

# 马兜铃酸的倍半萜的酯类化合物

## VII. 绵毛马兜铃中马兜铃酸萜酯 I 的结构鉴定

彭国平\* 楼凤昌 王颖 赵守训 陈东军\*\*

(\* 南京中医药大学, 南京 210029; 中国药科大学, 南京 210009; \*\* 金陵石化研究院, 南京 210046)

**摘要** 从绵毛马兜铃 (*Aristolochia manshuriensis* Hance) 中分得一个马兜铃酸倍半萜的酯类化合物, 经红外、紫外、高分辨质谱和多种一维和二维核磁共振谱鉴定, 确定了其骨架结构及顺反构型, 命名为马兜铃酸萜酯 I。

**关键词** 绵毛马兜铃; 马兜铃属; 马兜铃酸萜酯 I

马兜铃属 (*Aristolochia*) 植物多数可药用, 因而该属植物的化学成分研究较为深入, 已从马兜铃属植物中分出二百多个化合物, 其中主要为马兜铃酸类、马兜铃内酰胺类及倍半萜类成分, 目前, 每年约有近10个新化合物报道。我们曾对该属的多种植物进行化学成分的研究, 前报<sup>[1~3]</sup>从绵毛马兜铃 (*Aristolochia manshuriensis* Hance) 中分得4个新化合物, 其中2个为马兜铃菲类化合物, 另2个为倍半萜类成分。现在我们又从绵毛马兜铃中分得1个马兜铃酸与倍半萜醇成酯的新化合物(I), 经红外、紫外、高分辨质谱以及10余种核磁共振谱解析, 确定了其骨架结构及顺反构型, 并讨论了其绝对构型, 命名为马兜铃酸萜酯 I (aristoloterpenate I), 其结构及相应的马兜铃酸(II)和新马兜铃内酯(III)的结构见图1。

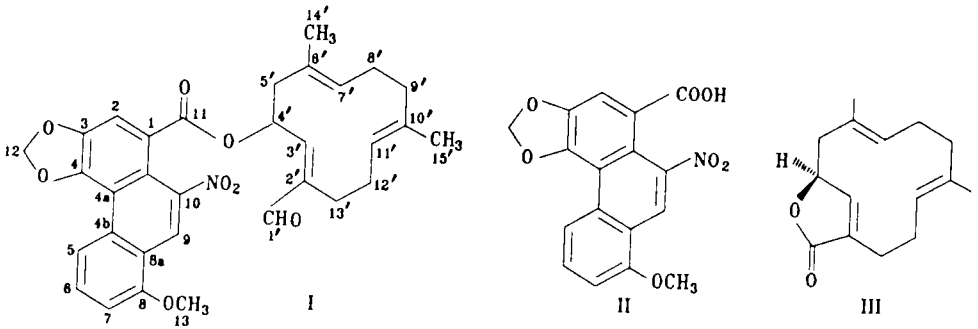


Fig 1 Structures of aristoloterpenate I(I), aristolochic acid(II) and neo-aristololactone(III).

化合物 I 为黄色针晶, mp 259 °C (CHCl<sub>3</sub>-MeOH), 香草醛-浓硫酸显色呈阳性, HRMS 测得分子式为 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>, 紫外光谱呈菲类化合物的特征吸收, 红外光谱中有马兜铃酸类的特征, 即含硝基(1525, 1345 cm<sup>-1</sup>), 羰基(1713, 1693 cm<sup>-1</sup>), 芳环(1597, 1446 cm<sup>-1</sup>), 甲氧基(1043 cm<sup>-1</sup>), 亚甲二氧基(952 cm<sup>-1</sup>), 但是红外光谱中有些特征与马兜铃酸类有明显不同,

