

玉蕊醇型三萜的结构特征、波谱规律及药理活性研究进展

陆秋莉¹, 丁浩然¹, 李颖怡¹, 伍莉红¹, 唐 玮¹, 陈 迪¹, 赵余庆^{1,2*}, 李 巍^{1,2*}

1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016

摘 要: 玉蕊醇型三萜是在多科植物中广泛存在的具有多羟基取代的齐墩果烷型三萜类成分。由于多羟基基团的存在, 在植物次生代谢过程中, 导致这类成分广泛存在不同种类酰基和糖的取代, 使得玉蕊醇型三萜类化合物具有多种生物活性。玉蕊醇型三萜具有显著的抗肿瘤及改善学习记忆等作用, 其在治疗肿瘤及老年退行性疾病如阿尔茨海默病方面具有极大的开发应用前景。结合文献对玉蕊醇型三萜的结构特征、波谱规律和药理活性等方面进行详细的总结, 为这类化学成分的开发及应用提供重要的基础。

关键词: 玉蕊醇型三萜; 齐墩果烷型三萜; 结构特征; 波谱规律; 抗肿瘤; 阿尔茨海默病

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)11-2000-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.11.030

Research progress in structure characteristic, spectral regularity, and bioactivity of barrigenol type triterpenoids

LU Qiu-li¹, DING Hao-ran¹, LI Ying-yi¹, WU Li-hong¹, TANG Wei¹, CHEN Di¹, ZHAO Yu-qing^{1,2}, LI Wei^{1,2}

1. College of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery, Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Barrigenol type triterpenoids which distribute widely in many plants have the mother structure of oleanane skeleton with polyhydroxy substitution. There are always acyl and glucose substitutes on the hydroxyl groups which lead to the variety biological activity of barrigenol type triterpenoids. Large amounts of research have revealed that the barrigenol type triterpenoids have strong cytotoxic activity against many human cancer cell lines and could improve learning and memory of rats that maybe can prospect for antitumor uses and neurodegenerative disease. Combined with the literature, we summarize the structure elucidation, spectral regularity, and bioactivity of barrigenol type triterpenoids for the future development and application of this kind of compounds.

Key words: barrigenol type triterpenoids; oleanane type triterpenoids; structure characteristic; spectral regularity; antitumor activity; Alzheimer's disease

玉蕊醇型三萜类成分基本结构为多羟基取代齐墩果烷型三萜, 羟基取代多存在于母核结构的 C-15、C-16、C-21、C-22 和 C-28 位。本课题组在对含有大量玉蕊醇型三萜的无患子科(Sapindaceae)文冠果属 *Xanthoceras* Bunge 植物文冠果 *Xanthoceras sorbifolia* Bunge 进行深入系统研究时发现, 从文冠果中分得的玉蕊醇型三萜具有显著的抗肿瘤及改善学习记忆等作用^[1-5]。由于玉蕊醇型三萜有很好的改善脑功能作用, 且其化学结构研究中有关波谱数据和立体化学研究较为充分, 因此, 综合文献, 本文对玉蕊醇型

三萜的结构特征、波谱规律及药理活性等方面进行总结, 为今后深入进行构效关系、结构修饰等研究及开发提供科学依据。

1 玉蕊醇型三萜的结构特征及其类型

从文冠果中分得的玉蕊醇型三萜主要为玉蕊醇 R₁ (barrigenol R₁)、玉蕊醇 C (barringtogenol C) 和 16-去氧玉蕊醇 C (16-deoxybarringtogenol C)。前人在对玉蕊醇 C 的研究中, 采用了不同的命名, 如 thesapogenol B、aescidin、jegosapogenol^[1]等, 迄今为止, 已报道的天然存在的该类型成分约 200

收稿日期: 2016-01-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81302662); 中国博士后基金 (2013M541317); 辽宁省高等学校杰出青年学者成长计划 (LJQ2015108); 沈阳药科大学中青年教师事业发展计划 (ZQN2015008); 沈阳药科大学大学生创新创业训练计划项目

作者简介: 陆秋莉 (1995—), 女, 山东招远市人, 沈阳药科大学在读硕士研究生, 研究方向为天然产物研究。E-mail: lql04040719@126.com

*通信作者 赵余庆 Tel: (024)23986521 E-mail: zyzq4885@126.com

李 巍 Tel: (024)23986522 E-mail: wei_li1981@163.com

种, 为了便于总结和归纳这一类型成分的结构特征和波谱规律, 本文将从植物界中分离得到的 5 种类型, 即玉蕊醇 R_1 (barrigenol R_1)、玉蕊醇 A_1 (barrigenol A_1)、玉蕊醇 A_2 (barrigenol A_2 或 camelliagenin A)、玉蕊醇 C (barringtogenol C) 以及 16-去氧玉蕊醇 C (16-deoxybarringtogenol C) 均归于玉蕊醇型三萜。

玉蕊醇型三萜基本母核为多羟基取代的齐墩果烷型三萜。除 C-3 位羟基取代外, 其余羟基取代多数发生在 D 环和 E 环上, 通常为 3~5 个羟基取代。取代位置变化在 C-15、C-16、C-21、C-22、C-28 位上。正是由于这些多羟基取代数量和位置的差异将其结构分为 5 种类型 (图 1), 其中以玉蕊醇 R_1 和玉蕊醇 C 为母核的三萜类化合物最多。

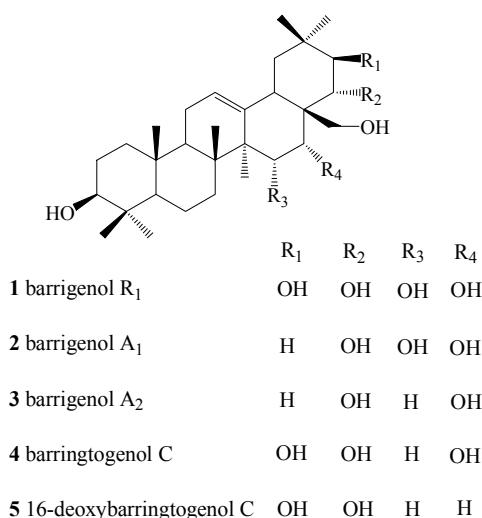


图 1 玉蕊醇型三萜结构

Fig. 1 Structures of barrigenol type triterpenoids

2 玉蕊醇型三萜的红外光谱、质谱和核磁共振波谱特征

2.1 红外光谱

玉蕊醇型三萜由于存在多羟基, 因此在 $3\ 300\sim3\ 400\text{ cm}^{-1}$ 处出现强的吸收峰。该类化合物中多存在酰基取代, 当有乙酰基取代时, 其羰基在 $1\ 700\sim1\ 720\text{ cm}^{-1}$ 存在吸收峰, 当有共轭双键的酰基取代时, 如当归酰基或惕恪酰基, 由于羰基与双键形成共轭, 使羰基的双键性减弱, 伸缩振动频率降低, 吸收峰向低频方向移动, 在 $1\ 680\sim1\ 700\text{ cm}^{-1}$ 处存在强的吸收峰。

