

# 新枞酸与 2-氨基-6-甲基-吡啶的共晶识别

浙江工业大学化工学院制药工程系(杭州 310014) 金志敏\*  
 中华人民共和国浙江出入境检验检疫局 尚四华

**摘要** 首次报道了新枞酸与 2-氨基-6-甲基-吡啶的共晶分子识别现象。将马尾松脂松香与 2-氨基-6-甲基-吡啶溶于乙醚溶剂, 2-氨基-6-甲基-吡啶与新枞酸形成摩尔比为 1 : 1 的共晶。在酸解该共晶过程中, 伴随着新枞酸异构化为枞酸的反应。根据理化性质和光谱分析(UV、IR、ESI-MS、<sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR) 对该共晶及其酸解产物作了确认, 用 X 射线衍射的方法进一步确认了共晶的组成与结构。

**关键词** 新枞酸 枞酸 脂松香 共晶 分离

马尾松 *Pinus massoniana* Lamb. 脂松香, 主要由树脂酸及其少量的树脂酸类似物组成, 具有祛风、燥湿、排脓、拔毒、生肌、止痛等功用<sup>[1]</sup>。树脂酸是廉价的手性源, 有报道化合物 与 已经用作药物及香料的手性合成子<sup>[2,3]</sup>。另有报道化合物 与 都具有抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>。树脂酸包括枞酸( ), 新枞酸( ), 长叶松( ), 脱氢枞酸( ), 四氢枞酸( ), 海松酸( ), 左旋海松酸( ), 异海松酸( ), 8, 14-二氢枞酸( ), 8, 9-二氢枞酸( ), 7, 8-二氢枞酸( )。树脂酸的化学结构(图 1) 都很相似, 其中化合物 、 、 、 互为异构, 化合物 、 、 、 、 互为异构, 难以从松香中分离单一的树脂酸纯品。近来在研究 2-氨基-6-甲基-吡啶(APMD) 与羧酸的分子组装过程中, 在 AMPD 与松香的乙醚混合液中分离出共晶 AMPD- 。共晶 AMPD- 在酸析过程中发生化合物 异构化为化合物 的反应, 用盐酸酸析共晶 AMPD- 得到异构化产物纯品化合物 。上述分离方法虽然独特, 但操作简单, 具备应用前景。

2-氨基-6-甲基-吡啶与羧酸的复合物(1 : 1) 的理论<sup>[6]</sup>与光谱学研究<sup>[7]</sup>的结果表明了, 通过氢键, 羧基质子与吡啶环内的氮原子相连, 同时羰基与氨基的氮原子键合。共晶 AMPD- 的 X 射线衍射研究的结果确认这种结构。

## 1 仪器与试剂

Yanaco MP-500 熔点仪; Eger 200 元素分析仪; EsquireLC-00075 电喷雾质谱仪; Union PM-101 旋光度仪; Beckman DU-50 紫外吸收光谱仪; Shimadzu IR-470 红外光谱仪; Bruker Avance DMX500 (Mhz) 核磁共振仪。

