

δ 2.33 (m, 7.6), δ 1.61 (br, -OH), 烷烃 δ 1.33 [m, $-(CH_2)_n$] 和 δ 0.87 (t, -CH₃)。另外, 1H NMR 同时显示有 2 个 β -D-半乳糖的端基质子 δ 4.26 (1H, d, $J = 7.2$ Hz) 和 δ 4.23 (1H, d, $J = 7.0$ Hz)。将该化合物水解, TLC 检查有半乳糖。因此, 推断该化合物为脂肪酸甘油半乳糖酯。FAB-MS 显示, 该化合物 $[M]^+$ 为 678, m/z 401 (M - 亚麻酸), m/z 513 (M - 半乳糖基)。HRFAB-MS 确定分子量为 663.5778, 据此推断该化合物的分子式为 $C_{33}H_{57}O_{14}$ 。 ^{13}C NMR (DEPT) 表明该分子中具有 2 个半乳糖基, 即 δ 63.2 和 δ 65.2 分别被归属为半乳糖基 C-6 共振信号和 δ 103.5 是半乳糖基的 C-1 共振信号。根据核磁共振 2D- ^{13}C NMR 谱, 便可推断该甘油糖酯中的糖和脂肪酸 3 个片断与甘油的连接位置。在它们的 HMBCT 谱上, 显示有 δ 62.4 与 δ 4.42 的相关交叉, 说明该分子仍具有单甘油酯的结构, 即亚麻酸其连接在甘油醇的 α' 位上。而 δ 分别与 δ 4.26 和 4.23 有相关交叉峰, 说明有 2 个半乳糖基。其中 δ 67.9 (-OCH₂ 和 -OCH) 均分别与 δ 4.18, δ 3.90 和 δ 3.61 等糖上氢的化学位移信号相关。证明这 5 个半乳糖分别连接在甘油醇的 C β 位和另一个 C α 位上^[7]。由此可推断该化合物的结构式为 α, β 二半乳糖基- α' -亚麻酰基甘油酯。该化合物 III 为首次报道的新的糖酯类化合物^[7]。它的详细的 ^{13}C NMR 数据归属见表 1。故该化合物的结构, 通过 2D- ^{13}C NMR 实验和化学分析手段被推断, 其化学结构如图 1 其中, 甘油酯中的 C-OH 基被糖取代后, 与苷键直接相连的苷元碳 C α 位向低场位移 δ 5.5, 与糖苷中 ^{13}C NMR 化学

位移的配糖效应是一致的^[8,9]。而甘油酯的 C β 位化学位移向高场移动, 除考虑该分子中烷基和取代基拥挤, 且分子环的构型构象刚性系统中, 由于空间效应 ^{13}C 化学位移移向高场外^[10], 目前尚无法得到更好的解释。

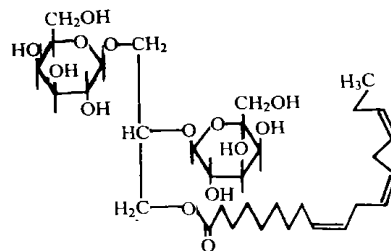


图 1 化合物 III 的化学结构式

致谢: 北京中国医学科学院药物研究所和郑州

大学测试中心代测质谱和核磁共振谱。

参考文献:

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 下册. 上海: 上海科技出版社, 1993.
- [2] 中国医学科学院卫生研究所编. 食物成份表 [M]. 1985.
- [3] 全建章. 小米的营养与保健作用 [J]. 食品科技, 1996, (2): 36.
- [4] 沈其丰, 徐广智. ^{13}C 核磁共振及其应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1986.
- [5] Sadtler ^{13}C NMR Standard spectra 4770.
- [6] Sadtler ^{13}C NMR Standard spectra 3458.
- [7] 戴有盛. 食品的生化与营养 [M]. 北京: 科学出版社, 1994.
- [8] Markham K R, Ternal B, Stanley R, *et al.* Carbon- 13 NMR Studies of Flavonoids III [J]. Tetrahedron, 1978, 34(9): 1389-1397.
- [9] Yamasaki K, Kohda H, Kobayashi T, *et al.* Structures of Stevia Diterpene-Glycosides Application of ^{13}C NMR [J]. Tetrahedron Letters, 1976, (13): 1005-1008.
- [10] 赵天增. 核磁共振碳谱 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 1993.

