猴子瘿袋化学成分研究

何小汝[1] 王雅琪[1] 徐柳云[2] 刘 曦[2] 王 勇[2] 梁新丽[1]
(1 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌,330004; 2 南昌大学药学院,南昌,330006)

摘要 目的:研究波罗蜜属植物猴子瘿袋 *Artocarpus. Pithecogallus* 小枝的化学成分。方法:运用硅胶柱色谱、MCI gel 树脂、LH-20 葡聚糖凝胶(Sephadex LH-20)柱色谱、HPLC、ODS 等色谱分离手段,对猴子瘿袋枝叶的95%乙醇提取物的乙酸乙酯部位进行分离纯化,通过其 1^{H}-NMR 和 ^{13}C-NMR 数据与文献进行对照鉴定其结构。结果:共分离了六个三萜类化合物,分别鉴定为 3,25-二羟基羊毛脂烷-8,23(E)-二烯-7,11-二酮(1),(24R)-环阿屯烷-25-烯-3β,24-二醇(2),(24R)-环阿屯烷-24,25-二醇-3-酮(3),熊果酸(4),桦木酸(5),白桦脂醇(6)。结论:化合物 1、5 和 6 为首次从菠萝蜜属植物中分离获得。

关键词 波罗蜜;猴子瘿袋;化学成分;分离;三萜;结构鉴定;熊果酸;白桦脂醇

Study on Chemical Constituents from Artocarpus Pithecogallus

He Xiaoru[1], Wang Yaqi[1], Xu Liuyun[2], Liu Xi[2], Wang Yong[2], Liang Xinli[1]
(1 *Key Laboratory Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang* 330004, *China*; 2 *School of Pharmacy, Nanchang University, Nanchang* 330006, *China*)

Abstract **Objective**: To study the chemical constituents of the twigs of Artocarpus. Pithecogallus. **Methods**: Compounds were isolated and purified by the normal phase silica gel, MCI gel, Sephadex LH-20, HPLC and ODS chromatography. Their structures were identified by comparing the 1H-NMR and 13C-NMR data with those reported in literature. **Results**: Six triterpenoids were isolated from the ethyl-acetate fraction in 95% ethanol extract of A. Pithecogallus. All isolates were identified as 3,25-dihydroxy lanolin-8,23(E)-diene-7,11-dione(1),(24R)-cycloalkane-25-ene-3,24-diol(2),(24R)-cycloalkane-24,25-diol-3-one(3), ursolic acid (4), birch acid(5) and betulin(6). **Conclusion**: Compounds 1,5 and 6 were isolated from the genus Artocarpus for the first time.

Key Words Artocarpus; A. pithecogallus; Chemical constituents; Isolation; Triterpenoid; Structure identification; Ursolic acid; Betulin

中图分类号:R284.2 **文献标识码**:A **doi**:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.003

猴子瘿袋 *Artocarpus. pithecogallus* 为桑科(Moraceae)波罗蜜属常绿乔木植物,主要产自我国云南西双版纳地区,生长于海拔 1 400 ~ 1 630 m 湿润疏林中[1]。许多波罗蜜属植物在东南亚、中国作为传统民间用药[2-3],如在我国西南地区,白桂木 *A. hypargyreus Hance* 可用于治疗风湿、头痛和黄疸[4]。化学研究表明,菠萝蜜属植物富含各种异戊烯基取代的酚性化合物,这些成分多具有细胞毒活性[5-8]、抗炎[9-13]、抗真菌[14]、抗氧化[15-16]及酪氨酸酶抑制活性[17-18],具有很好的研究开发潜力。为了从波罗蜜属植物中发现新的活性有效成分,本课题组对该属植物牛李 *A. nigrifolius* 进行了系统的化学成分研究,从中发现了大量的三萜[19]及异戊烯基取代的黄酮和查尔酮[20],其中部分异戊烯基酚类化合物对人源宫颈癌 HeLa 细胞和胃癌 SGC-7901 细胞具有较强的细胞毒活性。为了进一步深入研究波罗蜜属植物的化学成分,促进药用资源的开发与利用,本课题采用多种色谱分离技术对猴子瘿袋的乙酸乙酯萃取部位进行了系统研究,分离得到了六个化合物(图 1),经鉴定分别为 3,25-二羟基羊毛脂烷-8,23(E)-二烯-7,11-二酮(1),(24R)-环阿屯烷-25-烯-3β,24-二醇(2),(24R)-环阿屯烷-24,25-二醇-3-酮(3),熊果酸(4),桦木酸(5)和白桦脂醇(6)。

