

综 述

石松生物碱成分的研究(续)

栾 新 慧 徐 择 邻

(军事医学科学院药理毒理研究所, 北京)

四、光谱学特性

光谱分析方法的发展大大地推动了这类生物碱的研究, 特别是质谱, 在这类生物碱的结构测定中起到了极为重要的作用。由于石松类生物碱所含氢质子大多数为饱和烷烃型, 它们的化学位移非常接近, 难以解析, 所以其 $^1\text{H NMR}$ 谱提供的信息较少, 只有 δ 值较大的及一些甲基信号容易识别。近年来 $^{13}\text{C NMR}$ 谱的应用, 在某种程度上大大补充了这一不足, 但由于碳谱应用较晚, 这方面的数据还比较有限, 因此, 本文仅就它们的紫外光谱, 红外光谱、质谱和氢核磁共振谱等光谱特性加以叙述。

1. 紫外光谱(UV)

紫外光谱用于测定石松生物碱结构主要还是在喹诺里西啶环构型的判断⁽²¹⁾, 已经证明⁽⁷⁾ β 氨基酮结构中, 若氮上未成对电子和酮基的 π 电子处于平行位置(图 2 所示), 可以通过 σ 偶联而降低电子跃迁所需能量, 在紫外的 220~260 nm 区间产生不标准的 ET 带, 从表 2 中可以见到⁽⁷⁾, 所有类似于 lycodoline 的生物碱(具有 C_5 羰基、N 上的孤对电子处在 A 环横键方向)都在 220~260 nm 区间有紫外吸收, 而 epilycopodine 则没有, 因此, 紫外光谱可以用作为红外光谱确定这类化合物氮的构型的附加手段。

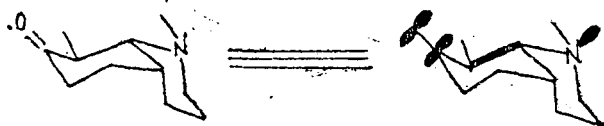
图 2. β -氨基酮的氮未成对电子与酮基 π 电子的 σ 偶联

表 2. Lycopodine 类生物碱的紫外吸收 (215~230 nm)

Compound	Solvent	λ (ϵ value)
Lycopodine (1)	MeOH	217nm (2400)*
Lycopodine (1)	Octane	217nm (2400)
L 20 (2)	MeOH	220nm (2500)*
Lycodoline (3)	MeOH	218nm (1500)*
Clavolonine	MeOH	218nm (16700)*
Flabelliformine (4)	MeOH	228nm (inf)(500)*
Lycopodine Lactam	MeOH	No maximum
L 23 (5)	MeOH	No maximum
Epilycopodine (6)	MeOH	No maximum
Dihydrolycopodine (7)	MeOH	No maximum

