

# 雷公藤倍半萜生物碱的分离与结构

福建省医学科学研究所(福州, 350001) 林 媛\*  
日本星药科大学 樱井信子  
福建省级机关医院 刘丹红

**摘要** 从雷公藤根皮中分到2种倍半萜生物碱 I 和 II, 根据理化性质和UV, IR, MS, HRMS,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  (COM和OFR),  $^1\text{H}-^1\text{H}$  Cosy,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  Cosy, 2D-NOESY等光谱数据, 鉴定碱 I 为wilfordine, 碱 II 为peritassines A, 碱 III 为首次从雷公藤中分到。

**关键词** 雷公藤 倍半萜生物碱 雷公藤定碱 peritassines A

雷公藤 *Tripterygium wilfordine* Hook.f. 系卫矛科雷公藤属植物, 临床用其根治疗免疫性疾病取得显著疗效。作者前报<sup>[1]</sup>报道从其根皮的乙醚提取物中分得异雷公藤春碱(isowilfortrine)。最近我们又从其根皮的乙醚提取物中分得2个倍半萜生物碱 I 和 II。

I 为无色柱状结晶, mp 175~176°C, (+)-FABMS m/z 884, (+)-FABMS (+Na) m/z 906, HRMS 883.2893, 分子式  $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{NO}_{10}$  (计算值883.2884), 紫外光谱示有isowilfortrine等倍半萜生物碱的类似吸收。红外光谱示有羟基(3540, 3460 $\text{cm}^{-1}$ ), 酯基(1735 $\text{cm}^{-1}$ ), 吡啶环(1585, 1570, 715 $\text{cm}^{-1}$ ), 苯环(1600, 1565, 718 $\text{cm}^{-1}$ )。 $^1\text{H-NMR}$ 显示有5个乙酰基( $\delta$ 1.88, 1.95, 2.11, 2.17, 2.21, 各3H, s), 比雷公藤新碱<sup>[2]</sup>少一个乙酰基, 在低场区有苯环质子信号( $\delta$ 7.51, 7.63, 8.07ppm),  $\text{C}_1\text{-H}$   $\delta$  5.75ppm,  $\text{C}_3\text{-H}$   $\delta$  5.08ppm,  $\text{C}_2\text{-H}$   $\delta$  5.49ppm, 明显比雷公藤新碱向低场位移, 推测 $\text{C}_2$ 上为苯环甲酰基取代。 $^1\text{H-NMR}$ 还示有3个甲基( $\delta$ 1.50, 1.65, 1.72ppm), 在 $\delta$ 3.06, 5.08ppm处各显示一个羟基吸收, 重水交换消失, 其化学位移与类似的 $\text{C}_{16}$ ,  $\text{C}_4$ 位上的羟基数据相似。 $^1\text{H}-^1\text{H}$ cosy谱和 $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  cosy谱中 $\text{C}_{16}$ 位与 $\text{C}_{17}$ 位有2个H, 即 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{C}_{16}$ 位上没有H,  $\text{C}_{16}$ 位上OH与 $\text{CH}_3$ 有远程相关, 说明 $\text{C}_{16}$ 位上连接 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{OH}$ 。 $^{13}\text{C-NMR}$ 示有相应的8个羰基碳, 5个吡啶环上碳及6个苯环上碳及5个季碳等, 参照测定的 $^{13}\text{C-NMR}$  (COM和OFR), 对I的 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱作了结构指定。分析 $^1\text{H}-^1\text{H}$ cosy,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  cosy谱中碳、氢的归属, 确定了I的结构与wilfordine<sup>[4]</sup>的结构与是相同的。

