

莽吉柿果皮中几种氧杂蒽酮的分离与鉴定*

赵岩¹, 刘金平², 张连学¹, 蔡恩博¹, 郜玉钢¹, 李平亚^{2**}

1. 吉林农业大学中药材学院, 长春 130118; 2. 吉林大学再生医学科学研究所, 长春 130021

摘要: 对莽吉柿果皮的 85%乙醇提取物进一步分离, 得到 5 个氧杂蒽酮类化合物, 经理化性质和 NMR 及 MS 数据鉴定, 分别为 1,6-二羟基-6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃[2,3:7,8]-6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃[2,3:1,2]氧杂蒽酮(isonormangostin,), 1,3,6,7-四羟基-2,5,8-三-(3-甲基丁-2-烯基)氧杂蒽酮(garcinone E,), 1,3,6-三羟基-7-甲氧基-2,5,8-三-(3-甲基丁-2-烯基)氧杂蒽酮(7-O-methylgarcinone E,), 1,6-二羟基-7-甲氧基-8-(3-羟基-3-甲基丁基)-6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃[2,3:3,2]氧杂蒽酮[1,6-dihydroxy-7-methoxy-8-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-6,6-dimethyl-4,5-dihydropyrano[2,3:3,2]xanthone,], 1,6-二羟基-7-甲氧基-8-(3-甲基丁-2-烯基)-6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃[2,3:3,2]氧杂蒽酮(3-isomangostin,)。其中化合物、为首次从该植物中分离得到。

关键词: 莽吉柿; 氧杂蒽酮; 分离; 鉴定

中图分类号: R284; O629.9

文献标识码: A

文章编号: 1000-5684(2010)05-0513-05

Isolation and Identification of Several Xanthenes from the Pericarp of *Garcinia mangostana*

ZHAO Yan¹, LIU Jin-ping², ZHANG Lian-xue¹, CAI En-bo¹, GAO Yu-gang¹, LI Ping-ya²

1. College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

2. Institute of Frontier Medical Science of Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract: To further separate 85% ethanol extract of *Pericarpium Garcinia Mangostanae*, 5 xanthenes were isolated by chromatography and identified as isonormangostin(), garcinone E(), 7-O-methylgarcinone E(), 1,6-dihydroxy-7-methoxy-8-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-6,6-dimethyl-4,5-dihydropyrano[2,3:3,2]xanthone(), 3-isomangostin(). Compounds and were isolated from the plant for the first time.

Key words: *Garcinia mangostana*; xanthone; isolation; identification

莽吉柿 (*Garcinia mangostana*) 为藤黄科 (Guttiferae) 藤黄属 (*Garcinia*) 常绿乔木, 已有数百年的栽培历史, 原产于马来半岛和马来群岛, 在东南亚地区栽培较多。1919 年中国台湾引种, 1930 至 1950 年中国海南的文昌、琼海、万宁、保亭等县引种。其果实山竹是热带五大名果之一, 其果皮是东南亚地区的传统药物。关于莽吉柿果皮的化学成分和药理活性, 国内报道较少。国外文献报道:

莽吉柿具有抗疟原虫、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗过敏、抗 HIV 等生物活性, 其主要的有效成分是以 alpha-mangostin 为代表的一系列氧杂蒽酮类化合物^[1-4]。本课题组对莽吉柿的化学成分、降血脂活性、一般药理学和毒理学等进行了系统研究。本试验从莽吉柿果皮中分离出 5 种氧杂蒽酮化合物, 并对其进行了鉴定, 现将结果报道如下。

* 基金项目: 吉林农业大学科研启动基金博士启动基金项目(201015)

作者简介: 赵岩, 男, 博士, 主要从事中药化学成分及其生物活性研究。

收稿日期: 2010-07-10 修回日期: 2010-08-20

** 通讯作者

1 材料与方法

1.1 材料

莽吉柿购于长春市水果市场,经吉林大学药学院生药教研室张静敏教授鉴定为 *Garcinia mangostana* L.。取皮阴干粉碎后供试验用。药材标本存放于吉林大学再生医学科学研究所新药研究室。

1.2 仪器与试剂

硅胶(45~75 μm)为青岛海洋化工厂生产。试剂均为分析纯。Waters 半制备液相色谱仪(美国 Waters 公司),Waters model 510 泵,Waters Differential Refractometer R401 检测器和 Differential Refractometer Electronics Unit,江申工作站(大连江申分离科学技术公司)。LCQ 离子阱型液相色谱—质谱联用仪(美国 Finnigan 公司),工作站 xcalibur

