

神农架地区五味子科植物成分的研究

II. 五味子酯 F 的分离与结构研究

刘嘉森* 马玉廷

(中国科学院上海药物研究所, 上海)

从湖北房县中坝采集的南五味子(*Kadsura* sp. 种名待定)根中, 分得四个新化合物. 本文报道其中之一——五味子酯 F(**1**, schisantherin F) 的分离与结构研究以及在结构研究过程中获得的十一个衍生物(**2**—**12**)的制备方法和理化数据.

我国的神农架地区蕴藏着富饶的植物资源, 该地区有多种五味子科植物在民间作药用. 我们对该地区产五味子科植物的化学成分进行了研究并已报道铁箍散(*Schisandra propinqua* Hook. f. et Thoms. var. *sinensis* Oliv.) 茎和根的化学研究结果^[1]. 现继续报道该地区产的一种南五味子(*Kadsura* sp. 种名待定)根的化学研究. 从湖北房县中坝采集的该植物的根中, 分得四个木脂素类新化合物. 本文报道其中之一——五味子酯 F(**1**, schisantherin F) 的分离与结构研究以及在结构研究过程中获得的十一个衍生物的制备方法和理化数据.

五味子酯 F(**1**)的紫外光谱提示为联苯环辛二烯木脂素类化合物. ¹H NMR 中有两个不等价的仲甲基峰、二个苄基质子和一个与羟基同碳的质子峰, 表明 7, 8 位没有氧取代, 而在 6 或 9 位有一羟基取代. 因羟基同碳质子为一单峰并且该碳的 ¹³C NMR 信号在较低磁场(δ82.73, d), 可推定该羟基在 6β 或 9α 位, 并与 7, 8-二甲基是顺式构型^[2,3]. 此外, ¹H 和 ¹³C NMR 数据(表 1)表明, 尚有四个芳香甲氧基, 一个酚羟基和一个当归酸酯, 而且一个甲氧基(δ56.24)和一个质子化芳香碳(δ109.84)在较高磁场, 推定 3 和 12 位可能由一个甲氧基和一个羟基取代^[4].

1 用 10% 氢氧化钾甲醇溶液水解得去当归酰五味子酯 F(**4**). **1** 和 **4** 常法乙酰化后分别得到相应的乙酰化物(**3** 和 **5**). 比较 **1** 与其乙酰化物 **3** 的 ¹³C NMR 数据(表 1)显示: 乙酰化后 11-O, 13-O 和 15-O 分别向低场位移 7.74, 5.17 和 6.59 ppm, 12-O 向高场位移 5.02 ppm, 其余碳无明显位移, 表明 **1** 的酚羟基在 12 位. 同样, 比较 **1** 与其水解产物 **4** 的 ¹³C NMR 数据(表 1), **1** 的 1-O 向高场位移 4.63 ppm, 2-O, 16-O 和 4-O 分别向低场位移 7.41, 7.16 和 8.12 ppm, 表明 **1** 的当归酸酯在 1 位较合理. **1** 与苄氯在碳酸钾作用下反应生成之苄基五味子酯 F(**8**)的 NOE 测定结果进一步证实了上述推断. 当分别照射苄基质子和脂环羟基的同碳质子(9-H)时, 11-H 产生 26 和 18% 的 NOE 增益, 而 4-H 无增益, 证明酚羟基和脂环羟基分别在 12 位和 9α 位, 并由此推定 7, 8-二甲基皆为 α 构型.

五味子酯 F(**1**)及其水解产物 **4** 的 CD 谱分别在 247 和 248 nm 处显示负的 Cotton 效应, 表明其联苯构型为 S 型^[5]. 因此, 推定五味子酯 F 具有如 **1** 所示结构.

该推断可由下述化学转化而确证: 将 **1** 用碘甲烷甲基化得甲基五味子酯 F(**2**), 然后与甲磺酰氯反应得构型翻转的 9β-氯代产物 **10**, **10** 用硼氢化钠还原得到(—)-五味子酚(**11**), 其

