

滇 乌 碱 的 结 构*

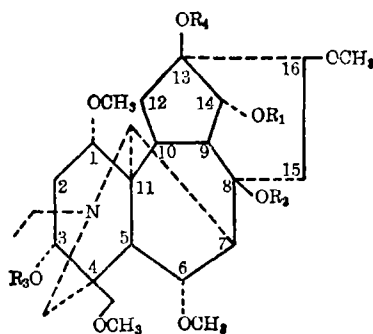
陈 泗 英

(中国科学院昆明植物研究所植物化学研究室)

由滇西乌头 (*Aconitum hemsleyanum* Pritz. var. *circinatum* W. T. Wang) 和东川乌头 (*Aconitum geniculatum* Flet. et Laue. var. *unguiculatum* W. T. Wang) 植物的根茎部分得新生物碱, 滇乌碱(Yunaconitine), 经理化分析及核磁共振、红外光谱、紫外光谱等数据, 推定为 (I).

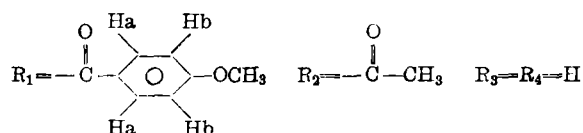
滇西乌头 (*Aconitum hemsleyanum* Pritz. var. *circinatum* W. T. Wang) 和东川乌头 (*Aconitum geniculatum* Flet. et Laue. var. *unguiculatum* W. T. Wang) 是毛茛科中二种很毒的乌头。我们从两种植物的根茎部分得一个相同的新生物碱, 定名为滇乌碱 (yunaconitine I.) 该碱极毒。对小白鼠 LD_{50} 为 585 微克/公斤 (腹腔注射)。对大白鼠致死量为 50 微克/公斤 (静脉注射)。对犬致死量为 30 微克/公斤 (静脉注射)。在乌头类型生物碱中有这样大的生理活性是比较少见的, 因而进行了结构研究。

滇乌碱是用这两种乌头的根茎, 以碱处理后氯仿浸泡法提取, 并从乙醚可溶部分提得, 熔点为 $141\sim 143^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 37.7^{\circ}$ (氯仿 $c=0.8$), 硝酸盐熔点 $198\sim 200^{\circ}\text{C}$, 过氯酸盐熔点 $226\sim 230^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} - 6^{\circ}$ (水 $c=0.4$)。根据本身及衍生物的元素分析, 分子式为 $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_{11}\text{N}$ 。红外光谱: $1708, 1715, 1252\text{ cm}^{-1}$ (酯基), $1608, 1512, 1460, 850\text{ cm}^{-1}$ (芳环) $3450, 3540\text{ cm}^{-1}$ (二强尖峰, 羟基)。紫外光谱: $\lambda_{\text{max}} 258\text{ 毫微米}$ ($\log \epsilon 4.29$)。核磁共振谱 δ 值: 1.337 (3H, 单峰, 乙酰基上甲基), 1.102 (3H, 三重峰, $J=7$ 赫, N-乙基上甲基), $3.163, 3.254, 3.300, 3.547, 3.873$ (各 3H, 单峰, 甲氧基), $8.011, 6.930$ (各为 2H 及二重峰, J 皆为 9 赫, 组成 $AA'BB'$ 系统), 4.840 (1H, 二重峰, $J=4.5$ 赫)。

