

·综述·

# 天然紫杉烷类二萜化合物的核磁共振氢谱规律

周金云 方起程\*

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

关键词 天然紫杉烷类二萜,  $^1\text{H-NMR}$  规律, 6/8/6 环, 5/7/6 环

## THE $^1\text{H-NMR}$ FEATURES OF NATURAL TAXANE DITERPENOID COMPOUNDS

Zhou Jin-yun and Fang Qi-cheng\*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050)

**Abstract** The paper reports the  $^1\text{H-NMR}$  features of natural taxane diterpenoids with different skeleton types on the basis of the systematic analysis of their  $^1\text{H-NMR}$  data. According to the characteristics of  $^1\text{H-NMR}$  of taxane diterpenoids it proved possible to differentiate unequivocally 6/8/6 membered ring and 5/7/6 membered ring systems.

**Key words** Natural taxane diterpenoids,  $^1\text{H-NMR}$  features, 6/8/6 membered ring, 5/7/6 membered ring

紫杉醇<sup>[1]</sup>是一种结构新颖、抗肿瘤作用机理独特的新型抗肿瘤药,已成为当前全世界研究的热点。紫杉醇属于紫杉烷类二萜化合物,因此许多学者试图从自然界中寻找抗肿瘤作用更强的紫杉烷类二萜化合物<sup>[2,3]</sup>。到目前为止,已发现这类化合物 200 多个,并发现了一些新的骨架类型<sup>[3-8]</sup>。紫杉烷类二萜化合物的特点是骨架类型多,取代基更多,而且几乎都是含氧功能基团,因而结构解析较为复杂,需用多种光谱手段解析结构,而核磁共振光谱尤为重要。如能对骨架类型、功能团种类、取代的位置与核磁共振谱的各种数据总结出一些规律,无疑对这类化合物的结构推导有很大帮助,达到更快速、准确的目的。过去曾有文献对 6/8/6 环化合物的氢谱规律作过论述<sup>[9-11]</sup>,现对紫杉烷类二萜各种类型化合物的氢谱作一比较系统全面的分析、归纳和总结。各种类型化合物的氢谱举例见表 1 和表 2。

### 1 结 构 类 型

天然紫杉烷类二萜化合物按其基本骨架可分为 6 大类,即 6/8/6、5/7/6、6/10/6、6/5/5/6、6/12 和 5/6/6 稠合方式。根据 4 (20) 位功能基的不同和 11、12、15 位的变化, I、II 型化合物又可分为多个亚型。I 型骨架最常见,化合物数量占总数的 2/3 以上,可分成 9 个亚型,紫杉醇属于 I-d 型骨架。II 型骨架化合物是近几年来迅速发展起来的一类新成分,在 1991 年错当 I 型化合物发表<sup>[12-15]</sup>,1992 年经单晶 X 射线-衍射分析才确定了它的骨架<sup>[16,17]</sup>,现 II 型骨架化合物的数量位居第二,分成 7 个亚型。III 型骨架比较罕见,1982 年确定了第一个化合物的结构,但至今只报道了 7 个化合物。IV 型骨架早在 1967 年就被发现<sup>[18]</sup>,目前只报道了 6 个化合物,它可通过 I-a 型化合物在低压汞灯照射下合成<sup>[18,19]</sup>。V 型骨架

收稿日期:1996-10-09 接受日期:1996-11-06

\* 通讯联系人。Author for correspondence.

是最近才发现的,它具有特殊的双环三烯结构<sup>[4,20]</sup>,被认为是 I、III 型骨架的前体。VI 型骨架目前只报道了 1 个化合物<sup>[21]</sup>。

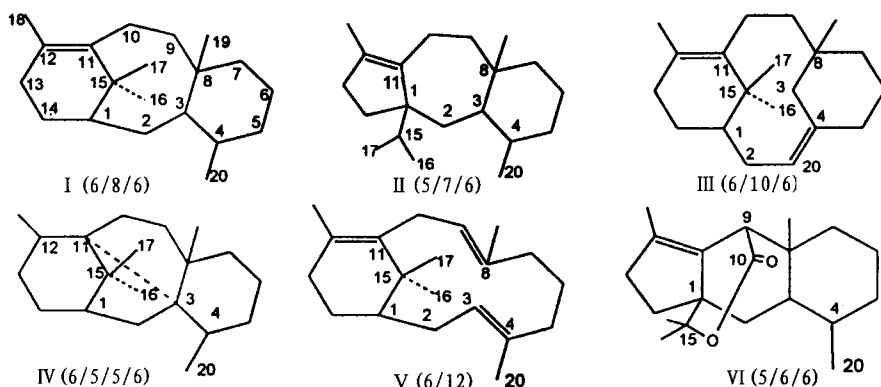


图 1 紫杉烷类二萜化合物的 6 大骨架类型

Fig. 1 Six types of the skeleton of taxane diterpenoid compounds

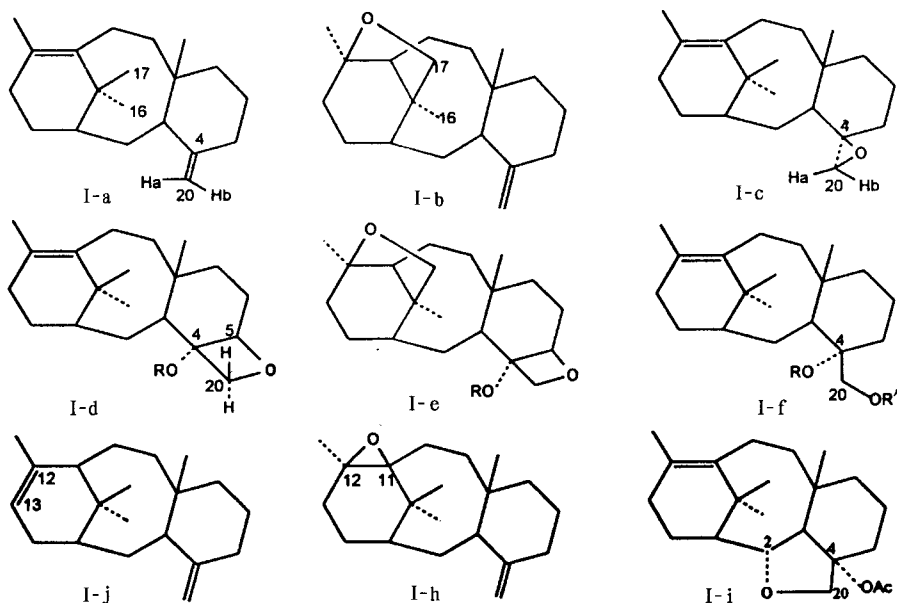


图 2 I 型化合物的亚型

Fig. 2 Subtype of type I compounds

## 2 六大类骨架的氢谱

I 型骨架最常见,它的亚型之多、化合物数量之大是其它骨架无法比拟的。I 型化合物又以 I-a、I-c 和 I-d 型为主。因为它们代表了紫杉烷类化合物核磁共振氢谱的基本特征,这里主要总结它们的氢谱规律,然后归纳其它类型化合物的各自特点。本文收集的化合物光谱数据绝大多数在  $CDCl_3$  溶液中测定,极少数在  $CD_3OD$  或  $DMSO-d_6$  溶液中测定。16、17-Me 分别在 B 环和 A 环的两侧。

