

海南粗榧总碱中化学成分研究

于淼^{1,2}, 黄圣卓², 张宇¹, 王昊², 梅文莉², 曲有乐^{1*}, 戴好富^{2*}

1. 佳木斯大学, 黑龙江 佳木斯 154007

2. 中国热带农业科学院 热带生物技术研究农业热带作物生物学与遗传资源利用重点实验室, 海南 海口 571101

摘要: 目的 研究海南粗榧 *Cephalotaxus hainanensis* 的生物碱类成分。方法 采用硅胶、Sephadex LH-20 和 ODS 等多种柱色谱技术进行分离纯化, 根据化合物理化性质及波谱数据鉴定化合物结构。结果 从海南粗榧总碱中分离得到 13 个化合物, 分别鉴定为三尖杉碱(1)、异三尖杉酮碱(2)、三尖杉酮碱(3)、三尖杉胺 G(4)、(2R,3S,4S,5S)-2,3-二羟基三尖杉碱(5)、乙酰三尖杉碱(6)、脱氧三尖杉酮碱(7)、(R)-丽江三尖杉碱(8)、(S)-丽江三尖杉碱(9)、3-表里哈灭里辛碱异构体(10)、1,4-N-二异丙胺蒽醌(11)、苯甲酸(2-乙基)-正己酯(12)和β-谷甾醇(13)。结论 化合物 3~6 和 10~13 为首次从海南粗榧中分离得到。

关键词: 海南粗榧; 生物碱; 三尖杉酮碱; 三尖杉胺 G; 3-表里哈灭里辛碱异构体; 1,4-N-二异丙胺蒽醌

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)07-1541-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.07.007

Chemical constituents of alkaloids part of *Cephalotaxus hainanensis*

YU Miao^{1,2}, HUANG Sheng-zhuo², ZHANG Yu¹, WANG Hao², MEI Wen-li², QU You-le¹, DAI Hao-fu²

1. Jiamusi University, Jiamusi 154007, China

2. Key Laboratory of Biology and Genetic Resources of Tropical Crops, Ministry of Agriculture, Institute of Tropical Bioscience and Biotechnology, Chinese Academy of Tropical Agricultural Sciences, Haikou 571101, China

Abstract: Objective To study the alkaloids constituents from *Cephalotaxus hainanensis*. **Methods** The column chromatography Sephadex LH-20 and ODS were used to isolate and purify the compounds of alkaloids part of *C. hainanensis*. The chemical structures were identified on basis of physicochemical properties and spectral data. **Results** Thirteen compounds were isolated and identified as cephalotaxine (1), isocephalotaxinone (2), cephalotaxinone (3), cephalomezine G (4), (2R,3S,4S,5S)-2,3-dihydroxycephalotaxane (5), acetylcephalotaxine (6), deoxyharringtonine (7), (R)-fortunine (8), (S)-fortunine (9), isomer of 3-*epi*-schellhammericine (10), 1,4-(Pr¹NH)₂-anthraquinone (11), 2-ethyl-*n*-hexyl benzoate (12), and β-sitosterol (13). **Conclusion** Compounds 3—6 and 10—13 are isolated from this plant for the first time.

Key words: *Cephalotaxus hainanensis* Li; alkaloids; cephalotaxinone; cephalomezine G; isomer of 3-*epi*-schellhammericine; 1,4-(Pr¹NH)₂-anthraquinone

海南粗榧 *Cephalotaxus hainanensis* Li 为三尖杉科 (Cephalotaxaceae) 三尖杉属的高大乔木, 为海南特有植物, 也是三尖杉科植物中分布最南的一种^[1]。由于其具有较强的抗癌作用, 海南粗榧又被称为“抗癌奇木”, 是生产抗癌药物三尖杉酯类生物碱的主要原料^[2]。研究表明, 海南粗榧的茎叶及种子中含有多种化学成分, 已分离鉴定出的成分包括生物

