

波罗蜜根中的异戊烯基黄酮类成分

肖川云, 李文艳, 翟晓晓, 朱灵芝, 周燕飞, 姚鹏程, 舒清霞, 任刚*

(江西中医药大学, 中药资源与民族药研究中心, 江西 南昌 330004)

摘要: 采用 ODS、MCI、Sephadex LH-20、半制备 HPLC 等柱色谱技术对波罗蜜 (桑科波罗蜜属) 根的 95% 乙醇提取物进行了化学成分研究。从中分离得到了 10 个异戊烯基黄酮类成分, 根据理化性质和波谱数据鉴定为 artoheteroid E (1)、cycloheterophyllin (2)、artelastoxanthone (3)、artoindonesianin Q (4)、柘树黄酮 C (5)、8-(γ,γ -dimethylallyl)-5,2',4'-trihydroxy-7-methoxyflavone (6)、桑皮酮 T (7)、6-(3-methylbut-2-enyl) apigenin (8)、5,7,2',4'-四羟基-6-异戊烯基黄酮 (9) 和 albanin A (10)。其中化合物 1 为新化合物, 2~4 为首次从该植物中分离得到。所有的化合物进行了抑制组织蛋白酶 K (cathepsin K, CatK) 活性筛选, 其中化合物 3~5、7 和 10 对 CatK 具有不同程度的抑制作用, 其 IC_{50} 值分别为 0.9、1.6、4.5、24.5、63.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

关键词: 波罗蜜; 化学成分; 异戊烯基黄酮; cathepsin K

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 04-0592-06

Prenylated flavonoids from the roots of *Artocarpus heterophyllus*

XIAO Chuan-yun, LI Wen-yan, ZHAI Xiao-xiao, ZHU Ling-zhi, ZHOU Yan-fei,
YAO Peng-cheng, SHU Qing-xia, REN-Gang*

(Research Center of Natural Resources of Chinese Medicinal Materials and Ethnic Medicine,
Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract: Ten isoprenylated flavonoids were isolated from 95% ethanol extraction of *Artocarpus heterophyllus*, with a combination of various chromatographic approaches, including ODS, MCI, CHP-20 P, Sephadex LH-20 and high performance liquid chromatography. On the basis of physico-chemical characters and spectroscopic data analysis, these compounds were identified as artoheteroid E (1), cycloheterophyllin (2), artelastoxanthone (3), artoindonesianin Q (4), cudraflavone C (5), 8-(γ,γ -dimethylallyl)-5,2',4'-trihydroxy-7-methoxyflavone (6), kuwanon T (7), 6-(3-methylbut-2-enyl) apigenin (8), 5,7,2',4'-tetrahydroxy-6-(3-methylbut-3-enyl) flavone (9), albanin A (10). Among them, compound 1 is a new one, while compounds 2–4 were isolated for the first time from the plant of *Artocarpus heterophyllus*. All isolated compounds were screened for their inhibitory abilities against cathepsin K. Of them, compounds 3–5, 7 and 10 showed inhibitory effects with the IC_{50} values of 0.9, 1.6, 4.5, 24.5 and 63.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively.

Key words: *Artocarpus heterophyllus*; chemical constituent; isoprenylflavonoid; cathepsin K

波罗蜜 (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) 为桑科

波罗蜜属植物, 以其硕大的果实而著称, 又名“树菠萝”、“牛肚子果”、“蜜冬瓜”等, 主要分布于亚洲的热带及亚热带地区, 在我国东南和华南的福建、台湾、广东、广西及海南等省多有栽培。《本草纲目》载, 波罗蜜“甘微酸, 平, 无毒”, 具有“止渴解烦, 醒酒, 益气”的功效^[1]。波罗蜜的幼果、树汁、叶、树皮在当地民间入药, 用于消肿解毒、跌打损伤、肺

收稿日期: 2017-12-28; 修回日期: 2018-01-23.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360475, 81160509); 江西省青年科学家培养对象计划资助项目 (20142BCB23024); 江西省自然科学基金资助项目 (20151BAB205074).

