

景洪哥纳香化学成分研究

王 嗣 张培成 陈若芸 于德泉*

(中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所 北京 100050)

摘要 景洪哥纳香为蕃荔枝科哥纳香属植物,主要分布在我国云南省。为了从该属植物中寻找新类型的抗肿瘤化合物,我们通过药理筛选,发现哥纳香根的醇提取物对人肿瘤细胞培养系有较强的毒性,以生物活性跟踪为手段,指导分离景洪哥纳香根的醇提取物,得到38个化合物,通过光谱学及化学方法,确定其中两个化合物是新化合物,分别命名为哥纳香醌及哥纳香呋喃并呋喃酮丙酮亚基化物

关键词 景洪哥纳香,哥纳香醌,哥纳香呋喃并呋喃酮丙酮亚基化物

Studies on the Chemical Constituents of the Roots of *Goniothalamus cheliensis* Hu

WANG Si ZHANG Pei-Cheng CHEN Ruo-Yun YU De-Quan*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100050)

Abstract *Goniothalamus cheliensis* Hu is a kind of plant of the genus *Goniothalamus* (Annonaceae) distributing in Yunnan province, southwest of China. In order to seek for the new type of antitumour agent from the genus, we discovered that the EtOH extract of the roots of the titled plant showed strong cytotoxic activities against a number of human cancer cell lines in preliminary pharmacological screening. Bioassay-guided fractionation of the alcoholic extract resulted in the isolation of thirty-eight compounds, among them two compounds were identified as new structures by the spectral data and chemical evidence, which were named as gonioquinone and goniofufurone acetone respectively.

Keywords *Goniothalamus cheliensis* Hu, gonioquinone, goniofufurone acetone

景洪哥纳香(*Goniothalamus cheliensis* Hu)是蕃荔枝科(Annonaceae)哥纳香属植物,主要分布在我国云南省。哥纳香属植物约有50种,分布于热带及亚热带,我国有10种,据文献报道,从该属植物中得到的蕃荔枝内酯、苯乙烯吡喃酮类化合物、生物碱有抗癌活性^[1-4]。通过药理筛选,我们发现景洪哥纳香根茎的醇提取物在浓度为5 $\mu\text{g/mL}$ 时对HCT-8、KB

-1及Bel-7402细胞抑制率分别是79.2%、87.2%和77.6%。我们以生物活性跟踪为手段,指导分离哥纳香根的醇提取物,得到38个化合物,其中两个是新化合物。本文我们报道这两个新化合物的分离与鉴定。

1 实验

* E-mail: dqquanyu@public.bta.net.cn

收稿日期:2001-05-24,定稿日期:2001-07-16,本课题获国家973项目(1998051120)的资助

(Received May 24, 2001. Accepted July 16, 2001)

1.1 试剂与仪器

熔点用 Boetius 显微熔点测定仪(温度未校正)测定; UV 用岛津 VU-240 紫外光谱仪测定; IR 用 Perkin-Elmer 683 型红外光谱仪测定, KBr 压片; ^1H 与 ^{13}C NMR 用 INOVA-500 核磁共振仪测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 旋光度用 Perkin-Elmer 241 旋光仪测定; EIMS 及 HRFABMS 分别用 VG ZAB-2f 与 Autospec-Utima ETOF 质谱仪测定. 柱层析硅胶(200~300 mesh)及硅胶 GF254 为青岛海洋化工厂产品, 所用的试剂及溶剂均为分析纯.

1.2 植物来源与鉴定

景洪哥纳香根, 于 1996 年 7 月采于云南省景洪县, 经中国医学科学院药用植物研究所云南分所郭绍荣先生鉴定为 *Goniothalamus cheliensis* Hu.

1.3 提取与分离

景洪哥纳香干燥的根 20.0 kg, ($\varphi=0.95$) 乙醇回流提取 3 次($3\times 60\text{ L}$, 时间分别为 3, 1, 1 h), 得乙醇提取物 1.3 kg. 乙醇提取物用 2.5 L 的水混悬, 用氯仿反复萃取($8\times 1\text{ L}$), 得氯仿可溶物 423.0 g, 并将其溶于 1 L ($\varphi=0.90$) 甲醇中, 用石油醚脱脂, 得($\varphi=0.90$) 甲醇部分 316.0 g. 再将($\varphi=0.90$) 甲醇部分上硅胶柱层析, 用石油醚-氯仿及氯仿-甲醇系统梯度洗脱. 在 $V(\text{石油醚}):V(\text{氯仿})=80:20$ 洗脱部分, 析出化合物 2 (5.0 mg), 在 $V(\text{石油醚}):V(\text{氯仿})=75:25$ 梯度中, 析出化合物 1 (16.0 mg).

