

## 小叶莲木脂素类成分的研究

赵晨<sup>1,2,3</sup>, 孙彦君<sup>1,2,3\*</sup>, 陈豪杰<sup>1,2</sup>, 韩瑞杰<sup>1,2</sup>, 冯卫生<sup>1,2\*</sup>

(1. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046; 3. 河南省中药特色炮制技术工程研究中心, 河南 郑州 450046)

**摘要:** **目的** 研究小叶莲 *Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) Ying 中木脂素类成分。**方法** 小叶莲 95% 乙醇提取物采用硅胶、Sephadex LH-20、ODS、AB-8 大孔吸附树脂柱、制备型 HPLC 进行分离纯化, 根据理化性质及波谱数据鉴定所得化合物的结构。**结果** 从中分离得到 14 个化合物, 分别鉴定为 naphtho [2, 3, d] -1, 3-dioxole-6-carboxylic acid (1)、methyl podophyllotoxinate (2)、6, 7-去亚甲基-去氧鬼臼毒素 (3)、6, 7-去亚甲基鬼臼毒素 (4)、6, 7-去亚甲基-4'-去甲鬼臼毒素 (5)、去氧鬼臼毒素 (6)、4'-去甲-去氧鬼臼毒素 (7)、4'-去甲鬼臼毒素 (8)、鬼臼毒素 (9)、4'-去甲异苦鬼臼毒酮 (10)、 $\alpha$ -足叶草素 (11)、去氢鬼臼毒素 (12)、4'-去甲-去氢鬼臼毒素 (13)、(-) 松脂酚 (14)。**结论** 化合物 1~2、5、11、14 为首次从该属植物中分离得到, 化合物 3~4、8、12~13 为首次从该植物中分离得到。

**关键词:** 小叶莲; 木脂素; 分离鉴定

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2021)09-2393-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.09.021

## Lignans from *Sinopodophyllum hexandrum*

ZHAO Chen<sup>1,2,3</sup>, SUN Yan-jun<sup>1,2,3\*</sup>, CHEN Hao-jie<sup>1,2</sup>, HAN Rui-jie<sup>1,2</sup>, FENG Wei-sheng<sup>1,2\*</sup>

(1. Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases by Henan & Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Henan Research Center for Special Processing Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To study the lignans from *Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) Ying. **METHODS** The 95% ethanol extract from *S. hexandrum* was isolated and purified by silica, Sephadex LH-20, ODS, AB-8 macroporous adsorption resin column, and preparative HPLC, then the structures of obtained compounds were identified by physicochemical properties and spectral data. **RESULTS** Fourteen compounds were isolated and identified as naphtho [2, 3, d] -1, 3-dioxole-6-carboxylic acid (1), methyl podophyllotoxinate (2), 6, 7-demethylene-deoxypodophyllotoxin (3), 6, 7-demethylenepodophyllotoxin (4), 6, 7-demethylene-4'-demethylpodophyllotoxin (5), deoxypodophyllotoxin (6), 4'-demethyldeoxypodophyllotoxin (7), 4'-demethylpodophyllotoxin (8), podophyllotoxin (9), 4'-demethylisopropodophyllone (10),  $\alpha$ -peltatin (11), dehydropodophyllotoxin (12), 4'-demethyldehydropodophyllotoxin (13), (-) pinoresinol (14). **CONCLUSION**

Compounds 1-2, 5, 11, 14 are isolated from genus *Sinopodophyllum* for the first time, and compounds 3-4, 8, 12-13 are first isolated from this plant.

**KEY WORDS:** *Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) Ying; lignans; isolation and identification

收稿日期: 2020-09-16

基金项目: 国家自然科学基金 (31300284); 河南中医药大学省属高校基本科研业务专项 (2014KYYWF-QN26); 河南中医药大学科技创新人才专项 (2016XCXRC01); 河南省科技攻关专项 (192102310438); 河南省中医药科学研究专项 (20-21ZY1039)

作者简介: 赵晨 (1994—), 女, 硕士, 从事天然抗肿瘤活性物质研究。Tel: 15136725586, E-mail: 15136725586@163.com

\*通信作者: 孙彦君 (1978—), 女, 教授, 硕士生导师, 从事天然抗肿瘤活性物质研究。Tel: (0371) 65962746, E-mail: sunyanjunily@126.com

