

反应呈阳性 其 TLC R<sub>f</sub>值, UV, IR光谱与标准品山奈酚一致,故鉴定为山奈酚

VII: 黄色粉末, mp 226°C ~ 228°C。盐酸 镁粉反应呈阳性 IR, UV, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>CNMR数据与文献<sup>[8]</sup>中芹菜素-7-O-葡萄糖苷基本一致,故鉴定VII为芹菜素-7-O-葡萄糖苷。

VIII: 黄色粉末, mp 252°C ~ 254°C。盐酸 镁粉反应呈阳性 IR, UV, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>CNMR光谱数据与文献<sup>[8]</sup>中木犀草素-7-O-葡萄糖苷基本一致,故鉴定VIII为木犀草素-7-O-葡萄糖苷。

IX: 黄色粉末, mp 242°C ~ 244°C。盐酸 镁粉反应呈阳性 IR, UV, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>CNMR光谱数据与文献<sup>[9,10]</sup>中槲皮素-3-O-阿拉伯糖苷基本一致,故鉴定为槲皮素-3-O-阿拉伯糖苷。

参考文献:

[1] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 第一

部. 北京: 人民卫生出版社, 1990.

- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986.
- [3] 李荣芷, 何庆云, 刘 虎, 等. 地锦草化学成分的研究 [J]. 北京医学院学报, 1983, 15(1): 72-74.
- [4] Takashi Yoshida, Yoshiaki Amakura, Yan-Ze Lin, *et al.* Tannins and related polyphenols of Euphorbiaceous Plants. VIII. Eumaculin A and Eusupinin A, and accompanying polyphenols from *Euphorbia maculata* L. and *E. supina* Rafin [J]. Chem pharm Bull. 1991, 39(4): 881-883.
- [5] 朱 蓉, 郭梁惠, 陈纪军, 等. 二色补血草化学成分的研究 [J]. 中草药, 1991, 22(9): 390-392.
- [6] 王明时, 阮氏白莲. 叶下珠化学成分的研究 [J]. 南京药学院学报, 1979, 2: 16.
- [7] Buckingham J. Dictionary of Organic Compounds (5th ed), vol. 1, New York, 1983.
- [8] 周雪宏, 袁久荣. 中华苦蕒菜化学成分的研究 [J]. 中草药, 1996, 27(5): 267-268.
- [9] Seetharaman T R, Manjala K. Flavonoid pattern of semiparasite *Toxillus brocoteatus* growing on *Lannea coromandelica* and *Psidium gajava* [J]. J Zndiem Chem Sol, 1996, 73: 499.
- [10] Markham K, Ternal B, Stanlev R. *et al.* Carbon-13 NMR Studies of flavonoids-III [J]. Tetrahedron, 1978, 34: 1389-1394.

## (+)-伪麻黄碱向(-)-麻黄碱的转化

李金亮, 冯 霞, 元英进\*

(天津大学化工学院, 天津 300072)

摘要: 目的 研究用“一步法”由(+)-伪麻黄碱向(-)-麻黄碱的转化。方法 加入等摩尔量的乙酰作催化剂, 以冰醋酸为溶剂, 回流反应 1.5~4 h 结果 (+)-伪麻黄碱以 80%~85% 的产率转化为(-)-麻黄碱。结论 本方法步骤少, 操作简单, 时间短, 转化率高, 后处理简便, 成本低, 易于工业化生产, 具有良好的经济效益和社会效益。

关键词: 一步法; (+)-伪麻黄碱; (-)-麻黄碱; 转化

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)02-0108-03

### Conversion of (+)-pseudoephedrine to (-)-ephedrine

LI Jin-liang, FENG Xia, YU AN Ying-jin

(School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Key words** one pot reaction; (+)-pseudoephedrine; (-)-ephedrine; conversion

麻黄主产于我国新疆及内蒙古地区, 可作为发汗、止咳、平喘药而广泛应用于临床, 是一种贵重药材。麻黄中含有多种结构相似的生物碱, 其中麻黄碱、伪麻黄碱及甲基麻黄碱的盐酸盐都有松弛平滑肌、收缩血管、兴奋中枢神经等作用。同时它们还对感冒、过敏性鼻炎、耳炎、咽炎等上呼吸道疾病所伴随的鼻咽部和欧氏管粘膜充血等症状均有良好的疗效<sup>[1]</sup>。在天然产的麻黄碱中有 2 种构型: (+)-(1S, 2S)-伪麻黄碱和 (-)-(1R, 2S)-麻黄碱 (见图 1)。它们在自然中所占比例约为 1:3。由于伪麻黄碱的药

