

马山地不容的生物碱成分

左爱学, 马云淑, 饶高雄*

(云南中医学院药学院, 昆明 650500)

[摘要] 目的: 研究马山地不容 *Stephania mashanica* 的化学成分, 为其资源开发提供化学成分资料。方法: 应用氧化铝、硅胶和葡聚糖凝胶 LH-20 等柱色谱方法分离化合物, 根据理化性质测试和波谱分析鉴定化合物结构。结果: 从马山地不容新鲜块茎的稀硫酸提取物中, 分离得到 7 个生物碱成分: 荷包牡丹碱 (dicentrine, **1**)、克班宁 [(-)-crebanine, **2**]、青风藤碱 (sinoacutine, **3**)、四氢非洲防己胺 (tetrahydrocolumbamine, **4**)、四氢巴马汀 (tetrahydropalmatine, **5**)、巴马汀 (palmatine, **6**)、药根碱 (jatrorrhizine, **7**)。结论: 化合物 **2**~**7** 为首次从马山地不容中分离得到。

[关键词] 马山地不容; 化学成分; 生物碱

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)09-0136-04

[doi] 10.11653/syfy2013090136

Akaloids Roots of *Stephania mashanica*

ZUO Ai-xue, MA Yun-shu, RAO Gao-xiong*

(College of Pharmacy, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] To provide the chemical data for resources development of *Stephania mashanica*, its chemical constituents were investigated; **Method:** The powered tuber of *S. mashanica* were extracted with 2% H₂SO₄-H₂O and purified by silica gel, alumina oxide and Sephadex LH-20 column chromatograph. The structures were elucidated on the basis of spectral analysis and physico-chemical evidence. **Result:** Seven alkaloids were isolated from the thin sulfuric acid extracts of the fresh roots of *Stephania mashanica*, these alkaloids were identified as dicentrine (**1**), (-)-crebanine (**2**), sinoacutine (**3**), tetrahydrocolumbamine (**4**), tetrahydropalmatine (**5**), palmatine (**6**), and jatrorrhizine (**7**). **Conclusion:** compounds 2-7 were obtained from this plant for the first time.

[Key words] *Stephania mashanica*; chemical constituents; alkaloids

防己科千金藤属植物全国有 40 余种, 主要分布在华南和西南地区, 以云南和广西的种类最多^[1]。本属植物的块茎多称“山乌龟”, 具有镇痛、镇静、降血压、消炎、抑菌、调节免疫功能等作用^[2]。山乌龟类中草药富含生物碱类成分^[3], 已开发出一些疗效确切的药物, 如具有镇痛作用的 1-四氢巴马汀 (镇痛定)^[4] 和荷包牡丹碱 (痛可宁)^[5], 具有升白细胞

作用的千金藤素 (西法安生)^[6]。前期作者对千金藤属植物地不容 *Stephania epigaea*^[7]、河谷地不容 *S. intermedia*^[8] 块茎的化学成分进行了研究, 从中发现阿朴非型、吗啡烷型和小檗碱型等不同结构类型的生物碱。

马山地不容 *S. mashanica* 为中国特有千金藤属植物, 分布于广西的马山、都安和宜山等地, 其块茎是提取荷包牡丹碱的原料^[1], 但其化学成分未见报道。为进一步探索其他生物活性成分, 笔者对马山地不容块茎的生物碱成分进行研究, 共分离鉴定了 7 个生物碱, 除化合物 **1** 之外, 其余 6 个化合物为首次从马山地不容分离得到。

1 材料

熔点用 YANACO 显微熔点仪测定, 温度未校正, MS 用 Finnigan MAT-95 质谱仪测定, NMR 用

[收稿日期] 20121204(010)

[基金项目] 云南省自然科学基金重点项目(2002C0006Z)

[第一作者] 左爱学, 博士, 讲师, 从事中药化学物质基础研究, Tel: 13987125772, E-mail: zuoax@163.com

[通讯作者] * 饶高雄, 教授, 从事中药化学及中药质量控制研究, Tel: 13987124569, E-mail: rao13987124569@qq.com

