

掌叶半夏化学成分的研究 (V) Δ

北京制药工业研究所 (100020) 秦文娟* 王 瑞 温月笙 杨 岚

北京微量化学研究所

马立斌

摘要 从天南星科植物掌叶半夏 *Pinellia pedatisecta* 块茎的生物碱部分, 分离鉴定了7个化合物: L-脯氨酸-L-丙氨酸酐 (L-prolyl-L-alanine anhydride, XXV), 3-乙酰氨基-2-哌啶酮 (3-acetamino-2-piperidone, XXVI), 腺苷 (adenosine, XXVII), L-苯丙氨酸-L-丝氨酸酐 (L-phenylalanyl-L-seryl anhydride, XXVIII), L-酪氨酸-L-丙氨酸酐 (L-tyrosyl-L-alanine anhydride, XXIX), 掌叶半夏碱丁 (pedatisectine D, XXX), 掌叶半夏碱戊 (pedatisectine E, XXXI), 均为首次从该植物中分得, 其中掌叶半夏碱丁、戊为2个吡嗪类新化合物。

关键词 掌叶半夏 掌叶半夏碱丁 掌叶半夏碱戊

前已报道^[1~4], 从天南星科植物掌叶半夏 *Pinellia pedatisecta* Schott 块茎 (中药天南星主要品种之一) 中, 提取分离的生物碱部分, 经电生理和药理实验表明, 有较显著的抗心律失常、扩张冠脉血流量及抑制血小板聚集等作用。近年来, 我们对生物碱部分已分离鉴定的化合物, 多数进行了化学合成和药效筛选实验, 其中生理活性较显著的有掌叶半夏碱甲 (pedatisectine A), 腺苷, 腺嘌呤, L-脯氨酸-L-缬氨酸酐, L-缬氨酸-L-缬氨酸酐, L-缬氨酸-L-酪氨酸酐。本文继续报道从本植物中首次分得的7个化学成分, 经理化性质和光谱分析, 鉴定为L-脯氨酸-L-丙氨酸酐 (L-prolyl-L-alanine anhydride, XXV), 3-乙酰氨基-2-哌啶酮 (3-acetamino-2-piperidone, XXVI), 腺苷 (adenosine, XXVII), L-苯丙氨酸-L-丝氨酸酐 (L-phenylalanyl-L-seryl anhydride, XXVIII), L-酪氨酸-L-丙氨酸酐 (L-tyrosyl-L-alanine anhydride, XXIX), 掌叶半夏碱丁 (pedatisectine D, XXX), 掌叶半夏碱戊 (pedatisectine E, XXXI), 其中掌叶半夏碱丁和碱戊为吡嗪类新化合物, 后者有抑制血小板聚集作用。

化合物 XXX: 为白色颗粒结晶, FAB-MS (M^+ 198), 结合元素分析, 分子式为 $C_9H_{14}N_2O_3$ 。HR-MS m/z (%) 主要碎片峰 180.0902 ($C_8H_{12}O_2N_2$), 167.0814 ($C_8H_{11}O_2N_2$, $M^+ - CH_2OH$), 137.0726 ($C_7H_9ON_2$, 64.7), 108.0382 ($C_6H_8N_2$, 100), 95.0605 ($C_5H_7N_2$), 80.0501 ($C_4H_4N_2$)。UV λ_{max}^{MeOH} nm: 275, 305 (sh)。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3342 (OH), 1524 (C=N), 1071, 1051 (CH_2OH)。从UV、IR、MS数据提示结构中甲基吡嗪和三羟基丁基的存在。

^{13}C NMR谱: δ 21.6 甲基碳, 吡嗪环有季碳 [δ 156.4 (C_8), 154.8 (C_2)] 和叔碳 [δ 143.6 (CH , C_5), 143 (CH , C_6)] 各2个, 丁基部分有叔碳 [δ 73.2 (C_2'), 76.5 (C_3')] 和次甲基碳 [δ 39.8 (CH_2 , C_1'), 65 (CH_2 , C_4')] 各2个。 1H NMR谱: δ 8.25 (1H, d, $J=2.56$ Hz, C_5-H), 8.23 (1H, d, $J=2.56$ Hz, C_6-H), 为吡嗪环上相邻氢, δ 2.48 (CH_3), 结合 $^1H-^1HCosy$ 谱和 $^{13}C-^1HCosy$ 谱分析 δ 2.78, 3.08 ($C_1'-2H$), δ 3.53, 3.68 ($C_4'-2H$), δ 3.85 ($C_2'-H$), 3.46 ($C_3'-H$) 为丁基的6个氢。联系HR-MS分析, 3个

