

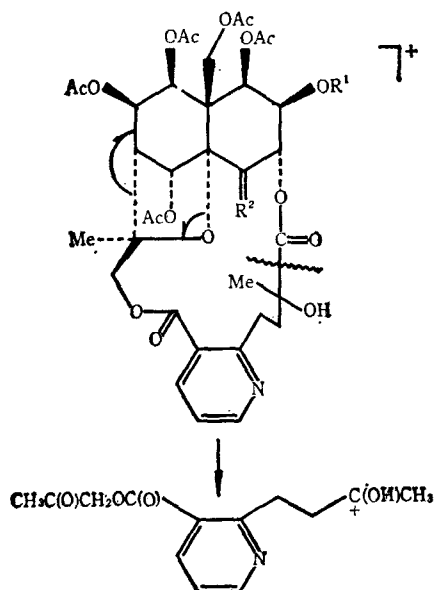
雷公藤碱丁和碱辛的结构

何直昇* 李 亚** 方圣鼎 洪山海

(中国科学院上海药物研究所, 上海)

前已报道^[1,2]雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)中雷公藤碱(wilfordine, **1**)、次碱(wilforine, **2**)、碱乙(wilforgine, **3**)、碱戊、碱己和碱庚的分离和结构。本文报道雷公藤碱丁(wilfortrine, **4**)和碱辛(neowilforine, **5**)的结构测定。**5**是一新生物碱。

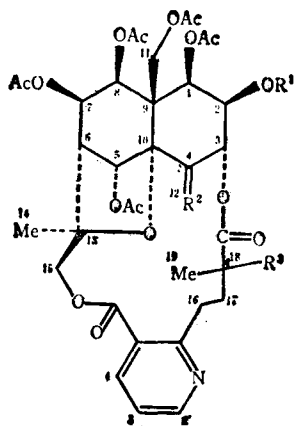
4和**5**的红外光谱均显示 1745 和 1240cm⁻¹ 内酯吸收。**4**的质谱与**1**类同, 存在 m/z 250 特征碎片峰, 以及由此碎片为起点的一系列低质量碎片峰。高分辨质谱显示该特征碎片的元素组成为 C₁₃H₁₆NO₄, 开裂方式如下图所示, 故提示**4**和**1**具有此部分相同结构。比较**4**与**1**的 ¹H NMR, **4**存在三组三个呋喃酰基质子信号, **1**存在三组五个苯甲酰基质子信号, 彼此分



子量正好差 10, 而**4**与**3**的 ¹H NMR 的三组三个呋喃酰基质子信号是相同的, 但**3**的 19-Me 为双峰, **4**的 19-Me 为单峰。**3**在 δ 5.02 ppm 有一个可被 D₂O 交换的 OH, **4**在 δ 2.98 和 5.09ppm 存在两个可被 D₂O 交换的 OH。**4**的质谱存在 m/z 250 特征碎片峰, 而**3**存在 m/z 262 特征碎片峰^[2], 这是 18-C 连接 OH 还是 H 的差别。又**4**、**3**和**1**LiAlH₄还原均得 suonyminol^[1], 证明它们倍半萜骨架是相同的。

5 C₄₃H₄₉NO₁₇, 比**2**少一个氧, 它们都有 m/z 262 碎片, m/z 262 以下开裂一致, 说明它们有此特征碎片所含的相同部分结构。**2**的 IR 显示 3460cm⁻¹ 的羟基峰, 在**5**中变得非常弱, 说明**5**不存在羟基。**2**与**5**的 ¹H NMR 非常相似, 仅差别在**5** δ 1.32 ppm 的 12-Me 为双峰 (J = 7.9Hz), 与一组 δ 2.78ppm 四重峰 (J = 7.9Hz) 偶合, 后者是 4-H 所致。经进一步由**2**转化为**5**验证。**2**用氯化亚砷、4-二甲胺基吡啶于吡啶溶液中 50°C 脱水^[3]得**6**, **6**的 ¹H NMR

中 12-Me 信号消失, 在 $\delta 5.78(s)$ 和 $5.40(s)$ ppm 出现两个烯质子信号. **6** 以乙腈为溶剂, 用偶氮双甲酸钾, 醋酸于 -30°C 还原得 **5**, 这是立体选择性反应, NOE 差谱测定, 当照射 $\delta 1.32$ ppm (12-Me) 时, $\delta 2.78(4\text{-H})$, $\delta 4.98(3\text{-H})$, $\delta 5.43(11\text{-H})$ 及 $\delta 6.59$ ppm (5-H) 出现增值, 证明 12-Me 构型为 β 竖键, 此转化产物与天然物的熔点、红外、质谱、核磁均一致.



