

文章编号:1674-2869(2012)08-0026-05

## 去氢紫堇碱的结构

肖艳华<sup>1</sup>, 帅维<sup>1</sup>, 曹辉<sup>2</sup>, 高婷<sup>1</sup>, 潘志权<sup>1\*</sup>

(1. 武汉工程大学化工与制药学院, 绿色化工过程省部共建教育部重点实验室, 湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室, 湖北 武汉 430074; 2. 凯里学院化学系, 贵州 凯里 556011)

**摘要:** 为了寻找苈草中的生物碱类成分, 先用柱层析对其乙醇提取物进行分离, 从中得到一个白色粉末, 利用颜色反应、紫外光谱、红外光谱、质谱以及氢(1)与碳(13)核磁共振以及二维核磁共振技术无畸变极化转移增强-135, 杂核多键相关和杂核单键相关确定了该目标化合物为抑制乙酰胆碱酯酶作用的去氢紫堇碱; 该化合物为从该植物中分离得到, 而且通过二维核磁共振对其结构进行了论证。

**关键词:** 苈草; 去氢紫堇碱; 质谱; 核磁共振

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2012.08.007

## 0 引言

作为天然产物, 许多生物碱具有重要的生物活性, 例如, 阿片中的镇痛成分吗啡、止咳成分可待因, 麻黄的抗哮喘成分黄麻碱、颠茄的解痉成分阿托品、长春花的抗癌成分长春新碱等等。去氢紫堇碱又称去氢延胡索素, 属异喹啉衍生物类生物碱, 来源于罂粟科植物延胡索的块茎, 细深山紫堇全草等。动物实验显示具有显著的抗胃溃疡、抑制胃液分泌作用, 对心肌缺氧再灌注损伤具有保护作用, 可明显提高耐缺氧力, 其扩张冠脉, 增加冠脉血流作用与罂粟碱相似, 认为去氢紫堇碱是延胡索治疗冠心病的主要有效成分。

苈草(*Arthraxon hispidus*) 是禾本科(*Gramineae*)的苈草属(*Arthraxon Beauv.*)植物, 为一年生草本。在民间用于止咳定喘, 杀虫解毒, 可治哮喘。作为一种分布及其广泛的民间植物, 其地上部分的水提取物活性测试表明, 它具有ACE抑制活性<sup>[1-2]</sup>。为了找到其活性物质, 对苈草的乙醇提取物经柱色谱分离纯化, 并用丙酮重结晶得到纯化合物1(如图1所示), 运用波谱手段(UV, IR, MS, <sup>13</sup>C NMR, <sup>1</sup>H NMR), 并参考文献报道的数据, 鉴定其为去氢紫堇碱。初步认定该化合物就是苈草民间用药的物质基础。

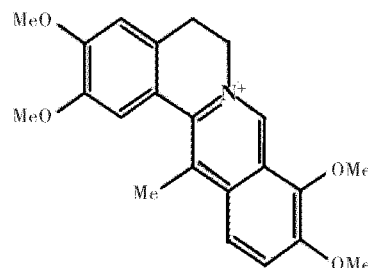


图1 化合物1的结构

Fig. 1 Structure of compound 1

## 1 实验部分

### 1.1 实验仪器

Bruker Avance 400 核磁共振仪; Finnigan LCQ DECA 质谱仪。

### 1.2 测试条件

1.2.1 1D 和 2D NMR 在 Bruker Avance 400 核磁共振仪上测定, 用化学位移值( $\delta$ )表示, 以 TMS 作为内标, 偶合常数(J)用 Hz 表示。

1.2.2 <sup>1</sup>H NMR 测试条件 观察频率为 400 MHz, 所用溶剂为 DMSO (二甲亚砜) - D<sub>6</sub> (0.5 mL), 谱宽化学位移 12, 测试温度为 30 °C, 脉冲角为 30°, 脉冲重复时间为 3.0 s, 采样 10 次。

