

文章编号: 0529-6579 (2000) 02-0041-05

# 天然二芳基庚烷类化合物的 化学修饰及生理活性研究\*

卜宪章<sup>1</sup>, 张敏<sup>2</sup>, 马林<sup>1</sup>, 肖桂武<sup>1</sup>, 古练权<sup>1</sup>

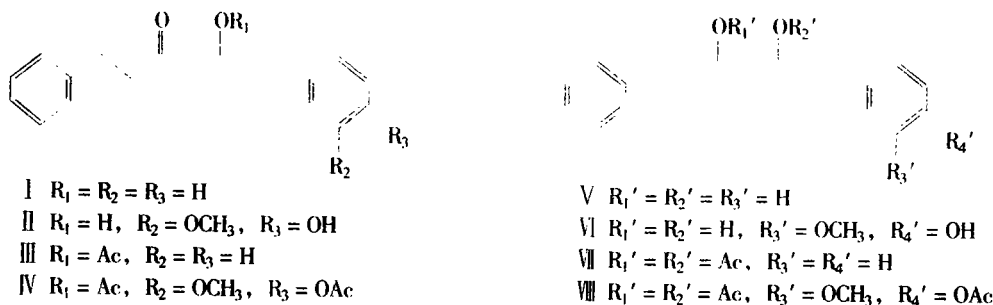
(1. 中山大学化学与化学工程学院, 广州 510275; 2. 广东省药物研究所)

**摘要:** 中药高良姜(*Alpinia officinarum* Hance)主要有效成分二芳基庚烷类化合物 1,7-二苯基-5-醇-3-庚酮、1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-羟基)苯基-5-醇-3-庚酮,经化学还原和乙酰化修饰后得到新的系列二芳基庚烷衍生物 1,7-二苯基-5-乙酰氧基-3-庚酮、1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基)苯基-5-乙酰氧基-3-庚酮、1,7-二苯基-3,5-庚二醇、1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-羟基)苯基-3,5-庚二醇、1,7-二苯基-3,5-二乙酰氧基庚烷、1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基)苯基-3,5-二乙酰氧基庚烷,并研究了它们的生理活性。

**关键词:** 高良姜(*Alpinia officinarum* Hance); 二芳基庚烷; 酪氨酸酶抑制; 心血管药理

**中图分类号:** O621.2 **文献标识码:** A

天然二芳基庚烷类化合物是主要存在于姜科植物中一类结构比较特殊的化合物,具有多方面的生理活性<sup>[1]</sup>,但有关该类化合物对酪氨酸酶的催化能力抑制及对心血管系统的药理研究尚未见报道。本文研究中药高良姜(*Alpinia officinarum* Hance)中二芳基庚烷类化合物 1,7-二苯基-5-醇-3-庚酮(I)、1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-羟基)苯基-5-醇-3-庚酮(II)的化学还原及乙酰化修饰以及所得系列二芳基庚烷衍生物对酪氨酸酶的催化活性的抑制,对离体豚鼠心脏的冠脉流量、心搏幅度及心率的影响等。



## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

高良姜购自广东省药材公司,经鉴定为 *Alpinia officinarum* Hance。所用的试剂均为

\* 基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (980320)

收稿日期: 1999-11-16 作者简介: 卜宪章 (1970~), 男, 博士生 通讯联系人: 古练权。

AR. 柱层析硅胶(200~300目)为青岛海洋化工厂产品. 酪氨酸酶为 Sigma 公司产品.

酶液和 L-DOPA 试液用 0.1 mol/L, pH 6.8 的磷酸盐缓冲液配制, 各抑制剂溶液用无水乙醇配制. 测量前各试液于 37 °C 水浴恒温箱中恒温.

岛津-160A 紫外可见光谱仪, NICOLET FT-IR 50 X 型红外光谱仪, JEOL-FX-90Q 型核磁共振仪, VG ZAB-MS 型质谱仪, X-4 显微熔点仪(温度计未校正).

