

黄花岗头中生物碱类化学成分的研究

杨春华¹, 张汉杰¹, 刘静涵^{2*}

(1 中国药科大学 分析测试中心, 江苏 南京 210009; 2 中国药科大学 天然药化教研室, 江苏 南京 210009)

摘 要: 目的 进一步研究毛茛科植物黄花岗头 *Aconitum coreanum* 的化学成分, 寻找更多有活性的生物碱类物质。方法采用乙醇提取、溶剂萃取、氧化铝柱色谱方法进行分离纯化有关成分, 根据理化性质和谱学分析 (IR, ESI-MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹H-¹HCO SY, HMQC, HMBC) 进行结构鉴定。结果 从黄花岗头根中分离得到 7 个化合物, 分别鉴定为: 11, 13- 二乙酰基- 14- 羟基- 2- 异丁酰基- 赫替新 (11, 13- diacetyl- 14- hydroxy- 2- isobutyryl hetisine, I)、关附庚素 (guan- fu base G, II)、关附己素 (guan- fu base F, III)、关附 Z 素 (guan- fu base Z, IV)、关附壬素 (guan- fu base I, V)、关附子素 (guan- fu base K, VI)、关附胺醇 (guan- fu aminealcohol, VII)。结论化合物 I 为新天然产物, 命名为关附己素 (guan- fu base P), 首次报道其氢谱和碳谱数据。

关键词: 黄花岗头; 二萜生物碱; 关附己素

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253- 2670(2004)12- 1328- 03

Alkaloid constituents from root of *Aconitum coreanum*

YANG Chun- hua¹, ZHANG Han- jie¹, LIU Jing- han²

(1 Analytical Center; 2 Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

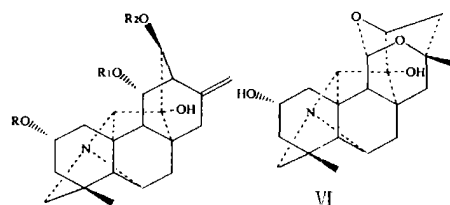
Abstract: Object To search for more bioactive alkaloids from *Aconitum coreanum* through this further study. Methods The ethanolic extract from the root of *A. coreanum* was isolated by alumina column chromatography, the constituent structures were elucidated mainly by their physicochemical properties and spectroscopic (IR, ESI- MS, ¹H- NMR, ¹³C- NMR, ¹H- ¹HCO SY, HMQC, and HM- BC) analysis. Results Seven alkaloids were obtained from the root of *A. coreanum*, they were identified as: 11, 13- diacetyl- 14- hydroxy- 2- isobutyryl hetisine (I), guan- fu base G (II), guan- fu base F (III), guan- fu base Z (IV), guan- fu base I (V), guan- fu base K (VI), and guan- fu aminealcohol (VII). Conclusion Compound I is a new natural product, named as guan- fu base P, its ¹H- NMR and ¹³C- NMR data are reported first in this paper.

Key words: *Aconitum coreanum* (Lévl.) Rapaics; diterpenoid alkaloid; guan- fu base P

黄花岗头 *Aconitum coreanum* (Lévl.) Rapaics 系毛茛科乌头属植物, 药用部位为块根。古代本草记载主治心痛血痹、偏头痛、寒温痹痛等症; 药理学证明其中的一些成分具有抗心律失常的功效^[1]。对其化学成分的研究主要集中在活性成分生物碱的研究, 曾报道从中已分离出 20 余种 C₁₉ 和 C₂₀ 的二萜生物碱^[2]。本研究对黄花岗头的化学成分进行了进一步研究和搜索, 分离并鉴定了其中 7 个化合物, 皆为 C₂₀ 二萜生物碱 (图 1)。

1 实验部分

1.1 材料和仪器: 熔点用 Büchi 520 型熔点测定仪 (温度未校正) 测定。红外光谱 (KBr 压片) 用 Nicolet Impact 410 型红外光谱仪测定。核磁共振谱用



- I R = OCOCH(CH₃)₂ R₁ = R₂ = OCOCH₃
 II R = R₁ = R₂ = OCOCH₃
 III R = OCOCH(CH₃)₂ R₁ = OH R₂ = OCOCH₃
 IV R = OCOCH(CH₃)₂ R₁ = R₂ = OH
 V R = OCOCH₃ R₁ = R₂ = OH
 VI R = R₁ = R₂ = OH