II 为无色柱状结晶, mp 116~117°C, (+)-FABMS m/z: 806.3, (+)-FABMS ( $\text{Na}^+$ ) m/z: 828.3, HRMS m/z: 805.2886 ( $\text{M}^+$ ), 分子式  $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}$  (计算值805.2823)。分子量与生物碱euonymine<sup>[5]</sup>, peritassines A<sup>[6]</sup>, 雷公藤新碱相同。UV示有II的类似吸收。IR光谱示有羟基(3560 $\text{cm}^{-1}$ ), 酯基(1743 $\text{cm}^{-1}$ )及吡啶环(1580, 1560, 715 $\text{cm}^{-1}$ ),  $^1\text{H-NMR}$ 示有6个乙酰基( $\delta$ 1.71, 1.84, 2.04, 2.16, 2.32)比I多了1个乙酰基, 而在低场区没有苯环吸收, 推测可能是在 $\text{C}_2$ 上连接乙酰基。在 $^1\text{H-NMR}$ 还示有4个甲基, 其中2个甲基( $\delta$ 1.67, 1.55 ppm)为单峰, 另外2个甲基 $\delta$ (1.07, 1.89), (1.35, 1.37)呈双峰, 示为 $>\text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $\delta$ 4.86ppm示1个羟基, 重水交换消失。 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱示有相应8个羰基碳, 5个吡啶环上的碳, 4个季碳。

比较II与雷公藤新碱及euonymine中的 $\text{C}_{16}$ ,  $\text{C}_{17}$ ,  $\text{C}_{18}$ ,  $\text{C}_{19}$ , 在II的 $^1\text{H}-^1\text{H}$ cosy谱中

\*Address: Lin Sui, Fujian Provincial Institute of Medical Sciences, Fuzhou

$C_{16}$ 上氢 $\delta 4.69\text{ppm}$ 与 $1.36\text{ppm}$ 处甲基有远程相关,说明 $\delta 1.36\text{ppm}$ 处的甲基是连在 $C_{16}$ 位上。 $C_{18}$ 位上氢 $\delta 2.45\text{ppm}$ 与 $\delta 1.08\text{ppm}$ 处甲基有远程相关,说明 $\delta 1.08\text{ppm}$ 处甲基是连在 $C_{18}$ 位上,说明 I 这部分的结构与 euonymine 相同,而不同于雷公藤新碱。

比较 I 与雷公藤新碱及 euonymine 中的吡啶环与大环连接情况,在  $^1\text{H-NMR}$  谱中雷公藤新碱和 euonymine 的吡啶环是一致的,即  $\delta 8.70, 7.21, 8.13$  (各  $1\text{H}$ , dd,  $C_2', 3', 4'$ -H), I 也是如此,即吡啶环与大环连接在  $C_5'$  位与  $C_6'$  位上。而在 I 中的吡啶环吸收具有明显的不同,在  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  cosy 中:  $C_5'$ -C  $\delta 121.48\text{ppm}$ ,  $C_5'$ -H  $\delta 7.38\text{ppm}$ ,  $C_6'$ -H  $\delta 8.70\text{ppm}$ ,  $C_5'$ -C  $\delta 152.85\text{ppm}$ ,  $C_2'$ -C  $\delta 150.88\text{ppm}$ ,  $C_2'$ -H  $\delta 9.0\text{ppm}$ , 而  $^1\text{H}-^1\text{H}$  cosy 中  $C_5'$ -H 与  $C_6'$ -H 有偶合,而  $C_2'$ -H 没有偶合,显然 I 中的大环与吡啶环连接是在  $C_5'$  和  $C_4'$  位上。

以上2个推测在 NOESY 中得到证实,在 2D-NOESY 中,  $C_5'$  位 H 与  $C_{16}$  位上  $\text{CH}_3$  有远程相关。

在 2D-NOESY 中,  $\delta 1.55\text{ppm}$  处  $\text{CH}_3$  与  $C_5$ -H  $\delta 4.71\text{ppm}$  处有远程相关,说明  $\delta 1.55\text{ppm}$  处甲基和  $\delta 4.85\text{ppm}$  处羟基是连在  $C_4$  位上。 $C_{15}$ -H 在  $\delta 3.70\text{ppm}$  处与  $6.04\text{ppm}$  处与  $\delta 1.70\text{ppm}$  处甲基有远程相关,推测  $\delta 1.70\text{ppm}$  处的甲基是连在  $C_{18}$  位上。

比较 I 与 peritassines A 结构,参照文献报道的有关数据,推测 I 的结构与 peritassines A 的结构相同,该生物碱为首次从雷公藤根皮中分到,同时对 I 和 I 的  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR 作了结构的指定。I 和 I 的化学结构式见图。

