

藏药薰倒牛的化学成分研究

吴海峰^{1,3}, 张晓峰^{1*}, 邓 焯^{2,3}, 潘 莉^{2,3}, 丁立生²

(1. 中国科学院 西北高原生物研究所, 青海 西宁 810001;

2. 中国科学院 成都生物研究所, 四川 成都 610041;

3. 中国科学院 研究生院, 北京 100049)

[摘要] 目的:研究传统藏药薰倒牛 *Biebersteinia heterostemon* 的化学成分。方法:运用正相及反相硅胶柱色谱分离纯化,采用现代波谱与 X-ray 单晶衍射等方法鉴定化合物的结构。结果:从全草中分离纯化出 3 个化合物,其结构分别鉴定为山羊豆碱 (galegine, 1), 顺式-4-羟基山羊豆碱 (*cis*-4-hydroxygalegine, 2), 反式-4-羟基山羊豆碱 (*trans*-4-hydroxygalegine, 3)。其中化合物 3 的结构还得到 X-ray 单晶衍射的证实。结论:化合物 1~3 均为首次从该植物中分离得到。

[关键词] 藏药;薰倒牛;化学成分

[中图分类号] R 284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5302(2007)20-2141-03

薰倒牛 *Biebersteinia heterostemon* Maxim. 为牻牛儿苗科 Geraniaceae 薰倒牛属植物,主要分布于青藏高原及周边的甘肃、四川和新疆等地区,生长在海拔 1 000~3 000 m 的路边、河滩和山坡上^[1]。薰倒牛是一种常用的藏药植物,西藏民间称其为“芒润那保”。据《晶珠本草》记载,“芒润 苦,寒,治痛疽疔疮,散肿止痛有特效。现代药理实验表明,该植物全草醇提取物有镇静、解热、镇痛、抑菌、解痉和短时的降压作用^[2]。目前,关于薰倒牛化学成分的研究不多,至今只见作者之前报道的黄酮和甾体类化合物^[2]及其他学者从中分离得到的有抗菌活性的倍半萜苷和单萜苷^[3]。为进一步寻找该植物的活性成分,尤其是与中枢镇静和降压活性相关的活性物质,作者继续对其化学成分进行研究。本研究的 3 个化合物是从其全草醇提取物经萃取后的氯仿相和正丁醇相中得到的,分别为山羊豆碱 (galegine, 1), 顺式-4-羟基山羊豆碱 (*cis*-4-hydroxy galegine, 2), 反式-4-羟基山羊豆碱 (*trans*-4-hydroxygalegine, 3)。这三个异戊烯基胍类生物碱均为首次从该属植物中分离得到,其中,化合物 2 和 3 互为顺反异构体。异戊

烯基胍类生物碱在植物次生代谢产物中并不多见,山羊豆碱和 4-羟基山羊豆碱早期曾先后从蝶型花科植物山羊豆 (*Galega officinalis*) 中分离得到,并通过化学合成证实其结构^[4],而其详细的波谱数据则未见报道。本研究通过分析 ¹³C-NMR 和 ¹H-NMR 波谱数据,对这 3 个化合物的碳氢信号进行了归属。

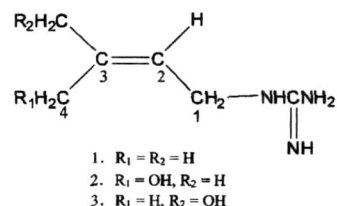


图 1 化合物 1~3 的结构

1 仪器与材料

XRC-1 型显微熔点仪,温度计未校正; Finnigan LCQ^{DECA} 型质谱仪; Perkin-Elmer 599B 型红外光谱仪 (KB r); Bruker AV-600 型核磁共振仪 (TMS 为内标); 薄层层析 (GF254) 和柱色谱硅胶 (160~200, 200~300 目) 均为青岛海洋化工厂产品; Lobar LiChroprep RP-18 (40~68 μm) 柱为 Merck 产品。

植物全草 2003 年于花期采自青海湟源,由西北高原生物研究所刘尚武研究员鉴定为薰倒牛 *B. heterostemon*, 标本保存于本实验室。

2 提取与分离

阴干的薰倒牛全草 3.5 kg, 粉碎后用 80% 乙醇热回流提取 3 次, 合并提取液后减压浓缩得浸膏

[收稿日期] 2006-12-12

[基金项目] 国家高技术研究发展 863 计划基金项目 (2003AA2Z3222)

