

金不换吡酮成分的研究 I.

金不换甙及甙元的结构

杨雁宾* 周俊

(中国科学院昆明植物研究所植物化学研究室)

提要 从民间草药金不换(*Veratrilla baillonii* Franch.)根中提取分离得三种吡酮类化合物,经化学方法及光谱法分析(UV, IR, MS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$)证明,一种为1-羟基2,3,4,7-四甲氧基吡酮(III)。其它两种为新化合物1,7-二羟基3,4-二甲氧基吡酮(I); 1-羟基7-0- β -D-吡喃葡萄糖基3,4-二甲氧基吡酮(II)。

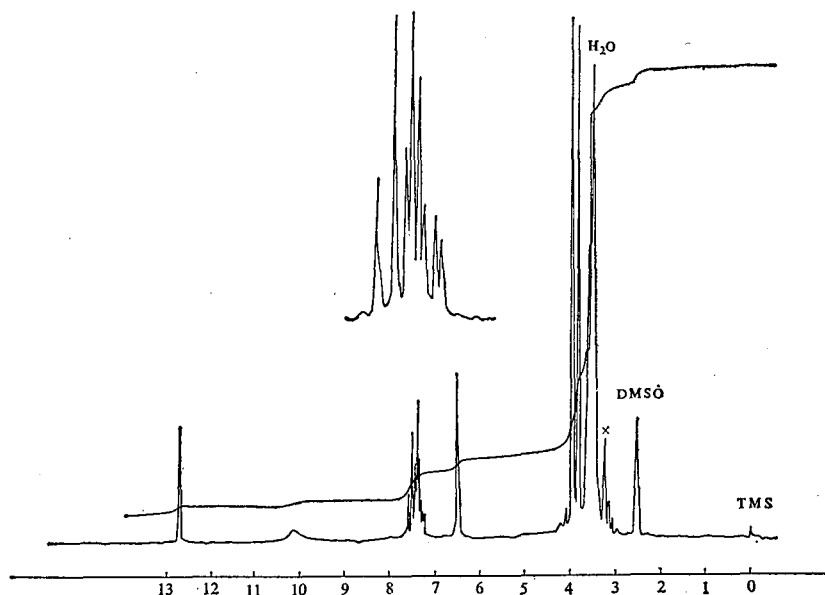
金不换(*Veratrilla baillonii* Franch.)为云南丽江地区纳西族人民长期使用的民族药,系龙胆科滇黄芩属植物,民间用于清热、消炎、解乌头毒和治疗胃痉挛。其化学成分未见报道,我们从中分离到三种吡酮类化合物,经鉴定,其一为已知,另两种为新成分,称为金不换甙(Veratriloside)和金不换甙元(Veratrilogenin)。