2.2 质谱

玉蕊醇型三萜皂苷元可发生 RDA 开裂, 断裂成 2 个碎片离子峰^[6], 同时, 若母核上有酰基取代时, 可见酰基碎片的丢失 (图 2)。此外, 由于玉蕊醇型三萜有多个羟基取代, 在质谱中也可见连续的失水峰。

当在 C-21 位连有呋糖基, 且在呋糖基上连有 2 个当归酰基时, 呋糖首先从母核上断裂, 然后可见连续失去 2 个 $m/z\ 100$ 的当归酰基碎片离子峰 (图 3)^[7]。

若母核 C-3 位发生糖苷化, 其糖链很容易断裂, 而当母核 C-28 位有糖基取代时, 连接在外侧的糖可以断裂, 而连接在母核上的内侧糖则很难断裂。

苷类化合物由于相对分子质量较大, 在 EI-MS 中分子离子峰较弱, 常采用 FD、FAB 来获得 $[M+H]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 、 $[M+K]^+$ 等信号, 从而确定化合物的相对分子质量。

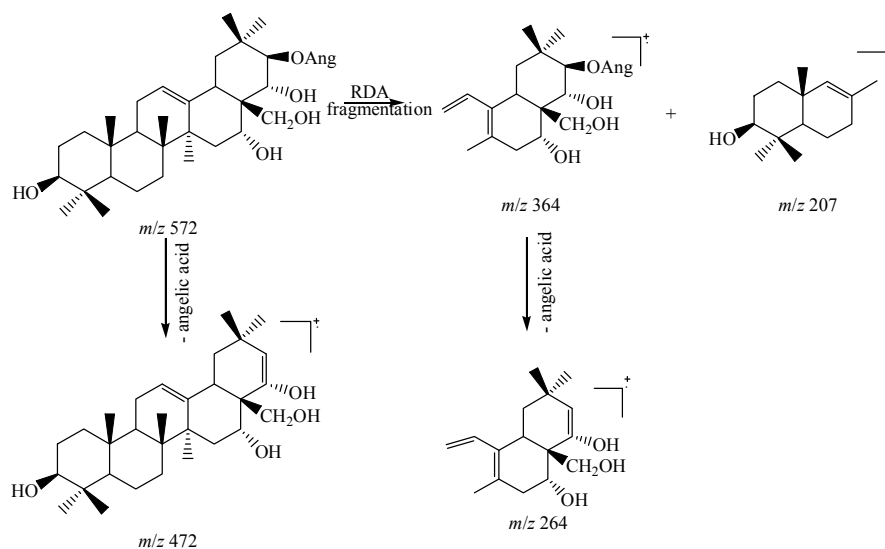


图 2 玉蕊醇型三萜苷元质谱裂解图

Fig. 2 MS diagram of barrigenol type triterpenoid aglycone

2.3 核磁共振波谱

2.3.1 玉蕊醇型三萜母核的 NMR 特征 玉蕊醇型三萜基本母核为多羟基取代的齐墩果烷型三萜, 它们的主要区别在于羟基取代的数目和位置。其 $^1\text{H-NMR}$ 谱数据见表 1。由于玉蕊醇型三萜基本母核为齐墩果烯型五环三萜, 因此在 δ 5.40~5.50 处

有特征的 C-12 位烯氢质子信号。又由于其在 C-28 位存在羟基取代, 氢谱中可见 1 组偕次甲基信号, 化学位移在 δ 3.60~4.20 的二重峰, 偶合常数在 10~11 Hz。同时, 由表 1 可以看出, 玉蕊醇型三萜母核氢谱中存在 7 个特征的角甲基信号, 其化学位移值受羟基取代的影响明显。

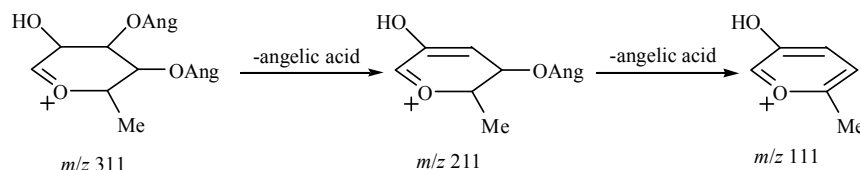


图 3 玉蕊醇型三萜所连酰基呋糖质谱裂解图

Fig. 3 MS diagram of barrigenol type triterpenoid acyl sugar furoseamide

表 1 不同类型玉蕊醇型三萜重要取代位置氢谱数据 (pyridine)

Table 1 $^1\text{H-NMR}$ data for important place of substitution of different types of barrigenol type triterpenoid (pyridine)

碳位	1 ^[8]	2 ^[9]	3 ^[10]	4 ^[6]	5 ^[11]
3	3.47		3.44	3.47	3.44
12	5.50	5.47	5.39	5.43	5.47
15	4.39 (brs)	4.37 (brs)			
16	4.90 (brs)	4.48 (brs)	5.06 (m)	5.01 (brs)	
21	4.79 (d, $J=9.5$ Hz)			4.80 (d, $J=9.6$ Hz)	4.37 (d, $J=9.9$ Hz)
22	4.58 (d, $J=9.5$ Hz)	4.63 (dd, $J=5.0, 12.0$ Hz)	4.59 (dd, $J=6.0, 12.0$ Hz)	4.64 (d, $J=9.6$ Hz)	3.81 (d, $J=9.9$ Hz)
23	1.02	1.14	1.11	1.22	1.24
24	1.19	1.04	1.01	1.05	1.05
25	0.94	0.98	0.94	0.95	0.95
26	1.07	1.08	0.94	0.94	0.92
27	1.82	1.90	1.79	1.85	1.25
28	4.07, 3.76 (d, $J=10.3$ Hz)	4.16, 3.74 (d, $J=11.0$ Hz)	4.01, 3.62 (d, $J=11.0$ Hz)	4.03, 3.74 (d, $J=10.2$ Hz)	4.16, 3.81 (d, $J=10.3$ Hz)
29	1.31	1.05	1.01	1.33	1.26
30	1.35	1.19	1.19	1.39	1.30

