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
IIIA	H	$COCH_3$	IIIB	H	$COCH_3$
IV	$COCH_3$	H	V	$COCH_3$	H
VI	$COCH_3$	$COCH_3$	VII	$COCH_3$	$COCH_3$

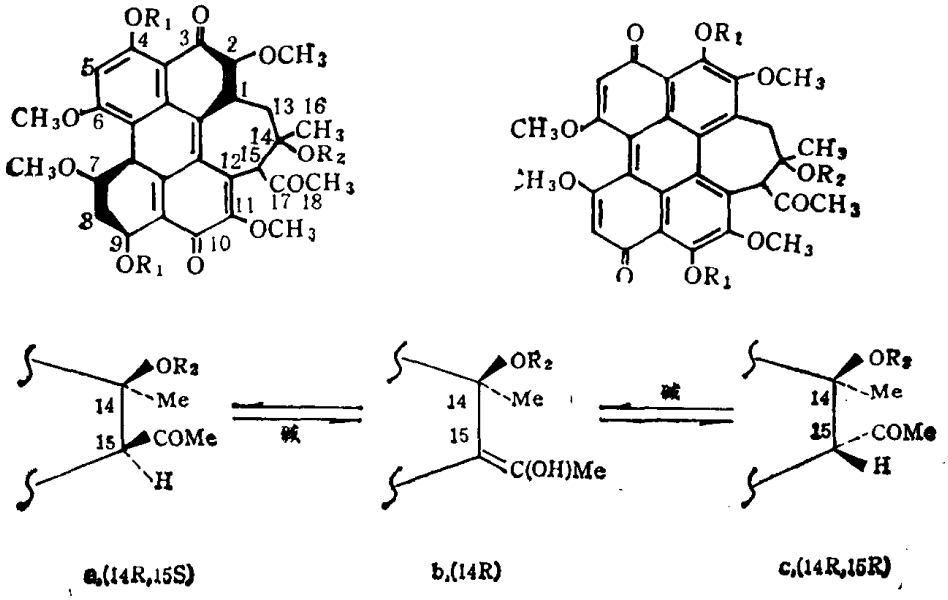

图 1 HA 及其酯化产物结构

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 A.

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-苝醌的衍生物，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 (I ⟷ II). 从 HA 的

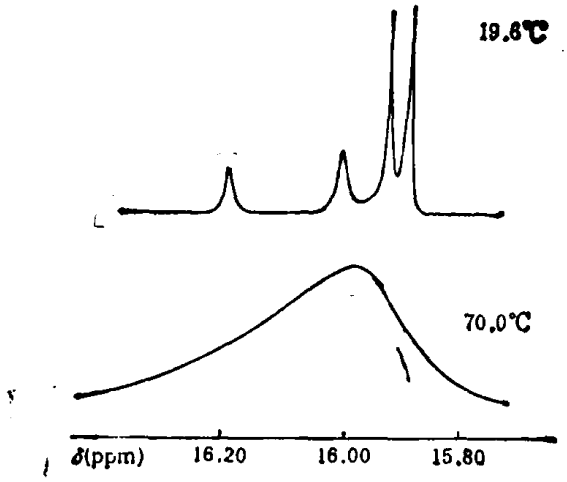

图 2 HA 的变温 ^{1}HNMR 谱

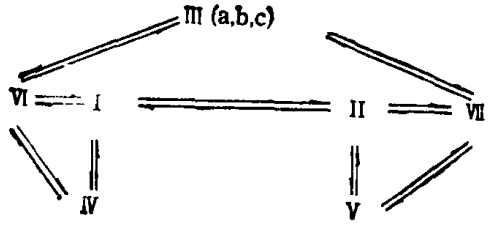

图 3 HA 的乙酰化过程

^{1}HNMR 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 ^{1}HNMR 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 HA5 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苝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 ^{1}HNMR 数据（$CDCl_3$为溶剂，TMS为内标，ppm）

质子种类 \ 化合物	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 ^{1}HNMR 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 指与酯羰基相连的甲基氢。

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 的苝醌环呈相反方向的扭曲，它们的

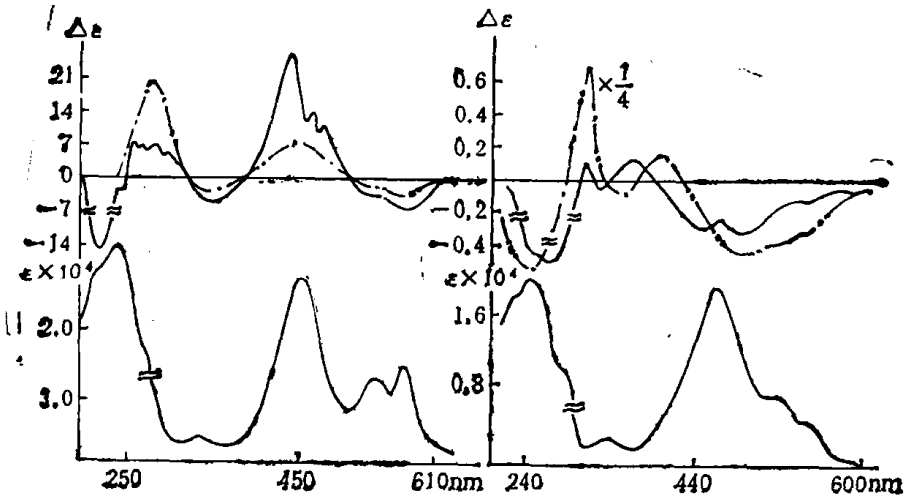

图 4a HA 和弗来菌素 CD 光谱
——HA; —·—·— 弗来菌素

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. 我们以乙酐酯化 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——痂囊腔菌素 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苝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.