

## 刻叶紫堇的生物碱成分分析

张颖<sup>a,b</sup>, 秦民坚<sup>a,b,①</sup>, 谢国勇<sup>a</sup>

(中国药科大学 a. 中药资源学研究室; b. 现代中药教育部重点实验室, 江苏南京 210038)

**Analysis of alkaloid compositions from *Corydalis incisa*** ZHANG Ying<sup>a,b</sup>, QIN Min-jian<sup>a,b,①</sup>, XIE Guo-yong<sup>a</sup> (China Pharmaceutical University a. Department of Resources Science of Traditional Chinese Medicines; b. Key Laboratory of Modern Traditional Chinese Medicines of Ministry of Education, Nanjing 210038, China), *J. Plant Resour. & Environ.* 2008, 17(4): 67-69

**Abstract:** Thirteen alkaloid compounds isolated from whole plant of *Corydalis incisa* (Thunb.) Pers. were identified. These compounds are (+)-14-epicorynoline (I), *N-trans*-feruloyltyramine (II), corynoline (III), acetylcorynoline (IV), corynoxine (V), protopine (VI), corycavine (VII), (+)-corytuberine (VIII), corydamine (IX), corysamine (X), coptisine (XI), dehydrocheilanthifoline (XII) and 12-hydroxycorynoline (XIII). Compound II, VIII and XII are obtained from *C. incisa* for the first time.

**关键词:** 刻叶紫堇; 生物碱; 化学成分; 结构鉴定

**Key words:** *Corydalis incisa* (Thunb.) Pers.; alkaloid; chemical constituent; structural identification

**中图分类号:** R284.1; S567.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-0978(2008)04-0067-03

刻叶紫堇 [*Corydalis incisa* (Thunb.) Pers.] 为罂粟科 (Papaveraceae) 紫堇属 (*Corydalis* DC.) 植物, 在中国分布广泛, 自然资源丰富。刻叶紫堇全草均可入药, 具有清热解毒和杀虫的功效, 民间用于治疗疮疡肿毒和蛇咬伤。20 世纪 70 年代, 日本学者对该植物的化学成分进行了研究<sup>[1]</sup>, 从中得到紫堇灵 (corynoline) 和黄连碱 (coptisine) 等异喹啉类生物碱。近年来的研究表明<sup>[2]</sup>, 紫堇属的多种植物具有抑制胆碱酯酶活性的作用, 可以改善记忆, 其中的生物碱类成分具有消炎、镇痛及抗癌等多种药理作用。为充分开发利用刻叶紫堇这一药用植物资源, 作者提取分离了其全草中的生物碱成分并进行了结构鉴定。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

刻叶紫堇带根全草于 2007 年 4 月采自江苏南京, 于通风处阴干、备用。原植物由中国药科大学秦民坚教授鉴定。

实验用仪器有 X-4 型显微熔点测定仪 (温度未校正)、Bruker ACF-500 核磁共振仪和 Agilent 1100 MSD Trap 电喷雾质谱仪。薄层色谱和柱层析色谱用硅胶均为青岛海洋化工厂生产, 实验所用试剂均为分析纯。

#### 1.2 提取与分离方法

取刻叶紫堇带根全草 3 kg, 粉碎后用体积分数 90% 的乙醇加热回流提取 3 次, 减压浓缩, 浸膏用体积分数 2% 的盐酸溶解, 再用石油醚萃取 3 次。将石油醚部分回收溶剂后得石油醚部分浸膏 2.5 g; 萃取后的溶液用氨水调节至 pH 10, 用氯仿反复萃取, 合并萃取液浓缩后得到氯仿部分浸膏

