

H₂SO₄ 全水解检出葡萄糖和鼠李糖。IR(KBr)cm⁻¹: 3 419(OH), 1 078, 1 050(C-O), 890(β-D-吡喃糖)。FAB-MS m/z 823(M+ Na)⁺ 表明分子量为 800 ¹HNM R(C₅D₅N) δ 4.52(1H, d, J= 7.6 Hz)和 5.16(1H, d, J= 2 Hz)为葡萄糖和鼠李糖的端基氢信号。¹³C NMR数据(见表 1)与文献报道一致^[5]。与对照品拟人参皂苷-F₁₁共薄层, R_f值完全一致, 混熔点不下降, 故鉴定III为 6-O-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-β-D-吡喃葡萄糖基-达玛-20(24)-环氧-β, 6α, 1β, 25-四醇。

化合物IV: 白色粉末, mp 199.5°C~ 202.0°C, Liebermann-Burchard Molish 反应阳性 5% H₂SO₄ 全水解检出葡萄糖和鼠李糖, 配基为原人参三醇 IR(KBr)cm⁻¹: 3 360(OH), 1 660(C=C), 1 085(C-O), 890(β-D-吡喃糖)。FAB-MS m/z 969(M+ Na)⁺ 表明分子量为 946 ¹HNM R(C₅D₅N) δ 4.54(1H, d, J= 7.6 Hz), 5.10(1H, d, J= 7.4 Hz)和 5.18(1H, d, J= 2 Hz)分别为两个葡萄糖和一个鼠李糖的端基氢信号。¹³C NMR数据(见表 1)与文献报道一致^[2]。与对照品人参皂苷-Re共薄层, R_f值完全一致, 混熔点不下降, 故鉴定IV为 20(S)原人参三醇-6-O-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-β-D-吡喃葡萄糖基-

糖基-20-O-β-D-吡喃葡萄糖苷。

化合物V: 白色粉末, mp 193.5°C~ 196.0°C, Liebermann-Burchard Molish 反应阳性 5% H₂SO₄ 全水解得到葡萄糖和木糖, 以 TLC检出配基为原人参二醇 IR(KBr)cm⁻¹: 3 426(OH), 1 634(C=C), 1 050(C-O), 890(β-D-吡喃糖)。FAB-MS m/z 1 101(M+ Na)⁺ 表明分子量为 1 078 ¹HNM R(C₅D₅N) δ 4.72(1H, d, J= 7.3 Hz), 4.90(1H, d, J= 7.5 Hz), 5.18(1H, d, J= 7.1 Hz)和 5.35(1H, d, J= 7.2 Hz)为四个糖端基氢信号。¹³C NMR数据(见表 1)与文献报道一致^[2]。与对照品人参皂苷-Rb₃共薄层, R_f值一致, 混熔点不下降, 故鉴定V为 20(S)原人参二醇-3-O-β-D-吡喃鼠李糖基-(1→2)-β-D-吡喃葡萄糖基-20-O-β-D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-β-D-吡喃葡萄糖苷。

参考文献

- 1 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海科技出版社, 1975: 850
- 2 王本祥. 新编中药学辞典. 天津: 天津科技出版社, 1996: 452
- 3 肖培根, 徐景达, 张宝恒, 等. 中西医结合杂志, 1990, 10(1): 11
- 4 尹建元, 李静, 卫永弟. 中草药, 1998, 29(11): 731
- 5 Osamu Tanaxa, Shoji Yahara. Phytochemistry, 1978, 17: 1353

(1999-11-11收稿)

蛇足石杉生物碱成分的研究(IV)

军事医学科学院毒物药物研究所(北京 100850) 袁珊琴* 赵毅民

摘要 从石杉科植物蛇足石杉中分离出二个生物碱, 经光谱鉴定分别为 6-β-羟基石杉碱甲和马尾杉碱 N。这两个化合物均首次从该植物中得到。生物实验初步结果表明, 6-β-羟基石杉碱甲为又一个强效胆碱酯酶抑制剂, 其毒性低于石杉碱甲, 而对电鳗 AChE 的抑制作用比石杉碱甲强约 4 倍。

