

肉桂叶化学成分研究

张亚伦¹,朱研洁¹,代向阳¹,
王小兰¹,郝志友¹,孙彦君¹,冯卫生^{1,2*},陈辉^{1,2*}

¹河南中医药大学药学院;²呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心,郑州 450046

摘要:为研究肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)叶的化学成分,采用大孔树脂、ODS、硅胶柱色谱及半制备高效液相等色谱分离技术对肉桂叶正丁醇萃取部位进行分离纯化。共从中分离得到8个化合物,根据其理化性质及波谱数据进行结构鉴定,分别为(7*S*,8*S*)-4,9,7'-trihydroxy-3,3',5'-trimethoxy-8-*O*-4'-neolignan 7-*O*- β -*D*-glucopyranoside (**1**)、蚱蜢酮(**2**)、柑橘苷 A(**3**)、loliolide- β -*D*-glucopyranoside (**4**)、methyl dihydromelilotoside (**5**)、methyl 2-phenylpropanoate-2-*O*- β -*D*-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-glucopyranoside (**6**)、2,3-dihydroxy-1-(4-hydroxyl-3,5-dimethoxyphenyl)-1-propanone (**7**)、4-*O*-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-dihydroconiferyl alcohol (**8**)。化合物**1**为新的苯丙素葡萄糖苷,化合物**3**~**5**、**7**、**8**为首次从该植物中分离得到。采用 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型对化合物**1**~**8**进行体外降血糖活性筛选,结果显示,在 10.0 μ mol/L 浓度下,化合物**2**、**3**、**7**和**8**可以增加胰岛素抵抗 HepG2 细胞的葡萄糖消耗量。

关键词:肉桂叶;化学成分;酚苷类;降血糖活性

中图分类号:R284.2

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)7-1142-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.7.005

Chemical constituents from the leaves of *Cinnamomum cassia*

ZHANG Ya-lun¹, ZHU Yan-jie¹, DAI Xiang-yang¹,
WANG Xiao-lan¹, HAO Zhi-you¹, SUN Yan-jun¹, FENG Wei-sheng^{1,2*}, CHEN Hui^{1,2*}

¹School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine; ²Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Disease by Henan & Education Ministry of China, Zhengzhou 450046, China

Abstract: This study aims to investigate the chemical constituents of the leaves of *Cinnamomum cassia*. The extract of the leaves of *C. cassia* was separated and purified utilizing chromatographic techniques including macroporous resin, ODS, silica gel column chromatography and semi-preparative high performance liquid phase. Eight compounds were isolated from the n-butanol fraction of the leaves of *C. cassia*, and their structures were identified as (7*S*,8*S*)-4,9,7'-trihydroxy-3,3',5'-trimethoxy-8-*O*-4'-neolignan 7-*O*- β -*D*-glucopyranoside (**1**), grasshopper ketone (**2**), citroside A (**3**), loliolide- β -*D*-glucopyranoside (**4**), methyl dihydromelilotoside (**5**), methyl 2-phenylpropanoate-2-*O*- β -*D*-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-glucopyranoside (**6**), 2,3-dihydroxy-1-(4-hydroxyl-3,5-dimethoxyphenyl)-1-propanone (**7**), 4-*O*-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-dihydroconiferyl alcohol (**8**). Among them, compound **1** is a new phenylpropanoid glucoside, and compounds **3**~**5**, **7**, and **8** were isolated from the plant for the first time. Compounds **2**, **3**, **7** and **8** could significantly increase the glucose consumption in insulin-resistant HepG2 cells at a concentration of 10.0 mol/L.

Key words: leaves of *Cinnamomum cassia*; chemical constituents; phenolic glycosides; hypoglycemic activity

肉桂(*Cinnamomum cassia*)为樟科(Lauraceae)樟属植物,又名玉桂、牡桂等,为热带、南亚热带常绿

乔木,广泛分布我国广东、广西、福建等地区^[1]。肉桂的皮和枝为我国传统中药,具有温通经脉、发汗解肌、温补阳气、散寒止痛等功效,常用于治疗风寒感冒、寒凝血滞诸血症、痰饮、蓄水证等病症^[2]。肉桂叶为肉桂的干燥树叶,不仅具有食用价值和经济价值,而且常作为一种民间中药广泛使用,临床上常以桂龙药膏、肠胃散等用药。药理研究表明肉桂叶具

收稿日期:2024-01-05

接受日期:2024-05-11

基金项目:国家自然科学基金面上项目(22177027);河南省高校科技创新团队支持计划(24IRTSTHN039);河南省科技研发计划联合基金(优势学科培育类)(232301420067)

