

云南哥纳香抗肿瘤化学成分研究

季泓源¹, 张建英¹, 王巧¹, 张新渐², 左爱学^{1*}, 王洪云^{2*}¹ 云南中医药大学中药学院暨云南省南药可持续利用重点实验室, 昆明 650500;² 保山中医药高等专科学校, 保山 678000

摘要: 哥纳香属植物在民间常用于治疗癌症等疾病, 但目前未见哥纳香属植物云南哥纳香 (*Goniothalamus yunnanensis*) 抗肿瘤的相关研究报道, 为了探索云南哥纳香抗肿瘤物质基础, 开展了云南哥纳香抗肿瘤的化学成分研究。通过正相硅胶、Sephadex LH-20 和半制备液相 HPLC 等色谱技术进行分离和纯化, 从云南哥纳香乙醇提取物中分离得到 19 个化合物, 通过波谱分析鉴定为 aristolactam AII (1)、enterocarpam II (2)、aristolactam AIIIa (3)、aristolactam BII (4)、griffithinam (5)、胡椒内酰胺 B (6)、观音莲明碱 (7)、*N*-对香豆酰酪胺 (8)、marcanine B (9)、9-deoxygoniopyrone (10)、goniofufurone (11)、goniothalamine (12)、pinocembrin (13)、 β -谷甾醇 (14)、胡萝卜苷 (15)、diethyl disulfoxide (16)、豆甾醇-3-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (17)、景洪哥纳香胺 (18)、乌苏酸 (19)。化合物 1~19 为首次从该植物中分离得到, 对分离得到的部分单体化合物进行抗肿瘤活性测试, 发现化合物 7、12、13 对 HCC1806、HCT116、Hela 肿瘤细胞表现出较好的抑制作用。

关键词: 云南哥纳香; 化学成分; 分离鉴定; 抗肿瘤活性

中图分类号: R284.2; R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)11-1871-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.11.009

Chemical constituents and their antitumor activity from *Goniothalamus yunnanensis*JI Hong-yuan¹, ZHANG Jian-ying¹, WANG Qiao¹, ZHANG Xin-jian², ZUO Ai-xue^{1*}, WANG Hong-yun^{2*}

¹ School of Chinese Materia Medica and Yunnan Key Laboratory of Southern Medicinal Resource, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

² Baoshan College of Traditional Chinese Medicine, Baoshan 678000, China

Abstract: The *Goniothalamus* genus have been used in folk medicine for cancer, tumor, treatments. However, *G. yunnanensis*, one of the species *Goniothalamus*, its chemical constituents and potential antitumor activities has not been reported; the aim of this paper was to investigate the chemical constituents and antitumor activities of *G. yunnanensis*, as a result, nineteen compounds involved alkaloids, styryl lactones, flavonoids and triterpenes were isolated and purified from 90% ethanol extract of twigs of *G. yunnanensis* by using various chromatographic techniques such as silica gel, Sephadex LH-20 and semi-preparative liquid phase HPLC. Their structures were identified by modern spectroscopic methods and named as aristolactam AII (1), enterocarpam II (2), aristolactam AIIIa (3), aristolactam BII (4), griffithinam (5), piperolactam B (6), lysicamine (7), *N*-p-coumaroyltyramine (8), marcanine B (9), 9-deoxygoniopyrone (10), goniofufurone (11), goniothalamine (12), pinocembrin (13), β -sitosterol (14), pureonebio (15), diethyl disulfoxide (16), stigmaterol-3-*O*- β -D-glycopyranoside (17), cheilensisamine (18), and ursolic acid (19). All the compounds were isolated from *G. yunnanensis* for the first time. Moreover, isolated nine compounds from *G. yunnanensis* were screened for antitumor activity by SRB method *in vitro*. The evaluation results of anti-tumor activity showed that the styryl lactone compound 12 shown the most obvious inhibitory effect on the proliferation of HCC1806, HCT116, and Hela tumor cells at the concentration of 50 μ M with IC₅₀ 5.2 \pm 0.7, 3.1 \pm 0.5 and 10.5 \pm 1.0 μ M, respectively.

Key words: *Goniothalamus yunnanensis*; chemical constituents; isolation and identification; antitumor activity

收稿日期: 2021-03-29 接受日期: 2021-07-05

基金项目: 云南省科学技术厅-云南中医学院应用基础研究联合专项基金(2018FF001(067)); 保山中医药高等专科学校百名中青年学术技术带头人培养项目(2020X008); 云南省教育厅科学研究基金项目(2012Z124C); 云南省高职教育高水平骨干专业建设项目(云教法[2018]83号)

* 通信作者 E-mail: zuoax@163.com, why2008867@126.com

番荔枝科哥纳香属 (*Goniothalamus*) 植物约 160 种, 分布于亚洲热带、亚热带地区。该属植物在南亚多个国家民间作为风湿、水肿及堕胎药使用^[1], 在我国南方省区用作镇痛、解毒、杀虫、止痢、抗疟药物使用^[2]。哥纳香属植物我国产 10 种, 主要分布在广西, 云南, 海南, 台湾等省区^[3]。目前国内外学者已从哥纳香属植物中发现苯乙烯内酯、生物碱、萜类、黄酮、番荔枝内酯等成分, 其中番荔枝内酯和苯乙烯内酯为哥纳香属植物的特征成分, 具有较强的抗肿瘤活性, 被喻为“明日抗癌之星”^[4]。

云南哥纳香 (*G. yunnanensis*) 为番荔枝科哥纳香属植物, 是中国特有品种。生长于海拔 350 m 的地区, 多生长于山地林下, 主要分布于中国的云南等地。目前还未见云南哥纳香的化学成分及生物活性的研究报道, 为了探索云南哥纳香中生物活性物质, 课题组开展了云南哥纳香的化学成分及体外抗肿瘤作用研究, 以期为我国宝贵的野生植物资源以及抗肿瘤药物的开发提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

