

狭序唐松草中双苳基异喹啉生物碱成分的研究

陈四保, 高光耀, 陈士林, 王立为, 肖培根

(中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094)

摘要:目的 研究毛茛科唐松草属植物狭序唐松草 *Thalictrum atriplex* 中双苳基异喹啉生物碱成分。方法 采用硅胶和氧化铝柱色谱, 葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 柱分离纯化得到化合物, 并通过理化常数测定和光谱分析鉴定化学结构。结果 从狭序唐松草根中分离得到 5 个双苳基异喹啉生物碱化合物, 根据光谱和理化数据分析, 鉴定 5 个化合物分别为: 去氢大叶唐松草任(dehydrothalifaberine, I)、高原唐松草亭(thalifarentine, II)、大叶唐松草任(thalifaberine, III)、唐松草亭(thalistine, IV)、唐松草西宾(thaliracebine, V)。结论 所有化合物均为首次从该植物中分离得到。

关键词: 毛茛科; 狭序唐松草; 双苳基异喹啉生物碱

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)04-0487-04

Bisbenzylisoquinoline alkaloids from roots of *Thalictrum atriplex*

CHEN Si-bao, GAO Guang-yao, CHEN Shi-lin, WANG Li-wei, XIAO Pei-gen

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100094, China)

Abstract: **Objective** To investigate bisbenzylisoquinoline alkaloids from the roots of *Thalictrum atriplex*. **Methods** Isolation and purification of the chemical compounds were carried out on silica gel, aluminium oxide, and Sephadex LH-20 columns. The structures of these constituents were elucidated by physicochemical constants and spectral analysis. **Results** Five bisbenzylisoquinoline alkaloids were isolated from the aerial part of *T. atriplex* and determined as dehydrothalifaberine (I), thalifarentine (II), thalifaberine (III), thalistine (IV), and thaliracebine (V). **Conclusion** All the compounds are isolated from the plant for the first time.

Key words: Ranunculaceae; *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep.; bisbenzylisoquinoline alkaloid

毛茛科唐松草属植物由于富含生理活性成分, 而被广泛应用于传统和民间医学; 是我国民间草药“马尾连”的主要植物资源, 有 10 余种该属植物的根在民间用于治疗痢疾、肠炎等消化系统疾病^[1,2]。该属植物的主要活性成分为苳基异喹啉生物碱, 由于这类生物碱大多数具有多种显著的药理活性, 所以该属植物的化学成分一直是研究的热点, 迄今为止, 从该属植物中分到 250 多个该类化合物^[3]。双苳基异喹啉生物碱(bisbenzylisoquinoline alkaloids)是一类在植物界分布局限、结构类型多样、生理活性广泛的天然二聚生物碱, 广泛分布于唐松草属植物中, 近年研究表明, 这类化合物在抗疟、抗癌、治疗心血管病等方面具有明显的作用, 是开发这类新药的潜在先导化合物。为寻找新的天然药物资源, 笔者对该属植物狭序唐松草 *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep. 化学成分进行了系统研究, 曾报道了其地

上部分的黄酮类和简单生物碱^[4~6]。在对该植物根的进一步化学成分研究中, 分离得到 5 个双苳基异喹啉生物碱成分, 通过其光谱数据和理化常数, 鉴定该 5 个化合物分别为去氢大叶唐松草任(I)、高原唐松草亭(II)、大叶唐松草任(III)、唐松草亭(IV)、唐松草西宾(V)(图 1)。所有化合物均为首次从该植物中分离得到。

1 材料和仪器

实验材料采自四川省阿坝州马尔康, 标本经中国科学院植物研究所王文采院士鉴定为狭序唐松草 *T. triplex* Finet et Gagnep.