1.4(美国 Finnigan 公司)。Bruker Avance-500 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司),TMS 作内标。XT4A 显微熔点测定仪(上海荆和分析仪器有限公司)。

1.3 提取与分离

取莽吉柿果皮粉末 1.5 kg,85%乙醇(15 L)室温浸提 3 次,每次 24 h。滤过,合并滤液,浓缩至干,得乙醇提取物 405 g。依次用石油醚(60~90)、氯仿、正丁醇对其进行室温浸提,分别得到石油醚提取物 29.5 g、氯仿提取物 225.0 g、正丁醇提取物 143.0 g。石油醚提取物(29 g)经多次硅胶柱层析,制备 HPLC 分离,得到化合物(12.0 mg)、(11.0 mg)、(12.0 mg);将氯仿提取物(200 g)经多次硅胶柱层析,制备 HPLC 分离,得到化合物(12.0 mg)、(8.0 mg)。化合物 ~ 的结构见图 1。

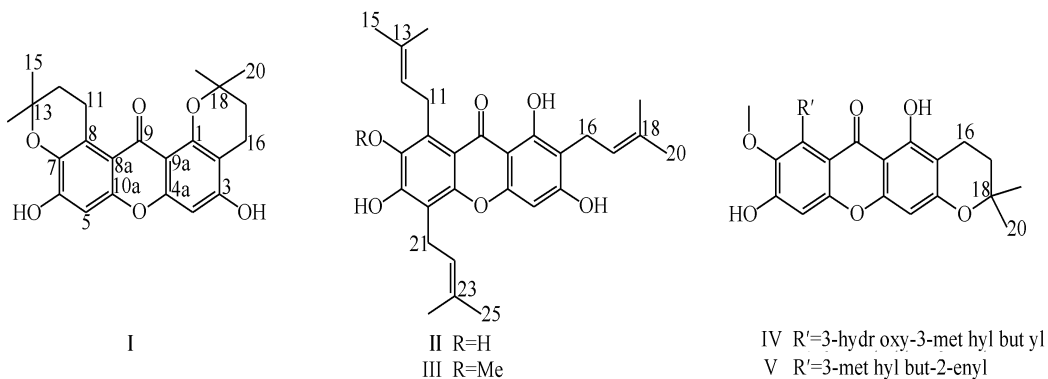


图 1 化合物 ~ 的结构

Fig. 1. Structures of compounds ~

2 结果与分析

2.1 化合物

黄色油状物(CHCl_3)。三氯化铁—铁氰化钾反应阳性,示有酚羟基存在。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):低场给出 4 个单峰的孤立质子的信号 6.61 (1H, s)、6.40 (1H, s)、5.82 (1H, brs)、5.56 (1H, s);在 2.46 (2H, t, $J=7.0$ Hz)、1.75 (2H, t, $J=7.0$ Hz) 和 2.60 (2H, t, $J=7.0$ Hz)、1.75 (2H, t, $J=7.0$ Hz) 给出 2 个 A_2X_2 系统;高场还给出 2 组单峰甲基质子信号 1.37 (6H, s)、1.28 (6H, s)。DEPTQSP(125 MHz, CDCl_3):给出 23 个碳信号(表 1)。低场 176.3 示分子中有羰基,在 158.1~92.9 给出 12 个信号峰,

其中包括 10 个季碳信号和 2 个叔碳信号,构成了氧杂蒽酮母核,高场给出 10 个 sp^3 杂化碳信号,包括 2 个连氧季碳 74.8,74.1。结合 $^1\text{H-NMR}$ 谱,该化合物的基本母核为氧杂蒽酮,连有 2 个 C-5 结构,即 6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃环,其中一个 6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃环的 C-4(11)位的数据: 21.6[3.46 (2H, t, $J=7.0$ Hz)]向低场位移(C-9 位羰基的去屏蔽作用),这说明其连在氧杂蒽酮的 C-8 位;另一个 C-5 结构中的 C-4(16)位连接在氧杂蒽酮的 C-2 位。另外由于 $^1\text{H-NMR}$ 谱中没有形成分子内氢键羟基(1-OH)的存在,所以该 C-5 结构与 3-OH 脱水成环。综上所述,确定化合物为 1,6-二羟基-6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃[2,3:7,8]-6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃[2,3:1,2]氧杂蒽酮(isonormangostin)。