* Address: Qin Wenjuan, Beijing Institute of Pharmaceutical Industry, Beijing

Δ 国家医药管理局新药基金资助项目

羟基为C₂'、C₃'和C₄'上的OH, 並确定吡啶环的C₂和C₃位与甲基、三羟基丁基相连, 化合物XXX结构为2-甲基-3-(2', 3', 4'-三羟基丁基)吡嗪[2-methyl-3-(2', 3', 4'-trihydroxybutyl)-pyrazine], 命名为掌叶半夏碱丁(pedatisectine D)。

化合物XXXI: 为白色颗粒结晶, FAB-MS (M⁺214), 分子式C₈H₁₄N₂O₄。HRMS 主要碎片峰 183.0765 (C₈H₁₁O₃N₂), 153.0656 (C₇H₉O₂N₂, M⁺-CHOH-CH₂OH), 137.0707 (C₇H₉ON₂), 124.0637 (C₆H₈ON₂, 基峰), 108.0682 (C₆H₈N₂), 93.0462 (C₅H₅N)。UVλ_{max}^{M₂OH}nm: 275, 310 (sh)、IRν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3341, 3242 (OH), 1110, 1050 (CH₂OH)。以上数据提示结构中有甲基吡嗪和四羟基丁基的存在, 比化合物XXX多一羟基。¹HNMR谱: δ2.45 (CH₃), δ8.41 (1H, d, J=1.62Hz, C₃-H), 8.58 (1H, d, J=1.62Hz, C₆-H) 为吡嗪环上2个氢。δ5.26 (C₁'-OH), 4.39 (C₂'-OH), 4.61 (C₃'-OH), 4.35 (C₄'-OH) 为丁基上4个OH, D₂O交换后峰消失。δ150.5 (C, C₅), 155 (C, C₂), 142 (CH, C₃, C₆) 为吡嗪环上4个碳, 结合¹³C-¹HCosy谱和¹H-¹HCosy谱分析δ3.61, 3.40 (C₄'-2H), 3.57 (C₃'-H), 3.54 (C₂'-H), 4.91 (C₁'-H) 分别与4个羟基碳63.5 (C₄'), 71.2 (C₃'), 74 (C₂'),

71.2 (C₁') 相连, 为四羟基丁基的结构部分。综合光谱数据分析, 确定化合物XXXI结构为2-甲基-5-(1', 2', 3', 4'-四羟基丁基)吡嗪[2-methyl-5-(1', 2', 3', 4'-tetrahydroxybutyl)-pyrazine], 命名为掌叶半夏碱戊(pedatisectine E)。以上2个新化合物结构式见图。

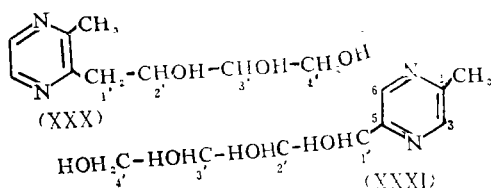


图 化合物XXX、XXXI的化学结构式

1 仪器和材料

熔点用显微熔点仪测定(未经校正), 红外光谱用DS-701型仪测定; 紫外光谱用IK-ON 860型仪测定; 质谱用MAT-731Varin质谱仪测定; 核磁共振用BrukerW-500型仪测定; 氨基酸分析用835-50氨基酸自动分析仪测定。层析硅胶和硅胶GF254板是青岛海洋化工厂产品; Sephadex LH-20是瑞典产; 中药购自河南长葛县药材公司。