11.0 g; 萃取后的溶液用体积分数 2% 的盐酸调节至 pH 7, 用正丁醇萃取, 减压回收溶剂, 得正丁醇部分浸膏 10.0 g。

氯仿部分浸膏用硅胶柱层析分离, 依次用石油醚-氯仿 (体积比 100:1 至 1:1)、氯仿和氯仿-甲醇 (体积比 100:1 至 1:1) 进行梯度洗脱, 得到 7 个流份 A~G。流份 A [V(石油醚): V(氯仿) = 1:1 洗脱部分] 经硅胶柱层析和石油醚-丙酮 (体积比 100:1 至 1:1) 梯度洗脱, 得化合物 I (30 mg)、III (15 mg) 和 IV (25 mg)。流份 B [V(石油醚): V(氯仿) = 1:1 和氯仿洗脱部分] 经硅胶柱层析和石油醚-丙酮 (体积比 100:1 至 1:1) 梯度洗脱, 得化合物 II (6 mg)、V (22 mg)、VI (27 mg) 和 VII (15 mg)。流份 C (氯仿-甲醇体积比 100:1 至 50:1 洗脱部分) 经硅胶柱层析和石油醚-丙酮 (体积比 100:1 至 1:1) 梯度洗脱, 得化合物 VIII (10 mg) 和 IX (6 mg)。流份 D [V(氯仿): V(甲醇) = 30:1 洗脱部分] 经硅胶柱层析和氯仿-甲醇 (体积比 100:1 至 1:1) 梯度洗脱, 得化合物 X (40 mg)。流份 E [V(氯仿): V(甲醇) = 30:1 洗脱部分] 经硅胶柱层析和氯仿-甲醇 (体积比 100:1 至 1:1) 梯度洗脱, 得化合物 XI (30 mg)。

正丁醇部分浸膏经硅胶柱层析和氯仿-甲醇 (体积比 100:1 至 1:1) 梯度洗脱得到 4 个流份 A~D。流份 C (氯仿-甲醇体积比 10:1 至 5:1 洗脱部分) 经硅胶柱层析和氯仿-丙酮 (体积比 100:1 至 1:1) 梯度洗脱, 得化合物 XII (12 mg)。

石油醚部分浸膏经硅胶柱层析和石油醚-乙酸乙酯 (体

收稿日期: 2008-06-12

作者简介: 张颖 (1981-), 女, 辽宁锦州人, 硕士研究生, 主要从事中药资源学方面的研究。

① 通讯作者 E-mail: minjianqin@sina.com

积比 100:1 至比 1:1) 梯度洗脱得到 5 个流份 A~E。流份 D [V(石油醚):V(乙酸乙酯) = 3:1 洗脱部分] 经硅胶柱层析和石油醚-丙酮(体积比 100:1 至 1:1) 梯度洗脱, 得化合物 XIII (5 mg)。

### 1.3 结构鉴定

采用 MS 及 NMR 等方法鉴定化合物 I~XIII 的结构。

## 2 结果

化合物 I: 无色立方形结晶, 分子式  $C_{21}H_{21}O_5N$ 。ESI-MS  $m/z$ : 368 [M + H]<sup>+</sup>, 改良碘化铯钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 5.96 (2H, s) 和 6.01 (2H, s) 为 2 个亚甲二氧基特征信号, 7.22 (1H, s) 和 6.65 (1H, s) 为 2 个对位的芳香质子, 6.80 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz) 和 6.91 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz) 是 1 对邻位芳氢, 2.52 (3H, s) 为 N-CH<sub>3</sub> 的质子信号, 4.02 和 4.29 (2H, ABq,  $J = 17.0$  Hz) 为 6 位的 2 个偕质子, 1.14 (3H, s) 归属为 13-CH<sub>3</sub>, 4.55 (1H, s) 归属为 14-H。以上数据与文献<sup>[3]</sup>的报道一致, 故确定该化合物为 (+)-14-表紫堇灵 [(+)-14-epicorynoline]。

化合物 II: 白色粉末, 分子式  $C_{18}H_{19}O_4N$ 。ESI-MS  $m/z$ : 314 [M + H]<sup>+</sup>, 365 nm 紫外灯下显蓝色荧光, 改良碘化铯钾试剂显色反应呈阴性。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 3.88 (3H, s) 为甲氧基质子信号, 6.48 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz) 和 7.43 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz) 为 1 对反式偶合的烯氢质子, 6.82 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz)、7.02 (1H, dd,  $J = 8.1$  Hz, 1.5 Hz) 和 7.15 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz) 构成 1 个 ABX 的偶合系统, 是苯环上的 2、5、6 位质子; 2.75 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz) 和 3.48 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz) 为 2 个相连的亚甲基质子, 6.72 (2H, dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.1 Hz) 和 7.06 (2H, dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.1 Hz) 构成 1 个 AA'BB' 的偶合系统, 归属为苯环上的 2, 6-H 和 3, 5-H, 由此可知, 该化合物分子中有 2 个被取代的苯环和 1 个烯键。以上数据与文献<sup>[4-5]</sup>报道的一致, 故确定该化合物为 *N*-反式-阿魏酰酪胺 (*N-trans-feruloyltyramine*)。

