

苍山香茶菜素的化学结构

许云龙

(中国科学院昆明植物研究所)

摘要 由采自云南大理苍山的苍山香茶菜 [*Rabdosia bulleyana* (Diels) Hara] 叶的乙醚抽提物中, 分到一个新的对映-贝壳杉烯型二萜化合物, 命名为苍山香茶菜素 (bulleyanin)。根据光谱和化学证据, 其化学结构被阐明为对映-12 β -羟基-1 α , 3 α , 7 β , 14 α -四乙酰氧基-16-贝壳杉烯-15-酮(I) (ent-12 β -hydroxy-1 α , 3 α , 7 β , 14 α -tetraacetoxy-16-Kauren-15-one I)。收率为生药的0.4%, 它对小鼠艾氏腹水癌 ECA, 小鼠肉瘤 S-180, 小鼠肝癌腹水均显示较强抑制。

苍山香茶菜素及其衍生物的 ^1H NMR 数据, 苍山素和脱氢苍山素的 ^{13}C NMR 数据已指定。 ^{13}C NMR 的指定是结合应用质子噪声去偶, 偏共振去偶和相关化合物的比较。

关键词 苍山香茶菜, 新二萜化合物, 苍山香茶菜素。

从唇形科香茶菜属植物寻找生理活性成分的研究中, 由分布云南西部, 采自大理苍山东坡的苍山香茶菜 [*Rabdosia bulleyana* (Diels) Hara] 叶的乙醚抽提物中, 分到一个新的对映-贝壳杉烯型二萜化合物, 命名为苍山香茶菜素 (bulleyanin)。经药理试验证明, 它对小鼠肉瘤 S-180, 小鼠艾氏腹水癌 ECA, 小鼠肝癌腹水均显示较强抑制。

苍山香茶菜素 (简称苍山素), 块状晶, 得率0.4%, 具下列数据: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$; mp 240—244 $^{\circ}\text{C}$; $\text{UV}\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 238.5nm ($\log\epsilon$ 3.82); $\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3445 (羟基), 1714 和1650 (与环外亚甲基共轭的五元环酮), 1745, 1730和1260 (乙酯)。其宽带去偶和偏共振去偶 ^{13}C NMR 数据表明分子中存在七个甲基, 三个亚甲基, 八个次甲基, 三个四取代碳, 两个烯碳, 一个酮碳, 四个酯碳 (指定见图1)。

上述数据和其 ^1H NMR 光谱中于 δ 5.92和5.27 ppm 的两个宽单峰以及于0.82, 0.94, 1.49的三个叔甲基信号, 建议苍山素具有香茶菜属二萜典型的对映-15-氧-16-贝壳杉烯 (ent-15-oxo-16-Kaurene) 骨架^[4]。 δ 1.86, 2.00, 2.13, 2.22ppm 的四个乙酰氧基信号和与这四个乙酰氧基同碳的质子信号: δ 4.77 (1H, t, $J=3\text{Hz}$), 5.10(1H, dd, $J=8, 12\text{Hz}$), 5.17 (1H, t, $J=3\text{Hz}$), 5.31(1H, br.s.); 表明存在四个仲乙酰氧基。 δ 2.94 ppm 的羟基信号和与其相应的同碳质子信号3.70 ppm 表明其分子中还存在一个仲羟基。

2.94 ppm 的羟基信号, 经重水交换消失, 羟基经乙酰化后, 质子信号的改变是: 羟基信号消失, 3.70 ppm 信号向低场位移至4.67, 并于2.17 ppm 处新增加一个乙酰氧

基信号。还使得5.31 ppm 宽单峰信号微微移向低场的5.50 ppm 处。羟基经氧化为酮后，引起的质子信号改变是：2.94和3.70 ppm 信号皆消失，5.31 ppm 宽单峰信号较显著向低场位移至5.73，1.49 ppm 叔甲基信号移向高场的1.22 ppm 处。环外亚甲基经催化氢化还原后，质子信号的改变：5.92和5.27 ppm 的两个宽单峰消失，于1.02 ppm 处新增加一个偶合常数为7赫(Hz)的仲甲基信号。并使得5.31 ppm 的宽单峰信号微微向高场位移至5.20。

