

川木香研究进展

川木香属 *Vladimiria* 是菊科 Asteraceae 菜蓟族 Cynareae 下的一属, 该属约计 12 种, 在我国主要分布于西南。川木香 *Vladimiria souliei* (Franch.) Ling 是该属的代表植物^[1], 其变种称为灰毛川木香或木里木香 *Vladimiria muliensis* (Hand.-Mazz.) Lin, I.c.。川木香主要用于治疗胸胁、脘腹胀痛, 肠鸣腹泻等疾病。川木香主要含有倍半萜、木脂素、三萜、甾体等化学成分, 倍半萜和木脂素是其主要活性成分^[2]。

木脂素 (Lignan) 属于苯丙素类的一种, 由两分子 (少数为三分子或四分子) 苯丙素衍生物聚合而成的一类天然化合物, 多游离在被子植物和裸子植物的木质部和树脂中, 且少数能与糖结合成苷。木脂素类化合物常见于五味子科、夹竹桃科、木兰科、败酱科、唇形科、菊科等植物中, 在植物的各个部位均有, 包括植物分泌物, 人类和动物的尿液中也有报道^[3]。木脂素具有多方面的生物活性, 包括抗肿瘤作用, 抗 HIV 病毒作用, 降血糖的作用, 抗氧化作用, 雌激素样作用, 心血管作用, 抗肝损伤作用等^[4]。

木脂素表现为亲脂性, 易溶于二氯甲烷, 乙酸乙酯, 丙酮和甲醇等中等极性有机试剂中。植物化学研究中, 通常选择乙醇作为提取溶剂, 但植物细胞壁不易破碎, 遂可用破壁效果好的 70% 丙酮再次提取。提取液浓缩后的浸膏依次用石油醚、乙醚、乙酸乙酯萃取。木脂素成苷后极性较大, 具有苷的性质。因此可以按照苷类的提取手段, 多采用亲水性的试剂, 如乙醇、甲醇和水等提取。对木脂素成分的分离主要采用柱色谱分离法, 包括吸附色谱、分配色谱、凝胶色谱、大孔树脂色谱等等。通常先用大孔树脂进行木脂素成分的富集, 然后采用正相硅胶, 羟丙基葡聚糖凝胶 (Sephadex LH-20) 等进行进一步的分离。另外, 也可用 MCI 树脂除去色素, 再采用高效液相色谱进行最终细分纯化^[5, 6]。

倍半萜 (Sesquiterpenoids) 是由 3 个异戊二烯单位构成, 含 15 个碳原子的化合物类群, 从数量和骨架结构类型来看, 倍半萜类化合物是萜类化合物中最多的一支。倍半萜种类繁多, 数量庞大, 骨架结构有几十种, 可按碳环数、成环碳原子数和含氧官能团进行分类。倍半萜广泛分布于植物、微生物、海洋生物及某些昆虫中, 在木兰科、芸香科、菊科及山茱萸科中最丰富^[7]。倍半萜类化合物具有很多重要的生物活性, 如抗菌、抗肿瘤、抗病毒、细胞毒、免疫抑制等作用。

倍半萜在常温下多为油状液体, 少数为固体结晶, 多具有挥发性及特异性香气。成苷后性状多为结晶或粉末。倍半萜类化合物易挥发, 且难溶于水, 一般用乙醚、二氯甲烷或乙酸乙酯等亲脂性有机溶剂溶解。随着结构中糖数目的增加, 水溶性增强, 易溶于甲醇及乙醇。除了用提取挥发油的方法提取挥发性倍半萜外, 一般采用醇提法, 先用石油醚除去强亲脂性的成分, 再用乙酸乙酯、二氯甲烷等

有机试剂萃取。柱色谱法是分离萜类化合物的主要方法。常用硅胶以石油醚、乙酸乙酯、乙醚和氯仿的不同比例的流动相进行洗脱。对于在醇类试剂中溶解较好的样品可以采用羟丙基葡聚糖凝胶 (Sephadex LH-20), 反相柱色谱等进行分离。

川木香中主要的化学成分是去氢木香内酯 (Dehydrocostus lactone) 和木香烃内酯 (Costunolide), 综合文献报道, 倍半萜可能为川木香药理活性的主要有效成分。随着国内外对川木香研究的深入, 川木香的化学成分及药理作用的研究也有了新的进展。

1.1 川木香属中木脂素类成分的化学结构

1.1.1 川木香属中木脂素类成分的结构类型

经文献调研发现, 川木香属中木脂素研究并不是太多。对川木香属中报道的木脂素类型按照化学结构大致可分为 6 大类^[8-12]: 骈双四氢呋喃型 (bis tetrahydrofuran); 四氢呋喃型 (tetrahydrofuran); 苯骈四氢呋喃型 (phenylhydrazine tetrahydrofuran); 芳基丁内酯型 (diarylbutyrolactone); 新木脂素型 (neolignan); 芳基萘型 (arylnaphthalene)。见图 1.1。

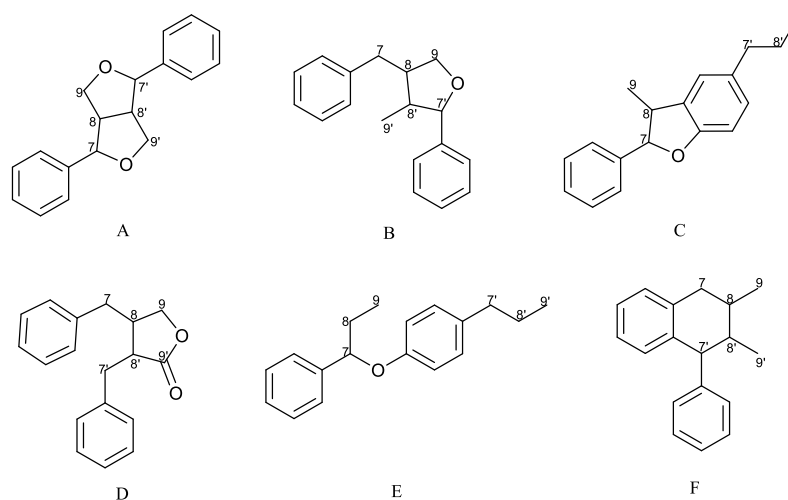


图 1.1 川木香属中木脂素结构类型 (A: 骈双四氢呋喃型; B: 四氢呋喃型; C: 苯骈四氢呋喃型; D: 芳基丁内酯型; E: 新木脂素型; F: 芳基萘型)

Fig.1.1 Structural type of lignans from *Vladimiria* (A: bistetrahydrofuran; B: tetrahydrofuran; C: phenylhydrazine tetrahydrofuran; D: diaryl butyrolactone; E: neolignan; F: arylnaphthalene)

