

• 化学成分 •

延胡索中 1 个新生物碱

陈东东, 王起文, 李 祥, 陈建伟*

南京中医药大学, 江苏 南京 210023

摘要: 目的 研究延胡索 *Corydalis yanhusuo* 块茎的化学成分。方法 运用常压硅胶柱色谱分离等现代分离手段, 对延胡索块茎生物碱成分进行分离, 结合理化性质和核磁共振波谱数据鉴定化合物结构。结果 从延胡索块茎乙醇提取物中分得 3 个化合物, 分别鉴定为 1-[2-(*N*-甲基铵乙基)]-3,4,6,7-四甲氧基菲 (1)、1-乙胺甲基-3,4,6,7-四甲氧基菲 (2)、氧代海罂粟达林碱 (3)。结论 化合物 1 为新天然产物, 化合物 2 为新化合物, 命名为延胡索菲碱 A; 化合物 3 为首次从延胡索中分离得到。

关键词: 延胡索; 延胡索菲碱 A; 1-[2-(*N*-甲基铵乙基)]-3,4,6,7-四甲氧基菲; 1-乙胺甲基-3,4,6,7-四甲氧基菲; 氧代海罂粟达林碱
中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)12-2084-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.12.011

A new alkaloid from *Corydalis Rhizoma*

CHEN Dong-dong, WANG Qi-wen, LI Xiang, CHEN Jian-wei

Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents from the rhizome of *Corydalis yanhusuo*. **Methods** The alkaloids were isolated and purified by silica column and other modern separation methods. The compounds were identified by nuclear magnetic resonance analysis. **Results** Three compounds were isolated and identified as 1-[2-(*N*-methyldiminoethy)]-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthrene (1), 1-(*N*-ethylaminomethy)-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthrene (2), and oxoglaucidaline (3), respectively. **Conclusion** Compound 1 is a new natural product, compound 2 is a new compound named coryphenanthrine A, and compound 3 is isolated from this plant for the first time.

Key Words: *Corydalis Rhizoma*; coryphenanthrine A; 1-[2-(*N*-methyldiminoethy)]-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthrene; 1-(*N*-ethylaminomethy)-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthrene; oxoglaucidaline

延胡索为罂粟科 (Papaveraceae) 紫堇属 *Corydalis* Vent. 植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎, 性味辛、苦、温, 用药历史悠久, 早在《本草拾遗》就有记载, 现主产陕西、浙江^[1]。《中国药典》2015 年版中详细记载了其功效, 用于治疗经闭痛经、产后瘀阻、脘腹疼痛、跌扑肿痛等症^[2], 经验上来看, 其醋制品疗效更佳, 故临床以醋制为主^[3], 延胡索化学成分主要含有生物碱、酚酸、甾体、三萜等类化合物^[4], 其中又以生物碱为主^[5]。

近年来延胡索生物碱活性研究一直有报道, 集中在其对中枢神经、心脑血管和消化系统的影响以及抗肿瘤等药理作用方面。生物碱种类已有报道达

44 个之多, 本实验通过对延胡索块茎乙醇提取物系统分离, 得到 3 个生物碱类化合物, 分别鉴定为 1-[2-(*N*-甲基铵乙基)]-3,4,6,7-四甲氧基菲 (1-[2-(*N*-methyldiminoethy)]-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthrene, 1)、1-乙胺甲基-3,4,6,7-四甲氧基菲 [1-(*N*-ethylaminomethy)-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthrene, 2]、氧代海罂粟达林碱 (oxoglaucidaline, 3)。其中, 化合物 1 为新天然产物, 化合物 2 为新化合物, 命名为延胡索菲碱 A (coryphenanthrine A), 化合物 3 为首次从延胡索中分离得到。

1 仪器与材料

Waters 2695 高效液相色谱仪; 包括 Waters 2489 型 PDA 检测器, Empower 工作站 (Waters 公司);

