

- [2] Jilin Institute of Traditional Chinese Medicine. *Flora of Changbaishan* (长白山植物志) [M]. Changchun: Jilin People's Publishing House, 1982.
- [3] Chang X Q. *Handbook of Active Constituents Analyse in Chinese Traditional Medicine* (中药活性成分分析手册) [M]. Beijing: Xueyuan Press, 2002.
- [4] Lu Y H, Wang Z T, Xu L S, et al. Anthraquinones from *Polygonum rumex* Patientia L. [J]. *J Northwest Normal*

*Univ* (西北师范大学学报), 2000, 36(3): 46-49.

- [5] Zheng S Q, Cheng W S, Tao Z Y, et al. Study on the chemical constituents of *Rumex japonicus* Houtt (1) [J]. *Acad J Second Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2000, 21(10): 910-913.
- [6] Xiao G G, Shen X J, Jiu B D. Studies on the antifungal substance of crude drug (1) *Rumex japonicus* Houtt. [J]. *JPN J Pharmacognosy*, 1977, 31(2): 151-154.

## 崖藤中生物碱 aromoline 的结构及 NMR 研究

张庆英, 梁 鸿, 蔡少青, 刘洪宇

(北京大学药学院 天然药物学系, 北京 100083)

崖藤 *Albertisia laurifolia* Yamamoto 为防己科崖藤属植物。本属植物全世界有 17 种, 大部产于非洲, 亚洲东南部有 5 种, 我国仅崖藤 1 种, 产于海南中部及南部, 广西南部以及云南。崖藤为木质藤本, 其根入药, 主要用于治疗感冒发热、痧症及小便短小黄赤等症。从崖藤的根中分离得到一个双苄基异喹啉类生物碱 aromoline。该化合物由 Bick 和 Whalley<sup>[1]</sup>于 1948 年首次从毛茛科植物 *Daphnandra aromatica* 中分离得到, 1960 年通过化学方法确定了其化学结构<sup>[2]</sup>。以后又从防己科、毛茛科和小檗科等科的多种植物中分离得到。但是文献有关其波谱数据报道非常简单而且存在错误, 如 <sup>1</sup>H-NMR 数据少而且没有给出正确归属<sup>[3,4]</sup>; <sup>13</sup>C-NMR 数据虽然也有报道<sup>[5]</sup>, 但是其信号主要根据取代基对苯环化学位移的取代效应理论并结合全偶合碳谱的偶合裂分情况进行归属的, 存在一些错误; CD 谱的数据未见报道。由于现代结构研究多采用 NMR 技术, 因此 NMR 数据的错误或缺乏会给结构鉴定过程中带来不必要的麻烦, 同时由于双苄基异喹啉类生物碱具有手性中心, CD 谱对于构型确定具有重要意义, 因此本研究首次利用现代 1D-和 2D-NMR 技术对 aromoline 的 <sup>1</sup>H-NMR 和 <sup>13</sup>C-NMR 数据进行了正确全归属, 并报道了该化合物的 CD 谱, 这对于双苄基异喹啉类生物碱这类化合物结构的快速、准确鉴定具有重要参考意义。

化合物 1: 白色针状结晶, mp 198~201 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 249.66 (MeOH, c 0.85), 碘化铋钾反应阳性, 提示该化合物可能为生物碱, LC-MS(posit.) 给出单一色谱峰, 同时给出准分子离子峰  $m/z$ : [M+

