

美丽红豆杉二萜的研究

I. 美丽红豆杉素 A, B 和 C 的结构测定

梁敬钰[†] 闵知大*

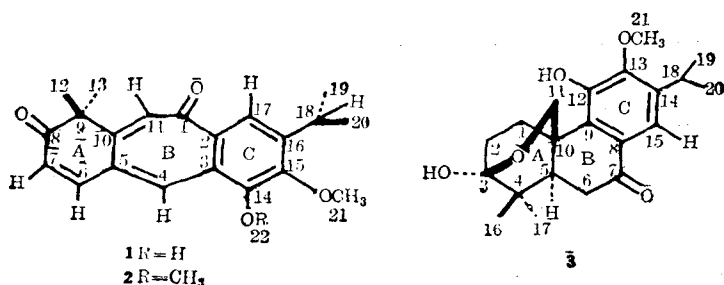
(中国药科大学植化教研室, 南京)

水野瑞夫 田中稔幸 饭沼宗和

(岐阜薬科大学生薬学教室, 岐阜, 日本)

从美丽红豆杉 (*Taxus mairei*) 的茎皮中分离得三个新的二萜化合物, 其中美丽红豆杉素 A (taxamairin A, **1**) 和美丽红豆杉素 B (taxamairin B, **2**) 是含有草酮的三环二萜, 它们的骨架尚未见文献报道; 美丽红豆杉素 C (taxamairin C, **3**) 是含有半缩酮的四环二萜. 结构鉴定应用了高分辨的 ^1H NMR, ^{13}C NMR ^1H - ^1H COSY 和 DFNOE 等方法. 美丽红豆杉素 A 的结构还通过 X 射线单晶衍射予以证实.

本文对生长在福建地区的美丽红豆杉 (*Taxus mairei* Lemée et Lévl. S. Y. Hu) 的化学成分进行了研究. 红豆杉属植物的化学成分, 特别是紫杉烷 (taxane) 类二萜及相应的生物碱, 由于显示确定的抗癌活性, 而日益受到人们的重视^[1-6]. 存在于该属植物中的二萜, 除紫杉烷类型外, 尚未见其它类型的报道. 我们从美丽红豆杉的茎皮中分离得十几个包括紫杉烷生物碱在内的二萜化合物, 同时又发现了其它类型的二萜化合物. 本文报道其中三个非紫杉烷的新二萜化合物: 美丽红豆杉素 A (taxamairin A, **1**) 和美丽红豆杉素 B (taxamairin B, **2**) 是含有草酮的三环二萜, 它们的骨架尚未见报道; 美丽红豆杉素 C (taxamairin C, **3**) 是含有半缩酮的四环二萜. 关于紫杉烷二萜及相应生物碱的结构和药理作用将另文报道.



化合物 **1** IR 的 $1675 \text{ cm}^{-1} (\nu_{\text{C}=\text{O}})$, NMR 的 δ_{C} 200.0 ppm, δ_{H} 6.10 和 7.3 ppm 显示 **1** 具有 α, β -不饱和酮的结构^[7], 酮基位于 8-C, 烯氢位于 7-C 和 6-C, 并呈顺式. δ_{H} 1.46 ppm, δ_{C} 26.86 和 50.3 ppm 说明存在一个偕二甲基, 如 A 环所示, 氢谱中除了在低场区有三个孤立芳氢外, 尚有一个异丙基, 一个甲氧基和一个羟基信号. 从碳谱中得知还有一个羰基 δ_{C} 184.4 (s) ppm^[8]. 在 DFNOE 谱中, 照射 δ_{H} 1.46 ppm 的偕二甲基, δ_{H} 6.94 ppm 的信号有 NOE 增益 16.1%; 照射 δ_{H} 7.3 ppm 的烯氢, δ_{H} 7.77 ppm 的信号有 13.6% 的 NOE 增益. 因此,

δ_{H} 7.94 ppm 的孤立芳氢不会在 B 环上, 而应在 O 环上; 同时羰基应在 B 环的 1-O 上; 异丙基, 甲氧基和羟基应在 O 环上. X 射线单晶衍射数据进一步证实了 **1** 的结构如 **1** 式所示. X 射线衍射分子模型图见图 1. **1** 的 X 射线单晶衍射数据为: 系单斜晶系, 空间群为 $O_{2h}^5-P2_1/c$, 用 Mo 靶 X 射线收集数据; 晶胞参数: $a=10.0907$, $b=8.2893$, $c=21.7957 \text{ \AA}$, $\beta=96.744^\circ$, $V=1810.48 \text{ \AA}^3$, $D_c=1.23 \text{ g/cm}^3$, $F(000)=704 \text{ e}$, $Z=4$, $\mu=0.9 \text{ cm}^{-1}$. **1** 除了 9-O, 10-O 和 11-O 有一点扭曲外, 整个分子基本上在一个平面上, 其 CD 谱 $\Delta\epsilon=0$ 可以得到合理的解释.