[通讯作者] * 张晓峰, Tel: 13997131554, E-mail: www.tony505@yahoo.com.cn

200 g, 浸膏分散于蒸馏水后过滤, 滤液分别用氯仿和正丁醇萃取。氯仿萃取部分 100 g 上硅胶柱色谱, 以氯仿 醋酸乙酯 (20:1~1:2) 洗脱, 合并 R_f 值相同部分得到 A~G 部分, F 部分再行硅胶柱色谱分离并用反相 RP-18 柱色谱纯化, 重结晶后得化合物 1 (800 mg); 正丁醇萃取部分 80 g 以氯仿-甲醇 (20:1~1:1) 洗脱, 合并 R_f 值相同部分得到 A~D 部分, B 部分用 RP-18 色谱柱分离 (甲醇-水, 6:4~8:2), 经重结晶后分别得到化合物 2 (50 mg) 和 3 (80 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1 无色棱柱状结晶, mp 104~105, 碘化铯钾反应和坂口反应^[5]呈阳性。ESI-MS m/z : 128 [M+H]⁺。IR (KBr) cm^{-1} : 3357 (-NH₂), 3178 (-NH-), 1680 (C=CH), 1645 (C=N)。¹H-NMR [DMSO-*d*₆]: 7.50 (1H, t, *J* = 5.2 Hz, -NH-), 5.35 (1H, br t, *J* = 6.5 Hz, H-2), 3.92 (2H, br t, *J* = 6.0 Hz, H-1), 1.75 (3H, s, H-4), 1.70 (3H, s, 3-Me)。¹³C-NMR [DMSO-*d*₆]: 158.6 (C=N), 139.2 (C-3), 119.0 (C-2), 40.4 (C-1), 25.6 (C-4), 17.9 (3-Me)。¹H-NMR 谱中 2 个单峰的甲基信号 (1.75, 1.70), 1 个烯质子信号 (5.35, br t, *J* = 6.5 Hz) 以及 1 个相对低场的亚甲基信号 (3.92, br t, *J* = 6.0 Hz) 表明 1 个异戊烯基同一电负性基团相连。¹³C-NMR 谱中显示两个甲基信号 (25.6, 17.9), 1 个双键信号 (139.2, 119.0), 1 个 C=N 信号 (158.6) 及 1 个亚甲基信号 (40.4)。综合以上波谱数据确定化合物 1 为 3-甲基-2-丁烯基胍, 即山羊豆碱 (galegine)。

化合物 2 无色针晶, mp 118~120, 碘化铯钾反应和坂口反应呈阳性。ESI-MS m/z : 144 [M+H]⁺。¹H-NMR [DMSO-*d*₆]: 7.76 (1H, t, *J* = 5.2 Hz, -NH-), 5.19 (1H, br t, *J* = 6.7 Hz, H-2), 4.95 (1H, br t, *J* = 5.4 Hz, 4-OH), 3.95 (2H, br d, *J* = 5.4 Hz, H-4), 3.92 (2H, br t, *J* = 6.3 Hz, H-1), 1.71 (3H, s, 3-Me)。¹³C-NMR [DMSO-*d*₆]: 157.4 (C=N), 140.3 (C-3), 120.9 (C-2), 60.2 (C-4), 38.6 (C-1), 21.7 (3-Me)。化合物 2 与 1 相比, ¹H-NMR 谱中少了 1 个甲基信号而多了 1 个相对低场的亚甲基信号 (3.95, br d, *J* = 5.4 Hz) 和 1 个羟基质子信号 (4.95, br t, *J* = 5.4 Hz), 这表明其异戊烯基甲基上的一个氢被羟基取代了, 与化合物 3 比较, 应为顺

式取代。综合以上波谱数据, 确定化合物 2 为顺式-4-羟基-3-甲基-2-丁烯基胍, 即顺式-4-羟基山羊豆碱 (*cis*-4-hydroxygalegine)。

化合物 3 无色针晶, mp 118~120, 碘化铯钾反应和坂口反应呈阳性。ESI-MS m/z : 144 [M+H]⁺。¹H-NMR [DMSO-*d*₆]: 7.76 (1H, t, *J* = 5.2 Hz, -NH-), 5.19 (1H, br t, *J* = 6.7 Hz, H-2), 4.95 (1H, br t, *J* = 5.4 Hz, 4-OH), 3.95 (2H, br d, *J* = 5.4 Hz, H-4), 3.92 (2H, br t, *J* = 6.3 Hz, H-1), 1.71 (3H, s, 3-Me)。¹³C-NMR [DMSO-*d*₆]: 157.4 (C=N), 140.3 (C-3), 120.9 (C-2), 60.2 (C-4), 38.6 (C-1), 14.1 (3-Me)。化合物 3 和 2 具有相同的熔点和分子离子峰以及相似的 ¹H-NMR, 而在 ¹³C-NMR 中, 化合物 2 中未被羟基取代的甲基由于与 H 位于双键的同侧而处于较低场 (21.7); 而化合物 3 中该甲基则因为与亚甲基处于双键的两侧而位于较高场 (14.1)。综合以上波谱数据, 并由 X-ray 衍射推断化合物 3 为反式-4-羟基-3-甲基-2-丁烯基胍, 即反式-4-羟基山羊豆碱 (*trans*-4-hydroxygalegine) (图 2)。

