

• 研究论文 •

## 藤黄化学成分的研究

贾明美<sup>a</sup> 寿清耀<sup>a</sup> 谭青<sup>a</sup> 沈征武<sup>\*,a,b</sup>

(<sup>a</sup>上海中医药大学中药学院 上海 201203)

(<sup>b</sup>巴塞利亚药业(中国)有限公司 海门 226100)

**摘要** 传统中药藤黄通过各种色谱方法分离纯化, 得到 15 个化合物, 根据其理化性质和光谱方法鉴定其结构分别为: 2 $\alpha$ -羟基-3 $\beta$ -乙酰氧基白桦酯酸(1), 10 $\alpha$ -羟基表藤黄酸(2), 藤黄酸(3), 异藤黄酸(4), gambogin (5), gambogic acid B (6), desoxymorellin (7), isomorellin (8), gambogenic acid (9), isogambogenin (10), gambogellic acid (11), desoxygambogenin (12), morellic acid (13), isomorellic acid (14), 30-hydroxygambogic acid (15). 其中化合物 1 和 2 为新化合物.

**关键词** 藤黄; 藤黄科; 桥环 xanthone; 五环三萜酸; 白桦酯酸

## Chemical Constitutes of *Garcinia hanburyi*

JIA, Ming-Mei<sup>a</sup> SHOU, Qing-Yao<sup>a</sup> TAN, Qing<sup>a</sup> SHEN, Zheng-Wu<sup>\*,a,b</sup>

(<sup>a</sup> School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)

(<sup>b</sup> Basilea Pharmaceutica China Ltd., Haimen, Jiangsu 226100)

**Abstract** Fifteen compounds were isolated from *Garcinia hanburyi*., and identified as 2 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -acetoxy-lup-20(29)-en-28-oic acid (1), 10 $\alpha$ -hydroxyepigambogic acid (2), gambogic acid (3), isogambogic acid (4), gambogin (5), gambogic acid B (6), desoxymorellin (7), isomorellin (8), gambogenic acid (9), isogambogenin (10), gambogellic acid (11), desoxygambogenin (12), morellic acid (13), isomorellic acid (14), and 30-hydroxygambogic acid (15). 1 and 2 are new compounds.

**Keywords** *Garcinia hanburyi*; guttiferaceae; caged xanthone; pentacyclic triterpenoid; betulinic acid

藤黄为藤黄科植物藤黄(*Garcinia hanburyi* Hook f.)的树干被割伤后流出的胶状树脂。原产东南亚, 我国部分地区如云南、广西、广东等地有引种栽培<sup>[1]</sup>。

在中医临床实践中, 藤黄主要用于治疗痈疽肿毒、溃疡、湿疮、肿瘤、顽癣等病症。现代药理研究表明, 藤黄对多种肿瘤细胞有抑制作用, 且藤黄及藤黄酸用于治疗肿瘤具有疗效显著, 活性成分性质稳定等优点, 为广大科学工作者所重视。在我国, 藤黄酸及注射用总藤黄酸均已作为治疗肿瘤的新药获得 SFDA 的批准进入临床研究。因此, 对中药藤黄化学成分深入详尽的研究, 不仅具有一定的学术价值, 而且对于新药的质量控制及其安全性评价均有重要的参考价值。

本文利用柱层析及制备型 HPLC 等方法对藤黄的化

学成分进行了系统的研究, 从中分离得到 15 个化合物, 其结构用现代波谱法分别鉴定为: 2 $\alpha$ -羟基-3 $\beta$ -乙酰氧基白桦酯酸(1), 10 $\alpha$ -羟基表藤黄酸(2), 藤黄酸(3)<sup>[2]</sup>, 异藤黄酸(4)<sup>[2]</sup>, gambogin (5)<sup>[3]</sup>, gambogic acid B (6)<sup>[4]</sup>, desoxymorellin (7)<sup>[5]</sup>, isomorellin (8)<sup>[6]</sup>, gambogenic acid (9)<sup>[3]</sup>, isogambogenin (10)<sup>[3]</sup>, gambogellic acid (11)<sup>[3]</sup>, desoxygambogenin (12)<sup>[3]</sup>, morellic acid (13)<sup>[7]</sup>, isomorellic acid (14)<sup>[7]</sup>, 30-hydroxygambogic acid (15)<sup>[8]</sup>, 其中化合物 1 和 2 为新化合物。化合物 1~15 结构见图 1。