市售的 AMPD 在使用前经精馏处理。马尾松脂

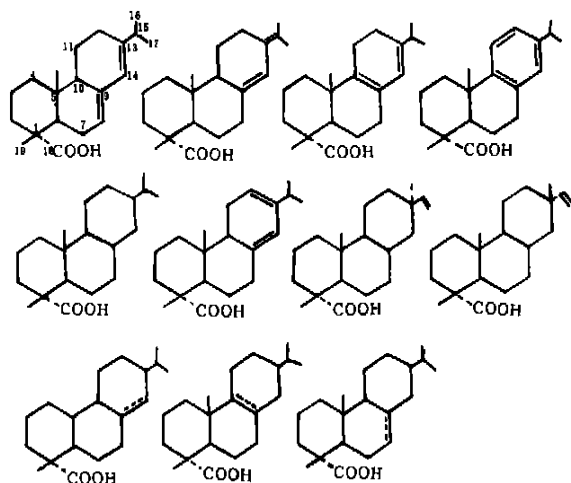


图 1 树脂酸的结构

松香产自广东省, 其组成(%, HPLC)为: 45.1, 15.3, 22.8, 4.6, 9.3, 2.0, 未知成分 0.7。

## 2 AMPD- 共晶的形成、共晶酸析解离及化合物的异构化

将 AMPD(5.00 g) 与脂松香(8.00 g) 溶于乙醚(30 mL) 溶剂中, 20 °C 下静置 10 d, 析出淡黄色的共晶复合物。用乙醚将共晶复合物重结晶, 过滤, 用少量乙醇洗涤, 室温下风干, 得 1.14 g 淡黄色结晶。分别用 2-氨基-3-甲基-吡啶, 2-氨基-4-甲基-吡啶, 2-氨基-5-甲基-吡啶代替 AMPD, 通过类似过程, 任何一例都得不到共晶复合物。

共晶(1.14 g) 与 10 mL 盐酸(3 mol/L) 一并回流 30 min, 产生不溶物, 经抽滤, 洗涤, 室温下风干, 得到 (0.76 g, 基于马尾松脂松香的收率为 9.5%)。用饱和的硼酸溶液(50 mL) 代替盐酸, 通过相似的过程, 60 min 后得到产物 。

## 3 鉴定

\* Address: Jin Zhimin, Zhejiang University of Technology, Hangzhou  
 金志敏 2000 年毕业于浙江大学, 获博士学位, 现从事天然药物的研究与开发。

共晶为 AMPD- : mp 145 ~ 147 。元素分析 C 76.00%, N 6.84%, H 9.32%, 理论值 C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>, C 76.06%, N 6.82%, H 9.33%。ESI-MS(CH<sub>3</sub>OH) m/z: 301.4(M-1), 109.4(M+1)。IR<sub>max</sub>(KBr, cm<sup>-1</sup>): 3 400(ν<sub>as</sub>NH), 3 330(ν<sub>as</sub>NH), 3 200, 2 940, (ν<sub>as</sub>-CH<sub>3</sub>), 2 910(ν<sub>as</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2 860(ν<sub>s</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-, > CH-), 2 800, 1 640(s, νC=O), 1 610, 1 358(δ<sub>s</sub>-CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 158.56(C-6), 154.60(C-2), 139.72(C-4), 112.99(C-3), 107.82(C-5), 22.94(C-7), 其中 C-2 与 C-6 的归属有可能颠倒; 185.57(C-18), 140.42, 128.97, 123.92, 122.51, 52.12, 49.53, 48.06, 39.29, 38.35, 37.86, 36.38, 26.46, 25.52, 22.39, 21.00, 20.34, 19.04, 17.86, 16.00。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36(1H, t, H-4), 6.45(1H, d, H-3), 6.33(1H, d, H-5), 2.37(3H, s, H-7), 6.20(1H, H-14), 1.75(1H, s, H-17), 1.71(3H, s, H-16), 1.23(3H, s, H-19), 0.81(3H, s, H-20), 其中与 C-16, 17 相连的质子的归属有可能颠倒。通过对烯碳及烯氢在 NMR 谱中的呈现的信号数目<sup>[7-9]</sup>的确认, 被 AMPD 共晶识别的树脂酸只能是化合物 或 。在该谱图中, 没有发现异丙基的特征峰。据此可以确认共晶中的树脂酸是化合物 , 而非化合物 。峰面积积分结果表明, 共晶复合物中, AMPD 与化合物 的摩尔比为 1 : 1。

用 X 射线衍射解析了共晶的结构。共晶的结构给定了双链 C<sub>13</sub>-C<sub>15</sub>, 1.336(3) Å; C<sub>14</sub>-C<sub>8</sub>, 1.342(3) Å 的确切位置, 随即进一步确认了被 AMPD 共晶识别的树脂酸是化合物 。

化合物 : 淡黄色, mp 174 ~ 175 。元素分析 C 79.40%, H 10.02%; 理论值: C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>, C 79.42%, H 10.00%。ESI-MS(CH<sub>3</sub>OH) m/z: 301.4(M-1)。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-106 (c, 0.51, EtOH)。UV<sub>λ<sub>max</sub></sub><sup>EtOH</sup> nm: 241, 236(sh)。IR<sub>max</sub>(KBr, cm<sup>-1</sup>): 2 950(ν<sub>as</sub>-CH<sub>3</sub>), 2 910(ν<sub>as</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2 830(ν<sub>s</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-, > CH-), 1 697(s, νC=O), 1 460, 1 381+ 1 362[δ<sub>s</sub>-CH<sub>3</sub> of -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1 180+ 1 157[δC-C of -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]。<sup>13</sup>

CNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 185.28(C-18), 145.75(C-13), 135.97(C-8), 122.74(C-14), 120.92(C-7), 51.31(C-9), 46.73(C-4), 45.28(C-5), 38.65(C-1), 37.56(C-3), 35.29(C-15), 34.85(C-10), 27.87(C-12), 26.01(C-6), 22.88(C-11), 21.84(C-17), 21.28(C-16), 18.46(C-2), 17.13(C-19), 14.45(C-20), 其中与 C-16, C-17 相连的质子的归属有可能颠倒。盐酸酸解产物的物理性质与化合物 相对应性质(旋光度<sup>[10]</sup>、紫外吸收光谱<sup>[11, 12]</sup>、红外光谱<sup>[13]</sup>、<sup>13</sup>CNMR<sup>[14, 15]</sup>、<sup>1</sup>HNMR<sup>[16]</sup>)相吻合。共晶 AMPD- 被盐酸完全解离为化合物 的同时, 其中化合物 随即完全异构化为化合物 (基于化合物 的两步反应收率为 90.9%)。

在产物 的<sup>1</sup>HNMR 谱图中, 同时具有 AMPD- 化合物 、 的特征峰。根据对烯氢峰面积积分结果的计算表明, AMPD- 解离率为 61.6%, 解离的产物中从化合物 到 的异构化率为 56.0%。硼酸是弱酸, 不能快速解离 AMPD- , 但其酸性足以将化合物 催化异构化为化合物 。

#### 参考文献

- 1 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 2550
- 2 Haslinger E, Huefner A. Monats Chem, 1995, 126(10): 1109
- 3 Franich R A, Larsen D, Rutledge P S, et al. Aust J Chem, 1990, 43(1): 21
- 4 Bang S D, Johuson S K, Park C S. WO 9218119
- 5 Kozo I, Akira F. Bull Chem Soc Jpn, 1990, 63: 971
- 6 Kozo I, Akira F. Spectrochim Acta Part A, 1986, 42: 929
- 7 Sadtler Standard <sup>13</sup>CNMR Spectra, File No 2057
- 8 Sadtler Standard <sup>1</sup>HNMR Spectra, File No 11962
- 9 James C W C. J Am Chem Soc, 1960, 82: 4762
- 10 南京林产工业学院编. 林产工业手册. 北京: 中国林业出版社, 1984: 95
- 11 Sandermann W. Ber, 1941, 74: 154
- 12 Woodward R B. J Am Chem Soc, 1942, 64: 72
- 13 Sadtler Standard IR Grating Spectra, File No 28295
- 14 Smith W B. Org Magn Reson, 1978, 11: 427
- 15 Feliciano A S, Miguel del Corral J M, Gordaliza M, et al. Magn Reson Chem, 1993, 31: 841
- 16 Sadtler Standard <sup>1</sup>HNMR Spectra, File No 2295

(1999-06-18 收稿)

### 《中国民间疗法》杂志 2001 年征订启事

《中国民间疗法》是由国家中医药管理局主管, 中国中医药出版社与中国民间中医药研究开发协会联合主办的中医药期刊, 国内外公开发行人。融医疗、预防、保健、康复于一炉广泛征集中国民间传统医疗方法, 辟有老中医经验、独特疗法、秘方验法、专科临床、专病报道、民族医药、针灸经络、推拿按摩、中西医结合、养生保健、内病外治、古方今用、家庭医生等栏目。

《中国民间疗法》月刊, 正文 64 页, 每册定价 5.80 元, 全年定价 69.60 元, 邮发代号 82-695, 各地邮电局(所)均办理订阅。确因从当地邮局订阅困难者, 可直接从本刊邮购, 含邮费全年订价 79.60 元。邮购地址: 北京市朝阳区东兴路七号《中国民间疗法》编辑部, 邮编 100027, 电话: (010) 64150341。