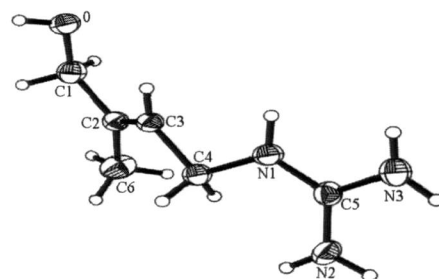


图 2 化合物 3 的单晶结构图

【参考文献】

- [1] 青海省药检所, 青海省藏药研究所. 中国藏药 [M]. 第 1 卷. 上海: 上海科学技术出版社, 1996: 365.
- [2] 张晓峰, 胡柏林, 周炳南. 藏药熏倒牛活性成分的研究 [J]. 药学学报, 1995, 30(3): 211.
- [3] Meng J C, Lu H, Li H, et al. A new antibacterial sesquiterpene glycoside and other bioactive compounds from *Biebersteinia herostanon* [J]. Spectroscopy Lett, 1999, 32(6): 1005.
- [4] Desvages G, Okmucki M. Research of guanidine derivative from *Galega officinalis* L: galegine and hydroxygalegine [J]. Bull. sci. chim, 1969: 3229.
- [5] 蔡武城. 生物物质常用化学分析法 [M]. 北京: 科学出版社, 1982: 48.

Studies on chemical constituents from bark of *Biebersteinia heterostemon*

WU Hai-feng^{1,3}, ZHANG Xiao-feng¹, DENG Ye^{2,3}, PAN Li^{2,3}, DING Li-sheng²

(1. The Northwest Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810007, China;

2. Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;

3. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

[Abstract] Objective: To study the chemical constituents of the whole plant *Biebersteinia heterostemon* (Geraniaceae). **Method:** The ethanol extract of the whole plants was separated by various chromatographic methods and the compounds from the extract were identified by spectroscopic evidence including MS, IR, NMR and X-ray crystallographic analysis. **Result:** Three isoprenyl guanidine derivatives were isolated from the whole plant of *Biebersteinia heterostemon* and identified as galegine (1), *cis*-4-hydroxygalegine (2) and *trans*-4-hydroxygalegine (3). **Conclusion:** The three compounds were isolated from this plant for the first time.

[Key words] Tibetan medicine; *Biebersteinia heterostemon*; chemical constituent

[责任编辑 牛泽宇]

乌头碱水解转化规律的研究

黄勤安¹, 张聿梅², 何轶², 鲁静², 林瑞超²

(1. 皖南医学院, 安徽 芜湖 241000;

2. 中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

[摘要] 目的:了解乌头碱的水解转化规律。方法:将乌头碱单体置纯水中,密封加热 8, 12, 16, 20, 24 h, 水解液碱化萃取, 采用 HPLC-MS 分析主要水解产物; 进一步采用中性氧化铝柱色谱分离, 得到主要水解产物, 并鉴定结构。结果:经 HPLC-MS 分析, 鉴定主要水解成分峰为苯甲酰乌头原碱和乌头原碱。水解 20 h, 苯甲酰乌头原碱的转化率最高。结论:双酯型的乌头碱可水解转化为单酯型乌头碱和乌头原碱; 在控制条件下, 苯甲酰乌头原碱为主要水解产物。

[关键词] 乌头碱; 苯甲酰乌头原碱; 乌头原碱; 水解转化

[中图分类号] R 284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5302(2007)20-2143-03

川乌为常用中药, 具有回阳救逆, 温中补肾, 散寒止痛等功效。生川乌主要含双酯型生物碱, 包括乌头碱、次乌头碱和新乌头碱等。双酯型生物碱对心脏有致颤作用, 可引起心室纤颤, 有降压作用, 能扩张血管, 并对垂体-肾上腺皮质系统具有兴奋作用。对神经系统则有麻醉、镇痛、抑制呼吸中枢和致皮肤黏膜麻痹等作用, 毒性明显, 治疗剂量与中毒剂量接近^[1], 安全范围小, 传统上需经炮制后使用。

经炮制后, 双酯型生物碱可转化为单酯型生物碱, 毒性降低。川乌炮制的原理主要是通过加水 and 加热处理, 使双酯型乌头碱 C8 位上的乙酰基水解, 失去一分子乙酰基, 得到相应的单酯型苯甲酰乌头原碱类, 其毒性为双酯型乌头碱的 1/50 ~ 1/500; C14 位上的苯甲酰基再进一步水解, 失去 1 分子苯甲酸, 得到亲水性氨基醇类乌头原碱, 其毒性仅为双酯型乌头碱的 1/2 000 ~ 1/4 000。炮制过程中由双酯型生物碱转变为单酯型生物碱的转化规律尚不明确。实验模拟制川乌的炮制方法^[2], 以乌头碱为例, 在水溶液中加热处理, 分别考察不同的加热时间对乌头碱水

[收稿日期] 2006-05-31

[通讯作者] *黄勤安, Tel: 13955300221, E-mail: hqaa128@so-

hu.com