

## 毛木防己根生物碱成分研究

王建忠\*, 雷宇, 廖静, 陈小瑞

四川大学华西药学院, 四川 成都 610041

**摘要:** 目的 研究毛木防己 *Cocculus orbiculatus* var. *mollis* 根中的生物碱类化学成分。方法 利用硅胶柱色谱及重结晶方法分离纯化, 通过化学及波谱分析方法鉴定化合物的结构。结果 从毛木防己根 95%乙醇提取物中分离并鉴定了 1 个较少见的 C- $\alpha$  羟基取代的新 BBI 生物碱木防己亭碱 (1) 及 3 个已知生物碱, 分别为去氢艾帕特啉碱 (2)、木防己碱 (3)、异木防己碱 (4)。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为木防己亭碱, 化合物 2~4 为首次从该植物中分离得到。

**关键词:** 毛木防己; 木防己亭碱; 去氢艾帕特啉碱; 木防己碱; BBI 生物碱

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)17-2350-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.17.003

## Alkaloids from roots of *Cocculus orbiculatus* var. *mollis*

WANG Jian-zhong, LEI Yu, LIAO Jing, CHEN Xiao-rui

West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**Abstract: Objective** To study the alkaloid compounds in the roots of *Cocculus orbiculatus* var. *mollis*. **Methods** The compounds were isolated by silica gel chromatography, and their structures were established by spectroscopic methods. **Results** A novel cocsolines-type bisbenzylisoquinoline alkaloid named orbiculatinine (1), along with three known compounds (+) 1, 2-dehydroapateline (2), trilobine (3), and isotriline (4), were isolated. **Conclusion** Compound 1 is a new compound named orbiculatinine. Compounds 2-4 are isolated from this plant for the first time.

**Key words:** *Cocculus orbiculatus* (L.) DC. var. *mollis* (Wall. ex Hook. f. et Thoms.) Hara; orbiculatinine; 1, 2-dehydroapateline; trilobine; BBI alkaloid

防己科 (Menispermaceae) 木防己属 *Cocculus* DC. (nom. conserv.) 植物有 8 种, 分布美洲中北部、非洲、亚洲东部和南部; 我国有 2 种和 1 变种, 主要分布于长江以南各省区<sup>[1]</sup>。毛木防己 *Cocculus orbiculatus* (L.) DC. var. *mollis* (Wall. ex Hook. f. et Thoms.) Hara 为防己科木防己属木防己 *Cocculus orbiculatus* Linn. 的一个变种, 主要分布于西南地区。其根为常用药用部位, 有祛风除湿、调气的功能。用于风湿骨痛、产后风寒和胸膈胀闷等症。该植物化学成分研究未见报道, 但作为木防己属植物富含生物碱成分, 已知含有吗啡类、双苄基异喹啉类、阿朴菲类、原小檗碱类等类型生物碱。本课题组对采自四川省古蔺县的毛木防己根的化学成分进行研究, 分离得到了 4 个双苄基异喹啉类生物碱, 分别为木防己亭碱 (orbiculatinine, 1)、去氢艾帕

特啉碱 [(+)-1, 2-dehydroapateline, 2]、木防己碱 (trilobine, 3) 和异木防己碱 (isotriline, 4)。它们均属于尾-尾连接的双桥环双苄基异喹啉生物碱, 其中化合物 1 为新化合物, 命名为木防己亭碱, 其为双苄基异喹啉类生物碱中少见的 C- $\alpha$  羟基取代的新生物碱; 化合物 2~4 为首次从该植物中分离得到。

### 1 仪器与材料

RD—1 型熔点测定仪 (北京联合科力科技有限公司), Perkin-Elmer—341 型旋光仪 (美国 Perkin-Elmer 公司), Jasco J—810 光谱仪 (Jasco 日本分光公司), Nicolet FT-IR 200 SXV 型红外光谱仪, Waters Q-TOF-Premier spectrometers 质谱仪, Bruker AC-E 200 和 Varian Unity INOVA 400/54 核磁共振仪 (美国 Varian 公司)。色谱用吸附剂为硅胶 G 和 H (青岛海浪化工厂出品)。

收稿日期: 2013-05-22

\*通信作者 王建忠 (1969—), 男, 理学博士, 副教授, 从事天然产物活性成分和传统中药复方组成的应用基础研究。

Tel: (028)85503770 E-mail: jzhwang@scu.edu.cn

原植物 2009 年 6 月采自四川古蔺县,由成都中医药大学吕光华教授鉴定为毛木防己 *Cocculus orbiculatus* var. *mollis* (Wall. ex Hook. f. et Thoms.) Hara.

