

手性包公藤甲素类似物的制备及其生物活性

杨丽敏 王惠宁

(上海第二医科大学化学教研室, 上海 200025)

摘要 用化学拆分技术制备了 8 个手性包公藤甲素类似物, 经兔眼缩瞳或扩瞳试验表明, 其中(-)-3 α -对甲苯磺酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷有拟胆碱作用, (+)-3 α -苯甲酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷和(+)-3 α -对氯苯甲酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷有抗胆碱作用。

关键词 包公藤甲素类似物; 手性; 拟胆碱能; 抗胆碱能

包公藤甲素(简称包甲素)是从丁公藤属植物包公藤(*E. obtusifolia*)中提取分离得到的一种有强缩瞳作用^[1]的莨菪烷类化合物, 它与以往所知有抗胆碱作用的莨菪烷类化合物如阿托品、樟柳碱等有相反的生物活性, 为一强 M-受体激动剂。天然包甲素为左旋体, 合成的外消旋包甲素^[2]药理活性仅为天然左旋体的一半^[3], 说明其拟胆碱活性有光学特异性。我国学者多年来对包甲素类似物的合成及构效关系

进行了一系列研究^[4~8], 但以往制备和筛选的包甲素类似物绝大多数是外消旋体, 所以对这一类化合物各光学异构体的药理活性未得出过明确肯定的结论。我们用化学拆分技术, 以手性酸为拆分试剂^[9]制备了 8 个手性包公藤甲素类似物, 并通过动物试验对包公藤甲素类似物的各对光学异构体的拟胆碱能或抗胆碱能活性进行了探讨。制备路线如图 1。

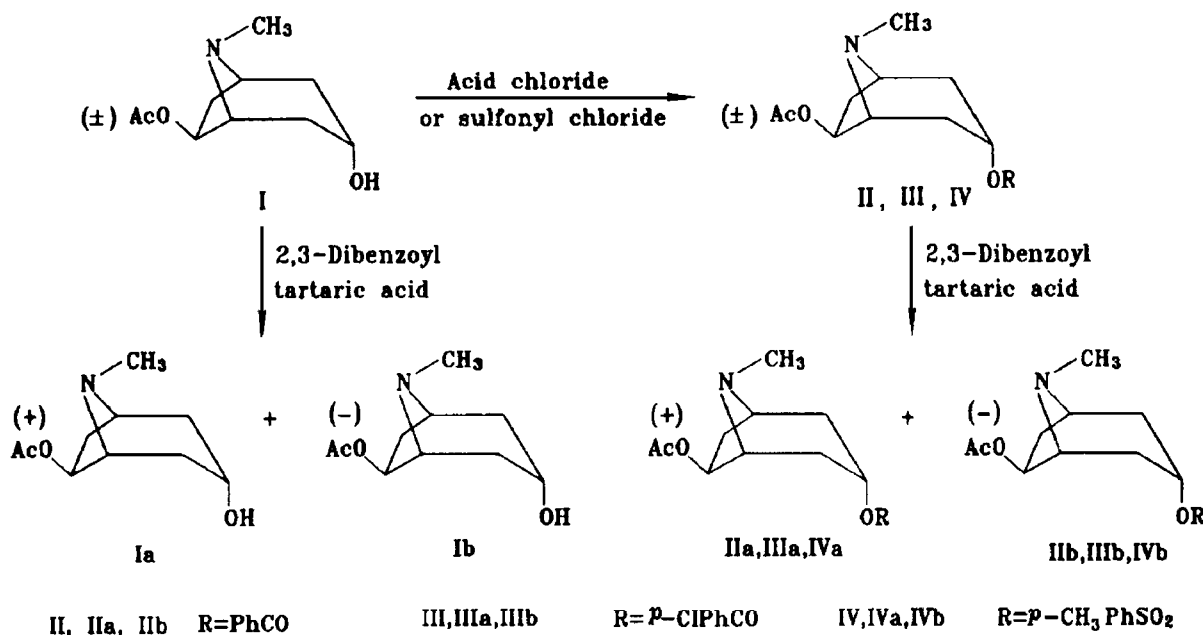


Fig 1 Route of synthesis of I_{a,b}, II_{a,b}, III_{a,b} and IV_{a,b}.