收稿日期: 2016-03-29

基金项目: 江苏省高校优势学科建设工程资助项目 (DE63063683)

作者简介: 陈东东 E-mail: chen-miller@qq.com

*通信作者 陈建伟 Tel: (025)85811280 E-mail: chenjw695@126.com

Synapt MS 飞行时间二级质谱仪 (QTOF); ACF-400P 核磁共振仪 (德国 Bruker 公司); AG285 电子天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司); KQ-2200B 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); 柱色谱用硅胶 (100、200~300 目), 甲醇、二氯甲烷、石油醚等均为分析纯 (江苏汉邦公司)。

药材延胡索由江阴天江药业有限公司提供, 采集于浙江省, 由南京中医药大学陈建伟教授鉴定为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎。

2 提取与分离

延胡索干燥块茎 25 kg 研磨后用 95%乙醇水溶液分批回流提取, 每次药材 3 kg, 按料液比 1:3, 每批重复提取 3 次, 回收乙醇得浸膏 1.6 kg。所得浸膏再用 5% HCl 捏溶, 得酸不溶部分, 滤去, 得滤液; 再放置过夜, 析出沉淀部分; 酸水液再用石油醚萃取, 得石油醚部分; 剩余部分用 10% NaOH 调 pH 值, 先将 pH 值调至 8, 发现分液漏斗壁上有不溶黏稠物, 再用二氯甲烷萃取至萃取液颜色较淡时, 发现底部有大量黑色沉淀, 二氯甲烷萃取液浓缩后得 pH 8 (A 部), 同样得到 pH 9~10 (B 部)、pH 13 (C 部)、萃取后黑色不溶物部分。A 部分先经过硅胶柱色谱分离, 石油醚-二氯甲烷、二氯甲烷-甲醇梯度洗脱; 所得馏份再用石油醚-二氯甲烷-丙酮, 二氯甲烷-丙酮-甲醇梯度洗脱, 分得化合物 1 (30 mg)、2 (19 mg)、3 (9 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 白色晶体, 碘化铋钾反应呈现阳性, 推测可能为生物碱类化合物。通过比较 ^1H -和 ^{13}C -NMR 数据, 结合质谱数据推测相对分子质量为 356, 解析得其分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$, 结构见图 1。

在化合物 1 的 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 谱, 共有 26 个氢信号。其中, 芳香氢信号有 5 个, 分别为 δ 9.12 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.68

(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.42 (1H, s), 甲基氢信号 1 个 δ 2.61 (3H, s), 亚甲基氢信号 2 个, 分别为 δ 3.44 (2H, m) 和 3.19 (2H, m), 甲氧基信号 4 个, 分别为 δ 3.99 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.87 (3H, s), $-\text{NH}_2$ 上氢信号 1 个, 为 δ 9.01 (2H, brs)。

在化合物 1 的 ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 谱, 共有 21 碳信号; 结合 HMQC 实验, 4 个甲氧基碳信号分别为 δ 59.9, 56.9, 55.8, 55.7, 对应的氢信号分别为 δ 3.87, 3.99, 3.93, 3.95; δ 33.0 为甲基碳信号, 对应的氢信号为 2.61 (3H, s); 2 个亚甲基碳信号分别为 δ 49.6, 30.1; 对应的氢信号分别 3.19 (2H, m), 3.44 (2H, m); 芳香碳信号有 14 个, 分别为 δ 150.6, 149.1, 148.7, 145.3, 130.2, 128.4, 125.5, 125.5, 124.6, 124.1, 120.7, 115.4, 109.0, 108.7, 结合氢谱中 5 个芳香氢, 推测化合物 1 为阿朴菲类生物碱^[6]。芳香氢中, 存在 2 个 d 峰 (δ 7.68, 7.88), 为苯环上邻位氢, 即 H-9, H-10。根据 HMQC 实验, 确定 C-2, C-5, C-8 上结合的 H 信号分别 δ 7.42, 9.12, 7.46; 根据 HMBC 谱 (图 2), 由 H-8、H-10 和 H-9 与 δ 124.6 远程相关, 故定位了 δ 124.6 为 C-8a 信号; 同理由 H-5 和 H-9 都与 δ 128.4 远程相关, 故定位了 δ 128.4 为 C-5a 信号; 根据 Ar-CH₂ 和 H-2 与 δ 130.2 远程相关, 确定 C-1 位置; 由 H-2 和 H-10 都 δ 125.5 远程相关, 确定 C-10a 位置; 同样方法定位了 4 个 OCH₃。