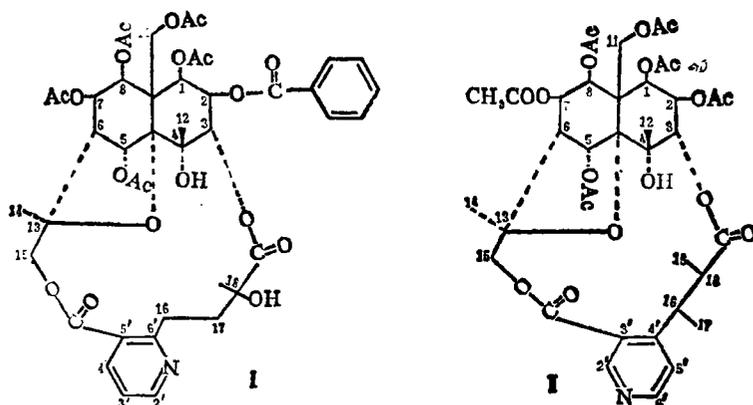


图 雷公藤定碱 (I) 和 peritassines A (II) 的结构

### 1 仪器和材料

熔点测定用 X<sub>4</sub> 显微熔点测定仪,温度计未校正。光谱测定用 UV-300 紫外分光光度计, Perkin-Elmer TE599D 红外光谱仪, JNMGX-400 核磁共振仪; JEOL JMR-SX102 质谱仪。雷公藤根皮采自福建省泰宁县,由本所药物一室鉴定。

### 2 提取和分离

雷公藤根皮干粉 20kg, 用乙醇提取, 提取物加水分成沉淀和水溶液。沉淀干燥后, 用 1% 氨水湿润后, 用乙醚提取, 经硅胶分配层析和吸附层析, 在氯仿-甲醇中重结晶, 得无色柱状结晶, I 为 120mg, II 为 96mg。

### 3 鉴定

I (雷公藤定碱): 无色柱状结晶, mp 175~176°C。与碘化铯钾呈阳性反应, UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm: 227 ( $\epsilon$  8750), 267 ( $\epsilon$  4800); IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3540, 3460, 1745(br), 1600, 1585, 1570, 1565, 1240(br), 1135, 1098, 1055, 718, 715。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.65(s, C<sub>14</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.72(s, C<sub>12</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.50(s, C<sub>16</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.88, 1.95, 2.11, 2.17, 2.20(各3H, s, 5 × CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), 5.75(d, J = 3.7Hz, C<sub>1</sub>-H), 5.49(t, J = 3Hz, C<sub>2</sub>-H), 5.08(d, J = 2.6Hz, C<sub>3</sub>-H), 6.84(s, C<sub>6</sub>-H), 2.39(d, J = 4.0Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.58(dd, J = 4.0Hz, J = 6.0Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.39(d, J = 6.0Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.39(d, J = 6.0Hz, C<sub>8</sub>-H), 4.40, 5.58(ABq, J = 13.2Hz, C<sub>11</sub>-H), 3.75, 5.81(ABq, J = 12Hz, C<sub>15</sub>-H), 3.06(s, C<sub>18</sub>-OH, 重水交换消失), 5.08(s, C<sub>4</sub>-OH, 重水交换消失), 2.89, 4.04(m, C<sub>16</sub>-H), 2.23, 2.48(m, C<sub>17</sub>-H), 8.69, 8.14, 7.23(各1H, q, C<sub>2'</sub>, C<sub>3'</sub>, C<sub>4'</sub>-H), 8.07(d, J<sub>2''</sub>, J<sub>3''</sub> = 7.3Hz, C<sub>2''</sub>, C<sub>3''</sub>-H), 1.36(t, J<sub>4''</sub>, J<sub>5''</sub> = 7.3Hz, C<sub>4''</sub>, C<sub>5''</sub>-H), 7.51(t, J<sub>3''</sub>, J<sub>2''</sub> = 7.3Hz, J<sub>3''</sub>, C<sub>3''</sub>, C<sub>5''</sub>-H)。<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) ppm: 73.27(d, C<sub>1</sub>), 69.38(d, C<sub>2</sub>), 76.94(d, C<sub>3</sub>), 69.79(s, C<sub>4</sub>), 73.72(d, C<sub>5</sub>), 51.12(d, C<sub>6</sub>), 69.02(d, C<sub>7</sub>), 70.93(d, C<sub>8</sub>), 52.02(s, C<sub>9</sub>), 94.02(s, C<sub>10</sub>), 60.62(t, C<sub>11</sub>), 22.92(q, C<sub>12</sub>), 84.76(s, C<sub>13</sub>), 17.85(q, C<sub>14</sub>), 69.84(t, C<sub>15</sub>), 31.84(t, C<sub>16</sub>), 38.49(t, C<sub>17</sub>), 77.58(s, C<sub>18</sub>), 27.99(q, C<sub>19</sub>), 172.61(s, C<sub>20</sub>), 167.97(s, C<sub>21</sub>), 164.93(s, C<sub>22</sub>), 152.20(d, C<sub>2'</sub>), 120.55(d, C<sub>3'</sub>), 137.82(d, C<sub>4'</sub>), 125.53(s, C<sub>5'</sub>), 164.67(s, C<sub>6'</sub>), 128.79(s, C<sub>1''</sub>), 129.87(d, C<sub>2''</sub>), 128.79(d, C<sub>3''</sub>), 133.82(d, C<sub>4''</sub>), 128.79(d, C<sub>5''</sub>), 129.87(d, C<sub>6''</sub>)。 (+) - FAB MS m/z: 884, (+) - FAB MS(+Na) m/z: 906。 HRMS: 883.2893, 分子式 C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>10</sub> (计算值 883.2884), m/z: 883, 840, 839, 825, 824, 812, 810, 797, 796, 780, 766, 762, 752, 718, 700, 250, 236, 194, 176, 166, 150, 106, 105。