Fisher—Johns 熔点测定仪(未校正), Philips PYE Unicam Pu 8800 紫外光谱仪, Pekin—Elmer 983 G 型红外光谱仪, KBr 压片, KYKY—2SP—50 型和 ZAB—HS 型质谱仪, Bruker AM—500 型核磁共振仪(TMS 内标)。柱色谱硅胶及薄层色谱硅胶为

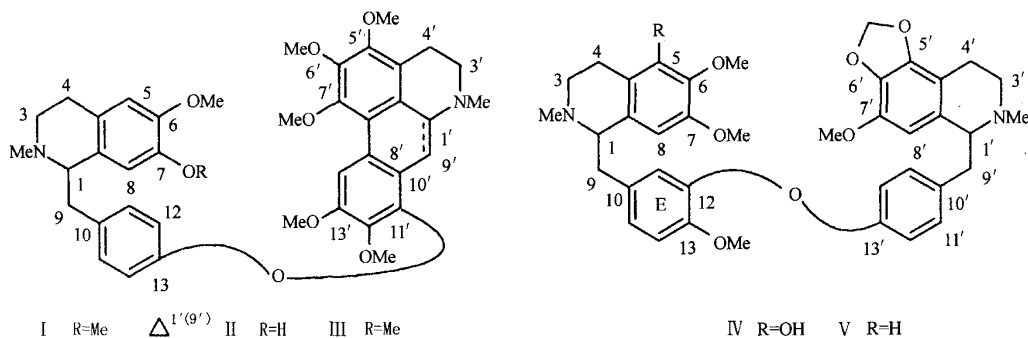


图 1 化合物 I ~ V 的结构

Fig. 1 Structures of compounds I - V

青岛海洋化工厂生产,聚酰胺为湖南澧县一中试剂厂生产,色谱用氧化铝为上海五四试剂厂产品,Sephadex LH-20 为 Pharmacia 公司产品。

2 提取和分离

狭序唐松草干燥根 4 kg,粉碎,95%及 70%工业乙醇分别提取 2 次,每次 2 h,合并提取液回收乙醇后,得浸膏 900 g,浸膏用 4 倍水溶解后依次用石油醚、乙醚、氯仿、醋酸乙酯和正丁醇萃取。氯仿萃取液减压浓缩,得浸膏 53 g,进行硅胶柱色谱,氯仿-甲醇梯度洗脱,每 500 mL 为一份额,收集 67 份;TLC 检查,相同流份合并,得到 A 部分(28~36 份)、B 部分(46~57)和 C 部分(58~67);A 部分进行硅胶 H 柱色谱,醋酸乙酯-甲醇(9:1)洗脱,得到化合物 I (50 mg);B 部分进行硅胶 H 柱色谱,醋酸乙酯-甲醇(9:1)洗脱,收集 41 份,每份 100 mL,第 17~20 份,36~41 份,分别合并,并分别通过氧化铝,Sephadex LH-20 柱纯化,甲醇洗脱,分别得到化合物 II (160 mg)、III (50 mg);C 部分进行硅胶 H 柱色谱,醋酸乙酯-甲醇(8:1)洗脱,收集 26 份,每份 100 mL,第 14~20 份,23~26 份,分别合并,并分别通过氧化铝,Sephadex LH-20 柱纯化,甲醇洗脱,分别得到化合物 IV (150 mg)、V (100 mg)。

3 鉴定

化合物 I ~ IV 对 dragendorff 试剂都呈阳性反应,说明为生物碱。红外和紫外光谱都显示了苄基异喹啉生物碱的特性,紫外光谱都在 240、250、340 nm 左右有吸收。EI-MS 都显示很弱的分子离子峰,表现了双苄基异喹啉生物碱的特点,通过 FAB-MS 获得各化合物的相对分子质量。氢谱给出 3 类质子信号,甲氧基质子,芳环质子和喹啉环上的饱和质子信号,碳谱给出相应的碳信号。芳环上各甲氧基通过 NOE 实验得以归属,结合对照已知化合物的光谱数据,各个化合物的化学结构得以鉴定,并对各个碳谱

和氢谱数据进行了详细的归属。

化合物 I:淡黄色针状结晶(丙酮),mp 135~136 °C,分子式 $C_{41}H_{46}O_8N_2$;UV λ_{max}^{MeOH} nm:254,268,332,386。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} :2 960,2 840,1 618,1 508,1 465,1 425,1 400,1 340,1 320,1 265,1 220,1 170,1 140,1 100,1 080,1 020;FAB-MS m/z :695($M^+ + 1,30$),206(100),185(86); 1H -NMR 数据见表 1 和 2,对照文献[7],鉴定化合物 I 为去氢大叶唐松草。