Bruker AM-400 型核磁共振波谱仪测定 (TMS 内标)。柱色谱硅胶及薄层色谱硅胶板均为青岛海洋化工厂生产,柱色谱氧化铝为上海陆都化学试剂厂生产,葡聚糖凝胶 LH-20 为 Pharmacia 公司生产;乙醇、丙酮、环己烷等试剂用工业或化学纯溶剂;薄层色谱显色剂用 10% 硫酸乙醇溶液或改良碘化铋钾试液。

马山地不容块茎于 2006 年 10 月采于云南省麻栗坡县,植物标本经云南中医学院药学院马云淑教授鉴定为防己科千金藤属植物马山地不容 *S. mashanica* 的块茎,标本保存于云南中医学院药学院 (DBR-2010-JH-15-M)。

2 提取和分离

新鲜的马山地不容块根 9 kg,刮去粗皮,切成碎块,用搅拌机磨成糊状,再以 2% 稀硫酸于室温下浸泡提取 2 次,每次加 55 L,浸泡 5 d,不时搅拌以促进溶出。酸水液过滤,合并二次酸水提取液,用 20% 的氢氧化钠调节约 pH 9,依次用氯仿、正丁醇萃取,分别得到氯仿部分 (Fr-A, 64 g) 和正丁醇部分 (Fr-B, 76 g)。

Fr-A 部分 64 g 用 1 200 g 氧化铝柱色谱分离,用氯仿-丙酮系统梯度洗脱 (19:1 ~ 4:6),各流分经薄层色谱检查后合并为 5 个流份。各流份再经硅胶柱色谱分离 [石油醚-丙酮-二乙胺系统梯度洗脱 (90:10:1 ~ 60:40:1)],最后经 LH-20 柱色谱 [甲醇-氯仿 (1:1) 洗脱] 纯化,得到化合物 **1** (20 mg), **2** (17 mg), **3** (1 440 mg), **4** (36 mg), **5** (39 mg)。

Fr-B 部分 76 g 用 1 500 g 硅胶柱色谱分离,以氯仿-甲醇-二乙胺系统洗脱 (100:10:1 ~ 100:100:1),经薄层色谱检查后合并为得到 2 个流份,各流份再经多次氧化铝柱色谱分离 [氯仿-甲醇系统梯度洗脱 (80:20 ~ 60:40)]、硅胶柱色谱 [氯仿-丙酮-三乙胺系统梯度洗脱 (90:10:1 ~ 50:50:1)],LH-20 柱色谱 (甲醇洗脱) 纯化得到化合物 **6** (19 mg) 和 **7** (23 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1** 浅黄色块状晶体 (甲醇), mp 168 ~ 170 °C, ESI-MS m/z 340 [M + H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.53 (1H, s, H-3), 2.65 (2H, m, H₂-4), 3.13 (4H, m, H₂-5, H₂-7), 3.91 (1H, m, H-6a), 5.94, 6.08 (各 1H, d, $J = 1.9$ Hz, -OCH₂O-), 6.80 (1H, s, H-8), 7.68 (1H, s, H-11), 2.56 (3H, s, N-CH₃), 3.93 (6H, s, 9-OCH₃, 10-OCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 141.8 (C-1), 116.6 (C-1a),

126.5 (C-1b), 146.6 (C-2), 106.8 (C-3), 123.6 (C-3a), 29.3 (C-4), 53.6 (C-5), 62.4 (C-6a), 34.3 (C-7), 128.4 (C-7a), 111.3 (C-8), 147.7 (C-9), 148.3 (C-10), 110.5 (C-11), 126.7 (C-11a), 100.6 (-OCH₂O-), 44.0 (N-CH₃), 56.0 (9-OCH₃), 56.1 (10-OCH₃)。以上数据与文献 [9] 报道一致,故鉴定化合物为荷包牡丹碱。

