

华中五味子的研究

I. 有效成分五味子酯甲的分离与结构*

方圣鼎 黄梅芬 刘嘉森 高耀良 徐任生

(上海药物研究所)

从华中五味子果实中分离得一新木质素酯类化合物,定名为五味子酯甲。根据药理及初步临床试验结果表明五味子酯甲是此植物中抗病毒性肝炎的有效成分之一。五味子酯甲经质谱及元素分析确证其分子式为 $C_{30}H_{32}O_9$ 。此化合物经10%氢氧化钾甲醇溶液处理得理论量的相应羟基化合物五味子醇甲($C_{28}H_{28}O_8$)及苯甲酸。经紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱及质谱测定,证明五味子酯甲及五味子醇甲的结构分别为 I_a 及 I_b 。

应用双照射实验及分子内核 Overhauser 效应测定,进一步确定了五味子酯甲中各功能基团的位置及构象,如 II 所示。

五味子为木兰科植物五味子的果实,性温,味酸咸,具有安神补肾作用,常用者为北五味子 (*Schisandra chinensis* Baill),是我国常用中药。最近报导^[1]对迁延性、慢性病毒性肝炎血清谷丙转氨酶(简称转氨酶)(SGPT)升高患者,有较好的疗效而更引人注目。遵照伟大领袖毛主席关于“中国医药学是一个伟大的宝库,应当努力发掘,加以提高”的教导,我们对上海地区临床应用有效的华中五味子 (*Schisandra sphenanthera* Rehd et Wils)^[2]进行了提取分离,发现果实粉碎后用苯冷渗法提得的油状物为临床有效部分,再经石油醚-80% 甲醇水溶液进行分配萃取,两部分分别经临床短期验证,提示甲醇部分有效。进一步从甲醇液中分得一有效的主要结晶成分,暂称五味子酯甲,经对迁延性、慢性病毒性肝炎患者临床试用,观察结果表明有较好的降转氨酶作用^[3]。经本所药理室对实验性小鼠四氯化碳中毒性肝炎试验观察结果亦有降转氨酶的作用。另外还分得一成分,鉴定为已知的去氧五味子素(deoxyschisandrin),与北五味子中的成分相同^[4]。

本研究所用材料产自陕西秦岭地区。提取方法如下:将果实磨粉,用苯冷渗法提得油状物,约13.6%,经石油醚-80% 甲醇水溶液进行液液分配。醇部分减压浓缩至干,加适量80% 甲醇水溶液热溶后放置,析出粗五味子酯甲结晶,得率约0.52%。母液经氧化铝(化学纯,活力3~4级)柱层析,从石油醚冲洗部分分离出去氧五味子素,熔点116~117°,得率约0.2%。

五味子酯甲再用氧化铝(层析用,酸性,活力3~4级)干柱层析法纯化(展层溶剂为苯:乙酸乙酯,6:1体积比),甲醇或乙醇反复重结晶,得长方形晶体,熔点122~124°,易溶于苯、氯仿和丙酮,可溶于甲醇、乙醇,难溶于石油醚,不溶于水。经元素分析,质谱测定(m/e 536, 分子离子峰),确定其分子式为 $C_{30}H_{32}O_9$, $[\alpha]_D^{25} -175^\circ$ (C, 0.12, 氯仿),紫外光谱:221, 254, 和 285 毫微米($\log \epsilon$ 4.69, 4.07 和 3.56),与去氧五味子素相似,属于苯并环

* 1974年6月20日收到。

辛烯类化合物。功能团分析含四个甲氧基,与浓硫酸作用后遇变色酸试剂呈紫色,提示含次甲二氧基。核磁共振谱解析亦证实含四个甲氧基(δ 3.24, 3.46, 3.64, 3.78, 均为 3H, 单峰),一个次甲二氧基(δ 5.66, 5.75, 2H, AB 型中间的两个强峰),它们均应连接在芳香核上。另外还有一个 δ 1.47 峰(1H, 单峰),当加重水交换时此信号消失,应为醇性羟基。 δ 1.13(3H, 双峰, $J=5$ 周)为仲甲基, δ 1.24(3H, 单峰)为叔甲基。 δ 7.33(5H, 多峰)为单取代苯的五个芳香质子信号。 δ 6.43(1H, 单峰)和 δ 6.76(1H, 单峰)为另二个芳香质子信号。其化学位移比一般芳香质子居较高磁场,推测其邻位有 OR (R=H, 烷基)基团存在。另外, δ 1.90~2.06(1H, 多峰)为与仲甲基连接的 CH, δ 2.15~2.50(2H, 多峰)为与苯核相连的 CH₂ 的质子信号及 δ 5.85 (1H, 单峰)为 H^c 的信号。

