

桉属植物中间苯三酚衍生物的研究进展

李 伟

宜春学院化学与生物工程学院, 江西省天然活性成分重点实验室, 江西 宜春 336000

摘 要: 桉属为桃金娘科的一个主要属, 桉属植物常统称为桉树, 其木材、叶、花、果实等是化学工业、香料、医药领域的重要原料。长期以来, 桉属植物作为民间药被使用, 主要用于治疗流行性感、痢疾、湿疹、跌打损伤等。间苯三酚衍生物为桉属植物中最主要的一类化合物, 因为其良好的抗菌、抗病毒、抗肿瘤等生物活性, 对其研究较为深入。间苯三酚衍生物的结构比较特殊, 常与单萜、倍半萜及二萜结合形成杂合物, 结构较为复杂、多变, 形成的杂合物为桉属植物中一类特有的化合物。目前, 从桉属植物中分离得到 96 个间苯三酚衍生物。通过查阅相关的文献, 对其研究概况进行综述。

关键词: 桉属; 间苯三酚衍生物; 甲酰基间苯三酚化合物; 抗菌; 抗癌

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)23-3592-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.23.024

Research advances on phloroglucinol derivatives in plants of *Eucalyptus* L'Héritier

LI Wei

Key Laboratory of Jiangxi Province Natural Active Pharmaceutical Ingredients, College of Chemistry and Biology Engineering, Yichun University, Yichun 336000, China

Abstract: The plants from *Eucalyptus* L'Héritier, a main genus of Myrtaceae family, are commonly called as eucalyptus tree, the woods, leaves, flowers, and fruits of which are a kind of important raw materials for chemical industry, medicine, and spices. For a long time, the species in *Eucalyptus* L'Héritier are commonly used as folk medicine to treat influenza, dysentery, eczema, and injuries. The mainly bioactive chemical constituents in the species of *Eucalyptus* L'Héritier are phloroglucinol derivatives, which are unique to the species in *Eucalyptus* L'Héritier. Many phloroglucinol derivatives exhibit the interesting pharmacological activities, such as antimicrobial, antiviral, antitumor effects, and so on. The phloroglucinol derivatives include simple, dimeric, and complex phloroglucinol derivatives originating from mixed biogenesis involving the terpene pathways. By now, 96 phloroglucinol derivatives have been isolated from the plants of *Eucalyptus* L'Héritier. Advance in study on their chemical constituents with the biological activities are summarized.

Key words: *Eucalyptus* L'Héritier; phloroglucinol derivatives; formylated phloroglucinol compounds; antimicrobial; anticancer

桉属 *Eucalyptus* L'Héritier 为桃金娘科 (Myrtaceae) 的一个主要属, 桉属植物常统称为桉树, 原产于澳洲, 全属约有 600 种, 1890 年开始引入我国, 我国引入近 80 种, 广泛分布于广东、广西、贵州、四川、云南、江西等地。桉属植物生长迅速, 材质优良, 用途广泛, 其木材、叶、花、果实等是化学工业、香料、医药领域的重要原料。

长期以来, 桉属植物作为民间药被使用, 主要用于治疗流行性感、痢疾、湿疹、跌打损伤等, 国内外学者对桉属植物的化学成分及药理作用也有一定的研究。前期研究发现, 桉属植物中的化学成

分有间苯三酚衍生物 (phloroglucinol derivatives, PDs)、黄酮、三萜、单萜、倍半萜、植物甾醇、氨基酸、微量元素等, 其中的一些化学成分表现出良好的生物活性。PDs 为桉属植物中最主要的一类化合物, 因为其良好的抗菌、抗肿瘤等生物活性, 国内外学者对其进行了较为深入的研究。

PDs 为桉属植物中一类结构比较特殊的化合物, 常与单萜、倍半萜及二萜结合形成杂合物, 结构较为复杂、多变, 根据其结构的变化特点, 可以将已分离得到的 PDs 分为 3 类: 简单的 PDs, 间苯三酚二聚物, 间苯三酚与单萜、倍半萜或二萜的杂

收稿日期: 2015-04-25

基金项目: 江西省科技厅青年科学基金 (20142BAB215023); 江西省教育厅项目 (赣教技字[12698])

作者简介: 李 伟, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药、天然药物活性成分研究。Tel: 15970507177 E-mail: nobel2025@163.com

合物。间苯三酚与单萜、倍半萜或二萜形成的杂合物为桉属植物中一类特有的化合物，因参与形成杂合物的间苯三酚为甲酰基间苯三酚，这些杂合物也被称为甲酰基间苯三酚化合物（formylated phloroglucinol compounds, FPCs）。目前，国内外学者从蓝桉 *E. globules* Labill.、圆叶桉 *E. pulverulenta* Sims、自旋桉 *E. perriniana* Rodway、大果桉 *E. macrocarpa* Hook.、巨桉 *E. grandis* Hill ex Maiden、铁桉 *E. sideroxylon* A. Cunn. ex Wools、厚桉 *E. incrassate* Labill.、布氏桉 *E. blakelyi* Maiden、广叶桉 *E. amplifolia* Naud. Descr.、柳叶桉 *E. saligna* Smith、

白色桉 *E. albens* Benth.、直干蓝桉 *E. maideni* F. V. Muell.、大叶桉 *E. robusta* Smith 等桉属植物中分离得到 96 个间苯三酚衍生物。分离得到的 PDs 通常命名为 euglobal、eucalyptal、macrocarpal 和 sideroxylonal 等，由于这类化合物中的萜类残基部分通常存在多个手性中心，其绝对构型通常通过 X 单晶衍射的方法确定。

近年来，国内外学者对桉属植物进行了大量的研究，对 PDs 的研究进展有更进一步的认识，通过查阅相关的文献，本文对其研究概况进行综述。PDs 在桉属植物中的分布情况见表 1。

表 1 桉属植物中 PDs 的分布

Table 1 Distribution of PDs in plants of *Eucalyptus* L'Héritier

序号	化合物	来源	部位	参考文献
1	巨桉醇 (grandinol)	巨桉	叶	1-3
		圆叶桉	茎叶	4
		蓝桉	果实	5
		<i>E. jensenii</i>	叶	6
2	2,6-dihydroxy-4-methoxy-3-methyl-isopropiophenone	圆叶桉	茎叶	7
3	2,6-dihydroxy-2□,3-dimethyl-4-methoxy-butyrophenone	圆叶桉	茎叶	4
4	jensenone	<i>E. jensenii</i>	叶	6-7
		<i>E. miniata</i>	叶	8
5	apodophyllone	<i>E. apodophylla</i>	叶	9
		<i>E. miniata</i>	叶	8
6	4,6-diformyl-2-isobutyrylphloroglucinol	<i>E. apodophylla</i>	叶	9
7	isotorquatone	<i>E. apodophylla</i>	叶	9
		<i>E. miniata</i>	叶	8
8	torquatone	<i>E. apodophylla</i>	叶	9
		<i>E. miniata</i>	叶	8
9	4,6-diformyl-2-isopentanoylphloroglucinol	<i>E. jensenii</i>	叶	7
		<i>E. apodophylla</i>	叶	9
10	chartabomone	<i>E. miniata</i>	叶	8
11	isobaeckeol	<i>E. miniata</i>	叶	8
12	miniatone	<i>E. miniata</i>	叶	8
		<i>E. jensenii</i>	叶	6
13	baeckeol methyl ether	<i>E. miniata</i>	叶	8
14	homoisobaeckeol	<i>E. miniata</i>	叶	8
15	homobaeckeol methyl ether	<i>E. miniata</i>	叶	8
16	conglomerone	<i>E. miniata</i>	叶	8
17	baeckeol	<i>E. miniata</i>	叶	8
18	loxophlebene	<i>E. loxophleba</i>	叶	10
19	4-O-demethyl miniatone	<i>E. jensenii</i>	叶	6