效弱于麻黄碱, 且含量不小, 故若能将其转变为麻黄碱而应用于临床, 无论从生产价值来看, 或是从理论观点上来探讨均有一定的意义。因此由(+)-伪麻黄碱转化(-)-麻黄碱的研究, 长期以来一直吸引着许多国内外化学工作者从事此项工作<sup>[2-5]</sup>。陈启槐<sup>[3]</sup>报道了一种二步法: 先将(+)-伪麻黄碱乙酰化制得(+)-N-乙酰伪麻黄碱, 而后再将(+)-N-乙酰伪麻黄碱在冰醋酸中回流, 收率达 81%~85%。但因从(+)-伪麻黄碱制备 N-乙酰(-)-伪麻黄碱的收率为 80%, 这样这种两步法的收率为 64%~70%。程

\* 收稿日期: 2000-07-10

\* 联系人: Tel (025) 27403888

东亮、李志孝等<sup>[4]</sup>报道了一种一步法: (+) -伪麻黄碱直接在冰醋酸中回流 20 h, 通过草酸盐纯化, 收率达 32% 左右, 不是很理想。本文提出了一条步骤少, 操作简单, 时间短, 转化率高, 后处理简便, 成本低, 易于工业化生产的转化方法。由 (+) -伪麻黄碱出发, 加入等摩尔的乙酸酐和适量的冰醋酸, 回流反应一定时间后即可实现 (+) -伪麻黄碱向 (-) -麻黄碱的转化, 此方法的收率为 80% ~ 83%<sup>[6]</sup>。

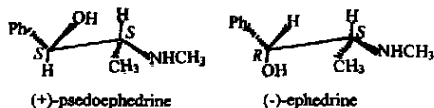


图 1 (+) - (1*S*, 2*S*) -伪麻黄碱和 (-) - (1*R*, 2*S*) -麻黄碱的结构

### 1 实验部分

1.1 材料和仪器: (+) -伪麻黄碱盐酸盐、(-) -麻黄碱盐酸盐 (由天津市英达生物技术有限公司提供), 冰醋酸, 乙酸酐, 氢氧化钠, 乙醚, 无水硫酸钠; XTT 显微熔点测定仪, WZZ-1 旋光测定仪

#### 1.2 实验方法

1.2.1 (+) -伪麻黄碱的制备: 称取 (+) 盐酸伪麻黄碱 10.0 g, 用 10 mL 水将其溶解后缓慢倒入配置好的 6 mL 25% (质量) 的 NaOH 溶液中, 并不断搅拌。将所得白色沉淀抽滤并干燥后, 称重为 7.4 g, 产率为 90.4%, 测其熔点为 117 °C ~ 119 °C。

1.2.2 (+) -伪麻黄碱向 (-) -麻黄碱的转化<sup>[6]</sup>: 将 1.0 g (+) -伪麻黄碱溶于 20 mL 冰醋酸中, 加入不同量的乙酸酐, 加热回流搅拌, 到既定时间后迅速冷却测其旋光, 立即改为蒸馏装置回收冰醋酸, 加碱水解 3 h 后, 用乙醚萃取并干燥萃取液, 往萃取液中通入足量的干燥的氯化氢气体, 将析出之固体过滤、干燥, 称重, 测其旋光度

### 2 结果与讨论

2.1 乙酸酐的用量对转化的影响: 不同的乙酸酐用量和不同回流时间下的转化率分别见表 1~3 显然, 乙酸酐的量对该转化的影响很大, 当加入与 (+) -伪麻黄碱等摩尔的乙酸酐时转化率最高

2.2 回流时间对转化的影响: 从表 1~4 组试验均表明回流时间对该转化的影响较大, 刚开始时, 随时间的延长, 转化率迅速增大, 在 2 h 左右达到最大值, 再延长回流时间, 转化率有所下降, 但下降的不是太大。

2.3 后处理对转化的影响: 在冰醋酸中回流完毕, 是否立即蒸去冰醋酸十分关键。若让反应液自然冷却, 在测定反应液的旋光度时, 可观察到随着时间的

延长, 旋光度数在增大, 说明转化在逆向进行。也就是说高温有利于生成 *N*-乙酰 (-) -麻黄碱, 而低温有利于生成 *N*-乙酰 (+) -伪麻黄碱。这是由于 *N*-乙酰 (-) -伪麻黄碱比 *N*-乙酰 (-) -麻黄碱稳定, 因为在 *N*-乙酰 (-) -麻黄碱的优势构象中大基团在同侧存在较大的排斥作用

