

拟康定乌头和林地乌头中二萜生物碱类化学成分研究

韩 萌^{1,2}, 王腾飞¹, 单连海¹, 陈 琳^{1,2}, 黄 帅^{1,2}, 周先礼^{1,2*}

1. 西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

2. 西南交通大学宜宾研究院, 四川 宜宾 644004

摘要: 目的 对拟康定乌头 *Aconitum rockii* 和林地乌头 *A. nemorum* 中二萜生物碱类化学成分进行研究。方法 采用硅胶柱色谱对其总生物碱进行分离纯化, 通过 HR-ESI-MS、IR、1D 和 2D NMR 等波谱技术鉴定化合物的结构。结果 从拟康定乌头中共分离得到了 6 个化合物, 分别鉴定为 1 α ,6 α ,8 β ,16 β ,18-pentamethoxy-14 α -benzoyloxy-N-ethylaconitane (1)、工布乌碱 (2)、大渡乌碱 (3)、膝乌宁碱甲 (4)、滇乌碱 (5) 和黄乌生 (6); 从林地乌头中共分离并鉴定了 10 个化合物, 分别为塔拉萨敏 (7)、14-乙酰塔拉萨敏 (8)、卡马考宁 (9)、16-epipyroaconine (10)、乌头碱 (11)、3-脱氧乌头碱 (12)、牛扁碱 (13)、甲基牛扁碱 (14)、德尔色明甲 (15)、德尔色明乙 (16)。结论 化合物 1 是新的乌头碱型 C₁₉-二萜生物碱, 命名为拟康定乌碱甲; 化合物 2~6 为首次从拟康定乌头中分离得到, 化合物 9~16 为首次从林地乌头中分离得到。

关键词: 乌头属; 拟康定乌头; 林地乌头; 二萜生物碱; 拟康定乌碱甲; 工布乌碱; 大渡乌碱; 膝乌宁碱甲; 滇乌碱; 黄乌生; 卡马考宁

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)12-3587-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.12.003

Diterpenoid alkaloids of *Aconitum rockii* and *Aconitum nemorum*

HAN Meng^{1,2}, WANG Teng-fei¹, SHAN Lian-hai¹, CHEN Lin^{1,2}, HUANG Shuai^{1,2}, ZHOU Xian-li^{1,2}

1. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

2. Yibin Institute of Southwest Jiaotong University, Yibin 644004, China

Abstract: Objective To investigate the chemical constituents of diterpenoid alkaloids in *Aconitum rockii* and *Aconitum nemorum*. **Methods** All components were isolated and purified by silica gel columns chromatography, and their structures were identified by various spectroscopic methods, such as HR-ESI-MS, IR, 1D and 2D NMR. **Results** Six compounds were isolated from *A. rockii*. They were identified as 1 α ,6 α ,8 β ,16 β ,18-pentamethoxy-14 α -benzoyloxy-N-ethylaconitane (1), kongboendine (2), franchetine (3), genicunine A (4), yunaconitine (5) and vilmorisine (6). Ten compounds were isolated from *A. nemorum* and identified as talatisamine (7), 14-O-acetyltalatisamine (8), cammaconine (9), 16-epipyroaconine (10), aconitine (11), 3-deoxyaconitine (12), lycoctonine (13), methyllycaconitine (14), delsemine A (15) and delsemine B (16). **Conclusion** Compound 1 is a new aconitine-type diterpenoid alkaloid named rockiitine A, and compounds 2—6 were isolated from *A. rockii* for the first time. Compounds 9—16 were isolated from *A. nemorum* for the first time.

Key words: *Aconitum* L.; *Aconitum rockii* Fletcher et Lauener; *Aconitum nemorum* Popov; diterpenoid alkaloids; rockiitine A; kongboendine; franchetine; genicunine A; yunaconitine; vilmorisine; cammaconine

毛茛科 (Ranunculaceae) 乌头属 *Aconitum* L. 植物在全世界共有 300 余种, 我国是该属植物资源最丰富的国家, 大约有 200 种, 主要分布于我国四川、云南、西藏及东北等地^[1]。乌头属植物在我国药用历史上早有记载, 常用于治疗风寒湿痹、关节

疼痛、内分泌失调等疾病^[2]。研究表明, 二萜生物碱 (diterpenoid alkaloids, DAs) 是乌头属植物的特征性成分^[3], 具有多种药理活性。其中, 高乌甲素 (lappaconitine)、草乌甲素 (bulleyaconitine A) 和 3-乙酰乌头碱 (3-acetylaconitine) 已广泛应用于临

收稿日期: 2022-01-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073734)

