

• 化学成分 •

薏苡仁中 1 个新的生物碱类化合物

殷 鑫, 朱蔚芊, 周永强, 魏 鑫, 胡瑞航, 周 英, 俸婷婷*

贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳 550025

摘要: 目的 研究禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* 的种仁(薏苡仁)非脂溶性部位的化学成分。方法 运用正相硅胶、反相 ODS 及半制备型高效液相色谱技术进行系统的分离纯化,并结合多种波谱方法进行结构鉴定。结果 从薏苡仁正丁醇部位分离得到 5 个生物碱类化合物,分别鉴定为 (2R)-2-O-(β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranosyl)-7-methoxy-1,4(2H)-benzoxazin-3-one (1)、methyl dioxindole-3-acetate (2)、(3S)-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (3)、cordysin B (4)、色氨酸 (5)。结论 化合物 1 为未见文献报道的新化合物,命名为薏苡仁昔 C (coixlachryside C), 化合物 3 和 4 为首次从薏苡属植物中分离得到。

关键词: 禾本科; 薏苡仁; 薏苡仁昔 C; 生物碱; (3S)-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸; cordysin B

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)10-2937-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.001

A new alkaloid from seeds of *Coix lacryma-jobi*

YIN Xin, ZHU Wei-qian, ZHOU Yong-qiang, WEI Xin, HU Rui-hang, ZHOU Ying, FENG Ting-ting

College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents from the seeds of *Coix lacryma-jobi*. **Methods** The chemical constituents were isolated by silica gel column, ODS and semi-preparative HPLC chromatography. The structures of compounds were identified based on spectroscopic data and physicochemical properties. **Results** Five alkaloids were isolated from the seeds of *C. lacryma-jobi*, which were identified as (2R)-2-O-(β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranosyl)-7-methoxy-1,4(2H)-benzoxazin-3-one (1), methyl dioxindole-3-acetate (2), (3S)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic-acid (3), cordysin B (4) and tryptophan (5). **Conclusion** Compound 1 is a new benzoxazinoid glycoside, named coixlachryside C. Compounds 3 and 4 are isolated from *Coix* for the first time.

Key words: Poaceae; seeds of *Coix lacryma-jobi* L.; coixlachryside C; alkaloids; (3S)-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic-acid; cordysin B

薏苡仁为禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L. 的干燥成熟种仁, 又称薏仁、薏米, 在我国各个地区广泛种植, 是一种常见的药食两用中药^[1]。2002 年卫生部颁布了 84 种药食两用的药物, 薏苡仁就是其中之一^[2]。据《中国药典》2020 年版记载, 薏苡仁性凉, 味甘、淡, 归脾、胃、肺经, 具有利水渗湿、健脾止泻、除痹排脓、解毒散结之功效, 主治水肿、脚气、小便不利、脾虚泄泻等疾病^[3]。现代药理学研究表明, 薏苡仁具有抗肿瘤、抗炎、抗氧

化及治疗糖尿病等作用, 尤其在抗肿瘤作用方面疗效显著, 临床上以薏苡仁挥发油为主要原料的康莱特注射液已广泛用于癌症的治疗^[4-8]。目前, 国内外学者对于薏苡仁的研究主要集中于其挥发油组分, 而对于其非脂溶性部位的化学成分研究甚少。为进一步开发利用薏苡仁, 更好地提供其药用价值理论依据, 本研究对薏苡仁甲醇提取物的正丁醇萃取部位进行化学成分研究, 从中分离得到 5 个生物碱类化合物, 分别鉴定为 (2R)-2-O-(β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -

收稿日期: 2021-12-03

基金项目: 贵州省科技厅基础研究计划(黔科合基础-ZK[2021]一般 519); 贵州省教育厅青年人才成长项目(黔教合 KY[2021]202)

作者简介: 殷 鑫, 男, 博士, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: yinxin110901@163.com

*通信作者: 俸婷婷, 女, 博士, 教授, 研究方向为中药药理学。E-mail: ftt0809@163.com

D-glucopyranosyl)-7-methoxy-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-one (1)、methyl dioxindole-3-acetate (2)、(3*S*)-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-3-羧酸 [(3*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline-3-carboxylic-acid, 3]、cordysin B (4)、色氨酸 (tryptophan, 5), 其中化合物 1 为未见文献报道的新化合物, 命名为薏苡仁苷 C (coixlachryside C); 化合物 3 和 4 为首次从薏苡属植物中分离得到。