续表 1

序号	化合物	来源	部位	参考文献
20	eucalmainoside A	直干蓝桉	果实	11
21	eucalmainoside B	直干蓝桉	果实	11
22	eucalmainoside C	直干蓝桉	果实	11
23	eucalmainoside D	直干蓝桉	果实	11
24	eucalmainoside E	直干蓝桉	果实	11
25	8- β -C-glucopyranosyl-5,7-dihydroxy-2-isobutylchromone	直干蓝桉	树枝	12
26	大叶桉酚甲 (robustanol A)	大叶桉	叶	13
27	sideroxylonal A	铁桉	—	14
28	sideroxylonal B	巨桉	叶	2
		铁桉	—	14
29	grandinal	巨桉	叶	2
30	sideroxylonal C	<i>E. loxophleba</i>	叶	10
		白色桉	花	15
31	dimer of jensenone	柳叶桉	叶	16
		柳叶桉	叶	16
32	jensenal	<i>E. jensenii</i>	叶	6
		柳叶桉	叶	16
33	loxophlebal A	<i>E. jensenii</i>	叶	6
		<i>E. loxophleba</i>	叶	17
34	loxophlebal B	<i>E. loxophleba</i>	叶	10
		<i>E. loxophleba</i>	叶	10
35	euglobal-IIc	蓝桉	芽和叶	18-19
36	euglobal-G1	巨桉	叶	3
		<i>E. tereticornis</i>	叶	20
		巨桉	叶	21-22
37	euglobal-G2	<i>E. jensenii</i>	叶	6
		巨桉	叶	21-22
38	euglobal-G3	<i>E. jensenii</i>	叶	6
		巨桉	叶	21-22
		<i>E. jensenii</i>	叶	6
39	euglobal-T1	<i>E. tereticornis</i>	叶	20
40	euglobal-G4	大叶桉	叶	23
		巨桉	叶	22
41	euglobal-G5	<i>E. jensenii</i>	叶	6
		巨桉	叶	22
42	euglobal G6	巨桉	叶	24
43	euglobal G7	巨桉	叶	24
44	euglobal G8	巨桉	叶	3
45	euglobal G9	巨桉	叶	3
46	euglobal G10	巨桉	叶	3
		大叶桉	叶	23

续表 1

序号	化合物	来源	部位	参考文献
47	euglobal G11	巨桉	叶	3
48	euglobal G12	巨桉	叶	3
		大叶桉	叶	23
49	euglobal R1	大叶桉	叶	23
50	euglobal R2	大叶桉	叶	23
51	euglobal-Ia1	蓝桉	芽和叶	18
		<i>E. loxophleba</i>	叶	10
		大叶桉	叶	25
52	euglobal-Ia2	蓝桉	芽和叶	18
		<i>E. loxophleba</i>	叶	10
		大叶桉	叶	25
53	euglobal-Ib	蓝桉	芽和叶	18
		布氏桉	叶	26
		<i>E. loxophleba</i>	叶	10
		大叶桉	叶	23
54	euglobal-Ic	蓝桉	芽和叶	18
		布氏桉	叶	26
		<i>E. loxophleba</i>	叶	10
55	euglobal-IIa	蓝桉	芽和叶	18
		布氏桉	叶	26
		<i>E. loxophleba</i>	叶	10
56	euglobal-IIb	蓝桉	芽和叶	18
		大叶桉	叶	23
57	robustadial A	大叶桉	叶	23,25,27
58	robustadial B	大叶桉	叶	23,25,27
		<i>E. loxophleba</i>	叶	10
		蓝桉	叶	28
59	euglobal-BI-1	布氏桉	叶	26
		<i>E. loxophleba</i>	叶	10
		大叶桉	叶	23
60	eucalyptone G	蓝桉	树皮	29
61	rhodomertone	蓝桉	树皮	29
62	euglobal-III	蓝桉	芽和叶	19,30
		厚桉	叶	31-32
63	eucalmaidial A	直干蓝桉	叶	33
64	eucalmaidial B	直干蓝桉	叶	33
65	euglobal-IVb	蓝桉	芽和叶	28,30
66	euglobal-V	蓝桉	芽和叶	30
		厚桉	叶	32
67	euglobal-VII	蓝桉	芽和叶	30
68	euglobal-In-1	<i>E. incrassata</i>	叶	31
69	euglobal-In-2	<i>E. incrassata</i>	叶	32
70	euglobal-In-3	<i>E. incrassata</i>	叶	32
71	euglobal-IX	蓝桉	叶	28
72	eucalyptal A	蓝桉	果实	34

续表 1

序号	化合物	来源	部位	参考文献
73	eucalyptal B	蓝桉	果实	34
74	eucalyptal C	蓝桉	果实	34
75	eucalyptal D	蓝桉	果实	35
76	eucalyptal E	蓝桉	果实	35
77	macrocarpal A	大果桉	叶	36
		铁桉	—	14
		直干蓝桉	叶	33
		广叶桉	叶	37
		蓝桉	叶	38
		蓝桉	果实	39
78	macrocarpal B	大果桉	叶	40
		铁桉	—	14
		直干蓝桉	叶	33
		广叶桉	叶	37
		蓝桉	叶	38
		蓝桉	果实	39
79	macrocarpal C	大果桉	叶	40
		蓝桉	叶	38
80	macrocarpal D	大果桉	叶	40
		蓝桉	叶	38
81	macrocarpal E	大果桉	叶	40
		广叶桉	叶	37
		直干蓝桉	叶	33
82	macrocarpal F	大果桉	叶	40
83	macrocarpal G	大果桉	叶	40
		直干蓝桉	叶	33
84	macrocarpal H	蓝桉	叶	38
		直干蓝桉	叶	33
85	macrocarpal I	蓝桉	叶	38
		直干蓝桉	叶	33
86	macrocarpal J	蓝桉	叶	38
		直干蓝桉	叶	33
87	macrocarpal K	蓝桉	—	41
		直干蓝桉	叶	33
88	macrocarpal L	蓝桉	叶	42
89	macrocarpal M	蓝桉	叶	42
90	macrocarpal N	蓝桉	叶	42
91	macrocarpal O	蓝桉	叶	42
92	macrocarpal P	蓝桉	叶	43
93	macrocarpal Q	蓝桉	叶	43
94	macrocarpal-am-1	广叶桉	叶	37
95	eucalyptone	蓝桉	叶	44
		直干蓝桉	叶	33
96	eucalyptin A	蓝桉	果实	39

1 简单的 PDs

桉属植物中存在一系列的 PDs, 这些 PDs 的酚羟基均有不同程度的甲基化取代, 并且其取代基上碳的个数及氧化程度存在差异。

这一类化合物的典型代表就是巨桉醇 (grandinol, **1**)。其作为植物生长调节因子最早从巨桉中分离得到^[1]。日本学者从圆叶桉的甲醇提取物的正己烷萃取层分离得到 3 个该类化合物, 分别为巨桉醇、2,6-二羟基-4-甲氧基-3-甲基异苯丙酮 (**2**)、2,6-二羟基-2',3-二甲基-4-甲氧基丁酰苯 (**3**), 水芹种子萌芽抑制活性测试结果表明, 巨桉醇的活性显著, 其 IC_{50} 值为 1×10^{-5} , 而化合物 **2** 和 **3** 显示出较弱的活性^[4]。随后, 日本学者从自旋桉中也分离得到了巨桉醇, 并对其进行了抑菌活性测试, 发现

