

## 川楝子中的柠檬苦素成分研究

张琼<sup>1\*</sup>, 李青山<sup>1</sup>, 梁敬钰<sup>2</sup>, 闵知大<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学药学院, 山西 太原 030001; 2. 中国药科大学天然药物化学教研室, 江苏 南京 210009)

**摘要:** 为研究川楝子的化学成分, 利用硅胶柱色谱及制备型高效液相色谱等方法对川楝子的乙酸乙酯提取物进行分离纯化, 得到3个柠檬苦素类化合物, 根据理化性质及一维和二维核磁共振谱鉴定其结构分别为: 24, 25, 26, 27-tetranorapotirucalla-(apoeupha)-1 $\alpha$ -tigloyloxy-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxyl-12 $\alpha$ -acetoxyl-14, 20, 22-trien-21, 23-epoxy-6, 28-epoxy (**1**)、nimbolinin B (**2**) 和 trichilin D (**3**)。其中化合物**1**为新化合物, 化合物**2**为首次从川楝子中分离得到。

**关键词:** 川楝; 化学成分; 柠檬苦素

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 04-0475-04

## Limonoids from fruits of *Melia toosendan*

ZHANG Qiong<sup>1\*</sup>, LI Qing-shan<sup>1</sup>, LIANG Jing-yu<sup>2</sup>, MIN Zhi-da<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmaceutical Science, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

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

**Abstract:** To study the chemical constituents of the fruits of *Melia toosendan*, three limonoids were isolated and purified by repeated silica gel column chromatography and preparative HPLC from the EtOAc extract of *M. toosendan*. Their structures were determined by their physico-chemical properties and spectroscopic data (1D-NMR, 2D-NMR) as: 24, 25, 26, 27-tetranorapotirucalla-(apoeupha)-1 $\alpha$ -tigloyloxy-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxyl-12 $\alpha$ -acetoxyl-14, 20, 22-trien-21, 23-epoxy-6, 28-epoxy (**1**), nimbolinin B (**2**), and trichilin D (**3**), separately. Compound **1** is a new compound, and compound **2** is obtained from this plant for the first time.

**Key words:** *Melia toosendan*; chemical constituent; limonoid

川楝 (*Melia toosendan* Sieb. Et Zucc.) 为楝科 (Meliaceae) 楝属 (*Melia*) 植物, 主要分布在我国西南部, 是我国传统的驱肠寄生虫中草药, 含有大量的柠檬苦素类化合物<sup>[1, 2]</sup>。由于楝属植物具有生长迅速、用途广泛、具有较大经济价值, 其所含的柠檬苦素类化合物多结构复杂、活性多样化的特点, 引起了各国研究工作者的广泛兴趣和重视, 我国、印度、日本等国研究此属者尤多。文献报道川楝子总提取物可以调节 PC12 脑肿瘤细胞的分化<sup>[3]</sup>, 为了获得其有效的单体成分, 为治疗阿尔茨海默症等神经疾病奠定物质基础, 作者对川楝子进行了提取、化学成分 (重点是柠檬苦素类化合物) 的分离工作, 从该植物乙酸乙酯

提取物中分离得到3个化合物, 分别鉴定为: 24, 25, 26, 27-tetranorapotirucalla-(apoeupha)-1 $\alpha$ -tigloyloxy-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxyl-12 $\alpha$ -acetoxyl-14, 20, 22-trien-21, 23-epoxy-6, 28-epoxy (**1**)、nimbolinin B (**2**) 和 trichilin D (**3**)。上述化合物**1**, **2**为首次从川楝子中得到, 其中化合物**1**为新化合物。其结构如图1所示。