冯卫生 (1960—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药活性成分研究。Tel: (0371) 60190296, E-mail: fwsh@hactcm.edu.cn

小叶莲来源于小檗科桃儿七属植物桃儿七 *Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) Ying 的干燥成熟的果实, 收载于 2015 年版《中国药典》, 性味平、甘, 有小毒, 作为传统藏药, 具有活血调经的功效, 常用于闭经、痛经、血瘀、难产、胎死腹中、胎盘不下等妇科病症<sup>[1]</sup>。前期研究表明, 小叶莲中主要含有异戊烯基化黄酮类、芳基萘内酯型木脂素类、半日花烷型二萜类, 其中以异戊烯基化黄酮类和芳基萘内酯型木脂素类为主<sup>[2-6]</sup>, 而以鬼臼毒素为代表的芳基萘内酯型木脂素类化合物具有显著的抗肿瘤作用, 鬼臼毒素结构修饰的产物依托泊苷和替尼泊苷, 对乳腺癌、睾丸癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、儿童白血病等多种癌症均有良好的治疗效果<sup>[7]</sup>。小叶莲乙醇提取物对裸鼠移植性乳腺癌、小鼠移植性肝癌和艾氏腹水癌均具有较强的抑制作用<sup>[8]</sup>, 但截至目前从中仅分离得到 4 个芳基萘内酯型木脂素类化合物。为了进一步揭示小叶莲药效物质基础, 本实验对其木脂素类成分进行研究, 从中分离得到 14 个化合物, 其中化合物 **1**~**2**、**5**、**11**、**14** 为首次从该属植物中发现, **3**~**4**、**8**、**12**~**13** 为首次从小叶莲中发现, 并首次对 **1** 的核磁数据进行了归属。

## 1 材料

microTOF-Q 高分辨质谱仪、ARX-500 核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司); 制备型高效液相色谱仪 (北京赛谱锐思科技有限公司); 半制备型 C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm×10 mm, 5 μm, 日本 YMC 公司); 薄层色谱硅胶 GF<sub>254</sub>、柱色谱硅胶 (青岛海洋化工有限公司); Sephadex LH-20 凝胶色谱填料 (美国 Amersham Biosciences 公司); ODS 色谱填料 (100 μm, 日本 YMC 公司); AB-8 大孔吸附树脂 (郑州勤实科技有限公司)。所用试剂均为分析纯 (天津市四友精细化学品有限公司)。小叶莲采集于云南省德钦县升平镇, 经河南中医药大学药学院生药学教研室董诚明教授鉴定为桃儿七属植物桃儿七 *Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) Ying 干燥成熟果实, 凭证标本 (SE 20130929) 保存于河南中医药大学药学院标本馆。

## 2 提取与分离

9 kg 小叶莲粉末加 20 L 95% 乙醇回流提取 3 次, 每次 1 h, 合并提取液, 减压回收乙醇后加水混悬, 依次用石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇进行萃取, 得到各个萃取部位的浸膏。二氯甲烷萃取部位经硅胶柱分离, 以石油醚-丙酮 (100 : 0、

100 : 5、100 : 7、100 : 30、100 : 50、100 : 70、100 : 100、0 : 100) 梯度洗脱, 根据薄层色谱检识结果, 得到 11 个组分 A1~A11。A6 组分利用 ODS 柱, 以 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 及纯甲醇洗脱, 每一梯度用 500 mL 溶剂, 每 100 mL 为 1 个流分, 共收集 40 个, 即 A6-1~A6-40, 收集 A6-18 得化合物 **6** (20 mg), 收集 A6-22 流分经重结晶得化合物 **2** (5 mg), 收集 A6-28 流分经重结晶得化合物 **7** (30 mg), 收集 A6-31 流分经重结晶得化合物 **9** (200 mg)。A7 组分利用 Sephadex LH-20 柱, 以甲醇洗脱, 得到亚组分 A7-1~A7-5, A7-3 经制备型 HPLC 分离, 经 51% 甲醇洗脱, 得化合物 **1** (6 mg)、**3** (15 mg)、**10** (11 mg)、**11** (8 mg)、**14** (5 mg); 亚组分 A7-2 经制备型 HPLC, 50% 甲醇洗脱, 得化合物 **8** (26 mg)。A10 组分利用 Sephadex LH-20 柱, 以甲醇洗脱, 每 20 mL 为 1 个流分, 共收集 30 个, 即 A10-1~A10-30, 收集 A10-7 流分经重结晶得化合物 **12** (14 mg), 收集 A10-11 流分经重结晶得化合物 **13** (18 mg)。A11 组分利用 AB-8 大孔吸附树脂柱, 经 20%、30%、50%、70% 乙醇洗脱, 每一梯度用 300 mL 溶剂, 每 50 mL 为 1 个流分, 共收集 24 个, 即 A11-1~A11-24, 收集 A11-14 经重结晶得化合物 **4** (11 mg), 收集 A11-17 经重结晶得化合物 **5** (17 mg)。