作者简介: 韩 萌, 女, 硕士研究生, 研究方向为天然药物化学。E-mail: 2206399989@qq.com

*通信作者: 周先礼, 男, 博士, 博士生导师。E-mail: zhoulx@swjtu.edu.cn

床治疗各种疼痛^[4]。因此,乌头属植物有巨大的研究价值。拟康定乌头 *A. rockii* Fletcher et Lauener 为毛茛科乌头属植物,主产于我国云南中甸,生于海拔 3900~4100 m 山地矮杜鹃灌丛中或灌丛边^[5],目前已经从该种植物中分离得到 36 个单体化合物,包括 31 个乌头碱型 C₁₉-二萜生物碱、2 个 7,17 断裂型 C₁₉-二萜生物碱、1 个海替生型 C₂₀-二萜生物碱、1 个瓦那文型 C₂₀-二萜生物碱和 1 个双二萜型二萜生物碱,其中 ludaconitine、indaconitine、transconitine B 和 14-benzoylneoline 表现出较好的拒食活性^[6-8]。林地乌头 *A. nemorum* Popov 是毛茛科乌头属乌头亚属植物,分布于中国新疆地区以及哈萨克斯坦等地,生于海拔 2060~3000 m 山地草坡或云杉下^[5],其块根有剧毒,炮制后具有祛风散寒、止痛等功效^[9-10],目前已从该种植物中分离得到 7 个化合物,包括 5 个乌头碱型 C₁₉-二萜生物碱和 2 个吡喃型 C₂₀-二萜生物碱^[11-12]。拟康定乌头和林地乌头为乌头属植物,均含有结构复杂、活性多样的特征性二萜生物碱,但目前对该 2 种植物化学成分研究都不够彻底,为了丰富乌头属植物的化学成分结构类型,为后续开展相关生物活性研究提供物质基础,因此本实验对这 2 种植物的化学成分进行了进一步研究,从拟康定乌头中分离鉴定了 6 个二萜生物碱,其中包括 1 个新的乌头碱型 C₁₉-二萜生物碱,命名为拟康定乌碱甲 (rockiitine A, **1**),以及 5 个已知的二萜生物碱,分别为工布乌碱 (kongboendine, **2**)、大渡乌碱 (franchetine, **3**)、膝乌宁碱甲 (genicunine A, **4**)、滇乌碱 (yunaconitine, **5**) 和黄乌生 (vilmorisine, **6**),化合物 **2**~**6** 为首次从拟康定乌头中分离得到;从林地乌头中分离得到 10 个化合物,分别鉴定为塔拉萨敏 (talatisamine, **7**)、14-乙酰塔拉萨敏 (14-acetyl talatisamine, **8**)、卡马考宁 (cammaconine, **9**)、16-epipyroaconine (**10**)、乌头碱 (aconitine, **11**)、3-脱氧乌头碱 (3-deoxyaconitine, **12**)、牛扁碱 (lycoctonine, **13**)、甲基牛扁碱 (methyllycaconitine, **14**)、德尔色明甲 (delsemine A, **15**)、德尔色明乙 (delsemine B, **16**)。其中,化合物 **9**~**16** 为首次从该植物中分离得到。

1 仪器与试药

FTIR-650 傅里叶变换红外光谱仪 (天津港东科技股份有限公司; Bruker AV 400, Bruker AV 600 核磁共振仪 (德国 Bruker 公司); Acquity UPLC/Xevo

G2-S TOF mass-超高效液-质联用仪 (Waters); 岛津 LCMS-8040; RE-2000A-旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器厂); Perkin-Elmer 341-旋光光度计 (Perkin-Elmer 公司)、优普 UPT-I-20L 落地式纯水机 (四川优普超纯科技有限公司)、ZF-20 C 型紫外光谱仪、电子分析天平 (托利多上海仪器有限公司)。薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂)、硅胶 H (青岛海洋化工厂)、碱性氧化铝 (100~200 目,天津致远化学试剂公司) 和 ODS-18 反相硅胶 (40~60 μ m, Merck 公司)。

拟康定乌头于 2018 年 8 月采自云南丽江中甸县,经云南中医学院李国栋教授鉴定为拟康定乌头 *A. rockii* Fletcher et Lauener, 标本 (2018HS0802) 留存于西南交通大学生命科学与工程学院;林地乌头于 2015 年 8 月采自新疆乌鲁木齐齐后峡及伊犁阿合牙孜沟,由中国科学院植物华南园杨亲二研究员鉴定为林地乌头 *A. nemorum* Popov, 标本 (C.Ren & L. Wang 825) 保存于中国科学院华南植物园。