*通讯作者 Tel: 86-791-87119067, E-mail: firmblue@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-1305

热咳嗽、产妇无乳汁、食欲不振、饮酒过度等^[2]。国内外对波罗蜜的化学成分研究表明,其主要含有黄酮^[3]、二苯乙烯^[4]、2-芳基苯并呋喃^[5]等酚性成分,具有细胞毒^[6]、抗炎^[7]、抗氧化^[8]、抗中性粒细胞呼吸爆发^[9]以及抑制酪氨酸酶^[10]的活性。组织蛋白酶 K (cathepsin K, CatK) 是治疗骨质疏松症的一个新型靶点,近年来证明其抑制剂对骨质疏松症有明显的治疗效果^[11, 12]。本课题组前期发现波罗蜜的乙醇提取物对组织蛋白酶 K 具有一定的抑制效果,并从中分离一些活性单体^[13, 14]。作为该工作的延续,本课题组继续对波罗蜜的乙醇提取物进行分离,获得了 10 个异戊烯基取代的黄酮类化合物 (图 1), 分别鉴定为 artoheteroid E (**1**)、cycloheterophyllin (**2**)、artelastoxanthone (**3**)、artoindonesianin Q (**4**)、柘树黄酮 C (**5**)、8-(γ,γ -dimethylallyl)-5,2',4'-trihydroxy-7-methoxyflavone (**6**)、桑皮酮 T (**7**)、6-(3-methylbut-2-enyl) apigenin (**8**)、5,7,2',4'-四羟基-6-异戊烯基黄酮 (**9**) 和 albanin A (**10**)。其中,化合物 **1** 为新化合物,化合物 **2~4** 为首次从该植物中分离得到。所有分离的化合物进行了抑制 CatK 活性筛选,其中,化合物 **3~5**、**7** 和 **10** 对 CatK 具有不同程度的抑制作用,其 IC₅₀ 值分别为 0.9、1.6、4.5、24.5、63.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

结果与讨论

1 结构鉴定

化合物 **1** 为黄色无定形粉末 (丙酮)。HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 449.161 1 [M-H]⁻ (计算值为 449.160 6), 确定其分子式为 C₂₆H₂₆O₇。红外光谱 (IR) 显示其结构中存在羟基 (3 447 cm⁻¹)、甲基 (2 927 cm⁻¹)、羰基 (1 654 cm⁻¹)、苯环 (1 610 cm⁻¹) 等特征

信号峰。紫外光谱 (UV) 显示在 262、315 及 371 nm 处有特征性吸收。¹H NMR 谱 (表 1) 显示了一个与羰基螯合的羟基 δ_{H} 13.20 (1H, s, HO-5); 2 个间位耦合芳香质子信号 δ_{H} 6.27 (1H, br s, H-6) 和 6.69 (1H, br s, H-8); 一组典型的 γ,γ -二甲基烯丙基侧链取代基的质子信号 δ_{H} 3.33 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-16)、5.19 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, H-17)、1.76 (3H, s, H-19) 和 1.67 (3H, s, H-20)^[15, 16]; 一个 ABX 自旋耦合体系 δ_{H} 2.35 (1H, t, $J = 15.4$ Hz, H_a-11)、3.19 (1H, dd, $J = 15.2, 7.1$ Hz, H_b-11) 和 3.38 (1H, dd, $J = 15.5, 7.1$ Hz, H-12); 两个甲基 δ_{H} 1.35 (3H, s, H-14) 和 1.64 (3H, s, H-15); 一个甲氧基 δ_{H} 4.01 (3H, s, MeO-4')。化合物 **1** 的 ¹H NMR 谱数据与已知化合物 artoheteroid C (图 1)^[13] 非常相似。两者氢谱差异主要体现在: 化合物 **1** 的 H-3' 信号消失, 而多出了一组归属于 γ,γ -二甲基烯丙基的质子信号。这提示, 化合物 **1** 的 C-3' 位发生了一个 γ,γ -二甲基烯丙基型的侧链取代。分析 **1** 的 ¹³C NMR 数据 (表 1) 并利用 HMQC 谱对其碳信号进行归属, 支持了这个推测: 与 artoheteroid C 相比, 化合物 **1** 多出了 5 个碳信号 δ_{C} 23.7 (C-16)、123.8 (C-17)、131.4 (C-18)、17.9 (C-19) 和 25.9 (C-20), 这是 γ,γ -二甲基烯丙基型异戊二烯取代基的典型碳信号。化合物 **1** 的 HMBC 谱 (图 2) 显示, H-16 与 C-2'、C-3'、C-4' 的相关, H-17 与 C-3' 的相关。这进一步证实了 γ,γ -二甲基烯丙基侧链取代位于 C-3'。甲氧基质子信号 δ_{H} 4.01 与 C-3' 的 HMBC 相关证明了甲氧基取代在 C-4' 位。化合物 **1** 具有旋光活性, 比旋光值 $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 3.5 (c 0.1, \text{MeOH})\}$ 与来自同种植物的 artoheteroid C 的比旋光值 $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 2.4 (c 0.3, \text{MeOH})\}$ ^[13] 相近, 提示他们的 C-12 具有相同的立体构型 *R*。因此, 化合物 **1** 鉴定为图 1 所示的结构, 它

