

- [3] Pouchert C.J. *The Aldrich Library of NMR Spectra* [M]. Milwaukee: Aldrich Chemical Company, 1983.
- [4] Sy L. K., Saunders R. M. K., Brown G. D. Phytochemistry of *Illicium dunnianum* and the systematic position of the Illiciaceae [J]. *Phytochemistry*, 1997, 44(6): 1099-1108.
- [5] Pouchert C.J., Behnke J. *The Aldrich Library of ^{13}C and ^1H FT NMR Spectra* [M]. Milwaukee: Aldrich Chemical Company, 1992.
- [6] 胡浩斌, 郑旭东. 青藤根化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(2): 169-171.
- [7] 周凌云, 张祥华, 陈昌祥. 丽江产红景天的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(5): 410-414.
- [8] 陈丽霞, 曲戈霞, 邱峰. 穿心莲黄酮类化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5): 391-395.
- [9] 吴汉夔, 赵芸, 牟新利, 等. 新疆甘草化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(3): 415-417.
- [10] 叶冠, 范明松, 黄成钢, 等. 抱茎苦蕒菜化学成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(21): 1613-1615.
- [11] 成军, 梁鸿, 王媛, 等. 中药鸡血藤化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(12): 1153-1155.
- [12] 王福东, 丁兰, 汪汉卿. 蓝萼香茶菜三萜成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(24): 1929-1932.

青藤碱氢溴酸盐的制备及其晶体结构

王晓玲, 郭进宝, 赵永春*

(宝鸡文理学院 化学化工系 陕西省植物化学重点实验室, 陕西 宝鸡 721013)

摘要:目的 制备青藤碱氢溴酸盐并确定其晶体结构。方法 用化学方法制备青藤碱氢溴酸盐的单晶并用 X-射线单晶衍射分析法确定晶体结构。结果 青藤碱氢溴酸盐晶体属于正交晶系, $P2(1)2(1)2(1)$ 空间群, 晶胞参数 $a = 0.726\ 89(6)\text{ nm}$, $b = 1.430\ 16(11)\text{ nm}$, $c = 1.926\ 90(15)\text{ nm}$, 晶胞体积 $V = 2.003\ 1 \times 10^{-7}\text{ m}^3$, 晶胞中含有的分子数目 $Z = 4$, 晶体密度 $D_c = 1.480\text{ g/cm}^3$, $F(000) = 928$, 吸收系数 (μ) $= 2.087\text{ mm}^{-1}$, 共得到 11 209 个衍射点, 其中 3 923 个独立衍射点, 3 606 个可观察衍射点 $1 > 2\sigma(I)$, 最终偏离因子 (R) $= 0.024\ 9$, $wR = 0.055\ 9$ 。结论 青藤碱氢溴酸盐的化学式为 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 晶体中碱性部分、结晶水、酸之间通过形成复杂的分子间和分子内氢键而稳定存在。

关键词: 青藤碱氢溴酸盐; 晶体结构; X-射线单晶衍射分析

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)08-1219-03

青藤碱(sinomenine)为防己科植物青风藤中的主要有效成分^[1], 具有抗炎、镇痛、抗风湿及免疫抑制等作用^[2], 临床常用其盐酸盐。分子结构见图 1。我国学者发明了青藤碱盐酸盐的工业化提取分离工艺并申请了国家发明专利^[3], 前期研究曾对盐酸青藤碱的工业化提取工艺进行了优化研究^[4]。为了进一步开发青藤碱的药用价值, 探讨青藤碱与不同的酸成盐的性质与活性, 制备了青藤碱氢溴酸盐的单晶并通过 X-射线衍射分析对其进行了晶体结构分析。

1 实验部分

1.1 实验仪器、试剂和材料: 仪器: Siemens P4 四圆单晶 X 射线衍射分析仪; 试剂: 氯仿 (AR)、浓氨水 (AR)、48% 氢溴酸 (AR) 等; 材料: 青藤碱盐酸盐, 由宝鸡永嘉生物有限公司提供。