1.3.1 化合物 1 橙红色针晶, m. p. 201~202°C. UV λ_{max} (log ϵ): 410(3.73), 285(4.19), 234(4.24), 210(4.29) nm. IR (KBr) ν_{max} : 3379, 3238, 2918, 1685, 1653, 1616, 1589, 1450, 1367, 1311, 1238, 1092, 1024, 974, 837, 750 cm^{-1} . δ_{H} 与 δ_{C} 见表 1. EI-MS m/z (%): 246(1), 231(100), 216(60), 203(10), 188(30), 170(5), 160(10), 146(4), 121(10), 108(1). HRFAB-MS m/z : $[\text{M}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5$ 计算值: 246.0892, 实测值: 246.0907.

1.3.2 化合物 2 白色结晶, m. p. 165~166°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+80^\circ$ ($c\ 0.05$, MeOH). UV λ_{max} : 217 nm. IR (KBr) ν_{max} : 3060, 3005, 2929, 2908, 1786, 1603, 1495, 1452, 1381, 1238, 1223, 1190, 1169, 1134, 1072, 1063, 1009, 906, 847, 802, 752 cm^{-1} . δ_{H} 与 δ_{C} 见表 2. EI-MS m/z (%): 232(5), 184(3), 142(2), 126(90), 120(10), 105(44), 91(25), 82(100), 77(20), 65(2). HRFAB-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_5$ 计算值: 291.1232, 实测值: 291.1248.

1.3.3 Goniofufurone 丙酮衍生物的制备 取 Goniofufurone 20.0 mg 溶于 2.0 mL 干燥的丙酮中, 加

入 1.0 mL 2, 2-二甲氧基丙烷及 2.0 mg 对甲苯磺酸, 在室温下搅拌 2 h, 反应完全后, 将产物用制备薄层纯化得 18.0 mg, 收率 84.9%. m. p. 167~168°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+83^\circ$ ($c\ 0.06$, MeOH). UV λ_{max} : 217 nm. IR (KBr) ν_{max} : 3060, 3005, 2930, 2908, 1786, 1605, 1497, 1455, 1380, 1241, 1191, 1169, 1136, 1073, 1063, 1010, 906, 847, 803, 752 cm^{-1} . δ_{H} : 7.41~7.31 (m, Ph-H, 5H), 5.07 (m, 1H), 4.95 (d, $J=3.5\text{ Hz}$, 1H), 4.64 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.44 (dd, $J=4.5, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 2.70 (d, CH_2 , 2H), 1.46 (s, CH_3 , 3H), 1.47 (s, CH_3 , 3H). EI-MS m/z (%): 232(6), 184(3), 142(2), 126(87), 120(10), 105(46), 91(25), 82(100), 77(20), 65(2). $R_f=0.37$ [$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=6:4$]. 其 m. p., $[\alpha]$, UV, IR, δ_{H} 数据和 R_f 值与化合物 2 基本一致.

表 1 化合物 1 的氢谱(500 MHz)与碳谱(125 MHz)

Table 1 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (125 MHz) NMR data for 1

Position	$\delta_{\text{H}}, \text{J/Hz}$	δ_{C}	DEPT
1		180.4	s
2	10.71, brs	152.2	s
3		109.2	s
4		184.7	s
4a		113.9	s
5	11.38, s	161.8	s
6	7.20, d (8.0)	122.2	d
7	7.74, t (8.0)	139.1	d
8	7.75, d (8.0)	119.7	d
8a		133.6	s
9	2.73, s	33.2	t
10		202.2	s
11	1.25, s	29.7	q

表 2 化合物 2 的氢谱(500 MHz)与碳谱(125 MHz)

Table 2 ^1H (500 MHz) and ^{13}C (125 MHz) NMR data for 2

Position	$\delta_{\text{H}}, \text{J/Hz}$	δ_{C}
2		174.5
3	2.71, d (3.0)	36.5
4	5.06, m	78.3
5	4.95, d (3.5)	87.0
6	4.56, d (8.0)	74.8
7	4.44, dd (4.5, 8.0)	84.9
8	4.65, d (4.5)	72.0
9		101.8
12	1.46, s	23.9
13	1.47, s	24.4
1		139.2
2' (6')	7.41, m	126.3
3' (5')	7.36, m	128.5
4'	7.31, m	128.0