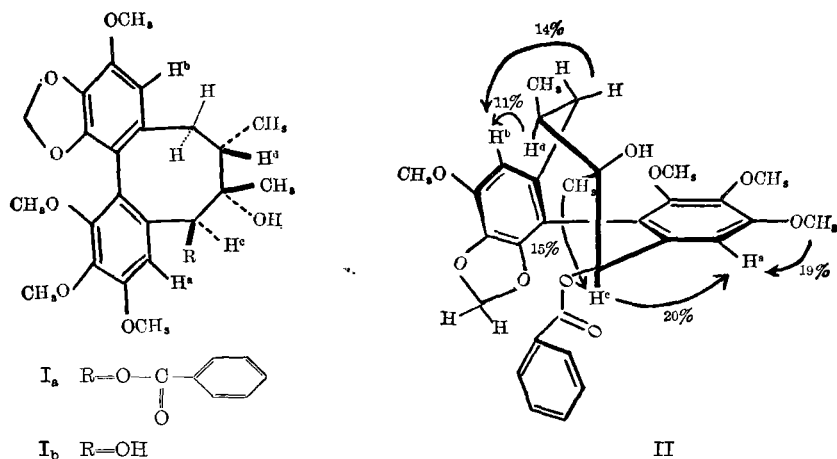
五味子酯甲的红外光谱表明含有羟基(3420 厘米⁻¹);酯基(1735 厘米⁻¹ 和 1260 厘米⁻¹)及苯环(1600, 1500, 1480 厘米⁻¹)等。其羟基按常法未能甲基化及乙酰化,推测属叔羟基。用 10% 氢氧化钾甲醇液进行酯水解,获得相应的羟基化合物五味子醇甲和苯甲酸,得率接近理论值。五味子醇甲用甲醇重结晶为无色针状晶体,熔点 202~203°。经元素分析、质谱测定(m/e 432, 分子离子峰),确定其分子式为 C₂₃H₂₈O₈, [α]_D²³-88°(C, 0.16, 氯仿)。红外光谱中酯基的吸收峰消失而呈现出二个羟基的吸收峰(3530, 3460 厘米⁻¹)。核磁共振谱中原有的 δ 5.85 尖峰消失,而在高磁场 δ 4.34 处出现新的单一峰,表明此为与苯甲酸酯连在同一碳上的质子 H^c, 又 H^a 及 H^b 信号均略往高磁场(δ 6.45, 6.37)移动。此现象表明水解后质子 H^a、H^b 及 H^c 不再受到苯甲酸酯基上的苯核及羰基去屏蔽效应的影响。另外次甲二氧基的二个质子因失去苯核的屏蔽效应成为等价,并往低磁场移动,成为一个单尖峰(δ 5.93, 2H, 单峰)。由于在水解后失去苯核的屏蔽效应,使四个甲氧基由原来四个单峰转变成为二个单峰(δ 3.46, 3H; δ 3.80, 9H),面积之比为 1:3。表明高磁场的一个甲氧基的环境不同于其他的三个甲氧基。从分子模型来看,此甲氧基刚好处于苯环的面上,为苯环屏蔽区,故受苯核的屏蔽作用较强,而往高磁场移动。此状况与 γ -五味子素上甲氧基的环境相似^[4]。另外,在甲基信号 δ 1.24 处增加二个羟基质子的信号(5H, 单峰),当加重水交换后则失去二个羟基质子的信号,成为有 3 个质子的单峰。

进一步利用双照射及测定分子内核 Overhauser 效应(NOE)来证明各功能团的位置及其构象:当照射甲氧基(δ 3.64)时可以观察到 H^a (δ 6.76) 芳香质子信号面积增益 19%,而 H^b (δ 6.43)信号不受影响,表明此甲氧基接近 H^a,但在照射其余三个甲氧基吸收频率时, H^a 和 H^b 的信号均无影响,其中与 H^b 相邻的甲氧基由于其邻位存在次甲二氧基,相应的空间体积较小,致使该甲氧基中的甲基趋向次甲二氧基的构象比例增高,而偏离 H^b,从而使 NOE 不明显。为证明此点,我们选择一些具有此部分结构的类似化合物,如 2-溴-3,4-次甲二氧基-5-甲氧基苄基氯等类似物及 γ -五味子素等木质素类化合物。照射其与次甲二氧基相邻的甲氧基,观察邻位上的芳香质子信号,结果均无增益。因此, H^b 的邻位仍应存在甲氧基,这样亦符合水解产物五味子醇甲的核磁共振谱,否则在高磁场处应出现二个甲氧基质子信号的单峰。