H]<sup>+</sup> 595.2。 <sup>1</sup>H-NMR 在低场区显示 10 个芳香质子信号: 其中一个馒头样宽单峰  $\delta$ : 5.65 (1H, brs), 3 个单峰  $\delta$ : 6.32 (1H, brs), 6.36 (1H, s), 6.67 (1H, s), 其他 6 个为双峰或宽双峰  $\delta$ : 6.42 (1H, brd,  $J$  = 7.3 Hz), 6.76 (1H, brd,  $J$  = 7.8 Hz), 6.79 (1H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 6.90 (2H, brd,  $J$  = 8.3 Hz), 7.41 (1H, brd,  $J$  = 7.3 Hz); 高场区显示有 2 个甲氧基信号:  $\delta$  3.65, 3.81 (各 3H, s), 2 个与 N 原子相连的甲基信号:  $\delta$  2.54 (6H, s), 以及 14 个其它脂肪氢信号。 <sup>13</sup>C-NMR 显示有 24 个芳香碳信号, 12 个脂肪碳信号, 结合 DEPT 和 HMQC 可以推断其中 4 个伯碳 (CH<sub>3</sub>), 6 个仲碳 (CH<sub>2</sub>), 12 个叔碳 (CH), 14 个季碳 (C)。根据以上数据以及生源关系初步断定化合物 1 为双苄基异喹啉类生物碱。分析其 1D-和 2D-NMR 数据 (<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、DEPT、COSY、HMQC、HMBC、TOCSY 和 NOESY, 主要 HMBC 和 NOESY 相关关系见图 1), 确定化合物 1 的结构, 见图 2。并对其 <sup>1</sup>H-NMR 和 <sup>13</sup>C-NMR 数据进行了全归属 (表 1)。化合物 1 的结构与 aromoline 一致, 熔点、旋光度也和文献报道 aromoline 的数据一致, 但是其 <sup>13</sup>C-NMR 数据与文献报道的 aromoline 的 <sup>13</sup>C-NMR 数据有较大差别如 C-9, C-3', C-4a', C-8a', C-9', C-11', C-12', 6-OCH<sub>3</sub>, 6'-OCH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>' (表 1)。由于文献归属 <sup>13</sup>C-NMR 数据主要根据取代基对苯环化学位移的取代效应理论并结合全偶合碳谱的偶合裂分情况, 有可能导致归属错误, 因此仔细分析这些存在误差的数据, 发现可以对文献数据进行如下调整, 分别将 C-9 和 C-9', C-4a' 和 C-8a', C-11' 和 C-12', 6-OCH<sub>3</sub> 和 6'-OCH<sub>3</sub> 的数据互换, 调整

完后的文献数据再与化合物 I 的数据对照,发现只有 C-3', C-4a' 和 N-CH<sub>3</sub>' 有较大差别,其他数据基本一致。因此推测有可能化合物 I 的 C-1' 构型与文献报道化合物的有所不同。

不同结构类型的双苄基异喹啉类生物碱的 C-1 和 C-1' 构型不同,其 ORD 谱会有不同<sup>[6]</sup>。对于 8-7', 12-11' 偶合型,分为 SR 和 SS 两种构型,对于 SR

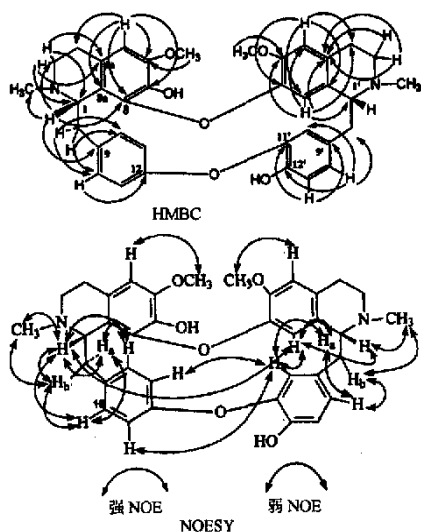


图1 化合物 I 的主要 HMBC 和 NOESY 相关关系

Fig. 1 Key HMBC and NOESY correlations of compound I

表1 化合物 I 的 NMR 数据(CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz; <sup>13</sup>C-NMR, 125 MHz)