### 2.1 I 型中 I-a、I-c 和 I-d 亚型化合物的氢谱

在紫杉烷类二萜化合物中存在 4 个季碳甲基,其中 18-Me 与双键相连,因此信号一般在较低场<sup>[11]</sup>( $\delta$  1.91 ~ 2.37),与 H-13 $\beta$  偶合,呈宽单峰或双峰( $J = 0.5 \sim 1.8$  Hz)。但在四元氧环(I-d)化合物中,当 13 $\alpha$  位有长侧链时,18-Me 信号向高场位移<sup>[11]</sup>至  $\delta$  1.66 ~ 1.89。19-Me 因 4(20)位上不同取代基而变化很大。

在 4 (20) 双键 (I-a) 化合物中, 由于受双键的屏蔽作用而使信号出现在最高场 ( $\delta$  0.66 ~ 1.19); 若 4 (20) 位为三元氧环 (I-c), 则信号出现在  $\delta$  1.11 ~ 1.25, 9 $\alpha$ -OH 取代使其低场位移 ( $\delta$  1.24 ~ 1.45); 在 5 (20) 四元氧环化合物中, 19-Me 信号出现在较低场 ( $\delta$  1.45 ~ 1.67), 9 位羰基使其去屏蔽<sup>[11]</sup>, 信号出现在  $\delta$  1.63 ~ 1.77, 9 $\alpha$ -OH 取代使其低场位移至  $\delta$  1.80 ~ 1.89。两个偕甲基 16-Me 和 17-Me 分别处在 B 环和 A 环的两侧, 化学位移有所不同。16-Me 的信号一般出现在  $\delta$  1.55 ~ 1.86, 在 9 $\alpha$ -OH 化合物中信号高场位移至  $\delta$  1.43 ~ 1.67, 10 位羰基对其有屏蔽作用, 使其向高场位移至  $\delta$  1.46 ~ 1.57, 在 10 位羰基 9 位二氢化合物中可使其向高场位移至  $\delta$  1.36。在 I-d 型 9 位羰基化合物中, 16-Me 处在羰基的屏蔽区, 向高场位移约  $\delta$  0.5<sup>[11]</sup>。17-Me 的化学位移变化较小, 出现在  $\delta$  1.01 ~ 1.29; 在 I-a 型化合物中, 10 $\beta$ -OH 和 10 位羰基分别使其向低场位移至  $\delta$  ~ 1.37 和 ~ 1.36, 13 $\alpha$ -OH 使其高场位移 ( $\delta$  0.91 ~ 0.99)。在 I-d 型 9 位羰基化合物中, 16-Me 和 17-Me 的化学位移很接近, 因此不容易确切归属, 根据 Williams 等<sup>[22]</sup> 和 Chmurny 等<sup>[23]</sup> 对紫杉醇 16-Me 和 17-Me NOE 的实验结果认为, 在母核为 baccatin III 而 13 $\alpha$  位有长侧链的化合物中, 16-Me 和 17-Me 的信号分别出现在  $\delta$  1.12 ~ 1.16 和 1.21 ~ 1.27。

表 1 紫杉烷类各种类型化合物结构举例  
Table 1 Structural examples of the various type of taxane compounds

骨架类型 Skeleton	No.	化合物 Compound	1 $\beta$	2 $\alpha$	4 $\alpha$	5 $\alpha$	7 $\beta$	9 $\alpha$	9 $\beta$	10 $\alpha$	10 $\beta$	13 $\alpha$	13 $\beta$	20
I-a	1	2-deacetoxy-5-decinamoyl-taxane J	H	H		OH	OAc	OAc	H	H	OAc	OAc	H	
I-b	2	decinamoyltaxagifine	H	OAc		OH	OAc	OAc	H	H	OAc	= O		
I-c	3	spicataxine	H	OAc		b	H	OH	H	H	OAc	OAc	H	
I-d	4	taxol	OH	c	Ac		OH	= O	H	H	OAc	d	H	
I-f	5	5 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 9 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\alpha$ -penta-acetoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-4 $\alpha$ , 20-dihydroxy-tax-11-ene	H	c	H	OAc	H	OAc	H	H	OAc	OAc	H	H
I-g	6	taxuspine D	H	OAc		a	OAc	OAc	H	H	OAc	OAc		
I-h	7	5-deacetyl-11, 12-dihydro-11, 12-epoxy-taxine B	H	OAc		OH	OAc	OAc	H	H	OAc	= O		
II-c	8	taxayuntin C		c			OAc	OAc	H	H	c	OAc	H	
II-e	9	10, 15-epoxy-11 (15 $\rightarrow$ 1)-abeo-10-deacetyl baccatin III		c			OH	= O	H			OH	H	
II-f	10	13-deacetoxy-13, 15-epoxy-11 (15 $\rightarrow$ 1)abeo-13-epi-baccatin VI		c			OAc	OAc	H	H	OAc	H		
II-g	11	taxuyunnanin E				OH	OAc	c	H	H	OH	OAc	H	
III	12	taxin B	H	OAc		OH	OAc	= O	H	OAc	OAc	H		
IV	13	5-cinnamoyl-10-acetylphototoxicin I	OH	OH		a	H	OH	H	H	OAc	= O		
V	14	taxachitriene A	H	OAc		OH	OAc	OAc	H	OAc	OAc	H	OAc	
VI	15	wallifoliol		c	OAc		OH	OH				OH	H	

a. OCOCH =  $\text{CHC}_6\text{H}_5$ ; b.  $\text{OCOCH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ ; c.  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$ ; d.  $\text{OCOCHOHCHC}_6\text{H}_5\text{NHCOC}_6\text{H}_5$  (2R, 3S).