碱类^[3]、内酯类^[4-5]、苯丙素类^[6]及木脂素类化合物等成分^[7]。主要分布于我国境内的三尖杉科三尖杉属植物共有 6 个种, 分别为三尖杉 *C. fortunei* Hook. f.、海南粗榧 *C. hainanensis* Li、(中国)粗榧 *C. sinensis* (Rehd. et Wils) Li、篦子三尖杉 *C. oliveri* Mast.、台湾三尖杉 *C. wilsoniana* Hayata 和高山三尖杉 *C. fortunei* Hook. f. var. *alpinia* Li^[3], 其中, 海南粗

收稿日期: 2018-10-03

基金项目: 海南省自然科学基金创新研究团队项目 (2017CXTD020); 中国热带农业科学院基本科研业务费专项资金 (17CXTD-15, 1630052016008); 现代农业产业技术体系建设专项资金项目 (CARS-21)

作者简介: 于淼 (1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物化学。E-mail: yumiaonpc@126.com

*通信作者 曲有乐 (1960—), 男, 教授, 研究方向为药学、制药工程与生物制药。E-mail: youle1960@163.com

戴好富 (1974—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为天然产物化学。E-mail: daihaofu@itbb.org.cn

榧含有的抗癌活性生物碱三尖杉酯碱与高三尖杉酯碱含量最高^[8]。选取其枝条为研究对象,以多种现代分离技术对海南粗榧乙醇提取物的总碱部分进行了系统的化学成分分离,分别鉴定为三尖杉碱(cephalotaxine, **1**)、异三尖杉酮碱(isocephalotaxinone, **2**)、三尖杉酮碱(cephalotaxinone, **3**)、三尖杉胺 G(cephalezomine G, **4**)、(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3-二羟基三尖杉碱[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3-dihydroxycephalotaxane, **5**]、乙酰三尖杉碱(acetylcephalotaxine, **6**)、脱氧三尖杉酯碱(deoxyharringtonine, **7**)、(*R*)-丽江三尖杉碱[(*R*)-fortunine, **8**]、(*S*)-丽江三尖杉碱[(*S*)-fortunine, **9**]、3-表里哈灭里辛碱异构体(isomer of 3-*epi*-schellhammericine, **10**)、1,4-*N*-二异丙胺蒽醌[1,4-(Pr¹NH)₂-anthraquinone, **11**]、苯甲酸(2-乙基)-正己酯(2-ethyl-*n*-hexyl benzoate, **12**)和β-谷甾醇(β-sitosterol, **13**)。

1 仪器与材料

1.1 仪器与试剂

Bruker AV-500 型超导核磁共振波谱仪、Bruker 液质联用仪、HR-ESI-MS 质谱仪、ESI-MS 质谱仪(瑞士布鲁克公司);Sephadex LH-20(德国默克公司);ODS(20~45 m, Fuji 公司);柱色谱硅胶 G(200~300、60~80 目,青岛海洋化工厂);Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);旋转蒸发仪(Heidolph Laborota 公司);水为超纯水;甲醇、乙腈为色谱纯;10%硫酸乙醇显色剂;碘化铋钾显色剂。

1.2 药材

海南粗榧采自于海南省昌江县霸王岭,并经中国热带农业科学院热带生物技术研究所王军博士鉴定为三尖杉科三尖杉属植物海南粗榧 *Cephalotaxus hainanensis* Li, 标本(HUANG00020)保存于中国热带农业科学院热带生物技术研究所天然产物化学研究室。

2 提取与分离

海南粗榧枝条(100 kg),干燥粉碎后用工业乙醇 80 °C 下浸提 3 次,浸出液减压浓缩得到乙醇浸膏。将浸膏混悬于水中,先用盐酸调节乙醇提取物 pH 值至 2,加入氯仿萃取 3 次,得到脂溶性部分,再用饱和氢氧化钠溶液调节 pH 值至 10,加入氯仿萃取 3 次,获得氯仿萃取物(总碱部分)。分别合并各部位萃取液,减压回收溶剂,得到脂溶性部分