化合物**1** 无定型粉末 (乙腈-水),  $[\alpha]_D^{25} +13.3$  (c 0.14, CHCl<sub>3</sub>), IR 在 3 447 cm<sup>-1</sup> 处显示有羟基吸收峰, 1 714 cm<sup>-1</sup> 处显示有羰基吸收峰。HR-ESI-MS 确定其分子式为 C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub> ([M+Na]<sup>+</sup> m/z 591.293 6, 计算值为 591.293 4)。根据化合物的 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、HSQC 以及 HMBC 谱可确认出该化合物结构中含有一个乙酰基 [ $\delta_H$  1.85 ( $\delta_C$  21.3),  $\delta_C$  170.7] 和一个 Tig 酰基 [ $\delta_H$  6.85 (1H)、1.73 (3H) 和 1.80 (3H),  $\delta_C$  165.6 (CO)、

收稿日期: 2009-11-02.

\*通讯作者 Tel: 13835181426, E-mail: zhangqiong\_83@hotmail.com

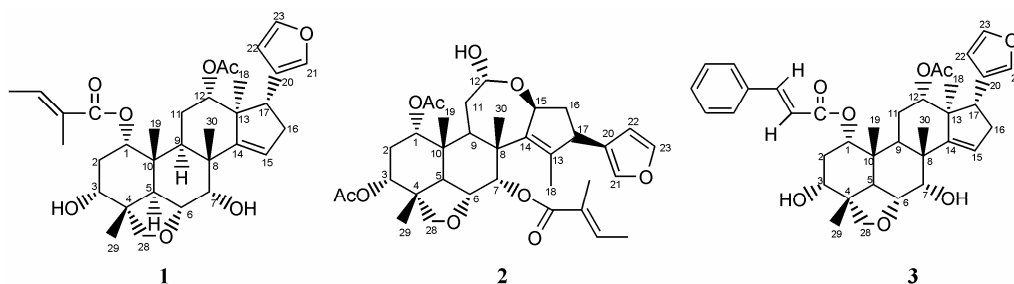


Figure 1 Structures of compounds 1-3

138.6、128.1、14.6 和 12.1]以及两个羟基。 $^{13}\text{C}$  NMR 及 HSQC 谱显示余下的 26 个骨架碳分别为 4 个  $\text{CH}_3$ 、4 个  $\text{CH}_2$  (其中连有氧取代的有 1 个)、12 个  $\text{CH}$  (其中烯键上的有 4 个, 连有氧取代的 5 个)、6 个季 C (其中包括烯键碳两个)。由  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、HSQC 及 HMBC 谱给出的信号同样可见结构中含有一呋喃环 [ $\delta_{\text{H}}$  6.20 (1H)、7.17 (1H) 和 7.29 (1H),  $\delta_{\text{C}}$  124.4、111.6、140.0 和 141.8]。由此, 推断该化合物为 trichilin 型柠檬苦素类三萜<sup>[4]</sup>。在 HMBC 谱中 H-1 ( $\delta_{\text{H}}$  4.86) 与 Tig 酰基的羰基 ( $\delta_{\text{C}}$  165.6) 相关, 表明 Tig 酰基连接在 1 位上; H-12 ( $\delta_{\text{H}}$  5.01) 与乙酰基的羰基 ( $\delta_{\text{C}}$  170.7) 相关, 表明乙酰基连接在 12 位上; 剩余的两个羟基正好与余下的两个氧取代位置 C-3、C-7 相连。由于 A/B 环为反式稠和存在, 且 A、B 环均为刚体, 不能扭动, 故 H-3 作为判断该类型相对构型的主要参照物。NOESY 谱 (图 2) 显示,  $\text{CH}_3$ -29 ( $\delta_{\text{H}}$  1.13) 与 H-3 ( $\delta_{\text{H}}$  3.81)、 $\text{CH}_3$ -29 ( $\delta_{\text{H}}$  1.13) 与 H-6 ( $\delta_{\text{H}}$  4.15)、 $\text{CH}_3$ -29 ( $\delta_{\text{H}}$  1.13) 与  $\text{CH}_3$ -19 ( $\delta_{\text{H}}$  0.98) 有 NOE 效应, 说明 H-3 处于  $\beta$  位, H-6、 $\text{CH}_3$ -29、 $\text{CH}_3$ -19 也都处于  $\beta$  位, 即 3 位羟基处于  $\alpha$  位;  $\text{CH}_3$ -19 ( $\delta_{\text{H}}$  0.98) 与 H-1 ( $\delta_{\text{H}}$  4.86) 有 NOE 效应, 说明 H-1 处于  $\beta$  位, 即 1 位 Tig 酰基处于  $\alpha$  位; H-7 ( $\delta_{\text{H}}$  4.19) 与  $\text{CH}_3$ -19 ( $\delta_{\text{H}}$  0.98)、H-7 ( $\delta_{\text{H}}$  4.19) 与  $\text{CH}_3$ -30 ( $\delta_{\text{H}}$  1.08)、H-12 ( $\delta_{\text{H}}$  5.01) 与  $\text{CH}_3$ -30 ( $\delta_{\text{H}}$  1.08) 有 NOE 效应, 说明 H-7、H-12 与  $\text{CH}_3$ -30 均处于  $\beta$  位, 即 7 位羟基与 12 位乙酰基均处于  $\alpha$  位; H-9