在紫杉烷类二萜化合物的<sup>1</sup>H-NMR 中, H-9 $\beta$  和 H-10 $\alpha$  是颇具特征性的信号, 很容易识别。H-10 $\alpha$  由于和双键相连, 信号出现在较低场。当 9 $\alpha$ 、10 $\beta$  位被乙酰氧基取代时, 它们的信号出现在  $\delta$  5.57 ~ 6.10 和 5.96 ~ 6.33, 呈 AB 四重峰, 由于它们为反式双直立, J 值为 9 ~ 12 Hz。若 9 $\alpha$  位为烟酰氧基所取代, H-9 $\beta$  可向低场位移至  $\delta$  6.17 ~ 6.23<sup>[24]</sup>。H-10 $\alpha$  在 9 $\alpha$ -OH 取代时信号向高场位移  $\delta$  0.2 ( $\delta$  5.72 ~ 6.10)。当 9 $\alpha$ 、10 $\beta$  位为羟基时, 则分别向高场位移至  $\delta$  4.07 ~ 4.58 和 4.60 ~ 5.28。在 9 位为羰基的化合物中, 由于羰基的影响, H-10 $\alpha$  在 10 $\beta$  位有乙酰氧基取代时其信号出现在  $\delta$  6.18 ~ 6.53, 并呈单峰, 乙酰氧基被羟基取代, 信号向高场位移至  $\delta$  5.13 ~ 5.41; 在 7 $\alpha$ -OH 化合物中 H-10 $\alpha$  分别向低场位移<sup>[10]</sup> 至  $\delta$  6.62 ~ 6.86 和 5.42 ~ 5.48。

表 2 表 1 中化  
 Table 2  $^1\text{H-NMR}$  data

化合物 Compound	1 $\beta$	2	3	5	6 $\alpha$ $\beta$	7	9 $\beta$	10 $\alpha$	12 $\alpha$
1	1.79 bdd (9.0,5.8)	1.90 ddd (15.7,5.8,1.4) 1.74 ddd (15.7,5.0,1.5)	3.22 bd (5.0)	4.30 bt (3)	1.97 ddd (13.8,5.1,3.0) 1.66 ddd (13.8,11.4,3.0)	5.69 dd (11.4,5.1)	5.82 d (11.0)	6.27 d (11.0)	
2	2.34 dd (11.4,1.5)	5.49 dd (9.1,2.0)	3.52 d (9.1)	4.31 t (3.3)	2.06 m  1.53 m	5.37 dd (10.7,6.3)	4.90 d (3.5)	5.34 d (3.9)	
3	1.54 m	5.50 bd (3.5)	2.84 bd (3.5)	4.13 bs	1.67 m  1.91 m	1.47 m  1.47m	4.26 d (10)	5.73 d (10)	
4		5.67 d (7.1)	3.79 dd (7.0,1.0)	4.94 dd (9.6,2.3)	2.54 ddd (14.8,9.7,6.7) 1.88 ddd (14.7,11.0,2.3)	4.40 dd (10.9,6.7)		6.27 s	
5	1.92 m	5.82 m	3.12 d (4.9)	5.21 t (2.0)	2.65 m  1.94m	5.55 dd (11.8,4.8)	5.97 d (11.0)	6.19 d (11.0)	
6	1.89 m	5.80 d (6.8)	3.69 d (6.9)	5.34 dd (9.4,6.2)	2.06 m  2.06 m	4.84 m	4.84 d (4.8)	5.60 d (4.8)	
7	1.99 m	5.78 dd (5.9,1.8)	3.27 d (5.9)	4.34 t (3.0)	2.00 m  1.70 m	5.66 dd (11.6,5.4)	5.43 d (11.2)	6.02 d (11.2)	
8		6.46 d (7.8)	3.12 d (7.8)	4.97 d (7.6)	2.56 m  1.90 dd (15.0,8.7)	5.62 bt (8.4)	6.29 d (10.9)	6.61 d (10.9)	
9		6.23 d (10.2)	3.14 d (10.2)	4.73 bd (8.0)	2.42 m	4.88 dd (9.9,4.4)		4.69 s	
10		6.62 d (7.6)	3.26 d (7.6)	4.93 dd (9.9,5.2)	2.46 m  2.00 m	5.32 dd (12.5,5.5)	5.00 dd (5.7)	6.01 d (5.7)	

化合物的氢谱数据  
of compounds in table 1

13 $\beta$	14 $\alpha$ $\beta$	16	17	18	19	20	取代基 Substituent	OAc
5.74 ddd (10.6,4.8,1.2)	1.09 dd (15.3,4.8) 2.79 ddd (15.3,10.6,9.0)	1.61	1.00	2.20 d (1.2)	0.81	a 4.84 d (1.4) b 5.18 bs		2.06 2.05 2.03 1.98
	2.62 d (18.4) 3.02 dd (18.2,11.6)	1.50	3.67 d (8.3) 4.16 d (8.2)	1.13	1.05	a 4.48 s  b 5.24 s		2.09 2.08 2.01 1.94
5.75 t (9.7)	1.07 m  2.38 dt (15.5,9.5)	1.52	1.01	2.11 bs	1.24	a 2.24 d (5.4) b 3.33 d (5.4)	b: 2' 2.72 dd (14.8,8.3) 2' 3.05 dd (14.8,6.5) 3' 3.89 dd (8.3,6.5) NMe 2.20 s Ph 7.30 m, 7.28 m	2.20 2.06 1.93
6.23 qt (9.0,1.5)	2.28 ddd (15.3,9.0,0.6) 2.35 dd (15.4,9.0)	1.14	1.24	1.79 d (1.5)	1.68	$\alpha$ 4.30 ddd <sup>1)</sup> (8.4,1.1,0.8) $\beta$ 4.19 dd <sup>1)</sup> (8.5,1.0)	d: 2' 4.78 d (2.7) 3' 5.78 dd (8.9,2.8) NH 7.01 d (8.9) Ph o 7.48 m m 7.42 m p 7.35 tt (1.6,7.3) NBz: o 7.74 dd (8.3,1.2) m 7.40 m p 7.49 m c: o 8.13 dd (8.4,1.3) m 7.51 m p 7.61 t (7.4,1.4)	2.38 2.23
5.80 m	2.41 dd (15.7,5.2) 2.66 ddd (15.7,8.7,8.6)	1.81	1.07	2.30	1.00	3.43 d (11.1) 3.71 d (11.1)	c: o 8.07 d (7.4) m 7.46 m p 7.59 m	2.33 2.32 2.04 2.00 1.99
	2.36 d (17.8) 2.57 dd (17.8,6.8)	1.49	1.17	1.57	1.53	a 5.08 s  b 5.20 s	a: 2' 6.46 d (16.0) 3' 7.70 d (16.0) Ph o 7.54 m m 7.40 m p 7.40 m	2.20 2.19 2.02 2.00 1.96
	2.30 d (19.9) 2.64 dd (19.9,8.8)	1.83	0.81	2.07	1.03	a 5.01 s  b 5.35 s		2.03 2.02 2.02 2.02
5.70 bt (7.5)	1.96 m  2.42 dd (14.5,7.3)	1.18	1.18	1.95	1.76	$\alpha$ 4.48 d (7.9) $\beta$ 4.16 d (7.9)	c: o 8.02 d m 7.48 t p 7.61 t (2) o 7.87 d m 7.43 t p 7.56 t (9)	2.18 2.16 2.09 1.76(9)
4.52 m		1.78	1.71 <sup>1)</sup>	1.90 bs	1.08 <sup>1)</sup>	$\alpha$ 4.58 d (8.1) $\beta$ 4.24 d (8.1)	c: o 8.20 d (7.3) m 7.49 t (7.3) p 7.63 t (7.3)	2.15
4.37 bd (1.8)	1.67 d (8.2) 2.20 dd (8.2,1.8)	1.08	1.12	1.78	1.74	4.56 d (7.8) 4.25 d (7.8)	c: o 8.06 m 7.47 p 7.61	2.22 2.17 1.99 1.98

