

姜黄中一个新颖的硝基取代没药烷型倍半萜

陈 福^{1,3}, 田治浩^{1,3}, 吴光栩^{1,3}, 刘 菲^{1,3*}, 熊 亮^{1,2,3*}

(1. 成都中医药大学药学院, 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137; 2. 成都中医药大学医学技术学院, 四川 成都 611137; 3. 成都中医药大学, 西南特色药材创新药物成分研究所, 四川 成都 611137)

摘要: 采用聚酰胺柱色谱、硅胶柱色谱、制备薄层色谱以及半制备高效液相色谱等分离技术, 对姜黄的95%乙醇提取物进行了分离纯化。随后, 运用高分辨质谱、红外、核磁共振等波谱技术对化合物进行了结构鉴定并通过计算ECD确定了新化合物的绝对构型。最终, 从姜黄中分离鉴定了2个没药烷型倍半萜, 分别为(7*S*)-1,3,5,10-没药烷四烯-3-硝基-9-酮(**1**)和turmeronol A(**2**), 其中化合物**1**为新颖的硝基取代没药烷型倍半萜。

关键词: 姜黄; 分离鉴定; 没药烷型倍半萜; 硝基

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)05-1474-05

A novel nitro-substituted bisabolane-type sesquiterpenoid from *Curcuma longa*

CHEN Fu^{1,3}, TIAN Zhi-hao^{1,3}, WU Guang-xu^{1,3}, LIU Fei^{1,3*}, XIONG Liang^{1,2,3*}

(1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. College of Medical Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 3. Institute of Innovative Medicine Ingredients of Southwest Specialty Medicinal Materials, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

Abstract: The 95% ethanol extract of *Curcuma longa* was isolated and purified by silica gel column chromatography, polyamide column chromatography, preparative thin layer chromatography and semi-preparative HPLC. Then, the structures of the obtained compounds were identified by HR-MS, IR, and NMR. Absolute configuration of the new compound was determined by calculating ECD. Finally, two bisabolane-type sesquiterpenoids were obtained from *C. longa* and identified as (7*S*)-1,3,5,10-bisabolatetraen-3-nitro-9-one (**1**) and turmeronol A (**2**). Compound **1** was a novel nitro-substituted bisabolane-type sesquiterpenoid.

Key words: *Curcuma longa* L.; isolation and identification; bisabolane-type sesquiterpenoid; nitro group

姜黄 (*Curcuma longa* L.) 为姜科姜黄属多年生草本植物, 是著名的川产道地药材^[1,2]。姜黄在我国应用历史悠久, 始载于唐代《新修本草》, 记载了其温性和

苦、辛之味, 《中华本草》中称姜黄“辛、苦、温, 归脾、肝经; 破血行气, 通经止痛”。其药用部位为干燥根茎, 擅入血分, 因其具有破血行气、通经止痛的功效, 临床上多用于治疗动脉粥样硬化、胸肋刺痛、风湿疼痛等疾病^[3,4]。现代药理研究发现姜黄具有抗癌^[5]、抗氧化^[6]、舒张血管^[7]以及免疫调节^[8]等药理活性。化学研究表明, 姜黄中化学成分主要为姜黄素类和倍半萜类, 其中倍半萜类又多集中于没药烷型^[9]。没药烷型倍半萜类化合物是一类单环倍半萜, 在自然界中分布广泛, 具有多种生物活性, 如抗菌^[10]、降血糖^[11]、抗神经炎症^[12]等。

收稿日期: 2024-12-21; 修回日期: 2025-01-06.

基金项目: 国家自然科学基金优秀青年基金资助项目 (82022072); 国家中医药多学科交叉创新团队项目 (ZYXCXTD-D-202209); 成都中医药大学杏林学者计划学科创新团队项目 (XKTD2022006).

