蒙药紫花高乌头根中二萜生物碱的分离与鉴定△

内蒙古医学院药学系天然药化教研室(呼和浩特 010059)　张树祥*　贾世山**

摘　要　从紫花高乌头根的苯提取物中分离到3个二萜生物碱,经理化性质和光谱分析分别鉴定为lappaconitine(Ⅰ)、ranaconitine(Ⅱ)和septentriodine(Ⅲ)。化合物Ⅱ和Ⅲ为首次从该植物中分离到,其中Ⅱ含量最高,根据文献报道Ⅰ和Ⅱ是抗心率失常和镇痛作用的有效成分。

关键词　紫花高乌头　二萜生物碱　lappaconitine　ranaconitine　septentriodine

Isolation and Identification of Diterpenoid Alkaloids from Mongolian Folk Medicine Purpleflower High Monkshood Root (*Aconitum excelsum*)

Zhang Shuxiang and Jia Shishan (Department of Pharmacy, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote 010059)

Abstract　Three diterpenoid alkaloids were obtained from the C_6H_6 extract of the root of *Aconitum excelsum*. Their structures were identified on the basis of spectral data (MS, IR, ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, DEPT) and physico-chemical properties as lappaconitine (Ⅰ), ranaconitine (Ⅱ) and septentriodine(Ⅲ). Compounds Ⅱ and Ⅲ were obtained for the first time from this plant. Compounds Ⅰ and Ⅱ exhibited analgesic and antiarrhythmic activities, as documented in literature reports.

Key words　*Aconitum excelsum*　diterpenoid alkaloids

紫花高乌头 *Aconitum excelsum* Reichb 系毛茛科乌头属牛扁亚属植物,其根和地上部分为习用蒙药,主产于内蒙古自治区东部。紫花高乌头块根用于活血化瘀、祛风除湿、消肿止痛[1],内蒙古自治区锡林郭勒盟蒙医研究所用其全草治疗慢性支气管炎有效率达96.89%,获得1991年度内蒙古自治区科技进步三等奖[2]。前苏联学者在50年代和70年代曾对其根进行过研究,从中分离到4个二萜生物碱[3,4],本文中lappaconitine为重复得到。lappaconitine及其溴化物证明有较强的抗心率失常作用和镇痛作用,且没有成瘾性,已经用于临床[5,6]。

为了寻找含有高效低毒活性成分的植物资源,开发新药,我们对紫花高乌头根的化学成分进行了研究。其根的苯提取物溶于1% HCl溶液后用固体Na_2CO_3碱化,对pH 10时析出的沉淀部分用碱化硅胶柱层析进行分离,得到3个二萜生物碱,分别鉴定为lappaconitine(Ⅰ)、ranaconitine(Ⅱ)和septentriodine(Ⅲ),其中Ⅱ和Ⅲ系首次从本植物根中得到。Ⅱ和Ⅰ一样也有显著的镇痛和抗心率失常作用,并且有抗戒毒综合征的作用[5,6]。化合物Ⅰ～Ⅲ的化学结构式见图1。

1　材料与仪器

生药原料采集于内蒙古自治区兴安盟,经本院中草药教研室乔俊缠老师鉴定为毛茛科乌头属植物紫花高乌头,学名为 *Aconitum excelsum* Reichb。熔点用X-4型显微熔点测定仪测定(温度计未校正),红外光谱仪为日

* Address: Zhang Shuxiang, Department of Pharmacy, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote
张树祥　1993年毕业于内蒙古医学院药学专业本科,1998年获该院药物化学专业硕士学位。
**通讯联系人
△国家自然科学基金资助项目　№ 39560087

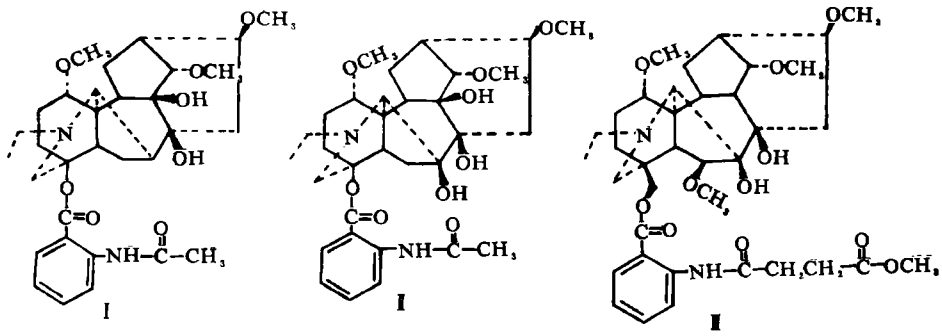

图 1　化合物 Ⅰ～Ⅲ的化学结构式

本岛津 IR-440 型(KBr 压片),质谱仪为 VG-Zabspec 型,核磁共振仪为 AM-500 型(CD-Cl_3 为溶剂,TMS 为内标),薄层及柱色谱用硅胶系青岛海洋化工厂生产,中性或碱性氧化铝(200～300 目)为上海五四化学试剂厂生产。