苦豆子种子中生物碱的分离及 lehmannine 的结构确定

刘斌, 李金亮, 元英进*

(天津大学化工学院, 天津 300072)

摘要: 目的 研究苦豆子种子中生物碱的分离及槐果碱转移氢化制备苦参碱的研究。方法 利用离子交换、萃取和柱层, 并结合转移氢化增大不同生物碱理化性质差异进行分离。结果 从苦豆子种子中分得 5 种生物碱, 其结构经元素分析、IR、MS、 1H NMR 和 ^{13}C NMR 光谱鉴定为氧化苦参碱、氧化槐定碱、苦参碱、槐定碱和 lehmannine。结论 首次从苦豆子种子中分得 lehmannine。

关键词: 苦豆子; 生物碱; lehmannine

中图分类号: R284.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2001)04-0293-04

* 收稿日期: 2000-09-13

基金项目: 中国博士后科学基金 (1999) 和天津市英捷科技发展有限公司资助课题

作者简介: 刘斌 (1961-), 博士后, 副教授, 主要从事天然产物化学研究。

Isolation of alkaloids and structure elucidation of lehmennine from seed of *Sophora alopecuroides*

LIU Bin, LI Jin-liang, YUAN Ying-jin

(School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract **Object** To study the alkaloid constituents in the seed of *Sophora alopecuroides* L. and isolation of lehmennine by transhydrogenation of sophocarbene to matrine present in the mixture. **Methods** Various processes of exchange, ion exchange and column chromatograph with very similar physical and chemical properties was successfully separated by transhydrogenation. **Results** 5 alkaloids were obtained and identified by elementary analysis, IR, MS, $^1\text{H NMR}$ and $^{13}\text{C NMR}$ as oxymatrine, oxysophoridine, matrine, sophoridine and lehmennine (12, 13-dehydromatrine). **Conclusion** Lehmennine was isolated from the seed of *S. alopecuroides* for the first time.

Key words *Sophora alopecuroides* L.; alkaloids; lehmennine (12, 13-dehydromatrine)

苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 为豆科槐属植物,我国主要分布在西北沙漠地带,全株味极苦,性寒,有清热解毒、止痛杀虫、祛风燥湿等作用^[1]。近年来研究还发现其具有抗癌、抗炎、抗菌的作用^[2-4]。苦豆子全草及根中富含氧化苦参碱、氧化槐定碱、苦参碱、槐定碱、槐果碱等具有喹诺里西啶(quinolizidine)骨架的生物碱^[5-7]。为了更好地开发利用我国的西部资源,我们进行了苦豆子种子中生物碱的分离及槐果碱转移氢化制备苦参碱的研究,从苦豆子种子中分离得到 5 种生物碱,其结构经元素分析、IR、MS、 $^1\text{H NMR}$ 和 $^{13}\text{C NMR}$ 光谱鉴定为氧化苦参碱、氧化槐定碱、苦参碱、槐定碱和 lehmennine。氧化苦参碱、氧化槐定碱、苦参碱、槐定碱文献中已有报道^[5-7],而 lehmennine 为首次从苦豆子种子中获得的一种生物碱。