*通讯作者 Tel: 86-28-61800231,

E-mail: feifeifly555@126.com; xiling@cduetcm.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-1268

此前, 本课题组从姜黄中发现了一系列结构新颖的活性倍半萜类化合物^[13-15], 为扩充此类活性倍半萜类成分, 本研究进一步对姜黄中的化学成分进行了分离。实验采用多种分离技术获得2个没药烷型倍半萜(图1), 其中化合物**1**是一个新颖的硝基取代没药烷型倍半萜。

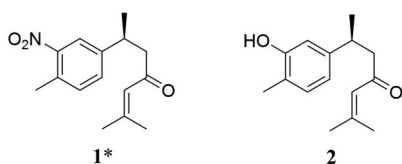


Figure 1 The chemical structures of compounds **1** and **2** (*refers to the new compound)

结果与讨论

1 结构鉴定

化合物**1**为无色油状液体, 易溶于甲醇, $[\alpha]_D^{20} +19.0$ (c 0.03, MeOH)。根据准分子离子峰(+)-HR-ESI-MS m/z : 284.125 7 $[M+Na]^+$ (计算值为 $C_{15}H_{19}NO_3Na$: 284.125 7), 确定化合物的分子式为 $C_{15}H_{19}NO_3$, 不饱和度为7。红外光谱数据提示其可能含有羰基 (1714 cm^{-1})、苯环 ($1539, 1470\text{ cm}^{-1}$) 和甲基 (2923 cm^{-1})。由表1可见, ^1H NMR 谱信号 [δ_{H} 7.52 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s)] 显示化合物**1**有一个ABX偶合系统的苯环以及4个甲基 [δ_{H} 2.50 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.84 (3H, s), 1.26 (3H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$)]。 ^{13}C NMR 谱显示15个碳信号, 包含4个甲基、1个亚甲基、5个次甲基 [含4个烯碳 (δ_{C} 133.5, 132.7, 124.7, 123.5)] 和5个季碳 [含1个酮羰基碳 (δ_{C} 198.9) 和4个烯碳 (δ_{C} 155.2, 150.4, 147.5, 131.3)]。根据以上数据初步推测化合物**1**为一个含有苯环的倍半萜, 且结构与本研究

中分离获得的化合物**2** (turmeronol A) 相似。随后仔细比对两者的核磁数据发现, 两者差别主要在苯环碳信号 (C-2、C-3、C-4、C-6) 以及苯环上的甲基碳信号 (C-15), 再综合其质谱信息推测化合物**1**的苯环上为硝基取代而非化合物**2**的羟基取代。

进一步采用2D NMR对化合物**1**的结构进行了鉴定。 ^1H - ^1H COSY 谱中显示 H-5/H-6 相关信号, 结合 HMBC 谱中, H_3 -15 和 C-3、C-4、C-5 相关, H-2 和 C-3、C-4 相关, H-6 和 C-2、C-4 相关, 表明该化合物含有一个1,3,4-三取代苯环, 且C-3位被硝基取代, C-4位被甲基取代。根据 HMBC 谱中, H_3 -14 和 C-1、C-7、C-8 相关, H_2 -8 和 C-1、C-7、C-9 相关, H-10 和 C-9、C-12、C-13 相关, H_3 -12 和 C-10、C-11、C-13 相关以及 H_3 -14/H-7/H₂-8 的 ^1H - ^1H COSY 相关信号, 证明该化合物在C-1位含有与化合物**2**相同的 α,β -不饱和酮支链。综合以上信息, 化合物**1**被确定为含硝基取代的没药烷型倍半萜(图2)。

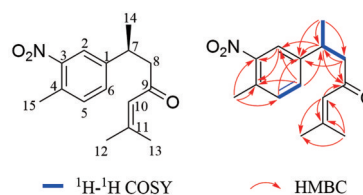


Figure 2 Structure and key HMBC and ^1H - ^1H COSY correlations of compound **1**