2 提取和分离

取醇浸煮, 提取生物碱的丙酮部分^[1], 经硅胶柱层分离, 用氯仿-甲醇梯度洗脱, 分18个组分。取第5份氯仿-甲醇(9.5:0.5)洗脱液段浓缩物, 重复柱层析得粗晶, 氯仿-甲醇重结晶为无色针晶XXV。第8份氯仿-甲醇(9:1)浓缩物, 再次硅胶及LH-20柱分离, 在氯仿-甲醇(2:1)段得粗晶, 重结晶为白色粉状结晶XXVI。第11份氯仿-甲醇(9:1)浓缩物于LH-20柱, 甲醇洗脱得粗晶, 重结晶为白色结晶XXVII, 取其母液硅胶柱分离, 氯仿-甲醇(8.5:1.5)段先得粗晶, 甲醇重结晶为白色结晶XXVIII, 后又经LH20柱, 甲醇洗脱得粗晶, 氯仿、甲醇重结晶得白色结晶XXX。第12份氯仿-甲醇(9:1)浓缩物, 先后经LH-20柱及硅胶柱分离, 在氯仿-甲醇(9:1)洗脱段得粗晶, 甲醇重结晶得白色结晶XXX。第14份氯仿-甲醇(8:2)浓缩物, 先后经LH-20柱及硅胶柱分离, 在氯仿-甲醇(8.5:1.5)段得粗晶, 重结晶得白色结晶XXXI。

3 鉴定

化合物XXV: 无色针晶, mp164~166℃。TLC分析: 硅胶G板, 氯仿-甲醇(9

: 1) 展开, 3% KMnO_4 溶液显棕黄色斑点, R_f 值 0.51。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 216 nm。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3283 (NH), 2984, 1697, 1667 (CO-NH), 1434 (C-N), 1344, 1175, 1140。EI-MS m/z (%): 168 (M^+ , 67), 140 (10), 125 (31), 97 (25), 70 (100), 69 (33), 68 (14), 45 (69)。分子式为 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 。

根据以上数据, 化合物 XXV 为二酮哌嗪类化合物。与文献^[5,6]报道的 L-脯氨酸-L-丙氨酸酐基本一致。本品用常规方法^[1]进行酸水解, 水解产物用氨基酸分析仪测定, 显示 L-丙氨酸和 L-脯氨酸二组峰 (保留时间: 18.16 和 13.12)。由此确定结构为 L-脯氨酸-L-丙氨酸酐; 3-甲基吡咯哌嗪-2,5-二酮。

化合物 XXVI: 白色粉末状结晶, mp 185~186°C。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 205, 279 (sh), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3307, 3232 (NH), 2944, 1690, 1677 (CO-NH), 1562 (NH), 1503, 1380, 1314, 1219, 1120。HR-MS m/z : 156.0895 (M^+), 分子式 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$, 经 EI-MS m/z (%): 156 (M^+ , 39), 114 (66), 113 (66), 97 (100), 69 (62), 56 (57), 43 (70)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OH) δ : 22.3 (CH_2 , C_5), 28.9 (CH_2 , C_4), 42.4 (CH_2 , C_6), 22.8 (CH_3), 50.8 (CH , C_3), 173.2 (C=O), 173.3 (C=O)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03 (1H, d, $J=7.92\text{Hz}$, NH), 7.55 (1H, br, NH), 4.15 (1H, ddd, $J=7.92, 10.64, 4.29\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.1 (2H, m, $\text{C}_6\text{-2H}$), 1.6~1.8 (2H, m, $\text{C}_4\text{-2H}$), 1.9 (1H, m, $\text{C}_5\text{-H}$), 1.8 (3H, s, CH_3), 1.55 (1H, m, $\text{C}_5\text{-H}$)。以上光谱分析与文献^[7]报道一致, 确定结构为 3-乙酰氨基-2-哌啶酮。

化合物 XXVII: 白色结晶, mp 232~234°C。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3331~3162 (NH), 1672 (CN), 1612, 1577, 1478, 1219, 1116, 1050 (C-O), 916。TLC 分析: 硅胶 GF254 板, 与腺苷标准品对照点样, 氯仿-甲醇-水 (7:3:0.5) 展开, 3% KMnO_4 溶液各显一黄棕色斑点, R_f 值一致 (0.49), 确定为腺苷。

化合物 XXVIII: 白色颗粒结晶, mp 260~263°C, 分子式 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 。TLC 分析: 硅胶 G 板, 氯仿-甲醇 (8:2) 展开, 3% KMnO_4 溶液显黄棕色斑点, R_f 值 0.61, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$: 203 nm。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3470, 3192 (NH), 1691 (CONH), 1473, 1344, 1120。CI-MS m/z (%): 234 [M^+], 204 (2.7), 143 (1.9), 115 (1.25), 113 (1.65), 91 (100), 85 (2.85), 65 (1.1)。以上数据与文献^[8,9]报道的 L-苯丙氨酸-L-丝氨酸酐基本一致。本品水解产物用氨基酸分析仪测定。显示 L-苯丙氨酸和 L-丝氨酸二组峰 (保留时间 11.34 和 31.24)。确定结构为 L-苯丙氨酸-L-丝氨酸酐; 3-羟甲基-6-苯甲基-2,5-哌嗪二酮。