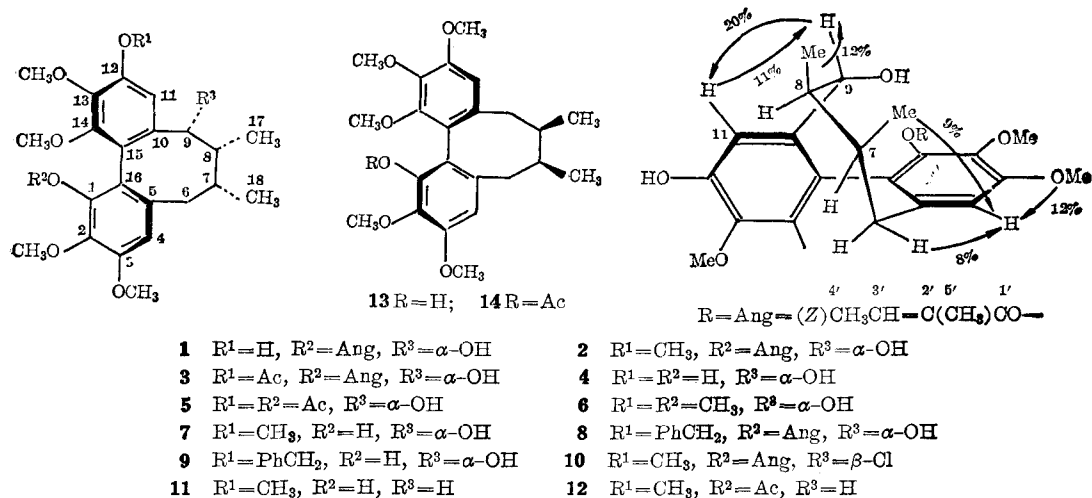


图 1

表 1 五味子酯 F(1)及其乙酰化物(3)和水解产物(4)的 ¹³C NMR 数据

碳	化 合 物		
	1	3	4*
1(s)	141.63	141.70	146.26
2(s)	139.35	139.77	131.94
3(s)	151.68	151.72	150.10
4(d)	113.72	113.86	105.60
5(s)	134.70	134.49	133.60
6(t)	39.10	39.10	37.33
7(d)	35.43	35.39	33.68
8(d)	43.46	43.51	41.71
9(d)	82.73	82.58	81.28
10(s)	141.63	141.27	139.17
11(d)	109.84	117.58	109.24
12(s)	149.00	143.98	148.44
13(s)	138.31	143.48	137.89
14(s)	151.41	152.03	149.59
15(s)	118.93	125.52	117.13
16(s)	123.47	123.22	116.31
17(q)	19.68	19.82	18.27
18(q)	15.17	15.27	13.60
3-OCH ₃ (q)	56.24	56.34	54.34
2-OCH ₃ (q)	60.00**	60.28**	58.62**
13-OCH ₃ (q)	60.53**	60.36**	58.75**
14-OCH ₃ (q)	60.88**	60.98**	58.99**
1'(s)	166.95	167.23	
2'(s)	127.47	127.52	
3'(d)	138.31	138.40	
4'(q)	15.20	15.19	
5'(q)	19.99	19.99	
乙酰基 CO(s)		168.42	
乙酰基 CH ₃ (q)		20.43	

* 在 CDCl₃/DMSO-d₆ 混合溶剂中测定。 ** 竖项中可以相互交换。

乙酰化物 **12** 与对映体——已知物(+)-五味子酚(**13**)^[6] 的乙酰化物 **14** 除 CD 谱相反外,其它理化数据完全一致. 因而证明五味子酯 **F** 的当归酸酯取代于 1 位, 绝对构型为联苯 *S*, *7R*, *8R*, *9R* 型.

1 的分子内 NOE 测定结果(图 1)显示其八元环具有扭曲的船椅式(TBC)构象.

实 验

m. p. 由显微熔点仪测定, 未校正. UV 在 Pye Unicam SP-1800 型仪测定, 甲醇为溶剂, 括号内数据为 $\log \epsilon$ 值. IR 用 Perkin-Elmer 599B 型仪测定, KBr 压片. ^1H NMR 用 JEOL PS-100(100 MHz)和 Bruker AM-400(400 MHz)型仪测定, ^{13}C NMR 用 Bruker AC-100(25.18MHz)型仪测定, 除注明者外, 皆以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标. MS 用 Varian MAT-711 型仪测定. CD 用 JASCO J-500A 型仪在甲醇中测定. 柱层析硅胶为青岛海洋化工厂生产的 100—200 目或 200—300 目层析硅胶, 加入 10% 的水降活性至 II—III 级. 薄层板均为自制, 采用青岛海洋化工厂生产的硅胶 GF254.

