

露糖含量存在一定的差异,其中富阳和建德的含量明显高于药典标准,可见这2个产地铁皮石斛的整体质量水平较高。在检查项上,甘露糖含量与甘露糖和葡萄糖比值不存在规律性,由数据可见,建德产地与萧山产地面积比值相当,表明建德铁皮石斛具有一定的质量优势,为浙江省铁皮石斛的最适产地。各产地存在差异可能是地理位置、气候条件、栽培技术等多因素综合作用的结果,具体影响程度还有待进一步研究。

## REFERENCES

- [1] LI H Y, LIU G M, YANG Z J, et al. Research and development review and prospects of *Dendrobium officinale* [J]. *J Anhui Agri(安徽农业科学)*, 2014, 42(34): 12173-12176.

- [2] HUA Y F. Study on *Dendrobium officinale* polysaccharide [D]. Zhejiang University, 2005.
- [3] LI Y. Studies on the chemical constituents of *Dendrobium candidum* [D]. Peking Union Medical College, 2009.
- [4] ZHANG L L, BAI Y L, SU S L, et al. Optimization of chromatographic conditions in the determination method of Mori Folium in Chinese Pharmacopoeia [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2014, 34(4): 717-722.
- [5] YANG D Z, XU W S, ZHANG L, et al. Optimization of HPLC method of roxithromycin in Chinese Pharmacopoeia [J]. *China Pharm(中国药房)*, 2011, 22(17): 1604-1606.
- [6] DAI Y P. Research on good agricultural practices of *Dendrobium officinale* [D]. Zhejiang A&F University, 2012.
- [7] LIU W J, SUN Z R, DU Y, et al. Main chemical compositions and fingerprints of Tiejieshihu (*Dendrobium candidum*) produced from different areas [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报)*, 2013, 36(2): 117-120.

收稿日期: 2015-07-20

## 双花百合片的化学成分研究

王红敏, 郑璐, 丛海建, 房莲相, 朱华荣, 吴斌\* (扬子江药业集团上海海尼药业有限公司, 上海 201318)

**摘要:** 目的 研究双花百合片的化学成分。方法 综合采用大孔树脂、C<sub>18</sub>、Sephadex LH-20、MCI等柱色谱方法对双花百合片干膏粉进行分离纯化,通过高效液相色谱、薄层色谱和波谱数据分析进行结构鉴定。结果 从双花百合片干膏粉中分离得到8个化合物,分别鉴定为绿原酸(I)、木兰花碱(II)、非洲防己碱(III)、表小檗碱(IV)、黄连碱(V)、药根碱(VI)、小檗碱(VII)及巴马汀(VIII),并确认归属到各药材。结论 化合物I来源于药材金银花,II~VIII来源于药材黄连。

**关键词:** 双花百合片; 化学成分研究; 绿原酸; 小檗碱

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)05-0572-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.012

### Chemical Constituents from Shuanghua Baihe Tablets

WANG Hongmin, ZHENG Lu, CONG Haijian, FANG Lianxiang, ZHU Huarong, WU Bin\* (*Shanghai Haini Pharmaceutical Co., Ltd., Yangtze River Pharmaceutical Group, Shanghai 201318, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the chemical constituents from Shuanghua Baihe tablets. **METHODS** The compounds were isolated and purified by the methods of macroporous resin, C<sub>18</sub>, Sephadex LH-20, MCI column chromatography, and the structures were elucidated by the means of HPLC, TLC and spectral analysis, and physiochemical properties. **RESULTS** Eight compounds were isolated and identified as chlorogenic acid (I), magnoflorine (II), columbamine (III), epiberberine (IV), coptisine (V), jatrorrhizine (VI), berberine (VII), and palmatine (VIII). All the isolates were assigned to herbs. **CONCLUSION** Compound I belongs to *Lonicera Japonica Flos*, and compounds II-VIII belong to *Coptis Rhizoma*.