II (peritassines A): mp 116~117°C, 无色柱状结晶, 与碘化铯钾呈阳性反应。 UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm: 230 ( $\epsilon$  5800), 268 ( $\epsilon$  1500), IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3450, 1743, 1600, 1585, 1560, 1200, 1098, 715。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.08(d, J = 7.01Hz, C<sub>16</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.36(d, J = 7.3Hz, C<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.55(s, C<sub>12</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.67(s, C<sub>14</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.71, 1.84, 2.04, 2.16, 2.21, 2.32(各3H, s, 6 × CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), 5.55(d, J = 3.8Hz, C<sub>1</sub>-H), 5.25(t, J = 3Hz, C<sub>2</sub>-H), 4.70(d, J = 2.6Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.04(s, C<sub>5</sub>-H), 2.28(d, J = 4.0Hz, C<sub>6</sub>-H), 5.50(dd, J = 4.0Hz, J = 6.0Hz, C<sub>7</sub>-H), 5.37(d, J = 6.0Hz, C<sub>8</sub>-H), 4.48, 5.12(ABq, J = 13.2Hz, C<sub>11</sub>-H), 3.71, 6.04(ABq, J = 12Hz, C<sub>15</sub>-H), 4.88(s, 重水交换消失, C<sub>4</sub>-OH), 2.46(q, J = 7Hz, C<sub>18</sub>-H), 4.70(q, J = 7Hz, C<sub>16</sub>-H), 9.0(s, C<sub>2'</sub>-H), 7.36(d, J = 5.19Hz, C<sub>5'</sub>-H), 8.70(d, J = 5.19Hz, C<sub>6'</sub>-H)。 <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) ppm: 73.34(d, C<sub>1</sub>), 68.73(d, C<sub>2</sub>), 75.88(d, C<sub>3</sub>), 70.12(s, C<sub>4</sub>), 73.74(d, C<sub>5</sub>), 50.60(d, C<sub>6</sub>), 68.99(d, C<sub>7</sub>), 70.72(d, C<sub>8</sub>), 52.17(s, C<sub>9</sub>), 94.26(s, C<sub>10</sub>), 59.95(t, C<sub>11</sub>), 22.78(q, C<sub>12</sub>), 84.30(s, C<sub>13</sub>), 18.41(q, C<sub>14</sub>), 70.64(t, C<sub>15</sub>), 33.28(d, C<sub>16</sub>), 11.34(q, C<sub>17</sub>), 45.66(d, C<sub>18</sub>), 9.89(q, C<sub>19</sub>), 173.54(s, C<sub>20</sub>), 167.94(s, C<sub>21</sub>), 150.88