	R ¹	R ²	R ³
1	C ₆ H ₅ CO	$\beta\text{-CH}_3$, $\alpha\text{-OH}$	OH
2	C ₆ H ₅ CO	$\beta\text{-CH}_3$, $\alpha\text{-OH}$	H
3	C ₄ H ₉ OCO	$\beta\text{-CH}_3$, $\alpha\text{-OH}$	H
4	C ₄ H ₉ OCO	$\beta\text{-CH}_3$, $\alpha\text{-OH}$	OH
5	C ₆ H ₅ CO	$\beta\text{-CH}_3$, $\alpha\text{-H}$	H
6	C ₆ H ₅ CO	CH ₃	H

实 验

熔点未经校正. UV 用 Unicam SP-1800 型仪测定, 乙醇为溶剂. IR 用 Perkin-Elmer 599B 型仪测定, KBr 压片. ¹H NMR 用 JEOLGX-400 和 Bruker AM-400 型仪测定, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标. MS 用 Varian MAT-711 型仪测定. 低压层析硅胶 H 为青岛海洋化工厂产品, 颗粒度 10—40 μm .

4 和 5 的分离 植物根粗粉, 用酸碱方法处理, 提得醚溶性总生物碱. 硅胶柱层析, 以 4:1 氯仿-丙酮洗脱, 第 1—3 流份含 **5**, 第 16—19 流份含 **4**. 以上两部分分别经多次低压柱层析纯化, 得纯品 **4** 和 **5**.

4 无色片晶, m.p. 233—234 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 12.21 (c 1.330, \text{Me}_2\text{CO})$, C₄₁H₄₇NO₂₀ (计算值: C, 56.36; H, 5.42; N, 1.60. 实测值: C, 56.51; H, 5.46; N, 1.44). λ_{max} : 227 (log ϵ 4.02), 268 (3.63) nm. ν_{max} : 3540, 3460, 1750 (br), 1585, 1573, 1510, 1240 (br), 1130, 1080, 1055, 875, 710 cm^{-1} . δ_{H} : 1.48 (3H, s, Me), 1.62 (3H, s, Me), 1.64 (3H, s, Me), 1.87, 1.98, 2.19, 2.20, 2.26 (各 3H, s, 5 \times OAc), 2.20 (1H, m, 17-H), 2.37 (1H, d, $J_{6,7} = 3.7$ Hz, 6-H), 2.50 (1H, m, 17-H), 2.86 (1H, m, 16-H), 2.98 (1H, s, 18-OH), 3.72 (1H, d, $J_{15,15} = 12.1$ Hz, 15-H), 4.06 (1H, m, 16-H), 4.32 (1H, d, $J_{11,11} = 13.2$ Hz, 11-H), 5.04 (1H, d, $J_{3,2} = 3.4$ Hz, 3-H), 5.09 (1H, s, 4-OH), 5.35 (1H, t, $J_{2,1} = 3.4$ Hz, $J_{2,3} = 3.4$ Hz, 2-H), 5.39 (1H, d, $J_{8,7} = 6.1$ Hz, 8-H), 5.53 (1H, dd, $J_{7,6} = 3.7$ Hz, $J_{7,8} = 6.1$ Hz, 7-H), 5.56 (1H, d, $J_{11,11} = 13.2$ Hz, 11-H), 5.70 (1H, d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, 1-H), 5.84 (1H, d, $J_{15,15} = 12.1$ Hz, 15-H), 6.82 (1H, dd, $J_{3'',2''} = 1.8$ Hz, $J_{3'',5''} = 0.9$ Hz, 呋喃环 3'-H), 6.93 (1H, s, 5-H), 7.20 (1H, dd, $J_{3',2'} = 4.9$ Hz, $J_{3',4'} = 7.9$ Hz, 3'-H), 7.50 (1H, dd, $J_{2'',3''} = 1.8$ Hz, $J_{2'',5''} = 1.5$ Hz, 2'-H), 8.13 (1H, dd, $J_{4',2'} = 1.8$ Hz, $J_{4',3'} = 7.9$ Hz,

4'-H), 8.25(1H, dd, $J_{5'',2''}=1.5\text{Hz}$, $J_{5'',3''}=0.9\text{Hz}$, 5''-H), 8.69(1H, dd, $J_{2',3'}=4.9\text{Hz}$, $J_{2',4'}=1.8\text{Hz}$, 2'-H) ppm. m/z : 873(M^+ , 8%), 830(11), 829(14), 814(10), 786(19), 770(10), 756(12), 742(13), 718(13), 700(16), 250(20), 204(14), 194(62), 177(15), 176(基峰), 150(42), 149(10), 134(23), 133(12), 132(13), 106(22).