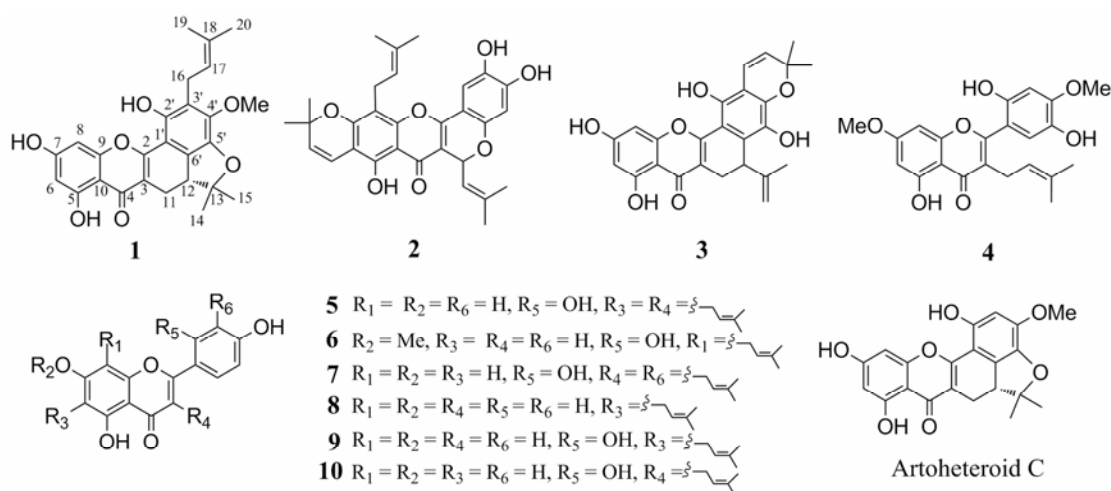


Figure 1 Structures of compounds **1-10** and artoheteroid C

Table 1 ^1H and ^{13}C NMR data in acetone- d_6 for compound **1**

Position	δ_{H} (600 MHz, J in Hz)	δ_{C} (150 MHz)
2	–	160.9
3	–	113.6
4	–	181.1
5	–	163.2
6	6.27 (1H, br s)	99.9
7	–	164.7
8	6.69 (1H, br s)	95.1
9	–	157.5
10	–	104.8
11 _a	2.35 (1H, t, $J = 15.4$)	20.4
11 _b	3.19 (1H, dd, $J = 15.2, 7.1$)	
12	3.38 (1H, dd, $J = 15.5, 7.1$)	46.7
13	–	93.1
14	1.35 (3H, s)	22.8
15	1.64 (3H, s)	25.9
16	3.33 (2H, d, $J = 7.1$)	23.7
17	5.19 (1H, t, $J = 7.1$)	123.8
18	–	131.4
19	1.76 (3H, s)	17.9
20	1.67 (3H, s)	28.2
1'	–	106.7
2'	–	147.5
3'	–	121.8
4'	–	147.1
5'	–	140.1
6'	–	131.1
4'-OMe	4.01 (3H, s)	59.8

