

### 西南地区部份毛茛科植物中二萜生物碱研究的进展

陈泗英 郝小江 刘玉清

(中国科学院昆明植物研究所植化室)

**摘要** 毛茛科的乌头属 (*Aconitum*) 和翠雀属 (*Delphinium*) 植物是一类重要的药用植物。作者从国产17种乌头属植物及2种翠雀属植物中共分离鉴定了56个已知化合物及20个新化合物。根据这些特征的二萜生物碱成分,进行了部份构效关系的探讨,以及参照该属的形态分类、地理分布讨论了国产乌头属的化学分类。

**关键词** 毛茛科 乌头属 二萜生物碱 构效关系 化学分类

毛茛科的乌头属 (*Aconitum*) 和翠雀属 (*Delphinium*) 植物是一类重要的药用植物,其中不少种类是我国民间沿用已久的中草药。乌头属植物和翠雀属植物中含二萜生物碱,这类生物碱不仅被认为是该两属植物的主要生理活性成份和毒性成份,而且是其特征的化学成份。1978年,作者开始对乌头属及翠雀属植物中的二萜生物碱成份进行了化学研究,陈泗英报告了我国第一个二萜生物碱的新结构——滇乌碱的结构<sup>[1]</sup>。迄今为至,所作工作主要包括以下几个方面:

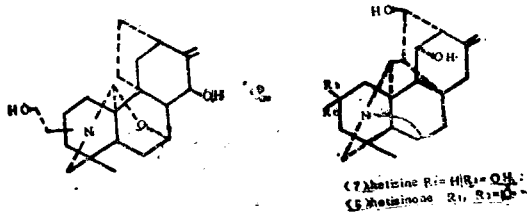
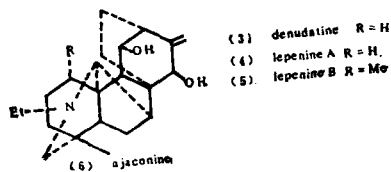
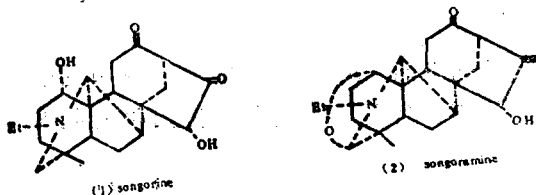
一、对国产17种乌头属植物及2种翠雀属植物中的二萜生物碱成份进行了分离和结构测定,发表及待发表的论文20余篇。

二、在上述植物中,共分离鉴定了56个二萜生物碱成份,其中新生物碱20个。这些生物碱的结构分别属于C<sub>20</sub>的阿替生型 (atisine-type) 及维特钦型 (Veatchine-type)、C<sub>19</sub>的牛扁碱型 (lycoctonine-type) 胺醇及脂碱和乌头碱型 (aconitine-type) 的胺醇及脂碱、C<sub>18</sub>型的胺醇 (见图1)。

14位具有大茴香酸酯基取代的乌头碱型酯碱是国产乌头属植物中分布较广、含量较高的一类成份,我们自报道滇乌碱的结构之后,又相继报道了该类成份的5个新生物碱及1个已知

结构的生物碱。其中滇乌碱在国产乌头属中分布最广,含量普遍较高,而在国外乌头属植物中尚未见报道。

白撑碱 (nagarine) (2-4) 是迄今为止报道的所有二萜生物碱中唯一具有15位β羟基取代的成份,证明其结构的化学反应也很巧妙,是将8、14—二乙酰基尼奥灵 (2-1) 通过热解引入桥头双键,再用四氧化钬立体选择性氧





乌头碱型胺醇 amino alcohol of aconitine-type	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
(28) 14-acetyl neoline	OH	OMe	Ac	CH <sub>2</sub> OMe
(29) neoline	OH	OMe	H	CH <sub>2</sub> OMe
(30) talatizidine	β-OH	H	H	CH <sub>2</sub> OMe
(31) isotalatizidine	OH	H	H	CH <sub>2</sub> OMe
(32) chasmanine	OMe	OMe	H	CH <sub>2</sub> OMe
(33) karacoline	OH	H	H	Me
(34) cammaconine	OMe	H	H	CH <sub>2</sub> OH
(35) vilmorrianine D	OMe	H	H	Me
(36) talatisamine	OMe	H	H	CH <sub>2</sub> OMe