*通信作者 E-mail:fwsh@hactcm.edu.cn, chenhuixy@hactcm.edu.cn

有抗菌、抗氧化、免疫调节、降血糖等作用^[3-7]。目前对肉桂的化学成分研究多集中于桂皮,对肉桂叶研究相对较少,且多以挥发油和二萜类化学成分为主^[6-7]。为进一步阐明肉桂不同药用部位的药效物质基础,提高肉桂叶资源利用率,本实验研究了肉桂叶95%乙醇提取物正丁醇萃取部位的化学成分,并进行体外降糖活性筛选,为肉桂叶资源的开发利用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料

核磁共振仪(Bruker AVANCE III型500 MHz, Bruker公司);气相色谱仪(FinniganTSQ7000型,美国Finnigan公司),配FID检测器、DB-5毛细管柱(30 m × 0.25 mm × 0.25 μm);质谱仪(Bruker maxis HD型, Bruker公司);红外光谱仪(Thermo Nicolet IS10型,美国热电公司);制备型HPLC(LC 52型,赛谱锐思北京科技有限公司)。

柱色谱硅胶(200~300目,青岛海洋化工厂);Sephadex LH-20(Pharmacia Biotech公司);ODS(日本YMC有限公司);MCI;大孔树脂D101;甲醇(色谱纯,天津市四友精细化学品有限公司);HepG2细胞(武汉梓杉生物技术有限公司);DMEM高糖培养基(批号:2305004,索莱宝);胎牛血清(批号:23010701,四季青);CCK-8细胞活力检测试剂(批号:70101000,北京兰杰柯科技有限公司);葡萄糖含量检测试剂盒(批号:ER010Z6Z7069,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);人重组胰岛素(批号:314L032,索莱宝);二甲双胍盐酸盐(批号:12212084,上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。

肉桂叶于2019年10月采集于云南省德宏州瑞丽市勐秀乡勐秀山,经河南中医药大学药学院陈随清教授鉴定为樟科樟属植物肉桂(*Cinnamomum cassia*)的叶,标本(标本号20190513)存放于河南中医药大学中药化学实验室。

1.2 提取与分离

干燥的肉桂叶(50 kg)回流提取(95%乙醇,提取3次),合并提取液并减压浓缩,得到浸膏6.4 kg。用水溶解后,进行萃取,最终得到石油醚部位1200 g、乙酸乙酯部位720 g、正丁醇部位1900 g。

正丁醇部位经大孔吸附树脂柱色谱(乙醇:水,0:100→95:5)梯度洗脱,得6个组分(Fr. 1~Fr. 6)。其中Fr. 3组分经MCI柱色谱(甲醇:水,5:95→50:50)梯度洗脱,得到6个组分(Fr. 3-1~Fr. 3-6)。Fr.

3-2经硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇,50:1→0:1)梯度洗脱,经硅胶薄层检识合并为14个组分(Fr. 3-2-1~Fr. 3-2-14)。Fr. 3-2-2经半制备液相分离,得化合物2(甲醇:水,30:70, $t_R = 19$ min, 16.2 mg)。Fr. 3-2-7经半制备高效液相分离,得化合物1(甲醇:水,35:65, $t_R = 26$ min, 3.9 mg)。Fr. 3-1经硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇,50:1→0:100)梯度洗脱,合并为7个组分(Fr. 3-1-1~Fr. 3-1-7)。Fr. 3-1-3经ODS中压柱色谱(甲醇:水,5:95→100:0)梯度洗脱,得12个组分(Fr. 3-1-3-1~Fr. 3-1-3-12)。Fr. 3-1-3-3继续使用硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇,50:1→0:100)梯度洗脱,再经制备型HPLC分离,得化合物5(甲醇:水,50:50, $t_R = 15$ min, 42.0 mg)。Fr. 3-1-3-9经硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇,50:1→0:100)梯度洗脱,合并为10个组分(Fr. 3-1-3-9-1~Fr. 3-1-3-9-10)。组分Fr. 3-1-3-9-7经ODS柱色谱(甲醇:水,25:75→100:0)梯度洗脱,得到Fr. 3-1-3-9-7-1~Fr. 3-1-3-9-7-8,得到8个组分。组分Fr. 3-1-3-9-7-3经制备型HPLC分离,得到化合物3(甲醇:水,26:74, $t_R = 16$ min, 18.0 mg), Fr. 3-1-3-9-7-8经制备型HPLC分离,得化合物4(甲醇:水,30:70, $t_R = 25$ min, 3.1 mg), Fr. 3-1-3-9-7-6经制备型HPLC分离,得化合物6(乙腈:水,14:86, $t_R = 21$ min, 16.0 mg)。Fr. 3-1-2经硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇,100:0→0:100)梯度洗脱,得9个组分(Fr. 3-1-2-1~Fr. 3-1-2-9)。组分Fr. 3-1-2-4经制备型HPLC分离,得化合物7(甲醇:水,32:68, $t_R = 14$ min, 26.0 mg), Fr. 3-1-2-6经制备型HPLC分离,得化合物8(甲醇:水,30:70, $t_R = 23$ min, 2.8 mg)。