氢谱特征: ① C-27 位氢信号。玉蕊醇 R_1 和玉蕊醇 A_1 型 (C-16 位有羟基取代), C-27 位氢信号在 δ 1.80~1.90, 位于较低场; 玉蕊醇 A_2 , 玉蕊醇 C 和 16-去氧玉蕊醇 C 型 (C-16 位无羟基取代), C-27 位氢信号显著向高场移动至约 δ 1.25 处。其原因是由于 C-27 位甲基信号与 C-16 位羟基存在 1,3 双轴作用, 使电子云密度降低, 化学位移位于较低场, 由此可以很容易鉴别 16-去氧玉蕊醇 C 的类型。通过 C-29, 30 位氢信号的变化可以鉴别 C-21 位羟基的有无。② C-29, 30 位氢信号。玉蕊醇 R_1 、玉蕊醇 C 和 16-去氧玉蕊醇 C 型 (C-21 位有羟基取代), C-29, 30 位氢信号均在 δ 1.20~1.40, 位于较低场;

玉蕊醇 A_1 和玉蕊醇 A_2 型 (C-21 位无羟基取代时), C-29, 30 位氢信号显著向高场移动至 δ 1.00~1.20。

玉蕊醇型三萜的碳谱对归属羟基取代位置及酰基种类可提供重要信息, 见表 2。由碳谱数据可以看出, 玉蕊醇型三萜 A、B、C 环的碳谱数据基本一致, 其差别主要表现在 D、E 环羟基取代数目和位置不同而致碳谱数据的差异。E 环连氧碳的化学位移均较 D 环低。由此可以判断羟基取代的大概位置: ① 玉蕊醇 R_1 、玉蕊醇 C 和 16-去氧玉蕊醇 C 型 (C-21, 22 同时发生羟基取代), 连氧碳的化学位移在 δ 77.0~79.0, 位于较低场; ② 玉蕊醇 A_1 和玉蕊醇 A_2 型 (单独 C-22 位发生羟基取代), 连氧碳的化

表 2 不同类型玉蕊醇型三萜重要取代位置碳谱数据 (pyridine)

Table 2 ^{13}C -NMR data for important place of substitution of different types of barrigenol type triterpenoid (pyridine)

碳位	1	2	3	4	5	碳位	1	2	3	4	5
1	39.4	39.4	39.2	38.9	39.1	16	72.3	74.5	68.3	67.7	17.9
2	28.3	28.8	28.1	28.0	28.2	17	48.5	48.4	44.7	48.3	43.5
3	78.1	78.2	78.0	77.8	78.0	18	42.1	43.4	42.5	41.0	42.3
4	39.4	41.9	39.3	39.2	39.4	19	47.5	47.5	47.8	47.1	46.8
5	55.7	55.7	55.8	55.6	55.7	20	36.8	31.7	31.8	36.2	36.4
6	19.2	19.2	18.8	18.6	18.8	21	78.4	39.4	45.8	78.5	76.7
7	36.2	36.9	33.2	33.1	32.9	22	77.3	72.8	74.3	77.1	76.9
8	41.4	41.6	40.1	39.9	40.2	23	28.8	29.2	28.7	28.5	28.7
9	47.4	47.5	47.1	47.0	48.3	24	16.7	16.6	16.6	16.4	16.6
10	37.5	37.5	37.2	37.0	37.2	25	16.0	16.0	15.9	15.6	15.7
11	24.1	24.1	23.9	23.7	23.9	26	17.7	17.7	17.0	16.8	16.9
12	124.9	124.3	122.6	122.9	123.2	27	21.1	21.9	27.5	27.2	26.3
13	144.4	145.1	144.1	143.8	143.8	28	67.8	69.8	70.2	68.2	68.0
14	48.1	45.8	42.2	41.9	41.9	29	30.6	33.9	33.7	30.4	30.4
15	67.5	67.5	44.6	34.2	25.8	30	19.4	25.4	25.5	19.3	19.2

学位移在 δ 72.0~74.0; ③ 玉蕊醇 R_1 和玉蕊醇 A_1 型 (C-15, 16 位同时发生羟基取代), 连氧碳的化学位移在 δ 67.0~74.0; ④ 玉蕊醇 A_2 和玉蕊醇 C (单独 C-16 位发生羟基取代), 连氧碳的化学位移在 δ 67.0~68.0。

2.3.2 酰基取代基对周围碳化学位移的影响 玉蕊醇型三萜结构中的羟基通常会发生酰化。酰基取

代主要分为以下几种: 当归酰基 (angeloyl, Ang)、惕格酰基 (tigloyl, Tig)、乙酰基 (acetyl, Ac)、2-methylbutyryl (MB)、2-methylpropanyl (MP)、(2Z)-3,7-dimethyl-2,6-octadienoyl (MT_1)、(2E)-3,7-dimethyl-2,6-octadienoyl (MT_2)、cinnamoyl (CIN)、benzoyl (Bz)、hexenoyl (HEX)、isovaleroyl (i-Val)。酰基取代种类见图 4。

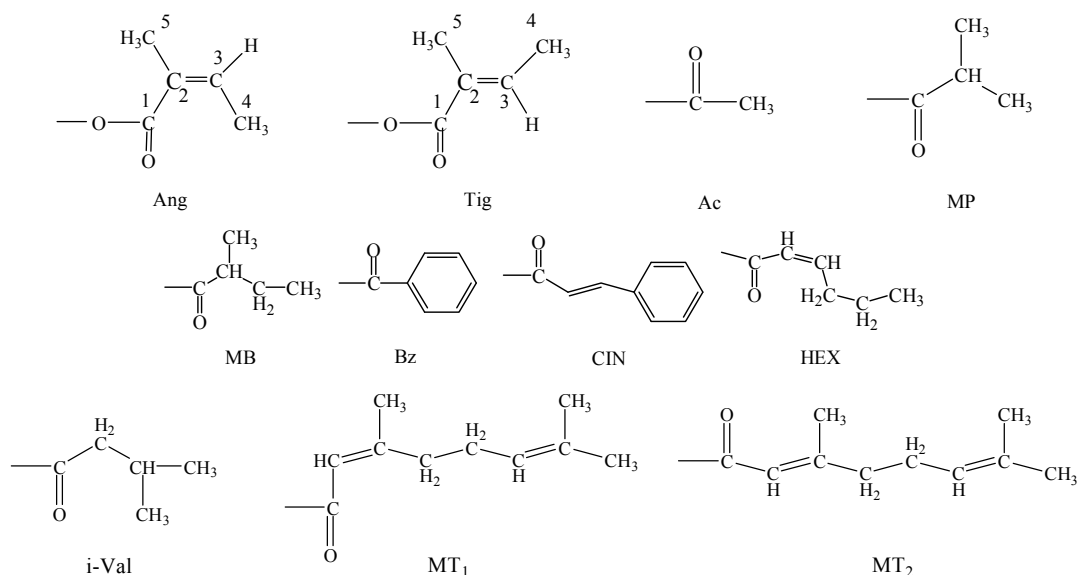


图 4 玉蕊醇型三萜酰基取代种类

Fig. 4 Acyl substitution type of barrigenol type triterpenoid

在酰基取代中,以 Ang、Tig 和 Ac 取代居多。Ang 与 Tig 为一对顺反异构体,其在氢谱上的区别主要在 C-3 位氢的化学位移,Ang 为 δ 5.90, Tig C-3 位为 δ 7.00,较 Ang 低场,主要原因为 Tig C-3 位氢信号恰好处于羰基的去屏蔽区,因此电子云密度小,位于较低场。二者的波谱数据^[12]比较见表 3。