金不换甙元, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$, 紫外光谱在 236, 265, 312, 385 nm 处有吸收⁽¹⁾; 红外光谱示有羟基(3430 cm^{-1}), 共轭羰基($\nu_{\text{C}=\text{O}}\ 1647\text{ cm}^{-1}$)和芳环($1604, 1584, 1510\text{ cm}^{-1}$)⁽²⁾, 表明具有吡酮的特征; 核磁共振谱证明有两个羟基($\delta\ 12.75$ 及 10.07), 其 δ 值大者为与 $\text{>C}=\text{O}$ 螯合之羟基, 紫外光谱测定时在甲醇液中加三氯化铝后, 由 312, 385 nm 移至 325, 445 nm 再加盐酸后无变化, 亦证明螯合羟基的存在。另有两个甲氧基($\delta\ 3.93$ 及 3.79); 说明为四氧代型吡酮; 在吡酮化合物中, 当羰基一侧有螯合环时, 其芳环质子应比相应无螯合环质子出现在较高磁场, 因此, $\delta\ 6.56$ 单峰应为与螯合羟基处于同一芳环的孤立芳香质子; $\delta\ 7.26$, 四重峰 $J_{5,6}=8\text{ Hz}$, $J_{6,8}=3\text{ Hz}$, 为 H-6 信号; $\delta\ 7.43$ 为双峰, $J_{6,8}=3\text{ Hz}$, 为 H-8 信号; $\delta\ 7.54$ 为双峰, $J_{5,6}=8\text{ Hz}$, 为 H-5 信号; 这三个质子信号在图谱上的总宽度 $<0.45\text{ ppm}$, 证明为 C_7 取代, 若为 C_6 , C_8 或 C_5 取代, 其三个质子信号之总宽度应为 $0.63\sim 1.00\text{ ppm}$ 。此外, 由于羰基的去屏蔽作用, 如 C_7 为甲氧基取代, H-8 应处于这三个质子的最低场。但金不换甙元的 H-8 向较高磁场位移, 可以认为是由于 C_7 为羟基取代, 从而增高了邻位的电子密度所致⁽³⁾。关于 $\delta\ 6.56$ 单峰还有归属于 C_2 或 C_4 质子的两种可能, 根据紫外光谱数据与文献报道⁽³⁾, 金不换甙元似应属 1,3,4,7 四氧代吡酮类型, Gibbs 反应为负反应也说明 C_4 有取代基; 由于有一羟基与 $\text{>C}=\text{O}$ 螯合, 故羟基在 1 位; 紫外光谱测定时在甲醇中加无水硼酸钠无变化, Tollen's 试验为负反应, 说明同一苯环上没有两个羟基处于邻位或对位, 所以 4 位必然是甲氧基。又此化合物在 5% 碳酸钠水液中不溶解, 故 3 位无游离羟基, 只能为甲氧基取代, 余下一个羟基当在 7 位。由此证明此化合物为 1,7-二羟基 3,4-二甲氧基吡酮(1,7-dihydroxy 3,4-dimethoxy xanthone)(I), 为一新化合物, 其甲基化衍生物的熔点、紫外光谱、核磁共

本文于 1979 年 8 月 9 日收到。

* 云南省卫生学校。

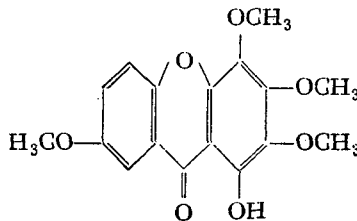
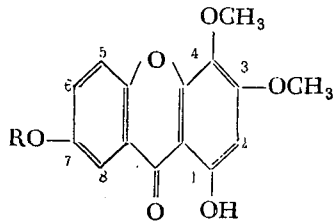
振¹H谱与1-羟基3,4,7-三甲氧基吡喃酮基本一致^(3~4)。



金不换甙元核磁共振谱图

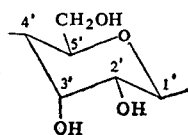
金不换甙, $C_{21}H_{22}O_{11}$, 质谱 m/e 450 (M^+), 紫外光谱峰值 235, 265, 315, 380 nm⁽¹⁾, 红外光谱示有羟基(3450 cm^{-1}), 共轭羰基(1645 cm^{-1}), 芳环($1600\sim 1500\text{ cm}^{-1}$), 吡喃葡萄糖基($1095\sim 1005\text{ cm}^{-1}$), α -萘酚试验为正反应, 说明为吡喃糖甙化合物, 盐酸水解及苦杏仁酶水解均可得甙元及糖, 证明为 β 型O-糖甙, 甙元为黄色针晶, 熔点 $285\sim 8^\circ\text{C}$, 经红外光谱证明为金不换甙元(I), 糖经纸层析鉴定 R_f 值与葡萄糖一致, 证明为葡萄糖。金不换甙甲醇液的紫外光谱在加入三氯化铝以后, 吸收峰由315, 380 nm移至335, 440 nm, 再添加盐酸后仍不变化; 核磁共振谱在 δ 13.22处有羟基峰, 说明了螯合羟基在甙中仍然存在, 由此推知葡萄糖连接在吡喃核的7位羟基上。至于葡萄糖本身与吡喃甙元相连的位置, 我们是通过¹³C核磁共振谱确定的, 金不换甙的¹³C核磁共振谱示吡喃葡萄糖基部分的信号如下G1', 102.11, G2', 73.29, G3', 77.18, G4', 69.71, G5', 76.40, G6', 60.89, 由此可知葡萄糖的第1位碳原子与甙元相接^(5~7)。经以上推定金不换甙的结构为1-羟基7-吡喃葡萄糖基3,4-二甲氧基吡喃酮(1-hydroxy-7-glucopyranosyl 3,4-dimethoxy xanthone)(II)。

