

川贝母生物碱类成分的研究

曹新伟^{1,2}, 张萌^{1,2}, 李军³, 肖培根¹, 陈四保^{1,2*}, 陈士林^{1*}

(1. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100094; 2. 深圳市中药药理学及分子药理学研究重点实验室, 广东 深圳 518057; 3. 香港科技大学生物系暨中药研发中心, 香港)

摘要:目的 对百合科植物川贝母 *Fritillaria cirrhosa* 的干燥鳞茎进行化学成分研究。方法 采用反复硅胶柱色谱进行分离纯化, 根据理化性质和波谱数据鉴定化合物的结构。结果 分离鉴定了 8 个生物碱类化合物, 分别为川贝酮(chuanbeinone,)、梭砂贝母酮(delavinone,)、贝母乙素(peiminine,)、西贝素(imperialine,)、petilidine()、贝母甲素(peimine,)、贝母辛(peimisine,)、solanidine 3-*O*-*L*-rhamnopyranosyl-(1-2)-[*-D*-glucopyranosyl-(1-4)]-*-D*-glucopyranoside()。结论 化合物、 、 、 、 为首次从本植物中分离得到。

关键词: 百合科; 贝母属; 川贝母; 生物碱

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2009)01-0015-03

Alkaloid constituents of *Fritillaria cirrhosa*

CAO Xin-wei^{1,2}, ZHANG Meng^{1,2}, LI Jun³, XIAO Pei-gen¹, CHEN Si-bao^{1,2}, CHEN Shi-lin¹

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China; 2. State Key Laboratory of Chinese Medicine and Molecular Pharmacology, Shenzhen 518057, China; 3. Department of Biology and Center for Chinese Medicine, The Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong, China)

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents in the bulbs of *Fritillaria cirrhosa*. **Methods** Chemical constituents were isolated with silica gel column chromatographic methods and their structures were elucidated on the basis of their physicochemical and spectral evidences. **Results** Eight compounds were isolated from *F. cirrhosa* and their structures were identified as chuanbeinone (), delavinone (), peiminine (), imperialine (), petilidine (), peimine (), peimisine (), solanidine 3-*O*-*L*-rhamnopyranosyl-(1-2)-[*-D*-glucopyranosyl-(1-4)]-*-D*-glucopyranoside (). **Conclusion** Compounds , , , and are obtained from this plant for the first time.

Key words: Liliaceae; *Fritillaria* L.; *Fritillaria cirrhosa* D. Don; alkaloid

川贝母 *Fritillaria cirrhosa* D. Don 为百合科贝母属植物, 是《中国药典》2005 年版一部收载川贝母的主要基源植物之一, 以干燥鳞茎入药, 能清热润肺、化痰止咳。用于肺热燥咳, 干咳少痰, 阴虚劳嗽, 咯痰带血^[1]。主要分布于我国西南部横断山区, 生长于海拔 2 800~4 700 m 的高山灌丛或草地中^[2]。由于川贝母资源奇缺, 市场价格昂贵, 对其化学成分的研究并不多见。目前报道从川贝母中分离得到贝母甲素、贝母乙素、贝母辛、云贝酮、垂茄次碱、5-25 H-solanidine-3-ol、胸苷和腺苷 8 个成分^[3,4]。为了进一步寻找其活性成分, 本实验对川贝母的化

学成分进行了系统研究, 从氯仿部位共分离得到 8 个生物碱类成分, 通过理化性质和波谱数据鉴定其结构分别为川贝酮(chuanbeinone,)、梭砂贝母酮(delavinone,)、贝母乙素(peiminine,)、西贝素(imperialine,)、petilidine()、贝母甲素(peimine,)、贝母辛(peimisine,)、solanidine 3-*O*-*L*-rhamnopyranosyl-(1-2)-[*-D*-glucopyranosyl-(1-4)]-*-D*-glucopyranoside()。其中化合物、 、 、 、 为首次从本植物中分离得到。

1 仪器和材料

X-5A 精密显微熔点测定仪; Perkin-Elmer

收稿日期: 2008-05-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(30572324, 30530860); 国家科技支撑计划项目(2006BAI09B05-3)

作者简介: 曹新伟(1979—), 女, 河南省禹州市人, 博士研究生, 主要从事天然产物方面的研究。E-mail: cxwxw@hotmail.com

*通讯作者 陈四保 Tel: (0755) 26737182 Fax: (0755) 26972852 E-mail: chensibao@hotmail.com