## 2 提取与分离

毛木防己根粗粉 9.0 kg 以 95%乙醇 8 倍量浸提 3 次,每次 72 L,乙醇液浓缩得 770 g 粗提物,将其加入到 3.0 L 水中并用 2 mol/L 盐酸调 pH 至酸性 (pH 值为 3)。酸水液用醋酸乙酯 2.0 L 萃取 2 次,酸水层用氨水碱化至 pH 值为 10,再以氯仿各 2.0 L 萃取 3 次,氯仿液浓缩得总生物碱 (A, 50 g),总生物碱 A 部分经硅胶柱色谱,氯仿-甲醇 (99:1→8:2) 梯度洗脱,分段接收,洗脱液浓缩后经 TLC 检测合并为 5 个组分。组分 2 (31 g) 经反复硅胶柱色谱得到化合物 **1** (25 mg)、**2** (40 mg)、**3** (200 mg) 和 **4** (400 mg)。

## 3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色粉末, mp 241~244 °C (甲醇),  $[\alpha]_D^{20} + 311.0^\circ$  ( $c$  0.08, MeOH), CD (MeOH)  $\lambda_{\max}$  ( $\Delta\epsilon$ ) nm: 201 (-33.3), 226 (+30.3), 263 (-0.99), 276 (+5.02), 295 (+1.02), 305 (+2.87)。HR-ESI-MS  $m/z$ : 563.217 9  $[M+H]^+$  (计算值 563.218 2), 高分辨质谱示出其分子式为  $C_{34}H_{30}N_2O_6$ , 不饱和度为 21。红外光谱在 3 446、1 633 和 1 506  $cm^{-1}$  处的吸收峰显示该化合物存在羟基和苯环取代基。根据  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3 + CD_3OD$ )、HMQC 以及 DEPT 谱可以看出化合物 **1** 的 34 个碳信号中有 15 个不饱和季碳、10 个不饱和次甲基碳、2 个饱和次甲基碳、5 个亚甲基碳、1 个  $N-CH_3$  ( $\delta_C$  41.5;  $\delta_H$  2.56, s) 和 1 个  $-OCH_3$  ( $\delta_C$  55.8;  $\delta_H$  3.87, s)。结合生源途径,推断该化合物结构类型为双苄基异喹啉生物碱<sup>[2-3]</sup>。ESI-MS ( $m/z$  563, 437, 330, 302, 274),  $m/z$  330 的碎片峰表明该双苄基异喹啉类生物碱 (BBI 生物碱) 的桥环连接方式为尾-尾连接<sup>[4]</sup>。

化合物 **1** 中仅存在 1 个  $N-CH_3$ , 同时在  $\delta_C$  167.5 处出现季碳信号提示该 BBI 生物碱其中的 1 个苄基异喹啉片段 A 环形成了亚胺的结构。化合物的不饱和度为 21, 除去两个苄基异喹啉片段及亚胺的 19 个不饱和度外, 剩余 2 个不饱和度表明该化合物为三氧桥的 BBI 生物碱类型。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + CD_3OD$ ) 数据也显示出 1 个对位取代苯环 ( $\delta_H$  6.90, 1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz;  $\delta_H$  6.80, 1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz;  $\delta_H$  7.28, 1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$

Hz;  $\delta_H$  7.39, 1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz)、1 个 1, 2, 4-三取代苯环 ( $\delta_H$  7.06, 1H, d,  $J = 1.6$  Hz;  $\delta_H$  6.87, 1H, d,  $J = 8.0$  Hz;  $\delta_H$  6.87, 1H, brd,  $J = 8.0$  Hz) 和另外 3 个芳氢信号 ( $\delta_H$  6.59, 7.30, 6.38, each 1H, s)。与已知化合物 (+)-1, 2-dehydroapateline 相比较, 化合物 **1** 的 C- $\alpha$  ( $\delta_C$  41.6) 消失, 同时出现  $\delta_C$  80.4 的次甲基碳信号及低场区的氢谱信号 ( $\delta_H$  5.64, 1H, s), 其余氢 (碳) 信号基本一致。而化合物 **1** 的相对分子质量较 (+)-1, 2-dehydroapateline 多出 16。由此可以推断化合物 **1** 为 (+)-1, 2-dehydropateline 的 C- $\alpha$  羟基取代物。HMBC 谱中 H- $\alpha$  ( $\delta_H$  5.64) 与 C-1 ( $\delta_C$  167.5), C-10 ( $\delta_C$  113.8), C-14 ( $\delta_C$  120.9) 的相关信号进一步确证上述推断 (图 1)。同时 CD 谱显示化合物 **1** 与 (+)-1, 2-dehydroapateline 的构型基本一致<sup>[2,5]</sup>, 故确定该化合物的绝对构型为 1'-S 构型。这是首次在该类型三氧桥 BBI 生物碱中发现 C- $\alpha$  的羟基取代物, 命名为木防己亭碱, 结构见图 1。 $^1H$ -NMR 和  $^{13}C$ -NMR 数据归属见表 1。