图 1 化合物 I ~ VII 的化学结构

Fig. 1 Structures of compounds 1 — VII

* 收稿日期: 2004-04-15

基金项目: 中国药科大学基金 E0225, 863 计划 (创新药物和中药现代化) 资助 (2002AA 2Z3102)

作者简介: 杨春华 (1976-), 硕士毕业, 现中国药科大学分析中心工作。 Tel: (025) 83271328

* 本校 2003 届本科毕业生

Bruker AV-300 型核磁共振谱仪测定。质谱用 Agilent 1100 型 ESI/MS 测定。色谱用硅胶(100~200 目)由青岛海洋化工厂生产,色谱用溶剂均为分析纯,由南京化学试剂厂生产。药材 2001 年 9 月采集自辽宁省西丰地区,经沈阳药科大学吴维春教授鉴定,留样于中国药科大学刘静涵教授实验室(编号:辽 2001-9)。

1.2 提取和分离:取黄花乌头干燥块根粉末(过 1 号筛)3 kg,95%乙醇回流提取 3 次。合并提取液,浓缩至无醇味,用 1% HCl 水捏溶,滤过,滤液用氨水碱化后立即用醋酸乙酯萃取。萃取液用无水碳酸钠脱水、滤过、浓缩,得浸膏 30 g,拌样,氧化铝柱反复柱色谱分离,石油醚-醋酸乙酯梯度洗脱,得化合物 I~VI,醋酸乙酯-丙酮梯度洗脱得化合物 VI。

2 结构鉴定

化合物 I:浅黄色树脂状物,碘化铯钾反应呈阳性。ESI-MS 给出该化合物的准分子离子峰 500.2 $[M+H]^+$,提示化合物 I 的相对分子质量为 499,可能含奇数个氮,结合 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 推断化合物 I 的分子式为 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_7$,不饱和度为 11(图 2)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 在 3409 cm^{-1} 显示了羟基($-\text{OH}$)吸收峰, 1735 cm^{-1} 强吸收显示羰基($-\text{C}=\text{O}$)的吸收峰, $1656,909\text{ cm}^{-1}$ 显示了环外双键($\text{C}=\text{C}$)吸收峰。该化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 的化学位移 $\delta 5.11(1\text{H},\text{m})$, $5.03(1\text{H},\text{d}, J=9\text{ Hz})$, $4.94(1\text{H},\text{m})$ 显示 C_{20} 二萜生物碱骨架上仲醇被酰化后向低场位移的 C_2 位, C_{11} 位, C_{13} 位质子信号; $\delta 4.94(1\text{H},\text{br.s})$, $4.75(1\text{H},\text{br.s})$ 显示骨架上 C_{17} 位 2 个环外双键质子的信号(C_{20} 骨架多含环外双键), $\delta 0.94(3\text{H},\text{s})$ 显示 C_{18} 位的甲基质子信号,未见甲氧基($-\text{OCH}_3$)的信号,表明该化合物可能不是 C_{19} 二萜生物碱(天然 C_{19} 骨架的生物碱多含甲氧基),以上特征提示该化合物可能为典型的 C_{20} 型二萜生物碱。化合物 I 的 $^{13}\text{C-NMR}$ 在 $\delta 90\sim 99, 11\sim 16, 40\sim 55$ 处没有信号,说明 I 的结构中没有咪唑环、 N-CH_3 以及 $\text{N-C}_2\text{H}_5$,进一步推测该 C_{20} 型二萜生物碱为赫替新(hetisine)母核的生物碱。核磁共振氢谱 $\delta 1.97(3\text{H},\text{s})$, $1.96(3\text{H},\text{s})$,提示该化合物可能含两个乙酰氧基, $\delta 2.48(1\text{H},\text{m})$, $1.16(6\text{H},\text{dd})$ ($^1\text{H}-^1\text{H-COSY}$ 谱呈现两者相关信号),提示该化合物可能含异丁酰基,除去以上这 3 个不饱和度,分子中还剩余 8 个不饱和度,与赫替新母核的 8 个不饱和度相符也证明了此推断。化合物 I 的 $^1\text{H-NMR}$ 与关附庚素(guan-fu base G, II)的十分相似,只是在 II 的 $^1\text{H-NMR}$ 上 $\delta 2.0$ 左

