

## 翠雀花的生物碱成分

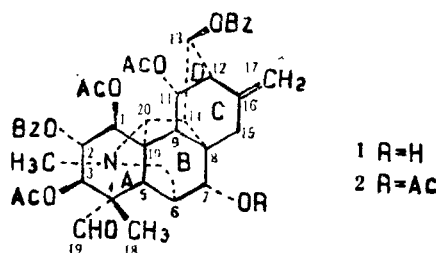
邓艳萍\*\* 陈迪华\* 宋维良

(中国医学科学院药用植物资源开发研究所, 北京, 100094)

从翠雀花(*Delphinium grandiflorum* L.)根的乙醇提取物中分得两个新的  $C_{20}$  二萜生物碱: 翠雀花定(delgrandine, **1**)和乙酰翠雀花定(acetyldeigrandine, **2**). 经谱图分析(IR,  $^1H$  和  $^{13}C$  NMR, Homonuclear  $^1H$  COSY,  $^{13}C$ - $^1H$  COSY,  $^1H$ - $^1H$  NOESY 和 MS)推定了它们的结构. 迄今报告的  $C_{20}$  二萜生物碱中, **1** 和 **2** 在结构上是具有含氧取代基最多的两例. 药理试验表明, **2** 有镇痛作用.

**关键词:** 翠雀花, 二萜类生物碱, 翠雀花定, 乙酰翠雀花定, 二维核磁共振.

从翠雀花(*Delphinium grandiflorum* L.)根的乙醇提取物中曾分得 8 种  $C_{19}$  二萜生物碱<sup>[1]</sup>. 本文报道又分得的两个微量新的异叶乌头素(hetisine)型的二萜生物碱, 分别称为翠雀花定(delgrandine, **1**)和乙酰翠雀花定(acetyldeigrandine, **2**). 在结构上, 这两个天然产物是迄今已知的  $C_{20}$  二萜生物碱中, 具有含氧取代基数目最多且 19 位是醛基的化合物. 初步的药理试验表明 **2** 有一定的镇痛作用, 毒性很小.



翠雀花定(delgrandine, **1**)为无色结晶, m. p. 300—302°C,  $[\alpha]_D^{27} -130.2^\circ$  (c 0.215,  $CHCl_3$ ). 根据 EI-MS 给出  $m/z$  740  $[M-1]^+$ , 结合元素分析及其  $^1H$  和  $^{13}C$  NMR 数据推出分子式为  $C_{41}H_{43}NO_{12}$ .

**1** 的 IR 显示有羟基 ( $3460\text{ cm}^{-1}$ ) 羰基 ( $1750, 1740, 1720\text{ cm}^{-1}$ ) 及苯环 ( $1600, 1585, 1500, 1450\text{ cm}^{-1}$ ),  $^1H$  NMR (表 1) 显示有  $C-CH_3$  ( $\delta 1.11\text{ ppm}$ ),  $N-CH_3$  ( $\delta 2.67\text{ ppm}$ ), 三个  $OAc$  ( $\delta 1.88, 2.02, 2.11\text{ ppm}$ )  $>C=CH_2$  ( $\delta 5.05, 4.90\text{ ppm}$ ), 一个醛基氢 ( $\delta 9.00\text{ ppm}$ ) 及两个芳香酰基的芳氢 ( $\delta 7-8\text{ ppm}$ ). 重水交换表明有一个可交换的羟基 ( $\delta 3.50\text{ ppm}$ ). 据此, **1** 的分子式可展开为  $C_{20}H_{20}O(NCH_3)(OH)(OAc \times 3)(OBz \times 2)$ , 其不饱和数为 21. 因此, **1** 是属于  $C_{20}$  二萜生物碱. 根据不饱和数, 分子骨架 ( $C_{20}H_{20}O$ ) 中的氧不可能成环, 应归属于醛基. 迄今为止, 已报告的含酰基的  $C_{20}$  二萜生物碱只有几例, 如瓦那文(vakognavine)和 15-乙酰瓦那文(15-acetylvakognavine)<sup>[2]</sup>, 它们分子中 19 位均是醛基. 比较 **1** 与 vakognavine 的  $^{13}C$  NMR 谱信号 (表 2), 提示 **1** 同样具有异叶乌头素型骨架<sup>[3]</sup>, 而且 19 位亦是醛基. **1** 的

1991 年 6 月 25 日收到. \*\* 中国协和医科大学 87 级硕士研究生, 现在北京医科大学工作.