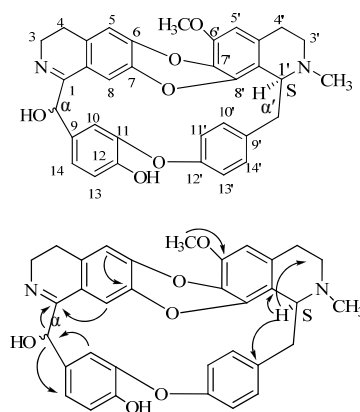


图 1 化合物 **1** 的结构和重要的 HMBC 相关关系

Fig. 1 Structure and key HMBC correlations of compound **1**

化合物 **2**: 白色粉末,  $C_{34}H_{30}N_2O_5$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 184^\circ$  ( $c$  0.05, MeOH), ESI-MS  $m/z$ : 547  $[M+H]^+$ , 437, 330, 302, 274。 $^1H$ -NMR、 $^{13}C$ -NMR 数据见表 1。质谱、氢谱数据与文献报道一致<sup>[2]</sup>, CD 谱与类似物 Kurramine 基本一致<sup>[5]</sup>, 故鉴定化合物 **2** 为去氢艾帕特琳碱。

化合物 **3**: 白色粉末,  $C_{35}H_{34}N_2O_5$ ,  $[\alpha]_D^{20} + 353^\circ$  ( $c$  0.06, MeOH), ESI-MS  $m/z$ : 563  $[M+H]^+$ , 424, 320, 305, 226。CD (MeOH)  $\lambda_{\max}$  ( $\Delta\epsilon$ ) nm: 235 (+27.2), 255 (+0.04), 295 (+7.04)。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s, 2-NCH<sub>3</sub>), 3.87 (3H, s, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3.97 (3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 4.07 (1H, dd,  $J = 6.0$ ,

表1 化合物1和2的<sup>1</sup>H-NMR和<sup>13</sup>C-NMR数据  
Table 1 <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR data of compounds 1 and 2

| 碳位                  | 化合物 1               |                                                                  | 化合物 2               |                                                                  |
|---------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|
|                     | $\delta_{\text{C}}$ | $\delta_{\text{H}}$                                              | $\delta_{\text{C}}$ | $\delta_{\text{H}}$                                              |
| 1                   | 167.5               |                                                                  | 166.4               |                                                                  |
| 3                   | 45.6                | 3.73 (1H, m)<br>3.80 (1H, m)                                     | 45.9                | 3.78 (1H, m)<br>3.85 (1H, m)                                     |
| 4                   | 25.1                | 3.30 (1H, m)<br>2.31 (1H, m)                                     | 25.1                | 3.34 (1H, m)<br>2.39 (1H, m)                                     |
| 4a                  | 135.2               |                                                                  | 130.0               |                                                                  |
| 5                   | 114.4               | 6.59 (1H, s)                                                     | 117.4               | 6.62 (1H, s)                                                     |
| 6                   | 142.4               |                                                                  | 142.7               |                                                                  |
| 7                   | 138.2               |                                                                  | 136.2               |                                                                  |
| 8                   | 115.8               | 7.30 (1H, s)                                                     | 116.3               | 6.52 (1H, s)                                                     |
| 8a                  | 121.7               |                                                                  | 122.9               |                                                                  |
| $\alpha$            | 80.4                | 5.64 (1H, s)                                                     | 41.6                | 3.90 (1H, d, $J = 12.8$ Hz)<br>3.58 (1H, d, $J = 12.8$ Hz)       |
| 9                   | 131.8               |                                                                  | 128.1               |                                                                  |
| 10                  | 113.8               | 7.06 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)                                       | 114.4               | 6.55 (1H, d, $J = 1.6$ Hz)                                       |
| 11                  | 147.1               |                                                                  | 147.1               |                                                                  |
| 12                  | 145.2               |                                                                  | 144.4               |                                                                  |
| 13                  | 115.3               | 6.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)                                       | 115.2               | 6.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)                                       |
| 14                  | 120.9               | 6.87 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz)                                 | 122.7               | 6.92 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz)                                 |
| 1'                  | 58.3                | 3.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)                                       | 58.5                | 3.97 (1H, d, $J = 9.2$ Hz)                                       |
| 3'                  | 43.8                | 3.28 (1H, m)<br>2.87 (1H, m)                                     | 44.0                | 3.29 (1H, m)<br>2.87 (1H, m)                                     |
| 4'                  | 23.7                | 2.90 (1H, m)<br>2.72 (1H, m)                                     | 23.9                | 2.98 (1H, m)<br>2.75 (1H, m)                                     |
| 4a'                 | 127.8               |                                                                  | 127.6               |                                                                  |
| 5'                  | 107.2               | 6.38 (1H, s)                                                     | 107.6               | 6.40 (1H, s)                                                     |
| 6'                  | 145.9               |                                                                  | 146.1               |                                                                  |
| 7'                  | 138.3               |                                                                  | 138.2               |                                                                  |
| 8'                  | 138.3               |                                                                  | 138.6               |                                                                  |
| 8a'                 | 118.6               |                                                                  | 118.9               |                                                                  |
| $\alpha'$           | 39.9                | 3.22 (1H, d, $J = 12.4$ Hz)<br>2.68 (1H, dd, $J = 12.4, 8.8$ Hz) | 40.1                | 3.23 (1H, d, $J = 13.2$ Hz)<br>2.70 (1H, dd, $J = 13.2, 9.2$ Hz) |
| 9'                  | 135.9               |                                                                  | 134.8               |                                                                  |
| 10'                 | 131.1               | 6.90 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)                                 | 131.3               | 6.95 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)                                 |
| 11'                 | 120.8               | 6.80 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)                                 | 121.1               | 6.73 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)                                 |
| 12'                 | 153.8               |                                                                  | 154.0               |                                                                  |
| 13'                 | 122.5               | 7.28 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz)                                 | 122.7               | 7.21 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)                                 |
| 14'                 | 129.9               | 7.39 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz)                                 | 130.1               | 7.40 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz)                                 |
| 2'-NCH <sub>3</sub> | 41.5                | 2.56 (3H, s)                                                     | 41.8                | 2.56 (3H, s)                                                     |
| 6'-OCH <sub>3</sub> | 55.8                | 3.87 (3H, s)                                                     | 56.1                | 3.87 (3H, s)                                                     |