五味子酯 F(1) 8kg 湖北房县中坝产南五味子根的粗粉, 用 95% 乙醇渗漉, 回收乙醇得粗提物. 将其悬浮于水中, 以乙醚萃取, 得醚萃取物 168g. 硅胶柱(1620g, 100—200 目, 7.5×51 cm)层析粗分离, 依次用石油醚、石油醚-苯(2:1)、苯、苯-醋酸乙酯(10:1 和 4:1)洗脱. 苯洗脱的后部流分和苯-醋酸乙酯(10:1)洗脱的前部流分再次硅胶柱层析分离, 依次用 4:1, 2:1, 1:1 石油醚-丙酮洗脱, 在 4:1 和 2:1 洗脱流分中析出结晶, 甲醇重结晶, 得 490 mg (0.0061%) **1**, **m. p.** 169—171°C, $[\alpha]_D^{25} + 23.3^\circ$ (c 1.88, CHCl_3). λ_{max} : 214(4.42), 250(3.90), 288(3.20) nm. ν_{max} : 3395, 3120, 1710, 1700(sh), 1592 cm^{-1} . δ_{H} (400MHz): 6.66, 6.42 (各 1H, s, 4-H, 11-H), 2.56(2H, m, 6-H), 4.69(1H, s, 9 β -H), 1.76, 1.97 (各 1H, m, 7-H, 8-H), 0.95(3H, d, $J=7.3$ Hz, 7- CH_3), 1.12(3H, d, $J=7.3$ Hz, 8- CH_3), 3.43, 3.74, 3.80, 3.84(各 3H, s, 4 \times OCH₃), 1.76(3H, brs, 2'-CH₃), 1.72(3H, brd, $J=7.2$ Hz, 3'-CH₃), 5.92(1H, brq, $J=7.2$ Hz, 3'-H) ppm. ^{13}C NMR 见表 1. m/z : 486.2255($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8$, M^+ , 43.6%), 468.2186($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 41.7), 386.1713($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$, 100), 371.1508($[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6]^+$, 17.4), 355.1551($[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5]^+$, 64.3). $\text{CD}\Delta\epsilon$ (nm): 70.08(214), -38.29(235), -40.19(247), -6.14(275, sh), 0.49(287).

甲基五味子酯 F(2) 20 mg **1** 溶于 5 mL 丙酮中, 加入 200 mg 碳酸钠和 0.1 mL 碘甲烷, 回流 2h. 滤去固体, 丙酮溶液蒸干后加水, 以乙醚萃取数次. 蒸去乙醚后得 20 mg **2**, 乙醚-石油醚结晶, **m. p.** 111—113°C. ν_{max} : 3500, 1718, 1648, 1596, 1580 cm^{-1} . δ_{H} (100MHz): 3.40, 3.68, 3.84(各 3H, s, 3 \times OCH₃), 3.76(6H, s, 2 \times OCH₃). m/z : 500(M^+), 482($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 400($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$).

乙酰基五味子酯 F(3) **1** 用醋酐-吡啶常法乙酰化, 得 **3**, 甲醇结晶, **m. p.** 157—158°C. ν_{max} : 3518, 1774, 1725, 1665, 1620, 1570 cm^{-1} . δ_{H} (400MHz): 6.74, 6.58 (各 1H, s, 4-H, 11-H), 2.86(2H, m, 6-H), 4.78(1H, s, 9 β -H), 1.84, 2.05 (各 1H, m, 7-H, 8-H), 1.03, 1.18(各 3H, d, $J=7.3$ Hz, 7- CH_3 , 8- CH_3), 3.53, 3.80, 3.81, 3.91 (各 3H, s, 4 \times OCH₃), 1.82(3H, brs, 2'-CH₃), 1.78(3H, brd, $J=7.0$ Hz, 3'-CH₃), 5.98(1H, brq, $J=7.0$ Hz, 3'-H), 2.32(3H, s, Ac) ppm. ^{13}C NMR 见表 1. m/z : 528(M^+), 510($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 428($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$), 397, 386($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}-\text{Ac}]^+$).

去当归酰五味子酯 F(4) 110 mg **1** 溶于 15 mL 10% 氢氧化钾甲醇溶液中, 回流 7h. 蒸去甲醇后加入少量水, 稀盐酸酸化, 乙醚萃取. 乙醚液蒸干后以甲醇结晶, 得 70 mg **4**, m. p. 193—194°C. ν_{\max} : 3518, 3200—3420, 1625, 1580 cm^{-1} . ^1H NMR 中当归酰基峰消失. ^{13}C -NMR 见表 1. m/z : 404(M^+), 386($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 355, 252, 250, 235, 219, 167, 149. $\text{CD}_{45}(\text{nm})$ 49.89(204), -8.45(228), -29.96(248), -2.33(275), 1.75(287).