## 3 结构鉴定

化合物 **1**: 无色油状物。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-35.7 (c 0.06, CH<sub>3</sub>OH)。ESI-MS *m/z*: 455.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.36 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, H-1), 3.01 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.7 Hz, H-2), 2.87 (1H, m, H-3), 5.27 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-4), 6.97 (1H, s, H-5), 6.41 (1H, s, H-8), 3.28 (1H, dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz, H-11), 3.51 (1H, dd, *J* = 11.0, 6.9 Hz, H-11), 6.01 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.99 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>O-), 6.41 (2H, s, H-2', 6'), 3.65 (6H, s, H-3'), 3.64 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 42.7 (C-1), 46.9 (C-2), 46.5 (C-3), 78.8 (C-4), 108.5 (C-5), 147.9 (C-6), 145.8 (C-7), 109.3 (C-8), 127.9 (C-9), 130.3 (C-10), 57.3 (C-11), 175.5 (C-12), 137.8 (C-1'), 106.9 (×2) (C-2', 6'), 152.4 (×2) (C-3', 5'), 136.4 (C-4'), 55.8 (×2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 59.9 (4'-OCH<sub>3</sub>),

101.2 (-OCH<sub>2</sub>O-)。相对构型的确定通过偶合常数和 NOESY 谱确定。NOESY 谱中 H-2', 6' 与 H-3、H-4 有相关, 表明 1 位 3, 4, 5-三甲氧基苯基、H-3、H-4 处于同一平面, 且 H-3 与 H-4 顺式, 见图 1。前期报道, H-2 与 H-3 为顺式时, 偶合常数为 4 Hz 左右, 反式时为 11 Hz 左右<sup>[9]</sup>; 由 H-2 与 H-3 的偶合常数 12.0 Hz, 表明 H-2 与 H-3 为反式取代。根据芳基萘类木脂素的 CD 光谱规律<sup>[10]</sup>, 所有 1 $\beta$  芳基取代的化合物在 280~290 nm 呈负的 Cotton 效应, 1 $\alpha$  芳基取代的化合物呈正的 Cotton 效应。化合物 1 的 CD 谱中, 289 nm 处呈正 Cotton 效应, 表明 1 位苯基为  $\alpha$  取代。因此, 1, 2, 3, 4 位的取代方式为 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ 。故鉴定为 naphtho [2, 3, d] -1, 3-dioxole-6-carboxylic acid。

