

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 cultum* [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

determined by KB method. **Results** A new quinolone alkaloid named 8-methoxy-4-quinolone-2-carboxylic acid was isolated from *L. echinata* and was found to have antibacterial activity on *Pseudomonas pyocyanea* ATCC 27853, EPEC O111, pneumobacillus and *Staphylococcus epidermidis*. **Conclusion** This is a new compound with antibacterial activity.

Key words: *Lappula echinata* Gilib.; NMR spectrum; quinolone; antibacterial activity

东北鹤虱为紫草科植物东北鹤虱 *Lappula echinata* Gilib. 的果实,盛产于我国华北、东北等地区。其性味苦、辛、平,入脾、胃、肝三经,具有驱虫^[1]、抗炎^[2]、抗腹泻^[3]的作用,前期实验已证明,东北鹤虱提取物具有平滑肌松弛作用^[4],但以往文献对其化学成分研究的报道甚少。本实验对东北鹤虱果实的化学成分进行分离鉴定,从中分离得到一个新喹啉酮类生物碱,并发现此化合物具有一定的抗菌活性。

1 化学成分分析

1.1 仪器和材料:布鲁克 AVANCE 300 核磁共振波谱仪;布鲁克 APEX III 7.0 TESLA 高分辨质谱仪;VG ZAB-HS 低分辨质谱仪;UVProbe-2450 紫外可见分光光度仪;FTS3000 红外光谱仪。CC 和 TLC 用硅胶均为青岛海洋化工厂生产;其余分离有机溶剂均为分析纯。东北鹤虱药材于 2001 年采于内蒙,由天津医科大学药学院植化教研室鉴定。

1.2 提取与分离纯化:将东北鹤虱药材 7.5 kg 粉碎,以石油醚脱脂,再以 95%乙醇 50℃温浸提取。减压回收溶剂,得浸膏 0.6 kg。依次用醋酸乙酯和正丁醇进行萃取,将各部分萃取物减压浓缩后,得醋酸乙酯提取物 360.5 g,正丁醇提取物 20.3 g。将正丁醇提取物(20.3 g)进行硅胶柱色谱分离,依次以氯仿-甲醇-甲酸(1%水), (18:1:0.3→18:2:0.3→18:3:0.5)进行梯度洗脱,得到 8 个组分。其中第 2 组分再以硅胶柱色谱和 Sephadex LH-20 分离纯化,得一淡黄色化合物 I (28 mg)。

1.3 化合物 I 的结构解析:高分辨傅里叶变换质谱表明其相对分子质量为 220.060 7,计算其分子式为 $C_{11}H_9NO_4$ 。紫外光谱显示两个最大吸收峰(237 和 335 nm),提示存在多取代芳香环的结构。红外光谱显示该化合物存在羟基和羰基取代基团(3 358 和 1 719 cm^{-1})。I 的氢谱显示 1 个甲氧基和 4 个芳香基团上的亚甲基氢质子,其中 3 个氢的偶合类型及偶合常数表明有 1 个 1,2,3 取代苯环的存在。其碳谱显示 1 个甲氧基、4 个亚甲基碳原子、2 个羰基碳和 4 个双键上的季碳原子。以上波谱数据说明化合物 I 为具有芳香结构的生物碱,初步推断为喹啉酮类生物碱。据文献检索,化合物 I 与文献报道的

ephedralone (7-methoxy-4-quinolone-2-carboxylic acid) 的结构类似^[5],其碳谱数据也较接近。为了进一步鉴定该化合物的结构,测定了二维核磁共振谱。

在化合物 I 的 HMBC 相关谱中,5 位的氢与 7 位碳、9 位碳和 4 位羰基碳有相关峰信号,7 位氢与 5 位碳、8 位碳和 9 位碳呈现相关性,进一步证明苯环的结构;另一方面,3 位氢与 10 位碳、2 位碳和羧酸上的羰基碳有相关峰信号,说明羧酸基团连接在 C-2 位(图 1)。由分子式得知化合物 I 的不饱和度为 8,去除一个苯环、2 个羰基碳和一个双键,还剩一个不饱和度,说明余下的 >NH 与 C-2 和 C-9 位形成环,构成喹啉酮类生物碱的骨架结构。

化合物 I 的 NOESY 相关谱显示 7 位氢与甲氧基呈现 NOE 相关性,表明甲氧基连接在 C-8 位。因此,化合物 I 的结构被指定为 8-甲氧基-4-喹啉酮-2-羧酸,其化学结构和二维核磁共振波谱数据见图 1。

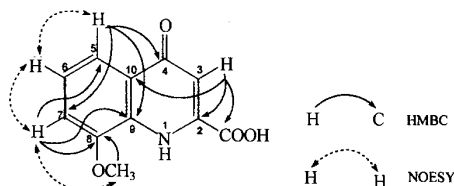


图 1 化合物 I 的 2D-NMR 光谱数据

Fig. 1 2D-NMR spectral data for compound I

1.4 化合物 I 的实验数据:淡黄色粉末。UV λ_{max}^{MeOH} nm (lg ϵ): 335 (2.48), 237 (2.53)。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3 358, 2 955, 2 923, 2 852, 1 719, 1 583, 1 524, 1 475, 1 367, 1 231, 1 074, 891。EI-MS m/z : 219 (M^+) (79), 173 (100), 158 (32), 71 (46), 57 (82), 43 (71)。HR-FTMS m/z : 220.060 7 ($M + H$)⁺, $C_{11}H_9NO_4$, 计算值 220.060 4。¹H-NMR (Py- d_5) δ : 8.31 (1H, dd, $J=8.3, 0.8$ Hz, H-5), 7.59 (1H, s, H-3), 7.28 (1H, brt, $J=8.1$ Hz, H-6), 7.04 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-7), 3.74 (1H, s, OCH₃)。 ¹³C-NMR (Py- d_5) δ : 179.8 (C-4), 166.5 (COOH), 149.4 (C-8), 141.0 (C-2), 131.4 (C-9), 128.0 (C-10), 124.0 (C-6), 117.9 (C-5), 111.8 (C-7), 111.5 (C-3), 56.5 (OCH₃)。鉴定化合物 I 为 8-甲氧基-4-喹啉酮-2-羧酸。

