

· 天然药物化学 ·

大头兔耳风脂溶性成分研究

徐希科, 柳润辉, 单磊, 苏娟, 李慧梁, 沈云亨 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 研究大头兔耳风 *A insliaea macrocephala* (Franch)全草的化学成分。方法 采用萃取、硅胶柱色谱、凝胶柱色谱等方法对大头兔耳风乙醇提取物的石油醚萃取部位进行分离;利用 R 、 1H -NMR、 ^{13}C -NMR、MS等光谱技术进行结构鉴定。结果 从大头兔耳风乙醇提取物的石油醚萃取部位中分离并鉴定了 6个化合物,分别为西米杜鹃醇(1),豆甾醇(2), Bis (2-ethylhexyl) phthalate (3), 正十八烷酸(4), 2-羟基亚麻酸(5), 9-十八碳烯酸甘油三酯(6)。结论 化合物(1)~(6)均为首次从本植物中分离得到。

[关键词] 大头兔耳风;化学成分

[中图分类号] R284 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)01-0050-03

Studies on the chemical constituents of *A insliaea macrocephala*

XU Xi-ke, LU Run-hui, SHAN Lei, SU Juan, LI Hui-liang, SHEN Yun-heng (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To study the chemical constituents of *A insliaea macrocephala* (Franch). **Methods** The isolation and purification were carried out by extraction, silica gel and Sephadex LH-20 column chromatography. The compounds were identified on the basis of spectral analysis, including R , 1H -NMR, ^{13}C -NMR and MS. **Results** Six compounds were obtained from petrol ether fraction of ethanol extract of *A insliaea macrocephala* and their structures were determined as simiarenol (1), stigmaterol (2), Bis (2-ethylhexyl) phthalate (3), octadecanoic acid (4), 2-hydroxy-linolenic acid (5), glycerol-tri-9-octadecenoate (6). **Conclusion** Compounds (1)~(6) were isolated from this plant for the first time.

[Key words] *A insliaea macrocephala* (Franch); chemical constituents

兔耳风属 (*A insliaea* DC) 植物是菊科 (*Compositae*) 帚菊木族 (*Mutisieae* Cass)中的一属,全世界约有 70种,分布于亚洲东南部。我国有 44种,4个变种,除 1种产于东北外,其余均产于长江流域及其以南各省区^[1]。兔耳风属植物药用种类较多,其中有 20余种该属植物入药,广泛用于治疗感冒咳嗽、风湿痹痛、跌打损伤、活血止血、肠炎痢疾、咽喉炎、泌尿系统及妇科疾病等症^[2]。自 1982年日本学者开始对本属植物进行研究以来,各国学者主要对本属几种常见药用植物进行了研究,如杏香兔耳风、心叶兔耳风、云南兔耳风等。该属植物含有多种类型的化学成分,主要为倍半萜内酯及其苷类成分,此外还有三萜、黄酮、甾醇、酚酸、长链脂肪酸及挥发油等类成分。本课题组自 2006年开始对我国产兔耳风属植物进行较为深入系统的研究。

大头兔耳风 *A insliaea macrocephala* (Franch) 在我国分布于云南西北部和四川西南部一带,生于山

坡林缘、针叶林下或山脊灌木丛中。到目前为止,仅有本课题组对该植物进行了研究。我们对大头兔耳风全草进行系统的化学成分研究,从其乙醇提取物的石油醚萃取部位中共分离鉴定了 6个化合物,分别为西米杜鹃醇(1),豆甾醇(2), Bis (2-ethylhexyl) phthalate (3), 正十八烷酸(4), 2-羟基亚麻酸(5), 9-十八碳烯酸甘油三酯(6)。化合物(1)~(6)均为首次从该植物中分离得到。

1 仪器和材料

RY-2型电热熔点测定仪(温度未经校正)为天津分析仪器厂生产;Bruker Vector 22型红外分析仪;Bruker DRX-500型核磁共振仪(TMS为内标);Varian MAT-212质谱仪;薄层色谱及柱色谱所用硅胶均为中国青岛海洋化工集团公司生产;Sephadex LH-20为法玛西亚生物技术(上海)有限公司生产。化学试剂均为分析纯。

药材于 2006年 7月采集于云南丽江巴谷,经中国科学院昆明植物研究所谢立山研究员鉴定为大头兔耳风 *A insliaea macrocephala* (Franch) Tseng 的全

[作者简介] 徐希科(1974-),男,实验师,硕士研究生。Tel: (021) 81871245, E-mail: xkxu@smmu.edu.cn

[通讯作者] 柳润辉. E-mail: yliuh@126.com.