关键词 蛇足石杉 6-β-羟基石杉碱甲 马尾杉碱 N 胆碱酯酶抑制剂

我们曾从蕨类植物蛇足石杉和同科植物华南马尾杉中分得一个强效胆碱酯酶抑制剂福定碱^[1]即石杉碱甲^[2], 经临床证明, 其对重症肌无力和老年性健忘症、痴呆症有肯定的疗效, 此药现已开发用于治疗老年性痴呆症。为综合利用此植物资源, 进一步寻找生物活性成分, 曾从蛇足石杉中先后分得 10 个生物碱成分^[3-5], 但药理作用均不理想。近年来, 在开发石杉碱甲的过程中, 我们从该植物中又分得二个生物碱单体(碱I 和II), 经光谱鉴定分别为 6-β-羟基石杉碱甲和马尾杉碱 N。这两化合物均为首次从该

植物中分得。生物实验初步表明: 6-β-羟基石杉碱甲是继石杉碱甲后分得的又一个强效胆碱酯酶抑制剂, 其对电鳗 AChE 的抑制作用比石杉碱甲强约 4 倍, 而毒性低于石杉碱甲, 进一步的药理作用正在研究中。碱I、II 的化学结构式见图 1。

碱I 为白色针状结晶, 分子式 C₁₅H₁₈N₂O₂, 分子量 258.1368 IR(KBr)cm⁻¹(3 159, 1 650, 1 594, 1 555); UV_{max} nm(231.8, 313.0)和¹HNM R(δ7.90, 6.43 each 1H, d, J= 9.5 Hz)表明分子中存在邻位双取代的 α-吡啶酮环外尚含二个孤立双键, 结合由

* Address: Yuan Shanqin, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing

分子式求得的不饱和度为 8,进而判定该分子为三环结构 MS测得其分子离子及主要碎片离子有 258 (M^+ , 75), 243(65), 241(91), 229(30), 215(13), 212(100, $C_{14}H_{14}NO$), 203(24)等,根据碎片离子 243, 229, 215及 203并综合以上光谱数据,推断其结构与石杉碱甲(huperzine A)相似。 1H NMR及 ^{13}C NMR中出现的信号除 6位外,其余与石杉碱甲非常相似,根据碱I的分子量比石杉碱甲多 16并结合其他光谱数据推定,该化合物为羟基取代的石杉碱甲。从石杉碱甲结构(见图 1)分析,羟基可取代的位置只有 6, 7和 14位,根据 1H NMR中 7-H和 14-H的化学位移与石杉碱甲相似,而 6-H的化学位移(δ 4.70, 1H)却比石杉碱甲(δ 2.76, 2H)明显向低场位移并且只显示一个氢质子表明,羟基的取代位置只能在 6位。碱I的NOE差谱进一步确定了羟基的立体构型:当照射 δ 4.70处的 6位氢时,7-H(δ 3.78)出现明显的NOE效应(增益 13%),而 14-H(δ 2.17)无NOE效应,表明 6位氢为 α 型,即 6位羟基为 β 型,由此确定碱I为 6 β -羟基石杉碱甲。以上推定的结构与文献报道的 6 β -羟基石杉碱甲相符^[6]。



图 1 碱I、II和 huperzine A的化学结构式

1 仪器与试剂

熔点用瑞士 Mettler FP5 仪测定。紫外光谱用岛津 UV-260型分光光度计测定,甲醇为溶剂。红外光谱用 Nicolet SDX 型仪测定, KBr压片。比旋度用 P-E243旋光计测定。核磁共振谱用超导傅里叶变换 J-NM-GX-400 型仪测定,工作频率 1H NMR 400 Hz, ^{13}C NMR 100 Hz($CDCl_3$ 和 CD_3OD 为溶剂,四甲基硅为内标)质谱用 MAT-711型仪测定。柱层析和薄层层析所用硅胶为青岛海洋化工厂出品。