## 1.2 I 和 II 的提取分离及结构鉴定

高良姜干药材 5 kg, 用  $\varphi$  为 95% 乙醇室温提取 2 次, 每次 48 h, 合并提取液, 减压下蒸去溶剂, 得暗红色浸膏 350 g, 浸膏以石油醚/乙酸乙酯体系进行梯度洗脱, 经多次常压及加压柱层析, 可从含 V(石油醚):V(乙酸乙酯)=1:4 和 1:1 的洗脱组分中分别得 I 和 II.

化合物 I: 8 g, 无色针状晶体,  $\theta_{mp}$  47~49 °C.  $C_{19}H_{22}O_2$ , 元素分析( $w/\%$ , 括号里为计算值): C 80.92(80.82), H 7.73(7.85). EIMS  $m/z$ : 282( $M^+$ , 4), 264(62), 159(27), 148(30), 133(64), 105(98), 91(100); UV(EtOH)  $\lambda_{max}/nm$ : 279, 268, 259, 253, 248, 212. IR(KBr)  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3 402, 3 029, 2 938, 2 917, 2 853, 1 707, 1 602, 1 496, 1 454, 1 082, 751, 702.  $^1H$  NMR [ $(CD_3)_2CO$ ]: 1.60~1.88(2H, m), 2.44~3.00(8H, m), 3.80(1H, 氘代后消失), 4.04(1H, q), 7.22(10H, s).  $^{13}C$  NMR [ $(CD_3)_2CO$ ]: 32.4t(C-1), 44.5t(C-2), 211.1s(C-3), 49.5t(C-4), 66.7d(C-5), 38.1t(C-6), 29.4t(C-7), 141.3s(C-1'), 128.8d(C-2'), 128.7d(C-3'), 125.6d(C-4'), 128.7d(C-5'), 128.8d(C-6'), 142.2s(C-1''), 128.7d(C-2''), 128.8d(C-3''), 126.0d(C-4''), 128.8d(C-5''), 128.7d(C-6''). 以上数据与文献[2]报道一致, 鉴定为 1,7-二苯基-5-醇-3-庚酮.

化合物 II: 10 g, 白色粉状晶体,  $\theta_{mp}$  59~61 °C.  $C_{20}H_{24}O_4$ , 元素分析( $w/\%$ , 括号里为计算值): C 73.41(73.15), H 7.38(7.36). EIMS  $m/z$ : 328( $M^+$ , 12), 310(17), 180(24), 149(53), 137(100), 105(37), 91(42); UV(EtOH)  $\lambda_{max}/nm$ : 288, 281, 227, 213. IR(KBr)  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3 507, 3 456, 2 959, 2 917, 1 693, 1 602, 1 518, 1 447, 1 426, 1 129, 1 046, 751, 702.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 1.72(H, m), 1.78(H, m), 2.48~2.57(2H, m), 2.57~2.74(2H, m), 2.78(2H, t), 2.9(2H, t), 3.30(1H, brs, 氘代后消失), 3.83(3H, s), 4.04(1H, m), 5.51(1H, s, 氘代后消失), 6.64~6.86(3H, m), 7.15~7.30(5H, m).  $^{13}C$  NMR [ $(CD_3)_2CO$ ]: 31.5t(C-1), 44.9t(C-2), 210.9s(C-3), 49.1t(C-4), 66.7d(C-5), 38.1t(C-6), 29.2t(C-7), 133.6s(C-1'), 111.1d(C-2'), 146.4s(C-3'), 143.5s(C-4'), 114.1d(C-5'), 120.2d(C-6'), 55.8q(C-3'-OMe), 140.6s(C-1''), 128.7d(C-2''), 128.9d(C-3''), 126.1d(C-4''), 128.9d(C-5''), 128.7d(C-6''). 以上数据与文献[2]报道一致, 鉴定为 1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-羟基)苯基-5-醇-3-庚酮.

