

黄花乌头中一个 C₂₀二萜生物碱的结构分析

杨春华¹, 刘静涵^{1*}, 相秉仁¹, 吕 扬², 王 诚², 郑启泰^{2*}

(1. 中国药科大学, 江苏 南京 210009; 2. 中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要: 目的 研究黄花乌头 *Aconitum coreanum* 中的一个 C₂₀二萜生物碱。方法 采用氧化铝柱层析分离, 通过理化鉴定和波谱分析确定化学结构。并经单晶 X 射线衍射分析确证。结果 从黄花乌头中获得一个新的 C₂₀二萜生物碱(关附子素)。结论 关附子素是首次从该植物中得到的新化合物。

关键词: 黄花乌头; 二萜生物碱; 关附子素

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)03-0201-03

Guan Fu base K, new diterpene alkaloid from *Aconitum coreanum*

YANG Chun-hua¹, LIU Jing-han¹, XIANG Bing-ren¹, LÜ Yang², WANG Cheng², ZHENG Qi-tai²

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 210009, China; 2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract **Object** To study the structure of the alkaloid isolated from the root of *Aconitum coreanum* (É vl.) Rapaics. **Methods** Isolation and purification of the alkaloid were carried out on aluminum oxide column, the structure of the alkaloid was elucidated by physicochemical properties, spectral analysis and X-ray diffraction analysis. **Results** Guan Fu base K is a C₂₀ diterpene alkaloid. **Conclusion** Guan Fu base K was first obtained from this plant.

Key words *Aconitum coreanum* (É vl.) Rapaics; diterpene alkaloid; Guan Fu base K

毛茛科乌头属植物黄花乌头 *Aconitum coreanum* (É vl.) Rapaics 的块根具有抗心律失常等功效。从中已分离出 20 余种二萜生物碱^[1~6]。本文报道另一个新生物碱, 呈无色针状(丙酮)。根据 IR、MS、2D-NMR 数据并参照文献, 推定其结构, 命名为关附子素(Guan Fu base K)。再经单晶 X 射线衍射进一步分析确证。关附子素是首次从该植物中得到的新化合物, 为 Hetisine 类型重排成 Adamantane 型产物。

1 材料与仪器

熔点用 XT-4 熔点测定仪测定(温度未校正), 红外光谱用 Nicolet Impact 410 型红外光谱仪测定, 核磁共振用 Bruker DPX 300 型核磁共振仪测定, 质谱用 HP-1100 型 LC/ESI/MS 测定。柱层析用氧化铝由上海五四化工厂生产, 核磁共振谱测定用溶剂为 CHCl₃+DMSO。

2 提取与分离

原药粉末用 95% 乙醇回流提取 3 次, 合并提取液, 浓缩至无醇味, 加入 1% HCl, 过滤, 滤液加浓氨

水碱化, 立即用乙酸乙酯萃取, 浓缩拌样, 氧化铝柱层析, 石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱, 在乙酸乙酯部分得关附子素。

3 结构鉴定

关附子素比旋光度 $[\alpha]_D^{30} + 50^\circ$ (c 0.5, 乙醇), mp 242℃, 相对分子质量 345.3 并结合 ¹H-¹³C 谱确定其分子式为 C₂₀H₂₇NO₄ IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 396(-OH), 1 119(C-O), 3 000 左右无不饱和 H, 1 700 和 1 600 左右无强吸收, 表明该化合物不含羰基和碳碳末端双键的吸收, 初步推断可能不是典型的 C₂₀二萜生物碱(含环外双键)^[8]。

关附子素的相对分子质量同文献^[1]报道的关附胺醇(tangutisine)相同, 但薄层层析显示关附子素的极性远小于关附胺醇。由于关附子素的红外光谱显示了 C-O 键的存在, 且提取生物碱时存在酸性化学环境, 文献^[7]报道过 Hetisine 在酸性条件下典型的重排反应(图 1), 因此我们怀疑关附子素有可能是关附胺醇的一种重排产物。

