)、commiterpene B (**4**) 和 comosone II (**5**)。其中化合物 **1** 为新化合物, 通过 X-ray 单晶衍射实验确定了其绝对构型。化合物 **5** 为首次从该属植物中分离得到。

关键词: 没药; 橄榄科; 没药属; 杜松烷型倍半萜

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)03-0831-04

A new cadinane-type sesquiterpenoid from *Commiphora myrrha*

WANG Chao-chao, XIA Hui, LIANG Nai-yun, WANG Rong-ye, WANG Xin-yu, YAO Hui-na,
HUO Hui-xia, TU Peng-fei*, LI Jun*

(Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Five cadinane-type sesquiterpenoids were isolated from the *n*-hexane extract of *Commiphora myrrha* by using various chromatographic techniques, including silica gel, ODS and semi-preparative HPLC. Their structures were identified by physicochemical properties and spectroscopic data. These compounds were defined as (3*S*,4*R*)-3,9-dimethoxymyrhone (**1**), 9-methoxymyrhone (**2**), myrrhone (**3**), commiterpene B (**4**) and comosone II (**5**). Compound **1** is a new compound, of which the absolute configuration was established by single crystal X-ray crystallographic analysis. Compound **5** is firstly isolated from the *Commiphora* genus.

Key words: Myrrha; Burseraceae; *Commiphora*; cadinane-type sesquiterpenoids

橄榄科没药属植物全球约有 150 多种, 主要分布于索马里、埃塞俄比亚及阿拉伯南部半岛等热带和亚热带地区, 我国云南、天津、广东等地也有引种栽培。《中国药典》2020 年版一部记载没药为橄榄科植物地丁树 *Commiphora myrrha* Engl. 或哈地丁树 *Commiphora molmol* Engl. 的干燥树脂, 分为天然没药和胶质没药^[1]。没药药用历史悠久, 其性平, 味辛、苦, 具有散瘀

定痛、消肿生肌功效, 用于胸痹心痛、胃脘疼痛、痛经经闭、产后瘀阻、癥瘕腹痛、风湿痹痛、跌打损伤、痈肿疮疡^[1,2]。近年来, 国内外学者对没药的化学成分和药理活性进行了大量研究, 其化学成分包括萜类^[3-6]、甾体类^[7]、木脂素^[8]等, 药理研究表明没药具有抗炎镇痛^[9-11]、抗菌^[12]、抗氧化^[11,13]、抗肿瘤^[14]等多种药理活性。为进一步阐明没药的化学成分, 本文从其正己烷提取物中分离鉴定了 5 个杜松烷型倍半萜 (图 1), 包括 (3*S*,4*R*)-3,9-二甲氧基没药酮 (**1**)、9-甲氧基没药酮 (**2**)、没药酮 (**3**)、commiterpene B (**4**) 和 comosone II (**5**), 其中化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **5** 为首次从该属植物中分离得到。

收稿日期: 2020-10-14; 修回日期: 2020-11-10.

基金项目: 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, 2018YFC1707300).

*通讯作者 Tel: 86-10-82802750, E-mail: pengfeitu@163.com;

Tel: 86-10-64286350, E-mail: drlj666@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1609

