

## 粉防己碱-*N*-氧化物的化学研究

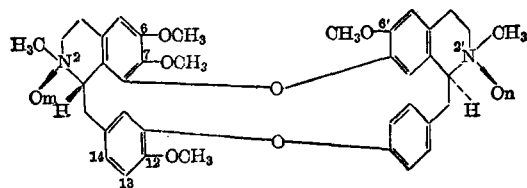
林沐彬\* 张伟 赵学文 鹿菊仙

(中国医学科学院卫生研究所, 北京)

粉防己碱(tetrandrine 以下简称 TD, 即汉防己甲素)是一种双苄基异喹啉生物碱, 具有多种药理作用。1975年我国发现它可以治疗实验性矽肺<sup>[1]</sup>, 临床实践表明, 它有使矽肺患者 X-胸片好转、症状减轻的疗效。为了寻找高效低毒的抗矽肺药物, 研究了 TD 在体内的代谢, 我们用过氧化氢氧化 TD 获得了四种 *N*-氧化物。

有关生物碱-*N*-氧化物的化学以及它们在动植物体内的重要作用已有报道<sup>[2,3]</sup>。Dahmen 等<sup>[4]</sup>从 *Cyclea barbata* Miers 中分离得到粉防己碱-2'-氧化物, 而用过氧化氢氧化 TD 得到含有上述氧化物的混合物。

TD 含两个氮原子, 按照预想, *N*-氧化形成新的不对称氮中心, 可能生成四种一氧化物和四种双氧化物的混合物。实际上, 用过氧化氢氧化 TD 分离得到两种粉防己碱-2'-氧化物异构体 **1**、**2** 及两种粉防己碱-2, 2'-双氧化物异构体 **3**、**4**, (图 1) 其中 **2** 的波谱及物理常数与 Dahmen<sup>[4]</sup> 报道的粉防己碱-2'-氧化物一致, 另外三种均未见文献报道。四种 *N*-氧化物的结构通过质谱、核磁共振谱以及它们还原产物的  $R_f$  值与 TD 一致而得到鉴定, 对于不对称氮中心上的甲基与氧的立体结构也进行了初步的推测。



- TD  $m=n=0$ ;  
**1**  $m=0$ ;  $n=1$  ( $\beta$ -氧化物);  
**2**  $m=0$ ;  $n=1$  ( $\alpha$ -氧化物);  
**3**  $m=1$  ( $\beta$ -氧化物);  $n=1$  ( $\beta$ -氧化物);  
**4**  $m=1$  ( $\beta$ -氧化物);  $n=1$  ( $\alpha$ -氧化物)

TD 与四种 *N*-氧化物的  $R_f$  值是:  $TD > 1 > 2 > 3 > 4$ , 可以通过柱层或薄层分离。质谱表明 **1**、**2** 的  $M^+$  为 638, 比 TD 大 16, 而 **3**、**4** 的  $M^+$  为 654, 比 TD 大 32。它们的裂解方式除和 TD 相同之外, 还具有脂肪族环胺-*N*-氧化物的质谱特征, 即  $M^+$  的相对丰度可以很低甚至不存在, 但存在着丰度高的几个相邻的峰  $M^+-16$ ,  $M^+-17$  甚至  $M^+-18$ ,  $M^+-19$ <sup>[5,6]</sup> 和  $M^+-32$ ,  $M^+-33$ ,  $M^+-34$ 。至于 **3**、**4** 质谱中存在  $M^+-1$ ,  $M^+-2$ ,  $M^+-3$ ,  $M^+-4$ ,  $M^+-5$  和  $M^+-6$  碎片峰, 可能因含有杂质之故。

*N*-氧化物的核磁共振谱表明,  $O \leftarrow NCH_3$  与 TD 相应的  $NCH_3$   $\delta$  值相比较移向低场。TD 中 2'- $NCH_3$  的  $\delta$  值为 2.63, **1** 中 2'- $NCH_3$  的  $\delta$  值为 3.28 (与 TD 的 2'- $NCH_3$   $\delta$  值相差 0.65), **2** 中 2'- $NCH_3$  的  $\delta$  值为 3.54 (与 TD 的 2'- $NCH_3$   $\delta$  值相差 0.91), **1** 和 **2** 的 2- $NCH_3$   $\delta$  值与 TD 相应值基本一致。**3** 中 2'- $NCH_3$  的  $\delta$  值与 **1** 中 2'- $NCH_3$  的  $\delta$  值相