化合物(III) $C_{17}H_{16}O_7$, 熔点 $116\sim 8^\circ\text{C}$, 其甲基化物熔点 122°C , 经紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱证明与文献1-羟基2,3,4,7-四甲氧基吡喃酮数据一致⁽⁸⁾。



(I) R=H

(II) R=HO



金不换中提得的总吡啶化合物, 经云南省药检所药理室初试, 认为有显著镇静作用, 解乌头毒试验正在进行中。

实 验 部 分

熔点用微量熔点仪测定; 未经校正。红外光谱用 IR-450 型仪器, 以固体样品和溴化钾压片测定; 核磁共振谱用 WH-90 型仪器, 四甲基硅为内标; 紫外光谱用岛津 UV-210 A 测定。

(一) 金不换化学成分的提取分离

金不换根粉 1430 g 用 95% 工业乙醇回流提取四次, 每次约 4 小时, 减压回收乙醇, 得稠膏状物 570 g, 加水 1000 ml 混匀, 依次用石油醚、乙醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取。

石油醚萃取液放置数日发生沉淀, 滤得沉淀物 7 g, 用层析硅胶(上海五四农场化学试剂厂出品, 60~100 目, 下同)210 g, 进行柱层析, 依次用石油醚、苯-石油醚、苯、氯仿-苯洗脱, 以硅胶 G 薄层检查, 相同部分合并, 共得到五种结晶, 其中两种, 一种结晶为 1-羟基 2,3,4,7-四甲氧基吡啶, 另一种结晶称金不换甙元。

正丁醇萃取物 9 g 用层析硅胶 250 g 进行柱层析, 依次用氯仿, 不同含量甲醇-氯仿洗脱, 从 10% 甲醇-氯仿洗脱部分得到一种结晶, 待鉴定; 从 15% 甲醇-氯仿洗脱部分得到黄色固体物, 此物几乎不溶于水、较难溶于甲醇、乙醇, 可溶于吡啶、二甲基亚砜, 将此物以吡啶溶解, 加适量甲醇, 置冰箱中析出金不换甙。

1-羟基 2,3,4,7-四甲氧基吡啶以石油醚-苯重结晶, 得橙黄色针晶, 熔点 116~118°C, 含量约 0.063%, 元素分析 $C_{17}H_{16}O_7$ 计算值 % C 61.44, H 4.85; 实验值 % C 61.48, H 4.84; 紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm(ϵ) 208(25633), 236(29130), 271(34650), 303(10190), 389(5535)。红外光谱 cm^{-1} 3500, 2930, 2820, 1645, 1600, 1586, 1570。核磁共振谱(90 MHz, CDCl_3 , δ) 12.65(1 H, s, C_1 -OH, + D_2O , 消失), 7.60(1 H, q, H-8), 7.44(2 H, m, H-5, H-6), 4.15(3 H, s, 甲氧基), 3.96(6 H, s, 2×甲氧基), 3.91(3 H, s, 甲氧基)。

(二) 1-羟基 2,3,4,7-四甲氧基吡啶甲基化物

1-羟基 2,3,4,7-四甲氧基吡啶 30 mg 于小球形瓶内, 加无水丙酮 6 ml 溶解, 加无水碳酸钾 0.2 g 及硫酸二甲酯 0.5 ml, 水浴上回流加热 3 小时, 滤去碳酸钾, 蒸去丙酮, 以无水乙醇溶解放置结晶, 得无色针晶, 熔点 122°C(文献 120~121°C)⁽⁹⁾。