## 1.3 III、IV、V、VI、VII、VIII 的合成

(1) I 和 II 的还原. 50 mL 圆底烧瓶中, 加入一定量的 I (或 II), 用 20 mL 无水甲醇溶解, 电磁搅拌下加入约 3 倍摩尔量的  $NaBH_4$ , 反应体系用导气管液封, 室温搅拌 20 min 后倒入约 100 mL 水中, 用  $CHCl_3$  50 mL  $\times$  4 萃取, 萃取液用无水硫酸镁干燥, 蒸馏去溶剂后, 可得到 V (或 VI).

化合物 V: 原料用 100 mg II, 得 95 mg 白色针晶, 产率 95%,  $\theta_{mp}$  56~58 °C.  $C_{19}H_{24}O_2$ , 元素分析( $w/\%$ , 括号里为计算值): C 80.18(80.24), H 8.53(8.51); FAB-MS  $m/z$ : 285( $M^+$ , 11), 267(5), 249(27), 91(100); IR(KBr)  $\nu_{max}/cm^{-1}$ : 3 353, 3 064, 3 022, 2 945, 2 860, 1 602, 1 496, 1 454, 1 405, 1 152, 1 103, 1 053, 751, 702.  $^1H$  NMR [ $(CD_3)_2CO$ ]: 1.40~1.88(6H, m), 2.44~3.00(4H, m), 3.80~4.00(2H, m), 4.26(2H, s, 氘代后消失), 7.22(10H,

s). 鉴定为 1,7-二苯基-3,5-庚二醇。

化合物 VI: 原料用 100 mg III, 得 81 mg 浅黄色液体, 产率 80%。C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>, 元素分析 (w/% , 括号里为计算值): C 72.76(72.70), H 7.88(7.93); EI MS  $m/z$ : 330(M<sup>+</sup>, 24), 312(17), 294(9), 137(100); IR(KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3 402, 2 959, 2 934, 1 605, 1 515, 1 121, 1 031, 744, 703. <sup>1</sup>H NMR[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]: 1.40~1.90(6H, m), 2.48~2.84(4H, t), 3.81(3H, s), 3.85~4.0(2H, m), 4.35(2H, d, 氘代后消失), 6.23(1H, s, 氘代后消失), 6.60~6.86(3H, m), 7.15~7.4030(5H, m)。为 1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-羟基)苯基-3,5-庚二醇。

(2) I、II、V、VI 的乙酰化。50 mL 圆底烧瓶中, 加入一定量的 I (或 II、V、VI) 及 2 mL 吡啶、3 mL 乙酸酐, 室温搅拌, 用 TLC 监测, 约 24 h 后加入适量冰水, 用 CHCl<sub>3</sub> 250 mL 分 3 次萃取, 萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏蒸去溶剂后, 可得到 III (或 IV、VII、VIII)。

化合物 III: 原料用 200 mg I, 得 150 mg 无色油状液体, 产率 75%。C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, 元素分析 (w/% , 括号里为计算值): C 77.68(77.75), H 7.53(7.46); FAB MS  $m/z$ : 325(M+1<sup>+</sup>, 4), 265(54), 159(17), 133(64), 91(100); IR(KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3 029, 2 931, 1 735, 1 602, 1 436, 1 454, 1 236, 1 032, 751, 702. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.60~1.88(2H, m), 1.95(3H, s), 2.40~3.00(8H, m), 5.25(1H, m), 7.18(10H, s)。为 1,7-二苯基-5-乙酰氧基-3-庚酮。

化合物 IV: 原料用 100 mg II, 得 68 mg 无色油状液体, 产率 68%。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, 元素分析 (w/% , 括号里为计算值): C 69.92(69.88), H 6.78(6.84); EI MS  $m/z$ : 412(M<sup>+</sup>, 5), 370(15), 353(18), 310(17), 137(100); IR(KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3 029, 2 938, 2 917, 1 735, 1 602, 1 510, 1 243, 1 152, 1 032, 751, 702. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.60~1.85(2H, m), 1.92(3H, s), 2.25(3H, s), 2.40~2.90(8H, t), 3.78(3H, s), 5.25(1H, m), 6.64~6.96(3H, m), 7.15~7.30(5H, m)。为 1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基)苯基-5-乙酰氧基-3-庚酮。

