

多棘蜈蚣化学成分的研究 (I)

付银丹^{1,2}, 李振麟², 濮社班^{1*}, 钱士辉^{2*}

1. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

2. 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028

摘要: 目的 研究多棘蜈蚣 *Scolopendra multidens* 的化学成分。方法 采用硅胶柱色谱、反相柱色谱、Sephadex LH-20 柱色谱、中低压制备色谱、制备 HPLC 等方法进行分离纯化, 并根据理化性质和波谱数据鉴定化合物结构。结果 从多棘蜈蚣乙醇冷浸提取物中分离得到了 10 个化合物, 分别鉴定为尿嘧啶 (1)、7, 8-二甲基异咯嗪 (2)、吲哚-3-乙酰胺 (3)、*N*-乙酰基-2-苯基乙胺 (4)、(3*S*)-1, 2, 3, 4-四氢-β-咔啉-3-羧酸 (5)、环 (*L*-异亮-*L*-脯) 二肽 (6)、环 (*L*-亮-*L*-脯) 二肽 (7)、环 (*L*-苯丙-*L*-脯) 二肽 (8)、环 (*L*-苯丙-*L*-酪) 二肽 (9)、环 (*L*-缬-*L*-脯) 二肽 (10)。结论 所有化合物均为首次从多棘蜈蚣中分离得到。

关键词: 多棘蜈蚣; 尿嘧啶; 7, 8-二甲基异咯嗪; 吲哚-3-乙酰胺; 环 (*L*-苯丙-*L*-酪) 二肽

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)13-1726-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.13.005

Chemical constituents from *Scolopendra multidens* (I)

FU Yin-dan^{1,2}, LI Zhen-lin², PU She-ban¹, QIAN Shi-hui²

1. College of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Jiangsu Province Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from *Scolopendra multidens*. **Methods** Compounds were isolated and purified by a combination of chromatographic techniques including silica gel, ODS, Sephadex LH-20 column chromatography, middle and low pressure preparative chromatograms, and pre-HPLC. The structures were elucidated on the basis of physicochemical properties and spectroscopic analyses. **Results** Ten compounds were separated and identified as uracil (1), 7, 8-dimethyl-isoalloxazine (2), indole-3-acetamide (3), *N*-(2-phenylethyl) acetamide (4), (3*S*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-β-carboline-3-carboxylic acid (5), cyclo-(*L*-Ile-*L*-Pro) (6), cyclo-(*L*-Leu-*L*-Pro) (7), cyclo-(*L*-Phe-*L*-Pro) (8), cyclo-(*L*-Phe-*L*-Tyr) (9), and cyclo-(*L*-Val-*L*-Pro) (10). **Conclusion** All the compounds are isolated from *S. multidens* for the first time.

Key words: *Scolopendra multidens* Newport; uracil; 7, 8-dimethyl-isoalloxazine; indole-3-acetamide; cyclo-(*L*-Phe-*L*-Tyr)

蜈蚣始载于《神农本草经》^[1], 性温味辛, 有毒, 归肝经, 具有熄风镇痉、通络止痛、攻毒散结之功效, 常用于治疗肝风内动、痉挛抽搐、小儿惊风等病症^[2]。《中国药典》2010 年版收载的蜈蚣品种为少棘巨蜈蚣 *Scolopendra subspinipes mutilans* L. Koch, 国内外对其研究很多^[3-5]。除少棘巨蜈蚣外, 我国的药用蜈蚣还包括多棘蜈蚣 *S. multidens* Newport、黑头蜈蚣 *S. negrocipitis* Zhang et Wang 以及墨江蜈蚣 *S. mojiangica* Zhang et Chi 等^[6]。多棘蜈