Bruker Avance III 400 MHz、Bruker DRX 500 MHz 超导核磁共振仪 (德国 Bruker 公司, 四甲基硅烷 (TMS) 为内标); 半制备液相 (北京赛普锐思), 半制备液相所用试剂为色谱纯; 旋转蒸发器 (上海豫康科教仪器设备有限公司); SHZ-D (III) 循环水式多用真空泵 (巩义市予华仪器有限公司); FA2004 分析天平 (上海舜宇恒平科学仪器有限公司); YRT-3 (硅油) 熔点仪 (天津市精拓仪器科技有限公司)。

硅胶 (200 ~ 300 目) 和 GF₂₅₄ 薄层层析硅胶板 (青岛海洋化工有限公司); 凝胶 Sephadex LH-20 (瑞典 Pharmacia 公司); YMC-Pack OSD-A 半制备色谱柱 (250 mm × 20 mm, 5 μm) 为 YMC 有限责任公司产品; 95% 乙醇 (云南杨林工业开发区油滇药业有限公司); 显色剂: 10% 硫酸乙醇溶液。层析用试剂甲醇、丙酮、乙酸乙酯、三氯甲烷、二氯甲烷、石油醚等试剂为工业纯或化学纯; 乙醇、正丁醇为分析纯; 水为纯化水。

1.2 植物

云南哥纳香样品采自云南省金平县, 经云南中医药大学中药鉴定教研室杨竹雅副教授鉴定为番荔枝科哥纳香属云南哥纳香 (*G. yunnanensis*) 的茎叶, 原植物标本 (NO. 20190407) 现存于云南中医药大学中药学院科研实验室。

1.3 实验方法

1.3.1 提取与分离

云南哥纳香茎叶 (12 kg) 粉碎后以 95% 乙醇浸提 3 次, 每次浸泡 7 天, 回收溶剂得浸膏 658 g。浸膏加适量的水混悬, 依次用石油醚、乙酸乙酯萃取, 回收各部分溶剂。取乙酸乙酯部位浸膏 (400 g), 硅胶柱色谱分离, 以石油醚-丙酮梯度洗脱, 合并相同组分, 得到 7 个组分 Fr. 1 ~ Fr. 7。

Fr. 3 (44.2 g) 部分经硅胶柱层析, 用氯仿: 丙酮 (10: 1 → 1: 1, V/V) 梯度洗脱, 合并成 6 个部分 Fr. 3A ~ Fr. 4F。Fr. 3D 部分经硅胶柱层析, 用环己烷-氯仿-丙酮混合溶剂梯度洗脱, 重结晶得到化合物 **1** (134 mg) 和化合物 **4** (10 mg)。Fr. 3E 经 Sephadex-LH20 (氯仿: 甲醇 = 1: 1, V/V) 纯化, 得到化合物 **12** (45 mg)。Fr. 3F 部分经硅胶柱分离, 用环己烷: 乙酸乙酯 (25: 1 → 15: 1) 体系梯度洗脱, 合并薄层色谱相同部分, 重结晶得到化合物 **14** (20 mg) 和化合物 **10** (144.2 mg)。

Fr. 4 (14.7 g) 部分经硅胶柱层析, 用环己烷: 丙酮 (30: 1 → 5: 1, V/V) 梯度洗脱, 收集洗脱剂, 薄层色谱检查, 合并色点相同流分得到 9 个部分 Fr. 4A ~ Fr. 4I。将 Fr. 4C 部分经 ODS 半制备色谱柱层析, 以甲醇: 水 (40% ~ 100%) 梯度洗脱, 再经硅胶柱色谱, 以石油醚: 丙酮 (15: 1 → 10: 1, V/V) 体系梯度洗脱, 重结晶得到化合物 **6** (17.7 mg)。Fr. 4D 经 Sephadex-LH20 (氯仿: 甲醇 = 1: 1, V/V) 纯化, 重结晶得到化合物 **13** (26.9 mg)。Fr. 4D 经 ODS 半制备色谱 (30% ~ 100% 甲醇-水) 纯化得到化合物 **5** (49.1 mg) 和化合物 **2** (10 mg)。

Fr. 5 (32.4 g) 部分经硅胶柱层析, 用环己烷: 乙酸乙酯 (7: 1 → 3: 1, V/V) 体系梯度洗脱, 合并色点相同流分得到 3 个部分 Fr. 5A ~ Fr. 5C。Fr. 5A 经 Sephadex-LH20 (氯仿: 甲醇 = 1: 1, V/V) 纯化, 重结晶得到化合物 **7** (5.6 mg)。Fr. 5B 部分经硅胶柱分离, 用氯仿: 丙酮 (5: 1, V/V) 进行洗脱, 重结晶得到化合物 **8** (12.6 mg) 和 **19** (7.2 mg)。Fr. 5C 经 Sephadex-LH20 (氯仿: 甲醇 = 1: 1, V/V) 纯化, 重结晶得到化合物 **9** (7.1 mg) 和化合物 **18** (24.2 mg)。

Fr. 7 (22.6g) 部分经硅胶柱层析, 用氯仿: 甲醇 (15: 1 → 5: 1, V/V) 体系梯度洗脱, 合并色点相同流分得到 4 个流分 Fr. 7A ~ Fr. 7D。Fr. 7A 经 Sephadex-LH20 (氯仿: 甲醇 = 1: 1, V/V) 纯化, 重结晶得到化合物 **11** (99 mg)。Fr. 7B 经 ODS 半制备色谱

(60% ~ 100% 甲醇-水) 纯化得到化合物 **3** (43 mg) 和化合物 **15** (24.2 mg)。Fr. 7C 部分经硅胶柱层析, 氯仿: 丙酮(5:1, V/V) 洗脱, 纯化得到化合物 **16** (185.2 mg) 和化合物 **17** (15.4 mg)。

1.3.2 抗肿瘤活性测试

选取 3 种常见的肿瘤细胞株, 对其中 9 个单体化合物进行了抗肿瘤活性测试。取对数生长期的三阴性乳腺癌 HCC1806、结直肠癌 HCT116、宫颈癌 Hela 细胞, 用磺酰罗丹明 B 蛋白染色法 (sulforhodamine B, SRB) 进行测试。