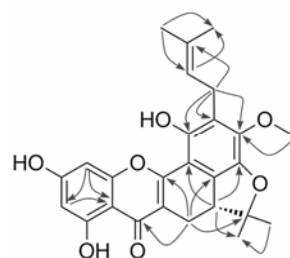
是一个新的异戊烯基黄酮，命名为 artoheteroid E。

2 活性评价

对所有分离的化合物进行了组织蛋白酶 K 活性评价。如表 2 所示，化合物 **3**~**5**、**7** 和 **10** 显示不同程度的抑制作用。观察这些活性化合物的结构可发现初步的构效规律：B 环上 C-2'/C-5' (**3** 和 **4**) 或 C-2'/C-4' (**5**, **7**, **10**) 的二游离酚羟基取代及 C 环 C-3 位置的异戊烯基取代对于活性是必须的；B 环 2',5'-二羟基取代型化合物 (**3** 和 **4**) 的活性强于 2',4'-二羟基取代型化合物 (**5**、**7**、**10**)。

实验部分

Bruker AX-600 型核磁共振波谱仪 (瑞士 Bruker 公司); Finnigan TSQ 700 型质谱仪 (美国 Finnigan 公司); UV-1800 紫外可见分光光度计和 IRAffinity-1 傅立叶变换红外光谱仪 (日本岛津公司); Agilent 1260 分析型高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司); LC-3000 高效液相色谱仪 (北京创新通恒科技有限公司); Sephadex LH-20 (瑞士 Pharmacia 公司); YMC-

**Figure 2** Key HMBC correlations (H→C) of compound **1****Table 2** Inhibitory effects of compounds **1**–**10** on cathepsin K.

^aPositive control

Compound	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	Compound	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹
1	>100	6	>100
2	>100	7	24.5
3	0.9	8	>100
4	1.6	9	>100
5	4.5	10	63.5
E64 ^a	0.002		

pack ODS 半制备柱 (250 mm × 10 mm, 5 μm) (日本 YMC 公司); MCI CHP-20P 树脂、HP-20 大孔树脂 (日本三菱化学公司)。薄层色谱硅胶板 (烟台江友硅胶开发有限公司); 色谱纯甲醇、乙腈 (美国天地有限公司); *N*-[*N*-(*L*-3-*trans*-carboxirane-2-carbonyl)-*L*-leucyl]-agmatine (E64, 上海阿拉丁科技股份有限公司); *N*-CBZ-PHE-ARG7-AMEDO-4-METHYLCOUMARI (美国 R&D Systems); CatK (美国 Enzo Life sciences)。其他所用试剂均为分析纯 (西陇化工股份有限公司)。

波罗蜜根于 2013 年 3 月采自广西壮族自治区南宁市，由江西中医药大学中药资源与民族药研究中心慕泽泾讲师鉴定为桑科波罗蜜属波罗蜜 *Artocarpus heterophyllus* Lam. 的根，凭证标本 (TCM01-01-2013) 保存于江西中医药大学中药资源与民族药研究中心标本室。

1 提取与分离

取干燥波罗蜜根部 17.0 kg，粉碎后过筛，室温下用 95% 乙醇浸提 3 次 (药材与溶剂 1 : 10)，得到浸出液，过滤后合并，减压浓缩得总浸膏 1.5 kg。将总浸膏与水 1 : 1 混悬，依次用石油醚、氯仿、醋酸乙酯、正丁醇萃取，得到石油醚部位 213.3 g、氯仿部位 574.0 g、醋酸乙酯部位 382.0 g、正丁醇部位 152.4 g。氯仿部位经大孔树脂柱色谱，用乙醇-水 (0 : 100 → 100 : 0) 梯度洗脱得组分 Fr.1~11。Fr.7 经 MCI CHP-20P 树脂柱色谱，用乙醇-水 (50 : 100 → 100 : 0) 梯度洗脱，并结合 Sephadex LH-20 柱色谱和半制备高效液相色谱得到化合物 **1** (3.0 mg, 40% 乙腈, t_{R} 25 min)、

2 (10 mg, 80% 乙腈, t_R 25 min)、**3** (10 mg, 50% 乙腈 t_R 30 min)、**4** (6 mg, 50% 乙腈, t_R 38 min)、**5** (2 mg, 60% 乙腈, t_R 40 min)、**6** (8 mg, 50% 乙腈, t_R 27 min)、**7** (33 mg, 55% 乙腈, t_R 50 min)、**8** (2.8 mg, 50% 乙腈, t_R 50 min)、**9** (11 mg, 40% 乙腈, t_R 58 min) 和 **10** (6 mg, 40% 乙腈, t_R 33 min)。