蚣作为蜈蚣入药的重要种类, 主要分布于广西、云南、海南、湖北宜昌等地^[7], 据文献报道其含有蛋白质、脂肪酸、氨基酸和微量元素等化学成分^[8]。本课题组对多棘蜈蚣的化学成分进行了较为系统的研究, 从其乙醇提取物中分离得到 10 个化合物, 分别鉴定为尿嘧啶 (uracil, 1)、7, 8-二甲基异咯嗪 (7, 8-dimethyl-isoalloxazine, 2)、吲哚-3-乙酰胺 (indole-3-acetamide, 3)、*N*-乙酰基-2-苯基乙胺 [*N*-(2-phenylethyl) acetamide, 4]、(3*S*)-1, 2, 3, 4-四氢-β-咔

收稿日期: 2012-12-26

基金项目: 江苏省重大科技项目 (BM2010610)

作者简介: 付银丹 (1988—), 女, 湖北随州人, 硕士研究生, 从事中药资源与质量研究。Tel: 15251777826 E-mail: fuyindan1988@163.com

*通信作者 濮社班 Tel: (025)83314212 E-mail: pusheban@sohu.com

钱士辉 Tel: (025)85639644 E-mail: njqsh2005@126.com

啉-3-羧酸 [(3*S*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic acid, **5**]、环 (*L*-异亮-*L*-脯) 二肽 [cyclo-(*L*-Ile-*L*-Pro), **6**]、环 (*L*-亮-*L*-脯) 二肽 [cyclo-(*L*-Leu-*L*-Pro), **7**]、环 (*L*-苯丙-*L*-脯) 二肽 [cyclo-(*L*-Phe-*L*-Pro), **8**]、环 (*L*-苯丙-*L*-酪) 二肽 [cyclo-(*L*-Phe-*L*-Tyr), **9**]、环 (*L*-缬-*L*-脯) 二肽 [cyclo-(*L*-Val-*L*-Pro), **10**]。所有化合物均为首次从多棘蜈蚣中分离得到。

1 仪器与材料

Brucker AV-300 型核磁共振仪; Agilent 1100 系列 LC-MSD Trap 质谱仪; Buchi 型旋转蒸发仪 (瑞士 Buchi 公司); Waters 600 液相色谱仪, Waters 2478 检测器, Kromasil[®] C₁₈ 色谱柱。D-101 型大孔树脂 (天津欧瑞生物科技有限公司); Sephadex LH-20 和 RP-C₁₈ (1.2 nm, 50 μ m, Merck 公司)。MDS-5300 反相制备色谱填料 (200~300 目, 北京麦迪生新技术开发中心); MCI 反相柱色谱填料 (CHP20P, 70~150 μ m, 北京绿百草科技开发中心); 薄层色谱及柱色谱硅胶 (青岛海洋化工厂); 反相板 (Merck 公司); 制备色谱试剂为甲醇 (色谱纯), 其他试剂均为分析纯。

多棘蜈蚣于 2011 年购于湖北恩施, 经江苏省中医药研究院钱士辉研究员鉴定为蜈蚣科动物多棘蜈蚣 *Scolopendra multidens* Newport 的干燥体, 凭证标本 (11020301) 存放于江苏省中医药研究院中药资源室。

2 提取与分离

多棘蜈蚣 4.0 kg, 85%、40%乙醇各 35 L 冷浸各 2 次, 每次 3 d, 合并提取液, 减压浓缩至无醇味, 得总浸膏 (1.2 kg)。总浸膏加水混悬, 依次用石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取, 回收溶剂后得到石油醚部分浸膏 (384.6 g), 醋酸乙酯部分浸膏 (26.0 g), 正丁醇部分浸膏 (345.3 g), 水部分浸膏 (320.6 g)。醋酸乙酯部分浸膏 26.0 g, 经硅胶柱色谱, 氯仿-甲醇 (100:16 $\rightarrow$ 100:70) 梯度洗脱, 得到 Fr. 1~3。Fr. 1 经 MDS 柱色谱, 甲醇-水 (20:80 $\rightarrow$ 40:60) 洗脱, 再经 Sephadex LH-20 柱色谱得到化合物 **1** (5.7 mg)。Fr. 2 经中低压硅胶 Flash 柱, 氯仿-甲醇 (6:1) 洗脱, 再经 Sephadex LH-20 柱色谱得到化合物 **2** (5.5 mg)。Fr. 3 经 MDS 柱色谱, 甲醇-水 (10:90 $\rightarrow$ 60:40) 梯度洗脱得到 Fr. 3.1~3.2, Fr. 3.1 经中低压制备色谱, 甲醇-水 (10:90 $\rightarrow$ 30:70) 洗脱, 再经制备 HPLC、Sephadex LH-20 纯化, 得到化合

