竹红菌乙素与巯基化合物的反应（II）
——与半胱氨酸或半胱胺的反应*

马　良　张曼华　蒋丽金
（中国科学院感光化学研究所，北京 100101）

关键词　竹红菌乙素、半胱氨酸、半胱胺

我国特有的新型光疗药物竹红菌素对细胞的光动力作用的"靶体"是细胞膜，它造成细胞膜蛋白中巯基含量大大降低[1,2]，但是这一作用机制尚不清楚．刘卫和我们的工作[1)]，已表明在弱碱性条件下，竹红菌甲素和乙素（Hypocrellin B，简称 HB）都很容易地和巯基乙醇、巯基乙酸、正辛硫醇等巯基化合物发生取代反应，而造成巯基含量大大降低．有理由设想，这一作用很可能与竹红菌素使膜蛋白中巯基含量的降低有密切关系．因此本文深入研究 HB 与半胱氨酸、半胱胺等这些具有重要生物功能的化合物的相互反应，将有助于了解竹红菌素对细胞膜的光敏损伤机制，进而了解竹红菌素光敏治疗某些皮肤病和癌症的机制．

一、实　验

所用的试剂除特别注明外，都为国产分析纯试剂，使用前未经处理．HB 从竹红菌中提取半胱氨酸和半胱胺都为 Fluka 公司产品．

紫外-可见吸收光谱由 HP-8451 A 和 Hitechi-340 型分光光度计测定．红外光谱用 Perkin-Elmer-983 G 型，KBr 压片测定．^{1}H NMR 用 Varian XL-400 型，$CDCl_3$ 为溶剂，质谱用 2 AB-HS 型 FAB 测定．薄层层析除特别说明外，都用硅胶 G（青岛海洋化工厂），以 1% 柠檬酸水溶液调制，105—110℃ 活化 40 min．

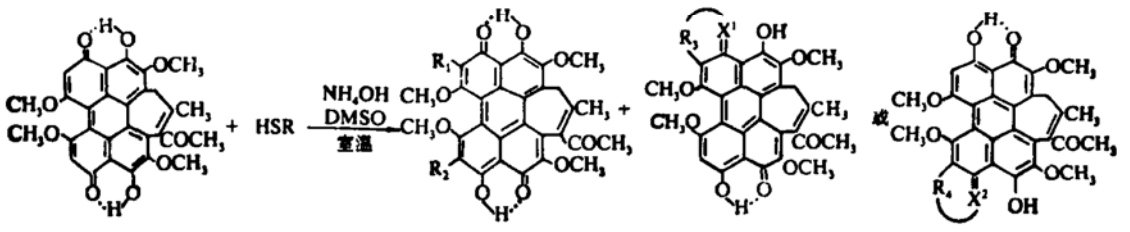
1. HB 与半胱氨酸的反应　HB 40mg 溶于 40 ml DMSO 中，加入 L-半胱氨酸 46mg，加 28% 氨水调溶液至 pH 为 10—11，轻微搅拌下暗处反应 10 min，反应液用稀 HCl 调至中性后加入 2 倍体积的水稀释，用 250 ml $CHCl_3$ 萃取 3—4 次 $CHCl_3$ 层水洗 3 次，减压除去 $CHCl_3$ 作薄层层析以氯仿：乙酸乙酯（2:1，V/V）为展开剂分离．可得 R_f 为 0.71，0.61，0.44，0.32，0.22 和 0.11 的 6 个色带．R_f 为 0.71 的产物为产物(1)．（未称量），R_f 为 0.32 的产物为(2) 9 mg，产率 18.4%，紫色固体．R_f 为 0.22 为产物(3)，5 mg 产率 10.4%．R_f 为 0.44 的产物得 5 mg．（不稳定）．R_f 为 0.61 的产物得 4 mg 和其他产物的结构都未能鉴定．

2. HB 与半胱胺的反应　反应条件和分离条件完全和 HB 与半胱氨酸的反应相同．得产物(4)．产率为 28.6%．产物(5)产率为 34.8%．

本文 1990 年 4 月 19 日收到．
* 国家自然科学基金资助项目．
1) 刘卫，中国科学院感光化学研究所硕士论文，1988．

二、结果与讨论

室温下，在含氨水的 DMSO（二甲基亚砜)溶液中（pH 10—11）HB 与半胱氨酸或半胱胺迅速发生反应，10 min 后，酸化反应液，经薄层层析分离，得到产物(反应如下图式所示)：