乙酰基去当归酰五味子酯 F(5) **4** 用醋酐-吡啶常法乙酰化得 **5**, 甲醇结晶, m. p. 153—154°C. ν_{\max} : 3508, 1780, 1738, 1612, 1576 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(400\text{MHz})$: 6.71, 6.58(各 1H, s, 4-H, 11-H), 2.66(2H, m, 6-H), 4.73(1H, s, 9 β -H), 1.81, 2.08(各 1H, m, 7-H, 8-H), 1.00, 1.15(各 3H, d, $J=7.3\text{Hz}$, 7- CH_3 , 8- CH_3), 3.59, 3.80, 3.83, 3.89(各 3H, s, 4 \times OCH_3), 1.98, 2.32(各 3H, s, 2 \times Ac) ppm. m/z : 488(M^+), 470($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 446($[\text{M}-\text{Ac}]^+$), 428($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{Ac}]^+$), 397, 386($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-2\times\text{Ac}]^+$).

二甲基去当归酰五味子酯 F(6) 20 mg **4** 用重氮甲烷甲基化, 产物用硅胶柱层析分离, 4:1 石油醚-丙酮洗脱, 得 4 mg **6**, 甲醇结晶, m. p. 162—163°C. ν_{\max} : 3521, 1592, 1580 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(400\text{MHz})$: 6.37, 6.56(各 1H, s, 4-H, 11-H), 2.61(2H, m, 6-H), 4.84(1H, s, 9 β -H), 1.92, 2.08(各 1H, m, 7-H, 8-H), 0.92, 1.18(各 3H, d, $J=7.2\text{Hz}$, 7- CH_3 , 8- CH_3), 3.60, 3.67, 3.85, 3.87(3H, 3H, 3H, 9H, s, 6 \times OCH_3) ppm. m/z : 432(M^+), 414($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 376, 225, 209, 182.

甲基去当归酰五味子酯 F(7) 20 mg **2** 碱水解(方法见 **4**), 得 12 mg **7**, 粉末状固体. ν_{\max} : 3530, 3350, 1610, 1600, 1582 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(100\text{MHz})$: 6.36(2H, s, 4-H, 11-H), 2.56(2H, m, 6-H), 4.62(1H, s, 9 β -H), 1.88(2H, m, 7-H, 8-H), 0.88, 1.14(各 3H, d, $J=7\text{Hz}$, 7- CH_3 , 8- CH_3), 3.60, 3.84(3H, 12H, s, 5 \times OCH_3) ppm. m/z : 418(M^+), 400($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 369.

苄基五味子酯 F(8) 20 mg **1** 溶于 1 mL 二甲基甲酰胺和水(100:1)的混合溶液中, 加入 0.1 mL(约 120 mg) 苄氯和 250 mg 碳酸钾, 100°C 反应 1.5 h. 然后加入少量水, 用乙醚萃取. 醚液蒸干, 硅胶柱层析纯化, 石油醚-丙酮(4:1)洗脱, 得 22 mg **8**, 粉末状固体. ν_{\max} : 3500, 1750, 1718, 1645, 1595 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(400\text{MHz})$: 6.69, 6.42(各 1H, s, 4-H, 11-H), 2.62(2H, m, 6-H), 4.75(1H, s, 9 β -H), 1.74, 2.00(各 1H, m, 7-H, 8-H), 0.98, 1.18(各 3H, d, $J=7.3\text{Hz}$, 7- CH_3 , 8- CH_3), 3.58, 3.76, 3.84, 3.88(各 3H, s, 4 \times OCH_3), 1.72(3H, brd, $J=7.6\text{Hz}$, 3'- CH_3), 1.78(3H, brs, 2'- CH_3), 5.90(1H, brq, $J=7.6\text{Hz}$, 3'-H), 5.10(2H, s, CH_2Ph), 7.28—7.43(5H, m, 5 \times Ar-H) ppm. m/z : 576(M^+), 558($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 494($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$), 484($[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$), 476($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$), 467($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$), 445, 403($[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$), 385($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$).