首先 $2900\text{ cm}^{-1}$ 左右的峰较强,说明结构中存在较多的 $\text{CH}$ , $\text{CH}_2$ 和 $\text{CH}_3$ ,该结构中不含羧基( $3100\sim 2500\text{ cm}^{-1}$ 没有羧基特征吸收),显示两个羰基,而一般马兜铃菲类化合物只有一个羰基。 $^1\text{H NMR}$ 谱显示5个芳质子,2个孤立芳氢 $\delta 8.84(1\text{H},\text{s})$ , $7.72(1\text{H},\text{s})$ 和1组邻三芳氢 $\delta 8.67(1\text{H},\text{d},J=8.4\text{ Hz})$ , $7.70(1\text{H},\text{t},J=8.4\text{ Hz})$ 和 $7.10(1\text{H},\text{d},J=8.4\text{ Hz})$ ,它们可能是菲环上的质子;另外4个质子 $\delta 6.37(1\text{H},\text{dt},J=10.8,4.2\text{ Hz})$ , $6.08(1\text{H},\text{d},J=10.8\text{ Hz})$ , $5.04(1\text{H},\text{brd})$ 和 $4.82(1\text{H},\text{brd})$ 符合烯质子或连氧碳质子的特征;3个甲基中位于 $\delta 4.06(3\text{H},\text{s})$ 的是1个甲氧基,而 $\delta 1.61(3\text{H},\text{s})$ 和 $1.34(3\text{H},\text{s})$ 为季碳上的甲基。结合 $^{13}\text{C NMR}$ ,DEPT和 $^{13}\text{C}-^1\text{H COSY}$ 谱分析,化合物I除有8个芳烯氢及3个甲基外,还有6个 $-\text{CH}_2-$ (其中1个 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ),1个 $-\text{CHO}$ ,1个 $>\text{CHO}-$ ,以及13个季碳。高分辨质谱给出的分子式减去上述基团外,还剩下 $\text{NO}_2$ ,结合红外光谱中含有1个基团 $-\text{NO}_2$ 特征,见表1。I的 $^1\text{H NMR}$ 谱低场部分,与马兜铃酸的 $^1\text{H NMR}$ 谱<sup>[4,5]</sup>比较,其1~13位的碳和氢的化学位移基本一致。由于I的UV和IR谱也具马兜铃酸的特征,MS谱又显示马兜铃酸碎片及其再裂解的特征峰(见图2),因此该化合物可能是马兜铃酸的酯类化合物。I的 $^1\text{H NMR}$ 谱高场部分又有倍半萜的特征,因此I很可能是马兜铃酸与倍半萜醇成酯。I的NMR谱去除马兜铃酰基特征峰之后(即1'~15'位的碳、氢化学位移)与以前从绵毛马兜铃中分得的倍半萜的NMR数据进行比较,它们与新马兜铃内酯极相似,其主要差异在1'~4'位上,5'及13'位也稍有差别。在新马兜铃内酯中1',4'位为1个五元内酯环(C-1'为酯羰基),而I中这个内酯环开裂,其醛基很可能就在1'位,成酯的醇羟基可能在4'位,这样新马兜铃内酯(十二元环与五元内酯环形成)的钢体结构也被破坏,从而进一步影响到5'及13'位的化学位移。