图1. B

滇乌碱类 yunaconitine-group	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
(37) yunaconitine	OH	OMe	Ac	OH	As
(38) vilmorrianine A	OH	OMe	Ac	H	As
(39) vilmorrianine C	H	OMe	Ac	H	As
(40) geniconitine	H	OH	H	H	As
(41) 8-deacetyl yunaconitine	OH	OMe	H	OH	As
(42) forestine	OH	OMe	H	OH	As

乌头碱类胺醇 amino alcohol of aconitine-type	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
(43) fuziline	OMe	H	α-OH
(44) nagarine	OMe	H	β-OH
(45) laxiconitine	OMe	Ac	α-OH
(46) foresticine	OH	H	H

花萼乌头碱类 scaconitine-group	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
(47) scaconitine	Et	R' A	H
(48) N-deacetyl scaconitine	Et	R' D	H
(49) scaconine	Et	H	H
(50) brecaconitine	H	R' A	OAc

康定翠雀碱类 tatsinine-group	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
(54) deltasine	H	CH <sub>2</sub> OMe	OMe	Me	H
(55) tatsinine	H	Me	H	H	OH
(56) deacetyl anbiguine	Me	CH <sub>2</sub> OMe	OMe	Me	H

化引入顺式二羟基，正好与白撑碱的结构相同（见图 2）。从大理地区栽培的川乌附子中分离到的新生物碱附子灵 (fuziline)，正好是自撑碱的15位取代的差向异构体。

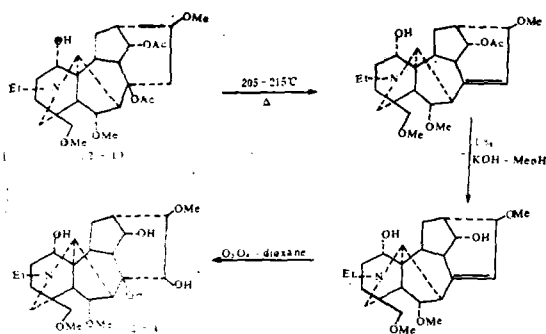


图2. 白撑碱的半合成

Fig2. The partial synthesis of nagarine

短距牛扁碱 I (brecaconitineB) 在这今为至报道的牛扁碱型成份中，是仅有的 N——去烷基成份。短距乌头是牛扁亚属中较原始的种，N——烷基的存在与否是否和生源途径有关，值得进一步研究。值得注意的是，宣威乌头中亦得到 N——去烷基的乌头碱型酯碱，这一现象仅在伏毛铁棒锤中发现。

三、云南民间称之为“雪上一支蒿”的乌头属植物有7种，分别属于乌头亚属乌头组的两个系，保山乌头、小白撑、无距小白撑、宣威乌头属保山乌头系，短柄乌头、展毛短柄乌头、铁棒锤 (*A. pendulum* Busch) 属短柄乌头系。“雪上一支蒿”主要用于祛风湿、镇痛、治风湿关节痛、跌打损伤、腰肌劳损等。除铁棒锤有化学成份报道外，我们对其余 6 种植物中的二萜成份进行了分离鉴定，其结果见表1。

