

毛麻楝茎皮中 2 个新的 phragmalin 柠檬苦素原酸酯

罗 俊, 汪俊松, 王凌波, 孔令义*

(中国药科大学天然药物化学教研室, 江苏 南京 210009)

摘要: 为了研究毛麻楝中结构新颖的 phragmalin 类型柠檬苦素成分, 运用各种色谱分离方法结合制备液相对其乙醇提取物进行了系统分离, 并得到了 4 个结构复杂的 phragmalin 类型柠檬苦素原酸酯类成分。他们的结构经一维、二维核磁共振和高分辨质谱等方法最终鉴定为 tabularin Q (1)、tabularin C (2)、tabularin H (3) 和 tabulalide O (4), 其中化合物 1 和 4 为新化合物。

关键词: 楝科; 毛麻楝; 柠檬苦素; 原酸酯

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 02-0183-05

Two new phragmalin-type limonoid orthesters from *Chukrasia tabularis* var. *velutina*

LUO Jun, WANG Jun-song, WANG Ling-bo, KONG Ling-yi*

(Department of Natural Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: As a part of our ongoing research program to isolate novel phragmalin limonoids from the stem bark of *Chukrasia tabularis* var. *velutina*, two new phragmalin limonoids orthesters, tabularin Q (1) and tabulalide O (4), along with two known compounds tabularin C (2) and tabularin H (3) were isolated. Their structures were elucidated by means of extensive 1D and 2D spectroscopic analyses which included HSQC, HMBC, and ROESY experiments and HR-ESI-MS.

Key words: Meliaceae; *Chukrasia tabularis* var. *velutina*; phragmalin-type limonoids; orthesters

楝科 (Meliaceae) 麻楝属植物为高大的乔木, 包括麻楝 (*Chukrasia tabularis* A. Juss) 及其变种毛麻楝 (*C. tabularis* var. *velutina*)^[1]。据《中华本草》记载, 麻楝的根皮具有疏风清热的功效, 在民间用于治疗感冒发热^[2]。近年来对麻楝属植物的化学成分研究表明, 该属植物富含结构新颖的 phragmalin 柠檬苦素化合物^[3]。现代药理学研究显示, 麻楝提取物^[4]以及 phragmalin 柠檬苦素单体^[5]具有较好的昆虫拒食活性。为了研究毛麻楝中结构新颖的 phragmalin 类型柠檬苦素成分, 作者对毛麻楝茎皮的乙醇提取物进行了系统分离研究。在前期的研究中, 分离得到了 6 个

具有新颖 C-16/C-30 内酯环的 15-酰基 phragmalin 柠檬苦素^[6]以及一系列 16-norphragmalin 柠檬苦素衍生物^[7, 8]。在后续研究中, 又从其乙醇提取部位分离得到 4 个具有特征原酸酯基团的 phragmalin 柠檬苦素化合物 (图 1)。他们的结构经 ¹H NMR、¹³C NMR、HMBC、HSQC、ROESY 和 HR-ESI-MS 等方法被鉴定为 tabularin Q (1)、tabularin C (2)、tabularin H (3) 和 tabulalide O (4), 其中化合物 1 和 4 为新化合物。本文报道这两个新化合物的提取分离和结构鉴定过程。

Tabularin Q (1), 白色无定形粉末, 硫酸乙醇显灰色。高分辨质谱给出的[M+Na]⁺准分子离子峰 *m/z*: 799.241 2 (calcd. C₃₇H₄₄O₁₈Na, 799.242 0), 确定其分子式为 C₃₇H₄₄O₁₈。化合物 1 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据 (表 1) 总体特征以及一组异丙基质子信号[δ_H

收稿日期: 2010-09-30.

