

藤黄属植物 苯甲酮类化合物 研究概况

蒋孟圆 高雪梅 著



科学出版社

藤黃屬植物苯甲酮類化合物研究概況

蒋孟圆 高雪梅 著

科学出版社

北京

内 容 简 介

苯甲酮类化合物是藤黄属植物中重要的抗癌活性成分，其结构独特，是抗癌活性成分研究的热点。但目前很少有人对已分离得到的苯甲酮类化合物进行全面的归纳总结，本书主要讨论藤黄属植物中的苯甲酮类化合物。全书分为两篇，上篇对藤黄科藤黄属植物中丰富的苯甲酮类化合物的提取分离、结构特点和生物活性等进行了归纳总结；下篇收集了国内外截至2015年所报道的藤黄属植物苯甲酮类化合物的结构、理化常数、波谱数据。

本书可供从事药学、植物化学等相关专业的科研人员及大专院校有关专业的学生参考阅读。

图书在版编目 (CIP) 数据

藤黄属植物苯甲酮类化合物研究概况/蒋孟圆, 高雪梅著. —北京: 科学出版社, 2019. 3

ISBN 978-7-03-057649-1

I. ①藤… II. ①蒋… ②高… III. ①藤黄属—药用植物—中药化学成分—研究 IV. ①R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 121776 号

责任编辑: 郑述方/责任校对: 韩雨舟

责任印制: 罗 科/封面设计: 墨创文化

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

成都锦瑞印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 3 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2019 年 3 月第一次印刷 印张: 11.25

字数: 240 千字

定价: **96.00 元**

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前　　言

藤黄属植物是一类重要的药用植物，其主要成分表现出多种生物活性，尤其在抗癌活性方面有突出的研究价值，是一种从天然产物中寻找药物先导化合物的宝贵资源。目前，藤黄属植物是抗癌活性成分研究的热点，本课题组已经从几种藤黄属植物中分离得到一些新颖的化合物，具有较好的活性。苯甲酮类化合物是藤黄属植物中重要的活性成分，其结构独特，是当前研究的热点。但目前很少有人对已分离得到的苯甲酮类化合物进行全面的归纳总结，本书主要讨论藤黄属植物中的苯甲酮类化合物。由于文献报道苯甲酮化合物的画法及原编号不完全一致，为方便读者参考原文献，书中第一章结构画法按统一格式，而第二章中结构画法和编号均与原文献一致。

稿件中的大量著写工作由蒋孟圆、高雪梅完成，并最终统稿。李干鹏、李文廷、曾广智、江志勇、崔迪、王闪闪、朱鸿、张再在本书的著写中也做了部分工作。

本书的出版得到了云南民族大学民族药资源化学国家民委-教育部重点实验室、云南民族大学张生勇院士工作站、国家自然科学基金（项目批准号：21002085、201362044 和 21562046）以及云南省高校特色植物资源化学成分综合利用科技创新团队、云南省应用基础研究计划项目（项目批准号：2016FB022）的大力支持，同时科学出版社的郑述方老师为本书的顺利出版、发行做了大量的工作，在此表示由衷的谢意！

由于作者水平有限，书中难免有欠缺与疏漏之处，敬请专家和广大读者批评指正。

蒋孟圆　高雪梅
2017年12月1日

目 录

第一章 藤黄属植物中的苯甲酮类化合物	1
第一节 藤黄属植物简介	1
第二节 苯甲酮类化合物结构、波谱特征、生物活性	2
一、苯甲酮类化合物结构、分类及分布	2
二、苯甲酮类化合物结构解析	24
三、生源途径	33
四、生物活性	36
五、构效关系(SAR)	43
六、分离纯化	44
七、在植物部位分布	45
第二章 藤黄属植物苯甲酮类化合物物理常数及波谱数据	46
化合物 1: garcinielliptone FB	46
化合物 2: garcinielliptone I	47
化合物 3: garcinielliptone FC	48
化合物 4: garcinialiptone C	50
化合物 5: garcinialiptone D	51
化合物 6: guttiferone F	52
化合物 7: garcinol (camboginol)	53
化合物 8: garcinol 13-O-methyl ether	54
化合物 9: garcimultiflorone D	55
化合物 10: garcimultiflorone E	56
化合物 11: garcimultiflorone F	57
化合物 12: isogarcimultiflorone F	58
化合物 13: guttiferone M	59
化合物 14: pedunculol	60
化合物 15: (-)-30-epicambogin	61
化合物 16: isogarcinol 13-O-methyl ether	62
化合物 17: cambogin/isogarcinol	63
化合物 18: (-)-cycloanthochymol	64
化合物 19: guttiferone B	65

化合物 20: oblongifolin A	66
化合物 21: oblongifolin B	68
化合物 22: oblongifolin C	69
化合物 23: oblongifolin D	70
化合物 24: aristophenone A	71
化合物 25: aristophenone B	72
化合物 26: guttiferone A	73
化合物 27: guttiferone G	74
化合物 28: guttiferone K	75
化合物 29: guttiferone I	76
化合物 30: guttiferone I 1	77
化合物 31: guttiferone I 2	79
化合物 32: guttiferone J	80
化合物 33: garcicowin B	81
化合物 34: oblongifolin E	82
化合物 35: guttiferone N	83
化合物 36: guttiferone O	84
化合物 37: guttiferone P	85
化合物 38: guttiferone E	86
化合物 39: xanthochymol	87
化合物 40: semsinone A	88
化合物 41: clusianone	89
化合物 42: 7-epiclusianone	90
化合物 43: garciniaphenone	92
化合物 44: cycloxanthochymol 与 isoxanthochymol 混合物	93
化合物 45: isoxanthochymol	94
化合物 46: garcicowin C/garciniaiptone B	96
化合物 47: garcicowin D	98
化合物 48: epunctanone	99
化合物 49: paucinone A	100
化合物 50: paucinone B	101
化合物 51: paucinone D	102
化合物 52: paucinone C	104
化合物 53: eugeniaphenone	105
化合物 54: garcinopicrobenzophenone	106
化合物 55: guttiferone H	106