其对枯草芽胞杆菌和金黄色葡萄球菌的抑制活性较强, 其最小抑制浓度 (MIC) 分别为 $5 \mu\text{g/mL}$ 和 $25 \mu\text{g/mL}$ ^[45]。1992 年, Boland 等^[7]报道了从 *E. jensenii* 叶的挥发油中分离得到 jensenone (**4**)。之后, 国外学者对桉属植物的精油分析时发现了许多该类化合物, 分别为 apodophyllone (**5**)、4,6-diformyl-2-isobutyrylphloro-glucinol (**6**)、isotorquatone (**7**)、torquatone (**8**)、4,6-diformyl-2-isopentanoylphloro-glucinol (**9**)^[9]、chartabomone (**10**)、isobaeckeol (**11**)、miniatone (**12**)、baeckeol methyl ether (**13**)、homoisobaeckeol (**14**)、homobaeckeol methyl ether (**15**)、conglomerone (**16**)、baeckeol (**17**)^[8]、loxophlebene (**18**)^[10]、4-O-demethyl miniatone (**19**)^[6]。化合物 **1**~**19** 的结构见图 1。

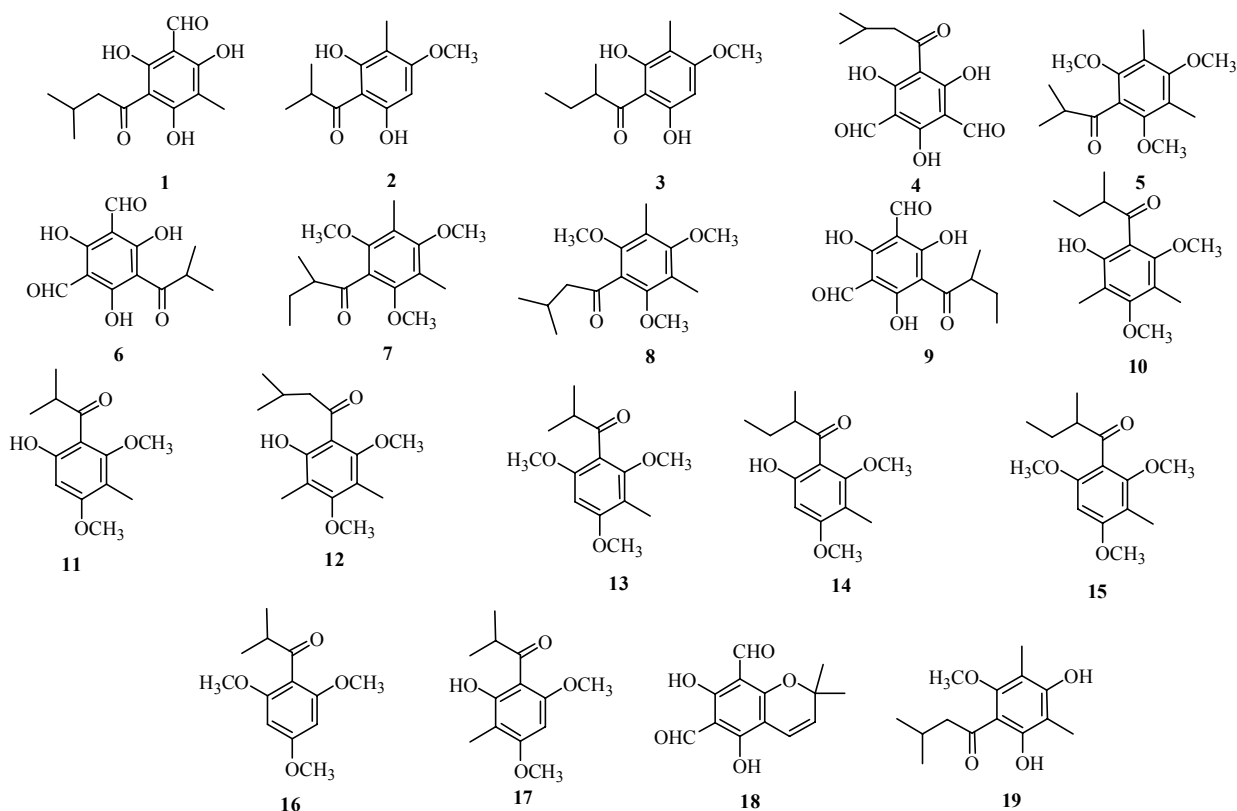


图 1 桉属植物中的简单 PDs 结构

Fig. 1 Structures of simple PDs from plants of *Eucalyptus* L'Héritier

日本学者^[46]对简单 PDs 的水芹种子萌芽抑制活性的构效关系进行了研究, PDs 中的 2 个羰基能与相邻的酚羟基形成氢键, 是活性的必需基团; 侧链 R_1 与 R_2 上的原子空间排布影响活性, 而 R_3 的长度对活性的影响不明显 (图 2)。之后, 日本学者对简单 PDs 的抑制 EB 病毒活性的构效关系进行了研究, 其构效关系与水芹种子萌芽抑制活性的构效关系一致^[5]。

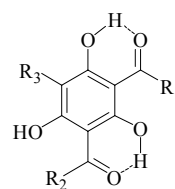


图 2 简单的 PDs 构效关系图

Fig. 2 Structure-activity relationship of simple PDs

除了上述的化合物之外, 还有学者从桉属植物中分离得到了该类化合物形成的糖苷类化合物, 其中包括氧苷和碳苷。2010 年, 我国学者 Tian 等^[11]从直干蓝桉的果实中分离到 5 个间苯三酚糖苷类化合物 eucalmainoside A~E (20~24)。2012 年, Tian 等^[12]又从直干蓝桉中分离得到 1 个碳苷类化合物 8- β -C-glucopyranosyl-5,7-dihydroxy-2-isobutylchromone

(25)。化合物 20~25 的结构见图 3。

2 间苯三酚二聚物

目前从桉属植物中分离得到的间苯三酚二聚物可分为 2 类: 一类是 2 个间苯三酚通过 1 个亚甲基相连, 形成二聚物; 一类是 2 个间苯三酚形成 1 个吡喃环, 而 2 个间苯三酚连在吡喃环的两侧 (图 4)。

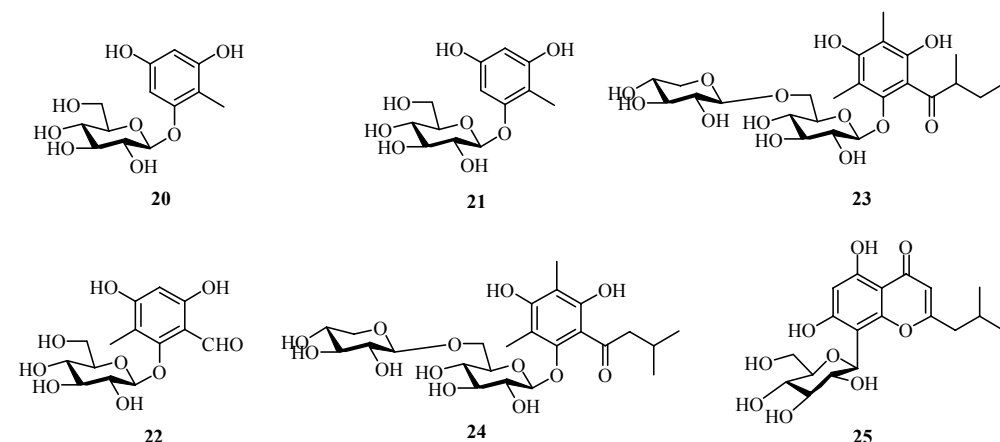


图 3 桉属植物中酰基间苯三酚糖苷类化合物结构

Fig. 3 Structures of acylphloroglucinol glycosides from plants of *Eucalyptus* L'Héritier