基金项目: 国家“重点新药创制”科技重大专项 (2009ZX09502-011).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-25-83271405, E-mail: cpu_lykong@126.com

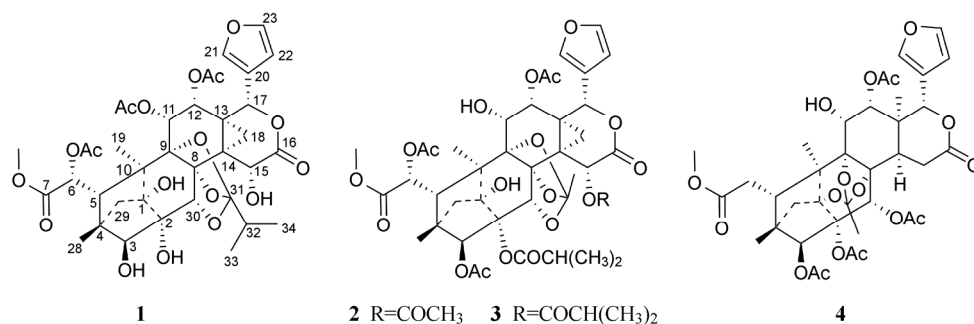


Figure 1 The structures of compounds 1-4

2.20 (m, 1H); δ_{H} 1.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H)]与 δ_{C} 118.8 碳信号 (C-31) 的 HMBC 相关峰 (图 2) 显示, 该化合物是一个 phragmalin 柠檬苦素原异丁酸酯衍生物^[9]。

在化合物 1 的 HMBC 和 HSQC 谱中, 一个亚甲基碳上 (δ_{C} 14.7, C-18) 的两个质子信号 (δ_{H} 2.52 和 δ_{H} 1.28) 与 C-8 (δ_{C} 87.3)、C-12 (δ_{C} 66.8)、C-13 (δ_{C} 29.0)、C-14 (δ_{C} 27.2)、C-15 (δ_{C} 68.4) 和 C-17 (δ_{C} 71.3) 的 HMBC 相关峰显示 (图 2), 该化合物是一个 C-13/C-14/C-18 形成环丙烷的 phragmalin 柠檬苦素^[10]。一个 δ_{H} 6.18 的双峰质子信号与 C-18 (δ_{C} 14.7)、C-14 (δ_{C} 27.2)、C-16 (δ_{C} 173.1) 的 HMBC 相关峰显示化合物 1 的 C-15 被羟基化。综合分析化合物 1 的结构和不饱和度数据, 该化合物的结构中还存在 C-16 羧基与母核上某个 OH 形成的内酯环。但是, 没有观察到其他质子信号与 C-16 的 HMBC 相关峰, 同时也没有观察到母核质子与原酸酯碳信号的相关峰。因此只能通过碳谱数据的整体性来确定内酯环和原酸酯基团的位置。查阅文献发现, 该化合物结构中关键碳的化学位移与文献报道的通过单晶确定的具有 C-8/C-9/C-10 原酸酯和 C-16/C-17 内酯环的化合物 tabularin C^[10] 的数据一致。因此, 化合物 1 也具有和 tabularin C 一致的 C-8/C-9/C-10 原酸酯和 C-16/C-17 内酯环。母核质子与取代酯基羧基碳的 HMBC 相关峰显示, 3 个乙酰基分别酯化于 OH-6、OH-11 和 OH-12。至此, 化合

物 1 的平面结构得以确定。

化合物 1 的 ROESY 相关峰显示该化合物关键碳的相对构型与通过单晶确定的 tabularin C^[10] 的一致, 即 H-5、H-11、H-12、H-15、H-17、H-30 和 Me-28 以 β 构型存在; H-3、H-18、Me-19、和 H-29 则为 α 构型。

综上所述, 化合物 1 的结构鉴定为 C-13/C-14/C-18 环丙烷 phragmalin 柠檬苦素 8, 9, 30 原异丁酸酯衍生物 (图 1)。通过仔细分析 HMBC、HSQC 和 ROESY 谱, 化合物 1 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据 (表 1) 得以准确归属。经文献检索, 化合物 1 为一新化合物, 命名为 tabularin Q。

Tabulalide O (4), 白色无定形粉末, 硫酸乙醇显灰色。根据高分辨质谱给出的 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 准分子离子峰 m/z : 783.247 6 (calcd. $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_{17}\text{Na}$, 783.247 1), 确定其分子式为 $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_{17}$ 。化合物 4 的一维 (表 1) 和二维核磁数据显示, 该化合物的结构中也存在 phragmalin 柠檬苦素的特征结构片段, 如 β -取代呋喃环、4, 29, 1-桥环、甲酯化的 C-6-C-7 酯基边链以及原酸酯片段。因此, 化合物 4 也为一个 phragmalin 柠檬苦素原酸酯衍生物^[5-8]。