根据预实验测定细胞生长速率的结果, 调整细胞密度为 3×10^4 个/mL, 吸取 100 μ L 接种于 96 孔培养板中, 细胞培养过夜后, 加入化合物, 将各化合物以一定浓度梯度 (50、25、12.5、6.25、3.125、1.563 μ M) 生理盐水稀释, 按每孔 10 μ L 加入 96 孔板培养板中, 每个浓度 3 个复孔。5% CO₂、37 $^{\circ}$ C 条件下培养细胞 72h 后, 倒去培养液, 用预冷的 10% TCA 在 4 $^{\circ}$ C 固定细胞 1h 后用自来水洗涤 5 次, 在空气中自然干燥。然后每孔加入由 1% 冰醋酸配制的 SRB (4mg/mL) 溶液 60 μ L, 室温染色 20 min, 弃染色液, 1% 酸酸洗涤 5 次, 空气中自然干燥。最后每孔加入

非缓冲溶液 Tris-base 碱液 (10 mmol/L, pH = 10.5) 150 μ L 溶解, 在酶标仪上均匀振荡混匀, 以 560 nm 波长测定吸光度 OD 值, 计算抑制率, 公式为抑制率 = $[1 - (\text{对照组 OD 值} - \text{给药组 OD 值}) / \text{对照组 OD 值}] \times 100\%$, 根据抑制率, 计算出 IC₅₀。

2 实验结果

2.1 结构鉴定

化合物 **1** 黄色粉末; EI-MS: m/z 265 $[M]^+$, C₁₆H₁₁NO₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.81 (1H, br s, NH), 10.30 (1H, s, 3-OH), 9.10 (1H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 7.91 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, H-8), 7.60 (1H, s, H-2), 7.51 ~ 7.58 (2H, m, H-6, 7), 7.09 (1H, s, H-9), 4.01 (3H, s, 4-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.5 (C = O), 122.4 (C-1), 113.4 (C-2), 152.2 (C-3), 148.9 (C-4), 121.8 (C-4a), 125.9 (C-4b), 126.0 (C-5), 125.3 (C-6), 127.3 (C-7), 129.0 (C-8), 134.9 (C-8a), 104.0 (C-9), 135.3 (C-10), 120.4 (C-10a), 59.5 (4-OCH₃)。以上数据与文献^[5]对照基本一致, 故鉴定该化合物为 aristolactam AII, 结构见图 1。

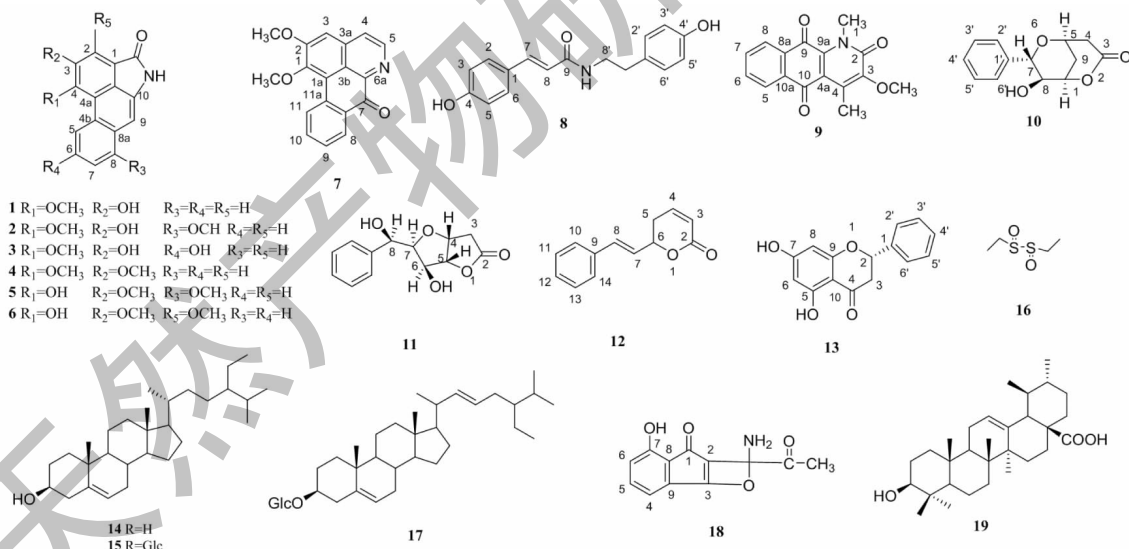


图 1 云南哥纳香中化合物结构

Fig. 1 Compounds from *G. yunnanensis*

化合物 **2** 黄色粉末; EI-MS: m/z 295 $[M]^+$, C₁₇H₁₃NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.79 (1H, s, NH), 10.12 (1H, s, 3-OH), 8.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 7.83 (1H, s, H-9), 7.40 (1H, s, H-2), 7.32 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-6), 7.04 (1H, d, $J = 5.1$

Hz, H-7), 4.03 (3H, s, 4-OCH₃), 3.99 (3H, s, 8-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.4 (C = O), 125.8 (C-1), 109.9 (C-2), 154.2 (C-3), 150.6 (C-4), 124.0 (C-4a), 118.0 (C-5a), 121.6 (C-5), 123.3 (C-6), 112.2 (C-7), 153.8 (C-8), 127.1 (C-

8a), 98.7 (C-9), 133.9 (C-10), 120.2 (C-10a), 59.9 (4-OCH₃), 57.2 (8-OCH₃); 以上数据与文献^[6]对照基本一致, 故鉴定该化合物为 enterocarpam II。

化合物 3 黄色粉末; ESI-MS: m/z 282 [M + H]⁺, C₁₆H₁₁NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.67 (1H, s, NH), 10.22 (1H, s, OH-3), 9.75 (1H, s, OH-6), 8.55 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-5), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-8), 7.59 (1H, s, H-2), 7.07 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, H-7), 6.99 (1H, s, H-9), 3.98 (3H, s, 4-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.3 (C=O), 122.6 (C-1), 119.6 (C-2), 155.2 (C-3), 151.3 (C-4), 111.7 (C-4a), 127.3 (C-4b), 116.9 (C-5), 157.7 (C-6), 121.8 (C-7), 120.1 (C-8), 127.6 (C-8a), 104.2 (C-9), 132.5 (C-10), 113.2 (C-10a), 59.5 (4-OCH₃)。以上数据与文献^[7]对照基本一致, 故鉴定该化合物为 aristolactam AIIIa。