(三) 金不换甙元

金不换甙元以石油醚-苯-氯仿重结晶, 得黄色针晶, 熔点 285~8°C, 含量约 0.003%。元素分析 $C_{16}H_{12}O_6$ 计算值 % C 62.50, H 4.20; 实验值 % C 62.72, H 4.22; 质谱 m/e 288 (M^+), 273, 245, 230, 189, 174, 146, 136, 120, 105; 紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm(ϵ) 236(23760), 265(35280), 312(9358), 385(5760); $\lambda_{\max}^{\text{MeOH, AlCl}_3}$ nm 236, 283, 325, 445。加醋酸钠及醋酸钠-硼酸无变化。红外光谱 cm^{-1} 3430, 2940, 1647, 1604, 1584, 1510, 1470, 1446; 核磁共振谱(90 MHz, DMSO, δ) 12.75(1 H, s, C_1 -OH), 10.07(1 H, s, C_7 -OH), 7.54(1 H, d, $J_{5,6}=8$ Hz, H-5), 7.43(1 H, d, $J_{6,8}=3$ Hz, H-8), 7.26(1 H, q, $J_{5,6}=8$ Hz, $J_{6,8}=3$ Hz, H-6), 6.56(1 H, s, H-2), 3.93(3 H, s, 甲氧基), 3.79(3 H, s, 甲氧基)。Tollen' 试验负反应; 不溶于 5% 碳酸钠水溶液。

(四) 金不换甙元甲基化物

金不换甙元 20 mg 按(二)项方法进行甲基化, 得黄色长细针状结晶, 熔点 181~3°C。紫外光谱 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm 234, 265, 310, 382。核磁共振谱(90 MHz, CDCl_3 , δ) 12.80(1 H, br, C_1 -

OH), 7.63(1 H, d, $J_{6,8}=3$ Hz, H-8), 7.51(1 H, d, $J_{5,6}=8$ Hz, H-5), 7.32(1 H, q, $J_{5,6}=8$ Hz, $J_{6,8}=3$ Hz, H-6), 6.42(1 H, s, H-2), 3.98(3 H, s, 甲氧基), 3.94(3 H, s, 甲氧基), 3.92(3 H, s, 甲氧基)。

(五) 金不换甙

金不换甙为黄色针晶, 熔点 $272\sim 5^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -483.4$ ($C=0.23\%$, 吡啶), 含量约 0.013%。元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ 计算值% C 56.01, H 4.89; 实验值% C 56.24, H 4.99; 质谱 m/e 450(M^+), 318, 303, 288, 273; 紫外光谱 $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm(ϵ) 235(19050), 265(24250), 315(7775), 380(3840); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}+\text{AlCl}_3}$ nm 238, 286, 335, 440; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}+\text{AlCl}_3+\text{HCl}}$ 与 $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}+\text{AlCl}_3}$ 谱相同。加醋酸钠及醋酸钠-硼酸光谱无变化。红外光谱 cm^{-1} 3450, 3330, 2920, 2830, 1645, 1600, 1578, 1500, 1480, 1457, 1382, 1352, 1325, 1272, 1202, 1144, 1095, 1072, 1048, 1035, 1005, 840, 825, 800; ^1H 核磁共振谱 (90 MHz, pyridine- d_5 , δ) 13.22(1 H, br, G_1 -OH), 7.80(1 H, q, H-8), 7.58(2 H, d, H-5, H-6), 6.66(1 H, s, H-2), 4.15~5.66(7 H, O- β -D-吡喃葡萄糖基), 3.97(3 H, s, 甲氧基), 3.83(3 H, s, 甲氧基); ^{13}C 核磁共振谱 [22.63 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, TMS=0] 56.54, 60.54, 60.89, 69.71, 73.29, 76.40, 77.18, 94.92, 101.40, 102.11, 110.37, 119.24, 119.95, 125.83, 151.02, 153.84, 155.96, 157.74, 158.09, 159.80, 180.20; α -萘酚试验为正反应。