化合物 56: (+)-guttiferone K	107
化合物 57: guttiferone Q	109
化合物 58: guttiferone R	110
化合物 59: guttiferone S	111
化合物 60: nujiangefolin C	112
化合物 61: 14-deoxyisogarcinol	113
化合物 62: cowanone	114
化合物 63: 18-hydroxygarcimultiflorone D	115
化合物 64: garcinielliptone K	116
化合物 65: (-)-garcinia liptone A	117
化合物 66: (+)-garcinia liptone A	118
化合物 67: garciniagifolone A	119
化合物 68: doitunggarcinone A	121
化合物 69: doitunggarcinone B	122
化合物 70: garcimultiflorone D	123
化合物 71: cowabenzophenone A	124
化合物 72: cowabenzophenone B	125
化合物 73: gambogenone	126
化合物 74: xerophenone C	127
化合物 75: xerophenone A	128
化合物 76: nemorosonol	129
化合物 77: bronianone	130
化合物 78: kolanone	131
化合物 79: semsinone B	132
化合物 80: semsinone C	133
化合物 81: garcinielliptone FA	134
化合物 82: garcinielliptone HF	135
化合物 83: garcinielliptone F	136
化合物 84: garcinielliptone G	137
化合物 85: garcinielliptone H	138
化合物 86: garcinielliptone J	139
化合物 87: garcinielliptone L	140
化合物 88: garcinielliptone M	141
化合物 89: 4,6,3',4'-tetrahydroxy-2-methoxybenzophenone 2,4,3',4'-tetrahydroxy-6-methoxybenzophenone	142
化合物 90: 2',3',6-trihydroxy-2,4-dimethoxybenzophenone	143

化合物 91: 2, 4, 6, 3'-tetrahydroxybenzophenone, 3-hydroxyphenyl (2, 4, 6-trihydroxyphenyl) methanone	144
化合物 92: 2,4,6,3',4'-pentahydroxybenzophenone, macurin	144
化合物 93: 2,4,6,3',5'-pentahydroxybenzophenone	145
化合物 94: 3',6-dihydroxy-2,4,4'-trimethoxy-benzophenone	145
化合物 95: 4',6-dihydroxy-2,3'4'-trimethoxybenzophenone	146
化合物 96: 2,4,6-trihydroxy-3-geranyl benzophenone	146
化合物 97: 4,6,4'-trihydroxy-2,3'-dimethoxy-3-prenylbenzophenone	147
化合物 98: clusiaphenone B	148
化合物 99: 2,6-dihydroxy-4-methoxybenzophenone, cotoin	148
化合物 100: garciosaphenone A	149
化合物 101: myrtiaphenone A	150
化合物 102: salimbenzophenone	151
化合物 103: vismiaphenone C	151
化合物 104: garcimangosone D	152
化合物 105: 2,6,3',5'-tetrahydroxybenzophenone	153
化合物 106: 3,4,5,3',5'-pentahydroxybenzophenone	154
化合物 107: 3,5,3',5'-tetrahydroxy-4-methoxybenzophenone	154
化合物 108: 3,4,5,3'-tetrahydroxy benzophenone	155
化合物 109: 3,4-dihydroxyphenyl(3-hydroxy-5-methoxyphenyl) methanone	155
化合物 110: 2,3',4,5'-tetrahydroxy-6-methoxybenzophenone/mangaphenone	156
化合物 111: 3,4,3',5'-tetrahydroxy-5-methoxybenzophenone (GM-2)	157
化合物 112: 2,3'-dihydroxy-2',4,6-trimethoxybenzophenone	158
化合物 113: 4,6,3',4'-tetrahydroxy-2-methoxybenzophenone	159
化合物 114: myrtiaphenone B	159
化合物 115: pseudoguttiaphenone A	160
化合物 116: bentaphenone	161
化合物 117: clusiachromene/clusiachromene C	161
参考文献	163

第一章 藤黄属植物中的苯甲酮类化合物

第一节 藤黄属植物简介

藤黄属为藤黄科植物，主要分布在热带，如马达加斯加、澳大利亚东北部等，全世界共有 450 种。我国有 21 种，主要分布于云南、广东、广西等地^[1]。藤黄属植物多为乔木或灌木，通常具黄色树脂。叶革质，对生，全缘，通常无毛，侧脉少数，稀多数，疏展或密集。花杂性，稀单性或两性；同株或异株，单生或排列成顶生或腋生的聚伞花序或圆锥花序；萼片和花瓣通常为 4 或 5 片，覆瓦状排列；雄花的雄蕊多数，花丝分离或合生，1~5 束，通常围绕着退化雌蕊，有时退化雌蕊不存在；花药 2 室，稀 4 室，通常纵裂，有时孔裂或周裂；种子具多汁瓢状的假种皮。