化合物 4 黄色粉末; ESI-MS: m/z 280 [M + H]⁺, C₁₇H₁₃NO₃; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.82 (1H, s, NH), 9.14 (1H, d, $J = 8.2, 1.7$ Hz, H-5), 7.92 (1H, dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, H-8), 7.63 (1H, s, H-2), 7.62 (1H, s, H-9), 7.51 ~ 7.58 (2H, m, H-6, 7), 4.01 (3H, s, 4-OCH₃), 3.87 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.4 (C=O), 125.9 (C-1), 109.6 (C-2), 154.4 (C-3), 151.9 (C-4), 124.2 (C-4a), 127.0 (C-4b), 127.7 (C-5), 126.9 (C-6), 128.8 (C-7), 129.0 (C-8), 133.6 (C-8a), 106.3 (C-9), 134.8 (C-10), 122.5 (C-10a), 60.3 (4-OCH₃), 57.1 (3-OCH₃)。以上数据与文献^[8]对照基本一致, 故鉴定该化合物为 aristolactam BII。

化合物 5 淡黄色粉末; EI-MS: m/z 295 [M]⁺, C₁₇H₁₃NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.63 (1H, s, NH), 10.62 (1H, s, 4-OH), 8.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5), 7.72 (1H, s, H-2), 7.48 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-6), 7.42 (1H, s, H-9), 7.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7), 4.03 (3H, s, 8-OCH₃), 3.98 (3H, s, 3-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.4 (C=O), 125.1 (C-1), 107.4 (C-2), 155.1 (C-3), 149.6 (C-4), 124.1 (C-4a), 115.8 (C-4b), 120.3 (C-5), 124.1 (C-6), 114.4 (C-7), 155.1 (C-8), 127.5 (C-8a), 97.7 (C-9), 134.7 (C-10), 120.3 (C-10a), 57.2 (3-OCH₃), 55.8 (8-OCH₃)。以上数据与文献^[9]对照基本一致, 故鉴定该化合物为 griffithinam。

化合物 6 黄色粉末; EI-MS: m/z 295 [M]⁺,

C₁₇H₁₃NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.10 (1H, s, NH), 8.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 7.58 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, H-7), 7.50 (1H, m, H-6), 7.20 (1H, s, H-9), 4.50 (3H, s, 2-OCH₃), 4.02 (3H, s, 5-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.6 (C=O), 125.6 (C-1), 105.6 (C-1), 154.3 (C-2), 141.1 (C-3), 156.1 (C-4), 113.5 (C-4a), 128.9 (C-4b), 126.5 (C-5), 125.9 (C-7), 128.8 (C-8), 125.4 (C-8a), 105.3 (C-9), 133.4 (C-10), 125.1 (C-10a), 61.4 (2-OCH₃), 60.8 (5-OCH₃)。以上数据与文献^[10]对照基本一致, 故鉴定该化合物为胡椒内酰胺 B。

化合物 7 黄色针晶体; EI-MS: m/z 291 [M]⁺, C₁₈H₁₃NO₃; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.20 (1H, m, H-11), 8.92 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-5), 8.60 (1H, m, H-8), 7.82 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-4), 7.78 (1H, m, H-9), 7.60 (1H, m, H-10), 7.24 (1H, s, H-3), 4.13 (3H, s, 1-OCH₃), 4.05 (3H, s, 2-OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 145.1 (C-1), 119.8 (C-1a), 121.8 (C-3b), 152.5 (C-2), 106.7 (C-3), 135.9 (C-3a), 122.3 (C-4), 144.6 (C-5), 157.2 (C-6a), 182.9 (C-7), 132.0 (C-7a), 128.8 (C-8), 128.7 (C-9), 134.7 (C-10), 129.0 (C-11), 124.2 (C-11a), 60.8 (1-OCH₃), 56.3 (2-OCH₃)。以上数据与文献对照^[11]基本一致, 故鉴定该化合物为观音莲明碱。

化合物 8 白色粉末; ESI-MS: m/z 282 [M-H]⁻, C₁₇H₁₇NO₃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.37 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2, 6), 7.28 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-7), 7.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2', 6'), 6.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3', 5'), 6.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3, 5), 6.36 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8), 3.30 (2H, dd, $J = 6.5, 6.8$ Hz, H-8'), 2.63 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-7'); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 130.0 (C-1), 129.2 (C-2, C-6), 115.8 (C-3, C-5), 157.7 (C-4), 139.6 (C-7), 118.7 (C-8), 165.3 (C-9), 129.6 (C-1'), 129.5 (C-2', 6'), 115.1 (C-3', 5'), 155.7 (C-4'), 34.5 (C-7'), 40.7 (C-8')。以上数据与文献对照^[12]基本一致, 故鉴定该化合物为 *N*-对香豆酰酪胺。

化合物 9 黄色粉末; EI-MS: m/z 283 [M]⁺, C₁₆H₁₃NO₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.24 (1H, dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, H-8), 8.07 (1H, dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, H-5), 7.87 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$

Hz, H-7), 7.73 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-6), 4.01 (1H, s, 3-OCH₃), 3.96 (1H, s, N-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 157.8 (C-2), 149.4 (C-3), 135.5 (C-4), 118.7 (C-4a), 126.2 (C-5), 133.7 (C-6), 134.2 (C-7), 125.7 (C-8), 132.2 (C-8a), 182.5 (C-9), 140.5 (C-9a), 179.9 (C-10), 132.0 (C-10a), 59.1 (3-OCH₃), 34.7 (N-CH₃), 13.96 (CH₃-4)。以上数据与文献^[13]对照基本一致,故鉴定该化合物为 marcanine B。

