竹红菌甲素的立体化学*

第五振军 蒋丽金 张曼华 马俊宁 王志军

(中国科学院感光化学研究所, 北京)

关键词 竹红菌甲素、异构化、乙酰化和立体化学

竹红菌甲素 (HA) 是一种新型的光敏剂^[1]和光疗药物^[2]。1980 年万象仪等从竹红菌中分离得到了它^[3]。1981 年陈维新等确定了它的结构(图 1)^[4]。在本文中我们研究了 HA 的异构化现象及其立体化学。

	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂
I (HA)	H	H	II (HA)	H	H
III A	H	COCH ₃	III B	H	COCH ₃
IV	COCH ₃	H	V	COCH ₃	H
VI	COCH ₃	COCH ₃	VII	COCH ₃	COCH ₃

图 1 HA 及其酯化产物结构

一、实验部分

1. 试剂与仪器 HA: 云南微生物所粗品, 丙酮重结晶两次 (m.p. -209—210℃)。竹红菌乙素 (HB): 云南微生物所粗品, 薄层层析进一步纯化。其余试剂均为北京化工厂 A₁

本文 1988 年 3 月 14 日收到, 1988 年 9 月 10 日收到修改稿。

* 国家自然科学基金资助项目。

R. 级试剂。Hitachi 557 型紫外-可见分光光度计、Perkin-Elmer 983G 型红外分光光度计、Varian XL-200 型核磁共振仪、Finnigan 4021 型四极质谱仪和 Dichrographe III 型圆二色谱仪。

2. 乙酰化反应 将 216mg HA 溶于 4ml 吡啶中,加入 4ml 乙酐,室温下放置过夜,然后倾入冰水中,即有橙红色沉淀析出。过滤、水洗和干燥可得 150mg 粗品。此粗品在 1% 柠檬酸-硅胶板上分离成三条带,它们分别是化合物 I、III 和“IV + V”,然后再将各条带在 2% KH_2PO_4 -硅胶板上第二次展开分离,“IV + V”带分成三条带,它们分别是 IV、V 和 VI (少量)。各化合物的结构通过化学和光谱方法确定。

二、结果与讨论

1. HA 的异构化及其乙酰化反应 竹红菌素属于 4, 9-二羟基-3, 10-萘醌的衍生物,这类化合物在溶液中容易发生醌羰基和酚羟基的互变异构化反应 ($\text{I} \rightleftharpoons \text{II}$)。从 HA 的

图2 HA 的变温 ^1H NMR 谱

图3 HA 的乙酰化过程

^1H NMR 数据可以看出 HA 的 5 位和 8 位质子的化学位移既不是典型的醌氢也不是典型的芳氢,而是这二种质子化学位移的平均值,说明 HA 在溶液中可能处于异构体 I 和 II 的快速平衡之中。从 HA 的变温 ^1H NMR 谱(图 2) 可以看出:室温下 HA 的酚羟基呈现四个峰,这可能对应于异构体 I 和 II 的四种酚羟基。在较高温度下,四个酚羟基被平均化成一个较宽的峰,这是由于温度升高加速了 HA 的互变异构化。

我们试图利用高效液相色谱,薄层层析和纸层析分离这二种异构体,但均告失败。这可能是由于 HA 的互变异构的能垒太小,以致分离出的异构体 I 和 II 在室温下又发生互变异构。我们利用乙酰化 HA 的酚羟基来截获它的异构体 I 和 II,间接地研究了 HA 在溶液中的互变异构化反应。HA 分子中含有酚羟基和醇羟基,我们的实验条件有利于酯化酚羟基。我们分离得到了四个酯化产物,结构如图 1 所示。这些酯化产物的相互转化关系被总结于图 3 中。在这些酯化产物中,二酯化产物 IV 和 V 是一对互变异构体。有趣的是它们的 5 位和 8 位质子化学位移值的平均值正好相当于 HA 5 位和 8 位质子的化学位移值(表 1),证明了我们的上述推测。

2. HA 的立体化学及其 CD 光谱 HA 和 HB 的 CD 光谱如图 4 所示。这类化合物由于 7、8 位和 1、12 位取代基的空间位阻使萘醌扭曲而产生原有不对称性,这种原有不对

表1 HA 及其乙酰化产物的 ^1H NMR 数据 (CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标, ppm)