( $\delta_{\text{H}}$  2.68) 与 H-5 ( $\delta_{\text{H}}$  2.63)、H-9 ( $\delta_{\text{H}}$  2.68) 与  $\text{CH}_3$ -18 ( $\delta_{\text{H}}$  0.88) 有 NOE 效应, 说明 H-5、H-9、 $\text{CH}_3$ -18 都处于  $\alpha$  位。 $^1\text{H}$  NMR 及  $^{13}\text{C}$  NMR 的数据见表 1。由以上数据, 化合物 1 的结构推定为 24, 25, 26, 27-tetranorapotirucalla-(apoeupha)-1 $\alpha$ -tigloyloxy-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxyl-12 $\alpha$ -acetoxyl-14, 20, 22-trien-21, 23-epoxy-6, 28-epoxy。

## 实验部分

**仪器与材料** 核磁共振图谱用 Bruker Avance AV-400 和 AV-500 型超导傅立叶变换核磁共振仪测定, TMS 为内标, 采用 5 mm 标准样品管, 氘代试剂均为 Aldrich 公司生产。旋光使用 Perkin-Elmer PE 241 旋光仪测定。质谱采用 VG 型 ESI 质谱仪, 一般电离电压为 70 V。红外用 Perkin-Elmer 983 型红外光谱仪测定 (KBr 压片)。高效液相用 Waters 600 型 HPLC 泵, Waters 2487 紫外检测器, X-Bridge  $\text{C}_{18}$  色谱柱。柱色谱和薄层色谱硅胶以及正相和反相高效薄层板均为德国 E. Merck 公司产品, 所用试剂为分析纯。

川楝药材购于四川万县, 经广西中医药研究所赖茂祥教授鉴定为楝科楝属植物川楝 (*Melia toosendan*) 的果实。药材标本 (NO.05-130048) 存放于山西医科大学药学院中药教研室。

## 1 提取分离

川楝子药材 20 kg 用乙酸乙酯回流提取, 提取液于 45  $^{\circ}\text{C}$  减压浓缩得到浸膏 330 g。该浸膏经硅胶柱色谱, 用石油醚-乙酸乙酯 (9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4) 梯度洗脱, TLC 检测, 合并成 20 个部分, 分别为 Fr. 1-Fr. 20。Fr. 13-14 (53 g) 以硅胶柱色谱进一步分离, 分别以氯仿-丙酮 (100 : 1, 100 : 3, 100 : 7, 100 : 15) 和石油醚-丙酮 (90 : 10, 80 : 20, 70 : 30, 60 : 40) 梯度洗脱, 经制备 HPLC 纯化得化合物 2 (12 mg)。Fr. 15-16 (40 g) 以硅胶柱色谱进一步分离, 分别以氯仿-丙酮 (100 : 7, 100 : 10, 100 : 15, 100 : 30) 和石油醚-丙酮 (80 : 20, 75 : 25, 70 : 30, 60 : 40) 梯度洗脱, 得到 7 个流份, 分别为 Fr. 15.1~15.7。Fr. 15.4 (700 mg)