化合物 **2** 浅黄色柱晶 (甲醇), mp 109 ~ 110 °C, ESI-MS m/z 340 [M + H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.52 (1H, s, 3-H), 2.58 (2H, m, 4-H₂), 2.29 (1H, t, $J = 10.0$ Hz, H_a-5), 3.10 (1H, m, H_b-5), 3.68 (1H, dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, H-6a), 3.03 (2H, m, H-7), 5.91, 6.06 (各 1H, s, -OCH₂O-), 6.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-10), 7.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-11), 2.60 (3H, s, N-CH₃), 3.90 (3H, s, 8-OCH₃), 3.81 (3H, s, 9-OCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 142.0 (C-1), 123.1 (C-1a), 126.5 (C-1b), 146.5 (C-2), 106.8 (C-3), 126.6 (C-3a), 26.9 (C-4), 53.6 (C-5), 61.9 (C-6a), 29.2 (C-7), 116.5 (C-7a), 152.0 (C-8), 145.8 (C-9), 110.2 (C-10), 123.1 (C-11), 129.8 (C-11a), 100.6 (-OCH₂O-), 44.0 (N-CH₃), 60.7 (8-OCH₃), 55.7 (9-OCH₃)。上述数据与文献 [10] 报道一致,故鉴定化合物为克班宁。

化合物 **3** 无色块状晶体 (甲醇); mp 196 ~ 198 °C, ESI-MS m/z 328 [M + H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-1), 6.64 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-2), 6.31 (1H, s, H-5), 7.54 (1H, s, H-8), 3.65 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-9), 2.95 (1H, dd, $J = 17.6, 5.3$ Hz, H_a-10), 3.30 (1H, d, $J = 17.6$ Hz, H_b-10), 1.75 (1H, td, $J = 12.6, 4.5$ Hz, H_a-15), 2.40 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H_b-15), 2.49 (1H, dd, $J = 12.4, 3.0$ Hz, H_a-16), 2.60 (1H, dd, $J = 12.4, 3.0$ Hz, H_b-16), 2.45 (3H, s, N-CH₃), 6.40 (1H, br. s, 4-OH), 3.74 (3H, s, 3-OMe), 3.87 (3H, s, 6-OMe); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 120.5 (C-1), 109.5 (C-2), 145.4 (C-3), 143.4 (C-4), 118.8 (C-5), 161.7 (C-6), 181.5 (C-7), 122.1 (C-8), 61.1 (C-9), 37.8 (C-10), 129.8 (C-11), 124 (C-12), 43.7 (C-13), 151 (C-14), 32.6 (C-15), 47 (C-16), 41.7 (N-CH₃), 56.3 (3-OMe), 54.8 (6-OMe)。上述数据与文献 [9] 报道的基本一致,故鉴定化合物为青风藤碱。

化合物 **4** 无色块状结晶 (甲醇), mp 176 ~ 179 °C, ESI-MS m/z 342 [M + H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.62 (1H, s, 1-H), 6.73 (1H, s, 4-

H), 3.18(3H, m, H-6, H_b-5), 3.57(2H, br. s, H₂-8), 6.75(1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-11), 6.80(1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-12), 2.68(2H, m, H_a-5, H_a-13), 2.82(1H, dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, H_b-13), 4.22(1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-13a), 3.80(3H, s, 3-OMe), 3.87(3H, s, 9-OMe), 3.89(3H, s, 10-OMe); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 108.7(C-1), 126.7(C-1a), 146.5(C-2), 147.5(C-3), 111.4(C-4), 127.2(C-4a), 29.0(C-5), 51.5(C-6), 53.9(C-8), 129.7(C-8a), 147.6(C-9), 143.4(C-10), 114.4(C-11), 124.8(C-12), 127.9(C-12a), 36.1(C-13), 60.5(C-13a), 55.9(3-OCH₃), 59.4(9-OCH₃), 56.1(10-OCH₃)。上述数据与文献[10]报道的基本一致,故鉴定化合物为四氢非洲防己胺。