化合物 10 白色块状结晶;ESI-MS: m/z 257 [M + Na]⁺, C₁₃H₁₄O₄; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.20 ~ 7.57 (5H, m, Ph), 5.02 (1H, br s, H-7), 4.87 (1H, m, H-1), 2.98 (1H, d, $J = 19.5$ Hz, H-4b), 4.54 (1H, m, H-5), 4.24 (1H, m, H-8), 2.86 (1H, dd, $J = 19.5, 5.2$ Hz, H-4a), 1.86 (1H, dd, $J = 14.0, 3.9$ Hz, H-9a), 2.81 (1H, m, H-9b), 1.82 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, OH-8); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 76.0 (C-1), 169.7 (C-3), 36.9 (C-4), 66.8 (C-5), 71.8 (C-7), 68.4 (C-8), 24.4 (C-9), 137.9 (C-1'), 127.5 (C-2', 6'), 128.2 (C-3', 5'), 127.6 (C-4')。以上数据与文^[14]对照基本一致,故鉴定该化合物为 9-deoxygoniopypyrone。

化合物 11 白色块状结晶;ESI-MS: m/z 251 [M + H]⁺, C₁₃H₁₅O₅; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.23 ~ 7.46 (5H, m, Ph), 4.99 (1H, dd, $J = 4.8, 2.7$ Hz, H-7), 4.91 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-8), 4.90 (1H, m, H-4), 4.46 (1H, m, H-6), 4.01 (1H, m, H-5), 3.99 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, OH-6), 2.78 (1H, dd, $J = 18.5, 6.2$ Hz, H-3a), 2.70 (1H, m, H-3b); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 176.2 (C-2), 36.5 (C-3), 78.0 (C-4), 88.9 (C-5), 74.8 (C-6), 88.5 (C-7), 72.3 (C-8), 143.5 (C-1'), 127.7 (C-2', 6'), 128.2 (C-3', 5'), 128.8 (C-4')。以上数据与文献^[14]对照基本一致,故鉴定该化合物为 goniofufurone。

化合物 12 无色块状结晶;EI-MS: m/z 200 [M]⁺, C₁₃H₁₂O₂; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.15 ~ 7.55 (5H, m, Ph), 7.06 (m, 1H, H-4), 6.77 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-8), 6.42 (1H, dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz, H-7), 6.92 (1H, m, H-1), 6.20 (1H, m, H-3), 5.03 (1H, m, H-6), 2.36 (2H, m, H-5); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.21 (C-2), 123.3 (C-3), 145.9 (C-4), 30.27 (C-5), 78.2 (C-6), 127.0 (C-7), 131.4 (C-8), 135.7 (C-9), 129.1 (C-10, 14), 127.2

(C-11, 13), 128.6 (C-12)。以上数据与文献对照^[15]基本一致,故鉴定该化合物为 goniothalamine。

化合物 13 黄色粉末;ESI-MS: m/z 257 [M + H]⁺, C₁₅H₁₄O₄; ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ : 12.10 (1H, s, OH-5), 10.80 (1H, s, OH-7), 7.36 ~ 7.52 (5H, m, Ph), 5.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-8), 5.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6), 5.58 (1H, dd, $J = 12.6, 2.8$ Hz, H-2), 3.25 (1H, dd, $J = 17.1, 12.6$ Hz, H-3a), 2.78 (1H, dd, $J = 17.1, 3.1$ Hz, H-3b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 79.9 (C-2), 43.5 (C-3), 193.8 (C-4), 163.1 (C-5), 95.2 (C-6), 166.9 (C-7), 96.5 (C-8), 162.5 (C-9), 100.1 (C-10), 138.7 (C-1'), 127.3 (C-2', 6'), 129.4 (C-3', 5'), 127.5 (C-4')。以上数据与文献^[16]对照基本一致,故鉴定该化合物为 pinocembrin。

化合物 14 白色片状晶体;EI-MS: m/z 414 [M]⁺, C₂₉H₅₀O; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.32 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-6), 3.50 (1H, m, H-3), 0.92 (3H, s, H-19), 0.88 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 0.80 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, H-29), 0.76 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-27), 0.75 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-26), 0.61 (3H, s, H-18); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 37.3 (C-1), 31.5 (C-2), 71.5 (C-3), 42.2 (C-4), 140.6 (C-5), 121.5 (C-6), 32.6 (C-7), 32.6 (C-8), 50.5 (C-9), 36.8 (C-10), 21.0 (C-11), 39.7 (C-12), 42.8 (C-13), 56.6 (C-14), 24.4 (C-15), 28.0 (C-16), 56.2 (C-17), 12.6 (C-18), 19.0 (C-19), 36.3 (C-20), 18.7 (C-21), 33.5 (C-22), 26.9 (C-23), 44.7 (C-24), 29.2 (C-25), 18.7 (C-26), 19.2 (C-27), 23.8 (C-28), 11.9 (C-29)。以上数据与文献^[17]对照基本一致,故鉴定该化合物为 β -谷甾醇。

化合物 15 白色粉末;ESI-MS: m/z 575 [M-H]⁻, C₃₅H₆₀O₆; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.39 (1H, m, H-5), 5.08 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1'), 4.61 (1H, dd, $J = 11.7, 2.5$ Hz, H-6), 4.42 (1H, dd, $J = 11.7, 5.5$ Hz, H-6'), 2.24 ~ 2.38 (2H, m, H-3', 4'), 4.07 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, H-2'), 3.94 ~ 3.98 (2H, m, H-3, 5'), 2.24 ~ 2.38 (1H, m, H-4), 1.02 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, H-21), 0.96 (3H, s, H-19), 0.91 (3H, m, H-29), 0.88 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, H-26, 27), 0.65 (3H, s, H-18); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 37.8 (C-1), 30.2 (C-2), 78.1 (C-3), 39.3 (C-4), 140.6 (C-5), 121.6 (C-6), 32.1 (C-7, C-8), 50.6 (C-