1.1.2 川木香属中分离到的木脂素化合物

目前从川木香属中发现的木脂素类化合物共 23 个, 这些化合物的名称见表 1-1, 结构见图 1.2。

表 1-1 川木香属中分离得到的木脂素化合物

Table 1-1 Lignans from *Vladimiria* genus

编号	化合物名称	来源	参考文献
1	(7R,8S,7'R,8'S)-5-methoxyprinsepiol	<i>V. muliensis</i>	[10]
2	(7R,8S,7'R,8'S)-5-methoxyprinsepiol-4-O-β-D-glucopyranoside	<i>V. muliensis</i>	[10]
3	8'-Hydroxypinoresinol	<i>V. muliensis</i>	[10]
4	5-Methoxypinoresinol	<i>V. muliensis</i>	[10]
5	Prinsepiol	<i>V. muliensis</i>	[10]
6	Syringaresinol	<i>V. muliensis</i>	[10]
7	Pinoresinol	<i>V. muliensis</i>	[10]
8	Matairesinol	<i>V. souliei</i>	[12]
9	(8S,7'S,8'R)-vladinol D-4'-O-β-D-glucopyranoside	<i>V. muliensis</i>	[10]
10	Massoniresinol/vadinol A	<i>V. muliensis</i>	[10]
11	Berchemol	<i>V. muliensis</i>	[10]
12	Lariciresinol	<i>V. muliensis</i>	[10]
13	Vladinol D	<i>V. souliei</i>	[12]
14	Olivil	<i>V. muliensis</i>	[10]
15	Vladinol A	<i>V. souliei</i>	[12]
16	Vladinol B	<i>V. souliei</i>	[12]
17	Vladinol C	<i>V. souliei</i>	[12]
18	(-)-Massoniresinol-4'-O-β-D-glucopyranoside	<i>V. muliensis</i>	[8]
19	(11R,16R)(+)-cycloolivil	<i>V. souliei</i>	[13]
20	Vladinol E	<i>V. souliei</i>	[12]
21	Vladinol F	<i>V. souliei</i>	[12]
22	Dolomiaeasin A	<i>V. souliei</i>	[9]
23	Dolomiaeasin B	<i>V. souliei</i>	[9]

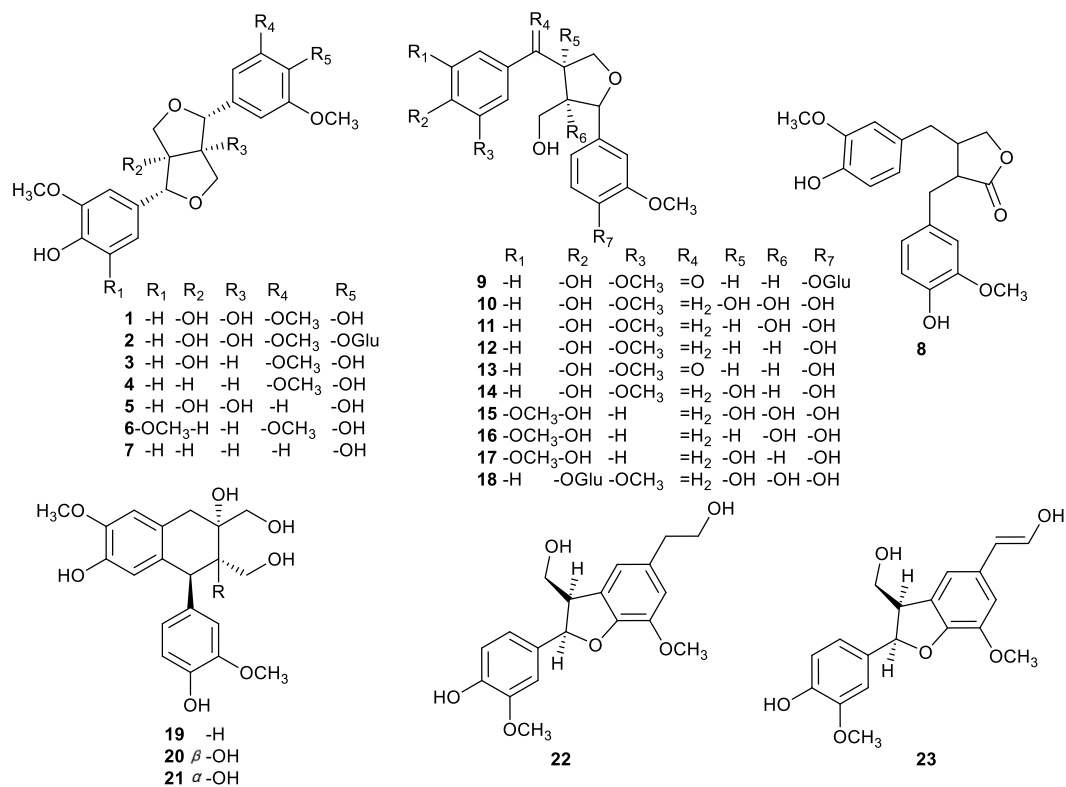


图 1.2 川木香属中分离得到的木脂素化合物

Fig.1.2 Lignans from *Vladimiria*

1.2 川木香属中木脂素类化合物的波谱学特征

1.2.1 红外及紫外波谱学特征

木脂素类的化合物在生源上是由简单苯丙素（C₆-C₃）合成而来，具有 2 至多个苯环，在红外光谱中，通常会在 1600~1500 cm⁻¹ 左右有多个吸收峰^[14]。木脂素苯环上常有羟基和甲氧基等取代基，且结构内容易形成羰基。它们的红外波谱信号羟基在 3500~3350 cm⁻¹ 左右；甲氧基在 1410 和 1330 cm⁻¹ 左右；酯羰基在 1710~1740 cm⁻¹ 左右；酮羰基在 1690~1660 cm⁻¹ 左右；芳基丁内酯的五元内酯环羰基吸收在 1780~1720 cm⁻¹ 左右^[15-17]。

多数木脂素类化合物的两个取代基芳环是孤立的发色团，其紫外吸收峰位置相似，呈现酚衍生物的吸收，立体构型对紫外光谱一般无明显影响。苯骈呋喃类木脂素一般在 λ_{max} 230 (lgε > 4.0)，λ_{max} 280 (lgε > 3.5) nm 附近有较强吸收，当链上有烯键或羰基与芳环共轭时，通常在 235 nm、278 nm、290 nm 及 335 nm 附近有吸收峰。若为苯骈呋喃环，则在 λ_{max} 320 nm 附近有吸收峰^[10, 15]。

1.2.2 核磁共振谱图特征

核磁共振光谱是目前阐明天然产物化学结构最重要的工具。由于木脂素的芳环结构和其上多有甲氧基取代，易于从核磁共振氢谱上辨认其结构类型。通过化

学位移值和耦合常数的分析, 确定苯环上取代基的位置, 还可以通过质子间的耦合常数或结合二维氢谱, 判断质子的空间位置关系, 进而确定化合物的平面结构。如 $J \approx 8 \text{ Hz}$ 代表苯环上的邻位耦合, $J \approx 2 \text{ Hz}$ 代表间位耦合, 甲氧基质子的化学位移值多在 $\delta 3.2\sim 3.8 \text{ ppm}$ 左右, 四氢呋喃型木脂素的呋喃环氢质子在 $\delta 3.0 \text{ ppm}$ 以上, 芳环质子在 $\delta 6.0 \text{ ppm}$ 以上^[18]。

核磁共振碳谱可以确定木脂素的碳骨架。根据化学位移的规律性变化在判断手性碳的立体构型方面也起着重要的作用。双四氢呋喃木脂素的母核结构具有对称性, 若取代基也对称则在氢谱和碳谱中还会经常出现信号重叠现象。碳谱特征呈现典型的 C_6-C_3 信号, 100.0 ppm 以上为苯环碳信号, 100.0 ppm 以下 50.0 ppm 以上的为双四氢呋喃环碳信号^[19]。在碳谱中, 通过芳香区域碳原子的个数可以判断苯环的个数。