### 1 结果与讨论

化合物 1, <sup>13</sup>C NMR 和 DEPT 谱显示该化合物有 32

\* E-mail: jeff.shen@basilea.com.cn; Tel.: 0086-0513-82198001; Fax: 0086-0513-82198003.

Received April 11, 2008; revised July 3, 2008; accepted July 17, 2008.

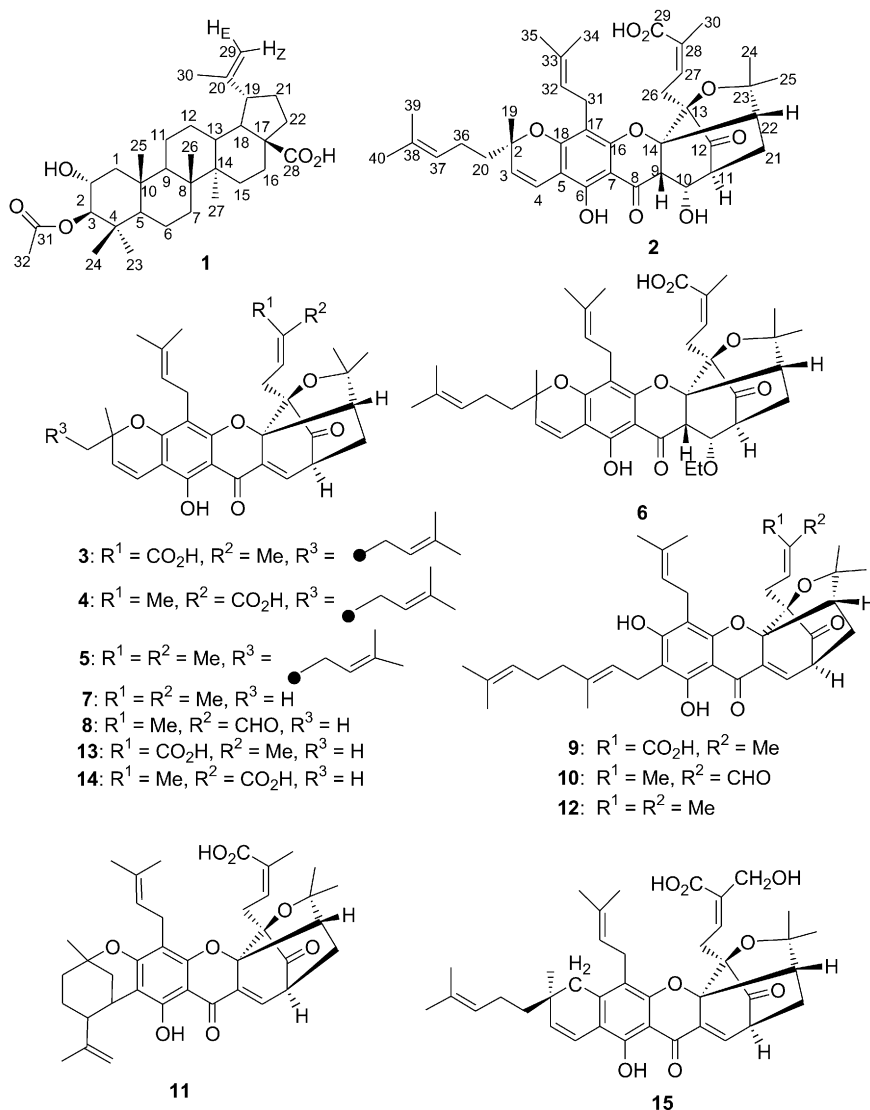


图1 化合物1~15的结构式  
Figure 1 Structures of compounds 1~15

个碳信号: 7个甲基, 10个亚甲基, 7个次甲基及8个季碳. 红外图谱给出两个羰基信号( $1726$ 和 $1703\text{ cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H}$  NMR 图谱显示化合物1含五个角甲基  $\delta_{\text{H}}$  0.73 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 一个乙酰基  $\delta_{\text{H}}$  2.00 (s, 3H), 两个次甲氧基  $\delta_{\text{H}}$  3.58~3.57 (m, 1H), 4.34 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H)和10个亚甲基;  $\delta_{\text{H}}$  4.66 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H)和1.63 (s, 3H)的质子信号显示化合物1含一个2-烯丙基.  $^{13}\text{C}$  NMR 中的两个  $\text{sp}^2$  杂化的碳信号  $\delta$  150.98 和  $\delta$  110.33 (DEPT 谱显示  $\delta$  110.33 为仲碳信号,  $\delta$  150.98 为季碳信号)也支持分子中存在2-烯丙基. 该化合物的  $^1\text{H}$  NMR 谱, 尤其是2-烯丙基的存在提示化合物1可能是 $\Delta^{20,29}$ 羽扇豆烯型三萜酸衍生物或者 $\Delta^{22,29}$ 何帕烯型三萜酸衍生物. 通过对这两类化合物的  $^{13}\text{C}$  NMR 图谱进一步比较<sup>[9]</sup>, 我们认为化合物1可能是 $\Delta^{20,29}$ 羽扇豆烯型三萜酸衍生物.

