

苦木双碱甲和苦木双碱乙的结构

杨峻山 于德泉 梁晓天

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

提要 自苦木科(Simaroubaceae)植物苦木(*Picrasma quassioides* (D. Don.) Benn.)的木质部的乙醇提取物中经硅胶和氧化铝柱层析分离得到两个新 β -咔巴啉二聚体生物碱, 分别命名为苦木双碱甲(kumujansine)和苦木双碱乙(kumujantine), 经光谱(UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, 2D-NMR和MS)分析确定结构分别为式I和II。

关键词 苦木; 苦木科; 生物碱; 苦木双碱甲; 苦木双碱乙

前文^(1,2)我们曾报告过自苦木科(Simaroubaceae)植物苦木(*Picrasma quassioides* (D. Don.) Benn.)的黄色茎心的乙醇提取物中分离得到几个新的 β -咔巴啉类生物碱。同时我们也得到两个新的 β -咔巴啉二聚体生物碱, 分别命名为苦木双碱甲(Kumujansine)和苦木双碱乙(Kumujantine)。本文报告这两个新生物碱的结构测定。

苦木双碱甲(kumujansine, I), 用氯仿-甲醇混合溶剂重结晶, 得到淡黄色颗粒状结晶, mp 249 ~ 250 °C (分解), 在紫外灯下呈现兰紫色荧光, 薄层谱对改良的碘化铋钾试剂显示橙红色斑点。电子轰击质谱给出最大的碎片离子为 m/z 448, 同时在低质量区观察到丰度很强的 m/z 36 的碎片, 因此推测碎片 m/z 448 为分子离子失去盐酸所致, 另外将该物质的水溶液用硝酸银试液试验, 产生白色絮状沉淀, 说明该物质的水溶液有游离的氯离子存在, 从而进一步证明由质谱得出的上述结论。高分辨质谱给出碎片 m/z 448.1843, 元素组成为 $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 因此确定苦木双碱甲的分子式应为 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$, 为单氯化季胺碱。其紫外光谱在 212, 235, 252, 285, 312, 348 和 376 nm 显示最大吸收, 表明该碱存在 β -咔巴啉骨架。红外光谱在 3400 cm^{-1} 具有强的吸收峰, 为亚胺基引起。核磁共振氢谱(见表1)和氢氢相关二维核磁共振谱(cosy)(见图1)表明存在两个甲氧基和十个芳香氢以及七个脂肪族质子引起的信号, 根据对氢氢相关二维核磁共振谱的解析, 以及质子间的耦合情况, 这七个脂肪族质子可归属于部分结构 $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 的质子引起的。而碳谱(见表2)出现二十二个芳香碳和六个脂肪碳, 其中六个脂肪族碳中除两个为甲氧基碳信号外, 一个为连接于氮原子上的次甲基信号, 三个为亚甲基信号。将上述的苦木双碱甲的氢谱和碳谱同已和碱(picrasidine F, III)的氢谱⁽³⁾以及已知碱(IV)的碳谱⁽⁴⁾相比较可以看出苦木双碱甲是 β -咔巴啉的二聚体, 二个甲氧基分别处于两个 β -咔巴啉的 C^4 和 $\text{C}^{4'}$ 位上, 十个芳香氢分别为 $\text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8$ 和 $\text{C}_3', \text{C}_5', \text{C}_6', \text{C}_7', \text{C}_8'$ 位上连接的质子, 而不可能存在 C_1 和 C_1' 位上质子引起的信号, 因为假设它们存在, 那将在更低场出现信号⁽⁶⁾, 二十二个芳香碳分别为两个 β -咔巴啉的各碳, 又通过将苦木双碱甲用重氢二甲基亚砜为溶剂测定其核磁共振氢谱(90 MHz)可以观察到在 δ 12.47 和 13.46 ppm 处显示两个可被重水交换的信号, 显

