

吉林乌头化学成分研究 I

冯 锋 刘静涵

(中国药科大学植物化学教研室, 南京 210009)

摘要 从毛茛科乌头属植物吉林乌头(*Aconitum kirinense* Nakai)中得到两个C₂₀二萜生物碱lepenine和kirinine A, 用化学和波谱方法鉴定了它们的结构, 其中后者为新化合物。

关键词 二萜生物碱; 吉林乌头; lepenine; kirinine A

吉林乌头(*Aconitum kirinense* Nakai)系毛茛科乌头属植物, 产于吉林省延边朝鲜族自治州, 生于杂木林内或林缘, 味苦, 具祛风散寒、除湿止痛、麻醉杀虫等功效。民间用来治疗风湿性关节炎、类风湿、神经痛、大骨节病、手足痉挛、心腹冷痛等症^[1]。其化学成分的研究尚未见报道。我们对采自吉林省延边地区的吉林乌头的化学成分进行研究, 从中分离并鉴定了8个生物碱结晶, 本文报告化合物1和2的结构。

化合物1, 无色针晶, mp 203~204℃(丙酮)。高分辨质谱给出分子式为C₂₂H₃₃NO₃(M⁺: 359.2555, calcd: 359.2460)。红外光谱ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ 3372, 1645, 900 示有羟基、末端双键等基团。质谱分子离子峰为m/z 359(M⁺, 62.9), 基峰为341([M-H₂O]⁺, 100), 另有碎片峰330([M-CH₂CH₃]⁺, 14.6)、300([M-C₃H₇O]⁺, 20.2), 这些碎片提示该分子含有N-CH₂CH₃以及C-1有-OH取代等信息^[2]。

化合物1的¹HNMR谱显示C₂₀二萜生物碱的特征: 一个角甲基: δ 0.70(3H, s, 18-CH₃); 一个氮乙基: δ 1.05(3H, t, J=7.0 Hz, N-CH₂-CH₃)、2.30~2.50(2H, m, N-CH₂); 一个末端双键: δ 5.28(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 17-Ha)、5.08(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 17-Hb)。

重水交换后, 化合物1的¹HNMR谱中有

δ 2.50(1H, br. s)、2.32(1H, br. s)、2.08(1H, d, J=7.7 Hz, 15-OH)三个质子的信号消失, 说明化合物1的分子中含有3个-OH。

化合物1的全乙酰化产物的质谱给出分子离子峰为m/z 485(M⁺, 6.6), 碎片峰426([M-CH₃COO]⁺, 68.3), 基峰为43([CH₃CO]⁺, 100), 进一步证实分子中存在三个羟基。

化合物1的碳谱中季碳的化学位移δ 33.7, 43.7, 51.0, 154.5说明化合物1具有denudatine亚型C₂₀二萜生物碱的特征。其¹HNMR和¹³CNMR谱显示1α、11β、15β三羟基取代的信息。由此推得1的结构(图1)。

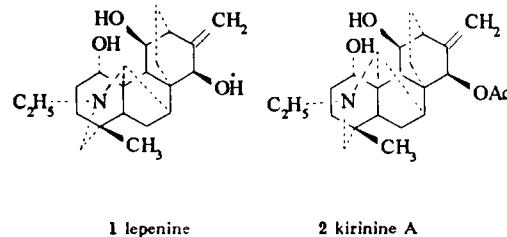


Fig 1. Structures of compound 1 and 2

该结构与已知化合物lepenine的结构完全一致, 经过与lepenine文献报道相对照^[3,4], 化合物1的MS、¹³CNMR数据与后者完全一致, 二者¹HNMR相符。故化合物1即已知化合物lepenine。

化合物 2, 无色针状结晶, mp 184~186℃(丙酮)。质谱给出分子量为 401, 红外光谱 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3410, 1730, 1650, 895 示有羟基、羰基、末端双键等基团。

质谱中分子离子峰为 m/z 401(M⁺, 45.9), 基峰为 383([M-H₂O]⁺, 100), 另有碎片峰 358([M-CH₃CO]⁺, 47.5), 342([M-C₃H₇O]⁺, 35.2), 340([M-CH₂-CH₃CO]⁺, 33.2), 324([M-H₂O-C₃H₇O]⁺, 30.1), 主要表现为取代基的裂解, 提示分子中有乙酰氨基取代以及 1 位有 OH 取代^[2]。