表 3 Ang 和 Tig 波谱数据

Table 3 ¹H-NMR and ¹³C-NMR data of Ang and Tig

碳位	Ang		Tig	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1	168.0		168.2	
2	129.5		129.8	
3	136.0	5.90 (1H, q, J = 7.3 Hz)	137.1	7.00 (1H, q, J = 7.0 Hz)
4	15.9	2.06 (3H, d, J = 7.3 Hz)	14.1	1.64 (3H, q, J = 7.0 Hz)
5	21.0	1.98 (3H, s)	12.9	1.94 (3H, s)

酰化位移通常是使直接连接于酰基的碳向低场位移,邻位碳向高场位移。但由于玉蕊醇型三萜为多羟基化合物,存在多个酰基取代,因此其对自身或周围碳的化学位移变化是受综合因素的影响。酰化主要发生在 C-21, 22 位, C-16, 28 位次之。母核上酰化对周围碳化学位移的影响见表 4, 结构见图 5。

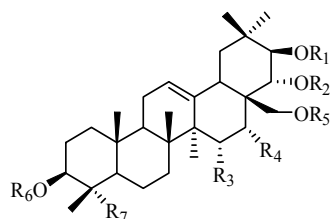
由表 4 可见,化合物 6~28 为玉蕊醇 R₁ 型三萜,发生酰基取代后的化合物与母核玉蕊醇 R₁ 进行比较发现,无论在哪个位置上发生酰化,对 C-15 位均没有影响;此外,除单独 C-22 位发生酰化对本身没有影响外,其他酰化方式均使 C-22, 28 位化学位移显著向高场移动。

化合物 29~45 为玉蕊醇 C 型三萜,发生酰基取代后的化合物与母核玉蕊醇 C 进行比较。由以上数据可以看出,除 C-16 位发生酰化使 C-15 位向高场位移外,其他位置酰化均对 C-15 位没有影响。此外, C-28 位酰化对自身碳化学位移影响很小。

表 4 酰基取代对周围碳化学位移的影响

Table 4 Effects of acyl substitution on chemical shift of around carbon

化合物	δ_C					文献		化合物	δ_C					文献
	15	16	21	22	28				15	16	21	22	28	
6	67.5	72.4	78.4	77.1	67.8	8		26	67.4	72.3	81.6	71.0	65.9	21
7	67.5	72.3	81.4	73.1	65.6	13		27	67.6	72.5	81.1	71.0	66.0	21
8	67.6	74.4	76.6	77.1	63.9	14		28	67.8	74.8	77.9	72.5	64.1	22
9	67.6	73.4	78.6	73.6	63.2	13		29	34.2	67.7	78.5	77.1	68.2	6
10	67.5	72.8	78.9	73.7	63.2	15		30	34.4	67.9	82.0	73.3	66.2	6
11	67.5	72.7	78.9	73.6	62.8	15		31	34.8	68.7	78.7	73.6	63.6	23
12	67.5	73.1	78.9	73.6	62.9	15		32	34.6	68.0	78.9	74.3	63.8	15
13	67.5	73.3	78.9	73.4	63.0	15		33	34.4	67.8	79.1	74.0	63.5	15
14	67.6	73.2	79.0	73.3	63.3	15		34	34.8	68.7	80.7	73.1	63.4	24
15	67.5	73.1	79.0	73.4	63.1	15		35	34.9	70.0	80.4	74.6	64.6	20
16	67.5	73.1	78.7	73.3	63.1	16		36	34.5	67.9	80.9	70.9	66.3	15
17	67.5	73.1	78.0	73.3	63.1	17		37	34.8	67.9	81.8	71.4	66.7	25
18	67.5	73.1	78.1	73.3	63.0	17		38	35.0	68.2	76.4	78.4	68.9	25
19	67.6	73.3	77.9	73.4	63.1	17		39	34.7	67.7	81.1	70.9	66.4	25
20	67.6	73.2	80.2	73.0	62.8	18		40	31.2	72.3	79.2	76.3	68.2	26
21	67.5	73.1	78.0	73.1	63.0	19		41	31.5	72.5	79.7	73.9	64.9	26
22	67.5	73.0	79.2	73.3	62.9	20		42	34.6	69.3	79.8	77.4	67.3	26
23	67.6	72.8	81.3	71.8	63.5	21		43	34.9	68.8	82.5	72.0	66.5	26
24	67.5	72.9	78.0	73.6	63.4	18		44	31.7	71.9	81.3	70.4	67.0	26
25	67.5	72.9	78.1	73.6	63.4	18		45	34.7	69.4	80.5	74.6	64.5	26



