

• 化学成分 •

石蝉草中两个新的聚酮类化合物

朱文君, 林梦感, 杨国红*, 王奇巍, 杨义芳

上海医药工业研究院 中药研究室, 上海 200040

摘要: 目的 研究石蝉草 *Peperomia dindygulensis* 乙醇提取物中的化学成分。方法 利用硅胶柱色谱、薄层制备色谱及半制备高效液相色谱法, 对石蝉草乙醇提取物氯仿萃取部位中的化学成分进行分离; 通过理化性质、波谱技术、混合解析等手段相结合的方法, 对化合物进行结构鉴定。结果 从石蝉草乙醇提取物氯仿萃取部位中分离得到 2 个新的聚酮类化合物, 分别鉴定为 (4S)-1,4-二羟基-2-(1',13'-二酮基-十八碳-14'反式-烯基)-1-环己烯-3-酮 (1) 和 (4S)-1,4-二羟基-2-(1',14'-二酮基-十八碳-12'反式-烯基)-1-环己烯-3-酮 (2)。结论 化合物 1 和 2 均为新化合物, 分别命名为石蝉草酮 A 和石蝉草酮 B。

关键词: 石蝉草; 聚酮类化合物; 石蝉草酮 A; 石蝉草酮 B; 半制备高效液相色谱

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)03-0420-04

Two novel polyketides from *Peperomia dindygulensis*

ZHU Wen-jun, LIN Meng-gan, YANG Guo-hong, WANG Qi-wei, YANG Yi-fang

Department of Traditional Chinese Materia Medica, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents from *Peperomia dindygulensis*. **Methods** The chemical constituents in chloroform fraction of ethanol extract from *P. dindygulensis* were isolated and purified by column chromatography over silica gel column, preparative TLC, and semi-preparative HPLC. Their chemical structures were elucidated on the basis of physicochemical and spectral data. **Results** Two new polyketides were isolated from the chloroform extracting fraction of *P. dindygulensis* and identified as (4S)-1,4-dihydroxy-2-(1',13'-diketone-octadec-14'E-ene)-1-cyclohexen-3-one (1) and (4S)-1,4-dihydroxy-2-(1',14'-diketone-octadec-12'E-ene)-1-cyclohexen-3-one (2). **Conclusion** Compounds 1 and 2 are new compounds and named as peperomadinone A and peperomadinone B.

Key words: *Peperomia dindygulensis* Miq.; polyketides; peperomadinone A; peperomadinone B; semi-preparative HPLC

石蝉草 *Peperomia dindygulensis* Miq. 系胡椒科草胡椒属植物, 分布于我国南方各省区。《中华本草》和《云南中草药选》对其均有记载, 可用于治疗胃癌、食道癌、肝癌、乳腺癌、肺癌等。目前, 关于石蝉草的化学成分和生物活性研究较少, 其化学成分主要为断链木脂素类、四氢呋喃木脂素类、黄酮苷及其苷元等^[1]。本课题组前期从石蝉草乙醇提取物的氯仿部位分离得到 9 个聚酮类化合物^[2], 本实验又分离出 2 个新化合物, 分别为 (4S)-1,4-二羟基-2-(1',13'-二酮基-十八碳-14'反式-烯基)-1-环己烯-3-酮 (1) 和 (4S)-1,4-二羟基-2-(1',14'-二酮基-十八碳-

12'反式-烯基)-1-环己烯-3-酮 (2), 并对其进行结构解析。化合物 1 和 2 为同分异构体, 通过高效液相色谱等方法未取得较好的分离效果。因此, 本实验采用 1D-NMR、2D-NMR 混合解析技术和文献数据对照法, 推断化合物 1 和 2 的结构 (图 1), 并对各自的碳谱和氢谱进行归属。

1 仪器与材料

核磁共振仪: Bruker DRX 400 (德国, TMS 内标); 红外分光光度计: Nicolet/Nexus 670 FTIR Spectrometer (美国, KBr 压片); 质谱仪: Autospec Premier P708 (EI-MS), ZQ4000 MAA249 (EI-MS),

收稿日期: 2010-10-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30901852); 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2009ZX09301-007); 上海市青年科技启明星计划项目 (10QB1404000)