2 抗菌活性研究

采用纸片琼脂扩散法定性化合物 I 的抑菌活性^[6],把 7 种指示菌(包括革兰氏阳性菌和阴性菌)用混菌法制成营养琼脂平板,将含待测药物的滤纸

片(已灭菌)置于平板上,37℃ 恒温培养,24 h 后检测抑菌圈的大小,如果化合物有抑菌活性,则滤纸片周围的细菌不能生长,在滤纸上周围产生抑菌圈。化合物 I 的抑菌活性结果见表 1。

表 1 化合物 I 对不同菌种的抑制活性

Table 1 Antibacterial activity of Compound I to different bacteria

药 物	金黄色葡萄球菌 ATCC25923		大肠埃希菌 ATCC25922		铜绿假单胞菌 ATCC27853		肠致病性大肠 埃希菌 O111		肺炎克雷伯菌		粘质沙雷菌		表皮葡萄球菌	
	抑菌圈直 径/mm	结论	抑菌圈直 径/mm	结论	抑菌圈直 径/mm	结论	抑菌圈直 径/mm	结论	抑菌圈直 径/mm	结论	抑菌圈直 径/mm	结论	抑菌圈直 径/mm	结论
化合物 I ^a	—	耐药	—	耐药	8.0	敏感	9.0	敏感	8.5	敏感	—	耐药	8.0	敏感
环丙沙星 ^b	18	敏感	19	敏感	17	敏感	18	敏感	19	敏感	17	敏感	20	敏感

a-2 mg/mL,样品未完全溶解;b-1.28 mg/mL

a-2 mg/mL, sample did not dissolve completely in test solution; b-1.28 mg/mL

3 讨论

经民间调查发现,东北鹤虱为我国内蒙古一带用于治疗腹泻的一种有效的民间药物,尤其对慢性、顽固性腹泻疗效甚佳。由大量前期实验已证实,其提取物具有显著抑制家兔回肠平滑肌收缩作用^[4],这一作用为东北鹤虱抗腹泻作用的理论依据之一。

本实验对东北鹤虱的化学成分进行了进一步的分析,并通过结构解析得到一个新喹啉类生物碱,经比较发现此化合物与抗菌药物喹诺酮具有相似的分子结构,为此进一步对此化合物进行了抗菌活性测定。结果表明,此化合物对革兰氏阳性菌和阴性菌均具有一定的抑菌活性。导致腹泻的因素有多种,其中致病菌或肠道菌群失调所致的腹泻在各种原因所致的腹泻中占有相当大的比例,本实验结果提示,东北鹤虱的抗菌作用有可能成为其治疗腹泻的又一理论基础,从而为进一步探讨东北鹤虱的抗腹泻机制拓

宽了思路。

References:

- [1] Ran X D. *Comprehensive Lexicon of Chinese Materia Medica* (中华药海) [M]. Harebin: Harebin Publishing House, 1987.
- [2] Wang X C, Pei Y H, Li R, et al. Study on the antibacterial active parts of *Lappula echinata* Gilib [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1986, 21(3): 183-186.
- [3] Meng L, Gao W Z, Liu Y Z, et al. Effects of *Lappula echinata* Gilib. on diarrhea [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中国医药学报), 1997, 15: 477-479.
- [4] Meng L, Yin Y Q, Gao J H, et al. Effects of coumarin from LEG on contractivity in isolated rabbit ileum [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(3): 241-243.
- [5] Nawwar M A, Barakat H H, Buddrus J, et al. Alkaloidal, lignan and phenolic constituents of *Ephedra alata* [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24(4): 878-879.
- [6] Xu S Y, Bian R L. *Methodology in Pharmacological Experiments* (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991.

许树化学成分研究

南海函,张 偲*,吴 军

(中国科学院南海海洋研究所 广东省海洋药物重点实验室,广东 广州 510301)

摘 要:目的 研究许树 *Clerodendrum inerme* 的化学成分。方法 利用硅胶柱色谱进行分离和纯化,通过光谱分析鉴定结构。结果 分离到 8 个化合物,鉴定为木栓酮(friedelin, I)、甾甾醇(stigmasterol, II)、白桦酸(betulinic acid, III)、金合欢素(acacetin, IV)、丁香酸(syringic acid, V)、对甲氧基苯甲酸(VI)、芹菜素(apigenin, VII)和胡萝卜苷(daucosterol, VIII)。结论 化合物 II、III、V、VI、VIII 为首次从该植物中分离得到。

关键词:许树;化学成分;结构鉴定

中图分类号:R284.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2005)04-0492-03

收稿日期:2004-08-16

基金项目:中国科学院知识创新工程项目(KZCX3-SW-216);国家基础研究重大项目前期研究专项项目(2001CCA04700)

* 通讯作者 E-mail: zhsimd@scsio. ac. cn