

番石榴叶化学成分分离鉴定及 psiguadial D 的抗癌活性研究

任善亮¹, 吴 茂¹, 徐露林³, 刘晓聪¹, 雷思敏¹, 海 萍¹, 杨小龙^{2,3*}, 高 原^{1*}¹宜宾学院化学与化工学院, 宜宾 644000; ²中南民族大学药学院, 武汉 430074;³重庆大学药学院创新药物研究中心, 重庆 401331

摘要:本文对番石榴 *Psidium guajava* 叶的化学成分进行分离鉴定并对部分化合物抗肿瘤活性进行评价。采用正相硅胶、Sephadex LH-20、MCI 柱色谱和制备液相色谱等方法对番石榴叶甲醇提取物的化学成分进行分离纯化, 运用现代波谱技术鉴定了 13 个化合物, 分别为 4,5-diepipsideal A(1)、psidial A(2)、guajadial(3)、psiguadial A(4)、psiguadial D(5)、 α -生育酚(6)、亚油酸(7)、槲皮素-3-O- β -D-吡喃木糖苷(8)、槲皮素-3-O- α -L-吡喃阿拉伯糖苷(9)、槲皮素-3-O- α -L-吡喃阿拉伯糖苷(10)、 β -谷甾醇(11)、儿茶素(12)、没食子酸(13)。其中化合物 1 为首次从天然产物中分离得到。化合物 5 对人体肿瘤细胞株 HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW-480 均显示出较为明显的抑制活性, 半数抑制浓度为 4.08 ~ 11.23 $\mu\text{mol/L}$ 。

关键词:番石榴; 桃金娘科; 化学成分; 杂萜; 细胞毒活性

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)6-1001-05

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.6.012

Study on the chemical constituents from *Psidium guajava* leaves and antitumor activity of psiguadial D

REN Shan-liang¹, WU Mao¹, XU Lu-lin³, LIU Xiao-cong¹,
LEI Si-min¹, HAI Ping¹, YANG Xiao-long^{2,3*}, GAO Yuan^{1*}¹College of Chemistry and Chemical Engineering, Yibin University, Yibin 644000, China;²School of Pharmaceutical Sciences, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China;³Chongqing Key Laboratory of Natural Product Synthesis and Drug Research, School of Pharmaceutical Sciences, Chongqing University, Chongqing 401331, China

Abstract: The aim of this research was to investigate the chemical constituents from *Psidium guajava* Leaves and anticancer activity of selected compound. Thirteen compounds were obtained from the methanolic extracts of leaves of *Psidium guajava* by Prep. HPLC and column chromatography on silica gel, Sephadex LH-20, and MCI. On the basis of spectroscopic analysis, the isolated compounds were identified as 4,5-diepipsideal A (1), psidial A (2), guajadial (3), psiguadial A (4), psiguadial D (5), α -tocopherol (6), linoleic acid (7), quercetin-3-O- β -D-xylopyranoside (8), quercetin-3-O- α -L-arabinopyranoside (9), quercetin-3-O- α -L-arabinofuranoside (10), β -sitosterol (11), catechin (12), and gallic acid (13). Compound 1 was isolated from a natural source for the first time. Compound 5 was evaluated for their cytotoxicity in vitro against human tumor HL-60, SMMC-7721, A-549, MCF-7, and SW-480 cell lines and exhibited inhibitory effects on all five cells, with IC_{50} values in the range of 4.08 – 11.23 $\mu\text{mol/L}$.

Key words: *Psidium guajava*; myrtaceae; chemical constituents; meroterpenoid; cytotoxic activity

番石榴 (*Psidium guajava*) 是桃金娘科 (Myrtaceae) 番石榴属植物, 广泛分布于热带和亚热带地区,

民间用于治疗炎症、糖尿病、高血压、发热、呕吐、腹泻^[1-3]。番石榴叶是一种次生代谢产物具有极高“创造系数”和显著活性的生物资源。文献研究表明, 含有 3,5-二甲酰基苜基间苯三酚特征结构单元的混源杂萜是从该植物叶中发现的一类特有结构, 这种苜基间苯三酚结构单元能够与萜烯、黄酮杂合