由以上事实可以知道，在苍山素分子的空间配置上，羟基与1.49 ppm 叔甲基和5.31 ppm 质子在空间上最为接近。根据我们过去鉴定香茶菜属植物二萜成分的经验〔1, 2, 3, 7〕，可以推定1.49 ppm 信号为10 α -Me, 5.31 ppm 信号为14 α -H, 羟基应在12 α 位。剩下三个乙酰氧基同碳质子在分子中的位置，根据它们的化学位移，裂分类型和偶合常数，可以推定4.77 ppm 信号为3 α -H, 5.10 ppm 信号为7 β -H, 5.17 ppm 信号为1 α -H。至此，苍山素的分子结构可以推定为对映-12 β -羟基-1 α , 3 α , 7 β , 14 α -四乙酰氧基-16-贝壳杉烯-15-酮(I)(ent-12 β -hydroxy-1 α , 3 α , 7 β , 14 α -tetraacetoxy-16-Kauren-15-one I)。同理，其乙酰化物(II)，脱氢苍山素(III)，氢化产物(IV)的分子结构亦明(见图2)。

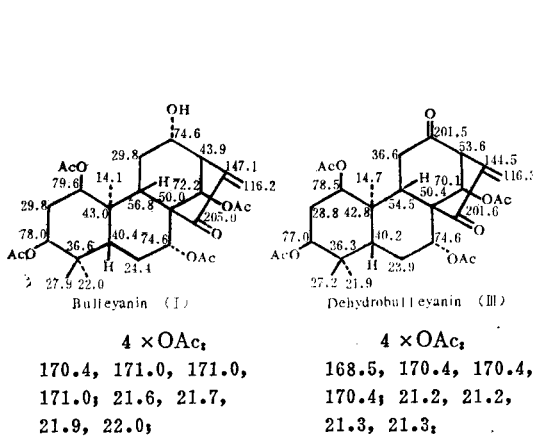


图1 苍山素和脱氢苍山素¹³C化学位移 (δ 值, 重氢氯仿)
Figure 1. ¹³C NMR chemical shift of bulleyanin and dehydrobulleyanin (δ Value in CDCl₃)

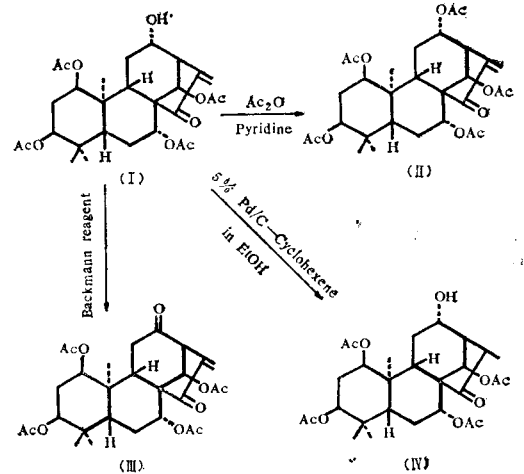


图2 苍山素及其衍生物
Figure 2. Bulleyanin and its derivatives

苍山素和脱氢苍山素的¹³C NMR 数据，说明以上的推定是正确的：

苍山素C₄位 δ 值为36.6 ppm, C₁₈位为27.9, 表明C₃位有乙酰氧基取代。C₁₀位为43.0, C₂₀位为14.1, 表明C₁位有乙酰氧基取代。C₁₁位为29.8, C₁₃位为43.9, 表明C₁₂位有羟基取代。C₆位为24.4, C₈位为50.0, 表明C₇位有乙酰氧基取代。剩下的另一乙酰氧基只能位于C₁₄位〔5, 8〕。

脱氢苍山素的¹³C NMR 数据与苍山素的极为相似。碳信号的改变是：74.6 ppm 的羟基碳信号消失，于201.5 ppm 处新增加一个酮碳信号，另外，其邻位碳(C₁₁, C₁₃)由于受酮碳去屏蔽，均较显著移向低场：C₁₁位由29.8 ppm 移至36.6, C₁₃位由43.9 ppm 移

至53.6。其间位碳 (C_9, C_{14}, C_{16}) 均移向高场: C_9 位由56.8移至54.5 ppm, C_{14} 位由72.2移至70.1 ppm, C_{16} 位由147.1移至144.5 ppm。