化合物**1**只有一个手性中心, 其结构只有两种可能性, 分别为 (*7S*)-**1** 和 (*7R*)-**1**, 在本研究中, 通过计算ECD对化合物**1**的绝对构型进行了确证。使用IEFPCM模型在甲醇中针对 (*7S*)-**1** 和 (*7R*)-**1** 在CAM-B3LYP/DGDZVP水平计算得到的ECD谱见图3, 可见在210~

Table 1 ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6) and ^{13}C NMR data (150 MHz, acetone- d_6) of **1** and **2**

No.	1		2	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	—	147.5	—	146.6
2	7.84 (1H, s)	123.5	6.69 (1H, s)	114.2
3	—	150.4	—	156.1
4	—	131.3	—	122.4
5	7.38 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$)	133.5	6.96 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$)	131.4
6	7.52 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$)	132.7	6.62 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$)	118.6
7	3.40 (1H, m)	35.6	3.17 (1H, m)	36.0
8a	2.83 (1H, m)	52.3	2.67 (1H, dd, $J = 15.6, 6.6\text{ Hz}$)	53.1
8b	2.75 (1H, dd, $J = 16.2, 7.2\text{ Hz}$)	—	2.58 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8\text{ Hz}$)	—
9	—	198.9	—	199.5
10	6.15 (1H, s)	124.7	6.12 (1H, s)	124.9
11	—	155.2	—	154.5
12	1.84 (3H, s)	27.4	1.84 (3H, s)	27.4
13	2.04 (3H, s)	20.5	2.05 (3H, s)	20.5
14	1.26 (3H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$)	22.1	1.16 (3H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$)	22.4
15	2.50 (3H, s)	19.6	2.13 (3H, s)	15.8
-OH-3	—	—	7.95 (1H, s)	—

320 nm 的波长下, (7*S*)-**1** 的计算 ECD 谱与实验 ECD 谱非常吻合。因此, 将 **1** 的绝对构型确定为 7*S*, 并命名为 (7*S*)-1,3,5,10-没药烷四烯-3-硝基-9-酮。

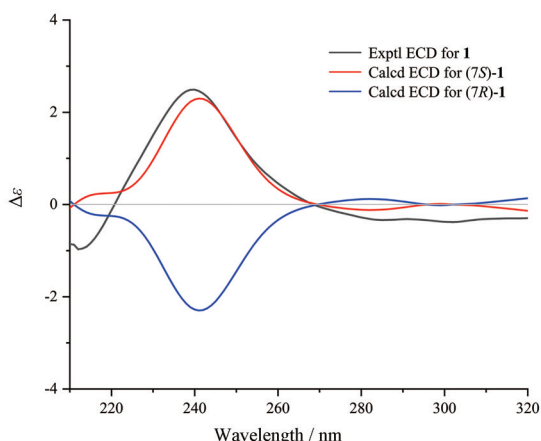


Figure 3 Experimental and calculate ECD spectra of compound **1**

2 讨论

姜黄作为一种药食同源的植物, 有较高的开发及应用价值。其产地广泛, 资源丰富, 在中国的广西、广东、云南、福建、四川、台湾等省份均有种植。姜黄中化学成分主要分为姜黄素类和倍半萜类, 其中倍半萜类又多集中于没药烷型。但目前无论化学成分还是药理活性研究大多集中在姜黄素类^[16], 而对没药烷型倍半萜研究较少。没药烷型倍半萜是一类含有一个六元碳环和一条侧链的单环倍半萜。其具有变化多样的结构和广泛的生物活性。课题组前期对没药烷型倍半萜类化合物进行了综述, 发现自 1985 年以来, 从菊科、姜科和曲霉科等科属中, 已分离出超过 350 个没药烷型倍半萜类化合物^[17], 但是硝基取代的没药烷型倍半萜未有报道。目前国内外研究表明, 没药烷型倍半萜类化合物有多种药理活性, 包括抗菌^[18]、抗炎^[19]和细胞毒性^[20]等方面, 其中本实验分离纯化到的化合物 **2** (turmeronol A) 具有显著的抗炎活性^[21,22], 且目前已报道了其相关活性的作用机制, 此外, 还有文献报道该化合物具有抗流感病毒^[23]和抗菌^[24]活性。可见没药烷型倍半萜类成分为姜黄中的重要活性成分。

