

中 国 乌 头 的 研 究

XIII. 北草乌中的生物碱

王永高 朱元龙 朱任宏

(庐山植物园, 江西庐山) (中国科学院上海药物研究所)

提要 从内蒙古赤峰产的北草乌中共分得五种结晶性的生物碱, 并证明其中四种为已知物, 即去氧乌头碱(deoxyaconitine), 次乌头碱(hypaconitine), 乌头碱(aconitine) 和新乌头碱(mesaconitine); 另一种为新生物碱, 暂称北草乌碱(beiwutine), 熔点 196~198°C, 分子式 $C_{33}H_{45}NO_{12}$, 结构式推定如图(1)。此草乌中的主要生物碱为新乌头碱。

内蒙赤峰地区所产的北草乌, 植物学名为 *Aconitum kusnezoffii*⁽¹⁾。在内蒙民间广泛用作止痛、散寒燥湿、去筋骨风寒等⁽²⁾。但其化学成分尚未见报道。今作者研究其中生物碱成分, 结果从苯抽提物中, 经氧化铝层析, 分得五个生物碱结晶。

晶 I 熔点 172~175°C, 分子式 $C_{34}H_{47}NO_{10}$, 过氯酸盐熔点 178~180°C; 晶 II 熔点 185~187°C, 分子式 $C_{33}H_{45}NO_{10}$, 过氯酸盐熔点 179~180°C, 乙酰化合物熔点 196~199°C; 晶 III 熔点 198°C, 分子式 $C_{34}H_{47}NO_{11}$, 过氯酸盐熔点 223~224°C, 乙酰化合物熔点 207~208°C; 晶 IV 为北草乌中的主要生物碱, 熔点 205°C, 分子式 $C_{33}H_{45}NO_{11}$, 过氯酸盐熔点 219°C, 乙酰化合物的熔点 194~196°C。上述四个生物碱的红外吸收光谱, 在 1720 cm^{-1} 左右有强吸收峰, 其核磁共振谱, 在 $\delta\ 7-8$ 之间有芳香族质子的多联峰。晶 I、晶 II、晶 III 和晶 IV 及其相应衍生物的物理化学常数, 分别与已知品去氧乌头碱, 次乌头碱、乌头碱和新乌头碱及其相应的衍生物的物理、化学常数比较, 结果相同(见表 1)。

表 1 乌头碱型酯碱物理化学常数表

	晶 I	去氧乌头碱*	晶 II	次乌头碱	晶 III	乌头碱	晶 IV	新乌头碱
分子式	$C_{34}H_{47}NO_{10}$	$C_{33}H_{47}NO_{10}$	$C_{33}H_{45}NO_{10}$	$C_{33}H_{45}NO_{10}$	$C_{34}H_{47}NO_{11}$	$C_{34}H_{45}NO_{11}$	$C_{33}H_{45}NO_{11}$	$C_{33}H_{45}NO_{11}$
熔点°C	172~175	173~176	185~187	189~190	198	198	205	208~209
R _f 值	0.50	0.50	0.48	0.48	0.23	0.23	0.18	0.18
过氯酸盐 熔点°C	177~178	180	179~180	178~180	223~224	224	219	220
乙酰化合 物熔点°C	132~134	—	196~199	197~200	207~208	207~208	194~196	196~197

* 去氧乌头碱按 Marion 法⁽³⁾制备获得, 次乌头碱、乌头碱和新乌头碱由上海药物研究所植物化学室提供。

进而将生物碱晶 I、晶 II、晶 III 和晶 IV 分别与已知品去氧乌头碱、次乌头碱、乌头碱和新乌头碱作混合熔点试验, 均不下降, 红外光谱和薄层层析的 R_f 值也一致。所以晶 I、晶 II、晶 III 和晶 IV 分别证实为去氧乌头碱、次乌头碱、乌头碱和新乌头碱。