表 1 化合物 ~ 的核磁共振碳谱数据
Table 1. The ^{13}C -NMR data of compounds —

No.	化合物 Compound				
1	155.8	160.5	160.5	159.5	159.5
2	103.3	108.2	108.4	102.9	102.7
3	158.1	161.6	161.6	159.9	159.7
4	92.9	93.2	93.3	93.0	93.0
4a	150.9	155.1	155.1	153.7	153.6
5	98.8	113.5	113.9	100.8	100.6
6	149.6	147.9	152.3	153.8	153.5
7	136.8	139.4	142.3	141.5	141.4
8	120.7	124.7	131.8	137.4	135.9
8a	113.4	111.4	112.0	110.8	111.0
9	176.3	183.1	182.5	181.0	181.0
9a	103.3	103.6	103.6	101.8	101.8
10a	155.0	151.4	153.6	155.1	154.8
11	21.6	25.9	26.5	21.1	25.5
12	31.9	122.0	123.5	43.4	122.3
13	74.1	135.2	133.9	69.8	130.9
14	25.4	17.9	18.2	28.2	17.2
15	25.4	25.9	25.8	28.2	24.8
16	15.9	21.5	21.4	15.0	15.1
17	30.3	121.6	121.4	30.8	30.9
18	74.8	135.4	135.7	75.1	75.0
19	25.5	17.9	25.8	25.7	25.7
20	25.5	25.8	17.9	25.7	25.7
21		22.7	22.7		
22		121.1	121.2		
23		133.8	132.6		
24		17.9	17.9		
25		25.8	25.8		
7-OMe			62.0	61.2	60.9

2.2 化合物

黄色胶状物(CHCl_3)。三氯化铁—铁氰化钾反应阳性,示有酚羟基存在。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):低场给出 5 个单峰的孤立质子的信号

13.82 (1H, s)、6.77 (1H, brs)、6.41 (1H, brs)、6.34 (1H, s)、6.20 (1H, brs),其中 13.82 (1H, s)为 C-1 位羟基;在 4.29 (2H, d, $J = 6.5$ Hz)、5.25 (1H, m), 3.46 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)、5.25

(1H, m)和 3.61 (2H, d, $J = 7.0$ Hz)、5.25 (1H, m)给出 3 个 A_2X 自旋系统;高场还给出 5 组单峰甲基质子信号 1.87 (3H, s)、1.85 (3H, s)、1.83 (3H, s)、1.71 (3H, s)、1.69 (6H, s)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):给出 28 个碳信号(表 1)。低场 183.1 示分子中有羰基,在 161.6 ~ 93.2 给出 18 个信号峰,其中包括 14 个季碳信号(信号峰稍低)和 4 个叔碳信号(信号峰较高),构成了氧杂

萹酮母核和3个双键;高场给出9个 sp^3 杂化碳信号。结合 1H -NMR谱,认为该化合物的基本母核为1-羟基氧杂萹酮,并且连有3个C-5结构单元,即3-甲基丁-2-烯基,并且其中的一个3-甲基丁-2-烯基的C-1的碳氢信号25.9[4.29(2H, d, $J=6.5$ Hz)]均向低场位移(受到C-9羰基的去屏蔽作用),故确定其连在C-8位。将该化合物的 1H -NMR、 ^{13}C -NMR数据与文献[5]中的garcinone E的相应数据进行比较,二者基本一致,确定化合物为1,3,6,7-四羟基-2,5,8-三-(3-甲基丁-2-烯基)氧杂萹酮(garcinone E)。

2.3 化合物

黄色油状物($CDCl_3$)。三氯化铁—铁氰化钾反应阳性,示有酚羟基存在。 1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$):低场给出4个单峰的孤立质子的信号

13.78(1H, s)、6.34(1H, brs)、6.28(1H, brs)、6.18(1H, s),其中13.78(1H, s)为氧杂萹酮C-1位羟基质子信号,缘于其与C-9位羰基上的氧形成氢键,故位于较低场;在4.09(2H, d, $J=6.0$ Hz)、5.24(1H, m)、3.46(2H, d, $J=7.0$ Hz)、5.29(1H, m)、3.55(2H, d, $J=6.5$ Hz)、5.24(1H, m)给出3个 A_2X 系统;高场还给5组单峰甲基质子信号3.80(3H, s)、1.86(3H, s)、1.84(3H, s)、1.83(3H, s)、1.77(3H, s)、1.69(6H, s),其中3.80(3H, s)为甲氧基质子信号。 ^{13}C -NMR(125 MHz, $CDCl_3$):给出29个碳信号(表1)。低场182.5示分子中有羰基存在,在161.6~93.3给出18个信号峰,构成了氧杂萹酮母核和3个双键;高场给出10个 sp^3 杂化碳信号,包括1-甲氧基碳62.0。结合 1H -NMR谱,认为该化合物的基本母核为1-羟基氧杂萹酮,并且连有3个3-甲基丁-2-烯和1个甲氧基。将该化合物的 1H -NMR、 ^{13}C -NMR数据与文献[6]中的7-O-methylgarcinone E的相应数据进行比较,二者基本一致,确定化合物为1,3,6-三羟基-7-甲氧基-2,5,8-三-(3-甲基丁-2-烯)氧杂萹酮(7-O-methylgarcinone E)。

