

黄花紫玉盘枝、叶中的生物碱和蒽醌类化合物

吕子明, 张庆建, 陈若芸, 于德泉*

(中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 中草药物质基础与
资源利用教育部重点实验室, 北京 100050)

【摘要】 目的:对黄花紫玉盘 *Uvaria kurzii* 枝、叶的化学成分进行分离鉴定,并进行体外细胞毒活性筛选。方法:以硅胶和 Sephadex LH-20 色谱柱进行分离纯化,根据理化性质和波谱数据鉴定化合物结构。采用 MTT 法对所得化合物进行 5 种人肿瘤细胞系的生物活性检测。结果:分离鉴定了 9 个化合物,分别为 bidebiline A (1),annonbraine (2),oxoputerine (3),atherospermidine (4),鹅掌楸碱 (5),大黄素甲醚 (6),大黄素-8-甲醚 (7),甲基异茜草素-4-甲醚 (8),大黄素 (9)。结论:化合物 1~4,6~9 为本属中首次分到。体外活性筛选结果表明 3~5 对 A549, Bel7402, BGC823, HCT-8, A2780 等多种癌细胞有生长抑制作用。

【关键词】 番荔枝科; 黄花紫玉盘; 化学成分; 生物碱; 蒽醌类; 细胞毒活性

番荔枝科 Annonaceae 紫玉盘属 *Uvaria* 植物分布于热带及亚热带地区,全世界约 150 种。我国产 10 种,1 变种,分布于西南及华南地区^[1]。黄花紫玉盘 *U. kurzii* 是其中 1 种。为了从植物中寻找新的生物活性物质,充分开发利用我国丰富的植物资源,作者对我国云南产的黄花紫玉盘进行了化学成分研究。继前报^[2]之后,又从中分离鉴定了 9 个化合物,包括 5 个生物碱和 4 个蒽醌类化合物。

1 仪器与材料

Yanoca 显微熔点测定仪(温度未校正); Nicolet IMPACT2400 傅立叶变换红外光谱仪(KBr 压片); VGZAB22F 质谱仪测定 EI-MS, Agilent 1100 系列 LC/MSD Trap-SL 型质谱仪测定 ESI-MS; Varian 公司 Mercury-400 核磁共振仪; 凝胶 Sephadex LH-20 (Pharmacia 公司生产); 硅胶 GF254, 200~300 目柱色谱用硅胶(青岛海洋化工厂生产)。色谱试剂均为分析纯。黄花紫玉盘枝、叶(10 kg)采自云南省景洪县,由中国医学科学院药用植物研究所云南分所江开交教授鉴定为 *U. kurzii*, 标本(ID 3763)保存在中国医学科学院药用植物研究所云南分所。

2 提取分离

黄花紫玉盘枝、叶阴干后磨成细粉(10 kg), 95% EtOH 回流提取 3 次,合并提取液,减压蒸除乙醇。所得浸膏(1 670 g)悬浮在水中,氯仿萃取。氯仿萃取物(310 g)采用石油醚-90% 甲醇(水)分配。90% 甲醇萃取物(220 g)用硅胶(1 500 g)进行色谱分离,氯仿-2 甲醇梯度洗脱。经 TLC 检测,合并成 7 份(F1~F7)。单体化合物或者通过重结晶或者通过柱色谱纯化后得到。Fr2 (7 g)经过硅胶柱色谱[石油醚-乙酸乙酯(10:1)]和 Sephadex LH-20 柱色谱[氯仿-石油醚-甲醇(5:5:1)]得到化合物 1(17 mg)。F4(25 g)经过硅胶柱色谱[氯仿-甲醇(50:1~10:1)]和 Sephadex LH-20 [氯仿-石油醚-甲醇(5:5:1)]得到化合物 2(2.5 mg), 3(5 mg), 4(3.1 mg), 5(257 mg), 6(1.2 mg), 7(34 mg), 8(6 mg), 9(11 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1 黄色无定性粉末(CHCl_3 - CH_3OH), mp 240~241 °C(分解)。Dragendorff 反应阳性。EI-MS m/z 524(M^{+})。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.06 (2H, d, $J=7.8$ Hz, H-11, H-1'), 7.35 (2H, t, $J=7.8$ Hz, H-10, H-10'), 7.25 (2H, d, $J=7.8$ Hz, H-9, H-9'), 7.13 (2H, t, $J=7.8$ Hz, H-8, H-8'), 7.05 (2H, s, H-3, 3'), 6.28 (4H, s, 1, 2/1', 2', -OCH₂O-), 3.34 (6H, m, H-5, 5', H-4a, 4'a), 3.18 (2H, m, H-4b, 4'b)。以上数据与文献[3]报道的 bidebiline A 一致。