晶 V 为一新生物碱, 暂称北草乌碱(*beiwutine*), 分子式 $C_{33}H_{45}NO_{12}$, 熔点 $196\sim 198^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{25} + 26.9$ (氯仿), 其过氯酸盐熔点 $255\sim 257^{\circ}C$, 硝酸盐熔点 $185\sim 187^{\circ}C$, 乙酰化合物熔点 $244\sim 246^{\circ}C$ 。红外光谱示有酯基团($1708, 1715, 1252\text{ cm}^{-1}$), 苯环(1608 cm^{-1})和羟基(3540 cm^{-1})。紫外吸收光谱在 232 nm 处, 有一吸收峰。核磁共振谱示有一个乙酰基($\delta 1.34, 3\text{ H}, \text{s}$), 一个氮甲基($\delta 2.38, 3\text{ H}, \text{s}$), 四个甲氧基($\delta 3.06, 3\text{ H}, \text{s}; \delta 3.24, 6\text{ H}, \text{s}; \delta 3.64, 3\text{ H}, \text{s}$), 苯甲酰基五个芳香族质子($7.40\sim 8.20, 5\text{ H}, \text{m}$)。质谱 $m/e 647(M^+), 616, 556$ 。

北草乌碱的乙酰化合物的红外光谱无羟基吸收峰, 其核磁共振谱示有五个乙酰基的共振信号($\delta 2.04, 6\text{ H}, \text{s}; \delta 2.11, 3\text{ H}, \text{s}; \delta 2.16, 3\text{ H}, \text{s};$ 和 $\delta 1.28, 3\text{ H}, \text{s}$)。

北草乌碱按常法水解, 没有能得到相应的胺醇, 但释放出氨, 是否由于水解破坏或其他原因, 尚待以后研究, 但可得到苯甲酸。

根据以上实验, 推知此草乌碱为乌头碱型酯碱, 其展开式为: $C_{33}H_{45}NO_{12} = C_{19}H_{18}(-OCH_3)_4(-OH)_4(-OCOC_6H_5)(-OCOCH_3)(-NCH_3)$ 。

乌头碱型酯碱 C_8 上的乙酰基的甲基质子, 由于受到了 C_{14} 上苯甲酰基苯环的屏蔽效应的影响, 其共振信号的 δ 值为 1.30 左右($3\text{ H}, \text{s}$), 远比正常的乙酰基质子共振信号 δ 值小⁽⁴⁾。北草乌碱的核磁共振谱上, $\delta 1.28$ 也呈现一个乙酰基的共振信号($3\text{ H}, \text{s}$)。因此, 可知北草乌碱与其他乌头型酯相同, 其乙酰基也位于 C_8 上, 苯甲酰基位于 C_{14} 上。

北草乌碱和新乌头碱的核磁共振谱除在 $\delta 4.5\sim 5.5$ 之间的一个双峰($J 4.5, 1\text{ H}, \text{d}$) 信号的位置和新乌头碱不同外, 其余的信号基本相同。同样, 北草乌碱的乙酰化合物的核磁共振谱除多了一个乙酰基信号及上述双峰位置不同外, 其余的与新乌头碱的乙酰化合物的核磁共振谱也基本一致, 故推想北草乌碱亦具有新乌头碱的 A, B 和 C 环相似的环境。由此可推测北草乌碱的四个羟基中, 其中三个羟基的位置可能与新乌头碱的羟基的位置相同, 即在 C_3, C_{13} 和 C_{15} 位上。四个甲氧基的 δ 值与新乌头碱的甲氧基的 δ 值亦几乎相同(见表 2), 可知其甲氧基的位置与新乌头碱甲氧基的位置是一致的, 即分别在 C_1, C_6, C_{16} 和 C_{18} 位上。

为进一步确定北草乌碱羟基的位置, 按常法分别对北草乌碱和新乌头碱乙酰化, 其相应的乙酰化合物的核磁共振谱上都有二组峰($\delta 6.00, 1\text{ H}, \text{d}; \delta 4.82, 1\text{ H}, \text{q}$)。新乌头碱乙酰化合物的这二组峰, 经解析, 是该化合物 C_3 和 C_{15} 位上与乙酰基偕合质子的共振信号, C_2 上的二个不等价的质子使 C_3 上的质子的共振信号裂分成四联峰。次乌头碱乙酰化合物核磁共振谱上没有这组四联峰, 可间接证明这一点。至于二组双峰, 无疑是由于 C_{16} 位上一个质子与 C_{15} 位上质子偶合引起的。由此可知北草乌碱 C_3 和 C_{15} 位上各有一个羟基。