105.5 g,总碱部分 96.5 g。总碱部分经碱性氧化铝柱色谱,以石油醚-醋酸乙酯(10:1→0:1)、纯丙酮梯度洗脱,得到 8 个部分 Fr. A~H。Fr. E 经 ODS 硅胶柱色谱(甲醇-水 3:7→1:0)分离,析出白色结晶,得到化合物 **1**(60.0 g)和 **13**(15.8 mg);Fr. D 经减压硅胶柱色谱(石油醚-丙酮 8:1)分离得到化合物 **2**(11.0 mg)、**3**(16.2 mg)、**6**(6.1 mg)、**8**(0.8 mg)和 **10**(11.0 mg);Fr. H 经硅胶柱色谱和 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱(甲醇)分离得到化合物 **4**(13.4 mg)、**5**(4.7 mg)、**7**(5.0 mg)和 **9**(9.2 mg);Fr. A 经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱(甲醇)和薄层色谱(氯仿-甲醇 100:1)分离得到化合物 **11**(0.8 mg)和 **12**(15.1 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色块状结晶(甲醇),分子式 C₁₈H₂₁NO₄, HR-ESI-MS *m/z*: 316.154 8 [M+H]⁺(计算值 316.154 9), mp 140.7~142.0 °C。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.67 (1H, s, H-17), 6.64 (1H, s, H-14), 5.90 (2H, s, H-18), 4.93 (1H, s, H-1), 4.76 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-3), 3.73 (3H, s, H-19), 3.67 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-4), 3.35 (1H, m, H-11), 3.07 (1H, m, H-8), 2.92 (1H, m, H-10), 2.58 (1H, m, H-8), 2.58 (1H, m, H-10), 2.35 (1H, m, H-11), 2.01 (1H, m, H-6), 1.87 (1H, m, H-6), 1.74 (2H, m, H-7); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 97.6 (C-1), 160.5 (C-2), 73.3 (C-3), 57.3 (C-4), 70.6 (C-5), 43.6 (C-6), 20.3 (C-7), 53.9 (C-8), 48.6 (C-10), 31.7 (C-11), 128.0 (C-12), 134.3 (C-13), 112.7 (C-14), 146.9 (C-15), 146.1 (C-16), 110.4 (C-17), 100.9 (C-18), 58.0 (C-19)。以上数据与文献报道对照基本一致^[9],故鉴定化合物 **1** 为三尖杉碱。

化合物 **2**: 黄色粉末,分子式 C₁₈H₁₉NO₄, HR-ESI-MS *m/z*: 314.143 8 [M+H]⁺(计算值 314.139 2)。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 6.74 (1H, s, H-14), 6.68 (1H, s, H-17), 5.96 (2H, s, H-18), 3.88 (3H, s, H-19), 3.30 (1H, m, H-6), 3.02 (1H, m, H-6), 3.30 (1H, m, H-11), 2.93 (1H, ddd, *J* = 2.9, 5.2, 8.9 Hz, H-11), 2.87 (2H, m, H-10), 2.51 (2H, m, H-8), 1.81 (2H, m, H-7), 1.81 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-1), 1.69 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-1); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ: 38.9 (C-1), 201.3 (C-2), 151.2 (C-3), 69.3 (C-5), 43.9 (C-6), 24.2 (C-7), 51.8 (C-8), 49.5 (C-10), 32.9 (C-11), 132.1 (C-12), 124.4 (C-13), 110.1 (C-14),

148.3 (C-15), 145.7 (C-16), 110.0 (C-17), 101.4 (C-18), 58.9 (C-19)。以上数据与文献报道对照基本一致^[10], 鉴定化合物 **2** 为异三尖杉酮碱。