化合物 XXX: 白色颗粒结晶, mp 264~265°C, 分子式 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 。TLC 分析: 硅胶 G 板, 氯仿-甲醇 (8:2) 展开, 3% KMnO_4 溶液显黄棕色斑点, R_f 值 0.64。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 225, 276。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3202 (NH), 1690 (CO-NH), 1528 (AR), 1473, 1349, 1249, 1110, 807。CI-MS m/z (%): 234 [M^+], 128 (51), 113 (6.4), 107 (100), 91 (1.9), 77 (7), 55 (1.9), 44 (14)。以上数据与文献^[10]报道的 L-酪氨酸-L-丙氨酸酐基本一致。其水解产物用氨基酸分析仪测定, 呈现 L-丙氨酸和 L-酪氨酸二组峰 (保留时间 17.61 和 29.33)。确定结构为 L-酪氨酸-L-丙氨酸酐; 3[(4-羟基)-甲基]-6-

甲基-2,5-呋喃二酮。

化合物XXX: 白色结晶, mp110~112°C, TLC分析: 硅胶G板, 氯仿-甲醇(8.5 : 1.5), 40%CeSO₄/H₂SO₄溶液显黄色斑点, R_f值0.61。元素分析: 实验值(%) : C54.5, H7.03, N13.69, 理论值(%) : C54.53, H7.12, N14.4, 分子式C₉H₁₄N₂O₃。IR ν_{max} cm⁻¹: 3342(OH), 2964, 1542(C=N), 1438, 1388, 1269, 1145, 1075, 1050(CH₂OH)。¹HNMR(500MHz, CD₃OD, TMS) δ ppm: 8.25(1H, d, J=2.56 Hz, C₅-H), 8.23(1H, d, J=2.56 Hz, C₆-H), 3.85(1H, m, C₂'-H), 3.68, 3.53(2H, m, C₄'-2H), 3.46(1H, m, C₃'-H), 3.08, 2.78(2H, m, C₁'-2H) 2.44(3H, s, C₂-CH₃)。 ¹³CNMR见表。

化合物XYX: 白色粒状结晶, mp202~203°C。[α]_D²⁵-87.8°(c, 0.165, DMSO)。TLC分析: 硅胶G板, 氯仿-甲醇(7.5 : 2.5)展开, 3%KMnO₄溶液显棕黄色斑点, R_f值0.39。分子式C₉H₁₄N₂O₄。IR ν_{max} cm⁻¹: 3341, 3242(OH), 2965, 1484, 1448, 1384, 1334, 1170, 1124, 1050(CH₂OH)。 ¹HNMR(DMSO-d₆, TMS) δ ppm: 8.58(1H, d, J=1.62 Hz, C₆-H), 8.41(1H, d, J=1.62 Hz, C₅-H), 5.26(1H, d, J=6.48 Hz, C₁'-OH), 4.92(1H, dd, J=1.68, 1.62 Hz, C₁'-H), 4.61(1H, d, J=5.4 Hz, C₃'-OH), 4.39(1H, d, J=7.02 Hz, C₂'-OH), 4.35(1H, t, J=5.40 Hz, C₄'-OH), 3.61(1H, ddd, J=10.26, 5.40, 2.70 Hz, C₄'-H), 3.57(1H, dddd, J=8.64, 5.40, 4.86, 2.70 Hz, C₃'-H), 3.54(1H, ddd, J=8.64, 7.02, 1.62 Hz, C₂-H), 3.40(1H, ddd, J=10.26, 5.4, 4.86 Hz, C₄'-H), 2.45(3H, s, CH₃)。 ¹³CNMR见表。

致谢: 紫外和红外光谱请本所黄华瑞测定。

表 化合物XXX和XXX I的¹³CNMR数据 (125MHz, DMSO-d₆, TMS, ppm)

碳位	XXX	XXX I
2	154.8	155.0
3	156.4	142.0
5	143.6	150.5
6	143.0	142.0
2-CH ₃	21.6	21.0
1'	39.8	71.2
2'	73.2	74.0
3'	76.5	71.2
4'	65.0	65.5

