

# 蛇足石杉生物碱成分的研究 ( III )

军事医学科学院 (北京 100850) 袁珊琴\* 冯 锐 顾国明

**摘要** 从石杉科植物蛇足石杉中分得4个生物碱 ( I ~ IV )。经光谱鉴定, 分别为去-N-甲基- $\beta$ -obscurine ( I ), lycopodine ( II ), lycodoline ( III ) 和 6- $\alpha$ -羟基-lycopodine ( IV )。其中碱 I 和 IV 为首次从该植物中分得。

**关键词** 蛇足石杉 去-N-甲基- $\beta$ -obscurine lycopodine lycodoline 6- $\alpha$ -羟基-lycopodine

蛇足石杉 *Huperzia serrata* ( Thunb. ) Trev. 民间用于主治痈疔肿毒、跌打损伤等。自1981年从该植物和同科植物华南马尾杉中分离出一个很强的胆碱酯酶抑制剂福定碱 ( 即石杉碱甲 ) 后<sup>[1]</sup>, 为综合利用生产石杉碱甲后的植物资源, 进一步寻找生物活性成分, 从中又得4个生物碱单体, 经光谱分析鉴定, 分别为去-N-甲基- $\beta$ -obscurine ( I ), lycopodine ( II ), lycodoline ( III ) 和 6- $\alpha$ -羟基-lycopodine ( IV )。其中 I 和 IV 为首次从该植物中分得。它们的化学结构式见图。

碱 I 为白色针晶, 分子式  $C_{16}H_{22}N_2O$ , 分子量为 258.1727,  $IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$ : 3400、3100、1670、1600、1558;  $UV \lambda_{max} nm$ : 231.2, 315.4 和  $^1H NMR \delta$  7.64, 6.47 ( 各 1H, d, J =

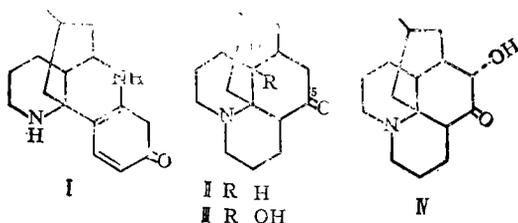


图 碱 I ~ IV 的化学结构式

9.3 Hz) 表明分子中存在邻位双取代的  $\alpha$ -吡啶酮环。 $^{13}C NMR$  显示 5 个  $sp^2$  碳, 表明分子中除  $\alpha$ -吡啶酮外, 尚无不饱和键。根据分子式求得其不饱和度为 7, 进而判定该分子为四环结构。MS 测得分子离子及主要碎片离子有 258 ( $M^+$ , 14), 215 (3), 202 (16), 201 (100), 173 (15) 等, 根据碎片离子 215 ( $M^+ - 43$ ), 201 ( $M^+ - 57$ ), 173 ( $M^+ - 85$ ) 并综合以上光谱数据, 推断碱 I 结构与  $\beta$ -obscurine 类似<sup>[2]</sup>。其与  $\beta$ -obscurine 的差别仅为少一个  $N-CH_3$ 。根据  $^{13}C NMR$  和  $^1H NMR$  的高场分别只出现一个  $C-CH_3$  信号 ( $\delta 21.83, q, C_{16}-CH_3$ ;  $\delta 1.17, 3H, d, J = 6.2 Hz, C_{16}-CH_3$ ), 而无  $N-CH_3$  信号, 同时碱 I 的分子量正好比  $\beta$ -obscurine 少 14, 推定碱 I 为去 N-甲基  $\beta$ -obscurine<sup>[3]</sup>。

碱 IV 为白色针晶, 分子式  $C_{16}H_{25}NO_2$ , 分子量 263.1887。  $IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$  3400, 3240, 1706 提示分子中有羟基、六元环饱和酮基。 $^1H NMR$  显示 25 个氢, 其中  $\delta 0.84$  (3H, d,  $J = 5.6$ ) 为叔甲基信号;  $\delta 2.75$  (1H, br. s, 加  $D_2O$  消失) 为羟基信号;  $3.80$  (1H, br. s) 为  $>CH-OH$  信号。 $^{13}C NMR$  测得 16 个碳, 除  $\delta 212$  为  $sp^2$  羰基碳外, 均为  $sp^3$  碳。结合其不饱和度为 5, 推定该分子为四环结构。MS 测得其分子离子和主要碎片离子有 263 ( $M^+$ , 22), 246 (1), 220 (1), 206 (100), 178 (8) 等, 其中 220 ( $M^+ - 43$ ), 206 ( $M^+ - 57$ ) 和 178 ( $M^+ - 85$ ) 为典型的 lycopodine 型特征碎片<sup>[2]</sup>。根据 IV 的分子量比 lycopodine 多 16