$^1\text{H}$  NMR 指出分子中含有环外双键  $\text{>C=CH}_2$  ( $\delta$  4.90, 5.05 ppm) 和  $\text{O-CH}_3$  ( $\delta$  1.11 ppm), 它们应分别归属于 16 位和 4 $\beta$  位<sup>[3]</sup>. 其余含氧取代基的位置及相对构型, 由 **1** 的  $^1\text{H}$  NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  COSY 和  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 推断如下: **1** 的  $^1\text{H}$  NMR 中显示的一组 AB 型信号  $\delta$  2.20, 2.88 ppm (各 1H, d,  $J_{\text{AB}}=19\text{ Hz}$ ) 应归属于两个 15-H. 其理由是除了在  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 谱中给出了两处孤立的相关信号外, 在其  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 中显示了这两个质子与两个 17-H 中之一有 NOE 效应, 而且在其氢谱中的偶合常数 ( $J=19\text{ Hz}$ ) 与圆锥亭 (paniculatin)<sup>[4]</sup> 的两个 15-H ( $J_{\text{AB}}=20\text{ Hz}$ ) 的相当. 因此, 正如圆锥亭一样, **1** 的 15 位同样不存在取代基.

因为 **1** 中的含氧取代基 (OH, OAc 和 OBz) 在氢谱中均出现偕氢信号, 这就排除了 5, 6, 9, 12, 14 以及 20 位上有上述基团的可能性, 而它们可能存在的位置只能在 1, 2, 3, 7, 11 和 13 位上. 其中, 分子中唯一的羟基应在 7 $\alpha$  位, 因为 **1** 及其乙酰化物 **2** 的  $^1\text{H}$  NMR 中, 它们的偕氢 7 $\beta$ -H 分别在  $\delta$  3.82 和  $\delta$  4.90 ppm 均显示一宽单峰 ( $W_{1/2}=10\text{ Hz}$ ), 这与其分子模型中表明的 7 $\beta$ -H 与 6 $\beta$ -H 的两面夹角接近  $90^\circ$  的推断相吻合; 同时也得到了  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 的支持, 即由于 7 $\beta$ -H ( $\delta$  3.82 ppm) 与 15 $\beta$ -H ( $\delta$  2.20 ppm) 及 7 $\alpha$ -OH ( $\delta$  3.50 ppm) 与 15 $\alpha$ -H ( $\delta$  2.88 ppm) 分别处于远程偶合, 因而显示有弱的 NOE 效应.

根据如下事实, 推断 **1** 的五个酰氧基中有三个在 A 环上, 即 1 $\beta$ -OAc, 2 $\alpha$ -OBz 和 3 $\beta$ -OAc. 在  $^1\text{H}$  NMR 中 1 $\alpha$ -H ( $\delta$  6.00 ppm) 和 3 $\alpha$ -H ( $\delta$  5.15 ppm) 均显示二重峰, ( $J=3.5\text{ Hz}$ ), 这一情况分别与 A 环具有类似取代基的瓦那文<sup>[2]</sup> (1 $\beta$ -OAc, 2 $\alpha$ -OBz) 和萨多辛 (sadosine)<sup>[5]</sup> (3 $\beta$ -OH, 2 $\alpha$ -OBz) 中显示的 1 $\alpha$ -H (d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ) 和 3 $\alpha$ -H (d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ) 的偶合情况相当;  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 实验结果表明, 由于 4 $\beta$ -CH<sub>3</sub> ( $\delta$  1.11 ppm), 1 $\beta$ -OAc ( $\delta$  2.02 ppm), 3 $\beta$ -OAc ( $\delta$  1.88 ppm) 和 2 $\beta$ -H ( $\delta$  6.05 ppm) 均处于同一取向, 空间距离比较近, 因而它们之间存在远程偶合. 此外,  $\delta$  7.69 ppm (2 $\alpha$ -OBz) 的芳氢与 1 $\alpha$ -H ( $\delta$  6.00 ppm) 由于取向相同, 距离接近, 在  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 中也显示明显的 NOE 关系, 这进一步支持 2 $\alpha$ -OBz 的推断.