2　提取与分离

内蒙古产紫花高乌头干燥根磨粉 3.1 kg,碱化润湿后用苯冷浸提取,提取液减压浓缩到适当体积,用 1%HCl 溶液萃取,酸水液用固体 Na_2CO_3 碱化到 pH 5,用苯萃取,继续碱化到 pH 10 析出大量沉淀,过滤得沉淀即粗总碱 33.3 g。取粗总碱 10 g 拌样后上碱化硅胶低压柱进行分离,苯-甲醇不同比例梯度洗脱,共收集 300 份,每份 200 mL。洗脱剂为 100∶1 时,收集第 80～84 份,得到的样品再上减压硅胶柱层析,苯-甲醇(100∶1)洗脱,收集第 57～73 份,用丙酮重结晶得化合物 Ⅰ 12 mg;同样洗脱剂收集第 94～119 份,所得样品用苯-甲醇混合溶剂重结晶,得到化合物 Ⅱ 260 mg;收集第 155～189 份,样品上碱性氧化铝减压柱分离,苯-甲醇 (300∶1) 洗脱,合并第 15～85 份得化合物 Ⅲ 10 mg。

3　结构鉴定

化合物 Ⅰ (lappaconitine):无色块状结晶,mp228 ℃～231 ℃,EI-MS m/z(%):584(M^+,2),553(M^+-31,20),405(M^+-179,100),390($M^+-179-15$,85),345(44),276(34),178(41),162(32),120(43),71(35)。$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$:3 560,3 550(OH),3 300(NH),1 700,1 690(-C⩽O),1 600,1 580(苯环),1 090 (-C-O),770,700(苯环部二取代);^{1}HNMR δ:1.12(3 H,t,J = 7.0 Hz,N-CH_2CH_3),2.22(3 H,s,-$COCH_3$),3.30,3.31,3.41(3 H×3,s,OCH_3×3),3.44(1 H,d,J = 4.7 Hz,C_{14}-βH),7.02,7.49,7.92,8.67(4 个芳氢),11.04(1 H,s,-CONH-);^{13}CNMR和 DEPT 数据见表 1。其光谱数据与文献[8]lappacontine 的一致。

化合物 Ⅱ (ranaconitine):无色块状结晶,mp129 ℃～132 ℃,EI-MS m/z(%):600(M^+,4),855(M^+-15,5),569((M^+-31,30),421(M^+-179,100),406($M^+-179-15$,95),361(51),292(45),178(36),162(41),120(50),71(41);$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$:3 500(brs,OH),3 300(-NH),1 700,1 680(-CO-),1 612,1 590(苯环),990(· C-O),760,690(苯环邻二取代);^{1}HNMR δ:1.11(3 H,t,J = 7.1 Hz,N-CH_2CH_3),2.22(3 H,s,-$COCH_3$),3.26,3.32,3.41(3 H×3,s,-OCH_3×3),3.47(1 H,d,J = 4.4 Hz,C_{14}-βH);^{13}CNMR和 DEPT 数据见表 1。其光谱数据与文献[7,9,10]的 ranaconitine 一致。

化合物 Ⅲ (septentriodine):白色不定形粉末,EI-MS m/z(%):700(M^+,2),682(M^+-18,17),669(M^+-31,30),637(M^+-63,100),620(14),436(16),202(62),174(28),120(17),71(27);$IR\nu_{max}^{KBr}cm^{-1}$:3 450(OH),3 300(-NH),1 740,1 700,1 685(-C⩽O),1 610,1 590(苯环),990(C-O),760,700(苯

环邻二取代);^{1}HNMR δ:1.07(3 H,t,J=7.2 Hz,N-CH_2CH_3),2.75(4 H,m,-$COCH_2CH_2CO$-),3.26,3.35,3.38,3.41(3 H×4,s,OCH_3×4),3.43(1 H,t,J=4.7 Hz,C_{14}-βH),3.70(3 H,s,-$COOCH_3$);7.10,7.55,7.96,8.70(4个芳氢),11.09(1 H,s,-CONH-);^{13}CNMR和DEPT数据见表1。其光谱数据与文献[11]的septentriodine一致。