将关附子素¹³C 谱同 Hetisine 的重排产物(图 1-

* 收稿日期: 2001-09-18

作者简介: 杨春华(1976-), 中国药科大学药物分析专业 99 级硕士研究生。

* 联系人 Tel: 025-3271328

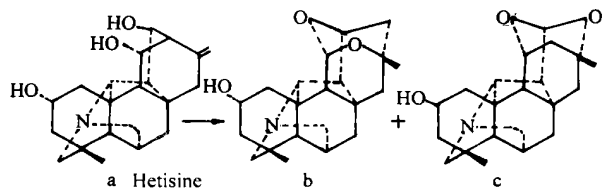


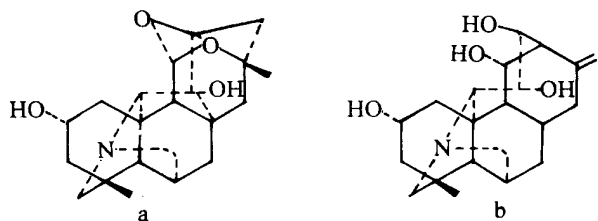
图 1 Hetisine的重排反应

b, c)的¹³C谱比较,同时参考 tangutisine^[9]的图谱解析,初步解析关附子素的¹H-¹³C DEPT谱(表 1)及 2D ¹H-¹H COSY谱(表 2)表明: 20个 C中包含 5个季 C(δ) 79. 0, 74. 4, 70. 0, 44. 0, 37. 6; 7个叔 C(δ) 93. 7, 74. 1, 72. 3, 65. 7, 63. 8, 57. 7, 52. 4; 6个仲 C(δ) 63. 6, 40. 5, 38. 5, 36. 1, 33. 0, 31. 3及 2个甲基(δ) 30. 0, 28. 9 最低场的¹³C(δ) 93. 7显示该 C同 2个 O相连,为 11位 C ¹H-¹H COSY图谱上能显示 6H同 20H呈“W”型相关,1 aH同 3 aH呈“W”型相关

表 1 ¹H-¹³C DEPT谱

C号	化学位移	相关 H号	相关 H的化学位移
1	31. 3	1 a, 1 b	2. 17, 1. 40
2	65. 7	2 b	4. 02
3	38. 5	3 a, 3 b	1. 40, 1. 34
4	37. 6		
5	57. 7	5	1. 47
6	63. 8	6	3. 10
7	33. 0	7 a, 7 b	1. 79, 1. 20
8	70. 0		
9	52. 4	9	1. 54
10	44. 4		
11	93. 7	11	4. 80
12	36. 1	12 a, 12 b	1. 73, 1. 63
13	74. 1	13	3. 65
14	74. 4		
15	40. 5	15 a, 15 b	1. 42, 1. 70
16	79. 0		
17	28. 9	17	1. 04
18	30. 0	18	0. 90
19	63. 6	19 a, 19 b	3. 17, 2. 42
20	72. 3	20	3. 40