* 溶液酸化后消失

(1) Lycopodine 型

其基本裂解方式如图 3 所示，由此可见当桥碳上连有其它的基团时，其 $(M^+ - 57)$ 将

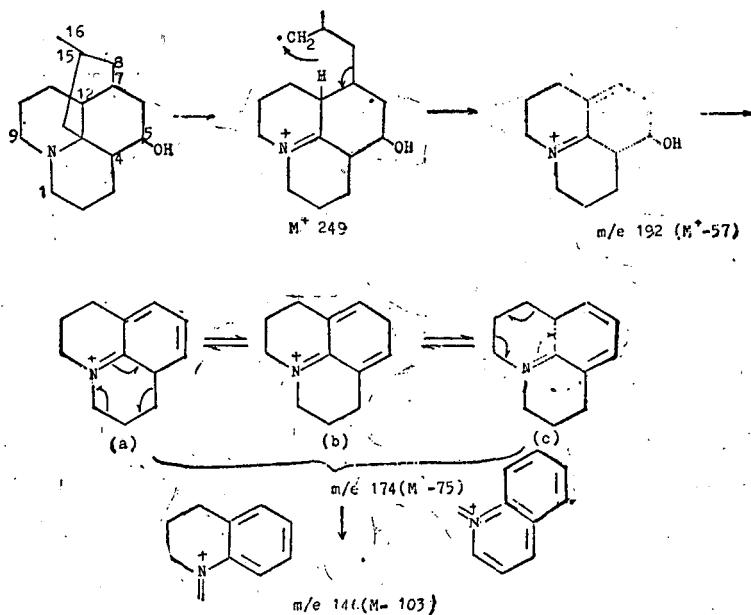


图 3. Lycopodine 型质谱裂解基本方式

发生相应的质量位移，如 clavolonine，在 C_8 上有一羟基，所以它的基峰不是 $(M^+ - 57)$ ，而是 $(M^+ - 73)^{(9)}$ ，又如 annofoline， C_8 为羰基，相应地，其基峰为 $(M^+ - 71)^{(9)}$ ，lycopodine 型化合物质谱裂解的另一特点是 12 位氢的迁移，当 12 位无氢时，可由质谱中观察出来，比较 acrifoline 和 annofoline 就可以看出，前者 C_{12} 无氢，其 $(M^+ - 71)$ 碎片是由 $(M^+ - 70)$ 碎片再失去一个氢而得（如图 4），所以其峰强度比较低，而 $(M^+ - 70)$ 明显增强⁽¹⁴⁾，与其相反，annofoline 的 $(M^+ - 71)$ 强于 $(M^+ - 70)$ 。 C_{12} 上有羟基则 $(M^+ - 57)$ 强度变小， $(M^+ - 56)$ 增强，并且会出现失去桥上三个碳外加一个氢的 $(M^+ - 43)$ 峰。

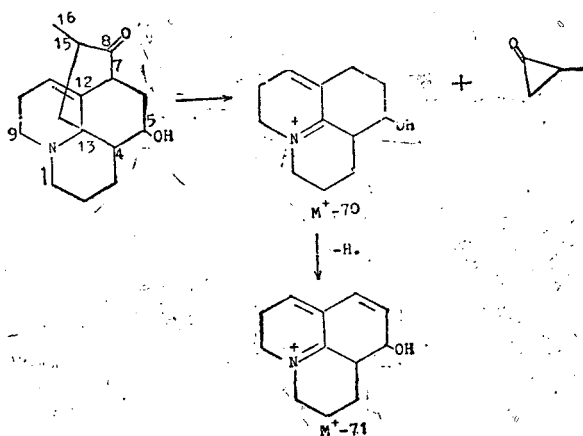


图 4. Acrifoline 的质谱裂解方式

另外，4, 5 位或 5, 6 位同时取代有含氧基团的化合物，除了具有上述裂解形式之外还

会出现图 5 所示的裂解方式，如 flabelliformine 出现了 ($M^+ - 99$)峰⁽¹⁵⁾、lycoclavine 出现了 ($M^+ - 102$)峰⁽²⁹⁾。

(2) Serratinine 型:

与 Lycopodine 型不同的是，这类生物碱出现的碎片离子为 ($M^+ - 28$)，152，150，123。

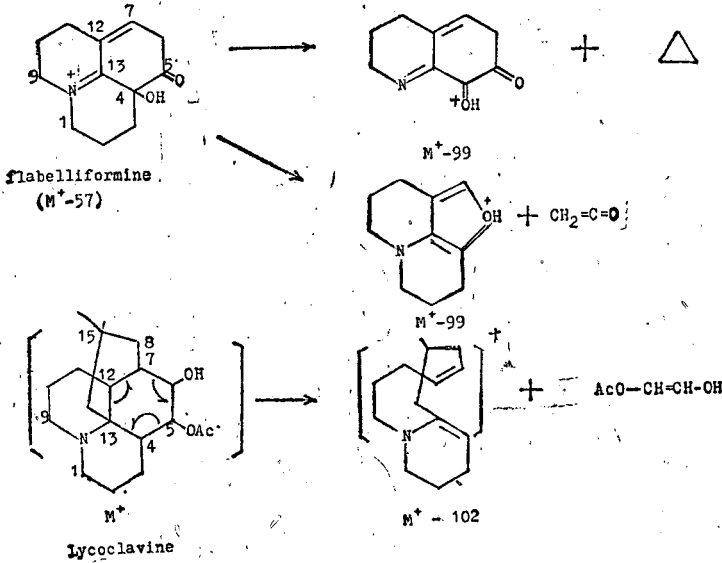


图 5. 4, 5 或 5, 6 均为含氧基的质谱裂解方式

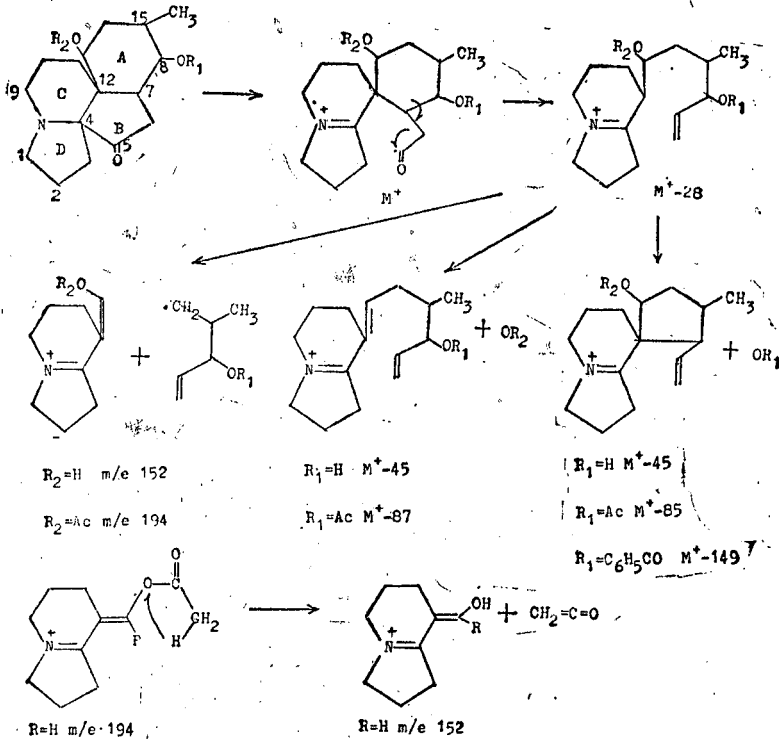


图 6. Serratinine 型质谱裂解方式一，13 位为羟基

所以从质谱中很容易区别这两类生物碱。

如图 6 所示，具有 C₁₃ 羟基的化合物，都有 152 的基峰，以及 (M⁺-28)，(M⁺-45) 峰，而 13 位为乙酰氧基的基峰为 (M⁺-87) 同时还出现 (M⁺-28)，194，152 等峰。若 8 位有羟基或乙酰基，将分别出现 (M⁺-45) 或 (M⁺-87) 峰，尽管 8 位或 13 位连有羟基的化合物都会出现 (M⁺-87) 峰，二者还是可以区别的，前者无 194 碎片，后者则有。

当 13 位的羟基变成羰基后，质谱也将发生明显的变化，最显著的特征是基峰为 123，同时有 165、97 等碎片产生(见图 7)。

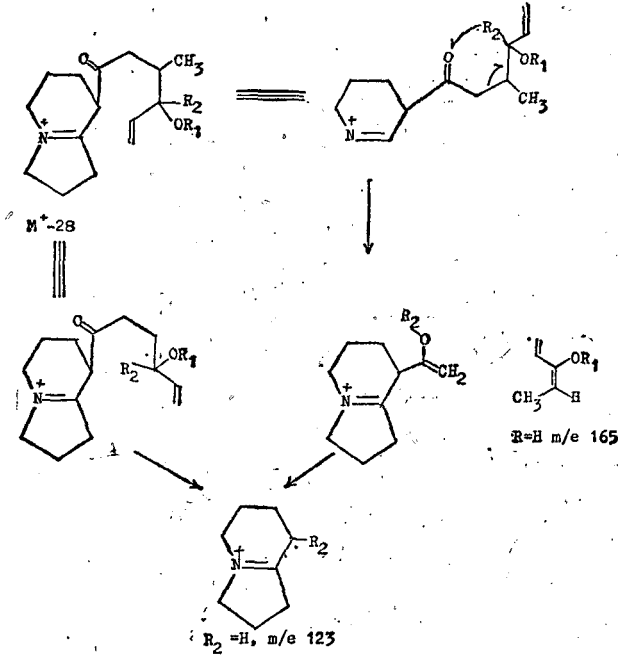
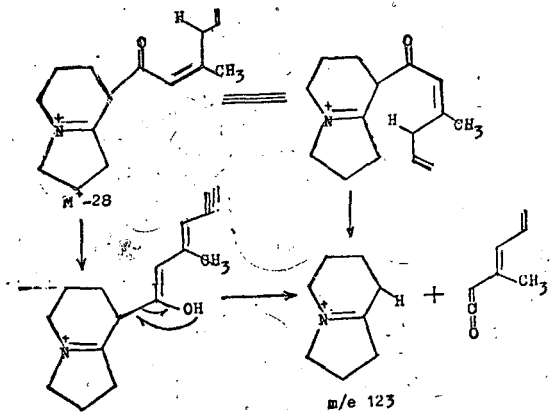