右出现 3 个 $-\text{COCH}_3$ 信号而 I 的氢谱上 $\delta 2.0$ 左右仅出现 2 个 $-\text{COCH}_3$ 的信号、在 $\delta 2.48(1\text{H},\text{m})$, $1.16(6\text{H},\text{dd})$ 出现异丁酰基的信号。化合物 I 的 $^{13}\text{C-NMR}$ 和关附己素(guan-fu base F, III)基本相符,只是最低场比关附己素多出现一个羰基碳($\delta 170.4$),以及在高场多了一个甲基碳(表 1)。根据 I 的 HMBC 谱, $\delta 170.4$ 的羰基碳与甲基氢 $\delta 1.96(3\text{H},\text{s})$ 以及 H-11 ($\delta 4.75$) 相关,确定 C_{11} 位连着乙酰基, $\delta 169.4$ 的羰基碳与甲基氢 $\delta 1.97(3\text{H},\text{s})$ 以及 H-13 ($\delta 4.94$) 相关,确定 C_{13} 位也连着乙酰基, $\delta 176.4$ 的羰基碳与 H-2 ($\delta 5.11$) 以及 $\delta 2.48$ 的氢相关, $\delta 2.48$ 的氢对应的碳($\delta 34.2$)与 $\delta 1.16$ 的 6 个 H 相关,故可判断异丁酰基取代在 C_2 位(图 2)。故化合物 I 可鉴定为: 11,13-二乙酰基-14-羟基-2-异丁酰基-赫替新(11,13-diacetyl-14-hydroxy-2-isobutyrylhetisine),为一新的天然产物^[4],命名为关附己素(guan-fu base P),首次报道其 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据(表 1)。

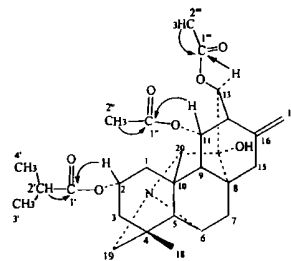


图 2 化合物 I 的 HMBC 相关谱

Fig. 2 Key HMBC correlations of compound I

化合物 II:白色块状结晶,mp $154\sim 155\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOAc),碘化铯钾反应呈阳性。IR、MS、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 数据与文献^[3]报道的关附庚素(guan-fu base G)的数据相符,故化合物 II 推断为关附庚素。

化合物 III:无色针状结晶,mp $180\sim 181\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOAc),碘化铯钾反应呈阳性。IR、MS、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 与文献报道^[4]的关附己素(guan-fu base F)的数据相符,故化合物 III 推断为关附己素。

化合物 IV:白色棒状结晶,mp $225\sim 227\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOAc),碘化铯钾反应呈阳性。IR、MS、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 数据与文献报道^[5]的关附 Z 素(guan-fu base Z)的数据相符,故化合物 IV 确定为关附 Z 素。

化合物 V:白色针状结晶,mp $218\text{ }^\circ\text{C}$ (CHCl_3),碘化铯钾反应呈阳性。IR、MS、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$

表 1 化合物 I 的 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 HMBC 相关化学位移Table 1 Correlative chemical shift of $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, and HMBC of compound I