化合物 II:白色无定形粉末(石油醚-丙酮),mp 90~93 °C,分子式 $C_{40}H_{46}O_8N_2$;UV λ_{max}^{MeOH} nm:222,280,310。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} :3 440,2 960,2 850,1 610,1 510,1 465,1 420,1 380,1 345,1 280,1 220,1 100,1 050,1 010;FAB-MS m/z :683($M^+ + 1,40$),192(100),185(10); 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 数据见表 1 和 2,对照文献[8],鉴定化合物 II 为高原唐松草。

化合物 III:白色无定形粉末(石油醚-丙酮),mp 73~75 °C,分子式 $C_{41}H_{48}O_8N_2$;UV λ_{max}^{MeOH} nm:214,278,306。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} :2 960,2 840,2 800,1 616,1 510,1 470,1 380,1 345,1 260,1 220,1 130,1 170,1 180,1 010;FAB-MS m/z :697($M^+ + 1,56$),207(13),206(100),185(8); 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 数据见表 1 和 2,对照文献[7],鉴定化合物 III 为大叶唐松草。

化合物 IV:白色无定形粉末(石油醚-丙酮),mp 68~70 °C,分子式 $C_{39}H_{44}O_8N_2$;UV λ_{max}^{MeOH} nm:210,280。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} :3 440,2 960,1 616,1 500,1 440,1 275,1 230,1 040,830;EI-MS m/z :667($M^+ - 1,5$),430,220(100),207(13),222(98),206,161; 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 数据见表 1 和 2,对照文献[9],鉴定化合物 IV 为唐松草。

表 1 化合物 I ~ V 的 ¹H-NMR 数据 (CDCl₃, 500 Hz), J(Hz)

Table 1 ¹H-NMR data of compounds I - V (CDCl₃, 500 Hz), J(Hz)

氢	I	II	III	IV	V
1	3.65 m	3.60 m	3.57 m	4.10 m	3.92 m
3	2.38~3.10 m	2.40~3.10 m	2.80 m	2.95~3.20 m	2.90~3.00 m
4	2.50 m	2.40 m	2.20 m	2.50 m	2.60 m
5	6.52 s	6.49 s	6.56 s		6.51 s
8	5.92 s	6.04 s	5.81 s	5.78 s	6.01 s
9	3.10~3.3 m	2.90 m	2.76 m		
11	6.83 dd (8.6,2.5)	6.76 dd (8.6,2.5)	6.58 dd (8.5,2.5)	6.66 d (2.0)	6.68 d (2.0)
12	6.94 dd (8.6,2.5)	6.97 dd (8.6,2.5)	6.96 dd (8.5,2.5)		
14	6.94 dd (8.6,2.5)	6.97 dd (8.6,2.5)	6.96 dd (8.5,2.5)	6.60 d (8.5)	6.84 d (8.4)
15	6.83 dd (8.6,2.5)	6.67 dd (8.6,2.5)	6.58 dd (8.5,2.5)	6.76 dd (8.6,2.0)	6.86 dd (8.6,1.7)
1'		4.00 m	3.92 m	4.10 m	3.90 m
3'	2.95 m	2.70 m	2.74 m	2.95~3.20 m	2.90~3.00 m
4'	2.85 m	2.60 m	2.58 m	2.82 m	2.85 m
8'				2.81 s	5.67 s
9'	6.75 s	2.72 m	2.85 m	2.70 m	2.70 m
11'				6.72 dd (8.8,2.0)	6.75 dd (8.4,1.7)
12'				7.00 dd (8.8,2.0)	6.97 dd (8.4,1.7)
14'	8.99 s	7.89 s	7.87 s	7.00 dd (8.8,2.0)	6.97 dd (8.4,1.7)
15'				6.72 dd (8.8,2.0)	6.75 dd (8.4,1.7)
2-NMe	2.52 s	2.48 s	2.72 s	2.51 s	2.52 s
6-OMe	3.79 s	3.78 s	3.81 s	3.79 s	3.79 s
7-OMe	3.42 s		3.49 s	3.64 s	3.57 s
13-OMe				3.79 s	3.77 s
2'-NMe	2.88 s	2.32 s	2.35 s	2.47 s	2.52 s
5'-NMe	3.94 s	3.89 s	3.87 s		
6'-NMe	4.07 s	3.95 s	3.90 s		
7'-NMe	3.99 s	3.78 s	3.76 s	3.61 s	3.58 s
-OCH ₂ O-				5.92 s	5.92 s
12'-OMe	3.89 s	3.81 s	3.77 s		
13'-OMe	4.03 s	3.92 s	3.93 s		

