

臭灵丹中四个新的倍半萜酸

李顺林 丁靖坤

(中国科学院昆明植物研究所植物化学开放实验室, 昆明 650204)

Q949.783.5

A

摘要 从云南省芒市产臭灵丹 [*Laggera pterodonta*(DC.) Benth] 中, 分离得到 4 个新的桉烷型倍半萜酸, 结构鉴定为 5,12-二烯-桉烷-13-酸 (1); 1 β -羟基-5,12-二烯-桉烷-13-酸 (2); 3 β -羟基-5,12-二烯-桉烷-13-酸 (3); 2 α ,3 β -二羟基-5,12-二烯-桉烷-13-酸 (4)。并依次命名为臭灵丹酸 (Pterodonic acid) (1); 1 β -羟基-臭灵丹酸 (1 β -hydroxy Pterodonic acid) (2); 3 β -羟基-臭灵丹酸 (3 β -hydroxy Pterodonic acid) (3) 和 2 α ,3 β -二羟基-臭灵丹酸 (2 α ,3 β -dihydroxy Pterodonic acid) (4)。

关键词 臭灵丹, 菊科, 倍半萜, 臭灵丹酸

倍半萜酸, 化学成分

FOUR NEW SESQUITERPENOIDS FROM LAGGERA PTERODONTA

LI Shun-Lin, DING Jing-Kai

(Laboratory of Phytochemistry, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 640204)

Abstract In a previous paper, we reported the isolation and structure elucidation of three eudesmane sesquiterpenoids from *Laggera pterodonta*. As a continuation of the studies on the biologically active constituents of this plant, we have got another four new eudesmane sesquiterpenoids from it. By spectral evidences, their structures are elucidated as 5,12-diene eudesmane 13-oic acid(1); 1 β -hydroxy-5,12-diene eudesmane 13-oic acid(2) 3 β -hydroxy-5,12-diene eudesmane 13-oic acid(3) and 2 α ,3 β -dihydroxy-5,12-diene eudesmane 13-oic acid(4). They are named as Pterodonic acid(1);1 β -hydroxy Pterodonic acid(2); 3 β -hydroxy Pterodonic acid(3) and 2 α ,3 β -dihydroxy Pterodonic acid(4).

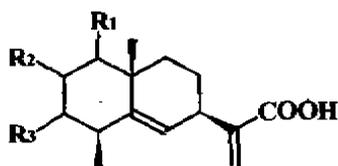
Key words *Laggera pterodonta*, Compositae, Sesquiterpene, Pterodonic acid

臭灵丹 [*Laggera pterodonta* (DC.) Benth] 系菊科 (Compositae) 四棱峰 (亦称六棱菊) 属植物。本属植物约有 20 多种, 分布于非洲热带及亚洲东南部。我国有 3 种, 广布于云南、四川等地。为一年生或多年生草本植物, 云南仅有 2 种 (林榕等, 1981)。在云南民间, 臭灵丹作为抗菌消炎、清热解毒的良药, 一直被用来防治感冒、咽喉炎、支气管炎、疟疾等。同时, 也作为外敷药用来治疗疥疮、肿毒、烧烫伤、毒蛇咬伤、跌打损伤等。另据药理报道, 除祛痰作用和实验性急性气管炎有效外, 还具有抗肿瘤活性,

对急性淋巴细胞型白血病, 急性粒细胞型白血病及急性单核细胞型白血病患者的血细胞脱氢酶均具有较强的抑制作用(江苏新医学院, 1985)。但其化学成分未见报道。为充分利用云南这一植物资源, 寻找其中的活性成分, 我们对它的化学成分进行了研究。

从臭灵丹地上部分的甲醇提取物中, 应用正相、反相柱层析、高压液相色谱等分离方法, 分离得到了10个新的桉烷型倍半萜成分。前文已报道3个桉烷型倍半萜醇(李顺林等, 1993), 本文报道另外的4个桉烷型倍半萜酸成分。

