

· 榜嘎研究专栏 ·

藏族药甘青乌头脂溶性生物碱分析

杨丽华^{1,2}, 李春^{1*}, 林丽美³, 王智民¹, 李钟^{2*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 中药质量控制技术国家工程实验室, 北京 100700;
2. 广东药科大学, 广州 510006; 3. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] 目的:对藏族药甘青乌头全草的脂溶性生物碱进行研究。方法:采用多种现代色谱技术进行分离纯化,并通过理化性质、波谱分析(1D,2D-NMR 和 MS),X 射线单晶衍射等方法确定化合物结构。结果:从甘青乌头的脂溶性生物碱部位分离并鉴定了 10 个化合物,它们的结构分别为 tanaconitine(1),heteratisine(2),11 α ,13 α -dihydroxyhetisinone(3),guan-fu base H(4), β -谷甾醇(5),苯甲酰胺(6),邻苯二甲酸正丁基异丁基酯(7),dihydroatisine(8),hetisine(9)和对羟基苯乙醇(10)。结论:化合物 1~4,8 和 9 为二萜生物碱,化合物 3,6~8 为首次从甘青乌头中分离得到,本文首次对化合物 3 和 4 做了 X 射线单晶衍射数据分析。

[关键词] 甘青乌头; 化学成分; 脂溶性生物碱

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0032-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100032

Fat-soluble Alkaloids from *Aconitum tanguticum*

YANG Li-hua^{1,2}, LI Chun^{1*}, LIN Li-mei³, WANG Zhi-min¹, LI Zhong^{2*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, National Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Herbal Medicines, Beijing 100700, China;
2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To study the chemical compositions of the fat-soluble alkaloids fraction of *Aconitum tanguticum*. **Method:** The fat-soluble alkaloids fraction was isolated and purified by using various modern chromatographic techniques, and the structures of the compounds were determined through physicochemical properties, spectral analysis (1D, 2D-NMR and MS) and X-ray single crystal diffraction method. **Result:** Ten compounds were obtained from the fat-soluble alkaloids fraction of *A. tanguticum*, and their structures were identified as tanaconitine (1), heteratisine (2), 11 α , 13 α -dihydroxyhetisinone (3), guan-fu base H (4), β -sitosterol (5), benzamide (6), phthalic acid, butyl isobutyl ester (7), dihydroatisine (8), hetisine (9) and *p*-hydroxy phenylethanol (10). **Conclusion:** Compounds 1-4, 8 and 9 were diterpenoid alkaloids; compounds 3, 6-8 were isolated from the species for the first time. Moreover, the X-ray single crystal diffraction analysis of compounds 3 and 4 was done for the first time.

[Key words] *Aconitum tanguticum*; chemical constituents; fat-soluble alkaloids

[收稿日期] 20151106(012)

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7132152);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目(ZZ070828)

[第一作者] 杨丽华,在读硕士,从事中药质量控制研究,Tel:010-64014411-2984,E-mail:1154506334@qq.com

[通讯作者] *李春,研究员,从事中药化学及质量标准研究,Tel:010-64014411-2984,E-mail:cli@icmm.ac.cn;

