

高三尖杉酯碱酰胺的结构测定

JM Cassady, 丛浦珠*, RG Cooks,
R Roush, CJ Chang, RG Powell**(Purdue University, USA; *中国医学科学院药用植物资源开发研究所,
北京; **United States Department of Agriculture, USA)

提要 三尖杉树皮粗提取物中的一个新生物碱—高三尖杉酯碱酰胺(homoharringtonamide)的结构,经质谱—质谱分析,初步建议为16。类似的酰胺类生物碱,例如三尖杉碱酰胺(cephalotaxamide, 6)、11-羟基三尖杉碱酰胺(11-hydroxycephalotaxamide, 9)、三尖杉酯碱酰胺(harringtonamide, 14)或异三尖杉酯碱酰胺(isoharringtonamide, 15)也可能存在,后三者(9, 14, 15)尚未见报道。

关键词 高三尖杉酯碱酰胺; 质谱—质谱

质谱—质谱(MS/MS)是质谱技术发展至今、最新也最成功的成就,已逐渐被公认,其重要用途之一——混合物的成分分析也愈来愈受到重视。它不仅能确认已知化合物,而且更重要的是能够进行混合物中微量成分的结构测定。尽管在不少情况下,仅由质谱—质谱不能最终肯定提出的结构,但是至今尚没有别的类似仪器,可以提供出比质谱—质谱所能给的更多的结构数据;气相色谱和液相色谱与质谱联用,由于种种原因,其应用受到某些限制,所以,它们只能代替部分的质谱—质谱工作。

本文报告了质谱—质谱对中草药提取混合物中微量新生物碱——高三尖杉酯碱酰胺(homoharringtonamide, 16)的结构测定工作。所用样品是美国农业部存放了大约十年的三尖杉(*Cephalotaxus harringtonia*(Forbes) K. Koch var *harringtonia* cv *Fastigiata*)树皮粗提取物。作者首先对该提取物进行了低分辨化学电离质谱(CI-MS)分析,结果如图1所示。

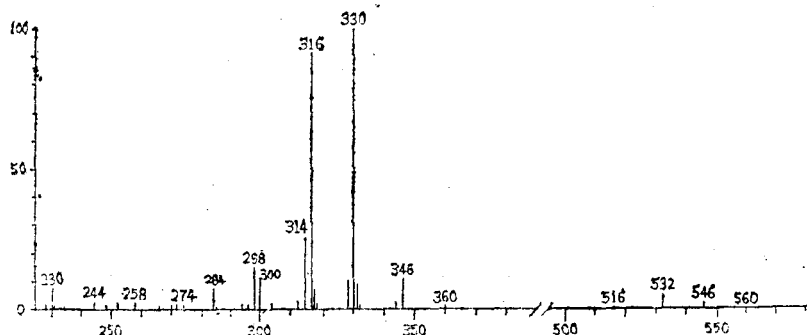
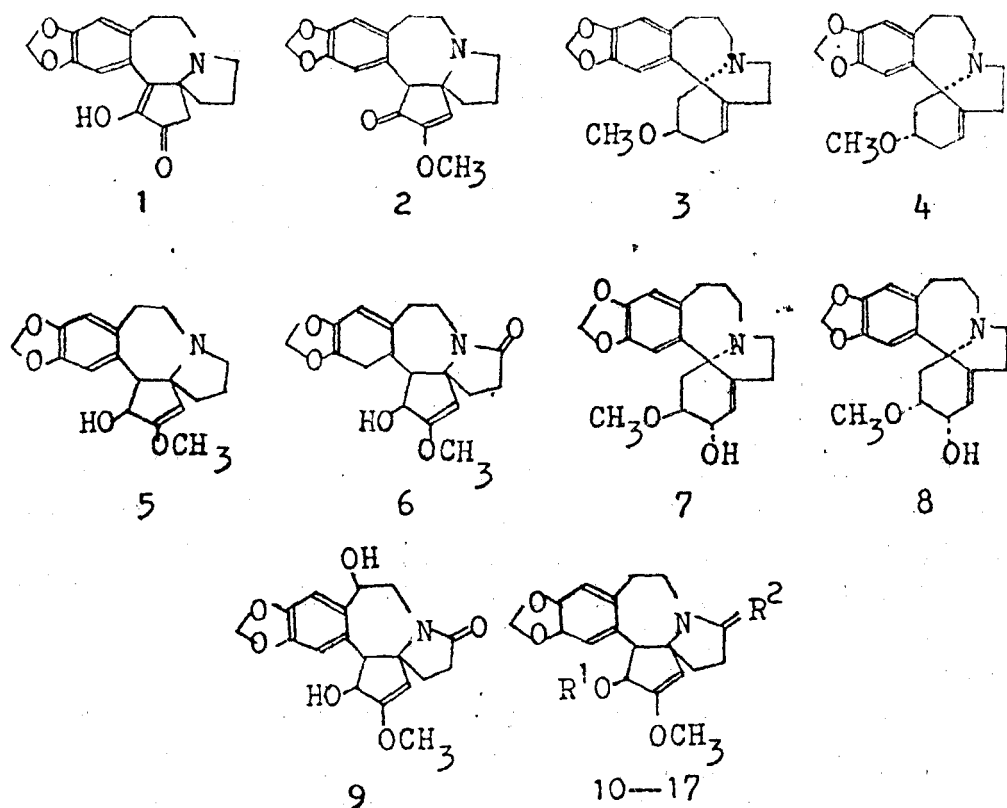


Fig 1. CI mass spectrum of crude extract from *Cephalotaxus* bark.