1 实验部分

1.1 溶剂与仪器: 溶剂为市售分析纯,使用前经纯化、干燥处理; TLC 使用 Merck 公司生产的 GF₂₅₄ 铝薄 TLC 板; 熔点使用 XT-4 双目显微熔点仪测定(温度计未校正); 红外光谱使用 BIO-RAD FT-3000 Fourier 变换红外光谱仪测定, KBr 压片; $^1\text{H NMR}$ 和 $^{13}\text{C NMR}$ 使用 Varian UNITY-plus 400 核磁共振仪测定,以四甲基硅烷为内标; 质谱使用 HP GC/MS 5988 A 仪测定; 苦豆子 (*Sophora alopecuroides* L.) 购自内蒙古鄂克托前旗扶贫麻黄素厂。

1.2 苦豆子种子中生物碱的分离及鉴定: 苦豆子种子经高温水煮,浸出液参照文献^[5-8]方法经阳离子交换树脂提取总生物碱,然后按生物碱碱性的强弱不同及其盐的极性差异,在不同 pH 值条件下用不同的溶剂进行萃取,并结合柱层析进行分离。分离出 4 种纯的生物碱(A、B、C、D)及一混合物。所得生物碱纯品

经红外、核磁共振、质谱等光谱及理化常数测定均与文献值相符,分别确定为氧化苦参碱^[7,9]、氧化槐定碱^[7,9]、苦参碱^[9,10]、槐定碱^[9,10]; 混合物经 IR 及 NMR 初步分析为槐果碱与 lehmennine 的混合物。

1.3 lehmennine 的获得: 槐果碱和 lehmennine 混合物,采用萃取、制备型薄层色谱及柱层析等方法均未能很好地分离,说明这两种物质结构相似、极性相近。为了获得纯的 lehmennine,我们利用转移氢化的方法将槐果碱转化为苦参碱,增大两种生物碱的理化性质差异,然后再分离出 lehmennine^[11]。

取经石油醚重结晶的槐果碱和 lehmennine 混合物 0.7056 g (2.87 mmol/L) 溶于 28 mL 水中,滴加 83% 的水合肼 0.84 mL (14.34 mmol/L),加热至 60℃ 反应 8 h, TLC 检测反应在紫外下槐果碱点消失,碘显色可以看到未反应的 lehmennine 及生成的苦参碱。用二氯甲烷 (25 mL × 3) 萃取反应体系,合并有机相并用无水硫酸钠干燥; 将有机相蒸至近干后滴加石油醚有白色固体产生,过滤,并用石油醚重结晶,得白色结晶 0.315 g, mp 92℃ ~ 93.5℃,比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ$; 该生物碱易溶于氯仿、二氯甲烷、丙酮、乙醇和苯,微溶于石油醚。C₅H₂N₂O 元素分析 (% , 计算值): C 72.90 (73.17), H 9.15 (8.94), N 11.20 (11.38)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 2798, 2735 (反式喹诺里西啶), 1641 (内酰胺羰基), 3049, 700 (顺式双键); MS m/z (%): 246 (M⁺, 100), 245 (M⁺ - H, 55), 231 (2), 218 (10), 230 (52), 186 (8), 174 (6), 174 (8), 160 (20), 148 (21), 136 (20), 122 (23), 108 (28), 98 (23), 96 (71), 80 (37), 67 (57), 54 (34), 41 (95)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, TMS) δ 5.85 ~ 5.75 (2H, m, H-12, H-13), 4.45 ~ 4.43 (2H, m, H-17e, H-11e), 3.12 ~ 3.07 (1H, m, H-17a), 2.94 (2H, m, H-14a, H-14e), 2.14 ~ 1.40 (15H, m, 2H-2, 2H-3, 2H-

4, 2H-8, 2H-9, 2H-10, H-5, H-6, H-7); ^{13}C NMR (CDCl_3 , TMS) δ 166.16 (C-15), 123.66 (C-12), 122.65 (C-13), 64.08 (C-6), 57.85 (C-11), 57.45 (C-10), 57.37 (C-2), 44.47 (C-17), 41.73 (C-7), 35.91 (C-5), 31.92 (C-14), 27.85 (C-4), 26.85 (C-8), 21.33 (C-3), 21.11 (C-9)