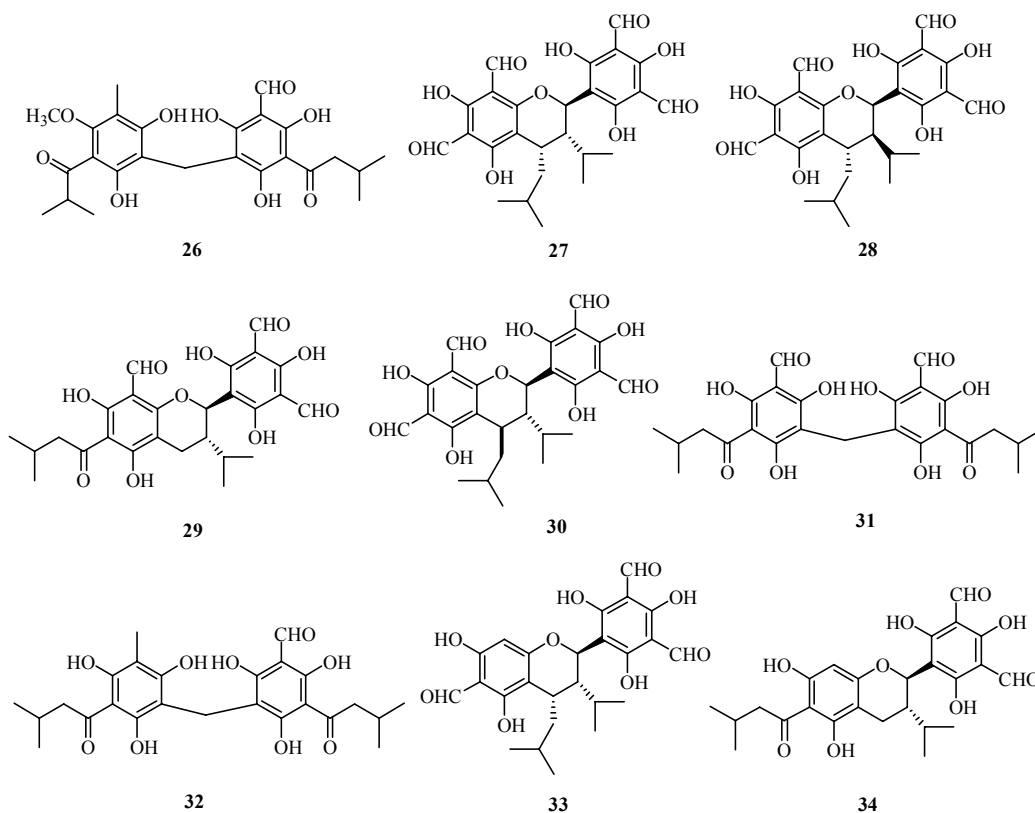


图 4 桉属植物中间苯三酚二聚物结构

Fig. 4 Structures of dimeric phloroglucinols from plants of *Eucalyptus* L'Héritier

桉属植物中最早分离得到的间苯三酚二聚物是大叶桉酚甲 (robustol A, **26**), 由我国学者秦国伟等^[13]从大叶桉的叶中分离得到, 并发现其对鼠疟原虫具有抑制作用。之后, 日本学者从铁桉中分离得到 sideroxylonal A (**27**) 和 B (**28**), 研究表明, 二者对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌有较强的抑制活性 (3.9、7.8 $\mu\text{g/mL}$), 并且发现它们能够抑制 HeLa 细胞的增殖^[14]。随后, 日本学者从蓝桉树叶甲醇提取物中分离得到 grandinal (**29**)^[2]。

1999年, 从白色桉的花中分离得到 sideroxylonal C (**30**), 并测试了 sideroxylonal A~C (**27**、**28**、**30**) 抑制 I 型纤溶酶原激活物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1) 的活性, 它们的 IC_{50} 值分别为 3.3、5.3 和 4.7 $\mu\text{mol/L}$ ^[15]。2003年, Mitaine-Offer 等^[16]从柳叶桉中分离得到由 jensenone 形成的二聚物, 命名为 dimer of jensenone (**31**)。2004年, Moore 等^[47]对桉属植物中的 PDs 进行研究, 从 *E. strzeleckii* 中分离到 jensenal (**32**)。2010年, Sidana 等^[17]从 *E. loxophleba* 叶中分离得到 loxophlebal A (**33**), 并对分离得到的该类化合物进行了抗菌活性实验。结果显示, loxophlebal A 的抗菌活性明显比

sideroxylonal A~C 强, 构效关系研究显示当 C-3 位没有醛基时, 抗菌活性增强。2011年, Sidana 等^[10]从桉属植物 *E. loxophleba* 中分离得到 loxophlebal B (**34**)。桉属植物分得间苯三酚二聚物的结构见图 4。

3 间苯三酚与单萜、倍半萜、二萜的杂合物

间苯三酚与单萜、倍半萜、二萜形成的杂合物是桉属植物中特有的一类化合物。形成杂合物的间苯三酚多为甲酰基间苯三酚 (formylated phloroglucinol, FP), 因此, 它们通常被称为甲酰基间苯三酚类化合物 (FPCs)。FPCs 结构多变, 种类繁多, 国内外学者通常将分离得到的这些 FPCs 命名为 euglobal 和 macrocarpal。

3.1 FP 与单萜形成的杂合物

Kozuka 等^[18]在水芹种子萌芽抑制活性筛选中从蓝桉叶中首先发现此类化合物 euglobal-IIc (**35**)。随后, 国外学者在桉属植物巨桉、细叶桉、大叶桉中发现了一系列该类化合物, 其中包括 euglobal-G1~G3 (**36**~**38**)^[21]、euglobal T1 (**39**)^[20]、euglobal-G4~G12 (**40**~**48**)^[3,22,24]、euglobal R1 (**49**) 和 R2 (**50**)^[23]。桉属植物中分离得到的 FP 与单萜形成的杂合物结构见图 5。

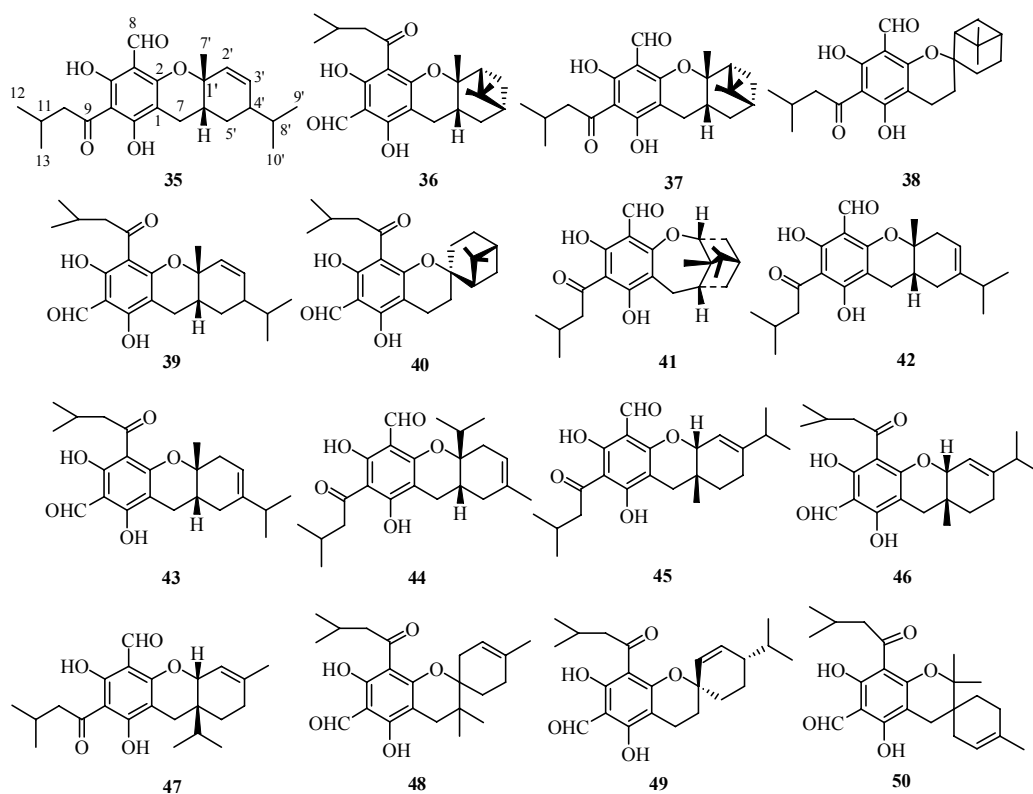


图5 桉属植物中 FP 与单萜形成的杂合物结构

Fig. 5 Structures of FP-monoterpene adducts from plants of *Eucalyptus* L'Héritier