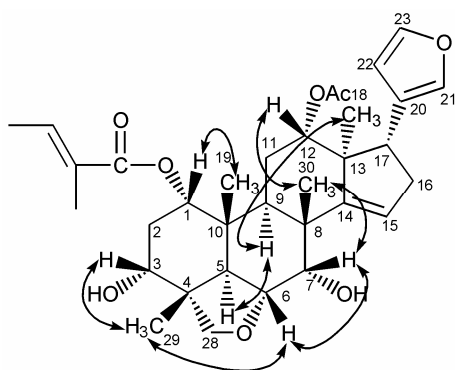


Figure 2 Key NOESY correlations of compound 1

**Table 1** NMR spectral data of compound **1** ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $J$  in Hz)

Position	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	HMBC	NOESY
1	4.86 (m)	73.5	C-3, 5, 1"	H-2 $\beta$ , 11 $\beta$ , 19
2 $\alpha$	2.23 (m)	30.2		
2 $\beta$	1.97 (m)			H-1, 3
3	3.81 (s)	71.1	C-1, 5, 29	H-2 $\beta$ , 28 $\beta$ , 29
4		43.8		
5	2.63 (d, 12.8)	38.4	C-4, 6, 7, 9, 10, 19, 28	H-9
6	4.15 (dd, 2.8, 12.8)	73.8	C-4, 7, 28	H-7, 19, 29, 30
7	4.19 (m)	72.5	C-5, 6, 8, 9, 30	H-6, 19, 30
8		45.2		
9	2.68 (m)	34.5	C-8, 10, 11, 12, 14, 19, 30	H-5, 18
10		39.8		
11 $\alpha$	1.03 (m)	24.4	C-9, 12	H-18
11 $\beta$	2.12 (m)		C-8, 9, 12	H-1
12	5.01 (m)	77.2	C-9, 11, 18, Ac-CO	H-30
13		51.2		
14		156.9		
15	5.65 (s)	122.5	C-13, 17	
16 $\alpha$	2.44 (m)	36.6	C-13, 14, 17	
16 $\beta$	2.50 (m)		C-14, 17	H-17
17	2.99 (m)	50.4	C-18, 20, 22	H-16 $\beta$
18	0.88 (s)	15.1	C-12, 13, 14, 17	H-9, 11 $\alpha$
19	0.98 (s)	15.3	C-1, 5, 9, 10	H-1, 6, 7, 29
20		124.4		
21	7.17 (s)	140.0	C-22, 23	
22	6.20 (s)	111.6	C-17, 20, 21, 23	
23	7.29 (s)	141.8	C-20, 21	
28 $\alpha$	4.08 (d, 7.4)			
28 $\beta$	3.60 (d, 7.4)	78.1	C-3	H-3
29	1.13 (s)	20.1	C-3, 4, 5, 28	H-3, 6, 19
30	1.08 (s)	26.8	C-7, 8, 9, 14	H-6, 7
OAc				
Ac-CO		170.7		
Ac-Me	1.85 (s)	21.3	Ac-CO	
OTig				
1"		165.6		
2"		128.1		
3"	6.85 (dd, 1.2, 7.1)	138.6	C-1", 2"-CH <sub>3</sub> , 3"-CH <sub>3</sub>	
2"-CH <sub>3</sub>	1.80 (s)	12.1	C-1", 2", 3"	
3"-CH <sub>3</sub>	1.73 (d, 7.1)	14.6	C-2", 3"	