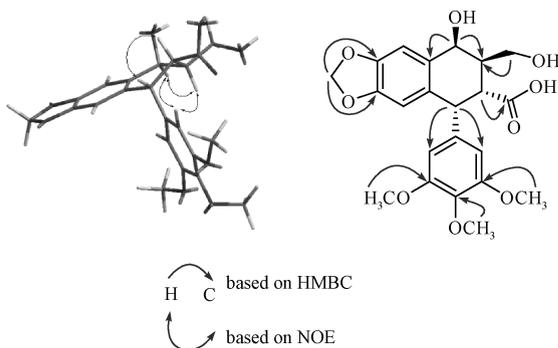


图 1 化合物 1 的主要 NOE 和 HMBC 相关

Fig. 1 Key NOE and HMBC correlations of compound 1

化合物 2: 无色油状物。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-101.2 (*c* 0.35, CDCl<sub>3</sub>)。ESI-MS *m/z*: 431.2 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.31 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, H-1), 2.89 (1H, dd, *J* = 11.5, 5.7 Hz, H-2), 2.21 (1H, m, H-3), 2.69 (1H, dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, H-4), 2.96 (1H, dd, *J* = 17.4, 6.4 Hz, H-4), 6.74 (1H, s, H-5), 6.41 (1H, s, H-8), 3.39 (1H, m, H-11), 3.48 (1H, m, H-11), 6.12 (2H, s, H-2', 6'), 3.60 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.63 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 5.91 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.90 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 46.7 (C-1), 46.2 (C-2), 31.9 (C-3), 31.0 (C-4), 107.9 (C-5), 146.3 (C-6), 145.4 (C-7), 108.6 (C-8), 128.9 (C-9), 129.9 (C-10), 62.7 (C-11), 172.4 (C-12), 138.7 (C-1'), 106.5 ( $\times$  2) (C-2', 6'), 152.2 ( $\times$  2) (C-3', 5'), 136.1 (C-4'), 55.7 ( $\times$  2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 59.9 (4'-OCH<sub>3</sub>),

100.5 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [11] 基本一致, 故鉴定为 methyl podophyllotoxinate。

化合物 3: 无色针晶(丙酮)。mp 224~226  $^{\circ}$ C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-112.4 (*c* 0.16, CHCl<sub>3</sub>)。ESI-MS *m/z*: 387.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.40 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, H-1), 2.93 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, H-2), 2.63 (1H, m, H-3), 2.68 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, H-4), 2.92 (1H, m, H-4), 6.60 (1H, s, H-5), 6.35 (1H, s, H-8), 3.93 (1H, dd, *J* = 9.5, 8.8 Hz, H-11), 4.40 (1H, m, H-11), 6.31 (2H, s, H-2', 6'), 3.63 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.61 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 8.79 (1H, brs, 6-OH), 8.74 (1H, brs, 7-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 42.4 (C-1), 46.2 (C-2), 32.8 (C-3), 31.3 (C-4), 115.5 (C-5), 144.3 (C-6), 143.8 (C-7), 117.0 (C-8), 126.1 (C-9), 127.9 (C-10), 71.5 (C-11), 175.1 (C-12), 137.6 (C-1'), 108.2 ( $\times$  2) (C-2', 6'), 151.8 ( $\times$  2) (C-3', 5'), 136.2 (C-4'), 55.7 ( $\times$  2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 59.8 (4'-OCH<sub>3</sub>)。以上数据与文献 [9] 基本一致, 故鉴定为 6, 7-去亚甲基-去氧鬼臼毒素。

化合物 4: 无色针晶(丙酮)。mp 223~225  $^{\circ}$ C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-100.9 (*c* 0.19, acetone)。ESI-MS *m/z*: 403.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.36 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H-1), 3.07 (1H, dd, *J* = 14.1, 5.2 Hz, H-2), 2.56 (1H, m, H-3), 4.45 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz, H-4), 6.99 (1H, s, H-5), 6.28 (1H, s, H-8), 4.09 (1H, dd, *J* = 9.2, 9.7 Hz, H-11), 4.55 (1H, dd, *J* = 9.2, 7.5 Hz, H-11), 6.34 (2H, s, H-2', 6'), 3.63 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.61 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 8.83 (1H, brs, 6-OH), 8.79 (1H, brs, 7-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 43.0 (C-1), 44.3 (C-2), 40.6 (C-3), 70.6 (C-4), 113.7 (C-5), 144.6 (C-6), 144.6 (C-7), 116.2 (C-8), 128.1 (C-9), 132.2 (C-10), 71.2 (C-11), 175.0 (C-12), 136.4 (C-1'), 108.5 ( $\times$  2) (C-2', 6'), 152.0 ( $\times$  2) (C-3', 5'), 137.4 (C-4'), 56.0 ( $\times$  2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 60.0 (4'-OCH<sub>3</sub>)。以上数据与文献 [10] 基本一致, 故鉴定为 6, 7-去亚甲基鬼臼毒素。