1.2 青藤碱氢溴酸盐单晶的制备: 取青藤碱盐酸盐 5 g, 加水直至其完全溶解, 浓氨水调节 pH 至 9~10, 氯仿萃取, 萃取液浓缩至干, 样品用 pH 5 稀氢溴酸溶解并最后用 48% 氢溴酸调节 pH 2, 放置过夜, 析出棕色

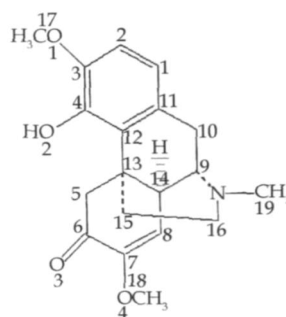


图 1 青藤碱分子结构图

Fig 1 Structure of sinomenine

棒状结晶, 再用 pH 2~3 的氢溴酸水溶液重结晶, 得到透明棕色棒状青藤碱氢溴酸盐单晶。

2 青藤碱氢溴酸盐单晶的 X 射线衍射分析

选取大小为 $0.48\text{ mm} \times 0.42\text{ mm} \times 0.40\text{ mm}$ 的单晶, 在 Siemens P4 四圆单晶 X 射线衍射分析仪上进行实验, 化合物的晶体结构 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 属正交晶系, 空间群 $P2(1)2(1)2(1)$, 晶胞参数 $a = 0.726\ 89(6)\text{ nm}$, $b = 1.430\ 16(11)\text{ nm}$, $c = 1.926\ 90$

* 收稿日期: 2009-03-13

基金项目: 宝鸡市科技进步计划项目 (08SF01-2); 宝鸡文理学院院级项目 (YK077, ZK2518)

作者简介: 王晓玲 (1968—), 女, 博士, 教授, 主要从事天然产物化学成分研究。 Tel: 13892743101 E-mail: xlwangwang@163.com

(15) nm, 晶包体积 $V = 2.0031 \times 10^{-7} \text{ m}^3$, 晶包中所含分子数 $Z = 4$, 晶体密度 $D_c = 1.480 \text{ g/cm}^3$, 吸收系数 (μ) = 2.087 mm^{-1} , $F(000) = 928$ 。用 $7.1073 \times 10^{-9} \text{ m}$ 的 Mo K α 射线, 石墨单色器, 以 ω 扫描方式, 在 $1.77^\circ < \theta < 26.03^\circ$ 范围内扫描, 在 293(2) K 下收集独立衍射点 3 923 个, 3 606 个 $I \geq (\sigma)(I)$ 可观察点用于结构解析和最小二乘修正, 全部强度数据经 LP 因子校正和经验校正, 结构由直接法解出, 最终偏离因子 $R = 0.0249$, $wR = 0.0559$, 剩余的电子密度的最大正负值分别为 0.493 e/nm^3 和 $-0.154 \text{ e/10}^{-4} \text{ nm}^3$ 。全部计算均用 SHELXS 97 程序完成。选择性键长和键角列于表 1。