本属多数种的果实都可食用，其中，莽吉柿 (*Garcinia mangostana* Linn.) 是热带著名的果树，俗称山竹，被认为是最好的热带水果之一，有热带水果皇后的美誉，在东南亚地区，山竹的果壳是治疗痢疾、疟疾、扭伤、伤寒、溃疡、皮肤感染，消炎杀菌和帮助伤口愈合的民间传统用药^[2,3]。其种子富含油脂，据粗分析，含油量均在 15% 以上；黄色树脂供药用。有的种可作为高级黄色颜料，多种植物的木材可供建筑和家具等用材。

该属植物具有较长的药用历史和较高的药用价值，*Garcinia hanburyi* Hook. f. etc. 的树脂是药材藤黄的主要来源，藤黄在我国有较长的应用历史，具有消肿攻毒、止血杀虫等功效^[4,5]。藤黄中富含苯甲酮、咕酮、双黄酮、三萜等成分，尤其是苯甲酮和咕酮类化合物，是藤黄属植物中的特征成分，这类成分具有新颖多变的结构和显著的生理活性，特别是在抗肿瘤方面的研究，成为近年来天然产物的研究热点之一^[6]。藤黄属中的化合物显示多种生理活性，如抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、细胞毒、抗癌、抗菌及抗炎等活性。例如，guttiferone E 体外抗微管蛋白活性 (IC₅₀ 值为 1.5 μmol/L) 已经接近紫杉醇 (IC₅₀ 值为 0.5 μmol/L)^[7]，garcinol 的抗氧化能力是维生素 E 的两倍^[8]。

之前有不少学者对藤黄属植物研究情况作了总结和概述，Peres 等于 2000 年对包括藤黄属在内的天然来源的咕酮类化合物的结构及其生理活性研究作了总结和概述^[9]，Cuesta-Rubio 等和 Baggett 等在 2005 年对苯甲酮类化合物的研究作了综述，但文中除了包括藤黄科之外的菊科、骨碎补科、蝶形花科等 13 个科中分离到的苯甲酮，同时还包括少数咕酮类化合物^[10,11]，Hemshekhar 等于 2011 年对藤黄属中苯甲酮类化合物的生物疗效作了综述^[5]，2013 年，Kumar 等从民族植物学及医疗保健价值方面阐述了藤黄属果实中特有成分的生物效应^[12]。

本书主要针对藤黄属植物中的苯甲酮类化合物的结构、结构解析、分离纯化、生物活性、构效关系等研究进行综述，共包含从藤黄属植物中分离到的苯甲酮类化合物 117 个，其中，A 型苯甲酮 5 个、B 型 58 个、C 型 1 个、D 型 8 个、E 型 16 个、F 型 29 个。

第二节 苯甲酮类化合物结构、波谱特征、生物活性

一、苯甲酮类化合物结构、分类及分布

苯甲酮是由 2 个苯环通过一个羰基相连构成的含有 13 个碳原子母核的一类化合物(图 1-1)。一般 A 环取代较少，取代基多为羟基或甲氧基，B 环的取代较为复杂，取代基可为多个异戊烯基或异戊烯基通过氧化、环合等而成的新颖的取代基。这些取代基通过 β -二酮和多个双键重排后得到金刚烷、二羟基呋喃骈合等结构。苯甲酮类化合物在自然界中的分布较为集中，主要分布在藤黄属、瑞香属、金丝桃属植物中，鸢尾属、樟科、桑科、蔷薇科等部分种属中也有少量存在^[6]。在常用中药中，除射干和远志外，少有二苯甲酮类成分的报道^[13]。

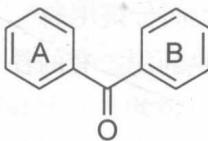
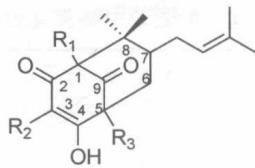


图 1-1 苯甲酮结构母核

从生源途径来说，这类化合物被认为是莽草酸和醋酸混合合成途径，这些环上结构的改变以及烷基化可产生复杂的结构，根据骨架上的取代基及环合模式，将苯甲酮化合物分为 6 种类型，即 A 型(1~5)、B 型(6~63)、C 型(64)、D 型(65~72)、E 型(73~88)以及 F 型(89~117)。A、B、C 三种类型都具有双环 [3.3.1] 壬烷二酮骨架，有一个苯甲酰基团取代，并具有异戊烯基或香叶基，或者二氢呋喃骈合等结构。这三类的区别在于苯甲酮基团在双环 [3.3.1] 壬烷二酮骨架中的取代位置^[14,15]，如图 1-2 所示，A 型苯甲酮的苯甲酰基在 C-1 位，即 R₁ 为苯甲酰结构，A 型苯甲酮化合物数量不多，例如，garcinielliptone FB(1) 和 garcinielliptone I(2)，B 型苯甲酰基取代在 C-3 位，如 guttiferone F(6)、garcinol(7)、garcimultiflorone E(10) 等，C 型苯甲酮的苯甲酰基在 C-5 位，如 garcinielliptone K(64)，D 型苯甲酮是经过重排环合后形成金刚烷结构，该类化合物结构一般较为复杂，如 garciniagifolone A(67)，E 型苯甲酮是前几种苯甲酮的双环 [3.3.1] 壬烷二酮部分经扩环、开环或重排后得到，如 gambogenone(73)、xerophenone(75) 等，F 型苯甲酮较为简单，两个苯环通过中间的羰基相连，苯环上

