

柳珊瑚酸分子的酮羰基移位研究

彭映才 巫中德

(中山大学化学系, 广州 510275)

摘要 通过还原、脱水、加成、重排、硼烷化、氧化等具有良好选择性的半微量化学反应, 将海洋毒素柳珊瑚酸分子中的酮羰基从 9 位移至 8 位, 并测定了此位移产物的毒性数据.

关键词 倍半萜, 柳珊瑚酸, 羰基位移

分类号 O 629. 61

柳珊瑚酸 1 是从海洋发现的为数不多的萜类毒素之一^[1,2], 为开发海洋新药资源, 作者合成了一系列柳珊瑚酸类似产物, 并较系统地研究了它们的构效关系和药理学. 部分研究结果已经报道^[3,4]. 本文报道 1 的同分异构体, 即酮羰基移位产物 9 的合成 (图 1) 及其毒性数据.

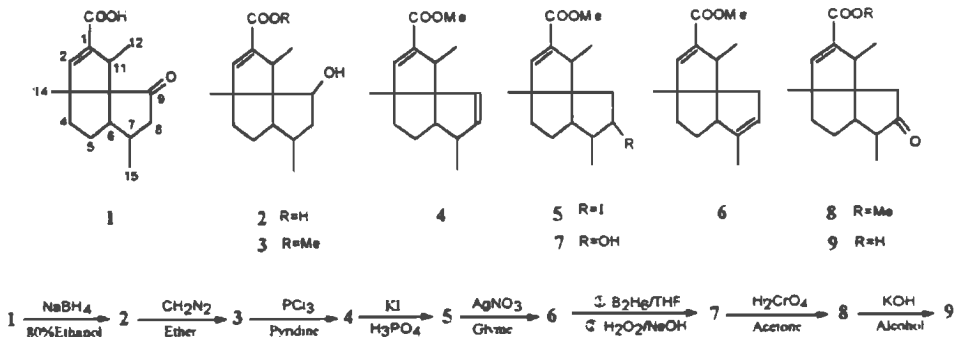


图 1 9 的合成

1 结果和讨论

1.1 合成反应的选择性

在上述合成路线中, 碘化氢对化合物 4 中 8, 9- 双键的加成反应之所以有较好的选择性, 是因为 12- Me 和 14- Me 对 C- 9 的封闭作用. 采用 X- Ray 单晶衍射数据^[5,6]对 C- 9 附近的电子密度进行计算, 结果为: 12- Me 和 14- Me 处在 C- 9 的 p 轨道两端, 其缝隙

很小, 只允许象 H 这样小的原子接近; 而象碘这样大的原子则难以接近. 因此, 碘化氢在 8, 9- 双键上加成时, 氢原子主要加在 C- 9 上, 而碘原子则加在 C- 8 上.

曾经试用氢氧化钾溶液与碘化物 5 进行亲核取代反应以直接生成 8- 羟基化合物 7, 但产物较复杂, 且主要是 7- 羟基化合物. 为此, 采用了一条温和 专一的路线, 即, 通过中间体 6, 用硼烷加成 水解法, 得到 7. 这种专一性来源于: ① 在中间体 6 分子中, 7, 8- 三取代双键相对于 8, 9- 二取代双键的热力学优势; ② 硼烷引导的双键加水反应的反马氏规则.

1.2 产物毒性及构效关系

作为神经毒化合物分子, 首先, 它必须具备与动物细胞内受体相结合的活性中心; 其次, 它需具备特定的脂溶性和分子形状, 以能顺利通过细胞膜; 最后, 它必须具有一定的稳定性, 以能经受动物体内各种酶的作用. 因此, 神经毒分子的毒性是其活性中心结构 脂溶性 分子形状 生化稳定性等分子特性的综合表现. 在新药研究中, 常常通过变化官能团以改变活性中心的微观结构, 从而建立构效关系. 但是, 在这种变化的同时, 也改变了分子的脂溶性 形状, 以及稳定性等性质, 因此, 所建立的构效关系常常是规则的或不明确的. 为此, 本文合成了柳珊瑚酸的同分异构体, 即 C- 9 羰基向 C- 8 位移的产物 9. 它具有与 1 完全相同的官能团, 且基本保持 1 的分子形状和脂溶性, 仅活性中心的微观结构, 即羰基与酮羰基的相对位置, 发生了变化. 从而能明确建立活性中心的微观结构与毒性的关系. 小白鼠静脉急性毒性实验表明, 酮羰基位移导致毒性的基本消失. 这有力说明了柳珊瑚分子中羰基与酮羰基的相对位置和距离十分重要, 它对毒性的影响比官能团本身大得多. 例如, 将 1 的 COOH 变成 COOMe 后, 毒性保留 11%, 在酮羰基旁引入烯醇结构后, 毒性保留 8%^[3], 而将酮羰基移至 C- 8 后, 毒性仅剩 4%.

1.3 产物的特性

8- 羰基柳珊瑚酸 9 的元素组成 骨架, 构型与柳珊瑚酸 1 相同, 这导致两者的很多性质相同或相似, 如, 它们有几乎相同的 IR 和 ¹³C NMR 光谱. 但毕竟酮羰基位置不同, 表现在光谱, 理化, 及药理等方面也有所不同, 其中 ¹H MNR 2. 45 ppm, 2. 30 ppm 两个单峰, 是 9 的 C- 9 上两个处在差向位置的质子的信号, 由于羰基的隔离, 它们没有和其它质子偶合, 这是酮羰基发生位移的有力证明. 另外, 质谱碎片峰不同, 熔点和毒性下降等皆是产物 9 的特性.