表 1 选择性键长和键角

Table 1 Selected bond length and bond angle

键	距离 (10^{-10} m) 或角度 ($^\circ$)	键	距离 (10^{-10} m) 或角度 ($^\circ$)
O(1)-C(3)	1.376(2)	O(1)-C(17)	1.427(2)
O(2)-C(4)	1.371(2)	O(2)-H(20)	0.76(3)
O(3)-C(6)	1.215(3)	O(4)-C(7)	1.367(3)
O(4)-C(18)	1.427(3)	O(5)-H(5A)	0.84(3)
O(5)-H(5B)	0.93(4)	O(6)-H(6A)	0.87(4)
O(6)-H(6B)	0.80(3)	N(1)-C(19)	1.496(3)
N(1)-C(16)	1.507(2)	N(1)-C(9)	1.520(3)
N(1)-H(1N)	0.87(2)	C(1)-C(11)	1.385(3)
C(1)-C(2)	1.393(3)	C(2)-C(3)	1.371(3)
C(3)-C(4)	1.407(3)	C(4)-C(12)	1.393(3)
C(5)-C(6)	1.496(3)	C(5)-C(13)	1.536(3)
C(6)-C(7)	1.491(3)	C(7)-C(8)	1.329(3)
C(8)-C(14)	1.500(3)	C(9)-C(14)	1.523(3)
C(9)-C(10)	1.514(3)	C(10)-C(11)	1.508(3)
C(11)-C(12)	1.410(3)	C(12)-C(13)	1.541(3)
C(13)-C(15)	1.541(3)	C(13)-C(14)	1.542(3)
C(15)-C(16)	1.520(3)		
C(3)-O(1)-C(17)	116.93(16)	C(4)-O(2)-H(20)	111(2)
C(7)-O(4)-C(18)	116.10(17)	C(19)-N(1)-C(16)	109.89(16)
C(19)-N(1)-C(9)	113.15(16)	C(16)-N(1)-C(9)	114.49(16)
C(19)-N(1)-H(1N)	105.9(16)	C(16)-N(1)-H(1N)	107.7(15)
C(9)-N(1)-H(1N)	105.1(17)	C(11)-C(1)-C(2)	121.4(2)
C(3)-C(2)-C(1)	119.2(2)	C(2)-C(3)-O(1)	125.14(19)
C(2)-C(3)-C(4)	120.28(19)	O(1)-C(3)-C(4)	114.58(17)
O(2)-C(4)-C(12)	119.47(18)	C(6)-C(5)-C(13)	112.36(16)
C(12)-C(4)-C(3)	120.92(17)	O(3)-C(6)-C(5)	122.7(2)
C(7)-C(6)-C(5)	116.20(18)	C(8)-C(7)-O(4)	127.0(2)
C(8)-C(7)-C(6)	121.0(2)	O(4)-C(7)-C(6)	111.95(18)
C(7)-C(8)-C(14)	122.16(19)	C(10)-C(9)-N(1)	114.67(17)
C(10)-C(9)-C(14)	109.89(16)	N(1)-C(9)-C(14)	107.92(16)
C(11)-C(10)-C(9)	115.54(17)	C(1)-C(11)-C(12)	120.06(19)
C(1)-C(11)-C(10)	117.83(18)	C(12)-C(11)-C(10)	122.10(18)
C(4)-C(12)-C(11)	117.93(18)	C(4)-C(12)-C(13)	121.90(16)
C(11)-C(12)-C(13)	120.03(17)	C(5)-C(13)-C(12)	113.89(17)
C(5)-C(13)-C(15)	111.22(16)	C(12)-C(13)-C(15)	108.34(17)
C(5)-C(13)-C(14)	105.33(16)	C(12)-C(13)-C(14)	111.33(15)
C(15)-C(13)-C(14)	106.49(16)	C(8)-C(14)-C(9)	110.25(16)
C(8)-C(14)-C(13)	113.04(16)	C(9)-C(14)-C(13)	110.06(17)
C(16)-C(15)-C(13)	111.67(17)	N(1)-C(16)-C(15)	111.55(17)

