竹红菌甲素光敏氧化吲哚反应的研究*

第五振军 张曼华 蒋丽金

(中国科学院感光化学研究所, 北京)

关键词 竹红菌甲素、吲哚、光敏氧化

吲哚类化合物的光敏氧化分解作为生物体内加单氧酶 (monooxygenase) 和加双氧酶 (dioxygenase) 催化降解色氨酸的代谢模型反应引起了人们的极大兴趣^[1]。人们对取代吲哚 (特别是 3-取代吲哚) 进行了广泛的研究^[2,3]。竹红菌甲素 (以下简称 HA, 结构如图 1) 是从竹红菌中提取的一种天然色素, 它是竹红菌作为一种新型光疗药物^[4a,b] 的有效成份, 程龙生等人的研究^[3c] 表明: HA 对红细胞膜中色氨酸的破坏作用很大, 吲哚作为色氨酸的模型化合物, 弄清 HA 对它的光敏氧化反应有助于从分子水平上阐明竹红菌的光疗机制。另外, 安静仪等^[4d] 报道 HA 是一种优良的光氧化敏化剂, 它可产生单重态氧^[3e]。我们知道吲哚的光敏氧化强烈地受吲哚环上取代基性质的影响, 当吲哚环上 1, 2, 3 位无取代基时它的反应就变得比较复杂, 目前还尚未见吲哚本身光敏氧化反应的文献报道, 而且花醌类化合物作为产生单重态氧的敏化剂也尚不多见, 所以, 研究 HA 光敏氧化吲哚的反应在理论上也是非常重要的。

图 1 HA 的化学结构

一、材料与方 法

HA: 云南中甸采集的竹红菌粉碎, 以丙酮作溶剂用索氏提取器抽提得粗品, 用蒸馏水反复洗涤该粗品, 然后用丙酮重结晶两次, 薄层层析检查纯度, 熔点和光谱数据与文献^[4a] 报道完全一致。其它未注明的试剂均为北京化工厂的 A. R. 级试剂, 未做进一步纯化处理。

紫外-可见分光光度计: Hitachi 557 型。

本文 1987 年 5 月 30 日收到。

* 国家自然科学基金资助项目。

表1 HA 光敏氧化吲哚反应产物的性质

化合物	分子式	$\lambda_{\max}(\text{MeOH})(\text{nm})$	IR(KBr 压片, cm^{-1})	$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, \text{TMS 内标})$	MS (电子轰击)
1	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$	202, 238, 300, 380 和 590	3447(NH); 1773(CO); 756(O—C ₆ H ₅)	6.50—8.50(O—C ₆ H ₅)	248(M^+); 220($\text{M}^+ - \text{CO}$); 116(M^+)
2	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	208, 260 和 400 (拖尾至 700)	3115(NH); 1724(CO); 1619( )	8.60(1H, + D ₂ O 消失, 上 NH); 8.75 (4H, m, O—C ₆ H ₅); 7.40 (10H, m, 2 个吲哚环); 6.80(NH)	363(M^+); 334($\text{M}^+ - \text{CO}$); 133
3	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$	207, 240, 300 和 580	3345(NH + OH); 1731(CO); 757(O—C ₆ H ₅)	6.80—8.10(4H, m, O—C ₆ H ₅); 5.18(1H, + D ₂ O 消失, OH)	149(M^+); 131($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 121($\text{M}^+ - \text{CO}$)
5	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$	214, 240, 298 和 390	3193(NH); 1740(CO); 1680(NHCO); 755(O—C ₆ H ₅)	5.87—8.13 (m, O—C ₆ H ₅)	147(M^+); 119($\text{M}^+ - \text{CO}$)
6	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$	206, 236, 316 和 390	3372(NH + OH); 1672(CO); 1694(NHCO); 756(O—C ₆ H ₅)	13.86(1H, + D ₂ O, 消失 CO ₂ H); 10.24(1H, + D ₂ O, 消失, NH); 6.80—8.48 (3H, m, O—C ₆ H ₅)	163(基峰, M^+); 135($\text{M}^+ - \text{CO}$); 43(NHCO)
9	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	214, 280, 344 和 540	3400(NH + OH); 1732(CO); 1690(NHCO); 749(O—C ₆ H ₅)	6.80—8.20(m, O—C ₆ H ₅)	262(M^+); 234($\text{M}^+ - \text{CO}$); 219($\text{M}^+ - \text{NHCO}$); 41(基峰, NH ₂ CO)
10	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$	229 (有二个肩峰) 和 322	3450(NH); 2831, 2748, 1699(NHCOH); 1673(COH); 759(O—C ₆ H ₅)	9.90(1H, S, CHO); 9.70(1H, S, NHCOH); 8.60(1H, + D ₂ O, 消失, NH); 7.80—7.30 (4H, m, O—C ₆ H ₅)	149(M^+); 121($\text{M}^+ - \text{CO}$); 44(基峰, NHCOH)
11	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$	229 (长波方向有一肩峰) 和 318	3440, 3277 (OH + NH); 2830, 2748, 1727(NHCOH); 1681(COOH); 758(O—C ₆ H ₅)	9.70(1H, S, CHO); 8.50(1H, + D ₂ O, 消失, NH); 6.60—7.80 (4H, m, O—C ₆ H ₅)	165(M^+); 137($\text{M}^+ - \text{CO}$); 44(基峰, NHCOH)