*李钟,副教授,从事中药质量控制研究,Tel:020-39352176,E-mail:lizhongyxy@126.com

甘青乌头是藏族医常用药,藏族药名为榜嘎,植物来源系毛茛科乌头属植物甘青乌头 *Aconitum tanguticum* 的干燥全草^[1]。性凉、味苦,有小毒,具清热解毒功效,常用于治疗传染病发热,流行性感 冒,肝、胆热病,肺热,肠热和食物中毒等^[2]。药理研究表明其总生物碱部分具有多种活性,如抗菌^[3],抗炎^[4-5],抗病毒^[6-8]和抗肿瘤^[3]等。而分析文献中的提取分离方法可知文献中报道的总生物碱部分主要是指脂溶性生物碱。迄今为止,已从甘青乌头中分离鉴定了 33 个二萜生物碱^[9-20],这些基本都属于脂溶性生物碱。前期细胞实验发现甘青乌头脂溶性生物碱部位具有良好的抗甲型 H₁N₁ 流感病毒活性(IC₅₀ = 0.11 g·L⁻¹,阳性药病毒唑的 IC₅₀ = 0.22 g·L⁻¹),但是其中到底有哪些成分并不清楚,而文献报道的诸多已经从中分离得到的生物碱又无对照品可买。因此,为明确甘青乌头脂溶性生物碱的组成,并期望从中发现抗流感先导化合物,本文对甘青乌头的脂溶性生物碱部分进行了系统研究。从中分离鉴定了 10 个化合物,分别是 tanaconitine (1), heteratisine (2), 11 α , 13 α -dihydroxyhetisinone (3), guan-fu base H (4), β -谷甾醇 (5), 苯甲酰胺 (6), 邻苯二甲酸正丁异丁酯 (7), dihydroatisine (8), hetisine (9) 和对羟基苯乙醇 (10)。其中二萜生物碱 6 个 (化合物 1~4, 8 和 9), 而化合物 3, 6~8 为首次从甘青乌头中分离得到,且本文首次对化合物 3 和 4 做了 X 射线单晶衍射分析。

1 材料

Avance 600 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司,内标 TMS), 6250 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS 质谱仪(美国 Agilent 公司), QP2010 Ultra 型气相色谱-质谱联用仪(日本岛津公司), Xevo G2-S Q-TOF UPLC/MS 质谱仪(美国 Waters 公司), U3000 型高效液相色谱仪(美国戴安公司), LC3000 型制备液相色谱仪(北京创新通恒科技有限公司), Gemini E 型双光源 X 射线单晶衍射仪[安捷伦科技(中国)有限公司], N-1100 型旋转蒸发器(日本 EYELA 公司), KQ-250DB 型数控超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司)。

常规柱色谱硅胶(200~300 目,青岛海洋化工厂),柱色谱用氧化铝(国药集团有限公司,北京),羟丙基葡聚糖凝胶(Sephadex LH-20,瑞典 GE 公司), ODS (50 μ m, 日本 YMC Co.), 高效薄层板 GF₂₅₄ (20 mm \times 20 mm, 德国 Merck 公司); Welch ultimate C₁₈ 分析色谱柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m),

Welch ultimate 制备色谱柱 (19 mm \times 250 mm, 10 μ m), 由月旭科技股份有限公司提供。

常规提取分离用无水乙醇、二氯甲烷、正丁醇、甲醇、三氯甲烷、石油醚、丙酮、乙酸乙酯等均为北京化工厂分析纯产品;去离子水(实验室自制);高效液相用色谱甲醇和乙腈为 Fisher 公司产品;水为娃哈哈纯净水;氘代试剂为美国 CIL 公司产品;显色剂为香草醛-浓硫酸溶液,改良碘化铋钾溶液。

甘青乌头药材购于青海西宁三江宝商贸有限公司,经中国中医科学院中药研究所李春研究员鉴定为毛茛科乌头属植物甘青乌头 *A. tanguticum* 的全草。

2 提取和分离

甘青乌头全草(10 kg)粉碎后用 70% 乙醇热回流提取(3 \times 2 h),合并提取液浓缩至无醇味;混悬液加适量水稀释,稀 HCl 调 pH 至 2.5,用二氯甲烷萃取,萃余相用氨水调 pH 至 10,依次用二氯甲烷、正丁醇萃取,分别合并这两部分萃取液,回收溶剂得脂溶性生物碱部分 47 g(二氯甲烷萃取部位)和水溶性生物碱部分 190 g(正丁醇萃取部位)。

取脂溶性生物碱部分(10 g),经硅胶柱色谱分离纯化,三氯甲烷-甲醇-氨水(50:1:1~8:2:0.2)梯度洗脱,共得到 3 个部分(Fr. 1~3)。Fr. 1 部分经中性氧化铝柱色谱,石油醚-丙酮(4:1~1:1)梯度洗脱,得化合物 1(5 mg)和 Fr. 1-1 部位。Fr. 1-1 部位经中性氧化铝柱色谱,石油醚-丙酮(3:1~2:1)梯度洗脱,得化合物 2(50 mg)。Fr. 2 部分经中性氧化铝柱色谱,石油醚-丙酮(1:1)洗脱,得化合物 3(101 mg)。Fr. 3 部分经中性氧化铝柱色谱,三氯甲烷-甲醇(20:1~10:1)梯度洗脱,得到 Fr. 3-1 部分。Fr. 3-1 部分再经中性氧化铝柱色谱,三氯甲烷-甲醇(20:1)洗脱,得化合物 4(150 mg)。