收稿日期: 2012-04-11

作者简介: 肖艳华 (1971-), 女, 湖北武汉人, 副教授, 博士, 硕士研究生导师。研究方向: 药物合成、天然药物提取分离和活性以及精细化学品。

1.2.3  $^{13}\text{C}$  NMR 测试条件 观察频率为 100 MHz,所用溶剂为  $\text{DMSO}-\text{D}_6$  (0.5 mL),谱宽化学位移 230,测试温度为 30  $^{\circ}\text{C}$ ,脉冲角为 30 $^{\circ}$ ,脉冲重复时间为 3.0 s,采样累积 800 次。

### 1.3 样品与试剂

所用药材苘草样品于 2002 年 2 月采自云南景东斗阁镇(海拔约 2 000 m),由西南师范大学化学系唐天君教授提供并鉴定。常用柱层析硅胶(0.075~0.150 mm,0.050~0.075 mm)和薄层层析硅胶 GF254 购自青岛海洋化工厂;薄层色谱在铺有硅胶 GF254(0~40  $\mu$ ,以质量分数 0.5% CMC(羟甲基纤维素钠)水溶液为粘合剂,在 110  $^{\circ}\text{C}$  条件下活化 2 h)的玻璃板上进行;常规显色剂为质量分数 10% 的磷钼酸无水乙醇溶液和碘化铊钾(Dragendorff)试剂;所有溶剂在使用前均通过蒸馏处理,其中石油醚沸程为 60~90  $^{\circ}\text{C}$ 。

### 1.4 实验步骤

将苘草地上部分粉碎,水提并且喷雾干燥得到苘草粗提物 7.5 kg,用体积分数 80% 乙醇提取 3 次,每次 2 h,浓缩后得到浸膏 2.6 kg。在浸膏中加入适量水稀释使浸膏悬浮,分别用石油醚、氯仿和乙酸乙酯萃取,氯仿部分经减压浓缩得 54.8 g。

取氯仿部位浸膏 54.8 g,硅胶柱层析分离(8 cm $\times$ 90 cm 玻璃层析柱,0.075~0.150 mm 硅胶 1 200 g),氯仿-甲醇梯度洗脱(50:1~2:1),每 500 mL 为一个流份,共收集 107 流份(A1~107),TLC 检测,合并相同流份,FrA52-63 合并得到浸膏 11.2 g,硅胶层析柱分离(6 cm $\times$ 50 cm 玻璃层析柱,0.050~0.075 mm 硅胶 250 g),氯仿-甲醇(20:1~0:1)梯度洗脱,每 250 mL 收集为一 流份,共收集 58 个流份。TLC 检测,合并相同流份,收集流份 25~36,重复用硅胶柱层析,析出白色化合物 1,用丙酮重结晶得到纯品。

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物 1 的紫外、红外和质谱分析

化合物 1:白色针状结晶(丙酮),易溶于丙酮。碘化铊钾显红色,显示为生物碱类化合物。化合物 1 的紫外最大吸收峰为 289 nm,338 nm,420 nm,基本骨架为异喹啉类生物碱。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$ : 3 411 ( $\nu_{\text{N-H}}^{\text{as}}$ ), 1 599, 1 567, 1 505 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ , 芳核骨架振动), 1 456 ( $\delta_{\text{CH}_2}^{\text{as}}$ ), 1 372 ( $\delta_{\text{CH}_3}^{\text{s}}$ ), 1 277 ( $\nu_{\text{C-O-C}}^{\text{as}}$ ), 1 216 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1 113 ( $\nu_{\text{C-N}}^{\text{s}}$ ), 1 022 ( $\nu_{\text{C-O-C}}^{\text{s}}$ ), 957 ( $\nu_{\text{Ar-H}}^{\text{s}}$ ), 817 ( $\delta_{=\text{C-H}}$ )。IR 数据验证了结构中有芳香环、甲基、胺基和碳氧部分的存在(如图 2 所示)。

