化学成分

肉豆蔻的化学成分研究

张蕾[1]，徐云峰[1]，沈硕[1]，曾毅梅[1]，彭勃[1]，郝淑娟[2]，李宁[1]，王金辉[1*]

（1. 沈阳药科大学 中药学院，辽宁　沈阳　110016；2. 沈阳化工学院，辽宁　沈阳　110142）

［摘要］　**目的：**研究肉豆蔻（*Myristica fragrans* Houtt）的化学成分。**方法：**采用反复硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 柱色谱、开放 ODS 柱色谱和 HPLC 等手段分离化合物，通过理化性质和波谱数据分析确定化合物的结构。**结果：**在肉豆蔻 70% 乙醇渗漉物中分离得到 7 个已知化合物，分别鉴定为：3-（3，4-二甲氧基苯基）-1，2-丙二醇（1）、反式-3，4-二甲氧基肉桂酸（2）、2-羟基-3-甲氧基-5-（2-丙烯基）苯酚（3）、去氢二异丁香酚（4）、愈创木素（5）、邻苯二甲酸（6）、熊果酸（7）。**结论：**化合物 1～3、6 为首次从肉豆蔻属植物中分离得到，化合物 4、5 用圆二色谱法测定了其绝对构型。

［关键词］　肉豆蔻；肉豆蔻属；化学成分；种仁

肉豆蔻为肉豆蔻科植物肉豆蔻 *Myristica fragrans* Houtt. 除去假种皮的成熟干燥种仁，又名迦拘勒、豆蔻、玉果等，主产于印度尼西亚、马来西亚、斯里兰卡、巴西等地。我国在台湾、广东、云南、海南等地有引入栽培品[1]。肉豆蔻性温、味辛，具温中行气、涩肠止泻之功，用于脾胃虚寒、久泻不止、脘腹胀痛、食少呕吐。现代研究表明，肉豆蔻具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、止泻等功效。

肉豆蔻中主要成分为挥发油、脂肪油、苯丙素和木脂素等，近年来对于肉豆蔻化学成分的研究国内外都有报道，不但发现了新的新木脂素类化合物[2]，而且有学者陆续发现同属植物及肉豆蔻中含有黄酮类成分[3-5]。为了进一步阐明肉豆蔻的药效物质基础，更好地开发利用药用植物资源，作者从肉豆蔻 70% 乙醇渗漉物中分离得到 7 个化合物，通过化合物的理化性质和波谱数据分别鉴定为：3-（3，4-二甲氧基苯基）-1，2-丙二醇［3-（3，4-dimethoxyphenyl）-1，2-propanediol，1］、反式-3，4-二甲氧基肉桂酸（trans-3，4-dimethoxycinnamic acid，2）、2-羟基-3-甲氧基-5-（2-丙烯基）苯酚［2-hydroxy-3-methoxy-5-（2-propenyl）phenol，3］、去氢二异丁香酚（dehydrodiisoeugenol，4）、愈创木素（guaiacin，5）、邻苯二甲酸（phthalic acid，6）、熊果酸（ursolic acid，7）；其中化合物 4、5 用圆二色谱法测定了其绝对构型。化合物 1～3、6 为首次从肉豆蔻属植物中分离得到。化合物 1～3 为苯丙素类化合物，化合物 4～5 为木脂素类化合物，化合物 6 为羧酸类化合物，化合物 7 为三萜类化合物。

1　仪器与材料

Barnstead International 显微熔点测定仪（温度未校正，美国美瑞泰克科技有限公司），Bruker ARX-300 型和 Bruker AV-600 型核磁共振光谱仪（TMS 为内标，瑞士 Bruker 公司），L-7420 液相色谱仪（日本日立公司），JASCO pu-2080 高效液相仪（日本 Jasco 公司），JASCOCD-2095 圆二色谱检测器（日本 Jasco 公司）。