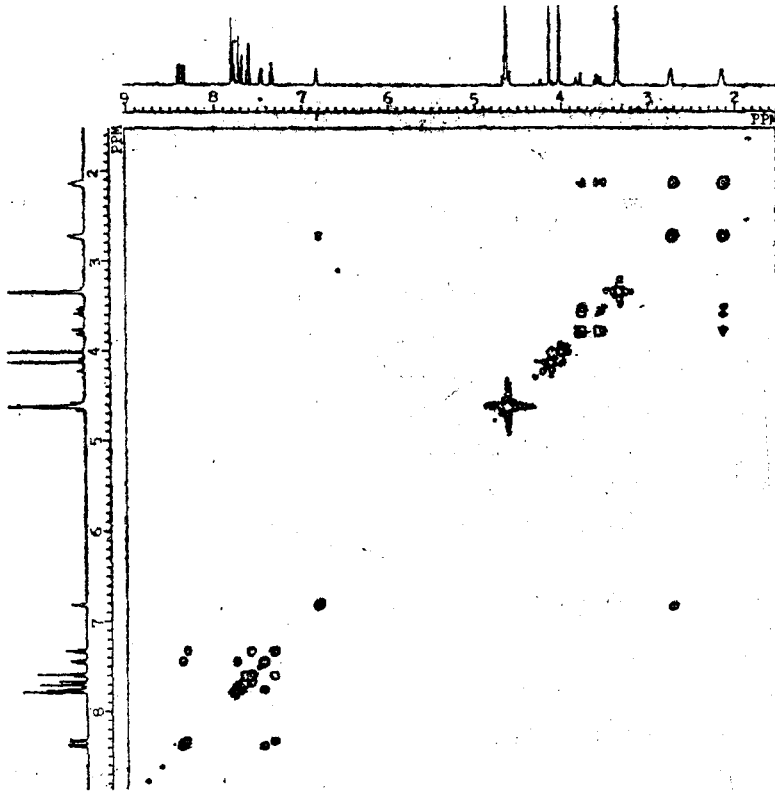


Fig 1. Cosy_2^2 (400 MHz) spectrum of kumujansine (I).

然这些信号是由两个 β - 咔巴林的亚胺基质子引起的信号。

通过上述对苦木双碱甲的氢谱和碳谱的分析可以看出苦木双碱甲的两部分 β - 咔巴林结构是通过部分结构 $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 在 C_1 和 C_1' 位上连接起来, 部分结构的 两端分别连接于 C_1 和 C_1' 位上, 而第三端基为连接于其中一个 β - 咔巴林的吡啶环的氮原子上, 使之成为带正电荷的季胺碱, 形成一个新的环状结构 D。因此推测苦木双碱甲的结构可用式 (I) 来描述。又通过对该碱的电子轰击质谱和高分辨质谱各碎片的解析, 其裂解方式也符合结构 (I), 从而进一步证明苦木双碱甲的结构为式 (I) 所示。

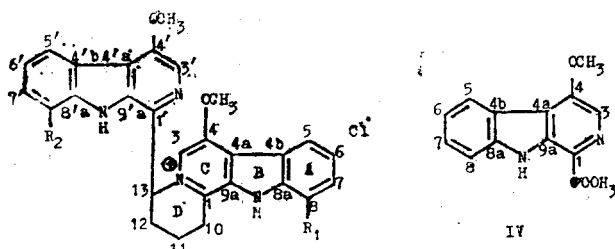
苦木双碱乙 (kumujantine, II), 用氯仿甲醇混合溶剂结晶为淡黄色颗粒状结晶, mp 270°C (分解), 在紫外灯下呈现天兰色荧光, 其薄层谱对改良的碘化铊钾试剂给出橙红色斑点。其水溶液对硝酸银试剂也给出白色絮状沉淀, 说明该生物碱也和苦木双碱甲一样存在着游离的氯离子。它的电子轰击质谱在高质量区给出最大的碎片离子为 m/z 508, 在低质量区出现丰度很强的碎片离子 m/z 36, 与苦木双碱甲类似也是单氯化季胺碱。高分辨质谱给出碎片离子 m/z 508.2144, 其元素组成为 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$, 因此苦木双碱乙的分子式为 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$ 。其紫外光谱也呈现出 β - 咔巴林的特征吸收 (220, 242, 259, 319 和 349 nm)。红外光谱显示亚胺基的吸收 (3400 cm^{-1})。核磁共振的氢谱 (见表 1) 给出四个甲氧基和八个芳香氢以及类似于苦木双碱甲的部分结构 $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 而引起的七个脂肪族质子。而碳谱 (见表 2) 则给出二十二个芳香碳和八个脂肪族碳。将该碱的氢谱数据同已知碱 (picasidine F) 和苦木双碱甲的氢谱相比较。将其碳谱数据同已知碱 (V) 的碳谱⁽⁵⁾ 以及苦木