化合物(1) 无色块晶(丙酮), mp 96.6~97.5℃; 质谱(m/e): 234 (M^+), 结合元素分析给出分子式为 $C_{15}H_{22}O_2$ 。不饱和度为5。 ^{13}C NMR 显示分子中有1个羰基 [δ 169.9(s)ppm]和2个双键 [δ 148.7(s), 148.0(s), 124.9(t), 122.8(d)ppm], 因而推断化合物(1)为一双环倍半萜类化合物, 红外光谱(IR)示有羰基, [3300, brs, 1705, 1214 cm^{-1}], 和双键[1673, 1615 cm^{-1}]吸收。 1H NMR 谱在低场观察到一个羧基质子信号 [δ 8.40 ppm(brs), 重水交换消失]和3个烯基质子 [δ 6.38(brs), 5.60(brs)和 5.34(brs)], 在高场有两个甲基峰, 1个为单峰, 另1个为二重峰, RELAY 实验表明这两个甲基分别连接十氢萜环的4位和10位, 且具有1个异丙烯酸基的侧链, 该侧链连接在十氢萜环的7位。这与一般桉烷型倍半萜的结构特征相符合。 $^1H-^1H$ COSY 和 $^{13}C-^1H$ COSY 实验确定了分子中各个C和H的位置。分子中另一双键为环内双键, 由于其只显示1个单峰信号, 显然该双键只可能在C5~6之间, 其与7位H的偶合常数极小, 二者间双面夹角接近90度, 从而说明C-7位的异丙烯酸基是以e键的形式 β 取代C-7位上。上述推论通过COLOC实验H-6与C-4, C-10和C-14的交叉相关信号而得到支持。NOESY谱上观察到的H-6和H-4的交叉相关点说明4位H处于e键 α 位。为进一步证实以上推论, 将化合物(1)与已知桉烷型倍半萜化合物 Rosifoliol 的C谱数据进行比较(Ian, 1977), 两者数据基本吻合。据此, 化合物(1)的结构为5, 12-二烯-桉烷-13-酸 (5,12-diene eudesmane-13-oic acid)。



	R ₁	R ₂	R ₃
(1)	H	H	H
(2)	β -OH	H	H
(3)	H	H	β -OH
(4)	H	α -OH	β -OH

化合物(2) 经高压液相(ODS柱)色谱分离, 回收溶剂后直接做谱, 质谱(m/e): 250 (M^+), 结合 ^{13}C NMR 给出分子式为 $C_{15}H_{22}O_3$ 。不饱和度为5。红外光谱(IR)与化合物(1)很相似。比较化合物(2)和(1)的 ^{13}C NMR, 发现(2)的C-1信号消失而在低场 δ 79.37ppm处出现一d峰, 同时看到C-2和C-10分别向低场位移了8.54和5.72ppm。由此可知是C-1上的1个质子被OH取代。 1H NMR 谱在低场 δ 3.55ppm处出现一组dd峰 ($J=4.04, 11.56$ Hz), 据此判断C-1位的H为a键, 即 α 位, OH处于 β 位。由于一位OH与C-14甲基均处于 β 位, OH对C-14甲基产生 γ 立体压缩效应, 使C-14甲基向高场位移了6.81ppm。这进一步说明了OH处于 β 位。据此, 化合物(2)的结构为1 β -羟基-5, 12-二烯-桉烷

-13-酸 (1 β -hydroxy-5,12-diene eudesmane-13-oic acid)。

化合物(3) 丙酮-石油醚混合溶剂中得白色片状晶体, mp 159~163℃。质谱(m/e) 250 (M^+)。结合元素分析, 给出分子式为 $C_{15}H_{22}O_3$ 。不饱和度为5。红外光谱(IR)与(1)、(2)很相似, 化合物(3)和(1)的 ^{13}C NMR 比较, 发现(3)的C-3峰消失, 而在低场 δ 72.98处出现一d峰, 同时看到C-2和C-4也分别向低场位移了8.61和7.35ppm, 由此判断是C-3上的一个H被OH取代。在 1H NMR 谱中, 3位H表现为非标准的5重峰, 这是由于3位a键H被2位的两个质子裂分成dd峰, 此dd峰再被4位的e键H裂解而形成。因此, 3位H是处于 α 位。另外由于3位OH与C-15同处于 β 位, OH产生的 γ 立体压缩效应使C-15向高场位移了7.04ppm。据此, 化合物(3)的结构为3 β -羟基

