

钩吻素-子的酸诱导重排水合反应 ——水合钩吻醇及新-双氢钩吻素-子

刘铸晋* 王绮文 范肇昌

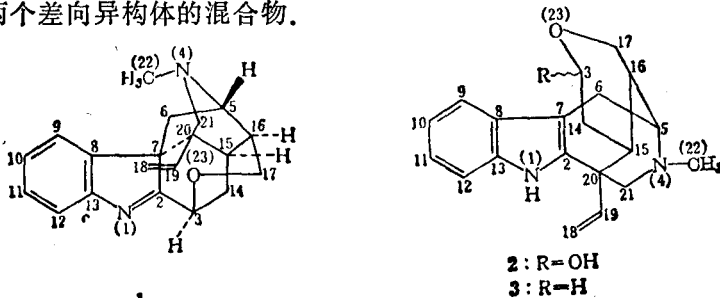
(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

王其颢 裴雅群

(中国科学院环境化学研究所, 北京)

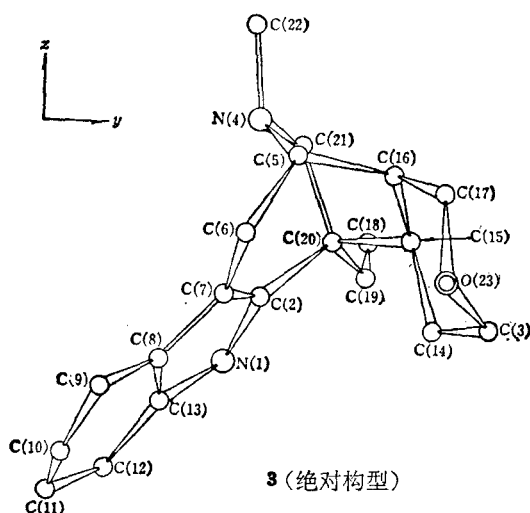
国产钩吻 (*Gelsemium elegans* Benth.) 的盐酸浸提液, 经长期放置后, 分离出水合钩吻醇, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, 324.1814(M^+). 通过谱学分析推定其结构为 **2**, 并认为这是钩吻素-子经长期酸诱导通过连续两次 Wagner-Meerwein 重排而发生的过程极慢的水合反应, 如图 2 所示. 水合钩吻醇在盐酸中经硼烷-三乙胺复合物还原得新-双氢钩吻素-子, 其结构经谱学分析推定为 **3**, 并经晶体 X 衍射证实, 这也是对结构 **2** 的支持. 本文还讨论了上述这些反应的可能机理.

当毒性国产药用植物钩吻 (*Gelsemium elegans* Benth.) 的盐酸浸提液在带塞的三角烧瓶中于室温下在普通照明的实验室内存储十多年后, 分离出的主要生物碱是一个醇类, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, 而不是正常分离到的主要生物碱钩吻素-子, $C_{20}H_{22}N_2O$. 这显然是已经通过某种方式发生了一次水合过程. 这个新的醇命名为水合钩吻醇 (Hydrakouminol). 虽然此醇仍具有钩吻素-子 (**1**) 原有的醚键和乙烯基特征吸收^[1,2], 但其紫外光谱却显示了咪唑体系的发色团, 其红外光谱也提示了 N—H 和 O—H 基团的存在. 水合钩吻醇的溶解度也有别于 **1**, 它难溶于苯和丙酮, 略溶于氯仿, 可溶于甲醇和二氧六环. 在甲醇中反复重结晶后其熔点为 177.5~179.5°C, 但其甲醇溶液似乎很不稳定, 在薄层色谱上总是呈现以一个斑点为主的四个斑点, 看来是几个异构体的平衡混合物. 因此在室温下它的氘代甲醇溶液在 1H 和 ^{13}C NMR 实验中也不能提供恒定的、有用的图谱. 不过当水合钩吻醇在冷甲醇中结晶 (~-10°C) 并在冷氘代甲醇中 (~-10°C) 进行 1H 及 ^{13}C NMR 实验时, 则可以得到比较恒定的、有用的图谱. 将这些图谱和 **1** 的核磁图谱进行比较 (见表 1 和表 2), 再配合紫外、红外光谱以及溶解度特征来考虑, 我们建议用半缩醛式 **2** 来表示水合钩吻醇的结构, 但其中 3-C 上的 OH 的立体化学尚未测定, 也可能是两个差向异构体的混合物.