1.3 化合物1的酸水解及糖的鉴定

参考文献方法^[8]对化合物1进行酸水解及糖的鉴定。将化合物1(1.5 mg)溶解在2.0 mol/L的5 mL盐酸中,90℃加热2 h。将水解产物浓缩干燥后,乙酸乙酯萃取。水相浓缩干燥得糖部分,分别加入1 mL吡啶,2 mg L-半胱氨酸乙酯盐酸盐,60℃反应1 h,再加入0.2 mL三甲基硅咪唑,反应0.5 h。水相部分经正己烷萃取,并进行气相色谱仪分析,通过和D-葡萄糖($t_R = 19.6$ min)及L-葡萄糖($t_R = 17.3$ min)的衍生物保留时间进行比较,鉴定该化合物糖基部分为D-葡萄糖($t_R = 19.8$ min)。

1.4 CCK-8法检测化合物对HepG2细胞活力的影响

采用CCK-8法检测化合物对HepG2细胞活力

的影响^[8]。实验过程简述如下:将 HepG2 细胞接种于 96 孔板,于 CO₂ 培养箱中,采用 DMEM 培养液培养 4 h。待细胞贴壁后,弃去原培养液,加入无血清培养液,培养 24 h。同步化后,弃去原培养液,加入配制好的药物 100 μL (10 μmol/L),同时设置不含药物、含培养液和细胞的对照组,干预 24 h。24 h 后弃去原培养液,加含 10% CCK-8 的培养液 100 μL,设置空白组(不含细胞,只含 10% CCK-8 的培养液),孵育 1 h 后,用酶标仪检测其在 450 nm 处的吸光度值。实验每组设置 6 个复孔,根据吸光度值计算各组细胞相对活性,实验重复 3 次。

1.5 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型的建立和葡萄糖消耗量的检测

参考文献方法^[8]建立 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型。造模成功后,设空白组、正常对照组、模型组、阳性药二甲双胍组和各化合物组。阳性药二甲双胍组和各化合物组均加入 10 μmol/L 的含药培养基。药物干预 24 h 后,再加含 100 nmol/L 胰岛素培养 30 min,干预结束后吸取各孔上清,用于葡萄糖检测。葡萄糖含量采用葡萄糖测定试剂盒检测。实验每组设置 6 个复孔,依据公式计算葡萄糖消耗量,实验重复 3 次。

2 实验结果

2.1 结构鉴定

化合物 1 白色固体,易溶于甲醇;紫外 254 nm 下有较弱暗斑,10% 硫酸乙醇喷雾加热呈紫红色。HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 565. 191 0 [M + Na]⁺ (计算值 C₃₀H₃₄O₁₅Na, 565. 189 7),结合 NMR 数据确定分子式为 C₂₅H₃₄O₁₃; [α]_D²⁰-14. 3 (c 0.02, CH₃OH)。IR 光谱显示该化合物具有游离羟基(3 395 cm⁻¹)、苯环(1 594, 1 517 cm⁻¹)等官能团;紫外光谱在 204 nm 处显示有最大吸收。化合物 1 的 ¹H NMR (见表 1) 谱中芳香区显示 1 组苯环上的 ABX 系统特征氢信号 δ_H 7. 11 (1H, d, J = 1. 7 Hz, H-2), 6. 95 (1H, dd, J = 8. 1, 1. 7 Hz, H-6), 6. 77 (1H, d, J = 8. 1 Hz, H-5) 和 1 组对称的苯环氢信号 δ_H 6. 75 (2H, s, H-2', 6')。高场区显示 2 个连氧次甲基氢信号 δ_H 5. 16 (1H, d, J = 6. 7 Hz, H-7), 4. 30 (1H, dd, J = 6. 7, 3. 5 Hz, H-8); 2 个亚甲基氢信号 δ_H 4. 56 (2H, s, H-7'), 3. 61 (1H, m, H-9), 3. 21 (1H, m, H-9); 3 个甲氧基氢信号 δ_H 3. 89 (6H, s, 3', 5'-OCH₃), 3. 87 (3H, s, 3-OCH₃) 以及 1 组葡萄糖基氢信号 δ_H 4. 61 ~ 3. 21 (7H)。结合文献^[8-12], 对于 α 构

型的葡萄糖基,其异头氢的化学位移约在 δ_H 4. 80 ~ 5. 70, 偶合常数为 0 ~ 4 Hz; 对于 β 构型的葡萄糖基,其异头氢的化学位移约在 δ_H 4. 20 ~ 4. 80, 偶合常数为 6 ~ 8 Hz。根据化合物 1 的异头氢的化学位移和偶合常数 [δ_H 4. 61 (1H, d, J = 7. 7 Hz, H-1'')], 确定其葡萄糖基为 β-葡萄糖。¹³C NMR 显示有 25 个碳原子,结合 HSQC 谱分析,显示 12 个芳香碳信号, 2 个次甲基碳信号 (δ_C 86. 9, 82. 2), 2 个亚甲基碳信号 (δ_C 65. 1, 61. 1), 3 个甲氧基碳信号 (δ_C 56. 6, 56. 6, 56. 4) 以及 1 组葡萄糖碳信号 (δ_C 105. 2, 78. 0, 77. 8, 75. 6, 71. 4, 62. 5)。对化合物 1 进行酸水解和衍生化的气相色谱分析,确定其葡萄糖基为 D-葡萄糖。综合以上信息,推测化合物 1 为苯丙素葡萄糖苷类化合物。

