

国产沉香中1个新的2-(2-苯乙基)色酮

杨林¹, 郭珮怡¹, 郭顺星³, 戴均贵^{2*}

1. 中央民族大学生命与环境科学学院, 北京 100081

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

3. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

摘要: 目的 对国产沉香的小极性化学成分进行研究。方法 运用硅胶、Sephadex LH-20、半制备高效液相等色谱方法进行分离纯化, 并根据理化性质和波谱数据鉴定化合物的结构。结果 从国产沉香的石油醚提取物中分离得到4个2-(2-苯乙基)色酮衍生物, 分别鉴定为6-甲氧基-7-羟基-2-(2-苯乙基)色酮(1)、6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮(2)、6,7-二甲氧基-2-[2-(4'-甲氧基苯)乙基]色酮(3)、6-甲氧基-2-[2-(3'-甲氧基-4'-羟基苯)乙基]色酮(4)。结论 化合物1为新化合物, 命名为沉香酮J; 化合物4为首次从国产沉香中分离得到。

关键词: 国产沉香; 白木香; 2-(2-苯乙基)色酮衍生物; 沉香酮J; 6-甲氧基-2-[2-(3'-甲氧基-4'-羟基苯)乙基]色酮

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)23-4137-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.23.003

A new 2-(2-phenylethyl) chromone from Chinese eaglewood

YANG Lin¹, GUO Pei-yi¹, GUO Shun-xing³, DAI Jun-gui²

1. College of Life and Environmental Sciences, Minzu University of China, Beijing 100081, China

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

3. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents of Chinese eaglewood. **Methods** The column chromatography on silica gel, Sephadex LH-20, and semi-preparative HPLC were used to separate and purify the compounds, their structures were elucidated by NMR and MS analyses. **Results** Four compounds were isolated from the petroleum ether of Chinese eaglewood and identified as 6-methoxy-7-hydroxy-2-(2-phenylethyl) chromone (1), 6,7-dimethoxy-2-(2-phenylethyl) chromone (2), 6,7-dimethoxy-2-[2-(4'-methoxyphenyl) ethyl] chromone (3), and 6-methoxy-2-[2-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl) ethyl] chromone (4). **Conclusion** Compound 1 is a new compound named as Aquilarone J, and compound 4 is isolated from Chinese eaglewood for the first time.

Key words: Chinese eaglewood; *Aquilaria sinensis* (Lour.) Spreng.; 2-(2-phenylethyl) chromone derivatives; aquilarone J; 6-methoxy-2-[2-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl) ethyl] chromone

沉香为瑞香科(Thymelaeaceae)沉香属 *Aquilaria* Lam. 植物含有黑色树脂的木材, 主要分布于东南亚地区。沉香是中国、日本、印度、东南亚以及中东国家传统名贵的药材和天然香料^[1]。国产沉香的来源植物为白木香 *Aquilaria sinensis* (Lour.) Spreng., 主要分布于我国海南、广东、广西、福建等省区。沉香作为我国传统中药, 具有降气温中、暖肾纳气的功能, 主要用于治疗喘息、呕吐呃

逆、脘腹胀痛、腰膝虚冷、大肠虚秘、小便气淋、男子精冷等症^[2]。国内外学者^[3-6]先后对沉香的化学成分进行了研究, 从中分离得到了多个倍半萜和色酮类化合物。本课题组在前期研究中, 从国产沉香中分离得到多个具有良好生物活性的化合物^[7-10]。为进一步研究其化学成分, 合理开发利用沉香资源, 本实验继续对国产沉香的石油醚提取物进行分离纯化, 从中得到4个2-(2-苯乙基)色酮衍生物, 分别

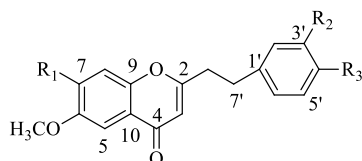
收稿日期: 2016-06-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573317); 建设世界一流大学(学科)和特色发展专项资金(YDZXK201619)

作者简介: 杨林(1972—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为天然药物化学。E-mail: 15116995486@163.com