化合物 **3**: 白色粉末(甲醇), 分子式 $C_{18}H_{19}NO_4$, HR-ESI-MS m/z : 314.140 9 $[M+H]^+$ (计算值 314.139 2)。¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.70 (1H, s, H-14), 6.64 (1H, s, H-17), 6.41 (1H, s, H-1), 5.91 (2H, s, H-18), 3.80 (3H, s, H-19), 3.53 (1H, s, H-4), 3.09 (1H, m, H-8), 2.69 (1H, m, H-8), 2.92 (1H, m, H-10), 2.53 (1H, m, H-10), 2.44 (2H, m, H-11), 2.10 (1H, m, H-6), 1.96 (1H, m, H-6), 1.87 (2H, m, H-7); ¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 123.8 (C-1), 158.3 (C-2), 200.9 (C-3), 60.8 (C-4), 39.0 (C-6), 20.1 (C-7), 53.0 (C-8), 47.8 (C-10), 31.5 (C-11), 128.5 (C-12), 130.9 (C-13), 112.6 (C-14), 147.3 (C-15), 146.3 (C-16), 110.4 (C-17), 101.2 (C-18), 57.4 (C-19)。以上数据与文献报道对照基本一致^[11], 故鉴定化合物 **3** 为三尖杉酮碱。

化合物 **4**: 黄色油状物, 分子式 $C_{17}H_{21}NO_4$, HR-ESI-MS m/z : 304.148 8 $[M+H]^+$ (计算值为 304.154 9)。¹H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 6.71 (1H, s, H-14), 6.70 (1H, s, H-17), 5.89 (2H, s, H-18), 4.23 (1H, m, H-2), 4.15 (1H, m, H-3), 3.83 (1H, m, H-11), 2.90 (1H, m, H-10), 2.90 (1H, m, H-4), 2.48 (1H, m, H-10), 2.38 (1H, m, H-11), 2.38 (1H, m, H-6), 2.27 (1H, dd, $J = 5.0, 13.8$ Hz, H-1), 1.73 (1H, m, H-6), 1.73 (2H, m, H-7), 1.55 (1H, dd, $J = 1.3, 13.8$ Hz, H-1); ¹³C-NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 33.2 (C-1), 78.4 (C-2), 82.8 (C-3), 70.3 (C-4), 79.3 (C-5), 44.5 (C-6), 20.1 (C-7), 59.4 (C-8), 54.9 (C-10), 32.1 (C-11), 134.9 (C-12), 131.3 (C-13), 113.1 (C-14), 147.1 (C-15), 147.5 (C-16), 111.2 (C-17), 101.8 (C-18)。以上数据与文献报道对照基本一致^[12], 故鉴定化合物 **4** 为三尖杉胺 G。

化合物 **5**: 淡黄色固体, 分子式 $C_{17}H_{21}NO_4$, HR-ESI-MS m/z : 304.150 4 $[M+H]^+$ (计算值 304.154 9)。¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.70 (1H, s, H-14), 6.68 (1H, s, H-17), 5.87 (2H, s, H-18), 4.15 (1H, m, H-2), 4.10 (1H, m, H-3), 4.06 (1H, m, H-11), 3.27 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-4), 3.02 (1H, m, H-10), 2.59 (1H, m, H-10), 2.40 (1H, m, H-11), 2.16 (1H, m, H-7), 2.06 (1H, m, H-1), 1.82 (1H, m, H-7), 1.74 (2H, m, H-6), 1.69 (1H, m, H-1); ¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 43.6 (C-1), 72.3 (C-2), 77.2 (C-3), 59.8

(C-4), 68.2 (C-5), 29.0 (C-6), 20.1 (C-7), 50.8 (C-8), 55.5 (C-10), 31.8 (C-11), 134.6 (C-12), 131.0 (C-13), 111.3 (C-14), 147.5 (C-15), 147.9 (C-16), 113.0 (C-17), 102.1 (C-18)。以上数据与文献报道对照基本一致^[13], 故鉴定化合物 **5** 为 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3-二羟基三尖杉碱。