化合物 1 的 ¹H-¹H COSY 谱中显示 H-7 与 H-8 相关, H-8 与 H-9 相关 (见图 1), 表明存在 1 个 -CH-CH-CH₂OH 片段。HMBC 谱中 H-7 (δ_H 5. 16) 与 C-2

表 1 化合物 1 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 波谱数据 (500 和 125 MHz, CD₃OD)

Table 1 ¹H NMR and ¹³C NMR data of compound 1 (500 and 125 MHz, CD₃OD)

No.	δ _H	δ _C
1	-	131. 9
2	7. 11 (1H, d, J = 1. 7 Hz)	112. 5
3	-	148. 5
4	-	147. 2
5	6. 77 (1H, d, J = 8. 1 Hz)	115. 6
6	6. 95 (1H, dd, J = 8. 1, 1. 7 Hz)	121. 3
7	5. 16 (1H, d, J = 6. 7 Hz)	82. 2
8	4. 30 (1H, dd, J = 6. 7, 3. 5 Hz)	86. 9
9	3. 61 (1H, m), 3. 21 (1H, m)	61. 1
1'	-	139. 5
2', 6'	6. 75 (2H, s)	105. 0
3', 5'	-	154. 4
4'	-	135. 4
7'	4. 58 (2H, s)	65. 1
1''	4. 61 (1H, d, J = 7. 7 Hz)	105. 2
2''	3. 35 (1H, m)	75. 6
3''	3. 35 (1H, m)	77. 8
4''	3. 36 (1H, m)	71. 4
5''	3. 21 (1H, m)	78. 0
6''	3. 76 (1H, dd, J = 12. 0, 2. 3 Hz), 3. 61 (1H, m)	62. 5
3', 5'-OCH ₃	3. 89 (6H, s)	56. 6
3-OCH ₃	3. 87 (3H, s)	56. 4

(δ_C 112.5)、C-6(δ_C 121.3)和 C-9(δ_C 61.1)相关,3-Ome(δ_H 3.87)与 C-3(δ_C 148.5)相关,表明存在1个4-羟基-3-甲氧基-苯基丙三醇的片段(片段A)(见图1);H-7'(δ_H 4.56)与 C-2',6'(δ_C 105.0)相关,3',5'-Ome(δ_H 3.89)与 C-3',C-5'相关,表明存在3,5-二甲氧基-4-羟基苯基甲醇片段(片段B)。此外,HMBC谱中H-8(δ_H 4.30)与 C-4'(δ_C 135.4)相关,表明片段A与片段B通过8-O-4'相连;H-1''(δ_H 4.61)与 C-7(δ_C 82.2)的 HMBC 相关,确定了葡萄糖基连接在 C-7 位上。丙三醇单元 C-7 和 C-8 的相对构型可通过 H-7 和 H-8 之间的偶合常数($J_{H-7,H-8}$)确定^[13-15],若 $J_{H-7,H-8}$ 有较大的偶合常数时(大于 6.0 Hz)为苏式构型(*threo*),有较小的偶合常数时(小于 6.0 Hz)为赤式构型(*erythro*)。化合物 1 中 H-7 和 H-8 的偶合常数为 $J = 6.7$ Hz,表明 C-7、C-8 的相对构型为苏式构型,结合 CD 谱中 220 ~ 240 nm 处正的 Cotton 效应(见图 2),确定 C-7 和 C-8 均为 *S* 构^[16-19]型。综上所述,该化合物确定为(7*S*,8*S*)-4,9,7'-trihydroxy-3,3',5'-trimethoxy-8-*O*-4'-neolignan 7-*O*- β -D-glucopyranoside。经 SciFinder 检索,确定化合物 1 为新的苯丙素葡萄糖苷,结构见图 3。化合物 1 的详细结构鉴定数据原始图谱可从本刊官网免费下载(www.trcw.ac.cn)。

化合物 2 白色粉末;ESI-MS; m/z 247 [$M + Na$]⁺,分子式为 $C_{13}H_{20}O_3$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 5.84 (1H, s, H-8), 4.23 (1H, m, H-3), 2.23 (1H, m, H-4), 2.21 (3H, s, H-10), 1.93 (1H, m, H-2), 1.43 (1H, m, H-2), 1.40 (6H, s, H-12, 13),

