

中国乌头之研究 ——一枝蒿戊素和己素的结构

杨培明** 应百平 方圣鼎* 朱任宏

(中国科学院上海药物研究所, 上海)

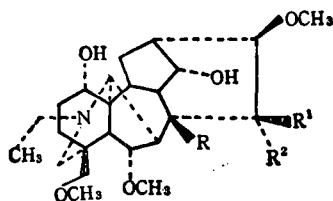
汪明 郑培菊

(复旦大学分析测试中心, 上海)

雪上一枝蒿 (*Aconitum bullatifolium* Lévl. var. *homotrichum* W. T. Wang) 是毛茛科乌头属植物。作者曾从云南省昭通县采集的雪上一枝蒿中分得两个新生物碱: 一枝蒿戊素 (bullatine E. **1**) 和一枝蒿己素 (bullatine F. **2**)^[1]。本文报道它们的化学结构。

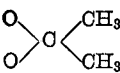
一枝蒿己素 (**2**), $C_{24}H_{39}NO_7$ (M^+ m/z 453). 熔点 184°C , $[\alpha]_D^{25} + 23^\circ$ (CHCl_3). 其盐酸盐熔点为 102°C . 游离碱的红外光谱 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3450, 3200, 1485, 1467, 1400, 1105, 1053, 990, 941 cm^{-1} . 质谱 (EI) m/z : 453 (23.4%, M^+), 436 (100.0), 422 (30.4), 404 (23.4), 390 (10.0), 378 (8.5), 366 (10.0), 335 (12.8), 96 (46.0), 91 (28.9), 85 (39.4), 79 (29.8), 71 (61.5), 58 (100.0). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 显示有一个氮乙基 (δ 1.05 ppm, 3H, t, $J=7.1$ Hz; 2.43 ppm, 2H, dq, $J=4.0, 7.1$ Hz); 三个甲氧基 (δ 3.27, 3.32 和 3.43 ppm.); 四个羟基 (δ 1.63 ppm, 2H; 1.92 ppm, 1H; 2.50 ppm, 1H). 其展开式为: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}(\text{OH})_4(\text{OCH}_3)_3$. (NCH_2OH). 这样就可排除 *artisine* 和 *veatchine* 类骨架。由于其 ^{13}C NMR 没有比 114 ppm 更低场的信号^[2]. 所以可将热解型生物碱排除。因此只能是乌头碱 (*aconitine*) 或牛扁碱型 (*lycoctonitine*). 由于 15β -羟基尼奥灵 (15β -hydroxyneoline, *nagarine*) 的 ^{13}C NMR^[3] 与一枝蒿己素相吻合 (表 1), 证明一枝蒿己素即为 15β -羟基尼奥灵。其 15α -羟基异构体, 即 *fuziline* (**3**)^[4] 的 15-O 化学位移为 78.7 ppm. 比 **2** 的 15-O 向低场位移约 10 ppm.

2 的 400 MHz, ^1H NMR 大部分信号相互分开, 化学位移及偶合常数如下: δ 1.43—1.60 (3H), 1.73 (1H, dd, $J=14.2, 4.4$ Hz), 1.80—1.87 (2H), 1.99 (1H, ddd, $J=13.8, 11.4, 7.5$ Hz), 2.11—2.17 (2H), 2.22 (2H), 2.63 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 3.19 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 3.45 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 3.58 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 3.60 (1H, d, $J=5.5$ Hz),



	R	R ¹	R ²
1	$-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$	H	H
2	OH	OH	H
3	OH	H	OH
4	OH	H	H

表1 1, 2, 3和4的 ^{13}C -NMR数据(100 MHz, CDCl_3 , ppm)