1984年9月24日收到. 修改稿于1985年7月21日收到.

水合钩吻醇用硼烷-三乙胺复合物在盐酸溶液中处理, 未曾得到预期的双氢吡啶衍生物而是将羟基还原消除, 得到新-双氢钩吻素-子(*neo*-dihydrokoumine), 其紫外(吡啶体系)、红外(无 OH 吸收)以及 ^1H 和 ^{13}C NMR 数据(参见表 2)均与我们提出的结构 **3** 相符合。此结构, 连同其绝对构型均已由晶体 X 衍射给以证实。由于水合钩吻醇是一种不稳定的半缩醛结构, 且不易获得单晶, 故尚未进行晶体 X 衍射, 但从 **3** 的结构倒推回去, 它在低温下应主要具有 **2** 的结构。



与水合钩吻醇相反, 新-双氢钩吻素-子由于在 3-O 上不具有羟基而在溶解度方面起了显著的变化。它可溶于氯仿及丙酮, 并易纯化而得到熔点恒定的结晶, m. p. 225~227°C, 其甲醇溶液也很稳定, 在薄层色谱上仅显示一个斑点。这也说明了水合钩吻醇确是几个异构体的平衡混合物(其中以结构 **2** 为主), 经硼烷还原后可以生成同一个单一的化合物 **3**。

导致结构式 **2** 和 **3** 的谱学证据如下:

(1) **2** 和 **3** 的紫外光谱上都出现了吡啶发色团; **2** 的红外光谱上显示了 NH 和 OH 的吸收而 **3** 的红外光谱上只出现了 NH 的吸收。

(2) **2**, **3** 的 ^{13}C NMR 中 2-C, 3-C 和 7-C 的 δ 值与 **1** 相比都有了明显的变化(参见表 1), 这就说明 2-C 和 7-C 之间形成了双键, 3-C 上有了 OH 取代。这些都与紫外、红外的结论相符, 同时也意味着 **1** 中的 C(2)=N(1) 双键变成了 C(2)-N(1) 单键, 原来的 C(2)-C(3) 键已从 3-C 上断裂。

(3) **2**, **3** 的 ^1H NMR 中 $J_{\text{H}(3)-\text{H}(15)} = 0$, 意味着 **1** 中 3-H 和 15-H 之间原来的典型的 W 型平面结构已不复存在于 **2**, **3** 中。

(4) 已知凡笼状骨架与 **1** 相同的几个衍生物, 其 ^1H NMR 中的 $J_{\text{H}(17a)-\text{H}(16)}$ 都等于零, $J_{\text{H}(17b)-\text{H}(16)}$ 都小于 4.5 Hz^[3], 而在 **2** 和 **3** 中 $J_{\text{H}(17a)-\text{H}(16)}$ 都大于 6 Hz, $J_{\text{H}(17b)-\text{H}(16)}$ 都大于 5 Hz, 说明 **1** 与 **2**, **3** 中 16-H 和 17-H 之间的二面角有显著差异; 比较 **1** 与 **2** 的 $J_{\text{H}(14a)-\text{H}(8)}$ 及 $J_{\text{H}(14a)-\text{H}(15)}$, 也可以看到 **1** 与 **2** 中 3-H 和 14-H 以及 14-H 和 15-H 之间的二面角有明显差异。

(5) **2** 和 **3** 中 18-H 和 19-H 的 δ 值明显地移向低场, 而且与 **1** 相比吸收峰较为清晰地分开(参见表 2), 提示 **2**, **3** 中 20-C 上的乙烯基不再受芳环平面的严重屏蔽, 这也意味着 20-C 与芳环的键合已经断裂。

表 1 1, 2 和 3 的 ^{13}C NMR 吸收特征

	1	2 (-10°C)	3
	δ_{O} (ppm)	δ_{O} (ppm)	δ_{O} (ppm)
2-C	185.7 (s)	136.9 (s)	134.7 (s)
3-C	71.0 (d)	94.8 (d)	66.2 (t)
7-C	58.0 (s)	107.8 (s)	108.2 (s)

