

## 藏药五脉绿绒蒿中的生物碱

尚小雅<sup>1</sup>, 石建功<sup>1\*</sup>, 杨永春<sup>1</sup>, 刘欣<sup>1</sup>, 李冲<sup>2</sup>, 张承忠<sup>2</sup>

(1. 中国医学科学院·中国协和医科大学 药物研究所, 北京 100050; 2. 兰州医学院, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** 目的 研究藏药五脉绿绒蒿 (*Meconopsis quintuplinervia* Regel) 的化学成分。方法 用多种色谱技术进行分离纯化, 用 IR, MS, 1D 和 2D NMR 鉴定化合物结构。结果 从 95% 乙醇提取物中分离出 3 个生物碱, 分别鉴定为去甲血根碱 (norsanguinarine, I)、O-甲基淡黄巴豆亭碱 (O-methylflavinantine, II) 和五脉绿绒蒿碱 (meconoquintupline, III)。结论 化合物 III 为新化合物。

**关键词:** 五脉绿绒蒿; 去甲血根碱; O-甲基淡黄巴豆亭碱; 五脉绿绒蒿碱

中图分类号: R284.1; R284.2 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2003)04-0276-03

## Alkaloids from a Tibetan medicine *Meconopsis quintuplinervia* Regel

SHANG Xiao-ya<sup>1</sup>, SHI Jian-gong<sup>1\*</sup>, YANG Yong-chun<sup>1</sup>,  
LIU Xing<sup>1</sup>, LI Chong<sup>2</sup>, ZHANG Cheng-zhong<sup>2</sup>

(1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China;  
2. Lanzhou Medical College, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** **Aim** To reinvestigate the chemical constituents of the ethanolic extract of *Meconopsis quintuplinervia* Regel which is a traditional Tibetan medicine used for treatments of hepatitis, tuberculosis etc. .

**Methods** The compounds were enriched by column chromatography techniques over silica gel, macro porous resin and Sephadex LH-20 absorbents, and finally purified by reverse phase preparative HPLC methods with isocratic mobile phase systems of methanol-H<sub>2</sub>O-acetic acid (500:500:1) and acetonitrile-H<sub>2</sub>O-acetic acid (200:800:1). Structural determination of the pure compounds were based on extensive analyses of modern spectroscopic methods including IR, MS, HRMS, 1D- and 2D-NMR spectra. **Results** Three alkaloids were obtained and their structures were elucidated as norsanguinarine (I), O-methylflavinantine (II) and 6-methoxy-17-methyl-2,3-[methylenebis(oxy)]morphin-5-en-7-one (III). **Conclusion** Norsanguinarine (I) was isolated from genus *Meconopsis* for the first time, and 6-methoxy-17-methyl-2,3-[methylenebis(oxy)]morphin-5-en-7-one (III) is a new alkaloid named as meconoquintupline.

**Key words:** *Meconopsis quintuplinervia*; norsanguinarine; O-methylflavinantine; meconoquintupline

罂粟科植物五脉绿绒蒿 (*Meconopsis quintuplinervia* Regel) 分布于我国西藏、陕西、甘肃、青海和四川等地, 其干燥全草系传统的藏药吾巴拉, 有清热解毒、利尿、消炎和止痛的功效<sup>[1]</sup>。对其化学成分已有初步报道<sup>[2,3]</sup>。作者对采自青海大坂山的绿

绒蒿化学成分进行了系统研究, 本文报道从该植物中分离的 3 个生物碱: 去甲血根碱 (norsanguinarine, I)、O-甲基淡黄巴豆亭碱 (O-methylflavinantine, II) 和五脉绿绒蒿碱 (meconoquintupline, III), 其中, 化合物 III 为新化合物 (图 1), 化合物 I 为首次从绿绒蒿属植物中分离得到。

化合物 III 白色结晶 (MeOH), mp 192 ~ 194 °C,  $[\alpha]_D^{28} - 52.8$  (c 0.108, CHCl<sub>3</sub>)。IR 光谱显示有芳环 (1 487, 1 506 cm<sup>-1</sup>) 和共轭羰基 (1 689 cm<sup>-1</sup>)

收稿日期: 2002-09-04.