图 7. Serratinine 型碱质谱裂解方式二，13 位为羰基的化合物

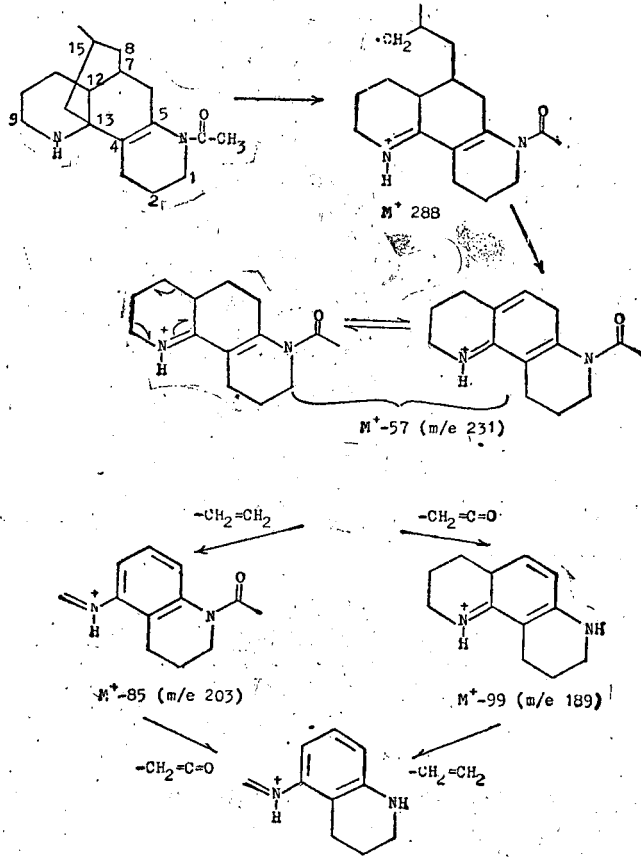
基峰 123 还可以由下列裂解方式产生：



总之，13 位取代基的不同，导致了质谱中基峰的不同。反之，由质谱的基峰，可以初步判断出 13 位的取代情况。

(3) Obscurine 型

这类化合物的质谱裂解与 lycopodine 型很相似，以 flabellidine 为例⁽³³⁾：



flabelline 与它的区别在于有 $(M - 116)$ 峰⁽³³⁾。

(4) Cernuine 型

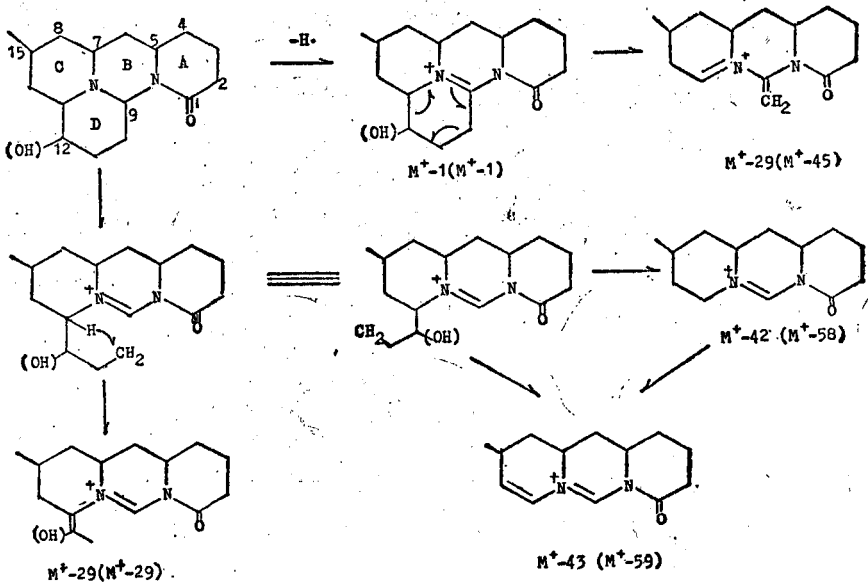


图 8. Cernuine 型碱质谱裂解方式

Cernuine型生物碱比 lycopodine 型少了一个桥环，它的四个环最容易开裂的是D环，9位碳上的氢由于邻位两个氮原子的影响，很容易离去，所以它们的 $(M^+ - 1)$ 峰很强，另外常出现的是 $(M^+ - 29)$ ， $(M^+ - 42)$ ， $(M^+ - 43)$ 等碎片。