由此推断关附子素的分子结构(图 2a)。



a 关附子素 b 关附胺醇

图 2 关附子素和关附胺醇的化学结构式

4 结构确证

为确定关附子素的结构醚键形成位置,采用了单晶 X射线衍射分析法。关附子素的晶体呈无色透

表 2 ¹H-¹H COSY谱

C号	H的化学位移	相关 H号	相关 H的化学位移
1 a	2. 17	1 b, 2 b, 3 a(W)*	1. 40, 4. 02, 1. 40
1 b	1. 40	1 a, 2 b	2. 17, 4. 02
2 b	4. 02	1 a, 1 b, 3 a, 3 b	2. 17, 1. 40, 1. 40, 1. 34
3 a	1. 40	1 a, 2 b, 3 b	2. 17, 4. 02, 1. 34
3 b	1. 34	2 b, 3 a	4. 02, 1. 40
5	1. 47		
6	3. 10	7 a, 7 b, 20(W)*	1. 79, 1. 20, 3. 40
7 a	1. 79	6, 7 b	3. 10, 1. 20
7 b	1. 20	6, 7 a	3. 10, 1. 79
9	1. 54	11	4. 80
11	4. 80	9	1. 54
12 a	1. 73	12 b, 13	1. 63, 3. 65
12 b	1. 63	12 a, 13	1. 73, 3. 65
13	3. 65	12 a, 12 b	1. 73, 1. 63
15 a	1. 42	15 b	1. 70
15 b	1. 70	15 a	1. 42
17	1. 04		
18	0. 90		
19 a	3. 17	19 b	2. 42
19 b	2. 42	19 a	3. 17
20	3. 40	6(W)*	1. 47

* ¹H-¹H COSY图谱上能显示 6H同 20H成“W”型相关; 1aH同 3aH呈“W”型相关。

明块状, X衍射实验用晶体大小为 0. 10 mm× 0. 20 mm× 0. 50 mm,属单斜晶系,空间群为 C2,晶胞参数: a= 23. 527 0(17), b= 6. 241 0(9), c= 13. 640 0(9) Å, β= 119. 685(3)°。晶胞体积为: V= 1 739. 95(18) Å³,晶胞内分子数 Z= 4

用 MAC DIP-2030K面探测器收集衍射强度数据,实验条件为: MoKα 辐射,石墨单色器,晶体与 IP板距离 d= 100 mm,管压 50 kV,管流 50 mA,ω 扫描,最大 θ角为 50. 0°,扫描范围为 0~ 180°,回摆角度为 5°,间隔为 5°,扫描速度为 1. 2°/min 每个画面扫描 2次,总计摄取 36幅图象,独立衍射点为 1 600个,可观察点(| F|² ≥ 8| F|²)为 1 599个。

在微机上用直接法解析晶体结构,在 E图上获得 24个非氢原子位置,迭迭使用最小二乘法和差值 Fourier法获得其它非氢原子位置。使用最小二乘法修正结构参数并判别原子种类,用几何计算法和差值 Fourier法迭迭计算获得氢原子位置,最终可靠因子 R= 0. 073, R_w= 0. 077(w= 1/| F|²) 最终确定每不对称单位化学计量式为 (C₂₀ H₇ NO₄) · (H₂O)_{0.5},化合物的计算相对分子质量(不含结晶水)为 345. 44 晶体密度计算值 1. 358 g/cm³。相应分子结构与图 2a一致,确证了四谱解析结果正确

X衍射分析还表明: 晶态下每个关附子素含有 0. 5个结晶水。关附子素分子呈笼状结构,分子骨架

由 A~F 等环稠合而成,其中六元环 A B C F(椅式), D(船式);五元环 E(信封式); A/B B/C 均呈反式。晶态下分子排列属第一类空间群,故具有旋光活性。分子内存在氢键联系 $04 \cdots N(x, y, z): 2.639 \text{ \AA}$, 分子间氢键联系为: $01 \cdots 03(1/2-x, -1/2+y, -z): 2.921 \text{ \AA}$; 分子与结晶水间氢键为: $01 \cdots OW(1/2-x, 1/2+y, z): 2.860 \text{ \AA}$, $01 \cdots OW(1/2-x, 1/2+y, -z): 2.860 \text{ \AA}$ 。晶态下以氢键和范德华力维系分子在空间的稳定排列。

参考文献:

- [1] 高宏谨,岳凤先,朱任宏. 中国乌头之研究 [J]. 药学学报, 1966, 13(3): 186-194.
- [2] 刘静涵,陈翔飞. 关附辛素的结构鉴定 [J]. 南京药学院学报, 1985, 16(3): 58-59.