化合物 5: 无色针晶(丙酮)。mp 226~228  $^{\circ}$ C。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-119.5 (*c* 0.22, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH)。ESI-MS *m/z*: 389.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.31 (1H, d,  $J=5.1$  Hz, H-1), 3.02 (1H, dd,  $J=14.2, 5.1$  Hz, H-2), 2.60 (1H, m, H-3), 4.43 (1H, dd,  $J=7.9, 7.7$  Hz, H-4), 6.98 (1H, s, H-5), 6.28 (1H, s, H-8), 4.04 (1H, dd,  $J=10.6, 8.6$  Hz, H-11), 4.53 (1H, dd,  $J=10.6, 7.4$  Hz, H-11), 6.29 (2H, s, H-2', 6'), 3.61 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 8.80 (1H, brs, 6-OH), 8.75 (1H, brs, 7-OH), 8.20 (1H, brs, 4'-OH), 5.51 (1H, brs, 4-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 42.8 (C-1), 44.5 (C-2), 40.6 (C-3), 70.6 (C-4), 113.6 (C-5), 144.5 (C-6), 144.6 (C-7), 116.2 (C-8), 128.5 (C-9), 132.2 (C-10), 71.2 (C-11), 175.1 (C-12), 132.2 (C-1'), 108.9 ( $\times 2$ ) (C-2', 6'), 147.1 ( $\times 2$ ) (C-3', 5'), 134.7 (C-4'), 56.2 ( $\times 2$ ) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>)。以上数据与文献 [12] 基本一致, 故鉴定为 6, 7-去亚甲基-4'-去甲鬼臼毒素。

化合物 6: 无色方晶(石油醚-丙酮)。mp 163~164 °C。 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-115.5 ( $c$  0.62, CDCl<sub>3</sub>)。ESI-MS  $m/z$ : 399.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.60 (1H, d,  $J=3.0$  Hz, H-1), 2.76 (1H, m, H-2), 2.76 (1H, m, H-3), 2.76 (1H, m, H-4), 3.07 (1H, dd,  $J=15.6, 3.8$  Hz, H-4), 6.67 (1H, s, H-5), 6.52 (1H, s, H-8), 3.93 (1H, dd,  $J=10.2, 8.5$  Hz, H-11), 4.47 (1H, dd,  $J=8.5, 6.0$  Hz, H-11), 6.35 (2H, s, H-2', 6'), 3.75 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 5.96 (1H, d,  $J=1.2$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.93 (1H, d,  $J=1.2$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 43.8 (C-1), 47.6 (C-2), 32.9 (C-3), 33.2 (C-4), 108.6 (C-5), 146.8 (C-6), 147.1 (C-7), 110.6 (C-8), 128.4 (C-9), 130.7 (C-10), 72.2 (C-11), 175.1 (C-12), 136.4 (C-1'), 108.2 ( $\times 2$ ) (C-2', 6'), 152.6 ( $\times 2$ ) (C-3', 5'), 137.1 (C-4'), 56.4 ( $\times 2$ ) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 60.9 (4'-OCH<sub>3</sub>), 101.3 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [14] 基本一致, 故鉴定为去氧鬼臼毒素。

化合物 7: 无色方晶(石油醚-丙酮)。mp 159~161 °C。 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-116.9 ( $c$  0.62, CDCl<sub>3</sub>)。ESI-MS  $m/z$ : 385.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.60 (1H, d,  $J=3.2$  Hz, H-1), 2.76 (1H, m, H-2), 2.76 (1H, m, H-3), 2.76 (1H, m, H-4), 3.07 (1H, dd,  $J=15.6, 3.8$

Hz, H-4), 6.67 (1H, s, H-5), 6.53 (1H, s, H-8), 3.92 (1H, dd,  $J=10.2, 8.4$  Hz, H-11), 4.45 (1H, dd,  $J=8.4, 6.0$  Hz, H-11), 6.35 (2H, s, H-2', 6'), 3.79 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 5.96 (1H, d,  $J=1.2$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.93 (1H, d,  $J=1.2$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 43.7 (C-1), 47.7 (C-2), 32.8 (C-3), 33.2 (C-4), 108.6 (C-5), 146.9 (C-6), 147.1 (C-7), 110.6 (C-8), 128.4 (C-9), 130.9 (C-10), 72.2 (C-11), 175.2 (C-12), 131.9 (C-1'), 108.0 ( $\times 2$ ) (C-2', 6'), 146.5 ( $\times 2$ ) (C-3', 5'), 134.0 (C-4'), 56.6 ( $\times 2$ ) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 101.3 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [13-14] 基本一致, 故鉴定为 4'-去甲-去氧鬼臼毒素。