4. 氢谱($^1\text{H NMR}$)

(1) Lycopodine 型

若15位有氢，则16位甲基化学位移(以下均指 δ 值)在0.8~0.9 ppm之间为双重峰，偶合常数为6 Hz，5位上接有酯基将使同碳上的氢化学位移移到5.1~4.9 ppm，其偶合情况只与6位氢有关，偶合常数为6.8 Hz。8位连有酯基使同碳上氢的化学位移在4.75 ppm，峰型为多重峰，而若为烃基取代，则化学位移为3.30 ppm，为两个双重峰， $J_1 = 4$ Hz， $J_2 = 10$ Hz，11位烯烃质子化学位移在5.68 ppm附近，也是两个双峰， $J_1 = 4$ Hz， $J_2 = 4$ Hz，5位烯烃质子在5.4 ppm处为多重峰， $W_{\frac{1}{2}} = 9$ Hz。

(2) Serratinine 型

这类化合物取代羟基较多，所以常制备成醋酸酯后再测 $^1\text{H NMR}$ ，连羟基碳上的氢 δ 值在4.5~4.9 ppm，16位甲基化学位移在0.9 ppm左右，被15位氢裂分成双峰，当15位取代含氧基后，其 δ 值在1.18~1.21 ppm。

(3) Obscurine 型

16位甲基化学位移在0.82~0.88 ppm，内酰胺的氮上氢化学位移在7.3~8.6 ppm之间，N-CH₃的甲基在2.5~2.6 ppm范围； $\Delta^{2,3}$ 上烯烃为AX系统，化学位移分别为7.79和6.37 ppm，偶合常数为10 Hz。

(4) Cernuine 型

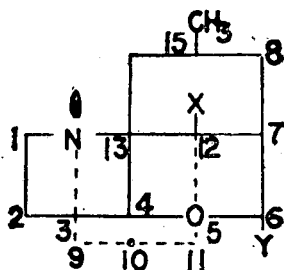
9位上氢受邻位两个氮的影响，化学位移在5.5 ppm左右，为四重峰，偶合常数分别为11 Hz和2.5 Hz，说明此氢为直立键构型。

选择性去偶、重氢交换，以及制备成衍生物等方法在其结构的测定中都有广泛的应用，这里不再叙述。

5. 旋光光谱和圆二色谱

在判断喹诺里西啶环的绝对构型时，除了前面谈到的紫外、红外方法外，旋光光谱也是一个辅助手段。

文献报道⁽¹⁵⁾，只有 lycopodine 和 lycodoline 的构型与八区律预示的 Cotton 效应相同，它们的盐酸盐都产生反八区律的 Cotton 效应，所以在未了解氮上是否带电荷时，应用八区律须格外小心，其辅助方法是将其制成溴化物，然后根据 Haloketon 规律来判断，如6- α -bromolycopodine 经测定为正 Cotton 效应，与预测的相符。Haloketon 规律的应用与氮的作用无关。

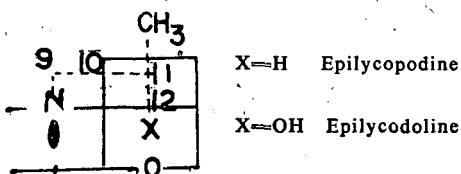


X=Y=H Lycopodine
 X=OH Y=H Lycodoline
 X=H Y=Br 6- α -bromolycopodine

L 23 和 epilycopodine 的八区律图都表明它们应为正的 Cotton 效应, 但实际测得无论是它们的游离碱还是盐都为负的 Cotton 效应, 因此说, 八区律的应用还是有其局限性的, 表 3 为个别化合物的 Cotton 效应。

表 3. 部分 Lycopodine 型碱的 Cotton 效应⁽¹⁵⁾

Compound	ORD	CD
Lycopodine	+203	+11700(288nm)
Lycopodine·HCl	-28	-16200(223nm)
Lycodoline	+198	+10900(292nm)
Lycodoline HCl	-39	-25800(88nm)
Epilycopodine	-51	
Epilycopodine HCl	-36	
L 23	-68	-4230(287nm)
L 23 HCl	-32	-2470(292nm)