我们发现除了额外的乙酰基信号, 化合物1的  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR 与从枳椇子中分得的 $2\alpha,3\beta$ -二羟基白桦酯酸非常相似<sup>[10]</sup>. 根据化合物1的  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, TOCSY, HSQC 和 HMBC 数据将其分子中各碳氢信号的归属和 C-H 远程偶合情况进行了归纳(表1).

在 ROESY 谱中 H-5 不与  $\delta_{\text{H}}$  0.82 (s, 3H, H-25) 相关, 说明 A, B 环为反式连接, 25 位甲基为  $\beta$  构型. H-9 与 H-5 相关, 不与  $\delta_{\text{H}}$  0.84 (s, 3H, H-26) 相关, 说明 B, C 环为反式连接, 26 位甲基为  $\beta$  构型. 2.24~2.17 (m, 1H, H-13) 与  $\delta_{\text{H}}$  0.84 (s, 3H, H-26) 相关, 而与  $\delta_{\text{H}}$  0.93 (s, 3H, H-27) 无相关, 说明 C, D 环也为反式相连, 27 位甲基为  $\alpha$  构型. 1.50 (t,  $J=11.4$  Hz, 1H, H-18) 与  $\delta_{\text{H}}$  0.93 (s, 3H, H-27) 相关, 而与 2.93~2.91 (m, 1H, H-19) 无相关, 说明 19 位 H 为  $\beta$  构型. H-19 的化学位移位于较低场 2.93~2.91 (m, 1H), 推测是由于 28-CO<sub>2</sub>H 的影响, 因此推断 28-CO<sub>2</sub>H

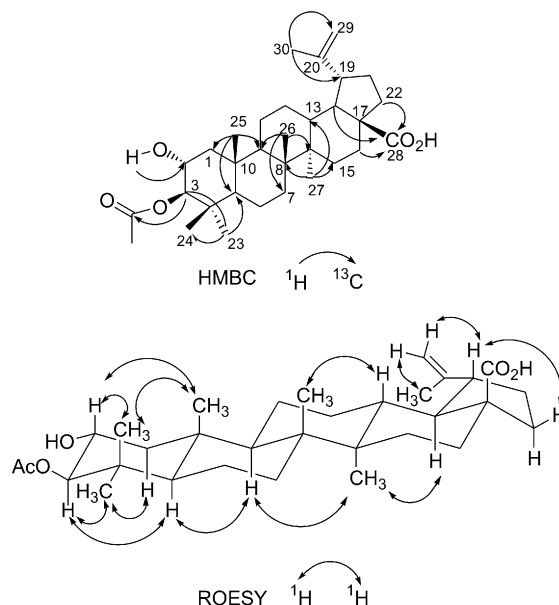
**表 1** 化合物 **1** 的 NMR 光谱数据(400 MHz, in DMSO- $d_6$ )  
**Table 1** NMR spectral data of compound **1** (400 MHz, in DMSO- $d_6$ )