硝基取代的化合物多为化学合成产物, 但也有少数从植物中分离获得, 如从苏木蓝中分离到的硝基丙酸^[25]、马兜铃中分离到的马兜铃酸类化合物^[26]。此外, 硝基取代的化合物在海洋真菌中也有发现, 如从曲霉真菌中分离到的硝基苯酯倍半萜类化合物具有抑制破骨细胞生成的药理活性^[27]。化合物 **1** 是首次从姜黄中分离得到的新颖的硝基取代的没药烷型倍半萜, 但由于含量较少未进行活性研究。本研究成果扩展了对姜

黄倍半萜类成分的认识, 可为今后其倍半萜成分的进一步研究提供借鉴。

实验部分

Bruker-600 核磁共振波谱仪和 Bruker timsTOF 质谱仪 (德国 Bruker 公司); 圆二色光谱仪 (Applied Photophysics Chirascan CD 光谱仪, 英国应用光物理公司); 旋光测定仪 (安东帕 MCP 200 旋光仪); Agilent 1220 型半制备型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); Rotavapor R-205 旋转蒸发仪和 Gradient Former B-687 中压液相色谱仪 (瑞士 Büchi 公司); 半制备型 C18 色谱柱 (250 mm × 10 mm, 5 μm, 月旭科技股份有限公司); 柱层析硅胶 (200~300 目, 烟台江友硅胶开发公司); 层析用聚酰胺树脂 (100~200 目, 成都科隆化学有限公司); 薄层层析硅胶 GF254 (青岛海洋化工厂)。甲醇 (色谱级, 美国 Sigma 公司); 其他所用试剂均为分析纯 (成都市科隆化学有限公司)。

姜黄购于四川新荷花中药饮片有限公司, 经成都中医药大学药用植物研究室高继海教授鉴定为姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎, 标本 (CL-20160803) 保存于成都中医药大学西南特色药材创新药物成分研究所。

1 提取与分离

姜黄饮片 (50 kg) 按照料液比 1:8, 用 95% 乙醇进行 3 次回流提取, 每次提取时间分别为 3、2、1.5 h。在 50 °C 条件下, 将合并的提取液进行减压浓缩, 最终得到 7 kg 的醇提物浸膏。随后, 将醇提物浸膏用热水分散, 按照极性大小的顺序采用石油醚和乙酸乙酯溶剂进行萃取。接着, 将乙酸乙酯萃取液在 50 °C 条件下减压浓缩, 得到乙酸乙酯部位提取物。乙酸乙酯部位提取物经硅胶柱色谱 (150 cm × 22 cm) 分离, 依次使用石油醚-乙酸乙酯系统 (1:0、7:3、4:6、0:1) 常压梯度洗脱, 洗脱液通过薄层色谱 (10 cm × 20 cm) 检视后合并相似洗脱组分, 通过减压浓缩, 共得到 6 个相似流分 (A~F)。流分 D 使用聚酰胺色谱柱 (100 cm × 22 cm), 以乙醇-水体系 (10%、30%、50%、70%、100%) 梯度洗脱得到 5 个流分 (D-1~D-5)。D-3 部分经反相 C18 柱色谱分离, 依次用甲醇-水 (10%~100%) 系统梯度洗脱得到 8 个流分, 分别为 D-3-1~D-3-8。D-3-4 经硅胶柱色谱, 以石油醚-丙酮体系 (400:1~50:1) 梯度洗脱得到 4 个流分 (D-3-4-1~D-3-4-4)。D-3-4-2 (30 mg) 经制备薄层色谱 (石油醚-丙酮, 4:1) 分为 D-3-4-2-1 (12 mg) 和 D-3-4-2-2 (15 mg), 其中 D-3-4-2-1 经半制备高效液相色谱 (85% 甲醇水溶液) 纯化得到化合物 **1** (1.8 mg, $t_R = 14.1$ min), 而 D-3-4-2-2 经半制备高效液相色谱 (85%