9), 36.2 (C-10), 21.3 (C-11), 19.8 (C-12), 41.4 (C-13), 56.8 (C-14), 24.3 (C-15), 28.5 (C-16), 56.0 (C-17), 12.3 (C-18), 19.1 (C-19), 36.7 (C-20), 19.0 (C-21), 34.0 (C-22), 26.2 (C-23), 46.0 (C-24), 29.3 (C-25), 19.2 (C-26), 20.1 (C-27), 23.4 (C-28), 12.2 (C-29), 102.5 (C-1'), 75.2 (C-2'), 78.2 (C-3'), 71.5 (C-4'), 78.3 (C-5'), 62.6 (C-6')。以上数据与文献^[18]对照基本一致,故鉴定该化合物为胡萝卜苷。

化合物 16 白色针晶;EI-MS: m/z 154 $[M]^+$, $C_4H_{10}O_2S_2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.26 (4H, q, $J = 7.2$ Hz, H-2, 2'), 1.26 (6H, t, $J = 7.2$ Hz, H-1, 1'); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.3 (C-1, 1'), 46.6 (C-2, 2')。以上数据与文献^[19]报道相一致,故将其鉴定为 diethyl disulfoxide。

化合物 17 白色无定形粉末;ESI-MS: m/z 597 $[M + Na]^+$, $C_{35}H_{58}O_6$; 1H NMR (400 MHz, C_5D_5N) δ : 5.24 (1H, s, H-6), 5.14 (2H, m, H-23), 5.06 (1H, m, H-22), 4.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-1'), 4.31 (1H, m, H-3), 4.27 (1H, m, H-6'), 3.97 (1H, t, H-4', 5'), 3.93 (1H, m, H-3'), 2.74 (1H, m, H-2'), 0.94 (3H, s, H-19), 0.92 (3H, s, H-27), 0.90 (3H, s, H-21), 0.86 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, H-29), 0.65 (3H, s, H-26); ^{13}C NMR (100 MHz, C_5D_5N) δ : 37.9 (C-1), 30.6 (C-2), 78.5 (C-3), 39.7 (C-4), 141.3 (C-5), 123.3 (C-6), 32.5 (C-7), 32.4 (C-8), 50.0 (C-9), 37.3 (C-10), 21.6 (C-11), 38.4 (C-12), 42.7 (C-13), 57.3 (C-14), 24.9 (C-15), 28.9 (C-16), 56.5 (C-17), 40.8 (C-18), 19.8 (C-19), 21.1 (C-20), 21.8 (C-21), 139.1 (C-22), 129.9 (C-23), 50.7 (C-24), 29.6 (C-25), 19.5 (C-26), 21.3 (C-27), 26.0 (C-28), 12.5 (C-29), 102.9 (C-1'), 75.7 (C-2'), 78.8 (C-3'), 72.2 (C-4'), 79.0 (C-5'), 63.2 (C-6')。以上数据与文献^[20]报道相一致,故将其鉴定为豆甾醇-3- O - β -D-吡喃葡萄糖苷。

化合物 18 黄色针晶;EI-MS: m/z 231 $[M]^+$,

$C_{12}H_9NO_4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.28 (1H, s, OH-7), 10.55 (1H, s, NH-10), 8.84 (1H, s, NH-10), 7.80 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-5), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, H-4), 7.25 (1H, dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, H-6), 2.55 (3H, s, H-12); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 184.7 (C-1), 152.8 (C-2), 180.7 (C-3), 119.7 (C-4), 139.0 (C-5), 122.1 (C-6), 161.7 (C-7), 114.0 (C-8), 133.7 (C-9), 109.1 (C-10), 202.3 (C-11), 33.0 (C-12)。以上数据与文献^[21]报道相一致,故将其鉴定为景洪哥纳香胺。

化合物 19 白色粉末;ESI-MS: m/z 455 $[M(H)]^+$, $C_{30}H_{48}O_3$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.52 (1H, t, $J = 2.3$ Hz, H-12), 3.46 (1H, dd, $J = 10.2, 5.7$ Hz, H-3), 2.68 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, H-18), 1.24 (3H, s, H-27), 1.22 (3H, s, H-25), 1.05 (3H, s, H-24), 1.02 (3H, s, H-23), 0.99 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-30), 0.98 (3H, d, $J = 5.7$ Hz, H-29), 0.88 (3H, s, H-26); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 38.8 (C-1), 27.0 (C-2), 79.0 (C-3), 38.8 (C-4), 55.3 (C-5), 18.4 (C-6), 33.1 (C-7), 39.6 (C-8), 47.7 (C-9), 37.8 (C-10), 23.4 (C-11), 125.6 (C-12), 138.3 (C-13), 42.2 (C-14), 28.1 (C-15), 24.3 (C-16), 47.9 (C-17), 52.9 (C-18), 39.0 (C-19), 39.0 (C-20), 30.8 (C-21), 36.9 (C-22), 27.0 (C-23), 15.6 (C-24), 15.5 (C-25), 16.2 (C-26), 23.0 (C-27), 180.7 (C-28), 17.0 (C-29), 21.2 (C-30)。以上数据与文献^[22]报道相一致,故将其鉴定为乌苏酸。

2.2 抗肿瘤活性

以顺铂为阳性对照,用 SRB 法对从云南哥纳香种分离得到的 9 个化合物进行体外抗肿瘤活性筛选,结果见表 1~3。结果表明化合物 7、12、13 在 50 μM 浓度下,对 HCC1806、HCT116、Hela 肿瘤细胞的增殖具有一定的抑制作用,其中苯乙烯内酯类化合物 12 的抑制作用表现最明显,对 HCC1806、HCT116、Hela 肿瘤细胞株活性 IC_{50} 分别为 5.2 ± 0.7 、 3.1 ± 0.5 和 $10.5 \pm 1.0 \mu M$ (见表 4)。

表 1 9 个化合物对 HCC1806 肿瘤增殖抑制活性

Table 1 Inhibitory activity of nine compounds on HCC1806 tumor proliferation

浓度 Concentration (μM)	1	4	7	10	12	13	14	15	16
1.563	-0.98	3.06	-7.02	-8.58	6.72	4.84	-3.18	-1.93	-5.6
3.125	-13.0	3.44	-6.95	-7.63	30.67	5.07	-2.52	-2.91	-2.2

续表 1 (Continued Tab. 1)