Sephadex LH-20 凝胶（瑞士 Pharmacia 公司），薄层色谱硅胶 GF254（10～40μm，青岛海洋化工有限公司），柱色谱硅胶（200～300Mesh，青岛海洋化工有限公司），十八烷基键合硅胶（ODS，10～30μm，天津化学试剂二厂色谱技术开发公司），甲醇（色谱纯，山东禹王实业有限公司），其他试剂（分析纯，沈阳化学试剂厂、天津康科德科技有限公司），氘代试剂（中国科学院武汉波谱公司）。

实验所用药材购于青海九康中药饮片有限公司，产地安徽，由青海省药检所魏玉海鉴定为肉豆蔻 *Myristica fragrans* Houtt. 的种仁。

2　提取分离

取肉豆蔻成熟种仁 10kg，粉碎成粗粉，70% 乙醇（100L）渗漉，将提取液减压回收乙醇至无醇味，所得浸膏先用蒸馏水溶解分散，依次用等体积的石油醚、三氯甲烷、醋酸乙酯萃取，各萃取 3 次，回

［通讯作者］　* 王金辉，Tel：（024）23986479，E-mail：wangjh1972@ vip. sina. com

收溶剂得各层浸膏，分别为石油醚层 110.0g、三氯甲烷层 133.4g、醋酸乙酯层 13.0g。

石油醚萃取物经硅胶柱色谱分离，用石油醚-丙酮系统(200∶0～0∶1) 梯度洗脱，100∶7 馏分经硅胶柱色谱分离，石油醚-丙酮系统(300∶0～0∶1) 梯度洗脱得化合物 4(200.0mg)；100∶10 馏分经重结晶、纯化得化合物 5(308.7mg)；200∶25 馏分经 Sephadex LH-20 柱色谱纯化，以三氯甲烷-甲醇(1∶1) 洗脱，重结晶得化合物 7(11.2mg)；100∶20 馏分经 Sephadex LH-20 纯化，以三氯甲烷-甲醇(1∶1) 洗脱，洗脱物经 ODS 柱色谱，以甲醇/水梯度洗脱，50% 甲醇/水洗脱物经 HPLC 进一步分离纯化，以 62% 甲醇/水洗脱，制备得化合物 3(18.1mg)。三氯甲烷萃取物经硅胶柱色谱分离，用石油醚-丙酮系统(200∶0～0∶1) 梯度洗脱，100∶3 馏分经硅胶柱色谱分离，石油醚-三氯甲烷、三氯甲烷-甲醇系统(300∶100～0∶1、200∶1～0∶1) 梯度洗脱得化合物 6(3.0mg)；100∶20 馏分经硅胶柱色谱分离，三氯甲烷－甲醇系统(100∶4～0∶1) 梯度洗脱，Sephadex LH-20 柱色谱纯化，以三氯甲烷－甲醇(2∶1) 洗脱，洗脱物经 HPLC 进一步分离纯化，以 35% 甲醇/水洗脱，制备得化合物 1(4.6mg)。醋酸乙酯萃取物经硅胶柱色谱分离，用石油醚－三氯甲烷、三氯甲烷－丙酮系统(100∶10～0∶1、200∶0～0∶1) 梯度洗脱，石油醚－三氯甲烷系统(300∶100) 馏分经重结晶、纯化得化合物 2(24.5mg)。

