

· 化学 ·

# 中药枳壳中一个新的色原烷苷衍生物

彭文文<sup>1,2</sup>, 闫合<sup>1,2</sup>, 谭宁华<sup>1\*</sup>

(1. 中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南昆明650201; 2. 中国科学院大学, 北京100049)

**[摘要]** 目的: 研究中药枳壳 *Citrus aurantium* 甲醇提取物的化学成分。方法: 中药枳壳甲醇提取物的乙酸乙酯部位经硅胶、RP-18 和 HPLC 等色谱技术分离纯化, 根据理化常数和波谱数据鉴定化合物的结构。结果: 从中药枳壳中分离得到 3 个化合物, 分别鉴定为 citrauranoside (1), limonexin (2), 柠檬苦素 (3)。结论: 化合物 1 为一个新的色原烷苷衍生物。

**[关键词]** 芸香科; 枳壳; 色原烷苷衍生物; citrauranoside

中药枳壳为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种黄皮酸橙 *C. aurantium* ‘Huangpi’、代代花 *C. aurantium* ‘Daidai’、朱栾 *C. aurantium* ‘Chuluan’、塘橙 *C. aurantium* ‘Tangcheng’ 的未成熟果实<sup>[1]</sup>。作为临床上经常使用的中药材, 枳壳的药理作用主要集中于胃肠道、心血管、气管平滑肌、抗癌、抗菌、抗炎等方面<sup>[2]</sup>。药理研究发现生枳壳、麸炒枳壳水煎液对胃肠平滑肌具双向调节作用<sup>[3-4]</sup>。枳壳中主要含有黄酮、生物碱、香豆素、柠檬苦素及环肽等成分<sup>[5]</sup>。本文对枳壳的化学成分进行深入研究, 从中分离鉴定了 3 个化合物。其中, 化合物 1 为一个少见的新色原烷苷衍生物(图 1), 这类化合物在 2011 年被学者 Damien Lacroix 等<sup>[6]</sup>也从西非樱桃橘 *Citropsis articulata* 根皮中发现, 化合物 2、3 分别鉴定为已知的四降三萜类化合物 limonexin 和柠檬苦素<sup>[7-8]</sup>。

## 1 材料

Bruker AM-400 和 DRX-500 型核磁共振波谱仪; VG Autospec-3000 质谱仪; Horiba SEPA-300 数字式旋光仪; Bio-Rad FTS-135 红外光谱仪; Shimadzu

**[稿件编号]** 20120917004

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (U1032602, 91013002, 30725048); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2011ZX09307-002-02); 国家重点基础研究发展计划 (973) 项目 (2009CB522300, 2013CB127505); 云南省自然科学基金项目 (2012GA003)

**[通信作者]** \* 谭宁华, 研究员, 主要从事植物环肽化学与化学生物学研究, Tel: (0871) 5223800, E-mail: nhtan@mail.kib.ac.cn

**[作者简介]** 彭文文, 博士研究生, 主要从事植物化学成分研究, E-mail: pengwenwen123@sina.com

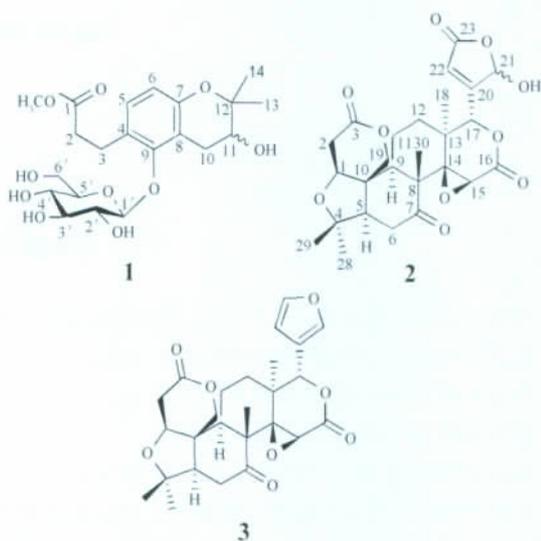


图 1 化合物 1~3 的化学结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-3

UV-2401A 紫外光谱仪; Agilent 1100 高效液相色谱仪; Zorbax Eclipse XDB-C18 (9.4 mm × 250 mm) 色谱柱; 柱色谱硅胶 (100 ~ 200, 200 ~ 300 目)、薄层色谱硅胶板均为青岛裕民源硅胶试剂厂产品; 反相材料 Lichroprep RP-18 (40 ~ 63 μm) 为 Merck 公司产品; 所用试剂均为化学纯或分析纯。