苍山素和脱氢苍山素的 ^{13}C NMR 光谱中 C_5 位 δ 值取不寻常高场的40.4和40.2 ppm, 可认为归因于 C_1 位和 C_3 位两个竖向乙酰氧基的屏蔽效应 (见图 1)。

苍山素和其衍生物的质谱数据, 也支持上述的推定。

苍山素质谱基峰 m/z 294, 为 B 环开裂后生成的碎片, 表明 A 环上有两个乙酰氧基, 剩下的两个乙酰氧基和一个羟基在 B、C 环上^[6]。相似地, 其氢化产物 (IV) 的基峰为 m/z 296; 脱氢苍山素 (III) 有较强的 m/z 292 峰, 基峰为 310; 乙酰化物 (I) 有 m/z 336 峰, 基峰仍为 m/z 294。其他相应碎片离子峰见表 1。

表1. 苍山素及其衍生物质谱碎片的比较

Table 1. The comparison of mass spectrum fragmentary ion of bulleyanin and its derivatives

Fragmentary ion (m/z)	Compounds		
	I	III	IV
$M^+ - 2 \times \text{HOAc}$	414	412	416
$M^+ - 2 \times \text{HIOAc} - \text{Ketene}$	372	370	374
$M^+ - 3 \times \text{HOAc}$	354	352	356
$M^+ - 3 \times \text{HOAc} - \text{Ketene}$	312	310	314
$M^+ - 4 \times \text{HOAc}$, or $M^+ - \text{A ring}$	294	292	296
$M^+ - \text{A ring} - 2 \times \text{HOAc}$	174		176
$\text{A ring} - 2 \times \text{HOAc}$	120		120

实 验 部 份

熔点用 Kofler 显微测熔仪测定, 未校正。紫外光谱用 Shimadzu UV-210A 型仪测定。红外光谱用 Shimadzu IR-450 型仪测定。质谱用 Finnigan-4510 型质谱仪测定。核磁共振谱用 Bruker WH-90 PFT 脉冲付立叶变换波谱仪测定, 以 TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂, 以 δ (ppm) 表示化学位移。

3.5 kg 苍山香茶菜叶粉 (采自云南大理苍山东坡) 置于索氏抽提器中用乙醚回流提取。回收乙醚得绿褐色乙醚抽出物 200g。以乙醇溶解, 活性碳回流脱色得淡黄色透明滤液, 回收乙醇至干得淡黄色粘稠状物 110g。过氧化铝柱, 依次用苯, 乙醚, 乙酸乙酯洗脱。从乙醚部分分到苍山香茶菜素 14g, 以生药计算收率为 0.4%。

1. 苍山香茶菜素 (bulleyanin) 经丙酮-己烷重结晶, 得块状晶。mp 240—244°C; $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$, 计算值%: C, 62.91; H, 7.17; M, 534; 实测值%: C, 63.55; H, 7.28。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 238.5 nm ($\log \epsilon$ 3.82); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3445, 1745, 1730, 1714, 1650, 1260, 1040。MS m/z : 414 ($M^+ - 2 \times \text{HOAc}$), 372 (414-Ketene), 354 ($M^+ - 3 \times \text{HOAc}$), 312 (354-Ketene), 294 ($M^+ - 4 \times \text{HOAc}$, $M^+ - \text{A 环}$), 279 (294- CH_3), 174 ($M^+ - \text{A 环} - 2 \times \text{HOAc}$), 120 (A 环-2 \times HOAc)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.82

(3H, s, 19-CH₃), 0.94 (3H, s, 18-CH₃), 1.49 (3H, s, 20-CH₃), 1.86, 2.00, 2.13和2.22 (各3H, s, 4 × OAc), 2.94 (1H, d, J=3Hz, 重水交换消失, 12α-OH), 3.70 (1H, br·s, 12β-H), 4.77 (1H, t, J=3Hz, 3α-H), 5.10 (1H, dd, J=8, 12Hz, 7β-H), 5.17 (1H, t, J=3Hz, 1α-H), 5.31 (1H, br·s, 14α-H), 5.27和5.92 (各1H, br·s, 17-H₂)。 ¹³C NMR 数据及指定见图 1。

