

黄花乌头植物化学成分的研究

南京药物研究所植化室(210009) 韩 英*

中国药科大学植化室

刘静涵 王明时

摘要 从黄花乌头 *Aconitum coreanum* (Levl.) Rapaics 中分得12个化合物(其中地下部分10个,地上部分2个),经理化常数及波谱分析,分别鉴定为(地下部分): β -sitosterol (I), daucosterol (II), 关附甲素(III), 关附庚素(IV), condelphine (V), 关附壬素(VI), hetisinone (VII), isoatisinum chloride (VIII), atisinum chloride (IX), 关附Z素(X)及地上部分:关附甲素(XI)和关附辛素(XII),除地上部分2个化合物外,地下部分分得的化合物(II)、(V)、(VII)、(VIII)等4个成分均为首次从该植物中分得。经药理筛选,上述二萜生物碱类化合物大都具有不同程度的抗心律失常作用。

关键词 黄花乌头 二萜生物碱

黄花乌头 *Aconitum coreanum* (Levl.) Rapaics 系毛茛科乌头属植物,其块根俗称关白附^[1],是我国东北民间沿用已久的中药,亦称白附子。主治心痛血痹,有祛风、止痛、燥湿、化痰等功效。近年来药理研究表明关白附中主要成分关附甲素、庚素、壬素等具有抗心律失常、抗炎和镇痛作用^[2~4],并有希望成为一类疗效显著的新型的抗心律失常药。

黄花乌头植物化学成分的研究最早始于1966年^[5],至今,已从中分离并鉴定的二萜生物碱共17种。分别是关附甲、己、庚、辛、壬、癸、子、丑、Y、Z素(即Guan-Fu base A、F、G、H、I、J、K、Y、Z)及isoatisine、hypoconitine、关附甲素水合物、corifine、coryphidine、coryphine和acoridine^[6~11]。

为了扩大药用资源,开发新药,在继续对黄花乌头块根研究的同时,对其地上部分化学成分亦进行了初步探讨。把干燥的黄花乌头植物分为地下和地上(茎、叶、花)2部分,切段并粉碎后以乙醇提取,采用酸碱梯度法及柱层析等方法,共分得12个化合物(其中地上部分2个,地下部分10个),经鉴定,地下部分分别为 β -sitosterol (I), daucosterol (II), 关附甲素(III), 关附庚素(IV), condelphine (V), 关附壬素(VI), hetisinone (VII), isoatisinum chloride (VIII), 关附辛素(atisinum chloride, IX), 关附Z素(Guan-Fu base Z, X)及地上部分关附甲素(XI)和关附辛素(XII)。其中,地上部分化合物及地下部分化合物II、V、VII、VIII均为首次从该植物中分得。经药理筛选,上述二萜生物碱都有不同程度的抗心律失常作用。

化合物V为白色片状结晶, mp 159~161°C (Me₂CO), 碘化铋钾反应呈阳性, HR-MS 给出分子式为C₂₆H₃₈NO₆, MW: 449.1782 (calcul. 449.1770), m/z 449 (M⁺), 432 (M⁺-17) 为基峰, IR谱中无C₂₀-二萜生物碱环外双键的特征吸收峰存在, ¹H-NMR谱中亦无 δ 5.0左右的>C=CH₂质子的特征信号, δ 3.22和 δ 3.27 (各3H, s) 有2个甲氧基信号,提示该化合物为C₁₆型二萜生物碱,又质谱中M⁺-17为基峰,说明该化合物的C₁位为羟基取代,氢谱中 δ 2.02 (3H, s) 表明存在一个-OAc基,结合DEPT碳谱、氢谱和质谱,知该化合物的示性式为C₁₆H₂₃(NC₂H₅)(OCH₃)₂(OH)₂(OAc), 根据文献,其光谱数据与已报道的C₁₆-二萜生物碱condelphine一致^[12]。其化学结构式见图。