通过 HSQC 判断碳和氢的直接相关关系, HMBC 来判断碳和氢的远程相关关系。木脂素化合物的相对构型可综合一、二维核磁共振 ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、HMBC、HSQC、NOESY) 相关谱图信息来确定。

1.2.3 川木香属中木脂素类化合物的立体构型的确定

木脂素通常具有一个或多个手性中心, 立体构型的确定非常重要。木脂素类化合物大多具有光学活性, 通常采用核磁共振 NOESY 谱图来确定相对立体构型, 质子间耦合常数及 HMBC 进行辅助确认, 采用圆二色光谱确定其绝对立体构型。除此之外, 对容易结晶的样品最直接的方法是通过测定 X-ray 单晶衍射来确定立体构型^[20]。

双四氢呋喃结构中含有 4 个手性碳, 如何解析 4 个手性碳的构型是研究的重点和难点。天然双四氢呋喃木脂素通常情况下 8 位与 8' 位的桥碳原子的构型同为 S 构型或者同为 R 构型, 川木香的研究表明, 骈双四氢呋喃型木脂素 (如 5-methoxyprinsepiol^[10]) 8 位与 8' 位的桥碳原子的构型同为 S 构型。

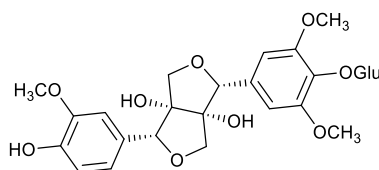


图 1.3 5-methoxyprinsepiol 的立体结构

Fig.1.3 Absolute configuration of 5-methoxyprinsepiol

由于木脂素具有生色团, 因此绝对构型可通过其圆二色谱的 Cotton 效应来确定。川木香中的木脂素多有甲氧基取代, 但双四氢呋喃类木脂素类化合物的芳环上的氧取代基对 CD 谱图影响不大^[21]。而在芳环上 7 及 7' 位同为直立键时,

269-286 nm 区的 Cotton 效应消失，转而在 202-208 nm 区和 210-221 nm 区会出现较强的正负 Cotton 效应。

对于新木脂素型,8-*O*-4'型新木脂素代表一类重要的天然新木脂素类化合物。如 glehlinoside A (橙皮素 A) (图 1.4)一般在 7, 8 位具有两个手性中心。一般情况下,相对构型可以根据偶合常数值来确定。若 $J_{7,8} = 2.7 \sim 5.0$ Hz 范围内,为赤式,;若 $J_{7,8} = 5.7 \sim 8.0$ 范围内,为苏式。如 8-*O*-4'型氧新木脂素若 CD 光谱在 210 ~ 250 nm 显示为正的 Cotton 效应,则表明 8 位绝对构型是 *S*,若表现负的 Cotton 效应则为 8*R*^[22],再根据化合物为赤式或者苏式来推断 7 位的绝对构型。

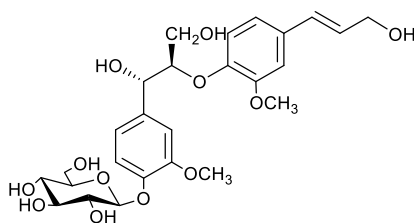


图 1.4 橙皮素 A 的立体结构

Fig.1.4 Absolute configuration of 5-methoxyprinsepilol

1.3 川木香属木脂素类化学成分的药理活性研究

1.3.1 抗菌作用

2013 年,Chen 等人从川木香中分离得到 13 个木脂素,包括 7 个双四氢呋喃型和 6 个四氢呋喃型,通过使用微量肉汤稀释法测试分离的化合物对大肠杆菌,蜡状芽孢杆菌,金黄色葡萄球菌,胡萝卜软腐欧文氏菌和枯草芽孢杆菌的抗菌活性,氨苄青霉素(98%)用作阳性对照^[10]。Pinoresinol 是最活跃的代谢产物,对这些细菌具有广谱抑制活性,MIC 值分别为 15.5, 7.25, 7.25, 7.25 和 7.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Lariciresinol 表现出对蜡状芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌的抑制活性,MIC 值为 31.25 和 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而 berchemol 仅显示出对蜡状芽孢杆菌的中等活性,MIC 值为 31.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。所有测试的细菌对其他 10 种化合物的敏感性较低,MIC 值高于 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

1.3.2 抗氧化作用

Chen 等通过清除 DPPH 和 ABTS⁺自由基的能力来评估木里木香中分离得到的木脂素的抗氧化活性,维生素 C ($\geq 99\%$) 用作阳性对照^[10]。Pinoresinol 对 DPPH 和 ABTS⁺自由基都具有较强的清除能力,IC₅₀ 值分别为 11.2 μM 和 1.6 μM ; berchemol 对 DPPH 和 ABTS⁺自由基都具有较强的清除能力,IC₅₀ 值分别为 7.3 μM 和 1.7 μM 。化合物 5-methoxypinoresinol, syringaresinol, lariciresinol 和 olivil 也对清除 DPPH 和 ABTS⁺自由基活性,IC₅₀ 值范围分别为 21.3-35.8 μM 和 3.1-11.3 μM 。

1.4 川木香属中倍半萜的化学结构

1.4.1 川木香属中倍半萜结构类型

通过近些年对川木香化学成分的研究发现,倍半萜类化合物是其主要的化学成分之一。目前川木香中发现的倍半萜主要是内酯型,按照化学结构大致可以分为5大类:愈创木烷型内酯(aianolides, A)、桉叶烷型内酯(eudesmane, B)、吉马烷型内酯(germacrane, C)、倍半萜内酯二聚体(Sesquiterpene lactone dimer, D)、其他类型(E),简单的结构骨架如图1.5。

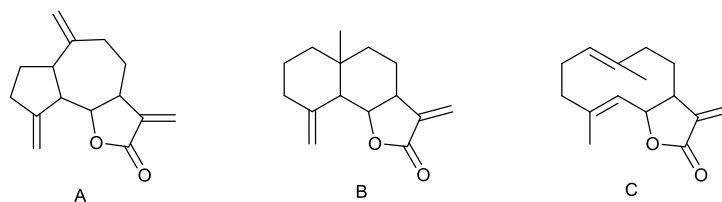


图 1.5 川木香属中倍半萜内酯结构类型 (A: 愈创木烷型内酯; B: 桉叶烷型内酯; C: 吉马烷型内酯)

Fig.1.5 Structural types of sesquiterpene lactones from *Vladimiria* (A: aianolide; B: eudesmane; C: germacrane)

1.4.2 川木香属中分离到的倍半萜化合物

通过文献调研发现,目前从川木香属中分离得到的倍半萜类化合物约 108 个。其中包括愈创木烷型、桉叶烷、吉马烷型、倍半萜内酯二聚体及一些其他类型,见表 1-2 和图 1.6。

