

催化氢化 Mycoepoxydiene 制备 Hexahydromycoepoxydiene^{*}

陈海燕¹, 戚平¹, 林永成¹, 陈光英², 王立¹, VRIJMOED L L P³

(1. 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275;

2. 海南师范大学化学系, 海南 海口 571158;

3. 香港城市大学生物及化学系, 香港)

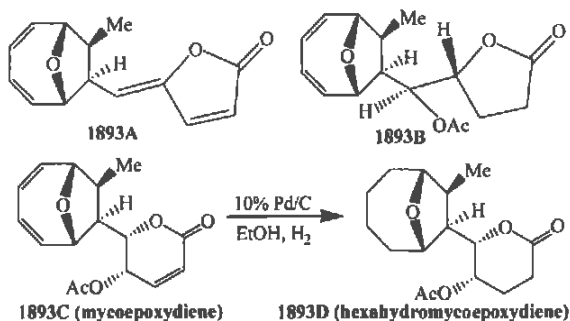
摘要: Mycoepoxydiene 是从南海海洋红树内生真菌 1893 号中分离得到一个具有抗肿瘤活性的化合物。对 mycoepoxydiene 进行了催化氢化, 得到一个新化合物 hexahydromycoepoxydiene, 其结构通过 UV, IR, FAB MS, ¹H NMR, ¹³C NMR 等证实。

关键词: Mycoepoxydiene; Hexahydromycoepoxydiene; 催化氢化

中图分类号: O624.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2005) 03-0122-02

从陆地微生物中筛选天然药物发现新的代谢产物的速度正在减小。目前科学家已开始研究极有前景的药物新来源——海洋微生物^[1]。本实验室从事海洋微生物次生代谢产物的系统研究, 发现了许多有意义的新化合物^[2-4]。通过分离出代谢产物, 进一步制备衍生物, 筛选优化出新的活性物质是开发海洋新药的重要途径之一。

从南海海洋红树内生真菌 1893 号中分离得到 2 个骨架新颖的新化合物 1893A、1893B^[5,6], 以及已知的类似化合物 mycoepoxydiene (1893C)^[7]。1893C 和 1893A 已经被对映选择性地全合成^[8]。已发现 1893C 对人白血病细胞株 K562 和人肝癌细胞株 HepG2 具有强的细胞毒性, 其 IC₅₀ 分别为 2.3, 3.1 μg/mL^[8]。为了深入研究这类新化合物的构效关系, 我们首先对 1893C 进行了催化氢化, 得到一个新化合物 hexahydromycoepoxydiene (1893D), 其结构通过 UV, IR, FAB MS, ¹H NMR, ¹³C NMR 等证实, 活性测试正在进行之中。



1 实验部分

1.1 试剂 $w = 10\%$ Pd/C (Aldrich chemical company, USA), 无水乙醇 (AR, 广州化学试剂厂), 氯仿 (AR, 广州化学试剂厂), 丙酮 (AR, 广州化学试剂厂), 1893C (从南海海洋红树内生真菌 1893 号的培养液中分离得到^[9])。

1.2 仪器 UV 3150 (日本岛津), HHW5 旋光仪 (德国 SCHMIDT + HAENSCH 公司), FT IR Vector 22 (德国 Bruker 公司, KBr 压片), ZAB HS (英国 VG 公司), VarianNOVA 500NB (美国 VARIAN, ¹H NMR), Mercury Plus 300 (美国 VARIAN, ¹³C NMR), GH-300C 氢气发生器 (北京中兴汇利科技发展有限公司), 901 型恒温磁力搅拌器 (上海精科实业有限公司), Sartorius BS 101S 电子天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司), X-4 数字显示显微熔点测定仪 (北京泰克仪器有限公司), 温度计未校正。

1.3 氢化 准确称量 0.0290 g (0.1 mmol) 1893C 于 250 mL 圆底烧瓶中 (加入 1893C $w = 10\%$ 的催化剂 Pd/C, 4 mL 无水乙醇, 搅拌子), 将圆底烧瓶固定在磁力搅拌器上, 接一个三通阀, 一头通水泵抽走圆底烧瓶中的空气后, 另一头通 H₂ (H₂ 流量 10 mL/min), 室温下搅拌, 反应过程中用 TLC 跟踪 (乙酸乙酯/石油醚 体积比为 1:1)。24 h 后反应完毕, 滤掉催化剂, 用氯仿重结晶, 得到 0.0288 g 的针状晶体。

2 结果与讨论

该催化反应条件比较温和, 后处理简单, 产率

* 收稿日期: 2005-03-28

基金项目: 国家 863 科技攻关计划资助项目 (2003AA624010); 广东省重大科技专项资助项目 (2003A3040501); 广东省自然科学基金重点基金资助项目 (021732)

作者简介: 陈海燕 (1976 年生), 男, 博士生; 通讯联系人: 林永成; E-mail: ceslyc@zsu.edu.cn

较高 (97.3%)。由 1893D 的 FAB MS 知道其分子离子峰 297 [M+1]⁺ 比 1893C^[6] 的 291 [M+1]⁺ 增加了 6; 从表 1 的 ¹H NMR 对比也可以看出在 1893C 的 5.9~7.0 烯氢消失了而在 1893D 的 1.2~2.7 出现了新的峰; ¹³C NMR 也可以看出在 1893C 的 120~140 6 个不饱和碳峰消失了而在 1893D 的 24~36 出了 6 个饱和碳峰。另外 1893D 的 UV 只剩下 CO 的 n→π* 跃迁吸收 (271 nm); 在 IR 1 600~1 670 cm⁻¹ 也没有出现 C=C 的吸收, 而且内酯 CO 的振动因其共轭 C=C 双键的氢化由低波数 (1 719 cm⁻¹)^[6] 移动到高波数 (1 732 cm⁻¹)。这都说明 1893C 分子中的 3 个烯键都被氢化了。