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
6	H	H	OH	OH	H	H	CH ₃
7	H	H	OAng	OH	H	H	CH ₃
8	H	Ang	OH	OH	H	H	CH ₃
9	Ang	Ang	OH	OH	H	H	CH ₃
10	Ang	Ac	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
11	Tig	Ac	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₂ OH
12	Tig	Tig	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₂ OH
13	Tig	Ang	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₂ OH
14	Ang	MP	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₂ OH
15	Tig	MP	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
16	Ang	MB	OH	OH	H	Xyl (1→2) Ara (1→3) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
17	MT ₁	MB	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→4) [Glc (1→2)-GluA (3-OAc)]	CH ₃
18	MT ₂	MB	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→4) [Glc (1→2)-GluA (3-OAc)]	CH ₃
19	MT ₁	Bz	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→4) [Glc (1→2)-GluA (3-OAc)]	CH ₃
20	Bz	MB	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-Glc (3-OAc)]	CH ₃
21	CIN	MB	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→4) [Glc (1→2)-GluA (6-O (CH ₂) ₃ CH ₃)]	CH ₃
22	Ac	MB	OH	OH	H	Ara- <i>p</i> (1→3) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
23	MB	Ac	OH	OH	H	Ara- <i>p</i> (1→6) [Glc (1→2)-Glc]	CH ₃
24	MT ₁	MP	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-Glc (3-OAc)]	CH ₃
25	MT ₂	MP	OH	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-Glc (3-OAc)]	CH ₃
26	Tig	Ac	OH	OH	H	Ara- <i>p</i> (1→6) [Glc (1→2)-Glc]	CH ₃
27	MB	H	OH	OH	Ac	Ara- <i>p</i> (1→6) [Glc (1→2)-Glc]	CH ₃
28	Ang	MB	OH	Ac	H	Ara- <i>p</i> (1→3)- (6- <i>O</i> -COCH ₃ -GluA)	COOCH ₃
29	H	H	H	OH	H	H	CH ₃
30	Ang	H	H	OH	H	H	CH ₃
31	Ang	Ang	H	OH	H	H	CH ₃
32	Ang	Ac	H	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₂ OH
33	Tig	Ac	H	OH	H	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₃ OH
34	epoxyang	Ang	H	OH	H	H	H
35	Ac	MB	H	OH	H	Ara- <i>p</i> (1→3) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
36	Ang	H	H	OH	Ac	Ara- <i>f</i> (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₂ OH
37	Tig	H	H	OH	Ac	Rha (1→2) Gal (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₃
38	H	Tig	H	OH	Ac	Rha (1→2) Gal (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₃
39	Hex	H	H	OH	Ac	Rha (1→2) Gal (1→3) [Glc (1→2)-GluA]	CH ₃
40	H	H	H	Ac	H	Rha (1→4) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
41	Ac	<i>i</i> -Val	H	Ac	H	Rha (1→4)-GluA	CH ₃
42	H	H	H	OH	<i>i</i> -Val	Rha (1→4) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
43	Ac	H	H	OH	<i>i</i> -Val	Rha (1→4) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
44	Ac	H	H	Ac	<i>i</i> -Val	Rha (1→4) [Gal (1→2)-GluA]	CH ₃
45	Ac	<i>i</i> -Val	H	OH	H	Gla (1→4)-GluA	CH ₃

图 5 化合物 6~45 的结构
Fig. 5 Structures of compounds 6—45

由于在玉蕊醇型三萜中,以玉蕊醇 R₁和玉蕊醇 C 型三萜居多,而其他类型较少,因此本文主要对这 2 种类型三萜的酰化位移进行详细描述。

2.3.3 糖取代对周围碳的影响 玉蕊醇型三萜通常在 C-3, 21, 28, 24 位存在糖取代,其中以 C-3, 21 位存在糖取代的情况最为多见。C-3 位所连糖

的种类为葡萄糖醛酸、葡萄糖、阿拉伯糖等，而 C-21 所连糖的种类主要为夫糖，仅李占林从文冠果壳中分离出 1 个 C-21 位连有鼠李糖的玉蕊醇型三萜。

(1) C-21 位糖基取代：迄今为止，仅从无患子科文冠果属植物中分离得到在 C-21 位存在呋糖基取代的玉蕊醇型三萜，为文冠果中特有的化合物。糖苷化通常使所连位置显著向低场位移 δ 9.0，而使相邻碳 C-22 位略向高场位移。但通常从文冠果中分得的连有 C-21 呋糖的三萜皂苷多同时有酰基取代，因此其化学位移变化是多种因素作用的结果（表 5），结构见图 6。

表 5 C-21 位糖取代对周围碳化学位移的影响

Table 5 Effects of C-21 polysaccharide substitution on chemical shift of around carbon

化合物	δ_c				文献
	21	22	16	28	
46	78.5	77.1	67.7	68.2	7
47	92.2	74.0	68.0	67.4	27
48	85.1	74.2	68.8	64.0	27
49	92.3	74.2	67.9	66.4	28
50	90.5	71.9	70.7	64.5	27
51	89.9	72.0	71.8	65.1	29

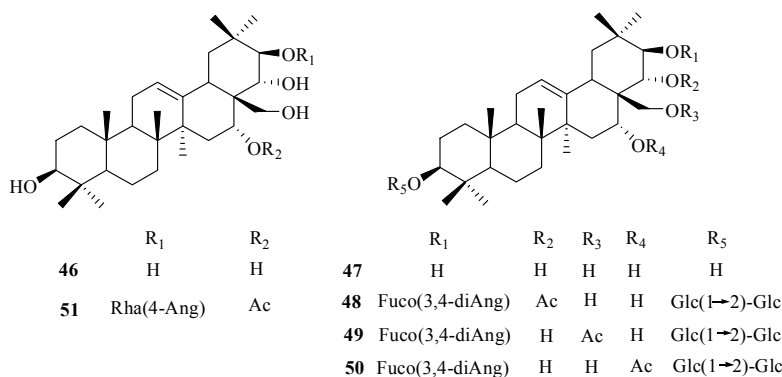


图 6 化合物 46~51 的结构

Fig. 6 Structures of compounds 46—51

(2) C-3 位糖基取代：玉蕊醇型三萜皂苷 C-3 位所连糖的种类为葡萄糖醛酸、葡萄糖、阿拉伯糖、半乳糖、木糖、鼠李糖。其中阿拉伯糖均为呋喃型，木糖和鼠李糖为吡喃型。C-3 位所连内侧糖仅有葡萄糖醛酸和葡萄糖 2 种，且以葡萄糖醛酸为内侧糖居多。迄今为止，仅从 *Hydrocotyle ranunculoides* L. f.^[21]、欧洲七叶树^[30]、黑鳗藤^[25]、文冠果植物中分得到 C-3 位内侧葡萄糖取代的化合物。糖链连接方式以 C-1、2 连接最多。当 C-3 位发生糖苷化后，使 C-3 位向低场位移约 δ 10.0，对周围碳影响不大。

(3) C-28 位糖基取代：迄今为止，C-28 位有糖基取代的玉蕊醇型三萜皂苷很少。C-28 位所连糖的种类仅有木糖、葡萄糖、鼠李糖、来苏糖 4 种。综合文献，尚未分得玉蕊醇型 C-28 位连有糖基取代的化合物。文献仅从鹅不食草^[31]、澳大利亚古苏格兰树^[23]、金刀木^[32]中分得 C-28 位连有糖基取代玉蕊醇 C 型化合物。笔者从文冠果果柄中分得 4 个 16-去氧玉蕊醇 C 型三萜。分析其 C-28 位糖取代化合物较少的原因可能是 D、E 环为多羟基取代，存在

较大的空间位阻，因此 C-28 位很难发生取代。

当 C-28 位发生糖苷化后，使 C-28 位向低场位移约 δ 6.0，C-22 位向高场位移约 δ 2.0，而 C-17 位变化不大。由于空间位阻的影响，束缚了电子运动，使 C-22 位电子云密度升高，向高场位移，而 C-17 位季碳受苷化影响较小。