表 2 化合物 I ~ V 的 ¹³C-NMR 数据 (CDCl₃, 500 Hz)

Table 2 ¹³C-NMR data of compounds I - V (CDCl₃, 500 Hz)

碳	I	II	III	IV	V	碳	I	II	III	IV	V
1	65.0	62.3	62.3	65.0	63.8	6'	148.0	147.1	147.0	133.2	133.8
1a	125.7	128.3	126.7	130.2	129.2	7'	149.3	147.6	147.6	143.5	142.7
3	46.9	44.4	44.3	45.1	44.4	8'	121.5	120.5	120.5	108.3	110.6
4	25.8	22.9	22.9	19.5	20.1	9'	96.3	24.4	24.0	40.2	39.2
4a	124.1	127.0	125.3	125.5	125.3	10'	121.0	120.0	120.5	135.5	135.5
5	111.2	111.5	108.6	147.0	110.2	11'	141.6	138.6	138.5	131.5	132.0
6	146.1	142.6	143.7	137.8	136.2	12'	141.0	140.8	142.1	116.6	117.2
7	147.2	142.9	144.7	142.5	143.3	13'	145.9	142.4	142.5	158.1	157.4
8	111.2	108.3	108.6	107.0	108.8	14'	106.4	106.5	106.6	116.6	116.4
9	42.7	37.7	37.8	40.2	39.1	15'	121.8	122.5	123.3	131.5	131.5
10	133.0	130.5	130.6	132.5	130.8	2-NMe	40.4	39.9	40.0	41.0	40.2
11	115.2	112.4	112.2	113.4	112.2	6-OMe	60.5	57.7	57.7	57.4	58.0
12	130.8	128.0	128.2	146.2	146.5	7-OMe	56.0		53.6	56.2	56.4
13	157.4	154.4	154.5	149.8	148.9	13-OMe				57.1	57.6
14	130.8	128.0	128.2	124.2	124.5	2'-NMe	40.5	40.9	41.2	41.0	41.4
15	115.2	112.4	112.2	125.1	125.1	5'-OMe	60.9	58.1	58.1		
1'	142.2	59.6	59.8	64.1	62.3	6'-OMe	61.3	58.2	58.3		
1a'	129.3	125.3	128.6	133.4	131.9	7'-OMe	60.8	58.3	58.3	56.2	56.8
3'	49.8	50.2	50.2	45.2	46.2	-OCH ₂ O-				101.6	102.0
4'	24.2	20.7	21.1	19.0	20.6	12'-OMe	55.5	53.2	53.0		
4a'	120.9	119.6	119.6	123.0	122.0	13'-OMe	55.7	53.6	53.1		
5'	150.4	149.2	149.2	146.0	147.8						

化合物 V: 白色无定形粉末(石油醚-丙酮), mp 50~53 °C, 分子式 $C_{39}H_{44}O_7N_2$; UV λ_{max}^{MeOH} nm: 208, 230, 276. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2 950, 2 840, 1 610, 1 590, 1 510, 1 465, 1 430, 1 380, 1 320, 1 230, 1 195, 1 170, 1 130, 1 030, 830; EI-MS m/z : 651($M^+ - 1$, 7), 430(11), 220(100), 205(98), 190(14), 161(5); 1H -NMR、 ^{13}C -NMR 数据见表 1 和 2, 对照文献 [10], 鉴定化合物 V 为唐松草西宾。