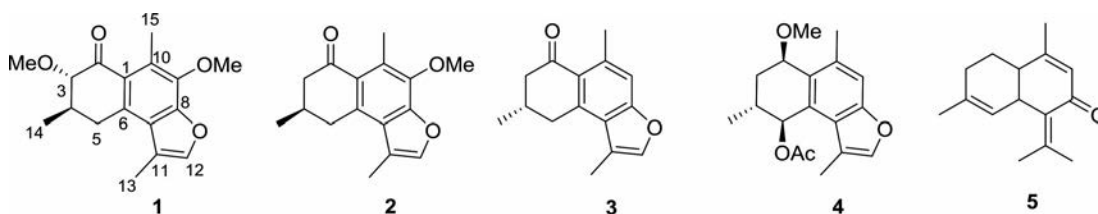


Figure 1 Chemical structures of compounds 1–5

结果与讨论

化合物**1** 无色针状结晶(二氯甲烷-甲醇), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -90 (c 0.1, MeOH), HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 289.143 4 $[M+H]^+$ (计算值 289.143 0), 结合 ^{13}C NMR 数据推测该化合物的分子式为 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 计算其不饱和度为 8。红外光谱显示该化合物含有羰基 ($1\ 688\ \text{cm}^{-1}$) 和苯环 ($1\ 473$ 和 $1\ 455\ \text{cm}^{-1}$) 官能团。在化合物**1** 的 ^1H NMR 中, 观察到 2 个甲氧基氢信号 [δ_{H} 3.99 (3H, s, 9-OCH₃), δ_{H} 3.56 (3H, s, 3-OCH₃)], 3 个甲基氢信号 [δ_{H} 2.58 (3H, s, H-15), δ_{H} 2.39 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, H-13), δ_{H} 1.22 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-14)], 1 个亚甲基氢信号 [δ_{H} 3.61 (1H, dd, $J = 17.5, 9.5$ Hz, H-5a), δ_{H} 2.99 (1H, dd, $J = 17.5, 9.5$ Hz, H-5b)] 和 2 个次甲基氢信号 [δ_{H} 3.60 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, H-3), δ_{H} 2.43 (1H, m, H-4)]。通过分析化合物**1** 的 ^{13}C NMR 和 HSQC 数据可知, 该化合物包括 3 个甲基碳、1 个亚甲基碳、2 个次甲基碳、8 个芳碳或烯碳、2 个甲氧基碳和 1 个羰基碳(表 1), 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 9-甲氧基没药酮(**2**) 的 NMR 数据相似^[15], 不同之处在于化合物**1** 多出了一个甲氧基信号, 且化合物**1** 的 C-3 (δ_{C} 88.1; $\Delta\delta_{\text{C}}$ +39.2) 的化学位移向低场移动, 因此推断化合物**1** 中甲氧基连接在 C-3 位, HMBC 图谱中观察到 3-OCH₃ 氢质子和 C-3, H-3 和 C-2/C-5, H₃-14 和 C-3/C-4/C-5 的氢-碳远程相关信号(图 2a), 同时在 ^1H - ^1H COSY 谱中也观察到 H-3/H-4、H-4/H-5 和 H-4/H₃-14 的相关信号(图 2a), 进一步证实了上述推断。通过 X-ray 单晶衍射(图 2b) 进一步确定(CCDC: 2035517) 该化合物的绝对构型为 3*S*,4*R*。因

此, 化合物**1** 的结构鉴定为 (3*S*,4*R*)-3,9-二甲氧基没药酮。

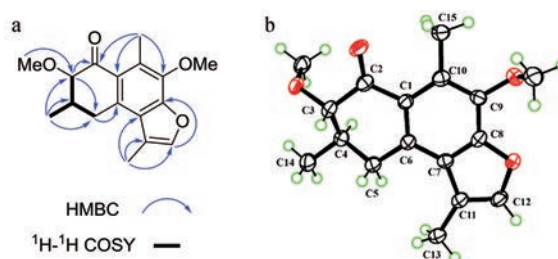


Figure 2 Key HMBC, ^1H - ^1H COSY correlations (a) and ORTEP drawing (b) of compound **1**

实验部分

Milli Q 超纯水机 (Millipore 公司); 高效液相-离子阱-飞行时间质谱仪 (日本岛津公司); Varian 500 核磁共振仪 (美国 Varian 公司); 半制备型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); X-ray 单晶衍射仪 (美国安捷伦公司); 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); UH5300 型分光光度计; YMC-pack-A 半制备 HPLC 色谱柱 (250 mm×10 mm, 5 μm); 旋转蒸发器 (瑞士 Buchi 公司); ODS (40~63 μm , 德国 Merck); 柱色谱用硅胶 (200~300 目) 及薄层色谱用 GF₂₅₄ 硅胶预制板均为青岛海洋化工厂生产。提取分离所用石油醚、正己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、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学院中药现代研究中心屠鹏飞教授鉴定为地丁树 *Commiphora myrrha* Engl. 的

Table 1 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (125 MHz) NMR data of compound **1** (CDCl_3)