表 1-2 川木香属中分离得到的倍半萜化合物

Table1-2 Sesquiterpenoids from *Vladimiria*

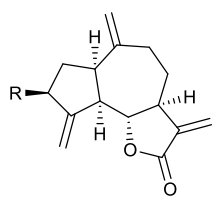
编号	化合物名称	来源	参考文献
1	Dehydrocostus lactone	<i>V. souliei</i>	[23]
2	Zlauanin-D	<i>V. souliei</i>	[23]
3	1 α ,5 α ,7 α H,3 β -hydroxyguaiane-10(14),11(13)-trien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[23]
4	3-O- β -D-glucopyranoside-1 α ,3 α ,5 α ,7 α H-guaiane-10(14),11(13)-trien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
5	1 α ,5 α ,7 α ,11 β H-guaiane-4(15),10(14)-dien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
6	3 β -acetoxy-11 β H-guaia-4(15)-ene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
7	Dihydrozaluzanin C	<i>V. souliei</i>	[23]
8	3-O- β -D-glucopyranoside-1 α ,3 α ,5 α ,7 α H,11 β H-guaiane-4(15),10(14)-drien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[23]
9	11 α ,13-dihydrodehydrocostuslactone	<i>V. souliei</i>	[23]

10	11 α ,13-dihydrozaluzanin C	<i>V. souliei</i>	[23]
11	1 α ,5 α ,7 α H,3 α -hydroxyguaiane-10(14),11(13)-trien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
12	1 α ,5 α ,7 α ,11 α H,3 α -hydroxyguaiane-4(15),10(14)-trien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
13	Guaiane-1 α ,5 α ,7 α ,11 β H,3 α -hydroxy-4(15),10(14)-trien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
14	10 α ,14-epoxy-11 β H-guaia-4(15)-ene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
15	3 β -hydroxy-10 α ,14-epoxy-4 β ,11 β H-guaia-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
16	3 β ,11 β -dihydroxyguaia-4(15),10(14)-diene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
17	1 α ,5 α H-13-hydroxyguaiane-4(15),10(14),7(11)-trien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
18	1 α ,5 α ,7 α ,11 β H-13-hydroxyguaiane-4(15),10(14)-dien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
19	11 β ,13-dihydroxyguaia-4(15),10(14)-dien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
20	10 β ,14-dihydroxy-11 β H-guaia-4(15)-ene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
21	10 β ,14-dihydroxy-11 α H-guaia-4(15)-ene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
22	10 β ,14-dihydroxy, monoacetate-11 α H-guaia-4(15)-ene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
23	1 α ,5 α ,7 α ,11 β H-14-acetoxy-10 β -hydroxyguaiane-4(15)-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
24	1 α ,5 α ,7 α ,11 β H,4 α ,10 α -dihydroxyguaiane-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
25	1 α ,5 α ,7 α ,11 α H,4 α ,10 α -dihydroxyguaiane-11(13)-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
26	1 α ,5 α ,7 α H,4 α ,10 β -dihydroxyguaiane-11(13)-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
27	Mokko lactone	<i>V. souliei</i>	[24]
28	10 β ,14-dihydroxy-1 α H-guaia-4(15)-ene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[24]
29	Cynaropicrin	<i>Dolomiaea crispoundulata</i>	[25]
30	Sulfocostunolide A	<i>Dolomiaea crispoundulata</i>	[25]
31	Aromadendrane-1 β ,10 β -diol	<i>V. muliensis</i>	[26]
32	Aromadendrene	<i>V. souliei</i>	[27]

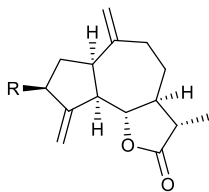
33	γ -gurJunene	<i>V. souliei</i>	[27]
34	Guaia-1(5),11-diene	<i>V. souliei</i>	[27]
35	Alismol	<i>V. souliei</i>	[28]
36	Guai-1(10)-en-11-ol	<i>V. souliei</i>	[27]
37	Vladimuliecin D	<i>V. muliensis</i>	[26]
38	6 β ,12-diacetoxy-7 α -hydroxyeudesm-4(15),11(12)-diene	<i>V. muliensis</i>	[26]
39	7 α -dihydroxyeudesman-4(15),11(13)-diene	<i>V. muliensis</i>	[8]
40	Costol	<i>V. souliei</i>	[27]
41	Ilicol	<i>V. muliensis</i>	[26]
42	2-naphthaleneethanol,decahydro-8-hydroxy-4 α ,8-dimethyl- β -methylene-,2-acetate, (2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)	<i>V. muliensis</i>	[26]
43	1 β ,4 α ,13-trihydroxyeudesm-11(12)-ene	<i>V. muliensis</i>	[26]
44	1 β ,13-dihydroxyeudesman-4(15),7(11)-dien-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
45	7 α H-1 β ,12-dihydroxyeudesman-4(15),11(13)-diene	<i>V. muliensis</i>	[8]
46	4-epi-arbusculin A	<i>V. souliei</i>	[29]
47	Colartin	<i>V. souliei</i>	[23]
48	Arbusculin A	<i>V. muliensis</i>	[8]
49	β -cyclocostunolide	<i>V. souliei</i>	[30]
50	1 β ,4 α -dihydroxy-11 β H-eudesman-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
51	4 α -hydroxyl-11 β H-eudesman-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[24]
52	Reinosin	<i>V. souliei</i>	[23]
53	1 β ,2 α -dihydroxy-11 β H-eudesm-4(15)-ene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
54	1 β ,2 α -dihydroxy, monoacetate-11 β H-eudesm-4(15)-ene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
55	Santamarine	<i>V. souliei</i>	[29]
56	α -Cyclocostunolide	<i>V. souliei</i>	[29]
57	11 α H,1 β -hydroxyeudesman-4(15)-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
58	11 β H,1 β -hydroxyeudesman-4(15)-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
59	1 β ,14-peroxy-4 α -hydroxy-5 α H,7 α H,6 β H-eudesm-11(13)-en-6,12 olide	<i>V. souliei</i>	[31]
60	11 α H,1 β -acetoxy-4 α -dihydroxyeudesman-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
61	11 β H,1 β -acetoxy-4 α -hydroxyeudesman-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
62	11 α H,1 β ,4 α -dihydroxyeudesman-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
63	11 β H,1 β ,4 α -dihydroxyeudesman-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]