另取剩下的脂溶性生物碱部位(37 g),经碱性氧化铝柱色谱,三氯甲烷-甲醇梯度洗脱(50:1~9:1),得化合物 5(60 mg)和其他 4 个部分(Fr. 1'~4')。其中 Fr. 1' 部分经碱性氧化铝柱色谱,石油醚-丙酮(1:1)洗脱,得化合物 1(17 mg)。Fr. 2' 部分经硅胶柱色谱,石油醚-丙酮(3:1~1:1)梯度洗脱,得化合物 6(10 mg)和 Fr. 2'-1 部分。Fr. 2'-1 部分经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱分离纯化,二氯甲烷-甲醇(1:1)洗脱,得 Fr. 2'-1-1 部分。Fr. 2'-1-1 部分经制备硅胶薄层色谱,石油醚-乙酸乙酯(2:1)展开,得化合物 7(3 mg)。Fr. 3' 部分经硅胶柱色谱,石油醚-乙酸乙酯(3:1~1:1)梯度洗脱,得 Fr. 3'-1 部分,

Fr. 3'-1 部分经过 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱, 甲醇洗脱, 得 Fr. 3'-1-1 部分。Fr. 3'-1-1 部分经制备 HPLC, 甲醇-1% 甲酸水 (20: 80) 等度洗脱, 得化合物 **4** ($t_R = 12.0$ min, 15 mg) 和 **8** ($t_R = 19.0$ min, 3 mg)。Fr. 4' 部分经硅胶柱色谱, 石油醚-丙酮 (3: 1 ~ 0: 1) 梯度洗脱, 得 Fr. 4'. 1 和 Fr. 4'. 2 两部分。Fr. 4'. 1 部分经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱, 甲醇洗脱, 得化合物 **9** (8 mg)。Fr. 4'. 2 部分经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱, 二氯甲烷-甲醇 (1: 1) 洗脱, 得化合物 **10** (50 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1** 白色无定型粉末, HRESIMS (m/z) 给出相对分子质量为 447. 300 8 $[M + H]^+$ (Calc. 447. 301 2), 分子式为 $C_{29}H_{38}N_2O_2$ 。 1H -NMR ($CD_3OD, 600$ MHz) δ : 7. 43 (1H, s), 6. 60 (1H, t, $J = 10. 2$ Hz), 5. 90 (1H, m), 5. 44 (1H, s), 3. 54 (1H, d, $J = 3. 0$ Hz), 3. 11 (1H, m), 2. 50 (1H, m), 2. 43 (1H, s), 2. 36 (1H, s), 2. 28 (3H, s), 1. 06 (3H, s)。 ^{13}C -NMR ($CD_3OD, 150$ MHz) δ : 28. 6 (C-1), 20. 8 (C-2), 30. 9 (C-3), 45. 2 (C-4), 72. 7 (C-5), 31. 9 (C-6), 31. 3 (C-7), 44. 0 (C-8), 46. 8 (C-9), 45. 6 (C-10), 27. 8 (C-11), 35. 9 (C-12), 43. 7 (C-13), 44. 0 (C-14), 132. 9 (C-15), 146. 7 (C-16), 44. 5 (C-17), 19. 2 (C-18), 169. 9 (C-19), 80. 4 (C-20), 40. 3 (1'- CH_3), 54. 8 (C-2'), 36. 3 (C-3'), 47. 2 (C-3' α), 156. 3 (C-4'), 126. 1 (C-5'), 196. 5 (C-6'), 37. 5 (C-7'), 70. 2 (C-7' α)。以上数据与文献 [17] 对照基本一致, 故鉴定化合物 **1** 为 tanaconitine。