照射 H^a,使 H^c 信号增益 13%,反之,照射 H^c (δ 5.85),则 H^a 信号增益 20%,而对 H^b 信号无影响,表明 H^a 和 H^c 二者靠近。如照射叔甲基(δ 1.24),则使 H^c (δ 5.85)信号增益 15%,而对 H^a 和 H^b 信号均无影响,故叔甲基与 H^c 必是反式状态才更接近。

照射 CH_2 (δ 2.15~2.50) 时, H^a 信号无影响, 而使 H^b 信号面积增益 14%, 表明 H^b 与苯核相连的 CH_2 相近. 照射 H^d (δ 1.98) 时, 则仲甲基去偶成为单峰, 并使 H^b 信号增益 11%, 而 H^a 信号无影响. 反之, 照射仲甲基 (δ 1.13), 则对 H^a 、 H^b 和 H^c 质子信号均无影响, 故 H^d 与 H^b 邻近, 而二个甲基则互为反式.

五味子醇甲的 NOE 与上述相符. 综合以上结果确定五味子酯甲的结构式为 I_a , 其构象如 II 所示. 五味子醇甲的结构为 I_b .



质谱中五味子酯甲的主要碎片离子峰为: m/e 414 ($M^+ - 122$), $m^* = 320$; 343, $m^* = 284$; 122 (苯甲酸) 及 105 (苯甲酰). 水解产物五味子醇甲的主要碎片离子峰为: m/e 414 ($M^+ - 18$), $m^* = 396$ 及 343, $m^* = 284$, 均与上述结论相符.

五味子酯甲为一新木质素酯类化合物, 与最近报导^[5] 的从日本南五味子 (*Kadsura japonica* Dural) 茎中分得的 kadsurarin 结构相似. 此结构类型对于降转氨酶 (SGPT) 的作用尚未见报导. 又去氧五味子素经本所药理室动物实验表明无降酶作用, 但具有镇咳作用.

本研究采用 JEOL PS-100 型仪测定核磁共振谱, 溶剂为 CDCl_3 及 CCl_4 , 四甲基硅烷 (TMS) 为内标. 以 MAT-111 质谱仪测定质谱.

参 考 资 料

- [1] 中国人民解放军空军广州医院, 广州第七制药厂新医药通讯 (广州) 1973 年, 第 5 期, 12 页.
- [2] 未发表.
- [3] 上海中医研究所等, 待发表.
- [4] Н. К. Кочетков, А. Я. Хорлин, О. С. Чижов, Изв. Акад. Наук СССР. Серия Хим. 1036 (1964).
- [5] Y. P. Chen, R. Liu, H. Y. Hsu, S. Yamamura, Y. Shizuri, Y. Hirata, Tetrahed. Lett. 4257 (1973).

STUDIES ON THE CONSTITUENTS OF HUA-ZHONG-WU-WEI-ZI (*SCHISANDRA SPHENANTHERA* REHD *ET* WILS)

I. THE ISOLATION AND STRUCTURE OF SCHISANTHERIN A.

FANG SHENG-DIN HUANG MEI-FEN LIU JIA-SEN

GAO YAO-LIANG HSU JEN-SHENG

(Shanghai Institute of Materia Medica)

ABSTRACT

A new lignan, named schisantherin A, has been isolated from the fruits of Hua-Zhong-Wu-Wei-Zi (*Schisandra sphenanthera* Rehd *et* Wils) (*Magnoliaceae*). According to the pharmacological and preliminary clinical findings, the schisantherin A is one of the antihepatotoxic principle of this plant. It is a lignan unknown so far. The molecular formula of schisantherin A is found to be $C_{30}H_{32}O_9$ by mass spectroscopic and elementary analyses. When treated with 10% potassium hydroxide in methanol, it was converted into the corresponding hydroxy compound, schisantherinol A ($C_{23}H_{28}O_8$) and benzoic acid in high yields. By taking advantage of UV, IR, NMR and mass spectroscopy, the structures of the two compounds, schisantherin A and schisantherinol A, are shown to be I_a and I_b respectively.

Finally, the structure including the positions of all of the functional groups and conformation of schisantherin A is established by double resonance experiments and measurements of intramolecular nuclear Overhauser effects (NOE). The results are shown in II.