作者简介: 朱文君 (1986—), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然产物活性成分研究。

*通讯作者 杨国红 Tel: (021)69177770-8083 E-mail: ghyang@yahoo.cn

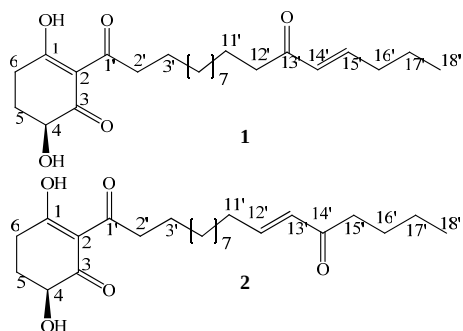


图 1 化合物 1 和 2 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1 and 2

YA019 Q-Tof (HR-ESI-MS)。硅胶 (200~300 目, 300~400 目)、薄层色谱分析预制板和制备预制板购于青岛海洋化工厂。所用试剂均为分析纯。

药材石蝉草于 2008 年 5 月购自河北安国市冷背药材有限公司, 由上海医药工业研究院中药室杨国红副研究员鉴定为 *Peperomia dindygulensis* Miq., 标本 (GHY-PDM20080728) 存于本研究室。

2 提取和分离

取干燥的石蝉草药材 10 kg, 切成 1 cm 长小段, 经 95% 乙醇浸泡 48 h 后, 用 250 L 95% 乙醇渗漉。渗漉液减压浓缩, 得浸膏 1.28 kg, 将浸膏以 2 L 水混悬, 用氯仿 (2 L×5) 萃取, 得到氯仿萃取物 756 g。取氯仿萃取物 300 g, 经硅胶柱色谱分离, 石油醚-醋酸乙酯梯度洗脱 (9:1→8:2→7:3→6:4), 通过 TLC 合并相同组分, 得到 Fr. 1~13。取 Fr. 11 (21 g) 反复经硅胶柱色谱, 再经中低压柱色谱、制备薄层色谱 (正己烷-丙酮 10:1)、半制备液相色谱 (甲醇-水-甲酸 90:10:0.01) 分离纯化, 得到化合物 1 和 2 的混合物 (18 mg)。

3 结构鉴定

3.1 化合物中环己二酮结构片段的解析

表 1 化合物 1、2 (CDCl₃) 与已知化合物 A (CCl₄) 的部分波谱数据

Table 1 Comparison of partial spectral data between compounds 1, 2, and known compound A

碳位	¹ H-NMR		¹³ C-NMR		HMBC
	化合物 1 和 2	化合物 A	化合物 1 和 2	化合物 A	
1	18.24 (1H, s)	18.30 (1H, s)	197.9	197.2	H-6, OH-1
2	—	—	110.3	110.0	H-6, OH-1
3	—	—	195.6	195.0	H-4, OH-4
4	4.08 (1H, dd, <i>J</i> = 5.0, 10.5 Hz) 4.02 (1H, br s, OH-4)	3.95 (1H, dd, <i>J</i> = 5.5, 13.0 Hz)	71.6	71.3	H-5, H-6, OH-4
5	1.83 (1H, ddt, <i>J</i> = 9.5, 10.5, 12.0 Hz) 2.38 (1H, m)	1.75 (1H, ddt, <i>J</i> = 11.0, 13.0, 14.0 Hz) 2.32 (1H, m)	27.2	27.1	H-4, H-6, OH-4
6	2.79 (2H, m)	2.74 (2H, m)	31.3	31.0	H-4, H-5, OH-1
1'	—	—	206.1	205.7	H-2', H-3', OH-1
2'	2.97 (1H, m), 3.05 (1H, m)	2.90 (1H, m), 3.03 (1H, m)	40.2	39.9	H-3', H-4'
3'	1.62 (2H, m)	1.60 (2H, m)	24.5	24.4	H-2', H-5'