枳壳 (25 kg) 2009 年 8 月购于云南省昆明市菊花村药材市场绿生药业有限公司, 经中国科学院昆明植物研究所陶定德研究员鉴定为芸香科柑橘属植物酸橙 *C. aurantium* 的未成熟果实。

## 2 提取与分离

干燥的枳壳 (25 kg), 粉碎后用 95% 工业甲醇

回流提取3次,每次30 L/3 h,减压浓缩得到甲醇提取物。加水悬浮后,依次用石油醚、乙酸乙酯和正丁醇充分萃取,等体积各萃取3次(15 L/次),回收溶剂得到石油醚部分、乙酸乙酯部分和正丁醇部分。将乙酸乙酯部分(1.32 kg)用氯仿-甲醇混合溶剂溶解吸附于等量硅胶上,在室温下挥干溶剂经硅胶(100~200目)色谱柱分离,以氯仿-甲醇梯度(100:0,95:5,9:1,8:2,7:3,1:1,0:100)洗脱,分别收集(9:1)洗脱组分(610 g)和(8:2)洗脱组分(110 g)。组分(9:1)经过硅胶(200~300目)柱色谱分离,以氯仿-丙酮梯度(9:1~1:1)洗脱,得到5个部分(A<sub>1</sub>~A<sub>5</sub>)。其中A<sub>2</sub>部分经反相RP-18柱色谱,以甲醇-水(3:7,4:6,1:1,6:4,7:3,8:2,9:1,1:0)梯度洗脱,得到3个部分(A<sub>2-1</sub>~A<sub>2-3</sub>)。A<sub>2-3</sub>部分经过HPLC(45%甲醇)分离,得到化合物2(68 mg)3(51 mg);对组分(8:2)进行硅胶(200~300目)柱色谱分离,以氯仿-甲醇梯度(9:1,8:2,7:3,1:1)洗脱,得到3个部分(B<sub>1</sub>~B<sub>3</sub>)。其中B<sub>1</sub>经反相RP-18柱色谱,以甲醇-水(2:8~1:1)梯度洗脱,再经硅胶(200~300目)柱色谱分离,以氯仿-甲醇(9:1)等度洗脱,最后经HPLC(20%甲醇)分离,得到化合物1(35 mg)。

### 3 酸水解

将盐酸(1 mol·L<sup>-1</sup>)4 mL加入到5.6 mg化合物1中,在80℃水浴中反应6 h。冷却后,反应产物用氯仿萃取多次,水层用氢氧化钠(1 mol·L<sup>-1</sup>)中和。将中和后的水层蒸干并进行反相RP-18柱色谱,洗脱剂用水得到葡萄糖(1.6 mg),测得其比旋光值为 $[\alpha]_D^{17.0} + 60.1 (c 0.16, H_2O)$ 。通过比较水解产生的葡萄糖与对照品β-D-葡萄糖的R<sub>f</sub>0.15(氯仿-甲醇8:2)和比旋光度确定该水解产生的葡萄糖为β-D-葡萄糖。

### 4 结构鉴定

化合物1 黄色油状物,  $[\alpha]_D^{23.6} - 84.1 (c 0.11, \text{甲醇})$ ; UV  $\lambda_{\max}$  (甲醇): 204(4.58), 283(3.45), 378(2.13); IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3 425, 2 926, 2 855, 1 723, 1 678, 1 617, 1 477, 1 441, 1 383, 1 274, 1 256, 1 206, 1 140, 1 073, 1 043, 587, 红外显示有羟基、酯基、苯环的存在; EI-MS  $m/z$  442 (M<sup>+</sup>), HR-EI-MS  $m/z$  442.1847, 分子式C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>10</sub>(理论值442.1839), 不饱和度7; <sup>13</sup>C-NMR谱显示21个碳信号:1个甲酯基团( $\delta_C$  176.1, 52.1), 1个苯环( $\delta_C$

