

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 C_{20} 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 $C_{22}H_{33}NO_3$ (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 ($[M-H_2O]^+$, 100), 另有碎片峰 330 ($[M-CH_2CH_3]^+$, 14.6)、300 ($[M-C_3H_7O]^+$, 20.2), 这些碎片提示该分子含有 $N-CH_2CH_3$ 以及 C-1 有 -OH 取代等信息^[2]。

化合物 1 的 1H NMR 谱显示 C_{20} 二萜生物碱的特征: 一个角甲基: δ 0.70 (3H, s, 18- CH_3); 一个氮乙基: δ 1.05 (3H, t, $J=7.0$ Hz, $N-CH_2-CH_3$); 2.30~2.50 (2H, m, $N-CH_2$); 一个末端双键: δ 5.28 (1H, t, $J_1=J_2=2.2$ Hz, 17-Ha)、5.08 (1H, t, $J_1=J_2=2.2$ Hz, 17-Hb)。

重水交换后, 化合物 1 的 1H NMR 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 ($[M-CH_3COO]^+$, 68.3), 基峰为 43 ($[CH_3CO]^+$, 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 C_{20} 二萜生物碱的特征。其 1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱显示 1 α 、11 β 、15 β 三羟基取代的信息。由此推得 1 的结构(图 1)。

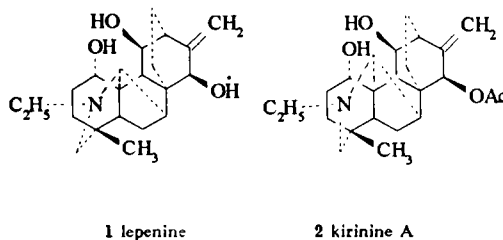


Fig 1. Structures of compound 1 and 2

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、 ^{13}C NMR 数据与后者完全一致, 二者 1H NMR 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 °C (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 ($[M-H_2O]^+$, 100), 另有碎片峰 358 ($[M-CH_3CO]^+$, 47.5), 342 ($[M-C_3H_7O]^+$, 35.2), 340 ($[M-CH_2-CH_3CO]^+$, 33.2), 324 ($[M-H_2O-C_3H_7O]^+$, 30.1), 主要表现为取代基的裂解, 提示分子中有乙酰氧基取代以及 1 位有 OH 取代^[2]。

^1H NMR 谱证实该化合物除了含有一个角甲基: δ 0.64 (3H, s, 18- CH_3); 一个氮乙基: δ 0.97 (3H, t, $J=7.2$ Hz, N- CH_2 - CH_3); 一个末端双键: δ 4.93 (1H, t, $J_1=J_2=2.2$ Hz, 17-Ha), 4.88 (1H, t, $J_1=J_2=2.2$ Hz, 17-Hb) 外, 还含有一个乙酰氧基: δ 2.12 (3H, s, CH_3CO)。这亦得到 ^{13}C NMR 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 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ 。

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 ^1H NMR 谱的低场质子的信号, 可看到除了 15- αH 以外, 其余信号均无变化: 在 1 中, δ 4.28 (1H, dt, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=J_3=2.2$ Hz, 15- αH) 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, $J_1=J_2=2.2$ Hz, 15- αH)。因此, 推断乙酰氧基的取代位置在 15 位。

上述结论在 ^{13}C NMR 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氧基后, 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 °C (丙酮), 高分辨质谱给出分子式 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ (M^+ 359.2555 calcd; 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); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 5.28 (1H, t, $J_1=J_2=2.2$ Hz, 17-Ha), 5.08 (1H, t, $J_1=J_2=2.2$ Hz, 17-Hb), 4.46 (1H, dd, $J_1=9.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 11- αH), 4.28 (1H, dt, $J_1=7.7$ Hz, $J_2=J_3=2.2$ Hz, 15- αH), 4.17 (1H, dt, $J_1=10.8$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 1- βH), 3.68 (1H, br. s, 20-H), 1.05 (3H, t, $J_1=J_2=7.0$ Hz, N- CH_2 - CH_3),

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 ν_{\max}^{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 | | | C | 1 | | |
|--------|------------------|-------------------|----------------|---------------------|------------------|-------------------|----------------|
| | Ref ^a | Test ^a | 2 ^a | | Ref ^a | Test ^a | 2 ^a |
| 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 |

^aIn CDCl₃, 75 MHz; ^bIn DMSO-d₆, 75 MHz

参考文献

- 1 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
- 2 王锋鹏, 梁晓天. 紫乌定及其类似物的质谱研究. 药学学报, 1985, 20(6): 436
- 3 Song Weiliang, Li Huiying, Chen Dihua. New Diterpenoid Alkaloids from *Aconitum Pseudolaiiense*. *Proc Chin Med Sci.*, 1981, 2(1): 48
- 4 Uhrin D, Proksa B, Zhamiansan J. Lepenine and Denudatine: New Alkaloids from *Aconitum Kusnezoffi*. *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 alkoids, 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 alkoid; *Aconitum kirinense* Nakai; Lepenine; Kirinine A