化合物 III: 无色立方形结晶, 分子式  $C_{21}H_{21}O_5N$ , mp: 218 °C ~ 219 °C。ESI-MS  $m/z$ : 368 [M + H]<sup>+</sup>, 改良碘化铯钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 5.98 (4H, m) 为 2 个亚甲二氧基特征信号, 6.65 (2H, s) 为 2 个对位的芳香质子, 6.79 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz) 和 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz) 是 1 对邻位芳氢, 2.22 (3H, s) 为 N-CH<sub>3</sub> 的质子信号, 3.46 和 4.05 (2H, ABq,  $J = 15.4$  Hz) 为 6 位的 2 个偕质子, 1.15 (3H, s) 归属为 13-CH<sub>3</sub>, 3.97 (1H, s) 归属为 11-H。以上数据与文献<sup>[3,6]</sup>报道的一致, 故确定该化合物为紫堇灵 (corynoline)。

化合物 IV: 无色粒状结晶, 分子式  $C_{23}H_{23}O_6N$ , mp: 157 °C ~ 158 °C。ESI-MS  $m/z$ : 409 [M]<sup>+</sup>, 改良碘化铯钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 5.92 (4H,

m) 为 2 个亚甲二氧基特征信号, 6.70 (1H, d,  $J = 8$  Hz) 和 6.79 (1H, d,  $J = 8$  Hz) 是 1 对邻位芳氢, 6.60 (1H, s) 和 7.24 (1H, s) 是 2 个对位芳氢, 2.50 (3H, s) 为 N-CH<sub>3</sub> 质子信号, 3.96 和 4.26 (2H, ABq,  $J = 15.4$  Hz) 为 6 位的 2 个偕质子, 1.17 (3H, s) 归属为 13-CH<sub>3</sub>, 1.78 (3H, s) 为与羰基相连的甲基质子信号, 4.51 (1H, s) 归属为 11-H。以上数据与文献<sup>[7]</sup>报道的一致, 故确定该化合物为乙酰紫堇灵 (acetylcorynoline)。

化合物 V: 淡黄色粉末, 分子式  $C_{21}H_{19}O_5N$ , mp: 157 °C ~ 159 °C。ESI-MS  $m/z$ : 366 [M + H]<sup>+</sup>, 改良碘化铯钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 5.92 (2H, s) 和 5.99 (2H, s) 为 2 个亚甲二氧基特征信号, 6.82 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz) 和 6.79 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz) 是 1 对邻位芳氢, 6.69 (1H, s) 和 6.61 (1H, s) 是 2 个对位芳氢, 5.29 (1H, s) 为 6 位与氧相连的氢信号, 3.64 (1H, m) 为 11-H, 3.12 (1H, d,  $J = 18$  Hz) 和 3.95 (1H, dd,  $J = 18$  Hz, 3.2 Hz) 分别为 12-H<sub>a</sub> 和 12-H<sub>b</sub>, 2.15 (3H, s) 为 N-CH<sub>3</sub> 的质子信号, 1.26 (3H, s) 归属为 13-CH<sub>3</sub>。以上数据与文献<sup>[8]</sup>报道的一致, 故确定该化合物为紫堇洛星碱 (corynoloxine)。

化合物 VI: 白色球状粉末, 分子式  $C_{20}H_{19}O_5N$ , mp: 204 °C ~ 206 °C。ESI-MS  $m/z$ : 354 [M + H]<sup>+</sup>, 改良碘化铯钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 5.92 (2H, s) 和 5.95 (2H, s) 为 2 个亚甲二氧基特征信号, 6.64 (1H, s) 和 6.90 (1H, s) 是 2 个对位芳氢, 6.66 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz) 和 6.68 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz) 是 1 对邻位芳氢, 3.59 (4H, s) 和 1.94 (3H, s) 推测该化合物为原阿片碱型的生物碱, 归属为 8-H、13-H 和 N-CH<sub>3</sub>。以上数据与文献<sup>[9]</sup>报道的基本一致, 故确定该化合物为普洛托品 (protopine)。