161.7, 153.1, 130.4, 125.8, 119.4, 105.7), 1个葡萄糖基( $\delta_C$  104.3, 78.3, 78.0, 75.5, 71.3, 62.6) 2个甲基( $\delta_C$  25.3, 25.3) 3个亚甲基( $\delta_C$  36.0, 30.8, 26.5), 1个次甲基( $\delta_C$  90.6与氧相连), 1个季碳( $\delta_C$  72.7与氧相连); <sup>1</sup>H-NMR谱显示2组特征的信号: $\delta_H$  6.88(1H, d, J=8.1 Hz), 6.43(1H, d, J=8.1 Hz)和1.24(3H, s), 1.21(3H, s)这2组信号表明化合物1存在1个1,2,3,4-四取代苯环和2个甲基连在同一个季碳上的片段;结合不饱和度推断化合物1的基本骨架为一个色原烷<sup>[9]</sup>; <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY谱显示H-10的2个H( $\delta_H$  3.30)与H-1( $\delta_H$  4.54)相关, H-3的2个H( $\delta_H$  3.00, 2.90)与H-2的2个H( $\delta_H$  2.61)相关,结合HMBC谱(图2)H-2和H-3与C-1相关推断化合物1中存在一个(CH<sub>3</sub>OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)片段, H-3与C-1, 4, 5, 9相关表明(CH<sub>3</sub>OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)片段连在C-4位上, H-1'与C-9相关表明葡萄糖基连在C-9位上,另外H-1'与H-2'的偶合常数J=7.0 Hz表明该糖为β-葡萄糖。化合物1用盐酸(1 mol·L<sup>-1</sup>)水解后,通过比较其糖单元与对照品β-D-葡萄糖的R<sub>f</sub>和比旋光度确定该糖单元的绝对构型为D型,这与文献[6]中数据一致;综合以上结论推断出化合物1的结构,命名为色原烷衍生物 citrauranoside。

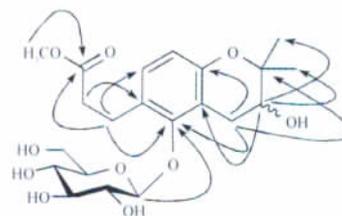


图2 化合物1的主要HMBC(H→C)相关信号

Fig. 2 The key HMBC(H→C) correlations of compound 1

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$ : 6.88(1H, d, J=8.1 Hz, H-5), 6.43(1H, d, J=8.1 Hz, H-6), 4.80(1H, d, J=7.0 Hz, H-1'), 4.54(1H, t, J=8.9 Hz, H-11), 3.85(1H, d, J=12.0 Hz, H-6'a), 3.72(1H, dd, J=12.0, 5.6 Hz, H-6'b), 3.62(3H, s, -OMe), 3.44(2H, overlapped, H-2', 5'), 3.30(4H, overlapped, H-3', 4', 10), 3.00(1H, m, H-3a), 2.90(1H, m, H-3b), 2.61(2H, m, H-2), 1.24, 1.21(6H, s, H-13, 14); <sup>13</sup>C-NMR

( $CD_3OD$ , 125 MHz)  $\delta$ : 176.1 (s, C-1), 161.7 (s, C-7), 153.1 (s, C-9), 130.4 (d, C-5), 125.8 (s, C-4), 119.4 (s, C-8), 105.7 (d, C-6), 104.3 (d, C-1'), 90.6 (d, C-11), 78.3 (d, C-3'), 78.0 (d, C-5'), 75.5 (d, C-2'), 72.7 (s, C-12), 71.3 (d, C-4'), 62.6 (t, C-6'), 52.1 (q, -OMe), 36.0 (t, C-2), 30.8 (t, C-10), 26.5 (t, C-3), 25.3 (q, C-13), 25.3 (q, C-14)。