化合物 Compound	1 $\beta$	2	3	5	6 $\alpha$ $\beta$	7	9 $\beta$	10 $\alpha$	12 $\alpha$
11		4.93 d (7.7)	2.57 dd (7.7, 1.6)	4.30 ddd (11.4, 7.8, 2.6)	2.00 m  1.84 m	4.82 dd (12.6, 3.2)	5.20 d (4.0)	4.90 d (4.0)	
12	1.71 dd (6.7, 2.0)	5.76 dd (9.7, 1.7)	1.95 d (15.6)	4.47 bd  2.67 d (15.7)	2.10 m  2.10 m	5.20 dd (10.6, 5.3)		6.34 s	
13		4.76 d (1.8)		5.57 t (9.2)	2.16 m  1.70 m	1.90 m  1.30 m	4.38 d (9.8)	5.40 d (9.8)	3.48 q (7.2)
14	1.79 m	5.78 dd (11.5, 4.6)	6.47 bd (11.5)	4.44 bs	2.00~2.03 m  2.60 ddd (16.0, 7.8, 3.0)	5.07 d (7.8)		6.90 d (1.4)	
15		5.78 d (12.0)	2.88 d (11.9)	4.85 d (7.9)	2.81 m  1.79 dd (16.2, 7.9)	4.35 t (8.1)			

a, b, c, d 解释同表 1。1) 本文作者重新指定。Notations of a, b, c and d are the same as indicated in table 1. 1) Reassigned by

H-3 $\alpha$  的双峰是紫杉烷类化合物的特征峰, 信号出现在  $\delta$  2.57 ~ 3.27, 5 $\alpha$  位羟基和 13 位羰基使其向低场位移  $\delta$  0.2 ( $\delta$  ~ 3.50 和 ~ 3.55)。由于 9 位羰基对 H-3 $\alpha$  有去屏蔽作用, 可使信号出现在更低场 ( $\delta$  3.70 ~ 4.07), 从分子模型上看, H-3 $\alpha$  处在羰基的去屏蔽区<sup>[25]</sup>。H-2 $\beta$  的信号在 2 $\alpha$  位为羟基取代时出现在  $\delta$  3.77 ~ 4.32, 若羟基被酰化, 则向低场位移至  $\delta$  5.32 ~ 5.88, 若 19-Me 被取代, 则可移向更低场 ( $\delta$  6.26 ~ 6.44)。由于 H-3 $\alpha$  与 H-2 $\alpha$  的双面夹角约 90°, J 值接近于零, 通常只显示 H-3 $\alpha$  和 H-2 $\beta$  之间的偶合<sup>[11]</sup>; 在 I-a、I-c 和 I-d 化合物中, 偶合常数分别为 4.0 ~ 7.1、2.0 ~ 5.0 和 5.5 ~ 8.0 Hz。

H-7 $\alpha$  的信号在 7 $\beta$  羟基(或木糖)和乙酰氧基化合物中, 分别出现在  $\delta$  4.07 ~ 4.47 和 5.22 ~ 5.70; 在 5 $\alpha$  位为羟基化的 Winterstein 酰氧基取代时可分别高场位移至  $\delta$  3.90 和 5.11。10 位羰基对 H-7 $\alpha$  有屏蔽作用, 使 7 $\beta$ -OAc 化合物中信号高场位移至  $\delta$  ~ 4.96。在 7 $\alpha$ -OH 化合物中, H-7 $\beta$  向高场位移至  $\delta$  3.65 ~ 3.86。7 位质子信号一般为两个双峰, 呈一大一小的偶合(J 值为 8.0 ~ 12.0 和 2.6 ~ 7.3 Hz)。

H-13 $\beta$  的信号在 13 $\alpha$  羟基和乙酰氧基取代时, 分别出现在  $\delta$  4.34 ~ 4.71 和 5.72 ~ 5.95。1 $\beta$ -OH 对 H-13 $\beta$  有去屏蔽作用<sup>[11]</sup>, 使其分别向低场位移至  $\delta$  4.77 ~ 5.00 和 5.89 ~ 6.24; 在 13 $\alpha$ -OH 化合物中, 在 14 $\beta$ -OH 和 19-OAc 取代使 H-13 $\beta$  向高场位移至  $\delta$  4.41 和 4.37; 而在 13 $\alpha$ -OAc 化合物中, 14 $\beta$  位取代则可使 H-13 $\beta$  向低场位移 ( $\delta$  ~ 6.34)。

在有些紫杉烷类化合物中, 14 $\beta$  位有取代, H-14 $\alpha$  的信号出现在较高场。当 14 $\beta$  位被羟基取代时, H-14 $\alpha$  信号出现在  $\delta$  3.53 ~ 3.79, 若羟基被酰化, 信号因 13 $\alpha$  位取代基的变化而有所不同。如 13 $\alpha$  位为羟基, 或无取代基时, 信号在  $\delta$  4.97 ~ 5.04, 如 13 $\alpha$  位为乙酰氧基取代, 由于羰基的屏蔽作用而向高场位移至  $\delta$  4.48 ~ 4.71。在 I-a 型化合物中, 不少化合物 13 位有羰基, 受其影响, H-14 $\alpha$ 、H-14 $\beta$  的信号变得很容易辨认, 出现在较低场 ( $\delta$  2.24 ~ 2.44 和 2.80 ~ 2.86), 相互偶合成 AB 四重峰, J 值较大 (J = 19 ~ 20 Hz), H-14 $\beta$  与 H-1 $\beta$  的偶合常数为 6 ~ 7 Hz。若 1 $\beta$  位有羟基取代, 14 位两个质子的  $\delta$  值比较接近 ( $\delta$  2.64 ~ 2.90)。