我们以外消旋 3 α -羟基-6 β -乙酰氧基莨菪烷(I)为原料, 在 3 位-OH 上进行酰化或磺酰化

反应,合成了包甲素类似物(±)-3 α -苯甲酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷(**II**), (±)-3 α -对氯苯甲酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷(**III**), (±)-3 α -对甲苯磺酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷(**IV**)。将**I**~**IV** 4个化合物配制成1%的水溶液滴兔眼,观察发现,15 min后**IV**有明显的缩瞳作用,**II**,**III**有扩瞳作用,化合物**I**未观察到有生物活性。我们用手性酸2,3-二苯甲酰酒石酸对以上4个消旋体进行化学拆分,得到4对光学异构体**Ia**,**Ib**; **IIa**,**IIb**; **IIIa**,**IIIb**; **IVa**,**IVb**。8个手性包甲素类似物的结构经元素分析、质谱、核磁共振谱、比旋度测试方法加以证实。将这8个手性化合物同样配成1%的水溶液滴兔眼,**IVb**有明显缩瞳作用,**IIa**,**IIIa**有扩瞳作用,其

余化合物则无明显的缩瞳作用或扩瞳作用。

兔的缩瞳扩瞳试验表明:(1)包甲素类似物C₃上羟基苯磺酰化表现出拟胆碱活性,C₃上羟基苯甲酰化后则出现相反的作用;(2)包甲素类似物的生物活性在构型上有严格的选择性,有拟胆碱活性的化合物**IV**经拆分后,只有左旋体**IVb**表现出M-受体激动作用,而右旋体**IVa**却观察不到活性;有抗胆碱活性的化合物**II**,**III**拆分后,仅右旋体**IIa**,**IIIa**对M-受体有抑制作用,左旋体则无效。从结构上分析3 α -位的酯基与6 β -位上的乙酰氧基构型相同,故有效化合物的绝对构型应为[3S,6S]或[3R,6R],有待进一步研究;(3)无生物活性的消旋体**I**拆分后得到的光学异构体仍无活性。