-5, 12-二烯-桉烷-13-酸 (3 β -hydroxy-5,12-diene eudesmane-13-oic acid)。

表 1 化合物 1, 2, 3 和 4 的 ^{13}C NMR 化学位移值
Table 1 ^{13}C NMR data of compound 1, 2, 3 and 4 (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

C	1	2	3	4
1	42.76	79.37	41.93	48.90
2	18.46	27.00	27.07	67.71
3	34.08	30.76	72.98	78.12
4	39.04	38.44	46.39	46.12
5	148.67	148.09	148.26	147.49
6	124.91	125.99	126.04	126.23
7	39.62	39.14	39.28	39.67
8	27.58	27.33	27.44	26.75
9	42.59	38.65	40.33	41.86
10	35.22	40.94	34.38	35.67
11	148.02	147.84	147.67	147.35
12	122.84	122.34	122.87	122.82
13	169.86	170.05	169.87	169.79
14	28.02	21.21	27.91	28.77
15	23.91	23.40	16.87	18.04

表 2 化合物 1, 2, 3 和 4 的 ^1H NMR 化学位移值
Table 2 ^1H NMR data of compound 1, 2, 3 and 4 (in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$)

Proton	1	2	3	4
1 α -H	1.21(m)	3.55(dd, J = 4.04, 11.56 Hz)	1.26(m, J = 8.44, 10.12 Hz)	2.12(m)
1 β -H	1.52(m)		1.62(m)	2.12(m)
2 α -H	1.80(m)	2.25(m)	2.10(m)	
2 β -H	1.41(m)	2.25(m)	2.10(m)	3.88(dd, J = 6.24, 9.52 Hz)
3 α -H	1.57(m)	1.67(m)	3.97(m)	4.34(m)
3 β -H	1.57(m)	1.67(m)		
4 α -H	2.47(m)	2.47(m)	2.87(m)	2.98(m)
6-H	5.19(brs)	5.55(brs)	5.46(brs)	5.54(m)
7 α -H	3.31(m)	3.71(m)	3.61(m)	3.88(m)
8 α -H	2.00(m)	2.09(m)	2.03(m)	2.07(m)
8 β -H	1.43(m)	1.64(m)	1.62(m)	1.64(m)
9 α -H	1.45(m)	1.70(m)	1.77(m)	1.57(m)
9 β -H	1.45(m)	1.70(m)	1.77(m)	1.57(m)
12-H(c)	6.33(brs)	6.52(brs)	6.45(brs)	6.49(brs)
12-H(t)	5.59(brs)	5.68(brs)	5.66(brs)	5.67(brs)
14-H	1.16(s)	1.40(s)	1.19(s)	1.27(s)
15-H	1.19(d, J = 7.88 Hz)	1.20(d, J = 7.56 Hz)	1.37(d, J = 7.32 Hz)	1.45(d, J = 7.60 Hz)

化合物 (4): 无色块晶 (丙酮), mp 258 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。质谱 (m/e) 266 (M^+)。结合元素分析, 给出分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$, 不饱和度为 5。比较化合物 (4) 和 (1) 的 ^{13}C NMR 谱, 发现在低场区 δ 78.12 和 67.71 ppm 处出现两个 d 峰, 初步判断有两个 CH_2 中的 H 分别被 OH 取代。谱图中还看到 C-10 的 δ 值基本未变, 说明 C-1 和 C-9 不可能被取代, C-7 的 δ 值也未变, 因而 C-8 的 H 也不可能被 OH 取代, 唯一的可能性是 C-2 和 C-3 上的 H 被 OH 取代。在 ^1H NMR 谱上, 在 δ 3.89 和 4.34 ppm 处出现两组