收稿日期: 2018-11-16 接受日期: 2019-04-25

基金项目: 国家自然科学基金 (21702181; 81872755); 宜宾学院科研启动项目 (2015QD06); 国家级大学生创新训练计划 (201810641002)

* 通信作者 E-mail: gylmail999@126.com, yxl19830915@163.com

形成多种新颖骨架^[3-14],其中 guajadial^[7]、psiguadial A^[7]、psiguadial B^[7]、psiguadial C^[8]、psiguadial D^[8] 对人体肝癌细胞 HepG2 显示出很强的抑制作用 ($IC_{50} = 45.62 \sim 157.90$ nmol/L)。为进一步研究番石榴的药用物质基础,本文对我国云南产番石榴叶的化学成分进行了系统分离,得到了 13 个化合物,分别鉴定为 4,5-diepiapsidal A (**1**)、psidal A (**2**)、guajadial (**3**)、psiguadial A (**4**)、psiguadial D (**5**)、 α -生育酚 (**6**)、亚油酸 (**7**)、槲皮素-3-*O*- β -D-吡喃木糖苷 (**8**)、槲皮素-3-*O*- α -L-吡喃阿拉伯糖苷 (**9**)、槲皮素-3-*O*- α -L-呋喃阿拉伯糖苷 (**10**)、 β -谷甾醇 (**11**)、儿茶素 (**12**)、没食子酸 (**13**)。其中,化合物 **1** 为首次从天然产物中分离得到,化合物 **5** 对 5 种人体肿瘤细胞株 HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW-480 显示出较为明显的抑制活性。

1 仪器和材料

1.1 仪器与试剂

核磁共振光谱仪 (Bruker AV-400 MHz 和 AV-500 MHz); ZF-1 型紫外检测仪 (力辰仪器科技有限公司生产); RE52C 型旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器厂); SHB-3 型循环式多用真空泵 (郑州长城仪器有限公司); FA1604A 型电子分析天平 (河南恒信仪器设备有限公司); HSGF₂₅₄ 薄层层析硅胶厚制备板 (HPTLC, $8 \pm 2 \mu\text{m} \geq 80\%$, $0.4 \sim 0.5$ mm, 烟台江友硅胶开发有限公司); 柱层析正相硅胶 (200 ~ 300 目, 青岛海浪硅胶干燥剂有限公司); 半制备型 HPLC (AS20005, Dubhe C₁₈ column, $10 \mu\text{m}$, 20×250 mm, 江苏汉邦科技有限公司); Sephadex LH-20 (Amersham Biosciences, Sweden)。

1.2 实验材料

番石榴叶于 2017 年 9 月采自云南省丽江市华坪县大兴乡,原植物由中国科学院昆明植物研究所陈渝鉴定为桃金娘科番石榴属植物番石榴 *Psidium guajava*, 样品标本存放于宜宾学院化学与化工学院。

2 提取与分离

干燥的番石榴叶 5 kg, 用 95% 甲醇在室温下浸泡提取 3 次, 每次 48 h; 合并浓缩后, 得到浸膏 500 g。用硅胶柱层析分离, 以石油醚-乙酸乙酯 (95:5, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 0:100, 甲醇) 梯度洗脱, TLC 检测合并后得到 10 个组分 Fr 1-10。Fr 2 经反复硅胶 (石油醚-乙酸乙酯, 100:1→20:1) 和 Sephadex LH-20 (氯仿-甲醇, 1:1) 柱色谱, 及 TLC (石油醚-乙酸乙酯-甲酸, 50:2:0.1) 制备, 得到化合