\*Address: Yuan Shanqin, Academy of Military Medical Sciences, Beijing

并综合以上光谱数据推定碱Ⅳ为羟基取代的lycopodine型生物碱。从基峰为 $M^+ - 57$ 推定, 碱Ⅳ羰基应位于5位而不是8位<sup>[2]</sup>。碱ⅣDEPT谱显示5个 $sp^3$ 叔碳, 8个 $sp^5$ 仲碳进一步提示, 羟基连于 $sp^3$ 仲碳上。Ⅳ的 $^1H-^1H$  COSY谱(碱Ⅳ·HCl)中, 与羟基同碳的氢质子( $\delta$ 3.95)只显示一个相关峰, 表明其邻位只有一个氢质子( $\delta$ 2.35, 1H, br·s), 结合其键上不应有任何取代基推定, 羟基只能位于6位碳。根据Ⅳ的NOE效应测定, 确定了羟基的立体构型: 当照射3.95ppm处的6位氢时, 其邻近的H-7和H-8均出现NOE效应, 而4位 $\alpha$ 氢无NOE效应, 提示H-6为 $\beta$ 型, 即6位羟基为 $\alpha$ 型, 由此确定碱Ⅳ为6- $\alpha$ -羟基-lycopodine。以上推定的结构与文献6- $\alpha$ -羟基-lycopodine ( $L_{20}$ )相符<sup>[2]</sup>。

### 1 仪器与试剂

熔点用MP-53型微量测定器测定, 温度计未加校正。紫外光谱用岛津UV-260型分光光度计测定, 无水乙醇为溶剂。红外光谱用Nicolet SDX型仪测定, KBr压片。圆二色谱用SA分光光度计测定, 无水乙醇为溶剂。核磁共振谱用超导傅里叶变换JNM-GX-400型仪测定, 工作频率 $^1HNMR$  400Hz,  $^{13}CNMR$  100Hz (CDCl<sub>3</sub>和D<sub>2</sub>O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

碱Ⅰ: 生药粗粉用2% HCl渗漉, 渗漉液以阳离子交换树脂交换, 所得总碱用硅胶G(粒度10~40 $\mu$ )柱层析低压分离, 以乙醇-冰醋酸(100:7)为展开剂, 按色带收集大体分成6部分。1~3部分再用粗硅胶柱分成5个部位, 以无水乙醇为洗脱剂。从第3部位析出一混合结晶, 继以制备性TLC法分离, 以异丙醇-丙酮-水(7:3:1)为展开剂。板层显示5个色带, 从第3色带中得到一单体, 以CHCl<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>CO重结晶, 得白色针晶。

碱Ⅱ: 上述1~3部分用粗硅胶柱分成5个部位, 从第5部位中得到一单体, 以丙酮-石油醚重结晶, 得到白色针晶。

碱Ⅲ: 上述所得的1~3部分按生物碱常规方法纯化处理, 在氯仿浓缩液中得到一混合结晶, 再用制备性TLC法分离, 以氯仿-甲醇-冰醋酸(65:25:8)为展开剂, 得到2个色带, 从下面一色带中得到一单体, 以CHCl<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>CO重结晶, 得到白色鳞片状结晶。

碱Ⅳ: 上述1~3部分经硅胶柱得到的混合结晶再以硅胶10~40 $\mu$ 柱常压分离, 以异丙醇-Me<sub>2</sub>CO-H<sub>2</sub>O(7:3:1)为洗脱剂, 按色带接收, 大体分成5组分, 从第4组分中得到一单体, 用CHCl<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>CO重结晶, 得白色针晶。