浓度 Concentration (μM)	细胞增殖抑制率 Cell proliferation inhibition rate (%)								
	1	4	7	10	12	13	14	15	16
6.25	-25.2	3.45	6.34	11.85	60.41	5.20	-4.67	-3.44	-1.0
12.5	1.46	6.20	17.18	-7.91	79.46	8.75	-7.44	-0.15	0.83
25	8.64	4.76	45.03	-3.98	93.61	36.73	-3.49	2.61	7.08
50	23.16	26.74	58.64	34.83	95.31	77.73	14.30	19.67	3.14

表 2 9 个化合物对 HCT116 肿瘤增殖抑制活性

Table 2 Inhibitory activity of nine compounds on HCT116 tumor proliferation

浓度 Concentration (μM)	细胞增殖抑制率 Cell proliferation inhibition rate (%)								
	1	4	7	10	12	13	14	15	16
1.563	4.61	6.41	-2.50	-6.74	27.36	-3.9	-0.91	0.57	-5.59
3.125	6.71	23.15	-0.68	-7.92	47.48	-4.7	-1.44	1.36	-6.89
6.25	7.70	29.42	2.13	-7.78	73.71	-9.3	-2.32	2.43	-5.39
12.5	8.54	31.07	29.51	-7.60	92.04	-10.	-5.12	4.40	-6.40
25	7.82	32.15	65.20	5.80	97.98	-8.5	-8.03	10.76	-3.76
50	27.18	45.69	86.89	35.11	98.20	-0.2	7.81	34.91	1.73

表 3 9 个化合物对 HeLa 肿瘤增殖抑制活性

Table 3 Inhibitory activities of nine compounds on HeLa tumor proliferation

浓度 Concentration (μM)	细胞增殖抑制率 Cell proliferation inhibition rate (%)								
	1	4	7	10	12	13	14	15	16
1.563	3.63	13.59	-1.41	-1.26	6.42	3.60	-2.8	-1.0	-5.70
3.125	14.78	14.42	-1.55	-1.19	6.70	6.10	-3.1	-2.4	-3.33
6.25	50.42	14.96	0.60	-5.01	13.87	5.15	-3.0	-2.4	-3.07
12.5	66.51	15.42	38.00	5.32	64.21	-5.85	-2.9	-2.3	-2.21
25	79.50	17.51	66.88	12.10	93.51	7.28	-2.8	-1.2	-0.50
50	83.62	21.04	76.95	22.38	96.71	10.30	-1.9	-0.1	0.72

表 4 化合物 7、12 和 13 的细胞毒活性

Table 4 Cytotoxic activities of compounds 7, 12 and 13

化合物 Compound	IC_{50} (μM)		
	HCC1806	HCT116	HeLa
7	34.4 \pm 1.5	19.3 \pm 1.3	18.8 \pm 1.3
12	5.2 \pm 0.7	3.1 \pm 0.5	10.5 \pm 1.0
13	30.8 \pm 1.5	>50	>50
顺铂 Cisplatin	-	2.715	0.358

3 结论

本实验对云南哥纳香乙醇提取物的化学成分及其体外抗肿瘤活性进行了研究,从中分离鉴定了 19

个化合物,化合物的主要类型包括生物碱类(1~9、18)、苯乙烯内酯(10~12)、黄酮(13)、三萜类(19),所有化合物均为首次从该植物中分离得到,

并采用 SRB 法对其中 9 个化合物进行了人肿瘤细胞株 HCC1806、HCT116、Hela 的细胞毒活性测试。结果表明:化合物 7 和 12 对 3 种人肿瘤细胞株均显示较为明显的细胞毒活性,苯乙烯内酯化合物 12 对 3 种人肿瘤细胞毒活性优于阿朴菲型生物碱类化合物 7 和黄烷类化合物 13。并且首次发现化合物 12 对 HCC1806 和 HCT116 两株癌细胞的增殖具有较明显的抑制作用,IC₅₀ 分别为 5.2 ± 0.7 和 3.1 ± 0.5 μM。

苯乙烯内酯类化合物是番荔枝科哥纳香属植物的特征成分,在哥纳香属植物中广泛存在。Goniothalamine 是由 Hlubucek 和 Robertson 首次从 *Cryptocaryacaloneura* 树皮中分离得到的苯乙烯内酯类化合物,也是哥纳香属植物中分离出的第一个苯乙烯内酯类化合物^[23]。Goniothalamine 最早是以一种胚胎毒性化合物被发现,但后面的研究发现该化合物具有良好的抗肿瘤活性和细胞毒作用,对胃癌(HGC-27)、乳腺癌(MCF-7、T47D、MDA-MB-231)、白血病(HL-60)、卵巢癌(Caov-3)等多种癌细胞具有显著的抑制增殖作用^[24],并且,对荷有埃利希氏肿瘤的小鼠给药 goniothalamine 后,未观察到毒性证据,表明 goniothalamine 具有良好的生物相容性,即在抑制肿瘤生长的同时没有副作用^[25];Goniothalamine 主要通过氧化应激反应和 caspases 激活介导调节细胞周期和诱导癌细胞凋亡^[26]。本文也首次发现化合物 goniothalamine(12)对 HCC1806 和 HCT116 癌细胞株的增殖具有较明显的抑制作用,为抗肿瘤药物的设计和开发提供一定的实验依据。

综上,本研究首次开展了云南哥纳香化学成分和抗肿瘤活性研究,初步阐明了云南哥纳香的抗肿瘤活性药效物质基础,为云南哥纳香在抗肿瘤方面的开发利用提供了一定的实验依据。

参考文献

- Blazquez MA, Bermejo A, Zafra-Polo MC, et al. Styryl-lactones from *Goniothalamus* species—a review [J]. *Phytochem Anal*, 1999, 10: 161.
- Wu ZY. Flora of Yunnan (云南植物志) [M]. Beijing Science Press, 1991: 5-29.
- Wu ZY. Xinhua Materia Medica Outline (新华本草纲要) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1988: 71.
- Zhang YG. Study on anticancer constituents from the root of *Goniothalamus griffithii* [D]. Beijing: Peking Union Medical