去当归酰苄基五味子酯 F(9) 20 mg **8** 用碱水解(方法见 **4**), 产物用硅胶柱层析纯化, 石油醚-丙酮(4:1)为溶剂, 得 13 mg **9**, 粉末状固体. ν_{\max} : 3515, 3400, 1610, 1595, 1582 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: 6.20, 6.28(各 1H, s, 4-H, 11-H), 2.48(2H, m, 6-H), 4.44(1H, s, 9 β -H), 1.80(2H, m, 7-H, 8-H), 0.84, 1.08(各 3H, d, $J=7\text{Hz}$, 7- CH_3 , 8- CH_3), 3.50, 3.74, 3.77(3H, 6H, 3H, s, 4 \times OCH_3), 4.92(2H, s, CH_2Ph), 7.28(5H, m, 5 \times Ar-H) ppm. m/z : 494(M^+), 476($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 445, 385($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$).

9 β -氯代产物 10 60 mg **2** 溶于 3 mL 无水二氯甲烷中, 在冰浴冷却下, 加入 0.5 mL 三乙胺和 0.15 mL 甲磺酰氯并反应过夜. 加入少量水后用乙醚萃取数次, 醚液依次用稀盐酸、

碳酸氢钾溶液和饱和氯化钠溶液洗。蒸去乙醚, 硅胶柱层析分离, 用苯洗脱, 得 40mg **10**, 粉末状固体。 ν_{\max} : 1740, 1650, 1600, 760 cm^{-1} 。 δ_{H} (100 MHz, OCl_4): 6.80, 6.48 (各 1H, s, 4-H, 11-H), 2.28(1H, dd, $J=16/10\text{Hz}$, 6 β -H), 2.72(1H, dd, $J=16/6\text{Hz}$, 6 α -H), 4.46 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, 9 α -H), 0.80, 1.04 (各 3H, d, $J=7\text{Hz}$, 7- CH_3 , 8- CH_3), 3.58, 3.76, 3.86(3H, 6H, 6H, s, $5 \times \text{OCH}_3$), 1.68(8H, m, 7-H, 8-H, 2'- CH_3 , 3'- CH_3), 5.76 (1H, q, 3'-H)ppm。 m/z : 518(M^+), 520($[\text{M}+2]^+$, 强度为 518 的 1/3), 436($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$), 400($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}-\text{HCl}]^+$)。

(-)-五味子酚(**11**)及其乙酰化物 **12** 38mg **10** 溶于 3mL 二甲基甲酰胺中, 加入 100mg 硼氢化钠, 80°C 反应过夜。反应液加入少量水, 用稀盐酸酸化后, 乙醚萃取。萃取液水洗, 蒸干得(-)-五味子酚(**11**)。因其较难结晶, 继而用醋酐-吡啶常法乙酰化, 得(-)-五味子酚乙酰化物(**12**), 甲醇结晶, m. p. 160—161°C。以同法自(+)-五味子酚(**13**)制得之乙酰化物(**14**), m. p. 159—160°C。它们的 IR, ^1H NMR, MS 完全一致, 仅 CD 谱相反。(-)-五味子酚乙酰化物(**12**)的 $\text{CD}_{45}(\text{nm})$: 59.58(212), -41.13(232), -39.72(246), -5.12(275)。

本工作系中国科学院科学基金资助的课题。

参 考 文 献

- [1] 刘嘉森, 马玉廷, 黄梅芬, 化学学报, **1988**, *46*, 345.
- [2] Ikeya, Y.; Taguchi, H.; Yosioka, I.; Kobayashi, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, *27*, 2695.
- [3] Ookawa, N.; Ikeya, Y.; Taguchi, H.; Yosioka, I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 123.
- [4] Ikeya, I.; Taguchi, H.; Sasaki, H.; Nakajima, K.; Yosioka, I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, *28*, 2414.
- [5] Ikeya, Y.; Taguchi, H.; Yosioka, I.; Kobayashi, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1979**, *27*, 1383.
- [6] 刘嘉森, 黄梅芬, 高耀良, 化学学报, **1978**, *36*, 193.

Studies on the Constituents of Schisandraceae Plants in Shennongjia District

II. The Isolation and Structure of Schisantherin F

Liu Jia-Sen* Ma Yu-Ting

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

Abstract

A new lignan, schisantherin F(**1**), was isolated from the roots of *Kadsura* sp. grown in Shennongjia district. Eleven derivatives of **1**, namely **2—12** were also reported. The structure of **1** including its absolute configuration was established by transformation into (-)-schisanhenol (**11**), the enantiomer of the known (+)-schisanhenol.