¹HNMR 谱证实该化合物除了含有一个角甲基: δ 0.64(3H, s, 18-CH₃); 一个氮乙基: δ 0.97(3H, t, J=7.2 Hz, N-CH₂-CH₃); 一个末端双键: δ 4.93(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 17-Ha), 4.88(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 17-Hb) 外, 还含有一个乙酰氨基: δ 2.12(3H, s, CH₃CO)。这亦得到¹³CNMR 谱的证实: δ 22.67(q), 170.9(s)。

比较化合物 1 和 2 骨架的碳谱数据可以发现除了 C-16 外, 其余各碳的化学位移几乎完全一致。因此, 化合物 2 具有与 1 极其相似的结构, 仅比 1 多了一个乙酰基, 结合质谱给出的分子量, 推得其分子式为 C₂₄H₃₅NO₄。

化合物 2 碱性水解后, 产物的红外光谱与 lepenine 完全一致, 证实了化合物 2 为乙酰化的 lepenine^[3,4]。

比较二者¹HNMR 谱的低场质子的信号, 可看到除了 15- α H 以外, 其余信号均无变化: 在 1 中, δ 4.28(1H, dt, J₁=7.7 Hz, J₂=J₃=2.2 Hz, 15- α H) 的共振峰, 在 2 的氢谱中却向低场移动约 1.1 ppm, 且由 dt 峰变为 t 峰, 即 δ 5.35(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 15- α H)。因此, 推断乙酰氨基的取代位置在 15 位。

上述结论在¹³CNMR 谱中亦得到证实: 从表可以看到, 该化合物 16 位季碳比化合物 1(lepenine)中同一季碳的化学位移向高场移动了 6.9 ppm, 这是 C-16 上的取代基变为乙酰氨基后, β 效应较羟基弱而造成的。因此,

化合物 2 为 15-acetyllepenine, 命名为 kirinine A(吉乌碱甲), 其结构如图 1 所示。

实验部分

仪器与药材

PHMK/2212 型显微平板熔点测定仪, 温度计未经校正; Nicolet-170 sx 型红外光谱仪, KBr 压片; Bruker BZH-400/52 型核磁共振仪。

吉林乌头采自吉林省延吉市苇子沟附近, 经延边医学院药学系肖慧中老师鉴定。

提取分离

吉林乌头根粉末 12 kg, 用 96% 工业酒精渗漉提取, 渗漉液经减压浓缩得浸膏约 1 kg, 取 1/4 约 300 g 用 1% HCl 溶液捏溶, 棉花过滤。滤液用氨水碱化至 pH 9~10, 用氯仿萃取三次, 减压浓缩回收氯仿, 得抽松物(总碱)约 25 g。以中性氧化铝柱层析, 石油醚-乙酸乙酯混合溶剂梯度洗脱, 极性增至 1:1 时得到一无色针晶, 经丙酮重结晶得化合物 1 约 2 g, 母液浓缩后再以氧化铝柱层析, 用石油醚-氯仿混合溶剂梯度洗脱, 从氯仿洗脱液中得到无色针晶, 用丙酮重结晶得化合物 2 约 20 mg。

理化常数

化合物 1(lepenine)无色针晶, mp 203~204℃(丙酮), 高分辨质谱给出分子式 C₂₂H₃₃NO₃(M⁺ 359.2555 cacl; 359.2460)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3372, 2921, 2872, 1654, 1449, 1672, 1090, 1034, 900。MS(EI, 70 eV) m/z (rel. int.): 359(M⁺, 62.9), 341(100), 330(14.6), 300(20.2), 284(15.9); ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 5.28(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 17-Ha), 5.08(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 17-Hb), 4.46(1H, dd, J₁=9.5 Hz, J₂=6.7 Hz, 11- α H), 4.28(1H, dt, J₁=7.7 Hz, J₂=J₃=2.2 Hz, 15- α H), 4.17(1H, dt, J₁=10.8 Hz, J₂=6.9 Hz, 1- β H), 3.68(1H, br. s, 20-H), 1.05(3H, t, J₁=J₂=7.0 Hz, N-CH₂-CH₃)。