- College (中国协和医科大学), 1999: 4.
- Chen XR, Chen Z, Li XR, et al. Chemical constituents from leaves of *Uvaria microcarpa* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2011, 42: 2197-2199.
- Zhou XL, Wu JH, Bai J, et al. A new aristolactam alkaloid from the stems of *Dasymaschalon trichophorum* [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 11(1): 81-83.
- Zhao Y, Ruan JL, Cai YL. Study on three aristolactams from *Piper wallichii* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2005, 28: 191-193.
- Jia QQ, Ma YM, Kang YX, et al. Chemical constituents of *Saruma henryi* [J]. *Chem Res Appl* (化学研究与应用), 2013, 25: 1215-1217.
- Zhang YJ, Kong M, Chen RY, et al. Alkaloids from the roots of *Goniothalamus griffithii* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62: 1050-1052.
- Kim KH, Choi JW, Choi SU, et al. The chemical constituents of *Piper kadsura* and their cytotoxic and anti-neuroinflammatory activities [J]. *J Enzym Inhib Med Chem*, 2011, 26(2): 254.
- Wang HY, Zhou XL, Huang S, et al. Studies on the alkaloids of *Magnolia officinalis* [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药理学杂志), 2007, 22: 30-33.
- Zhu C, Li Q, Du HJ, et al. Study on the chemical constituents of *Spiranthes sinensis* [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药理学杂志), 2017, 32: 570-572.
- Noppamas S, Khanit S, Rapepol B. New cytotoxic 1-azaanthraquinones and 3-aminonaphthoquinone from the stem bark of *Goniothalamus marcanii* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62: 1390.
- Fang XP, Anderson JE, Chang CJ, et al. Two new styryl-lactones, 9-deoxygonioppyrone and 7-epi-goniofufurone from *Goniothalamus giganteus* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54: 1034-1043.
- Chen SB, Yu JG. The Chemical Constituents in the Stem of *Goniothalamus griffithii* [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 1999, 41: 330-333.
- Lu HX, Liu N, Li ZF, et al. Phenol Constituents from roots of *Artocarpus styracifolius* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2019, 42: 1546-1549.
- Huang L, Fu XQ, Zhao RH, et al. Study on the chemical composition of seed shell of *Amomum villosum* [J]. *Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med* (云南中医中药杂志), 2020, 41: 77-79.
- Duan ZH, Li WY, Yang MC, et al. Chemical constituents of *Bothrocaryum controversum* [J]. *J Hainan Normal Univ* (海南师范大学学报: 自科版), 2019, 32: 128-131.
- Shi XL. Studies on the Chemical constituents of *Stephania*

- viridiflavens* and *Bergenia purpurascens* [D]. Kunming: Yunnan University of Chinese Medicine (云南中医学院), 2013.
- 20 Yao YZ, Li SH. Chemical constituents of stems of *Viola japonica* var. *stenopetala* Franch. ex H [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2015, 50:750-754.
- 21 Gu ZB, Liang HQ, Chen HS, et al. Isolation and identification of cheliensisamine from the bark of *Goniothalamus cheliensis* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2000, 31:885-885.
- 22 Li YP, Ma XM, Xia GH, et al. Chemical constituents from the seeds of *Caesalpinia spinosa* Kuntze [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2016, 28(Suppl 1):1-5.
- 23 Hlubucek JR, Robertson AV. (+)- γ -Lactone of 5-hydroxy-7-phenylhepta-2,6-dienoic acid, a natural product from *Cryptocarya caloneura* (Scheff.) Kostermans [J]. Aust J Chem, 1967, 20:2199-2206.
- 24 Semprebon SC, Marques LA, Macedo F, et al. Antiproliferative activity of goniothalamin enantiomers involves DNA damage, cell cycle arrest and apoptosis induction in MCF-7 and HB4a cells [J]. Toxicol In Vitro, 2015, 30:250-263.
- 25 Vendramini-Costa DB, Castro I, Ruiz A, et al. Effect of goniothalamin on the development of Ehrlich solid tumor in mice [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18:6742-6747.
- 26 Choo CY, Abdullah N, Diederich M. Cytotoxic activity and mechanism of action of metabolites from the *Goniothalamus* genus [J]. Phytochem Rev, 2014, 13:835-851.

Collinolactone 保护神经细胞免于退化治疗阿尔茨海默病

在中枢神经系统神经细胞逐渐被破坏的神经退行性疾病中,阿尔茨海默病占 50% 到 75%。这种尚未治愈的疾病的典型症状是大脑神经细胞退化后的畸形蛋白质沉积(斑块),这种畸形蛋白质由错误折叠的淀粉样 β 蛋白和缠结的 tau 蛋白组成。自 2003 年以来,已经对 100 多种候选化合物进行了临床试验,以确定其溶解阿尔茨海默氏症斑块的能力,其中大多数被证明是无用的。

由图宾根大学有机化学研究所的 Stephanie Grond 教授领导的一个国际研究小组发现,天然物质 collinolactone 可以减少人工诱导的神经细胞的压力,保护它们免受神经退行性疾病的损害。Collinolactone 从土壤细菌中分离得到,其化学结构与从人参根部的细菌中分离出来的 rhizolutin 相同。随后该团队制备了 collinolactone 的化学衍生物,并对其基本结构中的各种侧基进行了修饰。结果表明,只有未经修饰的天然物质 collinolactone 对神经细胞具有保护作用。该研究结果独立于之前已经证实的 rhizolutin 的神经保护作用,即 rhizolutin 在实验室和动物实验中能够溶解阿尔茨海默病神经细胞周围的特征斑块。此外,用 rhizolutin 进行的动物实验表明,这种物质可以进入哺乳动物的大脑,并对大脑中的神经细胞产生影响。根据该研究团队的说法,这些结果可以使 collinolactone 等同于 rhizolutin,成为开发阿尔茨海默病药物的候选物质。因为相关研究结果发表在《Angewandte Chemie-International Edition》杂志上。

胡乃华编译自: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202106802>

原文标题: The Structure of Cyclodecatriene Collinolactone, its Biosynthesis, and Semisynthetic Analogues; Effects of Monoastrol Phenotype and Protection from Intracellular Oxidative Stress