化合物 VII: 原料用 70 mg V, 得 60 mg 无色油状液体, 产率 85%。C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>, 元素分析 (w/% , 括号里为计算值): C 74.90(74.97), H 7.75(7.66); FAB MS  $m/z$ : 369(M+1<sup>+</sup>, 5), 309(45), 249(20), 117(100); IR(KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 3 022, 2 924, 1 735, 1 602, 1 496, 1 454, 1 370, 1 243, 1 025, 744, 702. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.40~1.96(6H, m), 1.98(6H, s), 2.40~2.80(4H, t), 4.96(2H, m), 7.20(10H, s)。为 1,7-二苯基-3,5-二乙酰氧基庚烷。

化合物 VIII: 原料用 80 mg VI, 得 67 mg 无色油状液体, 产率 84%。C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>, 元素分析 (w/% , 括号里为计算值): C 68.49(68.40), H 6.96(7.07); EI MS  $m/z$ : 456(M<sup>+</sup>, 4), 414(10), 397(17), 354(6), 337(9), 295(11), 137(100); IR(KBr)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : 2 934, 1 737, 1 605, 1 507, 1 244, 1 195, 1 154, 1 031. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.60~1.95(6H, m), 2.04(6H, s), 2.30(3H, s), 2.67(4H, m), 3.83(3H, s), 5.02(2H, m), 6.64~7.05(3H, m), 7.26(5H, m)。为 1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-乙酰氧基)苯基-3,5-二乙酰氧基庚烷。

#### 1.4 酶活性测试

预定量的 L-DOPA (25 mmol/L) 和抑制剂混合后用含  $\varphi$  为 10% 无水乙醇的 0.1 mol/L, pH 6.8 的磷酸盐缓冲液稀释至 2.8 mL, 测量前用微量进样器注入 0.2 mL 酶液, 迅速摇匀后于 475 nm 处测量其吸光度变化, 记录 1 min 后的吸光度增量。

IC<sub>50</sub> 是根据不同抑制剂浓度抑制 0.1 mL L-DOPA (25 mmol/L) 在上述条件下酶催化氧化测量数据, 作图求得抑制达到 50% 时所需的抑制剂浓度值。

#### 1.5 豚鼠心脏的冠脉流量、心肌收缩力和心率的测试

选取体质量 350~400 g 健康封闭群豚鼠, 雌雄兼用, 按 Langendorff 法制各离体心脏, 由容量为 20 mL 的灌注系统分别加入各种剂量的不同试液, 并以川芎嗪 (IX) 及等容量  $\varphi$

为 80%乙醇 (X) 作为溶剂对照组, 记录加药前后 10 min 各项观测指标的变化, 以增减峰值比较组间差异。

2 结果与讨论

(1) 酪氨酸酶又称多酚氧化酶, 是一类在自然界动植物中广泛存在的含 Cu 的酶, 是催化生物体内氧化反应, 导致动物色素沉积和植物性食品褐变的重要的酶之一<sup>[3]</sup>。化合物 I ~ VIII 对酪氨酸酶活性抑制的 IC<sub>50</sub> 大小顺序为 IV < III < VII < I < II < V < VI < VIII。可见, I、II 对酪氨酸酶具有较好的抑制作用, 还原态化合物 V、VI 的抑制活性跟 I、II 相比有所降低, 而乙酰化后化合物 III、IV、VII 的抑制活性除 VII 外普遍有所提高, 这可能是由于二苯基庚烷类化合物 I、II 及其衍生物 III ~ VIII 烷基链 3, 5 位上的羰基氧或羟基氧与酶活性中心 Cu 离子之间螯合作用的缘故。酪氨酸酶活性中心含有 2 个配位 Cu 离子, 催化反应为