仅有羟基、甲氧基或简单的异戊烯基及香叶基等取代，没有发生重排，我们把这部分化合物称为简单苯甲酮。如 3-geranyl-2, 4, 6-trihydroxybenzophenone (**96**)、garcinosaphenone A (**100**) 等。



A型: $R_1 = C_6H_5CO$

B型: $R_2 = C_6H_5CO$

C型: $R_3 = C_6H_5CO$

图 1-2 A、B、C 型苯甲酮结构

1. A 型

A 型苯甲酮类化合物数量较少，本书共介绍 5 个(表 1-1)，其结构见图 1-3。

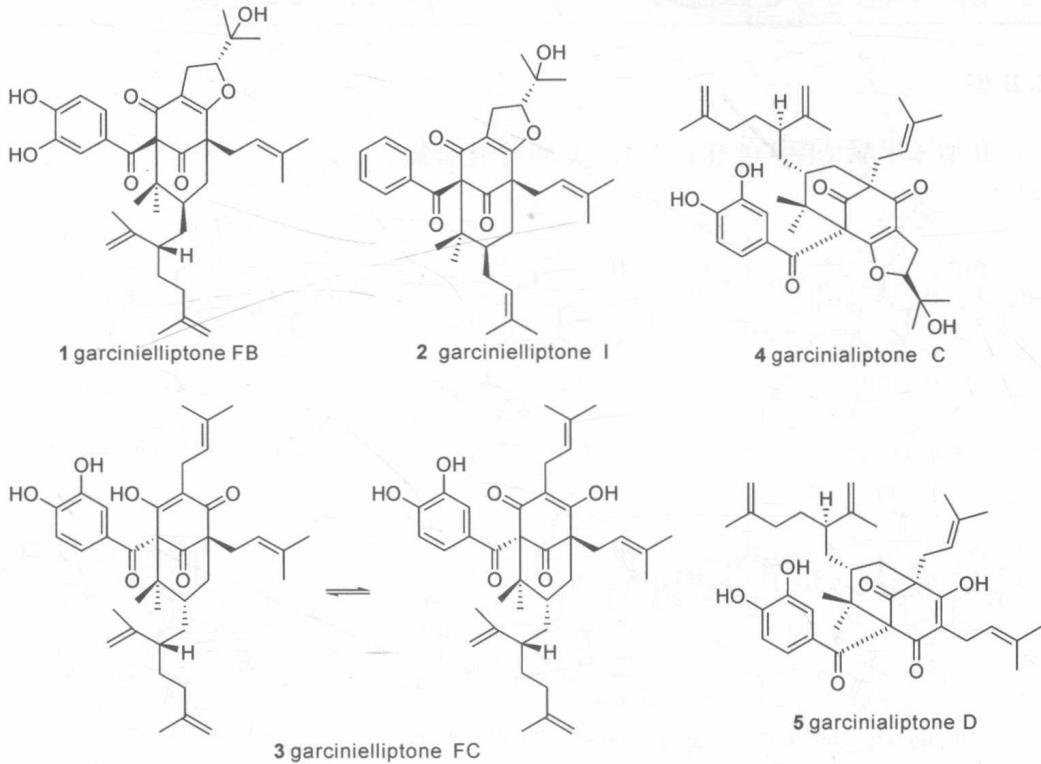


图 1-3 A 型苯甲酮类化合物

garcinielliptone FB (**1**)^[16] 和 garcinielliptone I (**2**)^[17] 是从福木果皮和种子中分离得到的苯甲酮类化合物，**1** 和 **2** 中双环 [3. 3. 1] 壬烷二酮骨架上 C-3 位上的异戊烯基与 C-4 位上的羟基环合成五元呋喃环。

garcinielliptone FC (**3/3a**) 是一对从福木芯材和果皮中分离得到的同分异构

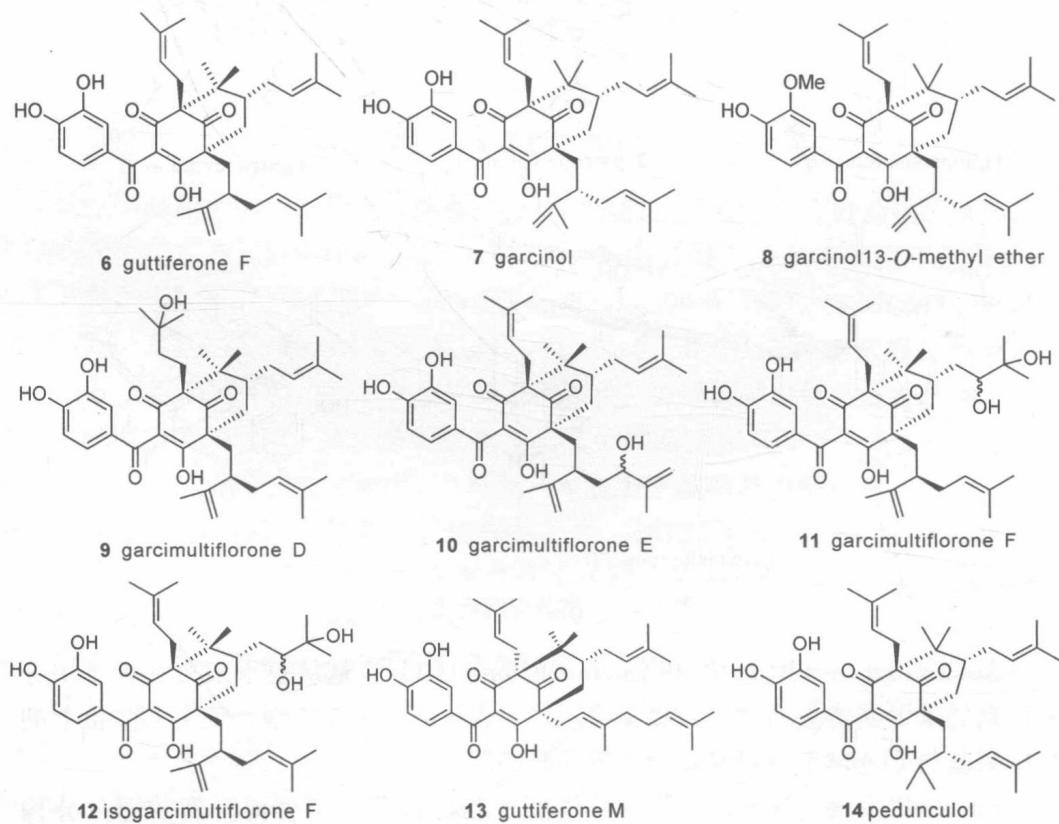
体^[18], garcinialiptone C(4)和garcinialiptone D(5)都是首次从福木果实中分离得到, 都为多异戊烯基取代的A型苯甲酮类化合物, 在C-3位都有氧化的异戊烯基取代, 4的C-2位上的羟基与C-3位上的异戊烯基环合成呋喃环^[19]。