经硅胶柱色谱进一步分离, 以氯仿-丙酮 (100 : 8) 洗脱, 制备 HPLC 纯化得化合物 **1** (12 mg) 和 **3** (18 mg)。

## 2 结构鉴定

化合物 **1** 无定形粉末 (乙腈-水),  $[\alpha]_D^{25} +13.3$  ( $c$  0.14,  $\text{CHCl}_3$ )。UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 210.8, 230.8。IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3 447, 2 924, 1 714, 1 456, 772。HR-ESI-

MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  591.293 6 (calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Na}$ , 591.293 4)。 $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据见表 1。根据  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、HSQC、HMBC 谱数据分析, 确定化合物 **1** 为 24, 25, 26, 27-tetranorapotirucalla-(apoeupha)-1 $\alpha$ -tigloyloxy-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxyl-12 $\alpha$ -acetoxyl-14, 20, 22-trien-21, 23-epoxy-6, 28-epoxy, 为一新化合物。

化合物 **2** 无定形粉末 (乙腈-水), ESI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  649.3。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.28 (1H, s, H-23), 7.22 (1H, s, H-21), 6.94 (1H, dd,  $J = 1.2$ , 7.0 Hz, OTig-3'-H), 6.34 (1H, s, H-22), 5.78 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz, H-7), 5.33 (1H, br s, H-12), 5.19 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, H-15), 4.94 (1H, br s, H-3), 4.78 (1H, br s, H-1), 4.11 (1H, dd,  $J = 12.7$ , 2.8 Hz, H-6), 3.52 (1H, m, H-17), 3.48 (1H, br s, H-9), 3.27 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-28a), 3.23 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-28b), 2.85 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz, H-5), 2.51 (1H, m, H-11a), 2.25 (2H, m, H-2), 2.07 (3H, s, OAc<sub>2</sub>-Me), 1.98 (3H, s, OAc<sub>1</sub>-Me), 1.91 (3H, s, OTig-2'-Me), 1.79 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, OTig-3'-Me), 1.78 (3H, s, H-18), 1.70 (1H, m, H-16a), 1.60 (1H, m, H-11b), 1.50 (1H, m, H-16b), 1.45 (3H, s, H-30), 1.18 (3H, s, H-29), 1.00 (3H, s, H-19)。 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 71.1 (C-1), 27.9 (C-2), 71.6 (C-3), 42.5 (C-4), 40.2 (C-5), 72.3 (C-6), 74.5 (C-7), 45.6 (C-8), 35.5 (C-9), 40.4 (C-10), 31.7 (C-11), 91.3 (C-12), 141.2 (C-13), 142.7 (C-14), 77.1 (C-15), 38.3 (C-16), 46.5 (C-17), 16.2 (C-18), 16.3 (C-19), 128.1 (C-20), 138.8 (C-21), 110.2 (C-22), 142.5 (C-23), 77.9 (C-28), 19.3 (C-29), 20.8 (C-30), 169.5 (Ac<sub>1</sub>-CO), 21.7 (Ac<sub>1</sub>-Me), 170.2 (Ac<sub>2</sub>-CO), 21.0 (Ac<sub>2</sub>-Me), 166.1 (OTig-C-1'), 128.6 (OTig-C-2'), 136.5 (OTig-C-3'), 12.1 (OTig-2'-Me), 14.5 (OTig-3'-Me)。以上数据与文献报道的 nimbolinin B 数据<sup>[5]</sup>基本一致, 确定化合物 **2** 为 nimbolinin B。

化合物 **3** 无定形粉末 (乙腈-水), ESI-MS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  639.2。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.72 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, OCin-3'-H), 7.45 (2H, m, OCin-5', 9'-H), 7.37 (3H, m, OCin-6', 7', 8'-H), 7.24 (1H, s, H-23), 7.14 (1H, s, H-21), 6.37 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, OCin-2'-H), 6.16 (1H, s, H-22), 5.69 (1H, m, H-15), 5.05 (1H, m, H-12), 4.94 (1H, m, H-1), 4.25 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-7), 4.21 (1H, dd,  $J = 12.8$ , 2.8 Hz, H-6), 4.08 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-28a), 3.87 (1H, s, H-3), 3.62 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, H-28b), 2.99 (1H, m, H-17), 2.81 (1H, m, H-9), 2.70 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz, H-5), 2.55 (1H, m, H-16a), 2.46 (1H, m, H-16b), 2.18 (1H, m, H-11a), 2.09 (1H, m,