3.2 FP 与倍半萜形成的杂合物

1982 年, Kozuka 等^[18]从蓝桉叶中分离得到一系列 FP 与倍半萜形成的杂合物 euglobal-Ia1 (**51**)、Ia2 (**52**)、Ib (**53**)、Ic (**54**)、IIa (**55**) 和 IIb (**56**)。随后, 从大叶桉的树叶中分离得到 2 个具有抗疟活性的该类化合物 robustadial A (**57**) 和 B (**58**)^[25,27]。1994 年, 日本学者从布氏桉中分离得到 1 个该类化合物 euglobal-BI-1 (**59**)^[26]。同时, 测定了化合物 **53**、**54**、**55**、**59**

的 EB 病毒早期抑制活性, 结果表明, **53** 和 **59** 的活性较强。2007 年, Mohamed 等^[29]从蓝桉树皮中分离得到 2 个该类化合物 eucalyptone G (**60**) 和 rhodomyltone (**61**), 并研究了它们的抗菌活性。2014 年, Tian 等^[33]从直干蓝桉的叶中分离得到 eucalmaidials A (**62**) 和 B (**63**), 并测试了其抗真菌活性, 结果表明, **62** 抗光滑念珠菌 *Candida glabrata* 的 IC₅₀ 值为 0.75 μg/mL。FP 与倍半萜形成的杂合物结构见图 6。

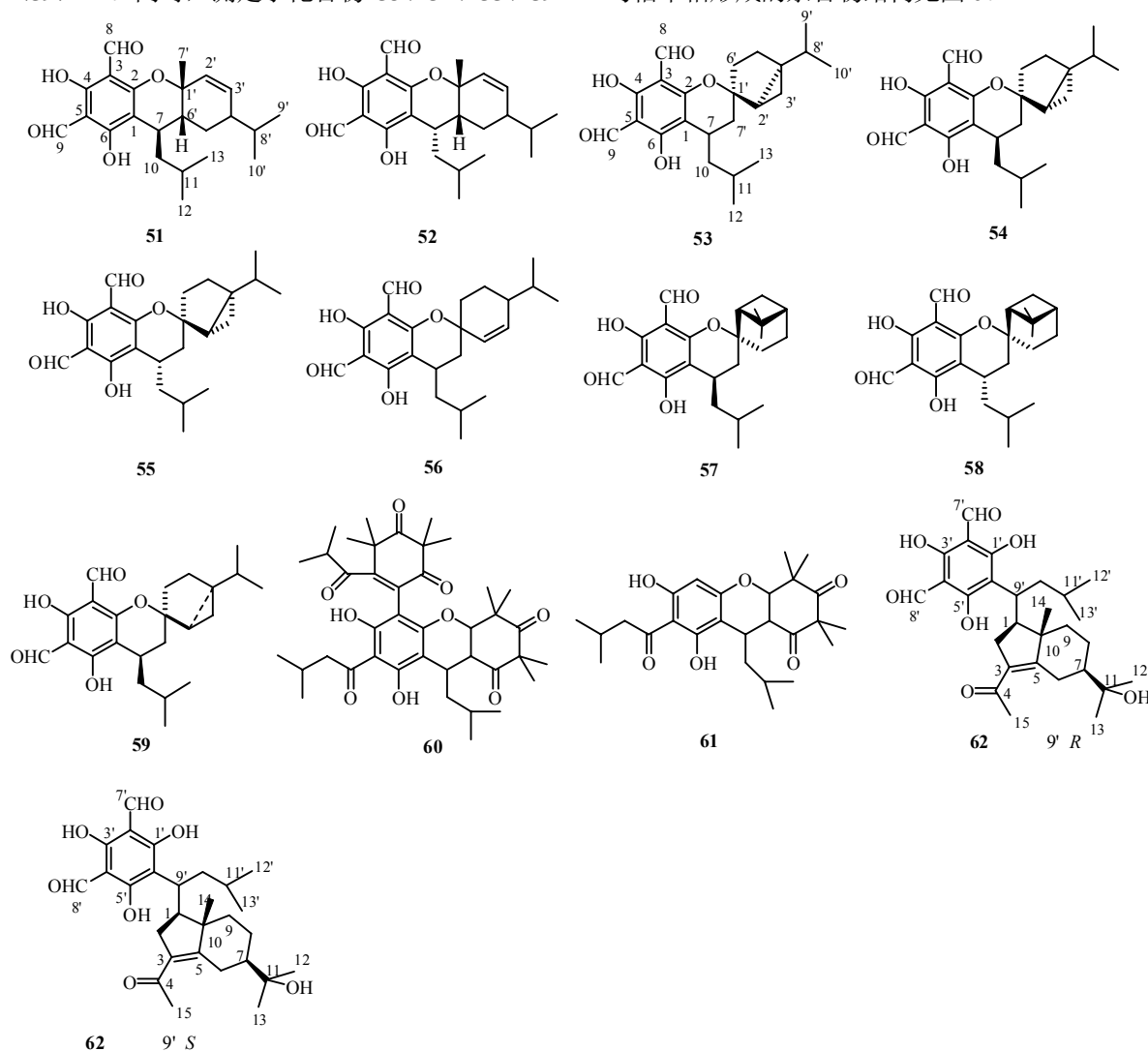


图 6 桉属植物中 FP 与倍半萜形成的杂合物结构

Fig. 6 Structures of FP-sesquiterpene adducts from plants of *Eucalyptus* L'Héritier

3.3 FP 与二萜形成的杂合物

FP 与二萜形成的杂合物从结构上可分为 2 类: 一类为 euglobals, 其主要特征是 FP 与二萜形成苯并吡喃结构 (euglobal V 除外), 二萜残基剩余的碳连在吡喃环上; 另一类通常为 macrocarpal, 其主要特征是 FP 与二萜不形成环, 只是二萜残基部分的某个碳与苯环相连形成杂合物。它们的结构通式见图 7。

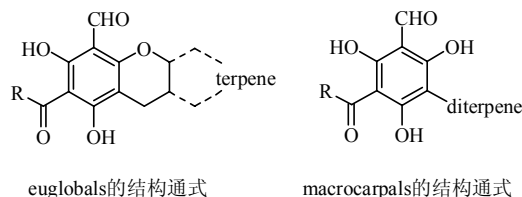


图 7 Euglobals 和 macrocarpals 的结构通式

Fig. 7 General structures of euglobals and macrocarpals

3.3.1 Euglobals 和 eucalyptals 1980年, Sawada 等^[19]从蓝桉叶中分离得到 euglobal-III (**64**)。随后, Kozuka 等^[30]从蓝桉叶中分离得到 euglobal-IVb (**65**)、V (**66**) 和 VII (**67**)。国外学者从厚桉的树叶中分离得到 euglobal-In-1 (**68**), 并对其进行了 EB 病毒早期抑制活性测试, 结果显示, **64** 对 EB 病毒具有显著的抑制活性^[31]。1997 年, Tadasaki 等^[32]从厚桉的树叶中分离得到 euglobal-In-2 (**69**) 和 euglobal-In-3 (**70**)。日本学者从蓝桉中分离得到的 12 个 euglobals, 以及结构相近的 26 个化合物, 并进行了抑制 EB 病毒活性测试, 实验结果表明, **64** 的活性较强^[5]。2011 年, Tetsuro 等^[28]从蓝桉叶中分离得到 euglobal-IX (**71**), 活性研究结果表明, 其抑制细胞色素 CYP3A4 活性的 IC₅₀ 值为 38.8 $\mu\text{mol/L}$ 。