由于 20 位两个质子和 5 位质子在 I-a、I-c 和 I-d 中所处的化学环境不同, 因此它们的化学位移值有较大的差异。在 4 (20) 双键 (I-a) 化合物中, H-20a 和 H-20b 信号在  $\delta$  4.70 ~ 5.09 和 5.00 ~ 5.48 呈宽单峰, 如 2 $\alpha$  位为羟基, 则分别向低场位移至  $\delta$  5.23 ~ 5.46 和 5.31 ~ 5.57, 如 14 $\beta$  位有乙酰氧基取代, 在

续表

13 $\beta$	14 $\alpha$ $\beta$	16	17	18	19	20	取代基 Substituent	OAc
5.62 bt (6.9)	2.12 dd (14.9,7.4) 2.28 dd (14.9,7.3)	1.50	1.10	1.35	1.52	4.37 dd (11.5,1.8) 3.69 d (11.5)	c: o 7.96 m 7.40 p 7.55	2.08 2.03 1.93(7)
5.35 bd (10.1)	1.97 d (17.0) 2.69 ddd (17.0,10.0,7.8)	1.28	1.12	1.96	1.28	5.66 bd (9.7)		2.19 2.15 2.07 2.05
	3.03 d (20) 2.35 d (20)	1.38	1.10	1.29 d (7.2)	1.38	5.84 bs  5.59 bs	a: 2' 6.39 d (16.4) 3' 7.66 d (16.4) Ph o 7.55 m 7.38 p 7.38	2.15
5.27 bd (9.2)	2.16 bd (16.8) 2.51 ddd (16.8,9.2,7.5)	1.28	1.11	1.92	1.63 d (1.4)	4.35 d (12.8) 4.81 d (12.8)		2.21 2.17 2.09 2.01 2.00 1.95
4.58 t (6.6)	2.18 m  2.30 dd (7.2)	1.35	1.22	2.10	1.69	4.20 d (8.5) 4.66 d (8.5)	c: o 7.96 d (7.1) m 7.56 m p 7.60 m	1.72

authors of this paper.

5 $\alpha$  位为 Winterstein 酰氧基化合物中,可向低场位移至  $\delta$  5.23 ~ 5.35 和 5.46 ~ 5.53。在这类化合物中,5 $\alpha$  位为羟基时,H-5 $\beta$  信号在  $\delta$  4.21 ~ 4.35,羟基被酰化则向低场位移至  $\delta$  5.03 ~ 5.76,多为三重峰( $J=2\sim 5$  Hz)。在 4 (20)三元氧环(I-c)化合物中,H-20a 和 H-20b 的信号在  $\delta$  2.18 ~ 2.62 和 3.33 ~ 3.74,呈 AB 四重峰( $J$  值约 5 Hz)。由于 H-5 $\beta$  处在三元氧环的屏蔽区,因此当 5 $\alpha$  位为羟基和羟基被酰化时,信号出现在所有紫杉烷类骨架上有含氧取代基的最高场, $\delta$  值为 2.98 ~ 3.18 和 4.07 ~ 4.31, $J=2\sim 5$  Hz。由于 H-5 $\beta$  如此高场的化学位移,致使 I-c 型化合物在不少文献中结构定错。我们对文献上有争议的化合物 1-hydroxy-baccatin I 做了单晶 X 射线-衍射分析<sup>[26]</sup>,从而明确了 I-c 型化合物 H-5 $\beta$  在紫杉烷类化合物中氢谱上的特殊性。在 5 (20)四元氧环(I-d)化合物中,根据 Williams 等<sup>[22]</sup>对紫杉醇 H-20 $\alpha$  和 H-20 $\beta$  的 NOE 实验结果认为,若 2 $\alpha$  位是乙酰氧基取代,H-20 $\alpha$  和 H-20 $\beta$  的信号出现在  $\delta$  4.49 ~ 4.55 和 4.14 ~ 4.20,呈 AB 四重峰( $J=7\sim 9$  Hz),当 2 $\alpha$  位是苯甲酰氧基取代时,信号出现在  $\delta$  4.19 ~ 4.34 和 4.10 ~ 4.23(1 $\beta$ -OAc,4 $\alpha$ -OH,14 $\beta$ -OH 和 19-OAc 取代化合物除外);在 7 $\alpha$ -OH 化合物中信号向低场位移至  $\delta$  4.36 ~ 4.46 和 4.30 ~ 4.36(7-epi-cephalomannine 除外),两个质子的信号很接近。H-5 $\alpha$  信号大多为宽双峰( $J=8\sim 10$  Hz),一般出现在  $\delta$  4.88 ~ 5.08,这是四元氧环的一个特征峰,很容易识别。在为数很少的 7 $\alpha$  位取代的化合物中,H-5 $\alpha$  信号一般呈两个双峰, $J$  值为 5 ~ 10 和 2 ~ 5 Hz。

## 2.2 II、III、IV、V 和 VI 型化合物的氢谱特点

II 型化合物与相应 I 型化合物的氢谱  $\delta$  值差别不大,不太引起人们的注意,因而在一开始误将不少 II 型化合物鉴定成 I 型化合物。在核磁共振碳谱中,由于这类化合物的 C-1、C-15 的化学位移与 I 型化合物有较大区别,因此后来将在  $\delta$  60 ~ 70 范围内出现的 C-1 季碳信号作为鉴定 II 型化合物的依据<sup>[27]</sup>。其实,II 型化合物由于骨架变化后有些质子呈规律性变化,又由于这类化合物除了在 2 $\alpha$  位有苯甲酰氧基取代外,在 7 $\beta$ 、9 $\alpha$ 、10 $\beta$  位也有此取代,显示其独特的光谱特性,因此仅根据氢谱就可与 I 型化合物相区别。

由于骨架的改变,在 II-a、II- $\beta$ 、II-c、II-d 和 II-f 型化合物中,16-Me 信号与 I 型 9 位不含羰基的化

合物比较,向高场位移约  $\delta 0.4$  ( $\delta 1.01 \sim 1.39$ ),这是 II 型化合物的突出标志之一。在  $13\alpha$  位为乙酰氧基化合物中, H- $13\beta$  的信号向高场位移约  $\delta 0.3$  ( $\delta 5.41 \sim 5.74$ ); 在  $13\alpha$ -OH 化合物中, H- $13\beta$  信号出现在  $\delta 4.37 \sim 4.59$ , 较 I 型中  $1\beta$ -OH 化合物向高场位移  $\delta 0.4$ 。在 II-c 化合物中, 当  $2\alpha$  为乙酰氧基和苯甲酰氧基时, 20 位质子信号向低场位移  $\delta 0.2 \sim 0.3$  ( $\delta 4.32 \sim 4.44, 4.38 \sim 4.56$  和  $4.40 \sim 4.56, 4.08 \sim 4.19$ ); H- $7\alpha$  的峰形由 I-d 中的两个双重峰变成三重峰 ( $J = 8$  Hz)。H- $2\beta$  的信号在  $2\alpha$  位为乙酰氧基时稍偏低场 ( $\delta 5.67 \sim 6.09$ ), 当  $10\beta$  位有苯甲酰氧基或  $9\alpha$  位是苯甲酰氧基而  $7\beta$  位有取代时, 则向低场位移至  $\delta 6.07 \sim 6.18$ 。当  $2\alpha$  位被苯甲酰氧基取代, 或  $9\alpha$  或  $10\beta$  位或同时有此取代基时, 则移向更低场 ( $\delta 6.04 \sim 6.55$ )。II-c 中 2 位苯甲酰氧基取代后, 其苯环上邻位质子的化学位移为  $\delta 7.96 \sim 8.04$  (II-e 化合物除外), 较 I-d 型 ( $\delta 8.04 \sim 8.20$ ) 稍高场。H- $2\beta$  和 H- $3\alpha$  的偶合常数在 II-a 中变大 ( $8.0 \sim 9.5$  Hz)。