Carbon No.	1	2	3*	4*
1	72.01 d	72.24 d	72.2 d	72.3 d
2	29.27 t	29.49 t	29.6 t	29.5 t
3	29.82 t	29.80 t	30.1 t	29.9 t
4	38.11 s	38.34 s	38.1 s	38.2 s
5	44.78 d	44.47 d	44.2 d	44.9 d
6	83.16 d	84.09 d	84.4 d	83.3 d
7	50.83 d	53.11 d	48.5 d	52.3 d
8	84.65 s	74.88 s	79.2 s	74.3 s
9	45.97 d	48.11 d	46.8 d	48.3 d
10	40.80 d	42.15 d	40.8 d	40.7 d
11	49.71 s	49.73 s	49.3 s	49.6 s
12	29.82 t	30.54 t	30.8 t	29.8 t
13	43.56 d	44.60 d	43.7 d	44.3 d
14	74.93 d	74.48 d	75.7 d	75.9 d
15	75.41 d	68.18 d	78.7 d	42.7 t
16	82.86 d	83.50 d	90.6 d	82.3 d
17	63.81 d	62.15 d	62.5 d	63.6 d
18	80.18 t	80.23 t	80.1 t	80.3 t
19	56.87 t	57.04 t	56.9 t	57.2 t
N-CH ₂	48.51 t	48.41 t	48.5 t	48.2 t
CH ₃	13.04 q	12.75 q	13.1 q	13.0 q
6-OCH ₃	57.88 q	57.70 q	57.5 q	57.8 q
16-OCH ₃	57.92 q	57.95 q	58.0 q	56.3 q
18-OCH ₃	59.17 q	59.04 q	59.1 q	59.1 q
	24.92 q			
	107.57 s			
	26.17 q			

* 25 MHz, CDCl_3 , TMS.

3.69(1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.94(1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 4.05(1H, brs.), 4.18(1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.26(1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$) ppm.

一枝蒿戊素(1), 熔点 $182-183^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 79.6^\circ (\text{Me}_2\text{CO})$, 其氢溴酸盐熔点为 $265-266^\circ\text{C}$, 其游离碱的红外光谱 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3492, 3180, 1470, 1388, 1374, 1114, 1043, 892, 828 cm^{-1} . 在 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 上显示有一个氮乙基 (δ 1.14 ppm, 3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$; 2.52 ppm, 2H, dq, $J=4.5, 7.1\text{ Hz}$). 三个甲氧基 (δ 3.33, 3.34, 3.39 ppm.), 两个羟基 (δ 2.12 及 2.48 ppm.), 它比一枝蒿己素少两个羟基、多两个叔甲基 (δ 1.46 及 1.55 ppm.). 后者是丙酮缩合物中的两个甲基信号. ^{13}C NMR 中 δ 107.57(s), 26.18(q) 及 24.93(q) ppm. 证实了这点. 将一枝蒿己素与丙酮在对甲苯磺酸存在下室温反应能完全转化成一枝蒿戊素, 转化产物的熔点及红外光谱均与一枝蒿戊素一致. 缩合的位置有三种可能性: 8-OH 及 15-OH, 8-OH 及 14-OH 和 14-OH 及 15-OH. 比较 1 与 2 的 ^{13}C NMR 可见, 14-O 的化学位移变化不明显, 而 8-O 和 15-O 的化学位移分别向低场位移 10 和 6.7 ppm. 因此推定丙酮与 8 位及 15 位羟基缩合, 如 1 式所示. 此结构式经 X 衍射证实. 取一枝蒿戊素单晶样品 ($0.4 \times 0.4 \times 0.25\text{ mm}^3$) 在 Enraf-Nonius CAD4 型四圆衍射仪上收集结晶学数据与强度数据、采用 $\text{Cu K}\alpha$ 射线收集 $2\theta \leq 150^\circ$ 范围内共 2866 个独立衍射点, 其中 $F^2 > 8\sigma(F^2)$ 的可观测的衍射点为 2686 个, 晶体