Tab 1. ¹H-NMR spectral data of alkaloids (I),(II) and (III)*

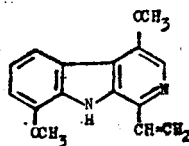
proton	I	II	III
3-H	7.80 (s)	7.76 (s)	8.11 (s)
5-H	8.37 (d,J=8 Hz)	7.92 (d,J=8 Hz)	8.30 (dd,J=8,1 Hz)
6-H	7.44 (td,J=8,1 Hz)	7.35 (t,J=8 Hz)	7.43 (td,J=8,1 Hz)
7-H	7.72 (td,J=8,1 Hz)	7.17 (d,J=8 Hz)	7.75 (td,J=8,1 Hz)
8-H	7.80 ₂ (d,J=8 Hz)	7.87 (dd,J=8,1 Hz)
10-H _a	3.56 (dt,J=18,10Hz)	3.54 (dt,J=18,10 Hz)	3.62 (ddd,J=18,10,8 Hz)
10-H _b	3.80 (dt,J=18,5 Hz)	3.80 (dt,J=18,5 Hz)	3.79 (ddd,J=18,7,2 Hz)
11-H _a	2.14 (2H,m)	2.10 (2H,m)	1.79,2.23 (dddd)
12-H _a	2.72 (2H,m)	2.68 (2H,m)	2.57,2.68 (dddd)
13-H	6.89 (t,J=4 Hz)	7.06 (t,J=4 Hz)	7.06 ₂ (dd,J=4,2 Hz)
3'-H	7.76 (s)	7.70 (s)	7.83 (s)
5'-H	8.34 (d,J=8 Hz)	7.90 (d,J=8 Hz)	7.81 (dd,J=8,1 Hz)
6'-H	7.34 (td,J=8,1 Hz)	7.26 (t,J=8 Hz)	7.23 (t,J=8 Hz)
7'-H	7.60 (td,J=8,1 Hz)	7.08 (d,J=8 Hz)	7.18 (dd,J=8,1 Hz)
8'-H	7.70 (d,J=8 Hz)
OCH ₃	4.02 (s)	4.00 (s)	3.99 (s)
	4.14 (s)	4.11 (s)	4.03 (s)
		4.11 (s)	4.08 (s)
		4.13 (s)	

* Compounds (I) in CDCl₃/CD₃OD at 400 MHz; (II) in CDCl₃/CD₃OD at 250 MHz; (III) in DMSO-d₆ at 400 MHz.

双碱甲的碳谱相比较，可以看出苦木双碱乙和苦木双碱甲一样，也是β-咔巴啉二聚体，其中四个甲氧基分别位于两个β-咔巴啉的C₄，C₈和C_{4'}，C_{8'}位上，八个芳香氢则分别连接于C₃，C₅，C₆，C₇和C_{3'}，C_{5'}，C_{6'}，C_{7'}位，二十二个芳香碳分别为两个β-咔巴啉的各碳，八个脂肪族碳中有四个为甲氧基引起的信号，四个为部分结构>CH-CH₂-CH₂-CH₂-的各碳，类似于苦木双碱甲，两个β-咔巴啉分别在C₁和C_{1'}位由部分结构CH-CH₂-CH₂-C H₂-连接，其部分结构的第三端基连接于β-咔巴啉结构的吡啶环氮上，构成一个新的环状结构D，而成为季胺，因此推测苦木双碱乙的结构为式(II)所示。又将苦木双碱乙的电子轰击质谱和苦木双碱甲的电子轰击质谱比较，其裂解方式也完全符合结构式(II)，从而进一步证明了苦木双碱乙的结构。



- I. R₁=R₂=H
- II. R₁=R₂=OCH₃
- III. R₁=R₂=OCH₃



Tab 2. ^{13}C -NMR spectral data of alkaloids (I),(II),(IV) and(V)*

Carbon	I	IV	II	V
1	143.4	139.9	138.7	134.4
3	120.9	120.2	120.2	120.8
4	152.8	154.6	152.6	151.3
a 4	119.4	118.6	121.0	119.0
b 4	122.0	121.8	122.2	122.1
5	125.4	124.1	117.1	116.3
6	122.6	120.9	123.2	121.4
7	131.1	128.0	110.2	107.1
8	113.1	111.5	147.1	145.8
8 a	138.0	137.2	134.9	134.3
9 a	134.8	131.4	130.8	130.0
10	28.3		28.1	
11	14.7		14.5	
12	25.1		25.1	
13	66.1		65.8	
1'	141.2		135.2	
3'	117.1		117.1	
4'	152.2		152.1	
4' a	116.9		121.4	
4' b	120.2		120.7	
5'	124.4		116.6	
6'	121.2		122.4	
7'	128.4		108.5	
8'	112.3		147.0	
8' a	135.3		134.4	
9' a	134.5		124.2	
OCH ₃	57.4		57.4	
	56.5		56.4	
			56.2	
			56.0	

*Compounds (I) and (II) in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$; (IV) and (V) in CDCl_3 .