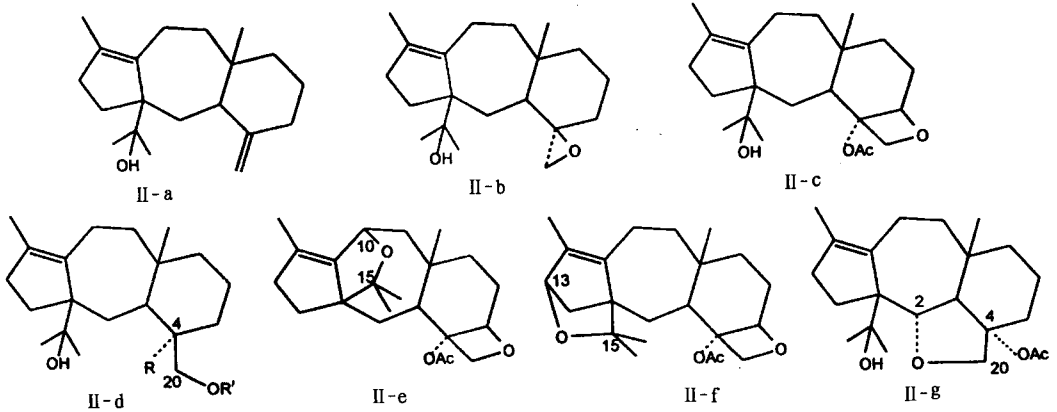


图 3 II 型化合物的亚型  
Fig.3 Subtype of type II compounds

H- $9\beta$  和 H- $10\alpha$  的信号也不同程度的向低场位移, 当  $9\alpha$  位或  $10\beta$  位或同时有苯甲酰氧基取代时, H- $9\beta$  信号在  $\delta 6.02 \sim 6.56$  出现, 当  $10\beta$  或  $9\alpha$  位同时有苯甲酰氧基取代时, H- $10\alpha$  信号出现在更低场 ( $\delta 6.50 \sim 6.76$ )。18-Me 的信号在  $10\beta$  位为羟基取代, 而  $9\alpha$  位有酰氧基时向高场位移至  $\delta 1.76 \sim 1.93$ 。在  $7\beta$  位为苯甲酰氧基化合物中, 当  $9\alpha$  位有乙酰氧基时, 19-Me 信号在低场  $\delta 1.85$  出现; 当  $9\alpha$ -OH 时, 则更低场 ( $\delta 2.02 \sim 2.11$ )。在 5/7/6 环 (II 型) 化合物中常出现构象互变现象<sup>[28, 29]</sup>, 使信号在常温下分辨不好, 这也是有别于 I 型化合物的重要标志之一。在低温时分别显示 B 环扭船式和扭椅式两种构象的氢谱数据, 在高温时常显示 B 环扭椅式构象。在扭椅式构象时, H- $9\beta$  和 H- $10\alpha$  的双面夹角变小, 偶合常数为  $3 \sim 5$  Hz, H- $7\alpha$  和 H- $9\alpha$  信号分别向高场位移  $\delta 0.5$  和  $1.0$  左右。III 型化合物的 3 位两个质子信号在  $\delta 1.64 \sim 2.00$  和  $2.52 \sim 2.82$  呈 AB 四重峰 ( $J = 15$  Hz), 只有一个 H-20 出现在  $\delta 5.30 \sim 5.71$ , 与 H- $2\beta$  偶合呈双峰 ( $J = 9 \sim 10$  Hz), 由于 9 位有羰基而使 16-Me 和 H- $10\alpha$  的信号与 I-d 中 9 位羰基化合物情况甚为相似。H- $13\beta$  则向高场位移  $\delta 0.4$  ( $\delta 5.34 \sim 5.46$ )。IV 型化合物中 H- $3\alpha$  的特征信号消失, 在  $\delta 3.23 \sim 3.79$  处出现与 18-Me 偶合成四重峰的 H-12 信号 ( $J = 7$  Hz), 双重峰的 18-Me 信号出现在高场 ( $\delta 1.24 \sim 1.34$ ), H-20 信号移向低场 ( $\delta 5.21 \sim 5.64$  和  $5.46 \sim 5.91$ ), H- $5\beta$  偶合常数变大 ( $J = 8 \sim 9$  Hz)。V 型化合物的 H-3 是个烯氢, 在  $\delta 5.59 \sim 6.47$  呈宽双峰 ( $J = 10 \sim 12$  Hz), 由于 8 位有双键, 16-Me 和 19-Me 信号与 I-d 型 9 位羰基化合物情况十分类似, 有时可看到 19-Me 有小的裂分 ( $J = 1.0 \sim 1.4$  Hz)。H- $10\alpha$  处于两个双键之间, 信号出现在较低场 ( $\delta 6.83 \sim 7.31$ ), 而 H- $13\beta$  向高场位移  $\delta 0.5$  ( $\delta 5.27 \sim 5.42$ )。VI 型化合物因 9, 10 位全取代而没有质子信号。

### 3 不同亚型的氢谱特征

当 C12、C17 成氧桥 (I-b、I-e) 时, 在  $\delta 3.61 \sim 3.78$  和  $4.02 \sim 4.19$  处出现 17 位两个质子的信号, 呈



AB 四重峰( $J=7\sim 8$  Hz), H-2 $\beta$  和 H-3 $\alpha$  的  $J$  值变大( $J=8\sim 11$  Hz)。在 I-b 化合物中, 由于 H-9 $\beta$  和 H-10 $\alpha$  的双面夹角由原来的  $180^\circ$  扭成  $120^\circ$ ,  $J$  值变小( $J=3\sim 4$  Hz), H-9 $\beta$  和 H-10 $\alpha$  信号分别向高场位移  $\delta$  0.6 和 1.0( $\delta$  4.88~5.74 和 5.18~5.48), 18-Me 向高场位移至  $\delta$  1.13~1.20。在 13 羰基化合物中, H-14 $\alpha$  和 H-14 $\beta$  的  $\delta$  值比相应的 I-a 型化合物向低场位移  $\delta$  0.2( $\delta$  2.50~2.75 和 2.95~3.07), H-14 $\beta$  与 H-1 $\beta$  的  $J$  值变大( $J=11\sim 12$  Hz)。