HB 反应物

R=

a: $-SCH_2CHCOOH$ (NH$_2$)

b: $-SCH_2CH_2NH_2$

a,b: (1) R_1 = OH(H), R_2 = H(OH)

a: (2) $R_1 = -SCH_2CHCOOH$ (NH$_2$), $R_2 = -SCH_2CHCOCH$ (NH$_2$, (H))

b: (4) $R_1 = -SCH_2CH_2NH_2$ (H), $R_2 = -SCH_2CH_2NH_2$ (H)

产物

a: (3)

$R_1 = -SCH_2CHCOOH$ 或 R_1 = H

$X^1 = -N-$ 或 X^1 = O

R_4 = H 或 $R_4 = -SCH_2CHCOOH$

X^2 = O 或 $X^2 = -N-$

b: (5)

$R_3 = -SCH_2CH_2-$ 或 R_3 = H

$X^1 = -N-$ 或 X^1 = O

R_4 = H 或 $R_4 = -SCH_2CH_2$

X^2 = O 或 $X^2 = -N-$

产物：

(1) 通过和已知的 ^{1}H NMR 谱图对照证明为 HB 的 5 位或 8 位氢被羟基取代的产物[1]，表 1 给出了化合物(2)、(3)、(4)、(5)的 ^{1}H NMR 数据，它们的红外、吸收光谱和质谱数据列于表 2。

(2) 的 ^{1}H NMR 谱中在 6—7 ppm 间只能观察到一个芳烃质子，说明 HB 母核中 5 位或 8 位上的一个氢已被取代。在 4.40 ppm 处有一个不尖锐的峰，重水交换后该峰消失，这可以认为是 5 位或 8 位的取代基 $-SCH_2CHNH_2COOH$ 中的氨基的二个氢，故我们推断(2)是半胱氨酸取代 HB 母核上 5 位或 8 位上一个氢后的单取代产物。但是，它的快原子轰击质谱给出的分子离子峰为 629，比计算值少了 18。这很可能是在电子轰击过程中 —SR 取代基中 NH_2 与 HB 母核中的醌羰基间缩合失去一分子水而造成的。

