

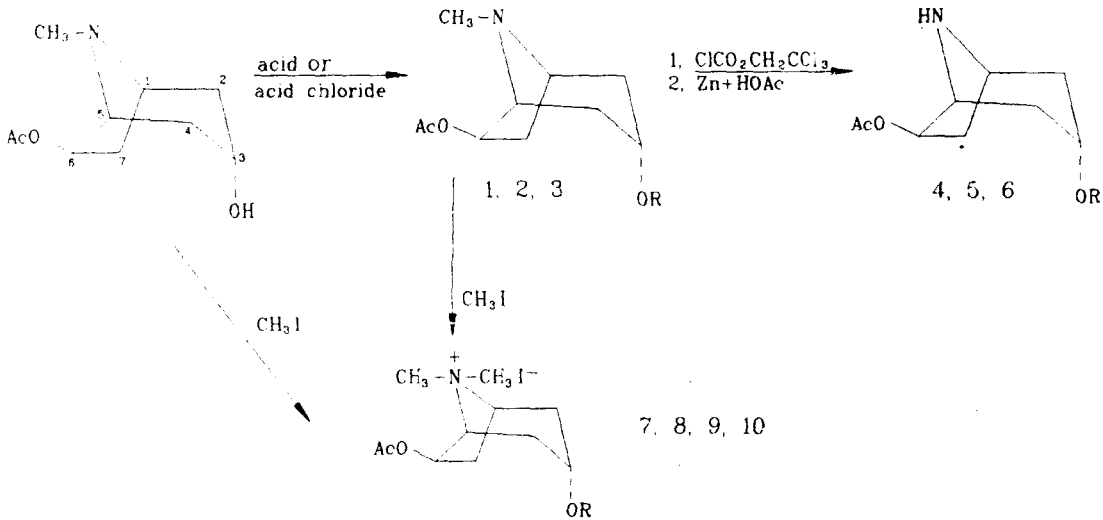
拟胆碱莨菪烷类生物碱的合成及其生物活性

丁维功 杨丽敏 于月梅

(上海第二医科大学化学教研室, 上海 200025)

莨菪烷类生物碱如阿托品、山莨菪碱和东莨菪碱等均具有抗胆碱活性, 而自草药包公藤 (*Erycibe obtusifolia* Benth) 茎中分离得到的莨菪烷类生物碱包公藤甲素, 则有拟胆碱活性⁽¹⁾, 可用于青光眼的治疗。

包公藤甲素为强效 M-胆碱受体激动剂, 其结构为 2 β -羟基-6 β -乙酰氧基-N-去甲莨菪烷⁽²⁾。近年来我国学者已开展对包公藤甲素类似物的合成^(3,4), 对其构效关系进行了初步探索^(3,5,6), 但所得到的某些实验结果和看法并不完全一致, 因而进一步合成类似物, 加强对构效关系的认识, 以发现新的强效拟胆碱活性物质, 是很有意义的工作。鉴于乙酰胆碱和包公藤甲素分子中均有 AcOCH₂CHN- 结构片段, 所不同的是前者为季铵碱, 而后者为仲胺。我们以包公藤甲素的化学结构为基础, 保留 6 β -乙酰氧基, 去除 2 β -羟基, 在氮上引入甲基, C₃ 上引进不同结构的酰氧基团, 设计合成了 10 个莨菪烷类衍生物, 分别属仲胺、叔胺和季铵类生物碱。合成的 10 个化合物中除化合物 1 外, 余均为新化合物。合成路线如下:

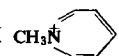









- | | |
|---------|--|
| 1, 4, 7 | R = <i>p</i> -CH ₃ PhCO |
| 2, 5, 8 | R = CH ₃ CH ₂ CO |
| 3, 6, 9 | R = (CH ₃) ₂ CHCO |
| 10 | R = H |

以 6 β -乙酰氧基莨菪醇为原料,通过酯化或酰化得化合物 1~3,然后用氯甲酸三氯乙醇酯分别与 1,2,3 作用,脱去氮甲基而生成化合物 4~6⁽⁷⁾。化合物 1,2,3 分别与碘甲烷反应得季铵盐 7~9。6 β -乙酰氧基莨菪醇与碘甲烷作用则生成季铵盐 10。10 个莨菪烷类生物碱的结构经元素分析、质谱(见表 1)和核磁共振谱(见表 2)等方法加以证实。

