

黄连吴茱萸单煎后配伍沉淀物的化学成分研究

何丽仙^{1,2}, 黄忠京¹, 谭 倪¹, 林永成^{1*}

(1. 中山大学化学与化学工程学院 天然有机研究室, 广东 广州 510275;

2. 大理学院生命科学与化学学院, 云南 大理 671000)

黄连、吴茱萸药对配伍已有悠久的历史,《丹溪心法·火六》中的左金丸(6:1)、《太平圣惠方·治水泻诸方》中的变通丸(又叫茱萸丸,1:1)、《圣济总录·中喝门》中的甘露散(2:1)等,都是通过改变该药对配伍的比例而来。现代临床应用也证明,调整黄连、吴茱萸的用量比例,可用于治疗多种与脾胃功能失调有关的疾病,如胃脘痛、腹痛、呕吐、呃逆、泄泻、便秘、痢疾、反酸暖气、痞满等^[1]。古方中左金丸、变通丸、甘露散等均采用散剂或丸剂。据文献报道,黄连与吴茱萸复方煎出液可产生沉淀,且复方煎出液中黄连生物碱和吴茱萸生物碱的量均有不同程度的下降^[2~5],有人认为生物碱量的降低是由于两药配伍后使生物碱的溶解度下降所致,也有人认为是两药配伍后黄连生物碱和吴茱萸黄酮类成分发生化学反应形成沉淀所致^[4]。沉淀物是否为具有生理活性的有效成分,这是制剂中应引起注意的问题。本实验对黄连、吴茱萸煎液产生的沉淀进行了研究,首次从沉淀物中分离得到7个化合物,经鉴定分别为吴茱萸次碱(evodiamine, I)、吴茱萸碱(rutacarpine, II)、N-甲基-邻氨基苯甲酰胺(N-methylanthranilamide, III)、吴茱萸酰胺(evodiamide, IV)、小檗碱(berberine, V)、药根碱(jatrorrhizine, VI)和巴马汀(palmatine, VII)。

1 材料与仪器

黄连为毛茛科植物味连 *Coptis chinensis* Franch 的干燥根,吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth 的干燥近成熟果实,购自广州市康柏医药有限公司。熔点用 X-4 数字显示显微熔点测定仪测定;旋光度用 Perkin-Elmer 241 旋光仪测定;核磁共振谱用 Mercury-Plus 300 型核磁共振仪测定;质谱用 ZAB-HS 质谱仪测定;红外光谱用 Perkin-Elmer 683 型红外光谱仪测定;紫外光谱用日本岛津 UV-3150 型紫外光谱仪测定;柱色谱

硅胶为青岛海洋化工厂产品;紫外灯显色。

2 实验方法

2.1 提取和分离:黄连、吴茱萸药材各 100 g,分别加水 1 000 mL,加热提取 1.5 h,滤过,药渣加水 800 mL,加热提取 1 h,滤过,两次滤液合并,滤过并定容至 1 800 mL。混合黄连与吴茱萸煎液即有大量黄色沉淀物产生,于 100 ℃油浴中加热 1 h,冷却后补充损失的水分,滤过,分别用 100 mL 水洗涤沉淀物两次,干燥得 1.8 g 棕黄色沉淀物。该沉淀物部分溶于甲醇、乙醇、四氢呋喃、稀酸、二甲基亚砜,不溶于石油醚、丙酮。部分沉淀不溶于上述任何溶剂。

沉淀物置于索氏提取器,甲醇回流提取至无色,提取液浓缩后进行硅胶(200~300 目)柱色谱分离,CHCl₃-MeOH(95:5,90:10,85:15,80:20)梯度洗脱,每份 20 mL,TLC 检查,展开剂为石油醚-甲酸乙酯-甲醇(20:10:2),紫外灯显色,合并 4~7 份回收溶剂,Me₂CO 重结晶得化合物 I;合并 15~22 份回收溶剂,Me₂CO 重结晶得化合物 II;合并 25~33 份浓缩,硅胶制备 TLC 分离(展开剂同上),Me₂CO-石油醚重结晶得化合物 III;50~62 份浓缩以硅胶制备 TLC 分离(展开剂同上),Me₂CO 重结晶得化合物 IV;80~124 份浓缩反复硅胶制备 TLC 分离,展开剂 *n*-丁醇-水-醋酸(7:1:2);紫外灯 254,365 nm 显色,得化合物 V、VI、VII。