2 提取与分离

将拟康定乌头根块 (10.9 kg) 粉碎后,用 95% 乙醇冷浸 5 次,每次 7 d,滤液减压浓缩得总浸膏 1.0 kg,用温水溶解后加入稀盐酸调 pH 至 2~3,用石油醚进行 4 次萃取,每次 3.0 L,减压浓缩后得到石油醚部分。水溶液用氨水调 pH 至 9~10,二氯甲烷萃取至无生物碱,减压浓缩萃取液,得到总生物碱 150.0 g。采用正相硅胶柱色谱 (石油醚-醋酸乙酯 100:1~0:1 梯度洗脱) 将总生物碱分为 6 个部分 A~F。对 F 部分进行硅胶柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 90:1~0:1),进行梯度洗脱得 6 个部分 F₁~F₆。F₂ 部分通过硅胶柱色谱 (石油醚-丙酮 80:1~1:1+1%二乙胺),得到 2 个部分 F₂₋₁ 和 F₂₋₂; F₂₋₂ 部分通过硅胶柱色谱 (石油醚-丙酮 50:1~2:1+1%二乙胺) 得到化合物 **2** (16.0 mg) 和 **3** (15.0 mg); F₃ 部分通过硅胶柱色谱 (石油醚-丙酮 60:1~1:1+1%二乙胺) 得到化合物 **5** (11.0 mg); F₄ 部分通过硅胶柱色谱 (石油醚-丙酮 50:1~1:1+1%二乙胺) 得到 3 个部分 F₄₋₁~F₄₋₃, F₄₋₁ 经硅胶柱色谱 (石油醚-醋酸乙酯 50:1~1:1+1%二乙胺) 得化合物 **6** (20.3 mg)。F₅ 部分通过硅胶柱色谱 (石油醚-丙酮 30:1~1:1+1%二乙胺) 得到 2 个部分 F₅₋₁~F₅₋₂, F₅₋₁ 经反相柱色谱 (甲醇-水 5:1) 得到化合物 **1** (9.0 mg), F₆ 部分用硅胶柱色谱 (二氯甲烷-甲醇 70:1~0:1) 得到 3 个部分 F₆₋₁~F₆₋₃, F₆₋₂

部分用碱性氧化铝柱色谱（氯仿-甲醇 18:1），得到化合物 **4**（13.0 mg）。

林地乌头（5.0 kg）提取方法同上，得到总生物碱 6.6 g。生物总碱经硅胶柱色谱（二氯甲烷-甲醇 1:0~0:1）得到 3 个部分 I~III。I 部分经反复硅胶柱色谱（石油醚-丙酮-二乙胺 40:1:0.1~15:1:0.1）得到化合物 **10**（5.0 mg）、**11**（10.0 mg）和 **12**（6.0 mg）。II 部分通过反复硅胶柱色谱（石油醚-丙酮-二乙胺 10:1:0.1~5:1:0.1）得到 **8**（220.0 mg）、**7**（160.0 mg），再经氧化铝柱色谱（氯仿-甲醇 120:1）得到化合物 **13**（13.0 mg）。III 部分通过反相硅胶柱色谱（甲醇-水 25:75~50:50）得到化合物 **9**（15.0 mg）、**14**（7.0 mg）、**15** 和 **16**（11.0 mg）。

3 结构鉴定

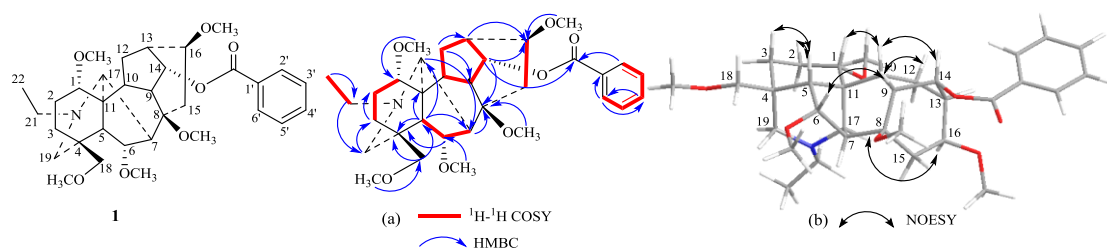
化合物 **1**：白色无定形粉末， $[\alpha]_D^{20} +21.6^\circ$ （ c 0.20，CHCl₃），通过 HR-ESI-MS 推测其分子式为 C₃₃H₄₇NO₇（ m/z 570.351 8 [M+H]⁺，计算值 570.353 7，C₃₃H₄₈NO₇）。红外光谱表明该化合物结构中具有芳环（1603、1491、1451 cm⁻¹）和酯羰基（1721 cm⁻¹）。¹H-和 ¹³C-NMR 图谱显示该化合物结构中具有 1 个氮乙基 [δ_H 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.46 (1H, m),

