

具有抗癌活性的一个新的香豆素化合物[△]

河南省化学研究所天然产物室(450003) 尹卫平*

北京医科大学药学院

陈宏明 王天欣 蔡孟深

摘 要 从桑科榕属植物无花果 *Ficus carica* L. 的乙酸乙酯提取物中分得 3 个香豆素类化合物, 其中一个为新香豆素。经体外活性检测, 它们均具有明显的抗表皮瘤、抑制人胃癌 BGC-823 瘤株和人结肠癌 HCT 细胞瘤活性。

关键词 无花果 新香豆素 抗癌活性

桑科榕属植物无花果具有抗癌作用已被国内外研究报道^[1~3]。我们在进行无花果的抗肿瘤成分的研究中, 从该品的粗提物的乙酸乙酯部分分离得到 3 个香豆素类化合物。除补骨脂素、佛手柑内酯为已知成分外, 我们将报道另一个新的香豆素成分, 命名为 6-(2-甲氧基, 顺-乙烯基)-7-甲基吡喃香豆素, 即 6-(2-methoxy-Z-vinyl)-7-methyl-pyranocoumarins。其化学结构式见图 1。

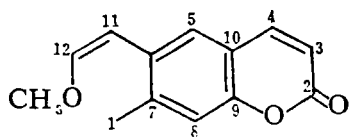


图 1 6-(2-甲氧基, 顺-乙烯基)-7-甲基吡喃香豆素化学结构式

1 仪器和试剂

熔点用 Kofler 显微熔点测定仪测定(温度未校正); 红外用 IR-27G 型红外光谱仪测定; 核磁共振 ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT) 及 ¹H-¹H COSY 谱均用 VARIAN, VXR300 型仪器测定, 质谱 EI-MS 用 MAT-711 型质谱仪测定。层析用硅胶为青岛海洋化工厂产品, 所用溶剂均为国产分析纯试剂。

2 提取与分离

取无花果干、幼果或叶 6 kg 研碎, 用

70% 乙醇溶液渗漉, 提取液浓缩至干成粗浸膏。粗浸膏加水溶解, 分别用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取。然后取乙酸乙酯提取液浓缩至干, 用硅胶柱层析, 环己烷-乙醚系统进行梯度洗脱得该化合物棕黄色固体粉末 46 mg。

3 鉴定

6-(2-甲氧基, 顺-乙烯基)-7-甲基吡喃香豆素: mp 168°C~170°C, 具有浓郁香草味的土黄色粉末状固体。EIMS: 分子离子峰 [M]⁺ 为 216。高分辨进一步确定分子量为 216.0781。利用 ¹³C-NMR, APT 和 EIMS 确定分子式为 C₁₃H₁₂O₃。计算不饱和度为 8。计算对称性碳数目 S=-5, 提示该化合物具有高度对称性。IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3040, 1315, 1283, 749, 720 表示分子中有一 CH=CH- 基团, 而且双键上两个氢呈顺式, 1625, 1572, 1465 指出含有苯环。1724, 1625, 表示含有不饱和酯羰基 -C=C-C=O_{OR}, 1575, 1213, 1131 示分子中还有烯醚结构。

¹H-NMR 数据 (δppm, CDCl₃), 同已分离得到的前两个已知香豆素化学位移类似的芳环上质子 7.72(d, J=0.7 Hz) 偶合常数提示其邻位有芳甲基 H 偶合, 7.70(m) 说明该芳氢也有远程偶合, 吡喃酮环上质子 6.85(d, J=6.5 Hz), 7.50(d, J=6.5 Hz) 及烯键质子,