Table 1 NMR data of compound I (CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz; <sup>13</sup>C-NMR, 125 MHz)

| No.                | Ref <sup>[5]</sup><br>$\delta_C$ | Homo <sup>[7]</sup><br>$\delta_C$ | I                                |            | DEPT            | No.                  | Ref <sup>[5]</sup><br>$\delta_C$ | Homo <sup>[7]</sup><br>$\delta_C$ | I              |            | DEPT            |
|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------|-----------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------|------------|-----------------|
|                    |                                  |                                   | $\delta_H$                       | $\delta_C$ |                 |                      |                                  |                                   | $\delta_H$     | $\delta_C$ |                 |
| 1                  | 60.9                             | 60.7                              | 4.20(brd, 5.6 Hz)                | 60.85      | CH              | 1'                   | 64.3                             | 64.2                              | 3.60           | 64.37      | CH              |
| 3                  | 45.0                             | 50.9                              | 2.91, 3.25                       | 45.04      | CH <sub>2</sub> | 3'                   | 43.6                             | 44.9                              | 2.43, 2.80     | 50.93      | CH <sub>2</sub> |
| 4                  | 24.4                             | 24.6                              | 2.68(dd, 16.6, 5.4)              | 24.44      | CH <sub>2</sub> | 4'                   | 28.4                             | 28.2                              | 2.44           | 28.42      | CH <sub>2</sub> |
|                    |                                  |                                   | 3.04                             |            |                 |                      |                                  |                                   | 3.01           |            |                 |
| 4a                 | 122.9                            | 122.7                             |                                  | 122.96     | C               | 4a'                  | 128.7                            | 130.4 <sup>a</sup>                |                | 130.64     | C               |
| 5                  | 104.7                            | 104.6                             | 6.32 s                           | 104.75     | CH              | 5'                   | 111.2                            | 111.1 <sup>b</sup>                | 6.36 s         | 111.33     | CH              |
| 6                  | 146.7                            | 147.2                             |                                  | 146.54     | C               | 6'                   | 148.2                            | 148.5                             |                | 148.48     | C               |
| 7                  | 133.4                            | 133.5                             |                                  | 133.68     | C               | 7'                   | 143.3                            | 143.9                             |                | 143.99     | C               |
| 8                  | 141.3                            | 142.0                             |                                  | 141.76     | C               | 8'                   | 117.3                            | 117.0                             | 6.67 s         | 117.45     | CH              |
| 8a                 | 122.7                            | 122.9                             |                                  | 122.90     | C               | 8a'                  | 124.3                            | 127.9                             |                | 128.80     | C               |
| $\alpha$           | 40.0                             | 38.8                              | 2.78(Ha)                         | 39.82      | CH <sub>2</sub> | $\alpha$             | 38.3                             | 38.2                              | 2.80(Ha)       | 38.5       | CH <sub>2</sub> |
|                    |                                  |                                   | 3.31(brd, 14.2, H <sub>b</sub> ) |            |                 |                      |                                  |                                   | 3.03(Hb)       |            |                 |
| 9                  | 138.6                            | 130.9 <sup>a</sup>                |                                  | 138.52     | C               | 9'                   | 138.6                            | 137.8                             |                | 130.64     | C               |
| 10                 | 128.6                            | 128.4                             | 7.41(brd, 7.8)                   | 128.80     | CH              | 10'                  | 116.8                            | 117.0                             | 5.65 brs       | 117.01     | CH              |
| 11                 | 121.4                            | 121.8                             | 6.90(brd, 7.8)                   | 121.59     | CH              | 11'                  | 143.7                            | 146.7                             |                | 146.77     | C               |
| 12                 | 152.6                            | 152.9                             |                                  | 152.93     | C               | 12'                  | 146.0                            | 148.7                             |                | 143.64     | C               |
| 13                 | 120.5                            | 121.3                             | 6.42(brd, 7.3)                   | 120.66     | CH              | 13'                  | 114.2                            | 110.9 <sup>b</sup>                | 6.79(d, 7.8)   | 114.44     | CH              |
| 14                 | 131.3                            | 131.4                             | 6.90(brd, 7.8)                   | 131.52     | CH              | 14'                  | 124.5                            | 123.7                             | 6.76(brd, 7.8) | 124.32     | CH              |
| N-CH <sub>3</sub>  | 41.8                             | 41.5 <sup>c</sup>                 | 2.54 s                           | 41.79      | CH <sub>3</sub> | N'-CH <sub>3</sub>   | 41.8                             | 43.5 <sup>c</sup>                 | 2.54 s         | 43.53      | CH <sub>3</sub> |
| 6-OCH <sub>3</sub> | 55.3                             | 55.2 <sup>d</sup>                 | 3.81 s                           | 56.15      | CH <sub>3</sub> | 6'-OCH <sub>3</sub>  | 56.1                             | 55.8 <sup>d</sup>                 | 3.65 s         | 55.36      | CH <sub>3</sub> |
|                    |                                  |                                   |                                  |            |                 | 12'-OCH <sub>3</sub> |                                  | 55.8 <sup>d</sup>                 |                |            |                 |