64	1 β -acetoxy-4 α -hydroxyeudesman-11(13)-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
65	1 β ,4 α -dihydroxyeudesman-11(13)-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
66	11 α H,1 β -hydroxyeudesman-3-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
67	11 β H,1 β -hydroxyeudesman-3-en-6 α ,12-olide	<i>V. muliensis</i>	[8]
68	Encelin	<i>Dolomiaea</i> <i>Wardii</i>	[32]
69	Methyl-6 α -hydroxy-15-formylcostoate	<i>V. souliei</i>	[33]
70	β -costic Acid	<i>V. souliei</i>	[29]
71	Methyl-6 α -hydroxy,15-aldehyde,4 β ,15-dihydrocostate	<i>V. souliei</i>	[33]
72	Corymbolone	<i>Dolomiaea</i> <i>Wardii</i>	[32]
73	β -eudesmol	<i>V. souliei</i>	[27]
74	Muurolene	<i>V. souliei</i>	[27]
75	β -maaliene	<i>V. souliei</i>	[27]
76	Cadinene	<i>V. souliei</i>	[27]
77	Nootkatone	<i>V. souliei</i>	[27]
78	12-hydroxy-5	<i>V. souliei</i>	[34]
79	15-acetoxy-11 α H-germacra-1(10)E,4E-diene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[34]
80	15-acetoxy-11 β H-germacra-1(10)E,4E-diene-12,6 α -olide	<i>V. souliei</i>	[23]
81	Germacranolide	<i>V. souliei</i>	[23]
82	Dihydrocostunolide	<i>V. souliei</i>	[23]
83	15-acetoxycostunolide	<i>V. souliei</i>	[23]
84	Costuslactone	<i>V. souliei</i>	[23]
85	Costuslactone B	<i>V. souliei</i>	[35]
86	Costunolide	<i>V. souliei</i>	[29]
87	Souliene A	<i>V. souliei</i>	[28]
88	Vladimenal	<i>V. souliei</i>	[31]
89	Vlamuliolide A	<i>V. muliensis</i>	[8]
90	Vlamuliolide B	<i>V. muliensis</i>	[8]
91	Vlamuliolide C	<i>V. muliensis</i>	[8]
92	Vlasouliolide A	<i>V. souliei</i>	[34]
93	Vlasouliolide B	<i>V. souliei</i>	[34]
94	Vlasouliolide I	<i>V. souliei</i>	[34]
95	Vlasouliolide C	<i>V. souliei</i>	[34]

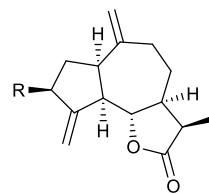
96	Vlasouliolide D	<i>V. souliei</i>	[34]
97	Vlasouliolide G	<i>V. souliei</i>	[34]
98	Vlasouliolide H	<i>V. souliei</i>	[34]
99	Vlasouliolide E	<i>V. souliei</i>	[34]
100	Vlasouliolide F	<i>V. souliei</i>	[34]
101	Vlasoulamine A	<i>V. souliei</i>	[36]
102	Vlasoulones A	<i>V. souliei</i>	[36]
103	Vlasoulones B	<i>V. souliei</i>	[36]
104	Vlasouliolides J	<i>V. souliei</i>	[37]
105	Vlasouliolides K	<i>V. souliei</i>	[37]
106	Vlasoulioliones A	<i>V. souliei</i>	[37]
107	Vlasoulioliones B	<i>V. souliei</i>	[37]
108	Vlasoulioliones C	<i>V. souliei</i>	[37]



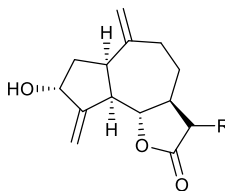
R
1 -H
2 -OAc
3 -OH
4 -OGlu



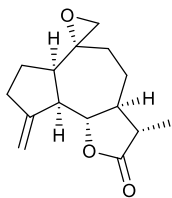
R
5 -H
6 -OAc
7 -OH
8 -OGlu



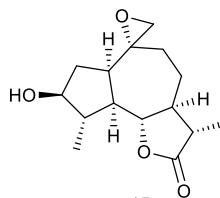
R
9 -H
10 -OAc



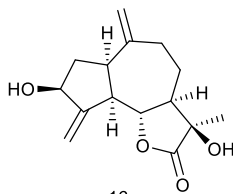
R
11 =H
12 β -CH₃
13 α -CH₃



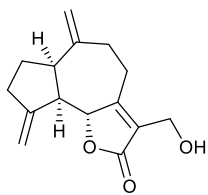
14



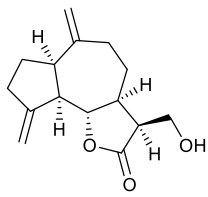
15



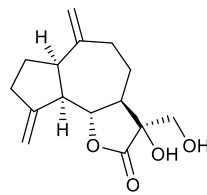
16



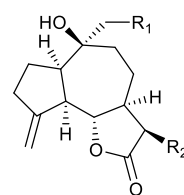
17



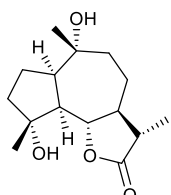
18



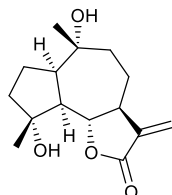
19



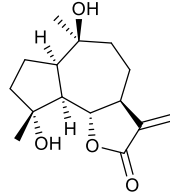
R₁ R₂
20 -OH α -CH₃
21 -OH β -CH₃
22 -OAc β -CH₃
23 -OAc α -CH₃



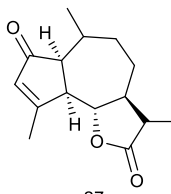
24



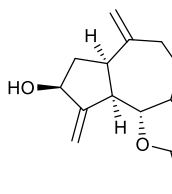
25



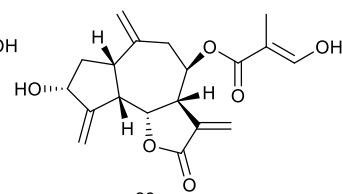
26



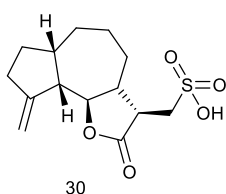
27



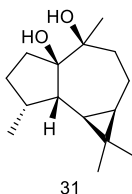
28



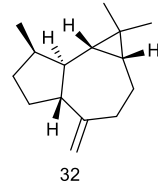
29



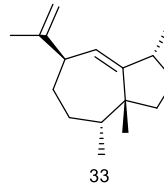
30



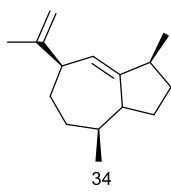
31



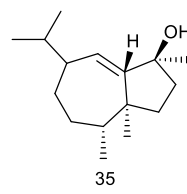
32



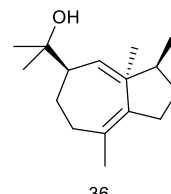
33



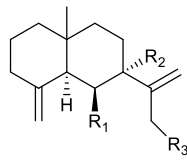
34



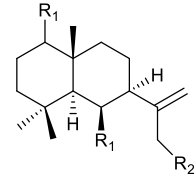
35



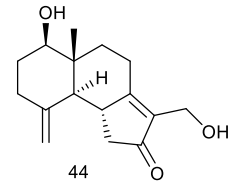
36



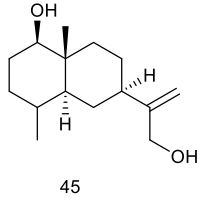
	R ₁	R ₂	R ₃
37	-OH	-OH	-OH
38	-OAc	-OH	-OAc
39	-H	-OH	-OH
40	-H	-H	-OH



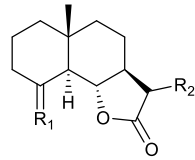
	R ₁	R ₂
41	-H	-OH
42	-H	-OAc
43	β-OH	-OH



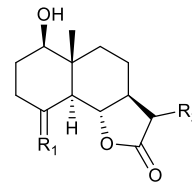
44



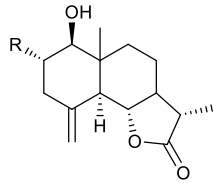
45



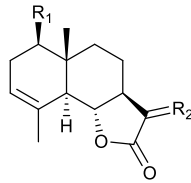
	R ₁	R ₂
46	β-OH	=CH ₂
47	α-CH ₃	α-CH ₃
48	α-OH	=CH ₂
49	β-CH ₃	=CH ₂