(下转第483页)

又收获风干种子73.78g。测定鳞茎中主要化学成分含量,结果表明引种栽培后,秦贝母鳞茎中生物总碱及西贝素的含量没发生明显变化(表2)。

#### 4 小结与讨论

4.1 关于贝母的逆境栽培:秦贝母野生于秦岭若干支脉一定海拔高度以上。陕西省蓝田县(王顺山)2200m、洛南县(草镰山)2600m,宁陕县2400m、户县2400m均有出产<sup>[1]</sup>,凤县紫柏山2000~2400m山区分布较为集中。秦贝母抗寒而不耐热,在海拔2000m以下

表2 野生与家种秦贝母鳞茎中生物碱含量比较

贝母鳞茎	总生物碱含量(%)	西贝素含量(%)
野生样品1	0.14	0.050
野生样品2	0.13	0.040
栽培样品1	0.13	0.040
栽培样品2	0.13	0.040

由于温度升高、土壤改变、降水减少,成为生活的逆境,所以没有自然分布,引种栽培也不宜用传统方法。庭院栽培秦贝母是在非适生区采用多种技术措施,改善主要生活条件,缩小与原产地的差别而获得成功的。采用此法我们栽培大白贝母*F. taipaiensis* P. Y. Li、榆中贝母*F. yuzhongensis* G. D. Yu et Y. S. Zhou和伊贝母*F. pallidiflora* Schreuk其效果也好。

4.2 关于秦贝母野生变家种:实施庭院栽培法在种子繁殖、鳞茎增长、生长发育正常和保持贝母主要化学成分稳定几方面的成功,为秦贝母的人工栽培和推广种植打下了基础,提供了根据和资料。至于保苗率的提高,值得进一步研究。同时有必要指出,在较原始类群中,大量结实的多年生草本植物,相当多的个体死亡于幼年期,只有少数植株能够完成个体发育,生活到成年期,这种现象在自然界也属常态。

致谢:中国科学院北京植物研究所陈心启教授和罗毅波先生为本项研究鉴定了植物标本。凤县科委张翔、马文培、贾云丛同志领导本科研究协作组工作并参加计划实施。凤县药材公司李志明、辛马平、李永旺等同志参加了野外调查和归圃栽培,诚致谢意。

#### 参 考 文 献

- 1 陈心启. 云南植物研究, 1983, 5(4): 369
- 2 李培元. 植物分类学报, 1966, 5(3): 251
- 3 崔友文. 西北植物学报, 1983, 2(2): 1
- 4 张维经. 西北大学学报(自然), 1980(3): 82
- 5 孙文基, 等. 西北植物学报, 1987, 7(3): 213

(1994-11-04收稿)

(上接第460页)

(d, C<sub>2</sub>' ), 125.27 (s, C<sub>3</sub>' ), 156.37 (s, C<sub>4</sub>' ), 121.48(d, C<sub>5</sub>' ), 152.85(d, C<sub>6</sub>' )  
(+)-FAB MS (Na<sup>+</sup>) m/z: 828.3, (+)-FAB MS m/z: 806.3. HRMS 805.2886 (M<sup>+</sup>), 分子式C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>18</sub> (计算值805.2823), MS m/z: 805, 791, 762, 746, 688, 206, 178, 107.

#### 参 考 文 献

- 1 林 绥, 等. 药学学报, 1994, 29(8): 609
- 2 Hiroyuki I, et al. Phytochem, 1983, 22(12): 2839
- 3 何直昇, 等. 化学学报, 1985, 43(6): 593
- 4 Yamada K, et al. Tetrahedron, 1978, 34: 1915
- 5 Sugiura K, et al. Tetrahedron, 1971, 2733
- 6 Joy K, et al. J Natural Products, 1993, 56(6): 946

(1994-07-26收稿)