2007 年, Yin 等^[34]从蓝桉果实中分离得到 eucalyptal A~C (**72**~**74**), 并测定了它们对 HL-60

的细胞毒活性, 其 IC₅₀ 分别为 1.7、6.8 和 17 $\mu\text{mol/L}$ 。2012 年, Wang 等^[35]从蓝桉果实中分离得到 eucalyptal D (**75**) 和 E (**76**), 并且对 **70**、**75**、**76** 进行了细胞毒活性测试, 结果表明, 所测试的化合物对 KE-97、Jurkat、BGC-823 和 Huh-7 显示出显著的细胞毒活性, 其 IC₅₀ 值介于 4.63~24.57 $\mu\text{mol/L}$ 。FP 与二萜形成的此类化合物结构见图 8。

3.3.2 Macrocarpals 1990 年, 日本学者从大果桉中分离得到 macrocarpal A (**77**), 该化合物中与 FP 结合的二萜结构特点鲜明, 具有 3 元环、5 元环及 7 元环的三环结构^[36]。随后, 国内外学者又从桉属其他植物中分离得到 17 个化合物 macrocarpal B~Q (**78**~**93**) 及 macrocarpal-am-1 (**94**)^[14,37-38,40-43,48]。有些化合物虽然命名上存在差异, 但结构相近, 因此, 笔者将结构相似的化合物都归于此类。1995 年, Osawa 等^[44]从蓝桉叶中分离得到 1 个具有抗菌活性

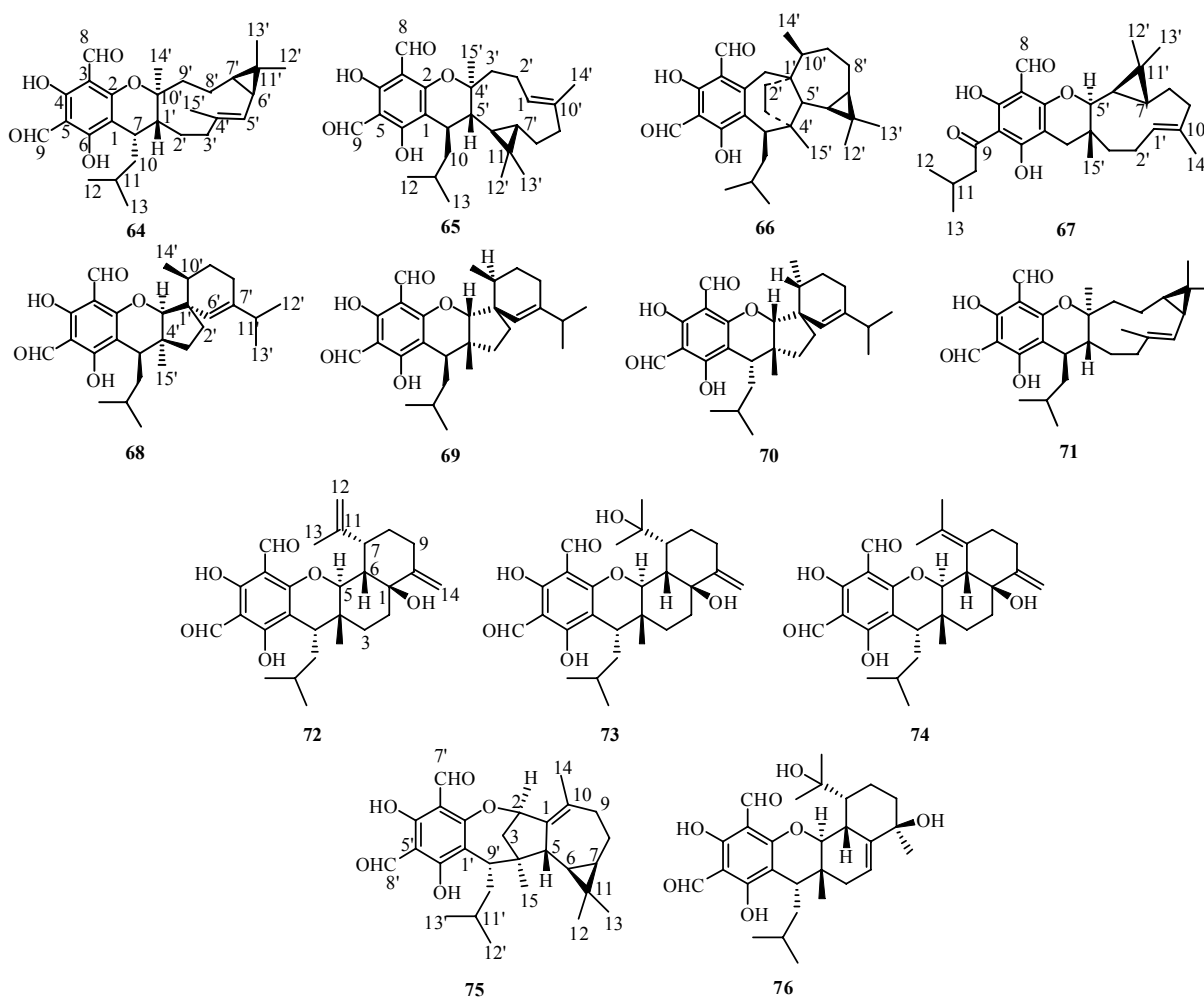


图 8 桉属植物中的 euglobals 和 eucalyptals 结构

Fig. 8 Structures of euglobals and eucalyptals from plants of *Eucalyptus* L'Héritier

的化合物 eucalyptone (95)。2012 年, Yang 等^[39]从蓝桉果实中分离得到 1 个具有抑制肝细胞生长因子/酪氨酸激酶 c-Met (hepatocyte growth factor/c-Met,