5 (20) 位开环 (I-f、II-d) 化合物中, 20 位两个质子的偶合常数变大( $J=11\sim 12$  Hz), 当 4 位有质子时, 其峰形变为两个双重峰或三重峰。

在 C10、C15 成氧桥 (II-e) 化合物中, 16-Me 和 19-Me 受 9 位羰基的去屏蔽作用向低场位移至  $\delta$  1.78 和 1.71; H-5 $\alpha$  向高场位移  $\delta$  0.3( $\delta$  4.69); H-10 $\beta$  呈单峰, 出现在  $\delta$  4.69 处; H-3 $\alpha$  与 H-2 $\alpha$  的  $J$  值变大(10 Hz)<sup>[30]</sup>。

在 C13、C15 成氧桥 (II-f) 化合物中, H-2 $\alpha$  向低场位移( $\delta$  6.62), H-9 $\beta$  与 H-10 $\alpha$  的  $J$  值变小(5.7 Hz), H-9 $\beta$  和 18-Me 移向高场( $\delta$  5.00 和 1.78)<sup>[5]</sup>。

2 (20) 位五元氧环 (I-i、II-g) 化合物中, H-20 的 2 个质子信号比 I-d 型出现在较高场( $\delta$  3.69~3.71 和 4.34~4.37),  $J$  值增大( $J=11.5$  Hz)。由于 2 $\alpha$  位与 20 位成五元氧环, 使 B 环形成稳定的扭椅式构象, 因此 H-9 $\beta$  和 H-10 $\alpha$   $J$  值变小( $J=4.0$  Hz), H-7 $\alpha$  和 H-9 $\alpha$  信号向高场位移( $\delta$  4.82~5.11 和 5.18~5.20)。在 II-g 化合物中, 18-Me 与 9 $\alpha$  位苯甲酰基靠近, 18-Me 受其影响而向高场位移至  $\delta$  1.35, 16-Me 向低场位移( $\delta$  1.50)<sup>[6]</sup>。

在 C12 双键化合物中, H-9 $\beta$  和 H-10 $\alpha$  的双面夹角变小, 偶合常数为 4.8 Hz; H-9 $\beta$ 、H-10 $\alpha$  和 H-7 $\alpha$  的信号向高场位移约  $\delta$  0.6; 18-Me 向高场位移( $\delta$  1.50~1.57), 而 19-Me 向低场位移( $\delta$  1.53~1.69)。

#### 4 功能团的氢谱

紫杉烷类二萜化合物在骨架上的取代基以乙酰基最为多见, 其次是苯甲酰基、肉桂酰基、Winterstein 酰基和 N-苯甲酰基-3'-苯基-异丝氨酸酰基。

乙酰基质子信号一般出现在  $\delta$  1.91~2.46, 呈尖锐单峰。在 5 (20) 四元氧环化合物中, 4 $\alpha$  位乙酰氧基质子大多出现在最低场。由于有些取代基含苯环, 致使邻近的乙酰基质子受屏蔽而出现在高场。在 5/7/6 环 (II 型) 化合物中, 如 10 $\beta$  位有苯甲酰基取代, 则可使 9 位乙酰基质子信号向高场位移至  $\delta$  1.65~1.78<sup>[28]</sup>; 若 5 $\alpha$  位有肉桂酰氧基和 Winterstein 酰氧基取代, 可使 13 位乙酰基质子信号向高场位移至  $\delta$  1.52~1.63 和 1.74~1.87<sup>[31]</sup>。在 6/8/6 三元氧环 (I-c) 化合物中, 若 9 $\alpha$  位被烟酰氧基取代, 10 $\beta$  位乙酰基质子出现在  $\delta$  1.79~1.91<sup>[24]</sup>。苯甲酰基在不同位置取代, 其化学位移稍有不同, 但呈较强的规律性。如苯甲酰基取代在 2 $\alpha$ 、7 $\beta$ 、9 $\alpha$  和 14 $\beta$  位, 苯环上的邻、间、对位质子出现在  $\delta$  7.95~8.20、7.39~7.56、7.52~7.65 (1-OAc 取代化合物和 7-epi-cephalomannine 除外)。当苯甲酰基取代在 10 位, 则苯环上的邻、间、对位质子稍向高场位移( $\delta$  7.80~7.90、7.37~7.45、7.50~7.60)。如 9、10 位同时有苯甲酰基取代, 由于空间位阻较大, 使它们都向高场位移 (9-OBz:  $\delta$  7.64、7.20、7.35; 10-OBz:  $\delta$  7.76、7.24、7.36)。在不少 4 (20) 双键和 4 (20) 三元氧环化合物中, 5 位有肉桂酰基和 Winterstein 酰基取代。肉桂酰基 2'、3' 位烯氢质子出现在  $\delta$  6.29~6.72 和 7.58~7.91, 呈 AB 四重峰( $J=16$  Hz), 苯环上邻位质子出现在  $\delta$  7.40~7.80, 而间、对位质子则稍向高场位移( $\delta$  7.30~7.45)。Winterstein 酰基 2' 位两个质子出现在  $\delta$  2.70~2.80 和 2.92~3.10, 3' 位质子稍向低场位移( $\delta$  3.74~4.18), 氮甲基在  $\delta$  2.21~2.51, 芳环质子则在  $\delta$  7.20~7.45。当 N-去甲基时, 2' 位 2 个质子分别向高场位移  $\delta$  0.1 和 0.3( $\delta$  2.61~2.78、2.73~2.80), 若 2' 位有羟基取代, 2'、3' 位质子向低场位移至  $\delta$  4.46~4.88 和 3.68~3.96, 呈 AB 四重峰( $J=8\sim 9$  Hz), 在羟基被酰化后则移向更低场( $\delta$  5.31~5.47 和 4.06~4.21),  $J$  值变小(4~5 Hz)。

13 $\alpha$  位 N-苯甲酰基-3'-苯基-异丝氨酸酰基侧链是紫杉醇抗肿瘤活性的必要基团, 这一取代基在紫杉醇类似物中也不少见。它的 H-2' 和 H-3' 偶合呈双重峰, 信号出现在  $\delta$  4.72~4.80 ( $J=2\sim 3$  Hz), 而 H-3' 的