化合物 5 无色片状晶体(甲醇), mp 140 ~ 142 °C, ESI-MS m/z 356 [M + H]⁺; ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 6.74(1H, s, H-1), 6.62(1H, s, H-4), 2.71(2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-5), 3.17(2H, t, $J = 6.0$ Hz, H-6), 4.24(1H, d, $J = 15.8$ Hz, H_a-8), 3.53(1H, d, $J = 15.8$ Hz, H_b-8), 6.85(1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-11), 6.79(1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-12), 2.92(2H, m, H-13), 3.27(1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-14), 3.88(3H, s, 9-OMe), 3.86(3H, s, 10-OMe), 3.86(3H, s, 2-OMe), 3.84(3H, s, 3-OMe); ¹³C-NMR(100 MHz, CD₃OD) δ : 108.7(C-1), 126.8(C-1a), 147.4(C-2), 147.5(C-3), 111.0(C-4), 129.7(C-4a), 29.0(C-5), 51.4(C-6), 53.9(C-8), 127.8(C-8a), 150.2(C-9), 145.0(C-10), 111.4(C-11), 123.8(C-12), 128.6(C-12a), 36.3(C-13), 60.1(C-14), 59.3(9-OMe), 56.0(3-OMe), 55.8(10-OMe), 55.8(2-OMe)。上述数据与文献[11]报道的基本一致,故鉴定化合物为四氢巴马汀。

化合物 6 浅黄色针晶(甲醇), mp 205 ~ 207 °C, ESI-MS m/z 375 [M + Na]⁺; ¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ : 7.73(1H, s, H-1), 7.08(1H, s, H-4), 3.21(2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-5), 4.96(2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-6), 9.87(1H, s, H-8), 8.17(1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-11), 8.04(1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-12), 9.09(1H, s, H-13), 4.10(3H, s, 9-OMe), 4.07(3H, s, 10-OMe), 3.94(3H, s, 2-OMe), 3.87(3H, s, 3-OMe); ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO) δ : 109.1(C-1), 148.7(C-2), 150.1(C-3), 111.4(C-4), 133.1(C-4a), 26.2(C-5), 55.1(C-6), 145.2(C-8), 118.8(C-8a), 151.5(C-9), 143.7(C-10), 123.2(C-11), 126.8(C-12),

128.5(C-12a), 119.8(C-13), 137.6(C-14), 121.2(C-14a), 55.8(2-OMe), 57.0(3-OMe), 61.7(9-OMe), 56.2(10-OMe)。上述数据与文献[12-13]报道的基本一致,故鉴定化合物为巴马汀。

化合物 7 红色棱晶(甲醇), mp 205 ~ 207 °C, ESI-MS m/z 338 [M]⁺; ¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ : 7.71(1H, s, H-1), 6.92(1H, s, H-4), 3.12(2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-5), 4.92(2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-6), 9.81(1H, s, H-8), 8.15(1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-11), 8.02(1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-12), 8.99(1H, s, H-13), 4.11(3H, s, 9-OCH₃), 4.06(3H, s, 10-OCH₃), 3.93(3H, s, 2-OCH₃); ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO) δ : 109.9(C-1), 147.8(C-2), 149.7(C-3), 114.6(C-4), 133.3(C-4a), 25.7(C-5), 55.3(C-6), 144.8(C-8), 117.4(C-8a), 150.2(C-9), 143.6(C-10), 123.0(C-11), 126.9(C-12), 128.6(C-12a), 119.2(C-13), 138.0(C-14), 121.0(C-14a), 61.6(9-OCH₃), 57.0(2-OCH₃), 56.3(10-OCH₃)。上述数据与文献[14-15]报道的基本一致,故鉴定化合物为药根碱。

4 结果与讨论

研究结果表明,马山地不容所含生物碱结构主要涉及吗啡烷型、原小檗碱型、小檗碱型和阿朴菲型等类型,这和之前对同属植物地不容和河谷地不容研究结果类似,但具体的高含量化合物有一定的差别。马山地不容以吗啡烷型生物碱青风藤碱的含量较高,而荷包牡丹碱的含量相对较低,提示滇产马山地不容不适宜作为提取荷包牡丹碱的原料药物。

[参考文献]

- [1] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志. 第 30 卷. 第 1 分册[M]. 北京:北京科学技术出版社, 1996:63.
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1997: 983.
- [3] 黄建明, 郭济贤. 中国千金藤属(stephania)植物中生物碱类化学成分的研究进展[J]. 华西药学杂志, 1998, 13(2): 97.
- [4] 杨士友, 孙备, 裴月梅. 镇痛对实验动物血液流变学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(4):14.
- [5] 彭树林, 陈蕾, 张国林, 等. 药用异喹啉生物碱的研究 II: 白线薯生物碱[J]. 天然产物研究与开发, 1992, 4(1): 11.
- [6] 崔俊屹. 千金藤素的药理作用概述[J]. 中草药, 1995(9): 502.

