



Doctoral Thesis

Biological screening of traditional medicinal plants from Papua New Guinea and subsequent phytochemical investigation of *Dillenia papuana*

Author(s):

Nick, André

Publication Date:

1995

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001511426> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

**Biological screening of traditional
medicinal plants from Papua New Guinea and
subsequent phytochemical investigation of
*Dillenia papuana***

A dissertation submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

presented by

ANDRÉ NICK

Eidg. dipl. Apotheker
born November 21, 1964
citizen of Reiden (LU)

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. O. Sticher, examiner
Dr. D. Schaufelberger, co-examiner

Zürich 1995

SUMMARY

Based on ethnopharmacological literature, 17 traditional medicinal plants were collected in Papua New Guinea: *Alyxia markgrafii* (Apocynaceae), *Bauhinia williamsii* (Leguminosae), *Blechnum orientale* (Blechnaceae), *Cayratia trifolia* (Vitaceae), *Dillenia papuana* (Dilleniaceae), *Elmerillia tsiampacca* (Magnoliaceae), *Euphorbia buxoides* (Euphorbiaceae), *Harrisonia brownii* (Simaroubaceae), *Homalanthus nervosus* (Euphorbiaceae), *Homalanthus novoguineensis* (Euphorbiaceae), *Macaranga pleiostemona* (Euphorbiaceae), *Pipturus argenteus* (Urticaceae), *Plectranthus scutellarioides* (Labiatae), *Rhus taitensis* (Anacardiaceae), *Stenochlaena palustris* (Polypodiaceae), *Sterculia macrophylla* (Sterculiaceae), *Securinega melanthesoides* (Euphorbiaceae). Crude extracts of these plants were tested in a preliminary biological screening for their antimicrobial (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* and *Penicillium oxalicum*) and molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata* as well as for their toxicity to brine shrimp. Precleaned extracts were also investigated for their ability to inhibit protein kinase C and tyrosine-specific protein kinase of epidermal growth factor. Furthermore, all plants were screened for the presence of alkaloids.

Dillenia papuana demonstrated extensive antibacterial properties and was chosen for further phytochemical investigations. Bioactivity-guided fractionation of its lipophilic extracts by means of different chromatographic methods (VLC, MPLC and HPLC) led to the isolation of nine triterpenoids, 2 α -hydroxy-3-oxoolean-12-en-30-oic acid (dillenic acid A), 2-oxo-3 β -hydroxyolean-12-en-30-oic acid (dillenic acid B), 1 α -hydroxy-3-oxoolean-12-en-30-oic acid (dillenic acid C), 2,3-*seco*-2-oxoolean-12-en-3-methylester-30-oic acid (dillenic acid D), 1 α ,3 β -dihydroxy-12-en-30-oic acid (dillenic acid E), 3-oxoolean-1,12-dien-30-oic acid, 3-oxoolean-12-en-30-oic acid, 3 β -hydroxy-20(29)-lupen-28-oic acid (betulinic acid) and 3 β -hydroxy-20(29)-lupen-28-al (betulinaldehyde). Investigation of the methanolic extract yielded two flavonoids, quercetin 3-*O*- β -D-glucuronide (miquelianin) and kaempferol 3-*O*- β -D-glucuronide.

The structure elucidation of the isolated compounds was carried out by means of spectroscopic methods, including EI-MS, FAB-MS, UV, IR and a variety of 1D and 2D NMR experiments (^1H - ^1H -COSY, HMQC, HMBC and NOESY experiments).

