

两个新的双去甲二萜生物碱高乌宁碱丁和高乌宁碱戊的结构研究

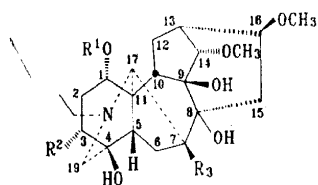
彭崇胜, 王锋鹏*, 王建忠, 简锡贤

(华西医科大学药学院天然药物化学教研室, 成都 610041)

摘要 目的: 研究高乌头 *Aconitum sinomontanum* Nakai 根的化学成分。方法: 采用硅胶柱色谱及离心薄层色谱分离化学成分, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, HMBC, HMQC, MS 等方法进行结构鉴定。结果: 得到两个双去甲二萜生物碱高乌宁碱丁(sinomontanine D, 1)和高乌宁碱戊(sinomontanine E, 2)。结论: 化合物 1, 2 为新的双去甲二萜生物碱。

关键词 毛茛科; 高乌头; 双去甲二萜生物碱; 高乌宁碱丁; 高乌宁碱戊

高乌头(*Aconitum sinomontanum* Nakai)又名九连环、麻布七、统天袋。分布于我国中西部,为我国特产植物。民间用于治疗跌打损伤、风湿、急慢性细菌性痢疾和肠炎等^[1]。目前主要用于生产镇痛药高乌甲素的工业原料。文献^[2]仅报告从其根中分出高乌甲素(lappaconitine)、冉乌头碱(ranaconitine)和牛扁酸单甲酯(lycaconitic acid monomethyl ester)。高乌甲素为其主要生物碱成分。为系统研究高乌头中的生物碱成分,作者以工业分离高乌甲素后的“下脚料”为原料进行植化研究,共分得 27 个单体成分。本文报道其中两个新的双去甲二萜生物碱成分高乌宁碱丁 1 和高乌宁碱戊 2。



- 1 $\text{R}^1=\text{H}$ $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{OH}$
 2 $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$ $\text{R}^2=\text{OH}$
 3 $\text{R}^1=\text{CH}_3$ $\text{R}^2=\text{H}$ $\text{R}^3=\text{OH}$

高乌宁碱丁 1 白色无定形粉末。 $[\alpha]_{\text{D}}^{17} + 26.6^\circ$ (c 0.5, CHCl_3)。EI-MS 示分子离子峰 m/z 441, 结合碳谱确定其分子式为 $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_8$ 。不饱和度为 6。核磁共振谱示有 1 个氮乙基 (δ_{H} 1.09, 3H, t, $J = 7.2$ Hz, 12.93, 3.03 (各 1H, m); δ_{C} 14.1q, 50.2t) 和 2 个甲氧基 (δ_{H} 3.31, 3.39, 各 3H, s; δ_{C}

56.2q, 57.9q)。碳谱还示有 8 个含氧取代信号 (δ 70.1d, 74.9d, 77.6s, 78.2s, 79.7s, 82.2d, 84.4s 和 90.1d)。除去两个甲氧基取代外, 剩余 6 个为羟基取代, 由此可写出其示性式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}(\text{NEt}-\text{CH}_3\text{O} \times 2 - \text{HO} \times 6)$ 。再结合生源即可推断为双去甲二萜生物碱。

与 ranaconine(3)^[3,4]比较, 1 氢谱中少 1 个甲基信号, 多 2 个仲羟基信号(其偕碳质子的 δ 值为: 3.65 和 4.05)。仔细比较二者的碳谱发现, 除 A 环上碳信号外, 其余碳的 δ 值颇为相近。因此推断化合物 1 多出的两个羟基是在 A 环上, HMBC 谱显示, 偕碳信号 (δ 70.2) 的氢 (δ 3.65, 1H, t, $J = 8.0$ Hz) 与 C-10, C-17 和 C-2 存在相关峰(图 1), 表明含 1-羟基取代。另外, 在 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱中可见偕碳信号 (δ 74.4) 的氢 (δ 4.05, 1H, t, $J = 3.5$ Hz) 与 $2\alpha-\beta$ H 存在明显的相关峰, 表明含 3-羟基取代。