基金项目: 北京市科委 248 生物技术资助项目 (9550214900)。

本文献给梁晓天教授 80 华诞。

\* 通讯作者 Tel: 86-10-83154789, Fax: 86-10-63017757,

E-mail: shijg@imm.ac.cn

的特征吸收峰。FAB-MS 给出准分子离子峰  $m/z$  328 $[M+H]^+$ , 通过对准分子离子的 HRFAB-MS 分析  $m/z$  328.1514 $[M+H]^+$  确定其分子式为  $C_{19}H_{21}NO_4$  (计算值 328.1549)。 $^1H$ NMR 谱显示在较低场有 3 个孤立质子  $\delta$ : 6.62(1H, s), 6.90(1H, s) 和 6.27(1H, s); 积分为 2 个质子的单峰  $\delta$  5.93(2H, br s) 和甲基质子信号  $\delta$  3.68,  $\delta$  2.44 (各 3H, s), 提示分子中存在 1 个亚甲二氧基、1 个甲氧基和 1 个氮甲基。 $^{13}C$ NMR 和 DEPT 谱显示有 19 个碳原子, 包括 2 个甲基碳信号  $\delta_c$ : 55.3, 42.5 确证存在甲氧基和氮甲基; 5 个亚甲基碳信号  $\delta_c$ : 38.9, 28.3, 35.4, 46.2, 101.3, 其中  $\delta_c$ : 101.3 确证了亚甲二氧基的存在; 5 个次甲基碳信号(2 个为  $sp^3$  杂化, 3 个为  $sp^2$  杂化); 7 个季碳信号(包括 1 个羰基, 5 个  $sp^2$  杂化碳和 1 个  $sp^3$  杂化碳)。 $^1H-^1H$  COSY 显示该化合物分子中存在一组邻位耦合的亚甲基质子  $\delta$ : 1.52(1H, br d,  $J=10.8$  Hz), 2.17(1H, dd,  $J=3.0, 10.8$  Hz), 2.64(1H, br d,  $J=11.2$  Hz), 2.14(1H, dd,  $J=11.2, 3.0$  Hz); 两个相互耦合的次甲基质子  $\delta$  3.10(1H, m, 9-H) 和  $\delta$  2.54

(1H, m, 14-H) 分别与两个亚甲基的质子  $\delta$  2.79(1H, dd,  $J=18.3, 6.0$  Hz, 10-H<sub>a</sub>), 3.08(1H, br d,  $J=18.3$  Hz, 10-H<sub>b</sub>) 和  $\delta$  3.41(1H, dd,  $J=18.0, 12.5$  Hz, 8-H<sub>a</sub>),  $\delta$  2.53(1H, dd,  $J=18.0, 4.5$  Hz, 8-H<sub>b</sub>) 相关。因此推断该化合物中存在  $-CH_2-CH_2-$  和  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$  结构片段。借助 HMQC 对连有质子的碳原子和与其对应的质子进行了准确指定, 再通过 HMBC 分析(图 2) 确定该化合物的骨架。在 HMBC 图谱中, 亚甲二氧基质子信号与 C-2 和 C-3 信号相关, 甲氧基质子信号与 C-6 相关, 氮甲基质子信号与 C-16 和 C-9 相关, 5-H, 8-H<sub>2</sub> 和 14-H 均与羰基碳(C-7) 信号相关, 因此确定化合物 III 的结构为 6-methoxy-17-methyl-2,3-[methylenebis(oxy)]morphinan-5-en-7-one。最后通过 NOE 差谱确定了 C-9, C-13 和 C-14 的相对构型。当照射质子 9-H 时, 14-H 和 8-H<sub>a</sub> 信号显示有 NOE 增益; 当照射质子 8-H<sub>b</sub> 时, 15-H<sub>a</sub> 信号显示有 NOE 增益。经文献检索确证化合物 III 为新化合物, 命名为五脉绿绒蒿碱(meconoquintupline)。