近年来日本学者从苦木中得到几个 β - 咔巴啉二聚体生物碱, 特别是最近报告的从苦木中得到的生物碱(picrasidine F, III)⁽³⁾, 其结构和我们得到的苦木双碱甲以及苦木双碱乙的结构是非常类似的, 同时比较它们的光谱数据也非常类似, 而生物碱(picrasidine F)的结构最后是经 X-射线衍射晶体解析得到确证, 因此我们得到的苦木双碱甲和苦木双碱乙的结构也完全能够证实是正确的。

上述两种新生物碱虽然从同科同属同种植物中得到, 然而原料的产地不同, 前者从阳山县采集, 以无性繁殖生长, 后者从始兴县采集, 以有性繁殖生长, 二者有什么内在的联系有待查明。这两种生物碱的生理活性在试验中。

实 验 部 分

熔点是用 Kofler 熔点测定器测定, 未校正。紫外光谱用 UV-300 分光光度计, 以乙醇做溶剂测定。红外光谱用 Perkin-Elmer 399 型红外光谱仪, 溴化钾压片法测定。核磁共振谱: 苦木双碱甲的氢谱和氢氢相关二维谱用 JEOL GX-400 型(400 MHz)核磁共振仪,

苦木双碱乙的氢谱用 Bruker 250 型(250 MHz)核磁共振仪。它们的碳谱均用 Bruker 250 型(50.32 MHz)核磁共振仪。无论是氢谱还是碳谱均以 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 为溶剂,四甲基硅烷为内部标准测定。质谱用 JMS-02 SB 质谱仪测定。柱层析用硅胶和薄层层析用硅胶 GF₂₅₄ 均为青岛海洋化工厂产品,柱层析用氧化铝为上海五四农场产品(中性 160~200 目)。薄层层析用展开剂:1. 氯仿-甲醇(95:5);2. 石油醚-醋酸乙酯(1:1)。显色剂为改良碘化铋钾试剂。

一. 苦木双碱甲的提取分离和鉴定

取广东省阳山县采集的苦木黄色茎心 1.6 Kg, 干燥粉碎后, 用 95% 乙醇回流提取四次, 合并提取液, 回收乙醇得到浸膏 45.5 g, 通过硅胶柱 1800 g 进行柱层析, 分别用氯仿, 氯仿-甲醇(98:2); (95:5); (90:10), (50:50) 和甲醇洗脱, 其中氯仿-甲醇(95:5)洗脱部分为 2.15 g, 将此部分用 200 g 氧化铝柱进行柱层析, 以氯仿洗脱, 每份 50 ml, 第 20~25 份薄层层析(溶剂系统 1 和 2 检查), 为单一显色点, 用氯仿-甲醇混合溶剂结晶, 得淡黄色颗粒状结晶, mp 249~250 °C(分解)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ) 212(4.56) 235(4.68), 252(4.84), 286(4.30), 312(4.28), 348(4.02), 376(3.82)nm。IR(KBr) cm^{-1} 3400, 3140, 3080, 1640, 1596, 1578, 1536, 1500, 1485, 1450, 1390, 1322, 1300, 1282。¹H-NMR 和 ¹³C-NMR(见表 1, 2)。MS m/z 448(M-HCl), 433, 251, 250, 249, 238, 237, 236, 225, 224, 222, 212, 211, 197, 195, 193, 181, 169, 168, 167, 141, 140, 115, 114, 113, 91, 69, 67, 54, 41, 36。HRMS: m/z 448.1843 ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 计算值: 448.1899), 250, 1133.2 ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 计算值: 250.1106), 237.1003 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$, 计算值: 237.1027), 224.0914 ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$, 计算值: 224.0949), 197.0627 ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$, 计算值: 197.0714), 193.0725 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2$, 计算值: 193.0766), 168.0646 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$, 计算值: 168.0688)。