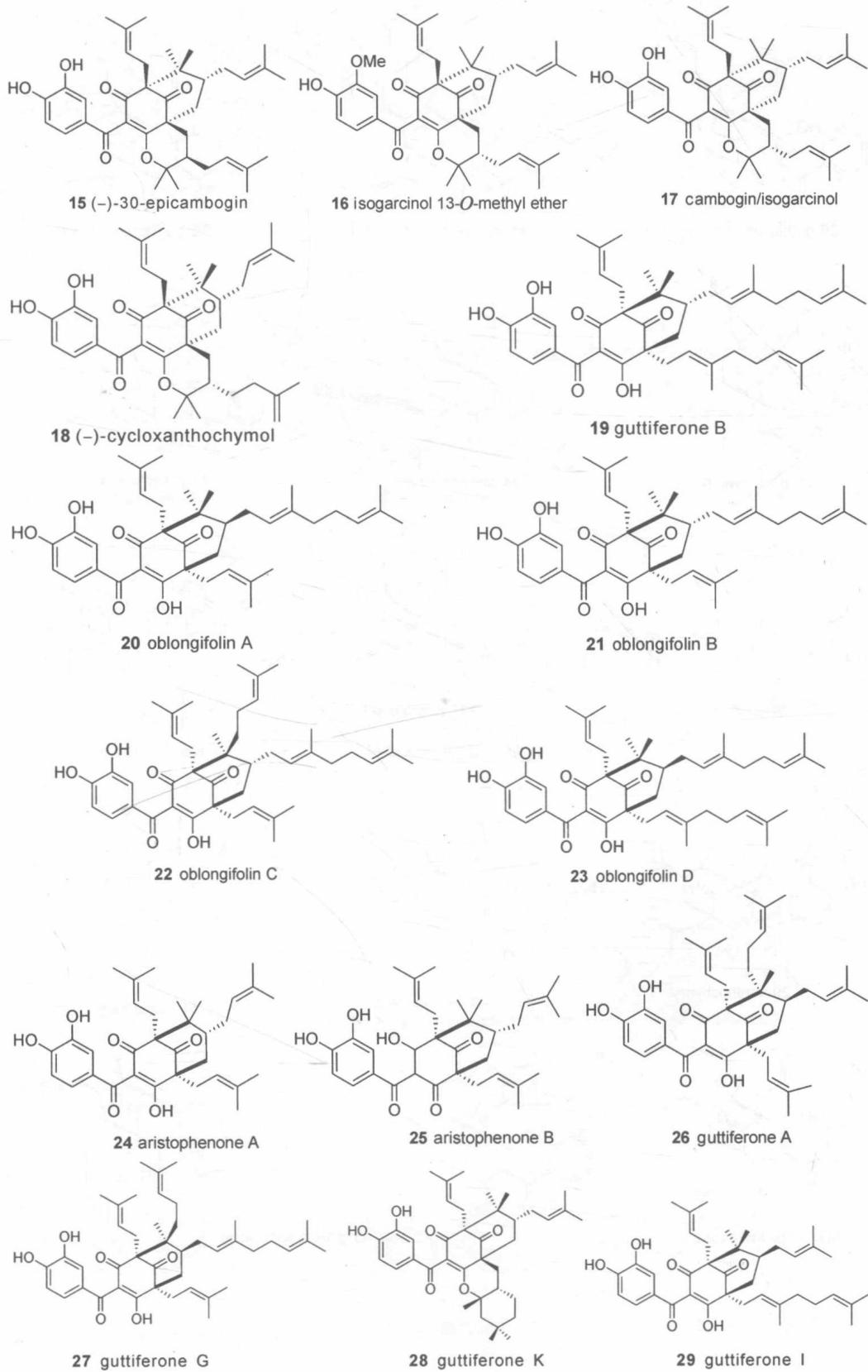
表 1-1 A型苯甲酮类化合物

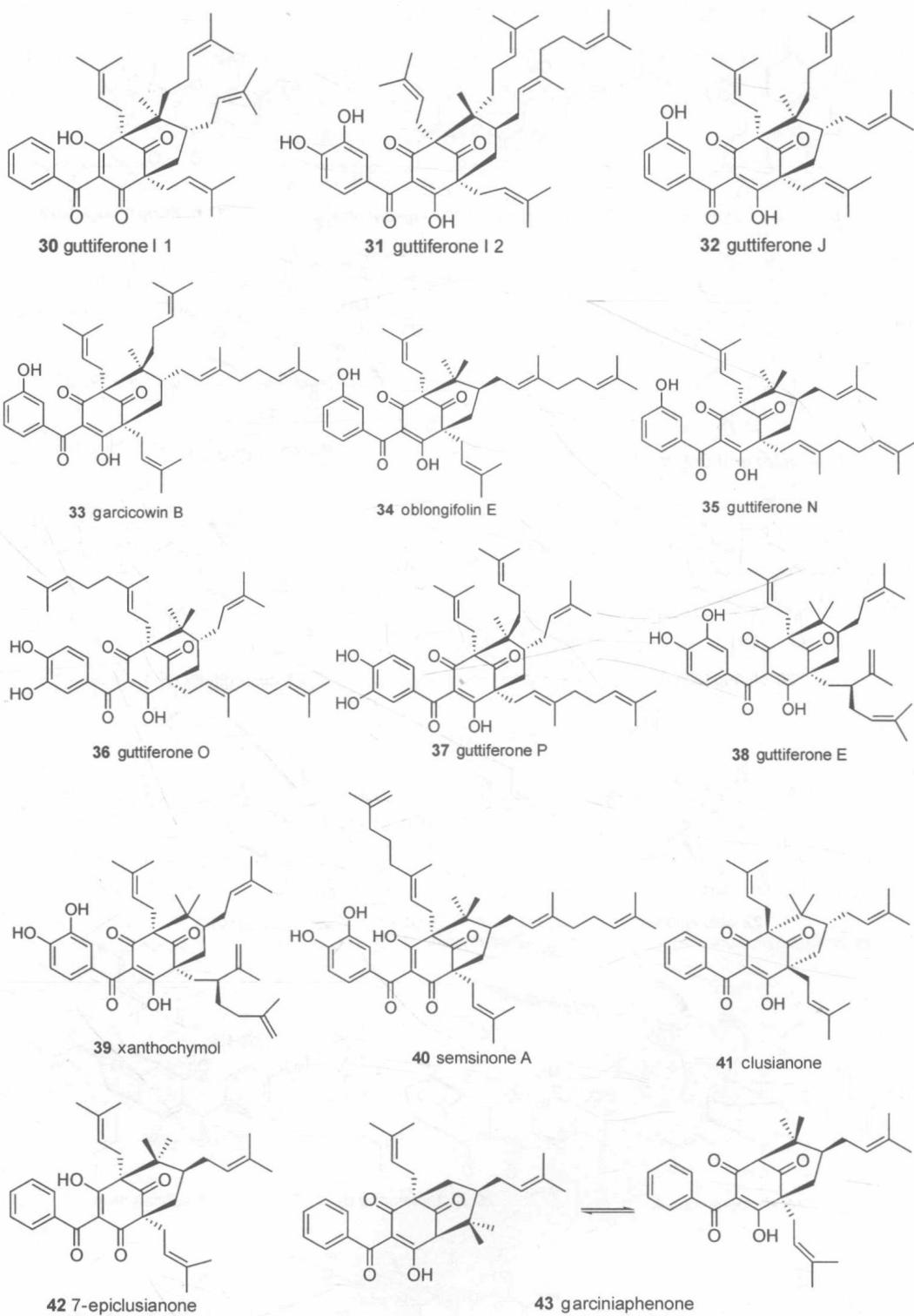
No.	化合物	植物	部位	分子式	分子量	生物活性
1	garcinielliptone FB	<i>G. subelliptica</i> ^[16]	果皮 ^[16]	C ₃₈ H ₅₀ O ₇	618	对 MCF-7、Hep 3B 及 HT-29 的细胞毒活性 IC ₅₀ 值分别为 11.0 μmol/L、10.2 μmol/L、18.1 μmol/L ^[16]
2	garcinielliptone I	<i>G. subelliptica</i> ^[17]	种子 ^[17]	C ₃₃ H ₄₂ O ₅	518	抗炎 ^[17]
3	garcinielliptone FC	<i>G. subelliptica</i> ^[18]	木质及果皮 ^[18]	C ₃₈ H ₅₀ O ₆	602	促氧化活性 ^[18] , 保护顺铂毒性 ^[104]
4	garcinialiptone C	<i>G. subelliptica</i> ^[19]	果实 ^[19]	C ₃₈ H ₅₀ O ₇	618	细胞毒活性 ^[19]
5	garcinialiptone D	<i>G. subelliptica</i> ^[19]	果实 ^[19]	C ₃₈ H ₅₀ O ₆	602	细胞毒活性 ^[19]

