维普资讯 http://www.cqvip.com

2003年第23卷
第3期，270～273

有机化学
Chinese Journal of Organic Chemistry

Vol. 23, 2003
No. 3, 270～273

·研究论文·

冬凌草中的新对映－贝壳杉烷二萜化合物

韩全斌　梅双喜　姜　北　赵爱华　孙汉董*
（中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源国家重点实验室　昆明 650204）

摘要　对河南省济源地区产冬凌草[*Isodon rubescens*（Hemsl.）Hara]再次进行了深入的研究，从其叶的乙酸乙酯提取物中分离得到了16个化合物，其中**1**和**2**为两个新的7,20-环氧－对映－贝壳杉烷类二萜化合物，其结构通过波谱分析确定为16(*S*)-羟甲基-1α,6β,7β,11β-四羟基-7α,20-环氧－对映－贝壳杉烷-15-酮(**1**)和16(*R*)-羟甲基-1α,6β,7β,14β-四羟基-7α,20-环氧－对映－贝壳杉烷-15-酮(**2**)，分别命名为冬凌草己素(**1**)和庚素(**2**)；其余的已知化合物分别鉴定为lasiodonin (**3**)，冬凌草甲素(oridonin, **4**)，乙素(ponicidin)，丙素(rubescensin C)，丁素(rubescensin D)，牛尾草丙素(rabdoternin C)，荛花香茶菜乙素(wikstroemioidin B)，enmenol-1α-*O*-β-*D*-glucoside，enmenol，胡麻素(pedalitin)，水杨酸，乌索酸，β-谷甾醇和胡萝卜甙.

关键词　冬凌草，唇形科，对映－贝壳杉烷二萜化合物，冬凌草己素和庚素

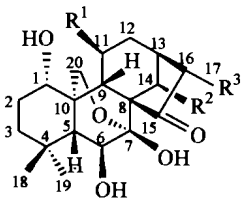
New *ent*-Kaurane Diterpenoids from *Isodon rubescens*

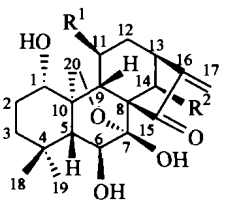
HAN, Quan-Bin　MEI, Shuang-Xi　JIANG, Bei　ZHAO, Ai-Hua　SUN, Han-Dong*
(*State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204*)

Abstract　Two new *ent*-kaurane diterpenoids, 16(*S*)-hydroxymethyl-1α,6β,7β,11β-tetrahydroxy-7α,20-epoxy-*ent*-kauran-15-one (**1**) and 16(*R*)-hydroxymethyl-1α,6β,7β,14β-tetrahydroxy-7α,20-epoxy-*ent*-kauran-15-one (**2**), named rubescensins F (**1**) and G (**2**), respectively, were isolated from the EtOAc extract of the dried leaves of *Isodon rubescens* (Hemsl.) Hara collected in Jiyuan Prefecture, Henan Province, together with fourteen known compounds lasiodonin (**3**), oridonin (**4**), ponicidin, rubescensins C and D, rabdoternin C, wikstroemioidin B, enmenol-1α-*O*-β-*D*-glucoside, enmenol, pedalitin, salicylic acid, ursolic acid, β-sitosterol and daucosterol. Their structures were determined on the basis of spectral data.

Keywords　*Isodon rubescens*, Labiatae, *ent*-kaurane diterpenoids, rubescensins F and G

唇形科香茶菜属植物冬凌草[*Isodon rubescens*(Hemsl.) Hara]作为抗菌消炎、抗肿瘤的传统草药在民间广泛应用，曾经被收入1977年版《中国药典》.香茶菜属植物富含对映－贝壳杉烷类二萜化合物.至今前人从不同地区产的冬凌草中已分离鉴定了20多个二萜化合物[1～17].近来，我们对河南省济源地区产冬凌草再次进行了深入的研究，从其叶的乙酸乙酯提取物中分离鉴定出16个化合物，其中化合物**1**和**2**为新的对映－贝壳杉烷二萜化合物，分别命名为冬凌草己素(**1**)和庚素(**2**).本文报道了该两个新化合物的结构以及首次完整地报道化合物lasiodonin (**3**)的 ^{13}C NMR数据.