化合物 **6**: 红色油状物, 分子式 $C_{20}H_{23}NO_5$, HR-ESI-MS m/z : 380.150 2 $[M+Na]^+$ (计算值 380.147 4)。¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.60 (1H, s, H-17), 6.57 (1H, s, H-14), 5.88 (2H, s, H-18), 5.80 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-3), 5.04 (1H, s, H-1), 3.76 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-4), 3.72 (3H, s, H-21), 3.23 (1H, ddd, $J = 7.9, 12.4, 14.3$ Hz, H-11), 3.07 (1H, m, H-8), 2.92 (1H, ddd, $J = 7.2, 11.6, 16.0$ Hz, H-10), 2.59 (1H, ddd, $J = 7.2, 11.6, 16.0$ Hz, H-10), 2.59 (1H, m, H-8), 2.36 (1H, ddd, $J = 7.9, 12.4, 14.3$ Hz, H-11), 2.02 (1H, m, H-6), 1.89 (1H, m, H-6), 1.75 (2H, m, H-7), 1.57 (3H, m, H-20); ¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 100.4 (C-1), 157.6 (C-2), 74.9 (C-3), 56.6 (C-4), 70.7 (C-5), 43.4 (C-6), 20.4 (C-7), 54.0 (C-8), 48.6 (C-10), 31.7 (C-11), 128.4 (C-12), 133.8 (C-13), 113.6 (C-14), 146.7 (C-15), 145.7 (C-16), 109.6 (C-17), 100.9 (C-18), 170.1 (C-19), 20.5 (C-20), 57.5 (C-21)。以上数据与文献报道对照基本一致^[11,14], 故鉴定化合物 **6** 为乙酰三尖杉碱。

化合物 **7**: 深黄色油状物, 分子式 $C_{28}H_{37}NO_8$, HR-ESI-MS m/z : 516.255 3 $[M+H]^+$ (计算值 516.259 7)。¹H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.62 (1H, s, H-17), 6.53 (1H, s, H-14), 5.98 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-3), 5.86 (2H, s, H-18), 5.04 (1H, s, H-1), 3.77 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-4), 3.67 (3H, s, H-19), 3.56 (3H, s, H-24), 3.13 (2H, m, H-8), 2.96 (1H, m, H-10), 2.25 (2H, s, H-22), 1.89 (2H, m, H-6), 1.77 (2H, m, H-7), 1.25 (1H, m, H-11), 1.41 (2H, m, H-25), 1.41 (1H, m, H-27), 1.30 (2H, m, H-26), 0.96 (1H, m, H-11), 0.83 (3H, m, H-29), 0.81 (3H, m, H-28); ¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 100.1 (C-1), 158.0 (C-2), 74.7 (C-3), 55.9 (C-4), 70.7 (C-5), 43.4 (C-6), 20.4 (C-7), 54.1 (C-8), 48.8 (C-10), 31.4 (C-11), 133.3 (C-12), 128.4 (C-13), 112.8 (C-14), 146.8 (C-15), 146.0 (C-16), 109.8 (C-17), 100.9 (C-18), 57.3 (C-19), 174.2 (C-20), 74.8 (C-21), 42.9 (C-22), 170.6 (C-23), 51.6 (C-24), 36.9 (C-25), 31.7 (C-26), 28.1 (C-27), 22.4 (C-28),