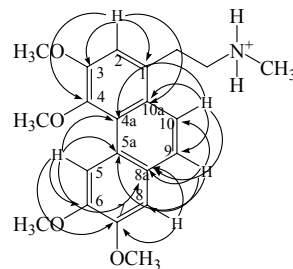


图 2 化合物 1 的 HMBC 相关

Fig. 2 HMBC correlation of compound 1

综合以上信息, 结合氢谱、碳谱数据, 推测该化合物分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$, 并将该化合物的谱图数据与文献报道的化合物 1-甲胺乙基-3,4,6,7-四甲氧基菲 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$)^[7] 比对, 发现同为阿朴菲类生物碱, 化合物 1 在 N 上多了 1 个 H, 经质谱确认相对分子质量为 356。经 SciFinder 查询发现为人工合成化合物, 参照专利^[8], 确定化合物 1 为新天然产物 1-[2-(N-甲基铵乙基)]-3,4,6,7-四甲氧基菲 (1-[2-(N-methylaminoethyl)]-3,4,6,7-tetramethoxyphenanthrene)。化合物 1 的氢谱、碳谱数据见表 1、2。

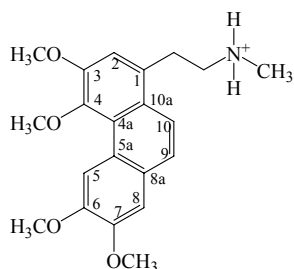


图 1 化合物 1 的结构

Fig. 1 Structure of compound 1

表 1 化合物 1~3 的氢谱数据 (400 MHz)
Table 1 ^1H -NMR data for compounds 1—3 (400 MHz)

碳位	δ_{H}		
	1	2	3
1			
2	7.42 (1H, s)	7.28 (1H, s)	
3			7.22 (1H, s)
3a			
4			
4a			
5	7.37 (1H, s)	9.22 (1H, s)	7.37 (1H, s)
5a			
6			
6a			
7			
7a			
8	7.46 (1H, s)	7.11 (1H, s)	8.14 (1H, s)
8a			
9	7.68 (1H, d, $J = 9.2$ Hz)	7.55 (1H, d, $J = 9.1$ Hz)	
10	7.88 (1H, d, $J = 9.1$ Hz)	7.88 (1H, d, $J = 9.1$ Hz)	
10a			
11			9.07 (1H, s)
11a			
12			
12a			
1-CH ₂	3.44 (2H, m)	3.80 (2H, m)	
N-CH ₂	3.19 (2H, m)	3.35 (2H, m)	
N-CH ₃	2.61 (3H, s)	2.79 (3H, t, $J = 0.5$ Hz)	3.81 (3H, s)
N-H ₂	9.01 (2H, brs)	10.01 (2H, brs)	
3-OCH ₃	3.99 (3H, s)	3.89 (3H, s)	
4-OCH ₃	3.87 (3H, s)	4.05 (3H, s)	
6-OCH ₃	3.93 (3H, s)	3.99 (3H, s)	
7-OCH ₃	3.95 (3H, s)	4.00 (3H, s)	
1-OCH ₃			4.10 (3H, s)
2,10-OCH ₃			4.11 (6H, s)
9-OCH ₃			4.11 (3H, s)