*Address: Han Ying, Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing

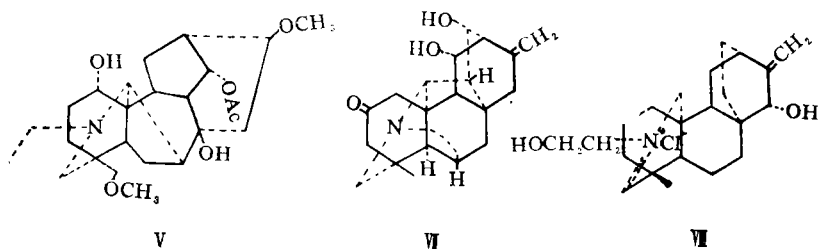


图 化合物V、VI和VII的化学结构式

化合物Ⅴ为白色针状结晶, mp 263~265℃ (Me₂CO), 碘化铯钾反应为阳性, FAB-MS测得m/z 328 (M⁺+1), IR谱ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1717 (C=O), 1653, 912(>C=CH²), ¹H-NMR谱中亦可观察到C₂₀-二萜生物碱的环外双键质子信号δ4.90, 4.70 (各1H, s), 表明该化合物为C₂₀-二萜生物碱类, δ4.20 (2H, d, J=9Hz)为C₁₁-βH和C₁₃-αH, 1.18(3H, s)为C₄-CH₃信号, ¹³C-NMR谱中δ214 (s)为C₂位羰基信号, 145.27 (s), 108.21 (t)为>C=CH₂碳信号, 上述数据与文献报道的hetisinone化合物一致^[13], 其化学结构式见图。

化合物Ⅵ为无色方晶, mp239~241℃ (Me₂CO), AgNO₃试剂反应产生白色沉淀, 灼烧试验为绿色火焰, 表明该分子中含有Cl⁻离子。碘化铯钾反应为阳性, HRMS及ScI-MS给出分子式C₂₂H₃₄O₂N⁺Cl⁻, 分子量为343.2847 (calcul. 343.2820), m/z (rel.%) 344 (M⁺+1, 100), 343 (M⁺, 24.2), 326 (M⁺-17, 75.94), ¹³C-NMR谱中δ154.49 (s), 110.7 (t)为atisine型C₂₀-二萜生物碱环外双键的特征信号(>C=CH₂), ¹HNM R谱中δ8.83 (1H, s)为C₁₉位氢信号 (-N⁺=C₁₉-H), 5.14, 5.06 (2H, d, J=2.4Hz)为>C=CH₂质子信号; 4.02 (2H, br.s), 4.05, 3.95 (4H br.m)分别为C₂₀, ₂₁, ₂₂亚甲基氢信号, 上述数据与文献报道的isoatisinum chloride一致^[14], 其化学结构式见图。

通过对从该植物中所分离鉴定的二萜生物碱结构类型的分析, 发现该植物中以atisine型二萜生物碱为主, aconitine型次之, Veatchine及Lycottonine型几无。根据植物化学分类学的观点^[15], 我们认为将黄头列入保山乌头系比列入短柄乌头系更合适。

1 材料和仪器

熔点用PHMK 79/2212型显微熔点测定仪测定 (温度计未校正); 比旋度用palex旋光测定仪; 紫外光谱测定用Shimadzu UV-260紫外分光光度计; IR光谱用 Nicolet 5SXC (FTIR) 红外光谱仪测定, KBr压片; 质谱用Nicolet FTMS-2000型质谱仪测定; 核磁共振光谱 (1D, 2D-NMR) 用JEOL JNM-GX-400型超导傅立叶变换核磁共振仪测定, 化学位移测定以TMS为内标。薄层及柱色谱用硅胶系青岛海洋化工厂生产, 硅胶G和H (200~300目及颗粒度为10~40μ), 显色剂用改良碘化铯钾试剂。

2 提取与分离

吉林产黄头 (关白附) 地上及地下部分各5kg, 磨粉, 乙醇冷浸, 减压浓缩, 得浸膏, 浸膏以1%稀盐酸酸化, 过滤, 用氨水调pH9~10, 用氯仿萃取, 回收氯仿, 得总生物碱, 拌样后上硅胶柱层析, 以氯仿-甲醇梯度洗脱, 分别分得12个结晶化合物 (地上2个, 地下10个)。

3 结构鉴定

晶Ⅱ (daucosterol): 白色无定形粉末, mp295~297℃, IR_{v_{max}}^{KBr} cm⁻¹: 3400(OH), 2930, 1460(-CH₃), 2860, 1379, 1070, 800(>C-H)。

