樟柳碱的化学结构

谢晶曦　王　琳　刘永灉　尚天民　谢风指　葛大伦

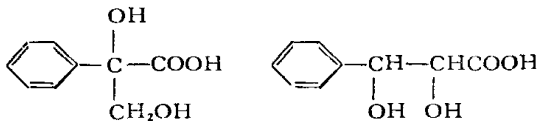
（中国医学科学院药物研究所）

从唐古特山莨菪植物[Anisodus tanguticus (Maxim) Pascher]中分到一个新的生物碱，定名樟柳碱（Anisodine）(I)．质谱分子离子峰319．按元素分析计算分子式应为$C_{17}H_{21}NO_5$．氢溴酸盐在无水乙醇中结晶后，熔点197—200℃．$[\alpha]_D^{15}$—29.46°（C1.0，水）；—12.26°（C0.93，乙醇）．

樟柳碱(I)红外吸收光谱(溴化钾片，下同)有酯基(5.75微米)．用16%氢溴酸溶液水解后，乙醚提取得到酸性化合物(II)．乙醚提过的水溶液减压蒸干，为稠状物，经反复精制，得到结晶性化合物IV的氢溴酸盐．

酸性化合物II在水中结晶后，熔点135—138℃，$[\alpha]_D^{24}$—26°(C2.0，乙醇)．质谱最大离子峰为183，是羧酸分子抓一个质子，分子量应为182．分子式$C_9H_{10}O_4$．化合物II与重氮甲烷反应，形成甲酯，呈白色放射状晶体，熔点52—55℃．质谱分子离子峰196，符合上述分子式的单甲酯．核磁共振光谱(60兆周)有一个甲酯基，δ3.85（单峰，—$COOCH_3$）；五个芳香氢，δ7.05—7.50（多重峰）；还有一组四重峰，面积相当于四个氢，加重水后面积减小为二个氢，根据它们的化学位移（δ3.80，4.28）和偶合常数（J = 11周/秒），这二个氢构成AB系统，应在同一碳原子上．改加$Cl_3CCONCO$试剂后，共振谱上除甲酯基和芳香氢的峰未变动外，AB系统的四重峰向低磁场移动（δ5.12，5.43），偶合常数为12周/秒．另外出现二个新的单峰：δ8.27和8.76（$(Cl_3CC(=O)-N(H)-C(=O)-OR)$）．由此可知化合物II甲酯分子中有二个游离羟基．化合物II的紫外吸收光谱：$\lambda_{max}^{乙醇}$毫微米（log ε）244(2.22)，250(2.26)，256(2.42)，263(2.25)和268肩(1.86)，为单取苯的衍生物，苯基与羧基不共轭．

将化合物II用过碘酸或四乙酸铅在室温长时间氧化，得到长针状结晶体，熔点119—122℃，与由樟柳碱(I)用重铬酸钾氧化所得的结晶一样，红外吸收光谱与苯甲酸一致．氧化液经氢氧化钡中和，滤集透明液，用乙酸酸化后，加入双甲酮，就能得到甲醛的双甲酮衍生物，与标准品混熔不降，红外吸收光谱相同．酸性化合物II的结构式应如II_a所示：

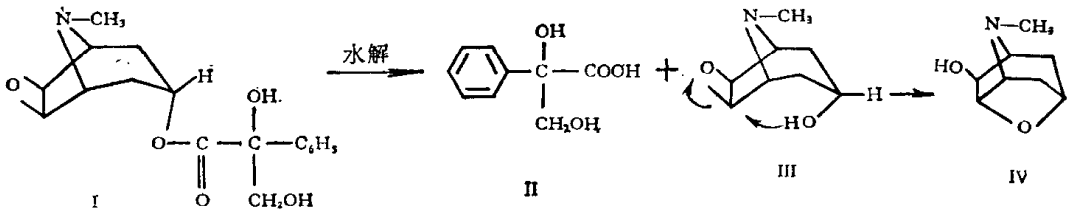


II_a　　II_b

为了进一步确证，我们曾以反式肉桂酸为原料，分别用高锰酸钾氧化和二溴加成物水解的方法，制得苏式（Threo）和赤式（Erythro）β-苯基甘油酸(II_b)，二者与化合物II的红外吸收光谱均不同，排除了天然间存在的β-苯基甘油酸(II_b)的可能性．同时以阿托酸（由苯乙酮和氰化钠制备）为原料，合成α-苯基甘油酸，熔点140℃，与化合物II混熔不降，红外吸收光谱相同．至此证实樟柳碱(I)水解所得的酸性化合物II为2:3-二羟基-2-苯基丙酸，结构为II_a式，绝对构型待后发表．