化合物 **2** 白色无定型粉末, HRESIMS (m/z) 给出相对分子质量为 392. 243 5 $[M + H]^+$ (Calc. 392. 243 7), 分子式为 $C_{22}H_{33}NO_5$ 。 1H -NMR ($CD_3OD, 600$ MHz) δ : 6. 30 (1H, s), 5. 12 (1H, s), 4. 63 (1H, s), 4. 27 (1H, s), 3. 64 (1H, dd, $J = 1. 8$ Hz, 7. 2 Hz), 3. 37 (1H, s), 1. 25 (1H, s), 0. 96 (3H, m), 0. 90 (3H, m)。 ^{13}C -NMR ($CD_3OD, 150$ MHz) δ : 82. 7 (C-1), 26. 4 (C-2), 36. 2 (C-3), 34. 4 (C-4), 50. 9 (C-5), 71. 9 (C-6), 49. 5 (C-7), 75. 4 (C-8), 57. 4 (C-9), 42. 0 (C-10), 48. 3 (C-11), 33. 0 (C-12), 74. 3 (C-13), 172. 9 (C-14), 28. 7 (C-15), 28. 9 (C-16), 61. 7 (C-17), 25. 9 (C-18), 57. 3 (C-19), 48. 4 (N- CH_2 - CH_3), 13. 3 (N- CH_2 - CH_3), 54. 8 (O CH_3)。以上数据与文献 [21] 对照基本一致, 故鉴定化合物 **2** 为 heteratisine。

化合物 **3** 白色块状结晶, HRESIMS (m/z) 给出

相对分子质量为 328. 190 9 $[M + H]^+$ (Calc. 328. 191 3), 分子式为 $C_{20}H_{26}NO_3$ 。 1H -NMR ($CD_3OD, 600$ MHz) δ : 4. 75 (1H, d, $J = 1. 8$ Hz), 4. 87 (1H, d, $J = 3. 6$ Hz), 4. 57 (1H, d, $J = 1. 8$ Hz), 4. 34 (1H, d, $J = 4. 8$ Hz), 4. 07 (1H, m), 3. 90 (1H, d, $J = 8. 4$ Hz), 3. 14 (1H, s), 2. 75 (1H, s), 2. 41 (1H, d, $J = 13. 8$ Hz), 2. 21 (1H, d, $J = 2. 4$ Hz), 1. 56 (2H, d, $J = 2. 4$ Hz), 1. 04 (3H, s)。 ^{13}C -NMR ($CD_3OD, 150$ MHz) δ : 44. 4 (C-1), 212. 7 (C-2), 49. 6 (C-3), 41. 8 (C-4), 60. 0 (C-5), 64. 7 (C-6), 35. 8 (C-7), 44. 0 (C-8), 54. 3 (C-9), 54. 6 (C-10), 73. 5 (C-11), 51. 1 (C-12), 70. 2 (C-13), 51. 7 (C-14), 33. 6 (C-15), 148. 0 (C-16), 106. 2 (C-17), 28. 2 (C-18), 64. 6 (C-19), 70. 0 (C-20)。以上核磁数据与文献 [22] 对比基本一致, 初步鉴定该化合物为 11, 13-dihydroxyhetisinone。为了确认结构中羟基的构型, 对化合物 **3** 进行了 X 射线单晶衍射分析。该化合物 X 射线实验用晶体属于单斜晶系, 空间群为 P12 11(4), 晶胞参数: $a = 6. 3121(3)$ Å, $b = 16. 9499(14)$ Å, $c = 8. 1211(5)$ Å, $\beta = 103. 388(5)^\circ$ 。晶胞体积: $V = 845. 26(9)$ Å³, 晶胞内分子数 $Z = 2$ 。由单晶衍射分析结果可知 11, 13 位羟基均为 α 构型 (图 1)。结合波谱数据和 X 射线单晶衍射分析结果, 化合物 **3** 结构最终确定为 11 α , 13 α -dihydroxyhetisinone。