化合物 VII: 无色针晶, 分子式  $C_{21}H_{21}O_5N$ , mp: 221 °C ~ 222 °C。ESI-MS  $m/z$ : 368 [M + H]<sup>+</sup>, 改良碘化铯钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 5.96 (2H, s) 和 6.02 (2H, s) 为 2 个亚甲二氧基特征信号, 6.73 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz) 和 6.82 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz) 是 1 对邻位芳氢, 6.77 (1H, s) 和 6.87 (1H, s) 是 2 个对位芳氢, 4.38 (1H, q) 为与甲基相连的氢信号, 2.28 ~ 3.47 (4H, m) 是 2 个相连的亚甲基氢信号, 1.76 (3H, s) 是 N-CH<sub>3</sub>。以上数据与文献<sup>[10]</sup>报道的一致, 故确定该化合物为紫堇文碱 (corycavine)。

化合物 VIII: 白色絮状结晶, 分子式  $C_{19}H_{21}O_4N$ 。ESI-MS  $m/z$ : 328 [M + H]<sup>+</sup>, 365 nm 紫外灯下显紫色荧光, 改良碘化铯钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 3.77 (6H, s) 是 2 个甲氧基上的质子信号, 3.03 (3H, d,  $J = 4.0$  Hz) 为 N-CH<sub>3</sub> 质子信号, 6.60 (1H, s) 为 H-1, 6.73 ~ 6.76 (2H, d,  $J = 10.8$  Hz) 为 H-8 和 H-9, 2.05 ~ 3.15 (6H, m) 为 H-4、H-5 和 H-7。以上数据与文献<sup>[11]</sup>报道的一致, 故确定该化合物为紫堇球茎碱 [(+)-corytuberine]。

化合物 IX: 黄色粉末, 分子式  $C_{20}H_{18}O_4N$ 。ESI-MS  $m/z$ :

350[M]<sup>+</sup>,改良碘化铊钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300 MHz)δ:6.02(2H,s)和6.26(2H,s)为2个亚甲二氧基特征信号,2.47(3H,s)为N-CH<sub>3</sub>质子信号,9.35(1H,s)和7.69(1H,s)为1-H和4-H,2.90(2H,t,J=7.0 Hz)为7'-H的信号,3.12(2H,t,J=7.0 Hz)为8'-H信号,6.93(1H,s)和6.86(1H,s)为2'-H和5'-H的信号,7.43(2H,s)为5-H和6-H的信号。以上数据与文献<sup>[12]</sup>报道的一致,故确定该化合物为刻叶紫堇胺(corydamine)。

化合物X:黄色针晶,分子式C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N。ESI-MS m/z:334[M]<sup>+</sup>,365 nm紫外灯下显黄绿色荧光,改良碘化铊钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD,300 MHz)δ:6.12(2H,s)和6.48(2H,s)为2个亚甲二氧基特征信号,7.03(1H,s)和7.33(1H,s)为2个对位芳氢,7.90(1H,d,J=6.9 Hz)和8.00(1H,d,J=6.9 Hz)为2个邻位芳氢,9.71(1H,s)是小檗碱型生物碱8-H氢的特征信号,3.16(2H,t,J=6.0 Hz)和4.77(2H,t,J=6.0 Hz)可归属为5-H和6-H,2.98(3H,s)为甲基氢信号,归属为13-CH<sub>3</sub>。以上数据与文献<sup>[13]</sup>报道的一致,故确定该化合物为紫堇萨明(corysamine)。

化合物XI:黄色针晶,分子式C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N,mp:218℃~219℃。ESI-MS m/z:320[M]<sup>+</sup>,365 nm紫外灯下显黄色荧光,改良碘化铊钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD,300 MHz)δ:8.74(1H,s)和9.73(1H,s)为小檗碱型生物碱的特征信号,归属为13-H和8-H,6.11(2H,s)和6.47(2H,s)为2个亚甲二氧基特征信号,6.96(1H,s)和7.66(1H,s)归属为4-H和1-H,7.87~7.90(2H,m)归属为11-H和12-H,3.26(2H,t,J=6.0 Hz)和4.89(2H,t,J=6.0 Hz)分别为5-H和6-H的信号。以上数据与文献<sup>[14]</sup>报道的一致,故确定该化合物为黄连碱(coptisine)。