3　结构鉴定

3.1 化合物 1

白色结晶(甲醇)，^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6) 谱中，δ6.82(1H，dd，J = 1.7Hz，8.1Hz，H-5)，6.71(1H，dd，J = 1.7Hz，8.1Hz，H-6)，6.81(1H，d，J = 1.7Hz，H-2) 显示该化合物结构中具有芳环结构且为 ABX 偶合系统的芳环；δ3.72(3H，s，3-OCH_3) 和 3.70(3H，s，4-OCH_3) 为甲氧基的氢信号；δ 4.52(1H，d，J = 4.8Hz，9-OH) 和 δ4.50(1H，d，J = 4.8Hz，8-OH) 为羟基的氢信号；δ3.59(1H，dd，J = 13.5，4.8Hz，H-8) 和 δ3.26(2H，t，J = 4.8Hz，H-9) 为连氧碳上的氢信号；δ2.67(1H，dd，J = 13.5，4.8Hz，H_a-7) 和 δ2.45(1H，t，J = 13.5Hz，H_b-7) 为苄基上的两个氢信号；^{13}C-NMR(75MHz，DMSO-d_6) 谱中，δ148.4(C-3)，147.0(C-4)，132.2(C-1)，121.3(C-6)，113.4(C-2)，111.8(C-5) 6 个 sp^2 碳信号为芳环的碳信号；δ72.7(C-8)，65.3(C-9)，55.6(4-OCH_3)，55.4(3-OCH_3) 为连氧碳信号，δ39.4(C-7) 为与苯环相连的碳信号；在 HMBC 谱中(见图1)，可以观测到 δ3.26(H-9) 与 δ72.7(C-8) 和 δ39.4(C-7) 存在远程相关，再结合^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6) 谱中 δ4.52(9-OH)，4.50(8-OH)，3.59(8-H)，3.26(9-H)，2.67(7-H_a)，2.45(7-H_b) 可以推断该化合物具有 1，2-丙二醇结构片段；δ2.45(7-H_b) 与 δ132.2(C-1)，113.4(C-2)，111.8(C-6) 存在远程相关，提示 1，2-丙二醇结构片段连接到苯环上；δ3.72(3-OCH_3) 和 δ148.4(C-3) 存在远程相关可以确定 δ3.72(3-OCH_3) 连接在该化合物的 3 位；δ3.70(4-OCH_3) 和 147.0(C-4) 存在远程相关可以确定 δ3.70(4-OCH_3) 连接在该化合物的 4 号位。综上将化合物 1 初步鉴定为 3，4-二甲氧基苯丙二醇；将化合物 1 的 NMR 数据与文献[6]对照，鉴定为 3-(3，4-二甲氧基苯基)-1，2-丙二醇，化学结构见图 5。

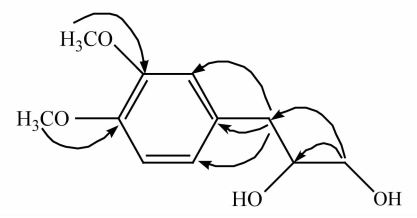


图 1　化合物 1 的 HMBC 图

3.2 化合物 2

无色针状结晶(三氯甲烷)，溴甲酚绿反应呈阳性，显示结构中有羧基。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)，δ7.08(1H，d，J = 1.3Hz，H-2)，7.16(1H，d，J = 8.3Hz，H-5)，6.88(1H，d，J = 1.3Hz，8.3Hz，H-6)，7.76(1H，d，J = 15.86Hz，H-7)，6.35(1H，d，J = 15.86Hz，H-8)，3.86(3H，s，3-OCH_3)，3.93(3H，s，4-OCH_3)，其中 δ6.88(1H，d，J = 1.3Hz，8.3Hz，H-6)，7.08(1H，d，J = 1.3Hz，H-2)，7.16(1H，d，J = 8.3Hz，H-5) 为芳环上的质子信号，且显示该芳环为 ABX 偶合系统，δ7.76(1H，d，J = 15.86Hz，H-7)，6.35(1H，d，J = 15.86Hz，H-8) 示结构中有反式双键，δ3.86(3H，s，3-OCH_3)，3.93(3H，s，3-OCH_3) 为两个甲氧基质子信号。将化合物 2 的理化性质及 NMR 数据与文献[7]对照，鉴定为反式-3，4-二甲氧基肉桂酸，化学结构见图 5。

3.3 化合物 3

白色结晶(甲醇)，三氯化铁-铁氰化钾反应阳性，示结构中有酚羟基。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-