**KEY WORDS:** Shuanghua Baihe tablets; chemical study; chlorogenic acid; berberine

双花百合片是由黄连(*Coptis Rhizoma*)、苦地丁(*Corydalis bungeanae Herba*)、板蓝根(*Isatis Radix*)、紫草(*Arnebiae Radix*)、金银花(*Lonicera*

*Japonicae Flos*)、淡竹叶(*Lophatheri Herba*)、蛇胆、生地黄(*Rehmanniae Radix*)、百合(*Lilii Bulbus*)、细辛(*Asari Radix et Rhizoma*)10味药组成的中成

作者简介: 王红敏, 女, 博士 Tel: (021)68128999-1285  
Tel: (021)68128999-5509 E-mail: wubin1031@hotmail.com

E-mail: wanghongminn@126.com \*通信作者: 吴斌, 男, 博士, 副研究员

药制剂,具有清热泻火、解毒凉血之功效,用于轻型复发性口腔溃疡、心脾积热证,在临床上已有数十年应用历史,疗效确切<sup>[1]</sup>。本方以黄连为君药,苦地丁、板蓝根、紫草为臣药,金银花、淡竹叶、蛇胆、生地黄、百合为佐药,细辛既为佐药又是使药,全方配伍,共收清热泻火、凉血敛疮之功<sup>[1]</sup>。

方剂通过其所含的化学成分发挥治疗作用,方剂化学成分的阐明是了解方剂作用的物质基础、研究方剂配伍作用机制的前提和基础<sup>[2-3]</sup>。为了明确双花百合片的物质基础,本课题组先前借助 HPLC-Q-TOF-MS/MS 对双花百合片及其体内代谢产物进行了较为系统的化学成分分析,共鉴定出化合物 32 个,主要为生物碱及多酚类成分<sup>[4]</sup>。本实验综合采用大孔树脂、C<sub>18</sub>、Sephadex LH-20、MCI 等柱色谱方法对双花百合片进行了化学成分研究,从中共分离得到 8 个化合物,借助高效液相色谱、薄层色谱和波谱分析,分别鉴定为绿原酸(I)、木兰花碱(II)、非洲防己碱(III)、表小檗碱(IV)、黄连碱(V)、药根碱(VI)、小檗碱(VII)及巴马汀(VIII)(图 1)。其中化合物 I 来源于药材金银花,化合物 II~VIII 来源于药材黄连。

## 1 仪器与材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),色谱柱为 Agilent Extend C<sub>18</sub> 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); Bruker DPX-400 核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司); Milli-Q Advantage A10 超纯水系统(美国 Millipore 公司)。

大孔树脂 D101(上海润捷化学试剂有限公司); C<sub>18</sub> 填料(10 μm, 日本 YMC 公司); Sephadex LH-20(日本三菱公司); MCI(日本三菱公司); 硅胶 G254 板(青岛海洋化工厂分厂); SPE C<sub>18</sub> 柱(美国 Agilent 公司); 甲醇(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 甲醇(色谱纯, 美国 Merck 公司); 磷酸(色谱纯, 国药集团化学试剂有限公司); 黄连、苦地丁、板蓝根、紫草、金银花、淡竹叶、蛇胆、生地黄、百合、细辛 10 味药材由扬子江药业集团上海海尼药业有限公司提供,经中国食品药品检定研究院中药民族药检定所郑健研究员鉴定,标本保存于上海海尼药业研究室; 双花百合片干膏粉(扬子江药业集团有限公司,批号: 201505261); 对照品绿原酸(批号: ZL20131008LYS)、非洲防己碱(批号: ZL20130912FJJ)、盐酸小檗碱(批号:

ZL20130522XBJ)、盐酸巴马汀(批号: ZL20130815BMT)均购自南京泽朗生物科技有限公司,纯度均≥98%。

## 2 方法与结果

### 2.1 分离

取双花百合片干膏粉 100 g,用大孔树脂 D101 色谱分离,依次经 10%, 30%, 50%, 70%, 90%, 100%乙醇梯度洗脱,得到 10 个组分 Fr.1~Fr.10。组分 Fr.2(30.5 g)经 C<sub>18</sub> 色谱分离,依次用 10%, 20%, 30% 甲醇梯度洗脱,得 4 个亚组分(Fr.2.1~Fr.2.4)。组分 Fr.2.3(549.2 mg)反复经 LH-20 纯化,95%乙醇洗脱,得化合物 I(10.1 mg)。组分 Fr.5(4.6 g)经 C<sub>18</sub> 色谱分离,依次用 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 50% 甲醇梯度洗脱,得 10 个亚组分(Fr.5.1~Fr.5.10)。组分 Fr.5.2(340.7 mg)经 LH-20 色谱纯化,95%乙醇洗脱,得化合物 II(9.0 mg)。组分 Fr.5.4(275.8 mg)经 MCI 色谱纯化,30% 甲醇等度洗脱,得化合物 III(17.4 mg)。Fr.5.6(1.3 g)依次经 MCI 色谱和 LH-20 色谱纯化,得化合物 IV(21.4 mg)、化合物 V(24.3 mg)和化合物 VI(14.7 mg)。组分 Fr.6(6.5 g)经 C<sub>18</sub> 色谱分离,依次用 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 50% 乙醇梯度洗脱,得 8 个亚组分(Fr.6.1~Fr.6.8)。组分 Fr.6.7(2.12 g)反复经 MCI 和 C<sub>18</sub> 色谱分离,20%, 30%, 40% 甲醇梯度洗脱,得化合物 VII(45.0 mg)和化合物 VIII(25.6 mg)。

### 2.2 结构鉴定

化合物 I: 白色固体,与已知对照品绿原酸共薄层检测,3 种溶剂系统(石油醚-丙酮, 乙酸乙酯-丙酮, 二氯甲烷-甲醇)R<sub>f</sub> 值均一致,HPLC 检测与绿原酸对照品出峰时间及紫外吸收一致。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7.42(1H, d, *J*=15.9 Hz, H-7'), 7.03(1H, d, *J*=2.1 Hz, H-2'), 6.98(1H, dd, *J*=8.0, 2.1 Hz, H-6'), 6.77(1H, d, *J*=8.0 Hz, H-5'), 6.15(1H, d, *J*=15.9 Hz, H-8'), 5.08(1H, br d, *J*=5.1 Hz, H-5), 3.94(1H, br s, H-3), 3.55(1H, br d, *J*=5.1 Hz, H-4), 1.98(2H, br d, *J*=5.0 Hz, H<sub>2</sub>-2), 1.90(2H, m, H<sub>2</sub>-6)。该化合物<sup>1</sup>H-NMR 数据与文献[5]报道的绿原酸数据基本一致,故鉴定为绿原酸(chlorogenic acid, I)。

化合物 II: 黄色固体,<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 6.67(1H, d, *J*=7.3 Hz, H-9), 6.49(1H, d, *J*=7.3 Hz, H-8), 6.48(1H, s, H-3), 3.81(3H,

s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.76(3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.48(1H, m, H-6a), 3.45(1H, m, H-5α), 3.23(3H, s, N-CH<sub>3</sub>-α), 3.17(1H, m, H-4β), 3.11(1H, m, H-5β), 2.96(1H, m, H-7α), 2.79(3H, s, N-CH<sub>3</sub>-β), 2.63(m, 1H, H-4α), 2.45(t, *J*=11.6 Hz, 1H, H-7β)。<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub> 152.9(C-2), 151.6(C-10), 150.4(C-1), 149.6(C-11), 123.4(C-11a), 123.3(C-1a), 126.1(C-7a), 121.1(C-11b), 117.5(C-8), 116.1(C-3a), 110.5(C-9), 109.5(C-3), 71.0(C-6a), 62.4(C-5), 56.4(10-OCH<sub>3</sub>), 56.1(2-OCH<sub>3</sub>), 31.6(C-7), 24.7(C-4)。以上数据与文献[6]报道的木兰花碱数据基本一致, 故鉴定为木兰花碱(magnoflorine, II)。

化合物III: 黄色固体, 与已知对照品非洲防己碱共薄层检测, R<sub>f</sub>值一致, HPLC检测与非洲防己碱对照品出峰时间及紫外吸收一致。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9.70(1H, s, H-8), 8.45(1H, s, H-13), 8.11(1H, d, *J*=9.1 Hz, H-12), 7.58(1H, d, *J*=9.1 Hz, H-11), 7.52(1H, s, H-1), 6.80(1H, s, H-4), 4.96(2H, t, *J*=6.1 Hz, H-6), 3.22(2H, t, *J*=6.1 Hz, H-5), 4.08(6H, s, 9-OCH<sub>3</sub>, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.98(3H, s, 3-OCH<sub>3</sub>)。该化合物<sup>1</sup>H-NMR数据与文献[7]报道的非洲防己碱数据一致, 故鉴定为非洲防己碱(columbamine, III)。