晶Ⅴ (condelphine): 白色方晶或菊形簇晶, mp159~160℃, EI-MS m/z (%): 432 (M⁺-17, 29.0), 400 (M⁺-49, 15.0), 58 (46.5); IR_{v_{max}}^{KBr} cm⁻¹: 3450(OH), 3100(OH), 2910, 2820, 1440, 1360(-CH₃, CH₂), 1730, 1220, 1080, 1060, ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 1.109 (3H, t, N-CH₂CH₃), 2.02 (3H, s, -OAc), 3.22, 3.27 (各3H, s, OCH₃), 4.80 (1H, t, J=4.5Hz, C-H), ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 170.36 (C₂=O), 79.027 (C₁₈), 77.096 (C₁₄), 74.729 (C₃), 82.037 (C₁₆), 72.109 (C₁), 63.748 (C₁₇), 59.055 (C_{18'}), 56.537 (C₁₉), 56.055 (C_{18''}), 48.985 (C₁₁), 48.568 (N-CH₂), 45.592 (C₇), 44.815 (C₉), 41.477 (C₅), 43.389 (C₁₃), 42.617 (C₁₅), 37.290 (C₄), 36.667 (C₁₀), 29.098 (C₂), 29.687 (C₃), 26.720 (C₁₂), 25.049 (C₆), 21.279 (q, OAc), 12.935 (q, NCH₂CH₃)。

晶Ⅶ (hetisinone): 白色针状结晶, mp263~265℃ (Me₂CO), 分子式为C₂₀H₂₅-NO₃, IR_{v_{max}}^{KBr} cm⁻¹: 3344 (OH), 1653, 912 (>C=CH₂), 2866, 2913 (CH₂, CH₃), 1717, 1216, 1280 (R-COO), 1080 (-C-O); MS m/z (%): 327 (M⁺, 100), 328 (25.2), 310 (31.90), 309 (24.90), 282 (34.72), 253 (28.63), 126 (35.54), 55 (30.60), 41 (32.45), 37 (69.81); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.88, 470 (各1H, br.s), 4.20 (2H, d, J=9Hz), 3.32 (1H, s), 3.35, 2.74 (2H, d, J=2.5Hz), 2.95 (1H, s), 2.7, 2.2 (2H, d, J=2.4Hz), 2.4 (2H, s), 2.35 (1H, d, J=9.0Hz), 2.0 (1H, s), 1.7 (2H, m), 1.18 (3H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 212.97 (s, C₂), 145.20 (s, C₁₆), 108.21 (t, C₁₇) (>C=CH₂), 75.82 (d, C₁₃), 71.69 (d, C₁₁), 70.41 (d, C₂₀), 65.28 (d, C₆), 64.37 (t, C₁₉), 60.49 (d, C₅), 55.42 (s, C₁₀), 54.96 (d, C₃), 52.41 (d, C₁₄), 50.77 (d, C₁₂), 49.74 (t, C₃), 45.84 (t, C₁), 44.33 (s, C₄), 42.39 (s, C₈), 36.14 (t, C₇), 33.86 (t, C₁₅), 28.76 (q, C₁₈)。

晶Ⅷ (isoatisinum chloride): 白色结晶性粉末, mp239~241℃ (Me₂CO), 分子式C₂₂H₃₅NO₂·Cl, IR_{v_{max}}^{KBr} cm⁻¹: 3340, 3274 (OH), 2933, 2861, 1449 (CH₂, CH₃), 3070, 1652, 892 (>C=CH₂), 1690, 1226, 1074 (R-COO); HR-MS给出分子量343.2849amu (calcul.343.2820), m/z (rel.%): 344 (M⁺+1, 100), 343 (M⁺, 24.20), 326 (M⁺+1-18, 75.94), 214 (42.21), 101 (7.06), 35 (5.16); ¹H-NMR (400MHz, COCl₃) δ: 8.84 (1H, s, -N=CH), 5.07 (1H, s, C₁₇-eH); 5.03 (1H, s, C₁₇-zH), 4.19 (2H, br.s, C₂₀-H), 4.02 (2H, br.s), 4.05, 3.95 (4H, br.m), 3.60 (2H, d, J=9Hz), 1.37 (3H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 185.06 (d, C₁₉), 154.49 (s, C₁₆), 110.74 (t, C₁₇), 76.041 (d, C₁₅), 64.126 (t, C₂₀), 57.936 (t, C₂₁), 55.94 (t, C₂₂), 49.68 (s, C₄), 45.996 (d, C₅), 41.53 (s, C₈), 39.984 (t, C₁), 37.827 (d, C₉), 37.22 (s, C₁₀), 37.508 (t, C₃), 35.617 (d, C₁₂), 30.424 (t, C₇), 28.400 (t, C₁₁), 26.696 (t, C₁₃), 19.346 (t, C₂), 18.873 (t, C₆), 22.355 (q, C₁₈)。