Tab 1 Physical and spectral data of eight chiral analogs of baogongteng A

Compd	MP/°C	¹ HNMR ^a / δ	MS(m/z)	$[\alpha]_D^{20}$ **
Ia	oil	2.04(s, 3H, CH ₃ CO), 2.53(s, 3H, CH ₃ N), 1.30~3.00(m, 6H, C _{2,4,7} -H), 3.02~3.50(m, 2H, C _{1,5} -H), 3.88~4.22(m, 1H, C ₃ -H), 5.60(dd, 1H, J=4.0, 8.0 Hz, C ₆ -H)	199(M ⁺), 140, 113, 83	19.72(c, 1.002)
Ib	oil	2.04(s, 3H, CH ₃ CO), 2.49(s, 3H, CH ₃ N), 1.10~2.90(m, 6H, C _{2,4,7} -H), 2.96~3.48(m, 2H, C _{1,5} -H), 3.88~4.18(m, 1H, C ₃ -H), 5.58(dd, 1H, J=4.0, 8.0 Hz, C ₆ -H)	199(M ⁺), 140, 113, 83	-21.80(c, 1.050)
IIa	98~99	2.05(s, 3H, CH ₃ CO), 2.56(s, 3H, CH ₃ N), 1.22~2.92(m, 6H, C _{2,4,7} -H), 3.14~3.52(m, 2H, C _{1,5} -H), 5.14~5.42(m, 1H, C ₃ -H), 5.58(dd, 1H, J=4.0, 8.0 Hz, C ₆ -H), 7.23~7.62(m, 3H, Ph-H), 7.92~8.18(m, 2H, Ph-H)	303(M ⁺), 182, 122, 94	20.45(c, 1.010)
IIb	97~98	2.06(s, 3H, CH ₃ CO), 2.56(s, 3H, CH ₃ N), 1.50~2.95(m, 6H, C _{2,4,7} -H), 3.10~3.55(m, 2H, C _{1,5} -H), 5.10~5.46(m, 1H, C ₃ -H), 5.60(dd, 1H, J=4.0, 8.0 Hz, C ₆ -H), 7.26~7.64(m, 3H, Ph-H), 7.94~8.16(m, 2H, Ph-H)	303(M ⁺), 182, 122, 94	-21.55(c, 1.005)
IIIa	106~107	2.06(s, 3H, CH ₃ CO), 2.56(s, 3H, CH ₃ N), 1.48~2.90(m, 6H, C _{2,4,7} -H), 3.10~3.52(m, 2H, C _{1,5} -H), 5.15~5.43(m, 1H, C ₃ -H), 5.58(dd, 1H, J=4.0, 8.0 Hz, C ₆ -H), 7.44(d, 2H, J=9.0 Hz, Ph-H), 8.02(d, 2H, J=9.0 Hz, Ph-H)	337(M ⁺), 182, 122, 94	33.80(c, 1.000)
IIIb	105~106	2.02(s, 3H, CH ₃ CO), 2.54(s, 3H, CH ₃ N), 1.50~2.90(m, 6H, C _{2,4,7} -H), 3.16~3.55(m, 2H, C _{1,5} -H), 5.15~5.44(m, 1H, C ₃ -H), 5.58(dd, 1H, J=4.0, 8.0 Hz, C ₆ -H), 7.40(d, 2H, J=9.0 Hz, Ph-H), 7.98(d, 2H, J=9.0 Hz, Ph-H)	337(M ⁺), 182, 122, 94	-26.05(0.998)

Continued

Compd	MP/°C	¹ HNMR * /δ	MS(m/z)	[α] _D ²⁰ * *
IVa	131~133	2.03(s, 3H, CH ₃ CO), 2.45(s, 3H, CH ₃ Ph), 2.60(s, 3H, CH ₃ N), 1.60~2.85(m, 6H, C _{2,4,7} -H), 3.00~3.54(m, 2H, C _{1,5} -H), 4.62~4.90(m, 1H, C ₃ -H), 5.40(dd, 1H, J=4.0, 8.0 Hz, C ₆ -H), 7.35(d, 2H, J=8.0 Hz, Ph-H), 7.80(d, 2H, J=8.0 Hz, Ph-H)	353(M ⁺), 182, 122, 94	10.58(c, 1.002)
IVb	132~133	2.03(s, 3H, CH ₃ CO), 2.43(s, 3H, CH ₃ Ph), 2.56(s, 3H, CH ₃ N), 1.60~3.05(m, 6H, C _{2,4,7} -H), 3.14~3.60(m, 2H, C _{1,5} -H), 4.60~4.90(m, 1H, C ₃ -H), 5.38(dd, 1H, J=4.0, 8.0 Hz, C ₆ -H), 7.30(d, 2H, J=8.0 Hz, Ph-H), 7.75(d, 2H, J=8.0 Hz, Ph-H)	353(M ⁺), 182, 122, 94	-9.76(c, 1.015)

* Solvent for ¹HNMR: CDCl₃; * * Solvent for [α]_D: CHCl₃.