2 结果与讨论

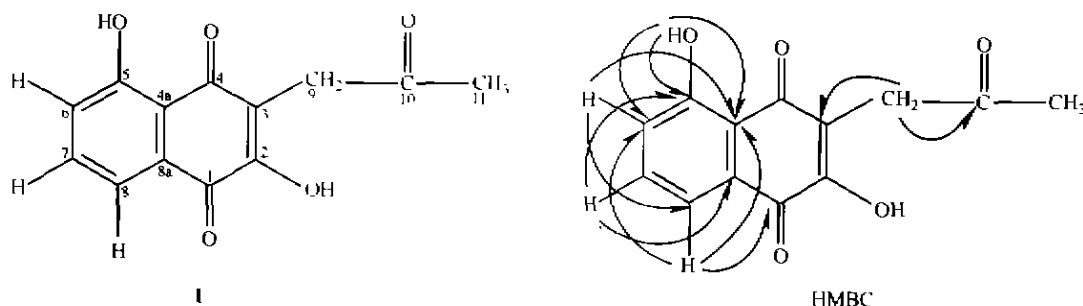
2.1 化合物 1

化合物 1 由 HRFAB-MS 确定其分子式为 $C_{11}H_{10}O_5$ 。它的红外光谱显示有羟基 (3379 cm^{-1}), 羰基 (1685 cm^{-1}) 及芳香官能团 ($1616, 1589\text{ cm}^{-1}$) 特征吸收。紫外光谱最大的吸收在 $\lambda_{\text{max}}(\text{log } \epsilon)$: $410(3.73)$, $285(4.19)$, $234(4.24)$ 及 $210(4.29)\text{ nm}$ 处, 与茅膏醌很相似, 揭示化合物 1 有一个萘醌的骨架^[5]。在 ^1H NMR 谱中, 化合物 1 显示 2 个酚羟基质子 ($\delta 11.38, 10.71$), 3 个芳质子 ($\delta 7.75, 7.74, 7.20$), 而在 $\delta 5.80 \sim 6.80$ 无醌质子信号, 说明该化合物为 2,3-二取代的萘醌^[6]。 ^{13}C 及 DEPT NMR 谱示有 1 个伯碳, 1 个仲碳, 3 个叔碳, 8 个季碳信号。这些信号除 109.2 外, 与 Julomycin F 十分相似, 说明该二化合物有相同的母核及取代基^[7]。结合 ^1H 与 ^{13}C NMR 数据, 证实了 CH_2COCH_3 片段的存在 ($\delta_{\text{H}} 2.73, 1.25$; $\delta_{\text{C}} 29.7, 202.2, 33.2$) (见表 1)^[8]。由于羟基是推电子基团, 使其邻位羰基移向高场, 故 $\delta 180.4$ 羰基碳信号归属为

1-C, $\delta 184.7$ 归属为 4-C^[9]。

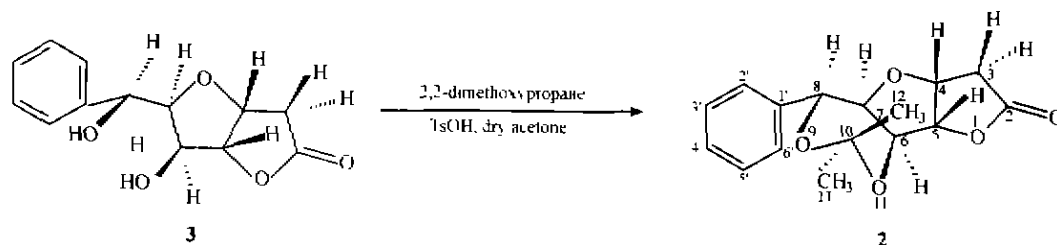
通过分析 J 值和 2D NMR 谱确定另一个羟基在 5-C 位上。在 $\delta 7.75, 7.74$ 及 7.20 处 3 个质子的耦合常数均为 8.0 Hz , 揭示这三个质子彼此相邻, 结合 HMQC 谱, 进一步确认这些质子分别与 $\delta 119.7(8-\text{C})$, $\delta 139.1(7-\text{C})$ 及 $\delta 122.2(6-\text{C})$ 处的碳相连。而在 HMBC 谱中, $\delta 7.75$ 质子与 $\delta 180.4(1-\text{C})$ 碳信号相关, 确定该质子归属为 8-H。同时, 在 HMBC 谱中, 还出现 $\delta 11.38$ 羟基质子与 $\delta 122.2(6-\text{C})$ 及 $\delta 161.8(5-\text{C})$ 碳信号相关峰, 确定该羟基连接在 5-C 位上。