物 **1** (4 mg)、**2** (14 mg)、**3** (45 mg)、**4** (48 mg)、**5** (3 mg)。Fr 3 经过正相硅胶 (石油醚-乙酸乙酯, 20:1→5:1) 和 Sephadex LH-20 (氯仿-甲醇, 1:1) 柱层析分离, 得到化合物 **6** (22 mg) 和 **7** (54 mg)。Fr 4 经正相硅胶 (石油醚-乙酸乙酯, 5:1) 柱层析分离, 得到化合物 **11** (716 mg)。Fr 5 经过正相硅胶 (二氯甲烷-甲醇, 20:1→6:1) 和 Sephadex LH-20 (氯仿-甲醇, 1:1) 柱层析分离, 得到化合物 **12** (68 mg) 和 **13** (144 mg)。Fr 8 经过正相硅胶 (二氯甲烷-甲醇, 10:1→5:1) 和 Sephadex LH-20 (氯仿-甲醇, 1:1) 柱层析, 及 HPLC (甲醇-水, 40%→65%, 0 min→30 min, 10 ml/min) 制备分离, 得到化合物 **8** (5 mg, $t_R = 22.3$ min)、**9** (4 mg, $t_R = 22.9$ min)、**10** (6 mg, $t_R = 24.0$ min)。

3 结构鉴定

化合物 1 白色粉末 (CHCl_3); ¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 13.48 (1H, s, 5'-OH), 13.09 (1H, s, 7'-OH), 10.08 (1H, s, H-14'), 10.07 (1H, s, H-15'), 7.17 ~ 7.30 (5H, m, H-9', H-10', H-11', H-12', H-13'), 4.60 (1H, s, H-15a), 4.59 (1H, s, H-15b), 3.42 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-1'), 2.29 (1H, dt, $J = 10.3, 4.8$ Hz, H-5), 2.20 (1H, m, H-9), 2.16 (1H, m, H-3a), 2.04 (1H, dd, $J = 13.3, 9.2$ Hz, H-7a), 1.80 (1H, dt, $J = 14.7, 3.9$ Hz, H-3b), 1.69 (1H, m, H-6a), 1.64 (1H, dd, $J = 10.6, 8.2$ Hz, H-10a), 1.56 (1H, m, H-2a), 1.56 (1H, m, H-10b), 1.54 (1H, m, H-1), 1.47 (1H, m, H-6b), 1.20 (3H, s, H₃-14), 1.05 (1H, m, H-7b), 0.99 (6H, s, H₃-12, H₃-13); ¹³C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) (δ): 192.2 (d, C-14'), 191.5 (d, C-15'), 169.4 (s, C-7'), 168.4 (s, C-5'), 163.6 (s, C-3'), 154.9 (s, C-8), 144.1 (s, C-8'), 128.4 (s, C-10', C-12'), 128.0 (s, C-9', C-13'), 126.4 (s, C-11'), 109.6 (t, C-15), 104.9 (s, C-2'), 104.2 (s, C-6'), 104.1 (s, C-4'), 84.7 (s, C-4), 57.4 (d, C-1), 44.3 (d, C-1'), 43.8 (d, C-5), 42.1 (d, C-9), 38.7 (t, C-10), 38.2 (t, C-3), 37.2 (t, C-7), 33.6 (t, C-6), 33.2 (s, C-11), 29.5, 22.42 (d, C-12, C-13), 22.36 (s, C-2), 20.1 (s, C-14)。以上数据与文献^[15]对照基本一致, 故确定化合物 **1** 为 4,5-diepiapsidal A。

化合物 2 白色粉末 (CHCl_3); ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 13.43 (1H, s, H-7'), 13.09 (1H, s, H-5'), 10.14 (1H, s, H-15'), 10.10 (1H, s, H-14'), 7.26 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H-10', H-12'),

7.23 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H-11'), 7.15 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-9', H-13'), 5.03 (1H, s, H-15b), 5.00 (1H, s, H-15a), 4.18 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-1'), 2.57 (1H, dt, $J = 3.8, 13.5$ Hz, H-7b), 2.42 (1H, m, H-9), 2.27 (1H, brd, $J = 13.5$ Hz, H-7a), 2.10 (1H, dd, $J = 13.9, 9.3$ Hz, H-3b), 2.05 (1H, ddd, $J = 9.5, 5.7, 2.0$ Hz, H-5), 1.79 (1H, t, $J = 10.1$ Hz, H-10a), 1.62 (1H, m, H-2a), 1.60 (1H, m, H-10b), 1.53 (1H, m, H-3a), 1.47 (1H, m, H-1), 1.44 ~ 1.62 (2H, m, H₂-6), 1.38 (1H, m, H-2b), 1.16 (3H, s, H₃-14), 0.98 (3H, s, H₃-12), 0.96 (3H, s, H₃-13)。以上数据与文献^[6,15]对照基本一致,故确定化合物**2**为 psidial A。