Position	H	C	HMBC Correlated C
1	1.86, dd, $J=4.6$ , 12.2 Hz ( $\beta$ ) 0.78, t, $J=6.4$ Hz ( $\alpha$ )	48.10	2, 3, 5, 10, 25
2	3.58~3.57, m	65.53	3
3	4.34, d, $J=10.0$ Hz	84.45	1, 2, 4, 23, 24, 3-O $\underline{C}OCH_3$
4		39.41	
5	0.82~0.85, m	55.16	
6		18.52	
7		34.35	
8		40.96	
9		50.39	
10		38.36	
11		21.28	
12		25.66	
13	2.24~2.17, m	38.23	12, 14, 27
14		42.73	
15	1.37~1.40, m ( $\beta$ ) 1.08~1.06, m ( $\alpha$ )	29.86	13, 14, 16, 17, 27
16	2.10~2.06, m ( $\beta$ ) 1.35~1.38, m ( $\alpha$ )	32.37	14, 15, 17, 18, 28
17		56.11	
18	1.50, t, $J=11.4$ Hz	49.18	12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 28, 30
19	2.93~2.91, m	47.29	13, 18, 20, 21, 29, 30
20		150.98	
21	1.85~1.70, m ( $\beta$ ) 1.28~1.31, m ( $\alpha$ )	30.80	18, 19, 30
22	1.85~1.70, m ( $\beta$ ) 1.40~1.43, m ( $\alpha$ )	37.00	17, 18, 19, 21, 28
23	0.73, s	28.98	3, 4, 5, 24
24	0.74, s	18.15	3, 4, 5, 23
25	0.82, s	17.76	1, 5, 9, 10
26	0.84, s	16.38	7, 8, 9, 14
27	0.93, s	14.99	8, 13, 14, 15
28		177.93	
29	4.54, d, $J=2.0$ Hz ( $E$ ) 4.66, d, $J=2.0$ Hz ( $Z$ )	110.33	19, 20, 30
30	1.63, s	19.65	19, 20, 29
2-OH	4.53, d, $J=6.0$ Hz	2	
3-OCOCH <sub>3</sub>		171.00	
3-OCOCH <sub>3</sub>	2.00, s	21.77	3-O $\underline{C}OCH_3$

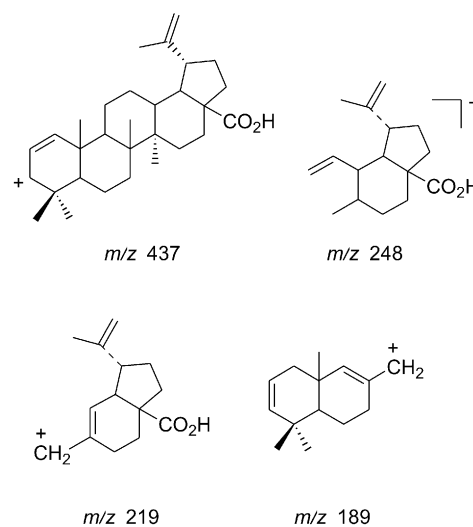
为  $\beta$  构型, 则 D, E 环也为反式相连。即 A, B 环, B, C 环,