C-1 和 C-3 构型的确定基于: 若为 1β -OH 取代, 则如 delphirine^[5]等, C-1 的 δ 值一般不大于 69。但若为 1α -OH 取代而 3 位无取代时, 则 C-1 的 δ 值在 72 以上^[6]。碱 1 的 $\delta_{\text{C}1}$ 实为 70.2, 比前者移向高场, 这主要是来自于 3 位羟基 γ 效应的影响。另外, 对于含 1α -OH 的该类化合物, 其 1α -OH 与 N 原子形成氢键^[5], 因而 A 环呈船式构象。从分子模型可以看出, 此时氢谱中 2α 和 2β -H 对 1β -H 的偶合应差不多相同, 即 1α -H 应呈三重峰, 而非 A 环呈椅式构象时为四重峰^[7]。化合物碱 1 的 1β -H (δ 3.65, 1H, t, $J = 8.0$ Hz) 为三重峰, 说明 1 位为 α -OH 取代。同理, ^1H NMR 中 3-H 为三重峰 ($J = 3.5$ Hz), 而非典型的四重峰, 也表明 3 位羟基为 α 取代。由此将高乌宁碱丁的结构确定为 1。

高乌宁碱戊 2 白色无定形粉末。[α]_D¹⁷ + 7.8° (c 0.5, CHCl₃)。EI-MS 示分子离子峰 m/z 425, 结合碳谱确定其分子式为 C₂₂H₃₅NO₇, 不饱和度为 6。核磁共振氢谱示有 1 个氮乙基 (δ_{H} 1.11, 3H, t, J = 7.2 Hz, NCH₂CH₃; δ_{C} 13.1q, 48.4t) 和两个甲氧基 (δ_{H} 3.31, 3.40, 各 3H, s; δ_{C} 56.1q, 57.8q)。其氢谱与高乌宁碱丁 1 颇为相似, 不同的是比 1 少 1 个羟

基, 即碳谱中少 1 个羟基取代的季碳信号 (~ δ 84), 结合生源推断高乌宁碱戊为双去甲二萜生物碱。比较二者碳谱(表 1)发现, 高乌宁碱戊中 $\delta_{\text{C}6}$ 和 δ 2 - 8 分别向高场移动 8.2 和 2.5。显然, 这是失去 7-羟基后产生的移位效应, 所以, 将高乌宁碱戊的结构确定为 2。

Tab 1 NMR data of compounds 1, 2 and 3

Carbon	1		2	3	
	δ_{C}	δ_{H}	H MBC (H → C)	δ_{C}	
1	70.2d	3.65t(8.0)	C(2), C(10), C(17)	70.1d	84.9
2	40.9t	1.98m(β) 2.36m(α)	C(1)	40.5t	27.1
3	74.4d	4.05t(3.5)		74.9d	36.8
4	79.7s	-	-	79.6s	71.1
5	44.5d	26.1d(8.0)	C(4), C(7), C(11), C(17), C(19)	44.1d	51.1
6	34.5d	1.68dd(14.8, 7.5)(β) 3.15dd(15.2, 8.0)	C(4), C(7), C(11) C(4), C(7), C(17)	26.3t	32.4
7	84.4s	-	-	45.0d	86.5*
8	78.2s	-	-	75.7s	78.0*
9	77.6s	-	-	78.1s	78.7
10	48.8d	2.09dd(12.4, 4.4)	C(8), C(11), C(17)	48.8d	51.1
11	52.6s	-	-	52.1s	51.4
12	25.5d	2.05m(hidden)(β) 2.42dd(10.8, 4.4)(α)	C(9), C(11)	25.6t	26.3
13	36.7d	2.39m(hidden)	C(10), C(16)	36.3d	37.5
14	90.1d	3.48d(4.6)	C(8), C(9), C(16)	90.1d	90.2
15	38.5t	1.74dd(14.0, 8.0)(β) 2.99(hidden)(α)	C(7), C(8), C(9), C(16) C(13), C(16)	44.8t	38.1
16	82.2d	3.28d(8.0)	C(12)	82.7d	83.0
17	62.5d	2.78s	C(5), C(8), C(10), C(11), C(19), C(20)	61.6d	63.2
18	-	-	-	-	-
19	56.6t	2.97(hided)(β) 3.26d(8.0)(α)	C(4), C(5), C(17) C(3), C(4), C(20)	57.3t	56.8
NCH ₂	50.2	2.93m(β) 3.03m(β)	C(19)	48.4t	50.0
CH ₃	14.1q	1.09t(7.2)		13.1q	14.5
1'	-	-	-	-	56.3
14'	57.9q	3.39(s)	C(14)	57.8q	57.9
16'	56.2q	3.31(s)	C(16)	56.1q	56.3

* Assignments may be interchanged.