化合物 3 白色粉末 (CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.44 (1H, s, 5'-OH), 13.06 (1H, s, 7'-OH), 10.09 (1H, s, H-14'), 10.06 (1H, s, H-15'), 7.12 ~ 7.28 (3H, m, H-10', H-11', H-12'), 7.11 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-9', H-13'), 4.54 (1H, s, H-15a), 4.03 (1H, s, H-15b), 3.38 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-1'), 2.32 (1H, m, H-9), 2.23 (1H, m, H-5), 2.16 (1H, m, H-3a), 1.97 (1H, m, H-3b), 1.80 ~ 2.00 (4H, m, H-1, H₂-7, H-2a), 1.68 (1H, m, H-6a), 1.50 ~ 1.65 (3H, m, H-6b, H₂-10), 1.45 (1H, m, H-2b), 1.26 (3H, s, H₃-14), 1.01 (3H, s, H₃-12), 0.98 (3H, s, H₃-13)。以上数据与文献^[15]对照基本一致,故确定化合物**3**为 guajadial。

化合物 4 白色粉末 (CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.77 (1H, s, 5'-OH), 13.54 (1H, s, 7'-OH), 10.38 (1H, s, H-14'), 10.11 (1H, s, H-15'), 7.21 (2H, m, H-10', H-12'), 7.13 (2H, m, H-9', H-13'), 7.11 (1H, m, H-11'), 4.48 (1H, s, H-1'), 2.49 (1H, m, H-10), 2.34 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-5), 2.01 (1H, m, H-2a), 1.93 (1H, m, H-9 β), 1.90 (1H, m, H-3a), 1.88 (1H, m, H-2b), 1.83 (1H, m, H-8 β), 1.74 (1H, m, H-9 α), 1.63 (1H, m, H-3b), 1.25 (1H, m, H-8 α), 1.12 (3H, s, H₃-15), 1.09 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H₃-14), 0.90 (3H, s, H₃-12), 0.57 (1H, m, H-7), 0.28 (1H, t, $J = 10.3$ Hz, H-6), 0.22 (3H, s, H₃-13)。以上数据与文献^[7]对照基本一致,故确定化合物**4**为 psiguadial A。

化合物 5 白色粉末 (CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 13.60 (1H, s, 5'-OH), 13.15 (1H, s, 7'-OH), 10.10 (1H, s, H-14'), 10.08 (1H,

s, H-15'), 7.32 (2H, m, H-12', H-13'), 7.23 (1H, m, H-11'), 7.15 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-10'), 6.78 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-9'), 5.27 (1H, brd, $J = 11.2$ Hz, H-1), 4.36 (1H, s, H-1'), 3.70 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, H-5), 2.75 (1H, m, H-2a), 2.08 (1H, m, H-2b), 2.08 (2H, m, H₂-9), 1.90 (1H, brd, $J = 13.3$ Hz, H-8a), 1.70 (3H, s, H₃-14), 1.18 (3H, s, H₃-12), 1.11 (3H, s, H₃-13), 0.96 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H-8b), 0.92 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-6), 0.70 (3H, s, H₃-15), 0.65 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, H-7)。以上数据与文献^[8]对照基本一致,故确定化合物**5**为 psiguadial D。