H-2a), 1.84 (3H, s, OAc-Me), 1.30 (1H, m, H-2b), 1.21 (3H, s, H-29), 1.12 (3H, s, H-30), 1.11 (1H, m, H-11b), 1.03 (3H, s, H-19), 0.94 (3H, s, H-18)。<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 71.2 (C-1), 30.4 (C-2), 73.9 (C-3), 43.8 (C-4), 38.6 (C-5), 73.8 (C-6), 72.7 (C-7), 45.2 (C-8), 34.8 (C-9), 39.7 (C-10), 24.5 (C-11), 77.2 (C-12), 51.4 (C-13), 157.1 (C-14), 122.7 (C-15), 36.7 (C-16), 50.3 (C-17), 15.5 (C-18), 15.3 (C-19), 124.3 (C-20), 140.1 (C-21), 111.6 (C-22), 141.9 (C-23), 78.0 (C-28), 19.7 (C-29), 15.8 (C-30), 170.9 (Ac<sub>1</sub>-CO), 21.2 (Ac-Me), 165.3 (OCin-C-1'), 117.1 (OCin-C-2'), 146.4 (OCin-C-3'), 133.9 (OCin-C-4'), 127.9 (OCin-C-5', 9'), 128.9 (OCin-C-6', 8'), 130.5 (OCin-C-7')。以上数据与文献报道的 trichilinin D 数据<sup>[4]</sup>对照基本一致, 确定化合物 **3** 为 trichilinin D。

## References

- [1] Tada K, Takido M, Kitanaka S. Limonoids from fruit of *Melia toosendan* and their cytotoxic activity [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51: 787-791.
- [2] Nakatani M. Limonoids from *Melia toosendan* (Meliaceae) and their antifeedant activity [J]. *Heterocycles*, 1999, 50: 595-609.
- [3] Yu JCH, Min ZD, Ip NY. *Melia toosendan* regulates PC12 cell differentiation via the activation of protein kinase A and extracellular signal-regulated kinases [J]. *Neurosignals*, 2004, 13: 248-257.
- [4] Nakatani M, Shimokoro M, Zhou JB, et al. Limonoids from *Melia toosendan* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52: 709-714.
- [5] Kraus W, Bokel M. Neue tetranortriterpenoide aus *Melia azedarach* Linn. (Meliaceae) [J]. *Chem Ber*, 1981, 114: 267-275.

---

### 关于推荐 2010 年中国药学会-赛诺菲安万特青年生物药物奖的通知

中国药学会-赛诺菲安万特青年生物药物奖是中国药学会与赛诺菲-安万特公司共同设立的青年生物药物奖, 旨在奖励中国优秀青年生物药物工作者, 致力于生物药物新药研究。该奖项面向全国, 从 2009 年起每年评选一次, 每次奖励 5 至 8 名从事生物药物研究的青年学者, 奖励金额为每人 20 000 元人民币 (含税), 同时颁发奖杯和证书。有关评奖条件、申报方式和推荐材料要求等事宜可从中国药学会网站 ([www.cpa.org.cn](http://www.cpa.org.cn)) 查询相关通知。

申报时间: 2010 年 4 月 30 日前, 以邮戳为准。

联系方式:

地 址: 北京市朝阳区建外大街四号建外 SOHO 九号楼 1802 室; 邮 编: 100022

联系人: 孙文虹 (010-58699275-819); E-mail: [sunwenhong2002@163.com](mailto:sunwenhong2002@163.com)