草。标本存放于第二军医大学药学院天然药物化学教研室。

2 提取分离

大头兔耳风干燥全草(12 kg)粉碎后用 80%乙醇回流提取三次,每次 1.5 h。合并三次提取液,减压回收乙醇至干,加 10 L 水混悬,过滤,滤液分别用 10 L 石油醚、乙酸乙酯和正丁醇萃取三次,回收溶剂后分别得到石油醚萃取部分 200 g,乙酸乙酯萃取部分 80 g,正丁醇萃取部分 50 g。石油醚萃取部分 100 g 经正相硅胶柱色谱,以石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱得到不同部位,其中石油醚:乙酸乙酯 20:1、10:1 和 5:1 部位继续经正相硅胶及 Sephadex LH-20 柱色谱反复纯化得化合物(1)~(6)。

3 结构鉴定

化合物 1 无色针晶(CHCl_3); ESI-MS m/z : 449 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) : 5.63 (1H, $J=6.5$ Hz, H-11), 3.47 (1H, dd, $J=11.5$, 4.3 Hz, H-3), 1.13, 1.08, 1.05, 0.97, 0.92, 0.78 (各 3H, s, 6 \times CH_3), 0.83 (6H, d, $J=6.3$ Hz, H-29, H-30); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) : 142.0 (C-9), 122.0 (C-11), 76.3 (C-3), 51.7, 50.2, 44.3, 42.8, 40.8, 39.3, 38.6, 35.4, 34.8, 34.1, 30.8, 29.3, 29.1, 29.0, 27.8, 25.5, 24.3, 24.1, 22.9, 21.9, 19.9, 18.1, 17.9, 16.1, 15.7, 15.0。综合数据分析并结合文献报道^[3], 化合物 1 鉴定为西米杜鹃醇。

化合物 2 白色针晶,易溶于氯仿, m. p. 153 ~ 155。将化合物 2 与对照品豆甾醇同板薄层板,用 3 种不同展开剂(石油醚:乙酸乙酯 5:1、3:1; 氯仿:甲醇 30:1)展开,二者的 R_f 值相同; EIMS m/z : 412 (M^+); $\text{R}(\text{KBr})$: 3358 ($-\text{OH}$), 2934, 2866, 1638, 1459, 1381, 1191, 1133, 1089, 1056, 1022, 969, 837, 800, 591 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz)、 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) 谱数据与文献^[4]报道的豆甾醇数据一致,故鉴定化合物 2 为豆甾醇。

化合物 3 无色油状; ESI-MS m/z : 413 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) : 7.71 (2H, dd, $J=6.6$, 4.3 Hz, H-2), 7.56 (2H, dd, $J=5.7$, 3.4 Hz, H-3), 4.26 (4H, d, $J=6.5$ Hz, H-1), 1.71 (2H, Eli, H-2), 1.47~1.65 (16H, Eli, H-3, 4, 5, 7), 0.97 (6H, t, $J=7.2$ Hz, H-8), 0.84 (6H, t, $J=7.6$ Hz, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) : 167.7 (CO), 132.5 (C-1), 130.8 (C-3), 128.8 (C-2), 68.1 (C-1), 38.7 (C-2), 30.4

(C-3), 28.9 (C-4), 23.7 (C-7), 23.0 (C-5), 14.0 (C-6), 10.9 (C-8)。综合数据分析并结合文献报道^[5], 化合物 3 鉴定为 Bis (2-ethylhexyl) phthalate。

化合物 4 白色粉末; $\text{R}(\text{KBr})$: 3443, 2965, 2850, 1720, 720 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 285.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。综合数据分析并结合文献报道^[6], 化合物 4 鉴定为正十八烷酸。

化合物 5 无色油状; ESI-MS m/z : 293 $[\text{M} - \text{H}]^-$; $^1\text{H-NMR}$ 中 11.37 (1H, brs) 为羧基质子信号; 5.35~6.52 (6H, m) 为三个双键上烯质子信号。提示化合物 5 为一个含有三个双键的不饱和脂肪酸, 根据 MS 数据推断该化合物可能为十八碳烯酸的衍生物。将化合物 5 的光谱数据与文献报道^[7]的