一个位于 δ_{H} 1.75 的甲基信号与特征的原酸酯碳信号 (δ_{C} 119.3) 的 HMBC 相关峰显示, 化合物 4 为原乙酸酯衍生物^[5]。母核质子与取代乙酰基羧基碳的 HMBC 相关峰以及 C-2 (δ_{C} 85.9) 的化学位移值显示, 母核 C-2、C-3 (δ_{C} 80.9)、C-12 (δ_{C} 71.8) 和 C-30 (δ_{C} 68.6) 上的羟基均被乙酰化。在 HMBC 谱中, 没有观察到 H-11 (δ_{H} 4.33) 与原酸酯碳或乙酰基羧基碳的相关峰。同时, C-9 (δ_{C} 85.9)、C-11 (δ_{C} 69.9)、C-12 的化学位移值与 C-11 取代一个游离羟基、C-12 取代一个乙酰氧基的化合物 tabulalide C^[5] 一致, 因此, 在化合物 4 的结构中, C-11 连接一个游离羟基。前面的分析显示, 化合物 4 结构中的原酸酯基团的位置被限定于 C-1/C-8/C-9。在化合物 4 的 NOESY 谱中, H-17 与

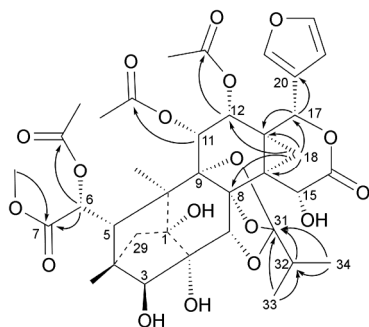


Figure 2 Key HMBC correlations of compound 1

Table 1 ^1H NMR (500 MHz) and ^{13}C NMR (125 MHz) data of compounds **1** and **4** in CDCl_3 (J in Hz). *Signal pattern unclear due to overlapping

No.	1		4	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1		84.3		85.0
2		77.4		85.9
3	3.83 (s)	85.9	5.14 (s)	80.9
4		44.0		46.1
5	2.91 (br s)	44.3	3.03 (br d, 10.0)	34.8
6a	6.23 (br s)	71.6	2.39 (dd, 16.9, 10.0)	33.3
6b			2.52 (br d, 16.9)	
7		171.8		172.0
8		87.3		84.7
9		84.4		85.9
10		49.5		45.8
11	5.66 (d, 4.7)	67.3	4.33 (d, 2.1)	69.9
12	5.44 (d, 4.7)	66.8	4.49 (d, 2.1)	71.8
13		29.0		38.4
14		27.2	2.76 (m*)	42.8
15a	6.18 (d, 2.4)	68.4	3.30 (br d, 19.0)	26.7
15b			2.74 (m*)	
16		173.1		169.7
17	6.31 (s)	71.3	5.58 (s)	76.8
18a	2.52 (dd, 7.2, 2.4)	14.7	1.44 (s)	15.7
18b	1.28 (d, 7.2)			
19	1.36 (s)	17.6	1.15 (s)	16.6
20		123.2		120.8
21	7.50 (br s)		7.46 (br s)	141.2
22	6.50 (br d, 1.0)	109.9	6.45 (br d, 0.6)	110.0
23	7.36 (t-like, 1.5)	143.0	7.38 (t-like, 1.5)	143.0
28	1.04 (s)	17.2	0.90 (s)	14.4
29a	2.14 (d, 10.4)	40.2	1.70 (d, 11.2)	40.4
29b	1.67 (d, 10.4)		1.96 (d, 11.2)	
30	5.13 (s)	79.6	6.42 (s)	68.6
31		118.8		119.3
32	2.20 (m*)	29.1	1.75 (s)	21.0
33	1.09 (d, 7.5)	17.0		
34	1.09 (d, 7.5)	15.6		
OCH ₃ -7	3.79 (s)	53.3	3.70 (s)	51.8
OAc-2				170.1
			2.15 (s)	21.7
OAc-3				171.3
			2.33 (s)	21.2
OAc-6		169.0		
	2.21 (s)	21.0		
OAc-11		168.5		
	2.03 (s)	21.1		
OAc-12		170.0		169.6
	1.52 (s)	19.2	1.66 (s)	20.1
OAc-30				168.4
			1.95 (s)	21.6