由于羰基氧的配位能力比羟基氧和醚氧的配位能力强, 对乙酰化产物 III、IV、VII 来说, 由于 5 位的酯基上和 3 位 (或其上的酯基) 都存在有羰基, 尽管与 Cu 离子配位时可能形成较大的环, 该 2 个位置的羰基与 Cu 离子仍有可能形成比 I、II 中的 3 位羰基、5 位羟基与 Cu 之间更稳定的螯合键, 因而它们能具有比 I、II 稍好的抑制性能。还原产物 V、VI 则由于其 3, 5 位上均是羟基氧, 不能与 Cu 离子形成有效的整合, 故而其抑制能力有所降低。至于 VIII 的抑制能力反而变得较弱, 这可能与具较大的空间位阻有关。

根据文献<sup>[4]</sup>方法测试了各化合物抗苏木精自氧化能力, 分析结果显示这些化合物几乎不具有清除超氧负离子的能力。文献报道高良姜具有较好的抗氧化能力, 这可能是其有效成分二芳基庚烷类化合物对酪氨酸酶等氧化还原酶具有抑制作用而表现出抗氧化性能。

(2) 高良姜属于芳香温通类中药, 这类药的温理性质往往表现在与心血管系统的某些机能密切的内在联系上, 附子、吴茱萸、桂皮等温理药对心血管系统的作用已受到注意<sup>[5]</sup>。表 1 是化合物 I、II、V、VI 对离体豚鼠心脏的冠脉流量、心肌收缩力和心率影响的测试结果。

表 1 各试液对离体豚鼠心脏的影响

Tab.1 Effects of different solution on guineapigs heart *in vitro*

| 组别 | 剂量/mg | 动物数 | 冠脉流量/(ml·min <sup>-1</sup> ) |      |       | 心搏幅度/mm |      |       | 心率/min <sup>-1</sup> |     |       |
|----|-------|-----|------------------------------|------|-------|---------|------|-------|----------------------|-----|-------|
|    |       |     | 药前                           | 药后   | 增减率/% | 药前      | 药后   | 增减率/% | 药前                   | 药后  | 增减率/% |
| I  | 2     | 4   | 16                           | 24   | 50    | 12      | 1    | -92   | 102                  | 失常  | /     |
|    | 1     | 5   | 12                           | 24.5 | 104   | 16.5    | 5.5  | -66   | 113                  | 104 | -8    |
|    | 0.5   | 4   | 16.5                         | 22   | 33    | 18.7    | 8    | -57   | 110                  | 97  | -12   |
| II | 2     | 5   | 14.5                         | 25   | 72    | 11.3    | 4    | -64   | 114                  | 92  | -19   |
|    | 1     | 4   | 13.5                         | 22   | 63    | 15      | 6    | -50   | 118                  | 105 | -11   |
|    | 0.5   | 4   | 13.5                         | 17.5 | 30    | 16      | 10   | -33   | 118                  | 111 | -9    |
| V  | 2     | 4   | 9                            | 14   | 56    | 20      | 6    | -70   | 112                  | 98  | -20   |
|    | 1     | 4   | 12                           | 13.5 | 13    | 20      | 12   | -40   | 104                  | 98  | -6    |
| VI | 2     | 4   | 9                            | 20   | 120   | 20      | 5    | -75   | 104                  | 失常  | /     |
|    | 1     | 5   | 9.5                          | 18.5 | 94    | 21      | 7    | -66   | 110                  | 失常  | /     |
|    | 0.5   | 4   | 7.5                          | 10   | 33    | 15      | 6    | -60   | 116                  | 106 | -9    |
| IX | 5     | 6   | 7.3                          | 14.1 | 93    | 29      | 20.3 | -30   | 114                  | 99  | -13   |
| X  | 0.2   | 5   | 12.2                         | 14.5 | 19    | 11      | 10.3 | -6    | 110                  | 105 | -5    |