甲醇水溶液) 纯化得到化合物**2** (2.1 mg, $t_r = 11.4$ min)。

2 结构鉴定

化合物**1** 无色油状液体, 易溶于甲醇; 比旋度 $[\alpha]_D^{20} +19.0$ (c 0.03, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} ($\log \epsilon$): 200 (3.94), 240 (3.40) nm; IR (KBr) ν_{\max} : 2 923, 2 852, 1 714, 1 539, 1 470, 1 261, 1 101, 1 030, 802 cm^{-1} ; (+)-HR-ESI-MS m/z 284.125 7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (计算值为 284.125 7); ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6) 和 ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) 数据见表 1。

化合物**2** 无色油状液体, 易溶于甲醇; 比旋度 $[\alpha]_D^{20} +64.6$ (c 0.05, MeOH); (+)-HR-ESI-MS m/z 255.135 6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (计算值为 255.135 6); ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6) 和 ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) 数据见表 1。其数据与文献^[28,29]报道一致, 故将化合物**2** 鉴定为 turmeronol A。

作者贡献: 陈福为本文第一作者, 负责成分分离、结构鉴定和论文撰写; 田治浩协助样品粗分离; 吴光翎参与化合物 ECD 计算; 刘菲和熊亮负责实验指导和稿件修改。

利益冲突: 所有作者均声明无利益冲突。

References

- [1] Zhao JN, Tian XJ, Peng C, et al. Strategies of resources protection and high quality development of Sichuan genuine medicinal materials [J]. World Chin Med (世界中医药), 2020, 15: 181-190.
- [2] Li QM. The Study on Discriminative Features of Turmeric and Turmeric Root Tuber and the Formation Mechanism of Genuine Discriminative Features (姜黄、郁金道地性差异及其形成机制研究) [D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2014.
- [3] Li XQ, Suo LX, Zou WJ, et al. General situation of clinical application and pharmacological research of curcuma [J]. Tradit Chin Med J (中医药通报), 2002, 1: 46-48.
- [4] Dai SK, Chen JW. Anti-atherosclerotic mechanism of Typhae "Pollen-Rhizoma" *Curcuma Longae*: a study based on network pharmacology and molecular docking [J]. Hunan J Tradit Chin Med (湖南中医杂志), 2023, 39(4): 150-157.
- [5] Rodrigues FC, Anil Kumar NV, Thakur G. Developments in the anticancer activity of structurally modified curcumin: an up-to-date review [J]. Eur J Med Chem, 2019, 177: 76-104.
- [6] Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 595: 105-125.
- [7] Li BY, Chen JF, Cui T, et al. Vasorelaxant activity and mechanism of essential oil from *Curcuma longa* L. [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2024, 59: 1691-1697.
- [8] Mollazadeh H, Cicero AFG, Blesso CN, et al. Immune modulation by curcumin: the role of interleukin-10 [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59: 89-101.
- [9] Del Prete D, Millán E, Pollastro F, et al. Turmeric sesquiterpenoids: expeditious resolution, comparative bioactivity, and a new bicyclic turmeronoid [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 267-273.
- [10] Wu SH, Zhao LX, Chen YW, et al. Sesquiterpenoids from the endophytic fungus *Trichoderma* sp. PR-35 of *Paeonia delavayi* [J]. Chem Biodivers, 2011, 8: 1717-1723.
- [11] Nishiyama T, Mae T, Kishida H, et al. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53: 959-963.
- [12] Chen M, Chang YY, Huang S, et al. Aromatic-turmerone attenuates LPS-induced neuroinflammation and consequent memory impairment by targeting TLR4-dependent signaling pathway [J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62: 1700281.
- [13] Liu J, Qiao MM, Peng C, et al. Curcumanes E and F, two rare sesquiterpenoids with a dicyclo [3.3.1] nonane moiety, from *Curcuma longa* and their vasorelaxant activities [J]. Front Chem, 2022, 10: 995950.
- [14] Liu Y, Liu F, Qiao MM, et al. Curcumanes A and B, two bicyclic sesquiterpenoids with significant vasorelaxant activity from *Curcuma longa* [J]. Org Lett, 2019, 21: 1197-1201.
- [15] Qiao MM, Liu F, Liu Y, et al. Curcumane C and (+/-)-curcumane D, an unusual *seco*-cadinane sesquiterpenoid and a pair of unusual *nor*-bisabolane enantiomers with significant vasorelaxant activity from *Curcuma longa* [J]. Bioorg Chem, 2019, 92: 103275.
- [16] Hosseini A, Hosseinzadeh H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: a review [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99: 411-421.
- [17] Shu HZ, Peng C, Bu L, et al. Bisabolane-type sesquiterpenoids: structural diversity and biological activity [J]. Phytochemistry, 2021, 192: 112927.
- [18] Song YP, Liu XH, Shi ZZ, et al. Bisabolane, cyclonerane, and harziane derivatives from the marine-alga-endophytic fungus *Trichoderma asperellum* cf44-2 [J]. Phytochemistry, 2018, 152: 45-52.
- [19] Hu S, Ma YL, Guo JM, et al. Bisabolane sesquiterpenes from *Clausena sanki* with their potential anti-inflammatory activities [J]. Nat Prod Res, 2020, 34: 3499-3505.
- [20] Liu L, Liu R, Basnet BB, et al. New phenolic bisabolane sesquiterpenoid derivatives with cytotoxicity from *Aspergillus tennesseensis* [J]. J Antibiot (Tokyo), 2018, 71: 538-542.
- [21] Saji R, Uchio R, Fuwa A, et al. Turmeronols (A and B) from *Curcuma longa* have anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglial cells by reducing NF- κ B signaling [J]. Biosci Microbiota Food Health, 2023, 42: 172-179.
- [22] Okuda-Hanafusa C, Uchio R, Fuwa A, et al. Turmeronol A and turmeronol B from *Curcuma longa* prevent inflammatory mediator production by lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages, partially *via* reduced NF- κ B signaling [J]. Food Funct,

