

· 化学成分 ·

两面针中的两个新生物碱

王晓玲¹, 马燕燕¹, 丁克毅¹, 丁立生²

(1. 西南民族大学民族药物研究所, 四川 成都 610041; 2. 中国科学院成都生物研究所, 四川 成都 610041)

摘要:目的 研究两面针 *Zanthoxylum nitidum* 的化学成分。方法 采用正反相硅胶柱色谱法进行分离纯化, 利用 MS、UV、IR、NMR 等波谱数据及理化性质鉴定化合物的结构。结果 分离得到 2 个新苯并吡啶类生物碱, 分别鉴定为 1,3-二(8-双氢两面针碱)丙酮[1,3-bis(8-dihydronitidinyl)-acetone, 1]和 8-丙酮基双氢崖椒定碱(8-acetonyldihydrofagaridine, 2)。结论 化合物 1 和 2 均为未见报道的新化合物, 分别命名为两面针酮 A(nitidumtone A, 1)和两面针酮 B(nitidumtone B, 2)。

关键词:两面针;芸香科;苯并吡啶类生物碱;1,3-二(8-双氢两面针碱)丙酮;8-丙酮基双氢崖椒定碱

中图分类号:R284.1 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2010)03-0340-03

Two new alkaloids from roots of *Zanthoxylum nitidum*WANG Xiao-ling¹, MA Yan-yan¹, DING Ke-yi¹, DING Li-sheng²

(1. Ethnic Pharmaceutic Institute, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, China;

2. Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China)

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents from the roots of *Zanthoxylum nitidum*.

Methods The constituents were isolated and purified by column chromatography. Their structures were identified on the basis of physiochemical properties and spectral data. **Results** Two benzophenanthridine alkaloids, 1,3-bis(8-dihydronitidinyl)-acetone (1) and 8-acetonyldihydrofagaridine (2), have been isolated from the roots of *Z. nitidum*. **Conclusion** Compounds 1 and 2 are new compounds named nitidumtone A and nitidumtone B.

Key words: *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC; Rutaceae; benzophenanthridine alkaloid; 1,3-bis(8-dihydronitidinyl)-acetone (nitidumtone A); 8-acetonyldihydrofagaridine (nitidumtone B)

两面针 *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC 又名入地金牛、蔓椒、双面针、双背针等,系芸香科花椒属藤本植物,分布于我国浙江、福建、广东、广西、海南、四川等地。两面针是《中国药典》2005 年版一部收载药材品种^[1],有较强的药理活性。该药材民间用于治疗牙痛、神经痛、胃痛、咽喉肿痛、风湿性关节炎等多种病症,此外还有抗肿瘤作用。两面针的化学成分和药理作用已有报道^[2]含有多种化学成分,主要为生物碱、香豆素和木脂素。为了进一步阐明该中药的生物活性物质基础,本实验对两面针根部乙醇提取物的化学成分进行了研究。通过柱色谱共分离出 2 个新的苯并吡啶类生物碱,分别鉴定为 1,3-二(8-双氢两面针碱)丙酮(1)和 8-丙酮基双氢崖椒定碱(2),分别命名为两面针酮 A(nitidumtone A,1)和两面针酮 B

(nitidumtone B,2)^[3]。将上述两个生物碱和原药材甲醇提取物通过 HPLC-MS 进行比较,结果表明上述两个生物碱为天然存在的生物碱。

1 材料与仪器

1.1 植物原料:两面针样品于 2005 年 7 月采于我国广西省壮族自治区邕宁,并由中国科学院成都生物研究所赵佐成教授鉴定。干燥样品存于中国科学院成都生物研究所标本馆。

1.2 仪器和实验材料:Perkin-Elmer Lambda 35 型紫外光谱仪,Perkin-Elmer FTIR 红外光谱仪,Bruker AV-600 型核磁共振仪(TMS 为内标),Perkin-Elmer 341 旋光仪,Bruker Bio TOF Q 高分辨质谱仪,Finnigan LCQ^{DECA} 质谱仪,薄层色谱(GF₂₅₄)和柱色谱硅胶(160~200 目)为青岛海洋化