1: R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = β-CH_2OH
2: R^1 = H, R^2 = OH, R^3 = α-CH_2OH
3: R^1 = OH, R^2 = H
4: R^1 = H, R^2 = OH

* E-mail: hdsun@mail.kib.ac.cn; Tel.: 86-871-5223251; Fax: 86-871-5216343.
Received May 6, 2002; revised September 9, 2002; accepted September 24, 2002.

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 结果与讨论

冬凌草己素(**1**),白色无定形粉末,HREI-MS 确定其分子式为 $C_{20}H_{30}O_7$(实验值 382.1996,计算值 382.1992),不饱和度为 6.其^{13}C NMR 和 DEPT 谱表明化合物 **1** 有两个甲基(C-18 和 C-19)、六个亚甲基(C-2, C-3, C-12, C-14, C-17 和 C-20)、七个次甲基(C-1, C-5, C-6, C-9, C-11, C-13 和 C-16)、四个季碳(C-4, C-7, C-8 和 C-10)和一个酮羰基碳(C-15),为一具有 C_7-O-C_{20}环氧环的对映-贝壳杉烷类二萜化合物.该化合物的^{1}H NMR 和^{13}C NMR 波谱数据与同时得到的已知化合物 lasiodonin (**3**)非常相似,经仔细比较化合物 **1** 和 **3** 的^{13}C NMR 波谱数据(见表 1),其主要差别是 D 环的取代基团.化合物 **3** 在 D 环上有一个环外双键,而 **1** 的 NMR 数据显示没有环外双键的存在,代之以存在一个次甲基(δ 61.3)和一个羟甲基(δ 58.4)碳的信号.在 **1** 的^{1}H-^{1}H COSY 谱中表明,位于 δ 3.06 的次甲基(δ 61.3)的质子与位于 δ 2.49 的另一个次甲基(δ 29.7, C-13)的质子有明显的相关信号,同时还与位于 δ 4.35 和 4.18 的上述羟甲基的质子有明显相关信号,因此,上述次甲基和羟甲基应分别归属为 C-16 和 C-17 位.在 HMBC 实验中的测定结果也证实了这一推论(图 1).另外,在 ROESY 谱中 H-17 质子与 H-9β 和 H-12β 质子,H-16α 质子与 H-13α 质子有明显的 NOE 相关效应(图 1),因此,C-17 位的羟甲基的相对构型为 β-取向.综上所述,**1** 的结构被确定为 16(*S*)-羟甲基-1α,6β,7β,11β-四羟基-7α,20-环氧-对映-贝壳杉烷-15-酮.

表 1 化合物 **1**~**4** 的^{13}C NMR 数据

Table 1 ^{13}C NMR data of compounds **1**~**4**

Carbon	1	2	3	4
1	74.3 (d)	75.3 (d)	74.6 (d)	74.9 (d)
2	28.3 (t)	31.2 (t)	28.6 (t)	30.6 (t)
3	39.8 (t)	39.4 (t)	39.1 (t)	39.4 (t)
4	34.2 (s)	33.9 (s)	34.4 (s)	34.1 (s)
5	61.5 (d)	60.7 (d)	61.0 (d)	60.6 (d)
6	73.2 (d)	73.2 (d)	73.4 (d)	73.5 (d)
7	95.6 (s)	98.1 (s)	95.8 (s)	98.5 (s)
8	61.4 (s)	63.4 (s)	60.3 (s)	63.0 (s)
9	58.2 (d)	53.5 (d)	57.8 (d)	54.3 (d)
10	42.5 (s)	41.6 (s)	42.9 (s)	41.8 (s)
11	63.4 (d)	20.2 (t)	63.2 (d)	20.4 (t)
12	30.5 (t)	30.5 (t)	39.9 (t)	31.0 (t)
13	29.7 (d)	38.9 (d)	35.1 (d)	44.0 (d)
14	29.3 (t)	74.8 (d)	27.5 (t)	73.2 (d)
15	225.8 (s)	222.2 (s)	210.8 (s)	209.2 (s)
16	61.3 (d)	60.0 (d)	154.0 (s)	153.5 (s)
17	58.4 (t)	63.4 (t)	116.0 (t)	119.0 (t)
18	32.9 (q)	33.4 (q)	33.2 (q)	33.4 (q)
19	22.3 (q)	22.3 (q)	22.7 (q)	22.2 (q)
20	64.6 (t)	63.7 (t)	64.6 (t)	64.0 (t)