1 材料

Bruker AX-600 型核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司),安捷伦 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),Sephadex LH-20 凝胶(美国 GE Healthcare 公司),MCI GEL CHP 20P(75 ~ 150 M)精细分离树脂(日本 Mitsubishi 公司),反相硅胶 ODS-A gel(12 nm,S-75 M)(日本 YMC 公司),YMC-Pack ODS 半制备柱(10 mm × 250 mm,5M,日本 YMC 公司),薄层硅胶板(烟台江友硅胶开发有限公司),柱层析硅胶(青岛海洋化工有限公司,100-200 目,200-300 目),色谱纯甲醇和乙腈(百灵威公司),其他试剂均为市售分析纯(西陇化工股份有限公司)。

基金项目:国家自然科学基金项目(21362023);江西省自然科学基金项目(20151BAB205083);江西省教育厅课题(GJJ150843)
作者简介:何小汝(1986.09—),女,硕士,助教,研究方向:天然药物化学成分研究,E-mail:104079025@qq.com
通信作者:梁新丽(1979.03—),女,博士,副教授,研究方向:中药制剂及活性天然产物的新药研究,E-mail:paln7@163.com

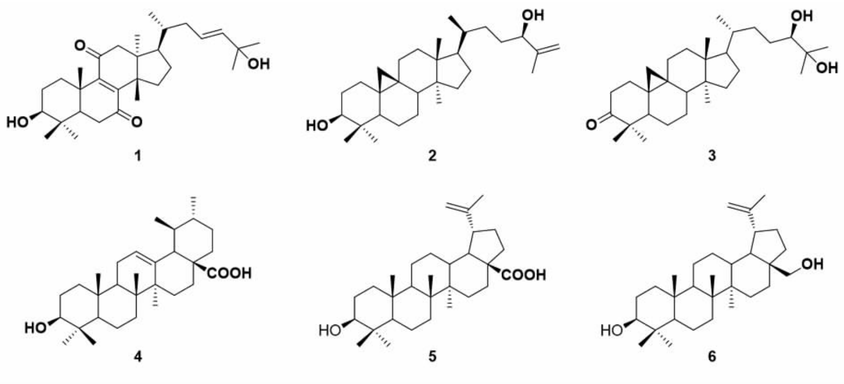

图 1　猴子瘿袋小枝中分离得到的化合物

本实验药材采自云南省勐腊县,经中科院西双版纳热带植物园许又凯教授鉴定为猴子瘿袋 *A. pithecogallus*,凭证标本(AP201409)保存于南昌大学药学院标本馆。

2　提取与分离

取晾干的猴子瘿袋小枝 5 kg,粉碎后于室温下用95%乙醇反复提取 3 次,每次浸泡 7 d,所得提取液减压浓缩,得粗浸膏 553.1 g。加入适量的水于粗浸膏中,并在超声条件下搅拌混悬,用等体积的乙酸乙酯与悬浮液萃取 4 次,而后将有机相合并,浓缩得油状浸膏 246.0 g。将油状浸膏通过 MCI 柱色谱分离,以甲醇/水(0∶100→100∶0,v/v)梯度洗脱,合并浓缩后得到 6 个组分(Fr. 1 ~ Fr. 6)。组分 Fr. 3(19.8 g)经 ODS 反相色谱(甲醇-水 35∶65→40∶60)和高效液相色谱(乙腈-水 60∶40)洗脱得到单体化合物 5(2.2 mg)和 6(1.6 mg)。组分 Fr. 5(2.9 g)经 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇),由 ODS 反相色谱(甲醇-水 70∶30→80∶20)和高效液相色谱(乙腈-水 95∶5)洗脱得到单体化合物 1(5.0 mg)和 4(1.3 mg)。组分 Fr. 6(10.9 g)经 ODS 反相色谱(甲醇-水 80∶20→95∶5)和高效液相色谱(乙腈-水 35∶65)洗脱得到化合物 2(7.0 mg)和 3(14.0 mg)。