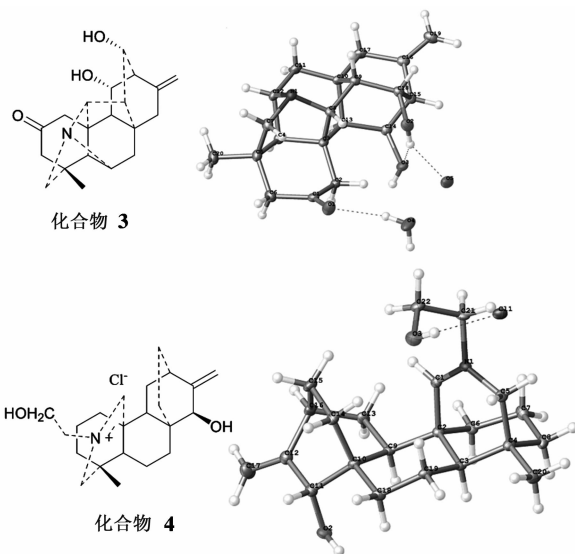


图 1 化合物 **3** 和 **4** 的结构及 X 单晶衍射结构

Fig. 1 Structures and X-ray crystallographic structures of compounds **3** and **4**

化合物 **4** 白色针状结晶 (甲醇), HRESIMS (m/z) 给出相对分子质量为 344. 259 0 $[M]^+$ (Calc.

344. 259 0), 分子式为 $C_{22}H_{33}NO_2$ 。 ^1H-NMR (CD_3OD , 600 MHz) δ : 8. 62 (1H, s, H-20), 4. 97 (1H, br s, H-17), 5. 01 (1H, br s, H-17), 4. 13 (1H, m, H-22), 4. 05 (1H, m, H-22), 3. 85 (1H, m, H-21), 3. 94 (1H, m, H-21), 0. 98 (3H, s, H-18)。 $^{13}C-NMR$ (CD_3OD , 150 MHz) δ : 42. 1 (C-1), 20. 8 (C-2), 37. 3 (C-3), 34. 6 (C-4), 46. 3 (C-5), 20. 4 (C-6), 31. 8 (C-7), 38. 8 (C-8), 41. 0 (C-9), 47. 7 (C-10), 29. 0 (C-11), 36. 0 (C-12), 26. 9 (C-13), 26. 5 (C-14), 76. 1 (C-15), 156. 0 (C-16), 110. 8 (C-17), 25. 2 (C-18), 65. 2 (C-19), 184. 3 (C-20), 60. 7 (C-21), 58. 8 (C-22)。为了进一步确定碳氮双键的位置和羟基的构型, 对化合物 **4** 进行了 X 射线单晶衍射分析。该化合物 X 射线实验用晶体属于斜方晶系, 空间群为 P21 21 21 (19), 晶胞参数: $a = 7. 676 1(1) \text{ \AA}$, $b = 14. 245 6(4) \text{ \AA}$, $c = 17. 887 9(6) \text{ \AA}$, 晶胞体积为: $V = 1 956. 05(9) \text{ \AA}^3$, 晶胞内分子数 $Z = 4$ 。结合核磁数据[23]与 X 射线衍射分析结果, 化合物 **4** 结构最终鉴定为 guanfu base H。

化合物 **5** 白色针状结晶 (甲醇)。 ^1H-NMR (CD_3OD , 600 MHz) δ : 3. 51 ~ 3. 54 (1H, m), 5. 35 (1H, d, $J = 5. 4 \text{ Hz}$), 0. 68 (3H, s), 1. 01 (3H, s), 0. 92 (3H, d, $J = 6. 6 \text{ Hz}$), 0. 81 (3H, d, $J = 7. 2 \text{ Hz}$), 0. 83 (3H, d, $J = 4. 2 \text{ Hz}$), 0. 84 (3H, d, $J = 4. 0 \text{ Hz}$)。 $^{13}C-NMR$ (CD_3OD , 150 MHz) δ : 37. 2 (C-1), 31. 9 (C-2), 71. 8 (C-3), 42. 3 (C-4), 140. 8 (C-5), 121. 7 (C-6), 31. 9 (C-7), 31. 9 (C-8), 50. 1 (C-9), 36. 1 (C-10), 21. 1 (C-11), 39. 8 (C-12), 42. 3 (C-13), 56. 8 (C-14), 24. 3 (C-15), 28. 2 (C-16), 56. 0 (C-17), 11. 8 (C-18), 19. 4 (C-19), 36. 5 (C-20), 18. 8 (C-21), 33. 9 (C-22), 26. 1 (C-23), 45. 8 (C-24), 29. 1 (C-25), 19. 8 (C-26), 19. 0 (C-27), 23. 1 (C-28), 12. 0 (C-29)。以上数据与文献[24]对照基本一致, 故鉴定化合物 **5** 为 β -谷甾醇。