### 3 鉴定

碱Ⅰ: mp 290~291°C。UV $\lambda_{max}$  nm: 202.4 (log $\epsilon$  3.05), 231.2 (log $\epsilon$  3.95), 315.4 (log $\epsilon$  3.86)。IR $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3410(m), 3100(w-m), 2900(s), 1670(s), 1600(m), 1558(w), 1450(m), 1140(m), 845(m)。 $^1HNMR$ ( $\delta$ ppm): 7.64, 6.47(各1H, AB型, J=9.3Hz, C<sub>3</sub>-H, C<sub>2</sub>-H), 2.96(1H, brdd, J=18, 7Hz, C<sub>6</sub>-H), 2.82(1H, dm, J=12Hz, C<sub>6</sub>-H), 0.82(3H, d, J=6.4Hz, C<sub>16</sub>-CH<sub>3</sub>)。  $^{13}CNMR$ ( $\delta$ ppm): 164.89(C), 144.96(C), 39.91(CH), 117.72(C), 117.34(CH), 54.76(C), 49.42(CH<sub>2</sub>), 44.34(CH), 43.02(CH<sub>2</sub>), 41.36(CH<sub>2</sub>), 33.19(CH), 29.77(CH<sub>2</sub>), 27.52(CH<sub>2</sub>), 25.86(CH), 25.68(CH<sub>2</sub>), 21.83(CH<sub>3</sub>)。 MS m/z: 258.1727(M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O, 14), 215(3), 202(16), 201(100), 173(15)。

碱Ⅱ: mp 115~116°C, 其盐酸盐mp 260°C(升华)。UV $\lambda_{max}$  nm: 201.2(log $\epsilon$  3.51),

218.0 (log $\epsilon$  3.37)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 2920 (s), 2860 (s), 1700 (s), 1460 (m), 1440 (m), 1310 (m), 1220 (m), 1120 (m), 1100 (m)。<sup>1</sup>HNMR ( $\delta$ ppm): 3.37 (1H, ddd, J=14,4,4Hz, C<sub>1</sub>-H), 3.14 (1H, br.t, J=12,12Hz, C<sub>9</sub>-H), 2.85 (1H, dd, J=12,3Hz, C<sub>9</sub>-H), 2.65 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 2.60 (1H, d, J=4Hz, C<sub>1</sub>-H), 2.56~0.92 (17H, m), 0.85 (3H, d, J=6Hz, C<sub>16</sub>-CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR ( $\delta$ ppm): 21.3 (C), 60.0 (C), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 46.58 (CH<sub>2</sub>), 44.77 (CH), 42.96 (CH), 42.91 (CH<sub>2</sub>), 42.76 (CH<sub>2</sub>), 42.32 (CH<sub>2</sub>), 36.66 (CH), 25.89 (CH), 25.30 (CH<sub>2</sub>), 25.01 (CH<sub>2</sub>), 22.79 (CH<sub>3</sub>), 19.35 (CH<sub>2</sub>), 18.71 (CH<sub>2</sub>)。 MS m/z (%): 247.1931 (M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO, 10), 204 (1), 191 (4), 190 (100), 162 (5)。以上数据与文献<sup>[2, 4]</sup>的lycopodine的光谱数据完全吻合。

碱Ⅲ: mp 181~183℃。园二色谱 $\lambda$ 292nm  $\Delta\epsilon$  4.5 (c, 1.02)。UV $\lambda_{\text{max}}$  nm: 201.0 (log $\epsilon$  3.58), 221.6 (log $\epsilon$  3.20)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3220 (s), 2960 (s), 2920 (s), 2870 (m), 1705 (s), 1460 (m), 1420 (m), 960 (s), 610 (m)。 <sup>1</sup>HNMR ( $\delta$ ppm): 3.23~3.15 [2H, m, C<sub>1</sub> (1H) + C<sub>9</sub> (1H)], 3.11 (1H, s, OH, 加D<sub>2</sub>O消失), 2.92~1.30 (19H, m), 0.83 (3H, d, J=16Hz, CH<sub>3</sub>)。 MS m/z (%): 263.1890 (M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>, 100), 246 (56), 235 (21), 220 (34), 206 (17), 192 (36), 190 (58), 178 (24), 151 (42), 123 (47)。数据与文献<sup>[5, 6]</sup>的lycodoline的一致。