化合物 质子种类	HA	III	IV	V
2-OMe	4.08	4.11	4.10	4.12
4-OH	15.96	a, 15.15 b, 15.30 c, 15.00		
5-H	6.57	a, 6.10(A), 6.95(B) b, 6.58(A), 6.58(B) c, 6.34(A), 6.80(B)	6.94	6.05
6-OMe	4.11	4.07	3.99	3.98
7-OMe	4.11	4.10	4.01	4.01
8-H	6.56	a, 6.10(A), 6.95(B) b, 6.58(A), 6.58(B) c, 6.34(A), 6.80(B)	6.94	6.05
9-OH	15.92	a, 15.10 b, 15.24 c, 14.97		
11-OMe	4.08	4.00	3.92	3.94
13-H	2.64 (HA) 3.52 (HB)	3.46 (HA)	3.40(HA)	3.46(HA)
14-OH	1.64		1.53	1.54
15-H	3.45	a, 3.46 c, 3.46	3.52	3.53
16-H	1.70	a, 1.67 b, 1.73 c, 1.68	1.58	1.69
18-H	1.89	a, 1.95 b, 1.92 c, 1.84	1.98	1.84
19-H		a, 2.59 b, 2.64 c, 2.58	2.56	2.58

注: (1) 所有表列化合物 ^1H NMR 均在 Varian XL-200 上测定, 测定条件完全相同。 (2) HB 的峰可能被 19-H 峰掩盖, III_b 的烯醇羟基质子峰可能被 5 位和 8 位的质子峰掩盖。 (3) 19-H 指与酯基相连的甲基氢。

称性可以按照“连苯模式”进行分析^[6]。Nasini 等人证明这类化合物扭曲成右手螺旋, 它的 CD 光谱应该是尾孢素 CD 光谱形状(图4)^[6b]。从上面的讨论我们知道 HA 在溶液中会发生互变异构, 一般以异构体 I 和 II 存在, 而异构体 I 和 II 的茚醌环呈相反方向的扭曲, 它们的

图 4a HA 和弗来菌素 CD 光谱

——HA; - - - - 弗来菌素

图 4b HB 和尾孢素 CD 光谱

——HB; - - - - 尾孢素

Cotton 效应会相互抵消。我们测定了 HA 的 CD 光谱,发现它仍有很强的 Cotton 效应。我们认为这可能是由于 HA 的七圆环上有两个手性碳原子,由于它们的诱导作用,使得 HA 在溶液中可能以异构体 I 或 II 中的其中一种占优势。从 HA 的 CD 光谱可以看出 HA 的 CD 光谱和尾孢素的 CD 光谱形状相反,说明 HA 在溶液中的优势构象是左手螺旋。我们以乙酰酯化 HA 的酚羟基得到异构体 I 的酯化产物——化合物 IV 是 HA 的异构体 II 的酯化产物——化合物 V 的二倍,也说明 HA 在溶液中的优势构象是异构体 I。HA 的同分异构体——痼囊腔菌素 A 虽然在溶液中存在着异构体 I 和 II 的快速平衡,与 HA 相似,由于它侧环上存在两个直接与花醌环相连的手性碳原子的诱导,它的溶液也表现出很强的光学活性^[7]。同时,我们在与 HA 相同的条件下测定了 HB 的 CD 光谱,从图 4 可以看出:与 HA 相比 HB 的 Cotton 效应大大减弱,这是由于 HB 侧环上没有手性碳原子,这样溶液中异构体 I 和 II 的比例差别就可能比较小以致异构体 I 和 II 的 Cotton 效应相互抵消。

参 考 文 献

- [1] 安静仪、张曼华、刘景瑶、蒋丽金,科学通报,30(1985),18: 1397—1399.
- [2] 梁睿媛等,中华皮肤科杂志,27(1982),87—88.
- [3] 万象义、陈远腾,科学通报,25(1980),24: 1148—1149.
- [4] Chen, W. S. et al., *Libigs Ann. Chem.*, 1981, 1880—1885.
- [5] a. 第五振军、张曼华、蒋丽金,光谱学与光谱分析(待发表);
b. 邢其毅、徐瑞秋、周政,基础有机化学,上册,人民教育出版社,北京,1980,262.
- [6] a. Yamazaki, S. et al., *Agri. Biol. Chem.*, 36(1972), 1707—1718;
b. Nasini, G. et al., *Tetrahedron*, 38(1982), 2787—2796.
- [7] Lousberg, R. J. J. Ch. et al., *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 1219—1227.