化合物为浅黄色胶状物, 易溶于丙酮、三氯甲烷, 紫外灯 254 nm 下可见红色荧光。红外吸收 3 430 cm⁻¹ 提示有羟基存在。由 HR-ESI-MS *m/z*: 429.261 9 (计算值 429.261 7, [M+Na]⁺), 推测该化合物的分子式为 C₂₄H₃₈O₅, 不饱和度为 6。根据 ¹H-NMR 谱信号推断存在一个氧化次甲基 δ 4.08 (1H, dd, *J* = 5.0, 10.5 Hz, H-4) 和 2 个亚甲基 [δ 2.38 (1H, m, H-5a), 1.83 (1H, ddt, *J* = 9.5, 10.5, 12.0 Hz, H-5b)] 与 δ 2.79 (2H, m, H-6); H-4 与 H-5 (φ-a) 的偶合常数 *J* = 10.5 Hz, 推测 OH-4 为 φ-e^[3]。¹H-¹H COSY 谱显示 H-5 与 H-4、H-6 皆有耦合, 推断存在 -⁶CH₂-⁵CH₂-⁴CH(OH)-片段。在 HMBC 谱中, 可以观察到 H-4 与羰基 δ 195.6 (C-3) 的相关信号, H-6 与羰基 δ 197.9 (C-1)、季碳 δ 110.3 (C-2) 的相关信号, 氢信号 δ 18.24 (1H, s, OH-1) 与 C-6, C-1, C-2 的相关信号, 说明存在 1,3-环己二酮系统, 且 1 位为烯醇化羰基^[3-4]。结合 HMQC 和 HMBC 相关信号, 并将碳谱数据与已知化合物 (4S)-1,4-二羟基-2-(1'-酮基-13'-苯基十三烷基)-1-环己烯-3-酮 [(4S)-1,4-dihydroxy-2-(1'-oxo-13'-phenyltridecyl)-1-cyclohexen-3-one, oleiferinone, 简称化合物 A]^[3-4] (如图 2 所示) 的碳谱数据进行对比, 初步推断该化合物具有 4-羟基-2-脂肪链基取代-1,3-环己二酮的片段, 片段的相关波谱数据归属见表 1。

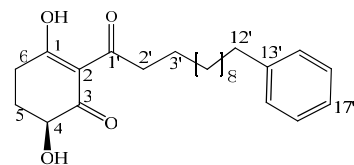


图 2 已知化合物 A 的化学结构

Fig. 2 Structure of known compound A

3.2 化合物中脂肪长链结构片段的解析

在 ^1H -和 ^{13}C -NMR 谱中, 显示多个亚甲基信号 δ 1.29~1.36 与 δ 29.2~29.5, 说明存在脂肪长链。根据 HMBC 谱, H-2' (δ 2.97, 1H, m) 与 C-2 相关, 推测脂肪长链与环己烷酮片段的 C-2 相连; OH-1 与 C-1' (δ 206.1, 1H, m) 存在远程耦合, 进一步证实这一连接。

在 ^1H -NMR 谱中, 存在一组典型的反式烯基质子信号 δ 6.08 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.82 (1H, dt, $J = 7.5, 15.0$ Hz), 化学位移较靠低场且相差较大, 推测可能与羰基相连。在 ^{13}C -NMR 谱中, 显示有两对烯基碳信号, 而且在高场处出现一系列成对的共振信号, 推测该化合物可能为一对具有不同脂肪长链的同分异构体混合物 (化合物 1 和 2)。因此, 采用混合解析的方法, 对其结构进行解析。

化合物 1: 在 HMBC 谱 (图 3-A) 中, 羰基 (δ 201.0, C-13') 与 H-11' (δ 1.62, m)、H-12' (δ 1.52, m)、H-14' (δ 6.08, d, $J = 15.0$ Hz)、H-15' (δ 6.82, dt, $J = 7.5, 15.0$ Hz) 有相关信号, 结合 ^1H - ^1H COSY 谱 (图 3-B) 中的相关信号, 推测脂肪链末端的结构为 $^{-13'}\text{CO}-^{14'}\text{CH}=\text{CH}-^{15'}\text{CH}-^{16'}\text{CH}_2-^{17'}\text{CH}_2-^{18'}\text{CH}_3$ 。