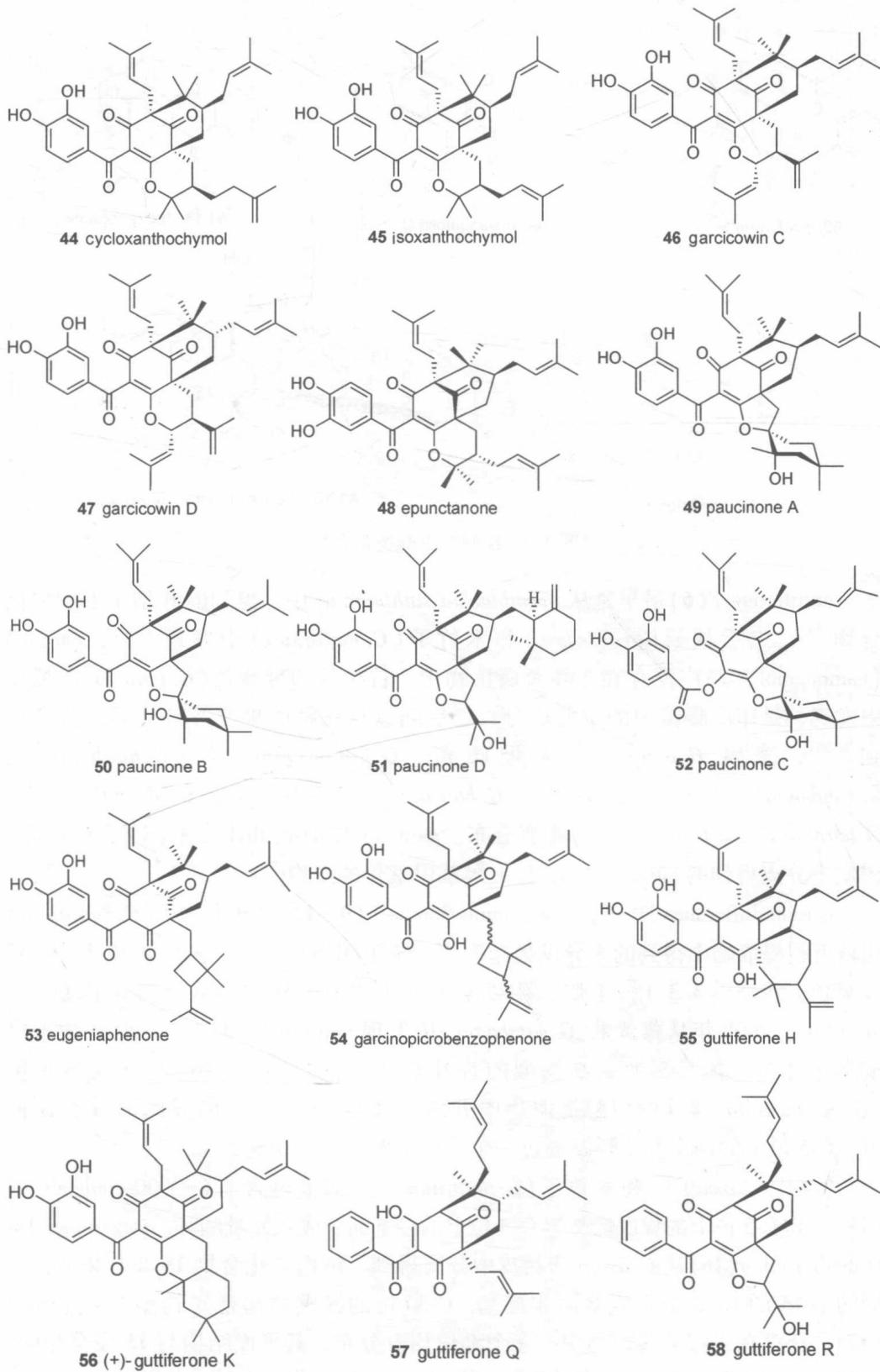
2. B型

B型苯甲酮见图 1-4 和表 1-2, 共 58 个化合物。









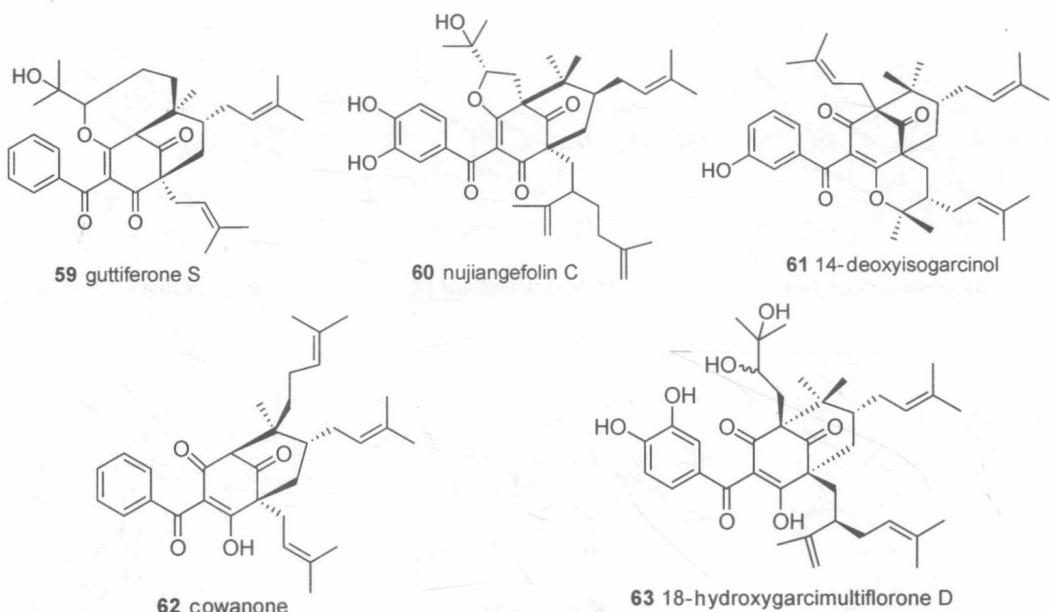


图 1-4 B 型苯甲酮类化合物

guttiferone F(6)最早是从 *Allanblackia stuhlmannii* 中分离到的 B 型苯甲酮类化合物^[20]，之后从云树 (*G. cowa*) 和木竹子 (*G. multiflora*) 中发现^[21-23]，garcinol (camboginol) (7)广泛存在于藤黄属植物中，首次从印度藤黄 (*G. indica*)^[24] 瓜皮中发现，是印度藤黄中的主要成分，之后陆续从该种的果实等其他部位分离得到^[25-28]，该属 *G. assigu*^[8]、大果藤黄 (*G. pedunculata*)^[29]、*G. huillensis*^[30]、*G. cambogia*^[31-33]、*G. purpurea*^[34]、*G. bancana*^[35]、*G. kola*^[36]、*G. oblongifolia*^[37]、*G. tetrandra*^[38]、*G. dulcis*^[39]等都有分布。garcinol 13-*O*-methyl ether (8) 是 *G. assigu* 树皮中分离得到的 garcinol C-15 位上羟基甲基化的产物^[8]。

garcimultiflorones D~F、isogarcimultiflorone F (9~12) 是从木竹子 (*G. multiflora*) 树枝丙酮提取物中得到的多异戊烯基取代的苯甲酮类化合物，异戊烯基被不同程度氧化，双环 [3.3.1] 壬烷二酮骨架上 C-7 位上的异戊烯基都为 α -构型^[22]。Masullo 于 2008 年从藤黄果 (*G. cambogia*) 中发现 guttiferone M (13)，为 B 型苯甲酮类化合物，其 C-5 为一 β 构型的香叶基^[40]。pedunculol (14) 是从大果藤黄 (*G. pedunculata*) 果实的甲醇提取物中分离出来的，C-7 位上的异戊烯基为 α 构型，C-5 位上的两个异戊烯基通过一个异戊烯基的 C-2 相连^[29]。

云树 (*G. cowa*)^[21] 和木竹子 (*G. multiflora*)^[23] 都报道含有 (-)-30-epicambogin (15)，其 C-5 位上的异戊烯基与 C-4 位上的羟基缩合成六元吡喃环。isogarcinol 13-*O*-methyl ether (16) 从 *G. assigu*^[8] 树皮中分离得到，结构与化合物 15 非常相似，不同的是 16 的 C-13 是甲氧基而非羟基，C-30 位的异戊烯基是 α 构型。isogarcinol (17) 广泛存在于藤黄属植物中，多个部位均有分布，其平面结构与 15 完全相同，区别仅在于 C-30 的构型不同，17 为 α 构型，而 15 为 β 构型^[8, 24, 31, 33, 35, 38, 39, 41-50]。