(下转第624页)

蔓荆子挥发油的分析

中国药科大学(南京 210009) 吴知行 巴图仑 杨尚军 周胜辉 周建明

蔓荆子 *Vitex trifolia* L. var. *simplicifolia* Cham. 的果实, 在《神农本草经》中列为上品, 能疏散风热, 清头目, 用于治风热感冒, 肝阳头痛, 眩晕, 并可治偏头痛等疾病。药理试验证明对某些病毒有抑制作用^[1]。化学成分未见详细报道。本品有香气, 行水蒸汽蒸馏得挥发油, 采用GC及GC-MS-DS系统对其作了分析, 以了解其组成。

1 材料及仪器

蔓荆子购自南京市中医院(未炮制)。

仪器为GC-14A(岛津)及ZAB-HS(英国VG公司倒置双聚焦高分辨质谱仪)。

2 实验方法

2.1 挥发油的提取: 用水蒸汽蒸馏法提取蔓荆子挥发油, 溶于乙醚, 以无水Na₂SO₄脱水, 低温挥去乙醚, 得含少量乙醚的挥发油。

2.2 挥发油的分析: 用OV101弹性石英毛细管柱(25m×0.2mm)在GC-MS系统上对挥发油进行分离和鉴定。载气为高纯氮气, 柱前压122.58 kPa, 进样方式: 分流进样(分流比10:1), 进样口温度250℃, 柱温: 50℃(1min) 2℃/min 160℃(2min) 2℃/min → 250℃, 质谱分辨率1000, 离子源温度250℃, 电离方式EI, 电子能量70eV, 采用美国NBS数据库检索。用峰面积归一化法测定相对含量。

3 结果与讨论

对20种成分的图谱进行检索并与标准图谱^[2,3]对照, 以能符合质谱裂解规律才初步确定

其结构, 所鉴定的化合物如下: 2,6,6-三甲基-双环[3.1.1]-2-庚烯(10.20%), 4-亚甲基-1-(1-甲基乙基)-双环[3.1.0]己烷(2.60%), 3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇乙酸酯(1.36%), 1,3,3-三甲基-2-氧代双环[2.2.2]辛烷(10.20%), 4-甲基-1-(1-甲基乙基)-3-环己烯-1-醇乙酸酯(0.49%), 6-壬炔酸甲酯(0.50%), 4-甲基-1-(1-甲基乙基)-3-环己烯-1-醇(1.68%), α, α, 4-三甲基-3-环己烯-1-甲醇(0.82%), 1-甲氧基-4-(1-丙烯基)-苯(0.39%), 1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]-庚烷-2-醇乙酸酯(0.18%), α, α, 4-三甲基-3-环己烯-1-甲醇乙酸酯(6.14%), 4AR-(4Aα, 7α, 8Aβ)-4A-甲基-1-亚甲基-7-(1-甲基乙烯基)-十氢化萘(0.89%), 1R-(1α, 3Aβ, 4α, 7β)-1,4-二甲基-7-(1-甲基乙烯基)-1,2,3,3A,4,5,6,7-八氢化奥(0.94%), 6-甲基-8-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基-1)-5-辛烯-2-酮(1.00%), S-(E, Z, E, E)-3,7,11-三甲基-14-(1-甲基乙基)-1,3,6,10-环十四碳四烯(1.33%), 13β-甲基-13-乙烯基-罗汉松-7-烯-3-酮(2.64%), 3S-(3α, 4Aα, 6Aβ, 10Aα, 10Bβ)-3-乙烯基-3,4A,7,7,10A-五甲基-十二氢-1H萘[2,1-B]吡喃(6.05%), 1R-1α(R*), 2β, 4Aβ, 8Aα-α-乙烯基-2-羟基-α, 2,5,5,8A-五甲基-十氢-1-萘丙醇(5.70%), 5α, 9α, 10β-15-贝壳杉烯(1.80%), (4AS-反式)-1,1,4R-三甲基-7-(1-甲基乙基)-1,2,3,4,4A,9,10,10A-八氢化菲(8.82%)。

参 考 文 献

- 1 南京药学院《中草药学》编写组. 中草药学. 下册. 南京: 江苏科技出版社, 1980, 914
- 2 Heller S R, et al. EPA NIH Mass Spectral Data Base, Vol. 1~4. Washington: US

Government Printing Office, 1978.