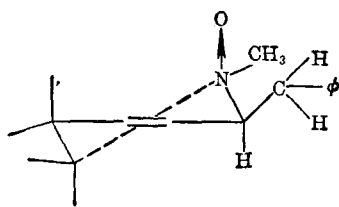
收到日期 1982 年 9 月 27 日。

\* 通讯联系人。

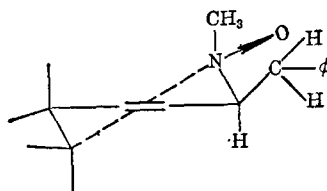
近, **2** 与 **4** 的  $\delta$  值也同样相近。TD 中 2-NCH<sub>3</sub> 的  $\delta$  值为 2.34, **3**、**4** 中 2-NCH<sub>3</sub> 的  $\delta$  值均为 3.06(与 TD 的 2-NCH<sub>3</sub>  $\delta$  值相差 0.72)。由质谱和核磁共振谱可以推知 **1** 和 **2** 为粉防己碱-2'-氧化物异构体, **3** 和 **4** 为粉防己碱-2, 2'-双氧化物异构体。

从 2'-NCH<sub>3</sub> 化学位移来看, 在 2'-N 处 **1** 和 **3** 的立体结构相同, **2** 和 **4** 的立体结构相同。这一推论与另一事实一致: 即 **1** 用过氧化氢再氧化, 产物的  $R_f$  值与 **3** 相同, **2** 用过氧化氢再氧化, 产物的  $R_f$  值与 **4** 相同。

由于 **1** 和 **3** 的 2'-NCH<sub>3</sub> 信号处于较高场, **2** 和 **4** 处于较低场, 初步推断 **1** 和 **3** 的 2'-NCH<sub>3</sub> 为假横键, 与 1'-H 成顺式, **2** 和 **4** 的 2'-NCH<sub>3</sub> 为假竖键, 与 1'-H 成反式。另外比较 TD、**1** 和 **2** 的核磁共振谱, **2** 在  $\delta$  4.52 处有一组相当于 1 个质子信号的多重峰, 与 O-甲基杏黄罂粟碱-N-氧化物 (O-methylarmepavine N-oxide) 的 1-H 信号  $\delta$  4.59 一样<sup>[7]</sup>。推测此信号为 1'-H, 而 **1** 相应的信号位于较高场, 由此推断 **2** 的 2'-N $\rightarrow$ O 为假横键, 这样对属于假竖键的 1'-H 去屏蔽作用较大, 而 **1** 的 2'-N $\rightarrow$ O 为假竖键, 从以上两个方面推断 2'-N 处的立体结构是一致的。



1, 3 2'-N 处立体结构



2, 4 2'-N 处立体结构

**1**、**3** 与 **2**、**4** 的不同点还表现在 **1**、**3** 不稳定, 特别是 **1** 在室温下就发生变化, **2**、**4** 则较稳定, 尤其是 **2**。在室温放置或加热后用薄层检查及比较各质谱中分子离子峰的相对丰度可以得出上述印象。从类似的叔胺-N-氧化物热裂方式分析<sup>[3, 8]</sup>, **1** 可能进行 Cope 反应, 生成带有烯键的羟胺 **5**, 也可能生成 2'-去甲基粉防己碱 **6** 或 TD。分离得到的 **1** 转化物的  $R_f$  值比 TD 及 **6** 的  $R_f$  值都大, 而且得到的转化物在室温下也不稳定, 部分会变回为 **1**, 可能是 Cope 环消去反应的逆反应<sup>[9]</sup>, 因此转化物不是 TD 和 **6**。 **2** 的性质相对稳定, 可能由于 2'-N $\rightarrow$ O 为假横键, 不能发生 Cope 反应。

上述 **1** 转化物结构的假定未得到证实, **1** 转化物的质谱  $M^+$  仍为 638, 裂解方式与 **1** 相似, 核磁共振谱未能得出明确的解析, 关于转化物的结构以及它与 **1** 互变的机理尚待研究。

推测 **3**、**4** 的 2-NCH<sub>3</sub> 为假竖键, 2-N $\rightarrow$ O 为假横键, 既与原来的 TD 立体结构一致, 又考虑到它的相对稳定性。