Ref<sup>[5]</sup>-文献[5]中 aromoline; Homo-homoaromoline; a~d-数据可以互换

Ref<sup>[5]</sup>-aromoline in reference [5]; Homo-homoaromoline; a~d-values interchangeable

型,其 ORD 谱在正性区域内显示有两个正性 Cotton 效应峰,而且第二个 Cotton 效应峰的强度是第一个的 3~4 倍。对于 SS 型其 ORD 谱的峰形则完全不同,虽然也显示两个正性 Cotton 效应峰,但是第一个 Cotton 效应峰出现在负区域内,位于 290 nm 处的肩峰和 277 nm 处的峰谷之间,在 270~

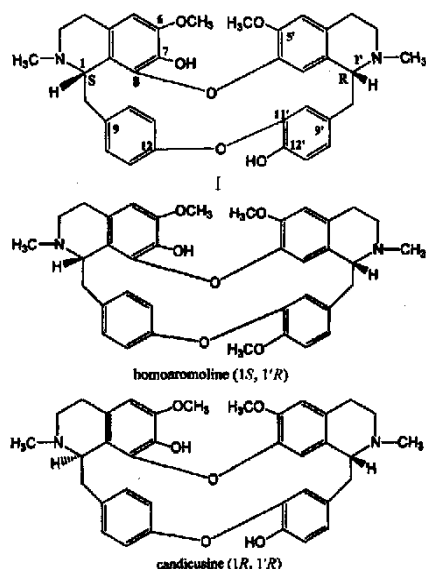


图2 化合物 I、homoaromoline 和 candicine 的结构

Fig. 2 Structures of compound I, homoaromoline, and candicine

250 nm 出现一些小的峰和谷;第二个 Cotton 效应的第一个峰出现在 240 nm 左右。因此,测定了化合物 I 的 CD 谱,可以看出其 CD 谱与 1S,1'R 型一致,因此推断化合物 I 的构型为 1S,1'R,与 aromoline 的构型完全一致。

为了进一步确证其结构,查阅了大量有关二苄基异喹啉类生物碱的文献。homoaromoline 与 aromoline 的结构相似<sup>[7,8]</sup>,差别仅在于 homoaromoline 为 12'-OCH<sub>3</sub> 取代,aromoline 为 12'-OH 取代,二者构型也完全相同,均为 1S,1'R 型(图 2),比较二者的比旋光度和 CD 谱数据,非常相似(表 2);其 <sup>13</sup>C-NMR 数据除取代基不同的苯环上个别数据稍有差别外,其他数据基本一致(注意:二者 C-3 和 C-3' 数据归属正好相反)(表 1)。文献报道了与 aromoline 构型不同的异构体 candicusine(1R,1'R)(图 2)的比旋光度和 CD 谱数据<sup>[8]</sup>,经对照发现与化合物 I 的比旋光度和 CD 谱数据完全不同。上述结果进一步表明化合物 I 的构型为 1S,1'R'。