- [3] 陈圆,阎文玖,褚克丹,等. 关白附的研究 [J]. 北京中医学院学报, 1986, 9(6): 30-34.
- [4] 刘静涵,郝志刚,赵守训. 关附己素化学结构的鉴定 [J]. 中国药科大学学报, 1988, 19(3): 238-239.
- [5] 韩英,刘静涵,王明时,等. 黄花乌头植物化学成分的研究 [J]. 中草药, 1994, 25(12): 619-624.
- [6] Yusupova I M, Bessonova I A, Tashkhodzhaev B, *et al.* Structure of coryphine-A representative of a new type of diterpene alkaloid [J]. Khim Prii Soedin, 1991, 27(3): 396-403.
- [7] Pelletier S W, Mody N V, Finer-Moore J, *et al.* A novel rearrangement of hetisine, and X-ray crystal structure of the major product [J]. J C S Chem Comm, 1981, 327-329.
- [8] 王锋鹏. 乌头属翠雀属植物中生物碱化学研究概况 [J]. 药学学报, 1981, 16(12): 943-959.
- [9] Balawant S, Joshi Chen D H, Zhang X L, *et al.* Tangutisine, a new diterpenoid alkaloid from *Aconitum tanguticum* (Maxtm.) Stapf W T Wang [J]. Heterocycles, 1991, 32(9): 1793-1804.

人参四逆汤活性成分的分离和鉴定

徐雅娟,赵宏峰,司云珊,解生旭,韩冬,徐东铭*

(吉林省中医中药研究院,吉林 长春 130021)

摘要: 目的 研究人参四逆汤的活性成分。方法 利用硅胶色谱柱分离技术,通过理化方法及光谱分析鉴定其化学结构。结果 从人参四逆汤水溶液中,分得 7 个化合物,分别鉴定为人参皂苷 -Rb₁, -Rb₂, -Rc, -Rd, -Re, Rg₁ 和尿嘧啶。结论 首次从人参四逆汤水溶液中分得这些化合物。

关键词: 人参四逆汤;人参皂苷;尿嘧啶

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)03-0203-02

Isolation and structural elucidation of active constituents in GINSENG SINI TANG*

XU Ya-juan, ZHAO Hong-feng, SI Yun-shan, XIE Sheng-xu, HAN Dong, XU Dong-ming

(Jilin Academy of TCM, Changchun Jilin 130021, China)

Abstract **Object** To study the chemical constituents of GINSENG SINI TANG. **Methods** The active constituents were isolated and purified by chromatographic methods and their structures were identified by physicochemical properties and spectral data. **Results** Seven compounds were obtained and they are ginsenoside-Rb₁, -Rb₂, -Rc, -Rd, -Re, Rg₁ and uracil respectively. **Conclusion** All these compounds were first obtained from GINSENG SINI TANG.

Key words GINSENG SINI TANG; ginsenoside; uracil

* GINSENG SINI TANG is Chinese herbal decoction with the function of recuperating depleted yang and rescuing the patient from collapse.

人参四逆汤是收载于《伤寒论》等中医典籍中的经典方,是中医回阳救逆的代表方剂,多年来有一些药效学方面的研究报道,但尚未见其活性成分的研究报道,我们曾报道用薄层扫描法探讨干姜和甘草

对附子中 3 种双酯型二萜类生物碱(乌头碱、中乌头碱和次乌头碱)的含量的影响,探讨干姜和甘草对附子的减毒作用^[1]。又报道用 ESI/MS² MALDI-TOF/MS 等质谱技术,分析和测定人参四逆汤活性

* 收稿日期: 2001-05-28

基金项目: 国家攀登计划预选课题资助项目

作者简介: 徐雅娟(1964-),女,1990 年获医学硕士学位,主任药师,1986 年以来主要从事常用中药材的有效成分及质量控制研究及复方的药效物质基础研究。近年发表研究论文 40 余篇。Tel 0431-5952241-5628 E-mail yajuanxu@yahoo.com