实验部分

比旋度用 Perkir Elmer 241 型旋光仪测定。红外光谱用 NICOLET 200 SXV 型红外光谱仪测定 (KBr 压片)。质谱用 VG AutoSpec 3000 质谱仪测定。核磁共振谱用 Bruker AC-E 200 和 Varian Unit INOVA 400/54 核磁共振仪测定, 溶剂为 CDCl₃。高乌头工业“下脚料”由兰州制药厂提供。原植物高

乌头 (*Aconitum sinomontanum* Nakai) 由甘肃师范大学植物研究所孔宪武教授鉴定, 植物标本存放于该校标本馆。

1 提取分离

高乌头“下脚料”76 g 加 Et₂O 400 mL 反复振摇, 过滤, 得 Et₂O 可溶物(36 g) 和 Et₂O 不溶物(30 g)。取 Et₂O 不溶物部分 19 g 经反复硅胶柱色谱及离心薄层色谱 (CHCl₃ - MeOH, 98: 2 → 9: 1) 得化合

物 1 (20 mg)。取 Et₂O 溶解部分 12 g 反复进行硅胶柱色谱及离心薄层色谱(CHCl₃ - MeOH, 98: 2 → 9: 1), 得化合物 2 (12 mg)。

2 结构鉴定

化合物 1 白色无定形粉末, 分子式为 C₂₂H₃₅NO₈, [α]_D¹⁷ + 26.6° (c 0.5, CHCl₃)。IR (KBr) cm⁻¹: 3388 (OH), 2978, 2925, 2859, 1087; ¹H NMR (400 MHz) 和 ¹³C NMR (100 MHz) 见表 1。EI-MS m/z (%): 441 (M⁺, 44), 404 (100), 405 (26)。

化合物 2 白色无定形粉末, 分子式为 C₂₂H₃₅NO₇, [α]_D¹⁷ + 7.8° (c 0.5, CHCl₃); IR (KBr) cm⁻¹: 3386, 2927, 2853, 1083; ¹H NMR (400 MHz) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz, NCH₂CH₃), 3.31, 3.40 (各 3H, s, 2 × OCH₃); EI-MS m/z: 425 (M⁺, 56), 408 (56), 392 (100)。¹³C NMR 见表 1。

参 考 文 献

- 1 中国科学院植物研究所主编. 中国高等植物图鉴. 第一册. 北京: 科学出版社, 1992. 688
- 2 陈泗英, 刘玉青, 杨崇仁. 高乌头的化学成分. 云南植物研究, 1980, 2: 473
- 3 Pelletier S W, Mody N V, Sawhney R S. ¹³C nuclear magnetic resonance spectra of some C₁₉-diterpenoid alkaloids and their derivatives. *Can J Chem*, 1979, 57: 1652
- 4 Pelletier S W, Srivastava S K, Joshi B S, et al. Alkaloids of *Aconitum columbianum* Nutt. *Heterocycles*, 1985, 23: 331
- 5 Pelletier S W, Djarmati Z. Carbon-13 nuclear magnetic resonance: aconitine-type diterpenoid alkaloids from *Aconitum* and *Delphinium* Species. *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 2626
- 6 Pelletier S W, Desai H K, Jiang Q P, et al. An unusual epimerization of the α-OH-1 group of the norditerpenoid alkaloid delphisine. *Phytochemistry*, 1990, 29: 3649
- 7 李正邦, 王锋鹏, 王建忠, 等. 膝瓣乌头根中新去甲二萜生物碱的结构研究. 化学学报, (待发表)

TWO NEW BISNORDITERPENOID ALKALOIDS SINOMONTANINES D AND E FROM *ACONITUM SINOMONTANUM*

Peng Chongsheng, Wang Fengpeng, Wang Jianzhong and Jian Xixian

(Department of Chemistry of Medicinal Natural Products, School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041)

ABSTRACT **AIM:** To study the alkaloids from the roots of *Aconitum sinomontanum* of Ranunculaceae. **METHODS:** The alkaloids were isolated using silica gel chromatography (column and chromatodron), and the structures were elucidated on the basis of IR, MS, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹H-¹H COSY, HMQC and HMBC analysis. **RESULTS:** Twenty seven compounds have been isolated from the total alkaloids, two of which are sinomontanines D (1) and E (2). **CONCLUSION:** Sinomontanines D (1) and E (2) are new bisnorditerpenoid alkaloids.

KEY WORDS ranunculaceae; *Aconitum sinomontanum*; bisnorditerpenoid alkaloid; sinomontanine D; sinomontanine E