用 TD 的立体结构解释只得到四种 N-氧化物而未得到八种是合理的。根据 X-射线晶体分析<sup>[10]</sup>, TD 的 2'-NCH<sub>3</sub> 为假横键, 与 1'-H 成顺式, 孤对电子处于竖位, 空间位阻很小。2-NCH<sub>3</sub> 为假竖键, 与 1-H 成反式, 孤对电子处于横位。13-H, 14-H 以及 12-OCH<sub>3</sub> 在空间上都阻碍亲电试剂沿着 2-N 孤对电子轴的方向进攻, 即使在溶液中, 分子内这种影响反应性能的空间因素也是存在的, 因此 2'-N 处容易氧化而氧原子可以处于两种不同位置。而 2-N 处较难氧化, 且只能有一个方向受到过氧化氢的亲电进攻。

药理试验结果表明, **2** 和 TD 一样, 对大鼠实验性矽肺具有治疗作用, 但疗效稍差, 其毒性也稍低。 **2** 在大鼠体内代谢产物之一的  $R_f$  值与 TD 相同, 而 TD 在大鼠及人体内也很可能有少量代谢物转化成 **1** 和 **2**<sup>[4]</sup>。

## 实 验

熔点用 Boëtius 显微熔点测定仪测定, 温度未校正。紫外光谱用 ORD-UV-5 型仪测定, 括号内数值为  $\log \epsilon$  值。红外光谱用 Perkin Elmer-683 型仪测定, 溴化钾压片。核磁共振用 RMN-250 及 WH-90 型仪测定, 氘代氯仿为溶剂, 四甲基硅烷为内标,  $\delta$  值为 ppm。质谱用 Varian MAT 311, JMS-D300 及 Finnigan 4021 型仪测定, 括号内数值为相对丰度。柱层析用硅胶为上海五四农场产品, <180 目, 碱化, 110°C 活化 1h。薄层层析用硅胶 GF<sub>254</sub> 为青岛海洋化工厂产品, 用 0.1 M 氢氧化钠溶液铺板, 110°C 活化 1h, 展开剂用 6:2:2 的氯仿-丙酮-甲醇, 显色剂用改良碘化铋钾试剂。

### 1、2 的制备

3.00 g TD 溶于 90 mL 丙酮, 加 15 mL 30% 的过氧化氢, 50°C 反应 7h, 其氧化程度可用薄层层析追踪。冷后加二氧化锰破坏多余的过氧化氢, 过滤, 减压蒸干, 进行碱性硅胶柱层析, 用 85:15 的氯仿-甲醇洗脱, 收集各馏分, 薄层检查, 将  $R_f$  值相同的馏分合并, 分别减压蒸干, 得 **1** 1.08 g 及 **2** 1.27 g 两个主要产物。

**1** m.p. 129~131°C.  $R_f$  值 0.54. IR: 2930, 2830, 1605, 1580, 1510, 1265, 1230, 1210, 1120, 1105, 840 ( $\text{cm}^{-1}$ ).  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  值: 2.33 (3H, 2- $\text{NCH}_3$ ), 3.28 (3H, 2'- $\text{NCH}_3$ ), 3.21 (3H, 7- $\text{OCH}_3$ ), 3.40 (3H, 6'- $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (3H, 12- $\text{OCH}_3$ ), 6.00~7.46 (10H, ArH). MS EI ( $m/z$ ): 639 ( $M^+ + 1$ , 3), 636 ( $M^+ - 2$ , 30), 622 (87), 607 (33), 591 (11), 485 (8), 431 (8), 430 (8), 396 (18), 395 (64), 382 (8), 381 (33), 379 (18), 206 (9), 204 (27), 198 (100), 191 (22), 175 (51), 174 (51). CI ( $\text{CH}_4$ ) ( $m/z$ ): 679 ( $M^+ + 41$ ), 667 ( $M^+ + 29$ ), 639 ( $M^+ + 1$ ), 638 ( $M^+$ ).

**2** 用二甲基甲酰胺重结晶, 得无色粉末 0.73 g. m.p. 186.5~188°C (文献值<sup>[4]</sup> 185~190°C).  $R_f$  值 0.29. UV ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ ): 219 (4.72), 280 (4.06) nm. IR 及  $^1\text{H NMR}$  与文献<sup>[4]</sup> 报道一致. MS ( $m/z$ ): 638 ( $M^+$ , 82), 637 (69), 622 (89), 621 (100), 620 (53), 607 (42), 591 (22), 485 (16), 431 (16), 430 (21), 396 (19), 395 (67), 382 (13), 381 (39), 379 (35), 206 (24), 204 (23), 198.5 (21), 198 (62), 197.5 (20), 191 (19), 190 (28), 175.5 (12), 175 (41). (文献<sup>[4]</sup> 基峰 198)