2 结构鉴定

化合物 1 黄色无定形粉末 (丙酮), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。[α]_D²⁵ -3.5 (c 0.1, MeOH); HR-ESI-MS m/z 449.161 1 [M-H]⁻ (计算值为 449.160 6), 确定分子式为 C₂₆H₂₆O₇。不饱和度为 14。UV 吸收峰 λ_{max} (log ϵ): 262 (4.2)、315 (3.9)、371 (4.0) nm。红外光谱显示结构中存在羟基 (3447 cm⁻¹)、甲基 (2927 cm⁻¹)、羰基 (1654 cm⁻¹)、苯环 (1610 cm⁻¹) 等特征信号峰。NMR 数据见表 1。

化合物 2 黄色无定形粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 501.19 [M-H]⁻; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_H 7.18 (1H, s, H-6'), 6.65 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-16), 6.35 (1H, s, H-3'), 6.10 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-11), 5.66 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-17), 5.45 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-12), 5.24 (1H, t, J = 6.8 Hz, H-22), 3.52 (1H, dd, J = 14.4, 7.2 Hz, H_b-21), 3.46 (1H, dd, J = 14.4, 7.1 Hz, H_a-21), 1.95 (3H, s, H-15), 1.87 (3H, s, H-24), 1.71 (6H, s, H-14, 25), 1.45 (3H, s, H-19), 1.44 (3H, s, H-20); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_C 157.6 (C-2), 110.0 (C-3), 179.9 (C-4), 154.8 (C-5), 106.4 (C-6), 157.5 (C-7), 109.0 (C-8), 155.4 (C-9), 105.5 (C-10), 107.9 (C-1'), 153.2 (C-2'), 106.1 (C-3'), 152.6 (C-4'), 142.0 (C-5'), 110.4 (C-6'), 70.3 (C-11), 122.4 (C-12), 139.6 (C-13), 25.9 (C-14), 18.7 (C-15), 116.6 (C-16), 129.2 (C-17), 79.0 (C-18), 28.4 (C-19), 28.5 (C-20), 22.3 (C-21), 123.3 (C-22), 132.7 (C-23), 26.0 (C-24), 18.4 (C-25)。以上数据均与文献^[17,18]对照后基本一致, 故鉴定为 cycloheterophyllin。

化合物 3 黄色无定形粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 433.13 [M-H]⁻; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_H 6.76 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-16), 6.43 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-8), 6.19 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-6), 5.69 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-17), 4.66 (1H, s, H _{α} -14), 4.25 (1H, s, H _{β} -14), 3.95 (1H, d, J = 6.3 Hz, H-12), 3.35 (1H, dd, J = 6.7, 15.8 Hz, H _{α} -11), 2.44 (1H, dd, J = 6.7, 15.8 Hz, H _{β} -11), 1.78 (3H, s, H-15), 1.49 (3H, s, H-20), 1.47 (3H, s, H-19); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_C 162.1 (C-2), 112.2 (C-3), 181.6 (C-4), 163.0 (C-5), 100.0 (C-6), 165.4 (C-7), 95.0 (C-8), 158.1 (C-9), 105.0 (C-10), 108.2 (C-1'), 146.3 (C-2'),

111.5 (C-3'), 145.8 (C-4'), 137.6 (C-5'), 129.7 (C-6'), 22.6 (C-11), 38.4 (C-12), 145.6 (C-13), 112.0 (C-14), 21.9 (C-15), 117.7 (C-16), 129.9 (C-17), 78.5 (C-18), 28.1 (C-19), 28.1 (C-20)。以上数据与文献^[19]对照后基本一致, 故鉴定为 artelastoxanthone。

化合物 4 黄色无定形粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 397.13 [M-H]⁻; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_H 6.73 (1H, s, H-6'), 6.60 (1H, s, H-3'), 6.43 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 6.30 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-6), 5.08 (1H, t, J = 7.0 Hz, H-12), 3.84 (3H, s, MeO-7), 3.72 (3H, s, MeO-4'), 3.03 (2H, d, J = 6.7 Hz, H-11), 1.59 (3H, s, H-15), 1.38 (3H, s, H-14); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_C 163.0 (C-2), 122.2 (C-3), 183.6 (C-4), 163.3 (C-5), 99.0 (C-6), 167.0 (C-7), 92.8 (C-8), 159.6 (C-9), 105.9 (C-10), 113.5 (C-1'), 149.8 (C-2'), 101.3 (C-3'), 152.5 (C-4'), 139.9 (C-5'), 117.8 (C-6'), 24.9 (C-11), 122.6 (C-12), 132.8 (C-13), 25.9 (C-14), 17.6 (C-15), 56.6 (MeO-7), 56.3 (MeO-4')。以上与文献^[20]报道 artoindonesianin Q 的数据基本一致, 故鉴定为 artoindonesianin Q。