*通信作者 戴均贵(1969—), 男, 博士生导师, 研究员, 研究方向为药用天然产物的生物合成。E-mail: jgdai@imm.ac.cn

鉴定为 6-甲氧基-7-羟基-2-(2-苯乙基) 色酮 [6-methoxy-7-hydroxy-2-(2-phenylethyl) chromone, **1**]、6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基) 色酮 [6,7-dimethoxy-2-(2-phenylethyl)chromone, **2**]、6,7-二甲氧基-2-[2-(4'-甲氧基苯) 乙基] 色酮 (6,7-dimethoxy-2-[2-(4'-methoxyphenyl) ethyl] chromone, **3**)、6-甲氧基-2-[2-(3'-甲氧基-4'-羟基苯)乙基] 色酮 (6-methoxy-2-[2-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl) ethyl] chromone, **4**)。化合物 **1** 为新化合物, 命名为沉香酮 J。化合物 **4** 为首次从国产沉香中分离得到, 结构见图 1。



- 1 $R_1=OH, R_2=R_3=H$
 2 $R_1=OCH_3, R_2=R_3=H$
 3 $R_1=R_3=OCH_3, R_2=H$
 4 $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=OH$

图 1 化合物 1~4 的结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1~4

1 仪器与材料

Nicolet 5700 FT-IR 红外光谱仪 (美国 Thermo 公司); Varian MP-400 或 VNS-600 型核磁共振波谱仪 (美国 Varian 公司); Q-trap ESI 高分辨质谱仪 (美国 Agilent 公司); 半制备型高效液相色谱仪: 岛津 LC-6AD, 岛津 RID-10A 示差检测器, 威马龙数据工作站; Grace Adsorbosphere XL C₁₈ 反相半制备色谱柱 (250 mm×10 mm, 5 μ m, 美国 Alltech 公司), 体积流量为 3 mL/min。柱色谱用硅胶和 GF₂₅₄ 硅胶板为青岛海洋化工厂生产; 葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 (美国 Amersham Biosciences 公司); 实验所用试剂均为北京化工厂生产, 分析纯。

药材国产沉香于 2009 年购自海南省寿南山参业有限公司, 由中国医学科学院药用植物研究所郭顺星研究员鉴定为白木香 *Aquilaria sinensis* (Lour.) Spreng. 含树脂的木材。

2 提取与分离

国产沉香 A 级 7.5 kg, 粉碎后用石油醚回流提取 3 次, 每次 6~8 h。减压回收溶剂得石油醚提取物 258 g。

取石油醚提取物 212 g, 经硅胶柱色谱, 石油醚-醋酸乙酯 (100:0→0:100) 梯度洗脱得 8 个流分 Fr. 1~8。Fr. 7 (12.65 g) 用石油醚-丙酮 (99:

1→9:1) 梯度洗脱得到 11 个亚流分 Fr. 7a~7k。Fr. 7c (0.95 g) 经凝胶 Sephadex LH-20 色谱 (甲醇) 初步分离, 然后通过反相半制备 HPLC (甲醇-水 7:3) 纯化得到化合物 **2** (72 mg, $t_R=16.4$ min)。Fr. 7d (1.46 g) 经硅胶柱色谱, 二氯甲烷-甲醇 (99:1→97:3) 梯度洗脱后经反相半制备 HPLC (甲醇-水 7:3) 得到化合物 **3** (15 mg, $t_R=15.3$ min)。Fr. 7f (1.48 g) 经硅胶柱色谱, 二氯甲烷-甲醇 (99:1→9:1) 梯度洗脱得到 11 个亚流分 Fr. 7f-1~7f-11, Fr. 7f-1 (128 mg) 经反相半制备 HPLC (甲醇-水 67:33) 得到化合物 **4** (2.9 mg, $t_R=12.7$ min)、**1** (1.7 mg, $t_R=14.8$ min)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色无定形粉末。HR-ESI-MS m/z : 297.111 8 $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{17}O_4$, 计算值为 297.112 1); UV λ_{max}^{MeOH} (nm): 211 (4.48), 230 (4.32), 283 (3.81), 319 (3.89); IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 402 (OH), 2 931, 2 573, 1 634, 1 591, 1 547, 1 522, 1 452, 1 388, 1 265, 1 221, 1 183, 1 160, 1 087, 964, 854, 749。高分辨质谱确定化合物 **1** 分子式为 $C_{18}H_{16}O_4$, 不饱和度为 11。紫外光谱 (211, 230, 283, 319 nm) 显示色原酮类衍生物的特征吸收^[7]。红外光谱显示羟基 (3 402 cm^{-1})、色原酮类化合物不饱和羰基 (1 634 cm^{-1})、醚 (1 160 cm^{-1}) 和苯环 (1 452, 1 265, 854 cm^{-1}) 的吸收峰。化合物 **1** 的 1H -NMR (400 MHz, Pyridine- d_5) 谱中 (表 1) 显示 1 个甲氧基信号 δ_H 3.75 (3H, s), 1 个共轭双键的质子信号 δ_H 6.33 (1H, s, H-3), 1 组单取代芳香苯环的质子信号 δ_H 7.26~7.32 (5H, m, H-2'~6'), 2 个单峰的芳香质子信号 δ_H 7.86 (1H, s, H-5), 7.26 (1H, s, H-8), 提示两者可能位于 4 取代苯环的对位; 2 组亚甲基质子信号 δ_H 2.85 (t, $J=6.8$ Hz, H-8'), 2.97 (t, $J=6.8$ Hz, H-7') 中的 3 重峰及偶合常数表明 2 个亚甲基直接相连。 ^{13}C -NMR (150 MHz, C_5D_5N) (表 1) 中显示有 18 个碳, 包括 1 个羰基碳共振信号 (δ_C 177.1), 3 取代双键碳的共振信号 [δ_C 109.7 (CH) 和 167.5 (qC)], 3 个连氧的芳香碳共振信号 [δ_C 147.6 (qC)、153.4 (qC) 和 154.5 (qC)], 1 个甲氧基碳的共振信号 (δ_C 55.9), 2 个亚甲基碳的共振信号 (δ_C 33.1 和 35.8), 以及 9 个芳香碳的共振信号。以上数据显示化合物 **1** 为具有 1 个甲氧基和 1 个羟基的 2-(2-苯乙基) 色原酮衍生物, 且取代位点分别为 C-6 和 C-7。上述数据与文献报道的化合物 6-羟基-7-甲氧基-2-(2-苯乙基) 色原酮^[11]的数据非常接近, 不

