

海风藤中有 PAF 拮抗活性的苯骈呋喃类新木脂素*

马 迎 韩桂秋** 王银叶

(北京医科大学,天然及仿生药物国家重点实验室,北京 100083)

提要 自福建产中药海风藤(*Piper kadsura* (Choisy) Ohwi)的藤茎中又分得5个苯骈呋喃类新木脂素,经光谱分析(UV,IR,MS,NMR,CD)和衍生物制备,确定化合物 II 和 V 为新结构。II 为化合物 denudatin B 的对映体,命名为(-)-denudatin B,V 为7*S*,8*S*-3,4,3'-三甲氧基-7'-氧-缺8',9'-7. O. 4',8. 5'-新木脂素,命名为风藤素 M(kadsurenin M)。化合物 I,III 和 IV 分别为已知化合物海风藤酮(I),(-)-acuminatin (III)和(+)-licarin A (IV)。PAF 受体结合实验证明,(-)-denudatin B 也具有较强的 PAF 拮抗活性。

关键词 海风藤;新木脂素;风藤素 M;海风藤酮;血小板活化因子

海风藤(*Piper kadsura* (Choisy) Ohwi)为胡椒科胡椒属植物,已收入中国药典,主要用于治疗风湿、关节炎和哮喘等疾病。据报道⁽¹⁾从台湾产的海风藤中分离到活性强、有特异性的 PAF 拮抗剂—海风藤酮。我们在研究福建漳浦县海风藤活性成分时,除分得海风藤酮外,又分离得到四个苯骈呋喃新木脂素类化合物。本文报道其活性成分的分离、结构测定和拮抗 PAF 活性。

化合物 I,无色油状物, $[\alpha]_D^{25} + 31.2^\circ$ (CHCl₃)。IR,MS,¹H-NMR 和 CD 谱均与文献报道的海风藤酮(kadsurenone)相同^(1,2),确定化合物 I 为海风藤酮。

化合物 II,无色油状物, $[\alpha]_D^{15} - 76.4^\circ$ (CHCl₃)。¹H-NMR,IR 和 MS 均与已知化合物 denudatin B 完全一致⁽³⁾,¹H-NMR 谱中,由于8-H 不受5'-OCH₃的去屏蔽效应,与化合物 I 相比,化学位移($\delta_{8-H} = 2.18$ ppm)在相对高场,说明8-H/5'-OCH₃为 trans⁽²⁾。由于 II 的旋光与 denudatin B 相反,其 CD 谱在260 nm 和310 nm 都为-cotton,与 denudatin B 的 CD 谱的 cotton 效应也相反⁽³⁾,说明化合物 II 为 denudatin B 的对映体(-)-denudatin B,即7*R*,8*S*,5'*S*- Δ^8 -3,4,5'-三甲氧基-2',5'-二氢-2'-氧-7. O. 4',8. 5'-新木脂素,为新结构。

化合物 III,白色片晶, $[\alpha]_D^{25} - 9.5^\circ$ (CHCl₃)。IR 谱中有共轭醚键(1597,1142 cm⁻¹)和芳环(1516,1495,1152 cm⁻¹)的吸收,MS 给出分子离子峰 m/z 340。¹H-NMR 和¹³C-NMR 谱与已知化合物(-)-acuminatin 一致^(4,5),III 的 CD 谱在290 nm 也为-cotton,因此 III 为(-)-acuminatin,即7*S*,8*S*- Δ^7 -3,4,3'-三甲氧基-7. O. 4',8. 5'-新木脂素⁽⁵⁾。为首次从胡椒属中分到。