No.	δ_{H} mult. (J in Hz)	δ_{C} , type	No.	δ_{H} mult. (J in Hz)	δ_{C} , type
1		127.1, C	9		142.7, C
2		199.6, C	10		128.6, C
3	3.60 (d, 10.5)	88.1, CH	11		117.3, C
4	2.43 (m)	35.5, CH	12	7.37 (q, 1.5)	142.2, CH
5	Ha: 3.61 (dd, 17.5, 9.5) Hb: 2.99 (dd, 17.5, 9.5)	33.7, CH ₂	13	2.39 (d, 1.5)	11.2, CH ₃
6		133.4, C	14	1.22 (d, 6.5)	18.4, CH ₃
7		125.7, C	15	2.58 (br s)	13.5, CH ₃
8		150.2, C	3-OCH ₃	3.56 (s)	59.2, CH ₃
			9-OCH ₃	3.99 (s)	61.0, CH ₃

干燥树脂, 样品标本(No.DD4271)存放于北京中医药大学中药学院中药现代研究中心。

1 提取分离

没药干燥树脂 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), 合并提取液, 减压回收溶剂依次得到正己烷提取物 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-乙酸乙酯(100:0→0:2)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(1.5 g)经硅胶柱色谱分离, 用正己烷-二氯甲烷(5:1→0:2)梯度洗脱, 得到 5 个流分(Fr.D1a~D1e)。Fr.D1c 经二氯甲烷-甲醇重结晶得到化合物 3(17.0 mg)。Fr.E(25.0 g)采用硅胶柱色谱分离, 石油醚-二氯甲烷(5:1→0:4)梯度洗脱, 得到 6 个流分(Fr.E1~E6), Fr.E1(4.0 g)经反相 ODS 柱色谱分离, 用甲醇-水体系(70%~100%)梯度洗脱, 得到 6 个流分 Fr.E1a~E1f。Fr.E1b 经二氯甲烷-甲醇重结晶得到化合物 2(5.0 mg)。Fr.E2(10.0 g)经反相 ODS 柱色谱分离, 用甲醇-水体系(70%~100%)梯度洗脱, 得到 20 个流分 Fr.E2a~E2t。Fr.E2g 经半制备 HPLC 纯化(乙腈-水, 65:35)得到化合物 5(4.0 mg, $t_R = 18.0$ min)。Fr.F(15.0 g)经硅胶柱色谱分离, 石油醚-二氯甲烷(2:1→0:1)梯度洗脱, 得到 11 个流分(Fr.F1~F11), Fr.F3(4.0 g)经反相 ODS 柱色谱分离, 用甲醇-水体系(70%~100%)梯度洗脱, 得到 19 个流分 Fr.F3a~F3s。Fr.F3c 经二氯甲烷-甲醇重结晶得到化合物 1(3.5 mg)。Fr.F8(1.5 g)经反相 ODS 柱色谱分离, 用甲醇-水体系(60%~100%)梯度洗脱, 得到 24 个流分 Fr.F8a~F8x。Fr.F8i 经半制备 HPLC 纯化(乙腈-水, 80:20)得到化合物 4(5.0 mg, $t_R = 10.0$ min)。

2 结构鉴定

化合物 1 无色针状结晶(二氯甲烷-甲醇), mp 84~86 °C, $[\alpha]_D^{25} -90$ (c 0.1, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 320 (3.20), 240 (4.32) nm; IR (KBr) ν_{max} : 2 926, 2 849, 1 688, 1 472, 1 326, 1 310, 1 225, 1 121, 1 034, 1 001, 900, 797 cm^{-1} ; 正离子 HR-ESI-MS m/z : 289.1434 [M+H]⁺ (计算值为 289.143 0)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 和 ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) 数据见表 1。

晶体数据: 分子式 C₁₇H₂₀O₄, $M = 288.33$, 三斜晶系, 晶胞参数为 $a = 8.353 2$ (3) nm, $b = 10.007 4$ (4) nm, $c = 10.388 0$ (5) nm, $\alpha = 101.745$ (4)°, $\beta = 109.189$ (4)°, $\gamma = 108.711$ (4)°, $U = 728.97$ (6) Å³, $T = 112.8$ (2), 空间群为 P1 (no. 1), $Z = 2$, μ (Cu K α) = 0.757 mm⁻¹, 收集衍射点数为 9656, 独立衍射点数为 4837 ($R_{int} = 0.022 7$),