2.4 加料顺序对转化的影响: 保持乙酸酐和 (+) -伪麻黄碱的摩尔量相等, 先加入乙酸酐, 反应一段时间后, 再加冰醋酸回流比先加入冰醋酸再加乙酸酐的转化率高。

表 1 乙酸酐与右旋碱用量之比为 1 mL : 1 g (乙酸酐过量) 时, 不同回流时间对转化的影响

回流时间 (h)	收率 (%)	$[\alpha]_D^{20}$ 水 (c, 0.04)	(-) 盐酸麻黄碱含量 <sup>a</sup> (%)
1.5	76.6	2.7	62.2
2.0	75.6	-12.8	78.1
2.5	79.5	-11.4	76.7
3.0	76.7	-11.1	76.4
4.0	75.7	3.8	62.1
20	76.3	5.7	59.1

<sup>a</sup> 按下式计算

$$(-) \text{ 盐酸麻黄碱} \% = \frac{[\alpha]_D^{20}(\text{粗产品}) - [\alpha]_D^{20}[(+) \text{ 盐酸伪麻黄碱}]}{[\alpha]_D^{20}[-] \text{ 盐酸麻黄碱}] - [\alpha]_D^{20}[(+) \text{ 盐酸伪麻黄碱}]}$$

表 2 乙酸酐与右旋碱用量之比为 0.574 mL : 1 g (摩尔比为 1 : 1) 时, 不同回流时间对转化的影响

回流时间 (h)	收率 (%)	$[\alpha]_D^{20}$ 水 (c, 0.04)	(-) 盐酸麻黄碱含量 (%)
1.5	87.1	-19.7	85.3
2.0	90.1	-22.3	87.9
2.5	89.1	-20.0	85.6
3.0	88.7	-19.8	85.4
4.0	89.6	-19.0	84.5
20	89.3	-18.6	84.1

表 3 乙酸酐与右旋碱用量之比为 0.500 mL : 1 g (右旋碱过量) 的情况下, 不同回流时间对转化的影响

回流时间 (h)	收率 (%)	$[\alpha]_D^{20}$ 水 (c, 0.04)	(-) 盐酸麻黄碱含量 (%)
1.5	90.1	2.1	62.8
2.0	90.2	-11.3	76.6
2.5	90.3	-12.4	77.7
3.0	90.0	-11.8	77.1
4.0	90.1	3.8	62.1
20	90.0	6.1	58.7

### 3 结论

通过在以上不同条件下 (+) -伪麻黄碱向 (-) -麻黄碱的转化研究, 我们认为最佳转化条件为: 以 (+) -伪麻黄碱为原料, 加入等摩尔的乙酸酐, 反应一定时间, 然后加入冰醋酸, 回流 2 h, 立即回收大部分冰醋酸, 加入 20% 氢氧化钠水溶液回流 3 h 后,

表 4 先加入乙酸酐,后加冰醋酸时,不同回流时间对转化的影响

回流时间 (h)	收 率 (%)	$[\alpha]_D^{20}$ 水 (c, 0.04)	(- ) 盐酸麻黄碱 含量 (%)
1.5	94.3	- 18.7	84.3
2.0	95.2	- 23.9	89.6
2.5	93.7	- 21.1	86.7
3.0	93.8	- 19.9	86.6
4.0	92.6	- 18.1	85.6
20	90.3	6.1	83.6

冷至室温,用乙醚或苯萃取 4 次,合并的萃取液经无水碳酸钠干燥后,通入干燥的氯化氢气体,析出(-)麻黄碱盐酸盐和(+ )伪麻黄碱盐酸盐的混合物,收率为 90% ~ 95%,其中(-)麻黄碱盐酸盐含

量为 84% ~ 90%。即通过上述一步法,(-)伪麻黄碱以 80% ~ 85% 的转化率转化为(-)麻黄碱盐酸盐

#### 参考文献:

- [1] 郭大敦. 右旋伪麻黄碱的充分应用 [J]. 药学通报, 1986, 21(6): 365-367.
- [2] Schmidt E. Ephedrine and pseudoephedrine [J]. Arch Pharm, 1912, 250: 154-170.
- [3] 陈启槐. 假麻黄碱转化为麻黄碱 [J]. 药学报, 1957, 5(4): 285-288.
- [4] 程东亮,李志孝,郭洪达,等. 在冰醋酸中 L-(+ )-伪麻黄碱的异构化 [J]. 高等学校化学学报, 1982, 3(3): 345-350.
- [5] 何瑞生. 麻黄碱百年史话 [J]. 药学通报, 1986, 21(8): 488-491.
- [6] 元英进,李金亮. (+ )伪麻黄碱向(-)麻黄碱的转化 [P]. 中国专利, 申请号: 00109749. 0.