化合物IV: 黄色固体, <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9.70(1H, s, H-8), 8.81(1H, s, H-13), 7.88(1H, d, *J*=8.0 Hz, H-11), 7.83(1H, d, *J*=8.0 Hz, H-12), 7.63(1H, s, H-1), 7.03(1H, s, H-4), 6.45(2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.88(2H, m, H-6), 3.97(3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.92(3H, s, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.26(2H, m, H-5); <sup>13</sup>C-NMR(100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub> 152.6(C-3), 149.7(C-2), 147.9(C-10), 144.5(C-9), 144.1(C-8), 137.9(C-13a), 133.3(C-12a), 128.7(C-4a), 121.8(C-12), 121.1(C-11), 121.0(C-13), 119.3(C-13b), 112.5(C-8a), 111.0(C-4), 108.5(C-1), 104.9(-OCH<sub>2</sub>O-), 56.2(C-6), 55.8(2-OCH<sub>3</sub>), 55.5(3-OCH<sub>3</sub>), 26.5(C-5)。以上数据与文献[8]报道的表小檗碱数据基本一致, 故鉴定为表小檗碱(epiberberine, IV)。

化合物V: 黄色固体, <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9.71(1H, s, H-8), 8.71(1H, s, H-13), 7.87(1H, d, *J*=8.0 Hz, H-11), 7.83(1H, d, *J*=8.0 Hz, H-12), 7.63(1H, s, H-1), 6.84(1H, s, H-4), 6.45(2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 6.09(2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.89

(2H, m, H-6), 3.23(2H, m, H-5); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub> 151.0(C-10), 148.8(C-3), 148.1(C-2), 144.6(C-8), 144.1(C-9), 137.8(C-13a), 133.2(C-12a), 130.6(C-4a), 121.9(C-12), 121.6(C-13b), 120.7(C-13), 120.7(C-11), 112.5(C-8a), 108.2(C-4), 105.3(C-1), 105.0(-OCH<sub>2</sub>O-), 102.5(-OCH<sub>2</sub>O-), 56.0(C-6), 27.0(C-5)。以上数据与文献[8]报道的黄连碱数据基本一致, 故鉴定为黄连碱(coptisine, V)。

化合物VI: 黄色固体, <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9.71(1H, s, H-8), 8.74(1H, s, H-13), 8.08(1H, d, *J*=8.0 Hz, H-11), 7.97(1H, d, *J*=8.0 Hz, H-12), 7.63(1H, s, H-1), 6.84(1H, s, H-4), 4.48(2H, m, H-6), 4.18(3H, s, 9-OCH<sub>3</sub>), 4.09(3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 4.00(3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.18(2H, m, H-5); <sup>13</sup>C-NMR(100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub> 150.6(C-9), 150.5(C-2), 148.4(C-3), 145.0(C-8), 144.5(C-10), 139.1(C-13a), 134.2(C-12a), 129.1(C-4a), 126.8(C-12), 123.1(C-11), 122.0(C-13b), 119.7(C-13), 118.2(C-8a), 114.7(C-4), 108.8(C-1), 61.3(9-OCH<sub>3</sub>), 55.7(10-OCH<sub>3</sub>), 56.4(2-OCH<sub>3</sub>), 56.2(C-6), 26.4(C-5)。以上数据与文献[8]报道的药根碱数据基本一致, 故鉴定为药根碱(jatrorrhizine, VI)。