工厂产品, ODS 柱 (25 cm × 2.5 cm, Cosmosil 75C₁₈-OPN) 为 Nacalai Tesque 公司产品, HPLC-MS 实验采用 TSP HPLC 系统与 Thermo Quest Finnigan LCQ^{DECA} 质谱联用 (Thermo-Quest LC/MS Division, San Jose, CA, 美国)。

2 提取与分离

取干燥两面针根茎 10 kg, 粉碎后用 95% 乙醇在室温下浸泡提取 3 次, 每次 1 周。乙醇提取物减压浓缩得到 1.0 kg 油状物, 然后将其分散于酸性 (pH 2) 水溶液中。用醋酸乙酯 (10 L) 萃取水相, 之后用稀氨水调至 pH 10。滤过得 200 g 沉淀。再用醋酸乙酯 (6 L) 萃取剩下的水相得到粗生物碱部分 (56 g)。粗生物碱部分用硅胶柱 (160 ~ 200 目, 0.8 kg) 色谱, 石油醚-醋酸乙酯-二乙胺 (12 1 0.1, 10 1 0.1, 8 1 0.1, 6 1 0.1, 4 1 0.1, 1 1 0.1) 梯度洗脱, 薄层色谱根据碘化铋钾显色, 将所得流份分为第 1 ~ 12 段。第 1 段 (0.08 g) 用 ODS 柱纯化, 甲醇-水 (1 1, 2 L) 洗脱, 得到化合物 1 (7 mg)。第 8 段 (0.3 g) 用 ODS 柱色谱分离, 甲醇-水 (1 1, 2 L) 洗脱, 得到化合物 2 (5 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 淡黄色粉末 (甲醇)。HR-ESI-MS 确定其分子式为 C₄₅H₄₀N₂O₉ (*m/z* 775.2593 [M +

Na]⁺, 计算值为 775.2626)。TLC 紫外 (254 nm) 下有荧光, 提示分子中有共轭体系; 喷雾碘化铋钾溶液 TLC 板上显橙红色。IRV_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 1701 稍宽单峰提示有羰基存在, UV λ_{max}^{CHCl₃} (nm): 275 的吸收峰说明有共轭双键存在。化合物 1 的 ¹H-NMR (CDCl₃, 表 1) 谱中显示有 6 个类似于两面针碱^[4] (从本植物中分离得到的已知化合物, 见图 1) 取代类型的芳香氢信号 [δ_H 6.82 (s), 7.24 (s), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz), 7.40 (s), 7.03 (s), 各 1H]; 另外有 1 个 -NCH₃ 氢信号 [δ_H 2.56 (1H, s)], 1 个 -OCH₂O- 信号 [δ_H 6.02 (2H, s)], 2 个甲氧基信号 [δ_H 3.96 (6H, s)], 以及 1 个次甲基信号 [δ_H 4.54 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz)] 和 1 个 -CH₂- 信号 [δ_H 2.42 (1H, dd, *J* = 9.7, 16.0 Hz), 2.14 (1H, dd, *J* = 4.8, 16.4 Hz)]。¹³C-NMR (CDCl₃, 表 1) 总共给出 23 个碳原子信号, 包括一个酮基 (δ_C 208.5) 和 15 个芳香碳信号, 与从同一植物中分离所得的已知化合物 8-丙酮基双氢两面针碱的 ¹³C-NMR 信号很类似^[5], 只是前者含有 1 个 -CH₂-, 后者含有 1 个 -CH₃。结合本化合物的相对分子质量 752, 以及文献报道过的苯并吡啶类生物碱二聚体^[6], 推测其为双氢两面针碱以 -CH₂COCH₂- 相连的二聚体。HMBC 谱中 8 (8')-H 与 -CH₂CO- 的相关确定了