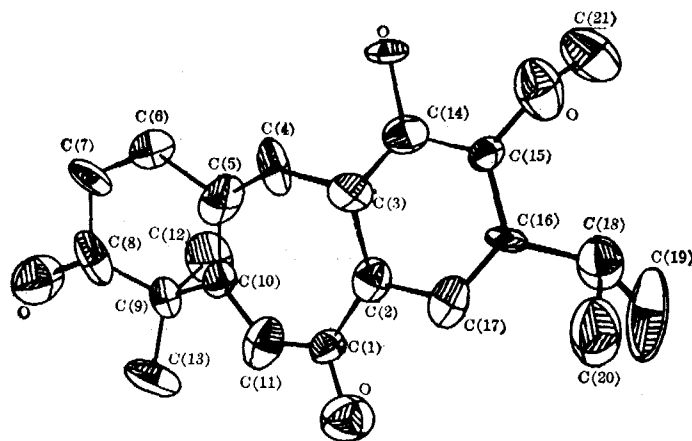


图 1 **1** 的 X 射线单晶衍射分子结构

化合物 **2** 的 UV, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR 与 **1** 的极为相似, 仅仅多了一个甲氧基信号, 故 **2** 为 **1** 的同系物. 将 **1** 用重氮甲烷甲基化, 得 **1** 的 O-甲基化物; 它与 **2** 的 IR 谱重叠, ^1H NMR 谱一致, 混合熔点不下降; 证明 **2** 为 **1** 的 O-甲基化物.

化合物 **3** IR 谱显示 1677 cm^{-1} 的羰基吸收. ^{13}C NMR 提示一个羰基碳 (197.67 ppm, s), 一个叔碳 (116.0 ppm, d) 和五个季碳 (121.21, 129.96, 130.43, 133.31 和 140.65 ppm) 信号, 说明 **3** 具有芳环和酮的结构. ^1H NMR 谱的 δ_{H} 4.77, 4.18, 2.40 (加 D_2O 后消失) ppm 和 δ_{C} 97.3 (s) ppm 一组信号提示可能存在半缩酮的结构^[9], 其中偕氢存在远程偶合. 由 ^1H - ^1H COSY 谱可知, δ_{H} 1.48, 3.46 以及 1.96, 2.28 ppm 等峰为相邻的两个亚甲基信号, 并位于 1-C 和 2-C.

在 ^1H - ^1H COSY 谱中还可以找到一个 ABX 系统, 这个系统应由一个次甲基和一个亚甲基组成. 亚甲基的 δ_{C} 36.3 (t) ppm, δ_{H} 2.67 和 2.56 ppm 说明亚甲基与 7-O 的羰基相连, 即位于 6-C. 次甲基则位于 5-C, 其 δ_{H} 为 2.14 ppm. 从氢谱和分子模型都显示 5-H 与 11-H 存在远程偶合, 进一步证明这种归属的合理性. 从 11-H 的化学位移可以认为, 半缩酮的氧桥位于 11-O 和 3-O 之间. δ_{H} 1.08, 1.15 ppm 和 δ_{C} 37.9 ppm 信号所显示的偕二甲基位于 4-C. 此外, 芳环上应有一个异丙基, 一个甲氧基, 一个羟基和一个芳氢. 在 DFNOE 谱中, 照射异丙基的次甲基质子, 甲氧基和芳氢都出现 NOE 增益, 说明芳氢和甲氧基分别与异丙基相邻. 由上述结果可知, δ_{H} 6.20 ppm 的羟基有两种可能位置, 一种可能位于 12-O, 异丙基则位于 14-C; 另一种可能位于 15-O, 异丙基则位于 13-C. 若羟基位于 15-O, 必然与 7-C 上的羰基形成氢键, 其 δ_{H} 应处于更低场^[10]. 所以, 羟基位于 12-O 较为合理. 由于 12-羟基的存在, 使 $1\beta\text{-H}$ 移向低场 (δ_{H} 3.46 ppm), 进一步证明这种推断的合理性. 同时, 芳环上孤立芳氢和甲氧基也有两种可能位置: 即 13-H, 15-OCH₃ 或 13-OCH₃, 15-H. 若孤立芳氢位于 13-C 位,

应处于羟基的邻位,其 δ_{H} 应位于高场,而不应为 7.52 ppm. 这样,可将孤立芳氢定位于 15-O, 甲氧基位于 13-O.

