

山莨菪碱的全合成研究

谢晶曦 刘春雪 贾效先 周瑾

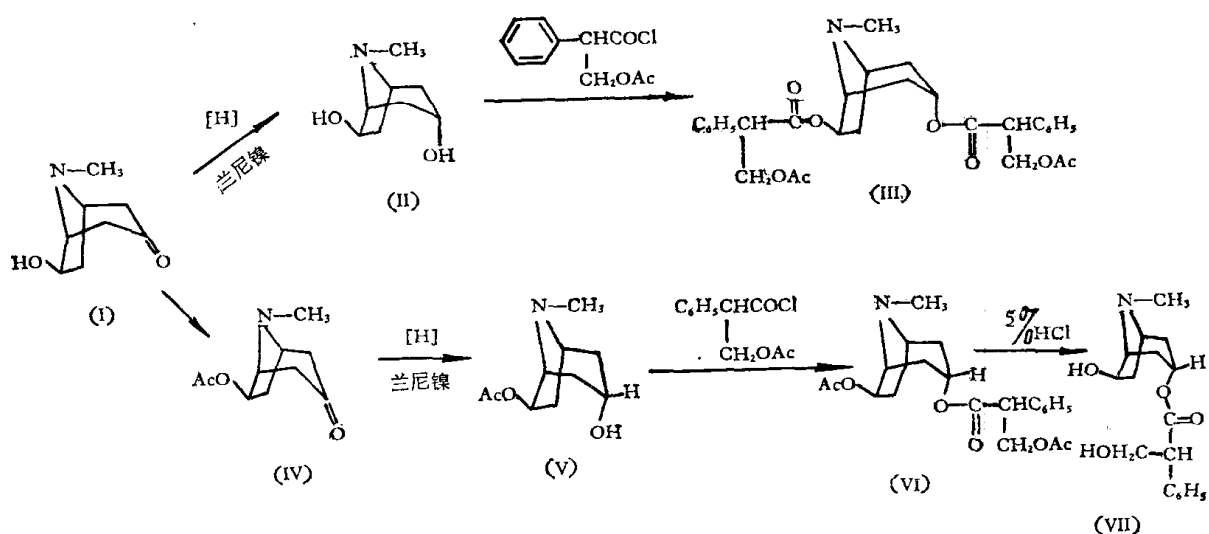
(中国医学科学院药物研究所)

山莨菪碱 (Anisodamine) 是从唐古特山莨菪植物 [Anisodus tanguticus (Maxim.) Pascher] 地上部分提取分离出来的一个莨菪类生物碱, 为 6 (S) 羟基莨菪碱 (VII)。其氢溴酸盐在无水乙醇中结晶, 可得二种晶形: 针状晶体的熔点 162—163°C; 板状晶体的熔点 174—176°C。[α]_D¹⁸—10.4 (c, 2.24, H₂O)^[1]。

由于这类生物碱分子中的托品酰氧基处于 3 位直立键, 6 位羟基是游离的, 因此合成该类生物碱具有一定的难度。曾有将东莨菪碱氢化^[2]和 3, 6-双托品酯部分水解^[3]获得 6-羟基莨菪碱的报道。Fodor 在合成 Valeroidine^[4] 时曾用异氰酸苯酯将 6 位羟基保护获得成功。但最后需要高真空热分解脱去保护基, 不利于工业大量生产。

我们以味喃为原料, 通过 α -羟基丁二醛、

丙酮二羧酸和甲胺盐酸盐缩合成 6-羟基托品酮-3 (I)。曾将酮基经接触氢化而得 3, 6-双羟基托品胺 (II), 然后与由苯乙酸、溴代异丙烷格氏试剂和甲醛合成的乙酰托品酰氯进行酯化而得 3, 6-双托品酯 (III), 再进行部分水解未获成功。考虑到 6 位酯基虽较 3 位酯基容易水解, 但还没有取得明显的优势。我们改用位阻比托品酰基小的乙酰基将化合物 I 中的 6 位羟基先保护起来, 合成 6-乙酰氧基托品酮-3 (IV), 再将 3 位酮基用接触氢化法还原成羟基 (V), 而后酯化, 那样在酯化物 (VI) 中的二个酯基不仅在立体上有所不同, 而且酰基的性质也不相同, 在水解过程中就能使 6 位酯基处于优先的地位, 从而获得较高的收率, 使该生物碱能用全合成的方法大量生产。