参 考 文 献

- 1 秦文娟,等.中草药, 1981, 12(3): 5
- 2 秦文娟,等. 1983, 14(10): 11
- 3 秦文娟,等. 1984, 15(11): 10
- 4 秦文娟,等. 1986, 17(5): 5
- 5 John F G, et al. Phytochem, 1981, 20(4): 815
- 6 Francis J S, et al. J Org Chem, 1983, 48(22): 3941
- 7 Bell E A. J Chem Soc, 1958, 2413
- 8 Gordon W, et al. J Chem Soc, Perkin Trans I, 1978(11): 1336
- 9 高桥智子,他.日本农艺化学, 1979, 53(2): 69
- 10 Szafrancik j, et al. Org Mass Spectron, 1976, 11(9): 920

(1993-10-26收稿)

第十期中医、第五期兽医函授大专班招生

为便于具有初、中级职称的中医、兽医工作者深造和对城乡待业青年就业前进行岗位培训, 经省教委批准, 中医、兽医函授大专班继续向全国常年招生, 随报随学, 详情见招生简章。凡具有中学以上文化程度者均可报名。报名费叁元, 款到寄给招生简章和入学登记表。

通信处: 安徽合肥市五里墩邮政9-901信箱于毅江收。联系人何仁勋, 电话562566转626。

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Studies on the Chemical Constituents of Pedate

Pinellia (*Pinellia pedatisecta*)

Qin Wenjuan, Ma Libin, et al

From the alkaloid extraction of rhizoma of *Pinellia pedatisecta* schott, seven compounds were isolated and identified by chemical and spectroscopic methods. They are L-prolyl-L-alanine anhydride (XXV), 3-acetamino-2-piperidone (XXVI), adenosine (XXVII), L-phenylalanyl-L-seryl anhydride (XXVIII), L-tyrosyl-L-alanine anhydride (XXIX), pedatisectine D (XXX), pedatisectine E (XXXI). All above compounds were obtained from this plant for the first time, among which XXX and XXXI are new compounds.

(Original article on page 3)

Studies on the Glucoside Constituents of Shengengzhangyacai

(*Swertia elongata*)

Kong Deyun, Jiang Yi, Yao Ying, et al

Swertia elongata S. W. Lioa dt T. N. He (*Gentianaceae*) has been found to be effective in the treatment of liver disease. The present investigation resulted in the isolation and structure elucidation of four xanthone glycoside, two secoiridoid glycosides and a lignan glycoside in the plant. According to the chemical transformation, spectral (UV, IR, ^1H and ^{13}C NMR, MS) properties and comparison with reference samples, the structures of four xanthone glycosides were established as, 4- β -D-glucopyranosyl-1, 3, 6, 7-tetrahydroxyxanthone (VII), 2- β -D-glucopyranosyl-1,3,6, 7-tetrahydroxyxanthone (VI), 8-O- β -D-glucopyranosyl-1, 3, 5-trihydroxyxanthone (IV) and 8-O- β -D-glucopyranosyl-1, 5-dihydroxy-3-methoxyxanthone (V). The structures of two secoiridoid glycosides were identified as swertiamarin (II) and desacetylcentapicrin (I). The structure of lignan glycoside was identified as (+) hydroxypinoresinol-1- β -D-glucoside (III).

(Original article on page 7)

Studies on the Active Constituents and Their Contents of stem and Leaf of Qianhu by RP-HPLC

Li Yi, Kong Lingyi

Chemical constituents of the aerial parts of Qianhu were compared with those present in the roots by RP-HPLC. It was found that the constituents in aerial parts of *Peucedanum praeruptorum* are similar and higher in content than that in the roots. So it is possible that the aerial parts can be used instead of the roots of the plant. But the chemical constituents in the aerial parts and the roots of *P. decursivum* are quite different, rendering it impossible to use the aerial parts instead of the roots of the plant.

(Original article on page 11)

Studies on Processing Adhesive Rehmannia (*Rehmannia glutinose*)

I. Extraction, Separation, Identification and Assay of 5-Hydroxymethyl-Furfural

Liu Mei li, Bai Mei, Bai Rongzhi, et al

In the study on Processing of Dihuang, a traditional Chinese drug composed of the