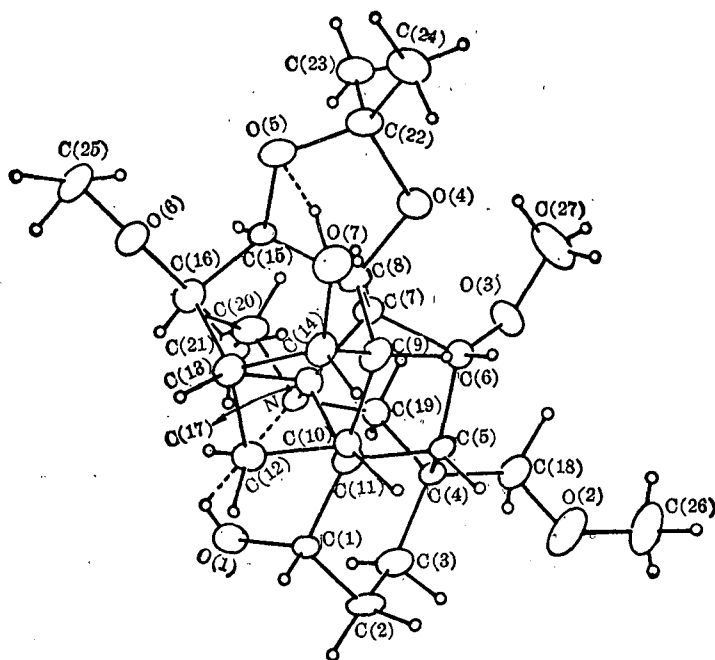


图1 一枝蒿戊素的分子图

属于单斜晶系, 空间群为 $P2_1$, 晶胞参数为: $a=10.008(1)$, $b=8.440(1)$, $c=15.884(5)\text{\AA}$, $\beta=104.16(2)^\circ$, $V=1300.97\text{\AA}^3$, $Z=2$, $D_c=1.351\text{g/cm}^3$, $\mu=16.828\text{cm}^{-1}$. 最后的 R 因子为 0.058. 图1为一枝蒿戊素的分子图. 在分子内1位羟基[O(1)]与N以及14位羟基[O(7)]与O(5)形成较强的分子内氢键, 有利于晶体的稳定.

原先推定一枝蒿戊素的分子式 $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ ^[1] 应改正为 $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_7$. 其质谱(EI)中有 m/z 493(26.4%) 的分子离子峰, 亦与此相符. 质谱中碎片峰如下(m/z): 478(27.3%), 476(100), 460(12.7), 444(9.1), 437(6.4), 430(3.6), 406(10.9), 85(6.0), 71(12.7), 58(33.1). **1** 的 ^1H NMR 中尚有如下信号: δ 1.54(1H, m), 1.60(2H, m), 1.62(1H, dd, $J=14.8$, 4.8 Hz), 1.89(2H, m), 2.10(1H, m), 2.18(1H, d, $J=6.5$ Hz), 2.23(1H, dd, $J=6.6$, 4.6 Hz), 2.33(1H, dd, $J=6.9$, 4.3 Hz), 2.34(1H, d, $J=10.4$ Hz), 2.66(1H, d, $J=10.6$ Hz), 3.31(1H, m), 3.59(1H, d, $J=8.2$ Hz), 3.60(1H, d, $J=8.2$ Hz), 3.66(1H, brs), 3.86(1H, dt, $J=12.3$, 4.5 Hz), 3.89(1H, m), 4.01(1H, d, $J=12.3$ Hz), 4.22(1H, d, $J=6.6$ Hz), 4.31(1H, d, $J=6.9$ Hz) ppm.

在提取和纯化 **1** 的过程中, 曾采用丙酮重结晶, 所以不能排除 **1** 为次生产物的可能性.

参 考 文 献

- [1] 朱任宏, 方圣鼎, 化学学报, 1963, 31, 223.
- [2] 王铎鹏, 有机化学, 1982, 161,
- [3] Pelletier, S. W.; Mody, N. V.; Chen S.-Y., *Heterocycles*, 1982, 19, 1523.
- [4] Pelletier, S. W.; Mody, N. V.; Varughese, K. I.; Chen S.-Y., *Heterocycles*, 1982, 18, 47.

The Alkaloids of Chinese Drug, *Aconitum* SPP.

——Structures of Bullatine E and F

Yang Pei-Ming Ying Bai-Ping Fang Sheng-Ding* Zhu Ren-Hong

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

Wang Ming Zheng Pei-Ju

(The Centre of Analysis and Measurement, Fudan University, Shanghai)

Abstract

Two alkaloids, bullatine E(**1**) and F(**2**), were isolated from *Aconitum bullatifolium* Lévl. var. *homotrichum* W. T. Wang in 1963^[1]. Bullatine F(**2**) was now identified as nagarine, and **1** was shown to be the 8 β ,15 β -acetonide of nagarine through ¹H NMR, ¹³C NMR, MS, X-ray diffraction study and chemical transformation.