表1 部份植物中的二萜生物碱成分  
Table 1. The Diterpenoid Alkaloids of Partial Species

植 物 Plants	二萜生物碱 Diterpenoid Alkaloids	文 献 References
1. 短距乌头 <i>Aconitum brevicalcaratum</i> (Finet et Gagnep.) Diels	(50)	待发表
2. 花萼乌头 <i>Aconitum scaposum</i> Franch	(49) (48) (47)	[2]
3. 高乌头 <i>Aconitum sinomontanum</i> Nakai	(12) (13)	[3]
4. 保山乌头 <i>Aconitum nagarum</i> Stapf	(23) (21) (33) (31)	待发表
5. 小白撑 <i>Aconitum nagarum</i> var. <i>heterotrichum</i> Fletcher et Lauener	(18) (21) (44)	[4]
6. 无距小白撑 <i>Aconitum nagarum</i> var. <i>heterotrichum</i> f. <i>dielsianum</i> (Airy-Shaw) W. T. Wang	(18) (21) (44)	[4]
7. 宣威乌头 <i>Aconitum nagarum</i> var. <i>lasiandrum</i> W. T. Wang	(9) (1) (2) (3) (17) (28) (29)	[5] [6]
8. 膝瓣乌头 <i>Aconitum geniculatum</i> Fletcher	(37) (39) (40) (41) (36) (32) (27)	[7]
9. 丽江乌头 <i>Aconitum forrestii</i> Stapf	(36) (32) (46) (42) (37)	[8] [9]
10. 拳距瓜叶乌头 <i>Aconitum hemsleyanum</i> var. <i>circinatum</i> W. T. Wang	(37)	[1]
11. 瓜盔膝瓣乌头 <i>Aconitum geniculatum</i> var. <i>unguiculatum</i> W. T. Wang	(37)	[1]
12. 黄草乌 <i>Aconitum vilmorinianum</i> Kom	(37) (38) (39) (33) (35)	[10] [11]
13. 乌头 <i>Aconitum carnichaeli</i> Debx	(18) (19) (20) (29) (1) (43)	[12] [13]
14. 红心附片 (大理栽培川乌)	(23) (24) (25) (29) (1) (43)	待发表
15. 滇南草乌 (附片) <i>Aconitum austroyunnanese</i> W. T. Wang	(42) (30) (31) (33) (34) (35)	待发表
16. 短柄乌头 <i>Aconitum brachypodium</i> Diels	(1) (2) (3) (4) (5)	
17. 展毛短柄乌头 <i>Aconitum brachypodium</i> var. <i>laxiflorum</i> Fletcher et Lauener	(18) (21) (22) (26) (45)	[14]
18. 康定翠雀花 <i>Delphinium tatsienense</i> Franch	(53) (56) (16) (7) (6) (8) (10) (55) (54)	[15] [16] [17]
19. 大理翠雀花 <i>Delphinium taliense</i> Franch	(14) (15) (51) (52)	

根据这些植物的生物碱成份，可分为两类，一类是毒性较大的保山乌头、小白撑、无距小白撑、展毛短柄乌头，这类植物的主要生物碱成份皆含有乌头碱(aconitine)和去氧乌头碱(d-eoxyaconitine)，故其块根皆有“剧毒”的记载；宣威乌头和短柄乌头的主要成份中皆不含上述两种成份，而以松果灵(Songorine)为主，故毒性小，其块根无“剧毒”记载。有趣的是，宣威乌头中存在四个类型的二萜生物碱，这是迄今报道的国产乌头属植物中含二萜生物碱类型最多的一种植物，无疑在该属的化学分类上具有一定的意义。

四、对二萜生物碱毒理构效关系进行了初步探讨。部份二萜生物碱对小鼠的急性毒性见文献[19、20] 尽管目前对二萜生物碱的毒理研究还不完善，但仍可得出以下几点初步结论：

(1) 结构类型不同：其毒性大小的顺序为：乌头碱型双酯碱>牛扁碱型酯碱>乌头碱型单酯碱>内酯型、C<sub>19</sub>型胺醇及C<sub>20</sub>型。如：

LD <sub>50</sub> , mg/kg (静脉, 小鼠) :			
aconitine	lappaconitine	benzoylaconine	
0.12	6.1—11.5	23	
heteratisine	aconine	denudatine	songorine
180—192	120	142.5	128

(2) 8位及14位取代基不同：其毒性大小的顺序为：乌头碱型双酯碱>>乌头碱型单酯碱>乌头碱型胺醇，如：

LD <sub>50</sub> , mg/kg (静脉, 小鼠) :			
aconitine	benzoylaconine	aconine	
0.12	23	120	