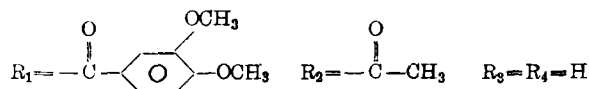


* 1978 年 3 月 9 日收到。

I. 滇乌碱(Yunaconitine);



II. 假乌头碱(Pseudaconitine);



III. 假乌头碱胺醇(Pseudaconine);

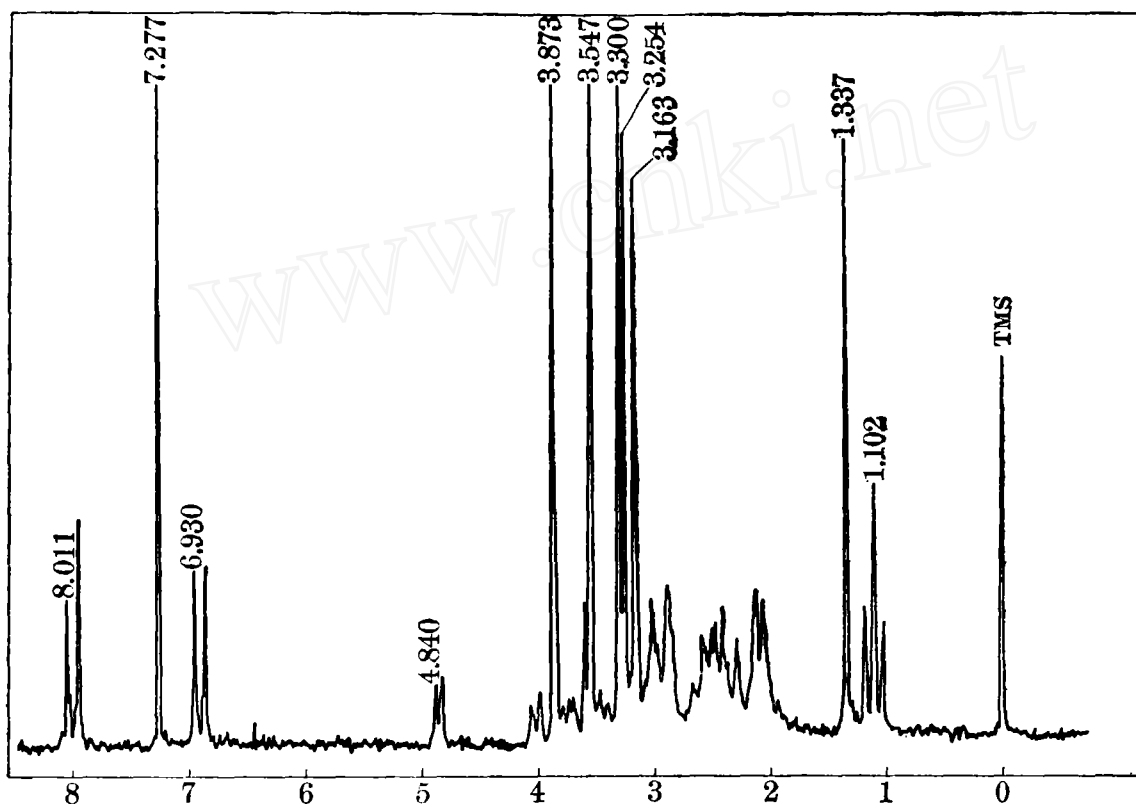
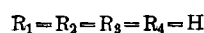


图1 滇乌碱 NMR 谱图

近十多年来乌头类型生物碱结构研究发展很快, 特别借助于核磁共振谱使得新结构迅速得到阐明. 我们所得滇乌碱的核磁共振谱, 分子中氢的化学位移与二萜类乌头类型生物碱近似. 今将各功能基的位置推定如下:

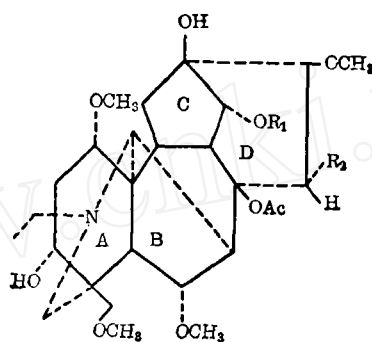
关于大茴香酰基及其位置: 红外光谱在 1608, 1512, 1460, 850 cm^{-1} 处示有芳环, 1708 cm^{-1} 示有芳环酯基, 核磁共振谱在 3.873 处为芳环甲氧基, 芳环上质子成 AA'BB' 系统, 如果不是大茴香酰基而是藜芦酰基或苯甲酰基则由于环上质子不对称, 不可能形成 AA'BB' 系统. 紫外光谱在 258 毫微米处有强吸收峰, 也表示有大茴香酰基的存在^[1]. 并