2.50 (1H, m); δ_C 13.6 q, 49.1 t], 1 个苯甲酰氧基 [δ_H 7.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 8.07 (2H, d, J = 7.2 Hz); δ_C 131.0 s, 132.6 d, 129.9 d×2, 128.3 d×2, 166.7 s], 5 个甲氧基 [δ_H 3.13, 3.26, 3.30 (各 3H, s), 3.31 (6H, s); δ_C 48.5 q, 56.4×2 q, 58.7 q, 59.3 q]。该化合物共有 33 个碳原子，除上述取代基团外，¹³C-NMR 结合 DEPT 谱图可知剩余的 19 个碳信号中包含 6 个亚甲基（ δ_C 26.6, 35.0, 29.7, 35.5, 80.4, 54.1）、10 个次甲基（ δ_C 38.2, 45.2, 45.7, 48.6×2, 61.3, 76.3, 83.2, 85.5, 83.4）和 3 个季碳（ δ_C 39.1, 50.8, 78.5）（表 1）。以上结构信息表明，化合物 **1** 是具有 1 个氮乙基、5 个甲氧基和 1 个苯甲酰氧基取代的乌头碱型 C₁₉-二萜生物碱^[13]。仔细分析 HMBC 图谱可知（图 1）， δ_H 3.26, 3.31, 3.13 (各 3H, s) 分别与 δ_C 85.5 (d), δ_C 83.3 (d), δ_C 78.5 (s) 存在远程相关， δ_H 3.31 (6H, s) 与 δ_C 83.2 (d)、 δ_C 80.4 (t) 相关，证明 5 个甲氧基分别位于 C-1、C-6、C-8、C-16 和 C-18 位。进一步分析 HMBC 图谱， δ_H 5.01 (1H, t, J = 4.8 Hz) 与酯羰基（ δ_C 166.7 s）、C-16（ δ_C 83.4 d）、C-8（ δ_C 78.5 s）有远程相关，证明苯甲酰氧基连接在 C-14 位。

表 1 化合物 **1** 的核磁数据 (600/150 MHz, CDCl₃)

Table 1 NMR data of compound **1** (600/150 MHz, CDCl₃)

碳位	δ_H	δ_C	碳位	δ_H	δ_C
1	3.06 (1H, m)	85.5 d	17	2.77 (1H, s)	61.3 d
2a	2.33 (1H, m)	26.6 t	18a	3.15 (1H, d, J = 8.4 Hz)	80.4 t
2b	1.92 (1H, m)		18b	3.66 (1H, d, J = 8.4 Hz)	
3	1.65 (2H, m)	35.0 t	19a	2.53 (1H, m)	54.1 t
4		39.1 s	19b	2.47 (1H, m)	
5	2.07 (1H, d, J = 6.6 Hz)	48.6 d	21a	2.50 (1H, m)	49.1 t
6	4.10 (1H, d, J = 6.6 Hz)	83.2 d	21b	2.46 (1H, m)	
7	2.42 (1H, s)	48.6 d	22	1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz)	13.6 q
8		78.5 s	1-OCH ₃	3.26 (3H, s)	56.4 q
9	2.45 (1H, m)	45.7 d	6-OCH ₃	3.31 (3H, s)	58.7 q
10	1.96 (1H, m)	45.2 d	8-OCH ₃	3.13 (3H, s)	48.7 q
11		50.8 s	16-OCH ₃	3.31 (3H, s)	56.4 q
12a	2.49 (1H, m)	29.7 t	18-OCH ₃	3.31 (3H, s)	59.3 q
12b	1.96 (1H, m)		14-OCO		166.7 s
13	2.51 (1H, m)	38.2 d	1'		131.0 s
14	5.02 (1H, t, J = 4.8 Hz)	76.3 d	2'/6'	8.07 (2H, d, J = 7.8 Hz)	129.9 d
15a	2.19 (1H, d, J = 8.8 Hz)	35.5 t	3'/5'	7.42 (2H, t, J = 7.2 Hz)	128.3 d
15b	2.14 (1H, d, J = 8.8 Hz)		4'	7.52 (1H, t, J = 8.0 Hz)	132.6 d
16	3.34 (overlapped)	83.4 d			

图 1 化合物 1 的结构及关键 ^1H - ^1H COSY、HMBC (a) 和 NOESY (b) 相关Fig. 1 Key ^1H - ^1H COSY, HMBC (a), NOESY (b) correlations of compound 1

化合物 1 的立体构型通过 NOESY 确定(图 1)。H $_{\beta}$ -10 与 H-14、H-1, H $_{\beta}$ -9 与 H-6, H $_{\alpha}$ -17 与 H-16 有远程相关,说明 1-OCH $_3$ 、6-OCH $_3$ 与 14-OBz 为 α 型, 16-OCH $_3$ 为 β 型。因此,确定了化合物 1 的结构(图 1),命名为拟康定乌碱甲(rockiitine A)。

化合物 2: 无色固体,分子式为 C $_{32}$ H $_{43}$ NO $_7$ 。HR-ESI-MS m/z : 554.371 3 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 5.76 (1H, d, J = 5.6 Hz, H-7), 5.11 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-14 β), 3.25, 3.28, 3.36, 3.85 (各 3H, s, 4 $\times$ OCH $_3$), 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$); ^{13}C -NMR 数据见表 2。以上数据与文献报道一致^[14],故鉴定化合物 2 为 kongboendine。