表 1 化合物 1 的 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据
Table 1 ^1H -NMR and ^{13}C -NMR data of compound 1

碳位	δ_{H}	δ_{C}
2		167.5, C
3	6.33 (1H, s)	109.7, CH
4		177.1, C
5	7.86 (1H, s)	109.7, CH
6		147.6, C
7		154.5, C
8	7.26 (1H, s)	104.2, CH
9		153.4, C
10		116.7, C
1'		140.8, C
2'	7.26~7.32 (5H, m)	128.9, CH
3'		128.8, CH
4'		126.7, CH
5'		128.8, CH
6'		128.9, CH
7'	2.97 (2H, t, $J = 7.6$ Hz)	33.1, CH_2
8'	2.85 (2H, t, $J = 7.6$ Hz)	35.8, CH_2
-OCH ₃	3.75 (3H, s)	55.9, CH_3

同之处在于 2 个化合物的 C-6 和 C-7 的化学位移有少许差异, 提示 2 个化合物的 2 个取代基团的取代位点可能相反, 化合物 1 的甲氧基可能连接在 C-6 上。通过 1D-NOE 差谱分析验证了以上推测。照射甲氧基的质子 (δ_{H} 3.75) 时, 引起 H-5 相对地明显增益, 显示这个甲氧基取代位置位于 C-6。因此化合物 1 的结构被确定为 6-甲氧基-7-羟基-2-(2-苯乙基) 色原酮, 为新化合物, 命名为沉香酮 J。

化合物 2: 白色无定形粉末。ESI-MS m/z : 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 6.16 (1H, s, H-3), 7.54 (1H, s, H-5), 6.88 (1H, s, H-8), 7.32 (2H, brd, $J = 7.2$ Hz, H-2', 6'), 7.23 (2H, brd, $J = 7.2$ Hz, H-3', 5'), 7.25 (1H, brd, $J = 7.2$ Hz, H-4'), 3.08 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-7'), 2.94 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-8'), 4.01 (3H, s, -OCH₃), 3.99 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 167.6 (C-2), 109.6 (C-3), 177.5 (C-4), 104.4 (C-5), 147.5 (C-6), 154.3 (C-7), 99.6 (C-8), 152.5 (C-9), 117.0 (C-10), 139.8 (C-1'), 128.7 (C-2'), 128.3 (C-3'), 126.6 (C-4'), 128.3 (C-5'), 128.7 (C-6'), 33.1 (C-7'), 36.0 (C-8'), 56.4 (7-OCH₃), 56.3 (6-OCH₃)。以上数据与文献报道一