不同硫磺熏蒸程度白芷二氧化硫残留量 与有效成分含量的相关性

卢晓琳, 马逾英*, 张福卓, 宗露, 蒋运斌

(成都中医药大学药学院中药资源系统研究与开发利用省部级重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 目的: 探讨经硫磺熏蒸后白芷的二氧化硫残留量与有效成分欧前胡素和氧化前胡素含量的相关性, 为制订其科学合理、客观可控的二氧化硫限量标准提供科学依据。方法: 采用《中国药典》2010 年版附录方法进行二氧化硫残留量的动态检测; 采用课题组前期建立的 HPLC 对不同硫磺熏蒸程度的白芷进行欧前胡素和氧化前胡素的含量测定; 采用曲线回归的方法进行二氧化硫残留量与有效成分含量的关联分析。结果: 自然晒干的白芷样品其二氧化硫残留量低于其他经过硫磺熏蒸的样品, 氧化前胡素和欧前胡素均高于其他经过硫磺熏蒸的样品。随着硫磺用量和熏蒸时间的增加, 二氧化硫残留量升高, 氧化前胡素和欧前胡素的含量下降, 且二者随着二氧化硫残留量增加而降低。结论: 初步探讨了随着硫磺熏蒸程度的增加, 二氧化硫残留量、有效成分含量的变化规律, 为下一步的深入研究提供参考。

[关键词] 白芷; 硫磺熏蒸; 二氧化硫残留量; 欧前胡素; 氧化前胡素

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)09-0139-04

[doi] 10.11653/syfy2013090139

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130220.1117.011.html>

[网络出版时间] 2013-02-20 11:17

Correlation between Residues (SO₂) and Chemical Contents of Angelica Dahurica Radix in Different Sulfur-fumigated Degree

LU Xiao-lin, MA Yu-ying*, ZHANG Fu-zhuo, ZONG Lu, JIANG Yun-bin
(School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine,
State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and
Utilization of Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China)

[收稿日期] 20121124(003)

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划(2007BA140B02)

[第一作者] 卢晓琳, 博士, 从事中药品种、质量与资源研究, Tel: 13540427582, E-mail: c8.lxl@163.com

[通讯作者] * 马逾英, 教授, 博士生导师, 从事中药品种、质量与资源研究, Tel: 13678189939, E-mail: ma-yuying@126.com

- [7] 李莉, 左爱学, 饶高雄. 傣药波波罕的生物碱成分研究 [J]. 云南中医学院学报, 2012, 35(3): 14.
- [8] 左爱学, 李莉, 饶高雄. 民族药物河谷地不容的生物碱成分研究 [J]. 云南民族大学学报, 2011, 20(1): 17.
- [9] Kashiwaba N, Morooka S, Kimura M, et al. New morphinane and hasubanane alkaloids from *Stephania cepharantha* [J]. J Nat Prod, 1996, 59(5): 476.
- [10] 唐艳丽, 杨爱梅, 张樱山, 等. 灰绿黄堇生物碱化学成分的研究 (I) [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(3): 195.
- [11] 李泓波, 胡军, 陈剑超, 等. 江西青牛胆的化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(2): 125.
- [12] 程春梅, 戴云, 黄相中, 等. 云南青牛胆块根的化学成分研究 [J]. 中草药, 2010, 41(5): 689.
- [13] 谢社平, 谭晓婧, 毕开顺, 等. 盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞中的吸收机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 209.
- [14] 孙冬梅, 黄雪君, 罗文汇. 黄连与吴茱萸不同配比中黄连主要生物碱在家兔体内药动学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 170.
- [15] 方圣鼎, 王怀女, 陈熾. 千金藤属生物碱的研究 II. 黄叶地不容中的生物碱 [J]. 中草药, 1981, 12(2): 1.

[责任编辑 邹晓翠]