

## 狭叶山胡椒根中的生物碱成分

赵奇志, 赵毅民\*, 王克军

(军事医学科学院 毒物药物研究所, 北京 100850)

**摘要:** 目的 研究狭叶山胡椒根中的生物碱成分。方法 采用硅胶、MCF-DHP-20P反相填料柱色谱进行分离, 通过 MS, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, HMQC, HMBC等波谱方法进行结构鉴定, 同时采用半合成方法确证结构。结果 共分离得到 7个生物碱类化合物, 分别为樟苍碱 (I)、N-甲基樟苍碱 (II)、波尔定 (III)、异波尔定 (IV)、降波尔定 (V)、magnocurarine (VI)、N-乙氧甲酰基樟苍碱 (VII), 通过合成方法验证了 N-乙氧甲酰基樟苍碱的化学结构。结论 所有化合物皆首次从该植物中分得, 其中 N-乙氧甲酰基樟苍碱为首次从自然界分离得到。

**关键词:** 狭叶山胡椒; 生物碱; N-乙氧甲酰基樟苍碱

中图分类号: R284.1; R284.2 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2005)10 - 0931 - 04

## Alkaloids from the root of *Lindera angustifolia*

ZHAO Qi-zhi, ZHAO Yi-min\*, WANG Ke-jun

(Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

**Abstract:** **Aim** To study the alkaloid constituents of the root of *Lindera angustifolia* Cheng. **Methods** The constituents were isolated and purified by column chromatography and the structures were characterized by spectral analysis. **Results** Seven aporphine alkaloids, laurotetanine (I), N-methyl laurotetanine (II), boldine (III), isoboldine (IV), norboldine (V), N-ethoxycarbonyl laurotetanine (VII) and a quaternary isoquinoline alkaloid, magnocurarine (VI), were isolated and identified. The structure of VII was further identified by semi-synthesis with I as starting material. **Conclusion** All compounds were obtained from this plant for the first time and compound VII was found as a naturally occurring compound for the first time.

**Key words:** *Lindera angustifolia*; alkaloids; N-ethoxycarbonyl laurotetanine

狭叶山胡椒 (*Lindera angustifolia* Cheng) 为樟科 (Lauraceae) 山胡椒属植物, 常绿乔木, 广泛分布于我国中南地区, 药材名为见风消, 其根、茎、叶有祛风利湿、舒筋活络、解毒消肿功效, 可用于感冒、头痛、消化不良、肠胃炎、痢疾、风湿关节炎、跌打损伤、痈疮毒、荨麻疹和颈淋巴结核等治疗<sup>[1]</sup>。文献<sup>[2]</sup>报道该属植物主要含阿扑菲及苜基异喹啉类生物碱、黄酮、萜类和 γ-丁内酯等成分, 该植物的化学成分未见报道。本研究采用柱色谱法对其根的化学成分进行了研究, 现报道已分离得到的 7 个生物碱化合物, 即樟苍碱 (I)、N-甲基樟苍碱 (II)、波尔定 (III)、

异波尔定 (IV)、降波尔定 (V)、magnocurarine (VI)、N-乙氧甲酰基樟苍碱 (VII) 及化合物 (VII) 的结构确证, 该化合物为首次从自然界分离得到。

化合物 VII 浅黄色粉末, 碘化铋钾反应显阴性。HREIMS 测定其精确质量为 399.1691, 表明其分子式为 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> (计算值为 399.1682); 通过与文献 [3, 4] 报道的阿扑菲类生物碱的氢谱及碳谱数据进行比较, 可判断该化合物具有阿扑菲生物碱的基本母核, 并且为 1, 2, 9, 10 氧取代类型; 3 个 <sup>3</sup>H 单峰 δ 3.66, 3.90, 3.92 表明含有 3 个甲氧基, HMBC 说明 3 个甲氧基所处位置分别为 1, 2, 10 位, 羟基处于 9 位; 通过 HMQC 进行碳氢归属后发现 B, C 环无其他取代, 质谱中出现的 298 (M - C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>) 以及 297 (M - C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> - H) 的裂解碎片正是 N 取代阿

收稿日期: 2004-12-20.