3 立体化学研究

近年来，随着二维核磁共振波谱及 X-单晶衍射的广泛应用，使得立体结构的确证越来越方便、准确。但在某些情况下，化合物的晶形很难达到要求，有时在二维 NOESY 谱中，NOE 相关也不是很清楚，因此通过一些化学方法来确证化合物的绝对构型仍很有必要。对于玉蕊醇型三萜化合物，其立体构型的研究主要集中在 C-15，16，21，22 位羟基的取代模式上。Itiro 等^[33]对玉蕊醇 C C-21，22 位的立体构型进行了化学方法的确证。在 ¹H-NMR 谱中，玉蕊醇 C C-21，22 的偶合常数为 10.0 Hz 左右，证明 C-21，22 位羟基构型为反式。通过对玉蕊醇 C 的衍生物玉蕊醇 D 进行 ¹H-NMR 测试，发现 C-21，22

位氢之间的偶合常数几乎为 0，峰型为单峰。由此可以确证，玉蕊醇 C 中 C-21, 22 位羟基构型为 21 β , 22 α (图 7)。

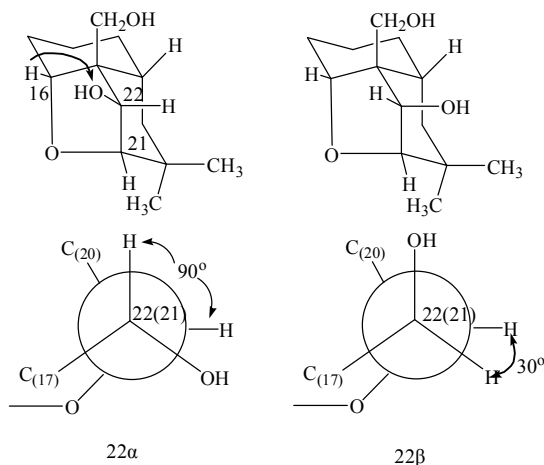


图 7 C-21, 22 位羟基构型的判定

Fig. 7 Determination of hydroxy configuration of C-21 and C-22

有学者对玉蕊醇 A₁ 的 C-15, 16 位羟基构型通过化学实验方法进行确证^[34], 发现 C-15, 16 位丙叉化反应很容易且迅速, 而且在乙酰化反应产物 C 中 C-15, 16 位氢之间的偶合常数为 4.0 Hz, 由此可以得出 C-15, 16 位羟基构型为顺式。将反应产物 B 和 C 的氢谱数据进行比较发现, B 中 C-27 位甲基氢信号明显较 C 在低场, 由此确证 16 位羟基构型为 α 型。最终确定 C-15, 16 位羟基的构型为 15 α (eq), 16 α (ax) (图 8)。

此外, 对于易结晶且晶形较好的玉蕊醇型三萜可以通过 X-单晶衍射来确定化合物的绝对构型。Chen 等^[35]曾对 napoleogenin B 进行 X-单晶衍射测试, 确定了该化合物的绝对构型。

4 药理活性研究

4.1 抗肿瘤作用

Xiao 等^[2]从文冠果叶中分别得到 2 个以玉蕊醇 R₁ 及以 16-去氧玉蕊醇 C 为母核的化合物玉蕊醇型三萜皂苷, 其对宫颈癌细胞 (HeLa)、人乳腺癌

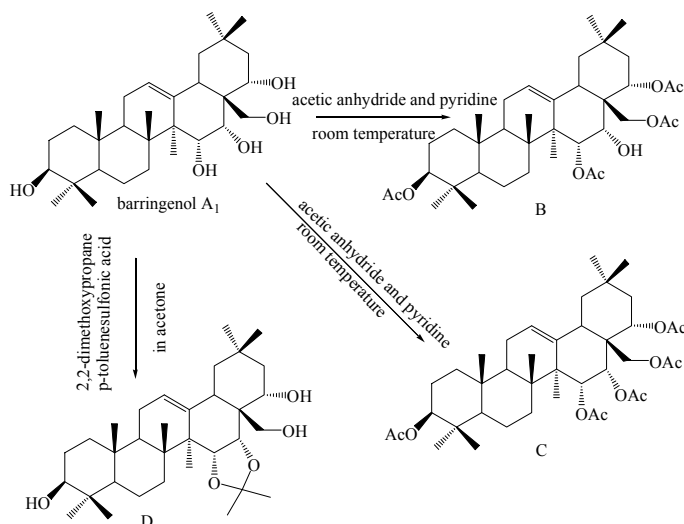


图 8 C-15, 16 位羟基构型的判定

Fig. 8 Determination of hydroxy configuration of C-15 and C-16

细胞 (MCF-7) 及人肝癌细胞 (HepG2) 表现出明显的抑制活性, IC₅₀ 在 3.98~9.62 μ g/mL。与此同时, Yu 等^[3]通过体外活性筛选体系, 选用 HeLa、胃癌细胞株 (BGC-823)、MCF-7、人乳腺癌细胞株 (MDA-231)、人前列腺癌细胞株 (PC-3)、HepG2 及纤维肉瘤细胞株 (HT1080), 考察了文冠果种子油提取物的体外抗肿瘤活性, 实验发现以玉蕊醇 C 为母核的三萜类化合物具有较好的抗肿瘤活性, 其中 bunkankasaponin F 和 bunkankasaponins B 的 IC₅₀

为 1.75~4.97 μ mol/L, bunkankasaponins A、C、D 显示中等强度的活性; 同时还探究了其抗肿瘤活性的可能构效关系, 发现结构中 C-3 和 C-21 位发生糖苷化, 具有较强的体外抗肿瘤活性, 当 C-22、28 位分别被乙酰基、羟基取代则活性明显降低。此外, 在早期玉蕊醇型三萜类化合物抗肿瘤实验中, Li 等^[24]发现当在 C-24 发生羟基取代时, 可显著提高其抗肿瘤活性, 但是 C-21 位 Ang 被其他环氧基团替代或在 C-15 位引入羟基时, 其抗肿瘤活性会减

弱。Ren 等^[36]也在探究玉蕊醇型三萜类化合物的抗肿瘤活性实验中发现在 C-21 或 C-22 有 Ang 取代时, 对人直肠癌细胞 (HT-29) 的细胞毒性显著提高。