HGF/c-Met) 活性的化合物 eucalyptin A (96), 并且研究发现 FP 与二萜的杂合是活性的关键。此类化合物结构见图 9。

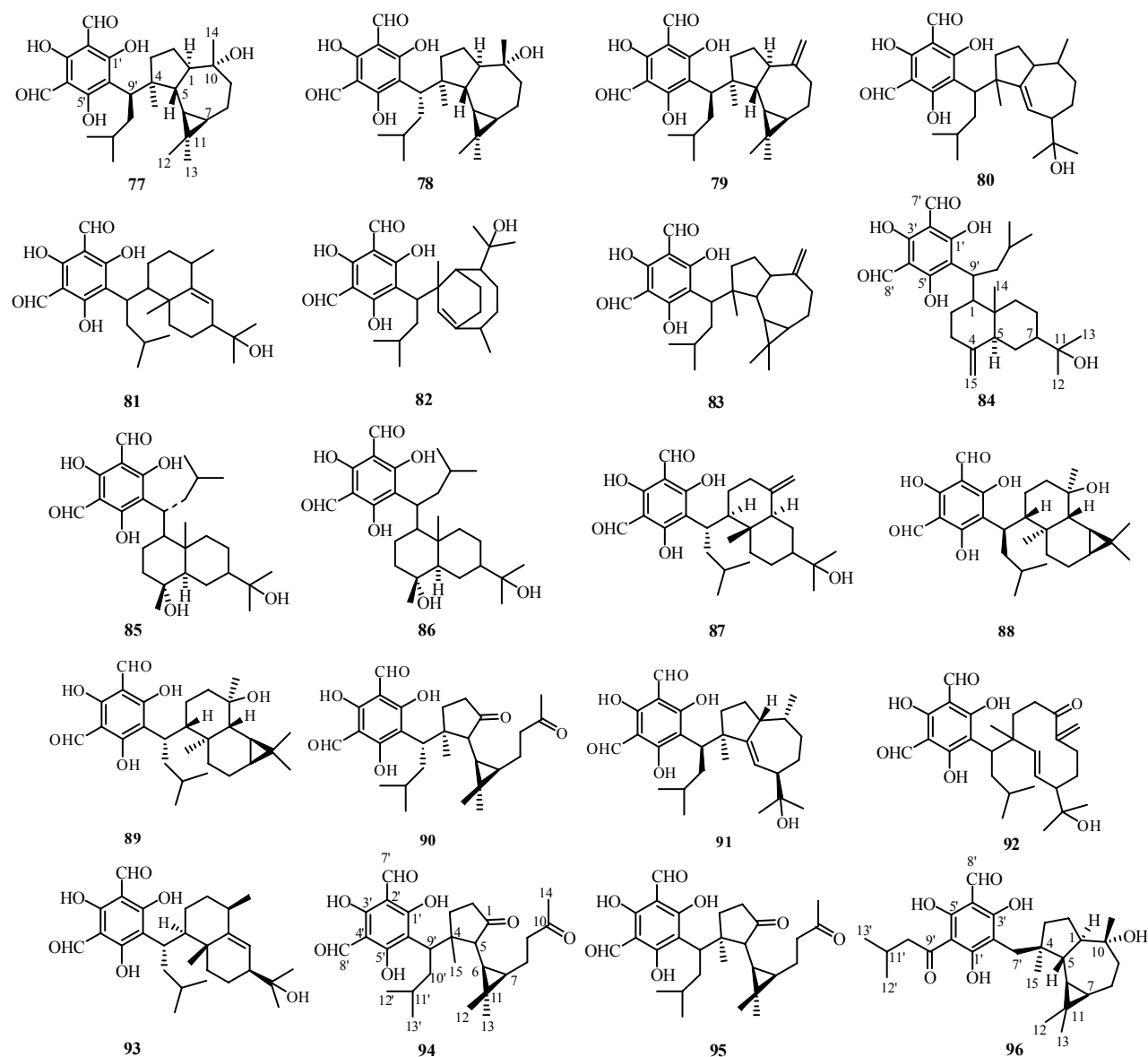


图9 桉属植物中的 macrocarpals 结构

Fig. 9 Structures of macrocarpals from plants of *Eucalyptus* L'Héritier

国内外学者对 FP 与二萜形成的杂合物的生物活性也进行了较为深入的研究。研究表明, macrocarpal A (75) 对革兰阳性菌枯草芽孢杆菌 PCI219 和金黄色葡萄球菌 FDA209P 具有较为显著的抑制活性, 其 MIC 小于 0.2 和 0.4 $\mu\text{g/mL}$ ^[36]。Yamakoshi 等^[40]对 macrocarpal A~G 进行了抗菌活性筛选, 结果显示, macrocarpal 类化合物对革兰阴性菌和真菌并未表现出活性, 而对革兰阳性菌, 如金黄色葡萄球菌、

枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、包皮垢分支杆菌表现出活性, MIC 值在 0.78~3.13 $\mu\text{g/mL}$ 。Nishizawa 等^[49]测试了化合物 77~81 的 HIV 逆转录酶抑制活性, 研究表明, 它们对 HIV 逆转录酶抑制活性都比较强, 其 IC_{50} 值分别为 10、5.3、8.4、12、8.1 $\mu\text{mol/L}$ 。1996 年, Osawa 等^[38]对 77~81、84~86 及 95 进行了抗菌活性测试, 结果显示, 测试的化合物对致龋细菌 (质量浓度 < 100 $\mu\text{g/mL}$) 和牙周病原菌 (质

量浓度 $<25\text{ }\mu\text{g/mL}$)具有较强的抑制活性;并且研究发现,此类化合物对革兰阳性菌具有抑制活性,对革兰阴性菌也具有抑制活性。通过构效关系分析发现,与FP结合的二萜部分是此类化合物抗菌活性关键部位;二萜部分连有2个羟基时,抗菌活性减弱。

4 结语

目前对桉属植物进行化学成分研究的仅有20多种,对桉属植物的研究远远不够,还存在广阔的空间。同时,桉属植物的生物活性具有潜在的研究前景,如抗菌、抗肿瘤、抗病毒、抗HIV等生物活性还有待于进一步研究。PDs为桉属植物中量比较大的一类化合物,由于其结构上的特异性及其生物活性显著,一直受到药物化学家的关注,但由于其结构上的复杂多变,存在多个手性中心,这又导致对其研究受到阻碍,随着ECD光谱的发展及X射线单晶衍射技术的运用,这方面存在的问题也会逐步得到解决。

参考文献

- [1] Crow W D, Osawa T, Paton D M, *et al.* Structure of grandinol: a novel root inhibitor from *Eucalyptus grandis* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1977, 18(12): 1073-1074.
- [2] Singh I P, Hayakawa R, Etoh H, *et al.* Grandinal, a new phloroglucinol dimer from *Eucalyptus grandis* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61(5): 921-923.
- [3] Umehara K, Singh I P, Etoh H, *et al.* Five phloroglucinol-monoterpene adducts from *Eucalyptus grandis* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(6): 1699-1704.
- [4] Bolte M L, Bowers J, Crow W D, *et al.* Germination inhibitor from *Eucalyptus pulverulenta* [J]. *Agric Biol Chem*, 1984, 48(2): 373-376.
- [5] Takasaki M, Konoshima T, Fujitani K, *et al.* Inhibitors of skin-tumor promotion. VIII: Inhibitory effects of euglobals and their related compounds on epstein-barr virus activation (1) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(10): 2737-2739.
- [6] Sidana J, Foley W J, Singh I P. Isolation and quantitation of ecologically important phloroglucinols and other compounds from *Eucalyptus jensenii* [J]. *Phytochem Anal*, 2012, 23(5): 483-491.
- [7] Boland D J, Brophy J J, Fookes C J R. Jensenone, a ketone from *Eucalyptus jensenii* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(6): 2178-2179.
- [8] Ireland B F, Goldsack R J, Brophy J J, *et al.* The leaf essential oils of *Eucalyptus miniata* and its allies [J]. *J Essent Oil Res*, 2004, 16(2): 89-94.
- [9] Menut C, Bessiere J M, Samate A D, *et al.* Apodophyllone and isotorquatone, two arenic ketones from *Eucalyptus apodophylla* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51(8): 975-978.
- [10] Sidana J, Singh S, Arora S K, *et al.* Formylated phloroglucinols from *Eucalyptus loxophleba* foliage [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(7): 1118-1122.
- [11] Tian L W, Zhang Y J, Qu C, *et al.* Phloroglucinol glycosides from the fresh fruits of *Eucalyptus maidenii* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(2): 160-163.
- [12] Tian L W, Xu M, Li Y, *et al.* Phenolic compounds from the branches of *Eucalyptus maidenii* [J]. *Chem Biodivers*, 2012, 9(1): 123-130.
- [13] 秦国伟, 陈政雄, 王洪诚, 等. 大叶桉酚甲的结构和合成 [J]. *化学学报*, 1981, 39(1): 83-89.
- [14] Satoh H, Etoh H, Watanabe N, *et al.* Structures of sideroxylonals from *Eucalyptus sideroxylon* [J]. *Chem Lett*, 1992, 21(10): 1917-1920.
- [15] Neve J, Leone P A, Carroll A R, *et al.* Sideroxylonal C, a new inhibitor of human plasminogen activator inhibitor type-1, from the flowers of *Eucalyptus albens* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(2): 324-326.
- [16] Mitaine-Offer A C, Djoukeng J D, Tapondjou L A, *et al.* Constituents of the leaves of *Eucalyptus saligna* [J]. *Syst Ecol*, 2003, 31(12): 1457-1460.
- [17] Sidana J, Rohilla R K, Roy N, *et al.* Antibacterial sideroxylonals and loxophlebal A from *Eucalyptus loxophleba* foliage [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 878-883.
- [18] Kozuka M, Sawada T, Kasahara F, *et al.* The Granulation-inhibiting principles from *Eucalyptus globulus* Labill. II. The structures of euglobal-Ia1, -Ia2, -Ib, -Ic, -IIa, -IIb and -IIc [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(6): 1952-1963.
- [19] Sawada T, Kozuka M, Komiya T, *et al.* Euglobal-III, a novel granulation inhibiting agent from *Eucalyptus globulus* Labill [J]. *Chem Pharm Bull*, 1980, 28(8): 2546-2548.
- [20] Kokumai M, Konoshima T, Kozuka M, *et al.* Euglobal T1, a new euglobal from *eucalyptus tereticornis* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(4): 1082-1086.
- [21] Takasaki M, Konoshima T, Shingu T, *et al.* Structures of euglobal-G1, -G2, and -G3 from *Eucalyptus grandis*, three new inhibitors of epstein-barr virus activation [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(5): 1444-1446.
- [22] Takasaki M, Konoshima T, Kozuka M, *et al.* Structures of euglobals-G1, -G2, -G3, -G4, and -G5 from *Eucalyptus grandis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(12): 2591-2597.