3 讨论

化合物的分子结构和晶包中分子堆积分别见图 2 和 3。

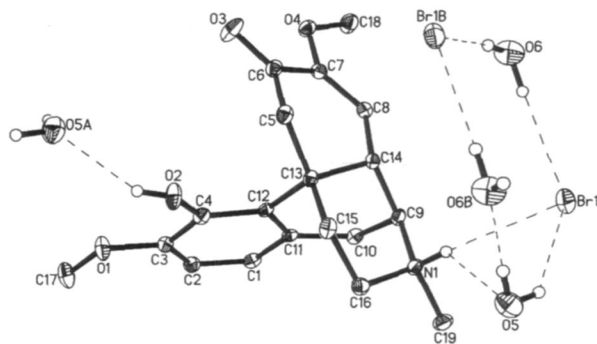


图 2 化合物分子结构

Fig. 2 Molecular structure of title compound

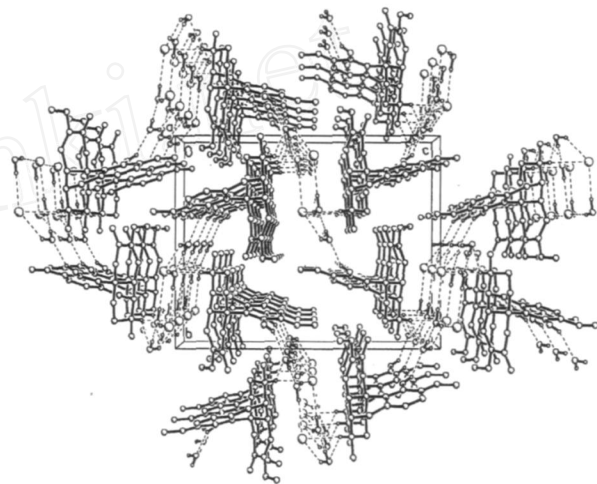


图 3 化合物单晶晶包堆积图

Fig. 3 Crystal packing of title compound

分子结构中苯环为平面, 从扭角 C17-O1-C3-C2 为 $-179.5(2)^\circ$ 可以看出, C-3 上的氧甲基与苯环基本共平面, C-4 上的羟基也基本位于苯环平面上; 六元环 C9~C14 及六元环 C5~C8/ C13/ C14 均呈半椅式构象, 其中六元环 C5~C8/ C13/ C14 中 O3/ C6/ C7/ C8 四原子通过 α β -不饱和酮[键长: O(3)-C(6)/0.1215(3) nm, C(6)-C(7)/0.1491(3) nm 和 C(7)-C(8)/0.1329(3) nm]形成平面, C(8) 上氧甲基通过微小扭角 C18-O4-C7-C8 为 $-4.8(3)^\circ$ 偏离此平面, 分子中哌啶环形成椅式构象。

晶体中每分子青藤碱平均与一分子氢溴酸和两分子水结合 $C_{19}H_{23}NO_4 \cdot HBr \cdot 2H_2O$, 青藤碱分子的叔胺氮原子与氢溴酸通过质子化形成季铵阳离子, 季铵阳离子通过离子键与邻近的溴阴离子结合。晶体结构存在着复杂的氢键: 氮原子通过其上氢与一个结晶水分子中的氧原子 O(5) 和溴离子 (Br1)

之间形成氢键[$N(1) \cdots H(1N) \cdots O(5)$ 和 $N(1) \cdots H(1N) \cdots Br(1)$]。结晶水分子中 $O(5)$ 通过一个 H 与结晶单元中溴离子($Br1$)形成氢键[$O(5) \cdots H(5A) \cdots Br(1)$] ,通过另一 H 与邻近另一结构单元中的一个结晶水分子[$O(6B)$]形成氢键[$O(5) \cdots H(5B) \cdots O(6) \# 2$]。分子中另一结晶水分子通过一个 H 原子与溴离子之间也以氢键结合[$O(6) \cdots H$

($6A$) $\cdots Br(1)$] ,通过另一个氢原子与邻近另一结晶单元中的溴离子($Br1B$)形成氢键[$O(6) \cdots H(6B) \cdots Br(1) \# 2$]。结晶单元中 $C-4$ 上的羟基也与邻近单元中的结晶水分子 $O(5)$ 形成氢键[$O(2) \cdots H(2O) \cdots O(5) \# 1$]。从晶包堆积图可以看出,晶体中不同的结晶单元之间通过分子间和分子内复杂氢键形成空间网状结构,使晶体稳定存在。氢键见表2。