化合物 6 无色油状物 (CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.17 (1H, s, 2-OH), 2.61 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H₂-8), 2.16 (3H, s, H₃-2'), 2.11 (6H, s, H₃-1', H₃-3'), 1.23 (3H, s, H₃-4'), 0.87 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, H₃-13'', H₃-16''), 0.85 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H₃-14''), 0.84 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H₃-15''); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 145.5 (s, C-4a), 144.5 (s, C-2), 122.6 (s, C-4), 121.0 (s, C-3), 118.4 (s, C-1), 117.3 (s, C-8a), 74.5 (d, C-6), 39.8 (s, C-1''), 39.4 (s, C-11''), 37.4, 37.4, 37.4, 37.3 (d, C-3'', C-5'', C-7'', C-9''), 32.8 (s, C-8''), 32.7 (s, C-4''), 31.5 (s, C-7), 28.0 (d, C-12''), 24.8 (s, C-6''), 24.4 (s, C-10''), 23.8 (d, C-4'), 22.7 (d, C-16''), 22.6 (s, C-13''), 21.0 (d, C-2''), 20.7 (s, C-8), 19.74, 19.65 (s, C-14'', C-15''), 12.2 (s, C-2'), 11.8 (s, C-1'), 11.3 (s, C-3')。以上数据与文献^[16]对照基本一致,故确定化合物**6**为 α -生育酚。

化合物 7 无色油状物 (CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.28 ~ 5.43 (4H, m, H-9, H-10, H-12, H-13), 2.77 ~ 2.83 (2H, m, H₂-11), 2.35 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H₂-2), 2.00 ~ 2.11 (4H, m, H₂-8, H₂-14), 1.63 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, H₂-3), 1.20 ~ 1.40 (14H, m, 7 \times CH₂), 0.87 (3H, t, $J = 6.0$ Hz, H₃-18)。以上数据与文献^[17]对照基本一致,故确定化合物**7**为亚油酸。

化合物 8 黄色粉末 (CH₃OH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7.60 (1H, brs, H-2'), 7.58 (1H, brd, $J = 8.0$ Hz, H-6'), 6.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.38 (1H, brs, H-8), 6.19 (1H, brs, H-6), 5.17 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-1''), 3.77 (1H, dd, $J = 11.5, 4.7$ Hz, H-5''a), 3.51 (1H, m, H-4''),

3.35-3.55 (2H, m, H-2'', H-3''), 3.09 (1H, dd, $J = 11.5, 9.3$ Hz, H-5''b)。以上数据与文献^[18]对照基本一致,故确定化合物 **8** 为槲皮素-3-*O*- β -D-吡喃木糖苷。

化合物 9 黄色粉末 (CH₃OH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7.73 (1H, brs, H-2'), 7.57 (1H, brd, $J = 8.0$ Hz, H-6'), 6.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.39 (1H, brs, H-8), 6.19 (1H, brs, H-6), 5.15 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-1''), 3.89 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-2''), 3.82 (1H, m, H-5''a), 3.80 (1H, m, H-4''), 3.63 (1H, brd, $J = 7.4$ Hz, H-3''), 3.43 (1H, brd, $J = 11.1$ Hz, H-5''b)。以上数据与文献^[18]对照基本一致,故确定化合物 **9** 为槲皮素-3-*O*- α -L-吡喃阿拉伯糖苷。

化合物 10 黄色粉末 (CH₃OH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7.52 (1H, brs, H-2'), 7.48 (1H, brd, $J = 8.2$ Hz, H-6'), 6.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5'), 6.38 (1H, brs, H-8), 6.19 (1H, brs, H-6), 5.46 (1H, s, H-1''), 4.32 (1H, s, H-1''), 3.44 ~ 4.37 (5H, m, H-1''-H-5'')。以上数据与文献^[19]对照基本一致,故确定化合物 **10** 为槲皮素-3-*O*- α -L-呋喃阿拉伯糖苷。

化合物 11 无色针晶 (CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.33 (1H, m, H-6), 3.50 (1H, m, H-3), 0.99 (3H, s, H₃-19), 0.91 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H₃-21), 0.79 ~ 0.86 (9H, m, H₃-26, H₃-27, H₃-29), 0.66 (3H, s, H₃-18)。以上数据与文献^[20]对照基本一致,故确定化合物 **11** 为 β -谷甾醇。

化合物 12 白色粉末 (CH₃OH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 6.83 (1H, brs, H-2'), 6.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-5'), 6.71 (1H, brd, $J = 8.8$ Hz, H-6'), 5.92 (1H, brs, H-8), 5.84 (1H, brs, H-6), 4.55 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-2), 3.96 (1H, m, H-3), 2.84 (1H, m, H-4 α), 2.49 (1H, m, H-4 β)。以上数据与文献^[21]对照基本一致,故确定化合物 **12** 为儿茶素。