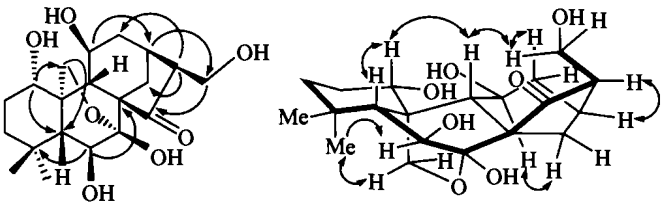


图 1 化合物 **1** 关键的 HMBC 和 ROESY 相关关系

Figure 1 Key HMBC and ROESY correlations of **1**

冬凌草庚素(**2**),也是白色无定形粉末,负的 HRFAB-MS 测定结果与化合物 **1** 一样,其分子式为 $C_{20}H_{30}O_7$(实验值 381.1896,计算值 381.1913),不饱和度为 6.除了化合物 **2** 的 D 环信号以外,同已知化合物冬凌草甲素(**4**)相比,两者的^{1}H NMR 和^{13}C NMR 谱图非常相似(见表 1). **2** 和 **4** 的差别,仅在于 C-16 与 C-17 位,即化合物 **4** 中的环外双键[δ 6.29 和 5.51 (s, each 1H, H-17); δ 153.5, C-16; δ 119.0, C-17]在 **1** 中被一个次甲基[δ 2.88 (overlap, 1H, H-16β); δ 60.0, C-16]和一个羟甲基[δ 4.38~4.40 (m, 2H, H-17); δ 63.4, C-17]所代替.上述结果由 HMBC 测定得到了进一步的证实,如图 2 所示.化合物 **2** 中 C-17 位羟甲基的相对构型,基于在 ROESY 谱中观察到了 H-16β 与 H-12β 以及 H-17 和 H-13α 之间的 NOE 相关效应(见图 2),从而确定为 α-取向.因此,化合物 **2** 的结构被确定为 16(*R*)-羟甲基-1α,6β,7β,14β-四羟基-7α,20-环氧-对映-贝壳杉烷-15-酮.

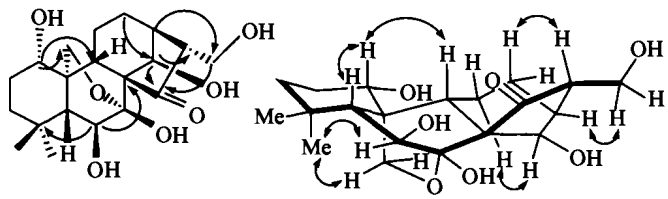


图 2 化合物 **2** 关键的 HMBC 和 ROESY 相关关系

Figure 2 Key HMBC and ROESY correlations of **2**

其余 14 个化合物的结构均通过与文献报道的波谱数据比较或与已知化合物进行 TLC 对照,分别鉴定为:冬凌草甲素(**3**)[18]、乙素[19]、丙素[4]、丁素[5]、lasiodonin (**4**)[18]、牛尾草丙素[12]、enmenol-1α-*O*-β-*D*-glucoside[20]、荛花香茶菜乙素[21]、enmenol[22]、胡麻素、水杨酸、乌索酸、β-谷甾醇和胡萝卜甙.