表 2 1, 2 和 3 的 ^1H NMR 吸收特征

	δ_{H} (ppm)			$J_{\text{H-H}}$ (Hz)		
	1	2	3	1	2	3
18a	4.6~4.9 (m)	5.361 (d)	5.439 (d)		J_{19-18a} 17.6	J_{19-18a} 11.7
18b		5.483 (d)	5.392 (d)		J_{19-18b} 11.3	J_{19-18b} 17.9
19		6.170 (d-d)	6.181 (d-d)			
17a	3.615 (d)	3.626 (d-d)		J_{17a-16} 0.0 J_{17b-16} 4.4	J_{17a-16} 6.4 J_{17b-16} 8.4	J_{17a-16} 6.0 J_{17b-16} 5.1
14a	1.878 (d-d)	~1.2 (d-t)	~1.42 (m)	J_{14a-3} 2.4	J_{14a-3} 9.6	
14b	2.610 (d-t)	1.779 (d-t)		J_{14a-15} 2.4	J_{14a-15} 9.7	
6a	2.786 (m)	~3 (m)	3.239 (d-d)			
6b			2.957 (d-d)			
3	5.016 (d-d-d)	5.148 (d-d)	3.76 (m)	J_{3-15} 1.0	J_{3-15} 0.0	J_{3-15} 0.0
NH		7.75 (b, s)	7.769 (b, s)			

(6) **2** 中的 $\delta_{\alpha(3)}$ 在 94.8(d), 属于典型的 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ 结构, 而 **3** 的 $\delta_{\alpha(3)}$ 为 66.2(t), 属于 OCH_2 型。

综上所述, **1** 转化为 **2**, **3** 后, 由于 $\text{C}(2)-\text{C}(3)$ 键和 $\text{C}(7)-\text{C}(20)$ 键的断裂, 分子原来的笼状结构起了变化, 从非常僵硬而变得比较柔顺了。

现在, 需要判断究竟是 $\text{C}(7)-\text{C}(20)$ 键断裂形成 $\text{C}(2)-\text{C}(20)$ 键呢, 还是 $\text{C}(7)-\text{C}(6)$ 键断裂而形成 $\text{C}(2)-\text{C}(6)$ 键? 虽然这两种可能性都是存在的, 但从上述谱学证据第 5 项, 可以初步认为 $\text{C}(7)-\text{C}(20)$ 断裂的可能性较大, 因为 20-O 上的乙烯基已经通过脂环的翻转而避开了芳环的屏蔽, 这就要求 $\text{C}(7)-\text{C}(20)$ 键必须断裂。其次, 只有 $\text{C}(7)-\text{C}(20)$ 键在 20-O 上断裂才能导致一个比较稳定的烯丙基型非经典阳离子 (参见图 2), 其他方式的键断裂, 如 $\text{C}(7)-\text{C}(6)$ 键在 6-C 或 7-C 上断裂, 乃至 $\text{C}(7)-\text{C}(20)$ 键在 7-C 上断裂, 都不可能导致这种类型的稳定阳离子中间体。因此, 我们认为, 形成 $\text{C}(2)-\text{C}(20)$ 键的可能性较大, 从而建议用 **2** 来代表水合钩吻醇和用 **3** 来代表新-双氢钩吻素-子。现在, 后者的晶体 X 衍射结果已证实了 **3** 的结构和绝对构型, 从而通过倒推逻辑证实了 **2** 的结构。

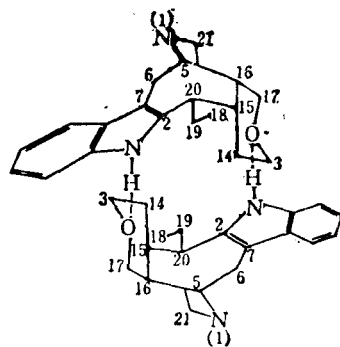


图 1

从式 **3** 可以看到, 新-双氢钩吻素-子的吡啶环平面大体上与脂环部分的六氢吡啶环和四氢吡喃环垂直。**3** 的晶体 X 衍射数据还指出^[4], 每个晶胞内有 4 个 **3** 的分子, 通过分子间的 N—H…O 氢键俩俩成对。这就不难解释为什么新-双氢钩吻素-子的熔点比之双氢钩吻素-子约高出 60°C 之多, 比之异双氢钩吻素-子则高出 70°C 之多^[5](参见图 1)。