- 2020, 11: 10243.
- [23] Ti H, Mai Z, Wang Z, et al. Bisabolane-type sesquiterpenoids from *Curcuma longa* L. exert anti-influenza and anti-inflammatory activities through NF- κ B/MAPK and RIG-1/STAT1/2 signaling pathways [J]. *Food Funct*, 2021, 12: 6697-6711.
- [24] Akter J, Islam MZ, Takara K, et al. Isolation and structural elucidation of antifungal compounds from *Ryudai gold* (*Curcuma longa*) against *Fusarium solani sensu lato* isolated from American manatee [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2019, 219: 87-94.
- [25] Su YF, Zhang XX, Yang J, et al. Studies on chemical constituents of *Indigofera carlesii* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35: 608-611.
- [26] Al-Barham MB, Al-Jaber HI, Al-Qudah MA, et al. New aristolochic acid and other chemical constituents of *Aristolochia maurorum* growing wild in Jordan [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31: 245-252.
- [27] Tan YH. Effects of a Marine Fungus-Derived Nitrobenzoyl Sesquiterpenoid on RANKL-Induced Osteoclastogenesis and Inflammatory Bone Destruction (海洋真菌来源硝基苯酯倍半萜对RANKL诱导的破骨细胞生成和炎症性骨破坏的影响) [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020.
- [28] Kitahara T, Furusho Y, Mori K. Synthesis of (+)-turmeronol A, an inhibitor of *Soybean Lipoxygenase*, and (+)-*ar*-turmerone [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1993, 57: 1137-1140.
- [29] Zeng YC, Liang JM, Qu GX, et al. Chemical constituents of *Curcuma longa* I: bisabolane sesquiterpenes [J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2007, 17: 238-241, 262.