(六) 金不换甙的水解

1. 酸水解 称取金不换甙 100 mg 置球形磨口瓶中, 加入甲醇 24 ml 及 12 当量盐酸 2 ml, 此时呈混悬液, 在水浴上加热回流约 5 小时, 全部溶解, 回流至 20 小时, 冷却即析出黄色针晶, 滤出重结晶, 熔点 $285\sim 8^{\circ}\text{C}$, 红外光谱测定与金不换甙元一致。滤液蒸去甲醇, 加水 30 ml 溶解, 再用氯仿抽提三次, 直至溶液无色, 水层用碳酸银固体中和过滤, 中性水液蒸干得固体物。

2. 酶水解 称取金不换甙 20 mg 加苦杏仁酶 30 mg, 加水 30 ml, 呈混悬液, 室温放置 48 小时后, 用氯仿提取三次, 提取液合并蒸干得黄色固体, 用无水乙醇溶解后, 再加入二倍量蒸馏水, 立即析出黄色针晶, 熔点 $285\sim 8^{\circ}\text{C}$, 经氯仿抽提过的水层, 蒸干得固体物。水解所得黄色针晶熔点与红外光谱与金不换甙元一致。

以上酸及酶水解后之水层固体物, 用纸层析鉴定, 展开剂正丁醇-吡啶-水 (6:2:3 上层) R_f 值 0.65, 葡萄糖 0.65, 半乳糖 0.59; 醋酸乙酯-吡啶-水 (2:1:1) R_f 值 0.24, 葡萄糖 0.24, 半乳糖 0.21。

致谢 本文所用样品承陈泗英同志、吕正伟同志提供, 元素分析及仪器分析蒙秦润保、王德祖、丁靖凯、李黎、阮德春、付坚诸同志测定, 特此致谢。

参 考 文 献

1. Harborne JB: *Phytochemical Methods*, pp. 79, Chapman and Hall, London, 1973
2. 林启寿: 中草药成分化学, 263 页, 科学出版社, 1977
3. Stout GH, et al: Xanthones of the Gentianaceae-II *Frasera albicaulis* Dougl ex Griesb. *Tetrahedron* 25:1961, 1969
4. Quillinan AJ, et al: Studies in the Xanthone Series. Part XII. A General Synthesis of Polyoxygenated Xanthones from Benzophenone precursors. *J Chem Soc Perkin Trans I* (13):1334, 1973
5. Castelhão Jr. JF, et al: Xanthonolignoids from *Kielmeyera* and *Caraiapa* species- ^{13}C NMR Spectroscopy of Xanthones. *Phytochemistry* 16:738, 1977
6. Breitmaier E, et al: ^{13}C NMR Spectroscopy, *Methods and Applications*, p 224, Verlag Chemie, 1974

7. Westerman P W, et al: Carbon-13 NMR study of Naturally Occurring Xanthenes. *Organic Magnetic Resonance* 9:631, 1977
8. Stout GH, et al: Xanthenes of the Gentianaceae-I *Frasera caroliniensis* Walt. *Tetrahedron* 25:1956, 1969
9. Ghosal S, et al: Xanthenes of *Swertia bimaculata*. *Phytochemistry* 14:2671, 1975

STUDIES ON THE XANTHONES OF VERATRILLA BAILLONII FRANCH

I. STRUCTURES OF VERATRILOSIDE AND VERATRILOGENIN

Yang Yanbin and Zhou Jun

(*Kunming Institute of Botany, Academia Sinica*)

ABSTRACT

From the roots of the folk drug *Veratrilla baillonii* Franch. three xanthenes were isolated. One is a known compound, 1-hydroxy 2,3,4,7-tetramethoxy xanthone (III); the other two are new xanthenes, their structures being elucidated by chemical and spectroscopic (UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, MS) methods. The yellow needles, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$, M^+288 , mp $285\sim 8^\circ\text{C}$, is 1,7-dihydroxy 3,4-dimethoxy xanthone (I) and named veratrilogenin; the other kind of yellow needles, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$, M^+450 , mp $272\sim 5^\circ\text{C}$, is 1-hydroxy-7-O- β -D-glucopyranosyl 3,4-dimethoxy xanthone (II) and named veratriloside. The total xanthenes of *V. baillonii* were shown to have significant sedative activities in mice.