C, D 环, D, E 环皆为反式连接, 由此可以确定化合物 **1** 的基本骨架为  $\Delta^{20,29}$  羽扇豆烯型三萜酸。

$\delta_H$  3.58~3.57 (m, 1H, H-2) 在 ROESY 谱中与  $\delta_H$  0.82 (s, 3H, H-25) 相关, 且与  $\delta_H$  0.74 (s, 3H, H-24) 相关, 说明 2 位羟基为  $\alpha$  构型。  $\delta_H$  4.34 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-3) 在 ROESY 谱中与  $\delta_H$  0.73 (s, 3H, H-23) 相关, 且与 H-5 相关, 说明 3 位乙酰氧基为  $\beta$  构型(图 2)。质谱中的主要碎片离子  $m/z$  437, 248, 219 和 189 也支持化合物 **1** 的结构归属(图 3)。化合物 **1** 被确定为 2 $\alpha$ -羟基-3 $\beta$ -乙酰氧基白桦酯酸 [2 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -acetoxy-lup-20(29)-en-28-oic acid], 经文献检索为新化合物。



**图 2** 化合物 **1** 的关键 HMBC 和 ROESY 相关图  
**Figure 2** Key HMBC and ROESY of compound **1**



**图 3** 化合物 **1** 的主要碎片离子  
**Figure 3** Major mass fragments of compound **1**

化合物 **2**, 黄色粉末, m.p. 91~93 °C, ESI-MS 给出准分子离子峰  $m/z$  647.5  $[M+H]^+$ ; HR-ESI-MS 显示分子离子峰  $m/z$  669.3034  $[M+Na]^+$  (计算值 669.3040), 分子式  $C_{38}H_{46}O_9$ .

化合物 **2** 与化合物 epigambogic acid B<sup>[4]</sup> 的  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR 非常相近.  $^1H$  NMR 图谱显示, 与 epigambogic acid B 相比, 化合物 **2** 的 H-10 4.43 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H) 移至低场  $\delta_H$  4.80 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 乙氧基信号 [3.61~3.53 (m, 1H), 3.48~3.41 (m, 1H), 1.12 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)] 消失.  $^{13}C$  NMR 图谱显示 C-10 ( $\delta_C$  72.24) 移至高场  $\delta_C$  65.84, C-9 ( $\delta_C$  48.63) 移至低场  $\delta_C$  50.32, 乙氧基信号 (63.86, 15.24) 消失. 提示化合物 **2** 可能是 epigambogic acid<sup>[11,12]</sup> 的 9, 10 位双键被氧化的产物. 根据  $^1H$ - $^1H$  COSY, TOCSY, HSQC 和 HMBC 数据(图 4), 确定了该结构各碳氢信号的归属. ROESY 中 H-9 与 H-10 相关, H-10 与 H-21  $\beta$  相关, H-21  $\beta$  与 H-22 相关, 说明化合物 **2** 的 9 位氢为  $\beta$  构型, 10 位氢为  $\beta$  构型, 则 10 位 OH 为  $\alpha$  构型. 化合物 **2** 被确定为 10 $\alpha$ -羟基表藤黄酸 [10 $\alpha$ -hydroxyepigambogic acid], 经文献检索为新化合物.

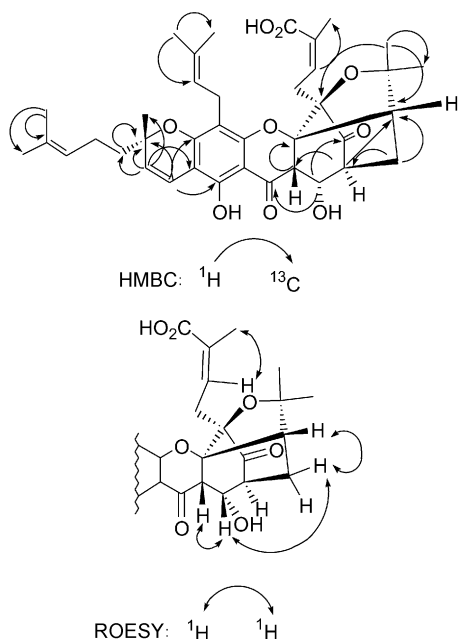


图 4 化合物 **2** 的关键 HMBC 和 ROESY 相关图  
Figure 4 Key HMBC and ROESY of compound **2**