This is the first phytochemical report on the constituents of *Dillenia papuana*. Dillenic acids A – E are new compounds, whereas 3-oxoolean-1,12-dien-30-oic acid and 3-oxoolean-12-en-30-oic acid have been isolated for the first time from natural sources. The antibacterial principles of *Dillenia papuana* were identified as dillenic acids A – D, 3-oxoolean-1,12-dien-30-oic acid and 3-oxoolean-12-en-30-oic acid. The structural variety of the seven isolated analogues of olean-12-en-30-oic acid permitted some structural requirements for the observed antibacterial activity of oleanene-type triterpenoids to be proposed. It is suspected, that aside from the polycyclic skeleton, the $\Delta^{12,13}$ double bond and the C-30 carboxylic group, an additional ketone function in ring A seems to be necessary for antibacterial activity.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf der Grundlage von ethnomedizinischer Literatur wurden die folgenden 17 Heilpflanzenspezies in Papua Neu Guinea gesammelt: *Alyxia markgrafii* (Apocynaceae), *Bauhinia williamsii* (Leguminosae), *Blechnum orientale* (Blechnaceae), *Cayratia trifolia* (Vitaceae), *Dillenia papuana* (Dilleniaceae), *Elmerillia tsiampacca* (Magnoliaceae), *Euphorbia buxoides* (Euphorbiaceae), *Harrisonia brownii* (Simaroubaceae), *Homalanthus nervosus* (Euphorbiaceae), *Homalanthus novoguineensis* (Euphorbiaceae), *Macaranga pleiostemona* (Euphorbiaceae), *Pipturus argenteus* (Urticaceae), *Plectranthus scutellarioides* (Labiatae), *Rhus taitensis* (Anacardiaceae), *Stenochlaena palustris* (Polypodiaceae), *Sterculia macrophylla* (Sterculiaceae), *Securinega melanthesoides* (Euphorbiaceae).

Rohextrakte von diesen Pflanzen wurden in einem biologischen Screening sowohl auf ihre antimikrobielle Wirkung gegen *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* und *Penicillium oxalicum*, ihre molluskizide

Wirkung gegen *Biomphalaria glabrata* als auch auf ihre Toxizität gegen Brine Shrimp (*Artemia salina*) getestet. Vorgereinigte Extrakte wurden auf eine Hemmung von Serin/Threonin- und Tyrosin-Proteinkinasen untersucht. Darüberhinaus wurden alle Pflanzen auf das Vorhandensein von Alkaloiden geprüft.

Dillenia papuana zeigte in diesem Screening signifikante antibakterielle Aktivität und wurde für weitere phytochemische Untersuchungen ausgewählt. Mit Hilfe verschiedener chromatographischer Methoden (VLC, MPLC und HPLC) wurden 9 Triterpene, 2 α -Hydroxy-3-oxoolean-12-en-30-säure (Dilleniasäure A), 2-Oxo-3 β -hydroxyolean-12-en-30-säure (Dilleniasäure B), 1 α -Hydroxy-3-oxoolean-12-en-30-säure (Dilleniasäure C), 2,3-*Seco*-2-oxoolean-12-en-3-methylester-30-säure (Dilleniasäure D), 1 α ,3 β -Dihydroxy-12-en-30-säure (Dilleniasäure E), 3-Oxoolean-1,12-dien-30-säure, 3-Oxoolean-12-en-30-säure, 3 β -Hydroxy-20(29)-lupen-28-säure (Betulinsäure) und 3 β -Hydroxy-20(29)-lupen-28-aldehyd (Betulinaldehyd) isoliert. Aus dem Methanolextrakt konnten Quercetin 3-*O*- β -D-glucuronid (Miquelianin) und Kaempferol 3-*O*- β -D-glucuronid isoliert werden.

Die Strukturaufklärung der isolierten Substanzen erfolgte mit Hilfe spektroskopischer Methoden wie EI-MS, FAB-MS, UV- und IR-Spektroskopie sowie verschiedener ein- und zweidimensionaler NMR Techniken (^1H - ^1H -COSY, HMQC, HMBC and NOESY Experimente).

Die vorliegende Arbeit ist die erste phytochemische Untersuchung der Spezies *Dillenia papuana*. Die isolierten Dilleniasäuren A – E wurden zum ersten Mal beschrieben, während 3-Oxoolean-1,12-dien-30-säure und 3-Oxoolean-12-en-30-säure erstmals als Naturstoffe erhalten wurden. Als antibakteriell wirksame Substanzen wurden die Dilleniasäuren A – D sowie 3-Oxoolean-1,12-dien-30-säure und 3-Oxoolean-12-en-30-säure identifiziert. Die strukturelle Ähnlichkeit der sieben isolierten Olean-12-en-30-säuren ermöglichte es, einige notwendige Strukturmerkmale in bezug auf die antibakterielle Wirksamkeit zu diskutieren: Es wird vermutet, dass nicht nur ein polyzyklisches Grundgerüst, eine $\Delta^{12,13}$ Doppelbindung sowie eine Säurefunktion in Stellung 30, sondern auch eine zusätzliche Carbonylgruppe in Ring A für die beobachtete antibakterielle Wirkung notwendig ist.