注: (1), 4 的光谱性质除羧基的伸展振动波数比 3 小外, 其光谱性质与 3 很相似。

(2) 7 和 8 的结构确立是用它们的标样化合物在薄层板上对照, 并和标样化合物的红外光谱相对照。另外, 2 和 5 的红外光谱也与它们的标样化合物的红外光谱一致。

红外分光光度计: Perkin-Elmer 983G 型。

核磁共振仪: Varian EM360L 型。

质谱仪: Finnigan 4021 型四极质谱仪。

光源: 北京电光源研究所 450W 高压钠灯。

夹套式光反应器, 下面有沙芯可不断通氧, 外通冷凝水恒温。所有反应吲哚的浓度为 8mmol/l, HA 的浓度为 0.4mmol/l, 光照 4h (用薄层检查反应终点)。反应完成后室温旋转挥发仪上浓缩反应液, 以青岛海洋化工厂硅胶 G 制 20 × 20cm 板, 氯仿十苯 (1:9, V/V) 作展开剂, 分离产物, 产物经化学和光谱方法鉴定, 列于表 1 中。

二、结果与讨论

我们通过向反应体系中加入单重态氧的典型猝灭剂(1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷, 2,5-二甲基咪唑和四甲基乙烯), 可基本上阻止反应并证明反应主要是通过单重态氧过程进行的, 这与 HA 光敏氧化色氨酸的情况相似^[4]。单重态氧与吲哚环的反应主要发生在吲哚环的 2, 3 位, 反应按两条路线进行, 单重态氧进攻吲哚环中存在的烯胺 “—N—CH=CH—” 结构单元

H

发生 “ene” 反应, 另外单重态氧也可以和吲哚环 2, 3 位双键发生 [2 + 2] 加成形成 dioxetane。我们先讨论路线 a: 单重态氧进攻吲哚环 3 位, 形成过氧化物中间体 A, A 失水转化成中间体 B, 中间体 B 存在着活化的碳氮双键, 未被氧化的吲哚和中间体 B 的碳氮双键发生亲核加成得到化合物 1。1 继续氧化形成中间体 C, 中间体 C 和未被氧化的吲哚进一步亲核加成得到化合物 2。中间体 B 也可以通过 3 的失水得到。我们再来讨论路线 b: 单重态氧和吲哚环 2, 3 位的碳碳双键发生 [2 + 2] 加成形成 dioxetane 中间体 D, D 和 A 在溶液中可以互变^[1b], D 均裂得到化合物 10。我们知道氧氧单键键能比碳碳单键键能小得多, 所以 D 也可以均裂成双自由基中间体 E^[5], E 的 2, 3 位的碳碳单键进一步裂解也可得到化合物 10, 10 在溶液中可被基态氧氧化成化合物 11。E 发生分子内抽氢得到化合物 3 和 4, 3 和 4 可以互变, 它们都可被氧化成化合物 5, 5 羟基化得到化合物 6, 目前从 5 羟基化得到 6 的过程还不十分清楚, 也许 6 还可以从其它途径得到。3(或 4) 和 5 缩合脱水可形成 7, 8 和 9 的平衡体^[6]。在与光敏氧化吲哚的同样条件下, 我们将 3 和 5 或 4 和 5 按 1:1 的 mol 比混合反应也得到了 7, 8 和 9 的平衡体, 从而证实了这一点, 反应机制示于图 2 中。

我们将不同溶剂中的氧化产物的分布列于表 2 中。从表 2 可以看出, 三个反应体系均以路线 a 的产物为主, 这说明中间体 A 比 D 更容易形成, “ene” 反应占优, 这一点与 3-取代吲哚有所不同^[4], 与 2-取代吲哚有些类似^[7]。另外, 溶剂对产物的分布也有一定的影响, 这可能是通过: (1) 溶剂对敏化剂 HA 的作用; (2) 溶剂影响单重态氧的寿命; (3) 溶剂对中间体

表 2 溶剂对产物分布的影响

溶剂	产 物 收 率 (w%)								
	1	2	3⇌4	5	6	7	8⇌9	10	11
甲醇	9.8	55.7	9.1	8.5	6.7	5.6			3.3
四氯化碳		60.1	2.9		2.6	3.1	17.1		3.4
吡啶		76.4						7.2	9.3

图2 HA 光敏氧化吲哚反应过程

(A—E) 的作用,至于哪一种作用起主要作用目前研究仍在进行之中。

参 考 文 献

- [1] a) Fontana, A. and Toniolo, C., *Progress in the Chemistry of Natural Products*, Vol. 33, Springer-Verlag, Berlin and New York, 1976, 309.
b) Saito, I., Matsuura, T., Nakagawa, M. and Hino, T., *Acc. Chem. Res.*, 10(1977), 346—52.
- [2] David, C., *Photochem. Photobiol.*, 39(1984), 537—562. O'Neal, H. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 96(1974), 7525—7532.
- [3] a) 万象义、陈远鹏, *科学通报*, 25(1980), 1148—1149.
b) 梁睿媛、梅国栋、朱文英、冯玉贞、肖子斌、杨正中, *中华皮肤科杂志*, 15(1982), 87—88.
c) 程龙生、王家珍, *实验生物学报*, 18(1985), 89—95.
- [4] 第五振军、张曼华、蒋丽金, 一九八六年北京化学会年会有机高分子论文分册, 北京, 23.
- [5] Richardson, W. H., Montgomery, M. B. and O'Neal, H. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 96(1974), 7525—7532.
- [6] Elderfield, R. C., *Heterocyclic Compounds*, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., New York, London, 1960, 242.
- [7] Saito, I., Imuta, M. and Matsuura, T., *Chem. Lett.*, 1972, 1173—1176.