化合物VII: 黄色固体, 与已知对照品小檗碱共薄层检测, R<sub>f</sub>值均一致, HPLC检测与小檗碱标准品出峰时间及紫外吸收一致。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9.75(1H, s, H-8), 8.69(1H, s, H-13), 8.10(1H, d, *J*=8.3 Hz, H-11), 7.98(1H, d, *J*=8.3 Hz, H-12), 7.64(1H, s, H-1), 6.94(1H, s, H-4), 6.09(2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.91(2H, t, *J*=6.4 Hz, H-6), 4.18(3H, s, 9-OCH<sub>3</sub>), 4.09(3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.24(2H, t, *J*=6.4 Hz, H-5); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub> 151.0(C-10), 150.8(C-3), 148.7(C-2), 144.6(C-9), 145.2(C-8), 138.5(C-13a), 134.0(C-12a), 130.7(C-4a), 126.8(C-11), 123.3(C-12), 122.1(C-8a), 120.7(C-13b), 120.3(C-13), 108.2(C-4), 105.3(C-1), 102.5(-OCH<sub>2</sub>O-), 61.3(9-OCH<sub>3</sub>), 56.4(10-OCH<sub>3</sub>), 56.0(C-6), 27.0(C-5)。该化合物<sup>1</sup>H-NMR和<sup>13</sup>C-NMR数据与文献[9]报道的小檗碱数据基本一致, 故鉴定为小檗碱(berberine, VII)。

化合物VIII: 黄色固体, 与已知对照品巴马汀共薄层检测, R<sub>f</sub>值一致, HPLC检测与巴马汀标准

品出峰时间及紫外吸收一致。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9.78(1H, s, H-8), 8.88(1H, s, H-13), 8.10(1H, d, *J*=8.8 Hz, H-11), 8.00(1H, d, *J*=8.8 Hz, H-12), 7.63(1H, s, H-1), 7.03(1H, s, H-4), 4.87(2H, t, *J*=6.4 Hz, H-6), 4.19(3H, s, 9-OCH<sub>3</sub>), 4.08(3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.97(3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.92(3H, s, 3-OCH<sub>3</sub>), 3.52(2H, t, *J*=6.4 Hz, H-5)。<sup>13</sup>C-NMR(100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>C</sub> 152.6(C-9), 150.7

(C-3), 149.7(C-2), 145.2(C-8), 144.5(C-10), 138.6(C-13a), 134.0(C-12a), 128.9(C-4a), 126.8(C-12), 123.3(C-11), 122.1(C-13b), 120.1(C-13), 119.3(C-8a), 111.0(C-4), 108.7(C-1), 61.3(9-OCH<sub>3</sub>), 56.4(10-OCH<sub>3</sub>), 56.1(2-OCH<sub>3</sub>), 55.8(3-OCH<sub>3</sub>), 55.4(C-6), 26.7(C-5)。该化合物<sup>1</sup>H-NMR和<sup>13</sup>C-NMR数据与文献[9]报道的巴马汀数据基本一致,故鉴定为巴马汀(palmatine, VIII)。