化合物 13 白色粉末 (CH₃OH); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7.05 (2H, s, H-2, H-6)。以上数据与文献^[22]对照基本一致, TLC 检测结果与对照品没食子酸一致,故确定化合物 **13** 为没食子酸。

4 抗癌活性测定

采用 MTS 法^[10]评价化合物 **5** 对人体肿瘤细胞株 HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW-480 的体外活性。用含 10% 胎牛血清培养液 (DMEM 或 RPMI1640) 配成单个细胞悬液,以每孔 5 000 ~ 10 000 个细胞接种到 96 孔板,每孔体积 100 μ L,贴壁细胞提前 12 h 接种培养。加入待测化合物溶液(固定浓度 40 μ M 初筛,在该浓度对肿瘤细胞生长抑制在 50% 附近的化合物设 5 个浓度进入梯度复筛),每孔终体积 200 μ L,每种处理均设 3 个复孔。37 $^{\circ}$ C 培养 48 h 后,吸弃孔内培养上清液,每孔加 MTS 溶液 20 μ L 以及培养液 100 μ L。继续孵育 1 ~ 4 h,使反应充分进行。选择 490 nm 波长,酶联免疫检测仪 (Bio-Rad 680) 读取各孔光吸收值,记录结果,以浓度为横坐标,细胞存活率为纵坐标绘制细胞生长曲线,应用两点法 (Reed and Muench 法) 计算化合物的 IC₅₀ 值,结果见表 1。

表 1 化合物 5 的细胞毒活性 (IC₅₀, μ M)

Table 1 Cytotoxicity data of compound 5 (IC₅₀, μ M)

化合物 Compound	细胞株 Cell line				
	白血病 Leukemia HL-60	肝癌 Liver cancer SMMC-7721	肺癌 Lung cancer A-549	乳腺癌 Breast cancer MCF-7	结肠癌 Colon cancer SW-480
Psiquadial D (5)	6.24	4.08	6.48	8.94	11.23
顺铂 Cisplatin	1.24	5.58	8.55	13.42	12.10

由表 1 可以看出,化合物 **5** 对所有人体肿瘤细胞株均显示出较为明显的抑制活性,对 SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW-480 的抑制活性均优于阳性对照药物顺铂 (cisplatin)。

5 结论

含有 3,5-二甲酰基苜基间苯三酚特征结构单

元的混源杂萜是从桃金娘科植物番石榴叶中发现的一类罕见结构,这种特征结构单元能够与萜烯、黄酮杂合形成多种抗肿瘤活性显著的新奇骨架。从天然产物化学研究角度出发,番石榴杂萜类次生代谢产物是一类不可多得、具有极高“创造系数”和显著生物活性,值得深入研究的宝贵资源。本课题组前期

已从越南产番石榴叶中分离得到 5 个具有抗肿瘤活性的杂萜类化合物 guajadials B-F^[9,10],并在提出合理生源假说的基础上,通过“萜烯-二甲酰基间苯三酚-苯甲醛”三分子偶联反应,完成了对 guajadial B 的仿生合成^[9]。为进一步研究番石榴的药用物质基础,本文对我国云南产番石榴叶的化学成分进行了系统分离,得到了 13 个化合物,包括 5 个该植物中特有的杂萜成分 1~5。其中,化合物 1 为 Lee 等^[15]在合成番石榴杂萜 guajadial 和 psidial A 时得到的异构化副产物,为首次从天然产物中分离得到;化合物 5 对 5 种人体肿瘤细胞株显示出较为明显的抑制活性,且对 SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW-480 的抑制活性均优于阳性对照药物顺铂(cisplatin)。以上研究结果为番石榴叶在抗肿瘤方面的应用提供了科学依据。