2 结果和讨论

到目前为止,发现的苦参碱 D 环上脱氢的生物碱有 2 种: 13, 14 位脱氢为槐果碱,文献上已有报道; 12, 13 位脱氢为 lehmennine,最早由前苏联学者于 1975 年从苦参中分离得到^[12],并于 1981 年测定了 *N*-oxide lehmennine 的晶体结构^[13]见图 1 1986 年我国学者从苦豆子花期地上部分中也分离出 lehmennine^[8],而后未见从其他植物中分离得到 lehmennine 的报道

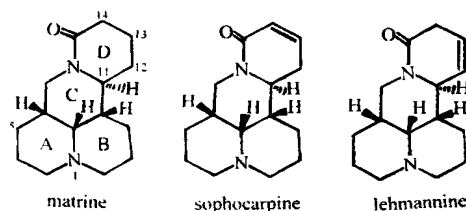


图 1 苦参碱、槐果碱和 lehmennine 的化学结构

我们在进行槐果碱转移氢化制备苦参碱的研究发现,在 60°C 下反应 8 h 后,对反应体系进行 TLC 检测无槐果碱的斑点,将该薄层板用碘显色时既可观察到未反应的 lehmennine 原料点和新生成的苦参碱的存在;在进行长时间的反应该原料点也不消失,而且位置无任何变化,说明在槐果碱中混有在该条件下不能氢化的物质。根据这两种生物碱结构上的差异,可以不同的条件下观察出两种生物碱的存在。由于槐果碱具有共轭双键结构,在紫外检测器 254 nm 下显色;而 lehmennine 在 254 nm 下不显色。在 60°C 下反应 8 h 后,槐果碱已全部被氢化,对反应体系进行 TLC 检测无槐果碱的斑点,将该薄层板用碘显色时即可观察到未反应的 lehmennine 和新生成的苦参碱的存在。

由于槐果碱和 lehmennine 的结构差异很小,在我们尝试的各种展开剂中 TLC 均显示出一个斑点。另外,反应前混合物的 ^1H NMR 谱图中,在 δ 6.44 和 δ 3.98 出现槐果碱的 H-13 和 H-11 的特征峰外,在 δ 5.82 处具有较大的多重峰,该峰为 lehmennine 的 12, 13 位两个烯氢被裂分的吸收峰;而且,反应并分离出纯的 lehmennine 后,该峰的化学位移及峰形均未改

变,说明 lehmennine 在反应条件下并未发生变化

从反应的机制上,转移氢化为顺式加氢,不同位置的双键可以在不同的反应条件下进行氢化^[14]。可能是由于 lehmennine 分子的空间立体构型造成 C_{12} 和 C_{13} 原子之间空间位阻较大,在我们还原槐果碱的条件下,其双键不能被氢化,见图 2

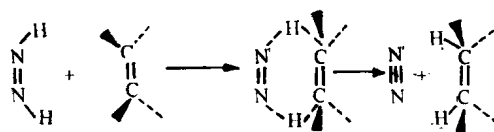
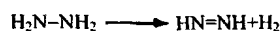


图 2 槐果碱转移氢化制备苦参碱的反应机制

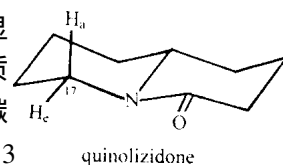
该化合物 IR 在 2 798, 2 735 cm^{-1} 处具有反式喹诺里西啶结构生物碱的特征吸收, 1 641 cm^{-1} 为内酰胺羰基的吸收峰, 3 049, 700 cm^{-1} 的吸收表明分子内具有顺式双键。