由图1可见,三尖杉树皮粗提混合物中主要含有十个化合物。它们的质子化M+1离子分别为m/z 300, 314, 316, 330, 346, 360, 516, 532, 546和560。这些离子然后经质谱一质谱的第一质谱(MS-I)分别或依次选出并与氩原子进行低能碰撞,产生的碎片离子进入第二质谱(MS-II)分离并记录。根据第二质谱分析并结合以前的研究⁽¹⁾,可以初步辨认或推断除离子m/z 360以外的九个化合物,m/z 300为去甲基三尖杉酮碱(desmethylcephalotaxinone, 1),m/z 314为三尖杉酮碱(cephalotaxinone, 2)和西哈麦里辛(schelhammericine, 3)或3-表西哈麦里辛(3-epischelhammericine, 4)的混合物(由于缺乏高分辨分析,所以未能把2



10. $R^1 = (CH_3)_2CH(CH_2)_2 - \underset{\text{CO.}}{\text{C}}(\text{OH})CH_2COOCH_3, R^2 = H_2$
11. $R^1 = (CH_3)_2C(OH)(CH_2)_2 - \underset{\text{CO.}}{\text{C}}(OH)CH_2COOCH_3, R^2 = H_2$
12. $R^1 = (CH_3)_2CH(CH_2)_2 - \underset{\text{CO.}}{\text{C}}(OH)CH(OH)COOCH_3, R^2 = H_2$
13. $R^1 = (CH_3)_2C(OH)(CH_2)_3 - \underset{\text{CO.}}{\text{C}}(OH)CH_2COOCH_3, R^2 = H_2$
14. $R^1 = (CH_3)_2C(OH)(CH_2)_2 - \underset{\text{CO.}}{\text{C}}(OH)CH_2COOCH_3, R^2 = O$
15. $R^1 = (CH_3)_2CH(CH_2)_2 - \underset{\text{CO.}}{\text{C}}(OH)CH(OH)COOCH_3, R^2 = O$
16. $R^1 = (CH_3)_2C(OH)(CH_2)_3 - \underset{\text{CO.}}{\text{C}}(OH)CH_2COOCH_3, R^2 = O$
17. $R^1 = (CH_3)_2C(OH)(CH_2)_4 - \underset{\text{CO.}}{\text{C}}(OH)CH_2COOCH_3, R^2 = H_2$

与 3 或 4 的 M+1 离子分开), m/z 316 为三尖杉碱(cephalotaxine, 5), m/z 330 中的主要成分为三尖杉碱酰胺(cephalotaxamide, 6)⁽²⁾, 也含微量的西哈麦林(schelhammerine, 7) 或 3-表西哈麦林(3-epischelhammerine, 8)。m/z 346 可能为一新化合物——11-羟基三尖杉碱酰胺(11-hydroxycephalotaxamide, 9), 该化合物尚待继续研究。m/z 516 为去氧三尖杉酯碱(deoxyharringtonine, 10)。m/z 532 为三尖杉酯碱(harringtonine, 11) 或异三尖杉酯碱(isoharringtonine, 12), 这两个化合物尚不能区分。m/z 546 中主要成分是高三尖杉酯碱(homoharringtonine, 13), 少量可能是新生物碱三尖杉酯碱酰胺(harringtonamide, 14) 或异三尖杉酯碱酰胺(isoharringtonamide, 15), 尚不能肯定。

具有 M+1 离子 m/z 560 的化合物(16)含量甚微(图 1), 其分子量比高三尖杉酯碱(13) 多 14 质量单位, 而与以前报告的高高三尖杉酯碱(homohomoharringtonine, 17)⁽¹⁾相同。但是由其第二质谱(图 2)可见, 许多离子、特别是基峰都发生了质量移位, 因此, 化合物 16 与化合物 17 不是同一物质, 即不是比化合物 13 的侧链多一个次甲基的化合物, 由图 2 可知, 化合物 16 仍属三尖杉酯碱类。质量移位的离子除 M+1 离子外, 主要是来自三尖杉碱骨架部

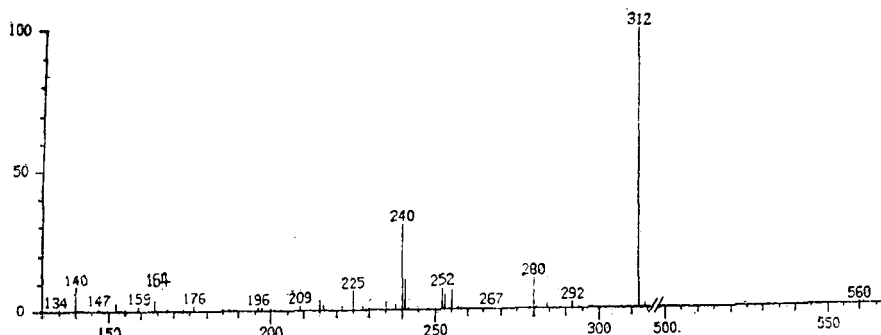
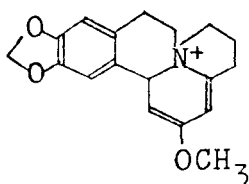
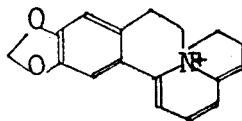


Fig 2. Secondary mass spectrum of homoharringtonamide(16).