0.70(3H, s, 18-CH₃); ¹³CNMR(CDCl₃, 75 MHz)(见表)。

化合物1的全乙酰化 取化合物1约30 mg,加入10 mg对甲基苯磺酸钠和3 ml无水乙酐,80℃油浴加热回流2 h,倾入冰水中,加入无水碳酸钠使pH约为9,氯仿萃取。分取氯仿层,回收氯仿,得油状物。质谱(EI, 70 eV) *m/z* rel int. 485(M⁺, 6.6), 426(68.3), 43(100)。

化合物2(kirinine A)无色针晶,mp 184~186℃(丙酮),IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3410, 2920, 2880, 1730, 1650, 1450, 1370, 1230, 1090, 1050, 895; MS(EI, 70 eV) *m/z* (rel.int.) 401(M⁺, 45.9), 383(100), 358(47.5), 342(35.2), 340(33.2), 324(30.1); ¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 5.35(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 15- α H), 4.93(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 17-Ha), 4.88(1H, t, J₁=J₂=2.2 Hz, 17-Hb), 4.40(1H, dd, J₁=8.6 Hz, J₂=7.0 Hz, 11- α H), 4.11(1H, dt, J₁=10.8 Hz, J₂=6.9 Hz, 1- β H), 3.62(1H, br. s, 20-H), 2.12(3H, s, CH₃CO), 0.97(3H, t, J₁=J₂=7.2 Hz, N-CH₂-CH₃), 0.64(3H, s, 18-CH₃); ¹³CNMR(CDCl₃, 75 MHz)(见表)。

化合物2的水解 化合物2约10 mg,

加入10% NaOH溶液2 ml, 80℃水浴加热2 h,反应液用氯仿萃取。取氯仿层,使溶剂自然挥干,取壁上残余物做红外光谱,与化合物1的红外图谱完全一致。

Tab. Assignment of ¹³CNMR of compound 1 and 2(δ in ppm)

C	1			2*			
	Ref ^b	Test ^a	2*	Ref ^b	Test ^a	2*	
C-1 d	68.7	70.8	70.4	C-13 t	24.1	24.6	24.0
C-2 t	30.6	31.2	31.2	C-14 t	27.1	27.5	27.1
C-3 t	38.5	38.4	38.5	C-15 d	76.3	78.0	77.6
C-4 s	33.0	33.7	33.4	C-16 s	153.9	154.5	147.6
C-5 d	51.9	52.4	52.4	C-17 t	107.9	109.3	109.2
C-6 t	22.8	23.1	22.7	C-18 s	26.0	26.0	25.9
C-7 d	46.4	46.9	46.3	C-19 t	56.8	57.1	56.8
C-8 s	43.0	43.7	43.4	C-20 d	66.8	67.7	67.1
C-9 d	52.8	54.1	55.0	N-CH ₂ t	50.1	50.7	50.5
C-10 s	50.3	51.0	50.5	CH ₃ q	13.3	13.6	13.6
C-11 d	71.1	71.3	72.5	-C=O s			170.9
C-12 q	41.4	42.3	41.5	CH ₃ q			21.4

*In CDCl₃, 75 MHz; ^aIn DMSO-d₆, 75 MHz

参考文献

- 中国本草图录编辑委员会. 中国本草图录. 第六卷. 北京:人民卫生出版社,商务印书馆(香港)有限公司, 1989. 46
- 王峰鹏,梁晓天. 紫乌定及其类似物的质谱研究. 药学学报,1985,20(6):436
- Song Weiliang, Li Huiying, Chen Dihua. New Diterpenoid Alkaloids from *Aconitum Pseudolasiatine*. Proc Chin Med Sci., 1981,2(1):48
- Uhrin D, Proksa B, Zhamiansan J. Lepenine and Denudatine : New Alkaloids from *Aconitum Kusnezoffii*. Planta Med, 1991,57(4):390

Chemical Studies on *Aconitum kirinense* Nakai I.

Feng Feng, Liu Jinghan

Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Two diterpene alkaloids, lepenine and kirinine A, were isolated for the first time from the root of *Aconitum kirinense* Nakai. Their structures have been established by IR, HRMS, NMR and chemical reactions, and kirinine A was a new compound.

Key words Diterpene alkaloid; *Aconitum kirinense* Nakai; Lepenine; Kirinine A