峰,分别为 C-3 和 C-2 上的 H, C3 上的 H 被裂解成 dd 峰 ($J=6.24$ 和 9.52Hz), 可看作是一 e 键 H 和一 a 键 H 共同作用的结果, 由于 4 位 H 处于 e 键, 若 3 位 H 处于 e 键, 无论 2 位 H 的取向如何, 都不能产生 dd 峰, 因此 3 位 H 必须处于 a 键, OH 处于 e, 即 β 位。而 2 位 H 的偶合情况为 dd 峰 ($J=9.50$ 和 4.28Hz), 应是 aa 和 ae 偶合产生的。如果 2 位 H 处于 e 键, 则不会产生 aa 偶合。因此, 2 位 H 应处于 a 键位置, OH 则处于 α 位。据此, 化合物 (4) 的结构为 $2\alpha, 3\beta$ -二羟基-5, 12-二烯-桉烷-13-酸 ($2\alpha, 3\beta$ -dihydroxy-5, 12-diene eudesmane-13-oic acid)。

实验部分

熔点用显微熔点仪测定, 温度未校正。IR 用 Perkin-Elmer 577 分光光度计测定, 溴化钾压片。NMR 用 Bruker AM-400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标。MS 用 Finnigan-4510 型质谱仪测定, EI, 70eV。

提取与分离

臭灵丹地上部分干叶 5.9 kg, 用甲醇回流提取, 回收甲醇, 得抽提物 550 g, 浸膏溶于水, 依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取, 乙酸乙酯部分经正相、反相柱层析, 高压液相色谱分离, 得到化合物 (1) (21 g); 化合物 (2) (21 mg); 化合物 (3) (80 mg); 化合物 (4) (3.2 g)。

化合物 (1) 块状结晶 (丙酮), mp $96.5\sim 97.5^\circ\text{C}$, 元素分析: (Found: C, 76.66; H, 9.71; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ requires: C, 76.92; H, 9.48%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -48.3$ (MeOH; c 0.242); $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3296, 2922, 1707, 1673, 1615, 1455, 1376, 1213, 1123, 1089, 949; EI-MS m/z: 234 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$), 219, 173, 164, 152, 145, 138 (基峰), 131, 123, 105, 97, 81, 55; ^1H NMR 数据见表 2; ^{13}C NMR 数据见表 1。

化合物 (2) 无色粉末, $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3426, 2926, 1678, 1618, 1462, 1437, 1325, 1297, 1160, 1050, 1020, 950, 851; EI-MS m/z: 250 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$), 232, 204, 187, 161, 147, 131, 119, 117, 110, 105, 91, 77, 55, 41 (基峰); ^1H NMR 数据见表 2; ^{13}C NMR 数据见表 1。

化合物 (3) 无色片状结晶 (丙酮), mp $158\sim 161^\circ\text{C}$; 元素分析: (Found: C, 72.09; H, 8.95; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ requires: C, 72.00; H, 8.87%); $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3424, 2922, 1676, 1644, 1616, 1437, 1370, 1325, 1296, 1242, 1150, 1050, 950, 862; EI-MS m/z: 250 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$), 232, 217, 203, 171, 145, 138, 131, 121, 119, 117, 105, 95, 91, 55, 41 (基峰); ^1H NMR 数据见表 2; ^{13}C NMR 数据见表 1。

化合物 (4) 无色块状结晶 (丙酮), mp 258°C (分解); 元素分析: (Found: C, 67.60; H, 8.50; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ requires: C, 67.67; H, 8.44%); $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3360, 2932, 1680, 1614, 1455, 1426, 1370, 1300, 1268, 1240, 1142, 1067, 964, 869; EI-MS m/z: 266 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$), 248, 230, 215, 204, 191, 175, 169, 159, 145, 131, 117, 105, 91, 55, 41 (基峰); ^1H NMR 数据见表 2; ^{13}C NMR 数据见表 1。

参考文献

- 江苏新医学院编, 1985. 中药大辞典 (下册) 上海: 上海科技出版社, 3882
李顺林, 丁靖地, 1993. 臭灵丹中的 3 个倍半萜醇. 云南植物研究, 15(3): 202
林 榕主编, 1981. 中国植物志第 75 卷. 北京, 科学出版社, 46
Ian A. Southwell, 1977. *Tetrahedron Letters*, 10: 873