表 1 化合物 1893C 和 1893D 的 NMR 数据

Tah 1 NMR of compounds 1893C and 1893D

¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃)		¹³ C NMR(75.5 MHz, CDCl ₃)	
1893C	1893D	1893C	1893D
7.02(1H)	4.88(1H)	170.00(C)	169.63(C)
6.21(1H)	4.36(1H)	162.10(C)	169.32(C)
6.09(1H)	4.03(1H)	140.2(CH)	83.38(CH)
6.03(1H)	3.96(1H)	137.5(CH)	80.12(CH)
5.92(1H)	2.72(1H)	136.9(CH)	77.87(CH)
5.89(1H)	2.59(2H)	126.3(CH)	66.90(CH)
5.07(1H)	2.23(1H)	125.1(CH)	43.77(CH)
4.48(1H)	2.16(2H)	124.4(CH)	42.98(CH)
4.31(1H)	2.10(3H)	86.40(CH)	35.61(CH ₂)
4.27(1H)	1.79(2H)	77.60(CH)	32.88(CH ₂)
3.05(1H)	1.58(2H)	75.90(CH)	25.54(CH ₂)
3.01(2H)	1.39(1H)	63.10(CH)	25.47(CH ₂)
2.03(3H)	1.21(3H)	52.60(CH)	25.26(CH ₂)
1.13(3H)	1.10(3H)	50.10(CH)	24.45(CH ₂)
		20.60(CH ₃)	20.94(CH ₃)
		14.10(CH ₃)	15.22(CH ₃)

Hexahydromycoepoxydiene, 无色针状晶体, θ_{mp} 225~226 °C。[α]_D²⁰ -4.67° (c 0.000 6, acetone)。

Preparation of Hexahydromycoepoxydiene by Catalytic Hydrogenation of Mycoepoxydiene

CHEN Hai yan¹, QI Ping¹, LIN Yong cheng¹, CHEN Guang ying², WANG Li¹, VRUJOED L L P³

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;

2. Department of Chemistry, Hainan Normal University, Haikou 571158, China;

3. Department of Biology and Chemistry, City University of Hong Kong, Hongkong, China)

Abstract: Mycoepoxydiene, which showed cytotoxicity toward human tumor cells *in vitro*, was isolated from the fermentation broth of the marine mangrove endophytic fungus No. 1893. The catalytic hydrogenation of mycoepoxydiene gave a new compound hexahydromycoepoxydiene. Its structure was determined by UV, IR, FAB MS, ¹H and ¹³C NMR.

Key words: mycoepoxydiene; hexahydromycoepoxydiene; catalytic hydrogenation

UV (CHCl₃) λ_{max} 271 nm (log ε 3.28)。IR (KBr) ν_{max}/cm⁻¹: 2 913, 1 732, 1 570, 1 460, 1 410, 1 373, 1 244, 1 203, 1 098, 1 052, 1 009, 961。FAB MS *m/z* 297 [M+1]⁺, 237 [M-AcO]⁺。¹H NMR, ¹³C NMR 见表 1。

参考文献:

[1] 林永成, 周世宁, 乐长高. 海洋微生物活性代谢产物化学[J]. 大学化学, 1996, 11(6): 1.
[2] LIN Y C, SHAO Z Y, JIANG G C, et al. Penicillazine, a unique quinolone derivative with 4H-5, 6-dihydro-1, 2-oxazine ring system from the marine fungus *Penicillium* sp. (Strain #386) from the South China Sea[J]. *Tetrahedron*, 2000, 56: 9607.
[3] LIN Y C, WU X Y, FENG S, et al. Five unique compounds: xyloketal from mangrove fungus *Xylaria* sp. from the South China Sea coast[J]. *J Org Chem*, 2001, 66 (19): 6252.
[4] LIN Y C, LI H J, ZHOU S N, et al. A novel γ-lactone, eutypoid-A and other metabolites from marine fungus *Eutypa* sp. (# 424) from the south China sea[J]. *Indian J Chem Section B*, 2002, 41(7): 1542.
[5] CHEN G Y, LIN Y C, WEN L, et al. Two new metabolites of a marine endophytic fungus (No. 1893) from an estuarine mangrove on the South China Sea coast[J]. *Tetrahedron*, 2003, 59: 4907.
[6] 陈光英. 四种海洋微生物和天山放线菌 7310 及红厚壳叶代谢物研究[D]. 广州: 中山大学, 2003.
[7] CAI P, McPHAIL A T, KRAINER E, et al. Mycoepoxydiene represents a novel class of fungal metabolites[J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 1479.
[8] KEN-ICHI T, HIROYUKI Y, SHUN Y, et al. Asymmetric total syntheses of (+)-mycoepoxydiene and related natural product (-)-1893A: application of one-pot ring-opening/cross/ring-closing metathesis to construct their 9-oxabicyclo [4.2.1] nona-2,4-diene skeleton[J]. *J Org Chem*, 2004, 69 (25): 8789.