化合物 8: 无色针晶(氯仿-甲醇)。mp 165~167 °C。 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-127.9 ( $c$  0.83, CDCl<sub>3</sub>)。ESI-MS  $m/z$ : 423.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.45 (1H, d,  $J=4.8$  Hz, H-1), 3.09 (1H, dd,  $J=14.1, 4.8$  Hz, H-2), 2.72 (1H, m, H-3), 4.61 (1H, dd,  $J=9.6, 7.2$  Hz, H-4), 7.09 (1H, s, H-5), 6.46 (1H, s, H-8), 4.09 (1H, dd,  $J=10.5, 8.7$  Hz, H-11), 4.49 (1H, m, H-11), 6.29 (2H, s, H-2', 6'), 3.63 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 5.95 (1H, d,  $J=1.3$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.93 (1H, d,  $J=1.3$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 44.3 (C-1), 43.3 (C-2), 40.7 (C-3), 70.7 (C-4), 106.7 (C-5), 146.5 (C-6), 146.6 (C-7), 109.2 (C-8), 131.1 (C-9), 131.2 (C-10), 71.1 (C-11), 174.9 (C-12), 134.8 (C-1'), 108.5 ( $\times 2$ ) (C-2', 6'), 147.2 ( $\times 2$ ) (C-3', 5'), 135.1 (C-4'), 56.2 ( $\times 2$ ) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 101.0 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [13] 基本一致, 故鉴定为 4'-去甲鬼臼毒素。

化合物 9: 无色针晶(石油醚-丙酮)。mp 160~162 °C。 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>-123.1 ( $c$  0.90, CDCl<sub>3</sub>)。ESI-MS  $m/z$ : 415.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.61 (1H, d,  $J=3.6$  Hz, H-1), 2.85 (1H, dd,  $J=14.3, 3.6$  Hz, H-2), 2.77 (1H, m, H-3), 4.78 (1H, d,  $J=9.1$  Hz, H-4), 7.12 (1H, s, H-5), 6.51 (1H, s, H-8), 4.10 (1H, dd,  $J=9.1, 10.0$  Hz, H-11), 4.62 (1H, m, H-11), 6.37 (2H, s, H-2', 6'), 3.76 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 5.99 (1H, d,  $J=1.3$  Hz, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.97 (1H, d,  $J=1.3$  Hz,

-OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 44.2 (C-1), 45.5 (C-2), 41.0 (C-3), 73.0 (C-4), 106.4 (C-5), 147.9 (C-6), 148.0 (C-7), 110.0 (C-8), 131.1 (C-9), 133.1 (C-10), 71.1 (C-11), 174.5 (C-12), 135.5 (C-1'), 108.5 (×2) (C-2', 6'), 152.8 (×2) (C-3', 5'), 137.4 (C-4'), 56.0 (×2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 60.9 (×2) (4'-OCH<sub>3</sub>), 101.6 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [13] 基本一致, 故鉴定为鬼臼毒素。

化合物 10: 无色针晶 (石油醚-丙酮)。mp 170~172 °C。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-264.3 (c 0.80, CDCl<sub>3</sub>)。ESI-MS *m/z*: 399.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 4.64 (1H, d, *J*=5.4 Hz, H-1), 3.69 (1H, dd, *J*=9.0, 5.4 Hz, H-2), 3.75 (1H, m, H-3), 7.29 (1H, s, H-5), 6.87 (1H, s, H-8), 3.81 (1H, m, H-11), 4.48 (1H, t, *J*=8.7 Hz, H-11), 6.23 (2H, s, H-2', 6'), 3.59 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 6.14 (1H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 6.11 (1H, s, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 42.7 (C-1), 43.9 (C-2), 44.1 (C-3), 195.0 (C-4), 104.9 (C-5), 147.5 (C-6), 152.6 (C-7), 108.3 (C-8), 128.0 (C-9), 140.0 (C-10), 68.8 (C-11), 175.4 (C-12), 129.3 (C-1'), 106.7 (×2) (C-2', 6'), 147.7 (×2) (C-3', 5'), 135.0 (C-4'), 55.9 (×2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 102.2 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [15] 基本一致, 故鉴定为 4'-去甲异苦鬼臼毒酮。