樟柳碱(I)水解所得含氮部分，即化合物IV，氢溴酸盐在无水乙醇中多次重结晶，得无色光泽菱柱状晶体，熔点220℃部分变形，

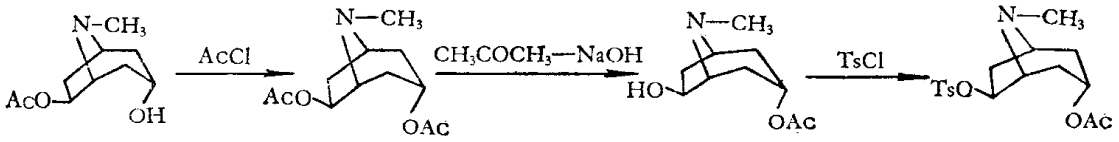
本文1973年7月30日收到．



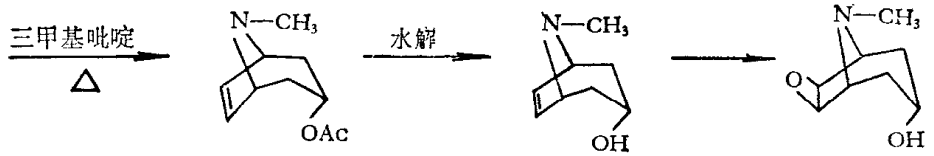
I　　II　　III　　IV

260℃全熔，红外吸收光谱与由东莨菪碱水解所得莨菪灵相同．若将樟柳碱(I)改为 1/2 N 氯化铵和 1/2 N 氢氧化铵溶液温和水解，所得碱性油状物在薄层层析板上呈两个斑点，III 和 IV，后者痕迹量，但一经纯制或成盐，全部转变为 IV，与由上述 16% 氢溴酸水解所得者一致，为莨菪灵．后发现在低温(−10℃)下滴加氯化氢—氯仿溶液，立即析出白色固体，薄层层析板上为 III，红外吸收光谱有三元环氧特征峰 (11.4—11.8 微米，强)，与莨菪品一致．因此樟柳碱 (I) 的全部化学结构应如 I 式所示，为 3α-(2′,3′ 二羟基-2′-苯基)丙酸基-6, 7β-环氧莨菪烷．

将 6-乙酰氧基托品醇-3(V)(合成方法见另报“山莨菪碱的全合成研究”) 乙酰化，得化合物 VI，熔点 105—112℃．部分水解为 3-乙酰氧基托品醇-6(VII)，熔点 98—105℃．然后对甲苯磺酰化成化合物 VIII，熔点 70—

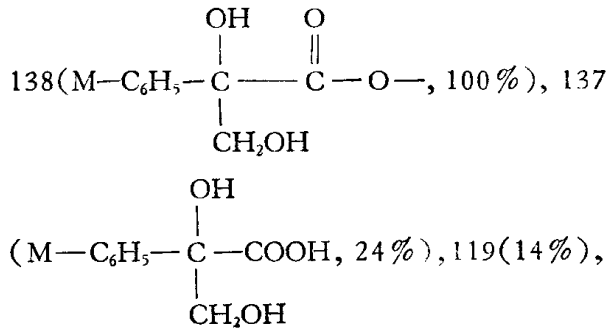


V　　VI　　VII　　VIII



IX　　X　　III

75℃，在封管中高温脱去对甲苯磺酸，得化合物 IX，再水解为 3-α-羟基托品-6-烯胺(X)，沸点 36—42℃/0.6—0.75 毫米．它与过三氟乙酸反应，合成 3-α-羟基-6,7β-环氧莨菪烷 (III)．薄层层析距、红外吸收光谱均与化合物 III，即莨菪品一致．莨菪品 (III)(一克分子)与合成的乙酰α-苯基甘油酰氯 (少于 0.5 克分子) 进行酯化反应．酰化物用 2N 盐酸水解后，从薄层层析板上分到层析距与樟柳碱 (I) 一致的产品．质谱：m/e(相对强度) 319 (M^+, 51%), 302 (M−OH, 12%), 154(M−C_6H_5−C(OH)(CH$_2$OH)−C(=O)−, 14%),



108(24%), 97(14%), 94(35%), 91(21%), 77(8%), 42($CH_3\overset{+}{N}{\equiv}CH$, 15%) 与天然品相符．苦味酸盐 ($C_{23}H_{24}N_4O_{12}$) 元素分析：C 50.09, 49.82 (计算值 50.36，下同)；H4.55, 4.21(4.41)；N10.22, 10.27(10.22)．通过以上途径，合成取得初步成功，得以进一步证明其结构．