化合物 **6** 白色无定型粉末, EI-MS m/z 121 $[M]^+$ 。 ^1H-NMR (CD_3OD , 600 MHz) δ : 7. 88 (2H, d, $J = 7. 2 \text{ Hz}$, H-3, 7), 7. 46 (2H, t, $J = 7. 8 \text{ Hz}$, H-4, 6), 7. 55 (1H, t, $J = 7. 2 \text{ Hz}$, H-5)。 $^{13}C-NMR$ (CD_3OD , 150 MHz) δ : 172. 6 (C-1), 133. 1 (C-2), 129. 7 (C-3, 7), 128. 8 (C-4, 6), 135. 1 (C-5)。以上数据与文献[25]对照基本一致, 故鉴定化合物 **6** 为苯甲酰胺。

化合物 **7** 白色粉末。 ^1H-NMR (CD_3OD , 600 MHz) δ : 7. 73 (2H, m, H-3, 6), 7. 68 (2H, m, $J = 8. 5 \text{ Hz}$, H-4, 5), 4. 02 (2H, d, $J = 6. 6 \text{ Hz}$, H-1'), 1. 96

(1H, m, H-2'), 0. 93 (6H, H-3', 4'), 4. 22 (2H, t, $J = 6. 8 \text{ Hz}$, H-1''), 1. 64 (2H, m, H-2''), 1. 37 (2H, m, H-3''), 0. 93 (3H, m, H-4'')。 $^{13}C-NMR$ (CD_3OD , 150 MHz) δ : 166. 9 (C-1 α , 2 α), 131. 7 (C-1), 131. 5 (C-2), 131. 5 (C-4, 5), 128. 6 (C-3, 6), 71. 1 (C-1'), 27. 2 (C-2'), 18. 8 (C-3', 4'), 65. 0 (C-1''), 30. 0 (C-2''), 18. 6 (C-3''), 13. 5 (C-4'')。以上数据与文献[26]对照基本一致, 故鉴定化合物 **7** 为邻苯二甲酸正丁异丁酯。