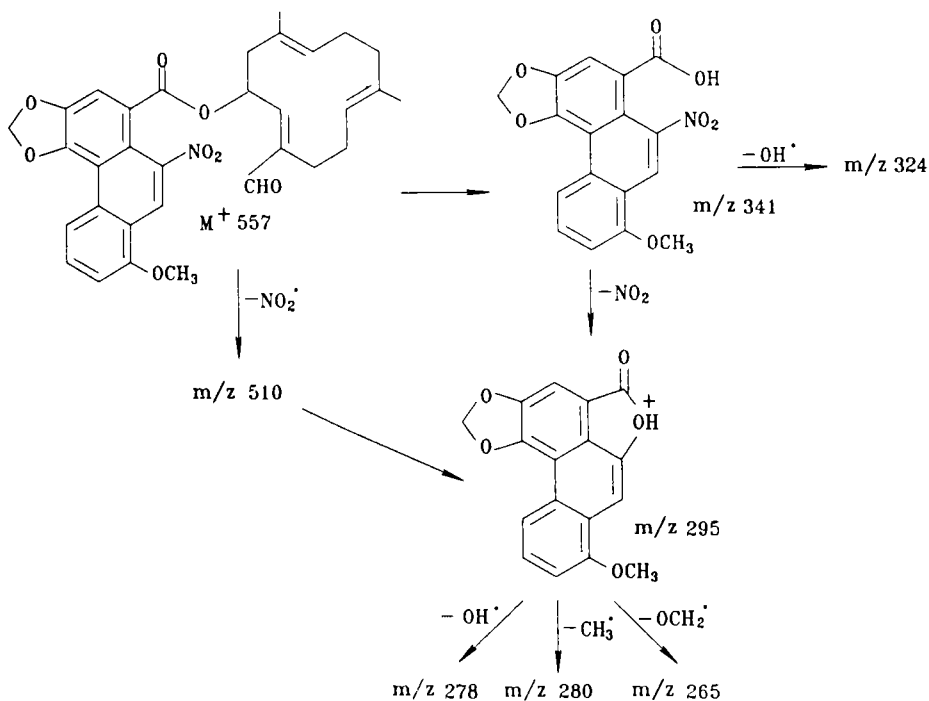


Fig 2 MS fragmentation of aristoloterpenate (I).

二维氢氢相关谱证实了上述推断,见表2。碳氢远程相关信息进一步证明了该结构,并确定其中3个季碳的位置: $\delta 141.8$ 为 $\text{C}-2'$ , $\delta 128.6$ 为 $\text{C}-6'$ 和 $\delta 135.0$ 为 $\text{C}-10'$ ,如此I中的每个

碳、氢都进行了归属。

Tab 1  $^1\text{H}$ NMR and  $^{13}\text{C}$ NMR data for aristoloterpenate I and similar compounds

Aristoloterpenate *						Neo-aristololactone *		Aristolochic acid I **	
C	$\delta$ C	type	$\delta$ H	m	J(Hz)	$\delta$ C	$\delta$ H	$\delta$ C	$\delta$ H
1	123.4	C						124.5	
2	112.9	CH	7.72	s				112.2	7.77
3	146.0	C						146.0	
4	146.6	C						146.2	
4a	118.4	C						116.9	
4b	130.9	C						129.8	
5	119.1	CH	8.67	d	8.4			118.4	8.62
6	131.0	CH	7.70	t	8.4			131.5	7.77
7	108.0	CH	7.10	d	8.4			108.7	7.35
8	156.9	C						156.3	
8a	120.2	C						118.8	
9	121.3	CH	8.84	s				119.5	8.55
10	145.6	C						145.3	
10a	118.2	C						117.3	
11	166.1	C						167.9	
12	102.5	CH <sub>2</sub>	6.36	s				103.0	6.47
13	56.0	CH <sub>3</sub>	4.06	s				56.2	4.02
		NO <sub>2</sub>							
1'	191.2	CH	10.25	s		173.6			
2'	141.8	C				132.9			
3'	144.4	CH	6.08	d	10.8	150.5	6.81		
4'	67.7	CH	6.37	dt	10.8, 4.2	80.8	5.10		
5'	45.0	CH <sub>2</sub>	~2.39	mq		40.0	2.42		
			2.73	dm	12.0		2.66		
6'	128.6	C				128.5			
7'	130.7	CH	5.04	dm	9.9	130.1	4.76		
8'	25.1	CH <sub>2</sub>	~1.99	m		25.1	1.93		
			~2.33	m			2.34		
9'	40.0	CH <sub>2</sub>	~2.02	m		38.9	1.94		
			2.19	dm	12.9		2.15		
10'	135.0	C				135.1			
11'	125.3	CH	4.82	dm	13.5	125.9	4.72		
12'	26.0	CH <sub>2</sub>	~2.06	m		24.3	2.08		
			~2.43	m			2.56		
13'	31.7	CH <sub>2</sub>	1.79	td	12.6, 3.6	25.5	2.28		
			2.84	dm	12.6		2.53		
14'	16.0	CH <sub>3</sub>	1.61	s		18.8	1.59		
15'	14.9	CH <sub>3</sub>	1.34	s		14.8	1.45		

\* CDCl<sub>3</sub> as solvent; \*\* DMSO-D<sub>6</sub> as solvent.