1 仪器与材料

Bruker DPX-400 型核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); 半制备型 HPLC 高效液相色谱仪 (日本岛津公司); SunFire C₁₈ 半制备型高效液相色谱柱 (Waters 公司); 柱色谱硅胶 (200~300 目, 青岛海洋化工厂); ODS 色谱填料 (日本 YMC 公司); 有机试剂均为天津富宇精细化工有限公司生产。

薏苡仁 98 kg, 于 2020 年 3 月从贵州省凯里市药材市场采购, 由贵州中医药大学药学院魏升华教授鉴定为植物薏苡 *C. lacryma-jobi* L. 的种子, 样本 (20200310) 保存于贵州中医药大学药学院标本馆。

2 方法

2.1 提取与分离

薏苡仁 98 kg, 5 倍量甲醇回流提取 2 次, 每次 2 h, 滤过合并滤液, 减压回收溶剂 (40 °C) 得浸膏。浸膏经水分散, 依次用石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取, 得各萃取部位。取正丁醇萃取部位 (300 g), 经硅胶柱色谱 (200~300 目), 依次用二氯甲烷与甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 经薄层色谱检视合并相同流分, 得 9 个组分 (A1~A9)。A3 (12 g) 经 ODS 柱色谱, 依次用甲醇与水 (0:1~1:0) 梯度洗脱, 后经半制备型 HPLC 高效液相色谱分离, 流动相为甲醇-水 (38:62), 得到化合物 2 (3.0 mg, *t_R*=16.2 min) 与 4 (4.0 mg, *t_R*=19.8 min)。A7 (21 g) 经 ODS 柱色谱, 依次用甲醇-水 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 后经半制备型 HPLC 高效液相色谱分离, 流动相为甲醇-水 (31:69) 得到化合物 5 (22.6 mg, *t_R*=12.9 min)、1 (24.4 mg, *t_R*=17.4 min)、3 (3.6 mg, *t_R*=19.8 min)。

2.2 化合物 1 的酸水解

取化合物 1 (2.0 mg), 根据之前文献报道的方法进行酸水解^[9-10], 分离正己烷层得到衍生化后的产物, 通过气相色谱分析衍生物与 *D*-葡萄糖标准品的保留时间, 确定葡萄糖的绝对构型。

3 结构鉴定

化合物 1: 白色无定形粉末, 易溶于甲醇、乙

醇等。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3346、2887、1692、1515、1073, [α]_D²⁴ +46° (c 0.1, MeOH), UV 光谱在 262 nm 下有最大吸收。HR-ESI-MS 显示分子离子峰 *m/z* 542.148 3 [M+Na]⁺ (计算值为 542.148 0), 根据氮律推测其为生物碱类化合物, 结合 ¹³C-NMR 和 DEPT-135 谱图分析, 确定其分子式 C₂₁H₂₉NO₁₄。

¹H-NMR 谱中显示 1 组典型的 ABX 偶合系统 δ_{H} 6.84 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.59 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d, *J* = 2.6 Hz); 1 个缩醛质子信号 δ_{H} 5.73 (1H, s); 2 组端基质子信号 δ_{H} 4.67 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 7.8 Hz) 以及 1 个甲氧基质子信号 δ 3.76 (3H, s)。¹³C-NMR 谱中显示该化合物具有 21 个碳信号, 包括 1 组苯环碳信号 δ_{C} 117.3, 109.8, 158.1, 105.0, 143.0, 120.5; 1 个酯羰基碳信号 δ_{C} 162.7; 1 个缩醛碳信号 δ_{C} 97.0; 1 个甲氧基碳信号: δ 56.3; 以及 2 组糖基信号 δ_{C} 104.3, 74.8, 77.7, 71.0, 77.6, 69.8; δ_{C} 104.9, 75.2, 77.8, 71.6, 78.0, 62.7。以上特征性核磁信号提示化合物 1 具有苯并噁嗪类骨架^[11], 同时连有 2 组糖基。化合物 1 经酸水解并通过对比衍生产物与标准品在气相色谱中的保留时间, 确定化合物 1 中只含有 *D*-葡萄糖, 由此可确定化合物 1 中连接的 2 个糖均为 *D*-葡萄糖, 并根据端基质子的偶合常数可确定其相对构型均为 β 构型。