(3) 的质谱、红外，吸收光谱和 ^{1}H NMR 谱都与(2)相似，仅只有在 ^{1}H NMR 谱中，没有出现 4.40 ppm 处的氨基上的活泼氢。

文献中早有报道[3]，简单的醌类与半胱氨酸反应，可以得到单取代产物。此产物又可进一步失水，得到氨基和醌羰基缩合的环状产物。

1) 同上页脚注。

表 1　HB 与半胱氨酸或半胱胺反应产物的 ^1H NMR 数据

质子归属 \ 化合物	化学位移				
	2a	2b	3	4	5
9(4)-OH	16.63(*s*, 1H)	16.54(*s*, 1H)	16.54(*s*, 1H)	13.09(*s*, 1H)	16.76(*s*, 1H)
4(9)-OH	13.49(*s*, 1H)	13.61(*s*, 1H)	13.61(*s*, 1H)	13.09(*s*, 1H)	13.38(*s*, 1H)
5(8)—H	6.61(*s*, 1H)	6.61(*s*, 1H)	6.61(*s*, 1H)	6.56(*s*, 1H)	6.58(*s*, 1H)
2-OCH_3	4.11(*s*, 3H)	4.15(*s*, 3H)	4.15(*s*, 3H)	4.08(*s*, 3H)	4.14(*s*, 3H)
11-OCH_3	4.09(*s*, 3H)	4.09(*s*, 3H)	4.09(*s*, 3H)	4.06(*s*, 3H)	4.09(*s*, 3H)
7(6)—OCH_3	4.08(*s*, 3H)	4.04(*s*, 3H)	4.04(*s*, 3H)	4.07(*s*, 3H)	4.05(*s*, 3H)
6(7)-OCH_3	3.55(*s*, 3H)	3.51(*s*, 3H)	3.51(*s*, 3H)	3.56(*s*, 3H)	3.49(*s*, 3H)
13-H	3.91 3.37 (*dd*,2H,*J* = 8.8Hz)	3.96 3.40 (*dd*,2H,*J* = 12Hz)	3.96 3.40 (*dd*,2H,*J* = 12Hz)	3.92 3.31 (*dd*,2H, *J* = 12Hz)	3.92 3.32 (*dd*,2H, *J* = 10Hz)
18-CH_3	2.35(*s*, 3H)	2.36(*s*, 3H)	2.35(*s*, 3H)	2.37(*s*, 3H)	2.35(*s*, 3H)
16-CH_3	1.95(*s*, 3H)	1.84(*s*, 3H)	1.83(*s*, 3H)	1.95(*s*, 3H)	1.83(*s*,3H)
$-N-\underset{\displaystyle COOH}{\underset{\vert}{CH}}-\mathbf{CH_2}-S-$	3.40(*d*,2H,*J* = 11.6Hz)	3.10(*d*,2H,*J* = 12Hz)			
$-N-\underset{\displaystyle COOH}{\underset{\vert}{\mathbf{CH}}}-CH_2-S-$	4.74(*s*,1H,*J* = 11.6Hz)	4.95(*s*,1H, *J* = 12Hz)			
$-N-\mathbf{CH_2}-CH_2-S-$			3.56(*m*,2H)	4.02(*m*,2H)	3.56(*m*, 2H)
$-N-CH_2-\mathbf{CH_2}-S-$			3.05(*m*, 2H)	3.14(*m*, 2H)	3.05(*m*, 2H)
$\mathbf{NH_2}-R$	4.40(2H)	4.40(2H)		4.20(2H)	

甲基-1,4 萘醌也有类似的反应[4]。碱可以加速氨基和醌羰基的失水缩合反应。

表2 HB 与半胱氨酸或半胱胺反应产物的 MS、UV、IR 数据

产物	MS (M^+)	vis $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ (logε)			I. R. (KBr)cm^{-1}			
					酚羟基	羧羟基	乙酰羰基	醌羰基
2	629 (M^+-18)	528 (4.37)	599 (4.17)	652 (4.25)	3459	1739	1689	1603
3	629 (M^+)	528 (4.36)	5.92 (4.17)	648 (4.26)	3430	1739	1689	1606
4	585 (M^+-18)	532 (4.40)	598 (4.12)	648 (4.21)	3404	—	1683	1604
5	585 (M^+)	532 (4.41)	596 (4.13)	652 (4.22)	3404	—	1689	1604

HB 和半胱氨酸及半胱胺的反应和上述反应类似，反应先得到单取代产物(2)和(4)。由于反应在碱性条件下进行，单取代产物进一步失水环合而得到产物(3)和(5)。产物(2)、(3)、(4)、(5) 的吸收光谱和相应的 HB 的巯基乙酸单取代产物相比有很大区别，(2)、(3)、(4)、(5)的最大吸收位于 532 nm 附近。同时在 596 nm 和 652 nm 都有两个吸收峰。

和竹红菌素具有相似骨架的另一苝醌类化合物蚜红素，由于邻近脂环上甲基的空间位阻作用，可以分离得到化合物(6)和(7)[5]。

产物(6)和(7)具有不同特征的吸收光谱，(7) 在长波方向 (>600 nm) 有特征吸收峰，这类化合物的母体 3，10-苝醌和其异构体 3，9-苝醌也存在相似的明显差别[6]。

产物(2)、(3)、(4)、(5)的吸收光谱和(7)很相似，在 600 nm 以上有强吸收峰，故可以推测在(2)、(3)、(4)、(5)中两个酚羟基应处于异侧。

值得一提的是：(2)是两个异构体 2a 和 2b 的混合物，在我们的实验条件下难以分离，但在 ^{1}HNMR 谱中可以明显看到。

参 考 文 献

[1] 程龙生等，实验生物学报，89 (1985)，18.

[2] a. 郑建华等，生物物理学报，2(1986)，312.
b. 王家珍、程龙生等，生物物理学报，3(1987)，1733—1738.

[3] Burton, H. et al., *J. Chem. Soc.*, 1952, 2193.

[4] Nakai, N. et al., *Chem. Pharm.Bull.*, 16(1968), 2334.

[5] Cameron, D. W., *J. Chem. Soc.*(*C*), 1969, 631.

[6] Schauenstein, E. et al., *Ber.*, 76(1943), 205.