表 2 化合物 I、homoaromoline 和 candicusine 的比旋光度及 CD 谱数据

Table 2 Specific rotatory power and CD data of compound I, homoaromoline, and candicusine

| 化合物           | $[\alpha]_D$          | CD                                                       |
|---------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|
| I             | +249.66(MeOH, c 0.85) | 0(305), +2(282), +18(238), +33(221)                      |
| homoaromoline | +278(MeOH, c 0.54)    | 0(350), +11(293), +46(240), +90(221)                     |
| candicusine   | +75(MeOH, c 0.07)     | 0(300), -1(280), -3(255), 0(342), -39(22), negative tail |

根据以上证据,化合物 I 的结构鉴定为 1S,1'R-aromoline。

### 1 仪器和材料

熔点用 X<sub>4</sub> 型显微熔点仪测定。LC-MS 用 Agilent 1100 series LC/MS 仪(分析柱为 Unison UK C<sub>18</sub>, 75 mm × 4.6 mm)测定。NMR 用 Bruker - AM500 型核磁仪测定。CD 谱用 JASCO J-720 WI Spectropolarimeter 仪测定。

崖藤采集于海南省,由本校生药研究室蔡少青教授鉴定。

### 2 提取和分离

药材粗粉 1.2 kg, 10 倍量甲醇提取,回收溶剂得粗提物浸膏。取浸膏 1 g 用酸碱法处理得生物碱粗品 200 mg。生物碱粗品经硅胶制备薄层色谱,醋酸乙酯-甲醇-氨水(7:3:0.1)为展开剂,氯仿-甲醇重结晶得化合物 I (18 mg)。

### 3 结构鉴定

化合物 I: 白色针状结晶, mp 198~201 °C,  $[\alpha]_D^{25} + 249.66$  (MeOH, c 0.85), LC-MS (posit.)  $m/z$ :  $[M+H]^+ 595.2$ 。<sup>1</sup>H-NMR 和 <sup>13</sup>C-NMR 数据见表 1。CD 谱见图 3。

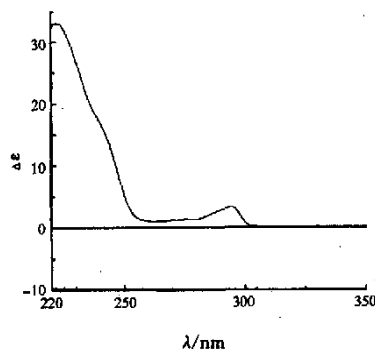


图 3 化合物 I 的 CD 谱图

Fig. 3 CD spectrum of compound I

### References

- [1] Bick I R C, Even E S, Todd A R. Alkaloids of *Daphnandra* species. I. daphnandrine, daphnoline and aromoline [J]. *J Chem Soc*, 1949; 2767-2774.
- [2] Part V, Bick T, Todd. Alkaloids of *Daphnandra* species. VI. the structures of daphnandrine, daphnoline, and aromoline [J]. *J Chem Soc*, 1960; 4928-4931.
- [3] Dwuma-Badu D, Ayim J S K, Tackie A N, et al. Additional alkaloids of *Triclisia patens* and *Triclisia subcordata* [J]. *Phytochemistry*, 1975, 14(11); 2524-2545.
- [4] Zhi X, Jun W, Peiling Z, et al. The isolation of alkaloids from *Albertisia laurifolia* Yamamoto [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 1985, 27(6); 630-634.
- [5] Koike L, Marsailoli A J, Reis F A M. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy and conformation analysis of the daphnoline-repandine class of bisisoquinoline alkaloids [J]. *J Org Chem*, 1982, 47(22); 4351-4353.
- [6] Battersby A R, Bick I R C, Klyne W, et al. Optical rotatory dispersion. Part XN. Bisbenzyltetrahydroisoquinoline alkaloids [J]. *J Chem Soc (C)*, 1965; 2239-2247.
- [7] Cortes D, Hocquemiller R, Cave A. Alkaloides des anonacees; alcaloides bisbenzyl isoquinoline mineurs ecores de *Pseudozandra sclerocarpa* [J]. *J Nat Prod*, 1986, 49(5); 854-858.
- [8] Paul L S J R. Bisbenzylisoquinoline alkaloids [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(3); 645-749.