化合物 11: 无色针晶 (乙醇)。mp 232~234 °C。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-119.3 (c 0.50, CDCl<sub>3</sub>)。ESI-MS *m/z*: 423.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.61 (1H, d, *J*=3.3 Hz, H-1), 2.69 (1H, m, H-2), 2.69 (1H, m, H-3), 2.52 (1H, dd, *J*=11.3, 4.5 Hz, H-4), 3.21 (1H, dd, *J*=15.8, 4.5 Hz, H-4), 6.24 (1H, s, H-8), 3.97 (1H, dd, *J*=10.5, 9.0 Hz, H-11), 4.48 (1H, dd, *J*=9.0, 5.9 Hz, H-11), 6.37 (2H, s, H-2', 6'), 3.79 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 5.96 (1H, d, *J*=1.3 Hz, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.94 (1H, d, *J*=1.3 Hz, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 43.8 (C-1), 47.7 (C-2), 31.3 (C-3), 27.2 (C-4), 134.0 (C-5), 136.9 (C-6), 147.5 (C-7), 103.6 (C-8), 118.2 (C-9), 132.0 (C-10), 73.0 (C-11), 175.3 (C-12), 132.1 (C-1'), 108.2 (×2) (C-2', 6'), 146.5 (×2) (C-3', 5'), 133.1 (C-

4'), 56.7 (×2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 101.8 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [15] 基本一致, 故鉴定为 α-足叶草素。

化合物 12: 无色针晶 (丙酮)。mp 285~287 °C。ESI-MS *m/z*: 411.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>。在 UV 254 和 365 nm 下呈蓝色荧光。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.61 (1H, s, H-5), 6.85 (1H, s, H-8), 6.16 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.36 (2H, s, H-11), 6.52 (2H, s, H-2', 6'), 3.72 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (6H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 10.40 (1H, s, 4-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 119.3 (C-1), 122.5 (C-2), 130.4 (C-3), 145.9 (C-4), 108.0 (×2) (C-5, C-8), 148.9 (C-6), 148.5 (C-7), 131.0 (C-9), 131.1 (C-10), 66.8 (C-11), 169.6 (C-12), 124.8 (C-1'), 102.7 (×2) (C-2', 6'), 152.6 (×2) (C-3', 5'), 136.9 (C-4'), 56.3 (×2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 60.3 (4'-OCH<sub>3</sub>), 98.3 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [16] 基本一致, 故鉴定为去氢鬼臼毒素。

化合物 13: 无色针晶 (丙酮)。mp 286~288 °C。ESI-MS *m/z*: 397.1 [M+H]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>。在 UV 254 和 365 nm 下呈蓝色荧光。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.62 (1H, s, H-5), 6.91 (1H, s, H-8), 6.17 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 5.36 (2H, s, H-11), 6.49 (2H, s, H-2', 6'), 3.73 (6H, s, 3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 10.35 (1H, brs, 4-OH), 8.47 (1H, brs, 4'-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 122.6 (C-1), 124.9 (C-2), 119.2 (C-3), 145.5 (C-4), 108.2 (×2) (C-5, C-8), 148.9 (C-6), 148.3 (C-7), 131.0 (C-9), 131.4 (C-10), 66.7 (C-11), 169.6 (C-12), 130.3 (C-1'), 102.9 (×2) (C-2', C-6'), 147.7 (C-3', 5'), 135.2 (C-4'), 56.2 (×2) (3', 5'-OCH<sub>3</sub>), 98.2 (-OCH<sub>2</sub>O-)。以上数据与文献 [16] 基本一致, 故鉴定为 4'-去甲-去氢鬼臼毒素。

化合物 14: 无色针晶 (三氯甲烷)。mp 117~118 °C。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-76.9 (c 0.25, CHCl<sub>3</sub>)。ESI-MS *m/z*: 381.1 [M+Na]<sup>+</sup>, 分子式 C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.86 (2H, d, *J*=1.7 Hz, H-2, 2'), 6.88 (2H, d, *J*=8.2 Hz, H-5, 5'), 6.80 (2H, dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, H-6, 6'), 4.71 (2H, d, *J*=4.3 Hz, H-7, 7'), 3.08 (2H, m, H-8, 8'), 4.22 (2H, dd, *J*=9.2, 6.9 Hz, H-9, 9'), 3.86 (2H, dd, *J*=9.2, 3.7 Hz, H-9, 9'), 3.89 (6H, s,