2 实验

熔点用 XRC-1 型熔点仪测定,未校正;比旋光用 JASCO DIP-370 型旋光仪测定;IR 用 Bio-Rad FtS-135 型仪测定,KBr 压片;UV 用 UV 210A 型仪测定;EIMS 和 HREIMS 用 VG AutoSpec-3000 型仪测定;1D 和 2D NMR 分别用 Bruker AM-400 和 DRX-500 型仪测定,TMS 为内标,C_5D_5N 作溶剂.冬凌草样品于 1999 年 8 月采自河南省济源地区,凭证标本(KIB-99-10-13 Lin)由中国科学院昆明植物研究所林中文教授鉴

维普资讯 http://www.cqvip.com

定,存于该所植物标本馆.

2.1 提取分离

取冬凌草干叶 12.9 kg,粉碎后室温下用70%丙酮浸提3次,每次 15 L.将提取液减压浓缩,过滤,依次用石油醚(5 L×3)和乙酸乙酯(5 L×3)萃取,减压浓缩乙酸乙酯萃取液得固体 424 g.乙酸乙酯萃取物用甲醇溶解,500 g 硅胶拌样,硅胶柱层析(100~200 目,3.0 kg, $CHCl_3$-Me_2CO 梯度洗脱),分段收集得到 9 个洗脱部位(Ⅰ~Ⅸ).部位Ⅰ经硅胶柱层析[petroleum ether-$CHCl_3$(1:1, V:V)洗脱]得到乌索酸(120 mg)、β-谷甾醇(100 mg)和水杨酸(20 mg);部位Ⅱ经过硅胶柱层析[$CHCl_3$-Me_2CO (20:1, V:V)洗脱]得到牛尾草丙素(50 mg);从部位Ⅲ的沉淀物中得到 6.5 g 冬凌草乙素;从Ⅳ部位经重结晶得到冬凌草丁素(10 mg);第Ⅴ部位经硅胶柱层析[1:0~6:4 (V:V) $CHCl_3$-Me_2CO 梯度洗脱]分离得到了胡麻素(1.2 g)、lasiodonin (600 mg)和冬凌草甲素(5.6 g);第Ⅶ部位经反复硅胶柱层析[10:1~8:2 (V:V) $CHCl_3$-MeOH 梯度洗脱]分离得到了胡萝卜甙(200 mg)、冬凌草丙素(1.2 g)、enmenol (80 mg)、荛花香茶菜乙素(20 mg)和 **2** (40 mg);最后,从第Ⅷ部位用同样的方法分离得到了 **1** (55 mg)和 enmenol-1α-*O*-β-*D*-glucoside (85 mg).

2.2 结构鉴定

Rubescensin F (**1**), 白色无定形粉末, m.p. 210~212 ℃; $[\alpha]_D^{19}$ −93.48 (c 0.353, MeOH); UV-vis (MeOH) λ_{max} (log ε): 243.5 (3.84) nm; IR (KBr) ν: 3348, 2932, 2879, 1707, 1652, 1495, 1327, 1276, 1183, 1056, 1024, 970, 685, 638 cm^{-1}; ^1H NMR (C_5D_5N, 400 MHz) δ: 4.78~4.82 (m, 1H, H-11α), 4.66 (d, J=10.0 Hz, 1H, H-20a), 4.40 (d, J=10.0 Hz, 1H, H-20b), 4.34~4.36 (m, 1H, H-17a), 4.24 (overlap, 1H, H-6α), 4.18 (overlap, 1H, H-17b), 4.16 (overlap, 1H, H-1β), 3.04 (overlap, 1H, H-16α), 3.02 (overlap, 1H, H-2α), 2.53~2.54 (m, 1H, H-13α), 2.45~2.47 (m, 1H, H-14α), 2.01~2.03 (m, 1H, H-12β), 1.90 (d, J=8.4 Hz, H-9β), 1.84 (overlap, 1H, H-2β), 1.82 (overlap, 1H, H-12α), 1.46 (d, J=5.2 Hz, 1H, H-5β), 1.40 (d, J=13.0 Hz, 1H, H-3α), 1.33 (d, J=13.0 Hz, 1H, H-3β), 1.20 (overlap, 1H, H-12β), 1.15 (s, 3H, Me-18), 1.06 (s, 3H, Me-19); ^{13}C NMR (C_5D_5N, 100 MHz)数据见表 1; EIMS (70 eV) m/z (%): 382 (M^+, 3), 364 ([M−H_2O]$^+$, 100), 346 ([M−2×H_2O]$^+$, 7), 328 ([M−3×H_2O]$^+$, 5), 285 (6), 259 (6).