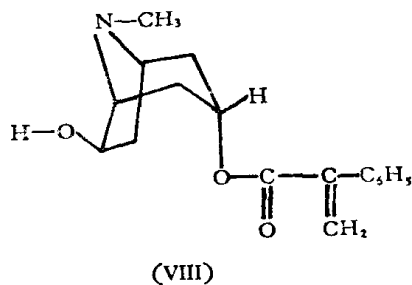
6-乙酰氧基托品酮-3 (IV) 是收集外温 140—164°C/0.6 毫米的馏分, 熔点 47—51°C。

本文 1973 年 7 月 30 日收到。

若化合物 I 用乙酰氯酰化, 则得化合物 IV 的盐酸盐, 经甲醇重结晶后, 熔点 185—189°C (分解)。IV 催化加氢成 6-乙酰氧基托品醇 (V), 为无色稠油, 苦味酸盐的熔点 170—174°C。将化合物 V 与乙酰托品酰氯 (沸点 108—112°C/1.2—1.7 毫米) 酯化之。莨菪类生物碱的酯化条件一般用高温熔融法为多。我们曾用此法大量生产, 发现反应不容易控制, 反应过程中形成很多难于水解的黑色油状物。以后改在不含醇的氯仿中酯化, 反应进行十分平稳, 所得酯 (VI) 采用氢氧化钠-丙酮水解^[3] 或室温放置水解, 结果均不满意。国外报导, 莨菪类生物碱若用 10% 以上的矿酸水解, 则 3 位酯基亦遭水解^[2,5]。我们分析, 矛盾的主要方面可能是水解时间。为此试用 5% 盐酸水溶液加热快速水解, 用薄层层析控制时间, 一般在半小时内就停止反应, 所得山莨菪碱 (VII) 产率 30%。扩大生产时收率可达 56%。产品重结晶多次, 熔点 123—128°C。薄层层析距、生物碱显色 (山莨菪碱与碘化铋钾试剂产生特殊的兰紫色)、紫外光谱及红外光谱等均与天然的山莨菪碱一致。元素分析 %: $C_{17}H_{23}NO_4$, C 66.6, 66.9; H 7.5, 7.6; N 4.6, 4.8 (计算值 C 66.9; H 7.6; N 4.6)。3, 5 二硝基水杨酸盐, $C_{24}H_{27}N_3O_{11}$, 熔点 166—169°C, N 8.0, 7.8 (计算值 N 7.9)。苦酮酸盐, $C_{27}H_{31}N_5O_9$, 熔点 203—211°C, N 12.4, 12.4 (计算值 N 12.3)。

粗产品中容易混有杂质。该杂质丙酮中溶解度较小, 加入少许甲醇热溶纯制后, 熔点 128—132°C。根据元素分析, 分子式应为 $C_{17}H_{21}NO_3$ 。薄层层析显示其极性较山莨菪碱为小。不给 Vitali 反应。紫外吸收光谱: 245 毫微米处克分子消光系数 3.33。为苯环

与双键共轭体系。高锰酸钾、溴等双键定性反应呈阳性。常压催化加氢吸收-分子氢。水解可得阿托酸。因此该杂质的化学结构应如 VIII 式所示, 为阿托酸-6- β -羟基托品酯。它的急性毒性与山莨菪碱 (VII) 近似, 但无扩瞳作用。



山莨菪碱的外周对抗乙酰胆碱和解除平滑肌痉挛方面的作用强度与阿托品近似。中枢兴奋作用较阿托品弱。对抑制唾液分泌和扩瞳作用也比阿托品弱。就其毒性言也较阿托品低^[1]。合成的山莨菪碱为消旋体, 在扩瞳和抑制唾液分泌等方面较天然品略强。在治疗暴发型流行性脑脊髓膜炎、中毒型痢疾等一类急性微循环障碍性疾病上, 临床试用结果, 疗效与天然的山莨菪碱相同。唯在治疗美尼尔氏综合症及突发性耳聋等疾病上剂量稍大^[6]。

参 考 资 料

- [1] 方起程、吴正贵等, 山莨菪碱的研究, 待发表。
- [2] Fodor, G. etc., *Arch. der pharm.*, **295** (1962), 91—95.
- [3] Fodor, G. etc., *Brit. patent*, 1958, 824, 623.
- [4] Vincze, I. and Fodor, G., *J. chem. soc.*, 1957, 1349.
- [5] Fodor, G. and Kovács, Ö., *J. chem. soc.*, 1953, 2343.
- [6] 北京友谊医院儿科等, 中华医学杂志, 1973, 5, 259.