实 验 部 分

熔点用 Kofler 显微熔点测定仪测定(温度未校正); 质谱用 HP5989A GC-MS 仪测定; 核磁共振谱用 Varian-EM360L 型仪测定; 旋光度用 JASCO DIP-181 型自动旋光仪测定。外消旋 3α-羟基-6β-乙酰氧基莨菪烷由杭州民生制药厂提供。

1 (±)-3α-羟基-6β-乙酰氧基莨菪烷(I)的拆分

称取 **I** 0.5180 g(2.6 mmol), (-)-2,3-二苯甲酰-L-酒石酸 0.9240 g(2.5 mmol), 溶于甲醇 20 ml 中, 室温下放置数天, 有白色晶体析出, 收集晶体, 母液留置待用, 晶体用无水乙醇重结晶两次, 得白色针晶 0.2618 g, mp 178~180°C, [α]_D¹¹ - 58.03(c 0.102, EtOH)。元素分析 C₁₀H₁₇NO₃·C₁₈H₁₄O₈, 计算值%: C 60.32, H 5.57, N 2.51; 实测值%: C 59.82, H 5.43, N 2.26。

将此盐溶于水, 用氨水碱化至 pH 9~10, 二氯甲烷提取(5×4 ml), 萃取物用无水碳酸钠干燥, 过滤后, 滤液减压蒸除溶剂, 得油状物 **Ia** 50 mg。元素分析 C₁₀H₁₇NO₃, 计算值%: C 60.28, H 8.60, N 7.03; 实测值%: C 59.76, H 8.64, N 6.82。

将第一次的母液减压蒸除溶剂后残留物加

少量水溶解, 氨水碱化至 pH 9~10, 二氯甲烷提取, 提取液用无水碳酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂。内容物 0.2212 g(1.1 mmol), 用甲醇溶解, 加入(+)-2,3-二苯甲酰-D-酒石酸 0.7538 g(2 mmol), 同上处理, 重结晶后, 得白色晶体 0.1585 g, mp 181~183°C; [α]_D¹¹ 64.93(c 0.103, EtOH)。元素分析 C₁₀H₁₇NO₃·C₁₈H₁₄O₈, 计算值%: C 60.32, H 5.57, N 2.51; 实测值%: C 60.02, H 5.40, N 2.23。

将此盐同上操作, 制得 **Ib** 30 mg, 为油状物。元素分析 C₁₀H₁₇NO₃, 计算值%: C 60.28, H 8.60, N 7.03; 实测值%: C 59.62, H 8.64, N 6.83。

2 (±)-3α-苯甲酰氧基-6β-乙酰氧基莨菪烷(II)的合成及拆分

取 **I** 2.1917 g(11 mmol)溶于 CHCl₃ 6 ml, 加吡啶 5 滴, 边搅拌边滴加苯甲酰氯 2.8 ml(20 mmol)。继续搅拌 24 h, 有固体析出, 减压过滤, 滤渣用丙酮洗涤后干燥, 得白色固体即 **II** 的盐酸盐 1.1705 g, 收率 32%, 无水乙醇重结晶, mp 206~208°C。将其按常规方法制成游离碱 **II**, 为淡黄色固体, mp 83°C。

参照化合物 **I** 的拆分方法, 0.4500 g 化合物 **II** 拆得 **IIa** 57.1 mg。元素分析 C₁₇H₂₁NO₄, 计算值%: C 67.31, H 6.98, N 4.62; 实测值%: C 67.38, H 6.98, N 4.49。

拆分得 **IIIb** 87.2 mg。元素分析 $C_{17}H_{21}NO_4$ ；计算值%：C 67.31, H 6.98, N 4.62；实测值%：C 67.14, H 6.97, N 4.48。

3 (±)-3 α -对氯苯甲酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷(**III**)的合成及拆分

合成方法同化合物 **II**，得 **III** 的盐酸盐白色晶体，收率 87%，mp 230°C。同样制成游离碱 **III**，为浅黄色油状物。

参照化合物 **I** 的拆分方法，0.5160 g 化合物 **III** 拆得 **IIIa** 132.7 mg。元素分析 $C_{17}H_{20}NO_4Cl$ ，计算值%：C 60.45, H 5.97, N 4.15；实测值%：C 60.45, H 6.00, N 4.16。