物 **3** (3.6 mg)、**6** (4.7 mg) 和 **7** (4.5 mg); Fr. 3.2 经中低压硅胶 Flash 柱, 氯仿-甲醇 (8:1) 洗脱, 再经 Sephadex LH-20、制备 HPLC 纯化得到化合物 **4** (7.5 mg)、**8** (5.3 mg) 和 **9** (4.3 mg)。正丁醇部分浸膏 345.3 g 经 D-101 型大孔树脂分离, 依次用水及 30%、60%、80%、95%乙醇洗脱, 30%乙醇洗脱部分 (40.5 g), 经 MCI 柱色谱 (27%甲醇洗脱), 中低压制备色谱 (10%甲醇洗脱)、Sephadex LH-20 以及制备 HPLC 纯化, 得化合物 **5** (6.1 mg) 和 **10** (7.1 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色粉末, ESI-MS m/z : 111 [M-H]⁻。¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.84 (2H, brs, 2, 6-NH), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-5), 5.45 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-4); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.3 (C-3), 151.4 (C-1), 142.1 (C-5), 100.1 (C-4)。以上数据与文献报道基本一致^[9], 故鉴定化合物 **1** 为尿嘧啶。

化合物 **2**: 黄绿色粉末, ESI-MS m/z : 241 [M-H]⁻。¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.48 (1H, brs, 1-NH), 11.47 (1H, brs, 3-NH), 7.84 (1H, s, H-6), 7.63 (1H, s, H-9), 2.46 (3H, s, 8-CH₃), 2.44 (3H, s, 7-CH₃); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.0 (C-4), 150.9 (C-2), 146.5 (C-4a), 144.2 (C-10a), 141.9 (C-5a), 138.2 (C-8), 138.1 (C-7), 130.2 (C-6), 128.6 (C-9a), 125.8 (C-9), 20.1 (8-CH₃), 19.6 (7-CH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[10], 故鉴定化合物 **2** 为 8-二甲基异咯嗪。

化合物 **3**: 白色粉末, ESI-MS m/z : 175 [M+H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.83 (1H, brs, H-5), 7.53 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-10), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-7), 7.25 (1H, s, 2a-NH), 7.18 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-4), 7.06 (1H, td, J = 1.2, 7.2 Hz, H-8), 6.97 (1H, td, J = 1.2, 8.1 Hz, H-9), 6.79 (1H, brs, 2b-NH), 3.46 (2H, s, H-2); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 172.8 (C-1), 136.0 (C-6), 127.2 (C-11), 123.7 (C-4), 120.8 (C-8), 118.6 (C-10), 118.2 (C-9), 111.2 (C-7), 109.0 (C-3), 32.4 (C-2)。以上数据与文献报道基本一致^[11], 故鉴定化合物 **3** 为吡啶-3-乙酰胺。

化合物 **4**: 无定形粉末, ESI-MS m/z : 164 [M+H]⁻。¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.89 (1H, brs, NH), 7.19~7.31 (5H, m, Ar-H), 3.28 (2H, q, J = 7.2 Hz, H-7), 2.69 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-8), 1.78 (3H, s, -CH₃); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.7 (C=O),

140.2 (C-1), 129.3 (C-3, C-5), 129.0 (C-2, C-6), 126.7 (C-4), 41.1 (C-7), 35.9 (C-8), 23.3 (CH₃)。以上数据与文献报道基本一致^[12], 故鉴定化合物 **4** 为 *N*-乙酰基-2-苯基乙胺。