质谱分析表明该化合物的相对分子质量为 246 u; 对照苦参型生物碱的质谱该生物碱具有强峰 m/z 98, 96, 而缺乏 m/z 192, 162 峰, 表明双键不在 A 或 B 环上, 只能在 D 环上, 这是由于 D 环上双键的存在不利于 $\text{C}_{12}-\text{C}_{13}$ 的裂解的原因 m/z 177 峰的存在表明 $\text{C}_{11}-\text{C}_{12}$ 和 $\text{C}_{15}-\text{C}_{16}$ 键可同时断裂, 导致 D 环的开环, 因此双键不在 Δ^{11} 位^[9]; 与文献中槐果碱的质谱比较^[7], 该化合物中存在的 m/z 203 和 m/z 204 强峰, 是 Δ^{12} 双键激活 $\text{C}_{14}-\text{C}_{15}$ 键容易断裂的结果^[9]。

^1H NMR 在 δ 5.82 处显示 2 个烯氢质子, 并结合质谱分析表明分子中的碳碳双键只能在 D 环的 12, 13 位上。对照文献中苦参碱图 3 guinolizidone 的空间构型

氧化苦参碱、槐定碱等反式喹诺里西啶类生物碱内喹诺里西酮 (quinolizidone) 结构中 C_{17} 上的 2 个氢 H_e (δ 4.88~ 4.35) 和 H_a (δ 3.00~ 2.22) 一般相差 1 以上^[15]; δ 4.43 和 δ 3.07 的多重峰可以分别归属为 lehmennine 的 17- H_e 和 17- H_a 的吸收峰, 这是由于 17-H 与酰胺键之间的二面角很小, 2 个氢原子与酰胺键之间的二面角相差很大的原因。同时, 由于 Δ^{12} 双键的影响, $\text{C}_{11}-\text{H}$ 的化学位移与苦参碱的 $\text{C}_{11}-\text{H}$ 相比, 也向低场位移了 δ 0.6, 与 $\text{C}_{17}-\text{H}_e$ 的吸收峰重叠在一起; 位于 δ 2.2~ 2.6 的 14- H_a 和 14- H_e 也向低场移动, 在 δ 2.94 出现了一单峰。

^{13}C NMR 光谱进一步证明了该生物碱中双键的存在, 由于 $\text{C}_{12}-\text{C}_{13}$ 间双键的影响, C_{12} 和 C_{13} 的 δ 值与苦



quinolizidone

图 3 guinolizidone 的空间构型

参碱相比从 δ53. 20和 δ32. 86分别移到了 δ57. 85和 δ31. 92^[9]。

分离得到的 lehmannine以乙醇为溶剂,在 Pd/C催化下常温常压下通入氢气 1 h,定量氢化后的产物经熔点 MS, NMR, IR确定为苦参碱,进一步证明了从苦豆子种子中分得得到的为 lehmannine

参考文献:

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科技出版社, 1997.

[2] 李雪梅, 李兰珍, 陈绍励, 等. 槐果碱对动物肿瘤的抑制作用[J]. 中国药理学报, 1984, 5(2): 125-129.

[3] 尚红生, 赵娟, 陈慰峰, 等. 苦参碱对巨噬细胞抑制 p815肿瘤细胞增殖效果的影响[J]. 北京医科大学学报, 1986, 18(2): 127-130.

[4] 谭焕然, 张宝恒. 苦参碱抗炎作用的实验研究[J]. 中西医结合杂志, 1985, 5(2): 108-110.

[5] 杜保民, 李家实. 苦豆根生物碱的研究[J]. 西北药学杂志, 1989, 4(2): 15-16.

[6] 赵博光. 苦豆草生物碱的研究[J]. 药学报, 1980, 15(3): 182.

[7] 张兰珍, 李家实等. 苦豆子种子生物碱成分研究[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(12): 740-743.

[8] 王忠效, 杜盐平, 李益圩, 等. 苦豆子中 lehmannine生物碱的鉴定[J]. 中草药, 1986, 17(6): 44.

[9] 濮全龙, 李益圩, 杨洁, 等. 苦豆子生物碱的质谱研究[J]. 药学报, 1987, 22(6): 438-444.