$wR(F_2)$ 为 0.109 5, Flack 系数 0.01 (10)。

化合物 2 无色针状结晶(二氯甲烷-甲醇), mp 74~76 °C, ESI-MS m/z : 259.13 [M+H]⁺, 分子式为 C₁₆H₁₈O₃。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H₃-14), 2.34 (1H, m, H-3b), 2.35 (1H, m, H-4), 2.40 (3H, d, $J = 1.0$ Hz, H₃-13), 2.61 (3H, br s, H₃-15), 2.72 (1H, m, H-3a), 2.82 (1H, dd, $J = 16.5, 10.0$ Hz, H-5b), 3.49 (1H, m, H-5a), 3.98 (3H, s, 9-OCH₃), 7.37 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, H-12); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 127.7 (C-1), 200.2 (C-2), 49.0 (C-3), 30.2 (C-4), 35.5 (C-5), 135.6 (C-6), 125.8 (C-7), 150.2 (C-8), 142.4 (C-9), 129.1 (C-10), 117.3 (C-11), 142.2 (C-12), 11.4 (C-13), 21.7 (C-14), 14.0 (C-15), 61.0 (9-OCH₃)。以上数据与文献^[15]报道基本一致, 故鉴定化合物为 9-甲氧基没药酮。

化合物 3 无色棱状结晶(二氯甲烷-甲醇), mp 108~110 °C, ESI-MS m/z : 229.12 [M+H]⁺, 分子式为 C₁₅H₁₆O₂。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.18 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H₃-14), 2.34 (1H, m, H-3a), 2.36 (1H, m, H-4), 2.40 (3H, d, $J = 1.5$ Hz, H₃-13), 2.71 (1H, br s, H₃-15), 2.72 (1H, m, H-3b), 2.87 (1H, dd, $J = 16.5, 10.5$ Hz, H-5a), 3.53 (1H, dd, $J = 16.5, 4.0$ Hz, H-5b), 7.26 (1H, br s, H-9), 7.33 (1H, q, $J = 1.5$ Hz, H-12); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 138.7 (C-1), 199.9 (C-2), 49.0 (C-3), 30.0 (C-4), 35.8 (C-5), 140.8 (C-6), 124.4 (C-7), 157.3 (C-8), 113.3 (C-9), 126.6 (C-10), 116.8 (C-11), 142.2 (C-12), 11.4 (C-13), 21.7 (C-14), 24.3 (C-15)。以上数据与文献^[16]报道基本一致, 故鉴定化合物为没药酮。

化合物 4 无色油状, ESI-MS m/z : 325.14 [M+Na]⁺, 分子式为 C₁₈H₂₂O₄。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.99 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, H₃-14), 2.06 (1H, m, H-3 α), 2.09 (3H, s, 5-OCOCH₃), 2.23 (3H, s, H₃-13), 2.25 (1H, m, H-3 β), 2.47 (3H, s, H₃-15), 2.52 (1H, m, H-4 β), 3.36 (3H, s, 2-OCH₃), 4.65 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-2 α), 6.04 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-5 α), 7.30 (1H, s, H-9), 7.32 (1H, s, H-12); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 130.4 (C-1), 72.8 (C-2), 29.8 (C-3), 31.2 (C-4), 73.0 (C-5), 126.5 (C-6), 125.4 (C-7), 155.7 (C-8), 114.5 (C-9), 135.6 (C-10), 115.8 (C-11), 142.1 (C-12), 10.5 (C-13), 17.4 (C-14), 20.8 (C-15), 54.5 (2-OCH₃), 170.9 (5-OCOCH₃), 21.9 (5-OCOCH₃)。以上数据与文献^[17]报道基本一致, 故鉴定化合物为 commiterpene B。

化合物 5 无色油状, ESI-MS m/z : 217.15 [M+H]⁺, 分子式为 C₁₅H₂₀O。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.57 (3H, s, H₃-15), 1.81 (2H, m, H₂-3), 1.83 (1H, m, H-2b), 1.86 (3H, s, H₃-13), 1.93 (3H, s, H₃-14), 2.06 (3H, s, H₃-12),