表 1 化合物 1、2 和两面针碱的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 数据 (CDCl₃, 600 MHz)

Table 1 ¹H NMR and ¹³C NMR Data of compounds 1, 2, and nitidine (CDCl₃, 600 MHz)

1			2			两面针碱		
C 位	δ _H	δ _C	C 位	δ _H	δ _C	C 位	δ _H	δ _C
1(1)	6.82 s	110.3 d	1		143.9 s	1	7.86	109.15
2(2)		148.5 s	2		147.6 s	2		151.88
3(3)		148.9 s	3	7.01 d (8.5)	115.1 d	3		158.64
4(4)	7.24 s	106.3 d	4	7.72 d (8.5)	119.7 d	4	8.25	103.37
4a(4 a)		127.1 s	4 a		124.7 s	4 a		132.42
5(5)		123.3 s	5		123.4 s	5		124.41
6(6)		139.5 s	6		138.9 s	6		132.81
-NCH ₃	2.56 s	42.5 q	N-CH ₃	2.67 s	42.5 q	7	4.85	51.73
8(8)	4.54 dd (5,0)	59.5 d	8	5.00 dd (3,11)	54.9 d	8	9.71	151.45
8a(8 a)		123.3 s	8 a		127.3 s	8 a		119.76
9(9)	7.56 d (8.5)	119.5 d	9	7.54 d (8.5)	120.1 d	9	8.76	119.41
10(10)	7.38 d (8.5)	123.7 d	10	7.51 d (8.5)	123.9 d	10	8.22	130.50
10a(10 a)		130.8 s	10 a		131.0 s	10 a		132.79
11(11)	7.40 s	100.4 d	11	7.13 s	104.1 d	11	7.70	106.13
12(12)		147.4 s	12		148.2 s	12		149.20
13(13)		148.0 s	13		148.6 s	13		148.77
14(14)	7.03 s	104.3 d	14	7.53 s	100.5 d	14	8.23	104.80
14a(14 a)		127.2 s	14 a		127.6 s	14 a		120.19
2 × -OCH ₂ O-	6.02 s	101.0 t	-OCH ₂ O-	6.06 s, 6.07 s	101.1 t			
4 × OCH ₃	3.96 s	56.1 q	OCH ₃	3.97 s	61.9 q			
CH ₂ COCH ₂	2.42 dd (9,16)	49.1 t	1'	2.25 dd (3,15)	46.6 t			
CO		208.5 s	2'	2.68 dd	207.6 s			
			3'	2.05 s	31.5 q			

-CH₂COCH₂-的连接位置在B环的8位。有趣的是在做化合物1的HPLC-MS分析时,给出两个具有相同UV和MS谱的色谱峰。考虑到8-丙酮基双氢两面针碱为一对外消旋体,推导出化合物1应该有3种构型(8*RR*、8*SS*和8*RS*,前面一对为对映体,普通反相色谱柱上只出一个峰)。因此化合物1被鉴定为1,3-二(8-双氢两面针碱)丙酮[1,3-bis(8-hydronitidinyl)-acetone](图1),命名为两面针酮A。