【稿件编号】 20100926016

【通信作者】 * 于德泉, Tel: (010) 63165224, Fax: (010) 63017757, E-mail: dqyu@imm.ac.cn

【作者简介】 吕子明, 博士, 主要从事药物化学研究, E-mail: aabben@163.com



化合物 2 红色粉末 ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$), mp 265 ~ 266 °C。EI-MS m/z 317 ($\text{M}^{+ \cdot}$), ESI-MS m/z 340 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。HREI-MS m/z ($\text{M}^{+ \cdot}$) 317.067 1 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 317.068 8)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-8), 8.56 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-11), 7.62 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-10), 7.48 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.09 (1H, s, H-3), 6.35 (2H, s, 1, 2-OCH₂O-), 3.94 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-5), 3.40 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-4)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 179.9 (C-12), 160.3 (C-13), 153.6 (C-6a), 151.5 (C-2), 143.0 (C-1), 129.6 (C-3a), 129.3 (C-9), 127.6 (C-11), 126.8 (C-7a), 125.3 (C-10), 124.4 (C-11a), 123.6 (C-8), 119.9 (C-1a), 112.4 (C-1b), 109.2 (C-3), 103.1 (C-7), 102.3 (O-CH₂-O), 36.6 (C-5), 27.5 (C-4)。以上数据与文献[4]报道的 annobrine 一致。

化合物 3 黄色针晶 ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$), mp 241 ~ 242 °C。Dragendorff 反应阳性。EI-MS m/z 305 ($\text{M}^{+ \cdot}$)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.83 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-5), 8.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.67 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-4), 7.59 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-9), 7.11 (1H, s, H-3), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-10), 6.32 (2H, s, 1, 2-OCH₂O-), 4.03 (3H, s, 11-OMe)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 181.6 (C-7), 161.8 (C-11), 151.7 (C-6), 147.6, 146.5 (C-1, C-2), 144.6 (C-5), 135.2, 134.5, 123.3, 122.1, 120.0, 119.7, 112.2, 108.6, 107.0, 103.0, 102.2 (1, 2-OCH₂O-), 56.4 (11-OMe)。以上数据与与文献[5-6]报道的 oxoputerine 一致。

化合物 4 橙色针晶 ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$), mp 276 ~ 278 °C。Dragendorff 反应阳性。EI-MS m/z 305 ($\text{M}^{+ \cdot}$)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.92 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-5), 8.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-8, 11), 8.17 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-4), 7.70 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-10), 7.50 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-9), 6.40 (2H, s, 1, 2-OCH₂O-), 4.32 (3H, s, 3-OCH₃)。以上数据与文献[7]报道的 atherospermidine 一致。

化合物 5 黄色针晶 ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$), mp 264 ~ 265 °C。Dragendorff 反应阳性。EI-MS m/z 275 ($\text{M}^{+ \cdot}$)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.89 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-5), 8.77 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-4),

8.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 8.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.75 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-10), 7.57 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-9), 7.19 (1H, s, H-3), 6.37 (2H, s, 1, 2-OCH₂O-)。以上数据与文献[5-8]报道的鹅掌楸碱一致。

化合物 6 红色针状结晶 ($\text{CHCl}_3\text{-95% EtOH}$), mp 206 ~ 207 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.3 (1H, s, 1-OH), 12.13 (1H, s, 8-OH), 7.63 (1H, brs, 4-H), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-5), 7.09 (1H, brs, H-2), 6.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-7), 3.94 (3H, s, 6-OCH₃), 2.45 (3H, s, 3-CH₃)。以上数据与文献[9-10]报道的大黄素甲醚一致。

化合物 7 橙色针晶 (AcOEt) mp 254 ~ 255 °C。EI-MS m/z 284 ($\text{M}^{+ \cdot}$)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 13.31 (1H, s, 1-OH), 9.91 (1H, s, 6-OH), 7.49 (1H, brs, H-4), 7.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-5), 7.10 (1H, brs, H-2), 6.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-7), 3.98 (3H, s, 8-OCH₃), 2.43 (3H, s, 3-CH₃)。以上数据与文献[11-12]报道的大黄素-8-甲醚一致。

化合物 8 黄色针晶 ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$), 189 ~ 190 °C。(+) ESI-MS m/z 269 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 291 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 254 $[\text{M} + \text{H} - \text{CH}_3]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 11.13 (1H, s, 1-OH), 8.14 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H-8), 8.10 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H-5), 7.89 (1H, dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H-7), 7.83 (1H, dt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H-6), 7.50 (1H, s, H-4), 3.78 (3H, s, 3-OCH₃), 2.14 (3H, s, 2-CH₃)。 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) δ : 182.6 (C-10), 180.2 (C-9), 161.6 (C-1), 160.6 (C-3), 117.9 (C-2), 109.0 (C-4), 133.7 (C-4a), 132.1 (C-5a), 126.1 (C-5), 133.4 (C-6), 134.6 (C-7), 126.7 (C-8), 134.5 (C-8), 126.2 (C-1a), 60.6 (3-OCH₃), 9.0 (2-CH₃)。以上数据与文献[13-14]报道的甲基异茜草素-1-甲醚一致。

