

双表白术内酯的结构鉴定

王保德 余亦华^a 滕宁宁 蒋山好 朱大元^{*}

(中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室 上海 200031)

(^a中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

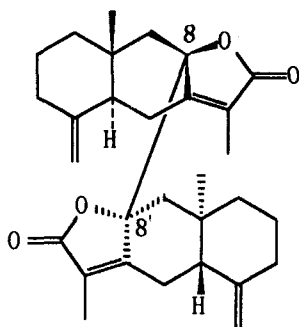
摘要 白术(*Artactylodes macrocephala* Koidz)为有多种生物活性的传统常用中药.从中分得4个已知化合物,另外一个物质的MS,1D和2D NMR表明是类型较为罕见的完全对称的双倍半萜新化合物,命名为双表白术内酯(biepiasterolid).

关键词 白术,双表白术内酯,倍半萜

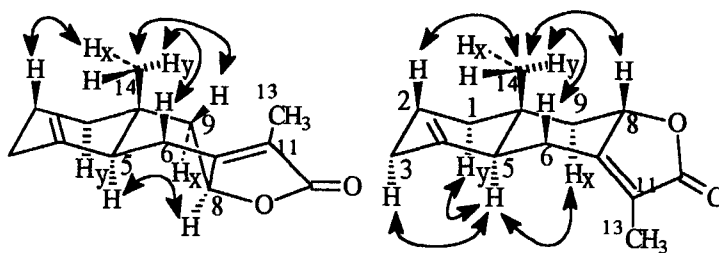
白术(*Atractylodes macrocephala* Koidz)具有健脾益气等功效,用于治疗脾虚少食,胎动不安等症^[1],药理实验表明:有利尿、降低血糖、抗凝血、强壮、抗菌等作用^[2].已有报道^[3~6],指出化合物**3,4,5**为抗炎有效成分^[3].为开发利用这一药用植物资源,本文从白术根茎的石油醚提取部位除分离鉴定4个已知的倍半萜化合物8-epiasterolid **2**,asterolid **3**,8 β -Hydroxyasterolid **4**,8,9-dehydroasterolid **5**^[7]外,又获得一个类型较为罕见的双倍半萜新化合物,命名为双表白术内酯(biepiasterolid) **1**.

1为白色粒状结晶,m.p.203~205℃,高分辨质谱显示分子离子峰 m/z :462.2777,分子式 $C_{30}H_{38}O_4$ (计算值462.2784),不饱和数为12,基峰 m/z :231,质量数为分子量一半,用B/E联动扫描(Linked Scan)法测得的亚稳离子峰 m/z :231,为分子离子峰的子离子峰.¹H和¹³C NMR分别显示19个氢和15个碳,各为分子式一半,可以推定是一个完全对称双倍半萜分子结构.

1D NMR及HMQC HMBC显示有角甲基(CH_3 , δ_H :0.49s, δ_C :19.1q),烯甲基($=C-CH_3$, δ_H :1.77d, δ_C :8.7q),末端双键($>C=CH_2$, δ_H :4.62brs;4.86brs, δ_C :107.2t;148.2s, ν_{max} :