兔的缩瞳试验表明:化合物 4,5,6 都具有缩瞳作用,6 作用最强,5 作用最弱,而 4 除有明显缩瞳作用外,尚见兔有流涎现象,其他 7 个化合物既无明显的缩瞳也无明显的扩瞳作用。化合物 4,5,6 均为 *N*-去甲基的仲胺,可见,结构片段 AcOCHCHN- N 上甲基的存在与否对莨菪烷生物碱拟胆碱活性有极为明显的影响,*N*-甲基的存在使其活性明显减弱或消失。化合物 7~10 虽具有与乙酰胆碱类似的季铵结构片段,但实验结果均无拟胆碱活性。具有活性的化合物 4~6 与包公藤甲素结构上的差异,在于它们均无 2 β -羟基,而在 C₃ 上增加了酯基,由此可知 2 β -羟基的存在与否对这类化合物的拟胆碱活性影响不大,此与文献⁽³⁾报道认为 2 β -羟基是保持其活性的关键部分并不相同。C₃ 上不同取代酯基结构的改变却对活性有较为明显的作用,极性小的酯基有利于活性的提高。

Tab 1 Mass spectra of six analogs of baogongteng A

No.	m/z(%)
1	317(M ⁺ , 22.50), 182(M ⁺ - CH ₃ PhCO, 7.58), 94( , 91.02), 83(CH ₃  +1, 100).
2	255(M ⁺ , 7.18), 227(M ⁺ - CH ₃ CH ₂ +1, 100), 213(M ⁺ - CH ₃ CO +1, 32.48), 82(CH ₃  , 7.55).
3	269(M ⁺ , 20.00), 227(M ⁺ - CH ₃ CO +1, 7.85), 198(M ⁺ - (CH ₃) ₂ CHCO, 10.70), 94( , 100).
4	303(M ⁺ , 8.19), 168(M ⁺ - CH ₃ PhCO, 10.87), 119(CH ₃ PhCO ⁺ , 23.78), 81( +1, 100), 80( , 88.74).
5	241(M ⁺ , 3.10), 199(M ⁺ - CH ₃ CO +1, 3.22), 168(M ⁺ - CH ₃ CH ₂ COO, 5.56), 80( , 100).
6	255(M ⁺ , 4.58), 213(M ⁺ - CH ₃ CO +1, 2.57), 169(M ⁺ - (CH ₃) ₂ CHCOO +1, 3.13), 80( , 100).

