

Curzeone 的立体化学[△]

北京医科大学药学院应用药物研究所(100083) 蔡 阳*

摘 要 从日本屋久岛产的莪术中分离出倍半萜化合物 Curzeone, 利用溴化不含羟基但含呋喃环化合物的方法和 X 射线法确定了它的立体结构。

关键词 莪术 Curzeone X 射线 N-溴代邻苯二甲酰亚胺(NBS)

在日本人们使用的植物药主要有 2 个来源: 主要的是来自中国被称为汉方药, 另外一小部分是来自日本的本土被称为和药。日本市场上的莪术大部分来自中国, 作者在日本买到的莪术为广西莪术, 其主要成分是 furanogemenone。日本人使用这些莪术作为芳香健胃, 化瘀和妇科用药。另外在日本九州的屋久岛日本人大量人工栽培屋久岛莪术作为一个传统胃药的主药(还含有少量的姜黄和海带)在日本占有一定的市场。在植物化学领域, 莪术被称为萜类化合物的宝库。

我们使用 GC-MS 法分析了中国产、日本屋久岛等地产的莪术^[1], 发现在日本屋久岛产的莪术中含有 furanogemenone^[2] 和 (4S, 5S)-(+) -germacrone-4, 5-epoxide^[3], 这二个化合物具有很强的抗溃疡的活性^[4], 并且利用化合物 (4S, 5S)-(+) -germacrone-4, 5-epoxide 进行了类似莪术植物体内生物合成的反应^[5]。后来对 zederone 的绝对构型进行了再研究^[6], 纠正了前人的错误。

这次我们使用文献^[4]所报道的方法对屋久岛产的莪术进行了再研究, 即用甲醇提取屋久岛产莪术的饮片, 甲醇提取液被浓缩至适量后用正己烷和甲醇分布, 用硅胶常压柱分离正己烷提取物。取其极性最弱的组分(YK-4, 见文献^[4]), 用硅胶常压柱分离, 精制(溶液: 苯)后得到 curzeone (0.08%, 以生药量计算)。

curzeone, C₁₅H₁₆O₂, mp 66°C ~ 67°C, 无色针状结晶(重结晶溶液: 正己烷), $[\alpha]_D^{25} + 61.5^\circ$ (c, 氯仿, 0.92), 在它的红外(四氯化碳)和紫外(甲醇)光谱中有 α, β -不饱和酮基的吸收 (1683 cm⁻¹) ($\lambda_{\max}$: 231, $\epsilon = 16000$; 290, $\epsilon = 5700$; 323, $\epsilon = 4300$), 质谱分子离子峰 (228, 100%), 高分辨分子离子峰 (计算值 228.115, 实测值 228.115), 在其核磁共振谱中 (500 MHz, 氘代氯仿) 出现了以下的吸收: 一个 α -H, β -CH₃ 的三取代呋喃环 7.41, (1H, q, J = 1.2) 和 2.41 (3H, d, J = 1.2); 一个和苯环连接的甲基 (2.37, 3H, br. s); 一个和苯环连接的氢 (7.43, 1H, br. s); 一个和叔碳连接的甲基 (1.28, 3H, d, J = 6.7); 一个和叔碳连接的氢 (2.72, 1H, m) 和 4 个亚甲基氢 (3.00, 2.87) (both 1H, both m) 和 2.27, 1.90 (both 1H, both m)。在进行了核磁共振的去偶实验后确定了 curzeone 有如下的部分结构 $[-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-]$ 和一个 α -H, β -CH₃ 的三取代呋喃环。综合以上数据 curzeone 被认为具有如下的平面结构 (图 1)。

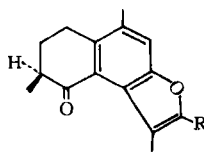


图 1 curzeone 的平面结构

经文献的检索发现日本学者 Shiobara Y^[7] 在 1986 年从莪术中曾提取出 curzeone, 其全部光谱数据 (包括旋光度的符号) 完全一致, 所以二者为同一个

* Address: Cai Yang, College of Pharmacy, Beijing Medical University, Beijing

蔡 阳 在日本大阪大学得到博士学位, 在瑞士汽巴公司进行过 3 年博士后的研究。副研究员, 从事海洋活性成分的研究、植物药的化学研究、发酵产物中抗癌成分的研究和高附加值的蜂产品的研究。在国内外发表论文和专利十余篇。