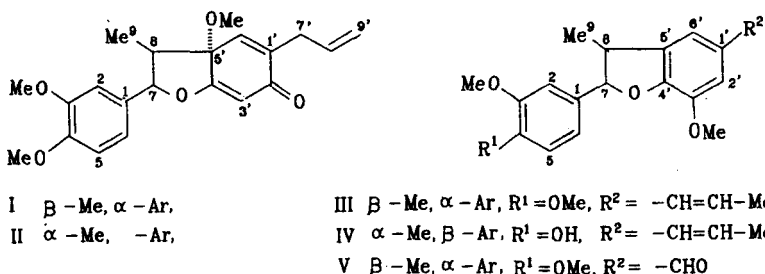
化合物 IV,无色针晶, $[\alpha]_D^{15} + 37.5^\circ$ (CHCl₃)。UV 和 NMR 均与 III 的基本类似,但 IV 比 III 少一个芳基甲氧基,而多一个羟基,为了证明羟基的位置,将 IV 的羟基乙酰化,所得乙酰化物的¹H-NMR 谱中,有一个甲氧基信号向高场位移,说明羟基取代在4位,而不是3'位,即 IV 的芳环为3-甲氧基-4-羟基苯基。IV 的上述光谱与文献报道的化合物(+)-licarin A 一致^(6,7),并且两者在290 nm 都为+cotton,故 IV 为(+)-licarin A,即7*R*,8*R*- Δ^7 -3,3'-二甲氧基-4-羟基-7. O. 4',8. 5'-新木脂素,为首次从胡椒属中分得。

本文于1992年6月24日收到。

*国家自然科学基金资助课题

**联系人

化合物 V, 无色油状物, $[\alpha]_D^{15} -24.6^\circ$ (CHCl_3) IR 光谱与 III 类似, 但在 1682 cm^{-1} 多一个羰基的吸收。HRMS 给出分子离子峰 m/z 328. 1838, 分子式 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (计算值 328. 1310)。 $^1\text{H-NMR}$ δ : 1. 45(d, $J=6. 6, 9\text{-H}$), 3. 57(dq, $J=6. 6, 9. 3, 8\text{-H}$), 5. 27(d, $J=9. 3, 7\text{-H}$), 6. 95(s, 2-H), 6. 87(d, $J=9. 0, 5\text{-H}$), 6. 90(d, $J=9. 0, 6\text{-H}$), 3. 88(s, 3-OCH₃), 3. 89(s, 4-OCH₃), 也具有 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2\text{CH-CH-CH}_3$ 的结构片断。无烯丙基, 而在 δ 9. 86 有一个醛基质子说明 V 的 1' 位被醛基取代。由于受 1'-CHO 的影响, 相邻的两个芳氢向低场位移 ($\delta_{\text{v-H}}=7. 35, \delta_{\text{z-H}}=7. 38$), 3'-OCH₃ 也向低场位移 (δ 3. 96)。其 CD 谱与 III 类似, 在 290 nm 都为 -cotton, 说明两者构型相同, 因此, V 的结构为 7*S*, 8*S*-3, 4, 3'-三甲氧基-7'-氧-缺 8', 9'-7. O. 4', 8. 5'-新木脂素, 为新结构, 命名为风藤素 M (kadsurenin M)。



利用 $^3\text{H-PAF}$ 受体结合实验测定了上述化合物的 PAF 拮抗活性, 其中化合物 I 和 II 活性强, IC_{50} 分别为 3.4×10^{-8} 和 2.3×10^{-6} mol/L。II 的活性比文献报道⁽¹⁾ 的 denudatin B 较强 ($\text{IC}_{50} = 7.5 \times 10^{-6}$ mol/L)。说明立体构型对 PAF 受体结合有影响。实验证明二氢苯呋喃木脂素 (III, IV 和 V) 类的活性都较弱 ($\text{IC}_{50} > 1.0 \times 10^{-4}$ mol/L)。

实 验 部 分

UV 谱用 Beckman DU-7 型仪, IR 谱用 PE-983G 型仪, 质谱用 ZAB-HS 型仪, CD 谱用 PE-243 型仪器测定; NMR 谱用 VXR-300 型仪测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 做内标; HPLC 用 Waters PRE-3000 型仪, 固定相为 μ -Bondapak C₁₈ 柱; 层析用硅胶为即墨化学试剂厂产的闪式硅胶和 E Merck 60 硅胶, TLC 用青岛海洋化工厂的硅胶 HF₂₅₄, UV 254 nm 检测; 实验材料采自福建省漳浦县, 诚静客教授鉴定植物标本。