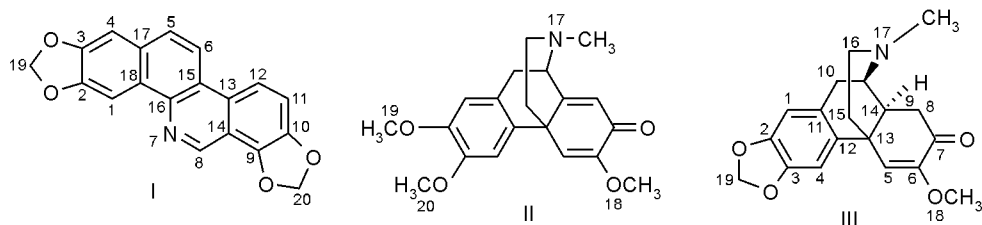


Figure 1 Structures of compounds I - III

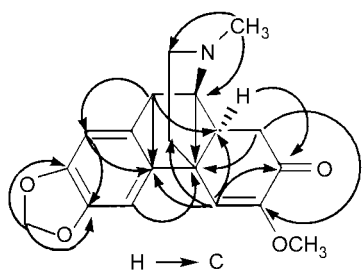


Figure 2 Key HMBC correlations for compound III

## 实验部分

Boetius 显微熔点测定仪(温度未校正), Perkin-Elmer 241 型旋光仪, Nicolet impact 400 型傅立叶变换红外光谱仪, Varian Mercury 300, Inova 500 核磁共振仪, VGZAB-2F 质谱仪, Autospec-Ultima ETOF 型质谱仪, Waters 600 高效液相色谱仪(Alltech 公司 Econosphere C<sub>18</sub> 制备柱, 250 mm × 22 mm × 10 μm, Waters 2478 型检测器)。Sephadex LH-20 和 R<sub>P</sub>-C<sub>18</sub> 反

相硅胶为 Pharmacia 公司产品, RA 型大孔树脂为北京化工七厂产品, 薄层色谱用硅胶 GF<sub>254</sub> (10 ~ 40 μm) 和柱色谱硅胶(160 ~ 200 目) 均为青岛海洋化工厂产品。

植物样品采自青海大坂山, 经兰州大学生物系张国梁教授鉴定为罂粟科植物五脉绿绒蒿(*Meconopsis quintuplinervia* Regel), 标本(No. 200025) 保存于中国医学科学院药物研究所植物标本室。

### 1 提取分离

干燥的五脉绿绒蒿全草(4 g), 粉碎后用 95% EtOH 提取 2 次, 提取液减压浓缩成浸膏。将 EtOH 浸膏混悬于 H<sub>2</sub>O 中, 用 EtOAc 萃取, 有机相减压浓缩得浸膏 269 g; 水相通过大孔吸附树脂柱, 用 H<sub>2</sub>O 洗脱至淡黄色后, 再用 85% EtOH 洗脱, 洗脱液减压浓缩得浸膏 17.8 g。EtOAc 萃取物进行硅胶柱色谱, 以 CHCl<sub>3</sub>-MeOH(100:0 ~ 0:100) 梯度洗脱; CHCl<sub>3</sub> 洗脱部分进行 Sephadex LH-20 柱色谱, 用石油醚-

CHCl<sub>3</sub>-MeOH(5:5:1)洗脱,薄层色谱检查,合并相同部分,得 I 粗品;再用反相 HPLC 制备柱纯化,以 MeOH H<sub>2</sub>O HOAc(500:500:1)为流动相,得 I(23 mg)。大孔吸附树脂柱色谱的 85%乙醇洗脱部分再进行硅胶柱色谱,以 CHCl<sub>3</sub>-MeOH(100:0~0:100)梯度洗脱,薄层色谱检查,合并相同部分;其中 CHCl<sub>3</sub>-MeOH(20:1→15:1)洗脱部分含有生物碱,再用 Sephadex LH-20 柱色谱,CHCl<sub>3</sub>-MeOH(5:1)反复脱去色素,得 II 和 III 的混合物;最后用反相 HPLC 制备柱纯化,以 CH<sub>3</sub>CN H<sub>2</sub>O HOAc(200:800:1)为流动相,得 II(110 mg)和 III(27 mg)。