从滇乌碱水解中分到大茴香酸得到确证。又由于核磁共振谱在 $\delta 4.840$ 处有二重峰 $J=4.5$ 赫, 按照文献^[2]报导, 芳香酯基宜在 C_{14} 上。

关于乙酰基及其位置: 乌头碱(aconitine)及介沙乌头碱(Jesaconitine) C_8 上联接的乙酰基 δ 值分别为 1.388, 1.360, 而滇乌碱的乙酰基 δ 值为 1.337 稍向高场偏移。有可能是由于滇乌碱在 C_{15} 上少了一个 α -OH 所致。一般乌头型单乙酰酯基碱均联接在 C_8 上^[2]。故推断滇乌碱的乙酰基也是联接在 C_8 上。

关于母核上 N-乙基: 由于在 $\delta 1.102$ 处有三重峰 $J=7$ 赫, 这是乌头型生物碱中 N-乙基存在的表现^[3]。

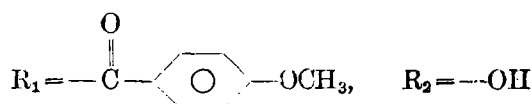
关于甲氧基及羟基的位置: 滇乌碱中 δ 值为 3.873 的甲氧基应是芳环上的甲氧基。其余四个甲氧基与乌头碱及介沙乌头碱分子中甲氧基的 δ 值相比较, 可以看出其中三个甲氧基的 δ 值几乎是完全一致的。



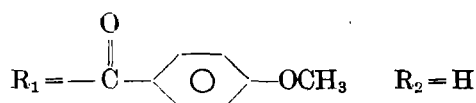
乌头碱:



介沙乌头碱:



滇乌碱:



乌头碱: 甲氧基 δ 值: 3.162, 3.266, 3.299, 3.756.

介沙乌头碱: 甲氧基 δ 值: 3.130, 3.220, 3.240, 3.720, 3.810^[3].

滇乌碱: 甲氧基 δ 值: 3.163, 3.254, 3.300, 3.547, 3.873.

值得指出的是, 滇乌碱和乌头碱是用相同条件在 WH-90 核磁共振仪上测定。前三组甲氧基的 δ 值几无差别。与介沙乌头碱的差别也很小^[3], 说明三者 A 环和 B 环的甲氧基、羟基联接的位置是相同的。但是乌头碱和介沙乌头碱有一个甲氧基的 δ 值分别为 3.756 和 3.720, 向低场偏移较大。这显然是 $C_{16\beta}$ -OCH₃ 的 δ 值, 因为它的邻位有 $C_{13\beta}$ -

OH 和 $C_{15\alpha}$ -OH, 故向低场偏移, 已知乌头型生物碱 $C_{16\beta}$ -OCH₃ 的 δ 值如无 $C_{13\beta}$ -OH, $C_{15\alpha}$ -OH 或只有 $C_{13\beta}$ -OH 均不可能向低场偏移如此之大. 由于滇乌碱 $C_{16\beta}$ -OCH₃ δ 值 3.547 较乌头碱及介沙乌头碱的这一 δ 值向高场偏移, 结合 $C_{8\beta}$ -OAC 也略向高场偏移来考虑, 可以认为滇乌碱 15α 位上没有羟基.