**化合物 2** 无色结晶(甲醇);  $FAB^+MS$   $m/z$  503  $[M+H]^+$ ;  $[\alpha]_D^{20.0} - 131.0$  (c 0.17,  $C_5D_5N$ );  $^1H-NMR$  ( $C_5D_5N$ , 400 MHz)  $\delta$ : 6.74 (2H, s, H-21, 22), 5.83 (1H, s, H-17), 5.28 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz, H-19a), 4.72 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz, H-19b), 4.50 (1H, s, H-15), 4.37 (1H, br s, H-1), 3.30 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz, H-6a), 3.19 (1H, dd,  $J = 17.3, 2.9$  Hz, H-2a), 3.09 (1H, d,  $J = 17.3$  Hz, H-2b), 2.86 (1H, br d,  $J = 10.8$  Hz, H-9), 2.68 (1H, br d,  $J = 15.8$  Hz, H-5), 2.57 (1H, br d,  $J = 14.7$  Hz, H-6b), 2.29 (1H, m, H-12a), 2.03 (2H, m, H-11), 1.90 (1H, m, H-12b), 1.39 (3H, s, H-18), 1.25 (3H, s, H-28), 1.23 (3H, s, H-30), 1.18 (3H, s, H-29);  $^{13}C-NMR$  ( $C_5D_5N$ , 100 MHz)  $\delta$ : 207.8 (s, C-7), 170.3 (s, C-3), 170.0 (s, C-23), 166.6 (s, C-16), 164.7 (s, C-20), 123.4 (d, C-22), 99.4 (d, C-21), 80.5 (s, C-4), 79.8 (d, C-1), 78.9 (d, C-17), 66.5 (s, C-14), 65.9 (t, C-19), 60.4 (d, C-5), 54.1 (d, C-15), 52.1 (s, C-8), 48.3 (d, C-9), 46.5 (s, C-10), 39.5 (s, C-13), 36.9 (t, C-6), 36.6 (t, C-2), 30.5 (t, C-12), 29.8 (q, C-29), 21.8 (q, C-28), 20.8 (q, C-18), 18.9 (t, C-11), 17.0 (q, C-30)。以上数据与文献[7-8]报道的数据基本吻合 故鉴定该化合物为 limonexin。

**化合物 3** 无色结晶(甲醇);  $FAB^+MS$   $m/z$  471  $[M+H]^+$ ;  $[\alpha]_D^{19.9} - 203.7$  (c 0.12,  $C_5D_5N$ );  $^1H-NMR$  ( $C_5D_5N$ , 400 MHz)  $\delta$ : 7.70 (1H, s, H-21), 7.62 (1H, s, H-23), 7.55 (1H, s, H-22), 5.72 (1H, s, H-17), 5.20 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz, H-19a), 4.68 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz, H-19b), 4.61 (1H, s, H-15), 4.30 (1H, br s, H-1), 3.25 (1H, d,  $J = 14.7$

Hz, H-6a), 3.16 (1H, dd,  $J = 17.3, 3.7$  Hz, H-2a), 3.05 (1H, d,  $J = 17.3$  Hz, H-2b), 2.78 (1H, br d,  $J = 10.3$  Hz, H-9), 2.62 (1H, br d,  $J = 15.7$  Hz, H-5), 2.51 (1H, br dd,  $J = 14.7, 2.7$  Hz, H-6a), 2.29 (1H, m, H-12a), 1.98 (3H, overlapped, H-11, 12b), 1.25 (3H, s, H-18), 1.24 (3H, s, H-28), 1.23 (3H, s, H-30), 1.18 (3H, s, H-29);  $^{13}C-NMR$  ( $C_5D_5N$ , 100 MHz)  $\delta$ : 207.9 (s, C-7), 170.3 (s, C-3), 167.7 (s, C-16), 143.8 (d, C-23), 142.0 (d, C-21), 121.2 (s, C-20), 110.6 (d, C-22), 80.4 (s, C-4), 79.8 (d, C-1), 78.3 (d, C-17), 67.1 (s, C-14), 65.8 (t, C-19), 60.0 (d, C-5), 54.8 (d, C-15), 51.5 (s, C-8), 48.1 (d, C-9), 46.4 (s, C-10), 38.6 (s, C-13), 36.9 (t, C-6), 36.5 (t, C-2), 30.2 (t, C-12), 29.9 (q, C-29), 21.7 (q, C-28), 20.3 (q, C-18), 18.7 (t, C-11), 17.7 (q, C-30)。以上数据与化合物 2 的数据进行比较,发现 1 与 2 非常相似 主要在 20~23 位 C 和 H 数据差异较大,可能是同一类型化合物。与参考文献[7-8]报道的数据基本吻合 故鉴定该化合物为柠檬苦素(limonin)。