### 3、4 的制备

3.00 g TD 溶于 90 mL 无水乙醇, 加 15 mL 30% 的过氧化氢, 50°C 反应 12h, 后处理过程与上法相似。柱层析用 80:20 的氯仿-甲醇洗脱, 得 **3**、**4** 两个主要产物。

**3** 1.48 g **3** 溶于 3.5 mL 无水乙醇, 在搅拌下滴加至 100 mL 无水乙醚中, 析出白色沉淀, 抽滤, 反复用无水乙醚洗之, 干燥, 得 1.05 g 无色粉末. m.p. 160.5~161.5°C.  $R_f$  值 0.25.  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  值: 3.06 (3H, 2- $\text{NCH}_3$ ), 3.27 (3H, 2'- $\text{NCH}_3$ ), 3.19 (3H, 7- $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (3H, 6'- $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (3H, 12- $\text{OCH}_3$ ), 5.95~7.51 (10H,

ArH). MS( $m/z$ ): 654( $M^+$ , 0.4), 652(1), 651(1), 650(3), 649(2), 648(2), 638(9), 636(32), 622(66), 607(42), 591(18), 485(4), 431(7), 430(7), 396(17), 395(63), 382(20), 381(80), 379(27), 206(9), 204(27), 198(100), 196(66), 175(56), 174(63).

**4** 1.45 g **4** 同样经无水乙醇-无水乙醚沉淀, 得 1.03 g 无色粉末. m. p. 178~181°C.  $R_f$  值 0.13.  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  值: 3.06 (3H, 2- $\text{NCH}_3$ ), 3.53 (3H, 2'- $\text{NCH}_3$ ), 3.18 (3H, 7- $\text{OCH}_3$ ), 3.44 (3H, 6'- $\text{OCH}_3$ ), 3.75 (3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (3H, 12- $\text{OCH}_3$ ), 5.98~7.40 (10H, ArH). MS ( $m/z$ ): 654( $M^+$ , 2), 653(1), 652(2), 651(2), 650(4), 649(0.4), 638(23), 637(23), 636(23), 635(14), 634(6), 622(52), 621(50), 620(33), 619(16), 607(41), 591(14), 485(2), 431(9), 430(14), 396(19), 395(66), 382(21), 381(76), 379(31), 206(8), 204(12), 198(100), 191(64), 175(47), 174(60).

### TD 氮氧化过程

#### (一) TD 氧化不同时间

称取 0.1 g TD 两份, 分别加 3 mL 无水乙醇及丙酮, 各加 0.5 mL 30% 过氧化氢, 50°C 反应, 在 3 h、10 h、17 h 后分别取出少量反应液, 加二氧化锰分解过氧化氢, 进行薄层观察, 显示氧化产物橙色斑点如图. 3 h 后, 产物以 **1**、**2** 为主, 10 h 后, TD 消失, 产物以 **3**、**4** 为主. 结果见图 1.

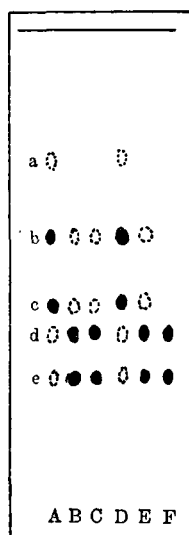


图 1 TD 氧化不同时间后的薄层层析  
(TLC of the TD oxidation product under different condition)

- A. 3h(丙酮);
- B. 10h(丙酮);
- C. 17h(丙酮);
- D. 3h(乙醇);
- E. 10h(乙醇);
- F. 17h(乙醇);
- a—TD; b—**1**; c—**2**, d—**3**; e—**4**

#### (二) **1** 的再氧化

0.03 g **1** 溶于 0.9 mL 无水乙醇, 加 0.15 mL 30% 过氧化氢, 50°C 反应 20 h 后, 反应液加二氧化锰分解过氧化氢, 薄层层析表明新斑点的  $R_f$  值与 **3** 相同.

#### (三) **2** 的再氧化

0.1 g **2** 加 3 mL 无水乙醇及 0.5 mL 30% 过氧化氢, 50°C 反应 10 h 后同上法处理. 薄层层析表明新斑点的  $R_f$  值与 **4** 相同.