22.8 (C-29)。以上数据与文献报道对照基本一致^[15-16], 故鉴定化合物 **7** 为脱氧三尖杉酯碱。

化合物 **8**: 白色粉末, 分子式 $C_{19}H_{21}NO_4$, HR-ESI-MS m/z : 328.161 1 $[M+H]^+$ (计算值为 328.154 9)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.87 (1H, s, H-15), 6.56 (1H, s, H-18), 6.08 (1H, dd, $J = 4.5, 10.0$ Hz, H-2), 5.92 (1H, m, H-1), 5.88 (2H, s, H-19), 3.90 (1H, m, H-3), 3.58 (1H, dd, $J = 0.7, 0.9$ Hz, H-7), 3.45 (1H, dd, $J = 0.7, 11.9$ Hz, H-8), 2.78 (1H, dd, $J = 0.9, 11.3$ Hz, H-8), 3.27 (1H, m, H-4), 2.69 (1H, m, H-4), 3.27 (1H, m, H-12), 1.69 (1H, m, H-12), 3.07 (1H, m, H-10), 2.90 (1H, m, H-10), 3.07 (3H, s, H-20), 1.79 (2H, m, H-11); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.2 (C-1), 131.2 (C-2), 72.9 (C-3), 36.0 (C-4), 70.1 (C-5), 69.1 (C-6), 60.4 (C-7), 55.2 (C-8), 49.8 (C-10), 29.3 (C-11), 26.9 (C-12), 134.5 (C-14), 110.6 (C-15), 145.1 (C-16), 145.6 (C-17), 111.3 (C-18), 100.8 (C-19), 56.4 (C-20)。以上数据与文献报道对照基本一致^[17], 鉴定化合物 **8** 为 (*R*)-丽江三尖杉碱。

化合物 **9**: 黄色粉末, 分子式 $C_{19}H_{21}NO_4$, HR-ESI-MS m/z : 328.152 7 $[M+H]^+$ (计算值 328.154 9)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.77 (1H, s, H-15), 6.75 (1H, s, H-18), 6.02 (1H, dd, $J = 1.4, 10.3$ Hz, H-2), 5.94 (2H, s, H-19), 5.74 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-1), 3.62 (1H, s, H-7), 3.29 (1H, m, H-3), 3.21 (3H, m, H-20), 3.18 (2H, m, H-12), 2.92 (2H, m, H-8), 2.92 (2H, m, H-4), 2.71 (2H, m, H-10), 1.43 (1H, m, H-11), 1.24 (1H, m, H-11); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 127.4 (C-1), 133.2 (C-2), 75.8 (C-3), 49.1 (C-4), 69.4 (C-5), 68.9 (C-6), 59.7 (C-7), 55.1 (C-8), 48.7 (C-10), 28.9 (C-11), 34.6 (C-12), 134.3 (C-13), 134.2 (C-14), 108.6 (C-15), 144.2 (C-16), 145.4 (C-17), 111.6 (C-18), 100.8 (C-19), 55.5 (C-20)。以上数据与文献报道对照基本一致^[17], 故鉴定化合物 **9** 为丽江三尖杉碱。

化合物 **10**: 淡黄色粉末, 分子式 $C_{19}H_{23}NO_3$, HR-ESI-MS m/z : 314.175 4 $[M+H]^+$ (计算值 314.175 6)。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 6.71 (1H, s, H-18), 6.63 (1H, s, H-15), 6.04 (1H, dd, $J = 4.7, 10.2$ Hz, H-2), 5.86 (2H, s, H-19), 5.75 (1H, dd, $J = 1.2, 10.2$ Hz, H-1), 3.29 (1H, m, H-12), 3.24 (3H, s, H-20), 3.12 (1H, m, H-3), 3.06 (1H, m, H-6), 3.06 (1H, m, H-10),

3.00 (1H, m, H-8), 2.87 (1H, m, H-8), 2.87 (1H, m, H-10), 2.67 (1H, m, H-11), 2.23 (1H, m, H-7), 1.91 (1H, m, H-7), 1.52 (1H, m, H-11); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 129.2 (C-1), 132.4 (C-2), 77.6 (C-3), 37.2 (C-4), 77.2 (C-5), 47.1 (C-6), 29.8 (C-7), 52.3 (C-8), 55.3 (C-10), 29.2 (C-11), 136.4 (C-13), 138.1 (C-14), 110.0 (C-15), 147.6 (C-16), 147.0 (C-17), 112.5 (C-18), 102.4 (C-19), 56.2 (C-20)。以上数据与文献报道对照基本一致^[15], 故鉴定化合物 **10** 为异 3-表里哈灭里辛碱。