Tab 2 ^1H NMR data of ten analogs of baogongteng A

No.	δ ppm
1	2. 10(s, 3H, CH_3CO), 2. 40(s, 3H, CH_3Ph), 3. 03(s, 3H, CH_3N), 1. 80~3. 50(m, 6H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$), 3. 80~4. 30(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 5. 22~5. 52(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 80(dd, 1H, $J=4. 0, 8. 0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7. 28(d, 2H, $J=10$ Hz, Ph-H), 7. 98(d, 2H, $J=10$ Hz, Ph-H).
2	1. 17(t, 3H, $J=7. 0$ Hz, CH_3CH_2), 2. 10(s, 3H, CH_3CO), 2. 48(s, 3H, CH_3N), 1. 60~3. 40(m, 8H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$, CH_3 CH_2CO), 3. 90~4. 20(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 4. 88~5. 20(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 70(dd, 1H, $J=4. 0, 8. 0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).
3	1. 15(d, 6H, $J=7. 0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2. 05(s, 3H, CH_3CO), 2. 50(s, 3H, CH_3N), 1. 50~3. 10(m, 7H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$, $(\text{CH}_3)_2$ CHCO), 3. 10~3. 45(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 4. 82~5. 14(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 42(dd, 1H, $J=4. 0, 8. 0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).
4	2. 02(s, 3H, CH_3CO), 2. 32(s, 3H, CH_3Ph), 3. 04(s, 1H, NH, add D_2O disappear), 1. 48~3. 42(m, 6H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$), 3. 42~3. 74(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 5. 12~5. 32(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 50(dd, 1H, $J=4. 0, 8. 0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7. 18(d, 2H, $J=10$ Hz, Ph-H), 7. 90(d, 2H, $J=10$ Hz, Ph-H).
5	1. 15(t, 3H, $J=8. 0$ Hz, CH_3CH_2), 2. 06(s, 3H, CH_3CO), 1. 60~3. 45(m, 6H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$), 2. 38(q, 2H, $J=8. 0$ Hz, CH_3 CH_2CO), 3. 16(s, 1H, NH, add D_2O disappear), 3. 55~3. 85(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 4. 88~5. 20(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 46(dd, 1H, $J=4. 0, 8. 0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).
6	1. 08(d, 6H, $J=8. 0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1. 90(s, 3H, CH_3CO), 2. 40(s, 1H, NH, add D_2O disappear), 1. 40~3. 30(m, 7H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3. 32~3. 66(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 4. 72~5. 06(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 30(dd, 1H, $J=4. 0, 8. 0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).
7	2. 10(s, 3H, CH_3CO), 2. 43(s, 3H, CH_3Ph), 3. 63(s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1. 80~3. 25(m, 6H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$), 4. 36~4. 76(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 5. 38~5. 72(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 92(dd, 1H, $J=4. 0, 8. 0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7. 34(d, 2H, $J=9. 0$ Hz, Ph-H), 7. 96(d, 2H, $J=9. 0$ Hz, Ph-H).
8	1. 10(t, 3H, $J=7. 0$ Hz, CH_3CH_2), 2. 05(s, 3H, CH_3CO), 3. 30(s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1. 50~3. 25(m, 8H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$, CH_3 CH_2CO), 3. 85~4. 22(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 4. 82~5. 12(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 48(dd, 1H, $J=4. 0, 8. 0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).
9	1. 10(d, 6H, $J=7. 0$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2. 05(s, 3H, CH_3CO), 3. 30(s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1. 50~3. 25(m, 7H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$, $(\text{CH}_3)_2$ CHCO), 3. 85~4. 22(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 4. 82~5. 12(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 48(dd, 1H, $J=4. 0$ Hz, 8. 0 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).
10	2. 06(s, 3H, CH_3CO), 3. 10(s, 1H, OH, add D_2O disappear), 3. 30(s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1. 76~3. 22(m, 6H, $\text{C}_{2,4,7}\text{-H}$), 3. 80~4. 16(m, 2H, $\text{C}_{1,5}\text{-H}$), 5. 04~5. 24(m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5. 68(dd, 1H, $J=4. 0$ Hz, 8. 0 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).

Solvents; 1, 2, 3, 4, 5 and 6, CDCl_3 ; 7, CD_3CCD_3 ; 8, 9 and 10, DMSO-d_6 .
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

实验部分

熔点用 Kofler 显微熔点测定仪测定(读数未校正)。MS 谱用 Finnigan Mat-4510 型 GC-MS 联用仪测定。¹HNMR 谱用 Varian-EM 360L 型仪测定。

3 α -对甲苯甲酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷盐酸盐(1)

将 6 β -乙酰氧基莨菪醇 1.5 g、对甲苯甲酸 1.85 g、DCC 2.81 g 和 DMAP 0.1 g 置于氯仿 50 ml 中,40 $^{\circ}$ C 搅拌反应 17 h,滤去不溶物,滤液减压除去溶剂,加水 40 ml,浓氨水调至 pH 9~10,二氯甲烷提取,提取液无水 K₂CO₃ 干燥,过滤,滤液减压除去溶剂,残余物用无水乙醇溶解,加浓盐酸至酸性,放置,析出白色针晶 1.02 g,收率 35%,无水乙醇重结晶,mp 194~196 $^{\circ}$ C。

3 α -丙酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷盐酸盐(2)

将 6 β -乙酰氧基莨菪醇 3.19 g 溶于氯仿 9 ml,加丙酰氯 3.2 ml,回流 7 h,减压除去溶剂,其他操作如上,得块状晶体 2.16 g,收率 53%,mp 180~182 $^{\circ}$ C。

3 α -异丁酰氧基-6 β -乙酰氧基莨菪烷盐酸盐(3)

合成方法同化合物 2,得白色粒状晶体,收率 51%,mp 151 $^{\circ}$ C。

3 α -对甲苯甲酰氧基-6 β -乙酰氧基-N-去甲莨菪烷盐酸盐(4)