如上所述, 在六个可能结合含氧基团的骨架碳上, 1 $\beta$ -OAc, 2 $\alpha$ -OBz, 3 $\beta$ -OAc 和 7 $\alpha$ -OH 四个基团已作了位置和取向的归属, 剩余的两个酰氧基 (OAc 和 OBz) 的位置归属只有两种情况, 即 11-OBz 和 13-OAc 或 11-OAc 和 13-OBz. 因为 11 和 13 位分别处于几乎是对称型的 C 环和 D 环 (三环 [2.2.2] 体系) 的相应位置上, 属于这两个取代基的偕氢分别与 9-H 和 14-H 偶合, 它们在  $^1\text{H}$  NMR 中的信号  $\delta$  5.52 和  $\delta$  5.35 ppm 各显示二重峰,  $J$  值均为  $9.3\text{ Hz}$ . 因此, 利用  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR 以及  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 信号均难于作出正确的判断. 文献 [4] 报道, 圆锥亭 (11 $\alpha$ -OH, 13 $\beta$ -OBz) 的 13 $\beta$ -OBz 中的苯甲酰氧基上的邻位氢与 20-H 空间接近, 显示了 NOE 效应. 现在 **1** 的  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 明显地显示  $\delta$  7.54 ppm 苯甲酰氧基的邻位芳质子与  $\delta$  3.92 ppm (20-H) 间的这种效应. 由此, 苯甲酰氧基应在 13 位且属于  $\beta$  构型, 从而乙酰氧基应在 11 位. 因为 11-OAc 偕氢的偶合常数  $J=9.3\text{ Hz}$ , 确定其构型为  $\alpha$  [参见 11-乙酰异叶乌头素 (11 $\alpha$ -OAc)<sup>[6]</sup> 的 11 $\beta$ -H 的偶合常数  $J=9\text{ Hz}$ ].

综上所述, 推定了 **1** 的结构. 综合分析 **1** 的  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  COSY 和  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 谱图, 对 **1** 中各质子及碳信号作了归属, 分别见表 1 和 2.

乙酰翠雀花定 (acetyldegrandine, **2**) 为无色结晶, m. p.  $274-275^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}-113.0^\circ$  ( $c$  0.230,  $\text{CHCl}_3$ ). 根据 **2** 的元素分析,  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据推出其分子式为  $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{NO}_{13}$ . IR 显示强的羰基吸收 ( $1750, 1730, 1720\text{ cm}^{-1}$ ) 和芳环信号 ( $1605, 1595, 1500, 1450\text{ cm}^{-1}$ ) 而无

表 1 1 和 2 的  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  值(ppm)\*

|                  | 1                                    | 2                                    |
|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1-H              | 6.00, 1H, d(3.5)                     | 6.00, 1H, d(3.9)                     |
| 2-H              | 6.05, 1H, dd(3.5, 3.5)               | 6.08, 1H, t(3.9, 3.6)                |
| 3-H              | 5.15, 1H, d(3.5)                     | 5.18, 1H, d(3.6)                     |
| 5-H              | 2.05, 1H, s                          | 2.15, 1H, s                          |
| 6-H              | 3.28, 1H, br, s                      | 3.10, 1H, br, s                      |
| 7-H              | 3.82, 1H, br, s( $W_{1/2}$ , 10.0Hz) | 4.90, 1H, br, s( $W_{1/2}$ , 10.5Hz) |
| 9-H              | 2.40, 1H, d(9.3)                     | 2.47, 1H, d(9.6)                     |
| 11-H             | 5.52, 1H, d(9.3)                     | 5.49, 1H, d(9.6)                     |
| 12-H             | 2.58, 1H, br, s( $W_{1/2}$ , 10.0Hz) | 2.58, 1H, d(3.0)                     |
| 13-H             | 5.35, 1H, d(9.3)                     | 5.30, 1H, d(9.0)                     |
| 14-H             | 3.35, 1H, d(9.3)                     | 3.24, 1H, d(9.0)                     |
| 15-H             | 2.20, 1H, d(19.0)                    | 2.20, 1H, d(20.0)                    |
|                  | 2.88, 1H, d(19.0)                    | 2.43, 1H, d(20.0)                    |
| 17-H             | 4.90, 1H, br, s                      | 4.90, 1H, br, s                      |
|                  | 5.05, 1H, br, s                      | 5.07, 1H, br, s                      |
| 18-H             | 1.11, 3H, s                          | 1.12, 3H, s                          |
| 19-H             | 9.00, 1H, br, s                      | 9.48, 1H, br, s                      |
| 20-H             | 3.92, 1H, s                          | 3.90, 1H, s                          |
| NCH <sub>3</sub> | 2.67, 3H, s                          | 2.51, 3H, s                          |
| OAc              | 1.88, 3H, s                          | 1.88, 3H, s                          |
|                  | 2.02, 3H, s                          | 2.04, 3H, s                          |
|                  | 2.11, 3H, s                          | 2.13, 3H, s                          |
|                  |                                      | 2.15, 3H, s                          |
| OBz              | 7.04, 2H, t(8.0)                     | 7.06, 2H, t(8.0)                     |
|                  | 7.33, 3H, m                          | 7.32, 3H, m                          |
|                  | 7.54, 3H, m                          | 7.52, 3H, m                          |
|                  | 7.69, 2H, d(8.0)                     | 7.71, 2H, d(8.0)                     |
| OH               | 3.50, 1H, br, s                      |                                      |