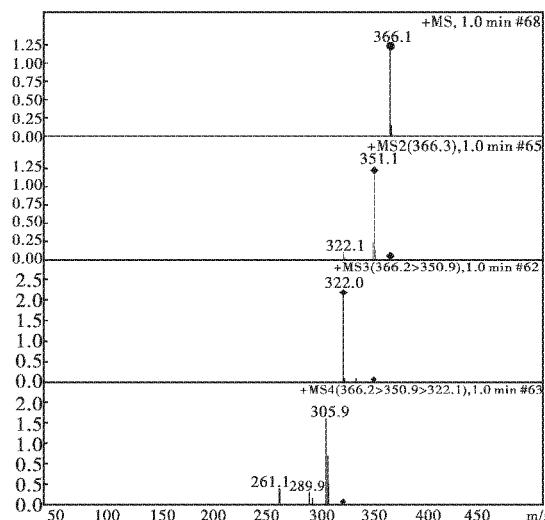


图 2 化合物 1 的质谱

Fig. 2 The MS of spectrum of compound 1

ESI-MS  $m/z$ : 分子离子峰 366.1  $[M+1]^+$ , 推测该化合物含有奇数氮原子。对分子离子峰进行二级碎裂,得到碎片峰 351.1  $[M-15]$ ,推断此处断裂的碎片应为一  $\text{CH}_3$ ,则结构中存在孤立的甲基。对 351.1 的碎片峰进行进一步打碎,得到碎片峰 322.1  $[350.9-29]$ ,推断此处断裂的碎片为一  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;对 322.1 的碎片峰进行进一步碎裂,得到离子峰 305.9  $[322.1-16]$ ,推断此处断裂的碎片为  $\text{CH}_4$ ,为邻苯二甲氧基的特征碎裂,表明分子含有邻苯二甲氧基片段。

### 2.2 化合物 1 的核磁共振研究

$^1\text{H}$ -NMR  $\delta$ (图 3): 4.84 (3 H, s), 4.83 (3 H, s), 4.11 (3 H, s), 3.89 (3 H, s) 和  $^{13}\text{C}$ -NMR(图 3):  $\delta$  56.88, 56.72, 56.02, 55.72 说明结构中存在四个甲氧基取代,  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$  2.98 (3H, s) 和  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta$  17.58 说明结构中存在一个甲基。  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta$ : 3.16 (2 H, t), 4.84 (2 H, t) 和  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta$ : 26.71 (DEPT-135 $^{\circ}$ 中峰型向下), 61.97 (DEPT-135 $^{\circ}$ 中峰型向下)提示存在一  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -基团,且应与氮原子相连并将其归属为 C5 和 C6。

在化合物 1 的 HMBC 谱图(图 4)中,可以很清晰地观察到  $\delta$  9.89 (1H, s) 为 8 位氢特征信号,它由于受季胺氮原子的负屏蔽作用而处于低场。与形成远程耦合的 C 信号: C<sub>6</sub> ( $\delta$  61.97), C<sub>12a</sub> ( $\delta$  132.96) 和 C<sub>9</sub> ( $\delta$  143.89) 也形成相当强度的远程耦合,而与 C<sub>12a</sub> 和 C<sub>9</sub> 形成远程耦合的除了  $\delta$  H<sub>8</sub> 还有  $\delta$  H 8.20 (H<sub>11</sub>)。通过 HSQC 谱  $\delta$  C125.77 归属于 C<sub>11</sub>。

与 C<sub>5</sub> ( $\delta$  26.71) 形成远程耦合的 H 信号:  $\delta$  H 7.17 (H<sub>4</sub>), 其中  $\delta$  H<sub>4</sub> 不但与 C<sub>5</sub> 形成远程耦合,