[△]本文的全部试验工作是在日本国大阪大学完成的

化合物。但是 Shiobara Y 没能确定 curzeone 的绝对构型。确定绝对构型有 2 种方法;化学反应法,即使用化学方法将化合物诱导至绝对构形已知的化合物^[2],此法需要大量的起始化合物;和以溴元素定位的 X 线,此法需要被测定的化合物具有羟基以进行溴乙酯化。由于 curzeone 含量很低又不含羟基,作者采用了溴化不含羟基但含呋喃环化合物的方法和 X 线法确定了它的立体结构。即在氯仿溶液中用 N-溴代邻苯二甲酰亚胺溴化 curzeone,以 96% 的收率得到 12-溴代 curzeone。拿二者的核磁共振谱进行比较后发现,在 12-溴代 curzeone 的谱图中除了呋喃环上 12 位的氢信号消失以及 11 位的甲基信号从双峰变为单峰以外,其它图谱几乎一致(表 1),因此 12-溴代 curzeone 的结构为图 1 所示(无色针状结晶,mp 77℃~78℃)(甲醇), $[\alpha]_D^{25} + 27^\circ$ (c, 氯仿 2.1),红外(四氯化碳)1678cm⁻¹,紫外(乙醇)(λ_{max} : 329, $\epsilon = 7880$; 288, $\epsilon = 8350$),质谱分子离子峰(308, 100%), (306, 99%), 高分辨分子离子峰(计算值 308.024, 实测值 308.024)(计算值 306.025, 实测值 306.024),以上数据也符合图 1 所示 12-溴代 curzeone 的平面结构)。

表 1 curzeone 和 12-溴代 curzeone 的¹HNMR 光谱数据(500MHz, 氘代氯仿, δ : Hz)

	curzeone	12-溴代 curzeone
2-H ₂	2.87, 3.00 (both m)	2.85, 2.97 (both m)
3-H ₂	1.90, 2.27 (both m)	1.87, 2.26 (both m)
4 α -H	2.72 (m)	2.70 (m)
9-H	7.43 (br. s)	7.35 (br. s)
12-H	7.41 (q, J=1.2)	
4 β CH ₃	1.28 (d, J=6.7)	1.27 (d, J=6.7)
10-CH ₃	2.37 (br. s)	2.35 (br. s)
11-CH ₃	2.41 (d, J=1.2)	2.38 (s)

经过 12-溴代 curzeone 的重结晶拿到良好的结晶后,进行了 X 线的分析。X 线分析的结果(图 2)如下: C₁₅H₁₅O₂Br, 结晶的大小; 0.5×0.3×0.4mm, 单斜晶系(monoclinic), 空间群; P2₁, a=7.3370, b=10.9580, c=16.4410 Å, V=1318.39 Å³, z=2, D_c=1.5477g/cm³, 根据溴的重原子法确定结晶结构, 根据 D 合成确定氢元素, 用最小自乘法进行精密化, 最终因子 R=0.081, Rw=0.

091(2270 反射), 使用理学(RU-200B)X 线衍射仪, 所以 curzeone 的立体结构(包括绝对构型)如图 2 所示, 其绝对构形为 4S。

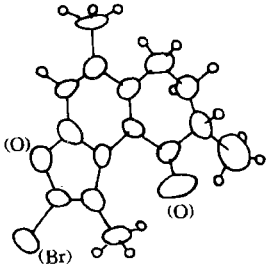


图 2 curzeone 的 X 线谱图

本文完成了以前日本学者没能完成的 curzeone 绝对构型的测定。

1 仪器

熔点未校正, 旋光度使用 JASCO-DIP-181 型数字旋光仪, 紫外吸收使用日立 330 型自动分光光度仪, 红外吸收使用日立 260-30 型红外仪; 质谱分析使用 JEOL JMS-D 300 型质谱仪, 核磁共振使用 JEOL JNM FX-500S(500 MHz)核磁仪。

2 提取、分离和精制

日本屋久岛莪术经甲醇提取, 甲醇-正己烷分配, 常压硅胶柱分离正己烷层得 5 个组分, 其中极性最弱的组分被命名为 YK-4^[4]。取 3 g YK-4, 用常压硅胶柱分离(溶剂: 苯)得 72 mg curzeone(收率 0.01%, 自生药材计算)。