碱Ⅳ: mp 256~258℃分解 (245℃升华), 其盐酸盐mp 216 (升华)。UV $\lambda_{\text{max}}$  nm: 201.8 (log $\epsilon$  3.55), 217.4 (log $\epsilon$  3.41)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3400 (w), 3040 (m), 2960~2840 (s), 2660 (m), 1706 (s), 1440 (m), 1330 (m), 1270 (m), 1090 (m), 1060 (m), 1050 (m), 610 (m)。 <sup>1</sup>HNMR ( $\delta$ ppm): 3.80 (1H, br.s, >CH-OH), 3.39~3.12 (3H, m), 2.75 (1H, br.s, -OH, 加D<sub>2</sub>O消失), 2.63~0.91 (17H, m), 0.84 (3H, d, J=5.6Hz, C<sub>16</sub>-CH<sub>3</sub>)。其盐酸盐<sup>1</sup>HNMR ( $\delta$ ppm): 3.95 (1H, br.s, >CH-OH), 3.85~1.15 (20H, m), 0.89 (3H, d, J=5.3Hz, C<sub>16</sub>-CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>CNMR ( $\delta$ ppm) (盐酸盐): 212.6 (C), 78.1 (CH), 67.4 (C), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 45.0 (CH), 43.3 (CH), 42.0 (CH), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>)。 MS m/z: 263.1887 (M<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>, 22), 246 (1), 234 (2), 220 (1), 207 (14), 206 (100), 190 (3), 178 (8), 177 (3), 160 (3)。

致谢: 原植物由本室马其云鉴定; 红外和紫外由本所刘荫堂、金素琴分别代测; 质谱由本院仪器中心代测; 园二色谱由中国医学科学院药物研究所代测。

#### 参 考 文 献

- 徐择邻, 等. 解放军医学杂志, 1985, 10: 263
- 栾新慧, 等. 药学学报, 1986, 21 (5): 386
- William D C, et al. Can J Chem, 1989, 67: 1077
- Maclean D B, et al. Can J Chem, 1963, 41: 2654
- Ayer W A, et al. Can J Chem, 1964, 42: 2514
- Ayer W A, et al. Can J Chem, 1969, 47: 449
- Maclean D B. The Alkaloids, 1985, 26: 241

(1993-07-27收稿)

# ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

## Studies on the Alkaloids of Shezushishan (*Huperzia serrata*)

Yuan Shanqin, Feng Rui, Gu Guoming

Four alkaloids were isolated from *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev., The structures of these alkaloids were identified as des-N-methyl- $\beta$ -obscurine ( I ), lycopodine ( II ), lycodoline ( III ), and 6- $\alpha$ -hydroxy-lycopodine ( IV ) by means of spectral analysis ( UV, IR, NMR, MS ). Compounds I and IV were isolated for the first time in the species.

( Original article on page 115 )

## Studies on the Chemical Constituents of Hairyleaf

### *Taxillus* (*Taxillus nigrans*)

Li Liangqiong, Li Meirong, Yang Zhibiao, et al

From the leave of *Taxillus nigrans* Danser eight compounds were isolated. On the basis of physico-chemical properties and spectroscopic analysis, they were identified as ( + )-catechin ( I ), 7-O-galloyl ( + )-catechin ( II ), isoquercitrin ( III ), avicularin ( IV ), quercetin-3-O- ( 6'-galloyl )- $\beta$ -D-glucoside ( V ), quercetin-3-O- ( 6'-galloyl )- $\beta$ -D-galactoside ( VI ), rutin ( VII ), and quercetin-3-O- $\beta$ -D-glucuronide ( VIII ). All of them were found in this plant for the first time.

( Original article on page 118 )

## Studies on the Chemical Constituents of Austral

### *Akebia* (*Akebia trifoliata* var. *australis*)

Ma Shuangcheng, Chen Dechang, Zhao Shujie, et al

A triterpenoid glycoside was isolated from the seed of *Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz. var. *australis* (Diels) Rehd. by column chromatography. The structure was identified on the basis of IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>CNMR, FAB-MS, acidic hydrolysis and basic hydrolysis as 3-O- $\beta$ -D-xylopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -L arabinopyranosyl hedercagenin-28-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl (1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glucopyranoside. This compound was obtained from this plant resources for the first time and named as saponin E.

( Original article on page 122 )

## Study on Quality Control of Fufanghuangbai Liquid

Xu Renliu, Dai Jing, Han Guiru

Fufanghuangbai Liquid is a compound prescription for topical use containing *fructus Forsythiae*, *Cortex phellodendri* and *Flos Lonicerae* as its main ingredients. A method for the identification of these ingredient by TLC was developed while the content of berberine hydrochloride in the prescription was determined with column chromatography and TLC scanning. The method can be used to control the quality of Fufanghuangbai Liquid.

( Original article on page 127 )

## Studies on the Quality of Traditional Chinese Medicinal Herbs Qianhu Growing in Gansu

Yang Jing, Song Pingshun, et al

A comparative study on the histological and morphological characteristics and the intrinsic quality of the roots of HuaBei Qianhu (*Peucedanum harrv-smithii*), Shaomao Bei