二. 苦木双碱乙的提取分离和鉴定

取广东省始兴县采集的苦木的木质部 2 kg, 粉碎成粗粉, 以 95% 乙醇回流两次, 减压回收乙醇后, 得 62 g 浸膏, 以 400 g 硅胶(70 目)拌匀晾干后, 用 200 g 硅胶装粗柱, 进行减压柱层析, 分别用苯(1000 ml); 苯-氯仿(1:1)(1000 ml); 氯仿(2000 ml); 氯仿-甲醇(95:5)(1000 ml); 氯仿-甲醇(9:1)(2000 ml); 氯仿-甲醇(1:1)(1000 ml), 甲醇(500 ml) 进行洗脱, 每份 200 ml 收集, 其中氯仿-甲醇(95:5)洗脱部分, 除去溶剂后得 7.8 g, 将此部分再以 500 g 硅胶进行柱层析, 氯仿(1000 ml), 氯仿-甲醇(95:5)(2000 ml), 氯仿-甲醇(9:1)(1000 ml), 分别洗脱, 每份 100 ml 收集, 其中氯仿-甲醇(95:5)洗脱的第 15~20 份, 除去溶剂后得到土黄色残渣 650 mg, 再以 100 g 中性氧化铝进行柱层析, 氯仿(1000 ml), 氯仿-甲醇(95:5)(1000 ml) 分别洗脱, 每份收集 50 ml, 其中第 30~34 份, 在氯仿-甲醇混合溶剂中结晶得到淡黄色颗粒状结晶, mp 270 °C(分解)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ) 220(4.51); 242(4.65); 259(4.71), 319(4.02), 349(3.77)nm。IR(KBr) cm^{-1} 3400, 3160, 3000, 2940, 1630, 1580, 1540, 1512, 1492, 1450, 1396, 1312, 1284, 1262, 1200, 1140 cm^{-1} 。¹H-NMR 和 ¹³C-NMR(见表 1, 2)。MS m/z 508(M-HCl), 493, 478, 463, 448, 280, 279, 267, 266, 265, 255, 254, 242, 241, 237, 227, 211, 199, 181, 169, 168, 167, 154, 141, 140, 127, 125, 101, 97, 74, 50, 40, 36; HRMS m/z 508, 2144 ($\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$, 计算值: 508, 2110)。

致谢 苦木双碱甲的 ¹H-NMR 和 ²D-NMR 由日本大正制药株式会社总合研究所近藤英昭先生代测, 其他核磁共振谱由西德 Bayer 制药公司代测, 紫外, 红外和质谱均由本所仪器分析室同志代测。

参 考 文 献

1. 杨峻山, 等. 苦木生物碱的化学研究. 药 学 学 报 1979, 14:167.
2. 杨峻山, 等. 自苦木中分离得到两个新的 β -咔巴啉生物碱——苦木碱辛和苦木碱壬. 化学学报 1984, 42:679.
3. Koike K, et al. Studies on the alkaloids of *Picrasma quassioides* Bennet. VIII. X-ray crystal structure analysis of picrasidine F. *Chem Pharm Bull* 1986, 34:3228.
4. Ohmoto T, et al. Studies on the constituents of *Ailanthus altissima* Swingle. II. Alkaloidal constituents. *Ibid* 1981, 29:390.
5. Ohmoto T, et al. Studies on the constituents of *Picrasma quassioides* Bennet. III. The alkaloidal constituent. *Ibid* 1984, 32:3579.
6. Johns SR, et al. 4-methoxy-1-vinyl- β -carboline, a new alkaloid from *Picrasma javanica*. *Aust J Chem* 1970, 23:629.

KUMUJANSINE AND KUMUJANTINE, TWO NEW DIMERIC β -CARBOLINE ALKALOIDS FROM *PICRASMA QUASSIOIDES* (D. DON.) BENN.

JS Yang, DQ Yu and XT Liang

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science, Beijing)

ABSTRACT Two new dimeric β -carboline alkaloids, named kumujansine and kumujantine, were isolated from an alcohol extract of the heartwood of *Picrasma quassioides* (D. Don.) Benn. (Simaroubaceae) by silica gel and alumina column chromatography.

Kumujansine hydrochloride was obtained as light yellow granulous crystal, mp 249~250°C (dec). Its molecular formula is $C_{28}H_{26}N_4O_2Cl$. Based on spectral (UV, IR, 1H -NMR, 1H - 1H cosy spectrum and ^{13}C -NMR as well as MS) analysis its structure was elucidated as (I).

Kumujantine hydrochloride is also a light yellow granulous crystal, mp 270°C (dec). Its molecular formula is $C_{30}H_{29}N_4O_4 Cl$. Based on analysis of spectral data its structure was identified as (II).

Key words *Picrasma quassioides* (D. Don.) Benn.; Simaroubaceae; Alkaloid; Kumujansine; Kumujantine