表2 晶体结构中的氢键

Table 2 H Bond of crystal structure

D-H $\cdots$ A	d (D—H)	d (H $\cdots$ A)	d (D $\cdots$ A)	< (DHA)
$N(1) \cdots H(1N) \cdots O(5)$	0.87 (2)	2.58 (2)	3.191 (3)	128 (2)
$N(1) \cdots H(1N) \cdots Br(1)$	0.87 (2)	2.66 (2)	3.384 1 (17)	141.5 (18)
$O(2) \cdots H(2O) \cdots O(5) \# 1$	0.76 (3)	2.11 (3)	2.790 (3)	149 (3)
$O(5) \cdots H(5A) \cdots Br(1)$	0.84 (3)	2.65 (3)	3.355 (2)	143 (3)
$O(5) \cdots H(5B) \cdots O(6) \# 2$	0.93 (4)	1.82 (4)	2.736 (3)	170 (3)
$O(6) \cdots H(6A) \cdots Br(1)$	0.87 (4)	2.48 (4)	3.342 (3)	176 (3)
$O(6) \cdots H(6B) \cdots Br(1) \# 2$	0.80 (3)	2.59 (3)	3.369 (2)	167 (3)

1-x, y+1/2, -z+1/2 # 2-x-1/2, -y+1/2, -z+1

参考文献:

- [1] 江苏新医学院 中药大辞典 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 1985.
- [2] 傅绍莹. 青藤碱的药理作用 II [J]. 药学报, 1963, 10 (11): 673.
- [3] 陈冲, 孙来九, 许海芹. 青藤碱的制备方法 [P]. 1125724, 1995.
- [4] 王晓玲, 温普红, 冯列梅. 青藤碱的工艺优化研究 [J]. 中草药, 2001, 32(8): 702-703.

隔山香挥发油化学成分的研究

张军, 李润美, 卫罡, 赖小平*

(广州中医药大学 新药开发研究中心, 广东 广州 510405)

隔山香为伞形科山芹属植物隔山香 *Ostericum citriodorum* (Hance) Yuan et Shan 的根及全株, 分布于广东、广西、福建、江西、浙江、湖南等地。隔山香有疏风清热、活血散瘀、行气止痛功效, 用于治疗风热咳嗽、心绞痛、胃痛、疟疾、痢疾、闭经、白带、跌打损伤等病^[1]。《中药大辞典》、《中华本草》及诸多地方本草如《广西药植名录》、《江西草药》、《浙江民间常用草药》等均有收录。田文艺等^[2]报道隔山香蒸馏液有较强的抗炎活性, 对甲、乙型链球菌及肺炎杆菌均有一定的抑制作用。隔山香挥发油成分的研究尚未见报道。本实验提取隔山香药材挥发油, 利用气相色谱-质谱计算机检索联用技术对其挥发油成分进行分析。

1 仪器与试剂

气相色谱-质谱联用分析法采用岛津 PQ2010 型 GC-MS 联用仪。隔山香购于广西玉林药材市场, 经赖小平教授鉴定为隔山香 *Ostericum citriodorum* (Hance) Yuan et Shan 的根。二氯甲烷为分析纯。

2 方法与结果

2.1 隔山香挥发油提取: 称取隔山香药材 100 g, 粉碎成粗粉, 加水浸泡过夜, 用水蒸气蒸馏法提取挥发油。移取 10 μ L 溶于 1.5 mL 二氯甲烷中, 作为 GC-MS 分析液。

2.2 气相色谱-质谱条件

2.2.1 色谱条件: 选用 DB-5MS 石英毛细管柱 (30 m $\times$ 0.25 mm); 载气为高纯氦; 分流比 20; 体积流量 1 mL/min; 进样口温度 250 $^{\circ}$ C; 程序升温 4 $^{\circ}$ C

* 收稿日期: 2009-03-20

作者简介: 张军 (1971—), 男, 山东淄博人, 副研究员、硕士生导师, 主要从事中药新药药学研究。

Tel: (020) 36585812 E-mail: zhjxsh@yahoo.com.cn