通过与已知化合物 coixlachryside B 对比发现, 化合物 1 苷元部分的核磁数据与 coixlachryside B 基本一致, 主要区别在于比化合物 1 比 coixlachryside B 多出 1 组葡萄糖基碳氢信号^[11]。通过 HMBC 谱确定化合物 1 中糖的连接位置及连接顺序。在 HMBC 谱中, 可以看到 δ_{H} 4.67 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1') 与 δ_{C} 97.0 (C-2) 相关, 证实葡萄糖基 Glc' 连接在苷元的 C-2 位; δ_{H} 4.46 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1'') 与 δ_{C} 69.8 (C-6') 相关, 由此可确定 Glc'' 与 Glc' 通过 1→6 位连接 (图 1)。在 CD 谱 (图 2) 中, 可以观察到化合物 1 在 235 nm 处出现正 Cotton 效应, 由此可确定 C-2 位的绝对构型为 *R*^[11]。最后, 通过 ¹H-NMR、¹³C-NMR、DEPT-135、HSQC、¹H-¹H COSY、HMBC 对化合物 1 的碳氢数据进行了准确的归属 (表 1)。

综上所述, 确定化合物 1 的结构为 (2*R*)-2-*O*-β-*D*-glucopyranosyl-(1→6)-β-*D*-glucopyranosyl-7-methoxy-1,4(2*H*)-benzoxazin-3-one, 命名为薏苡仁苷 C, 结构见图 1。

化合物 2: 无色粉末, 易溶于甲醇、乙醇。ESI-MS *m/z*: 222.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ :

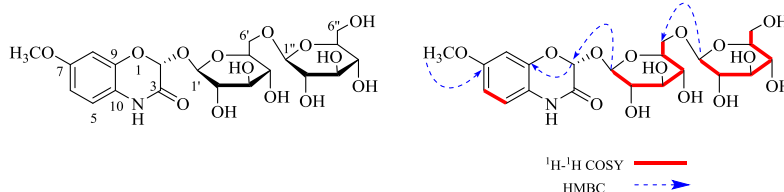


图 1 化合物 1 的结构 ^1H - ^1H COSY 及关键的 HMBC 相关信号

Fig. 1 Structure of compound 1 and key ^1H - ^1H COSY, HMBC correlations

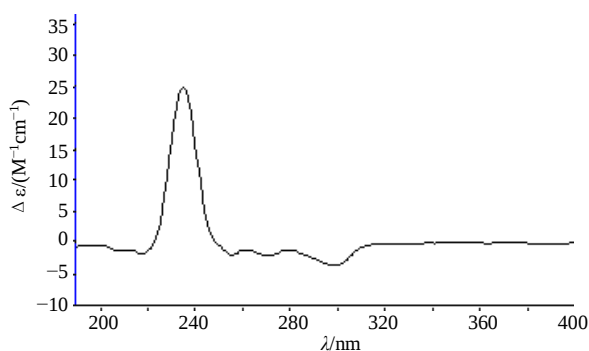


图 2 化合物 1 的 CD 谱

Fig. 2 CD spectrum of compound 1

7.34 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz, H-4), 7.24 (1H, td, $J = 8.1$, 1.0 Hz, H-6), 7.01 (1H, td, $J = 8.1$, 1.2 Hz, H-5), 6.87 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz, H-4), 7.24 (1H, td, $J = 8.1$, 1.0 Hz, H-6), 7.01 (1H, td, $J = 8.1$, 1.2 Hz, H-5), 6.87 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz, H-7), 3.46 (3H, s, 9-OCH₃), 3.08 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8a), 3.04 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8b); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 180.8 (C-2), 171.0 (C-9), 143.6 (C-7a), 131.7 (C-3a), 130.9 (C-6), 125.2 (C-4), 123.5 (C-5), 111.2 (C-7), 74.7 (C-3), 52.0 (9-OCH₃), 42.5 (C-8)。以上核磁数据与文献报道基本一致^[12], 故鉴定化合物 2 为 methyl dioxindole-3-acetate。