另从 HMBC 谱上, 可以观察到 $\delta 2.73$ 氢质子与 $\delta 109.2, 202.2$ 碳信号相关, 确定 CH_2COCH_3 片段连接在 3-C 位上。在 ^{13}C NMR 谱中, 化合物 1 的 3-C 信号比 Julomycin F 的 3-C 信号移向高场, 可能是因为 5-C 的羟基与 4-C 的羰基形成氢键后, 造成羰基吸电子能力减弱而引起 3-C 移向高场^[7]。经检索, 化合物 1 为一新化合物, 命名为哥纳香醌 (goni-quinone)。



图式 1 化合物 1 的结构与 HMBC 相关图

Scheme 1 Structure and key HMBC correlations for 1



图式 2 goniofufurone (3) 与化合物 2 结构

Scheme 2 Structure for 2 and goniofufurone (3)

2.2 化合物 2

化合物 2 由 HRFAB-MS 确定其分子式为 $C_{16}H_{18}O_6$. 红外光谱显示有饱和 γ -内酯吸收 (1786 cm^{-1}) 及芳环振动吸收 ($1603, 1495\text{ cm}^{-1}$). 分析 ^1H NMR 谱, 可见在 $(7.31 \sim 7.41)$ 处有 5 个芳质子, $\delta 4.44 \sim 5.06$ 处有 5 个连氧次甲基质子, $\delta 2.71$ 处有 2 个亚甲基质子及 $\delta 1.46 \sim 1.47$ 处有 6 个甲基质子. 除两个甲基外, 这些质子特征与 goniofufurone 很相似. 进一步与 goniofufurone 碳谱比较, 化合物 2 多 2 个甲基 ($\delta_{\text{C}} 23.9, 24.4$) 和 1 个 $\delta_{\text{C}} 101.8$ 碳信号. 揭示了化合物 2 是 goniofufurone 的丙酮衍生物. 将 goniofufurone 与 2,2-二甲氧基丙烷反应得到的产物与化合物 2 的 $m, p, [\alpha], \text{UV}, \text{IR}, ^1\text{H}$ NMR 及 R_f 值比较, 两者数据基本一致, 证实化合物 2 是 goniofufurone 丙酮亚基化物. 因此化合物 2 有与 goniofufurone 相同的立体化学, 即 $4R, 5S, 6R, 7R, 8R^{[10]}$.

致谢 感谢中国医学科学院药用植物研究所云南分所郭绍荣先生鉴定植物.

本文为“庆祝邢其毅教授九十华诞暨执教六十

年”征文

References

- 1 Fang, X. - P.; Jone, A.; Chang, C. - J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.*, **1991**, *54*, 1034.
- 2 Noppamas, S.; Kharut, S.; Rapepol, B.; Channan, P.; John, M. C. *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 1390.
- 3 Jiang, Z.; Yu, D. - Q. *J. Nat. Prod.*, **1997**, *60*, 122.
- 4 Zhu, J. - X.; Yu, J. - G.; Luo, Z. - X.; Sun, L.; Li, D. - Y.; Yang, S. - L. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, **2000**, *31*, 813 (in Chinese).
- 5 Huang, L.; Yu, D. - Q. *The Application of UV Spectroscopy in Organic Chemistry*, Vol. 2, Science Press, Beijing, **2000**, p. 546 (in Chinese).
- 6 Inoue, K.; Chen, C. - C.; Inouye, H.; Kurayama, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1981**, 2764.
- 7 Lessman, H.; Krupa, J.; Lackner, H. Z. *Naturforsch. B*, **1989**, *44*, 353.
- 8 Latun, J. H.; Baker, R. A.; Berry, R. E. *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 457.
- 9 Poon, G. K.; Gloer, J. B. *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 1093.
- 10 Shing, K. M. T.; Tsui, H. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 432.

(Ed. SHEN Hong)

(ZHENG Guo - Cheng)