提取分离

海风藤地上部分 (藤茎和叶) 粗粉 (2.1 kg) 用 CH_2Cl_2 室温多次提取, 提取液减压浓缩, 得墨绿色浸膏 (41 g)。取浸膏 (40 g) 经硅胶 H 柱层析, 环己烷— Me_2CO 梯度洗脱, TLC 检识合并, 减压浓缩得 17 个部分 (F_{1-17})。F₃ (3.4 g) 经硅胶柱层析 (环己烷— Me_2CO) 和制备 TLC (CH_2Cl_2 —EtOAc) 得化合物 I (180 mg), 化合物 II (170 mg) 和化合物 III (62 mg)。F₇ (2.04 g) 经硅胶柱层析 (CH_2Cl_2 —EtOAc) 和制备 HPLC ($\text{MeOH-H}_2\text{O}$), 得化合物 IV (42 mg) 和化合物 V (10 mg)。

结构鉴定

海风藤酮 (I) 无色油状物, $[\alpha]_D^{15} +31.2^\circ$ (c 0.10, CHCl_3)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 285 (3.47), 235 (3.99)。IR (film) cm^{-1} : 2933, 2837, 1671, 1641, 1629, 1594, 1516, 1461, 1373, 1268, 1237, 1186, 1141, 1028, 925。MS m/z (%): 356 (M^+ , 40), 178 (100)。 $^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1.09 (3H, d, $J=7.5, 9\text{-H}$), 2.65 (1H, m, 8-H), 3.00 (3H, s, 5'-OCH₃), 3.10 (2H, m, 7'-H), 3.86 (6H, s, 3, 4-OCH₃), 5.11 (3H, m, 9', 7-H), 5.80 (1H, m, 8'-H), 5.85 (1H, s, 3'-H), 6.17 (1H, s, 6'-H), 6.84

(3H, m, 2, 5, 6-H), CD $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm, $[\theta]$): $[\theta]_{230} 0$, $[\theta]_{255} - 32040$, $[\theta]_{286} 0$, $[\theta]_{298} + 6357$, $[\theta]_{320} + 3814$, $[\theta]_{355} + 8900$, $[\theta]_{395} 0$.

(-)-Denudatin B (II) 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{15} - 76.4^\circ$ (c 0.11, CHCl_3). UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 288 (3.80), 235 (4.22). IR (film) cm^{-1} : 2936, 2835, 1667, 1645, 1622, 1517, 1462, 1421, 1373, 1350, 1264, 1240, 1175, 1142, 927, 851, 809. MS m/z (%): 356 (M^+ , 32), 191 (20), 178 (100), 163 (17), 151 (7). $^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1.13 (3H, d, J=6.9, 9-H), 2.18 (1H, dq, J=6.9, 9.4, 8-H), 3.13 (3H, s, 5'- OCH_3), 3.15 (2H, m, 7'-H), 3.89 (6H, s, 3, 4- OCH_3), 5.14 (2H, m, 9'-H), 5.36 (1H, d, J=9.4, 7-H), 5.82 (1H, 3'-H), 5.88 (1H, m, 8'-H), 6.26 (1H, s, 6'-H), 6.78 (1H, s, 6-H), 6.87 (2H, s, 2, 5-H). CD $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm, $[\theta]$): $[\theta]_{220} 0$, $[\theta]_{240} + 20767$, $[\theta]_{253} 0$, $[\theta]_{264} - 13350$, $[\theta]_{280} 0$, $[\theta]_{310} - 37083$, $[\theta]_{342} 0$, $[\theta]_{359} + 7417$.