1 在酸的长期作用下重排水合为 **2** 的可能机理已如前述, 现再简要归纳于图 2 中:

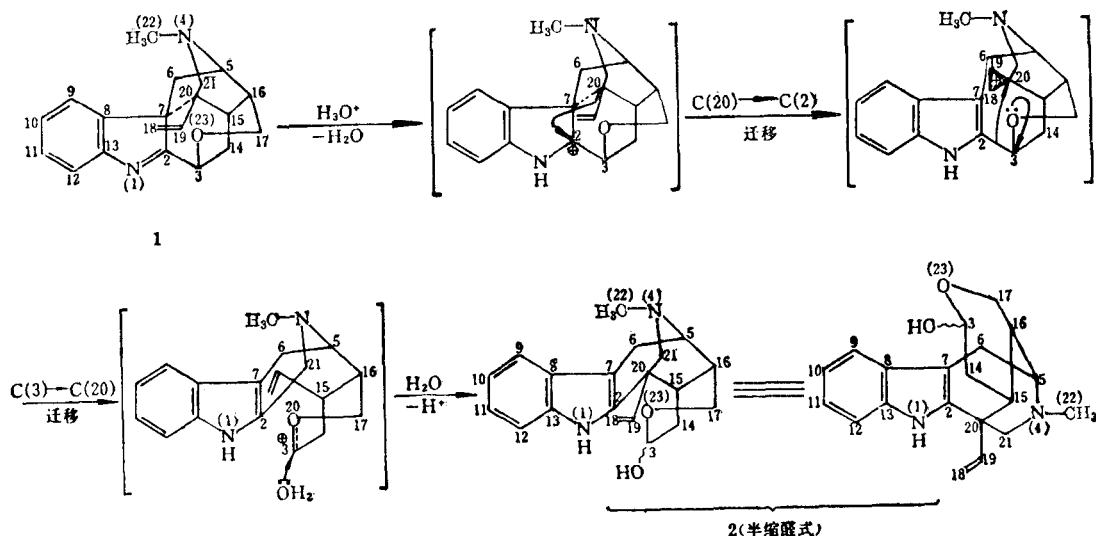


图 2

已知在 δ -羟基醛通过分子内环化形成 6 员环状半缩醛的平衡过程中, 半缩醛式总是占很大优势, 醛式的贡献一般可以忽略^[6]。故水合钩吻醇的平衡混合物中, 半缩醛式 **2** 应占绝对优势(室温下约为 80%, 在 -10°C 低温下约占 90%), 从而其红外及核磁谱中未曾发现羰基的存在。但如图 3 所示, 通过硼烷还原, 半缩醛式与醛式的平衡将逐步移向后者, 而最终 **2** 全部被还原为 **3**。至于水合钩吻醇在甲醇溶液中异构平衡的细节, 则有待进一步加以探讨。