五、生源

对石松生物碱的生物合成途径有好几种解释⁽²¹⁾, 最早的是 Cornoy 的 Polyketide 前体学说。Louss 等人⁽⁶⁶⁾在这类生物碱生物合成的研究过程中发现, 醋酸酯 (acetate)、丙二酸酯 (malonate)、赖氨酸 (lysine)、戊二胺 (cadaverine)、 Δ^1 -哌啶 (α -piperidine)、以及石榴碱 (pelletierine) 都是 lycopodine 和 cernuine 的前体。同位素标记证明, lycopodine 和 cernuine 中的 C₁-C₈, C₉-C₁₆ 都各含有除 pelletierine 外的 50% 的标记物, pelletierine 只在 C₉-C₁₆ 中含有, 为解释这一现象提出了如图 9 所示的生源途径, 然而, 它并不与实际

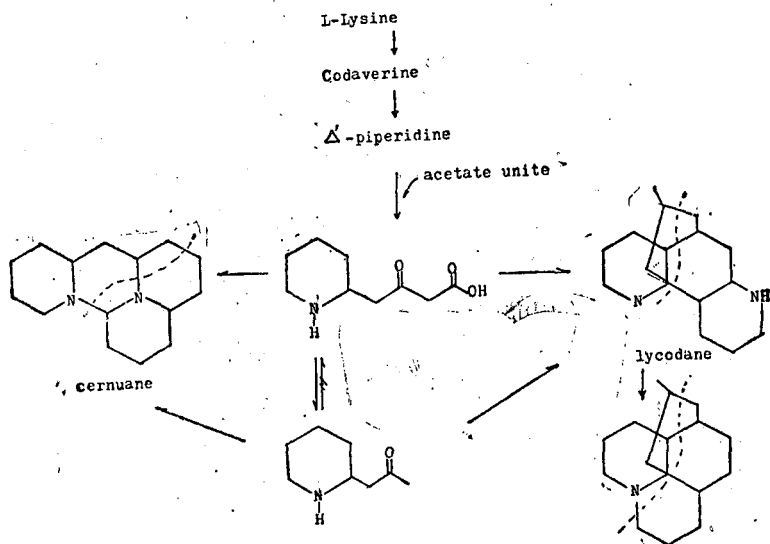


图 9. 原生源途径

完全相符，所以有必要对其修正，由于发现了 phlegmarine 参与了许多化合物的合成，他们重新提出了新的途径（图 10）

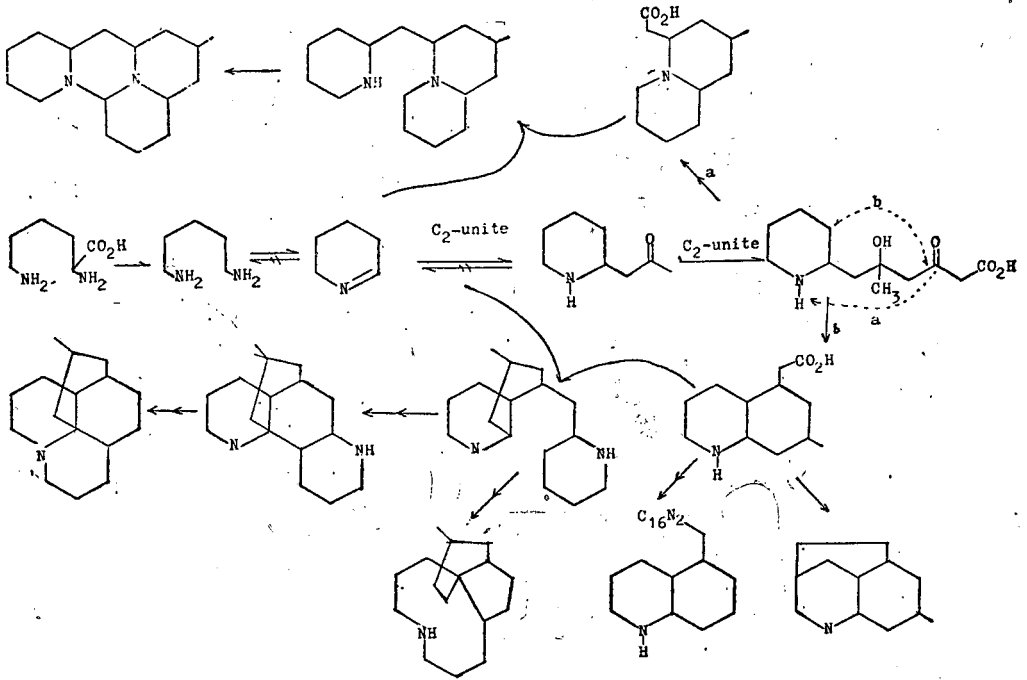


图 10. 石松生物碱生物合成途径的新解释

六、药理作用

石松除全草民间用于治疗风湿疼痛外⁽²⁾，个别成分还有明显的药理作用。据报道^(66,67)，lycopodine, clavotine, clavotoxine 可以刺激哺乳动物的呼吸中枢，麻痹蟾蜍的中枢和外周神经。Espanes 发现经三氯乙醛麻醉的狗静脉注射 saurine (0.5 mg/kg) 产生血压升高，伴有心率加快，可以增加肾上腺素的升压作用，并减小乙酰胆碱和毛果芸香碱的降压作用，若剂量达到 2~4 mg/kg，产生血压下降，心电图变化，心脏停搏，呼吸停止。L 8, L 9 annotinine, complanatine, lycopodine, obscurine, 对猫都有升压作用，obscurine 作用最强，静脉注射对麻醉后的猫的呼吸无影响，lycopodine, complanatine, obscurine 和 L 9 刺激兔子的离体膀胱；lycopodine, L 8 和 L 9 可以使豚鼠离体膀胱收缩。毒性试验是通过静脉注射在小鼠体内测定的，以 LD 50 ± S.E mg/kg, lycopodine 27-58 ± 1.16; complanatine 14.84 ± 0.46; obscurine 99.17 ± 11.29; annotinine 114.6 ± 2.97; L 9 40.28 ± 1.49。Marier 和 Bernard 仔细地比较了 annotinine 和 lycopodine 对植物神经系统的作用区别。

石松在某些地区有特殊的使用，如退热，根据 Nikonorou 的工作，L. clavatum 水煎剂对由于注入了枯草浸剂而引起发烧的兔子有极为有效的退热作用，但是 Lee 和 Chen 发现，lycopodine 对患疟疾的小鸭子无治疗作用。