## 湖北贝母二萜聚合物的结构研究

阮汉利<sup>1</sup>,吴继洲<sup>1\*</sup>,姚念环<sup>1</sup>,赵勤实<sup>2</sup>,孙汉董<sup>2</sup>

(1. 同济医科大学药学院,湖北 武汉 430030 2. 中国科学院昆明植物研究所,云南 昆明 650204)

**摘要:** 目的 研究湖北贝母二聚物的结构。方法 采用硅胶柱层析从湖北贝母 *Fritillaria hupehensis* Hsiao et K. C. Hsia 中分得 3 个对映-贝壳杉烷型聚合二萜鄂贝缩醛 A (fritillebinide A) 鄂贝酸酯 C (fritillebin C) 和 鄂贝酸酯 D (fritillebin D)。结果 经理化常数、光谱分析及与标准品对照,证明它们的结构为 *ent*-kauran-1 $\beta$ , 17-acetal *ent*-1 $\phi$ -kauran-17-(S) aldehyde (I), *ent*-16-hydroxy-kauran-17-yl *ent*-16-kauran-17-oate (II), *ent*-1 $\phi$ -hydroxy-kauran-17-yl *ent*-1 $\phi$ -kauranoate (III)。结论 这 3 种二萜聚合物为首次分得。

**关键词:** 湖北贝母;对映-贝壳杉烷;二萜聚体;fritillebinide A; fritillebin C; fritillebin D

**中药分类号:** R284.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2001)02-0110-03

### Structural study on *ent*-kaurane diterpenoid dimers from *Fritillaria hupehensis*

RUAN Han-li<sup>1</sup>, WU Ji-zhou<sup>1</sup>, YAO Nian-huan<sup>1</sup>, ZHAO Qin-shi<sup>2</sup>, SUN Han-dong<sup>2</sup>

(1. College of Pharmacy, Tongji University of Medical Sciences, Wuhan Hubei 430030, China; 2. Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming Yunnan 650204, China)

**Key words** *Fritillaria hupehensis* Hsiao et K. C. Hsia; *ent*-kaurane; diterpenoid dimer; fritillebinide A; fritillebin C; fritillebin D

湖北贝母 *Fritillaria hupehensis* Hsiao et K. C. Hsia 是百合科贝母属植物,大量生长于湖北省鄂西自治州山区,现已载入卫生部药材标准,成为我国仅次于浙贝母的第二大主流贝母商品。有关湖北贝母化学成分的研究过去主要做过生物碱的研究,而非生物碱的研究,只报道了 *ent*-kauran-1 $\beta$ , 17-diol, *ent*-kauran-1 $\phi$ , 17-diol 和  $\beta$ -sitosterol 的结构<sup>[1]</sup>。在非碱性成分的继续研究中,我们又从中首次分离得到 3 种二萜聚体 fritillebinide A fritillebin

C 和 D

化合物 I 为无色针晶 (EtOAc),  $m_p$  199 $^{\circ}$ C ~ 201 $^{\circ}$ C,  $[\alpha]_D^{20}$  -76.8 $^{\circ}$  (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>), 由元素分析和质谱确定分子式为 C<sub>40</sub>H<sub>64</sub>O<sub>2</sub> [FAB-MS  $m/z$  575 (M-1) $^{+}$ ] IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1 092, 1 020 (C-O-C) CI-MS 给出特征离子碎片峰  $m/z$  577 [M+1] $^{+}$ , 289 [M+1-288] $^{+}$  (100%), 271 [289-H<sub>2</sub>O] $^{+}$ 。<sup>1</sup>H-NMR 谱图示有 6 个叔甲基  $\delta$  0.80 (6H, s), 0.85 (6H, s), 0.99 (3H, s), 1.01 (3H,

\* 收稿日期: 2000-05-21

\* 联系人: Tel (027) 83692738