\* 括弧内数值为偶合常数  $J$  (Hz).表 2 1, 2 和 Vakognavine 的  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  值(ppm)

|      | 1     | 2     | Vakognavine |   | 1      | 2      | Vakognavine |
|------|-------|-------|-------------|---|--------|--------|-------------|
| 1-C  | 72.0  | 71.7  | 70.5        | 19-C  | 190.5* | 191.7* | 195.9       |
| 2-C  | 66.2  | 65.9  | 67.2        | 20-C  | 64.6   | 63.9   | 66.5        |
| 3-C  | 71.8  | 71.7  | 29.3        | NCH <sub>3</sub>                              | 35.0   | 34.2   | 33.1        |
| 4-C  | 48.9  | 48.4  | 44.2        | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>               | 170.7  | 170.5  | 170.7       |
| 5-C  | 59.4  | 59.5  | 59.9        |   | 170.0  | 169.9  | 170.7       |
| 6-C  | 62.7  | 60.1  | 57.1        |   | 169.3  | 169.5  | 169.3       |
| 7-C  | 72.9  | 73.1  | 28.3        |   |        | 169.3  |             |
| 8-C  | 49.9  | 48.9  | 48.3        | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>               | 21.6   | 21.3   | 21.5        |
| 9-C  | 52.4  | 52.3  | 50.7        |   | 21.2   | 20.9   | 21.2        |
| 10-C | 55.3  | 55.5  | 56.8        |   | 20.6   | 20.3   | 21.2        |
| 11-C | 74.6  | 74.1  | 70.5        |   |        | 20.3   |             |
| 12-C | 45.9  | 45.3  | 58.7        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> | 165.5  | 165.5  | 165.3       |
| 13-C | 73.7  | 73.8  | 206.0       |   | 164.0  | 163.9  |             |
| 14-C | 39.3  | 39.2  | 51.7        | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> | 129.4  | 129.3  | 129.6       |
| 15-C | 29.4  | 29.0  | 71.3        |   | 129.0  | 128.8  | 129.6       |
| 16-C | 141.5 | 140.6 | 137.5       |   | 128.3  | 128.1  | 128.6       |
| 17-C | 111.3 | 111.6 | 120.7       |   | 133.1  | 133.0  | 133.3       |
| 18-C | 22.9  | 22.8  | 26.6        |   |        |        |             |

\* 溶剂: C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>N.

羟基峰。质谱未给出分子离子峰, 在高质量区出现的七个碎片峰  $m/z$ : 696, 574, 514, 454, 392, 350, 332 与 **1** 的相应碎片峰 654, 532, 472, 412, 350, 308, 290 均相差 42 个质量单位。比较 **2** 与 **1** 的  $^1\text{H}$  NMR 谱, 前者比后者除多一个 OAc ( $\delta$  2.15 ppm) 及其偕氢信号 ( $\delta$  4.90 ppm) 而缺少 OH ( $\delta$  3.50 ppm) 及其偕氢信号 ( $\delta$  3.82 ppm) 外, 其余信号非常相似。以上数据分析, 结合其  $^{13}\text{C}$  NMR 数据, 提示 **2** 应为 **1** 的乙酰化物。为证实这一推测, 进行了 **1** 的乙酰化(醋酐-吡啶), 所得产物的熔点与 **2** 的相同, 两者的混合熔点不下降, IR 及  $R_f$  值均一致。由此确定 **2** 为乙酰翠雀花定。与 **1** 的  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 数据比较, 指定了 **2** 中各质子及碳信号的归属分别见表 1 和 2。

## 实 验

熔点测定用 Fisher-Johne 熔点测定仪, 温度计未校正。红外光谱测定用 Perkin-Elmer 683G 型仪, KBr 压片; 核磁共振测定用美国 Varian 公司生产的 VXR-300 型或日本岛津公司的 FX-100 型仪, 以  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标; 质谱测定用 Finnigan MAT711 型仪, 括弧内数值为相对强度; 薄层层析用硅胶 GF<sub>254</sub>, 柱层析用硅胶 100—200 mesh, 均为青岛海洋化工厂产品, 薄层层析显色剂为碘化铊钾试剂。