2.4 化合物

黄色油状物($CHCl_3$)。三氯化铁—铁氰化钾反应阳性,示有酚羟基存在。ESFMS谱示准分子离子峰为 m/z 429.2 $[M+H]^+$,结合DEPTQSP、 1H -NMR谱确定其分子式为 $C_{24}H_{28}O_7$ 。 1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$):低场给出4个单峰的孤立

质子的信号13.52(1H, s)、6.75(1H, s)、6.75(1H, brs)、6.15(1H, s),其中13.52(1H, s)为氧杂萹酮C-1位羟基的信号。在2.62(2H, t, $J=7.0$ Hz)、1.76(2H, t, $J=7.0$ Hz)和3.36(2H, t, $J=7.0$ Hz)、1.74(2H, t, $J=7.0$ Hz)示2个 A_2X_2 系统($v/J>6$)的存在;高场还给出3组单峰甲基质子信号1.30(6H, s)、1.26(6H, s)、3.79(3H, s),其中3.79(3H, s)为甲氧基质子信号。DEPTQSP(125 MHz, $CDCl_3$):给出24个碳信号(表1)。低场181.0示分子中有羰基,在

159.9~93.0给出12个信号峰,构成了1-羟基氧杂萹酮母核,并且其中只有2个叔碳信号,说明其含有6个取代基;高场给出11个 sp^3 杂化碳信号,包括2个连氧碳75.1、69.8,1个甲氧基碳61.2。结合 1H -NMR谱,认为该化合物的基本母核为1-羟基氧杂萹酮,并且连有2个C-5结构,结合其分子式 $C_{24}H_{28}O_7$ 分析,该分子的不饱和度=11,进一步证明了分子中的2个C5结构单元中只有1个成环,即1个3-羟基-3-甲基丁基、1个6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃环。结合该化合物的HMQC、HMBC谱进一步证明了各个基团的存在,并确定了各个基团的连接位置:其中甲氧基碳上的氢信号3.79(3H, s)与C-7位(141.5)相关,故确定其连接在C-7位上;其中的一个C5结构单元中的1位碳(21.1)上的氢[3.36(1H, t, $J=6.5$ Hz)]与C-8位(137.4)、C-7位(141.2)和C-8a位(110.8)相关,故确定其连在C-8位,并且1位的碳氢信号受到C-9位羰基的去屏蔽作用均向低场位移,由于C-7位连有甲氧基,不可能与该C5结构单元中的羟基脱水成环,故该C5结构单元只能是3-羟基-3-甲基丁基;另1个C5结构单元6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃环中的4位碳(15.0)上的氢[2.62(2H, t, $J=7.0$ Hz)]与C-1位(159.5)、C-2位(102.9)和C-3位(159.9)相关,故确定其连在C-2位,且与C-3位成环(1H -NMR谱中存在C-1-OH信号)。综上所述,确定了化合物为1,6-二羟基-7-甲氧基-8-(3-羟基-3-甲基丁基)-6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃[2,3:3,2]氧杂萹酮。