\* 通讯作者 Tel: 86 - 10 - 66931648, Fax: 86 - 10 - 68211656,  
E-mail: zhaoymin@nic.bmi.ac.cn

扑菲生物碱典型的 RDA裂解方式,可确定剩余取代基团 C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>应为 N取代,并且具有一个不饱和度;根据氢谱出现的 δ 4.21 的 2个质子及 δ 1.28 出现的三重峰,碳谱出现的 δ 61.4, 14.8 及 HMBC测定的 C-H 远程相关信息,结合质谱失去 29 (M-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45 (M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 的情况可判定含 1个乙氧基,剩余 1个 C、1个 O只可能为羰基,通过与文献[5]的氢谱对照初步推定该化合物为 N-乙氧甲酰基樟苍碱(图 1)。但由于样品量小,加上羰基碳的弛豫时间长,碳谱在 δ 155.6 左右仅出现不明显的弱羰基碳信号, -OCH<sub>2</sub>-上的氢(δ 4.21)及 5 位上的氢(δ 2.98)在该位置上的相关信号也相应很弱,因此为最终确定结构,采取通过樟苍碱半合成目标产物的方法进行验证。

N-乙氧甲酰基樟苍碱(VIII)的合成:取樟苍碱粗品 80 mg,用吡啶 5 mL溶解,搅拌下加入氯代甲酸乙酯的吡啶溶液,室温反应 2 h后减压蒸馏吡啶至干,产物以石油醚-乙酸乙酯(6:4)进行硅胶柱色谱分离纯化,得浅黄色结晶 46 mg。ESI-MS分析表明其相对分子质量为 399,合成化合物 VIII的氢谱及碳谱数据(表 1和表 2)与分离得到的化合物 VII几乎完全一致,同时碳谱上 δ 155.6和 34.5处的峰表现出与 VII相同的峰形变宽、强度降低的特征,由此可最终确定化合物 VII为 N-乙氧甲酰基樟苍碱。该化合物曾被作为 N-甲基樟苍碱全合成的中间体而合成<sup>[3]</sup>,为首次从自然界分离得到。

### 实验部分

质谱采用 Micromass ZAVSpec 高分辨质谱仪测试(EI电离,电子能量 70 eV),氢谱、碳谱数据除

VII样品采用 INOVA-600型 NMR仪(<sup>1</sup>H NMR: 600 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 150 MHz)测试外,其余均采用日本电子 JNM-ECA-400型 NMR仪(<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 100 MHz)测试, TMS为内标。柱色谱硅胶为山东青岛海洋化工厂生产, MCI-DHP-20P反相填料为日本三菱公司生产。

试剂:氯代甲酸乙酯(分析纯,中国医药集团上海试剂公司),吡啶(分析纯,北京化学试剂公司),樟苍碱(本植物分离得到)。

狭叶山胡椒根采自湖北宜昌,由军事医学科学院毒物药物研究所马其云高级实验师鉴定,标本存放于本所标本室。

#### 1 提取分离

干燥狭叶山胡椒根 3.5 kg经粉碎后用 85%乙醇回流提取 3次,回收溶剂,得浸膏 300 g,加适量水分散后以石油醚、氯仿、乙酸乙酯和正丁醇萃取,其中生物碱部分主要从氯仿部位及正丁醇部位获得。氯仿部位通过氯仿-甲醇梯度洗脱分离得到樟苍碱(I)、N-甲基樟苍碱(II)、波尔定(III),其中氯仿洗脱部分经石油醚-乙酸乙酯分离得到 N-乙氧甲酰基樟苍碱(VII);正丁醇部分经大孔树脂以水-乙醇溶液梯度洗脱,90%乙醇洗脱部分以乙酸乙酯-甲醇进一步硅胶分离得到樟苍碱(I)、N-甲基樟苍碱(II)、波尔定(III)、异波尔定(IV),25%乙醇洗脱部分经 MCI-DHP20P 反相填料以甲醇水分离得到 magnocurarine(VI),低极性部分经氯仿-甲醇洗脱可得到降波尔定(V)。各生物碱的得量分别为: I(700 mg), II(60 mg), III(500 mg), IV(15 mg), V(270 mg), VI(600 mg)和 VII(4 mg)。