化合物 **8** 白色无定型粉末, HRESIMS (m/z) 给出相对分子质量为 346. 274 5 $[M + H]^+$ (Calc. 346. 274 6), 分子式为 $C_{22}H_{35}NO_2$ 。 ^1H-NMR (CD_3OD , 600 MHz) δ : 1. 80 (1H, dd, $J = 6. 0 \text{ Hz}$, 12. 9 Hz, H-1), 0. 96 (1H, m, H-1), 2. 72 (1H, m, H-2), 1. 31 (1H, m, H-2), 1. 53 (1H, m, H-3), 1. 26 (1H, m, H-3), 0. 81 (1H, m, H-5), 0. 81 (1H, m, H-6), 1. 34 (1H, m, H-6), 0. 96 (1H, m, H-7), 1. 67 (1H, m, H-7), 1. 60 (1H, m, H-9), 1. 49 (1H, m, H-11), 1. 30 (1H, m, H-11), 2. 22 (1H, s, H-12), 1. 30 (1H, m, H-13), 1. 30 (1H, m, H-13), 1. 98 (1H, t, $J = 11. 4 \text{ Hz}$, H-14), 1. 30 (1H, m, H-14), 3. 36 (1H, s, H-15), 4. 94 (1H, s, H-17), 4. 89 (1H, s, H-17), 0. 72 (3H, s, H-18), 2. 38 (1H, d, $J = 10. 8 \text{ Hz}$, H-19), 2. 13 (1H, d, $J = 10. 8 \text{ Hz}$, H-19), 2. 71 (1H, m, H-20), 2. 49 (1H, m, H-20), 3. 49 (2H, t, $J = 6. 0 \text{ Hz}$, N-CH₂-CH₂OH), 2. 29 (2H, m, N-CH₂-CH₂OH)。 $^{13}C-NMR$ (CD_3OD , 150 MHz) δ : 40. 1 (C-1), 22. 1 (C-2), 41. 4 (C-3), 33. 2 (C-4), 49. 6 (C-5), 17. 0 (C-6), 31. 3 (C-7), 37. 0 (C-8), 38. 9 (C-9), 37. 5 (C-10), 26. 0 (C-11), 36. 0 (C-12), 27. 4 (C-13), 27. 5 (C-14), 75. 6 (C-15), 156. 0 (C-16), 109. 0 (C-17), 26. 4 (C-18), 60. 4 (C-19), 53. 8 (C-20), 58. 7 (N-CH₂-CH₂OH), 61. 2 (N-CH₂-CH₂OH)。依据 ^1H-NMR , $^{13}C-NMR$, HSQC, HMBC 和 ^1H-COSY 谱对波谱数据进行了全归属。以上数据与文献[27]对照基本一致, 故鉴定化合物 **8** 为 dihydroatisine。

化合物 **9** 白色无定型粉末, HRESIMS (m/z) 给出相对分子质量为 330. 207 2 $[M + H]^+$ (Calc. 330. 206 9), 分子式为 $C_{20}H_{27}NO_3$ 。 ^1H-NMR (CD_3OD , 600 MHz) δ : 4. 15 (1H, m, $J = 12. 0 \text{ Hz}$, H-2), 4. 01 (1H, s, H-6), 4. 26 (1H, d, $J = 9. 0 \text{ Hz}$, H-11), 4. 15 (1H, m, H-13), 4. 69 (1H, s, H-17), 4. 86 (1H, s, H-17), 1. 06 (3H, s, H-18), 2. 92 (1H, m, H-19), 3. 70 (1H, d, $J = 12. 0 \text{ Hz}$, H-19), 4. 46 (1H, s, H-20)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 150 MHz) δ : 31.6 (C-1), 65.7 (C-2), 37.1 (C-3), 35.1 (C-4), 57.2 (C-5), 65.8 (C-6), 33.3 (C-7), 42.8 (C-8), 53.5 (C-9), 50.1 (C-10), 74.3 (C-11), 49.6 (C-12), 70.4 (C-13), 50.1 (C-14), 32.2 (C-15), 145.8 (C-16), 107.7 (C-17), 28.3 (C-18), 60.1 (C-19), 68.3 (C-20)。以上数据与文献[21]对照基本一致,故鉴定化合物**9**为 hetisine。

化合物**10** 白色粉末,ESI-MS m/z 139 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ : 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2, 6), 6.71 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3, 5), 2.72 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-7), 3.69 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H-8)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 150 MHz) δ : 131.1 (C-1), 130.9 (C-2, 6), 116.2 (C-3, 5), 156.9 (C-4), 39.5 (C-7), 64.7 (C-8)。以上数据与文献[28]对照基本一致,故鉴定化合物**10**为对羟基苯乙醇。

[参考文献]

[1] 吴征镒. 西藏植物志[M]. 北京:科学出版社, 1985:772.

[2] 罗达尚. 中华藏本草[M]. 北京:民族出版社, 1997: 65-66.

[3] 傅永红. 藏药甘青乌头抗菌、抗肿瘤活性研究以及兔耳草抗病毒活性研究[D]. 兰州:兰州大学, 2008.

[4] 曾锐, 侯新莲, 高宇明. 榜嘎总碱对关节炎模型大鼠炎症因子表达的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(3):427-428.

[5] 瞿燕. 藏药榜嘎总生物碱的抗炎实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10):2412-2413.

[6] 张春江, 李薇, 孙振鹏, 等. 藏药甘青乌头抗单纯疱疹病毒II型体内外作用研究[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(1):26-31.