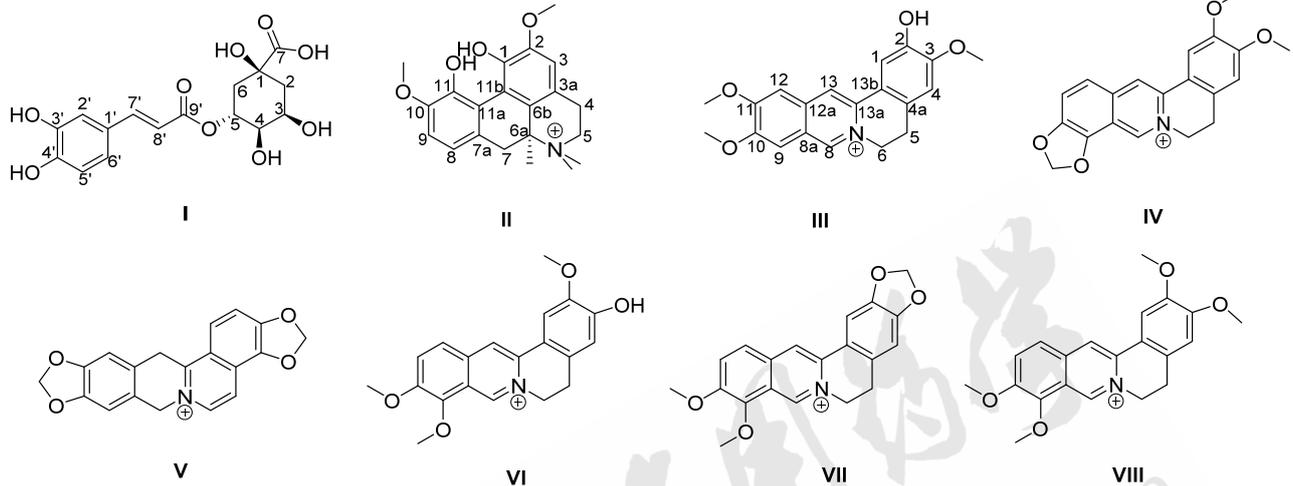


图1 化合物 I~VIII 的结构式

Fig. 1 The structures of compounds I~VIII

### 2.3 归属确认

**2.3.1 色谱条件** 色谱柱为 Agilent Extend C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 加装预制柱, 检测波长为 289 nm; 柱温为 25℃; 体积流量为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 进样量为 5 μL; 流动相为甲醇-0.015 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸盐缓冲液(加磷酸调制 pH=3), 梯度洗脱 0~12 min, 5%→10% 甲醇; 12~25 min, 10%→22% 甲醇; 25~35 min, 22%→27% 甲醇; 35~40 min, 27%→30% 甲醇; 40~60 min, 30%→35% 甲醇; 60~70 min, 35%→95% 甲醇; 70~75 min, 95% 甲醇。

**2.3.2 样品制备** ①供试品溶液的制备: 精密称取双花百合片干膏粉 20 mg, 加乙醇 2 mL, 超声溶解, 经 0.45 μm 滤膜滤过, 即得。②单味药材供试品溶液制备: 各药材打成粗粉, 分别称取黄连 0.84 g、金银花 0.50 g、淡竹叶 0.50 g、百合 0.50 g、苦地丁 0.50 g、生地黄 0.47 g、紫草 0.38 g、细辛 0.37g、板蓝根 0.36 g、蛇胆 0.08 g, 分别置于具塞锥形瓶中, 加入 50%乙醇 10 mL, 超声 30 min 后, 依次经 0.45 μm 滤膜滤过, SPE 小柱预处理后即得; 化合物 I~VIII 溶液制备: 精密称取各化合物 1 mg, 加甲醇分别制成浓度为 100 μg·L<sup>-1</sup>

的溶液。

**2.3.3 化合物归属** 通过双花百合片与各单味药材的相关性研究, 见图 2, 以及文献调研<sup>[10-11]</sup>, 确认化合物 I 来源于药材金银花, 化合物 II~VIII 来源于药材黄连。

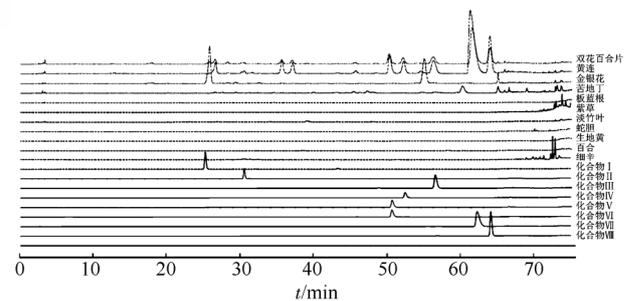


图2 双花百合片、各单味药材以及化合物 I~VIII 的 HPLC 图谱

Fig. 2 HPLC spectra of shuanghai baihe tablets, herb medicines and compounds I~VIII

### 3 结论

本研究对双花百合片的化学成分进行了系统研究, 从其干膏粉中分离得到 8 个化合物, 经波谱学测试并参照参考文献分别鉴定为绿原酸(I)、

木兰花碱(II)、非洲防己碱(III)、表小檗碱(IV)、黄连碱(V)、药根碱(VI)、小檗碱(VII)及巴马汀(VIII)。通过双花百合片与各单味药材的相关性研究以及文献调研确认化合物 I 来源于药材金银花, 化合物 II~VIII 来源于药材黄连。本研究初步明确了双花百合片的主要成分, 为双花百合片的质量控制、物质基础研究及配伍机制研究奠定了基础。