亚麻酸的数据比较, 发现二者数据基本一致, 仅化合物 5 中多了一个羟基信号。化合物 5 的 $^1\text{H-NMR}$ 中 4.22 (1H, dd, $J=12.5$, 6.3 Hz) 为氧取代碳上质子信号, 其偶合常数表明该质子邻位有 2 个质子, 且该质子为手性碳上质子。根据 亚麻酸的结构最终推断羟基是取代在 2 位上的。其光谱数据如下: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) : 11.37 (1H, brs, $-\text{COOH}$), 5.35~6.52 (6H, m, H-9, 10, 12, 13, 15, 16), 4.22 (1H, dd, $J=12.5$, 6.3 Hz, H-2), 2.34 (4H, t, $J=7.5$ Hz, H-11, 14), 2.04 (4H, m, H-8, 17), 1.60 (2H, m, H-3), 1.32 (8H, m, H-4, 5, 6, 7), 0.98 (3H, t, $J=7.5$ Hz, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : 179.2 (C-1), 135.2 (C-2), 134.9 (C-9), 132.9 (C-16), 132.2 (C-12), 127.8 (C-13), 125.9 (C-15), 123.7 (C-10), 33.9 (C-6), 32.1 (C-7), 29.4 (C-5), 29.0 (C-4), 28.4 (C-8), 27.6 (C-14), 24.6 (C-11), 22.6 (C-3), 20.7 (C-17), 14.2 (C-18)。综合数据分析, 推断化合物 5 鉴定为 2 羟基亚麻酸。

化合物 6 无色蜡状; ESI-MS m/z : 885 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) : 5.38 (6H, m, H-9, 10), 5.27 (1H, m, H-B), 4.30 (2H, dd, $J=12.0$, 5.3 Hz, H-A), 4.14 (2H, dd, $J=12.5$, 5.7 Hz, H-A'), 2.77 (6H, t, $J=6.0$ Hz, H-2), 2.04 (12H, m, H-8, 11), 1.60 (6H, m, H-3), 1.32 (8H, m, H-4, 5, 6, 7), 1.27 (36H, m, H-12, 13, 14, 15, 16, 17), 0.88 (9H, t, $J=7.5$ Hz, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : 173.1, 172.7, 130.1, 129.9, 128.0, 127.8, 68.8, 62.0, 34.1, 33.9, 31.9, 31.5, 29.7, 29.6, 29.3, 29.1, (下转第 54 页)

12), 42.41 (C-13), 55.91 (C-14), 24.14 (C-15), 28.56 (C-16), 55.96 (C-17), 12.10 (C-18), 19.52 (C-19), 32.70 (C-20), 19.00 (C-21), 37.5 (C-22), 24.6 (C-23), 39.2 (C-24), 28.1 (C-25), 22.37 (C-26), 22.53 (C-27)。以上数据与文献^[8]报道的数据基本一致,因此鉴定化合物为胆甾-4烯-6-羟基-3-酮(图1)。

2.4 化合物的结构鉴定 白色粉末, Libermann-Burchard反应呈阳性,提示为甾体类化合物。ESI-MS(m/z)给出准分子离子峰 m/z : 411 $[M-H]^+$,示相对分子质量为412。结合¹³CNMR推测分子式为C₂₈H₄₄O₂,¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) 1.75-2.01 (2H, m, H-1), 2.35-2.48 (2H, m, H-2), 5.83 (1H, m, H-4), 4.35 (1H, m, H-6), 1.22-1.98 (2H, m, H-7), 1.93 (2H, m, H-8), 0.91 (1H, m, H-9), 1.50 (2H, m, H-11), 1.12 (2H, m, H-12), 1.02 (1H, m, H-14), 1.24 (2H, m, H-15), 1.29 (2H, m, H-16), 1.12 (1H, m, H-17), 0.68 (3H, m, H-18), 1.35 (3H, m, H-19), 1.36 (1H, m, H-20), 0.80 (3H, d, H-21), 1.25 (2H, m, H-22), 1.17 (2H, m, H-23), 1.03 (2H, m, H-24), 1.52 (1H, m, H-25), 1.06 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-26), 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-27), 4.67 (1H, br, H-28a), 4.75 (1H, br, H-28b)。¹³CNMR(125 MHz, CDCl₃) 37.09 (C-1), 34.28 (C-2), 200.44 (C-3), 126.33 (C-4), 168.47 (C-5), 27.0 (C-6), 38.51 (C-7), 29.71 (C-8), 53.62 (C-9), 38.00 (C-10), 20.97 (C-11), 39.50 (C-12), 42.41 (C-13), 55.91 (C-14), 24.14 (C-15), 28.56 (C-16), 55.96 (C-17), 12.10 (C-