拆分制得 **IIIb** 47.8 mg。元素分析 $C_{17}H_{20}NO_4Cl$ ，计算值%：C 60.45, H 5.97, N 4.15；实测值%：C 59.81, H 5.85, N 4.11。

4 (±)-3 α -对甲苯磺酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷(**IV**)的合成及拆分

按照化合物 **II** 的合成方法，制得 **IV** 的盐酸盐，为白色晶体，收率 60%，mp 162~164°C，常法制得游离碱 **IV**，白色针晶，mp 128~130°C。元素分析 $C_{17}H_{23}NO_5S$ ，计算值%：C 57.79, H 6.52, N 3.97, S 9.06；实测值%：C 58.37, H 6.43, N 3.79, S 8.79。

参照化合物 **I** 的拆分方法，2.6700 g 化合物 **IV** 拆得 **IVa** 0.8389 g。元素分析 $C_{17}H_{23}NO_5S$ ，计算值%：C 57.79, H 6.52, N 3.97, S 9.06；

实测值%：C 56.80, H 6.57, N 3.85, S 9.00。

拆分制得 **IVb** 1.1518 g。元素分析 $C_{17}H_{23}NO_5S$ ，计算值%：C 57.79, H 6.52, N 3.97, S 9.06；实测值%：C 56.89, H 6.48, N 3.76, S 8.91。

各化合物的物理常数和波谱数据见表 1。

参 考 文 献

- 1 姚天荣, 陈泽乃. 包公藤的化学研究 I. 缩瞳有效成分包公藤甲素的分离与初步研究. 药学学报, 1979, **12**:731
- 2 项中, 周金, 陈泽乃, 等. 新缩瞳剂包公藤甲素人工合成研究. 药学学报, 1989, **24**:105
- 3 孙琛, 俞嵩瑶, 汪丽娟, 等. 包甲素天然品和合成品的作用比较. 上海第二医科大学学报, 1986, **1**:40
- 4 王丽平, 姚天荣. 新缩瞳药包公藤甲素类似物的研究. 上海化工, 1992, **17**:24
- 5 丁维功, 杨丽敏, 于月梅. 拟胆碱莨菪烷类生物碱的合成及其生物活性. 药学学报, 1993, **28**:302
- 6 杨靖华, 谢晶曦. 包公藤甲素类似物的合成. 药学学报, 1991, **26**:948
- 7 宋晓宏, 王惠宁, 姚天荣. 包公藤甲素类似物的研究. 中国药学杂志, 1995, **30**:168
- 8 冯菊妹, 张佩瑾, 俞嵩瑶, 等. 包甲素合成类似物的过筛试验. 上海第二医科大学学报, 1990, **10**:324
- 9 He XS, Brossi A. *N*-Demethylation of (±)-6 β -acetoxy-3-tropinone. Synthesis of (±)-6 β -acetoxyntropane. *J Heterocycl Chem*, 1991, **28**:1741

THE PREPARATION AND BIOACTIVITIES OF CHIRAL ANALOGS OF BAOGONGTENG A

Yang Liming(Yang LM) and Wang Huining(Wang HN)

(Department of Chemistry, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025)

ABSTRACT Eight chiral analogs of baogongteng A were prepared from (±)-3 α -hydroxy-6 β -acetoxytropine by chemical resolution. In myotic or mydriatic tests in rabbits, (-)-3 α -paramethyl benzenesulfonyloxy-6 β -acetoxytropine showed cholinergic activities, while (+)-3 α -benzoyloxy-6 β -acetoxytropine and (+)-3 α -parachloro benzoyloxy-6 β -acetoxytropine showed anticholinergic activities.

KEY WORDS Analogs of baogongteng A; Chiral; Cholinergic activity; Anticholinergic activity