3　结构鉴定

化合物 1:白色固体;^{1H}-NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ_H 3.30(1H, dd, J = 10.4, 6.0 Hz, H-3), 5.58(2H, m, H-23, H-24), 0.86(3H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 0.90(3H, s, H-29), 0.94(3H, s, H-18), 1.02(3H, s, H-28), 1.08(3H, s, H-30), 1.30(3H, s, H-19), 1.30(3H, s, H-26), 1.30(3H, s, H-27);^{13}C-NMR(100 MHz, $CDCl_3$):δ_C 34.0(C-1), 27.5(C-2), 78.1(C-3), 38.7(C-4), 48.6(C-5), 35.4(C-6), 200.0(C-7), 149.9(C-8), 154.9(C-9), 38.2(C-10), 201.9(C-11), 51.5(C-12), 45.3(C-13), 48.0(C-14), 31.9(C-15), 28.1(C-16), 48.9(C-17), 18.8(C-18), 17.9(C-19), 35.9(C-20), 18.9(C-21), 37.9(C-22), 125.0(C-23), 140.0(C-24), 70.9(C-25), 30.1(C-26), 30.1(C-27), 27.7(C-28), 15.2(C-29), 24.2(C-30)。以上数据与文献报道基本一致[21],故鉴定该化合物为 3β,25-二羟基羊毛脂烷-8,23(E)-二烯-7,11-二酮。

化合物 2:白色固体;^{1H}-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):δ_H 4.93(1H, s, H-26a), 4.83(1H, s, H-26b), 4.02(1H, t, J = 6.0 Hz, H-24), 3.28(1H, dd, J = 10.8, 4.0 Hz, H-3), 0.33(1H, d, J = 4.0 Hz, H-19), 0.54(1H, d, J = 4.0 Hz, H-19), 1.72(3H, s, H-27), 0.96(6H, s, H-18, H-29), 0.88(3H, d, J = 5.6 Hz, H-21), 0.87(3H, s, H-28), 0.80(3H, s, H-30)。^{13}C-NMR(100 MHz, $CDCl_3$):δ_C 32.1(C-1), 30.5(C-2), 79.0(C-3), 40.6(C-4), 47.2(C-5), 21.3(C-6), 28.3(C-7), 48.1(C-8), 20.1(C-9), 26.2(C-10), 26.2(C-11), 33.0(C-12), 45.4(C-13), 49.0(C-14), 35.7(C-15), 26.6(C-16), 52.3(C-17), 18.2(C-18), 30.0(C-19), 36.1(C-20), 18.5(C-21), 32.0(C-22), 31.8(C-23), 76.5(C-24), 147.9(C-25), 111.1(C-26), 17.7(C-27), 19.5(C-28), 25.6(C-29), 14.1(C-30)。以上数据与文献报道基本一致[22],故鉴定该化合物为(24R)-环阿屯烷-25-烯-3β,24-二醇。

化合物 3:白色固体;^{1H}-NMR(400 MHz, $CDCl_3$):δ_H 3.29(1H, dd, J = 10.0, 1.6 Hz, H-24), 0.78(1H, d, J = 4.0 Hz, H-19a), 0.57(1H, d, J = 4.0 Hz, H-19b), 1.22(3H, s, H-26), 1.16(3H, s, H-27), 1.09(3H, s, H-29), 1.04(3H, s, H-18), 0.99(3H, s, H-28), 0.90(3H, s, H-30), 0.89(3H, d, J = 6.4 Hz, H-21);^{13}C-NMR(100 MHz, $CDCl_3$):δ_C 33.5(C-1), 37.5(C-2), 216.8(C-3), 50.3(C-4), 48.4(C-5), 21.5(C-6),28.1(C-7),47.9(C-8),21.1(C-9),26.0(C-10),25.9(C-11),35.6(C-12),45.3(C-13),48.7(C-14),32.8(C-15),26.7(C-16),52.3(C-17),18.1(C-18),29.6(C-19),36.4(C-20),18.4(C-21),33.4(C-22),28.7(C-23),79.6(C-24),73.3(C-25),23.2(C-26),26.6(C-27),19.3(C-28),22.2(C-29),20.8(C-30)。以上数据与文献报道基本一致[23],故鉴定该化合物为为(24R)-cycloartane-24,25-diol-3-one。