将化合物 1 0.21 g 溶于干燥甲苯 10 ml,加无水 K₂CO₃ 0.3 g 和氯甲酸三氯乙醇酯 1.3 ml,氮气保护下回流 16.5 h,过滤,滤液加入处理过的锌粉 0.3 g 和 90%醋酸 5 ml,室温搅拌反应 10.5 h,过滤,滤液减压除去溶剂,残余物溶于水,浓氨水调至 pH 9~10,二氯甲烷提取,提取液无水 K₂CO₃ 干燥,过滤,滤液减压除去溶剂,加无水乙醚溶解残留物,加 HCl 饱和的无水乙醚至酸性,析出晶体,二氯甲烷-乙醇(4:1)重结晶,得白色针状晶体 0.042 g,收率 21%,mp 210~212 $^{\circ}$ C。

3 α -丙酰氧基-6 β -乙酰氧基-N-去甲莨菪烷盐酸盐(5)

合成方法同化合物 4,得白色晶体,收率 57%,mp 147 $^{\circ}$ C。

3 α -异丁酰氧基-6 β -乙酰氧基-N-去甲莨菪烷盐酸盐(6)

合成方法同化合物 4,得白色晶体,收率 32%,mp 155~157 $^{\circ}$ C。

3 α -对甲苯甲酰氧基-6 β -乙酰氧基-N-甲基莨菪烷碘季铵盐(7)

将 1 的游离碱 74 mg 溶于无水乙醚 5 ml,加碘甲烷 120 mg,室温放置过夜,析出白色固体,无水乙醇重结晶,得白色针状晶体 89 mg,收率 88%,mp 209~210 $^{\circ}$ C。元素分析 C₁₉H₂₆O₄Ni (459.31),计算值% C 49.68, H 5.71, N 3.05; 实测值% C 49.43, H 5.83, N 2.95。

3 α -丙酰氧基-6 β -乙酰氧基-N-甲基莨菪烷碘季铵盐(8)

合成方法同化合物 7,得白色针状晶体,收率 71%,mp 183~186 $^{\circ}$ C。元素分析 C₁₄H₂₄O₄Ni (397.24),计算值% C 42.33, H 6.09, N 3.53; 实测值% C 42.11, H 6.01, N 3.42。

3 α -异丁酰氧基-6 β -乙酰氧基-N-甲基莨菪烷碘季铵盐(9)

合成方法同化合物 7,得白色片状晶体,收率 84%,mp 171~173 $^{\circ}$ C。元素分析 C₁₅H₁₆O₄Ni (411.27),计算值% C 43.80, H 6.37, N 3.41; 实测值% C 43.62, H 6.42, N 3.28。

3 α -羟基-6 β -乙酰氧基-N-甲基莨菪烷碘季铵盐(10)

合成方法同化合物 7,得白色晶体,收率 93%,mp 175~177 $^{\circ}$ C。元素分析 C₁₁H₂₀O₃Ni (341.18),计算值% C 38.72, H 5.91, N 4.11; 实测值% C 38.31, H 5.69, N 3.96。

各化合物的波谱数据列于表 1 和 2。

关键词 包公藤甲素类似物;拟胆碱莨菪烷;拟胆碱活性

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. 药学报 1979;12: 731.
- 2 姚天荣,等. 包公藤的化学研究 II. 新缩瞳药—包公藤甲素的结构. 同上 1981;16: 583.
- 3 何虎明,等. 丁公藤碱 II 类似物的合成及其生物活性. 同上 1989;24: 355.
- 4 杨靖华、谢晶曦. 包公藤甲素类似物的合成. 同上 1991;26: 948.
- 5 陈泽乃,等. 包公藤(丁公藤)的化学研究 III. 包公藤乙素的鉴定和丙素的研究. 中草药 1986;9: 2.
- 6 冯菊妹,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.
- 7 Montzka TA, et al. 2,2,2-Trichloroethyl chloroformate: A general reagent for demethylation of tertiary methylamines. *Tetrahedron Lett* 1974;14: 1325.

THE SYNTHESIS AND BIOACTIVITIES OF CHOLINERGIC TROPANE ALKALOIDS

WG Ding, LM Yang and YM Yu

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

ABSTRACT Ten analogs of baogongteng A, the natural cholinergic tropane alkaloid isolated from *Erycibe obtusifolia* Benth, were designed and synthesized. The tropane skeleton was kept unchanged, while the substituting groups on N and C₃ were modified. In myotic experiments in rabbits 3-paramethyl benzoyloxy-6-acetoxy nortropane(4), 3-propionyloxy-6-acetoxy nortropane(5), and 3-isobutyryloxy-6-acetoxy nortropane(6) showed cholinergic activities.

Key words Analogs of baogongteng A; Cholinergic tropane; Cholinergic activities