[10] 阎玉凝, 王秀坤, 李家实, 等. 白刺花的花中生物碱成分研究[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(4): 232-233.

[11] 元英进, 刘斌, 李金亮. 槐果碱转移氢化法制备苦参碱. 中国专利申请号: 00118510. 11.

[12] Kushmuradov Y K, Aslanov K A, Kuchlarov S. Alkaloids of ammothamnus lehmanni, structure of lehmannine [J]. Khim Priir Soedin. 1975, 11(3): 377-380.

[13] Ibragimov B T, Talipov S A, Kushmuradov Y K, et al. Structure of lehmannine N-oxide [J]. Khim Priir Soedin, 1981, 17(6): 757-763.

[14] Nozaki H, Simokawa Y, Mori T, et al. Diimide reduction of 12-membered cyclic olefins [J]. Can J Chem, 1996, 44: 2921-2925.

[15] Akiru U, Kunio M, Seigo F, et al. Studies on lupin alkaloids VI. Isolation and structure of (+)-isomatrine [J]. Chem Pharm Bull, 1975, 23: 2560-2566.

醉鱼草化学成分的研究

陆江海¹, 黄勤安², 赵玉英^{*1}, 乔梁¹, 方怡鸥¹

(1. 北京大学药学院, 北京 100083; 2. 安徽皖南医学院, 安徽 芜湖 241001)

摘要: 目的 研究醉鱼草的化学成分。方法 利用硅胶色谱柱层析进行分离纯化, 通过理化方法及光谱分析鉴定其化学结构。结果 从其全草的乙醇提取物中分得 10 个化合物, 分别鉴定为 α-蒎烯醇 (I)、豆甾醇 (II)、β-谷甾醇 (III)、熊果酸 (IV)、齐墩果酸 (V)、二萜类化合物 phenanthrene (VI)、二十四烷酸-α-单甘油酯 (VII)、二十九烷 (VIII)、蒙花苷 (IX) 和 6-O-香草酰筋骨草苷 (X)。结论 这些化合物均为首次从该植物中分得。

关键词: 醉鱼草; 蒙花苷; 6-O-香草酰筋骨草苷

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)04-0296-03

Studies on chemical constituents of *Buddleja lindleyana*

LU Jiang-hai¹, HUANG Qin-an², ZHAO Yu-ying¹, QIAO Liang¹, FANG Yi-ou¹

(1. College of Pharmacy, Beijing University of Medical Sciences, Beijing 100083, China; 2. Wannan Medical College in Anhui Province, Wuhu Anhui 241001, China)

Abstract **Object** To study the chemical constituents of *Buddleja lindleyana* Fort. **Methods** The constituents were isolated and purified by various chromatographic methods and structurally identified by physico-chemical properties and spectral analysis. **Results** 10 compounds were obtained as α-pinasterol (I), stigmasterol (II), β-sitosterol (III), ursolic acid (IV), oleanolic acid (V), phenanthrene (VI), glycerol mono tetracosanoate (VII), nonacosane (VIII), acaciin (IX) and 6-O-vanilloyl-ajugol (X). **Conclusion** All these compounds were obtained from this plant for the first time.

Key words *Budleja lindleyana* Fort.; acaciin; 6-O-vanilloyl-ajugol

醉鱼草 *Buddleja lindleyana* Fort. 为马钱科醉鱼草属植物, 药用全草, 醉鱼草属植物分布于南美

洲、亚洲及非洲南部的热带、亚热带地区, 共有约 100 种, 我国有 50 余种, 分布于全国各地并以西南

* 收稿日期: 2000-05-26
作者简介: 陆江海 (1969-), 上海奉贤人, 工程师、硕士。1995 年中山大学化学系硕士毕业, 现在北京大学药学院天然药化系攻读博士学位。研究方向: 天然产物化学成分和生物活性研究。通讯地址: 北京大学药学院植化室 (邮编: 100083) Tel: 010-62091592
* 通讯联系人