化合物 2: 在 HMBC 谱 (图 4-A) 中, 羰基 (δ 201.0, C-14') 与 H-12' (δ 6.82, dt, $J = 7.5, 15.0$ Hz)、H-13' (δ 6.08, d, $J = 15.0$ Hz)、H-15' (δ 2.51, m)、H-16' (δ 1.61, m) 有相关信号, 结合 ^1H - ^1H COSY 谱 (图 4-B) 中的相关信号, 推测脂肪链末端的结构为 $^{-12'}\text{CH}=\text{CH}-^{13'}\text{CH}-^{14'}\text{CO}-^{15'}\text{CH}_2-^{16'}\text{CH}_2-^{17'}\text{CH}_2-^{18'}\text{CH}_3$ 。

由于化合物 1 和 2 的量不同, 因此在 ^1H -和 ^{13}C -NMR 谱的峰强度也不同, 结合 HMQC、HMBC、 ^1H - ^1H COSY 等波谱数据, 并通过与已知化合物 B (6-羰基-4-十五烯) 和化合物 C (5-羰基-6-十一烯) (图 5) 的波谱数据^[5-6]进行对照, 将化合物 1 和 2

的脂肪长链结构片段的波谱数据分别进行了全归属, 结果见表 2、3。

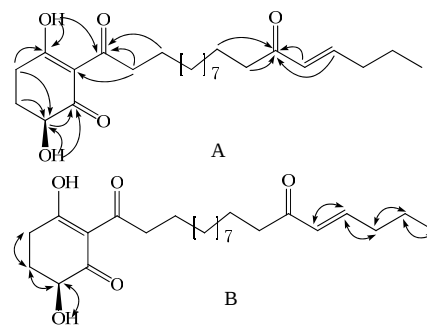


图 3 化合物 1 的 HMBC (A) 和 ^1H - ^1H COSY (B) 相关图
Fig. 3 Key HMBC (A) and ^1H - ^1H COSY (B) correlations of compound 1

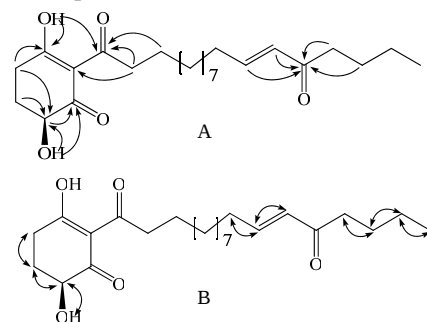


图 4 化合物 2 的 HMBC (A) 和 ^1H - ^1H COSY (B) 相关图
Fig. 4 Key HMBC (A) and ^1H - ^1H COSY (B) correlations of compound 2

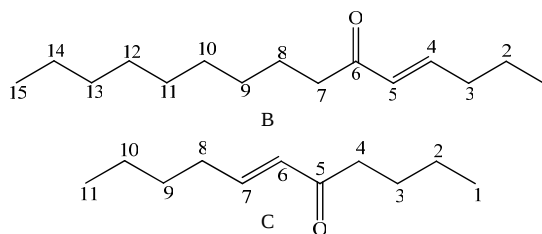


图 5 已知化合物 B 和 C 的化学结构

Fig. 5 Structure of known compounds B and C

表 2 化合物 1 与已知化合物 B 的波谱数据对照表 (CDCl_3)

Table 2 Comparison of partial spectral data between compound 1 and known compound B (CDCl_3)

碳位	化合物 1			碳位	化合物 B ^[5]	
	^1H -NMR	^{13}C -NMR	HMBC		^1H -NMR	^{13}C -NMR
11'	1.62 (m)	24.4	H-12', H-10'	8	1.60 (2H, m)	24.3
12'	2.52 (m)	40.1	H-11'	7	2.53 (2H, t, $J = 8.0$ Hz)	40.1
13'	—	201.0	H-11', H-12', H-14', H-15'	6	—	201.1
14'	6.08 (d, $J = 15.0$ Hz)	130.5	H-16'	5	6.09 (1H, dt, $J = 1.5, 13.8$ Hz)	130.5
15'	6.82 (dt, $J = 7.5, 15.0$ Hz)	147.0	H-15', H-14'	4	6.81 (1H, dt, $J = 6.9, 13.8$ Hz)	147.0
16'	2.18 (m)	34.4	H-17', H-18'	3	2.20 (2H, dq)	34.4
17'	1.51 (m)	21.4	H-15', H-16', H-18'	2	1.50 (2H, m)	21.4
18'	0.94 (t, $J = 7.5$ Hz)	13.7	H-16', H-17'	1	0.92 (3H, t, $J = 8.0$ Hz)	13.7