## REFERENCES

- [1] 兰金初. 双花百合片治疗复发性口腔溃疡 160 例[J]. 环球中医药, 2010, 3(1): 73.
- [2] TENG T L, XU S F, CHEN F Y, et al. Research progress in chemical constituents and pharmacological activities of Siegesbeckiae Herba [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 250-260.
- [3] HU S P, WANG Y, YU P Y, et al. Study on *in vitro* anti-inflammatory mechanism of the essential component of Huanglian Jiedu decoction [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(10): 1171-1174.
- [4] ZHENG L, CONG H J, XUE M, et al. Characterization of chemical constituents and rats metabolites of Shuanghua Baihe tablets by HPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Biomed Chromatogr,

- 2015, 29(1): 75-86.
- [5] HAN T, LI H L, ZHANG Q Y, et al. New thiazinediones and other components from *Xanthium strumarium* [J]. Chem Nat Compd, 2006, 42(5): 567-570.
- [6] CHEN J H, DU Z Z, SHEN Y M, et al. Aporphine alkaloids from *Clematis parviloba* and their antifungal activity [J]. Arch Pharmacol Res, 2009, 32(1): 3-5.
- [7] CHENG X Y, SHI Y, ZHENG S L, et al. Studies chemical constituents in the antimyocardial ischemia effective fraction of *Corydalis yanhusuo* [J]. Chin Med Mat(中药材), 2008, 31(11): 1656-1658.
- [8] JUNG H A, YOON N Y, BAE H J, et al. Inhibitory activities of the alkaloids from *Coptidis Rhizoma* against aldose reductase [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(11): 1405-1412.
- [9] MIN Y D, YANG M C, LEE K H, et al. Protoberberine alkaloids and their reversal activity of P-gp expressed multidrug resistance (MDR) from the rhizome of *Coptis japonica* Makino [J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(9): 757-761.
- [10] ZHANG B X, PENG F, LUO W Z, et al. Determination of the content of six alkaloids in *Coptidis Rhizoma* from different Areas [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(2): 128-133.
- [11] XIA Y, LI D A, PEI Z Z, et al. Review on the chemical constituents of the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. Mod Chin Med(中国现代中药), 2012, 14(4): 26-32.

收稿日期: 2015-08-18

## 含氟吗啉衍生物的设计、合成及其抗抑郁活性研究

唐小敏, 肖新荣\*, 郭倩, 田芳杰, 罗甜(南华大学, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:** 目的 合成 6 种含氟吗啉衍生物并对目标化合物进行抗抑郁活性筛选。方法 以三氟甲基苯丙酮为起始原料, 经过溴化、胺化、环合、还原、酸化反应合成 6 种新型含氟吗啉衍生物, 采用小鼠强迫游泳模型, 对目标化合物进行实验性抗抑郁药活性研究。结果 目标化合物经  $^1\text{H-NMR}$ 、IR 和 MS 分析确证。化合物 Vb 和 Ve 小鼠强迫游泳不动时间分别为  $(110.1 \pm 27.5)\text{s}$  和  $(107.1 \pm 29.4)\text{s}$ , 显著低于空白对照组  $[(150.4 \pm 38.5)\text{s}] (P < 0.05)$ 。结论 该合成路线反应条件温和、操作简便, 目标化合物 Vb 和 Ve 显示出一定的抗抑郁活性。

**关键词:** 含氟吗啉衍生物; 合成; 抗抑郁活性; 强迫游泳

中图分类号: R914; R965

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)05-0576-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.05.013

## Design, Synthesis and Antidepressant Activity of Fluorine-containing Morpholinol Derivatives

TANG Xiaomin, XIAO Xinrong\*, GUO Qian, TIAN Fangjie, LUO Tian(University of South China, Hengyang 421001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To synthesize 6 kinds of fluorine-containing morpholinol derivatives and to explore their antidepressant activity. **METHODS** The target compounds were synthesized from trifluoromethyl substituted propiophenone via bromination, amination, cyclization, reduction, acidification. The antidepressant activity of all synthesized compounds were evaluated by the forced swimming test in mice. **RESULTS** The structure of target compounds were identified by  $^1\text{H-NMR}$ , IR

基金项目: 湖南省科技计划项目(2014FJ3134)

作者简介: 唐小敏, 男, 硕士生 Tel: 15200517885

E-mail: 15200517885@163.com

\*通信作者: 肖新荣, 男, 硕士, 教授

Tel:

15173489408

E-mail: 2894587266@qq.com