化合物 **5**: 白色粉末, ESI-MS m/z : 215 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.86 (1H, s, 9-NH), 7.42 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-5), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-8), 7.07 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-7), 6.98 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-6), 4.17 (2H, dd, J = 16.2, 23.4 Hz, H-1), 3.42 (1H, br, H-3), 3.10 (1H, m, H-4a), 2.85 (1H, m, H-4b); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.3 (-COOH), 136.9 (C-8a), 128.0 (C-1a), 126.3 (C-5a), 121.2 (C-7), 118.7 (C-6), 117.7 (C-5), 111.1 (C-8), 106.7 (C-4a), 56.6 (C-3), 40.0 (C-1), 22.9 (C-4)。以上数据与文献报道基本一致^[13], 故鉴定化合物 **5** 为 (3*S*)-1, 2, 3, 4-四氢- β -咔啉-3-羧酸。

化合物 **6**: 白色粉末, ESI-MS m/z 433 [2M+Na]⁺, 209 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.93 (1H, brs, NH), 4.11 (1H, t, J = 6.9 Hz, H-2), 3.95 (1H, s, H-2'), 3.36 (2H, m, H-5), 2.14 (1H, m, H-3a), 2.03 (1H, m, H-3'), 1.82 (3H, m, H-3b, 4), 1.31 (2H, m, H-4'), 0.99 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-6'), 0.88 (3H, m, H-5'); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.0 (C-1), 165.2 (C-1'), 59.1 (C-2), 58.1 (C-2'), 44.6 (C-5), 34.8 (C-3'), 27.9 (C-3), 23.8 (C-4'), 22.0 (C-4), 14.9 (C-6'), 12.2 (C-5')。以上数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **6** 为环 (*L*-异亮-*L*-脯) 二肽。

化合物 **7**: 白色粉末, ESI-MS m/z : 433 [2M+Na]⁺, 233 [M+Na]⁺。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.99 (1H, brs, NH), 4.18 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-2), 4.00 (1H, t, J = 6.0 Hz, H-2'), 3.31 (2H, m, H-5), 2.10 (1H, m, H-3a), 1.82 (5H, m, H-3b, 4, 3'), 1.35 (1H, m, H-4'), 0.85~0.92 (6H, m, H-5', 6'); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.3 (C-1), 166.5 (C-1'), 58.4 (C-2), 52.6 (C-2'), 44.8 (C-5), 37.7 (C-3'), 27.4 (C-3), 24.0 (C-4'), 22.8 (C-5'), 22.4 (C-4), 21.9 (C-6')。以上数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **7** 为环 (*L*-亮-*L*-脯) 二肽。

化合物 **8**: 无定形粉末, ESI-MS m/z : 267 [M+Na]⁺, 243 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 (5H, m), 5.86 (1H, brs, NH), 4.29 (1H, ddd, J = 0.6, 3.6, 9.9 Hz, H-2'), 4.06 (1H, t, J = 7.8 Hz, H-2), 3.63 (3H, m, H-3'a, 5), 2.82 (1H, dd, J = 10.2, 14.4

Hz, H-3'b), 2.28 (1H, m, H-3a), 1.95 (3H, m, H-3b, 4); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 169.4 (C-1), 165.0 (C-1'), 135.9 (C-4'), 129.1 (C-5', 9'), 129.1 (C-6', 8'), 127.4 (C-7'), 59.1 (C-2'), 56.2 (C-2), 45.4 (C-5), 36.8 (C-3'), 28.3 (C-3), 22.5 (C-4)。以上数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **8** 为环 (*L*-苯丙-*L*-脯) 二肽。