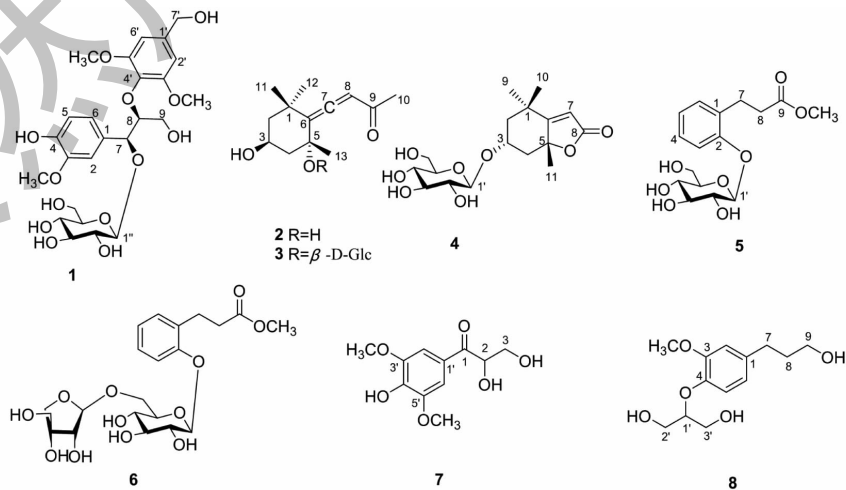


图 3 化合物 1~8 的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of compounds 1-8

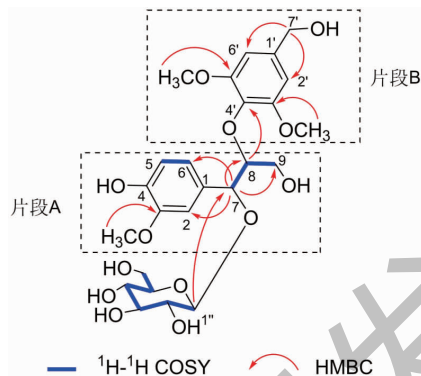


图 1 化合物 1 的关键 1H - 1H COSY、HMBC 相关

Fig. 1 Key 1H - 1H COSY and HMBC correlations of compound 1

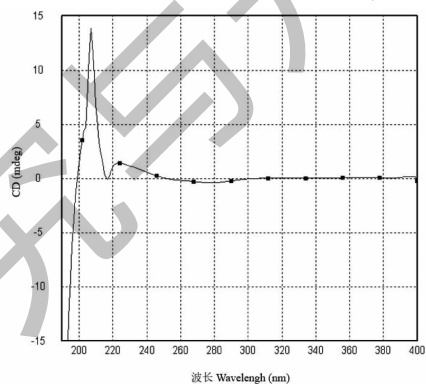


图 2 化合物 1 的 ECD 图

Fig. 2 ECD spectroscopic data of compound 1

1.36 (1H, m, H-4), 1.17 (3H, s, H-11); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 37.0 (C-1), 49.9 (C-2), 64.4 (C-3), 49.7 (C-4), 72.5 (C-5), 120.0 (C-6), 211.6 (C-7), 101.1 (C-8), 200.8 (C-9), 26.5 (C-10), 29.3

(C-11), 32.2 (C-12), 30.8 (C-13)。以上数据与已知化合物对比^[20]基本一致,故确定化合物**2**为蚱蜢酮。

化合物 3 白色粉末;ESI-MS: m/z 409 [M + Na]⁺, 分子式为 C₁₉H₃₀O₈; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 5.91 (1H, s, H-8), 4.54 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1'), 4.34 (1H, m, H-3), 2.50 (1H, m, H-4), 2.21 (3H, s, H-10), 1.93 (1H, m, H-2), 1.49 (3H, s, H-12), 1.38 (3H, s, H-13), 1.36 (1H, m, H-2), 1.35 (1H, m, H-4), 1.17 (3H, s, H-11); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 37.0 (C-1), 49.3 (C-2), 63.8 (C-3), 48.0 (C-4), 78.7 (C-5), 119.1 (C-6), 212.8 (C-7), 101.3 (C-8), 200.7 (C-9), 26.7 (C-10), 32.5 (C-11), 26.6 (C-12), 30.0 (C-13), 98.6 (C-1'), 75.2 (C-2'), 78.5 (C-3'), 71.7 (C-4'), 77.8 (C-5'), 62.8 (C-6')。以上数据与已知化合物^[21]对比基本一致,故确定化合物**3**为柑橘苷A。