化合物 **2**: 白色晶体 (二氯甲烷-丙酮), 碘化铯钾反应呈现阳性, 推测可能为生物碱类。通过比较 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据, 结合质谱数据知其相对分子质量为 356, 解析得其分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$, 结构见图 3。化合物 **2** 的 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) 谱共有 26 个氢信号。其中, 芳香氢信号有 5 个, 分别为 δ 9.22 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J =$

9.1 Hz), 7.55 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.11 (1H, s); 甲基氢信号 δ 2.79 (3H, t, $J = 0.5$ Hz); 亚甲基氢信号 2 组, 分别为 δ 3.80 (2H, m) 和 3.35 (2H, m); 甲氧基氢信号 4 个, 分别为 δ 4.05 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.89 (3H, s); -NH₂ 上氢信号 1 个, 为 δ 10.01 (2H, brs)。 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) 谱中共出现 21 个碳信号, 结合 HMQC 实验可知,

表 2 化合物 1~3 的碳谱数据
Table 2 ^{13}C -NMR data of compounds 1—3

碳位	δ_{C}			碳位	δ_{C}		
	1	2	3		1	2	3
1	130.2	129.0	152.5	10a	125.5	125.4	
2	115.4	114.5	149.4	11			108.7
3	150.6	150.4	108.8	11a			123.8
3a			121.4	12			118.5
4	145.3	145.7	156.4	12a			124.2
4a	124.1	125.0		1-CH ₂	30.1	30.8	
5	109.0	108.9	113.7	N-CH ₂	49.6	50.4	
5a	128.4	128.2		N-CH ₃	33.0	33.2	30.5
6	148.7	148.6		N-H ₂			
6a			130.6	3-OCH ₃	56.9	56.7	
7	149.1	149.0	175.6	4-OCH ₃	59.9	60.0	
7a			127.8	6-OCH ₃	55.8	55.8	
8	108.7	107.9	112.3	7-OCH ₃	55.7	55.7	
8a	124.6	124.3		1-OCH ₃			55.9
9	125.5	125.8	154.0	2,10-OCH ₃			60.5, 56.0
10	120.7	120.0	149.9	9-OCH ₃			56.5

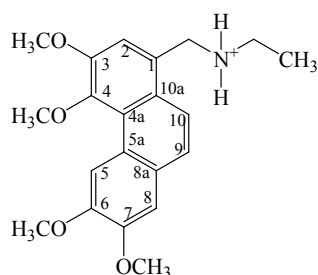


图 3 化合物 2 的结构

Fig. 3 Structure of compound 2

4 个甲氧基碳信号 δ 60.0, 56.7, 55.8, 55.7 对应的 4 个甲氧基氢信号分别为 δ 3.89, 4.05, 3.99, 4.00; 甲基碳信号 δ 33.2 对应的氢信号为 δ 2.79 (3H, t, $J = 0.5$ Hz); 2 个亚甲基碳信号 δ 50.4, 30.8 对应的氢信号分别为 δ 3.35 (2H, m), 3.80 (2H, m); 芳香碳信号有 14 个, 分别为 δ 150.4, 149.0, 148.6, 145.7, 129.0, 128.2, 125.8, 125.4, 125.0, 124.3, 120.0, 114.5, 108.9, 107.9。

结合 NMR 谱, 推测化合物 2 为阿朴菲类生物碱, 与化合物 1 结构相似。与化合物 1 的 NMR 谱相比, 化合物 2 中有 δ 2.79 (3H, t, $J = 0.5$ Hz) 信号, 推测为 -CH₃, 同时根据 HMQC 和 HMBC 实验得知有 -CH₂-CH₃ 结构存在。芳香氢中, 存在 2 个 d 峰, 为苯环上邻位氢, 为 C-9、C-10 位上 H; 根据 HMQC