化合物 5 浅黄色无定形粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 421.16 [M-H]⁻; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_H 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-6'), 6.40 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-3'), 6.39 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz, H-5'), 6.30 (1H, s, H-8), 5.25 (1H, t, J = 7.2 Hz, H-17), 5.08 (1H, t, J = 7.0 Hz, H-12), 3.32 (2H, overlap, H-16), 3.08 (2H, d, J = 7.0 Hz, H-11), 1.78 (3H, s, H-20), 1.67 (3H, s, H-19), 1.58 (3H, s, H-15), 1.38 (3H, s, H-14); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_C 163.2 (C-2), 121.7 (C-3), 183.6 (C-4), 159.9 (C-5), 112.4 (C-6), 163.3 (C-7), 93.6 (C-8), 157.7 (C-9), 105.2 (C-10), 113.5 (C-1'), 157.8 (C-2'), 103.7 (C-3'), 161.8 (C-4'), 107.9 (C-5'), 132.6 (C-6'), 24.9 (C-11), 122.9 (C-12), 132 (C-13), 25.9 (C-14), 17.9 (C-15), 22.3 (C-16), 123.6 (C-17), 131.9 (C-18), 26.0 (C-19), 17.6 (C-20)。以上数据与文献^[21]对照后基本一致, 故鉴定为 柘树黄酮 C。

化合物 6 黄色无定形粉末 (DMSO), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 367.12 [M-H]⁻; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ_H 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-6'), 7.15 (1H, s, H-6), 6.66 (1H, overlap, H-3'), 6.65 (1H, s, H-3), 6.57 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz, H-5'), 5.27 (1H, m, H-12), 4.03 (3H, s, MeO-7), 3.58 (2H, d, J = 6.8 Hz, H-11), 1.88 (3H, s, H-14), 1.77 (3H, s, H-15); ¹³C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ_C 163.3 (C-2), 108.9 (C-3), 183.3 (C-4), 159.9 (C-5), 95.8 (C-6), 163.0 (C-7), 107.8 (C-8), 160.6 (C-9), 104.2 (C-10), 109.7 (C-1'), 154.5 (C-2'), 104.8 (C-3'), 162.8 (C-4'), 107.4

(C-5'), 130.5 (C-6'), 22.2 (C-11), 123.2 (C-12), 132.1 (C-13), 26.3 (C-14), 18.6 (C-15)。以上数据文献^[22]对照后基本一致, 故鉴定为 8-(γ,γ -dimethylallyl)-5,2',4'-trihydroxy-7-methoxyflavone。

化合物 7 黄色无定形粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 421.16 [M-H]⁻; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_{H} 6.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-6'), 6.45 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-8), 6.27 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-5'), 6.17 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-6), 5.26 (1H, m, H-17), 5.10 (1H, m, H-12), 3.38 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-16), 3.08 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-11), 1.78 (3H, s, H-19), 1.67 (3H, s, H-20), 1.57 (3H, s, H-14), 1.33 (3H, s, H-15); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_{C} 163.2 (C-2), 122.1 (C-3), 183.7 (C-4), 163.6 (C-5), 99.5 (C-6), 165.5 (C-7), 94.6 (C-8), 159.3 (C-9), 105.5 (C-10), 113.8 (C-1'), 154.7 (C-2'), 117.7 (C-3'), 159.0 (C-4'), 108.1 (C-5'), 128.8 (C-6'), 24.8 (C-11), 122.6 (C-12), 132.8 (C-13), 17.6 (C-14), 25.9 (C-15), 23.3 (C-16), 124.0 (C-17), 131.9 (C-18), 18.0 (C-19), 26.0 (C-20)。以上数据与文献^[23]对照后基本一致, 故鉴定为桑皮酮 T。