化合物 4 无色油状物;ESI-MS: m/z 381 [M + Na]⁺, 分子式为 C₁₇H₂₆O₈; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 5.76 (1H, s, H-7), 4.40 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1'), 4.32 (1H, m, H-3), 2.68 (1H, dd, J = 13.7, 2.0 Hz, H-4), 2.24 (1H, dd, J = 14.3, 2.5 Hz, H-2), 1.78 (3H, s, H-11), 1.68 (1H, dd, J = 13.7, 4.0 Hz, H-4), 1.58 (1H, dd, J = 14.3, 4.0 Hz, H-2), 1.46 (3H, s, H-9), 1.29 (3H, s, H-10); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 37.1 (C-1), 46.9 (C-2), 74.2 (C-3), 43.0 (C-4), 88.9 (C-5), 185.7 (C-6), 113.1 (C-7), 174.4 (C-8), 26.7 (C-9), 30.9 (C-10), 27.2 (C-11), 103.0 (C-1'), 75.3 (C-2'), 78.0 (C-3'), 71.7 (C-4'), 78.5 (C-5'), 62.8 (C-6')。以上数据与已知化合物^[22]对比基本一致,故确定化合物**4**为 loliolide- β -D-glucopyranoside。

化合物 5 白色粉末;ESI-MS: m/z 343 [M + H]⁺, 分子式为 C₂₆H₂₂O₈; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.17 (1H, dd, J = 8.5, 1.0 Hz, H-3), 7.16 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, H-4), 7.15 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-6), 6.91 (1H, ddd, J = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, H-5), 4.92 (1H, d, J = 7.6 Hz, H-1'), 3.65 (3H, s, 9-OCH₃), 2.99 (2H, m, H-7), 2.67 (2H, m, H-8); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 131.2 (C-1), 157.0 (C-2), 116.3 (C-3), 128.8 (C-4), 123.3 (C-5), 131.0 (C-6), 26.9 (C-7), 35.2 (C-8), 175.9 (C-9), 52.0 (9-OCH₃), 102.6 (C-1'), 74.9 (C-2'),

78.2 (C-3'), 71.3 (C-4'), 78.1 (C-5'), 62.5 (C-6')。以上数据与已知化合物^[23]对比,故确定化合物**5**为 methyl dihydromelilotoside。

化合物 6 白色粉末;ESI-MS: m/z 497 [M + Na]⁺, 分子式为 C₂₁H₃₀O₁₂; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.20 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz, H-3), 7.17 (1H, ddd, J = 8.1, 7.9, 1.9 Hz, H-4), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz, H-6), 6.96 (1H, ddd, J = 7.9, 7.9, 1.2 Hz, H-5), 4.99 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-1'), 4.88 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1'), 3.65 (3H, s, -OCH₃), 3.00 (2H, m, H-7), 2.68 (2H, t, J = 7.7 Hz, H-8); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 131.3 (C-1), 157.0 (C-2), 116.6 (C-3), 128.9 (C-4), 123.5 (C-5), 130.9 (C-6), 26.9 (C-7), 35.3 (C-8), 175.9 (C-9), 52.0 (9-OCH₃), 102.8 (C-1'), 75.0 (C-2'), 78.2 (C-3'), 71.6 (C-4'), 77.0 (C-5'), 68.8 (C-6'), 110.0 (C-1''), 78.0 (C-2''), 80.2 (C-3'''), 75.0 (C-4''), 65.6 (C-5'')。以上数据与已知化合物^[24]对比基本一致,故确定化合物**6**为 methyl 2-phenylpropanoate-2-O- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 6)-O- β -D-glucopyranoside。

化合物 7 黄色油状物;ESI-MS: m/z 265 [M + Na]⁺, 分子式为 C₁₁H₁₄O₆; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.35 (2H, s, H-2', 6'), 5.14 (1H, dd, J = 5.0, 4.0 Hz, H-2), 3.92 (6H, s, 3', 5'-OCH₃), 3.88 (1H, dd, J = 11.7, 4.0 Hz, H-3), 3.76 (1H, dd, J = 11.7, 5.0 Hz, H-3); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 199.7 (C-1), 75.6 (C-2), 66.2 (C-3), 126.8 (C-1'), 107.7 (C-2', 6'), 149.1 (C-3', 5'), 143.0 (C-4'), 56.9 (3', 5'-OCH₃)。以上数据与已知化合物^[25]对比基本一致,故确定化合物**7**为 2,3-dihydroxy-1-(4-hydroxyl-3,5-dimethoxyphenyl)-1-propanone。

化合物 8 无色油状物;ESI-MS: m/z 279 [M + Na]⁺, 分子式为 C₁₃H₂₀O₅; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5), 6.87 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-2), 6.75 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz, H-6), 4.17 (1H, m, H-2'), 3.85 (3H, s, 3-OCH₃), 3.76 (4H, m, H-1', 3'), 3.58 (2H, t, J = 6.5 Hz, H-9), 2.65 (2H, t, J = 7.7 Hz, H-7), 1.83 (2H, m, H-8); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 138.2 (C-1), 114.0 (C-2), 151.9 (C-3), 146.8 (C-4), 119.6 (C-5), 121.8 (C-6), 32.7 (C-7), 35.6 (C-8), 62.2 (C-9), 56.4 (3-OCH₃), 62.0 (C-1', 3'), 83.2 (C-