为了证明上述推断, 我们将滇乌碱以氢氧化钾的甲醇溶液水解, 得到了一个胺醇 (III). 熔点 $84\sim 86^\circ\text{C}$ 与文献^[4] 报告的 Pseudaconine 熔点基本一致. 它的核磁共振谱 δ 值: 1.095 (3H, 三重峰, N-乙基上甲基), 3.228, 3.404 (各 3H, 单峰, 甲氧基), 3.306 (6H, 单峰, 二甲氧基). 而乙酰基和芳环上甲氧基, 以及芳环形成的 $AA'BB'$ 系统均消失. 又将此胺醇用醋酐, 对甲苯磺酸进行乙酰化, 得到一个四乙酰化物, 其熔点及元素分析与文献^[3] 报告的四乙酰 Pseudaconine 数据完全一致. 它的核磁共振谱示有四个甲氧基的 δ 值: 3.313 (3H, 单峰), 3.254 (3H, 单峰), 3.202 (6H, 单峰). 四个乙酰基的 δ 值: 2.100 (3H, 单峰), 2.054 (6H, 单峰), 1.969 (3H, 单峰). N-乙基的 δ 值: 1.109 (3H, 三重峰). 根据以上理化及光谱数据, 推定滇乌碱的结构为 (I) 式所示.

实 验 部 分

本文熔点用微量熔点仪测定, 未经校正. 红外光谱用 IR-450 型, 溴化钾压片测定. 核磁共振谱用 WH-90 型, 以 CDCl_3 作溶剂, TMS 作标准测定.

滇乌碱的提取分离

滇西乌头根粉一公斤以 10% 碳酸钠溶液润湿研匀后, 用氯仿浸泡四天, 抽滤、滤渣再浸泡一次, 合并两次滤液, 用 2% 盐酸提取 3~4 次. 酸水液加稀氨水, 调节 pH 成碱性, 以乙醚抽提 3 次. 乙醚液用无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 得乙醚提取物. 再用乙醚重结晶, 得滇乌碱菱形结晶 2.1 克 (得率 0.21%). 东川乌头根粉一公斤用相同方法提取, 得到相同生物碱 10.4 克 (得率 1.04%).

滇乌碱 (I) 为菱形结晶, 熔点 $141\sim 143^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 37.7^\circ$ (氯仿 $c. 0.8$), R_f 值 0.48 (硅胶 G 薄层层析, 氯仿为展开剂, 用 Dragendorff 试剂显色). 紫外光谱: $\lambda_{\text{max}}^{25^\circ} 258$ 毫微米 ($\log \epsilon 4.29$). 红外光谱: $3450, 3540 \text{ cm}^{-1}$ (羟基), $1708, 1715, 1252 \text{ cm}^{-1}$ (酯基), $1608, 1512, 1460, 850 \text{ cm}^{-1}$ (芳环). 核磁共振谱的 δ 值: 1.337 (3H, 单峰, 乙酰基上甲基), 1.102 (3H, 三重峰, $J=7$ 赫, N-乙基上甲基), 3.163, 3.254, 3.300, 3.547, 3.873 (各 3H, 5 个单峰, 甲氧基), 8.011 (2H, 双重峰, $J=9$ 赫, Ha 质子), 6.930 (2H, 双重峰, $J=9$ 赫, Hb 质子), 4.840 (1H, 双重峰, $J=4.5$ 赫).

【分析】 $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_{11}\text{N}$ 计算值: C 63.71; H 7.48; N 2.12. 实测值: C 63.29; H 7.39; N 1.98.

滇乌碱过氧酸盐 将滇乌碱溶于无水乙醇中, 加过氯酸至刚果红试纸成蓝色, 蒸去部分溶剂加少量乙醚, 放置, 即有针状结晶析出, 熔点 $226\sim 230^\circ\text{C}$ (分解), $[\alpha]_D^{25} - 6^\circ$ (水 $c. 0.4$).

【分析】 $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_{11}\text{N} \cdot \text{HClO}_4$ 计算值: C, 55.29; H, 6.63; Cl, 4.66; N, 1.84. 实测值: C, 55.22; H, 6.81; Cl, 4.43; N, 1.83.