陈士林 Tel: (010) 62899700 Fax: (010) 62899776 E-mail: slchen@implad.ac.cn

341 旋光测定仪;Bruker Avance DRX-400 型核磁共振仪;Thermo Finnigan LCQ Advantage 00352 型质谱仪;薄层色谱用硅胶 GF-254,柱色谱用硅胶 G 均为青岛海洋化工厂产品;所用试剂为分析纯,天津市红岩化学试剂厂生产。

实验样品于 2006 年 7 月采自四川省甘孜藏族自治州,经中国医学科学院药用植物研究所陈士林教授鉴定为贝母属植物川贝母 *Fritillaria cirrhosa* D. Don 的干燥鳞茎,标本(QB-06-07)保存于深圳市中药药学及分子药理学研究重点实验室。

2 提取和分离

干燥的川贝母鳞茎 15 kg,粉碎成粗粉,甲醇加热回流提取 2 次,每次 2 h,合并提取液,减压浓缩得浸膏 720 g。将浸膏用 2%稀盐酸(pH 3.5)捏溶,滤过得酸液,将酸液用石油醚萃取脱脂,然后用氨水调 pH 至 10,依次用氯仿和水饱和的正丁醇萃取,得到氯仿部位(20 g)和正丁醇部位(80 g)。

取氯仿部位 20 g 经硅胶柱色谱(100~200 目)以石油醚-丙酮-三乙胺系统(20:1:0.1~1:1:0.1)进行梯度洗脱,得到 8 个流份(F₁~F₈)。流份 F₂(2.6 g)经硅胶柱色谱(200~300 目),以石油醚-丙酮-三乙胺(4:1:0.1)洗脱,得到化合物 (16 mg)和 (23 mg)。流份 F₄(2.2 g)经硅胶柱色谱(200~300 目),以石油醚-丙酮-三乙胺(3:1:0.1)洗脱,得到化合物 (11 mg)、(35 mg)和 (10 mg)。流份 F₅(1.9 g)经硅胶柱色谱(200~300 目),以石油醚-丙酮-三乙胺(2:1:0.1)洗脱,得到化合物 (11 mg)。流份 F₆(0.5 g)经丙酮重结晶,得到化合物 (35 mg)。流份 F₈(1.0 g)经硅胶柱色谱(200~300 目),以氯仿-甲醇-醋酸乙酯-三乙胺(3:1:0.5:0.3)洗脱,得到化合物 (20 mg)。

3 结构鉴定

化合物 :无色针状结晶(丙酮),mp 149~152, $[\alpha]_D^{20} = -60.2^\circ (c 0.48, \text{CHCl}_3)$ 。ESI-MS (m/z):414 $[M + H]^+$, 碘化铯钾反应呈阳性。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):0.70(3H, s, H-19), 0.85(3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-27), 0.99(3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 3.58(1H, m, H-3)。¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃):37.5(C-1), 30.5(C-2), 70.9(C-3), 30.3(C-4), 56.3(C-5), 211.3(C-6), 46.8(C-7), 38.1(C-8), 54.7(C-9), 38.1(C-10), 32.0(C-11), 36.5(C-12), 37.6(C-13), 43.2(C-14), 24.3(C-15), 24.8(C-16), 48.0(C-17), 65.7(C-18), 12.4(C-19), 37.3(C-20), 11.3(C-21), 66.8(C-22), 30.0(C-23),

33.5(C-24), 31.1(C-25), 59.8(C-26), 19.8(C-27)。以上数据经与文献对照^[5], 鉴定化合物 为川贝酮。

化合物 :无色针状结晶(丙酮),mp 182~184, $[\alpha]_D^{20} = -52.0^\circ (c 0.46, \text{CHCl}_3)$ 。ESI-MS (m/z):414 $[M + H]^+$, 碘化铯钾反应呈阳性。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):0.75(3H, s, H-19), 0.82(3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-21), 1.08(3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-27), 3.60(1H, m, H-3)。¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃):37.5(C-1), 30.5(C-2), 70.9(C-3), 30.3(C-4), 56.6(C-5), 211.0(C-6), 47.0(C-7), 39.6(C-8), 56.7(C-9), 38.2(C-10), 29.9(C-11), 39.6(C-12), 39.5(C-13), 41.0(C-14), 26.7(C-15), 17.1(C-16), 46.9(C-17), 59.3(C-18), 12.7(C-19), 35.6(C-20), 15.6(C-21), 62.4(C-22), 24.8(C-23), 30.4(C-24), 28.4(C-25), 61.7(C-26), 18.2(C-27)。以上数据经与文献对照^[6], 鉴定化合物 为梭砂贝母酮。