H-12、H-30、H-5 与 H-12、H-30、H-12 与 H-11、H-30 的相关峰显示, 这些质子以 β 构型存在。H-14 与 Me-18、H-3 与 H-29b、H-29a 与 Me-19 的相关峰显示, 这些质子以 α 构型存在。

综上所述, 化合物 **4** 的结构最终得以鉴定 (图 1), ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据通过仔细分析 HMBC、HSQC 和 NOESY 谱得以准确归属。经文献检索, 该化合物为一新化合物, 命名为 tabulalide O。

实验部分

1 药材、试剂与仪器

比旋光值用 JASCO P-1020 型自动旋光测定仪测定。红外光谱用 Tensor-27 (Bruker) 红外光谱仪 (KBr 压片) 测定。核磁共振波谱用 Bruker ACF-300 和 500 型核磁共振波谱仪室温测定 (TMS 为内标)。ESI-MS 用 Agilent 1100 Series LC/MSD Trap 质谱仪测定。HR-ESI-MS 用 Mariner ESI-TOF spectrometer 质谱仪测定。高效液相色谱仪: Agilent 1100 Series。色谱柱: 分析型: Shim-pack ODS-C18 (4.6 mm $\times$ 150 mm, SHIMADZU); 制备型: Shim-pack ODS-C₁₈ (20 mm $\times$ 250 mm, SHIMADZU)。薄层色谱硅胶及高效薄层板为青岛海洋化工厂产品。Sephadex LH-20 和 ODS-C₁₈ 为 Pharmacia 公司产品。甲醇 (色谱纯、分析纯) 为江苏汉邦科技有限公司产品。乙腈 (色谱纯) 为江苏汉邦科技有限公司和山东禹王实业有限公司化工产品。石油醚、乙酸乙酯、氯仿等分析试剂为江苏汉邦科技有限公司和南京化学试剂有限公司产品。

毛麻楝 (*Chukrasia tabularis* var. *velutina*) 茎皮 10 kg, 由西双版纳热带植物园张顺成老师 2007 年 3 月采集于云南西双版纳, 经中国药科大学中药学院生药研究室张勉教授鉴定。

2 提取与分离

毛麻楝茎皮 (10 kg) 粉碎, 用 95%乙醇回流提取 3 次, 减压回收乙醇得 2 kg 红色粗浸膏。该粗浸膏混悬于水中, 用氯仿萃取 3 次, 得到 300 g 氯仿萃取物。油性的氯仿萃取物溶解于 2 L 50%的甲醇水, 然后用石油醚萃取, 脱去叶绿素和脂肪酸等小极性杂质。210 g 富含柠檬苦素的粗浸膏上硅胶柱, 以氯仿/甲醇 (1:0~1:2) 梯度洗脱, 对其进行初步分离, 得到 8 个部分 (Fr A-H)。Fr C (22 g) 经硅胶柱色谱, 以石油醚/乙酸乙酯梯度洗脱得到 8 个部分 (Fr C1-8)。

其中 Fr C7 经 ODS 柱色谱、凝胶柱色谱 (Sephadex LH-20), 最后通过制备液相得到化合物 **2** (15 mg) 和 **3** (10 mg)。Fr D (30 g) 经硅胶柱, 以石油醚/乙酸乙酯梯度洗脱得到 7 个部分 (Fr D1-7)。其中 Fr D3 经 ODS 柱, 以甲醇/水梯度洗脱得到 4 个部分 (Fr D3a-3d), Fr D3b 再经 ODS 柱结合制备型高效液相色谱最终得到化合物 **4** (8 mg)。其中 Fr D4 经 ODS 柱, 以甲醇/水梯度洗脱得到 4 个部分 (Fr D4a-4d), Fr D4b 再经 ODS 柱结合制备液相最终得到化合物 **1** (10 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1** 白色无定形粉末; $[\alpha]_D^{25}$ 3.2 (c 0.10, CH₃OH); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3 442, 2 975, 1 732, 1 632, 1 370, 1 244, 1 023 cm⁻¹; negative ESI-MS m/z : 821.3 [M+Cl]⁻ (100); positive ESI-MS m/z : 777.2 [M+H]⁺ (100); HR-ESI-MS m/z : 799.241 2 (calcd. C₃₇H₄₄O₁₈Na, 799.242 0); 分子式: C₃₇H₄₄O₁₈; ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据见表 1。