Rubescensin G (**2**), 白色无定形粉末, m.p. 207~209 ℃; $[\alpha]_D^{19}$ +83.1 (c 0.320, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ε): 255.5 (4.06), 204 (3.50) nm; IR (KBr) ν: 3303, 2921, 2858, 1723, 1621, 1461, 1368, 1330, 1298, 1179, 1061, 1030, 900, 696, 617, 593 cm^{-1}; ^1H NMR (C_5D_5N, 400 MHz) δ: 6.67 (d, J=10.3 Hz, 1H, OH-6β), 5.24 (s, 1H, H-14α), 4.76 (d, J=9.8 Hz, 1H, H-20a), 4.38~4.40 (m, 2H, H-17), 4.33 (d, J=9.8 Hz, 1H, H-20b), 4.25 (dd, J=10.3, 7.0 Hz, 1H, H-6α), 3.62~3.64 (m, 1H, H-1β), 2.88 (overlap, 1H, H-16β), 2.87 (overlap, 1H, H-13α), 2.46 (overlap, 1H, H-11α), 2.44 (overlap, 1H, H-12α), 2.06~2.08 (m, 1H, H-11β), 1.96~1.98 (m, 1H, H-9β), 1.84 & 1.79 (overlap, each 1H, H-2), 1.64~1.66 (m, 1H, H-12β), 1.44 (d, J=7.0 Hz, H-5β), 1.36 & 1.30 (overlap, each 1H, H-3), 1.28 (s, 3H, Me-18), 1.11 (s, 3H, Me-19); ^{13}C NMR (C_5D_5N, 100 MHz)数据见表 1; (−) FABMS m/z (%): 473 ([M−1+92]$^+$, 50), 381 ([M−1]$^+$, 100), 351 (80), 327 (25).

References

1 Henan Institute of Medical Science, Henan Medical College, Yunnan Institute of Botany, Zhengzhou Chemicopharmaceutical Plant *Chin. Sci. Bull.* **1978**, *23*, 53 (in Chinese).
(河南省医学科学研究所, 河南医学院, 云南省植物研究所, 郑州化学制药厂, 科学通报, **1978**, *23*, 53.)

2 Zhang, T. M.; Chen, Z. Y.; Chao, J. H.; Zhao, Q. Z.; Sun, H. D.; Lin, Z. W. *Chin. Sci. Bull.* **1980**, *25*, 1051 (in Chinese).
(张覃沐, 陈正玉, 晁金华, 赵清治, 孙汉董, 林中文, 科学通报, **1980**, *25*, 1051.)

3 Sun, H. D.; Lin, Z. W.; Qin, C. Q.; Chao, J. H.; Zhao, Q. Z. *Acta Botanica Yunnanica* **1981**, *3*, 95 (in Chinese).
(孙汉董, 林中文, 秦崇秋, 晁金, 赵清治, 云南植物研究, **1981**, *3*, 95.)

4 Sun, H. D.; Chao, J. H.; Lin, Z. W.; Marunaka, T.; Minami, Y.; Fujita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 341.

5 Sun, H. D.; Zhao, Q. Z.; Fujita, T.; Takeda, Y.; Minami, Y.; Maronaka, T.; Lin, Z. W.; Shen, X. Y. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1418.