化合物 :白色簇状结晶(甲醇),mp 212~214。ESI-MS (m/z):430 $[M + H]^+$, 碘化铯钾反应呈阳性。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):0.77(3H, s, H-19), 1.02(3H, s, H-21), 1.08(3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-27), 3.59(1H, m, H-3)。¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃):37.0(C-1), 30.5(C-2), 71.0(C-3), 30.1(C-4), 56.5(C-5), 210.9(C-6), 46.0(C-7), 42.0(C-8), 56.7(C-9), 38.3(C-10), 29.4(C-11), 40.9(C-12), 39.3(C-13), 44.0(C-14), 24.6(C-15), 20.6(C-16), 48.8(C-17), 61.8(C-18), 12.8(C-19), 70.9(C-20), 20.3(C-21), 70.3(C-22), 19.0(C-23), 29.1(C-24), 27.6(C-25), 62.3(C-26), 17.2(C-27)。以上数据经与文献对照^[7], 鉴定化合物 为贝母乙素。

化合物 :无色针状结晶(甲醇),mp 266~269。ESI-MS (m/z):430 $[M + H]^+$, 碘化铯钾反应呈阳性。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃):0.75(3H, s, H-19), 1.06(3H, s, H-21), 1.08(3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-27), 3.59(1H, m, H-3)。¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃):37.5(C-1), 30.6(C-2), 71.0(C-3), 30.4(C-4), 56.5(C-5), 210.8(C-6), 46.9(C-7), 40.2(C-8), 56.7(C-9), 38.2(C-10), 29.9(C-11), 39.1(C-12), 34.2(C-13), 42.1(C-14), 26.8(C-15), 18.8(C-16), 46.6(C-17), 59.8(C-18), 12.7(C-19), 72.0(C-20), 22.4(C-21), 63.5(C-22), 19.6(C-23), 29.5(C-24), 27.8(C-25), 61.4(C-26), 17.2(C-27)。以上数据经与文献对照^[8], 鉴定化合物 为西贝素。

化合物 : 白色无定形粉末, ESFMS (m/z): 416 $[M + H]^+$, 碘化铯钾反应呈阳性。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.77 (3H, s, H-19), 0.87 (3H, d, $J = 7.6$ Hz, H-21), 0.83 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-27), 3.60 (1H, m, H-3), 3.44 (1H, m, H-6)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 37.7 (C-1), 30.8 (C-2), 71.5 (C-3), 32.4 (C-4), 52.2 (C-5), 70.5 (C-6), 40.5 (C-7), 38.1 (C-8), 57.0 (C-9), 35.1 (C-10), 29.1 (C-11), 40.3 (C-12), 44.8 (C-13), 43.8 (C-14), 24.7 (C-15), 25.5 (C-16), 46.5 (C-17), 61.4 (C-18), 13.0 (C-19), 41.3 (C-20), 14.9 (C-21), 68.4 (C-22), 30.3 (C-23), 33.5 (C-24), 30.8 (C-25), 64.7 (C-26), 19.7 (C-27)。以上数据经与文献对照^[9], 鉴定化合物为 petilidine。

化合物 : 白色针状结晶 (甲醇), mp 222 ~ 225, $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (c 0.2, CHCl_3)。ESFMS (m/z): 432 $[M + H]^+$, 碘化铯钾反应呈阳性。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.81 (3H, s, H-19), 1.02 (3H, s, H-21), 1.09 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-27), 3.44 (1H, m, H-6), 3.59 (1H, m, H-3)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 37.7 (C-1), 30.7 (C-2), 71.4 (C-3), 32.3 (C-4), 52.0 (C-5), 70.4 (C-6), 40.4 (C-7), 38.9 (C-8), 56.8 (C-9), 35.1 (C-10), 29.3 (C-11), 40.9 (C-12), 39.3 (C-13), 43.4 (C-14), 24.7 (C-15), 20.7 (C-16), 48.9 (C-17), 61.7 (C-18), 12.9 (C-19), 71.0 (C-20), 20.2 (C-21), 70.2 (C-22), 19.0 (C-23), 29.3 (C-24), 27.6 (C-25), 62.4 (C-26), 17.2 (C-27)。以上数据经与文献对照^[7], 鉴定化合物为贝母甲素。

化合物 : 无色针状结晶 (甲醇), mp 268 ~ 270, $[\alpha]_D^{20} = -46.2^\circ$ (c 0.44, CHCl_3)。ESFMS (m/z): 428 $[M + H]^+$, 碘化铯钾反应呈阳性。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.69 (3H, s, H-19), 0.92 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-27), 0.96 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-21), 1.64 (3H, s, H-18), 3.60 (1H, m, H-3)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 39.1 (C-1), 31.7 (C-2), 70.8 (C-3), 37.1 (C-4), 56.7 (C-5), 210.6 (C-6), 45.8 (C-7), 46.0 (C-8), 54.5 (C-9), 38.5 (C-10), 28.5 (C-11), 128.5 (C-12), 141.0 (C-13), 48.6 (C-14), 24.2 (C-15), 30.0 (C-16), 85.1 (C-17), 13.1 (C-18), 12.5 (C-19), 39.7 (C-20), 10.7 (C-21), 66.3 (C-22), 75.6 (C-23), 30.4 (C-24), 31.6 (C-25), 54.7 (C-26), 18.9 (C-27)。以上数据经与文献对照^[10], 鉴定化合物为贝母辛。