另外，据报道 selagine 可以治疗青光眼⁽⁶⁹⁾。fordine 对胆碱酯酶具有选择性保护作用⁽⁶¹⁾。

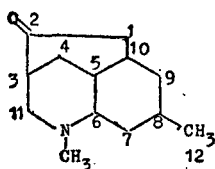
参 考 文 献

1. 秦仁昌. 云南植物研究 1981, 3: 1.
2. 江苏新医学院《中药大辞典》编写组. 《中药大辞典》1138 上海人民出版社出版 1977
3. Manske RHE et al. *The Alkaloids* Vol. 10. New York, Academic Press. 1967: 305.
4. Manske RHE, et al. *Can J Chem* 1942, 20: 87.
5. Marion L, et al. *Can J Res Bzz.* 1944, 1.
6. Robert RFA. *Handbook of Alkaloids and Alkaloid Containing Plants.* John Wiley and Sons Limited international publishers, Printed in U.S.A. 1970.
7. Ayer WA, et al. *Can J Chem* 1969, 47: 499.
8. Castillo, M et al. *Ibid* 1976, 54: 2900.
9. Maclean DB. *Ibid* 1963, 41: 2654.
10. Inunbuishi Y, et al. *Yakugaku Zasshi* 1967, 87: 1394.
11. 犬伏康夫 药学杂志, 1982, 102: 434.
12. Nyembo L, et al. *Can J Chem* 1978, 56: 855.
13. Ayer WA, et al. *Ibid* 1968, 46: 15.
14. Marrison, WA et al. *Ibid* 1961, 39: 2086.
15. Ayer WA, et al. *Ibid* 1969, 47: 449.
16. Ayer WA, et al. *Ibid* 1964, 42: 2514.
17. 佟绍华等植物学报 1984, 26: 411.
18. Ayer, WA, et al. *Tetrahedron* 1974, 30: 4213.
19. Ayer, WA, et al. *Can J Chem* 1969, 47: 2457.
20. Miller N, et al. *Phytochemistry* 1971, 10: 1931.
21. Manske RHE et al. *The Alkaloids* vol. 14. New York, Academic Press, 1973: 347.
22. Rodewald WJ, *Rocz Chem* 1977, 51: 1271.
23. Ayer WA et al. *Can J Chem* 1963, 41: 649.
24. Rodewald WJ, et al. *Rocz Chem* 1968, 42: 465.
25. Burnell, RH, et al. *Tetrahedron* 1962, 18: 1467.
26. Morales G, et al. *Phytochemistry* 1979, 18: 1719.
27. Perry GS, et al. *Can J Chem* 1956, 34: 1189.
28. Burnell RH, et al. *Ibid* 1960, 38: 1927.
29. Ayer WA, et al. *Ibid* 1962, 40: 2088.
30. Ayer WA, et al. *Ibid* 1965, 43: 328.
31. Ayer WA, et al. *Ibid* 1967, 45: 445.
32. Ayer WA, et al. *Ibid* 1964, 42: 949.
33. Alam SN, et al. *Ibid* 1964, 42: 2456.
34. Nyemb, L *Bull Soc Chim Belg.* 1976, 85: 595.
35. Ayer WA et al. *Can J Chem* 1969, 47: 2449.
36. Inunbuishi Y et al. *Tetra. hedron, Lett* 1967, 1069.
37. Braekman JC, et al. *Can J Chem* 1979, 57: 1691.