化合物 **11**: 蓝色粉末, 分子式 $C_{20}H_{22}N_2O_2$, HR-ESI-MS m/z : 323.173 2 $[M+H]^+$ (计算值 323.176 0)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.97 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, NH), 8.24 (2H, m, H-5, 8), 7.79 (2H, m, H-6, 7), 7.52 (2H, s, H-2, 3), 4.08 (2H, m, H-1', 1''), 1.30 (12H, d, $J = 6.4$ Hz, H-2', 2'', 3', 3''); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 145.3 (C-1, 4), 125.2 (C-2, 3), 132.3 (C-6, 7), 125.7 (C-5, 8), 180.5 (C-9, 10), 108.1 (C-4a, 9a), 133.9 (C-8a, 10a), 43.1 (C-1', 1''), 23.3 (C-2', 2'', 3', 3'')。以上数据与文献报道对照基本一致^[18], 故鉴定化合物 **11** 为 1,4-*N*-二异丙胺蒽醌。

化合物 **12**: 淡黄色固体, 分子式 $C_{15}H_{22}O_2$, ESI-MS m/z : 233 $[M-H]^-$ 。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (2H, dt, $J = 3.6, 7.3$ Hz, H-3', 5'), 7.69 (1H, m, H-4'), 7.52 (2H, m, H-2', 6'), 4.20 (2H, m, H-1), 1.70 (1H, m, H-2), 1.70 (2H, m, H-4), 1.41 (2H, m, H-3), 1.41 (2H, m, H-3), 1.34 (2H, m, H-5), 0.90 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, H-6), 0.90 (3H, d, $J = 7.5$ Hz, H-2''); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 68.3 (C-1), 38.9 (C-2), 30.5 (C-3), 29.1 (C-4), 23.1 (C-5), 14.2 (C-6), 132.6 (C-1'), 131.0 (C-2', 6'), 128.9 (C-3', 5'), 131.0 (C-4'), 167.9 (C-7'), 23.9 (C-1''), 11.1 (C-2'')。以上数据与文献报道对照基本一致^[19], 故鉴定化合物 **12** 为苯甲酸 (2-乙基)-正己酯。

化合物 **13**: 白色粉末, 分子式 $C_{29}H_{50}O$, EI-MS m/z : 415 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.35 (1H, m, H-6), 3.52 (1H, m, H-3), 0.92 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-21), 0.84 (3H, d, $J = 1.6$ Hz, H-26); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 37.4 (C-1), 28.4 (C-2), 72.0 (C-3), 40.0 (C-4), 140.9 (C-5), 121.9 (C-6), 31.8 (C-7), 29.9 (C-8), 50.3 (C-9), 36.6 (C-10), 21.2 (C-11), 3.4 (C-12), 42.4 (C-13), 57.0 (C-14), 24.5 (C-15), 28.4 (C-16), 50.2 (C-17), 12.0 (C-18), 19.5

(C-19), 36.3 (C-20), 18.9 (C-21), 34.0 (C-22), 26.2 (C-23), 46.0 (C-24), 29.3 (C-25), 20.0 (C-26), 19.2 (C-27), 23.2 (C-28), 12.1 (C-29)。以上数据与文献报道对照基本一致^[20], 故鉴定化合物 **13** 为 β -谷甾醇。