2 提取和分离

生药粗粉用 2% HCl 渗滤,滤出液以阳离子交换树脂交换,所得总碱用硅胶 G(粒度 10~40 μ m)柱低压柱层分离,以乙醇-冰醋酸(100:7)为展开剂,按色带收集大体分成 6部分。第 5部分再以上述柱层析进行低压分离,以环己烷-异丙醇-水(55:45:3)为展开剂,按色带接收定性合并成 5组份,从第

4组份中得到一单体,用异丙醇-丙酮-水(7:2:1)重结晶得碱I。上述第 2部分按同样方法进行柱层析,以环己烷-异丙醇-水(2:8:0.2)为洗脱剂,按色带接收定性合并成 4组份,从第 2组份中得到一单体,用丙酮重结晶得碱II。

3 鉴定

碱 I : mp 246 $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} - 258^{\circ}$ (c, 0.37, MeOH); UV (MeOH) nm (log ϵ): 231.8(4.09), 313.0(3.96) IR(KBr) cm^{-1} : 3278(m), 3159(s), 1650(s), 1594(s), 1555(m) 1H NMR δ 7.90, 6.43(各 1H, AB型, J= 9.5 Hz, H-3, H-2), 5.56(1H, d, J= 5 Hz, H-8), 5.54(1H, q, J= 7.0 Hz, H-11), 4.70(1H, d, J= 5.1 Hz, H-6), 3.78(1H, brs, H-7), 2.17(2H, brs, H-14), 1.66(3H, d, J= 7.0 Hz, H-10), 1.58(3H, s, H-16) ^{13}C NMR δ 164.5(C-1), 145.6(C-12), 140.5(C-5), 140.3(3-C-H), 135.3(C-15), 122.5(C-4), 120.4(8-C-H), 118.2(2-C-H), 113.6(11-C-H), 70.7(6-C-H), 54.9(C-13), 49.4(14-CH₂), 40.0(7-C-H), 22.8(16-CH₃), 12.4(10-CH₃) MS m/z 258.1368(M^+ , $C_{15}H_{18}N_2O_2$, 75), 243(65), 241(91), 229(30), 225(96), 215(13), 212(100, $C_{14}H_{14}NO$), 203(24), 199(27), 197(25)

碱 II : mp 282 $^{\circ}C$, 1H NMR δ 8.83(1H, s, OH, 加 D_2O 交换消失), 8.63(1H, d, J= 4.4 Hz, H-2), 8.25(1H, d, J= 8.4 Hz, H-4), 7.62(1H, s, H-8), 7.37(1H, dd, J= 8.4 Hz, 4.4 Hz, H-3), 2.45(3H, s, H-11), 2.37(3H, s, H-12) ^{13}C NMR δ 151.2(C-6), 146.7(2-C-H), 143.6(C-9), 131.5(C-7), 131.0(4-C-H), 127.4(8-C-H), 127.0(C-10), 120.1(3-C-H), 115.4(C-5), 17.7(12-CH₂), 10.8(11-CH₃) MS m/z 173.0835(M^+ , $C_{11}H_{11}NO$, 100), 172(13), 159(3), 158(25), 154(11), 144(18), 130(15) 以上数据与文献^[7]报道的马尾杉碱 N 一致

致谢:原植物由本室马其云等同志鉴定并提供;红外和紫外光谱由本所高泽军、仲伯华分别代测;核磁、质谱和旋光光谱由本院仪器中心代测;体外抑酶和小鼠急性表性由本所李凤珍、于桂华和魏滨等完成。

参考文献

- 徐择邻, 储滨孟, 栾新慧, 等. 解放军医学杂志, 1985, 10: 263
- 刘嘉森, 俞超美, 周有作, 等. 化学学报, 1986, 44: 1035
- 袁珊琴, 魏同泰. 药学学报, 1988, 23(7): 516
- 袁珊琴, 冯锐, 顾国明. 中草药, 1994, 25(9): 453
- 袁珊琴, 冯锐, 顾国明. 中草药, 1995, 26(3): 115
- William A A. et al. Can J Chem, 1989, 67: 1538
- 缪振春, 杨振声, 冯锐. 药学学报, 1989, 24(2): 114

(1999-03-12收稿)