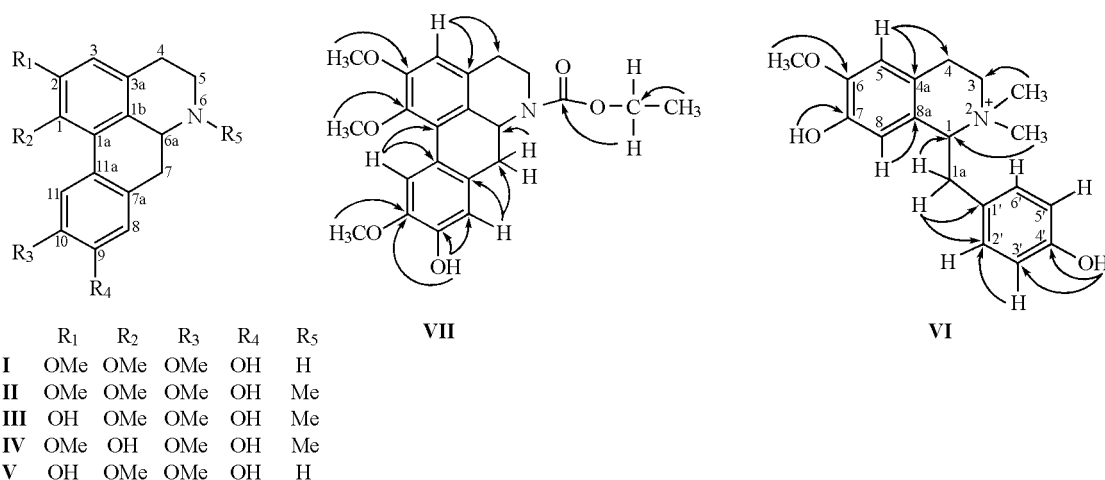


Figure 1 Structures of compounds I - VII and the key HMBC of VI and VII

## 2 结构鉴定

化合物 I 浅棕色粉末,碘化铯钾反应显阳性。EI-MS  $m/z$  (%): 328 ( $[M+H]^+$ , 20), 327 ( $[M]^+$ , 81), 326 ( $[M-H]^+$ , 100), 312 (24), 296 (16), 283 (9), 267 (10), 252 (5);  $^1H$  NMR 及  $^{13}C$  NMR 见表 1 及表 2, 符合 1, 2, 9, 10 取代的阿扑菲类生物碱的波谱特征<sup>[4,5]</sup>。 $\delta$  3.62 的甲氧基取代及  $\delta$  152.6 的芳香碳说明 1, 2 位为甲氧基取代, C-8 的化学位移达  $\delta$  115, 说明 C-9 位取代应为羟基, 鉴定该化合物为樟苍碱。

化合物 II 浅棕色粉末,碘化铯钾反应显阳性。EI-MS  $m/z$  (%): 341 ( $[M]^+$ , 84), 340 ( $[M-H]^+$ , 100), 326 (42), 310 (20), 298 (16), 283 (13), 267 (13)。化合物 II 质谱数据表明其相对分子质量为 341, 并具有 M-43 的裂解离子, 氢谱数据表明其除了存在 3 个甲氧基外还具有 1 个 2.67 的甲基单峰, 说明其具有 N-甲基取代结构, 为 N-甲基取代的 1, 2, 9, 10 取代阿扑菲生物碱, 结合文献 [4], 鉴定为 N-甲基樟苍碱。