化合物 4:熊果酸;白色固体;^{1}H-NMR(400 MHz,$CDCl_3$):δ_H 5.25(1H,t,J = 3.2 Hz,H-12),3.22(1H,dd,J = 10.8,4.4 Hz,H-3),1.08(3H,s,H-27),0.98(3H,s,H-23),0.94(3H,d,J = 6.8 Hz,H-29),0.92(3H,s,H-26),0.86(3H,d,J = 6.8 Hz,H-30),0.78(3H,s,H-24),0.77(3H,s,H-25);^{13}C-NMR(100 MHz,$CDCl_3$):δ_C 38.9(C-1),28.2(C-2),79.2(C-3),39.0(C-4),55.4(C-5),18.5(C-6),33.1(C-7),33.8(C-8),47.7(C-9),36.8(C-10),23.4(C-11),125.8(C-12),138.5(C-13),42.2(C-14),27.4(C-15),24.3(C-16),48.0(C-17),53.1(C-18),39.2(C-19),39.6(C-20),30.8(C-21),37.1(C-22),28.3(C-23),17.1(C-24),15.6(C-25),15.8(C-26),23.7(C-27),180.9(C-28),17.2(C-29),21.3(C-30)。以上数据与文献报道基本一致[24],故鉴定该化合物为熊果酸。

化合物 5:白色固体;^{1}H-NMR(400 MHz,CD_3OD):δ_H 4.64(1H,brs,H-29a),4.52(1H,s,H-29b),3.06(1H,dd,J = 11.2,4.8 Hz,H-3),1.63(3H,s,H-30),0.94(3H,s,H-27),0.90(3H,s,H-23),0.88(3H,s,H-26),0.79(3H,s,H-25),0.68(3H,s,H-24);^{13}C-NMR(150 MHz,$CDCl_3$):δ_C 38.5(C-1),27.0(C-2),79.2(C-3),38.5(C-4),55.0(C-5),17.9(C-6),34.8(C-7),40.7(C-8),50.3(C-9),37.3(C-10),22.3(C-11),25.9(C-12),37.3(C-13),43.0(C-14),27.0(C-15),32.3(C-16),57.8(C-17),45.4(C-18),49.6(C-19),149.7(C-20),29.0(C-21),37.4(C-22),27.6(C-23),15.2(C-24),16.0(C-25),16.2(C-26),15.2(C-27),181.1(C-28),109.1(C-29),19.7(C-30)。以上数据与文献报道基本一致[25],故鉴定该化合物为桦木酸。

化合物 6:白色固体;^{1}H-NMR(400 MHz,$CDCl_3$):δ_H 4.67(1H,d,J = 1.6 Hz,H-29a),4.57(1H,m,H-29b),3.78(1H,brd,J = 10.8 Hz,H-28a),3.31(1H,brd,J = 10.8 Hz,H-28b),3.17(1H,dd,J = 11.2,5.2 Hz,H-3),2.38(1H,td,J = 10.8,5.6 Hz,H-13),1.67(3H,s,H-30),1.01(3H,s,H-27),0.97(3H,s,H-26),0.96(3H,s,H-23),0.81(3H,s,H-24),0.75(3H,s,H-25);^{13}C-NMR(150 MHz,$CDCl_3$):δ_C 38.8(C-1),27.5(C-2),79.1(C-3),39.0(C-4),55.4(C-5),18.4(C-6),34.4(C-7),41.0(C-8),50.5(C-9),37.3(C-10),21.0(C-11),25.3(C-12),37.4(C-13),42.8(C-14),27.2(C-15),29.3(C-16),47.9(C-17),49.9(C-18),48.9(C-19),150.6(C-20),29.9(C-21),34.1(C-22),28.1(C-23),15.5(C-24),16.2(C-25),16.1(C-26),14.9(C-27),60.6(C-28),109.8(C-29),19.2(C-30)。以上数据与文献报道基本一致[26],故鉴定该化合物为白桦脂醇。

本论文对波罗蜜属植物猴子瘿袋的小枝进行了系统的化学成分研究,从中分离得到六个三萜 1-6,其中化合物 1、5 和 6 为首次从菠萝蜜属植物中分离获得。

参考文献

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会编. 中国植物志[M]. 23 卷. 北京:科学出版社,1998:46.