18), 19.82 (C-19), 36.12 (C-20), 19.03 (C-21), 35.06 (C-22), 31.38 (C-23), 157.20 (C-24), 34.1 (C-25), 22.37 (C-26), 22.53 (C-27), 106.38 (C-28)。以上数据与文献^[9]报道的数据基本一致,因此鉴定化合物为麦角甾-4,24(28)-二烯-6-羟基-3-酮(图1)。

【参考文献】

- [1] Blunt JW, Copp BR, Hua WP, *et al* Marine natural products [J]. Nat Prod Rep, 2009, 26: 170.
- [2] Charan RD, Garson MJ, Breton M, *et al* Haliclonyclamines A and B, cytotoxic alkaloids from the Tropical Marine Sponge *Haliclona* sp [J]. Tetrahedron, 1996, 52: 9111.
- [3] Baker BJ, Scheuer PJ, Shooley JN. Papuanine. An antifungal pentacyclic alkaloid from a marine sponge *Haliclona* sp [J]. J Am Chem Soc. 1988, 110: 965.
- [4] Fusetani N, Yasumuro K, Matsunaga S. Haliclonyclamines A and B, cytotoxic macrocyclic alkaloids from a sponge of the genus *Haliclona* [J]. Tetrahedron Lett. 1989, 30: 6891.
- [5] Sakai R, Kohmoto S, Higa T. Manzamine B and C, two novel alkaloids from the sponge *Haliclona* sp [J]. Tetrahedron Lett, 1987, 28: 5493.
- [6] Yu SJ, Deng ZW, Proksch P, *et al* Oculatol, oculatolide, and A-nor Sterols from the Sponge *Haliclona oculata* [J]. J Nat Prod, 2006, 69 (9): 1330.
- [7] Sakai R, Higa T, Jefford CW, *et al* Manzamine A, a novel anti-tumor alkaloid from a sponge [J]. J Am Chem Soc, 1986, 118: 6404.
- [8] Bultel-Ponce V, Etahiri S, Guyot M. New ketosteroids from the red alga *Hypnea musciformis* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12: 1715.
- [9] Li LY, Deng ZW, Fu HZ, *et al* 6-Hydroxy-4-en-3-one sterols from the marine sponge *Briochoto biotulata* [J]. J Asia Nat Prod Res, 2005, 7(2): 115.

[收稿日期] 2009-03-26

[修回日期] 2009-08-01

(上接第 51 页)

29.0, 27.1, 25.6, 24.8, 22.6, 22.5, 14.0。综合分析并结合文献报道^[8], 化合物 6 鉴定为 9-十八碳烯酸甘油三酯。

【参考文献】

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 第七十九卷, 北京: 科学出版社, 1996: 23.
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1977: 1410, 1433.
- [3] 章小丽, 余正文, 郭芳琴, 等. 大驳骨化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(2): 131.
- [4] Zhang WD, Kong DY, Li HT, *et al* A new glycoside from *Eri-*

etion breviscapus [J]. Chin Chem Lett, 1999, 10(2): 125.

- [5] 赵友兴, 李承森, 罗晓东, 等. 上新世云南铁杉木化石的化学成分 [J]. 云南植物研究, 2007, 29(3): 367.
- [6] 刘睿, 顾谦群, 崔承彬, 等. 密脉鹅掌柴的化学成分及其抗肿瘤活性 [J]. 中草药, 2005, 36(3): 328.
- [7] 杨倩, 王四旺, 王剑波, 等. 椒目中 亚麻酸的提取与鉴定 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(4): 318.
- [8] Marcel SF, Lie KJ, Lam CC. ¹H-Nuclear magnetic resonance spectroscopic studies of saturated, acetylenic and ethylenic triacylglycerols [J]. Chemistry and Physics of Lipids, 1995, 77: 151.

[收稿日期] 2009-06-26

[修回日期] 2009-07-28