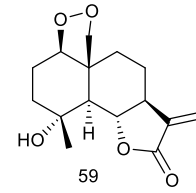
	R ₁	R ₂
50	α-OH	α-CH ₃
51	α-OCH ₃	=CH ₂
52	β-CH ₃	=CH ₂



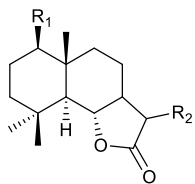
	R
53	-OH
54	-OAc



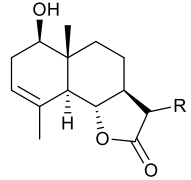
	R ₁	R ₂
55	-OH	=CH ₂
56	-H	=CH ₂
57	-OH	β-CH ₃
58	-OH	α-CH ₃



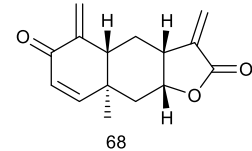
59



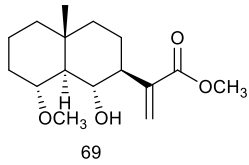
	R ₁	R ₂
60	-OAc	β-CH ₃
61	-OAc	α-CH ₃
62	-OH	β-CH ₃
63	-OH	α-CH ₃
64	-OAc	=CH ₂
65	-OH	=CH ₂



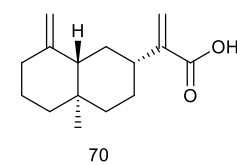
	R
66	β-CH ₃
67	α-CH ₃



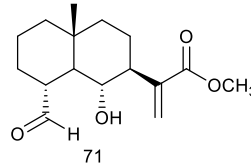
68



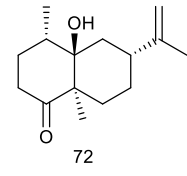
69



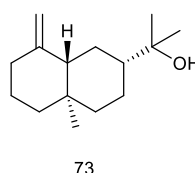
70



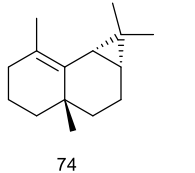
71



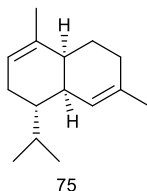
72



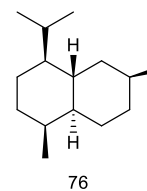
73



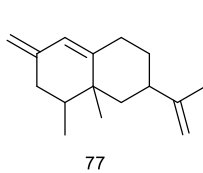
74



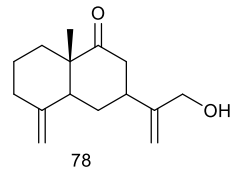
75



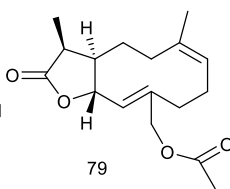
76



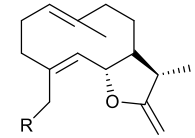
77



78



79



80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

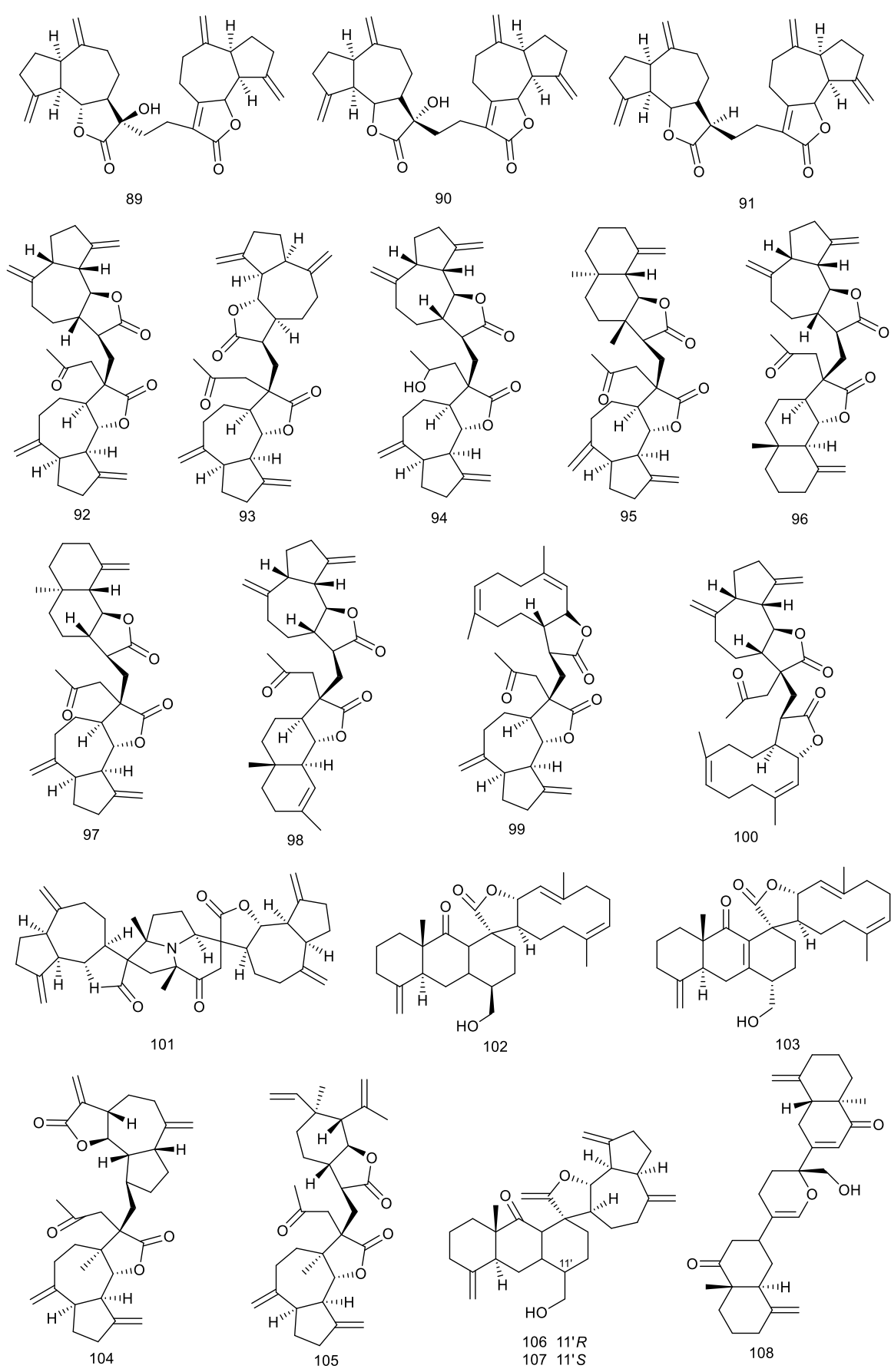


图 1.6 川木香属中分离得到的倍半萜化合物

1.5 川木香属中倍半萜类化合物波谱学特征

1.5.1 紫外及红外波谱学特征

倍半萜类的基本母核没有共同的发色团, 所以没有共同的紫外光谱特征吸收峰。通常情况下川木香中的倍半萜因为含有内酯环而在 200 ~ 210 nm 处有末端吸收峰; 若为饱和的倍半萜类化合物, 则在 200 ~ 400 nm 区间都没有吸收。