化合物 3: 无色固体,分子式为 C $_{31}$ H $_{41}$ NO $_6$ 。HR-ESI-MS m/z : 524.305 2 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 8.05 (2H, d, J = 8.2 Hz, H-2', 6'), 7.54 (1H, dd, J = 10.6, 4.4 Hz, H-4'), 7.43 (2H, t, J = 7.8 Hz, H-3', 5'), 5.77 (1H, d, J = 5.2 Hz, H-7), 5.14 (1H, d, J = 4.8 Hz, H-14 β), 4.40 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-6), 3.24, 3.36, 3.28 (各 3H, s, 3 $\times$ OCH $_3$), 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$); ^{13}C -NMR 数据见表 2。以上数据与文献报道基本一致^[15],故鉴定化合物 3 为 franchetine。

化合物 4: 白色粉末,分子式为 C $_{22}$ H $_{35}$ NO $_4$ 。HR-ESI-MS m/z : 378.463 7 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.07 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$), 3.28 (3H, s, OCH $_3$), 3.85 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-16 α), 4.25 (1H, t, J = 5.2 Hz, H-14 β); ^{13}C -NMR 的数据见表 2。以上数据与文献报道基本一致^[16],故鉴定化合物 4 为 genicunine A。

化合物 5: 白色粉末,分子式为 C $_{35}$ H $_{49}$ NO $_{11}$ 。HR-ESI-MS m/z : 660.265 4 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$), 1.32 (3H, s, 8-OCOCH $_3$), 3.14, 3.24, 3.28, 3.53, 3.85 (各 3H, s, 5 $\times$ OMe), 4.86 (1H, d, J = 5.0 Hz, H-14 β),

6.92 (2H, d, J = 7.4 Hz, H-2', 6'), 8.01 (2H, d, J = 7.4 Hz, H-3', 5'); ^{13}C -NMR 数据见表 2。上述数据与文献报道基本一致^[17],故鉴定化合物 5 为 yunaconitine。

化合物 6: 白色粉末,分子式为 C $_{26}$ H $_{39}$ NO $_6$ 。HR-ESI-MS m/z : 462.285 6 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$), 5.67 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-7), 4.89 (1H, brs, H-14), 3.26, 3.18 和 3.22 (3H, s, 3 $\times$ OCH $_3$); ^{13}C -NMR 数据见表 2。上述数据与文献报道基本一致^[15],故鉴定化合物 6 为 vilmorisine。

化合物 7: 白色粉末,分子式 C $_{24}$ H $_{39}$ NO $_5$ 。ESI-MS m/z : 422.29 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$), 3.36, 3.32, 3.28 (各 3H, s, 3 $\times$ OMe), 2.07 (3H, s, 14-OCOCH $_3$); ^{13}C -NMR 的数据见表 2。以上数据与文献报道基本一致^[18],故鉴定化合物 7 为 talatisamine。

化合物 8: 白色粉末,分子式 C $_{26}$ H $_{41}$ NO $_6$ 。ESI-MS m/z : 464.30 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$), 3.31, 3.30, 3.28 (各 3H, s, 3 $\times$ OCH $_3$); ^{13}C -NMR 的数据见表 2。以上数据与文献基本一致^[19],故鉴定化合物 8 为 14-acetylaltatisamine。

化合物 9: 白色粉末,分子式 C $_{23}$ H $_{37}$ NO $_5$ 。ESI-MS m/z : 408.27 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$), 3.36, 3.28 (各 3H, s, 2 $\times$ OMe); ^{13}C -NMR 的数据见表 3。以上数据与文献报道一致^[20],故鉴定化合物 9 为 cammaconine。

化合物 10: 白色粉末,分子式 C $_{25}$ H $_{39}$ NO $_8$ 。ESI-MS m/z : 482.27 [M+H] $^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz, N -CH $_2$ CH $_3$), 3.74, 3.30, 3.28, 3.22 (各 3H, s, 4 $\times$ OMe); ^{13}C -NMR 的数据见表 3。上述数据与文献报道基本一致^[21],故鉴定

表 2 化合物 2~8 的 ^{13}C -NMR 数据 (100 MHz, CDCl_3)
Table 2 ^{13}C -NMR data of compounds 2—8 (100 MHz, CDCl_3)