5 无色鳞片状晶, m.p. 156.5—157.5°C, $[\alpha]_D^{25}+15.53(c0.4635, \text{Me}_2\text{CO})$, $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{NO}_{17}$ (M^+ , 851.3010). λ_{max} : 228(log ϵ 4.21), 268(3.59) nm. ν_{max} : 3480(w), 1750(br), 1600, 1585, 1570, 1450, 1430, 1370, 1270, 1250, 1230(br), 1100, 1050, 760, 715 cm^{-1} . δ_{H} : 1.13(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$, 19-Me), 1.32(3H, d, $J=7.9\text{Hz}$, 12-Me), 1.61(3H, s, 14-Me), 1.84, 1.92, 2.06, 2.17, 2.20(各3H, s, 5×OAc), 2.00(1H, m, 17-H), 2.23(1H, m, 17-H), 2.42(1H, d, $J_{6,7}=3.9\text{Hz}$, 6-H), 2.78(1H, q, $J_{4,19}=7.9\text{Hz}$, 4-H), 3.04(1H, m, 16-H), 3.57(1H, d, $J_{15,15}=11.3\text{Hz}$, 15-H), 3.87(1H, m, 16-H), 4.36(1H, d, $J_{11,11}=12.8\text{Hz}$, 11-H), 4.98(1H, d, $J_{3,2}=2.2\text{Hz}$, 3-H), 5.37(1H, d, $J_{8,7}=5.9\text{Hz}$, 8-H), 5.43(1H, d, $J_{11,11}=12.8\text{Hz}$, 11-H), 5.58(1H, d, $J_{15,15}=11.3\text{Hz}$, 15-H), 5.82(1H, d, $J_{1,2}=3.8\text{Hz}$, 1-H), 6.59(1H, s, 5-H), 7.29(1H, dd, $J_{3',4'}=7.9\text{Hz}$, $J_{3',2'}=4.7\text{Hz}$, 3'-H), 7.47[2H, t, $J_{3'',2''}=7.2\text{Hz}$, $J_{3'',4''}=7.2\text{Hz}$, 苯环 3''(5'')-2H], 7.59(1H, t, $J_{4'',5''}=7.2\text{Hz}$, $J_{4'',3''}=7.2\text{Hz}$, 4''-H), 8.04[2H, d, $J_{2'',3''}=7.2\text{Hz}$, 2''(6'')-2H], 8.31(1H, dd, $J_{4',3'}=7.9\text{Hz}$, $J_{4',2'}=1.5\text{Hz}$, 4'-H), 8.72(1H, dd, $J_{2',3'}=4.7\text{Hz}$, $J_{2',4'}=1.5\text{Hz}$, 2'-H) ppm. m/z : 851(M^+ , 11%), 836(9), 805(11), 794(10), 793(33), 792(39), 778(23), 735(23), 734(44), 720(12), 262(9), 236(10), 220(9), 218(17), 217(17), 216(12), 207(13), 206(86), 200(10), 199(13), 179(9), 178(96), 175(19), 164(12), 162(20), 161(33), 160(34), 159(13), 150(18), 146(10), 134(24), 133(22), 132(36), 120(10), 118(12), 107(52), 106(33), 105(基峰).