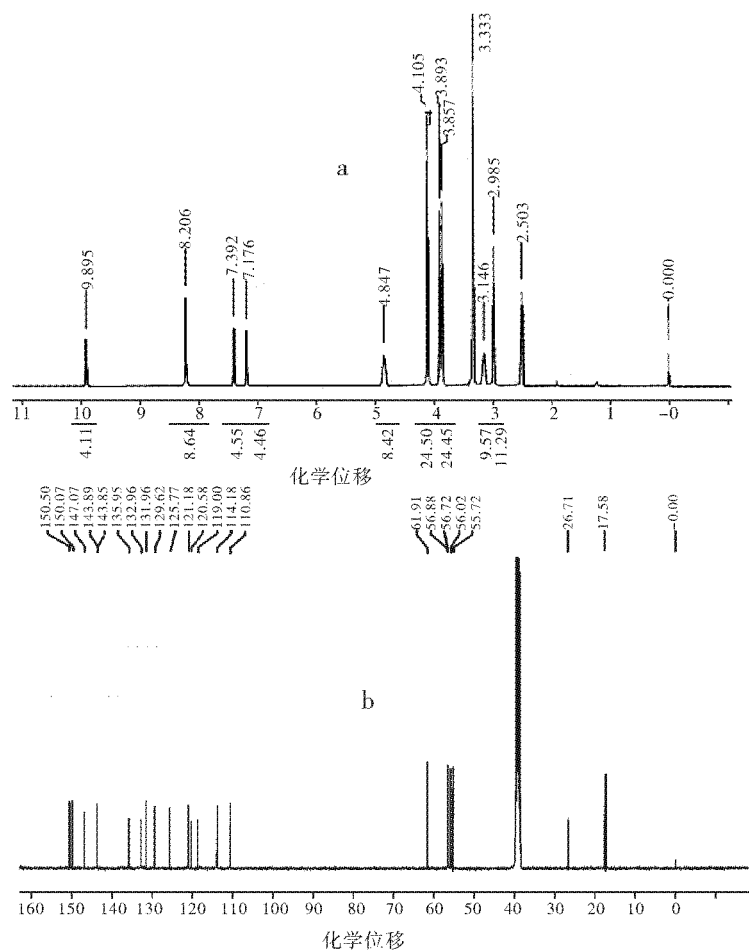
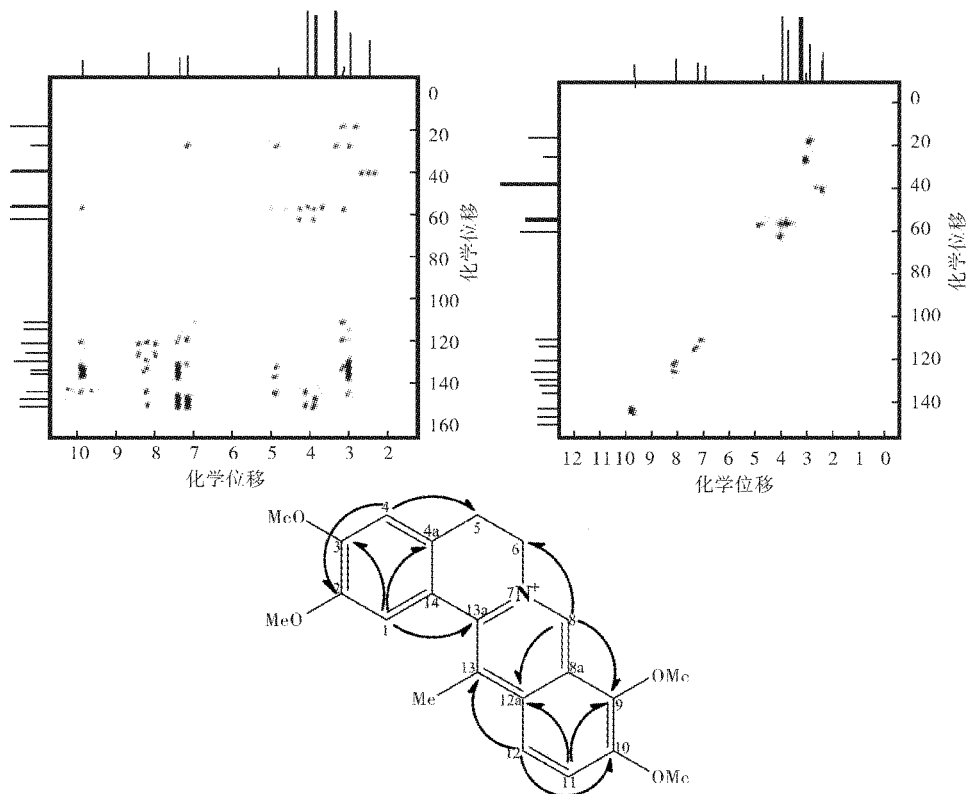
图 3 化合物 1 的 $^1\text{H}$ NMR 谱(a)和 $^{13}\text{C}$ NMR 谱(b)Fig.3  $^1\text{H}$ -NMR (a) and  $^{13}\text{C}$  NMR (b) spectrum of compound