由表1可以看出, I、II、V、VI在高低剂量组均能够显著增加豚鼠离体心脏的冠脉流量,高剂组达到或超过了成药川芎嗪(V)的药效;同等剂量(0.5, 1, 2 mg)比较, I、II、VI的作用均比V要强。另外, I、II、V、VI能明显抑制心肌收缩,降低心搏幅度,其中当I或IV的剂量大于1 mg时诱发心率失常。各化合物对心率有降低作用,但幅度不明显。文献报道高良姜提取物能明显延迟大鼠实验性血栓形成时间,并有一定的抗凝作用,对轻度肾上腺素引起的微动脉血流停止或减慢有推迟作用<sup>[5]</sup>。本结果提示, I、II及其衍生物III、IV应是反映高良姜这一药理性质的主要物质基础之一,也是反映其温理性质的主要物质之一。

高良姜温经止痛的本质是其镇痛抗炎作用<sup>[6]</sup>。高良姜的抗溃疡、抗腹泻、利胆作用是其温中散寒治疗脘腹冷痛的药理学基础。其镇痛作用加强了温中止痛的效果<sup>[7]</sup>。研究表明,镇痛作用与二芳基庚烷类对前列腺素生物合成酶系和磷酸酯酶A2的活性的抑制从而抑制其生物合成有关<sup>[8]</sup>。结合本工作结果认为,高良姜中包括I、II在内的具有的抗氧化、活血、抗肝毒及杀虫消炎<sup>[1]</sup>等多方面生物活性的二芳基庚烷类化合物是高良姜提取物的抗炎、抗溃疡、抗氧化、抗血栓形成等作用<sup>[5,6]</sup>的主要物质基础,也是高良姜温胃散寒和消食止痛的主要物质基础之一。

#### 参考文献:

- [1] MASUDA T, JITO E A, NAKATANI N, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory curcumin-related phenolics from Rhizomes of *Curcuma domestica* [J]. *Phytochem*, 1993, 32(6):1557.
- [2] ITO KAWA H, MORITA H, MIDORIKAWA I, et al. Diarylheptanoids from the Rhizome of *Alpinia officinarum* Hance [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(11):4889.
- [3] FRIEDMAN M. Food browning and its prevention: An overview [J]. *J Agric Food Chem*, 1996, 44:631.
- [4] MARTIN J P, DAILEY M, SUGARMAN E. Negative and positive assays of SOD based on hematoxylin autooxidation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1987, 255:329.
- [5] 翁维良, 崔晶, 王京春, 川芎, 良姜, 细辛对微循环影响的比较 [J]. *中药通报*, 1986, 11(7):54.
- [6] 张明发, 段泾云, 陈光娟, 等. 高良姜温经止痛的药理研究 [J]. *陕西中医*, 1992, 13(5):232.
- [7] 朱自平, 陈光娟, 张明发, 等. 高良姜的温经止痛药理研究 [J]. *中药材*, 1991, 14(10):37.
- [8] FUMIYUKI K, MASA AKI S, USHIO S. Inhibitors of prostaglandin biosynthesis from *Alpinia officinarum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 30(6):2279.

### Chemical Modification on Diarylheptanoids from Rhizomes of *Alpinia officinarum* Hance and Its Physiology Activities

BU Xian-zhang<sup>\*</sup>, ZHANG Min, MA Lin, XIAO Gui-wu, GU Lian-quan

**Abstract:** Two diarylheptanoids i.e., 1, 7-diphenyl-5-ol-3-heptone, 1-phenyl-7- (3'-methoxyl-4'-hydroxyl) phenyl-5-ol-3-heptone were isolated from rhizomes of *Alpinia officinarum* Hance. They were modified by chemical reductions and acetylations and thus six diarylheptanoid derivatives were obtained. Biological activities of these compounds were also studied.

**Keywords:** *Alpinia officinarum* Hance; diarylheptanoid; biological activity

\* School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China