4.2 改善学习记忆及抗阿尔茨海默病作用

Liu 等^[5]通过侧脑室注射链脲霉素 (STZ) 致具有阿尔茨海默病 (AD) 行为及病理特征的大鼠记忆缺陷模型的实验发现, 以玉蕊醇 R₁ 为母核的文冠果壳苷可明显提高记忆缺陷大鼠的新事物辨别能力, 降低 tau 蛋白在 Thr-231、Ser-396 及 Ser-404 与 AD 发病机制相关位点的磷酸化水平。纪雪飞^[37]在一次性侧脑室注射 β -淀粉样蛋白 1-42 (A β ₁₋₄₂) 制备小鼠痴呆模型实验中, 考察了文冠果壳苷对模型小鼠学习记忆障碍的影响, 结果发现文冠果壳苷对 AD 模型小鼠的空间记忆、工作记忆及长期记忆障碍均有显著改善作用, 并且能够改善线粒体功能, 减少活性氧 (ROS) 的产生及线粒体细胞色素 C 的释放。同时, Jin 等^[38]研究发现文冠果壳苷可显著减轻 A β 在 APP 转基因 AD 模型小鼠脑内海马区的沉积及 tau 蛋白的磷酸化作用, 从而提高 AD 小鼠的学习记忆作用。

4.3 抑菌作用

Oh 等^[39]通过平板扩散药敏实验对 558 种韩国道地药材粗提物进行体外抑制牙周致病菌的筛选, 发现海桐花提取物中以玉蕊醇型三萜为母核的化合物玉蕊醇 R₁ 是其发挥抑菌作用的主要活性成分, 实验还考察了不同浓度的玉蕊醇 R₁ 对牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌及具核梭杆菌的抑菌活性, 结果发现玉蕊醇 R₁ 对 3 种菌株均表现出较好的抑菌特性, 最小抑菌质量浓度为 100 μ g/mL。Zhang 等^[40]采用液质联用手段鉴定茶籽油废渣的甲醇提取物中以玉蕊醇型三萜类为主的化合物, 并采用钻孔板扩散法考察了玉蕊醇型三萜总皂苷的抑菌活性, 结果表明, 其总皂苷对金黄色葡萄球菌、大肠埃希杆菌等细菌表现出明显的抑菌活性, 而对真菌玉米小斑病菌则表现出显著的抑制活性, 最小抑菌质量浓度为 100 μ g/mL, 认为玉蕊醇型三萜皂苷是一种良好的生物杀虫剂及抑菌剂。

此外, Ye 等^[41-42]研究发现以玉蕊醇型三萜为主的皂苷类成分具有抗氧化及抗 HIV 活性。一些含有玉蕊醇三萜的植物提取物, 如山茶花中正丁醇萃取物具有抑制橄榄油所致大鼠血浆三酰甘油升高的作用^[43]; 从车桑子中得到的总皂苷部分具有增强吞噬作用和灭螺活性^[44]; 欧洲七叶树中含有玉蕊醇型

三萜化合物的提取物具有抑制乙醇吸收和降血糖作用^[30]。另有报道, 卡利亚、滨玉蕊中分离出来的玉蕊醇型三萜化合物具有杀虫作用^[45-46]。

5 结语

玉蕊醇型三萜虽然在多科植物中广泛存在, 但仅在无患子科文冠果属植物文冠果及山茶科植物山茶种子中量较高且结构类型较多, 其余科属植物中量较少。根据笔者近几年来对文冠果属植物文冠果化学成分的深入研究发现, 玉蕊醇型三萜类成分多存在于文冠果果壳、果柄及种子中, 且量较高, 而文冠果枝条、叶子及花中量极少^[2], 其原因可能是植物次生代谢产物区域化所致。

此外, 尽管玉蕊醇型三萜类成分具有较多的生物活性, 但主要集中在抗肿瘤及抗 AD 方面研究较多, 特别是从文冠果中分得的玉蕊醇型三萜经实验证实具有显著的抗肿瘤、改善学习记忆及促进颌下腺内神经生长因子 (NGF) 介导的神经细胞生长等作用^[30,47]。由于玉蕊醇型三萜结构中存在较多的羟基基团, 在植物次生代谢过程中, 这些羟基基团可以被不同的酰基或糖取代, 给玉蕊醇型三萜类化合物带来更多的生物活性, 其在治疗肿瘤及老年退行性疾病如阿尔茨海默病方面具有极大的开发应用前景。因此, 在今后的工作中应对玉蕊醇型三萜类成分的构效关系进行系统深入的探讨及总结, 为这类化学成分的开发及应用提供重要的基础。

参考文献

- [1] Li W, Li X. Triterpenoid saponins from carpophore of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge. [J]. *Chem Nat Compd*, 2014, 5(1): 100-102.
- [2] Xiao W, Wang Y, Zhang P, et al. Bioactive barrigenol type triterpenoids from the leaves of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge. [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 60(5): 263-270.
- [3] Yu L L, Tang X L, Chen L X, et al. Oleanane-type triterpenoid saponins from *Xanthoceras sorbifolia* Bunge. [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1636-1642.
- [4] Yu L L, Wang X B, Wei X C, et al. Triterpenoid saponins from *Xanthoceras sorbifolia* Bunge and their inhibitory activity on human cancer cell lines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(16): 5232-5238.
- [5] Liu P, Zou L B, Jiao Q, et al. Xanthoceraside attenuates learning and memory deficits via improving insulin signaling in STZ-induced AD rats [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 543: 115-120.
- [6] Takao K, Lee K H. Antitumor agents, 82. Cytotoxic