(-)-Acuminatin (III) 白色片晶, mp $105 \sim 108^\circ\text{C}$ (Me_2CO). $[\alpha]_{\text{D}}^{15} - 9.5^\circ$ (c 0.08, CHCl_3). UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 275 (4.51), 218 (4.79). IR (kBr) cm^{-1} : 2963, 2838, 1597, 1516, 1495, 1419, 1333, 1264, 1222, 1161, 1142, 1027, 963, 854, 811. MS m/z (%): 340 (100), 325 (19), 309 (8), 165 (32), 115 (23), 91 (29), 77 (28). $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.38 (3H, d, J=6.9, 9-H), 1.88 (3H, d, J=9.6, 9'-H), 3.45 (1H, dq, J=6.9, 9.6, 8-H), 3.87, 3.88 (各3H, s, 3, 4- OCH_3), 3.90 (3H, s, 3'- OCH_3), 5.12 (1H, d, J=9.6, 7-H), 6.11 (1H, m, 8'-H), 6.35 (1H, d, J=14.5, 7'-H), 6.84 (1H, d, J=8.4, 5-H), 6.96 (1H, dd, J=8.4, 1.5, 6-H), 6.98 (1H, d, J=1.5, 2-H), 6.77 (1H, s, 6'-H), 6.79 (1H, s, 2'-H). $^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 132.5 (C-1), 109.3 (C-2), 148.9 (C-3, 4), 110.7 (C-5), 119.0 (C-6), 93.5 (C-7), 45.5 (C-8), 17.6 (C-9), 132.0 (C-1'), 113.1 (C-2'), 133.0 (C-5'), 146.3 (C-4'), 143.9 (C-3'), 109.1 (C-6'), 130.7 (C-7'), 123.3 (C-8'), 18.3 (C-9'), 55.8 ($\text{CH}_3\text{O}-3, 4$), 55.8 ($\text{CH}_3\text{O}-5'$). CD $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm, $[\theta]$): $[\theta]_{230} + 5100$, $[\theta]_{236} 0$, $[\theta]_{245} - 3050$, $[\theta]_{255} 0$, $[\theta]_{265} + 8500$, $[\theta]_{268} 0$, $[\theta]_{275} - 10200$, $[\theta]_{350} - 3060$.

(+)-Icarin A (IV) 无色针晶, mp $102 \sim 104^\circ\text{C}$ (Me_2CO), $[\alpha]_{\text{D}}^{15} + 37.5^\circ$ (c 0.056, CHCl_3). IR (kBr) cm^{-1} : 3428, 2932, 1606, 1516, 1491, 1451, 1378, 1335, 1270, 1206, 1144, 1033, 962, 856, 819. MS m/z (%): 326 (100), 311 (16), 202 (9), 189 (6), 174 (5), 163 (7), 149 (15), 137 (13), 115 (6), 98 (11). $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1.38 (3H, d, J=6.7, 9-H), 1.86 (3H, d, J=6.7, 9'-H), 3.44 (1H, dq, J=6.7, 9.2, 8-H), 3.88 (3H, s, 3- OCH_3), 3.89 (3H, s, 5'- OCH_3), 5.09 (1H, d, J=9.2, 7-H), 6.13 (1H, m, 8'-H), 6.36 (1H, d, J=17.2, 7'-H), 6.76 (1H, s, 2'-H), 6.78 (1H, s, 6'-H), 6.89 (2H, s, 2, 6-H), 6.97 (1H, s, 5-H). $^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm): 131.5 (C-1), 109.0 (C-2), 145.9 (C-3), 146.8 (C-4), 114.2 (C-5), 120.0 (C-6), 93.8 (C-7), 45.6 (C-8), 17.7 (C-9), 132.3 (C-1'), 113.4 (C-6'), 133.0 (C-5'), 147.5 (C-4'), 144.2 (C-3'), 109.6 (C-2'), 131.0 (C-7'), 123.5 (C-8'), 18.3 (C-9'), 56.1 (C-3, 3'). CD $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm, $[\theta]$): $[\theta]_{220} - 3260$, $[\theta]_{243} 0$, $[\theta]_{272} + 13855$, $[\theta]_{310} 0$, $[\theta]_{350} - 815$.

化合物(IV)的乙酰化 IV 3 mg 常法乙酰化, 得乙酰化物 IVa (3.2 mg). $^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1.41 (3H, d, J=6.9, 9-H), 1.87 (3H, d, J=6.9, 9'-H), 2.31 (3H, s, OAc), 3.42 (1H, dq, J=6.9, 8.7, 8-H), 3.82 (3H, s, 3- OCH_3), 3.90 (3H, s, 3'- OCH_3), 5.15 (1H, d, J=8.7, 7-H), 6.10 (1H, m, 8'-H), 6.33 (1H, d, J=15.0, 7'-H), 6.77 (1H, s, 6'-H), 6.79 (1H, s, 2'-H), 6.96 (1H, d, J=7.8, 6-H), 7.02 (1H, d, J=7.8, 5-H), 7.06 (1H, s, 2-H).