化合物 III 浅棕色粉末,碘化铯钾反应显阳性。EI-MS  $m/z$  (%): 328 ( $[M+H]^+$ , 19.3), 327 ( $[M]^+$ , 88), 326 (100), 313 (11), 312 (54), 296 (26), 284 (28), 269 (22), 253 (7), 252 (8), 240 (4), 224 (10)。化合物 III 的氢谱数据表明其含有 2 个甲氧基及 1 个 N-甲基, 并且 1 个甲氧基位于 1 位, 碳谱数据不存在大于 150 的芳香碳, 加上 C-8 位移为 115.3, 可确定甲氧基取代为 1, 10 位, 通过文献

[4, 5] 比较鉴定该化合物为波尔定。

化合物 IV 浅棕色粉末,碘化铯钾反应显阳性。EI-MS  $m/z$  (%): 327 ( $[M]^+$ , 84), 326 ( $[M-H]^+$ , 100), 312 (31), 310 (14), 297 (10), 296 (9), 295 (12), 284 (36), 283 (12), 269 (11), 253 (20), 252 (12), 192 (14)。化合物 IV 与化合物 III 的氢谱数据主要区别在甲氧基、11 位和 3 位芳氢的化学位移变化, 该化合物不存在化学位移小于 3.7 的甲氧基, 表明 1 位取代为羟基, 同时 2 位甲氧基取代羟基也相应使 3 位氢向低场移动, 结合文献 [6] 数据, 该化合物鉴定为异波尔定。

化合物 V 浅棕色粉末,碘化铯钾反应显阳性, 空气中放置不稳定。EI-MS  $m/z$  (%): 313 ( $[M]^+$ , 100), 312 ( $[M-H]^+$ , 100), 298 (17), 284 (79), 269 (62), 254 (8), 240 (19), 225 (8), 210 (3), 197 (9), 192 (5), 178 (22), 163 (7)。氢谱数据见表 1。结合文献 [7] 数据, 该化合物鉴定为降波尔定。

化合物 VI 白色粉末,碘化铯钾反应显阳性, 可溶于水。EI-MS  $m/z$  (%): 313 ( $[M-H]^+$ , 45), 268 (17), 206 (11), 192 (91), 177 (34), 107 (32), 58 (100)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.54 (1H, br s, 4'-OH), 8.96 (1H, br s, 7-OH), 6.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2', 6'), 6.79 (1H, s, H-5), 6.71 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3', 5'), 5.88 (1H, s, H-8), 4.66 (1H, dd,  $J = 3.0, 9.1$  Hz, H-1), 3.74 (3H, s, H-6-OMe), 3.52 (1H, dd,  $J = 3.0, 13.8$  Hz, H-1 b), 3.30 (3H, s, NMe), 3.07 (3H, s, NMe), 2.76 (1H, dd,  $J = 9.1,$