致^[12], 故鉴定化合物 2 为 6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基) 色酮。

化合物 3: 白色无定形粉末。ESI-MS m/z : 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.45 (1H, s, H-3), 7.49 (1H, s, H-5), 6.88 (1H, s, H-8), 7.07 (2H, brd, $J = 8.4$ Hz, H-2', 6'), 6.79 (2H, brd, $J = 8.4$ Hz, H-3', 5'), 2.96 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-7'), 2.90 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-8'), 3.97 (3H, s, -OCH₃), 3.94 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 167.0 (C-2), 109.3 (C-3), 177.6 (C-4), 104.4 (C-5), 148.1 (C-6), 155.2 (C-7), 99.7 (C-8), 153.2 (C-9), 116.9 (C-10), 131.8 (C-1'), 129.4 (C-2'), 114.3 (C-3'), 158.5 (C-4'), 114.3 (C-5'), 129.4 (C-6'), 32.5 (C-7'), 36.7 (C-8'), 56.8 (7-OCH₃), 56.6 (6-OCH₃), 55.5 (4'-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[13], 故鉴定化合物 3 为 6,7-二甲氧基-2-[2-(4'-甲氧基苯) 乙基] 色酮。

化合物 4: 白色无定形粉末。ESI-MS m/z : 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式为 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.14 (1H, s, H-3), 7.55 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-5), 7.24 (1H, dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, H-7), 7.37 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-8), 6.67 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-2'), 6.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.70 (1H, dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz, H-6'), 2.99 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-7'), 2.89 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-8'), 3.89 (3H, s, -OCH₃), 3.82 (3H, s, -OCH₃); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.3 (C-2), 109.5 (C-3), 178.2 (C-4), 104.8 (C-5), 156.8 (C-6), 123.5 (C-7), 119.2 (C-8), 151.3 (C-9), 124.3 (C-10), 131.6 (C-1'), 114.5 (C-2'), 144.2 (C-3'), 146.5 (C-4'), 110.8 (C-5'), 120.9 (C-6'), 32.8 (C-7'), 36.4 (C-8'), 55.9 (6-OCH₃), 55.8 (3'-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[11], 故鉴定化合物 4 为 6-甲氧基-2-[2-(3'-甲氧基-4'-羟基苯) 乙基] 色酮。

利用谷氨酸诱导的 PC12 细胞神经损伤和皮质酮诱导的人类 U251 细胞神经损伤模型对 4 个化合物进行神经保护体外活性评价^[7], 结果表明 4 个化合物在 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下均未显示明显的神经保护作用。

参考文献

- [1] Barden A, Awang A N, Mulliken T, *et al.* Heart of the matter: Agarwood use and trade and CITES implementation for *Aquilaria malaccensis* [A] // Securing the future of medicinal plant resources [C]. Cambridge: TRAFFIC International, 2000.

- [2] 肖培根. 新编中药志 (第二卷) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [3] 杨峻山. 沉香化学成分的研究概况 [J]. 天然产物研究与开发, 1997, 10(1): 99-103.
- [4] Yagura T, Shibayama N, Ito M, *et al.* Three novel diepoxy tetrahydrochromones from agarwood artificially produced by intentional wounding [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(25): 4395-4398.
- [5] Yang D L, Wang H, Guo Z K, *et al.* A new 2-(2-phenylethyl) chromone derivative in Chinese agarwood 'Qi Nan' from *Aquilaria sinensis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(7): 770-776.
- [6] Chen D, Xu Z R, Chai X Y, *et al.* Nine 2-(2-phenylethyl) chromone derivatives from the resinous wood of *Aquilaria sinensis* and their inhibition of LPS-induced NO production in RAW 264.7 cell [J]. *Eur J Org Chem*, 2012(27): 5389-5397.
- [7] Yang L, Qiao L R, Xie D, *et al.* 2-(2-Phenylethyl) chromones from Chinese eaglewood [J]. *Phytochemistry*, 2012, 76(1): 92-97.
- [8] Yang L, Qiao L R, Zhang J J, *et al.* Two new sesquiterpene derivatives from Chinese eaglewood [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(11): 1054-1058.
- [9] Yang L, Qiao L R, Ji C X, *et al.* Antidepressant abietane diterpenoids from Chinese eaglewood [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(2): 216-222.
- [10] 郭珮怡, 杨林, 戴均贵, 等. 国产沉香二萜类化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2015, 46(4): 486-489.
- [11] Konishi T, Konoshima T, Shimada Y, *et al.* Six new 2-(2-phenylethyl) chromones from agarwood [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(3): 419-422.
- [12] Shimada Y, Tominaga T, Konishi T, *et al.* Studies on the agarwood. I. Structures of 2-(2-phenylethyl) chromone derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(10): 3791-3795.
- [13] 杨峻山, 王玉兰, 苏亚伦. 国产沉香化学成分的研究 V: 三个 2-(2-苯乙基) 色酮衍生物的分离和鉴定 [J]. 药学报, 1990, 25(3): 186-190.