#### **1**、**2**、**3**、**4** 的还原

分别称取 0.01 g **1**、**2**、**3**、**4**, 各加 1 mL 6 M 盐酸及 0.2 g 锌粉, 室温放置 15 min 后

50°C 加热 5 min, 用氨水碱化, 氯仿提取, 无水硫酸镁干燥, 薄层层析均出现  $R_f$  值与 TD 相同的新斑点。

### 2 的代谢

取以 2 灌胃(剂量 20 mg/kg·d, 给药 6 个月)治疗实验性矽肺的大鼠肝脏 77 g, 研成匀浆, 加 154 mL 25% 偏磷酸, 离心去沉淀, 调节上清液的 pH 至 8, 氯仿提取, 减压浓缩, 薄层层析表明有一个新斑点  $R_f$  值与 TD 相同。

### 1、2、3、4 的稳定性

取四根毛细管, 分别装少许 1、2、3、4, 50°C 加热 24 h。薄层层析表明 2、4 仍然呈现原来的单一斑点, 1、3 则除原斑点外, 还出现新的  $R_f$  值较大的斑点。

### 1 的转化

将 1 置于 75°C 烘箱加热 14 h, 经硅胶 GF<sub>254</sub> 碱板层离, 以 (8:2) 的氯仿-丙酮为展开剂, 取下主要转化物区带, 用丙酮洗脱, 在洗脱液中加入乙醚, 并用水洗去丙酮, 乙醚层经无水硫酸镁干燥, 减压蒸干, 得 1 转化物。m. p. 125~127°C,  $R_f$  值 0.87。不同于 TD ( $R_f$  值 0.83) 及 6 ( $R_f$  值 0.78)。MS( $m/z$ ): 638 ( $M^+$ , 2), 637(7), 636(5), 623(42), 622(31), 607(20), 592(6), 485(4), 431(8), 430(9), 396(24), 395(76), 382(11), 381(44), 379(11), 204(10), 198(100), 191(22), 175(59), 174(43)。

### 1 转化物的再转化

将 1 转化物置于 75°C 烘箱加热 2 h, 经硅胶 GF<sub>254</sub> 碱板层离, 以 (9:1) 的氯仿-甲醇为展开剂, 取  $R_f$  值相当于 1 位置的区带, 用甲醇洗脱, 减压蒸干, 产物的熔点、 $R_f$  值及核磁共振谱均与 1 相同。

本文承黄量教授审阅并提出宝贵意见, 特此致谢。

## 参 考 文 献

- [1] Yu Xiufen, Zou Changqi, Lin Mubin, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **7**, 306 (1983).
- [2] J. D. Phillipson, *Xenobiotica* **1**, 419 (1971).
- [3] J. D. Phillipson, S. S. Handa, *Lloydia* **41**, 385 (1978).
- [4] K. Dahmen, P. Pachaly, F. Zymalkowski, *Arch. Pharm.* **310**, 95 (1977).
- [5] J. K. Faulkner, K. J. A. Smith, *J. Pharm. Pharmac.* **26**, 473 (1974).
- [6] В. Г. Заикин, З. С. Зиявидинова, Н. С. Вульфсон, *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1734(1974). *C. A.* **82**, 16980 (1975).
- [7] M. Niéto, T. Sévenet, M. Lebœuf, A. Cavé, *Planta Medica* **30**, 48 (1976).
- [8] J. D. Phillipson, S. S. Handa, *Phytochemistry* **14**, 999 (1975).
- [9] R. G. Laughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3295 (1973).
- [10] C. J. Gilmore, R. F. Bryan, S. M. Kupchan, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1947 (1976).
- [11] 林沐彬、张伟、赵学文、鹿菊仙、王梅、陈兰贵, *药学报* **17**, 728 (1982).

## CHEMICAL STUDIES ON TETRANDRINE-*N*-OXIDES

LIN MU-BIN\* ZHANG WEI ZHAO XUE-WEN LU JU-XIAN

*(Institute of Health, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing)*

### ABSTRACT

Four tetrandrine-*N*-oxides were synthesized from tetrandrine (TD) by oxidation with hydrogen peroxide. They are two pairs of epimers of 2'-oxide (**1**, **2**) and 2, 2'-dioxide (**3**, **4**). Only one of the 2'-oxides has identical physical constants and spectral data with that reported by Dahmen, while the rest are new compounds. Their structures were postulated on the basis of spectral data (MS, NMR) and supported by their relative chemical stabilities.