碳位	2	3	4	5	6	7	8
1	86.8 d	86.8 d	86.5 d	83.2 d	86.9 d	86.5 d	86.8 d
2	24.5 t	24.5 t	26.3 t	33.7 t	24.5 t	26.0 t	26.1 t
3	32.9 t	32.7 t	37.9 t	71.8 d	33.0 t	32.9 t	33.7 t
4	37.6 s	37.4 s	34.6 s	43.3 s	37.8 s	38.8 s	39.6 s
5	48.2 d	48.1 d	50.9 d	47.6 d	48.1 d	46.2 d	48.3 d
6	75.1 d	75.0 d	25.1 t	83.7 d	75.4 d	24.9 d	26.1 t
7	128.9 d	128.4 d	45.8 d	44.9 d	128.4 d	46.0 d	45.5 d
8	137.3 s	136.8 s	73.8 s	85.7 s	137.5 s	73.0 s	74.7 s
9	43.2 d	43.2 d	46.5 d	48.9 d	43.1 d	47.1 d	47.1 d
10	49.8 d	49.6 d	46.4 d	41.0 d	49.4 d	45.9 d	45.9 d
11	50.7 s	50.7 s	48.9 s	50.4 s	50.7 s	48.9 s	48.6 s
12	30.2 t	30.1 t	28.0 t	35.4 t	32.1 t	27.8 t	27.5 t
13	38.6 d	38.5 d	40.8 d	74.9 s	37.6 d	37.4 d	38.1 d
14	78.6 d	78.7 d	76.0 d	78.6 d	78.8 d	75.8 d	77.7 d
15	38.8 t	38.5 t	42.5 t	39.8 t	39.0 t	38.5 t	45.5 t
16	85.8 d	85.4 d	72.6 d	82.4 d	85.6 d	82.4 d	83.9 d
17	92.6 d	92.2 d	62.7 d	61.8 d	92.7 d	63.1 d	63.1 d
18	79.3 t	78.8 t	26.3 q	77.2 t	79.3 t	79.6 t	80.6 t
19	52.3 t	52.3 t	56.8 t	49.0 t	52.3 t	53.3 t	54.3 t
21	49.3 t	49.3 t	49.5 t	47.6 t	49.4 t	49.7 t	50.3 t
22	13.3 q	13.3 q	13.7 q	13.5 q	13.4 q	13.9 q	13.8 q
1-OMe	55.5 q	57.3 q	56.3 q	56.0 q	57.4 q	56.5 q	56.4 q
6-OMe				59.0 q			
16-OMe	56.5 q	56.2 q		57.9 q	56.4 q	56.6 q	56.5 q
18-OMe	57.8 q	59.6 q		59.3 q	59.7 q	59.6 q	59.7 q
8-OCO				170.0 s			
8-OCOCH ₃				21.8 q			
14-OCO	166.4 s	166.7 s		166.2 s	171.6 s		173.3 s
14-OCOCH ₃					21.6 q		21.4 q
1'	130.0 s	137.1 s		122.7 s			
2'	131.8 d	128.8 d		131.8 d			
3'	113.4 d	129.9 d		113.9 d			
4'	163.4 s	132.9 d		163.6 s			
5'	113.4 d	129.9 d		113.9 d			
6'	131.8 d	128.8 d		131.8 d			
4'-OMe	59.8 q			55.6 s			

定化合物 **10** 为 16-epipyrroaconine。

化合物 **11**: 白色粉末, 分子式 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$ 。ESI-MS m/z : 646.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 3.30,

3.27, 3.17 (各 3H, s, $3\times\text{OMe}$), 7.46 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-3', 5'), 7.57 (H, t, $J = 7.2$ Hz, H-4'), 8.03 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2', 6'); ^{13}C -NMR 的数据见表 3。以上数据与文献报道一致^[22], 故鉴定化合物 **11** 为 aconitine。

表 3 化合物 9~16 的 ^{13}C -NMR 数据 (150 MHz, CDCl_3)
Table 3 ^{13}C -NMR data of compounds 9—16 (150 MHz, CDCl_3)

碳位	9	10	11	12	13	14	15/16
1	86.5 d	83.5 d	83.5 d	85.4 d	84.1 d	83.9 d	83.8 d
2	27.8 t	31.3 t	35.9 t	26.5 t	26.3 t	26.0 t	26.0 t
3	32.3 t	71.8 d	71.7 d	35.4 t	31.8 t	32.2 t	32.1 t
4	39.2 s	43.8 s	43.2 s	39.2 s	38.6 s	37.6 s	37.5 s
5	45.7 d	47.9 d	46.9 d	49.4 d	43.4 d	43.2 d	43.3 d
6	25.9 t	84.2 d	82.5 d	84.4 d	90.6 d	90.8 t	90.8 d
7	46.0 d	41.7 d	44.8 d	45.3 d	88.5 s	88.5 s	88.5 s
8	73.1 s	44.9 s	99.2 s	92.3 s	77.7 s	77.6 s	77.3 s
9	47.1 d	49.0 d	44.3 d	44.8 d	49.8 d	50.3 d	50.3 d
10	37.7 d	40.6 d	41.0 d	41.1 d	46.1 d	46.1 d	38.2 d
11	48.9 s	51.3 s	50.1 s	50.1 s	49.0 s	49.0 s	49.0 s
12	24.7 t	33.6 t	33.7 t	36.8 t	28.9 t	28.9 t	28.6 t
13	45.9 d	78.5 s	74.2 s	74.3 d	38.3 d	38.0 d	46.2 d
14	75.7 d	76.6 d	79.0 d	79.1 d	84.4 d	83.9 d	84.1 d
15	38.4 t	212.4 s	78.9 d	80.4 d	33.6 t	33.6 t	33.6 t
16	82.3 d	85.9 d	90.1 d	90.3 d	82.8 d	82.5 d	82.5 d
17	63.1 d	62.3 d	61.3 d	61.2 d	64.9 d	64.6 d	64.6 d
18	68.9 t	77.0 t	75.6 t	79.0 t	67.8 t	69.5 t	69.7 t
19	53.1 t	49.3 t	47.1 t	53.3 t	52.7 t	52.3 t	52.2 t
21	49.7 t	48.0 t	49.1 t	49.2 t	51.2 t	50.9 t	50.9 t
22	13.8 q	13.2 q	13.5 q	13.6 q	14.1 q	14.1 q	14.1 q
1-OMe	56.5 q	56.1 q	56.1 q	56.4 q	55.8 q	55.7 q	55.8 q
6-OMe		58.0 q	58.1 q	58.2 q	57.8 q	58.2 q	57.9 q
14-OMe					57.9 q	57.8 q	57.8 q
16-OMe	56.6 q	62.2 q	61.2 q	61.6 q	56.3 q	56.3 q	56.2 q
18-OMe		59.4 q	59.3 q	59.2 q			
8-OCOCH ₃			172.6 s	172.6 s			
8-OCOCH ₃			21.6 q	21.6 q			
14-OCO			166.2 s	166.3 s			
1'			129.9 s	130.0 s			
2'			129.7 d	129.8 d			
3'			128.8 d	128.8 d			
4'			133.5 d	133.4 d			
5'			129.7 d	129.8 d			
6'			128.8 d	128.8 d			
18-OCO						164.1 s	167.8 s
1''						127.1 s	114.7 s
2''						133.1 s	141.8 s
3''						130.1 d	120.8 d
4''						133.6 d	134.9 d
5''						129.4 d	122.6 d
6''						131.0 d	130.4 d
1'''						175.8 s	174.8 s/177.0 s
2'''						35.3 d	39.5 d/41.4 t
3'''						37.0 t	39.3 t/37.4 d
4'''						179.8 s	173.6 s/170.0 s
5'''						16.3 q	18.4 q/17.9 q