2')。以上数据与已知化合物^[26]对比基本一致,故确定化合物**8**为4-*O*-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-dihydroconiferyl alcohol。

2.2 化合物对胰岛素抵抗 HepG2 细胞葡萄糖消耗量的影响

采用 CCK-8 法检测化合物对 HepG2 细胞活力,结果显示,化合物**8**对 HepG2 细胞的存活率为 86.49%,其余化合物对 HepG2 细胞存活率均在 90%以上;采用胰岛素抵抗 HepG2 细胞模型对化合物**1~8**进行降糖活性测试,结果表明,化合物**2、3、7**和**8**在 10.0 μmol/L 浓度下能够增加胰岛素抵抗 HepG2 细胞的葡萄糖消耗量($P < 0.05$,见图 4)。

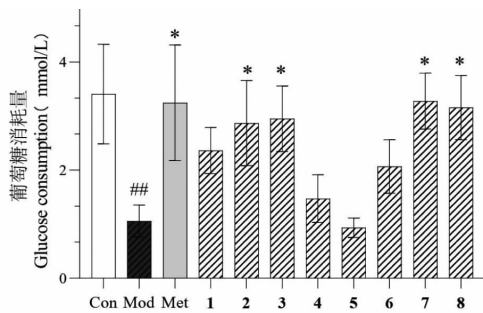


图 4 化合物对胰岛素抵抗 HepG2 细胞葡萄糖消耗量影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Glucose consumption of insulin-resistant HepG2

cells treated with different compounds ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

注: Con; 正常对照组; Mod; 模型组; Met; 二甲双胍。与对照组比较, ### $P < 0.01$; 与模型组对照, * $P < 0.05$ 。Note: Con: Normal control group; Mod: Model group; Met: Metformin. Compared with Con, ### $P < 0.01$; Compared with Mod, * $P < 0.05$.

3 结论

肉桂皮一般作为肉桂的重要药用部位被广泛应用于临床,在治疗糖尿病方面具有重要的应用价值^[27,28],但由于其生长周期缓慢,不可再生性,限制了进一步的研究与开发。肉桂叶常年可采摘,再生量大,具有较好的资源开发前景。本实验研究了肉桂叶正丁醇萃取部位的化学成分,从中分离得到 8 个化合物,包括 1 个新的苯丙素苷类,其中 5 个化合物为首次从肉桂叶中分离得到,并考查了这些化合物对胰岛素抵抗 HepG2 细胞葡萄糖消耗量的影响,结果显示化合物**2、3、7、8**可显著增加 HepG2 细胞模型的葡萄糖消耗量,提示具有一定的降糖活性。化合物**2**和**3**为具有连烯结构片段的环香叶烷型倍半萜。新近,我们报道了枸杞子中 1 个新的连烯环香叶烷型单萜,并发现其对胰岛素抵抗 HepG2 细胞

模型亦具有显著的活性^[8],以上结果提示具有连烯结构的环香叶烷型单萜在降糖方面具有潜在的深入研究价值。目前有关肉桂叶的降糖活性研究已有相关文献报道^[29],但尚未见单体化合物的相关研究。因此,本研究不仅丰富了肉桂叶的化学成分结构类型,同时也为后续深入研究肉桂叶的活性物质以及新型降糖先导化合物的研究提供了参考依据。

参考文献

- 1 Chinese Flora Editing Committee. Flora of China(中国植物志)[M]. Beijing: Science Press, 1982, 31: 160.
- 2 Shen MT, Bai DN, Wang QW, et al. Research progress on anti-inflammatory mechanism of *Cinnamomum cassia* and its active components[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2022, 53: 3218-3225.
- 3 Li GQ, Lu SZ, Jiang Y. Morphology of oil cells in *Cinnamomum cassia* leaves with different growth stages and components of essential oil[J]. Guangxi Forest Sci(广西林业科学), 2016, 45: 85-88.
- 4 Zhang ZH, Tong YQ, Huang GZ, et al. Research progress on chemical components and pharmacological activities of *Cinnamomum cassia* leaves[J]. Guangzhou Chem Ind(广州化工), 2019, 47: 20-22.
- 5 Wu RQ. Extraction of non-volatile bioactive compounds from *Cinnamomum cassia* leaf and their biological activities[D]. Guangzhou: South China University of Technology(华南理工大学), 2021.
- 6 Zhou L. Studies on the chemical constituents and immunomodulatory activities of the leaves of *Cinnamomum cassia*[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology(华中科技大学), 2016.
- 7 Zeng JF, Xue YB, Shu PH, et al. Diterpenoids with immunosuppressive activities from *Cinnamomum cassia*[J]. J Nat Prod, 2014, 77: 1948-1954.
- 8 Zhang WJ, Fan YX, Hu MY, et al. A new cyclogeraniene monoterpenoid from the fruits of *Lycium barbarum*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2022, 53: 6653-6659.
- 9 Huang HB, Yao YL, He ZX, et al. Antimalarial β -carboline and indolactam alkaloids from *Marinactinospora thermotolerans*, a deep sea isolate[J]. J Nat Prod, 2011, 74: 2122-2127.
- 10 Ye MY, Lyu JH, Dong J, et al. A new phenolic glycoside from the fungus *Aureobasidium pullulans*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2023, 35: 966-972.
- 11 Xu F, Zhou CX, Mo JX, et al. A new phenylethanol glycoside from *Baphicacanthis Cusiae* Rhizoma et Radix[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2021, 46: 4749-4756.