2.20 (1H, m, H-2a), 2.74 (1H, m, H-1), 3.75 (1H, br s, H-6), 4.92 (1H, br s, H-5), 5.89 (1H, s, H-9); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 38.4 (C-1), 25.5 (C-2), 26.2 (C-3), 135.2 (C-4), 122.1 (C-5), 39.9 (C-6), 133.7 (C-7), 191.9 (C-8), 130.9 (C-9), 158.6 (C-10), 141.8 (C-11), 23.2 (C-12), 22.0 (C-13), 21.0 (C-14), 23.6 (C-15)。以上数据与文献^[18]报道基本一致, 故鉴定化合物为 **comosone II**。

作者贡献: 屠鹏飞和李军负责实验设计, 王超超负责实验实施以及文章的撰写, 夏晖参与实验实施, 梁乃允、王嵘晔、王鑫玉和姚会娜完成数据分析, 霍会霞、屠鹏飞和李军负责文章的审阅和提出论文写作的建议, 并最终定稿。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

References

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. Part 1. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 193-194.
- [2] Abdul-Ghani RA, Loutfy N, Hassan A. Myrrh and trematodoses in Egypt: an overview of safety, efficacy and effectiveness profiles [J]. Parasitol Int, 2009, 58: 210-214.
- [3] Dong L, Luo Q, Cheng LZ, et al. New terpenoids from Resina Commiphora [J]. Fitoterapia, 2017, 117: 147-153.
- [4] Xu J, Guo Y, Zhao P, et al. Four new sesquiterpenes from *Commiphora myrrha* and their neuroprotective effects [J]. Fitoterapia, 2012, 83: 801-805.
- [5] Shen T, Yuan HQ, Wan WZ, et al. Cycloartane-type triterpenoids from the resinous exudates of *Commiphora opobalsamum* [J]. J Nat Prod, 2008, 71: 81-86.
- [6] Zhu SS, Liu JW, Yan YM, et al. Terpenoids from Resina Commiphora regulating lipid metabolism via activating PPAR α and CPT1 expression [J]. Org Lett, 2020, 22: 3428-3432.
- [7] Shen T, Zhang L, Wang YY, et al. Steroids from *Commiphora mukul* display antiproliferative effect against human prostate cancer PC3 cells via induction of apoptosis [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22: 4801-4806.
- [8] Dekebo A, Lang M, Polborn K, et al. Four lignans from *Commiphora erlangiana* [J]. J Nat Prod, 2002, 65: 1252-1257.
- [9] Mehta AK, Tripathi CD. *Commiphora mukul* attenuates peripheral neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve in rats [J]. Nutr Neurosci, 2015, 18: 97-102.
- [10] Huang C, Wang JL, Lu X, et al. Z-Guggulsterone negatively controls microglia-mediated neuroinflammation via blocking I κ B- α -NF- κ B signals [J]. Neurosci Lett, 2016, 619: 34-42.
- [11] Fatani AJ, Alrojaye FS, Parmar MY, et al. Myrrh attenuates oxidative and inflammatory processes in acetic acid-induced ulcerative colitis [J]. Exp Ther Med, 2016, 12: 730-738.
- [12] de Souza Pereira JJ, Pereira AP, Jandú JJ, et al. *Commiphora leptophloeos* phytochemical and antimicrobial characterization [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 52.
- [13] 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: 654-661.
- [14] Mahmoud AM, Zaki AR, Hassan ME, et al. *Commiphora molmol* resin attenuates diethylnitrosamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis by modulating oxidative stress, inflammation, angiogenesis and Nrf2/ARE/HO-1 signaling [J]. Chem-Biol Interact, 2017, 270: 41-50.
- [15] Zhao N, Yang GC, Li DH, et al. Two new sesquiterpenes from Myrrh [J]. Helv Chim Acta, 2015, 98: 1332-1336.
- [16] Zhao N, Yang GC, Li DH, et al. Isolation and identification of terpenoids from Myrrh [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2015, 25: 466-469.
- [17] Xu J, Guo Y, Zhao P, et al. Neuroprotective cadinane sesquiterpenes from the resinous exudates of *Commiphora myrrha* [J]. Fitoterapia, 2011, 82: 1198-1201.
- [18] Xu F, Nakamura S, Qu Y, et al. Structures of new sesquiterpenes from *Curcuma comosa* [J]. Chem Pharm Bull, 2008, 56: 1710-1716.