[7] 张春江, 李薇, 孙振鹏, 等. 藏药甘青乌头生物碱抗单纯疱疹病毒II型体内外作用[J]. 兰州大学学报:医学版, 2010, 36(4):1-6.

[8] 张春江. 藏药抗菌抗病毒作用及机制研究[D]. 兰州:兰州大学, 2007.

[9] 林玲, 陈东林. 毛果甘青乌头中生物碱成分的提取和鉴定[J]. 四川生理科学杂志, 2009, 31(2):69-72.

[10] 王海坝, 蒋山好, 杨培明, 等. 甘青乌头的生物碱[J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(4):13-15.

[11] 李淑红. 唐古特乌头化学成分的研究[D]. 西宁:青海师范大学, 2008.

[12] Joshi B S, Bai Y, Hua C D, et al. Tangirine, a novel dimeric alkaloid from *Aconitum tanguticum* (Maxim.) stapf, WT Wang[J]. Tetrahedron Lett, 1993, 34(47): 7525-7528.

[13] Li L, Zhao J, Wang Y B, et al. A novel 19, 21-

secohetisan diterpenoid alkaloid from *Aconitum tanguticum* [J]. Helv Chim Acta, 2004, 87(4): 866-868.

[14] Wang Y B, Huang R, Zhang H B, et al. Diterpenoid alkaloids from *Aconitum tanguticum* [J]. Helv Chim Acta, 2005, 88(5):1081-1084.

[15] Lin L, Chen D L, Liu X Y, et al. Trichocarpine, a novel hetidine-hetisine type bis-diterpenoid alkaloid from *Aconitum tanguticum* var. *trichocarpum* [J]. Helv Chim Acta, 2010, 93(1):118-122.

[16] Lin L, Chen D L, Liu X Y, et al. Bis-diterpenoid alkaloids from *Aconitum tanguticum* var. *trichocarpum* [J]. Nat Prod Commun, 2009, 4(7):897-901.

[17] Qu S J, Tan C H, Liu Z L, et al. Diterpenoid alkaloids from *Aconitum tanguticum* [J]. Phytochem Lett, 2011, 4(2):144-146.

[18] 陈迪华, 宋维良. 甘青乌头的生物碱成分[J]. 中草药, 1985, 16(8):2-8.

[19] Zhang Z T, Chen D L, Chen Q H, et al. Bis-diterpenoid alkaloids from *Aconitum tanguticum* var. *trichocarpum* [J]. Helv Chim Acta, 2013, 96(4):710-718.

[20] Joshi B S, Di H C, Xiao L Z, et al. Tangutisine, a new diterpenoid alkaloid from *Aconitum tanguticum* (Maxim.) Stapf, WT Wang[J]. Heterocycles, 1991, 32(9):1793-1804.

[21] 四种植物及四种真菌化学成分研究[D]. 昆明:中国科学院昆明植物研究所, 2014.

[22] Bessonova I A, Saidkhodzhaeva S A. Hetisane-type diterpenoid alkaloids [J]. Chem Nat Comp, 2000, 36(5):419-477.

[23] 刘静涵, 陈翔飞. 关附辛素的结构鉴定[J]. 南京药学院学报, 1985, 16(3):58-60.

[24] 吴克红. 附子的化学成分及其活性研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2013.

[25] Moustafa A M Y, Kouam S F, Kulsoom A, et al. Phytochemical investigation and biological evaluation of *Schinus terebinthifolius* [J]. Res J Phytochem, 2007, 1(1):1-11.

[26] 余振喜. 萝卜秦艽化学成分及质量控制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2006.

[27] Pelletier S W, Camp W H D, Mody N V. Epimerization and isomerization in C_{20} diterpenoid alkaloids. Crystal and molecular structures of atisium chloride, dihydroatisine, isoatisine, and veatchine [J]. J Am Chem Soc, 1978, 100(25):7976-7987.

[28] 李艳茸, 李春, 王智民, 等. 藏药甘青乌头化学成分研究(III) [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(7):1163-1167.

[责任编辑 邹晓翠]