LD <sub>50</sub> , mg/kg (腹腔, 小鼠) :		
mesaconitine	benzoylmesaconine	
0.21	24	

mesaconine	
300—330	

(3) 羟基的酰化程度不同：乌头碱经酰

化后，其毒性有所下降，并与酰化程度成反比：LD<sub>50</sub>, mg/kg (静脉, 小鼠) :

aconitine	3-acetylaconitine	triacetylaconitine
0.12	0.4	
125		

LD<sub>50</sub>, mg/kg:

	蛙	兔
aconitine:	0.075—1.65	0.04—0.05
diacetylaconitine:	39	4.2
	几内亚猪	
	0.06—0.12	
	0.6—4.2	

这一结果与上述8位乙酰化与否的结果刚好相反，是否属于取代位置的特异性，有待进一步研究。

(4) 取代基数目不同：乌头碱型酯碱中，含氧取代多的毒性>含氧取代少的。如：LD<sub>50</sub>, mg/kg (口服, 小鼠) :

mesaconitine	hyaconitine(少了位羟基)
1.9	5.8
LD <sub>50</sub> , mg/kg (腹腔, 小鼠) :	
aconitine	indaconitine (少15位羟基)
0.31	0.73

LD<sub>50</sub>, mg/kg (腹腔, 小鼠) :

aconifine	aconitine(少10位羟基)
0.22	0.31

(5) 取代基位置不同：C<sub>19</sub>型乌头酯碱中，3位羟基的消除比15位羟基的消除使毒性下降更为明显，如：

LD <sub>50</sub> , mg/kg (腹腔, 小鼠) :		
mesaconitine	hyaconitine(少3位羟基)	
0.21	1.1	
aconitine	indaconitine(少15位羟基)	
0.31	0.73	

有明显镇痛效果，毒性相对较低，并已使用于临床的3—乙酰乌头碱及粗茎乌头碱甲的结构中3位皆无游离的羟基，显然为其高效低

毒的主要因素之一。

五、我们总结整理了60余种国产乌头属植物的化学研究资料,参照该属形态分类、地理分布及二萜生物碱的生源途径,讨论了国产乌头属的化学分类。主要包括以下几个观点:

1.按各类型二萜生物碱的分布规律,将国产乌头属的三个亚属分为四个类群,即将含内酯型生物碱的种从乌头组中分出,根据其植物形态、地理分布等特征,作为早期形成的高山特化类群。

2.根据保山乌头系所含二萜生物碱类型最多这一特点,讨论了该系与乌头组其他各系之间化学成份上的亲缘关系。并参考其他地理分布位置,推测国产乌头属的近代分化由该系发展而来。

3.根据露蕊乌头亚属所含的二萜生物碱类型上的特殊性,以及形态上和地理上的特殊性,认为该亚属是一高山特化类群而不是最进化的类群。

4.认为Lappaconitine、Scaconitine类成份的结构特征与牛扁碱型成份相同,且分布于牛扁亚属,故应归于牛扁碱型而不应归于乌头碱型。并对类型的划分提出了修正建议。

5.根据大渡乌头含乌头碱类酯碱而不是所属显柱乌头系中特征的滇乌碱类酯碱,认为该种应归于兴安乌头系。

6.根据滇乌碱类酯碱与 $C_{18}$ 二萜生物碱的区别,解决了紫乌头与马耳山乌头形态分类上易混淆的问题。

### 参 考 文 献

- 1、陈泗英,滇乌碱的结构。化学学报1979, 37(1):14-17
- 2、郝小江,等。花萼乌头中的三个新二萜生物碱。云南植物研究1985, 7(2):217-224。
- 3、陈泗英,等。高乌头的化学成分。云南植物研究1980, 2(4):473-475。
- 4、Nareesh V. et, al. The structure and Partial synthesis of nagarine. Heterocycles 1982;17, 91-94.
- 5、李社花,等。野生与家种宣威乌头的比较。中草药1985, 16(3):31-32。
- 6、陈泗英,等。宣威乌头中的二萜生物碱成份及其分类意义。植物学报, 28(1):86-90
- 7、郝小江,等。膝瓣乌头中的新生物碱—膝乌碱。植物学报1985, 27(5):504-509。
- 8、杨崇仁,等。黄草乌生物碱的研究I, 黄草乌碱甲和碱丙的化学结构。化学学报1981, 39(2):147-152。