表 3 化合物 2 与已知化合物 C 的波谱数据对照表 (CDCl₃)
Table 3 Comparison of partial spectral data between compound 2 and known compound C (CDCl₃)

碳位	化合物 2			碳位	化合物 C ^[6]	
	¹ H-NMR	¹³ C-NMR	HMBC		¹ H-NMR	¹³ C-NMR
10'	1.48 (m)	28.1	H-11', H-9'	9	1.28~1.59 (8H, m)	30.1
11'	2.21 (m)	32.4	H-10', H-12', -13'	8	2.19 (2H, q, <i>J</i> = 7.1 Hz)	32.0
12'	6.82 (dt, <i>J</i> = 7.5, 15.0 Hz)	147.3	H-10', H-11'	7	6.80 (1H, dt, <i>J</i> = 6.9, 14.9 Hz)	147.2
13'	6.08 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz)	130.3	H-11'	6	6.06 (1H, d, <i>J</i> = 14.9 Hz)	130.2
14'	—	201.0	H-12', H-13', H-15', H-16'	5	—	200.9
15'	2.51 (m)	39.8	H-16', H-17'	4	2.50 (2H, t, <i>J</i> = 7.1 Hz)	39.7
16'	1.61 (m)	26.5	H-15', H-17', -18'	3	1.28~1.59 (8H, m)	26.3
17'	1.32 (m)	22.4	H-15', H-16', H-18'	2	1.28~1.59 (8H, m)	22.3
18'	0.92 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz)	13.9	H-16', H-17'	1	0.89 (3H, t, <i>J</i> = 7.1 Hz)	13.8

3.3 EI 裂解推测

将样品溶解于丙酮中进行 EI 测试, 化合物 1 末端通过 α 裂解、麦氏重排等途径出现主要离子峰 *m/z*: 95 [C₇H₁₁]⁺, 97 [C₆H₉O]⁺, 112 [C₇H₁₂O]⁺, 154 [C₁₁H₂₂]⁺, 209 [C₁₃H₂₁O₂]⁺, 267 [C₁₆H₂₇O₃]⁺, 349 [C₂₁H₃₃O₄]⁺ 等; 化合物 2 出现主要离子峰 *m/z*: 111 [C₇H₁₁O]⁺, 125 [C₈H₁₃O]⁺, 139 [C₉H₁₅O]⁺, 321 [C₂₀H₃₃O₃]⁺ 等。进一步确定化合物 1 为 (4*S*)-1,4-二羟基-2-(1',13'-二酮基-十八碳-14'反式-烯基)-1-环己烯-3-酮[(4*S*)-1,4-dihydroxy-2-(1',13'-diketone -octadec-14'*E*-ene)-1-cyclohexen-3-one], 命名为石蝉草酮 A (peperomadinone A); 化合物 2 为 (4*S*)-1,4-二羟基-2-(1',14'-二酮基-十八碳-12'反式-烯基)-1-环己烯-3-酮 [(4*S*)-1,4-dihydroxy-2-(1',14'-diketone-octadec-12'*E*-ene)-1-cyclohexen-3-one], 命名为石蝉草酮 B (peperomadinone B)。

参考文献

- [1] 陈立. 石蝉草化学成分及抗肿瘤活性的研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [2] 王奇巍. PDM 的化学成分及其抑制血管生成活性研究 [D]. 上海: 上海医药工业研究院, 2010.
- [3] Azevedo N R, Santos S C, De Miranda E G, *et al.* A 2-acylcyclohexane-1,3-dione from *Virola oleifera* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 46(8): 1375-1377.
- [4] Cheng M J, Lee S J, Chang Y Y, *et al.* Chemical and cytotoxic constituents from *Peperomia sui* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 63(5): 603-608.
- [5] Righi G, Bovicelli P, Sperandio A. An Easy deoxygenation of conjugated epoxides [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(12): 1733-1737.
- [6] Concellón J M, Rodríguez-Solla H, Méjica C. An efficient synthesis of (*E*)-α,β-unsaturated ketones and esters with total stereoselectivity by using chromium dichloride [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(14): 3292-3300.