d_6)，δ6.72(1H，d，J = 1.8Hz，H-4)，3.79(3H，s，3-OCH_3)，6.53(1H，d，J = 1.8Hz，H-6)，其中δ3.27(2H，d，J = 6.7Hz，H-7)，5.95(1H，m，H-8)，5.07(2H，m，H-9) 提示该结构中具有结构片段-CH_2-CH = CH_2；[13] C-NMR (75MHz，DMSO-d_6)，δ147.8(C-1)，129.5(C-2)，142.2(C-3)，122.9(C-4)，126.1(C-5)，110.9(C-6)，39.5(C-7)，138.5(C-8)，115.4(C-9)，55.9(3-OCH_3)；在 HMBC 谱中(见图2)，δ3.27(2H，d，J = 6.7Hz，H-7) 与 122.9(C-4)，126.1(C-5)，110.9(C-6) 存在远程相关，提示 2-丙烯基结构片段连接到苯环上；δ3.79(3H，s，3-OCH_3) 与 142.2(C-3) 存在远程相关，可以确定 3.79(3H，s，3-OCH_3) 连在该化合物的 3 号位。综上初步推测化合物 3 为 2-羟基-3-甲氧基-5-(2-丙烯基) 苯酚；将化合物 3 的 NMR 数据与文献[8]对照，基本一致，鉴定为 2-羟基-3-甲氧基-5-(2-丙烯基) 苯酚，化学结构见图 5。

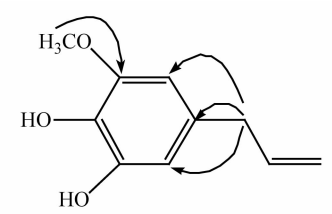


图 2　化合物 3 的 HMBC 图

3.4 化合物 4

白色针状结晶(石油醚)，mp. 134 ~ 136℃。三氯化铁 - 铁氰化钾反应阳性，示结构中有酚羟基。^{1}H-NMR (300MHz，$CDCl_3$)，δ1.38 (3H，d，J = 6.8Hz) 和 δ3.47(1H，dd，J = 6.8，9.4Hz) 示结构中存在片段 CH_3-CH-，δ5.11(1H，d，J = 9.4Hz) 为连氧碳上的质子信号，由偶合常数可知 δ3.47 (1H，dd，J = 6.8，9.4 Hz) 与 δ5.11 两个质子为反式直立；δ1.87 (3H，d，J = 6.5Hz，1.3Hz) 和 6.38(1H，brd，J = 15.7Hz，1.3Hz) 示结构中存在一丙烯基，δ3.88(3H，s)，3.85(3H，s) 为 2 个甲氧基的质子信号，δ6.89(1H，d，J = 8.3Hz)，6.92 (1H，brd，J = 8.3Hz)，6.97(1H，brs) 显示该化合物结构中具有芳环结构且为 ABX 偶合系统的芳环，δ6.76(1H，brs)、δ6.78(1H，brs) 为处于间位上的 2 个芳香质子信号。将该化合物的 NMR 谱数据与文献[4]对照，基本一致，鉴定为去氢二异丁香酚。其圆二色谱(CD)给出化合物 4 在 231nm 和 270nm 处呈现正的 Cotton 效应(见图3)，根据螺旋规则[9]，确定其绝对构型为(2R，3R)，化学结构见图 5。