[2] Chen C C,Huang Y L,Ou J C,et al. Three new prenylflavones from Artocarpus altilis[J]. J Nat Prod,1993,56:1594-1597.

[3] Hakim E H,Asnizar,Yurnawilis,Aimi N,et al. Artoindonesianin P,a new prenylated flavone with cytotoxic activity from Artocarpus lanceifolius[J]. Fitoterapia,2002,73:668-673.

[4] Yu M H,Zhao T,Yan G R,et al. New isoprenylated flavones and stilbene derivative from Artocarpus hypargyreus[J]. Chem Biodivers,2012,9(2):394-402.

[5] Ko H H,Lu Y H,Yang S Z,et al. Cytotoxic prenylflavonoids from Artocarpus elasticus[J]. J Nat Prod,2005,68:1692-1695.

[6] Wang Y H,Hou A J,Chen L,et al. New isoprenylated flavones,artochamins A-E,and cytotoxic principles from Artocarpus chama[J]. J Nat Prod,2004,67:757-761.

[7] Wang Y H,Hou A J,Chen D F,et al. Prenylated stilbenes and their novel biogenetic derivatives from Artocarpus chama[J]. Eur J Org Chem,2006(15):3457-3463.

[8] Zheng Z P,XuY,Qin C,et al. Characterization of antiproliferative activity aonstituents from Artocarpus heterophyllus[J]. J Agric Food Chem,2014,62:5519-5527.

[9] Lin J A,Fang S C,Wu C H,et al. Anti-inflammatory effect of the 5,7,4′-trihydroxy-6-geranylflavanone isolated from the fruit of Artocarpus communis in S100B-induced human monocytes[J]. J Agric Food Chem,2011,59(1):105-111.

[10] Fang S C,Hsu C L,Yen G C,et al. Anti-inflammatory effects of phenolic compounds isolated from the fruits of Artocarpus heterophyllus[J]. J Agric Food Chem,2008,56(12):4463-4468.

[11] Wei B L,Weng J R,Chiu P H,et al. Antiinflammatory flavonoids from Artocarpus heterophyllus and Artocarpus communis[J]. J Agric

Food Chem, 2005, 53(10): 3867-3871.

[12] Chung M I, Ko H H, Yen M H, et al. Artocarpol A, a novel constituent with potent anti-inflammatory effect, isolated from Artocarpus rigida[J]. Helv Chim Acta, 2000, 83(6): 1200-1204.

[13] Lu Y H, Lin C N, Ko H H, et al. Two novel and anti-inflammatory constituents of Artocarpus rigida[J]. Helv Chim Acta, 2002, 85(6): 1626-1632.

[14] Jayasinghe L, Balasooriya B, Padmini W C, et al. Geranyl chalcone derivatives with antifungal and radical scavenging properties from the leaves of Artocarpus nobilis[J]. Phytochemistry, 2004, 65(9): 1287-1290.

[15] Lin K W, Liu C H, Tu H Y, et al. Antioxidant prenylflavonoids from Artocarpus communis and Artocarpus elasticus[J]. Food Chem, 2009, 115(2): 558-562.

[16] Jamil S, Sirat H M, Jantan I, et al. A new prenylated dihydrochalcone from the leaves of Artocarpus lowii[J]. J Nat Med, 2008, 62(3): 321-324.

[17] Nguyen N T, Nguyen M H, Nguyen H X, et al. Tyrosinase Inhibitors from the wood of Artocarpus heterophyllus[J]. J Nat Prod, 2012, 75(11): 1951-1955.

[18] Likhitwitayawuid K, Sritularak B. A new dimeric stilbene with tyrosinase inhibitiory activity from Artocarpus gomezianus[J]. J. Nat. Prod, 2001, 64(11): 1457-1459.