乌头碱、新乌头碱和北草乌碱各有一个甲氧基的 δ 值分别为 $3.64, 3.66$ 和 3.64 , 远比其他三个甲氧基的 δ 值大。这显然是这个甲氧基的邻位有 $C_{13}-\beta OH$ 和 $C_{15}\alpha OH$ 所致。迄今已报道的所有乌头碱型酯碱 C_{16} 位上的 β -甲氧基, 如无 C_{13} 位上 β -羟基和 C_{15} 位上 α -羟基或只有 C_{13} 位上 β -羟基, 均不可能偏移如此之大。故北草乌碱与新乌头碱一样, C_{13} 和 C_{15} 位上均有一羟基。

特别值得指出的是北草乌碱的核磁共振谱上, $\delta 5.28$ 处呈现一个双峰($1\text{ H}, J 4.5$), 而新乌头碱该峰位于 $\delta 4.84$ 左右, 向低磁场位移 0.4 ppm 左右。这种向低磁场位移的情况从 *dictyocarpine*, *elidanine* 和 *elideine* 的核磁共振谱上也可看到^(5~7)。那是由于 C_{10} 位上的 β -羟基引起 C_{14} 位上的质子的共振信号向低磁场位移 0.4 ppm 左右。

由于北草乌碱比新乌头碱多一个羟基, 这两个生物碱的 ^{13}C 谱(见表 3)相互比较有显著

表 2 乌头碱型酯碱及其乙酰化物的 ^1H 化学位移 δ 值* (ppm)

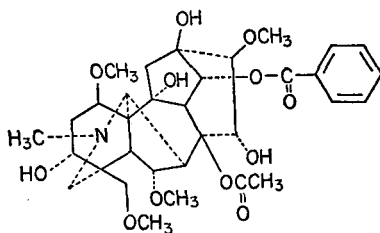
^1H	乌 头 碱 型 酯 碱 及 其 乙 酰 化 物									
	晶 I	晶 II	晶 III	晶 IV	北草乌碱	晶 I 乙酰化物	晶 II 乙酰化物	晶 III 乙酰化物	晶 IV 乙酰化物	北草乌碱 乙酰化物
$-\text{OCH}_3$	3.14 s 3.24 s 3.24 s 3.72 s	3.08 s 3.20 s 3.20 s 3.64 s	3.08 s 3.16 s 3.20 s 3.64 s	3.08 s 3.20 s 3.20 s 3.66 s	3.06 s 3.24 s 3.24 s 3.64 s	3.14 s 3.26 s 3.26 s 3.40 s	3.14 s 3.25 s 3.25 s 3.40 s	3.10 s 3.10 s 3.18 s 3.32 s	3.12 s 3.12 s 3.20 s 3.34 s	3.12 s 3.18 s 3.21 s 3.33 s
$-\text{OCOCH}_3$	1.36 s	1.32 s	1.34 s	1.30 s	1.34 s	2.04 s 2.14 s	1.22 s 2.04 s	1.96 s 1.96 s 2.04 s	2.00 s 2.00 s 2.11 s	2.04 s 2.04 s 2.11 s 2.16 s
>N-R	1.06 t $\text{R}=\text{---CH}_2\text{CH}_3$	2.08 s $\text{R}=\text{---CH}_3$	1.04 t $\text{R}=\text{---CH}_2\text{CH}_3$	2.25 s $\text{R}=\text{---CH}_3$	2.38 s $\text{R}=\text{---CH}_3$	1.12 t $\text{R}=\text{---CH}_2\text{CH}_3$	2.40 s $\text{R}=\text{---CH}_3$	1.08 t $\text{R}=\text{---CH}_2\text{CH}_3$	2.40 d $\text{R}=\text{---CH}_3$	2.39 s $\text{R}=\text{---CH}_3$
$-\text{C}-\text{H}$ ^4	4.86 d $\text{J}=4.5$	4.78 d $\text{J}=4.5$	4.74 d $\text{J}=4.5$	4.84 d $\text{J}=4.5$	5.28 d $\text{J}=4.5$	5.14 d $\text{J}=4.5$	5.14 d $\text{J}=4.5$	5.04 d $\text{J}=4.5$	5.04 d $\text{J}=4.5$	5.36 d $\text{J}=4.5$
$-\text{OCOC}_6\text{H}_5$	8.18~7.40 m	8.00~7.20 m	7.98~7.20 m	8.18~7.40 m	8.00~7.22 m	8.20~7.20 m	8.28~7.44 m	8.12~7.20 m	8.20~7.40 m	8.20~7.40 m
$\text{H}-\text{C}_3-\text{OCOCH}_3$								4.76 q	4.76 q	4.82 q
$\text{H}-\text{C}-\text{OCOCH}_3$ ^5						6.02 d $\text{J}=6.0$	6.08 d $\text{J}=6.0$	5.98 d $\text{J}=6.0$	6.04 d $\text{J}=6.0$	6.10 d $\text{J}=6.0$