Table 1 NMR spectral data of compounds II and III

No.	II		III	
	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1	6.34(1H,s)	110.6	6.62(1H,s)	108.4
2	-	148.8	-	146.8
3	-	148.4	-	146.5
4	6.34(1H,s)	108.7	6.90(1H,s)	104.2
5	6.79(1H,s)	123.7	6.27(1H,s)	120.9
6	-	159.5	-	151.2
7	-	180.4	-	194.2
8	6.62(1H,s)	118.7	2.53(1H,dd,18.0,4.5) 3.41(1H,dd,18.0,15.2)	38.9
9	3.84(1H,br d,6.0)	60.6	3.10(1H,m)	56.7
10	3.12(1H,dd,18.3,6.0) 3.44(1H,br d,18.3)	33.0	2.79(1H,dd,18.3,6.0) 3.08(1H,br d,18.3)	28.3
11	-	128.0	-	129.8
12	-	129.8	-	133.5
13	-	54.4	-	36.6
14	-	151.7	2.54(1H,m)	40.1
15	1.94(1H,dd,18.9,8.4) 1.85(1H,dd,18.9,2.1)	40.0	1.52(1H,br d,10.8) 2.17(1H,dd,10.8,3.0)	35.4
16	2.69(2H,dd,8.4,2.1)	50.9	2.14(1H,dd,11.2,3.0) 2.64(1H,br d,11.3)	46.2
17	2.49(3H,s)	42.2	2.44(1H,s)	42.5
18	3.78(3H,s)	55.4	3.68(3H,s)	55.3
19	3.86(3H,s)	56.5	5.93(2H,br s)	101.3
20	3.83(3H,s)	56.1	-	-

NMR data were measured in CDCl<sub>3</sub> at 300 MHz for proton and at 75 MHz for carbon. Proton coupling constants (J) in Hz are given in parentheses

2 结构鉴定

化合物 I 白色粉末, mp 275 ~ 277 °C。EI-MS m/z: 317 [M]<sup>+</sup>, 316 [M-H]<sup>+</sup>。IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2 916, 2 895, 1 591, 1 498, 1 454, 1 284, 1 242。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ: 7.53(1H,s,1-H), 8.52(1H,s,4-H), 8.01(1H,d,J=9.0 Hz,5-H), 7.70(1H,d,J=9.0 Hz,6-H), 9.42(1H,s,8-H), 8.57(1H,d,J=9.0 Hz,11-H), 8.42(1H,d,J=9.0 Hz,12-H), 6.40(2H,s,19-H), 6.23(2H,s,20-H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz) δ: 104.5(C-1), 148.3(C-2), 148.1(C-3), 100.9(C-4), 127.6(C-5), 114.2(C-6), 144.8(C-8), 145.2(C-9), 143.1(C-10), 118.8(C-11), 116.3(C-12), 128.3(C-13), 111.9(C-14), 127.2(C-15), 138.8(C-16), 129.5(C-17), 120.1(C-18), 102.9(C-19), 101.6(C-20)。以上数据是用 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HMQC 和 HMBC 进行归属的,与文献中去甲血根碱(norsanguinarine)<sup>[4]</sup>的相关数据一致。

化合物 II 淡黄色胶状物。FAB-MS m/z: 342 [M+H]<sup>+</sup>。IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3 006, 2 935, 1 668, 1 518, 1 464, 1 250, 1 221, 754。<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据见表 1,表中数据是用 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HMQC 和 HMBC 进行归属的,与文献中 O-甲基淡黄巴豆亭碱(O-methylflavanine)<sup>[5]</sup>的相关数据一致。

化合物 III 白色结晶, mp 192 ~ 194 °C。FAB-MS m/z: 328 [M+H]<sup>+</sup>, HRFAB-MS m/z: 328.151 4 [M+H]<sup>+</sup>(计算值 328.154 8),分子式 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>。IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3 419, 2 920, 1 689, 1 506, 1 487, 1 236, 1 213, 1 038。<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据见表 1。

References:

[1] Northwest Plant Institute of Biology, the Chinese Academy of Science, *Handbook of Tibetan Medicine* (藏药志) [Z]. Qinghai: Qinghai People's Publishing House, 1991. 465-468.

[2] Wang MA, Chen SN, Zhang HD, et al. Studies on the chemical constituents of *Meconopsis quintuplineria* Regel a Tibetan medicinal herb [J]. *J Lanzhou Univ( Nat Sci)* (兰州大学学报, 自然科学版), 1991, 27(4): 80-82.

[3] Wang MA, Chen YZ. A new alkaloid from *Meconopsis quintuplineria* Regel [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1995, 7(1): 32-34.

[4] Rucker G, Breitmaier E, Zhang GL, et al. Alkaloids from *Dactylicapnos torulosa* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(2): 519-523.

[5] Tackie AN, Dwuma-Badu D. O-Methylflavanine from *Rhigocarya racemifera* [J]. *Phytochemistry*, 1974, 13(12): 2884-2885.