3 curzeone 的溴化

将 40 mg 的 curzeone 溶解在 8 mL 新蒸馏的氯仿中(用五氧化二磷干燥), 在避光的条件下加入 1 mol/L(40 mg)的 N-溴化邻苯二甲酰亚胺, 在室温下搅拌 2 h。将反应液倒入冰水, 用氯仿提取 3 次, 氯仿液用饱和食盐水洗涤 2 次后, 用无水硫酸钠干燥后减压蒸干, 得 61 mg 粗生成物。粗生成物用常压硅胶柱分离精制(溶剂: 正己烷-醋酸乙酯, 20:1), 得 52 mg 12-溴化 curzeone(收率 96%)。

参考文献

- Shibuya H, et al • Yakugaku Zasshi, 1986, 106: 212
- Shibuya H, et al • Heterocycles, 1982, 17: 215
- Yoshihara M, et al • Chem Pharm Bull, 1984, 32: 2059

Stereochemistry of Curzeone

Cai Yang (Applied Pharmaceutical Research Institute, College of Pharmacy, Beijing Medical University, Beijing 100083)

Abstract Isolating a sesquiterpene compounds-curzeone, from Zedoariae rhizoma of Yakushima island, Japan. Using a method of bromination of furano-type compound without hydroxy group and X-ray analyze, stereochemistry of curzeone having been determined.

Key words Curcuma Zedoaria Curzeone X-ray NBS

结香化学成分的研究(Ⅱ)

北京医科大学植物化学研究室(100083)

张海军*

赵玉英

北京微量化学研究所

洪少良

北京医科大学分析计算中心

彭嘉柔

摘要 从结香 *Edgeworthia chrysantha* 花蕾中分离得到 10 个化合物, 根据理化性质和波谱特征确定其结构为对羟基苯甲酸(I), 原儿茶醛(II), 咖啡酸(III), N-(对羟基苯乙基)-对香豆酰胺(IV), 2-脱氧尿嘧啶苷(V), 尿嘧啶苷(VI), 胸腺嘧啶(VII), 尿嘧啶(VIII), 酪胺(IX)和卫矛醇(X), 所有的化合物均为首次从该植物得到。

关键词 结香 N-(对羟基苯乙基)-对香豆酰胺 尿嘧啶苷 胸腺嘧啶

结香 *Edgeworthia chrysantha* Lindl. 为瑞香科结香属植物, 花蕾、根和茎皮均可入药。花蕾常作为密蒙花 *Buddlija officinalis* 的代用品^[1], 主治目赤肿痛, 多泪, 多眵, 目翳。我们的药理活性证明结香和密蒙花乙醇提取物均有抗菌作用。为了解其与密蒙花的化学及有效成分的异同, 我们对结香花蕾的化学成分进行了研究, 对其活性的研究正在进行之中。本文报道从结香花蕾中用色谱等方法分离得到 10 个化合物, 根据其理化性质和波谱方法确定其结构为对羟基苯甲酸(phydroxy benzoic acid, I), 原儿茶醛(protochatic aldehyde, II), 咖啡酸(caffeic acid, III), N-(对羟基苯乙基)-对香豆酰胺

[N-(p-hydroxyphenylethyl)-p-coumaramide, IV], 2-脱氧尿嘧啶核苷(2-deoxyuridine, V), 尿嘧啶苷(uridine, VI), 胸腺嘧啶(thymine, VII), 尿嘧啶(uracil, VIII), 酪胺(tyamine, IX)和卫矛醇(dulcitol, 即半乳糖醇 galactitol, X)。以上化合物均匀首次从该植物获得。

1 仪器和材料

熔点用 X₄ 型显微熔点仪测定, 温度计未加校正。紫外光谱用 Shimadzu UV260 紫外分光光度计测定; 核磁共振光谱用 VXR-300 核磁共振仪测定; 质谱用 VG20-253 型质谱仪测定。薄层用硅胶 GF₂₅₄ 和柱层硅胶 H, 均为青岛海洋化工厂产品; Sephadex LH-20 为

* Address: Zhang Haijun, Department of Phytochemistry, Beijing Medical University, Beijing