3 的 OD 谱在 235 nm 处有 $\Delta\epsilon=9.75$ 的正 Cotton 效应, 这是由芳酮羰基的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁引起的, 说明 7-O 的羰基是 α -取向^[11], 这样便使 6 β -H 成为 α 键, 6 α -H 为 e 键. 由 $J_{6\beta,5}=15$ Hz 和 $J_{6\alpha,5}=4$ Hz 可知, 5-H 与 6 β -H 的两面夹角近乎 180° , 5-H 为 α 键. 5 α -H 与 11 α -H 的远程偶合, 只有当半缩酮的氧桥处于 β 构型时才能发生. 另外, 只有当氧桥处于 β 构型, 1 β -H 才有可能与 12-OH 处于一个平面, 相距约 1.5 Å, 使 1 β -H 移向低场 (δ_{H} 3.46 ppm)^[12]. 故 **3** 的结构可用 **3** 式表示.

实 验

UV 用岛津 UV-300 型仪测定. IR 用 Nicolet 170SX 型仪测定. ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 ^1H - ^1H COSY 用 Bruker AM-400, Jeol SGnon-400 和 Bruker AS-100 型仪测定, 以 TMS 为内标. MS 用 Varian MAT-711 型仪测定. OD 用 J500A 型仪测定. 熔点未经校正.

提取和分离 8.5 kg 福建武夷山产的美丽红豆杉茎皮(阴干), 粉碎后用 95% 的工业乙醇回流提取三次, 合并提取液, 蒸去乙醇得醇浸膏. 加入等体积的水搅拌, 然后用二氯甲烷萃取, 除去二氯甲烷得粗提物 32.8 g. 粗提物经硅胶柱层析, 用正己烷, 二氯甲烷, 乙醚和乙酸乙酯分段洗脱. 由乙酸乙酯洗脱部分得干膏 13.8 g. 将干膏用中性氧化铝柱层析, 用环己烷-乙酸乙酯混合溶剂梯度洗脱, 每份按 100 mL 收集. 在环己烷-乙酸乙酯体积比为 100:10, 100:20, 100:25 的洗脱液中分别得化合物 **1**, **2** 和 **3** 的粗晶. 上述粗晶分别用乙醇重结晶得 **1** 21 mg(收率 0.0025%), **2** 170 mg(收率 0.02%) 和 **3** 12 mg(收率 0.0015%).

1 金黄色结晶, m.p. 223—224°C(EtOH). m/z : 338.1503(M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$, 计算值 338.1518). CD(MeOH): $\Delta\epsilon=0$. λ_{max} (EtOH): 211(log ϵ 4.43), 255(log ϵ 4.46), 384(log ϵ 4.34) nm. ν_{max} (KBr): 3420, 1677, 1644, 1622, 1598 cm^{-1} . EI m/z : 338.1503(61%), 310.1527(86), 295.1562(100), 267.1390(60). SIMS(negative) m/z : 337($[\text{M}-1]^-$), 429($[\text{M}+\text{gly}-1]^-$). SIMS(positive) m/z : 339($[\text{M}+1]^+$), 431($[\text{M}+\text{gly}+1]^+$). δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1.32(3 H, s, 19- CH_3), 1.34(3 H, s, 20- CH_3), 1.46(6 H, s, 12- CH_3 , 13- CH_3), 3.36(1 H, hepta, 18-H), 3.90(3 H, s, 21- OCH_3), 6.10(1 H, d, $J=10$ Hz, 7-H), 6.44(1 H, br, 14-OH 加 D_2O 后消失), 6.94(1 H, s, 11-H), 7.30(1 H, d, $J=10$ Hz, 6-H), 7.77(1 H, s, 4-H), 7.94(1 H, s, 17-H) ppm. δ_{C} (pyr- d_5): 187.4(s, 1-C), 120.7(s, 2-C), 145.7(s, 3-C), 133.3(d, 4-C), 129.8(s, 5-C), 147.3(d, 6-C), 123.5(d, 7-C), 200.0(s, 8-C), 50.3(s, 9-C), 151.0(s, 10-C), 131.0(d, 11-C), 26.9(q, 12-C), 26.9(q, 13-C), 146.6(s, 14-C), 147.9(s, 15-C), 136.2(s, 16-C), 119.2(d, 17-C), 27.5(d, 18-C), 23.4(q, 19-C), 23.3(q, 20-C), 61.8(q, 21-C) ppm.