化合物XII:棕红色针晶,分子式C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N。ESI-MS m/z:322[M]<sup>+</sup>,365 nm紫外灯下显橙黄色荧光,改良碘化铊钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD,300 MHz)δ:8.68(1H,s)和9.70(1H,s)为小檗碱型生物碱的特征信号,归属为13-H和8-H,6.46(2H,s)为亚甲二氧基2个质子信号,7.02(1H,s)和7.55(1H,s)归属为4-H和1-H,3.26(2H,t,J=6.4 Hz)和4.87(2H,t,J=6.4 Hz)是2个相互耦合的亚甲基质子,归属为5-H和6-H,3.97(3H,s)为甲氧基质子信号。以上数据与文献<sup>[14]</sup>报道的一致,故确定该化合物为去氢碎叶紫堇碱(dehydrocheilanthalifoline)。

化合物XIII:无色棱状晶体,分子式C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N。ESI-MS m/z:383[M]<sup>+</sup>,改良碘化铊钾试剂显色反应呈阳性。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300 MHz)δ:5.98(2H,s)和6.00(2H,s)为2个亚甲二氧基特征信号,2.24(3H,s)为N-CH<sub>3</sub>质子信号,1.27(3H,s)归属为13-CH<sub>3</sub>质子信号,3.48和4.07(2H,ABq,J=15.0 Hz)为6位的2个偕质子,3.92(1H,m)和4.34(1H,m)分别为11-H和12-H的信号,6.98(1H,s)和

6.80(1H,s)为2个对位的芳香质子,6.86(1H,d,J=10.0 Hz)和6.90(1H,d,J=10.0 Hz)是1对邻位芳氢。以上数据与文献<sup>[1]</sup>报道的一致,故确定该化合物为12-羟基紫堇灵(12-hydroxycorynoline)。

从刻叶紫堇带根全草中分离得到13个化合物,经鉴定均为生物碱类化合物,其中化合物II、VIII和XII为首次从刻叶紫堇中分离得到的成分。结合先进的化学与药理研究手段寻找刻叶紫堇中的药用有效成分,对于充分利用刻叶紫堇资源和开发高效低毒的新型药物具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] Nonaka G, Nishioka I. Alkaloids of *Corydalis incisa* Pers. VI. The structures of benzo [c] phenanthridine-type alkaloids, 12-hydroxycorynoline and 11-epicorynoline [J]. Chem Pharm Bull, 1975, 23(3): 521-526.
- [2] Adersen A, Gauguin B, Gudiksen L, et al. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 104(3): 418-422.
- [3] Takao N, Iwasa K, Kamigauchi M, et al. Studies on the alkaloids of papaveraceous plants XXX. Conformational analysis of some hydrobenzo [c] phenanthridine-type alkaloids [J]. Chem Pharm Bull, 1978, 26(6): 1880-1889.
- [4] Hussain S F, Gözler B, Shamma M, et al. Feruloyltyramine from *Hypecoum* [J]. Phytochemistry, 1982, 21: 2979-2980.
- [5] 郑建芳, 秦民坚, 郑昱, 等. 苦地丁生物碱的化学成分 [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(2): 112-114.
- [6] Nonaka G, Okabe H, Nishioka I, et al. Alkaloids of *Corydalis incisa* Pers. I. On the nonphenolic tertiary bases [J]. Yakugaku Zasshi, 1973, 93(1): 87-93.
- [7] Zeng W G, Liang W Z, He C H, et al. An alkaloid from *Corydalis bungeana* [J]. Phytochemistry, 1988, 27: 599-602.
- [8] Choi S U, Baek N I, Kim S H. Cytotoxic isoquinoline alkaloids from the aerial parts of *Corydalis incisa* [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(2): 151-154.
- [9] 许翔鸿, 王峥涛, 余国莫, 等. 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.
- [10] 罗士德, 吴少波. 水如意化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1982, 17(9): 699-701.
- [11] Tetsuji K, Makoto M, Masataka I. (+)-corytuberine from *Corydalis pallida* var. *tenuis* [J]. Phytochemistry, 1976, 15: 2017.
- [12] Genchiro N, Itsuo N. Alkaloids of *Corydalis incisa* Pers. III. The structures of corydamine hydrochloride and N-formyl corydamine [J]. Chem Pharm Bull, 1973, 21(7): 1410-1414.
- [13] 王恒山, 杨海荣. 迭裂黄堇生物碱的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1997, 9(1): 37-39.
- [14] 刘川, 赵守训. 江苏元胡块茎中化学成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 1989, 20(5): 261-265.