- [23] Jian Y Q, Wang Y, Huang X J, *et al.* Two new euglobals from the leaves of *Eucalyptus robusta* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(9): 831-837.
- [24] Singh I P, Umehara K O, Asai T, *et al.* Phloroglucinol-monoterpene adducts from *Eucalyptus grandis* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 47(6): 1157-1159.
- [25] 秦国伟, 徐任生. 大叶桉化学成分的研究——大叶桉酚乙和其他成分的分离和鉴定 [J]. *化学学报*, 1986, 44(2): 151-156.
- [26] Takasaki M, Konoshima T, Kozuka M, *et al.* Four euglobals from *Eucalyptus blakelyi* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(10): 2177-2179.
- [27] Xu R S, Snyder J K, Nakanishi K. Robustadiols A and B from *Eucalyptus robusta* [J]. *J Am Chem Soc*, 1984, 106(3): 734-736.
- [28] Tetsuro K, Tatsuya H, Yuka N, *et al.* Phloroglucinols from the leaves of *Eucalyptus globulus* [J]. *Heterocycles*, 2011, 83(3): 631-636.
- [29] Mohamed G A, Ibrahim S R M. Eucalyptone G, a new phloroglucinol derivative and other constituents from *Eucalyptus globulus* Labill. [J]. *Arkivoc Archive Organic Chem*, 2007, 2007(4): 281-291.
- [30] Kozuka M, Sawada T, Mizuta E, *et al.* The granulation-inhibiting principles from *Eucalyptus globulus* Labill. III. The structures of euglobal-III, -IVb and -VII [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(6): 1964-1973.
- [31] Tadasaki M, Konoshima T, Kozuka M, *et al.* Euglobal-In-1, a new euglobal from *Eucalyptus incrassate* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(10): 2113-2116.
- [32] Tadasaki M, Konoshima T, Kozuka M, *et al.* Euglobal-In-2 and -In-3, new euglobals from *Eucalyptus incrassate* [J]. *Nat Med (Tokyo)*, 1997, 51(5): 486-490.
- [33] Tian L W, Xu M, Li X C, *et al.* Eucalmaidials A and B, phloroglucinol-coupled sesquiterpenoids from the juvenile leaves of *Eucalyptus maideni* [J]. *RSC Adv*, 2014, 41: 21373-21378.
- [34] Yin S, Xue J J, Fan C Q, *et al.* Eucalyptals A-C with a new skeleton isolated from *Eucalyptus globulus* [J]. *Org Lett*, 2007, 26: 5549-5552.
- [35] Wang J, Zhai W. Z, Zou Y, *et al.* Eucalyptals D and E, new cytotoxic phloroglucinols from the fruits of *Eucalyptus globulus* and assignment of absolute configuration [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53(21): 2654-2658.
- [36] Murata M, Yamakoshi Y, Homma S, *et al.* Macrocarpal A, a novel antibacterial compound from *Eucalyptus macrocarpa* [J]. *Agric Biol Chem*, 1990, 54(12): 3221-3226.
- [37] Singh I P, Etoh H. New macrocarpal-am-1 from *Eucalyptus amplifolia* [J]. *Biosci Biotech Bioch*, 1995, 59(12): 2330-2332.
- [38] Osawa K, Yasuda H, Morita H, *et al.* Macrocarpals H, I, and J from the leaves of *Eucalyptus globulus* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(9): 823-827.
- [39] Yang S P, Zhang X W, Ai J, *et al.* Potent HGF/c-Met axis inhibitors from *Eucalyptus globulus*: the coupling of phloroglucinol and sesquiterpenoid is essential for the activity [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(18): 8183-8187.
- [40] Yamakoshi Y, Murata M, Shimizu A, *et al.* Isolation and characterization of macrocarpals B-G antibacterial compounds from *Eucalyptus macrocarpa* [J]. *Biosci Biotech Bioch*, 1992, 56(1): 1570-1576.
- [41] Singh I P, Umehara K, Etoh H. Macrocarpals in *Eucalyptus* spp. as attachment-inhibitors against the blue mussel [J]. *Nat Prod Lett*, 1999, 14(1): 11-15.
- [42] Shibuya Y, Kusuoku H, Murphy G. K, *et al.* Isolation and structure determination of new macrocarpals from a herbal medicine, *Eucalyptus globulus* leaf [J]. *Nat Med*, 2001, 55(1): 28-31.
- [43] Chenavas S, Fiorini-Puybaret C, Joulia P, *et al.* New formylated phloroglucinol compounds from *Eucalyptus globulus* foliage [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 11: 69-73.
- [44] Osawa K, Yasuda H, Morita H, *et al.* Eucalyptone from *Eucalyptus globulus* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(1): 183-184.
- [45] Nakayama R, Murata M, Homma S, *et al.* Antibacterial compounds from *Eucalyptus perriniana* [J]. *Agric Biol Chem*, 1990, 54(1): 231-232.
- [46] Bolte M L, Crow W D, Takahashi N, *et al.* Structure/activity relationships of grandinol: a germination inhibitor in *Eucalyptus* [J]. *Agr Biol Chem*, 1985, 49(3): 761-768.
- [47] Moore B D, Wallis I R, Palá-Paúl J, *et al.* Antiherbivore chemistry of *Eucalyptus* and deterrents for marsupial folivores [J]. *J Chem Ecol*, 2004, 30(9): 1743-1769.
- [48] Terada Y, Saito J, Kawai T, *et al.* Structure-activity relationship of phloroglucinol compounds from *Eucalyptus* as marine antifoulants [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(2): 276-280.
- [49] Nishizawa M, Emura M, Kan Y, *et al.* Macrocarpals: HIV-RTase inhibitors of *Eucalyptus globulus* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1992, 33(21): 2983-2986.