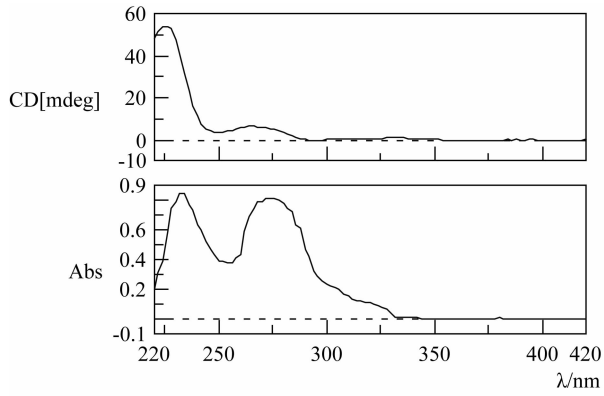


图 3　化合物 4 的 CD 和 UV 图

3.5 化合物 5

无色结晶，mp. 169 ~ 171℃，三氯化铁 - 铁氰化钾反应阳性，示结构中有酚羟基。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$) δ0.84 (3H，d，J = 6.2Hz，H-9′)，1.06 (3H，d，J = 6.3Hz，H-9)，1.51 ~ 1.66(2H，m，H-8，H-8′)，2.60 ~ 2.77 (2H，m，H-7′)，3.35 (1H，d，J = 10.4Hz，H-7)，3.82 (3H，s，Ar-OCH_3)，3.85(3H，s，Ar-OCH_3)，5.27(1H，brs，Ar-OH)，5.47 (1H，brs，Ar-OH)，6.25 (1H，s，H-2′)，6.54 (1H，s，H-5′)，6.55 (1H，d，J = 1.8Hz，H-2)，6.61 (1H，dd，J = 1.8Hz，8.0Hz，H-6)，6.82 (1H，d，J = 8.0Hz，H-5)；[13] C-NMR (75MHz，$CDCl_3$) δ146.5 (C-3)，144.7 (C-5′)，144.0(C-4)，143.4(C-1)，138.4(C-4′)，133.5(C-1′)，128.4 (C-2′)，122.5 (C-3′)，115.5 (C-5)，114.0(C-6)，111.5(C-2)，110.0(C-6′)，56.0(Ar-OCH_3)，55.9(Ar-OCH_3)，54.3(C-7)，43.7(C-8)，39.2(C-7′)，35.7 (C-8′)，20.0 (C-9′)，17.2 (C-9)。以上数据与文献[10]报道的愈创木素的 NMR 谱数据基本一致，故鉴定该化合物为愈创木素。其圆二色谱(CD)给出化合物 5 在 231nm 处呈现正的 Cotton 效应，在 290nm 处呈现负的 Cotton 效应(见图4)，根据螺旋规则[9]，确定其绝对构型为(2R，3S，4R)，化学结构见图 5。

3.6 化合物 6

白色片状结晶(水)，mp. 189 ~ 191℃，溴甲酚绿反应呈阳性，显示结构中有羧基。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$) δ7.54(2H，dd，J = 9.0Hz)，7.74(2H，dd，J = 9.0Hz) 为芳环质子信号，且为对称结构，推测此化合物为邻苯二甲酸。与邻苯二甲酸对照品对照，混合熔点不下降。共薄层的 R_f 值在多种溶剂系统中与标准品一致，且颜色变化过程相同，故确认化合物 6 为邻苯二甲酸，化学结构见图 5。

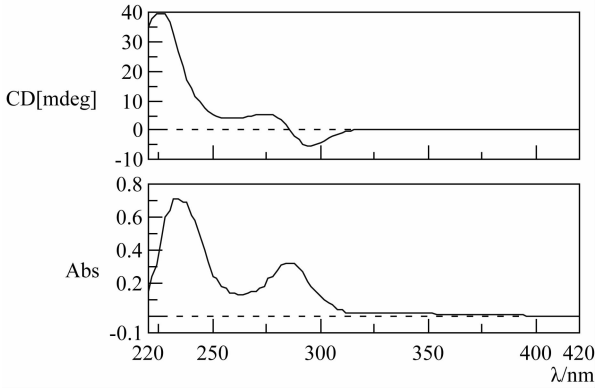


图 4　化合物 5 的 CD 和 UV 图

3.7 化合物 7

白色粉末（甲醇），mp. 259 ~ 261℃。Liebermann-Burchard 反应呈阳性，提示该化合物可能为三萜或甾体类化合物。[1] H-NMR（300MHz，Pyridine-d_5）δ0.89（3H，s，H-26），0.94（3H，d，J = 5.6Hz，H-29），0.99（3H，d，J = 6.6Hz，H-30），1.02（3H，s，H-24），1.05（3H，s，H-25），1.23（3H，s，H-23），1.24（3H，s，H-27），2.65（1H，d，J = 11.3Hz，H-18），3.48（1H，t，J = 3.0Hz，H-3），5.49（1H，brs，H-12）；[13] C-NMR（75MHz，Pyridine-d5）δ39.1（C-1），28.2（C-2），78.1（C-3），39.4（C-4），55.9（C-5），18.8（C-6），33.6（C-7），40.0（C-8），48.1（C-9），37.3（C-10），23.7（C-11），125.7（C-12），139.3（C-13），42.5（C-14），28.7（C-15），24.9（C-16），48.1（C-17），53.6（C-18），39.5（C-19），39.4（C-20），31.1（C-21），37.5（C-22），28.8（C-23），16.6（C-24），15.7（C-25），18.8（C-26），23.9（C-27），179.9（C-28），17.5（C-29），21.4（C-30）。以上数据与文献[11]报道的熊果酸的 NMR 数据基本一致，故鉴定化合物 7 为熊果酸，化学结构见图 5。TCM