表 1 化合物 1 的 ^1H -和 ^{13}C -NMR (400/100MHz, CD₃OD) 数据

Table 1 ^1H - and ^{13}C -NMR data for compound 1 (400/100 MHz, CD₃OD)

碳位	δ_{C}	δ_{H}	碳位	δ_{C}	δ_{H}
2	97.0	5.73 (s)	3'	77.7	3.35 (m)
3	162.7		4'	71.0	3.33 (m)
5	117.3	6.84 (d, $J = 8.7$ Hz)	5'	77.6	3.48 (m)
6	109.8	6.59 (dd, $J = 8.7$, 2.6 Hz)	6'	69.8	3.82 (dd, $J = 11.8$, 5.5 Hz), 4.13 (dd, $J = 11.8$, 1.8 Hz)
7	158.1		1''	104.9	4.46 (d, $J = 7.8$ Hz)
8	105.0	6.72 (d, $J = 2.6$ Hz)	2''	75.2	3.23 (m)
9	143.0		3''	77.8	3.40 (m)
10	120.4		4''	71.6	3.30 (m)
7-OCH ₃	56.3	3.76 (s)	5''	78.0	3.29 (m)
1'	104.3	4.67 (d, $J = 7.8$ Hz)	6''	62.7	3.68 (dd, $J = 11.8$, 5.2 Hz), 3.88 (dd, $J = 11.8$, 2.0 Hz)
2'	74.8	3.17 (m)			

化合物 3: 白色无定形粉末, 易溶于吡啶, 微溶于甲醇。ESI-MS m/z : 239.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.86 (1H, s, 9-NH), 7.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-5), 7.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-8), 7.04 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-7), 6.97 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-6), 4.15 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-1a), 4.11 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, H-1b), 3.46 (1H, dd, $J = 10.8$, 4.3 Hz, H-3), 3.06 (1H, dd, $J = 15.5$, 4.3 Hz, H-4a), 2.73 (1H, dd, $J = 15.5$, 10.8 Hz, H-4b); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.1 (-COOH), 136.1 (C-8a), 129.0 (C-1a), 126.4

(C-5a), 120.9 (C-7), 118.5 (C-6), 117.6 (C-5), 111.0 (C-8), 107.0 (C-4a), 57 (C-3), 40.9 (C-1), 23.4 (C-4)。以上核磁数据与文献报道基本一致^[13], 故鉴定化合物 3 为 (3S)-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸。

化合物 4: 白色粉末, 易溶于甲醇、乙醇。ESI-MS m/z : 284.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.33 (1H, s, H-2), 8.18 (1H, s, H-8), 6.05 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-1'), 4.49 (1H, dd, $J = 5.0$, 2.9 Hz, H-3'), 4.42 (1H, dd, $J = 6.0$, 5.0 Hz, H-2'), 4.15 (1H, m, H-4'), 3.88 (1H, dd, $J = 12.6$, 2.5 Hz, H-5'a), 3.75 (1H,

dd, $J = 12.6, 2.8$ Hz, H-5'b), 3.41 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 157.6 (C-6), 153.6 (C-2), 150.0 (C-4), 141.9 (C-8), 120.9 (C-5), 89.2 (C-1'), 88.4 (C-4'), 84.6 (C-2'), 70.8 (C-3'), 63.2 (C-5'), 58.8 (-OCH₃)。以上核磁数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **4** 为 cordysinin B。

化合物 **5**: 白色粉末, 易溶于吡啶, 微溶于甲醇。ESI-MS m/z : 227.1 [M+Na]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.14 (1H, s, -NH), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-4), 7.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-7), 7.27 (1H, s, H-2), 7.05 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-6), 6.95 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-5), 3.55 (1H, dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, H-11), 3.33 (1H, dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz, H-10a), 3.05 (1H, dd, $J = 15.0, 8.4$ Hz, H-10b); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.9 (-COOH), 136.3 (C-8), 127.3 (C-9), 124.2 (C-2), 120.8 (C-6), 118.3 (C-5), 118.2 (C-4), 111.3 (C-7), 109.4 (C-3), 54.7 (C-11), 27.1 (C-10)。以上核磁数据与文献报道基本一致^[15], 故鉴定化合物 **5** 为色氨酸。