化合物 **9**: 无定形粉末, ESI-MS m/z : 333 [M+Na]⁺, 349 [M+K]⁺, 345 [M+Cl]⁻。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.20 (1H, s, 4'-OH), 7.82 (2H, brs, 1, 4-NH), 7.28 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-3'', 5''), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz, H-4''), 7.05 (2H, d, J = 7.2 Hz, H-2'', 6''), 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2', 6'), 6.68 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3', 5'), 3.94 (1H, m, H-6), 3.89 (1H, m, H-3), 2.55 (2H, m, H-6a), 2.22 (2H, m, H-3a); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.2 (C-2 or 5), 166.1 (C-2 or 5), 156.0 (C-4'), 136.6 (C-1''), 130.7 (C-2'', 6''), 129.7 (C-3'', 5''), 128.1 (C-2', 6'), 126.4 (C-1', C-4''), 115.0 (C-3', 5'), 55.7 (C-3 or 6), 55.3 (C-3 or 6), 39.2 (C-3a or 6a), 38.7 (C-3a or 6a)。以上数据与文献报道基本一致^[15], 故鉴定化合物 **9** 为环 (*L*-苯丙-*L*-酪) 二肽。

化合物 **10**: 白色粉末, ESI-MS m/z : 415 [2M+Na]⁺, 219 [M+Na]⁺, 195 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.95 (1H, brs, NH), 4.12 (1H, m, H-2), 3.92 (1H, m, H-2'), 3.37 (2H, m, H-5), 2.35 (1H, m, H-3a), 2.14 (1H, m, H-3b), 1.77~1.89 (3H, m, H-3', 4), 1.03 (3H, d, J = 7.2 Hz, H-4'), 0.88 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-5'); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 170.2 (C-1), 165.2 (C-1'), 59.4 (C-2), 58.2 (C-2'), 44.6 (C-5), 27.8 (C-3), 27.6 (C-3'), 22.0 (C-4), 18.3 (C-4'), 16.3 (C-5')。以上数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **10** 为环 (*L*-缬-*L*-脯) 二肽。

参考文献

- [1] 魏•吴 普. 神农本草经. [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [3] 吴 刚, 迟 程, 凌沛深, 等. 少棘巨蜈蚣的化学组成 [J]. 动物学研究, 1991, 12(3): 319-322.
- [4] Kim K, Kim H, Park K, *et al.* Structural Characterization of a New Antibiotic Substance Purified from *Scolopendra Subspinipes Multilans* L. Koch [J]. *J Korean Chem Soc*, 1998, 42(2): 236-239.
- [5] 李庆铎, 陈继芳. 蜈蚣临床运用进展 [J]. 四川中医, 1997, 15(9): 6-8.

- [6] 王克勤, 陈厚祥, 方红, 等. 药用蜈蚣源流考 [J]. 时珍国药研究, 1997, 8(5): 385.
- [7] 王克勤, 陈厚祥, 方红, 等. 蜈蚣药源调查及商品鉴定 [J]. 中药材, 1997, 20(9): 450-452.
- [8] 方红, 邓芬, 王克勤. 多棘蜈蚣化学成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 1997, 32(4): 202-204.
- [9] 李芳, 陈佩东, 丁安伟. 蒲黄化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 667-669.
- [10] 马骁驰, 黄健, 刘丹, 等. 蛹虫草培养液成分研究 (I) [J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(4): 255-257.
- [11] Yi C S, Zeczycki T N, Lindeman S V. Kinetic, spectroscopic, and X-Ray crystallographic evidence for the cooperative mechanism of the hydration of nitriles catalyzed by a tetranuclear ruthenium- μ -oxo- μ -hydroxo complex [J]. *Organometallics*, 2008, 27: 2030-2035.
- [12] Zhao P J, Wang H X, Li G H, *et al.* Secondary Metabolites from Endophytic *Streptomyces* sp. Lz531 [J]. *Chem Biodivers*, 2007, 4: 899-904.
- [13] Li G Q, Deng Z W, Li J, *et al.* Chemical Constituents from Starfish *Asterias rollestoni* [J]. *Chin Pharm J*, 2004, 13(2): 81-86.
- [14] 李益, 唐金山, 高昊, 等. 海洋放线菌 *Micromonospora* sp. (NO. 69) 抗 MRSA 活性成分研究 [J]. 中国海洋药物, 2010, 29(5): 16-21.
- [15] 向兰, 郭东晓, 鞠瑞, 等. 马齿苋中环二肽成分研究 [J]. 中草药, 2007, 38(11): 1622-1625.