* 100 兆赫, 溶剂 CDCl_3 , 六甲基二硅醚为内标准, δ 为 ppm, s 为单峰, d 为双峰, t 为三峰, q 为四峰, m 为多重峰, J 为 cps。

表 3 北草乌碱和新乌头碱的 ^{13}C 化学位移 δ 值(ppm)表

碳	北草乌碱	新乌头碱	碳	北草乌碱	新乌头碱
1	83.3	83.2	17	62.8	62.2
2	33.7	35.9	18	75.7	75.8
3	71.3	70.8	19	49.7	49.4
4	43.2	43.5	N-CH ₂		
5	46.8	46.5			
6	79.8	82.4	CH ₃	42.5	42.4
7	43.4	44.3	1'	55.8	56.2
8	89.8	91.8	6'	58.2	57.9
9	53.9	43.8	16'	61.2	61.0
10	74.8	40.9	18'	59.1	59.0
11	56.0	50.0	O=C	172.4	172.4
12	42.6	34.2			
13	76.5	74.1	CH ₃	21.4	21.4
14	78.4	78.9	O=C	166.3	166.3
15	77.1	78.0			
16	89.6	90.1	C ₆ H ₅	128.8	129.9
				129.7	129.6
				129.9	130.0

的羟基取代效应。北草乌碱的 ^{13}C 谱的 δ 值, 与新乌头碱 ^{13}C 谱的 δ 值⁽⁸⁾相比, 其 C_{10} 的 δ 值向低场移 33.9 ppm (α -效应), C_{12} 向低场位移 8.4 ppm (β -效应), C_{11} 向低场位移 6.0 ppm (β -效应) 和 C_9 向低场位移 10.1 ppm (β -效应)。这可进一步说明北草乌碱 C_{10} 位上确有 β -羟基取代, 故其结构式为。



在乌头碱型酯碱中, 含有氮甲基的生物碱的种类甚少, 到目前为止, 已知有次乌头碱(hypaconitine), 新乌头碱(mesaconitine), 翠雀宁(delphinine)⁽⁹⁾和新乌头碱的异构体⁽¹⁰⁾。今从赤峰北草乌中又分得一种含有氮甲基的新生物碱——北草乌碱(beiwutine)。

北草乌碱在动物上表明有镇痛及局部麻醉作用, 其药理结果。将另有报告。

实 验 部 分

(一) 提取

赤峰产的北草乌粗粉 10 kg, 以 12.5% 氨水润湿, 用苯浸泡一周渗漉, 直至渗漉液无生物碱反应为止。渗漉液用 2% 的盐酸液抽提 5~6 次, 用浓氨水中和酸水液至 pH 9 左右, 以 20% 乙醚氯仿混合液抽提 3 次。乙醚氯仿抽提液用无水碳酸钾干燥, 减压回收溶剂, 得总碱 31.8 g (得率 0.3%)。总碱加适量的丙酮回流加热溶解, 放置过夜, 次日滤取析出的白色固体, 重 16 g 为甲部分。母液减压回收溶剂, 得糖浆状的固体, 重 15.8 g, 为乙部分。甲、乙部分用硅胶 G 薄板层析, 溶剂己烷-二乙胺(8:2)(以下相同), 用碘化铯钾试剂显色, 一般显