## 2 实验部分

### 2.1 仪器与材料

熔点由 B-540 Buchi 显微熔点仪测定(温度未校正); 核磁共振由 Varian INOVA 400 核磁共振仪测定, 内标为 TMS; ESI-MS 由 Varian 1200L, Agilent 1100 1946D 液质

联用仪测定; HR-EI-MS 用 MAT-95 高分辨磁式质谱仪测定; 红外光谱由 Shimadzu FTIR-8400S 红外分光光度计 (KBr) 测定; 紫外光谱由 Shimadzu UV-Vis 2201 紫外分光光度计测定; 所用试剂均为分析纯或色谱纯.

试验材料藤黄于 2006 年 3 月购自大兴安岭林格贝有机食品有限公司, 经上海中医药大学李西林教授鉴定为藤黄 (*Garcinia hanburyi* Hook f.), 标本 (20060302) 保存于上海中医药大学中药学院.

### 2.2 提取分离

藤黄干燥树脂 828 g, 粉碎后用无水乙醇冷浸提取 (4.5 L  $\times$  3) 过滤, 合并滤液并减压回收溶剂, 得稠浸膏 (475 g). 以硅胶柱 (200~300 目) 梯度洗脱(溶剂系统: 石油醚-丙酮、丙酮、甲醇) 分离, 根据馏分薄层层析情况粗分成八个部分 (F01-F08). 其中 F02 (33.7 g) 经反复硅胶柱层析和制备 HPLC 得到化合物 **2** (10 mg), **3** (60 mg), **4** (20 mg), **5** (20 mg), **6** (20 mg), **7** (15 mg); F04 (25 g) 经反复硅胶柱层析和制备 HPLC 分离得到化合物 **1** (70 mg), **8** (15 mg), **9** (10 mg), **10** (10 mg), **12** (40 mg); F07 (23.61 g) 经分离得到化合物 **11** (8 mg), **13** (80 mg), **14** (12 mg), **15** (10 mg).

### 2.3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色针状结晶, m.p. 199~201 °C,  $[\alpha]_D^{20}$  -4.5 ( $c$  2.0, THF);  $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 见表 1. IR  $\nu$ : 3508, 2972, 2941, 2870, 1726, 1703, 1637, 1452, 1377, 1369, 1259, 1186, 1061, 1047, 1032, 885  $cm^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$  (%): 514 ( $[M]^+$ , 16), 468 (30), 454 (28), 436 (59), 408 (46), 248 (64), 205 (63), 189 (100); HR-EI-MS 显示准分子离子峰  $m/z$  514.3644  $[M]^+$  ( $C_{32}H_{50}O_5$ , 计算值为 514.7401). 经过分析  $^1H$ - $^1H$  COSY, TOCSY, HSQC, HMBC, ROESY 谱, 确定化合物 **1** 为 2 $\alpha$ -羟基-3 $\beta$ -乙酰氧基白桦酯酸.

化合物 **2**: 黄色粉末, m.p. 91~93 °C,  $[\alpha]_D^{20}$  -60.2 ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ),  $\lambda_{max}$ : 290, 358 nm;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 11.87 (s, 1H, 6-OH), 6.64 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-4), 6.61~6.64 (m, 1H, H-27), 5.42 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, H-3), 5.10~5.07 (m, 1H, H-37), 5.04~4.97 (m, 1H, H-32), 4.80 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, H-10), 3.28~3.12 (m, 5H, H-31, H-26, H-9), 2.66 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H, H-11), 2.43 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, H-22), 2.08~2.01 (m, 2H, H-36), 1.94 (s, 3H, H-30), 1.89~1.91 (m, 1H, H-21), 1.80~1.76 (m, 1H, H-20), 1.72 (s, 3H, H-34), 1.65 (s, 3H, H-40), 1.62 (s, 3H, H-35), 1.60~1.64 (m, 1H, H-21), 1.56 (s, 3H, H-39), 1.38~1.41 (m, 1H, H-21), 1.36 (s, 3H, H-19), 1.34 (s, 3H, H-25), 1.12 (s, 3H, H-24);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 209.79 (C-12), 194.27 (C-8), 172.92 (C-29), 161.64