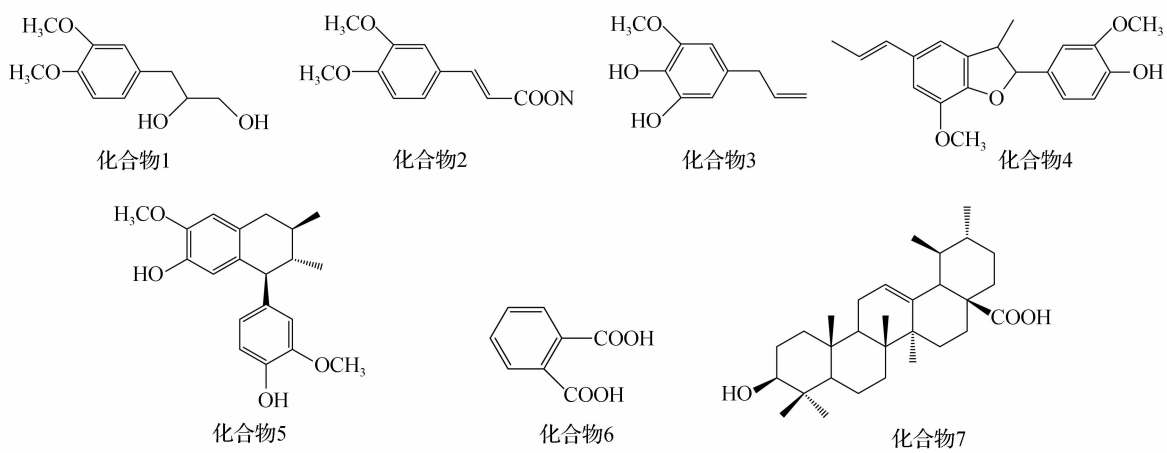


图 5　化合物 1 ~ 7 化学结构图

参考文献

[1] 贾天柱. 肉豆蔻的研究进展[J]. 中草药,1996,27(11):690-693.

[2] 杨秀伟,黄鑫,艾合买提·买买提. 肉豆蔻中新的新木脂素类化合物[J]. 中国中药杂志,2008,33(4):397-402.

[3] 李建北,丁怡. 云南肉豆蔻化学成分的研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(7):479-481.

[4] 李秀芳,吴立军,贾天柱,等. 肉豆蔻的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报,2006,23(11):698-701,734.

[5] 徐宇金,高树绪,张梅,等. 非洲产肉豆蔻树干乙醇萃取物的化学成分研究[J]. 有机化学,2007,27(10):1254-1257.

[6] Hiroe Kikuzaki, Sanae Hara, Yayoi Kawai, et al. Antioxidative phenylpropanoids from berries of Pimenta dioica [J]. Phytochemistry, 1999, (52): 1307-1312.

[7] 贺峥嵘,潘卫东,卢玉振,等. 贵州蜂胶中的有机酸成分研究[J]. 中草药,2002,33(5):405-406.

[8] MERHATIBEB BEZABIH, SELEBO MOTLHAGOM, BERHANU M. ABEGAZ. Isofuranonaphthoquinones and phenolic and knipholone derivatives from the roots of Bulbine capitata [J]. Phytochemistry, 1997, 46(6): 1063-1067.

[9] 吴立军. 实用天然有机产物化学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:322-329.

[10] 杨秀伟,艾合买提·买买提,李勤,等. 肉豆蔻化学成分的研究[J]. 中草药,2003,34(增刊):93.

[11] Mahato SB, Kundu AP. ^{13}C-NMR Spectra of pentacyclic triterpenoids—a compilation and some salient features [J]. Phytrochemistry,1994,37(6): 1517-1575.