碳 位	δ_{C}^*	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}(\text{Hz})$	HMBC
1	31.7	29.9	2.74/1.58	H-20, H-3
2	69.8	69.5	5.11 (m)	H-1, H-3
3	36.7	36.5	1.52/1.75	H-19, H-18
4	37.3	37.3		H-2, H-19, H-3, H-5, H-18
5	59.9	59.4	1.49	H-20, H-19, H-1, H-9, H-7, H-3
6	63.1	63.0	3.08 (br. s)	H-20, H-7, H-5
7	30.8	31.5	1.36/1.80	H-9
8	44.8	44.9		H-11, H-20, H-6, H-12, H-9, H-15, H-7
9	53.6	51.6	2.17 (d)	H-11, H-20, H-12, H-15, H-7, H-1b, H-5
10	46.1	45.8		H-2, H-11, H-1, H-9, H-18
11	74.8	75.3	5.02 (d, $J=9\text{ Hz}$)	H-13, H-12, H-9, H-7a
12	49.7	46.1	2.62 (d)	H-11, H-13, H-17, H-9
13	81.2	80.5	4.94 (m)	H-11, H-20, H-12, H-15
14	78.8	78.5		H-13, H-20, H-12, H-19b, H-9, H-15, H-7
15	30.1	30.7	2.08/1.96	H-13, H-17, H-12, H-7a
16	143.7	142.2		H-11, H-13, H-17, H-12, H-9, H-15
17	109.0	110.1	4.75 (br. s)/4.94	H-12, H-15
18	29.5	29.4	0.94 (3H, s)	H-19, H-3, H-5
19	62.7	62.6	2.82/2.50 (d)	H-20, H-3, H-5, H-18
20	69.8	69.5	3.37 (s)	H-6, H-19, H-1, H-9, H-5
1'	176.1	176.0		H-2, H-2', H-3', H-4'
2'	34.2	34.2	2.45 (m)	H-3', H-4'
3'	19.2	19.2	1.13 (3H, d)	H-2'
4'	18.6	18.5	1.13 (3H, d)	H-2'
1''		170.4		H-11, H-2''
2''		21.1	1.96 (3H, s)	
1'''	169.7	169.4		H-13, H-2'''
2'''	21.3	21.3	1.97 (3H, s)	

* 化合物 I 的 $^{13}\text{C-NMR}$ 化学位移* $^{13}\text{C-NMR}$ chemical shift of compound I

(75 MHz, CDCl_3) 数据与文献^[6]报道的关附壬素 (guan-fu base I) 的数据相符, 故化合物 V 确定为关附壬素。

化合物 VI: 白色柱状结晶, mp 242 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3), 碘化铋钾反应呈阳性。IR、MS、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 数据与文献^[7]报道的关附子素 (guan-fu base K) 的数据相符, 故化合物 VI 确定为关附子素。

化合物 VII: 白色粉末, mp 311 $^{\circ}\text{C}$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 碘化铋钾反应呈阳性。IR、MS、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 数据与文献^[8]报道的关附胺醇 (guan-fu AA) 的数据相符, 故化合物 VII 确定为关附胺醇。

References:

- [1] Hou D H, Wu L Y, Xu W R, *et al.* Comparative studies on the antiarrhythmic effects of Guan Fu Base G with Guan Fu Base A and I [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1987, 18(4): 268-270.
- [2] Han Y, Liu J H, Wang M S, *et al.* Studies on the chemical constituents of Korean Monkshood (*Aconitum coreanum* (Lévl.) Rapaics) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1994, 25(12): 619-624.
- [3] Miao Z C, Feng R, Liu J H, *et al.* Selective long-range DEPT, 1D COSY and relay COSY NMR studies for Guan-Fu Base G [J]. *Chin J Magn Reson* (波谱学杂志), 1991, 8(4): 371-377.
- [4] Liu J H, Hao Z G, Zhao S X. Identification of the structure of Guan Fu Base F [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1998, 19(3): 238-239.
- [5] Reinecke M G, Watson W H, Chen D C, *et al.* A 2-D NMR structure determination of Guan-fu base Z, a new diterpene alkaloid from the Chinese herb GUAN-BAI-FU-TZU (*Aconitum koreanum*) [J]. *Heterocycles*, 1986, 24(1): 49-61.
- [6] Zhou L H, Wang N L, Yao X S, *et al.* A study on platelet aggregation inhibitors from the root of *Aconitum coreanum* [J]. *J Shenyang Coll Pharm* (沈阳药学院学报), 1992, 9(4): 280-285.
- [7] Yang C H, Liu J H, Xiang B R, *et al.* Guan Fu base K, a new diterpene alkaloid from *Aconitum coreanum* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(3): 201-203.
- [8] Joshi B S, Chen D H, Zhang X L, *et al.* Tangutisine, a new diterpenoid alkaloid from *Aconitum tanguticum* Maxim. Stapf, W. T. Wang [J]. *Heterocycles*, 1991, 32(9): 1793-1804.