6 Qin, C. Q.; Liu, C. J.; Li, J. C.; An, X. Z.; Sun, H. D.; Lin, Z. W. *Acta Botanica Yunnanica* **1984**, *6*, 333 (in Chinese).
(秦崇秋, 刘晨江, 李继成, 安新宗, 孙汉董, 林中文, 云南植物研究, **1984**, *6*, 333.)

7 Qin, C. Q.; Li, F. Q.; Li, H. L.; Sun, H. D.; Lin, Z. W. *Acta Botanica Yunnanica* **1986**, *8*, 99 (in Chinese).
(秦崇秋, 李凤琴, 李惠玲, 孙汉董, 林中文, 云南植物研究, **1986**, *8*, 99.)

8 Li, J. C.; Sun, H. D.; Lin, Z. W. *Acta Botanica Yunnanica* **1987**, *9*, 485 (in Chinese).
(李继成, 孙汉董, 林中文, 云南植物研究, **1987**, *9*, 485.)

9 Zheng, X. R.; Gao, Z. Y.; Sun, H. D.; Lin, Z. W. *Acta Botanica Yunnanica* **1984**, *6*, 316 (in Chinese).
(郑新荣, 高增义, 孙汉董, 林中文, 云南植物研究, **1984**, *6*, 316.)

10 Zheng, X. R.; Gao, Z. Y.; Tang, J. Q.; Sun, H. D.; Lin, Z. W. *Acta Botanica Yunnanica* **1986**, *8*, 161 (in Chinese).

维普资讯 http://www.cqvip.com

(郑新荣, 高增义, 唐晋琪, 孙汉董, 林中文, 云南植物研究, **1986**, *8*, 161.)

11 Li, J. C.; Liu, C. J.; Sun, H. D.; Lin, Z. W. *Acta Botanica Yunnanica* **1986**, *8*, 93 (in Chinese).
(李继成, 刘晨江, 孙汉董, 林中文, 云南植物研究, **1986**, *8*, 93.)

12 Takeda, Y.; Takeda, K.; Fujita, T.; Sun, H. D.; Minami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 439.

13 Sun, H. D.; Lin, Z. W.; Fu, J.; Zheng, X. R.; Gao, Z. Y. *Acta Chim. Sinica* **1985**, *43*, 353 (in Chinese).
(孙汉董, 林中文, 付坚, 郑新荣, 高增义, 化学学报, **1985**, *43*, 353.)

14 Sun, H. D.; Pan, L. T.; Lin, Z. W.; Niu, F. D. *Acta Botanica Yunnanica* **1988**, *10*, 325 (in Chinese).
(孙汉董, 潘炉台, 林中文, 钮芳娣, 云南植物研究, **1988**, *10*, 325.)

15 Sun, X. P.; Yue, S. J. *Chin. Trad. Herb. Drugs* **1992**, *23*, 59 (in Chinese).
(孙晓平, 岳松健, 中草药, **1992**, *23*, 59.)

16 Liu, Y. Z.; Hou, J. J.; Wu, Y. J. *Nat. Prod. Res. Dev.* **2000**, *12*, 4 (in Chinese).
(刘延泽, 侯建军, 吴养洁, 天然产物研究与开发, **2000**, *12*, 4.)

17 Li, B. L.; Chen, S. N.; Shi, Z. X.; Tian, X.; Chen, Y. Z. *Chin. Chem. Lett.* **2000**, *11*, 43.

18 Fujita, E.; Fujita, T.; Shibuya, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3153.

19 Takeda, Y.; Fujita, T.; Chen, C. C. *Chem. Lett.* **1982**, 833.

20 Liu, H. M.; Yan, X. B.; Kiuchi, F.; Liu, Z. Z. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 148.

21 Wu, S. H.; Zhang, H. J.; Chen, Y. P.; Lin, Z. W.; Sun, H. D. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 1099.

22 Wang, X. R.; Wang, H. P.; Hu, H. P.; Sun, H. D.; Wang, S. Q.; Ueda, S.; Kuroda, Y.; Fujita, T. *Phytochemistry* **1995**, *38*, 921.

(Y0205067 PAN, B. F.; DONG, H. Z.)