滇乌碱硝酸盐 按常法制备得针状结晶, 熔点 $198\sim 200^{\circ}\text{C}$ (分解)。

[分析] $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_{11}\text{N}\cdot\text{HNO}_3$ 计算值: C, 58.15; H, 6.97. 实测值: C, 57.85; H, 7.11.

滇乌碱的水解 100 毫克滇乌碱加 4% 氢氧化钠甲醇液 5 毫升, 加热溶解后放置 24 小时, 加水 10 毫升蒸去甲醇, 首次用 15 毫升氯仿抽提, 第 2~3 次用氯仿: 甲醇(10:1)10 毫升提取, 合并所有提取液用水洗两次, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液蒸干, 用丙酮结晶得菱柱状结晶 80 毫克, 熔点 $84\sim 86^{\circ}\text{C}$ 与 Pseudaconine 熔点基本一致^[4]。又从提去 Pseudaconine 的水溶液中, 加硫酸酸化, 即有白色结晶析出, 用乙醇重结晶, 熔点 $186\sim 187^{\circ}\text{C}$ 与已知大茴香酸测混合熔点不下降。

四乙酰假乌头碱胺醇 取滇乌碱的水解物 Pseudaconine 200 毫克加醋酐 6 毫升, 对甲苯磺酸 200 毫克, 于水浴上加热 3 小时。取出倾入冰水中, 用氯仿抽提。氯仿液以碳酸钾溶液洗两次, 继以水洗两次, 再用无水硫酸钠干燥。蒸去氯仿, 用丙酮, 乙醚重结晶得针状结晶 190 毫克, 熔点 $223\sim 224^{\circ}\text{C}$ 与 [5] 报导四乙酰 Pseudaconine $227\sim 228^{\circ}\text{C}$ 熔点一致。核磁共振谱 δ 值: 3.313, 3.254 (各 3H, 二个单峰, 甲氧基), 3.202 (6H, 单峰, 二个甲氧基), 2.100, 1.969 (各 3H, 二个单峰, 乙酰基上甲基), 2.054 (6H, 单峰, 二个乙酰基上甲基), 1.109 (3H, 三重峰, N-乙基上甲基)。

[分析] $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{O}_{12}\text{N}$ 计算值: C, 60.83; H, 7.50. 实测值: C, 60.84; H, 7.47.

注: (1) 本文寄交付印后, 承中国科学院上海药物研究所惠赠紫草乌乙素样品, 经校对, 紫草乌乙素 (Isoaconitine) 与滇乌碱为同一化合物[参阅化学学报 23, 130(1957)]。

(2) 杨崇仁同志惠赠部分东川乌头。吕正伟, 纳海莺代为采集滇西乌头、东川乌头。本所物理分析组作元素分析、光谱分析。王文采同志鉴定学名, 均致谢意。

参 考 文 献

- [1] 落合英二, 冈本敏彦等 药学杂志 75, 545, (1955).
- [2] Y. Tsuda, Leo Marion, *Can. J. Chem.* 41, 1634 (1963).
- [3] L. H. Keith, S. W. Pelletier, *J. Org. Chem.* 33, 2497 (1968).
- [4] Leo Marion, O. F. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2565 (1946).
- [5] K. K. Purushothaman, S. Chandrasekharan, *Phytochem.* 13, 1975 (1974).

THE STRUCTURE OF YUNACONITINE

CHEN SZU-YING

(Laboratory of Phytochemistry, Kunming Institute of Botany, Academia Sinica)

ABSTRACT

A new alkaloid, named yunaconitine was isolated from the roots of *Aconitum hemsleyanum* Pritz. var. *circinatum* W. T. Wang and *A. geniculatum* Flet. et Laue. var. *unguiculatum* W. T. Wang indigenous to Yunnan. The structure of yunaconitine was established as (I) through NMR, IR and UV spectroscopies, and chemical degradations.

www.cnki.net