5 个生物碱斑点。

(二) 乙部分生物碱的分离

乙部分(15.0 g), 在 750 g 中性氧化铝柱(III~IV级, 150~200 目, 下同) 上层析, 依次用苯、苯氯仿和氯仿洗脱, 用薄层层析检查, 相同者合并处理, 其结果为第 1~6 分(苯洗脱液) 为中性油状物 0.21 g; 第 7~9 分(苯洗脱液) 晶 I 和晶 II 的混合物, 为 A 部分 0.50 g; 第 10~23 分(10% 氯仿苯洗脱液) 为晶 I、II 和晶 III 的混合物 1.44 g; 第 24~35 分(10% 氯仿苯洗脱液), 第 36~67 分(50% 氯仿苯洗脱液) 得晶 II 和晶 IV 的混合物, 为 B 部位, 7.64 g, 68~72 (氯仿洗脱液) 得晶 IV 和北草乌碱 V 的混合物 2.04 g 和第 73~82 分(氯仿洗脱液) 得 1.39 g 北草乌碱(V)。

去氧乌头碱(I)和次乌头碱(II)的分离

A 部位的生物碱(0.50 g)经氧化铝柱(1:40)层析, 用己烷-乙醚(4:6)洗脱得去氧乌头碱(I)0.10 g 和次乌头碱(II)0.20 g。

1. 去氧乌头碱(I) 用无水乙醇重结晶, 熔点 173~6°C。紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ) 231。红外光谱(KBr, cm^{-1} , 下同), 3500, 1722, 1603。核磁共振谱见表(2)。元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}$, 计算值% C 64.84, H 7.52, 实验值% C 64.92, H 7.52; 过氯酸盐熔点 178~180°C, 元素分析% $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}\text{HClO}_4\text{H}_2$, 计算值% C 54.55, H 6.73; 实验值% C 54.36, H 7.03。

二乙酰化合物熔点 132~134°C。其核磁共振谱见(表 2)。

2. 次乌头碱(II) 于无水乙醇中重结晶, 熔点 186~7°C, R_f 0.48。紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ) 231 (4.18), 红外光谱(cm^{-1}) 3500, 1722, 1603。核磁共振谱(见表 2)。元素分析 $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}$ 计算值% C 64.35, H 7.37, 实验值% C 64.23, H 7.48; 过氯酸盐熔点 197~200°C。

乌头碱(III)和新乌头碱的分离

B 部位的生物碱(1 g), 经氧化铝柱(1:50)层析, 己烷-乙醚(2:8)洗脱得乌头碱(III)0.21 g 和新乌头碱(IV)0.65 g。

3. 乌头碱(III) 于无水乙醇中重结晶, 熔点 198°C, R_f 0.23。紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ) 231 (4.19), 红外光谱(cm^{-1}) 3500, 1722, 1603, 核磁共振谱(见表 2), 元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$, 计算值% C 63.24, H 7.33, 实验值% C 63.06, H 7.22; 过氯酸盐熔点 223~224°C, 三乙酰化合物熔点 206~208°C。

4. 新乌头碱(IV) 于无水乙醇中重结晶, 熔点 205°C, R_f 0.18。紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ) 232 (4.25), 红外光谱 (cm^{-1}) 3500, 1722, 1603, 核磁共振谱(见表 2), 元素分析 $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{11}$ 计算值% C 62.72, H 7.18, 实验值% C 62.70, H 7.54; 过氯酸盐熔点 219°C, 三乙酰化合物熔点 193~195°C, 核磁共振谱(见表 2)。