Kadsurenin M (V) 无色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{15} - 24.6^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 287, 235. IR (film) cm^{-1} : 3059, 2929, 2951, 1682, 1592, 1517, 1488, 1462, 1422, 1394, 1325, 1291, 1163.

1077, 1027, 943, 897。MS m/z (%): 328(M^+ , 100), 313(18), 297(9), 253(12), 225(10), 161(10), 151(20), 149(21), 137(7)。 1H -NMR δ (ppm): 1.45(3H, d, $J=6.6, 9$ -H), 3.57(1H, dq, $J=9.3, 6.6$, 8-H), 3.88(3H, s, 3-OCH₃), 3.89(3H, s, 4-OCH₃), 3.96(3H, s, 3'-OCH₃), 5.27(1H, d, $J=9.3, 7$ -H), 6.87(1H, d, $J=9.0, 5$ -H), 6.90(1H, d, $J=9.0, 6$ -H), 6.95(1H, s, 2-H), 7.35(1H, s, 6'-H), 7.38(1H, s, 2'-H), 9.86(1H, s, 7'-H)。 ^{13}C -NMR δ (ppm): 131.3(C-1), 110.7(C-2), 149.1(C-3), 149.3(C-4), 111.7(C-5), 119.2(C-6), 94.9(C-7), 44.9(C-8), 17.9(C-9), 153.1(C-1'), 120.0(C-6'), 131.5(C-5'), 144.8(C-4'), 133.5(C-3'), 109.3(C-2'), 190.4(C-7'), 55.9(C-3, 4), 56.1(C-3')。CD λ_{max}^{MeOH} (nm, $[\theta]$): $[\theta]_{218}0$, $[\theta]_{232}+16400$, $[\theta]_{244}0$, $[\theta]_{248}-1640$, $[\theta]_{295}-6560$, $[\theta]_{350}-1514$ 。

致谢 天然及仿生药物国家重点实验室的杨宪斌、美忞益、姚冰、张蔚青、张家美、王映芬等同志协助测定光谱数据。植物标本由本院诚静蓉教授鉴定。

参 考 文 献

- 1 Chang MN, et al. Neolignans from *Piper futokadsura*. *Phytochemistry* 1985;24:2079.
- 2 韩桂秋,等. 山萸新木脂素成分的研究. 药理学报 1986;21:361.
- 3 Iida T, et al. Neolignans from *Magnolia denudata*. *Phytochemistry* 1982;21:2939.
- 4 El-Ferally FS, et al. Optical resolution of (\pm)-dehydro-disoeugenol; structure revision of acuminatin. *Ibid* 1982;21:1133.
- 5 Ito K, et al. Neolignans from *Magnolia kochirachirai*. *Ibid* 1984;23:2643.
- 6 Aiba CJ, et al. Natural occurrence of Erdtman's dehydrodiisoeugenol. *Ibid* 1973;12:1163.
- 7 Achenbach H, et al. Lignans, neolignans and norneolignans from *Krameria cystisoides*. *Ibid* 1987;26:1159.

PAF ANTAGONISTIC BENZOFURAN NEOLIGNANS FROM PIPER KADSURA

Y Ma, GQ Han and YY Wang

(National Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Beijing Medical University, Beijing 100083)

ABSTRACT In a continuing search for PAF antagonists, five benzofuran neolignans have been isolated from the aerial part of *Piper kadsura* (Choisy) Ohwi, a Chinese traditional drug used for the treatment of inflammation and rheumatic conditions. The structure determination was based upon spectroscopic analysis. Two of the neolignans were found to have new structures and were named as ($-$)-denudatin B (the enantiomer of denudatin B, II) and kadsurenin M (7*S*, 8*S*-3, 4, 3'-trimethoxy-7'-oxo-nor-8', 9'-7-O. 4', 8, 5'-neolignan, V). The known compounds kadsurenone (I), ($-$)-acuminatin (III) and (+)-licarin A (IV) were also obtained from the same source. ($-$)-Denudatin B (II) showed potent PAF antagonistic activity in 3H -PAF receptor binding assay.

Key words *Piper kadsura*; Neolignans; Kadsurenin M; ($-$)-Denudatin B; Kadsurenone; PAF antagonist