化合物 9 橙色针晶 (MeOH), mp 253 ~ 254 °C。EI-MS m/z 270 ($\text{M}^{+ \cdot}$)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ : 12.25, 12.12 (each 1H, s, 1, 8-OH), 7.58 (1H, brs, H-4), 7.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-5), 7.06 (1H, brs, H-2), 6.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-7), 2.37 (3H, s, 3-CH₃)。以上波谱数据与文献[11-12]报道的大黄素一致。

4 细胞毒活性测定 (MTT 法)



按文献[15]方法对化合物1~9进行细胞毒活性测试 结果见表1。

表1 MMT 法筛选化合物的细胞毒活性 (IC₅₀) mg · L⁻¹

化合物	A549	Bel7402	BGC823	HCT-8	A2780
1	>10	>10	>10	>10	>10
2	>10	>10	>10	>10	>10
3	0.973	0.643	0.787	0.656	0.561
4	0.864	0.671	0.644	0.782	0.412
5	4.722	0.882	0.982	0.735	0.955
6	>10	>10	>10	>10	5.045
7	>10	>10	>10	>10	>10
8	>10	>10	>10	>10	>10
9	>10	>10	8.458	>10	>10

[致谢] 本所仪器分析室代测光谱。药理室刘洪岩老师代测细胞毒活性。

[参考文献]

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志. 第30卷. 第2分册[M]. 北京: 科学出版社, 1979: 10.

[2] 吕子明, 黄龙江, 陈若芸, 等. 黄花紫玉盘枝、叶化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (17): 2203.

[3] Kanolmedhakul S, Kanolmedhakul K, Yodbuddee D, et al. New antimalarial bis-dehydroaporphine alkaloids from *Polyalthia debilis* [J]. J Nat Prod, 2003, 66: 616.

[4] Chang F R, Chen C Y, Hsieh T J, et al. Chemical Constituents from *Annona glabra* III [J]. J Chin Chem Soc, 2000, 47 (4B): 913.

[5] 陈斌, 杨鹏, 李伯刚, 等. 蚊花的化学成分研究[J]. 天然产

物研究与开发, 2001, 13 (4): 5.

[6] Gottlieb O R, Magalhaes A F, Magalhaes E G, et al. Oxoaporphine alkaloids from *duguetia eximia* [J]. Phytochemistry, 1978, 17: 837.

[7] Cortes D. Norstephalagine et atherospermidine, deux aporphines d'artabotrys maingayi relaxants du muscle lisse [J]. J Nat Prod, 1990, 53 (2): 503.

[8] 李石生, 谭宁华, 周俊, 等. 木兰科植物鹅掌楸和合果木的化学成分及其分类学意义 [J]. 云南植物研究, 2001, 23 (1): 115.

[9] 王明时, 刘卫国, 忻丽娟. 唐古特瑞香化学成分的研究 [J]. 南京药学院学报, 1984, 15 (2): 1.

[10] 姬政, 梁晓天. 藤梨根化学成分的研究 [J]. 药学报, 1985, 20 (10): 778.

[11] Inamori Y, Kata Y, Kubo M, et al. Studies on metabolites produced by *Aspergillus terreus* var. aureus. I. Chemical structures and antimicrobial activities of metabolites isolated from culture broth [J]. Chem Pharm Bull, 1983, 31 (12): 4543.

[12] Yoshiyuki K, Mitsugi K, Kimiye B, et al. New constituents of roots of *Polygonum cuspidatum* [J]. Plant Medica, 1983, 48: 164.

[13] Lee H H. Colouring matter from *Prismatomeris malayana* [J]. Phytochemistry, 1969, 8: 501.

[14] Wu T S, Lin D M, Shi L S, et al. Cytotoxic anthraquinones from the stems of *Rubia wallichiana* Decne [J]. Chem Pharm Bull, 2003, 51 (8): 948.

[15] 吕子明, 戴胜军, 陈若芸, 等. 陵水暗罗的巯基吡啶类化合物及其细胞毒活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35 (1): 53.

Alkaloids and anthraquinones from branches and leaves of *Uvaria kurzii*

LV Ziming, ZHANG Qingjian, CHEN Ruoyun, YU Dequan*

(Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the chemical constituents of the branches and leaves of *Uvaria kurzii*. **Method:** The compounds were isolated and purified by silica gel and Sephadex LH-20 column chromatographic methods. Their chemical structures were elucidated on the basis of physicochemical properties and spectral data. **Result:** Nine compounds were isolated and identified as: bidebiline A (1), annobraine (2), oxoputerine (3), atherospermidine (4), liriodenine (5), physcion (6), questin (7), rubiadin 3-methyl ether (8), emodin (9). **Conclusion:** Compound 1-4, 6-9 were isolated from the genus *Uvaria* for the first time. Compound 3-5 showed inhabitation activities against tumor cell lines A549, Bel7402, BGC823, HCT-8, A2780, respectively.

[Key words] Annonaceae; *Uvaria kurzii*; chemical constituents; alkaloids; anthraquinones; cytotoxicity

doi: 10.4268/cjcm20110917