5. 北草乌碱(V) 于无水乙醇中重结晶, 熔点 196~8°C, $[\alpha]_D^{25}$ 26.9 (氯仿), R_f 0.12。易溶于氯仿、乙醇, 难溶于石油醚及水中。紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ) 2.32 (4.06), 红外光谱 (cm^{-1}) 3500, 1722, 1605, 核磁共振谱(见表 2), 质谱 m/e 647 (M^+), 616, 556, 元素分析 $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{12}$ 计算值% C 61.19, H 7.05, N 2.17; 实验值% C 60.89, 61.12, H 6.92, 6.81, N 2.17, 过氯酸盐熔点 255~257°C, 元素分析 $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_{12}\text{HClO}_4$ 计算值% C 52.97, H 6.15, 实验值% C 52.98, H 6.24; 四乙酰化合物熔点 242~244°C, 红外光谱(cm^{-1}) 1722, 1605, 核磁共振谱(见表 2), 元素分析 $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_{12}(\text{CH}_3\text{CO})_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 计算值% C 59.70, H 6.43, 实验值% C 59.93, H 6.29。

北草乌碱的水解 北草乌碱 200 mg, 加入 2% 氢氧化钾的甲醇溶液 8 ml, 加热回流, 溶液呈红色, 释放出氨, 使石蕊试纸由红变蓝色。二小时后蒸去甲醇, 用 25 ml 乙醚分三次抽提, 乙醚提取液无生物碱反应。继之用氯仿和正丁醇抽提, 也未能得到胺醇。氯仿抽提后的母液加入稀硫酸使呈酸性, 用乙醚抽提三次, 合并滤液, 用无水硫酸钠干燥, 回收乙醚, 残渣用热水重结晶, 熔点 118~119°C, 与已知品的苯甲酸混合熔点不下降。

(三) 甲部分生物碱的分离

甲部分生物碱 10.8 g 经氧化铝柱(1:50)层析, 先后用苯、苯氯仿和氯仿洗脱, 得新乌头碱(IV), 北草乌碱(V)及混合生物碱。

致谢 上海药物研究所分析室代做元素分析, 紫外光谱、红外光谱、¹H 核磁共振谱; 昆明植物研究所植化室代作¹³C 核磁共振谱; 上海有机化学研究所代作质谱, 在此一并表示谢意!

参 考 文 献

1. 赤峰药品检验所通讯
2. 内蒙古药品检验所编: 内蒙古药材学, 220 页, 内蒙古人民出版社, 1961
3. Gliman T et al: Transformation of aconitine to an isomer of hypaconitine. *Can J Chem* 40:1713, 1962
4. Tsuda T, et al: The benzyloxy group of aconitine, *ibid* 41:1634, 1963
5. Нарзуньяев А С, й др, Алкалоиды Delphinium corumbosum. *Химия Природных Соединений*, 479, 1973
6. Султанходжаев М Н, и др, Алкалоиды Aconitum karacolicum. *Химия Природных Соединений* 127, 1973
7. Нарзуньяев А С, и др, К строению диктиокапина. *Химия Природных Соединений* 443, 1973
8. Pelletier S W, et al: Carbon 13 nuclear magnetic resonance: aconitine type diterpenoid alkaloids from Aconitum and Delphinium. *J Am Chem Soc* 98, 2626, 1976
9. Pelletier S W, Chemistry of alkaloids, p 549, Van Nostrand Reinhold Company, N. Y., 1970
10. Yoshiyuki Ichinole, et al: New alkaloids from Aconitum suchalinense Fr. Schmidt. *Bull Chem Soc Japan* 42:3038, 1969

ALKALOIDS OF THE CHINESE DRUGS, ACONITUM SPP.

XIII ALKALOIDS FROM PEI CAO WU,

ACONITUM KUSNEZOFFII

Wang Yonggao

(Lushan Botanic Garden, Lushan)

Zhu Yuanlong and Zhu Renhong

(Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

ABSTRACT

Five alkaloids were isolated from the Chinese drug, *Aconitum kusnezoffii* collected from Chifeng in Inner Mongolia, four of them were identified as deoxyaconitine, hypaconitine, aconitine and mesaconitine respectively by comparing their physical and chemical properties with those of authentic samples.

The fifth alkaloid melting at 196~8°C with the empirical formula C₃₃H₄₅NO₁₂ was found to be a new compound. By means of interpretation of its IR and NMR spectra its structure may be suggested as Fig. I. It is named beiwutine.