- 12 Wang P, Yang BY, Xiao HB, et al. Chemical constituents in active fraction from *Euonymus alatus* with anti-myocardial ischemic effect[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2008, 39:965-967.
- 13 He ZD, Ma CY, Tan GT, et al. Rourinoside and rouremin, antimalarial constituents from *Rourea minor*[J]. Phytochemistry, 2006, 67:1378-1384.
- 14 Cai WH, Matsunami K, Otsuka H, et al. Lignan and neolignan glucosides, and tachioside 2'-O-4''-O-methylgallate from the leaves of *Glochidion rubrum*[J]. Chin J Nat Med, 2009, 63:408-414.
- 15 MATSUDA N, KIKUCHI M. Studies on the constituents of *Lonicera* species. X. neolignan glycosides from the leaves of *Lonicera gracilipes* var. *glandulosa* MAXIM[J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44:1676-1679.
- 16 Xiong L, Zhu CG, Li YR, et al. Lignans and neolignans from *Sinocalamus affinis* and their absolute configurations [J]. J Nat Prod, 2011, 74:1188-1200.
- 17 Peng F, Xiong L, He YL, et al. 8-O-4' Neolignans from the fruits of *Leonurus japonicus*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2021, 33:1320-1325.
- 18 Huang XX, Zhou CC, Li LZ, et al. The cytotoxicity of 8-O-4' neolignans from the seeds of *Crataegus pinnatifida* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23:5599-5604.
- 19 Jia ZL, Tian WJ, Yang RJ, et al. Lignans from *Agrimonia pilosa*[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2022, 47:2982-2988.
- 20 Kuang HX, Yang BY, Xia YG, et al. Chemical constituents from the flower of *Datura metel* L. [J]. Arch Pharmacol Res, 2008, 31:1094-1097.
- 21 Guo R, Wang YH, Shi YN, et al. Chemical constituents from the stems of *Dipteronia dyeriana* Henry [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2012, 24:1007-1013.
- 22 Zhang Y, Nakamura S, Pongpiriyadacha Y, et al. Absolute structures of new megastigmane glycosides, foliasalaciosides E1, E2, E3, F, G, H, and I from the leaves of *Salacia chinensis*[J]. Chem Pharm Bull, 2008, 56:547-553.
- 23 Ngoc TM, Lee I, Ha DT, et al. Tyrosinase-inhibitory constituents from the twigs of *Cinnamomum cassia* [J]. J Nat Prod, 2009, 72:1205-1208.
- 24 Zeng JF, Xue YB, Lai YJ, et al. A new phenolic glycoside from the barks of *Cinnamomum cassia* [J]. Molecules, 2014, 19:17727-17734.
- 25 Su DM, Tang WZ, Yu SS, et al. Water-soluble constituents from roots of *Capparis tenera* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 33:1021-1023.
- 26 Zhao JW, Chen DS, Deng CS, et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of compounds isolated from the rhizome of *Ophiopogon japonicus* [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17:7.
- 27 Kim HS, Hyun HS, Choung YS. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 104:119-123.
- 28 Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, et al. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2003, 26:3215-3218.
- 29 Huang YC, Chen BH. A comparative study on improving streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats by hydrosol, extract and nanoemulsion prepared from cinnamon leaves [J]. Antioxidants, 2022, 12:29.

(上接第 1129 页)

- 18 Xia ZB, Sun Y, Han QJ, et al. Study on the protective effect of Zhen-Ju decoction on acute liver injury in mice [J]. China Anim Husb Vet Med(中国畜牧兽医), 2023, 50:4724-4736.
- 19 Frick K, Beller EA, Kalisvaart M, et al. Procalcitonin in early allograft dysfunction after orthotopic liver transplantation: a retrospective single centre study [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22:404.
- 20 Tian FN, Yuan F, Xu N. Effect of Huangqi injection on the expression of CRP, IL-6 and TNF- α in different preeclampsia [J]. J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志), 2020, 19:2378-2382.
- 21 Facchini FA, Di Fusco D, Barresi S, et al. Effect of chemical modulation of toll-like receptor 4 in an animal model of ulcerative colitis [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76:409-418.
- 22 Xu YY, Cai QY, Zhao CY, et al. Mechanism of Gegen Qinlian Decoction in treating ulcerative colitis based on TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Fujian J Tradit Chin Med(福建中医药), 2023, 54:27-33.