参考文献

- Gutiérrez RM, Mitchell S, Solis RV. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117: 1-27.
- Jajri P, Khoohaswan P, Wongkrajang Y, et al. Anticough and antimicrobial activities of *Psidium guajava* Linn. leaf extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 1999, 67: 203-212.
- Liu J, Jiang LR, Liu MF. Unusual meroterpenoids from leaves of *Psidium guajava* [J]. *Chem Nat Compd*, 2016, 52: 67-70.
- Yang XL, Hsieh KL, Liu JK. Guajadial: an unusual meroterpenoid from guava leaves *Psidium guajava* [J]. *Org Lett*, 2007, 9: 5135-5138.
- Yang XL, Hsieh KL, Liu JK. Diguajadial: A dimer of the meroterpenoid from the leaves of *Psidium guajava* (Guava) [J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6: 333-335.
- Fu HZ, Luo YM, Li CJ, et al. Psidials A-C, three unusual meroterpenoids from the leaves of *Psidium guajava* L. [J]. *Org Lett*, 2010, 12: 656-659.
- Shao M, Wang Y, Liu Z, et al. Psiguadials A and B, two novel meroterpenoids with unusual skeletons from the leaves of *Psidium guajava* [J]. *Org Lett*, 2010, 12: 5040-5043.
- Shao M, Wang Y, Jian YQ, et al. Guadial A and Psiguadials C and D, three unusual meroterpenoids from *Psidium guajava* [J]. *Org Lett*, 2012, 14: 5262-5265.
- Gao Y, Wang GQ, Wei K, et al. Isolation and biomimetic synthesis of (±)-guajadial B, a novel meroterpenoid from *Psidium guajava* [J]. *Org Lett*, 2012, 14: 5936-5939.
- Gao Y, Li GT, Li Y, et al. Guajadials C-F, four unusual meroterpenoids from *Psidium guajava* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2013, 3: 14-19.
- Jian YQ, Huang XJ, Zhang DM, et al. Guapsidial A and guadials B and C: three new meroterpenoids with unusual skeletons from the leaves of *Psidium guajava* [J]. *Chem Eur J*, 2015, 21: 9022-9027.
- Qin XJ, Yan H, Ni W, et al. Cytotoxic meroterpenoids with rare skeletons from *Psidium guajava* cultivated in temperate zone [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32748.
- Li CJ, Ma J, Sun H, et al. Guajavadimer A, a dimeric caryophyllene-derived meroterpenoid with a new carbon skeleton from the leaves of *Psidium guajava* [J]. *Org Lett*, 2016, 18: 168-171.
- Tang GH, Dong Z, Guo YQ, et al. Psiguajadials A-K: unusual *Psidium* meroterpenoids as phosphodiesterase-4 inhibitors from the leaves of *Psidium guajava* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 1047.
- Lawrence AL, Adlington RM, Baldwin JE, et al. A short biomimetic synthesis of the meroterpenoids guajadial and psidial A [J]. *Org Lett*, 2010, 12: 1676-1679.
- Li RX, Cheng JC, Jiao MJ, et al. Chemical constituents from leaves of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *China Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2017, 48: 1499-1505.
- Cao XP, Liang X, Zhong HM. Chemical constituents of *Lysimachia stenosepala* Hemsl [J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 2012, 22: 47-50.
- Kadota S, Takamori Y, Nyein KN, et al. Constituents of the leaves of *Woodfordia fruticosa* Kuri. I. Isolation, structure, and proton and carbon-13 nuclear magnetic resonance signal assignments of woodfruticosin (woodfordin C), an inhibitor of deoxyribonucleic acid topoisomerase II [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38: 2687-2697.
- Luo L, Zhang L, Tian JK, et al. Chemical constituents from leaves of *Lindera aggregate* [J]. *China Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2009, 40: 856-858.
- Yu RT, Liu LP, Zhong HM. Chemical constituents of *Vernonia cumingiana* Benth [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2013, 25: 11-13.
- Jiang WW, Zhang XQ, Li Q, et al. Chemical constituents of the root of *Ficus stenophylla* [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2007, 19: 588-590.
- Duan HX, Luo WY, Yang YS, et al. Chemical constituents in ethyl acetate fraction of *Artemisia selengensis* [J]. *China Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2015, 46: 1441-1444.