[19] 刘曦,王勇,况晓东,等. 牛李化学成分分离鉴定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(4): 56-65.

[20] Liu Xi, Kuang X D, He X R, et al. Prenylflavonoids from the twigs of Artocarpus nigrifolius[J]. Chem Pharm Bull, 2018, 66(4): 434-438.

[21] Wang L Y, Wang N L, Yao X S, et al. Euphane and tirucallane triterpenes from the roots of Euphorbia kansui and their in vitro effects on the cell division of Xenopus[J]. J Nat Prod, 2003, 66(5): 630-633.

[22] Escobedo-Martinez C, Concepcion L M, Hernandez-Ortega S, et al. 1H and 13C NMR characterization of new cycloartane triterpenes from Mangifera indica[J]. Magn Reson Chem, 2012, 50(1): 52-57.

[23] Inada A, Murayta H, Inatomi Y, et al. Cycloartane triterpenes from the leaves of Aglaia-Harmsiana[J]. J Nat Prod, 1995, 58(7): 1143-1146.

[24] Gnoatto S C, Dassonville-Klimpt A, Da N S, et al. Evaluation of ursolic acid isolated from Ilex paraguariensis and derivatives on aromatase inhibition[J]. Eur J Med Chem, 2008, 43(9): 1865-1877.

[25] Khaliq S, Volk F J, Frahm A W. Phytochemical investigation of Perovskia abrotanoides[J]. Planta Medica, 2007, 73(1): 77-83.

[26] 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, 37(9): 1249-1253.

(2019-06-05 收稿 责任编辑:徐颖)

向一流的学会一流的期刊迈进

2019 年 6 月 30 日,世界中医药前沿论坛暨《世界中医药》英文刊(WJTCM)第二届编委会换届会议在广东省深圳坪山区隆重召开。

世界中医药学会联合会作为中医药国际学术组织,在推进中医药国际传播方面做出了积极的努力和贡献。《世界中医药》杂志是世界中医药学会联合会的会刊,杂志英文刊自创刊以来,在促进中医药前沿学术交流方面,做出了重要的贡献。英文刊创刊于 2015 年,同年获得中国科协等六部门联合组织的中国科技期刊国际影响力提升计划 D 类项目支持,采用国际先进的办刊模式,影响力不断提升,发展速度惊人,仅用 4 年即进入中国科技核心期刊,同时并被 DOAJ、Google Scholar、OVID、Baidu Scholar、CNKI、万方、EBSCO Publishing’s Electronic Databases、Exlibris-Primo Central、Hinari、Infotrieve、Netherlands ISSN center、ProQuest、TdNet 等 13 个国内外知名数据库所收录,目前 ESCI 已经在评估中。

在杂志发展过程中,国家中医药管理局和世界中联领导、国内外一批著名院士、国医大师、专家、学者都给予了关爱,同时更离不开各位编委强有力的学术支持。从英文刊的创办到发展,编委专家们不仅给予了鼎力支持和建设性的帮助,同时积极参加杂志社的专家专题组稿项目,为杂志提供了优质而丰富的稿源,大大提升了稿件的质量和杂志的影响力。

世界中医药前沿论坛会议同期举办了 WJTCM 第二届编委会换届会议,会议由英文刊主编之一韩晶岩教授主持,果德安主编作了编委会工作报告和未来计划,并对英文刊做出贡献的编委们举行了颁奖仪式。德国药物生物学癌症研究中心 Thomas Efferth 教授、香港中文大学林鸽教授、黑龙江中医药大学王喜军副校长获得世界中医药英文刊“杰出贡献奖一等奖”;荷兰莱顿大学王梅教授、北京中医药大学刘建平教授、清华大学李梢教授、香港浸会大学卞兆祥教授获得“杰出贡献奖二等奖”。感谢他们为本刊影响因子的提升做出了突出贡献,他们的优秀成果对杂志起到了强有力的宣传作用,强化了本刊良好的口碑。

会议期间编委专家共同就英文刊未来发展及早日进入国际知名数据库等关键性问题进行讨论。《世界中医药》杂志英文刊努力开拓国际市场,争取出精品、创名牌,争办国际一流期刊。