Table 1 The  $^1H$  NMR data of compounds I - VIII

No.	I <sup>a</sup>	II <sup>b</sup>	III <sup>b</sup>	IV <sup>a</sup>	V <sup>a</sup>	VII <sup>b</sup>	VIII <sup>b</sup>
H-3	6.75 (s)	6.59 (s)	6.49 (s)	+6.60 (s)	6.59 (s)	6.63 (s)	6.63 (s)
H-4	2.69 - 2.87 (m)	2.71 - 2.78 (m)	2.21 - 2.32 (m)	2.20 - 2.30 (m)	2.52 - 2.63	2.64 (d), 2.86 (dt)	2.65 (d), 2.86 (dt)
H-5	3.45 - 3.47 (m)	3.22 - 3.32 (m)	2.74 - 2.95 (m)	2.75 - 2.96 (m)	3.22 - 3.27 (m)	4.45 (d)	4.45 (d)
	3.05 - 3.17 (m)				2.82 - 2.91 (m)	2.98 (t)	2.98 (t)
H-6a	4.04 (dd, 14.0, 4.5)	3.01 (dd, 13.7, 3.9)	2.75 (dd, 13.7, 3.1)	2.80 (m)	3.71 (dd, 13.8, 4.2)	4.71 (dd, 13.7, 4.0)	4.71 (dd, 13.1, 3.4)
H-7	3.05 - 3.17 (m)	3.22 - 3.32 (m)	2.74 - 2.95 (m)	2.75 - 2.96 (m)	2.82 - 2.91 (m)	2.76 (t)	2.76 (t)
	2.69 - 2.87 (m)	2.71 - 2.78 (m)			2.68 - 2.73 (m)	2.86 (dt)	2.86 (dt)
H-8	6.81 (s)	6.82 (s)	6.71 (s)	6.69 (s)	6.75 (s)	6.83 (s)	6.83 (s)
H-11	7.89 (s)	8.05 (s)	7.85 (s)	7.96 (s)	7.93 (s)	8.13 (s)	8.13 (s)
MeO							
1	3.62 (s)	3.65 (s)	3.55 (s)	-	3.63 (s)	3.66 (s)	3.66 (s)
2	3.82 (s) <sup>c</sup>	3.90 (s) <sup>c</sup>	-	3.79 (s) <sup>c</sup>	-	3.90 (s)	3.90 (s)
10	3.79 (s) <sup>c</sup>	3.89 (s) <sup>c</sup>	3.77 (s)	3.74 (s) <sup>c</sup>	3.83 (s)	3.92 (s)	3.92 (s)
N-Me	-	2.67 (s)	2.39 (s)	2.41 (s)	-	-	-
COC <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	4.21 (m)	4.21 (m)
	-	-	-	-	-	1.28 (t, 7.2)	1.28 (t, 7.0)

<sup>a</sup> DMSO- $d_6$ ; <sup>b</sup> CDCl<sub>3</sub>; <sup>c</sup> Exchangeable

**Table 2** The <sup>13</sup>C NMR data of compounds<sup>a</sup> **I**, **III**, **VII** and **VIII**

No.	<b>I</b>	<b>III</b>	<b>VII<sup>d</sup></b>	<b>VIII</b>
C-1	144.0 (s)	142.6	144.7	144.6
C-1 a	122.5 (s)	126.3	127.8	127.7
C-1 b	126.1 (s)	125.4	125.6	125.5
C-2	152.6 (s)	149.2	152.0	151.9
C-3	112.3 (d)	114.1	110.5	110.4
C-3 a	127.2 (s)	128.7	130.0	130.0
C-4	25.7 (t)	28.4	30.4	30.3
C-5	40.6 (t)	52.8	38.9	38.8
C-6 a	52.1 (d)	62.3	51.8	51.7
C-7	33.0 (t)	33.7	34.6 <sup>c</sup>	34.5 <sup>c</sup>
C-7 a	127.3 (s)	129.5	130.7	130.6
C-8	115.2 (d)	115.3	114.2	114.2
C-9	146.4 (s)	145.8	145.1	145.0
C-10	146.4 (s)	146.0	145.2	145.2
C-11	110.9 (d)	111.9	111.3	111.2
C-11 a	122.1 (s)	122.8	123.7	123.6
C-MeO				
1	59.6 (q)	59.3	59.9	59.9
2	55.8 (q)	-	56.0	56.0
10	55.7 (q)	55.7	55.9	55.8
C-N-Me	-	43.7		
C=O	-	-	155.6 <sup>b</sup>	155.6 <sup>c</sup>
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	-		
	-	-	61.4	61.4
	-	-	14.8	14.7

<sup>a</sup> **I**, **III**: DMSO-*d*<sub>6</sub>, **VII**, **VIII**: CDCl<sub>3</sub>; <sup>b</sup> Very weak signal; <sup>c</sup> Broad and low; <sup>d</sup> Measured by INOVA-600 NMR(150 MHz)