图 4 化合物 1 的 HMBC、HSQC 图谱 (a) 和选择性的 HMBC 相关结构图 (b)

Fig.4 Spectrum of compound 1 (a) and selected HMBC correlations for compound 1 (b)

而且与  $C_2$  ( $\delta$  147.02),  $C_3$  ( $\delta$  150.50),  $C_{13a}$  ( $\delta$  119.00) 也形成相当强度的远程耦合,而与  $C_{13a}$  远程耦合的 H 除了  $\delta$  7.17 ( $H_4$ ) 还有  $\delta$  H 7.39 ( $H_1$ ),通过 HSQC 谱  $\delta$  C114.18 归属于  $C_1$ .

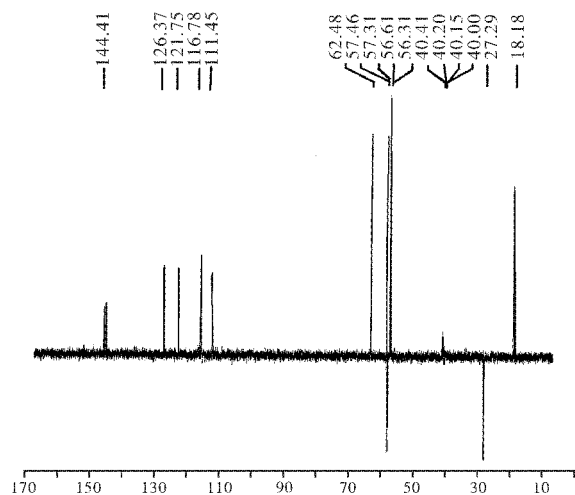


图 5 化合物 1 的 DEPT 谱

Fig. 5 The DEPT spectrum of compound 1

表 1 化合物 1 的 1D 和 2D NMR 数据

Table 1  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$ -NMR and two-dimensional spectral data of compound 1

序号	$\delta_c$	$\delta_H$	HSQC	HMBC
1	114.18	7.39 (1H, s)	7.39 (C-1)	7.39 (C-2, 3, 14, 13a, 4a)
2	147.02			
3	150.50			
4	110.86	7.17 (1H, s)	7.17 (C-4)	7.17 (C-2, 3, 5, 13a)
4a	131.69			
5	26.71	3.16 (2H, t)	3.16 (C-5)	
6	56.72	4.87 (2H, t)	4.87 (C-6)	
8	143.85	9.89 (1H, s)	9.89 (C-8)	9.89 (C-6, 9, 14, 12a)
8a	120.58			
9	143.89			
10	150.07			
11	125.77	8.20 (1H, s)	8.20 (C-11)	8.20 (C-9, 12a)
12	121.18	8.18 (1H, s)	8.18 (C-12)	8.18 (C-10, 13, 8a)
12a	132.96			
13	129.62			
13a	119.00			
14	135.95			
13-CH <sub>3</sub>	17.58	0.29 (3 H, s)	0.29 (C-13)	
2-OCH <sub>3</sub>	56.02	4.10 (3 H, s)	4.10 (C-2)	
3-OCH <sub>3</sub>	55.72	4.09 (3 H, s)	4.09 (C-3)	
9-OCH <sub>3</sub>	61.91	3.89 (3 H, s)	3.89 (C-9)	
10-OCH <sub>3</sub>	56.88	3.85 (3 H, s)	3.85 (C-10)	

通过 DEPT-135°谱数据显示有 22 个 C, 根据碳谱信号将其分别归属,  $\delta$ : 27.29, 57.31 处峰形朝下为 C-5 和 C-6 的  $-\text{CH}_2-$  峰;  $\delta$  17.58 为  $-\text{CH}_3$  峰, 为 C-13 的信号峰;  $\delta$  62.48, 57.46, 56.61, 56.31 为四个  $-\text{OCH}_3$  峰, 它们分别为 9- $\text{OCH}_3$ , 10- $\text{OCH}_3$ , 2- $\text{OCH}_3$ , 3- $\text{OCH}_3$ .  $\delta$  144.41, 126.37, 121.75, 116.78, 111.45 峰形显示为  $-\text{CH}-$  峰, 将它们依次归属为 C-8, C-11, C-12, C-1, C-4; 进一步验证结构中存在四个甲氧基, 一个甲基和两个亚甲基.