- sapogenols from *Aesculus hippocastanum* [J]. *J Nat Prod*, 1986, 49(4): 650-656.
- [7] Chen Y J, Takeda T, Ogihara Y, *et al.* Studies on the constituents of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge. III. Minor prosapogenins from the fruits of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(1): 127-134.
- [8] Greca M D, Fiorentino A, Monaco P, *et al.* Polyoxygenated oleanane triterpenes from *Hydrocotyle ranunculoides* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 35(1): 201-204.
- [9] 陈昌祥, 叶海亚, 申永乐, 等. 红木荷树皮的化学成分 [J]. 云南植物研究, 1997, 19(2): 201-206.
- [10] Ajit K C, Binayak D, Satyesh C P. Triterpenoid prosapogenins from leaves of *Maesa chiisia* var. *angustifolia* [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(8): 2345-2349.
- [11] Kong P W, Lewis K G. New chemical constituents of *Planchonia careya* [J]. *Aust J Chem*, 1977, 33: 1311-1322.
- [12] Yuan W, Wang P, Su Z S, *et al.* Triterpenoid saponins from *Aesculus sylvatica* W. Bartram. [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 14: 111-114.
- [13] 李 巍, 李 铎, 李占林, 等. 文冠果果柄的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(5): 345-347.
- [14] Aurada E, Jurenitsch J, Kubelka W. Structure of triterpene-sapogenins of *Aesculus glabra* [J]. *Planta Med*, 1984, 50(5): 391-394.
- [15] Zhang Z Z, Li S Y. Cytotoxic triterpenoid saponins from the fruits of *Aesculus pavia* L. [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(15): 2075-2086.
- [16] Yoshikawa M, Morikawa T, Ymamoto K, *et al.* Floratheasaponins A-C, acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides with anti-hyperlipidemic activities from flowers of the tea plant (*Camellia sinensis*) [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(9): 1360-1365.
- [17] Fu G M, Wang Y H, Gao S, *et al.* Five new cytotoxic triterpenoid saponins from the roots of *Symplocos chinensis* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(7): 666-672.
- [18] Fu G M, Liu Y, Yu S S, *et al.* Cytotoxic oxygenated triterpenoid saponins from *Symplocos chinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(12): 1680-1686.
- [19] Tang M J, Shen D D, Hu Y C, *et al.* Cytotoxic triterpenoid saponins from *Symplocos chinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 1969-1974.
- [20] Jan B, Gottfried R, Sabine B, *et al.* Saponins from *Hacquetia epipactis* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39(1): 195-198.
- [21] Marina D G, Antonio F, Pietro M, *et al.* Oleanane glycosides from *Hydrocotyle ranunculoides* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(6): 1479-1483.
- [22] Yi L, Tatsuya U, Akihito Y, *et al.* Triterpenoid saponins from the roots of tea plant (*Camellia sinensis* var. *assamica*) [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(8): 941-946.
- [23] Voutquenne L, Kokougan C, Lavaud C, *et al.* Triterpenoids saponins and acylated prosapogenins from *Harpullia austro-caledonica* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(8): 825-832.
- [24] Li Z L, Li X, Li L H. *et al.* Two new triterpenes from the husks of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge. [J]. *Planta Med*, 2005, 71(11): 1068-1070.
- [25] Kazuko Y, Hiromichi H, Masami T, *et al.* Antisweet natural products. XV. Structures of jegosaponins A-D from *Styrax japonica* Sieb. et Zucc. [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(7): 1093-1096.
- [26] Marie-Laure C, Isabelle P, Clement D, *et al.* Acylated triterpenoid saponins from the stem bark of *Foetidia africana* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(11): 1560-1567.
- [27] Chen Y J, Takeda T, Ogihara Y, *et al.* Studies on the constituents of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge. IV. Structures of the minor prosapogenins [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(3): 1043-1048.
- [28] Chen Y J, Takeda T, Ogihara Y, *et al.* Studies on the constituents of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge V. Major saponins from the fruits of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(4): 1387-1394.
- [29] 李占林. 文冠果果壳化学成分及生物活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.
- [30] Mandal D, Panda M, Kumar S, *et al.* A triterpenoid saponin possessing antileishmanial activity from the leaves of *Careya arborea* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(2): 183-190.
- [31] Gupta D, Singh J. Phytochemical investigation of *Centipeda minima* [J]. *Indian J Chem Sect B: Org Chem Med Chem*, 1990, 29B(1): 34-39.
- [32] Peck W K, Keith G L. New chemical constituents of *Planchonia careya* [J]. *Aust J Chem*, 1977, 30: 1311-1322.
- [33] Itiro Y, Akiko M, Kanako I, *et al.* Saponin and sapogenol. IV. Seeds sapogenols of *Aesculus turbinata* Blume. On the configuration of hydroxyl functions in ring E of aescigenin, protoaescigenin, and isoescigenin, and isoescigenin in relation to barringtonol C and theasapogenol A [J]. *Chem Pharm Bull*, 1971, 19(6): 1200-1213.
- [34] Sho I, Toshio O, Hiroshi S, *et al.* Structure of A1-barrigenol and R1-barrigenol [J]. *Tetrahedron Lett*, 1967, 8(24): 2289-2294.
- [35] Chen Y J, Takeda T, Ogihara Y, *et al.* Studies on the constituents of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge II. Major sapogenol and a prosapogenin from the fruits of *Xanthoceras sorbifolia* Bunge. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(9): 3378-3383.

- [36] Ren Y L, Schoiack V A, Chai H B, *et al.* Cytotoxic barrigenol-like triterpenoids from an extract of *Cyrilla racemiflora* housed in a repository [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78: 2440-2446.
- [37] 纪雪飞. 文冠果壳苷对 β 淀粉样蛋白致痴呆小鼠学习记忆障碍的改善作用及线粒体相关机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2013.
- [38] Jin G, Wang L H, Ji X F, *et al.* Xanthoceraside rescues learning and memory deficits through attenuating beta-amyloid deposition and tau hyperphosphorylation in APP mice [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 573(24): 58-63.
- [39] Oh J H, Jeong Y J, Koo H J, *et al.* Antimicrobial activities against periodontopathic bacteria of *pittosporum tobira* and its active compound [J]. *Molecules*, 2014, 19(3): 3607-3616.
- [40] Zhang X F, Yang S L, Han Y Y, *et al.* Qualitative and Quantitative analysis of triterpene saponins from tea seed pomace (*Camellia oleifera* Abel) and their activities against bacteria and fungi [J]. *Molecules*, 2014, 19: 7568-7580.
- [41] 叶 勇, 罗月婷. 没食子酸茶皂草精醇酯及其制备方法与应用: 中国: CN102030810A [P]. 2011-10-27.
- [42] 叶 勇, 王延芳. 具有抗 HIV 活性的茶皂苷元衍生物及其制备方法与应用: 中国: CN102030807A [P]. 2011-04-27.
- [43] Wagner H, Ludwig C, Grotjahn L, *et al.* Biologically active saponins from *Dodonaea viscosa* [J]. *Phytochemistry*, 1981, 26(3): 697-701.
- [44] Yoshikawa M, Murakami I, Matsuda H, *et al.* Bioactive saponins and glycosides. III. Horse chestnut. (1): The structures, inhibitory effects on ethanol absorption, and hypoglycemic activity of escins Ia, Ib, IIa, IIb, and IIIa from the seeds of *Aesculus hippocastanum* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44(8): 1454-1464.
- [45] Herlt A J, Mander L N, Pongoh E, *et al.* Two major saponins from seeds of *Barringtonia asiatica*: Putative antifeedants toward *Epilachna* sp. larvae [J]. *J. Nat Prod*, 2002, 65(2): 115-120.
- [46] Cespedes C L, Salazar J R, Martinez M M, *et al.* Insect growth regulatory effects of some extracts and sterols from *Myrtillocactus geometrizans* (Cactaceae) against *Spodoptera frugiperda* and *Tenebrio molitor* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(20): 2481-2493.
- [47] 李 巍. 文冠果果柄化学成分及其生物活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.