表 1-2 B 型苯甲酮类化合物

No.	化合物	植物	部位	分子式	分子量	生物活性
6	guttiferone F	<i>G. corona</i> [21] <i>G. multiflora</i> [22,23]	枝条 [21,22]	C ₃₈ H ₅₀ O ₆	602	细胞毒活性及诱导细胞凋亡 [21]
7	garcinol(camboginol)	<i>G. assigu</i> [8] <i>G. indica</i> [24,28,44,105-107] <i>G. pedunculata</i> [29] <i>G. huillensis</i> [30] <i>G. cambogia</i> [31,32] <i>G. cambogia</i> [33] <i>G. puppurea</i> [34] <i>G. bancana</i> [35] <i>G. kola</i> [36] <i>G. tetrandra</i> [38] <i>G. oblongifolia</i> [37,96,108] <i>G. dulcis</i> [39]	树皮 [23,8,30,38] [31-96] 果皮 [24,25-29,34,106] 果实 [33,39,44] 枝条和树叶 [35] 乳胶 [33]	C ₃₈ H ₅₀ O ₆	602	清除自由基活性 [27], 抗糖基化, 抗微生物活性 [30], 抗菌活性 [24,34,35,39], 诱导细胞凋亡 [8,25,105,106,109], 抗氧化 [24,26,32], 抗癌 [26,111], 组蛋白乙酰转移酶抑制剂, 抑制 4-nqo-induced 舌癌, 花生四烯酸的代谢和调节一氧化氮合成, 结肠隐窝灶的预防, 抗溃疡活性, 抑制脂多糖激活的巨噬细胞中 iNOS 和 COX-2 的表达 [110], 细胞毒活性 [96], 保护神经 [28], 对肠细胞有生长抑制活性 [112], 抑制微管蛋白组装 [37], 抗炎以及脑损伤的保护作用 [5]
8	garcinol 13-O-methyl ether	<i>G. assigu</i> [8]	树皮 [8]	C ₃₉ H ₅₂ O ₇	616	对 TPA 诱导 EBV-EA 的激活和清除 DPPH 自由基活性作用 [8]
9	garcimultiflorone D	<i>G. multiflora</i> [22]	枝条 [22]	C ₃₈ H ₅₂ O ₇	620	对 HeLa-C3 细胞有凋亡诱导作用, 较强的 HeLa 细胞生长的抑制作用, IC ₅₀ 值低于 20 μmol/L [22]
10	garcimultiflorone E	<i>G. multiflora</i> [22]	枝条 [22]	C ₃₈ H ₅₀ O ₅	586	诱导 HeLa-C3 细胞凋亡, 抑制 HeLa 细胞生长 [22]
11	garcimultiflorone F	<i>G. multiflora</i> [22]	枝条 [22]	C ₃₈ H ₅₂ O ₈	636	细胞生长 [22]