2. 苍山素乙酯 (bulleyanin acetate I) 溶 200 mg 苍山素于 10 ml 乙醚-吡啶 (V/V=1:1) 混合物中, 室温下乙酰化 24 小时, 薄层检查已乙酰化完全。常法处理, 得定量乙酰化物, 经 95% 乙醇重结晶得片状晶 (I)。mp 205—208°C; C₃₀H₄O₁₁, 计算值%: C, 62.54; H, 7.00; M, 576; 实测值%: C, 62.88; H, 7.30。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1755, 1743, 1738, 1726, 1650, 1255—1215, 1037。MS m/z: 474 (M⁺-HOAc-Ketene), 456 (M⁺-2 × HOAc), 432 (474-Ketene), 414 (474-HOAc), 372 (432-HOAc), 354 (414-HOAc), 336 (M⁺-4 × HOAc, M⁺-A 环), 312 (372-HOAc), 294 (354-HOAc), 279 (294-CH₃), 174 (M⁺-A 环-2 × HOAc-Ketene), 120 (A 环-2 × HOAc)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.82 (3H, s, 19-CH₃), 0.95 (3H, s, 18-CH₃), 1.47 (3H, s, 20-CH₃), 1.86, 1.99, 2.14, 2.17 和 2.22 (各 3H, s, 5 × OAc), 4.67 (1H, d, J=3Hz, 12β-H), 4.79 (1H, t, J=3Hz, 3α-H), 5.03 (1H, t, J=9Hz, 7β-H), 5.17 (1H, t, J=3Hz, 1α-H), 5.50 (1H, br·s, 14α-H), 5.39 和 5.97 (各 1H, br·s, 17-H₂)。

3. 脱氢苍山素 (dehydrobulleyanin II) 溶 300 mg 苍山素于 10 ml 丙酮中, 室温搅拌下缓慢滴加贝克曼试剂, 至不再被还原为止, 放置一夜后, 薄层检查已氧化完全, 加入少许甲醇以破坏过量氧化剂, 滤去铬盐沉淀, 常法处理, 得定量氧化产物, 以 95% 乙醇重结晶, 得无色透明结晶 (II)。mp 194—198°C; C₂₈H₃₆O₁₀, 计算值%: C, 63.14; H, 6.81; M, 532; ; 实测值%: C, 62.08; H, 7.01。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1756, 1740, 1732, 1646, 1245, 1036。MS m/z: 490 (M⁺-Ketene), 412 (M⁺-2 × HOAc), 370 (412-Ketene), 352 (M⁺-3 × HOAc), 324 (352-CO), 310 (352-Ketene), 292 (M⁺-4 × HOAc, M⁺-A 环), 282 (310-CO), 277 (292-CH₃), 267 (282-CH₃), 253, 239。¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.81 (3H, s, 19-CH₃), 0.93 (3H, s, 18-CH₃), 1.22 (3H, s, 20-CH₃), 1.88, 2.09, 2.13 和 2.22 (各 3H, s, 4 × OAc), 4.79 (1H, t, J=3Hz, 3α-H), 5.01 (1H, dd, J=6, 12Hz, 7β-H), 5.27 (1H, t, J=3Hz, 1α-H), 5.73 (1H, br·s, 14α-H), 5.39 和 5.98 (各 1H, br·s, 17-H₂)。 ¹³C NMR 数据及指定见图 1。

4. 苍山素氢化物 (dihydrobulleyanin IV) 溶 200 mg 苍山素于 5 ml 无水乙醇中, 加入 0.3 ml 环己烯为给氢体 (hydrogen donor), 50 mg 5% Pd-C 作催化剂, 置水浴上加热回流, 行催化转移氢化 (catalytic transfer hydrogenation)。5 小时后, 乘热过滤, 常法处理, 得 190 mg 氢化产物, 用甲醇重结晶, 得无色针晶 (IV)。mp 190—191°C; C₂₈H₄₀O₁₀, 计算值%: C, 62.67; H, 7.51; M, 536; 实测值%: C, 62.78; H, 7.79。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3490, 1740, 1707, 1245, 1026。MS m/z: 416 (M⁺-2 × HOAc), 388 (416-CO), 374 (416-Ketene), 356 (M⁺-3 × HOAc), 314 (374-HOAc),