4 讨论

对海南粗榧总碱部分进行分离得到 13 个化合物。化合物 **3~6** 和 **10~13** 为首次从该植物中分离得到。其中化合物 **1~11** 为生物碱类化合物, **1~7** 为三尖杉碱类生物碱, **8~10** 为高刺酮类生物碱。本课题通过对海南粗榧总碱成分方面的系统研究, 丰富了其生物碱成分的多样性, 其中三尖杉碱 (cephalotaxine, **1**) 是其主要成分, 超过总碱含量的 60%, 后续研究将进行化合物的结构修饰, 合成系列衍生物, 同时进行抗肿瘤活性筛选, 以期发现活性更强的衍生物。

参考文献

- [1] 傅立国. 中国高等植物 (第7卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1978.
- [2] 王有生. 救救抗癌奇木——海南粗榧 [J]. 植物杂志, 1990, 17(3): 8-9.
- [3] 梅文莉, 吴 娇, 戴好富. 三尖杉属植物化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 452-458.
- [4] 孙南君, 薛 智, 梁晓天, 等. 新抗癌有效成分海南粗榧内酯 (Hainanolide) 结构的研究 [J]. 药学报, 1979, 27(14): 39-43.
- [5] Abdelkafi H, Nay B. Natural products from *Cephalotaxus* sp.: Chemical diversity and synthetic aspects [J]. *Nat Prod Rep*, 2012, 29(8): 845-869.
- [6] 刘胜兰, 戴好富, 曾艳波, 等. 海南粗榧中的苯丙素类化合物及其抗氧化活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2008, 19(18): 215-218.
- [7] 刘胜兰, 曾艳波, 韩 壮, 等. 海南粗榧中的木脂素及其抗氧化活性 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2008, 19(27): 29-31.
- [8] 中国医学科学院药物研究所编著. 中草药现代研究第二卷 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996.
- [9] Cheng J L, Cui Y X, Li Y, *et al.* Use of two-dimensional NMR to assign the protons and carbons in cephalotaxine [J]. *Magn Reson Chem*, 1988, 4(26): 1036-1038.
- [10] 浅田昌三. Alkaloid isolated from the *Cephalotaxus durpacea* Sieb. et Zucc. [J]. 药学杂志, 1973, 93(7): 916-924.
- [11] Weisleder D, Powell R G, Smith C R. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of *Cephalotaxus* alkaloids [J]. *Org Mag Res*, 1980, 13(2): 114-115.
- [12] Morita H, Yoshinaga M, Kobayashi J. Cephalozomines G, H, J, K, L, and M, new alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(27): 5489-5495.
- [13] Taniguchi T, Yokoyama S, Ishibashi H. Asymmetric total synthesis and revised structure of Cephalozomine H [J]. *J Org Chem*, 2009, 74(19): 7592-7594.
- [14] 马广恩, 林隆泽, 赵志远, 等. 三尖杉属植物中生物碱的研究 [J]. 化学学报, 1977, 35(3): 201-208.
- [15] Loc T V, Lieu N T, Thao T T P, *et al.* The alkaloidal constituents of *Cephalotaxus Mannii* collected in Lam Dong Province, Vietnam [J]. *Chem Nat Compd*, 2017, 53(6): 1122-1126.
- [16] 张云梅. 滇产药用植物贡山三尖杉和西双版纳粗榧的活性成分研究 [D]. 昆明: 云南师范大学, 2014.
- [17] 邱明华, 陆保平, 马 昕, 等. 丽江产三尖杉的生物碱成分 [J]. 云南植物研究, 1997, 19(1): 97-99.
- [18] Chippendale A M, Mathias A, Aujla R S, *et al.* High-resolution ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra of some solid Anthraquinone Dyestuffs and related species [J]. *J Chem Soc Perkin II*, 1983, 2(9): 1357-1361.
- [19] Shahzadi T, Abbasi M A, Ur-Rehman A, *et al.* Characterization of chemical isolates of *Caryopteris odorata* [J]. *J Chem Soc Pakistan*, 2012, 34(2): 442-447.
- [20] 刘 俐, 穆丽华, 刘 屏. 异叶败酱化学成分及其抗肿瘤活性研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(5): 30-33.