由于倍半萜骨架变化差异大, 因此从红外谱上主要用来确定含酯键的倍半萜中羰基的性质。对于川木香中的倍半萜内酯类化合物, 其特征吸收峰在 1860 ~ 1760 cm^{-1} 附近。而对于骨架上连有其他不饱和基团的倍半萜类化合物则根据骨架和基团的不同而各具特征。

1.5.2 核磁共振谱图特征

不同类型的倍半萜类化合物核磁共振氢谱也有一定的特征信号。川木香中倍半萜基本具有环状结构, 因此许多环内亚甲基和甲基信号多重叠在 1.0 ~ 2.5 范围内。通过耦合常数的计算, 结合二维氢谱可以推断化合物的平面结构及立体构型。

核磁共振碳谱能确定化合物的碳原子数量。一般倍半萜类化合物具有 15 个碳原子, 多出的碳原子首先考虑是否连有酯侧链, 根据化学位移可以推断每个碳原子的化学环境。结合 DEPT 谱和 HSQC 谱能推断出化合物中伯、仲、叔和季碳的个数及他们的碳氢直接相关关系, 从而确定酯基, 角甲基及烯基。由于倍半萜类化合物母核结构多样, 骨架中碳原子组合没有特定的规律性, 二维谱中各种相关信号在确定化合物骨架及绝对构型中显得尤其重要。

1.5.3 川木香属中倍半萜化合物立体构型的确定

倍半萜由于结构中手性碳原子的立体化学构型差异, 多采用 NOESY 谱确定立体构型, 结合 HBMC 谱确定其平面结构。对于一些单晶化合物, 可以通过 X-ray 的方法直接确定绝对构型。

对于川木香中的吉马烷型的倍半萜, 一般是含有一个 α -亚甲基- γ -丁内酯的内酯结构, 如具有抗肝损伤活性的木香烯内酯^[38]。由于倍半萜类化合物没有特定的生色团, 因此对于绝对构型的确定主要依赖于 NOESY、HMBC 等二维谱。如从川木香中分离到的 souliene A^[28], $\text{H}_3\text{-14}$ 和 $\text{H}_\beta\text{-3}$ 、 $\text{H}_\beta\text{-6}$ 之间的 NOE 相关性表明它们在分子中的相同取向, 而 H-4 和角甲基 $\text{H}_3\text{-15}$ 以及 $\text{H}_\alpha\text{-2}$ 之间具有相关, H-4 和 $\text{H}_\alpha\text{-6}/\text{H}_3\text{-15}$ 表明它们与环的方向相同, 由此能推断出 $\text{H}_3\text{-15}$ 与 $\text{H}_3\text{-14}$ 的方向相反。 $\text{H}_3\text{-16}/\text{H}_\alpha\text{-6}$ 的 NOESY 相关性表明甲氧基的 α 构型, 如图 1.5。

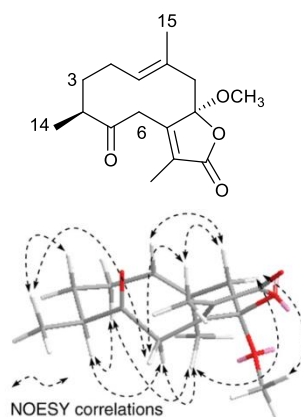


图 1.5 souliene A 的立体结构及 NOESY 相关

Fig.1.5 Absolute configuration and NOESY correlation of souliene A

1.6 川木香属倍半萜类化学成分的药理活性研究

1.6.1 胃肠道作用

赖先荣等人采用醋酸型大鼠溃疡模型与利血平型小鼠溃疡模型，以雷尼替丁为阳性对照，观察去氢木香内酯、乙醇提取物、乙酸乙酯提取物对动物溃疡抑制率和溃疡指数影响。结果显示川木香具有抑制实验性小鼠胃溃疡形成的作用，其中乙酸乙酯提取物抑制效果更加明显^[24, 39]。

1.6.2 抗炎作用

许静等对川木香中分离得到的倍半萜内酯类化合物进行一氧化氮活性抑制试验，结果显示其具有显著抑制一氧化氮生成的作用^[28]。陈丽萍等通过对分离到的倍半萜内酯二聚体进行抑制脂多糖（LPS）诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞的 NO 生成实验，结果显示部分化合物强烈抑制 LPS 刺激的 RAW 264.7 细胞中 NO 的产生。此外，还能抑制 LPS 诱导的 293T 细胞中 NF- κ B 的活化^[34, 40]。

1.6.3 抗肿瘤作用

陈建军等对木里木香中分离得到的甾体和倍半萜类化合物进行细胞活力实验，结果显示部分化合物对人宫颈癌细胞（HeLa）、人体肝癌细胞（SMMC-7721）和人白血病细胞株（HL-60）均具有显著抑制活性^[8, 24, 26]。毛景欣等研究了木香烯内脂抗肝癌细胞的活性，结果表明木香烯内脂通过抑制细胞的抗细胞凋亡能力，上调 Bax、caspases-3, -8 和-9 蛋白的表达水平，并下调表达 Bcl-2 蛋白来抑制肝癌^[41]。

1.6.4 抗肝损伤作用

毛景欣等人研究发现，木香烯内脂对脂多糖（LPS）联合 D-氨基半乳糖（D-GalN）诱导的小鼠肝损伤具有保护作用，并且保护机制可能与增强抗氧化防御系统、抑制炎症反应和预防肝细胞凋亡有关^[38]。孙文利等通过研究发现，去氢木香

内酯（5、15、45 mg/kg）可显著降低大鼠血清丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）的活性及丙二醛（MDA）的量，减轻大鼠肝脏坏死性病理改变，证明去氢木香内酯对大鼠肝脏损伤有较好的保护作用^[42]。

1.6.5 神经保护作用

Wu 等对分离到的结构新颖的倍半萜二聚体使用大鼠嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞模型系统评估谷氨酸诱导的细胞毒活性，核 Hoechst 33258 染色和测量细胞内活性氧水平时，表现出神经保护活性^[36]。此外，他们分离到另一个 C-32 倍半萜内酯二聚体也对 PC-12 细胞中谷氨酸诱导的神经毒性显示出显著的神经保护作用，EC₅₀ 值为 2.11±0.35 μM^[37]。Shi 等发现从川木香中分离到的倍半萜 alismol 能抑制促炎细胞因子的产生^[43]。