化合物 **12**: 白色粉末, 分子式 $C_{34}H_{47}NO_{10}$ 。ESI-MS m/z : 630.32 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.07 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, $N-CH_2CH_3$), 3.26, 3.15 (各 3H, s, $2 \times OMe$), 7.45 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-3', 5'), 7.56 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-4'), 8.02 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2', 6'); ^{13}C -NMR 的数据见表 3。以上数据与文献报道一致^[23], 故鉴定化合物 **12** 为 3-deoxyaconitine。

化合物 **13**: 白色粉末, 分子式 $C_{25}H_{41}NO_7$ 。ESI-MS m/z : 468.29 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.09 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, $N-CH_2CH_3$), 3.54, 3.37, 3.26, 3.08 (各 3H, s, $4 \times OMe$); ^{13}C -NMR 的数据见表 3。以上数据与文献报道基本一致^[24], 故鉴定化合物 **13** 为 lycocotinine。

化合物 **14**: 白色粉末, 分子式 $C_{37}H_{50}N_2O_{10}$ 。ESI-MS m/z : 683.35 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, $N-CH_2CH_3$), 3.45, 3.40, 3.36, 3.26 (各 3H, s, $4 \times OMe$); ^{13}C -NMR 的数据见表 3。以上数据与文献报道基本一致^[24], 故鉴定化合物 **14** 为 methyllycaconitine。

化合物 **15** 和 **16**: 白色粉末, 分子式 $C_{37}H_{53}N_3O_{10}$ 。ESI-MS m/z : 700.38 $[M+H]^+$; 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.08 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-22), 11.09/11.13 (1H, brs, NH), 8.65 (1H, m, H-3'), 7.95 (1H, m, H-6'), 7.75 (1H, m, H-4'), 7.08 (1H, m, H-5'); ^{13}C -NMR 的数据见表 3。以上数据与文献报道^[25]相符, 故鉴定化合物 **15** 和 **16** 为一对区域异构二萜生物碱的混合物, 即 delsemine A 和 B。