2.2 结构鉴定

化合物 I:白色针晶,mp 263~264 ℃,MS *m/z*:287(M⁺,100),286(M-1)⁺, (90)。UV λ_{max}^{EtOH} nm (logε):212(4.51),234(sh),240(sh),275(3.85),286(3.89),330(4.46),343(4.53),361(4.43)。IR ν_{max}^{KBr}(cm⁻¹):3 341,1 653,1 600,1 548,1 470,1 408,1 327,1 229,770,762,727。¹H-NMR(CDCl₃, 90 MHz)δ:9.98(1H, brs, N-H),8.28(1H, d, *J*=8.0 Hz, H-4),7.0-7.8(7H, m, H-1, 2, 3, 9, 10, 11,

收稿日期:2006-12-26

基金项目:中大-星湖医药化工研究中心研究基金(31250,7101008)

作者简介:何丽仙(1966-),女(白族),云南省大理市人,大理学院副教授,1990年毕业于东北师范大学,获得硕士学位,现主要从事有机化学教学和中药研究与开发工作。 Tel:(0872)2200326 E-mail:HLX1218@yahoo.com.cn

* 通讯作者 林永成 Tel:(020)84113356 E-mail:ceslyc@zsluink.axu.edu.cn

12), 4.56 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H_2-7), 3.24 (2H, t, $J=8.0$ Hz, $H-8$), 与文献中吴茱萸次碱的数据一致^[6], 因此鉴定化合物 I 为吴茱萸次碱。

化合物 II: 无色柱状晶体, mp 268~270 °C, $[\alpha]_D^{20}+567^\circ$ 。MS m/z (%): 304 ($M+1$, 100), 303 (M^+ , 70), 170 (25), 169 (60), 134 (60), 133 (10)。UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 224 (4.78), 267 (4.13), 281 (4.10), 290 (4.01)。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 230, 2 937, 2 900, 1 640, 1 628, 1 606, 1 511, 1 449, 1 280, 1 166, 746, 724。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ : 8.92 (1-H, brs, N-H), 8.12 (1H, d, $J=9.0$ Hz, $H-4$), 7.0–7.68 (7H, m, $H-1, 2, 3, 9, 10, 11, 12$), 6.04 (3H, m, $H-8, 7$), 2.60 (3H, s, N- CH_3)。以上数据与文献中吴茱萸碱一致^[6], 因此鉴定化合物 II 为吴茱萸碱。

化合物 III: 无色柱状结晶, mp 142~144 °C, MS m/z (%): 150 (M^+ , 100), 133 ($M-\text{NH}-\text{H}$)⁺, 105 ($M-\text{CONH}-\text{H}$)⁺。UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 216 (4.39), 256 (3.99), 348 (3.71)。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 400, 3 355, 3 172, 2 812, 1 660, 1 616, 1 580, 1 512, 1 472, 1 406, 1 319, 1 295, 1 173, 748, 637。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ : 2.91 (3H, s, N- CH_3), 5.82 (2H, brs, NH_2), 6.57 (1H, dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, $H-6$), 6.73 (1H, d, $J=8.1$ Hz, $H-4$), 7.30–7.41 (2H, m, $H-3, 5$)。以上数据与文献中 *N*-甲基-邻氨基苯甲酰胺一致^[7], 因此鉴定化合物 III 为 *N*-甲基-邻氨基苯甲酰胺。