化合物 : 白色无定形粉末, mp 278 ~ 283, $[\alpha]_D^{20} = -58.4^\circ$ (c 1.0, pyridine)。ESFMS (m/z): 868 $[M + H]^+$, 碘化铯钾反应呈阳性。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, pyridine- d_5): 0.65 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-27), 0.72 (3H, s, H-18), 0.77 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, H-21), 0.84 (3H, s, H-19), 1.57 (3H, d, $J = 5.6$ Hz, H-6), 5.13 (1H, m, H-6), 6.05 (1H, br s, H-1)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, pyridine- d_5): 37.3 (C-1), 30.0 (C-2), 77.1 (C-3), 38.8 (C-4), 140.6 (C-5), 121.8 (C-6), 32.2 (C-7), 31.7 (C-8), 50.3 (C-9), 36.9 (C-10), 21.0 (C-11), 39.8 (C-12), 40.3 (C-13), 57.5 (C-14), 33.4 (C-15), 69.3 (C-16), 63.1 (C-17), 16.8 (C-18), 19.2 (C-19), 36.7 (C-20), 18.3 (C-21), 74.5 (C-22), 29.4 (C-23), 31.4 (C-24), 31.1 (C-25), 60.1 (C-26), 19.5 (C-27), 99.8 (C-1), 78.0 (C-2), 76.0 (C-3), 81.8 (C-4), 77.5 (C-5), 61.8 (C-6), 101.6 (C-1), 72.6 (C-2), 72.2 (C-3), 73.9 (C-4), 69.0 (C-5), 18.4 (C-6), 105.0 (C-1 $''$), 74.8 (C-2 $''$), 78.1 (C-3 $''$), 71.0 (C-4 $''$), 78.3 (C-5 $''$), 61.7 (C-6 $''$)。以上数据经与文献对照^[11,12], 鉴定化合物为 solanidine 3- O - L -rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[β - D -glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)]- D -glucopyranoside。

参考文献:

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2005.
- [2] Xiao P G, Jiang Y, Li P, et al. The botanical origin and pharmacophylogenetic treatment of Chinese material medica Beimu [J]. *Acta Phytotaxon Sin*, 2007, 45(4): 473-487.
- [3] 周荣汉, 段金殿. 植物化学分类学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
- [4] 严忠红, 陆阳, 丁维功, 等. 卷叶贝母化学成分研究 [J]. 上海第二医科大学学报, 1999, 19(6): 487-489.
- [5] Kaneko K, Katsuhara T, Mitsuhashi H. Chuanbeinone, a novel D/E cis-(22R, 25S)-5-cevanine alkaloid from chinese herbal drug, chuan-bei-mu [J]. *Tetrahedron Lett*, 1986, 27(21): 2387-2390.
- [6] Kaneko K, Katsuhara T, Mitsuhashi H, et al. Isolation and structure elucidation of new alkaloids from *Fritillaria delavayi* Franch [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(6): 2614-2617.
- [7] Sho I, Michiharu K, Koichi S, et al. The alkaloid of *Fritillaria verticillata*. The structure of verticine [J]. *Chem Pharm Bull*, 1963, 11(10): 1337-1340.
- [8] Ito S, Fukazawa Y, Miyashita M. Structure of imperialine [J]. *Tetrahedron Lett*, 1976, 17(36): 3161-3164.
- [9] Hong S S, Kim Y I, Kwon Y S, et al. Alkaloids of the bulb of *Fritillaria walujewii* [J]. *Saengyak Hakhoechi*, 1998, 29(2): 104-109.
- [10] Wang F P, Zhang R, Tang X Y. Revision of structure of peimisine [J]. *Acta Pharm Sin*, 1992, 27(4): 273-278.
- [11] Kaneko K, Tanaka M, Nakaoka U, et al. Camtschatcanidine, an alkaloid from *Fritillaria camtschatcensis* [J]. *Phytochemistry*, 1981, 20(2): 327-329.
- [12] Kitajima J, Komori T, Kawasaki T, et al. Basic steroid saponins from aerial parts of *Fritillaria thunbergii* [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(1): 187-192.