4 讨论

本研究从拟康定乌头和林地乌头中共分离鉴定 16 个化合物, 包括 1 个新的乌头碱型 C_{19} -二萜生物碱和 15 个已知化合物 (化合物 **2~16**), 包括 3 个 7,17 断裂型 C_{19} -二萜生物碱、9 个乌头碱型 C_{19} -二萜生物碱和 3 个牛扁碱型 C_{19} -二萜生物碱, 符合肖培根教授提出的显柱乌头系和准噶尔乌头系生物碱成分特征^[26]。该研究进一步丰富了 2 种药用草乌的化学成分研究, 为其植物化学分类提供了参考依据, 也为后续开展相关生物活性研究提供了一定的物质基础。研究表明, C_{19} -二萜生物碱通常具有抗肿瘤、抗炎和杀虫等生物活性^[27-29], 因此后期拟对分离所得化合物进行相关活性测定, 为天然产物的开发利用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李谦, 过立农, 郑健, 等. 乌头属药用植物的研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(7): 1129-1149.
- [2] Nyirimigabo E, Xu Y Y, Li Y B, et al. A review on phytochemistry, pharmacology and toxicology studies of *Aconitum* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(1): 1-19.
- [3] Khan H, Nabavi S M, Sureda A, et al. Therapeutic potential of songorine, a diterpenoid alkaloid of the genus *Aconitum* [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 153: 29-33.
- [4] Wang J L, Shen X L, Chen Q H, et al. Structure-analgesic activity relationship studies on the C(18)- and C(19)-diterpenoid alkaloids [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57(8): 801-807.
- [5] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第二十七卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1979: 226-313.
- [6] 王腾飞, 李信瑜, 任佳俐, 等. 拟康定乌头中二萜生物碱成分的研究 [J]. 华西药理学杂志, 2021, 36(2): 122-128.
- [7] 任佳俐, 程瑞翔, 王腾飞, 等. 拟康定乌头中二萜生物碱成分及拒食活性 [J]. 农药, 2022, 61(1): 51-56.
- [8] 黄帅, 冯宇明, 任佳俐, 等. 拟康定乌头中新二萜生物碱及其拒食活性(英文) [J/OL]. 有机化学. [2022-03-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1321.o6.20220303.1621.004.html>.
- [9] 徐新, 巴哈尔古丽·黄尔汗. 哈萨克药志 (第一卷) [M]. 北京: 民族出版社, 2009: 447-449.
- [10] 吕新, 尹航, 阎明睿, 等. 大毒中药对机体的不良反应和肝脏药物代谢酶调节研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3593-3898.
- [11] Sultankhodzaev M N. Alkaloids of *Aconitum nemorum* [J]. *Chem Nat Compd*, 1995, 31(2): 233-234.
- [12] Wei X Y, Xie H H, Liu M F, et al. 1-epi-Deacetylaconitine, a new norditerpenoid alkaloid from *Aconitum nemorum* [J]. *Heterocycles*, 2000, 53(9): 2027.
- [13] Zhang J F, Shan L H, Gao F, et al. Five new C_{19} -diterpenoid alkaloids from *Delphinium tianshanicum* W. T. Wang [J]. *Chem Biodivers*, 2017, 14(4): e1600297.
- [14] 阿萍, 陈东林, 陈巧鸿, 等. 工布乌碱的结构 [J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(5): 6-8.
- [15] Wang F P, Li Z B, Dai X P, et al. Structural revision of franchetine and vilmorisine, two norditerpenoid alkaloids from the roots of *Aconitum* spp [J]. *Phytochemistry*, 1997, 45(7): 1539-1542.
- [16] 谢光波, 王锋鹏. 贡嘎乌头中生物碱成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(1): 32-34.
- [17] 郭志俊, 杨竹雅, 谭文红, 等. 制黄草乌化学成分研究 [J]. 中药材, 2015, 38(5): 988-991.
- [18] 唐天兴, 陈东林, 王锋鹏. 黄草乌中的新的二萜生物碱 [J]. 有机化学, 2014, 34(5): 909-915.

- [19] 陈东林, 简锡贤, 王锋鹏. 直缘乌头根中生物碱成分的研究 [J]. 华西药理学杂志, 2002, 17(5): 326-328.
- [20] Yue J M, Xu J, Chen Y Z, et al. Diterpenoid alkaloids from *Aconitum talassicum* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 37(5): 1467-1470.
- [21] Ji H, Wang F P. Structure of lasiansine from *Aconitum nagarum* var. *lasiandrum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(7): 619-624.
- [22] 杨峻山. 天然有机化合物核磁共振碳谱集 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2011: 299-300.
- [23] 李正邦, 吕光华, 陈东林, 等. 草乌中生物碱的化学研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1997, 9(1): 9-14.
- [24] Meriçli A, Pırıldar S, Süzgeç S, et al. Norditerpenoid alkaloids from the aerial parts of *Aconitum cochleare* Woroschin [J]. *Helv Chim Acta*, 2006, 89(2): 210-217.
- [25] 徐庆妍, 浦海燕, 王建忠, 等. 峨嵋翠雀、黑水翠雀和拳距瓜叶乌头根中的生物碱成分研究 [J]. 华西药理学杂志, 1999, 14(S1): 297-301.
- [26] 肖培根, 王锋鹏, 高峰, 等. 中国乌头属植物药用亲缘学研究 [J]. 植物分类学报, 2006, 44(1): 1-46.
- [27] Shao S, Xia H, Hu M, et al. Isotalatizidine, a C₁₉-diterpenoid alkaloid, attenuates chronic neuropathic pain through stimulating ERK/CREB signaling pathway-mediated microglial dynorphin A expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 13.
- [28] Yin T P, Hu X F, Mei R F, et al. Four new diterpenoid alkaloids with anti-inflammatory activities from *Aconitum taronense* Fletcher et Lauener [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 25: 152-155.
- [29] Reina M, González-Coloma A. Structural diversity and defensive properties of diterpenoid alkaloids [J]. *Phytochem Rev*, 2007, 6(1): 81-95.

[责任编辑 王文倩]