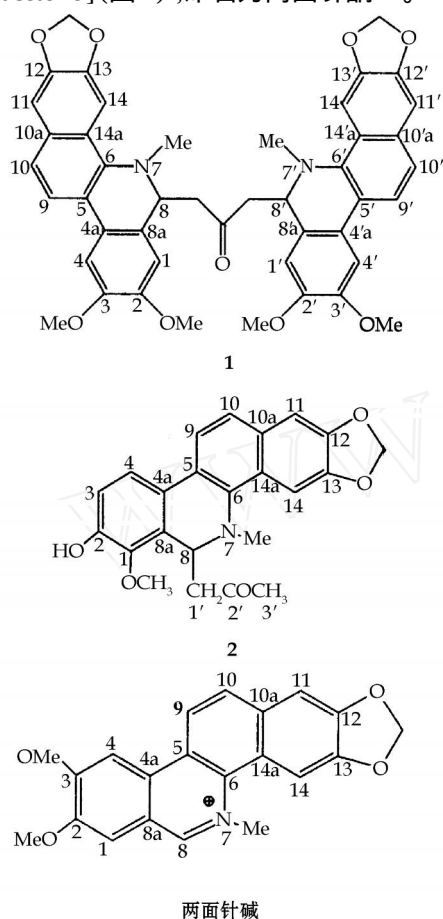


图1 化合物1、2和两面针碱的结构

Fig 1 Structures of compounds 1, 2, and nitidine

化合物2:黄色粉末(甲醇)。HR-ESI-MS确定其分子式为C₂₃H₂₁NO₅ (*m/z* 414.1310 [M+Na]⁺, 计算值为414.1312)。UV λ_{max}^{CHCl₃} (nm): 278的吸收峰说明有共轭双键存在,喷雾碘化铋钾溶液 TLC板上显橙红色。IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3421和1711处吸收峰分别表明有羟基和羰基。化合物2的¹H-NMR谱显示

有2对单质子的双重峰(δ_H 7.01, 7.51, 7.54, 7.72 *J* = 8.5 Hz), 2个单峰(δ_H 7.13和7.53), 一个-OCH₂O- (δ_H 6.06, 6.07), 一个甲氧基(δ_H 3.97), 一个-NCH₃ (δ_H 2.67), 一个甲基(δ_H 2.05), 还显示AMX偶合系统(δ_H 2.25, 2.68, 分别为δ_H 5.0偶合, *J* = 3, 11, 15 Hz)。¹³C-NMR谱(表1)显示有23个碳,其中11个季碳,7个次甲基,2个亚甲基和3个甲基。化合物2的¹H-NMR和¹³C-NMR数据与崖椒定碱的类似^[7],只是化合物2多了一组-CH₂COCH₃的信号。HMBC相关实验显示8-H与-CH₂COCH₃中的-CH₂-有远程相关,说明丙酮基连在B环的8位上。由于化合物2未显示旋光性,并且8-丙酮基双氢两面针碱也是丙酮基衍生物,经X-ray单晶衍射测定为外消旋体^[5],因此推测化合物2也是外消旋体。故化合物2鉴定为8-丙酮基双氢崖椒定碱(8-acetonyldihydrofagaridine)(图1),命名为两面针酮B。

从自然界曾分离到类似的化合物 corynoramine、bocconoline、sanguidimerin、1,3-bis(8-hydrochelerythriny)-acetone 和 toddalidimerine,从生源上说明了苯并吡啶类的C-8位引入一个碳单元是合理的^[8]。化合物1和2的分离得到也支持这个观点。

参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2005.
- [2] 姚荣成, 胡 疆. 两面针化学成分及其药理活性研究概况[J]. 药学实践杂志, 2004, 22(5): 264-267.
- [3] 江纪武. 天然化合物的俗名命名方法及其翻译[J]. 中草药, 2004, 35(9): 附7-附8.
- [4] Marek R. ¹H-NMR and ¹³C-NMR study of quaternary benzo[C]phenanthridine alkaloids[J]. *Magn Reson Chem*, 1999, 37: 781-787.
- [5] Wang X L, Yu K B, Li O F, et al. 8-acetonyldihydronitidine[J]. *Acta Cryst*, 2006, E62: 2247-2248.
- [6] Krane B D, Fagbule M Q, Shamma M, et al. The benzophenanthridine alkaloids[J]. *J Nat Prod*, 1984, 47: 1-43.
- [7] Nakanishi T, Suzuki M. Revision of the structure of fagaridine based on the comparison of UV and NMR data of synthetic compounds[J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 1263-1267.
- [8] Sharma P N, Shueb A, Kapil R S, et al. Toddalidimerine, a benzophenanthridine alkaloids from *Toddalia asiatica* [J]. *Phytochemistry*, 1981, 20(12): 2781-2783.