结合  $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR 和 DEPT-135°数据提示结构中存在 15 个芳香碳原子, 四个甲氧基, 一个甲基和两个亚甲基, 并分别对其进行了归属.

据 HMBC 谱及  $^1\text{H}$ -NMR 和  $^{13}\text{C}$ -NMR 数据, 对氢谱和碳谱信号归属见表 1.

### 3 结 语

本研究首次从荇草中分离得到去氢紫堇碱,对其结构进行了 NMR 研究,综合颜色反应、紫外光谱、红外光谱、元素分析和 1D、2D NMR 实验技术( $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、DEPT、 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC、 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC 等)等实验,对其  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR 进行了全归属,测得的各种数据与文献报导数据一致<sup>[3-6]</sup>,为去氢紫堇碱及同类物的结构确证提供了基础数据。

#### 参考文献:

[1] 中国科学院植物研究所. 中国植物志[M]. 北京:科

学出版社,1984: 218-220.

- [2] Nobru S, Makotog K. Extracting yellow dye from arthraxon hispidus makino;JP,7300164[P]. 2004-08-26.
- [3] 王文蜀,肖巍,喻蓉. 中药延胡索化学成分研究[J]. 中央民族大学学报,2007,16(1):80-85.
- [4] 陈屏,杨峻山. 蒲葵籽化学成分研究[J]. 中草药 2007,38(5):665-667.
- [5] 许翔鸿,王峥涛,余国莫. 延胡索中生物碱成分的研究[J]. 中国药科大学学报,2002,33(6):483-486.
- [6] 张晓丽,曲杨,侯家鸣. 延胡索的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报,2008,25(7):537-539.

## Structure of dehydrocorydaline

XIAO Yan-hua<sup>1</sup>, SHUAI Wei<sup>1</sup>, CAO Hui<sup>2</sup>, GAO Ting<sup>1</sup>, PAN Zhi-quan<sup>1</sup>

(1. School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology; Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Laboratory of Novel Reactor & Green Chemical Technology, Wuhan 430074, China;

2. Chemistry Department, Kaili University, Kaili 556000, China)

**Abstract:** In order to find the active alkaloid of Arthraxon hispidus, a white powder was isolated and purified from alcohol part by column chromatography and it was dehydrocorydaline, as an acetylcholinesterase inhibitor, which was characterized by chromogenic reaction, ultraviolet, infrared, mass spectrometry,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance and 2 D nuclear magnetic resonance experiments such as Distortionless Enhanced by Polarization Transfer, Heteronuclear Multiple Boan Correlation and Heteronuclear Single Boan Correlation. The compound is isolated from this plant for the first time and its structure is demonstrated by 2 D NMR experiments.

**Key words:** Arthraxon hispidus; dehydrocorydaline; mass spectra; nuclear magnetic resonance

本文编辑:张 瑞



(上接第 25 页)

## Synthetic improvement of 2, 2-Diisopropylpropionitrile

WANG Kai<sup>1,2</sup>, LIU Yu-hua<sup>1</sup>, WAN Xing<sup>1</sup>, ZHANG Xiu-lan<sup>1</sup>, ZHANG Heng<sup>1</sup>, WAN Chun-jie<sup>1</sup>

(1. Hubei Key Lab of Novel Reactor & Green Chemical Technology, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. School of International Education, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** To improve the harsh operating conditions and expensive reactants in the original process conditions, a process for preparing 2, 2-diisopropylpropionitrile method was designed and implemented. In the presence of pyridine, isopropyl mesylate ester was prepared with methanesulfonyl chloride and isopropyl alcohol, and it was not purified further to synthesize 2, 2-diisopropylpropionitrile with propionitrile in the system of amino sodium. At last the 2, 2-diisopropylpropionitrile with total yield of 81.3% and purity of 98% was obtained. The results show that the raw material is gained easily and the mild operating conditions are obtained through changing the starting raw materials and technological process, which meets industrial production requirements

**Key words:** process improvement; cooling agents; isopropyl mesylate ester

本文编辑:张 瑞