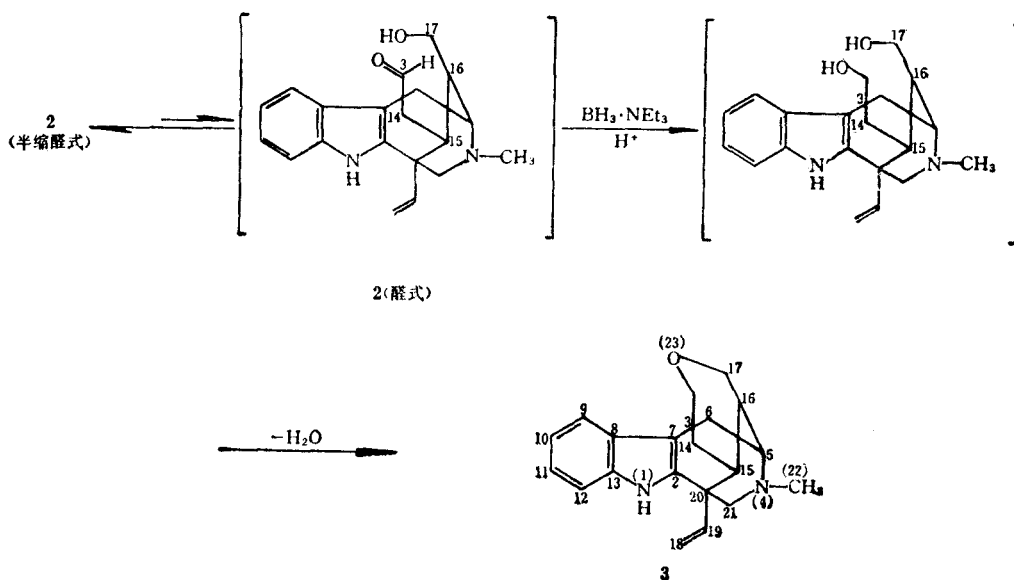


图 3

实 验

本实验中报告的熔点除特别注明者外均用 Kofler 微量熔点仪测定。紫外吸收光谱用 Beckmann DK-1 型分光光度计和岛津 V190 型双光束分光光度计测定。红外吸收光谱用 Zeiss UR-10 型红外分光光度计和 Perkin-Elmer 177 型红外分光光度计测定。核磁共振谱用 Perkin-Elmer R-32(90MHz)型和 Varian XL-200 型核磁共振仪测定。质谱用 MAT-112 型、JMSD-300 型质谱仪和 MAT-711 型高分辨质谱仪测定。

水合钩吻醇(2) 放置十余年之久的钩吻根粉的 3% 盐酸提取液(pH0.6), 经过滤后, 以氯仿萃取数次以除去非碱性杂质, 盐酸液用碳酸钠碱化, 反复以乙醚萃取多次。乙醚液以无水硫酸钠干燥过夜后, 过滤并浓缩至干, 再经减压干燥。以丙酮洗涤二次。残留固体在甲醇中重结晶二次后, 得淡黄色棱柱状结晶, m. p. 178~195°C。将此结晶(从 10L 的盐酸提取液中约可得此结晶 6.5g)3g 以适量氯仿回流数次, 氯仿液经适当浓缩后, 放置并滤除少量析出的结晶。将滤液浓缩至干, 残留固体在甲醇中重结晶, 得量 2.2g, 再在甲醇中重结晶二次, m. p. 177.5~179.5°C。

2 为无色粒状或棱柱状结晶, 呈聚积状态。经 TLC 检查*, 看到四个斑点, 将 R_f 值最小、面积最大的斑点从硅胶板上刮下, 用甲醇洗脱, 减压浓缩后, 以同样条件展开, 又出现同样的四个斑点。同样, 将 R_f 值较大的三个斑点刮下, 进行同样的 TLC, 仍出现同样的四个斑点。TLC 条件: 板材料为硅胶; 溶剂为甲醇或二氧六环; 展开剂为(8:1.5:0.5)乙酸乙酯或苯:乙醇:二乙胺; 斑点显色用 UV 或碘蒸汽熏。

$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (计算值: C, 72.07; H, 7.51; N, 8.41。实测值: C, 71.98, 72.07; H, 7.64, 7.67; N, 8.51, 8.43)。 λ_{max} (EtOH): 228 (log ϵ 4.55), 283 (log ϵ 3.91), 293 (log ϵ 3.89, 肩) nm; λ_{min} (EtOH): 250 (log ϵ 3.38) nm。此吸收与吲哚体系吸收一致。 ν_{max} : 3350, 3470 (br, NH, OH), 1005, 1020, 1030, 1050 (br, s, C—OH), 1090 (C—O—C), 1640, 920, 970 (CH=CH₂) cm⁻¹。¹H NMR 见表 2; ¹³C NMR 见表 1 (2 的 ¹H 及 ¹³C NMR 在 -10°C 测定, 其它样品在室温下测定)。高分辨 m/z : 324.1814 (M^+); m/z : 324 (M^+ , 100%), 306 ($M^+ - H_2O$, 32.8), 281 (33.4), 224 (32.6), 207 (52.9), 206 (74.8), 194 (37.8), 181 (42.5), 180 (38.7), 167 (31.6)。