13.7 Hz, H-1 a); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 156.3 (C-4'), 147.6 (C-6), 144.5 (C-7), 130.6 (C-2', 6'), 125.9 (C-1'), 123.1 (C-1 a), 119.0 (C-4 a), 115.3 (C-3', 5'), 114.9 (C-8), 111.6 (C-5), 71.4 (C-1), 55.5 (C-OMe), 54.3 (C-3), 50.7 (C-NMe), 50.2 (C-NMe), 36.6 (C-1 a), 23.0 (C-4)。质谱数据存在二甲基异喹啉季铵盐的特征离子 58 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub><sup>+</sup>), HMBC(图 1)确定甲氧基的连

接位置为 6 位,结合波谱数据并参照文献 [ 8 ],鉴定为 magnocurarine,其碳谱数据为首次报道。

化合物 **VII** 浅黄色粉末,碘化铋钾反应显阴性。EI-MS *m/z*(%): 400 ([M + 1]<sup>+</sup>, 25), 399 ([M]<sup>+</sup>, 92), 370(20), 354(3), 339(2), 324(4), 310(6), 298(28), 297(100), 283(26), 267(7), 185(3)。HREI测定其精确质量为 399.169 1,表明其分子式为 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>(计算值: 399.168 2)。<sup>1</sup>H NMR和<sup>13</sup>C NMR数据见表 1 及表 2, HMBC 相关关系见图 1。该化合物鉴定为 *N*-乙氧甲酰基樟菴碱,为首次从自然界分离得到。

**References**

[ 1 ] Xie WZ, Yu YL. *Naming and Identification of Chinese Traditional Herb Drugs* (全国中草药名鉴) [ M ]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996. 212.  
 [ 2 ] Zhang CF, Wang ZT. An advance in the study on the medicinal plant of *Lindem* [ J ]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2000, 17(3): 230 - 234.  
 [ 3 ] Pachler KGR, Arndt RR, Baarschers WH. Nuclear magnetic resonance study of aporphine alkaloids-II [ J ]. *Tetrahedron*, 1965, 21: 2159 - 2167.  
 [ 4 ] Jackman IM, Thewella JC, Moniot JL, et al. The carbon-13 NMR spectra of aporphine alkaloids [ J ]. *J Nat Prod*, 1979, 42(5): 437 - 449.  
 [ 5 ] Gupta S, Bhakuni DS. Photochemical synthesis of aporphines: (±)-thaliporphine, (±)-*N*-methylaurotanine and (±)-isoboldine [ J ]. *Synth Commun*, 1988, 18(18): 2251 - 2258.  
 [ 6 ] Michel L, Andre C, Mahgoub ET. Alkaloids of *Desmos Tiebaghiensis* [ J ]. *J Nat Prod*, 1982, 45(5): 617 - 623.  
 [ 7 ] Zhang JZ, Fang QC. Studies on the chemical constituents of Montane Spicebush (*Lindem reflexa*) [ J ]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1994, 25(11): 565 - 568.  
 [ 8 ] Lee SS, Lin YJ, Chen CK, et al. Quaternary alkaloids from *Litsea cubeba* and *Cryptocarya konishii* [ J ]. *J Nat Prod*, 1993, 56(11): 1971 - 1976.

欢迎订阅 2006年《中国抗生素杂志》

《中国抗生素杂志》由四川抗菌素工业研究所及中国医学科学院医药生物技术研究所联合主办,国内外公开发行,是宣传报道我国抗生素及具有生物活性的微生物代谢物(微生物药物)的专业性学术期刊,反映本专业科研、生产、临床应用等方面取得的成绩,是我国科技论文统计源期刊、自然科学核心期刊。在我国医药科研机构、药品生产企业以及在临床药学基地、医药院校、大型教学医院的医师、药师以及检验师中有广泛的作者和读者群。

本刊为月刊,64页,每期定价 9.00元,全年定价 108元,邮发代号 62 - 193,漏订的读者,可直接向杂志社订阅。中国抗生素杂志社地址:成都市沙板桥路 9号,邮编:610051,电话及传真:86 - 28 - 84381243, E-mail: cchap@antibiotics - cn.com。