参考文献

- [1] 《中国植物志》[M]，1987：146.
- [2] 毛景欣, 王国伟, 易墁等. 川木香化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药. 2017(22): 4797-4803.
- [3] 张国良, 李娜, 林黎琳等. 木脂素类化合物生物活性研究进展[J]. 中国中药杂志. 2007(20): 2089-2094.
- [4] 孟林, 王艳春. 木脂素的研究进展[J]. 吉林医药学院学报. 2013, 34(05): 383-385.
- [5] 董铭洋. 大孔树脂纯化五味子木脂素的工艺研究进展[J]. 种子科技. 2018, 36(12): 119-120.
- [6] 张丽珉, 赵琳, 韩啸等. 牛蒡子总木脂素提取纯化工艺及纯化前后体外抑菌作用研究[J]. 化学工程师. 2018, 32(12): 82-86.
- [7] 张婷, 杜冠华, 陈若芸. 旋覆花属植物中倍半萜类成分及生物活性的研究进展[J]. 中国药学杂志. 2010, 45(24): 1889-1894.
- [8] 陈建军. 木里木香和铁芒萁的次生代谢物及其生物活性研究[D]: 兰州大学, 2009.
- [9] Wei H, He C, Peng Y, et al. Two new aryltetralin lignans from the roots of *Dolomiaea souliei*[J]. *Molecules*. 2012, 17(5): 5544-5549.
- [10] Chen JJ, Wei HB, Xu YZ, et al. Antioxidant lignans from the roots of *Vladimiria muliensis*[J]. *Planta Med*. 2013, 79(15): 1470-1473.
- [11] Wei H, Ma G, Peng Y, et al. Chemical Constituents of the Roots of *Dolomiaea souliei*[J]. *Chemistry of Natural Compounds*. 2014, 50(3): 455-457.
- [12] Tan RX, Jakupovic J, Jia ZJ. Aromatic Constituents from *Vladimiria souliei*[J]. *Planta Med*. 1990, 56(5): 475-477.
- [13] Wei H, He C, Peng Y, et al. Chemical constituents of *Dolomiaea souliei*[J]. *China journal*

- of Chinese materia medica. 2012, 37(9): 1249-1253.
- [14] 文丽荣, 李明, 赵桂龙. 红外光谱中取代基对苯环骨架振动吸收峰的影响规律[J]. 光谱实验室. 2004(02): 244-247.
- [15] 陈业高, 张燕. 五味子科植物木脂素成分的波谱特征[J]. 云南师范大学学报(自然科学版). 2000(05): 46-50.
- [16] 罗纲, 刘嘉森, 黄梅芬. 粤北产五味子科植物风沙藤的化学成分研究 I .[J]. 化学学报. 1992(06): 620-624.
- [17] Chang J, Reiner J, Xie J. Progress on the Chemistry of Dibenzocyclooctadiene Lignans[J]. Chemical Reviews. 2005, 105(12): 4581-4609.
- [18] Chen YP, Liu R, Hsu HYE. The new Schizandrin-type lignans, Kadsurin and Kadsurain[J]. Cheminform. 1977, 8(39): no.
- [19] 王丹, 尉捷, 许欣然等. 天然双四氢呋喃类木脂素化合物的化学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志. 2017, 23(08): 226-234.
- [20] Su G, Zhang R, Yang X, et al. Lignans from the stem bark of *Syringa pinnatifolia*[J]. Fitoterapia. 2016, 114: 63-68.
- [21] 吴红华, 李志峰, 张起辉等. CD在木脂素类化合物绝对构型测定中的应用[J]. 沈阳药科大学学报. 2010, 27(07): 587-594.
- [22] 原忠, 李铄. 8-O-4' 型异木脂素立体构型的测定方法[J]. 波谱学杂志. 2003(03): 307-314.
- [23] Tan RX, Jakupovic J, Bohlmann F, et al. Sesquiterpene lactones from *Vladimiria souliei*[J]. Phytochemistry. 1990, 29(4): 1209-1212.
- [24] 周林宗, 蒋金和, 李玉鹏等. 藏药川木香属植物化学成分及药理作用研究[J]. 云南化工. 2010, 37(2): 57-62.
- [25] 周金云, 宁冰梅, 高永莉等. 越西木香化学成分的研究[J]. 中国药学杂志. 2002(08): 16-19.
- [26] Chen J, Bai W, Gobu F, et al. Sesquiterpenoids from the roots of *Vladimiria muliensis* . Journal of Asian Natural Products Research. 2015, 17(12): 1188.
- [27] 李兆琳, 薛敦渊, 王明奎等. 川木香挥发油化学成分的研究[J]. 兰州大学学报. 1991(04): 94-97.
- [28] Xu J, Jin D, Shi D, et al. Sesquiterpenes from *Vladimiria souliei* and their inhibitory effects on NO production[J]. Fitoterapia. 2011, 82(3): 508-511.
- [29] Fan G, Dong L, Li H, et al. Sesquiterpenoids and Other Chemical Components from the Roots of *Dolomiaea souliei*[J]. Chemistry of Natural Compounds. 2016, 52(4): 754-757.
- [30] 魏华, 何春年, 彭勇等. 川木香化学成分研究[J]. 中国中药杂志. 2012(09): 1249-1253.
- [31] Xu J, Zhao XJ, Guo YQ, et al. A new sesquiterpene from the roots of *Vladimiria souliei*[J].

- Chinese Chemical Letters. 2009, 20(12): 1472-1474.
- [32] Li CL, Sheng J. Chemical Constituents and Anti-Acetylcholinesterase Activities of *Dolomiaea wardii*[J]. Advanced Materials Research. 2013, 634-638: 901-904.
- [33] 魏华. 川木香化学成分研究及川木香属、风毛菊属齿冠亚属药用植物亲缘学初探[D], 2012.
- [34] 陈利萍. 川木香与线叶旋覆花中倍半萜内酯二聚体的研究[D]: 第二军医大学, 2017.
- [35] Wang Q, Zhou B, Zhai J. Costuslactone B[J]. Acta Crystallogr C. 2000, 56 (Pt 3): 369-370.
- [36] Wu ZL, Wang Q, Wang JX, et al. Vlasoulamine A, a Neuroprotective [3.2.2]Cyclazine Sesquiterpene Lactone Dimer from the Roots of *Vladimiria souliei*[J]. Org Lett. 2018.
- [37] Wu Z, Wang S, Wang Q, et al. Five rare dimeric sesquiterpenes exhibiting potential neuroprotection activity from *Vladimiria souliei*[J]. Fitoterapia. 2018, 128: 192-197.
- [38] Mao J, Yi M, Wang R, et al. Protective Effects of Costunolide Against D-Galactosamine and Lipopolysaccharide-Induced Acute Liver Injury in Mice[J]. Frontiers in Pharmacology. 2018, 9.
- [39] 赖先荣, 孟保华, 江志尧等. 川木香对实验性胃溃疡形成的抑制作用研究[J]. 现代生物医学进展. 2008(01): 34-36.
- [40] Chen L, Wu G, Zhang J, et al. Vlasouliolides A-D, four rare C17/C15 sesquiterpene lactone dimers with potential anti-inflammatory activity from *Vladimiria souliei*[J]. Scientific Reports. 2017, 7: 43837.
- [41] Mao J, Yi M, Tao Y, et al. Costunolide isolated from *Vladimiria souliei* inhibits the proliferation and induces the apoptosis of HepG2 cells[J]. Molecular Medicine Reports. 2018, 19(2): 1372-1379.
- [42] 孙文利, 张晓旭, 黄志英等. 去氢木香内酯对实验性大鼠肝损伤的保护作用[J]. 世界中医药. 2015, 10(03): 399-402.
- [43] Shi D, Song X, Guo Y, et al. Alismol, a Sesquiterpenoid Isolated from *Vladimiria souliei*, Suppresses Proinflammatory Mediators in Lipopolysaccharide-Stimulated Microglia[J]. Journal of Molecular Neuroscience. 2017, 62(1): 106-113.