化合物 **2** 白色无定形粉末; negative ESI-MS m/z : 895.5 [M+Cl]⁻ (100); positive ESI-MS m/z : 878.2 [M+NH₄]⁺ (100); 分子式: C₄₁H₄₈O₂₀; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.54 (1H, s, H-21), 7.40 (1H, s, H-23), 6.93 (1H, s, H-15), 6.55 (1H, br s, H-22), 6.39 (1H, s, H-17), 6.16 (1H, br s, H-6), 5.36 (1H, d, J = 4.2 Hz, H-12), 5.27 (1H, s, H-3), 4.31 (1H, d, J = 4.2 Hz, H-11), 2.34 (3H, s, 3-OAc), 2.20 (3H, s, 15-OAc), 1.74 (3H, s, H-32), 1.65 (3H, s, 12-OAc), 1.30 (3H, s, Me-19), 0.92 (3H, s, Me-28); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 84.6 (C-1), 83.2 (C-2), 85.7 (C-3), 44.5 (C-4), 43.7 (C-5), 71.2 (C-6), 171.9 (C-7), 87.2 (C-8), 85.0 (C-9), 49.3 (C-10), 67.3 (C-11), 68.1 (C-12), 29.8 (C-13), 24.8 (C-14), 70.6 (C-15), 165.7 (C-16), 71.9 (C-17), 17.0 (C-18), 17.5 (C-19), 122.5 (C-20), 140.3 (C-21), 110.0 (C-22), 143.4 (C-23), 15.4 (C-28), 40.8 (C-29), 76.7 (C-30), 116.3 (C-31), 15.7 (C-32), 53.6 (OCH₃-7), [168.6, 169.2, 171.0, 169.2; 21.1, 20.5, 19.6, 21.0] (3-OAc, 6-OAc, 12-OAc, 15-OAc), [175.8, 34.5, 18.8, 18.8] (2-OCOCH(CH₃)₂)。以上数据与文献^[10]报道的 tabularin C 的波谱数据相一致, 故鉴定其为 tabularin C。

化合物 **3** 白色无定形粉末; negative ESI-MS m/z : 923.6 [M+Cl]⁻ (100); positive ESI-MS m/z : 906.3 [M+NH₄]⁺ (100); 分子式: C₄₃H₅₂O₂₀; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.54 (1H, s, H-21), 7.40 (1H, s, H-23), 6.89 (1H, s, H-15), 6.54 (1H, br s, H-22), 6.41 (1H, s,

H-17), 6.17 (1H, br s, H-6), 5.37 (1H, d, J = 4.2 Hz, H-12), 5.29 (1H, s, H-3), 4.31 (1H, d, J = 4.2 Hz, H-11), 2.36 (3H, s, 3-OAc), 1.72 (3H, s, H-32), 1.67 (3H, s, 12-OAc), 1.30 (3H, s, Me-19), 0.92 (3H, s, Me-28); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 84.4 (C-1), 83.0 (C-2), 85.4 (C-3), 44.4 (C-4), 43.7 (C-5), 71.1 (C-6), 171.7 (C-7), 87.3 (C-8), 84.9 (C-9), 49.3 (C-10), 67.3 (C-11), 68.2 (C-12), 29.9 (C-13), 25.0 (C-14), 70.1 (C-15), 165.6 (C-16), 72.0 (C-17), 17.1 (C-18), 17.5 (C-19), 122.5 (C-20), 140.3 (C-21), 109.9 (C-22), 143.2 (C-23), 15.4 (C-28), 40.8 (C-29), 76.5 (C-30), 116.2 (C-31), 15.7 (C-32), 53.5 (OCH₃-7), [168.4, 169.0, 170.9; 21.0, 20.6, 19.6] (3-OAc, 6-OAc, 12-OAc), [175.8, 34.5, 18.8, 18.8; 174.7, 33.8, 18.8, 18.5] (2-OCOCH(CH₃)₂; 15-OCOCH(CH₃)₂)。以上数据与文献^[11]报道的 tabularin H 的波谱数据相一致, 故鉴定其为 tabularin H。