38. Burnell RH, *J Chem Soc Chem. Commun.* 10: 391 1974.
39. Yasui B, et al. *Tetra hedron, Lett* 1966, 3967.
40. Nishio K, et al. *Ibid* 1969, 861.
41. Inubushi Y, et al. *Tatrahedron* 1968, 24: 3541.
42. Inubushi Y, et al. *Cham Pharm Bull* 1968, 16: 2463.
43. Inubushi Y, et al. *Ibid* 1968, 16: 561.
44. Ayer WA, et al. *Tetra hedron, Lett* 1973, 5045.
45. Inubushi Y, et al. *Chem Pharm Bull* 1967, 15: 250.
46. Ayer WA, et al. *Can J Chem* 1971, 49: 524.
47. Valenta Z, et al. *Tetra hedron, Lett* 1960, 10: 26.
48. Braekmen JC et al. *Bull Soc Chim Belg* 1971, 80: 83.
49. Burnell RH, et al. *Can J Chem* 1963, 41: 3091.
50. Anet FAL, et etaal. *Ibid* 1958, 36: 902.
51. Loyola LA, et al. *Phytochemistry* 1979, 18: 1721.
52. Ayer, WA, et al. *Tetrahedron* 1962, 18: 567.
53. Ayer WA, et al. *Ibid* 1965, 21: 2169.
54. 栾新慈、徐择邻, 1985 年上海国际药用天然产物有机化学讨论会摘要 B-103.
55. Miller N, et al. *Bull Soc Chim Belg* 1971, 80: 629.

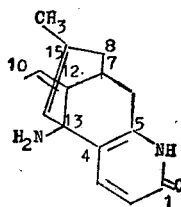
56. Inubushi Y, et al. *Yakugaku Zasshi* 1971;91:980.
57. Ayer WA, et al. *Can J Chem* 1967;45:433.
58. Ayer WA, et al. *Tetra hedron Lett* 1964;2201.
59. Castillo M, et al. *Can J Chem* 1976;54:2893.
60. Ayer WA, et al., *Ibid* 1979;57:1105.
61. 徐择邻等解放军医学杂志 10,263 1985.
62. Szarek WA, et al. *Ibid* 1964;42:2584.
63. Anet FAL, et al. *Tet Lett* 1964;751.
64. Ayer, WA, et al. *Ibid* 4597,1968.
65. Ayer WA, et al. *Can J Chem* 46:3631,1968
66. Omega Laboratories Ltd. *Neth. Appl.* 6, 411, 027, *March* 23, 1966; *C. A.* 1966; 65, 3679b
Shvager I G et al. *Sb. Nauchn. Tr. Vitebskogo Med Inst.* 1964; 11:164; *C. A.* 1966; 64:6402e
Teng. Hsi-Hsiang *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.* 1960; 135:1550; *C. A.* 1961; 55:11659h
67. Henry TA, *The Plant Alkaloids* 4th ed. London churchill, 1949;754
68. 浙江省蛇足草研究协作组. 中麻通讯 1974;2:43.
69. Merck Index, 1983.10th E 1212.
70. 俞起美等. 药学报 1982;17:795.
71. Nyembo, et al. *Can J Chem* 1976; 56:851

更 正

1986年第21卷第4期311页化合物Luciduline 及 Selagine 的结构更正如下。



Luciduline



Selagine