4 讨论

本研究从薏苡仁甲醇提取物的非脂溶性部位中分离得到 5 个生物碱类化合物, 其中化合物 **1** 为未见文献报道的新化合物, 化合物 **3** 和 **4** 为首次从薏苡属植物中分离得到。生物碱类化合物广泛的分布于自然界中, 本研究分离得到的 methyl dioxindole-3-acetate (**2**)、(3S)-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (**3**)、cordysinin B (**4**)、色氨酸 (**5**) 在抗肿瘤、抗菌、抗氧化、治疗神经系统疾病方面具有一定的生物活性^[12-16]。化合物 **1** 为新的苯并噁嗪类化合物, 该类型化合物多分布于薏苡属植物中^[11,17], 其类似物也具有一定的抗肿瘤作用^[12]。据《中国药典》2020 年版记载, 薏苡仁具有解毒散结之功效, 其挥发油为主要原料的康莱特注射液已广泛用于癌症的治疗, 因此本研究对阐明薏苡仁抗肿瘤作用的物质基础具有一定意义, 同时也为薏苡仁非脂溶性部位的开发利用提供一定的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李颖硕, 汪琮, 杨楠楠, 等. 薏苡化学成分及药理活性研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(7): 114-121.
- [2] 巩晓杰, 滕建业. 药食两用中药薏苡仁研究进展 [J].

亚太传统医药, 2013, 9(8): 74-75.

- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 393.
- [4] Qu D, Liu M J, Huang M M, et al. Octanoyl galactose ester-modified microemulsion system self-assembled by Coix seed components to enhance tumor targeting and hepatoma therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 2045-2059.
- [5] Choi G, Han A R, Lee J H, et al. A comparative study on hulled adlay and unhulled adlay through evaluation of their LPS-induced anti-inflammatory effects, and isolation of pure compounds [J]. *Chem Biodivers*, 2015, 12(3): 380-387.
- [6] Wang L F, Chen J Y, Xie H H, et al. Phytochemical profiles and antioxidant activity of adlay varieties [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(21): 5103-5113.
- [7] 郭梦月, 姜汶君, 于景盛, 等. 基于高通量测序技术研究药食两用薏苡仁中污染真菌多样性 [J]. 世界中医药, 2020, 15(9): 1279-1284.
- [8] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
- [9] Yin X, Liu Y, Pan J, et al. Melongenaterpenes A-L, vetispirane-type sesquiterpenoids from the roots of *Solanum melongena* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(12): 3242-3248.
- [10] Yang B Y, Yin X, Liu Y, et al. New steroidal saponins from the roots of *Solanum melongena* L [J]. *Fitoterapia*, 2018, 128: 12-19.
- [11] Choi Y H, Choi C W, Hong S H, et al. Coixlachryside B: A new benzoxazinoid glycoside from the roots of *Coix lachryma-jobi* var. *ma-yuen* (Gramineae) [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(8): 806-812.
- [12] Lee M Y, Lin H Y, Cheng F, et al. Isolation and characterization of new lactam compounds that inhibit lung and colon cancer cells from adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf) bran [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(6): 1933-1939.
- [13] 匡海学, 杨欣, 辛萍, 等. 西瓜霜抗菌有效部位的化学成分研究 [J]. 中药材, 2014, 37(4): 621-624.
- [14] Yang M L, Kuo P C, Hwang T L, et al. Anti-inflammatory principles from *Cordyceps sinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(9): 1996-2000.
- [15] 陈明华, 巫晔翔, 董飏, 等. 链霉菌 CPCC 202950 的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7): 1320-1324.
- [16] Comai S, Bertazzo A, Brughera M, et al. Tryptophan in health and disease [J]. *Adv Clin Chem*, 2020, 95: 165-218.
- [17] Baumeler A, Hesse M, Werner C. Benzoxazinoids—cyclic hydroxamic acids, lactams and their corresponding glucosides in the genus *Aphelandra* (Acanthaceae) [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(2): 213-222.

[责任编辑 王文倩]