化合物 **4** 白色无定形粉末; $[\alpha]_D^{25}$ -78 (c 0.15, CH₃OH); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3 461, 1 742, 1 644, 1 369, 1 247, 1 031 cm⁻¹; positive ESI-MS m/z : 778.3 [M+NH₄]⁺ (100); HR-ESI-MS m/z : 783.247 6 [M+Na]⁺ (calcd. C₃₇H₄₄O₁₇Na, 783.247 1); 分子式: C₃₇H₄₄O₁₇; ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据见表 1。

References

- [1] Chen SK, Chen BY, Li H. Flora Republicae Popularis Sinicae (中国植物志) [M]. Beijing: Science Press, 1997, 43: 47-49.
- [2] Editorial Committee of the Administration Bureau of Traditional Chinese Medicine. Chinese Materia Medica (中华本草) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1999, 5: 31-32.
- [3] Kaur R, Thind TS, Singh B, et al. Inhibition of lipid peroxidation by extracts/subfractions of Chickrassy (*Chukrasia tabularis* A. Juss.) [J]. Naturwissenschaften, 2009, 196: 129-133.
- [4] Guo CL, Tan LY, Cheng HS, et al. Studies on antifeeding and contact toxic activities of crude extracts of meliaceae from against *Phyllotreta striolata* (Fabricius) [J]. Guangxi Sci (广西科学), 2006, 13: 71-74.
- [5] Nakatani M, Abdelgaleil SAM, Saad MMG, et al. Phragmalin limonoids from *Chukrasia tabularis* [J]. Phytochemistry, 2004, 65: 2833-2841.
- [6] Luo J, Wang JS, Wang XB, et al. Chukvelutilides A-F, phragmalin limonoids from the stem barks of *Chukrasia*

- tabularis* var. *velutina* [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 3425–3431.
- [7] Luo J, Wang JS, Luo JG, et al. Chukvelutins A–C, 16-norphragmalin limonoids with unprecedented skeletons from *Chukrasia tabularis* var. *velutina* [J]. *Org Lett*, 2009, 11: 2281–2284.
- [8] Luo J, Wang JS, Wang XB, et al. Chuktabularins E–T, 16-norphragmalin limonoids from *Chukrasia tabularis* var. *velutina* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73: 835–843.
- [9] Nascimento da Silva M, Arruda MSP, Castro KCF, et al. Limonoids of the phragmalin type from *Swietenia macrophylla* and their chemotaxonomic significance [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1983–1987.
- [10] Fan CQ, Wang XN, Yin S, et al. Tabularisins A–D, phragmalin ortho esters with new skeleton isolated from the seeds of *Chukrasia tabularis* [J]. *Tetrahedron* 2007, 63: 6741–6747.
- [11] Zhang CR, Yang SP, Zhu Q, et al. Nortriterpenoids from *Chukrasia tabularis* var. *velutina* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 1616–1619.

《药学学报》英文刊将在 2011 年正式出版

《药学学报》英文刊经过多年酝酿、近两年的准备 (见药学学报网站 www.yxxb.com.cn 英文网刊) 近日与荷兰 Elseviers 出版公司达成合作出版协议, 拟于 2011 年正式出版。出版周期为双月刊。论文将在 Elseviers 期刊数据库 ScienceDirect 平台以 OA 方式刊出, 便于广大读者免费阅读和下载。

《药学学报》英文刊是《药学学报》中文刊的延伸, 集中报道国内外药学领域最新研究进展和成果, 其内容和形式与《药学学报》中文刊一致。栏目包括综述、研究论文和研究快报, 专业涉及药理、药物化学、天然药物化学、药物分析、药剂及生药等药学学科。目前投稿方式和论文格式同《药学学报》中文刊, 但不收审稿费、版面费, 也不支付稿费。

欢迎国内外药学研究工作者积极投稿。

《药学学报》编辑部

2011 年 1 月