296($M^+ - 4 \times \text{HOAc}$, $M^+ - \text{A环}$), 281(296- CH_3), 268(296-CO), 176($M^+ - \text{A环} - 2 \times \text{HOAc}$), 120(A环- $2 \times \text{HOAc}$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83(3H, s, 19- CH_3), 0.93(3H, s, 18- CH_3), 1.02(3H, d, $J = 7\text{Hz}$, 17- CH_3), 1.41(3H, s, 20- CH_3), 1.97, 1.97, 2.14, 2.16 (各3H, s, $4 \times \text{OAc}$), 3.77(1H, br.s, $12\beta\text{-H}$), 4.76(1H, t, $J = 3\text{Hz}$, $3\alpha\text{-H}$), 5.08 (1H, dd, $J = 8, 10\text{Hz}$, $7\beta\text{-H}$), 5.09 (1H, t, $J = 2.5\text{Hz}$, $1\alpha\text{-H}$), 5.20(1H, br.s, $14\alpha\text{-H}$)。

致谢: 本研究王宗玉同志提供植物样品, 物理分析仪器组诸同志进行各项光谱测定, 与孙汉董室主任进行了有价值的讨论, 在此谨表谢意。

参 考 文 献

- [1] 王宗玉、许云龙, 1982: 毛萼香茶菜的新二萜成分(-)。云南植物研究 4(4):407—411。
- [2] 许云龙、孙西昌、孙汉董、林中文、王德祖, 1981: 兰萼甲素和乙素的化学结构。云南植物研究 3(3): 283—286。
- [3] 刘晨江、李继成、安新宗、成仁曼、申福臻、许云龙、王德祖, 1982: 毛叶香茶菜抗癌成分的研究 II. 毛叶香茶菜素E的结构。药学学报 17(10):750—754。
- [4] Fujita E., Y. Nagao, M. Node, 1976: Diterpenoids of *Isodon* and *Teucrium* plants. *Heterocycles*, 5:793—838。
- [5] Hanson James R., M. Siverns, F. Plozzi, G. Savona, 1976: The ^{13}C NMR Spectra of Kauranoids Diterpenes. *J. C. S. Perkin* 1:114—117。
- [6] Kubo I., T. Kamikawa, T. Isobe, T. Kubota, 1974: Bitter Principles of *Isodon umbrosus* Hara, The structures of Umbrosin A and B. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 47(5):1277—1279。
- [7] Sun H. D., X. C. Sun, Z. W. Lin, Y. L. Xu, Y. Minami, T. Marunaka, T. Fujita, 1981: Excisanin A and B, new diterpenoids from *Rabdosia excisa*. *Chemistry Letters*, 753—756。
- [8] Yamasaki K., H. Kohda, T. Kobayashi, R. Kasai, O. Tanaka, 1976: Structures of *Stevia* Diterpene-Glucosides; Application of ^{13}C NMR. *Tetrahedron Letters*, (13):1005—1008。

THE CHEMICAL STRUCTURE OF BULLEYANIN

Xu Yunlong

(*Kunming Institute of Botany, Academia Sinica*)

Abstract During the course of our studies on the biologically active constituents of *Rabdosia* plants, we examined the etereal extract of the leaves of *Rabdosia bulleyana* (Diels) Hara collected in the Cangshan Mountain, Yunnan, China. A new diterpenoid having a ent-Kaurene-skeleton, bulleyanin, was isolated. Its yield is 0.4% of the leaves and it shows tumor-inhibitor activities for S-180, ECA, and etc. of mice. The structure of the new compound was elucidated by spectroscopic and chemical evidences as follows; bulleyanin, mp 240—244°C, C₂₈H₃₈O₁₀, ent-12β-hydroxy-1α, 3α, 7β, 14α-tetraacetoxy-16-Kauren-15-one (I).

¹H NMR data of bulleyanin and its derivatives, ¹³C NMR data of bulleyanin and dehydrobulleyanin have been assigned. ¹³C NMR assignments are based on a combination of proton noise decoupling, off-resonance decoupling and comparison with related compounds.

Key words *Rabdosia bulleyana*; New diterpenoids; Bulleyanin