2 淡黄色结晶, m.p. 138—139°C(EtOH). m/z : 352.1626(M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$, 计算值 352.1675). CD(MeOH): $\Delta\epsilon=0$. λ_{max} (EtOH): 219(log ϵ 4.1), 281(log ϵ 4.12), 355(log ϵ 3.94) nm. ν_{max} (KBr): 1675, 1640, 1626, 1610, 1576 cm^{-1} . EI m/z : 352(M^+ , 80%), 324(92), 309(100), 281(37). δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1.28(3 H, s, 19- CH_3), 1.30(3 H, s, 20- CH_3), 1.44(6 H, s, 12- CH_3 , 13- CH_3), 3.40(1 H, hepta, 18-H), 3.95(3 H, s, 21- OCH_3), 3.95

(3H, s, 22-OCH₃), 6.11(1H, d, $J=10$ Hz, 7-H), 6.94(1H, s, 11-H), 7.30(1H, d, $J=10$ Hz, 6-H), 7.85(1H, s, 4-H), 7.92(1H, s, 17-H) ppm. δ_c (pyr-*d*₅): 187.3(s, 1-C), 126.9(s, 2-C), 147.3(s, 3-C), 133.4(d, 4-C), 130.5(s, 5-C), 147.3(d, 6-C), 123.3(d, 7-C), 200.0(s, 8-C), 50.2(s, 9-C), 153.5(s, 10-C), 131.9(d, 11-C), 26.69(q, 12-C), 26.69(q, 13-C), 150.4(s, 14-C), 150.9(s, 15-C), 135.7(s, 16-C), 122.7(d, 17-C), 27.7(d, 18-C), 22.94(q, 19-C, 20-C), 60.54(q, 21-C), 61.05(q, 22-C) ppm.

1 的 O-甲基化物 向 10 mg **1** 的乙醚溶液加入过量的重氮甲烷乙醚溶液, 放置过夜. 除去乙醚, 残渣用乙醇重结晶, 得 **1** 的 O-甲基化物 8 mg, 淡黄色结晶, m.p. 138—139°C (EtOH). **1** 的 O-甲基化物与 **2** 的 IR 谱重叠, ¹H NMR, ¹³C NMR 谱一致, 混合熔点不下降.