2 转化为 6 及 5 将 1 mL 含 36 mg 4-二甲胺基吡啶的吡啶溶液, 于 0°C 下加入 5 mL 含 130 mg **2** 的吡啶溶液和 0.5 mL 氯化亚砷中, 60°C 搅拌反应 17 h, 加冰水, 用固体碳酸钾碱化至 pH 9, 乙醚提取, 醚层分别用 4% HCl 和水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸去乙醚, 产物以甲醇结晶得 90 mg **6**, 无色板状菱晶, m.p. 143.5—144.5°C, $[\alpha]_D^{25}+1.63(c2.275, \text{Me}_2\text{CO})$, $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{NO}_{17}$ (M^+ , 849.2873). λ_{max} : 228(log ϵ 4.24), 270(3.35) nm. ν_{max} : 3640(w), 3460(w), 1750(br), 1645(w), 1600, 1585, 1570, 1450, 1430, 1370, 1275, 1250, 1225(br), 1095, 1045, 950, 885, 775, 715 cm^{-1} . δ_{H} : 1.18(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$, 19-Me), 1.64(3H, s, 14-Me), 1.86, 1.92, 1.95, 2.18, 2.18(各3H, s, 5×OAc), 2.01(1H, m, 17-H), 2.40(1H, m, 17-H), 2.45(1H, d, $J_{6,7}=3.7\text{Hz}$, 6-H), 3.13(1H, m, 16-H), 3.43(1H, m, 16-H), 3.81(1H, d, $J_{15,15}=11.3\text{Hz}$, 15-H), 4.25(1H, d, $J_{11,11}=12.2\text{Hz}$, 11-H), 5.01(1H, d, $J_{11,11}=12.2\text{Hz}$, 11-H), 5.25(1H, d, $J_{3,2}=2.2\text{Hz}$, 3-H), 5.26(1H, d, $J_{15,15}=11.3\text{Hz}$, 15-H), 5.40(1H, s, 12-H), 5.46(1H, d, $J_{8,7}=6.3\text{Hz}$, 8-H), 5.53(1H, dd, $J_{7,8}=6.3\text{Hz}$, $J_{7,6}=3.7\text{Hz}$, 7-H), 5.78(1H, s, 12-H), 5.93(1H, d, $J_{1,2}=3.7\text{Hz}$, 1-H), 6.51(1H, s, 5-H), 7.24(1H, dd, $J_{3',4'}=7.7\text{Hz}$, $J_{3',2'}=3.2\text{Hz}$, 3'-H), 7.44[2H, t, $J_{3'',2''}=7.3\text{Hz}$, $J_{3'',4''}=7.3\text{Hz}$, 苯环 3''(5'')-2H], 7.57(1H, t, $J_{4'',5''}=7.3\text{Hz}$, $J_{4'',3''}=7.3\text{Hz}$, 4''-H), 8.00[2H, d, $J_{2'',3''}=7.3\text{Hz}$, 2''(6'')-2H], 8.13(1H, dd, $J_{4',3'}=7.7\text{Hz}$, $J_{4',2'}=1.5\text{Hz}$, 4'-H), 8.68(1H, dd, $J_{2',3'}=3.2\text{Hz}$, $J_{2',4'}=1.5\text{Hz}$, 2'-H) ppm. m/z : 849(M^+ , 11%), 791(20), 790(35), 734(10), 733(24), 728(13), 727(22), 684(10), 668(13), 262(16), 220(12), 218

(18), 215(19), 207(13), 206(80), 178(92), 162(13), 160(27), 150(10), 134(45), 133(19), 132(40), 107(12), 106(33), 105(基峰).

取 210mg**6** 溶于 12mL 乙腈, -30°C 加入偶氮双甲酸钾, 搅拌, 慢慢滴入 1.5mL 乙酸和 10mL 乙腈之混和液, 反应 2.5h. 减压除去乙腈, 加冰水稀释, 饱和碳酸氢钠碱化至 pH9, 乙醚提取, 水洗, 醚层无水硫酸钠干燥, 除去醚后甲醇结晶, 得 190mg**5**.

参 考 文 献

- [1] 何直昇, 洪山海, 李 亚, 沙 怀, 于显国, 化学学报, **1985**, *43*, 593.
- [2] 何直昇, 李 亚, 方圣鼎, 洪山海, 化学学报, **1987**, *45*, 510.
- [3] Ishiwata, H.; Shizuri, Y.; Yamad, K., *Phytochemistry*, **1983**, *22*, 2839.

Structures of Wilfortrine and Neowilforine from *Tripterygium wilfordii* Hook. f.

He Zhi-Sheng* Li Ya Fang Sheng-Ding Hong Shan-Hai
(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

Abstract

Two alkaloids, wilfortrine (**4**) and neowilforine(**5**) were isolated from *Tripterygium wilfordii* Hook. f.. Their structures were elucidated by chemical methods and spectroscopic analyses. **5** is a new alkaloid.