* Address: Yin Weiping, Henan Provincial Institute of Chemistry, Zhengzhou

△ 本课题为河南省教委资助项目

6.40(d,d J=0.75、9.0 Hz)和7.83 (d d,J=0.75、9.0 Hz)。但 δ 3.25(C₁-OCH₃)显然是甲氧基上甲基氢的化学位移,它明显位于高场,可推测该甲氧基不在母核上,可能是不饱和键直接连接在母体芳环的侧链上,而 δ 2.65 ppm (C₁-CH₃)且位于如此低场,可推测该甲基只能连在母核上,不可能在别的侧链上。J值提示这2个甲基互相有偶合作用。后者借助¹H-¹H COSY 得到确认。¹³CNMR 和 APT 谱数据(δ ppm,CDCl₃)2个甲基(76.5,29.7)明显移向低场,说明-OCH₃和-CH₃相互偶合,-OCH₃不可能在母核上,-CH₃不可能在侧链上,或者说该甲基只能直接连在母核上才会出现在较低场,6个次甲基(114.8、143.9、119.8、99.91、146.8和106.4)其中 δ 119.8和 δ 99.91与已知补骨脂素的化学位移类似。5个季碳(169.2、114.75、146.8、119.8和143.9)。归属上述各种信号(见表1),确定它具有香豆素基本骨架和基团,与类似物对照后,波谱解析确定该化合物的分子结构为6-(2-甲氧基,顺-乙烯基)-7-甲基吡喃香豆素。

该化合物理论分子量 M=216.0783(与高分辨质谱测定基本吻合)。质谱(MS)裂解途径见图2。

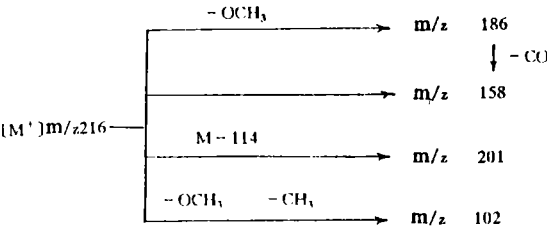


图2 6-(2-甲氧基,顺-乙烯基)-7-甲基吡喃香豆素(MS)裂解途径

A New Coumarin Compound with Anticancer Activity

Yin Weiping,Chen Hongming,et al

Three coumarin compounds were separated and identified from ethyl acetate extract of *Ficus carica* L.. One of which was found to be a new coumarin with in vitro anticancer activity against human epidermis A₄₃₁, gastric carcinoma BGC-823 and colon HCT.

表1 6-(2-甲氧基,顺-乙烯基)-7-甲基吡喃香豆素¹H-和¹³CNMR 化学位移

编号	C	H	¹ H- ¹ H COSY
1	29.7	2.65(t)	H-8,H-13
2	169.2		
3	114.8	7.50(d,J=6.5 Hz)	H-4,
4	143.9	6.85(d,J=6.5 Hz)	H-3,H-5
5	119.8	7.70(m,J=0.7,1.0 Hz)	H-4,H-11,H-8
6	114.8		
7	146.8		
8	99.9	7.72(d,J=0.7,1.0 Hz)	H-1
9	143.9		
10	119.8		
11	106.4	6.40(d,d,J=0.75,9.0 Hz)	H-5,H-12
12	146.8	7.85(d,d,J=0.75,9.0 Hz)	H-11,H-13
13	76.5	3.25(t)	H-12,H-1

4 体外抗癌活性试验

表皮癌 A₄₃₁,人胃癌细胞(BGC-823)和人结肠癌(HCT)细胞,由北京市肿瘤研究所提供。该化合物筛选测试由北京医科大学天然药物及仿生药物国家重点实验室采用MTT 比色法进行。

化合物体外抗癌活性测试表明,该化合物几乎无毒,对人胃癌细胞(BGC-823)和人结肠癌细胞(HCT)细胞抑瘤率分别为41.39%和28.24%。对表皮癌 A₄₃₁抑瘤率为47.21%。具良好抗癌活性。其它2个香豆素抑瘤率分别均为39.32%和31.34%(补骨脂素);37.82%和34.10%(佛手柑内酯)。

参考文献

- 1 Japanese Patent,1969;560349
- 2 罗泽渊,等.中草药,1984,(4):13
- 3 李彬城.国外科技,1987,(4):32

(1995-12-25 收稿)