表1 化合物Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ的^{13}CNMR数据

碳位	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	碳位	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
1	84.1 d*	83.5 d	83.9 d	N-CH_2	49.8 t	51.1 t	51.0 t
2	26.2 t	26.6 t	26.1 t	-CH_3	13.5 q	14.5 q	14.0 q
3	31.8 t	31.6 t	32.2 t	1′	56.5 q	56.2 q	55.8 q
4	84.6 s	84.3 s	37.5 s	6′	—	—	57.8 q
5	48.5 d	48.7 d	43.2 d	14′	57.9 q	57.9 q	58.1 q
6	26.7 t	32.5 t	90.9 d	16′	56.1 q	56.2 q	56.3 q
7	47.6 d	85.5 s	88.5 s	Ar-C≤O	167.4 s	167.4 s	168.0 s
8	75.6 s	77.9 s	77.5 s	Ar-1″	115.8 s	115.7 s	114.6 s
9	78.5 s	78.3 s	50.5 d	-2″	141.6 s	141.6 s	141.7 s
10	49.0 d	49.7 d	38.1 d	-3″	120.2 d	120.2 d	120.6 d
11	51.0 s	51.4 s	49.1 s	-4″	134.4 d	134.4 d	134.9 d
12	24.1 t	25.9 t	28.7 t	-5″	122.3 d	122.3 d	122.5 d
13	36.3 d	36.6 d	46.1 d	-6″	131.1 d	131.1 d	130.3 d
14	90.1 d	90.0 d	83.9 d	-NH-C≤O	169.0 s	169.0 s	170.2 s
15	44.9 t	38.0 t	33.7 t	-CH_2-	25.5 q	25.5 q	28.9 t
16	82.9 d	82.8 d	82.5 d	-CH_2-	(-CH_3)	(CH_3)	32.7 t
17	61.5 d	63.0 d	64.4 d	-C≤O			173.0 s
18	—	—	69.8 t	-OCH_3			51.8 q
19	55.5 t	55.2 t	52.4 t				

* q,t,d,s分别表示DEPT谱中的-CH_3-,-CH_2-,>CH-和季碳

致谢:兴安盟药检所赵晓峰同志协助采集样品,本系乔俊缠老师作原植物鉴定,分析化学教研室代测IR,中国医学科学院药物所代测^{1}HNMR,^{13}CNMR,DEPT,中国军事医学科学院代测质谱,在此一并致谢。

参考文献

1 国家医药管理局主编.中国药物资源杂志,1994:304
2 呼和吉勒图,等.内蒙古中医药,1989,(3):9
3 Platonova T F, *et al*. Thur Obshchei Khim,1958,(28):258
4 Telnor V A,*et al*. Chem Nat Compds,1973,9(1):129
5 US Patent. 1994,5290784
6 Dzbakhangirov F N,*et al*. Chem Nat Compds, 1997,32(2):190
7 从浦珠.质谱学在天然有机化学中的应用.北京:科学出版社,1987:450
8 Shakirov R, *et al*. Chem Nat Compds,1996,32(4):601
9 王锋鹏.有机化学,1982,(3):161
10 Shakirov R, *et al*. Chem Nat Compds,1996,32(5):805
11 Shakirov R, *et al*. Chem Nat Compds,1996,32(5):834

(1998-07-08 收稿)

《中草药》杂志1999年增刊征订启事

1999年是《中草药》杂志创刊30周年,经国家科技部国科发财字[1999]010号文批准,我们编辑出版了《中草药》杂志1999年第30卷增刊。本增刊共收载论文160篇,特邀中国工程院院士、国家药品监督管理局药品审评中心及国内十多位知名专家和中青年学科带头人就中药新药研究的热点问题撰写综述文章(文题见《中草药》杂志1999年第4期内2页)。另外,还有反映国内近年来中药植化、药理、分析、制剂、药材、临床等方面的新理论,新方法和新成就的科研论文和综述文章140余篇。

增刊为16开本,224页(约45万字),天津市报刊增刊特许准印证(99)第045号,定价65元,另加包装费、邮费5元。凡订阅者请向我部索取订单:300193 天津市鞍山西道308号《中草药》杂志编辑部