信号出现在  $\delta$  5.73 ~ 5.82; H-N 与 H-3' 偶合呈双重峰, 信号出现在  $\delta$  6.95 ~ 8.26 处 ( $J = 7 \sim 9$  Hz); 3' 位苯环质子出现在  $\delta$  7.30 ~ 7.50 范围内; 而苯甲酰基邻、间、对位质子信号一般出现在  $\delta$  7.69 ~ 7.78、7.40 ~ 7.42 和 7.47 ~ 7.50 处。

### 参 考 文 献

- 1 Wani M C, Taylor H L, Wall M E *et al.* Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Amer Chem Soc*, 1971. **93**:2325 ~ 2327
- 2 Kingston D G I, Molinero A A, Rimoldi J M. The taxane diterpenoids. In: Herz W, Kirby G W, Moore R E *et al.* eds., *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Vol. 61. New York:Spring-Verlog, 1993. 1 ~ 206
- 3 Appendino G. The phytochemistry of the yew tree. *Natur Prod Rep*, 1995. **12**:349 ~ 359
- 4 Fang W S, Fang Q C, Liang X T *et al.* Taxachitrienes A and B, two new bicyclic taxane diterpenoids from *Taxus chinensis*. *Tetrahedron*, 1995. **51**:8483 ~ 8490
- 5 Barboni L, Gariboldi P, Torregiani E *et al.* Chemistry and occurrence of taxane derivatives. Part 16. Rearranged taxoids from *Taxus × media* Rehd. cv Hicksii. X-ray molecular structure of 9-O-benzoyl-9, 10-dide-O-acetyl-11(15→1)abeo-baccatin VI. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1994. (23):3233
- 6 Zhang H J, Tadedo Y, Sun H D. Taxanes from *Taxus yunnanensis*. *Phytochemistry*, 1995. **39**:1147 ~ 1151
- 7 Kobayashi J, Hosoyama H, Shigemori H *et al.* Taxuspine D, a new taxane diterpenoid from *Taxus cuspidata* with potent inhibitory activity against  $Ca^{2+}$ -induced depolymerization of microtubules. *Experientia*, 1995. **51**:592 ~ 595
- 8 Wang X X, Shigemori H, Kobayashi J. Taxuspines K, L, and M, new taxoids from Japanese yew *Taxus cuspidata*. *Tetrahedron*, 1996. **52**:2337 ~ 2342
- 9 Woods M C, Nakanishi K. The NMR spectra of taxane and its derivatives. *Tetrahedron*, 1966. **22**:243 ~ 258
- 10 Miller R W. A brief survey of *Taxus* alkaloids and other taxane derivatives. *J Nat Prod*, 1980. **43**:425 ~ 437
- 11 陈未名. 红豆杉属 (*Taxus*) 植物的化学成分和生理活性. *药学报*, 1990. **25**:227 ~ 240
- 12 Balza F, Tachibanas S, Barrios H *et al.* Brevifoliol, a taxane from *Taxus brevifolia*. *Phytochemistry*, 1991. **30**:1613 ~ 1614
- 13 张宗平, 贾忠建. 紫杉烷二萜研究 IV. *化学学报*, 1991. **49**:1023 ~ 1027
- 14 张宗平, 贾忠建. 红豆杉植物中紫杉烷二萜研究. *科学通报*, 1991. **8**:593 ~ 594
- 15 Jia Z J, Zhang Z P. Taxanes from *Taxus chinensis* (III). *Chin Sci Bull*, 1991. **36**:1967 ~ 1969
- 16 Fuji K, Tanaka K, Li B *et al.* Taxchinin A: A diterpenoid from *Taxus chinensis*. *Tetrahedron Lett*, 1992. **33**:7915 ~ 7916
- 17 刘锡葵, 吴大刚, 王宗玉. 云南红豆杉一类新二萜成分. *科学通报*, 1992. **38**:2186 ~ 2189
- 18 Chiang H C, Woods M C, Nakadaira Y *et al.* The structures of four new taxinine congeners, and a photochemical transannular reaction. *J Chem Soc Chem Commun*, 1967. (11):1201 ~ 1202
- 19 Appendino G, Lusso P, Gariboldi P *et al.* A 3, 11-cyclotaxane from *Taxus baccata*. *Phytochemistry*, 1992. **31**:4259 ~ 4262
- 20 Zamir L O, Zhou Z H, Caron G *et al.* Isolation of a putative biogenetic taxane precursor from *Taxus canadensis* needles. *J Chem Soc Chem Commun*, 1995. (5):529 ~ 530
- 21 Vander Velde D G, Georg G I, Gollapudi S R *et al.* Wallifoliol, a taxol congener with a novel carbon skeleton, from himalayan *Taxus wallichiana*. *J Nat Prod*, 1994. **57**:862 ~ 867
- 22 Williams H J, Ian Scott A, Dieden R A. NMR and molecular modeling study of the conformations of taxol and of its side chain methylester in aqueous and non-aqueous solution. *Tetrahedron*, 1993. **49**:6545 ~ 6560
- 23 Chmurny G N, Hilton B D, Brobst S *et al.*  $^1H$ - and  $^{13}C$ -NMR assignments for taxol, 7-epi-taxol, and cephalomannine. *J Nat Prod*, 1992. **55**:414 ~ 423
- 24 Ettouati L, Ahond A, Conver O *et al.* Plantes de nouvelle-caledonie, 124. Taxanes isoles des ecorces de trone d' *Austrotaxus spicata* compton (Taxaceae). *Bull Soc Chim F*, 1989. (5):687 ~ 694
- 25 Lythgoe P. The Alkaloids. Vol. X. London:Academic Press, 1967. 597 ~ 626
- 26 饶畅, 周金云, 陈未名等. 云南红豆杉枝叶中一个新成分的结构鉴定. *药学报*, 1994. **29**:355 ~ 359
- 27 Appendino G, Barboni L, Gariboldi P *et al.* Revised structure of brevifoliol and some baccatin VI derivatives. *J Chem Soc Chem Commun*, 1993. (20):1587 ~ 1589
- 28 Barboni L, Gariboldi P, Torregiani T *et al.* Taxanes from the needles of *Thaxus wallichiana*. *Phytochemistry*, 1993. **33**:145 ~ 150
- 29 Yue Q, Fang Q C, Liang X T *et al.* Taxayuntin E and F: Two taxanes from leaves and stems of *Taxus yunnanensis*. *Phytochemistry*, 1995. **39**:871 ~ 873
- 30 Appendino G, Ozen H C, Gariboldi P *et al.* New oxetane-type taxanes from *Taxus wallichiana* Zucc. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1993. (20):1563 ~ 1566
- 31 Chu A, Furlan M, Davin L B *et al.* Phenylbutanoid and taxane like metabolites from needles of *Taxus brevifolia*. *Phytochemistry*, 1994. **36**:975 ~ 985