化合物 8 黄色无定形粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 337.11 [M-H]⁻; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_{H} 7.78 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-2',6'), 6.92 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-3',5'), 6.54 (1H, s, H-3), 6.46 (1H, s, H-8), 5.24 (1H, m, H-12), 3.30 (2H, d, $J = 7.4$, H-11), 1.78 (3H, s, H-14), 1.66 (3H, s, H-15); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_{C} 163.7 (C-2), 103.7 (C-3), 183.9 (C-4), 162.6 (C-5), 113.2 (C-6), 165.9 (C-7), 94.1 (C-8), 157.2 (C-9), 105.1 (C-10), 123.3 (C-1'), 129.3 (C-2',6'), 117.0 (C-3',5'), 159.9 (C-4'), 22.3 (C-11), 123.4 (C-12), 132.1 (C-13), 17.9 (C-14), 26.0 (C-15)。以上数据与文献^[24]对照后基本一致, 故鉴定为 6-(3-methylbut-2-enyl) apigenin。

化合物 9 棕黄色无定形粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 353.10 [M-H]⁻; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_{H} 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-6'), 7.12 (1H, s, H-8), 6.64 (1H, overlap, H-3'), 6.63 (1H, s, H-3), 6.57 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, H-5'), 5.32 (2H, m, H-12), 3.35 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-11), 1.87 (3H, s, H-14), 1.77 (3H, s, H-15); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_{C} 162.4 (C-2), 104.2 (C-3), 182.8 (C-4), 159.6 (C-5), 109.6 (C-6), 162.6 (C-7), 94.0 (C-8), 156.0 (C-9), 104.3 (C-10), 111.5 (C-1'), 159.2 (C-2'), 107.7 (C-3'), 109.0 (C-5'), 130.7 (C-6'), 21.9 (C-11), 123.3 (C-12), 131.5 (C-13), 18.6 (C-14), 26.4 (C-15)。以上数据与文献^[25]对照后基本一致, 故鉴定为 5,7,2',4'-四羟基-6-异戊烯基黄酮。

化合物 10 浅黄色无定形粉末 (甲醇), 10% 浓硫酸-乙醇溶液喷雾后加热显黄色。ESI-MS m/z 353.10 [M-H]⁻; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ_{H} 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-6'), 6.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-3'), 6.39 (1H, dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, H-5'), 6.26 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-8), 6.17 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-6), 5.10 (1H, m, H-12), 3.08 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-11), 1.58 (3H, s, H-14), 1.38 (3H, s, H-15); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ_{C} 159.8 (C-2), 121.9 (C-3), 183.7 (C-4), 163.2 (C-5), 99.5 (C-6), 165.5 (C-7), 94.5 (C-8), 157.7 (C-9), 105.4 (C-10), 113.4 (C-1'), 161.9 (C-2'), 103.7 (C-3'), 163.5 (C-4'), 107.9 (C-5'), 132.4 (C-6'), 24.9 (C-11), 122.8 (C-12), 132.7 (C-13), 25.9 (C-14), 17.6 (C-15)。以上数据与文献^[26]对照后基本一致, 故鉴定为 albanin A。

3 CatK 抑制活性筛选

采用荧光比色法对所有化合物进行了抑制 CatK 活性筛选, 实验流程见本课题组以前的研究^[27]。

References

- [1] Li SZ. Compendium of Materia Medica (本草纲目) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1975: 2096–2097.
- [2] Jia MR, Zhang Y. Chinese National Medicine Dictionary (中国民族药辞典) [M]. Beijing: China Medical Science Press of, 2015: 88.
- [3] Nomura T, Hano Y, Aida M, et al. Artonins A and B, two new prenylflavonoids from the root bark of *Artocarpus heterophyllus* L. [J]. Heterocycles, 1989, 29: 1447–1453.
- [4] Yu MH, Zhao T, Yan GR, et al. New isoprenylated flavones and stilbene derivative from *Artocarpus hypargyreus* [J]. Chem Biodivers, 2012, 9: 394–402.
- [5] Di X, Wang S, Wang B, et al. New phenolic compounds from the twigs of *Artocarpus heterophyllus* [J]. Chin Chem Lett, 2017, 7: 24–28.
- [6] Zheng ZP, Xu Y, Qin C, et al. Characterization of antiproliferative activity constituents from *Artocarpus heterophyllus* [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62: 5519–5527.
- [7] Wei BL, Weng JR, Chiu PH, et al. Antiinflammatory flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* and *Artocarpus communis* [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53: 3867–3871.
- [8] Ko FN, Cheng ZJ, Lin CN, et al. Scavenger and antioxidant properties of prenylflavones isolated from *Artocarpus heterophyllus* [J]. Free Radical Biol Med, 1998, 25: 160–168.
- [9] Ren G, Peng JB, Liu AH, et al. Structure elucidation and NMR assignments of two new flavanones from the roots of *Artocarpus heterophyllus* [J]. Magn Reson Chem, 2015, 53:

- 872–874.
- [10] Nguyen NT, Nguyen MH, Nguyen HX, et al. Tyrosinase inhibitors from the wood of *Artocarpus heterophyllus* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 1951–1955.
- [11] Mukherjee K, Chattopadhyay N. Pharmacological inhibition of cathepsin K: a promising novel approach for postmenopausal osteoporosis therapy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 117: 10–19.
- [12] Chapurlat R. Cathepsin K inhibitors and antisclerostin antibodies. The next treatments for osteoporosis [J]. *Joint Bone Spine*, 2016, 83: 254–256.
- [13] Yuan WJ, Yuan JB, Peng JB, et al. Flavonoids from the roots of *Artocarpus heterophyllus* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 117: 133–137.
- [14] Zhai XX, Xiao CY, Jiang W, et al. Isoprenylatedphenolics from roots of *Artocarpus heterophyllus* [J]. *Nat Prod Comm*, 2017, 12: 921–924.
- [15] Jia SS, Liu D, Zheng XP, et al. Ten prenylated flavonoids were isolated from liquorice [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1993, 28: 28–31.
- [16] Huang CS, Liu HX, Shi JC, et al. Total syntheses of 5,7-dihydroxy-3-isopentenylflavone and 5-hydroxy-3-isopentenylflavone natural compounds [J]. *Chem J Chin Univ (高等学校化学学报)*, 2012, 33: 1978–1983.
- [17] Rao AVR, Varadan M, Venkataraman K. Colouring matters of the wood of *Artocarpus heterophyllus*: Part VI – cycloheterophyllin, a flavone linked to three isoprenoid groups [J]. *Indian J Chem*, 1971, 9: 7–13.
- [18] Nomura T, Hano Y, Aida M, et al. Artonins A and B, two new prenylflavones from the root bark of *Artocarpus heterophyllus* L. [J]. *Heterocycles*, 1989, 29: 1447–1453.
- [19] Ko HH, Lu YH, Yang SZ, et al. Cytotoxic prenylflavonoids from *Artocarpus elasticus* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 1692–1695.
- [20] Syah YM, Achmad SA, Ghisalberti EL, et al. Artoindonesianins Q–T, four isoprenylated flavones from *Artocarpus champeden* Spreng. (Moraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2002, 34: 949–953.
- [21] Nomura T, Hano Y, Matsumoto Y, et al. Cudraflavones C and D, two new prenylflavones from the root bark of *Cudrania tricuspidata* (Carr.) Bur. [J]. *Heterocycles*, 1990, 31: 1339–1344.
- [22] Lin CN, Lu CM, Huang PL. Flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39: 1447–1451.
- [23] Fukai T, Hano Y, Hirakura K, et al. Structures of a novel 2-arylbenzofuran derivative and two flavone derivatives from the cultivated mulberry tree (*Morus lhou* Koidz.) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33: 4288–4295.
- [24] Abegaz BM, Ngadjui BT, Dongo E, et al. Prenylatedchalcones and flavones from the leaves of *Dorstenia kameruniana* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49: 1147–1150.
- [25] Monache GD, Scurria R, Vitali A, et al. Two isoflavones and a flavone from the fruits of *Maclura pomifera* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 37: 893–898.
- [26] Ren G, Xiang HY, Hu ZC, et al. Chemical constituents from the root bark of *Artocarpus styracifolius* Pierre [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2013, 22: 1700–1703.
- [27] Lin QH, Yuan JB, Ma ZL, et al. Isoprenylated flavonoids from roots of *Artocarpus styracifolius* [J]. *Nat Prod Comm*, 2016, 11: 1843–1846.