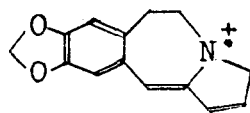
分的含氮离子, 即 m/z 312(100), 280, 241, 240, 164 和 140。这些离子分别与已报告过的三尖杉酯碱类(10~13)的离子 m/z 298(100), 266, 227, 226, 150 和 126 相对应⁽¹⁾。这个事实指出, 化合物 16 比 13 增加的为 14 质量单位位于分子的碱性部分, 即三尖杉碱的部分中。



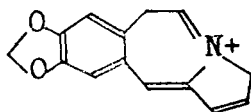
m/z 298 (100)



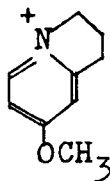
m/z 266



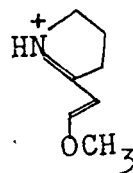
m/z 227



m/z 226



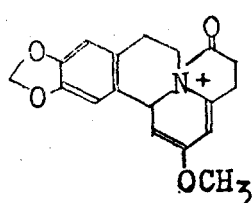
m/z 150



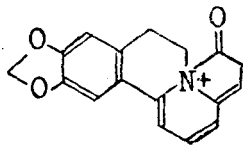
m/z 126

观察上述各离子的结构, 可以认为: 增加的 14 质量单位不可能是一个 $-\text{CH}_2-$, 而应是一个取代两个氢的氧原子。既然上述离子中两个质量最小的离子 m/z 150 和 126 也发生了质量移位, 取代两个氢的氧原子只能加到五元脂环的三个次甲基上, 而置于与氮原子相邻的次甲基上最为可能, 即生成了酰胺结构(16)。这种考虑还可从另外两个理由来说明: i) 由三尖杉属植物已经分离出酰胺类化合物, 例如三尖杉碱酰胺(6)⁽²⁾, 在我们的实验中也看到; ii) 本工作所用样品已经存放了大约十年, 所含的某些生物碱有可能被空气氧化, 而不是本来存在的。前述的 9, 14 或 15 均属酰胺类, 在另外的实验中也观察到酰胺生物碱的存在。

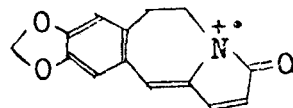
这个新生物碱的结构可建议为 16, 其对应的离子结构式如下图所示。



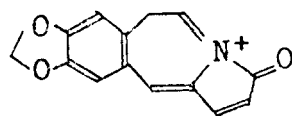
m/z 312(100)



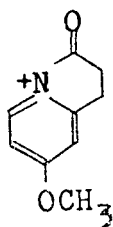
m/z 280



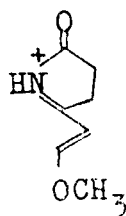
m/z 241



m/z 240



m/z 164



m/z 140

遗憾的是化合物 16 含量甚微, 尚未分离出来作进一步的结构研究。但是, 这样的工作恰好能够说明, 质谱—质谱在研究中草药粗提物、甚至中草药原材料中微量成分的重要意义; 它可为植物化学、植物生态学、生物化学及其他有关学科的深入研究提供重要数据。

实验部分

样品 美国农业部 Powell 教授提供并鉴定, 编号 836688-1。

仪器 Finnigan TSQ 低分辨质谱—质谱联用仪。

实验条件 进样温度 250°C , 化学电离反应气为甲烷, 碰撞气体为氩气, 低能碰撞。

参考文献

1. 丛浦珠. 三尖杉类生物碱的质谱研究. 药理学报 1983; 18:215.
2. 薛智, 等. 海南粗榧中的微量生物碱. 药理学报 1981; 16:752.

STRUCTURAL DETERMINATION OF HOMO-HARRINGTONAMIDE

JM Cassady, PZ Cong*, RG Cooks, R Roush, CJ Chang and RG Powell**

(Purdue University, USA; * Institute of Medical Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing; ** The United States Department of Agriculture, USA)

ABSTRACT The structure of a new alkaloid, homoharringtonamide, in the crude extract of *Cephalotaxus* bark is proposed as formula 16 by using tandem mass spectrometric analysis. Similar amide alkaloid compounds, such as cephalotaxamide (6), 11-hydroxycephalotaxamide (9), harringtonamide (14) or isoharringtonamide (15), in which 9,14 and 15 are hitherto unknown, are also detected.

Key words Homoharringtonamide; Tandem mass spectrometry