图式 1 双表白术内酯 **1**

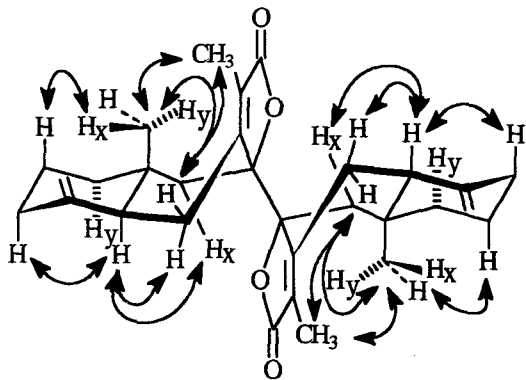


图式 2a 8-epiasterolid **2** NOESY 图式 2b asterolid **3** NOESY

^{*} 男,60岁,教授,博士生导师

收稿日期:1998-11-30,修稿日期:1999-1-12,定稿日期:1999-02-10

1641; 881 cm^{-1}), 酯(COOC δ_{C} : 89.3s; 172.7s, ν_{max} : 1766 cm^{-1}), 和明显与酯共轭的双键($>\text{C}=\text{C}$ $<\delta_{\text{C}}$: 125.5s; 163.4s, ν_{max} : 1668 cm^{-1})存在. 这些特征结合生源提示与前述 4 个已知的白术内酯类化合物有相同的骨架^[7]. 此外 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 指出与已知化合物 **2, 3** 相比整个分子的自旋体系相似, 只有 8 位上无质子存在, 成为一个 sp^3 杂化的季碳(δ_{C} : 89.3s) (NMR 数据见表 1), 因而该分子是一个 8-8' 相联的双倍半萜分子结构(图式 1), 这个结论与高分辨质谱证得的元素组成和不饱和度相一致. 有意义的是在相同骨架的化合物 **2, 3**(图式 2a, 2b)中未发现 13, 14 位两个甲基间有 NOESY 相关, 而该化合物 **1** 中有 NOESY(图式 3)相关, 因而阐明 **1** 中间六元环只能为 7, 10 位翘头的船式构象. 究其原因 2 个倍半萜分子自聚后, 为使分子内的空间位阻减少, 导致中间六元环与同样为船式构象的化合物 **2** 有显著的不同. 此外 14 位甲基在化合物 **3, 2, 1** 中 δ_{H} 分别为 0.88, 0.66, 0.49 (表 1), 逐步移向更高场, 这与三者 NOESY 研究所得的空间构象上, $\Delta^{7,11}$ 逐步翘起使 14 位甲基靠拢该双键上方的结论获得进一步证明, 由此确认了化合物 **1** 的立体结构. 换言之化合物 **1** 的结构即为化合物 **2**, 8 位自聚的二聚体(图式 3).

图式 3 双表白术内酯 **1** NOESY表 1 NMR 数据表 (CDCl_3)

位置	biepiasterolid 1				8-epiasterolid 2		asterolid 3	
	δ_{H}	HMQC(δ_{C})	$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY	HMBC	δ_{H}	HMQC(δ_{C})	δ_{H}	HMQC(δ_{C})
1a	1.4 ~ 1.65	42.3(CH_2)			1.4 ~ 1.7	42.8(CH_2)	1.30, ddd	40.9(CH_2)
1e	1.4 ~ 1.65				1.4 ~ 1.7		1.5 ~ 1.66	
2a	1.4 ~ 1.65	22.9(CH_2)			1.4 ~ 1.7	23.4(CH_2)	1.5 ~ 1.66	22.4(CH_2)
2e	1.4 ~ 1.65				1.4 ~ 1.7		1.5 ~ 1.66	
3a	2.08, ddm	36.7(CH_2)	2a, 2e, 3e, 15a, 15b	1, 4, 15	2.01, ddd	36.5(CH_2)	1.96, ddd	36.3(CH_2)
3e	2.34, dm		2a, 2e, 3a	1, 4, 15	2.38, m		2.36, dm	
4		148.2(C)				147.9(C)		148.5(C)
5	2.81, dd	42.8(CH)	6 α , 6 β , 15a, 15b	3, 4, 6, 9, 10, 14, 15	2.40, m	42.8(CH)	1.83, dm	50.0(CH)
6 α	2.18, ddq	24.9(CH_2)	5, 6 β , 13	5, 7, 10, 11	2.57, dm	24.7(CH_2)	2.71, dd	25.7(CH_2)
6 β	2.63, dd		5, 6 α	4, 5, 7, 8, 11	2.68, dd		2.28, ddm	
7		163.4(C)				162.0(C)		162.5(C)
8		89.3(C)			5.04, ddq	77.5(CH)	4.82, ddm	78.0(CH)
9 α	2.31, d	47.2(CH_2)	9 β	5, 7, 8, 10, 14	2.24, dd	44.4(CH_2)	1.11, dd	47.6(CH_2)
9 β	2.00, d		9 α , 14	5, 7, 8, 10, 14	1.35, dd		2.29, dd	
10		36.9(CH)				35.6(C)		37.0(C)
11		125.5(C)				121.2(C)		120.2(C)
12		172.7(C)				175.2(C)		174.8(C)
13	1.77, d	8.7(CH_3)	6 α	6, 7, 8, 11, 12	1.83, dd	8.5(CH_3)	1.80, dd	8.2(CH_3)
14	0.49, s	19.1(CH_3)	1 α , 9 β	9, 10	0.66, s	21.3(CH_3)	0.88, s	16.4(CH_3)
15a	4.62, d	107.2(CH_2)		3, 4, 5	4.64, d	108.1(CH_2)	4.59, d	106.9(CH_2)
15b	4.86, d			3, 5	4.89, d		4.85, d	

表 1 中的数据归属均有 1D 及 2D NMR 决定.有意义的是 ^1H NMR 上有其特别处:化合物 **2** 和 **3** 的 13 位甲基均与 6 位中的一个及 8 位质子偶合成 dd 峰,当 8 位质子消失,**1** 则转化为 d 峰.14 位甲基虽然在 ^1H NMR 上表现为一个单一的尖峰,在 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 上却均有两个相关点,原因在于 14 位甲基的优势构象上有两个质子(见图式 2,图式 3 以 H_x 和 H_y 示意)分别与 1α 位和 9α 位质子形成 W 耦合.特别要加以阐明的是由于化合物 **1,2,3** 中间环的构象三者差异显著,从而导致相关质子化学位移的明显不同(见表 1).