- 3 Stenhagen E, et al. Registry of Mass Spectral Data, Vol. 1~4 New York: John Wiley and Sons, 1974.

(1993-03-30收稿)

(上接第621页)

参 考 文 献

- 1 中国科学院植物志编委. 中国植物志. 北京: 科学出版社, 1979, 27, 113
- 2 蒋莹, 等. 中草药, 1987, 18(10): 23
- 3 后德辉, 等. 中国药科大学学报, 1987, 18(4): 263
- 4 后德辉, 等. 南京药学院学报, 1981, 12(2): 68
- 5 高宏瑾, 等. 药学报, 1966, 13(3): 186
- 6 刘静涵, 等. 中国药科大学学报, 1988, 19(3): 238
- 7 刘静涵, 等. 第五届中国国际中草药研究讨论会论文摘要集, 1991, 70
- 8 Reinecke M G, et al. J Org Chem, 1987, 52(22): 5051
- 9 Bessonova I A, et al. Khim Priro Soed-

in, 1990, 26(3): 283

- 10 Yusupova I M, et al. Khim Priro Soed-in, 1991, 27(3): 396

- 11 Bessonova I A, et al. Khim Priro Soed-in, 1992, 28(2): 243

- 12 Gubanow I A, et al. Planta Med, 1965, 13: 200

- 13 Aplin R T, et al. Can J Chem, 1968, 46: 2635

- 14 Pelletier S W, et al. Tetrahedron, 1968, 24: 2019

- 15 郝小红, 等. 植物分类学报, 1985, 23(5): 321

(1993-04-05收稿)

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Studies on the Chemical Constituents of Korean Monkshood

(*Aconitum coreanum*)

Han Ying, Liu Jinghan, et al

The compounds were isolated from *Aconitum coreanum* (Levl.) Rapaics and identified by TLC, IR, MS and NMR, as β -sitosterol (I), daucosterol (II), Guan-Fu base A (III), Guan-Fu base G (IV), condelphine (V), Guan-Fu base I (VI), hetisinone (VII), isoatisinum chloride (VIII), atisinum chloride (IX), and Guan-Fu base z (X) from the root. Compounds III and IX were also found in the aerial parts of the plant. Compounds II, V, VII and VIII were obtained for the first time from this plant. Most of them exhibited antiarrhythmic activity.

(Original article on page 619)

Studies on Alkaloid and Flavonoids from Roxburgh Wormwood

(*Artemisia roxburghiana*)

Li Yu, Hu Youhua, and Shi Yanping

One alkaloid was isolated for the first time from *Artemisia* genus and four flavonoids also for the first time, from *A. roxburghiana* Wall. They were identified as N-phenyl-2-naphthylamine, penduletin, quercetin, 3,3',4'-trimethyl ether, eupatilin, jaceosidin by their spectroscopic data (MS, ¹HNMR, UV).

(Original article on page 622)

Determination of Geniposide in Cape Jasmine (*Gardenia jasminoides*) and Its Oral Liquid

Zhou Lihong, Zhong Shuhua

Isolation of geniposide in *Gardenia jasminoides* was accomplished by high performance GF₂₅₄ TLC and the content of the said component in the herb and its preparation determined by linear scanning at λ 248nm. The method was simple and accurate.

(Original article on page 627)

Determination of Three Bisbenzylisoquinoline Alkaloids in Fourstamen *Stephania* (*Stephania tetrandra*) by HPLC

He Liyi, Sagaraka Kazuhiko, et al

A simple and precise method using high-performance liquid chromatography was developed for the simultaneous determination of three bisbenzylisoquinoline alkaloids, namely tetrandrine, demethyltetrandrine and berbamine, in *Stephania tetrandra* S. Moore. A reversed-phase system consisting of chemically bonded ODS silica gel column and methanol-acetonitrile-H₂O (3:1:1) containing 0.06% diethylamine as the mobile phase was used. The three alkaloids were completely separated within 10 min. The analytical results for various samples were presented.

(Original article on page 629)