**提取和分离** 7 kg 风干的翠雀花根粉(1988 年 7 月末采自吉林省白城市镇南)以 13 L 95% 乙醇渗滤提取所得的 780.0 g 浸膏用 2% HCl 溶解后过滤, 滤液(pH 1—2)以乙醚除去非碱部分后, 加入 10% 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  中和至 pH 7, 用  $6 \times 0.2\text{L}$   $\text{CHCl}_3$  提取, 得到 48.0 g 提取物, 经 800 g 硅胶柱层析, 以  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 及 MeOH 梯度洗脱, 合并 TLC 相同部分, 得 29.0 g A, 4.4 g B, 4.0 g C 和 2.8 g D。

A 部分经多次硅胶柱层析, 100:1—10:1  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 梯度洗脱得 500 mg  $A_1$ ,  $A_1$  以制备硅胶薄层层析纯化, 3:2 石油醚-丙酮为展开剂, 分得 110 mg **2**。

D 部分经硅胶柱层析分离, 以氨饱和的 100:1 和 100:5 的  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 洗脱得 106 mg **1**。

### 结构测定

**翠雀花定(1)**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中得无色结晶, m. p. 300—302°C,  $[\alpha]_D^{27} - 130.2^\circ$  ( $c$  0.215,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{NO}_{12}$  (计算值: C, 66.40; H, 5.85; N, 1.89。实测值: C, 65.98; H, 5.64; N, 1.85),  $\nu_{\max}$ : 3460(br), 1750, 1740(sh), 1720, 1650, 1600, 1585, 1500, 1450, 715  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$  NMR: 见表 1 和 2。  $m/z$ : 740 ( $[\text{M}-1]^+$ , 1%), 654(57), 532(28), 472(49), 412(1), 350(16), 308(4), 290(2), 105(100)。

**乙酰翠雀花定(2)** 丙酮中析晶为无色结晶, m. p. 274—275°C,  $[\alpha]_D^{27} - 113.0^\circ$  ( $c$  0.230,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{NO}_{13}$  (计算值: C, 65.90; H, 5.79。实测值: C, 65.65; H, 5.87),  $\nu_{\max}$ : 1750, 1730, 1720, 1660, 1605, 1595, 1500, 1450, 715  $\text{cm}^{-1}$ 。  $m/z$ : 696(47%), 574(30), 514(39), 454(3), 392(7), 350(1), 332(3), 290(3), 105(100)。  $^1\text{H}$  NMR: 见表 1,  $^{13}\text{C}$  NMR 见表 2。

**1 的乙酰化** 20 mg **1** 溶于 1 mL 无水吡啶中, 加入 1 mL 醋酐, 60°C 下反应 6 h 后室温放置。次日, 常法处理得 16 mg 淡黄色粉末状的乙酰翠雀花定, TLC 检查为一单点, 以丙酮重结晶, m. p. 273—275°C, 与 **2** 的 IR 完全重合,  $R_f$  值相同, 混合熔点不下降。

## 参 考 文 献

- [1] Deng, Y. P.; Chen, D. H.; Sung, W. L., *Fitoterapia*, 印刷中, 1992.  
[2] Jiang, Q. P.; Pelletier, S. W., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1875.  
[3] Solo, A. J.; Pelletier, S. W., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 2702.  
[4] Katz, A.; Staehelin, E., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1155.  
[5] 三条秀直, 岡本敏彦, 坂井進一郎, 藥學雜誌, **1983**, 103, 738.  
[6] Glinski, J. A.; Joshi, B. S.; Jiang, Q. P.; Pelletier, S. W., *Heterocycles*, **1988**, 27, 185.

The Alkaloidal Constituents of *Delphinium grandiflorum* L.

Deng, Yan-Ping Chen, Di-Hua\* Song, Wei-Liang

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of

Medical Sciences, Beijing, 100094)

## Abstract

The structures of delgrandine (**1**) and acetyldegrandine (**2**), isolated as minor constituents from the roots of *Delphinium grandiflorum* L., have been inferred from the spectroscopic analysis, especially the  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY and two dimensional NOE spectrum. **1** and **2** are two rare examples among the  $\text{C}_{20}$  diterpenoid alkaloids reported so far in the sense that they are the most highly substituted with hydroxy or acetyloxy or benzyloxy groups and characterized by having an aldehyde group at 4-c.