#### [参考文献]

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010: 229.
- [2] 庄须国,潘振伟,刘晓丹,等. 枳壳醇提物对大鼠离体胸主动脉搏环的收缩作用与机制[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(6): 810.
- [3] 刘孝乐. 炮制对枳壳药理作用的影响[J]. 中成药研究, 1987 (10): 171.
- [4] 马亚兵. 枳壳的胃肠作用及炮制前后的变化[J]. 中药药理与临床, 1996, 12(6): 281.
- [5] Zhao S, Kuang B, Peng W, et al. Chemical progress in cyclopeptide-containing traditional medicines cited in Chinese pharmacopoeia [J]. Chin J Chem, 2012, 30(6): 1213.
- [6] Lacroix D, Prado S, Kamoga D, et al. Structure and *in vitro* antiparasitic activity of constituents of *Citropsis articulata* root bark [J]. J Nat Prod, 2011, 74: 2286.
- [7] Dong L, Liu X, Li Z, et al. Studies on chemical constituents from fruits of *Citrus medica* L. [J]. Fine Chem, 2010, 10(27): 982.
- [8] Niu X M, Li S H, Peng L Y, et al. Constituents from *Limonia crenulata* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2001, 3(4): 299.
- [9] Cheng M J, Wu M D, Chen I S, et al. Chemical constituents isolated from the fungus *Monascus* sp. [J]. Chem Nat Compd, 2011, 47(4): 566.

## One new chroman glycoside derivative from unmaturred fruits of *Citrus aurantium*

PENG Wen-wen<sup>1,2</sup>, YAN He<sup>1,2</sup>, TAN Ning-hua<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany,  
Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China;  
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the chemical constituents of the unmaturred fruits of *Citrus aurantium*. **Method:** The AcOEt fraction of the methanol extracts of the unmaturred fruits of *C. aurantium* were subjected on column chromatographies including silica gel, RP-18 and HPLC. Compound structures isolated were determined on the basis of spectroscopic data. **Result:** Three compounds were isolated from the unmaturred fruits of *C. aurantium*, which were identified as citrauranoside (1), limonexin (2) and limonin (3). **Conclusion:** Compound 1 is a new chroman glycoside derivative, named as citrauranoside.

**[Key words]** Rutaceae; *Citrus aurantium*; chroman glycoside derivative; citrauranoside

doi: 10.4268/cjmm20130114

[责任编辑 孔晶晶]

### 热烈祝贺《中国中药杂志》荣获“中国最具国际影响力学术期刊”称号

由中国科学文献计量评价研究中心与清华大学图书馆共同研制的《中国学术期刊影响因子年报(2012版)》、《中国学术期刊国际引证报告(2012版)》,简称《CAJ-IF 年报》与《CAJ 国际引证报告》,于2012年12月26日在国家会议中心举行发布会,公布了2012“中国最具国际影响力学术期刊”名单,并为“中国最具国际影响力学术期刊”授牌。

《中国中药杂志》荣获了“中国最具国际影响力学术期刊”称号。

在本次评出的156种科技类“中国最具国际影响力学术期刊”中,SCI期刊有85种,非SCI期刊为71种。颁奖单位和与会有关期刊界专家指出:SCI收录期刊共8336种,其中收录中国大陆的科技期刊134种。在本次评出的156种科技类“中国最具国际影响力学术期刊”中,SCI期刊有85种,非SCI期刊为71种,最低总被引频次超过2297种SCI期刊。

专家们还指出:从定量分析的角度看,无论英文版还是中文版学术期刊,“中国最具国际影响力学术期刊”的国际影响力已经达到国际中等以上水平,跨入了国际品牌学术期刊行列。“中国国际影响力优秀学术期刊”已经具备相当国际影响,迈进国际期刊门槛;我国学术期刊整体“走出去”已经取得显著成效。