如果确实是马兜铃酸的酯类, 酯羰基只可能与 >CH-O- 中的氧相连接, 但是不同测试参数的  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  COSYLR 谱(见表2)中, 没有发现该质子与马兜铃酰基的酯羰基( $\delta$  166.1)有相关信息。其远程信息通过 LSPD 得到证实:  $\delta$  166.1(C-11)羰基碳在全去偶碳谱中为单峰(其附近就此1个碳), 非去偶的碳谱为四重峰, 说明该碳除与  $\delta$  7.72(2-H)有远程相关之外, 还与另1个氢有偶合(偶合常数更小); 当弱照射 >CH-O- 中质子  $\delta$  6.37(4'-H)测得的碳谱中, 偶合常数较小的裂分峰消失, 变为二重峰, 证明酯羰基( $\delta$  166.1)与  $\delta$  6.37(4'-H)质子之间有较弱的远程偶合, 马兜铃酸与倍半萜的4'醇羟基成酯。化合物 I 的质谱峰也符合上述解析的结构。

该结构中两点通过模型分析来解释: 质子  $\delta$  6.37(4'-H) 为什么在如此低场? 从分子模型来看, 由于马兜铃酸基的空间障碍较大, 使 4'-H 正好处在酯羰基的去屏蔽区, 也同时处在其邻位双键的去屏蔽区, 因而该氢比一般的  $>CH-O-$  ( $\delta$  5.10 左右) 中的氢处在更低场; 另外, 分子模型中质子  $\delta$  10.25(1'-H) 与 1.79(13'-H) 之间可呈 W 形[这时质子  $\delta$  6.08(3'-H) 与 1.79(13'-H), 2.73(5'-H) 的空间距离较近, 在 NOESY 谱中得到证实], 它们间出现的偶合为 W 偶合 ( $J=0.75$  Hz)。

NOEDS 谱表明, 照射  $\delta$  1.79(13'-H) 质子时  $\delta$  6.08(3'-H) 质子有 0.99% 的增益, 照射  $\delta$  2.39(5'-H) 质子时质子  $\delta$  5.04(7'-H) 有 2.31% 增益, 照射质子  $\delta$  2.43(12'-H) 时甲基  $\delta$  1.34(15'-H) 有 1.07% 增益; 因此化合物 I 的 3 个烯键均和新马兜铃内酯一样, 均为 E 式双键。化合物 I 结构中只有碳  $\delta$  67.7(C-4') 为手性碳, 但是要确定它的构型是非常困难的。十二元大环是可以扭动的, 分子模型结合氢谱的偶合常数无法分析其构型。曾设想通过化学沟通法来证明, 因化合物的量太少而作罢。该化合物为细针状结晶, 曾设法培养其单晶未能成功。但是, 植物中的成分在生源上紧密相关, 由于十二元大环的倍半萜仅从该属植物中分得<sup>[3,6-8]</sup>, X-衍射法已测定了它们的顺反构型及绝对构型, 它们均为反式双键, 相应碳的绝对构型均为 S 构型<sup>[3,7,8]</sup>, 因此化合物 I 中 C-4' 可能为 S 构型, 但需要进一步研究证实。

Tab 2  $^1H-^1H$  COSY,  $^1H-^1H$  COSYLR and  $^1H-^1H$  RCT data for aristoloterpenate I (CDCl<sub>3</sub>)

H	5	6	7	1'	3'	4'	5'	7'	9'	11'	13'	14'	15'
5		a	a										
6	a		a										
7	a	a											
1'											a		
3'						a	c				b		
4'					a		a						
5'					c	a						b	
7'									c			a	
9'								c					a
11'											c		a
13'				a	b					c			
14'							b	a					
15'									a	a			

a:  $^1H-^1H$  COSY; b:  $^1H-^1H$  COSYLR; c:  $^1H-^1H$  RCT.

## 实 验 部 分

熔点仪用 PHMK79/2212 型显微熔点测定仪测定 (温度未校正); 红外光谱用 Shimadzu IR-400 型红外光谱仪测定 (KBr 压片); 紫外光谱用 Shimadzu UV-300 型紫外分光光度仪测定 (EtOH 为溶剂)。核磁共振谱用 Bruker ACF-300 型核磁共振仪测定 ( $^1H$ NMR: 300 MHz, 以 TMS 作内标)。质谱用 JEOLJMS D300, VGZAB-HS 及 Nicolet FTMS-2000 型质谱仪测定。硅胶 H 及 GF<sub>254</sub> 由青岛海洋化工厂生产。