(C-18), 156.66 (C-6), 155.97 (C-16), 140.33 (C-27), 132.12 (C-38), 131.36 (C-33), 127.06 (C-28), 125.28 (C-3), 124.02 (C-37), 122.82 (C-32), 116.13 (C-4), 109.00 (C-17), 103.01 (C-5), 101.99 (C-7), 88.60 (C-14), 86.77 (C-23), 82.53 (C-13), 81.30 (C-2), 65.84 (C-10), 50.32 (C-9), 46.85 (C-11), 43.08 (C-22), 42.05 (C-20), 29.96 (C-25), 28.20 (C-26), 27.42 (C-19, C-24), 25.98 (C-40), 25.87 (C-35), 23.10 (C-36), 21.71 (C-31), 20.76 (C-30), 20.46 (C-21), 18.33 (C-34), 17.84 (C-39). IR  $\nu$ : 2968, 2926, 1730, 1643, 1628, 1454, 1435, 1373, 1177, 1155, 1124, 1109, 1045, 739  $\text{cm}^{-1}$ ; HR-ESI-MS 显示分子离子峰  $m/z$  669.3034  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_9\text{Na}$ , 计算值 669.3040). 根据以上数据鉴定化合物 **2** 为  $10\alpha$ -羟基表藤黄酸.

**致谢** 核磁共振和低分辨质谱由巴塞利亚药业(中国)有限公司测定, 高分辨质谱由中国科学院上海药物研究所代测.

## References

- 1 Editorial Committee of State Administration of Traditional Medicine of China "Chinese herb", *Chinese Herb*, Vol. 9, Shanghai, **1999**, pp. 590~591 (in Chinese). (中华人民共和国国家中医药管理局《中华本草》编委会, 中华本草, 第9卷, 上海, **1999**, pp. 590~591.)
- 2 Lin, L.-J.; Lin, L.-Z.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 340.
- 3 Asano, J.; Chiba, K.; Tada, M.; Yoshii, T. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 815.
- 4 Han, Q.-B.; Wang, Y.-L.; Yang, L.; Tso, T.-F.; Qiao, C.-F.; Song, J.-Z.; Xu, L.-J.; Chen, S.-L.; Yang, D.-J.; Xu, H.-X. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 265.
- 5 Tisdale, E. J.; Slobodov, I.; Theodorakis, E. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4418.
- 6 Nair, P. M.; Venkataraman, K. *Indian J. Chem.* **1964**, *2*, 402.
- 7 Lee, S.-B.; Chen, C.-M. *US 7138428*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 581].
- 8 Han, Q.-B.; Yang, L.; Wang, Y.-L.; Qiao, C.-F.; Song, J.-Z.; Sun, H.-D.; Xu, H.-X. *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 101.
- 9 Mahato, S. B.; Kundu, A. P. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1517.
- 10 Zhang, J.; Chen, Q.-C.; Tian, Y.-X.; Young, H. K. *Chin. J. Nat. Med.* **2007**, *5*, 315 (in Chinese). (张晶, 陈全成, 田义新, Young Ho Kim, 中国天然药物, **2007**, *5*, 315.)
- 11 Han, Q.-B.; Song, J.-Z.; Qiao, C.-F.; Xu, H.-X. *J. Chromatogr. A* **2006**, *1127*, 298.
- 12 Han, Q.-B.; Yang, L.; Xu, H.-X. *Planta Med.* **2006**, *72*, 281.

(A0804112 SUN, H. P.)