2.5 化合物

橙黄色粉末(Acetone),mp. 64~66。三氯化铁—铁氰化钾反应阳性,示有酚羟基存在。ESFMS谱示准分子离子峰为 m/z 411.2 $[M+$

$\text{H}]^+$,结合 DEPTQSP、 $^1\text{H-NMR}$ 谱数据确定其分子式为 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):低场给出 4 个单峰的孤立质子的信号 13.64 (1H, s)、6.71 (1H, brs)、6.49 (1H, brs)、6.13 (1H, s),其中 13.64 (1H, s) 为氧杂蒽酮 1 位羟基质子信号,缘于其与 C-9 位羰基上的氧形成氢键,故位于较低场;在 4.01 (2H, d, $J = 6.5$ Hz)、5.19 (1H, t, $J = 6.5$ Hz) 给出 1 个 A_2X 系统,在 2.62 (2H, t, $J = 7.0$ Hz)、1.76 (2H, t, $J = 7.0$ Hz) 示 1 个 A_2X_2 系统 ($\nu/J > 6$) 的存在;高场还给出 4 组单峰甲基质子信号 3.72 (3H, s)、1.72 (3H, s)、1.61 (3H, s)、1.28 (6H, s),其中 3.72 (3H, s) 为甲氧基质子信号。DEPTQSP (125 MHz, CDCl_3):给出 24 个碳信号(表 1)。低场 181.0 示分子中有羰基存在,在 159.7~93.0 给出 14 个信号峰,构成了氧杂蒽酮母核和 1 个双键;高场给出 9 个 sp^3 杂化碳信号,包括 2 个连氧碳 75.0、60.9,其中 60.9 为一甲氧基碳。结合 $^1\text{H-NMR}$ 谱,认为该化合物的基本母核为 1-羟基氧杂蒽酮,并且连有 2 个 C-5 结构,结合其分子式 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$ 分析,该分子的不饱和度 = 12,进一步证明了分子中的 2 个 C5 结构单元包括 1 个 3-甲基丁-2-烯、1 个 6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃环。结合该化合物的 HMQC、HMBC 谱进一步证明了各个基团的存在,并确定了各个基团的连接位置:甲氧基碳上的氢信号 3.72 (3H, s) 与 C-7 位(141.4)相关,故确定其连接在 C-7 位上;其中的一个 C5 结构单元中的 1 位碳(25.5)上的氢[4.01 (1H, d, $J = 6.5$ Hz)]与 C-8 位(135.9)、C-7 位(141.4)和 C-8a 位(110.0)相关,故确定其连在 C-8 位,并且 1 位的碳氢信号受到 C-9 位羰基的去屏蔽作用均向低场位移;而另一个 C5 结构单元 6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃环中的 4 位碳(15.1)上的氢[2.62 (2H, t, $J = 7.0$ Hz)]与 C-1 位(159.5)、C-2 位(102.7)和 C-3 位(159.7)相关,故确定其连在 C-2 位,且与 C-3 位成环($^1\text{H-NMR}$ 谱中存在 C-1-OH 信号)。综上所述,确定了化合物为 1,6-二羟基-7-甲氧基-8-(3-甲基丁-2-烯)-6,6-二甲基-4,5-二氢吡喃[2,3:3,2]氧杂蒽酮(3-isomangostin)。

3 讨论

莽吉柿果皮中有丰富的氧杂蒽酮类化合物,该类化合物具有抗疟原虫、抗氧化、抗肿瘤、抗菌等生物活性^[1-4]。本研究介绍的化合物具有抗氧化活性,其对 ONOO^- 具有较强的清除作用, IC_{50} 为 $14.1 \mu\text{mol/L}$ ^[7],该化合物对多种癌细胞株具有细胞毒作用^[8];化合物具有抑菌作用,其对金黄色葡萄球菌耐药突变株 (*S. aureus* ATCC 25923) 的 MIC 为 $128 \mu\text{g/mL}$,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的 MIC 为 $64 \mu\text{g/mL}$ ^[9];化合物具有抑菌作用,其对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 $125 \mu\text{g/mL}$,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 MIC 为 $250 \mu\text{g/mL}$ ^[10]。

参考文献:

- [1] Mahabusarakam W, Kuaha K, Wilairat P. Prenylated xanthenes as potential antiparasitic substances [J]. *Planta Med*, 2006, 72 (10): 912-916.
- [2] Shankaranarayan D, Gopalakrishnan C, Kameswaran L. Pharmacological profile of mangostin and its derivatives [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1979, 239 (2): 257-269.
- [3] Suksamran S, Komutiban O, Ratananukul P. Cytotoxic prenylated xanthenes from the young fruit of *Garcinia mangostana* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54 (3): 301-305.
- [4] Dharmaratne H. Antibacterial activity of alpha-mangostin against vancomycin resistant Enterococci (VRE) and synergism with antibiotics [J]. *Phytomedicine*, 2005, 12 (3): 203-208.
- [5] Sakai S I, Katsura M, Takayama H. The structure of garcinone E [J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41 (5): 958-960.
- [6] Likhitwitayawuid K, Phadungcharoen T, Mahidol C. 7-O-methylgarcinone E from *Garcinia corona* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 45 (6): 1299-1301.
- [7] Jose P C, Noemi C R, Marisol O I, et al. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*) [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46: 3227-3239.
- [8] Ho C K, Huang Y L, Chen C C. Garcinone E, a xanthone derivative, has potent cytotoxic effect against the hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *Planta Med*, 2002, 68: 975-979.
- [9] Kanda P, Wipapan P, Souwalak P, et al. Tetraoxygenated xanthenes from the fruits of *Garcinia cowa* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67: 999-1004.
- [10] Mahabusarakam W, Wiriyachitra P, Phongpaichit S. Antimicrobial activities of chemical constituents from *G. mangostana* Linn [J]. *J Sci Soc Thailand*, 1986, 12: 239-242.