溶解度: 难溶于苯, 丙酮, 微溶于热氯仿, 可溶于甲醇及二氧六环中。

新-双氢钩吻素-子(3) 将 0.324g (1mmol) 2 溶于 4mL 二氧六环中, 再加入 0.460g (4mmol) (C₂H₅)₃N·BH₃, 在电磁搅拌下加入 0.35mL 10.5mol·L⁻¹ 盐酸溶液, 加热回流 40min。冷却至室温, 再加入 0.8mL 6mol·L⁻¹ 盐酸溶液, 回流 20min, 以薄膜蒸发器将其蒸干后加入 20mL 水。此溶液先以适量氯仿萃取三次。水层分出, 以氢氧化钠碱化, 再以适量氯仿萃取四次, 合并氯仿萃取液。以无水碳酸钾干燥过夜, 过滤, 氯仿萃取液蒸干, 残留物在乙醇中结晶, 得 174mg 无色棱柱状结晶 3, 产率 56.5%。再在乙醇或乙醇-乙醚中重结晶后, m. p: 225~227°C。第一次母液浓缩后尚可得少量产物。 λ_{max} (EtOH): 223, 280, 288 (sh.) nm; λ_{max} (EtOH): 245nm。此吸收与吲哚体系一致。 ν_{max} : 3340 (br, NH), 3060 (w, 苯环 C—H), 1635 (苯环 C=C), 1100 (C—O—C) cm⁻¹。¹H NMR 见表 2; ¹³C NMR 见表 1。高分辨 m/z :

* TLC 检查由中国科学院上海有机化学研究所俞黔生同志代做。

308.1887(M^+ , $C_{20}H_{24}N_2O$); m/z : 308(M^+ , 100%), 265(34.86), 220(51.43), 208(47.39), 207(60.04), 206(62.59), 194(38.18), 181(45.90), 180(54.75), 167(50.24). 薄层色谱: 一个斑点. 条件同上.

溶解度: 易溶于氯仿、丙酮、甲醇和乙醇中.

参 考 文 献

- [1] (a) Liu, Z. -J.; Wang, Q. -W.; Wang, Q. -H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4634; (b) Liu, Z. -J.; Wang, Q. -W.; Wang, Q. -H. "Chemistry of Natural Products—The Proceedings of Sino-American Symposium on Chemistry of Natural Products", Science Press, Beijing, Gordon and Breach, New York, **1982**, p. 171~176.
- [2] Khuong-Huu, F.; Chiaroni, A.; Riche, C., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 733.
- [3] Reference 1a, Supplementary material.
- [4] 范肇昌, 王其灏, 刘铸晋, 待发表.
- [5] 刘铸晋, 陆仁荣, 朱子清, 王其灏, *化学学报*, **1961**, *27*, 47~58.
- [6] Pine, S. H.; Hendrickson, J. B.; Cram, D. J.; Hammond, G. S., "Organic Chemistry", 4th Edn, McGraw-Hill, New York, **1980**, p. 205, 250.

Acid-Induced Rearrangement-Hydration of Koumine—Hydrakouminol and *neo*-Dihydrokoumine

Liu Zhu-Jin* Wang Qi-Wen Fan Zhao-Chang

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

Wang Qi-Hao Pei Ya-Qiong

(Institute of Environmental Chemistry, Academia Sinica, Beijing)

Abstract

From a long-stored hydrochloric acid extract of the Chinese toxic medicinal plant Kou-Wen (*Gelsemium elegans* Benth.), hydrakouminol, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, $M^+ = 324.1814$, has been isolated. It has been assigned a structure **2** according to spectroscopic analyses, and considered to result from an extremely slow process of proton-induced hydration of koumine **1** via two consecutive Wagner-Meerwein rearrangements as shown in scheme 2. The proposed structure **2** has been supported by its reduction with borane triethyl amine complex in hydrochloric acid into *neo*-dihydrokoumine **3**, the structure of which has been determined by 1H and ^{13}C NMR analyses, and confirmed by X-ray crystallography. A probable mechanism for the formation of **2** and **3** has been discussed.