化合物 IV: 无色晶体, mp 189~190 °C, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 220 (4.76), 250 (3.90), 284 (3.84), 290 (3.83)。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 338, 3 186, 1 620, 1 602, 1 577, 1 516, 1 400, 1 285, 1 235, 1 120, 749。MS m/z (%): 307 (M^+ , 10), 164 (65), 143 (40), 134 (100)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ : 2.88 (3H, s, N CH_3), 3.07 (5H, m, N CH_3 与 $H-6$ 的重叠峰), 3.80 (2H, m, $H-5$), 5.50 (1H, m, $\text{NH}-14$), 6.6–6.8 (2H, m, $H-9, 18$), 6.95–7.48 (7H, m, $H-2, 10, 11, 12, 17, 19, 9$)。以上数据与文献中吴茱萸酰胺一致^[8], 因此鉴定化合物 IV 为吴茱萸酰胺。

化合物 V: 黄色针晶, mp 146~148 °C, UV、MS、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据与文献中小檗碱一致^[9], 因此鉴定化合物 V 为小檗碱。

化合物 VI: 橙色柱状晶体 (甲醇+氯仿), mp

209~210 °C, UV、MS、 $^1\text{H-NMR}$ 数据与文献中药根碱一致^[9], 因此鉴定化合物 VI 为药根碱。

化合物 VII: 黄色晶体 (甲醇+氯仿), mp 210~212 °C, UV、 $^1\text{H-NMR}$ 数据与文献中巴马汀基本一致^[10], 因此鉴定化合物 VII 为巴马汀。

3 结论

实验结果, 沉淀物溶于甲醇部分主要由吴茱萸中的有效成分吴茱萸碱、吴茱萸次碱及黄连中的有效成分小檗碱、药根碱和巴马汀等组成。说明黄连配伍吴茱萸会同时降低黄连和吴茱萸生物碱类化合物的溶解度, 至于是否有化学反应发生或有新物质的生成, 则需进一步对不溶于甲醇部分的沉淀物进行深入的研究, 可以肯定的是将沉淀除去必将影响黄连、吴茱萸药对的药效作用 (药理实验也证明沉淀中不溶于甲醇部分和溶于甲醇部分均有药效作用, 将另文发表)。

References:

- [1] Li C C, Liu M P. The clinical practice and pharmacology of Zuojinwan [J]. *Lishenzhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2000, 11(5): 471.
- [2] Ye E Q, Xu S F. Change of alkaloids content by different proportion of compatibility between *Bhizoma Coptidis* and *Fructus Evodiae* [J]. *Hebei J Tradit Chin Med* (河北中医), 2000, 22(5): 397.
- [3] Peng M X, Wu Y J, Cheng Y Y. Study on the solubility changes of *Rhizoma Coptidis* main chemical constituents influenced by the proportion of *Rhizoma Coptidis* and *Fructus Evodiae* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(7): 629.
- [4] Xiu Y F, Xu D S, Feng Y S, et al. Comparison of components in *Coptis chinensis* processed with various quantity of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(4): 320.
- [5] Xu Y C, Wei L X, Zhou Y X, et al. Determination of evodiamine and rutaecarpine in *Evodia rutaecarpa* (Juss.) benth after compatibility with *Coptis chinensis* Franch [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(12): 846.
- [6] Kamikado T, Murakoshi S, Tamura S, et al. Structure elucidation and synthesis of alkaloids isolated from fruits of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Argic Biol Chem*, 1978, 42: 1515.
- [7] Takagi S, Akiyama T, Kinoshita T, et al. Minor basic constituents of *Evodia* fruits [J]. *Shoyakugaku Zasshi*, 1979, 33: 30.
- [8] Shoh N, Umeyama A, Iuchi A. Isolation of a new alkaloid from *Evodia rutaecarpa* [J]. *J Nat Prod*, 1988, 51: 791.
- [9] Verpoorte R, Siwon J, Essen G F A van, et al. Studies on Indonesian medicinal plants. VI. Alkaloids of *Arcangelisia flava* [J]. *J Nat Prod*, 1982, 45: 582.
- [10] Verpoorte R, Siwon J, Essen G F A van, et al. Studies on Indonesian medicinal plants. V. The Alkaloids of *Anamirta Cocculus* [J]. *J Nat Prod*, 1981, 44: 221.