实验, 确定 C-2、C-5、C-8、C-9、C-10 上 H 归属分别为 δ 7.28, 9.22, 7.11, 7.55, 7.88; 再根据 HMBC 谱 (图 4), 首先由 H-10、H-9 和 H-8 都与碳信号 δ 124.3 远程相关分, 故定位 C-8a; 同理根据 H-5、H-8 和 H-9 都与碳信号 δ 128.2 远程相关, 定位 C-5a; 根据 Ar-CH₂ 和 H-1 确定 C-1; 由 H-2、H-10 和 H-9 都与 δ 125.4 远程相关, 确定了 C-10a 位置; 同样定位 4 个 OCH₃ 各自的归属。

综合以上信息, 结合氢谱、碳谱数据, 推测该化合物分子式为 C₂₁H₂₆NO₄, 并将该化合物的谱图数据与化合物 1-[2-(N-甲基铵乙基)]-3,4,6,7-四甲氧基菲 (C₂₁H₂₅NO₄)、化合物 1 (C₂₁H₂₆NO₄)^[7] 比

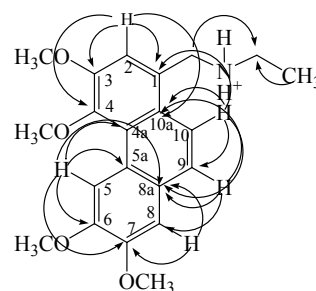


图 4 化合物 2 的 HMBC 相关

Fig. 4 HMBC correlation of compound 2

发现,同为阿朴菲类生物碱,C-1 位上-NH₂ 位置发生变化,经质谱确认相对分子质量与化合物 **1** 相同,为 356。根据以上分析确定化合物 **2** 为 1-乙胺甲基-3,4,6,7-四甲氧基菲。经 SciFinder 检索确定化合物 **2** 为 1 个新化合物,命名为延胡索菲碱 A。氢谱、碳谱数据见表 1、2。

化合物 **3**: 红色晶体,碘化铋钾反应呈现阳性,推测可能为生物碱类。根据 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 和 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 数据(表 1、2),结合文献报道^[9],解析得其分子式为 C₂₁H₂₀NO₆,确定化合物 **3** 为氧代海罂粟达林碱。

4 讨论

延胡索历来作为镇痛良药,对其化学研究也主要在生物碱类成分上,有原小檗碱类、阿朴菲类生物碱等。本实验分离鉴定得 1 种新的生物碱,后续会对该化合物进一步研究,以期对延胡索今后理论研究、开发利用提供一定化学基础。

参考文献

[1] 陈东东,周萍,白钢钢,等. 基于 HPLC 中药指纹图谱技术延胡索药材及其制剂的质量控制探讨 [J]. 中国

中药杂志, 2015, 40(12): 2470-2473.

- [2] 王文蜀,肖巍,喻蓉,等. 中药延胡索化学成分研究 [J]. 中央民族大学学报, 2007, 16(1): 80-82.
- [3] 窦志英,孙巍,田丽莉. HPLC 法比较延胡索生品与不用炮制品种 3 种有效成分的含量 [J]. 中药材, 2007, 30(4): 399-401.
- [4] 杨鑫宝,杨秀伟,刘建勋. 延胡索物质基础研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 20-22.
- [5] 杨鑫宝,刘扬子,杨秀伟,等. 磐安延胡索的化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2200-2206.
- [6] 胡甜甜. 延胡索的化学成分和生物活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [7] 胡廷默,赵守训. 延胡索地上部分生物碱成分的研究 [J]. 南京药学院学报, 1985, 16(2): 7-11.
- [8] Bicherov A V, Borisenko N I, Borisenko S N, *et al.* Method of producing pharmaceutically acceptable dec-glaucine salts: RU Patent, 2395488 [P]. 2013-03-50.
- [9] Hung T M, Na M K, Dat N T, *et al.* Cholinesterase inhibitory and anti-amnesic activity of alkaloids from *Corydalis turtschaninovii* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(1): 74-80.