（收稿日期　2010-03-17）

（下转第42 页）

同比增加 62.5%；出口数量为 205t，同比增加 63.7%。目前，我国的芸香苷及其衍生物主要出口欧盟地区，包括荷兰、德国、瑞士、法国等国家。据中国海关数据显示，1～3 月份我国芸香苷及其衍生物对欧盟地区的出口量占出口总量的 78.1%，显示出欧盟市场的重要地位。

5　2010 年 1～3 月份提取物出口企业排名(按出口额排序)

提取物的应用范围越来越广，涉及到食品、保健品、化妆品及药品的各个领域，各个领域的全球需求量不同，出口总额也就存在一定差距。总体来说，食品添加剂提取物的全球需求量近年来增长迅速，因此经营这类植物提取物的企业出口总额排名居前，而药用及保健品用途提取物排名相对靠后。

5.1 提取物企业综合出口排名

1. 晨光生物科技集团股份有限公司
2. 赣州菊隆高科技实业有限公司
3. 上海津村制药有限公司
4. 淄博千千国际贸易有限公司
5. 宁波绿之健药业有限公司
6. 中化(青岛)实业有限公司
7. 德信行(珠海)香精香料有限公司
8. 北京绿色金可生物技术股份有限公司
9. 陕西嘉禾植物化工有限责任公司
10. 张家港保税区麦福生物制品有限公司

5.2 药用保健品提取物企业出口排名

经营药用保健品植物提取物的企业出口增长平稳，很少出现大的波动，1～3 月份前四位的出口排名与 2009 年全年的出口排名相同。

1. 上海津村制药有限公司
2. 宁波绿之健药业有限公司
3. 北京绿色金可生物技术股份有限公司
4. 陕西嘉禾植物化工有限责任公司
5. 浙江绍兴东灵保健品食品有限公司

5.3 食品添加剂提取物企业出口排名

1. 晨光生物科技集团股份有限公司
2. 赣州菊隆高科技实业有限公司
3. 淄博千千国际贸易有限公司
4. 张家港保税区麦福生物制品有限公司
5. 安徽金禾实业股份有限公司

天然植物色素及甜叶菊提取物是该类提取物的代表，近几年增速明显。大量经营该类产品的企业出口额呈几何数增长。

5.4 香精香料类提取物企业出口排名

1. 德信行(珠海)香精香料有限公司
2. 建阳市青松化工有限公司
3. 青岛赛特香料有限公司
4. 中土畜三利香精香料有限公司
5. 北京天利海化工有限公司

6　总结

整体看来，2010 年 1～3 月份我国植物提取物发展形势较好，出口额和出口数量均出现了一定的增长，为 2010 年植物提取物进出口产业的发展开了一个好头。目前，国际社会对植物提取物的需求仍呈现增长势头，国内植物提取物进出口贸易仍有很大的增长空间。TCM

(上接第 19 页)

Study on the Chemical Constituents from *Myristica fragrans* Houtt.

Zhang Lei[1], Xu Yunfeng[1], Shen Shuo[1], Zeng Yimei[1], Peng Qing[1], Hao Shujuan[2], Li Ning[1], Wang Jinhui[1]

(1. *School of Traditional Chine se Materia Medica*, *Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang Liaoning* 110016, *China*; 2. *Shenyang University of Chemical Technology*, *Shenyang Liaoning* 110142, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study the chemical constituents of *Myristica fragrans* Houtt.. **Methods**: The compounds were isolated by the silica gel, Sephadex LH-20, ODS column chromatographies and HPLC. Their chemical structures were elucidated on the basis of physico-chemical properties and spectral data. **Results**: Seven compounds were obtained and identified as 3-(3, 4-dimethoxyphenyl) -1, 2-propanediol(1), trans-3, 4-dimethoxycinnamic acid (2), 2-hydroxy-3-methoxy-5-(2-propenyl) phenol (3), dehydrodiisoeugenol (4), guaiacin (5), phthalic acid (6), ursolic acid (7) . **Conclusion**: The compounds 1～3, 6 were isolated from the *Myristica* genus for the first time. The absolute configuration of compounds 4, 5 were analyzed by adopting the method of circular dichroism spectra.

[**Key words**] *Myristica fragrans* Houtt.; *Myristica* genus; Chemical constituents; Kernel