References:

- [1] Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae, Agendae Academiae Sinicae Edita. *Flora Reipublicae Popularis Sinicae* (中国植物志) [M]. Tomus 27. Beijing: Science Press, 1979.
- [2] Wu Z Y. *Compendium of New China (Xinhua) Herbal*. (新华本草纲要) [M]. Vol 1. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1990.
- [3] Chen S B, Chen S L, Xiao P G. Ethnopharmacological investigations on *Thalictrum* plants in China [J]. *J Asia Nat Prod Res*, 2003, 34(7): 661-663.
- [4] Gao G Y, Wang L W, Chen S B, et al. Studies on chemical constituents of *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep. (1) [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1999, 34(3): 157-159.
- [5] Gao G Y, Chen S B, Wang L W, et al. Studies on chemical constituents of *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep. (3) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(5): 324-326.
- [6] Gao G Y, Chen S B, Wang L W, et al. A new flavonoid from the aerial part of *Thalictrum atriplex* [J]. *Fitoterapia*, 2000, 71(6): 627.
- [7] Wagner H, Lin L Z, Seligmann O. New gimeric aporphinebenzylisoquinoline alkaloids from *Thalictrum faberi* [J]. *Tetrahedron*, 1984, 40(11): 2133-2139.
- [8] Hussain S F, Freyer A J, Guinaudue H, et al. Seven new aporphine-benzyl isoquinoline alkaloids from *Thalictrum cultatum* [J]. *J Nat Prod*, 1986, 49(3): 494-499.
- [9] Schiff P L J. Bisbenzylisoquinoline alkaloids [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(3): 645-649.
- [10] Liao W T, Beal J L, Wu W N, et al. Alkaloids of *Thalictrum* XXVI. New hypotensive and other alkaloids from *Thalictrum minus* Race B. [J]. *J Nat Prod*, 1978, 41(3): 257-270.

东北鹤虱中一个具有抗菌活性的新喹酮类生物碱

张韶瑜¹, 孟 林¹, 高文远², 贾 伟³, 段宏泉⁴*

(1. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 2. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072;
3. 上海交通大学药学院, 上海 200030; 4. 天津医科大学药学院, 天津 300070)

摘要:目的 对东北鹤虱的化学成分进行分离和结构鉴定并进行抗菌活性测定。方法 通过硅胶柱色谱、凝胶柱色谱等分离方法从东北鹤虱的 BuOH 提取物中分离得到一个新喹酮类化合物, 以有机波谱方法 (1H -NMR、 ^{13}C -NMR、2D-NMR、HR-MS、UV 和 IR 等) 进行结构鉴定, 并以纸片琼脂扩散法进行抗菌活性测定。结果 从东北鹤虱中分离出一个新喹酮类生物碱, 鉴定为 8-甲氧基-4-喹酮-2-羧酸, 并对铜绿假单胞菌、肠致病性大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及表皮葡萄球菌具有抗菌活性。结论 该化合物为一新化合物, 并具有抗菌活性。

关键词: 东北鹤虱; 核磁共振波谱; 喹酮; 抗菌活性

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2005)04-0490-03

A new quinolone alkaloid with antibacterial activity from *Lappula echinata*

ZHANG Shao-yu¹, MENG Lin¹, GAO Wen-yuan², JIA Wei³, DUAN Hong-quan⁴

(1. College of Basic Medical Science, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. The College of Pharmaceutical Science and Biotechnology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 3. College of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 4. College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract: Objective To investigate the chemical constituents of *Lappula echinata* and determine the antibacterial activity. **Methods** A new quinolone alkaloid was isolated from the BuOH extract of *L. echinata* by silica gel column chromatography and gel column chromatography. Its structure was identified by 1H -NMR, ^{13}C -NMR, 2D-NMR, HR-MS, UV, and IR spectral data analysis. Its antibacterial activity was

收稿日期: 2004-10-19

基金项目: 天津医科大学科研基金资助 (03520026)

* 通讯作者 Tel: (022) 23542838 Fax: (022) 23528891 E-mail: duanhq@tjmu.edu.cn