### 提取分离

绵毛马兜铃的根茎 8 kg, 切碎后以 80% 的 EtOH 回流提取至提取液接近无色。提取液回收 EtOH 至稀糖浆状, 室温放置数日, 滤去沉淀物。再回收至 500 ml 流浸膏, 用少许酒精溶解, 再加硅藻土 400 g 搅拌, 低温烘干, 置索氏提取器中, 分别以石油醚, Et<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>, MeOH 提取。

CHCl<sub>3</sub>提取物上硅胶柱,用石油醚—EtOAc(95:5, 92:8, 87:13, 80:20, 70:30, 60:40)进行梯度洗脱,500 ml 为1个流份,在石油醚—EtOAc(87:13)的96~103流份中析出黄色粉末 120 mg,经<sup>1</sup>H-NMR 等分析为2个类似化合物的混合体,对该粉末进行2次制备薄层分离(石油醚—CHCl<sub>3</sub>, 3:1; 甲苯—EtOAc, 5:1为展开剂,括取黄色斑带),在 CHCl<sub>3</sub>—MeOH 中重结晶,得 I 的黄色细针晶 20 mg。

### 结构鉴定

I (Aristoloterpenate I), 细黄色针晶, mp 259°C (CHCl<sub>3</sub>—MeOH); UV<sub>λ<sub>max</sub></sub> nm: 228(4.49), 240(4.32), 252(4.15), 270(3.36), 282(2.77), 319(2.89), 392(2.28); IR<sub>γ<sub>max</sub></sub> cm<sup>-1</sup>: 2920, 2830, 1713, 1693, 1597, 1525, 1469, 1445, 1381, 1344, 1272, 1224, 1143, 1043, 950, 809, 752; EIMS m/z: 557(M<sup>+</sup> C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>, 557.2099, req 557.2094) (2), 510(0.4), 374(2), 341(61), 324(43), 309(9), 308(7), 295(100), 280(19), 278(22), 265(16), 216(31); <sup>1</sup>H-NMR 及 <sup>13</sup>C-NMR 见表1; NOEDS: 4'-H→6'-H(0.99%), 8'-H→10'-H(2.31%), 11'-H→15'-H(1.07%)。INEPT: CH<sub>3</sub>×3, CH<sub>2</sub>×6, CH×10, C×13。<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSYLR 及 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H RCT 见表2。

致谢 从南京郊区采集的绵毛马兜铃(*Aristolochia mollissima* Hance)经中国药科大学周荣汉教授鉴定。

### 参 考 文 献

- 1 楼凤昌, 丁林生, 吴美玉. 绵毛马兜铃化学成分研究 IV. 药学报, 1983, 18:684
- 2 楼凤昌, 丁林生, PG Waterman. 绵毛马兜铃化学成分研究 V. 药学报, 1989, 24:305
- 3 楼凤昌, 吴美玉, 孙宏哲等. 绵毛马兜铃化学成分研究 VI. 药学报, 1992, 27:37
- 4 彭国平, 楼凤昌, 赵守训. 管花马兜铃化学成分研究. 药学报, 1995, 30:
- 5 Priestap HP. Magnetic Resonance in Chemistry, 1989, 27:460
- 6 张玖, 何林兴, 薛慧中等. 银袋内酯甲的结构. 药学报, 1991, 26:846
- 7 薛慧中, 张玖, 何林兴等. 银袋内酯丁的结构. 药学报, 1989, 24:917
- 8 Gerhard R, Chen WM, Ralf M *et al.* Manshurilide, a sesquiterpene lactone from *Aristolochia manshuriensis*. *Phytochemistry*, 1990, 29:983

## A SESQUITERPENE ESTER OF ARISTOLOCHIC ACID FROM ARISTOLOCHA MALLISSIMA

GP Peng\*, FC Lou, Y Wang, SX Zhao and DJ Chen

(\* Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029;  
China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

**ABSTRACT** A sesquiterpene ester of aristolochic acid, aristoloterpenate I, was isolated from the radix of *Aristolochia mollissima* Hance. Its chemical structure was established by IR, UV, HRMS, 1D and 2D NMR spectral analysis.

**Key words** *Aristolochia mollissima*; *Aristolochia*; Aristoloterpenate I