3 淡黄色结晶, m.p. 209—210°C (EtOH). m/z : 360.1903 (M^+ , C₂₁H₂₈O₅, 计算值 360.1936). CD (MeOH: $\Delta\epsilon_{235}=9.75$, $\Delta\epsilon_{269}=6.10$, $\Delta\epsilon_{311}=-3.40$. λ_{max} (EtOH): 220 (log ϵ 4.19), 271 (log ϵ 3.88), 313 (log ϵ 3.51) nm. ν_{max} (KBr): 1322, 1174, 1053 cm⁻¹. EI m/z : 360.1913 (M^+ , 76%), 329.1757 (46), 304.1323 (50), 287.1521 (100), 258.1222 (34), 245.1181 (92). δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1.08 (3H, s, 17-CH₃), 1.15 (3H, s, 16-CH₃), 1.25 (6H, d, $J=7$ Hz, 19-CH₃, 20-CH₃), 1.48 (1H, dddd, $J_{1\alpha,1\beta}=14$, $J_{1\alpha,2\alpha}=12$, $J_{1\alpha,2\beta}=4$, $J_{1\alpha,11\beta}=3$ Hz, 1 α -H), 1.96 (1H, ddd, $J_{2\alpha,2\beta}=14$, $J_{1\alpha,2\alpha}=12$, $J_{1\beta,2\alpha}=4$ Hz, 2 α -H), 2.14 (1H, ddd, $J_{5\alpha,6\beta}=15$, $J_{5\alpha,6\alpha}=4$, $J_{5\alpha,11\alpha}=1.5$ Hz, 5 α -H), 2.28 (1H, ddd, $J_{2\beta,2\alpha}=14$, $J_{2\beta,1\beta}=12$, $J_{2\beta,1\alpha}=4$ Hz, 2 β -H), 2.56 (1H, dd, $J_{6\beta,6\alpha}=15$, $J_{6\alpha,5\alpha}=4$ Hz, 6 α -H), 2.67 (1H, dd, $J_{6\alpha,6\beta}=15$, $J_{6\beta,5\alpha}=15$ Hz, 6 β -H), 3.20 (1H, hepta, 18-H), 3.46 (1H, ddd, $J_{1\beta,1\alpha}=14$, $J_{1\beta,2\beta}=12$, $J_{1\beta,2\alpha}=4$ Hz, 1 β -H), 2.4 (1H, br., 加 D₂O 消失, 3-OH), 3.82 (3H, s, 21-CH₃), 4.18 (1H, dd, $J_{11\alpha,11\beta}=9$, $J_{11\beta,1\alpha}=3$ Hz, 11 β -H), 4.77 (1H, dd, $J_{11\alpha,11\beta}=9$, $J_{11\alpha,5\alpha}=1.5$ Hz, 11 α -H), 6.2 (1H, br., 加 D₂O 消失, 12-OH), 7.52 (1H, s, 15-H) ppm. δ_c (pyr-*d*₅): 29.9(t, 1-C), 30.8(t, 2-C), 97.3(s, 3-C), 37.9(s, 4-C), 42.7(d, 5-C), 36.3(t, 6-C), 197.7(s, 7-C), 121.2(s, 8-C), 133.3(s, 9-C), 41.3(s, 10-C), 65.1(t, 11-C), 131.0(s, 12-C), 140.6(s, 13-C), 129.9(s, 14-C), 116.0(d, 15-C), 19.2(q, 16-C), 26.9(q, 17-C), 27.1(d, 18-C), 23.5(q, 19-C, 20-C), 60.7(q, 21-C) ppm.

承北京大学化学系徐小杰副教授和潘佐华, 朱文杰两同志为测定 **1** 的晶体结构, 特此致谢.

参 考 文 献

- [1] Miller, R. W.; Powell, R. G.; Smith, C. R., *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1469.
- [2] McLaughlin, J. L.; Miller, R. W., *J. Natural Products*, **1981**, *44*, 312.
- [3] Kingston, D. G.; Hawkins, D. R.; Ovington, L., *J. Natural Products*, **1982**, *45*, 466.
- [4] Miller, R. W., *J. Natural Products*, **1980**, *43*, 425.
- [5] Hartwell, J. L., *Cancer Treatment Reports*, **1976**, *60*, 1031.
- [6] Rerdue, R. E., *J. Natural Products*, **1982**, *45*, 418.
- [7] Harsall, T. G.; Troke, J. A., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 1758.
- [8] Sohar, P., "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Vol. II, ed. by C. R. C. Inc., Florida, **1983**, p. 180.
- [9] Isobe, T.; Noda, K.; Shibata, K.; Kubota, T., *Chemistry Letters*, **1981**, 1225.
- [10] *N. M. R. Spectra*, Vol. 31—34, ed. by Sadler Research Laboratories, Inc., U. S., **1975**, 21302M.
- [11] 叶秀林编, "立体化学", 高等教育出版社, 北京, **1983**, 第 329 页.
- [12] Ypshizaki, F.; Ruedi, P.; Eugster, O. H., *Hel. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 279.

Studies on the Diterpenes from *Taxus Mairei*

I. Structures of Taxamairins A, B and C

Liang Jing-Yu Min Zhi-Da*

(Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing)

Tanaka, T. Mizuno, M. Inuma, M.

(Department of Pharmacognosy, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan)

Abstract

Three diterpenes were isolated from the bark of *Taxus mairei* Lemée et Lévl. S. Y. Hu collected in Fujian Province of China. Taxamairin A(**1**), B(**2**) and C(**3**) were proved to be new diterpenes. Thus, **1** and **2** are tricyclic-diterpenes containing a tropone ring system, while compound **3** is a tetracyclic-diterpene bearing a hemiketal moiety. These structures were elucidated on the basis of high resolution ^1H NMR, ^{13}C NMR, DFNOE and ^1H - ^1H COSY. The structure of **1** has been confirmed by X-ray diffraction analysis.