3, 3'-OCH<sub>3</sub>), 5.56 (2H, s, 4, 4'-OH); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 133.0 (C-1, 1'), 108.6 (C-2, 2'), 146.7 (C-3, 3'), 145.3 (C-4, 4'), 114.2 (C-5, 5'), 118.9 (C-6, 6'), 85.9 (C-7, 7'), 54.2 (C-8, 8'), 71.6 (C-9, 9'), 55.8 (×2) (3, 3'-OCH<sub>3</sub>)。以上数据与文献 [17] 基本一致, 故鉴定为 (-) 松脂酚。

#### 4 讨论

小叶莲作为藏族习用药材, 用于治疗各种妇科疾病。本实验对小叶莲木脂素类化学成分进行提取分离与结构鉴定, 共分离得到 14 个化合物, 13 个为芳基萘型木脂素类、1 个为四氢呋喃型木脂素类, 为进一步研究小叶莲的药效物质基础、制定其药材质量标准、扩大药用价值提供理论依据。

#### 参考文献:

[ 1 ] Kong Y, Xiao J J, Meng S C, et al. A new cytotoxic flavonoid from the fruit of *Sinopodophyllum hexandrum* [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(5): 367-370.

[ 2 ] 王嵩华, 马立满, 范珊珊, 等. 基于 HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS<sup>n</sup> 技术的小叶莲化学成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 123-133.

[ 3 ] 王嵩华, 刘广学, 徐 风, 等. 小叶莲化学指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(20): 3528-3533.

[ 4 ] Sun Y J, Sun Y S, Chen H, et al. Isolation of two new prenylated flavonoids from *Sinopodophyllum emodi* fruit by silica gel column and high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 969(1): 190-198.

[ 5 ] Sun Y J, Hao Z Y, Si J G, et al. Prenylated flavonoids from the fruits of *Sinopodophyllum emodi* and their cytotoxic activities [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(101): 582736-582742.

[ 6 ] Sun Y J, Gao M L, Zhang Y L, et al. Labdane diterpenes from the fruits of *Sinopodophyllum emodi* [J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 434-440.

[ 7 ] 孙彦君, 陈 虹, 华会明. 鬼臼毒素衍生物的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 29(12): 988-994.

[ 8 ] 孔 越, 王庆辉, 尚明英, 等. 小叶莲有效成分对人乳腺癌细胞增殖、细胞周期及线粒体膜电位的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(10): 1368-1371.

[ 9 ] Ito C, Matsui T, Wu T S, et al. Isolation of 6, 7-demethylenedesoxypodophyllotoxin from *Hernandia ovigera* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(5): 1318-1312.

[ 10 ] Sun Y J, Li Z L, Chen H, et al. Three new cytotoxic aryltetralin lignans from *Sinopodophyllum emodi* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(12): 3794-3797.

[ 11 ] Feliciano A S, Corral J M D, Lopez J L, et al. Lignans from polar extracts of *Juniperus thurzifera* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(1): 267-270.

[ 12 ] 孙彦君, 关延彬, 陈 虹, 等. 一个 A 环开环型芳基萘内酯型木脂素 2D NMR 全归属 [J]. 波谱学杂志, 2013, 30(3): 380-386.

[ 13 ] Yao C L, Ding Z G. Studies on the structural characterization of compounds in *Sinopodophyllum emodi* and their inhibitory effect on K562 cell proliferation [J]. *Biomed Res*, 2016, 27(3): 944-947.

[ 14 ] 刘梨萍, 于瑞同, 袁 瑾, 等. 莲叶桐树枝的化学成分 [J]. 青岛科技大学学报 (自然科学版), 2014, 35(2): 162-166.

[ 15 ] 段瑞刚, 李军伟, 邹建华, 等. 八角莲愈伤组织中木脂素类化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(15): 1306-1309.

[ 16 ] 战风娇, 杨尚军, 白少岩. 南方山荷叶根的化学成分研究 [J]. 中成药, 2015, 35(3): 553-556.

[ 17 ] 刘文娟, 王立波. 祖师麻中的木脂素类成分 [J]. 中国药物化学杂志, 2010, 30(4): 304-309.