4.0 Hz, H-1'), 6.16 (1H, s, H-8), 6.32 (1H, s, H-5'), 6.55 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, H-10), 6.63 (1H, s, H-5), 6.89 (2H, m, H-13~14), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, H-10'), 6.98 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, H-11'), 7.24 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, H-13'), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, H-14')。以上数据与文献报道基本一致<sup>[6-7]</sup>, 故鉴定化合物 **3** 为木防己碱。

化合物 **4**: 无色结晶(甲醇),  $C_{36}H_{36}N_2O_5$ , ESI-MS  $m/z$ : 577  $[M+H]^+$ , 437, 330, 289, 274。CD (MeOH)  $\lambda_{max}$  ( $\Delta \epsilon$ ) nm: 195 (-39.7), 235 (+29.1), 256 (+1.98), 292 (+8.85)。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s, 2-NCH<sub>3</sub>), 2.60 (3H, s, 2'-NCH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3.98 (3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.24 (1H, dd,  $J = 5.6, 5.2$  Hz, H-1), 4.04 (1H, dd,  $J = 6.4, 4.0$  Hz, H-1'), 6.13 (1H, s, H-8), 6.32 (1H, s, H-5'), 6.58 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz, H-10), 6.62 (1H, s, H-5), 6.87 (2H, m, H-13~14), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, H-10'), 7.01 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, H-11'), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, H-13'), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, H-14')。以上数据

与文献报道一致<sup>[2,7]</sup>, 故鉴定化合物 **4** 为异木防己碱。

#### 参考文献

- [1] 杨叶坤, 邱明华, 高诚伟, 等. 木防己属植物中生物碱成分的研究概况 [J]. 天然产物研究与开发, 1998, 10(2): 104-114.
- [2] Paul L, Schiff J R. Bisbenzylisoquinoline alkaloids [J]. *J Nat Prod*, 1983, 46(1): 1-43.
- [3] Guinaudeau H, Freyer A. J, Shamma M. Spectral characteristics of the bisbenzylisoquinoline alkaloids [J]. *Nat Prod Rep*, 1986, 3: 476-488.
- [4] Tomita M, Kikuchi T, Fujitani K, *et al.* Mass spectrometry of bisbenzylisoquinoline alkaloids [J]. *Tetrahedron Lett*, 1966, 7(8): 857-864.
- [5] Hussain S F, Khan L, Guinaudeau H, *et al.* The alkaloidal profile of *cocculus pendulus* [J]. *Tetrahedron*, 1984, 40(13): 2513-2517.
- [6] Guha K P, Mukherjee B, Mukherjee R. Bisbenzylisoquinoline alkaloids—a review [J]. *J Nat Prod*, 1979, 42(1): 1-84.
- [7] Paul L, Schiff J R. Bisbenzylisoquinoline alkaloids [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(4): 529-599.