1 实验

1.1 仪器与试剂

熔点用 Fisher-Johns 显微熔点测定仪测定,温度未校正.红外用 Nicolet Magna FTIR 750 型,KBr 压片.核磁共振用 Bruker DRX-400.低分辨质谱、高分辨质谱用 MAT-95.柱层析硅胶(200~300mesh)青岛海洋化工厂产品.薄层层析以石油醚-乙酸乙酯展开,碘缸显色.

1.2 提取分离

取浙江杭州炒白术的根茎粗粉 2kg,用石油醚经超声波振荡提取 6 次,浓缩合并后得浸膏 40g,硅胶柱层析用石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱得 5 个结晶.其中主量倍半萜 asterolid 母液经反复层析后在同一流分中得化合物 **1,3**.颗粒状 **1** 与一针状结晶共存,用人工方法挑出颗粒状得 15mg,针状,鉴定后为化合物 **3**.

1.3 化合物鉴定

化合物 **1** 无色颗粒状结晶, m. p. $203 \sim 205^\circ\text{C}$ (石油醚-乙酸乙酯). HRMS m/z : 462.2777. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4$. ν_{\max} : 1766, 1668, 1641, 1433, 1018, 881 cm^{-1} . NMR 数据见表 1. EIMS m/z : 462 (M^+), 232, 231 (100), 163.

化合物 **2** 无色针状结晶, m. p. $99 \sim 104^\circ\text{C}$ (石油醚-乙酸乙酯). ν_{\max} : 1743, 1681, 1641, 1087, 1022, 881 cm^{-1} . NMR 数据见表 1. EIMS m/z : 232 (M^+ , 100), 217, 204, 190, 189, 93.

化合物 **3** 无色针状结晶, m. p. $124 \sim 125^\circ\text{C}$ (石油醚-乙酸乙酯). ν_{\max} : 1741, 1683, 1649, 1093, 1035, 902 cm^{-1} . NMR 数据见表 1. EIMS m/z : 232 (M^+ , 100), 217, 204, 190, 189, 93.

References

- 1 Pharmacopeia Commission of Ministry of Public Health, People's Republic of China, "Pharmacopeia of People's Republic of China", Sec. 1, The People's Medical Publishing House, Beijing, **1985**, p. 81 (in Chinese).
- 2 Jiangsu New Medical College, "The Dictionary of Traditional Chinese Medicine", Shanghai Science and Technology Press, **1977**, p. 671 (in Chinese).
- 3 K. Endo, T. Taguchi, F. Taguchi, H. Hikino, J. Yamahara, H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, 27, 2954.
- 4 LIU Guo - Sheng, *Acta Botanica Sinica*, **1980**, 22, 395 (in Chinese).
- 5 HUANG Bao - Shan, SUN Jian - Shu, CHEN Zhong - Liang, *Acta Botanica Sinica*, **1992**, 31, 614 (in Chinese).
- 6 ZHANG Hong - Gui, ZHANG Hong, WU Guang - Xuan, SONG Feng - Rui, SHI Mi - Wu, HE Ping, *J. Norman Bethune Univ. of Med. Sci.*, **1993**, 19, 560 (in Chinese).
- 7 F. Bohlmann, L. N. Dutta, W. Knauf, H. Robinson, R. M. King, *Phytochemistry*, **1980**, 19, 433.

Structural Elucidation of Biepiasterolid

WANG Bao - De YU Yi - Hua^a TENG Ning - NingJIANG Shan - Hao ZHU Da - Yuan^{*}

(State Key Laboratory of New Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200031)

(^aShanghai Institute of Organic Chemistry, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200032)

Abstract Atractylodes macrocephala koidz has been widely used in traditional Chinese medicine due to its various bioactivities. Five compounds have been isolated from the its rhizoma and structurally characterized by MS and NMR. One of them is a new bisesquiterpene of an unusual complete symmetry, named biepiasterolid.

Keywords atractylodes macrocephala, biepiasterolid, sesquiterpene

(Ed. XIE Hui - Qin)