2 实验部分

2.1 仪器和试剂

JEOL FX- 90Q, JEOL PMX 60SI 核磁共振仪; 5DX FT- IR 红外光谱仪; VG 公司 IAB- HS 型质谱仪; 国产显微熔点仪. 从柳珊瑚 *Subergorgia suberosa* 提取柳珊瑚酸, 其纯度用高效 TLC 层析板和熔点仪监测, 并经 MS, NMR, 和 IR 鉴定. 3. 9 g 85% 磷酸+ 1. 1 g 五氧化二磷, 放置 1 d 以上. 2. 5 g 重铬酸钾+ 9 mL 浓硫酸, 分次加水至无晶体析出.

2.2 合成方法

2.2.1 9-羟基柳珊瑚酸甲酯 (1→2→3) 取 20 mg 柳珊瑚酸晶体 1, 溶于 20 mL 酒精, 加 200 mg NaBH₄ 和 3 mL 蒸馏水; 在 130°C 油浴上回流 3 h 后, 反应混合物用 6 mol/L 盐酸中和至 pH=2 左右, 继续回流 1 h. 用 KOH 水溶液中和至 pH=11 左右, 室温放置 4 h 以上, 有白色沉淀析出; 滤除沉淀, 减压浓缩至 1/3 体积, 盐酸酸化, 乙醚萃取, 盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸走乙醚, 得液态产物 2, 室温放置 1 d 以上, 液体固化, 用苯重结晶, 熔点 131~134°C, 熔点和光谱数据与文献相同^[4].

取上述还原物, 加入 2 mL 重氮甲烷乙醚溶液, 待固体自动溶解后, 抽走乙醚, 得到液态产物 3, 经高效 TLC 层析检验, 无原料和杂质存在. 两步总产率 95%. MS (EI) M⁺ 264 (100%); IR (ν/p⁻¹, KBr 涂片): 3550 (OH), 1710 (O=C-OMe), 1640 (C=C); ¹H NMR (90 MHz, CDCl₃, TMSW/ppm) 6.33 (s, 1H, H-2), 4.16 (dd, 1H, H-9), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.12 (q, 1H, H-11), 2.10 (s, 1H, OH, 重水交换后消失).

2.2.2 9-脱氧-8-烯-柳珊瑚酸甲酯 (3→4) 取 30 mg 3, 用 5 mL 精制吡啶溶解, 加 1 mL 三氯化磷 (CP), 在 180°C 油浴上回流 2 h, 将反应混合物慢慢倒入 50 g 碎冰上, 用 6 mol/L 盐酸酸化, 乙醚萃取, 盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸走乙醚, 硅胶柱纯化, 从 3% 乙酸乙酯-石油醚馏份得到液态产物 4, 产率 73%. MS (EI) M⁺ 246 (100%), IR (ν/p⁻¹, KBr 涂片): 3030 (H-C=C), 1722 (O=C-OMe), 1635, 1450 (C=C); ¹H NMR (90 MHz, CDCl₃, TMSW/ppm) 6.44 (s, 1H, H-2), 5.60 (dd, 2H, CH=CH), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.12 (q, 1H, H-11), 2.80 (m, 1H, H-7).

2.2.3 9-脱氧-7-烯-柳珊瑚酸甲酯 (4→5→6) 取 40 mg 9-脱氧-8-烯-柳珊瑚酸甲酯 4, 置于 25 mL 三角锥形瓶, 加 5 g 无水磷酸, 搅匀, 加 1 g 碘化钾晶体, 在 80~85°C 水浴上搅 30 min. 放冷, 加 -10°C 碎冰 100 g 搅匀, 乙醚萃取, 盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得到液态产物 5. 用 15 mL 精制乙醇二甲醚将 5 溶解, 加 5 mL 7% 硝酸银水溶液, 立即析出沉淀. 抽走乙二醇二甲醚, 用 8 倍蒸馏水稀释, 乙醚萃取, 盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 加 1 mL 重氮甲烷乙醚溶液, 放置 10 min, 硅胶层析, 得液态产物 6, 产率 60%. MS (EI) M⁺ 246 (100%), ¹H NMR (60 MHz, CCl₄, TMSW/ppm): 6.24 (s, 1H, H-2), 5.20 (m, 1H, H-C=C), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.90 (q, 1H, H-11), 2.36 (dd, 2H, H-9), 1.2 (s, 6H, 14, 15-Me), 1.05 (d, 3H, 12-Me), 1.33~1.75 (m, 5H, H-4, 5, 6).

2.2.4 9-脱氧-8-羰基-柳珊瑚酸 (6→7→8→9) 将 50 mg 6 溶于 20 mL 精制四氢呋喃, 在 -10°C 冰浴上冷却, 通入 B₂H₆ 气体 10 min, 抽走残余 B₂H₆. 反应瓶移至 -18°C 冰浴, 摇振下, 慢慢滴入由 10 mL 3% H₂O₂ 和 10 mL 5% NaOH 所配成的溶液. 抽走四氢呋喃, 盐酸酸化, 乙醚萃取, 盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得液态产物 7. 将其溶于 20 mL 丙酮, 冰水冷却, 摇振下慢慢滴入铬酸水溶液直至黄色在 1 min 内不褪. 抽走大部分丙酮残液用 10 倍蒸馏水稀释, 乙醚萃取, 盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 硅胶层析, 得液态产物 8. 将其溶于 20 mL 酒精, 加 8 mL 蒸馏水和 2 g KOH 固体, 油浴上回流 30 min. 抽走酒精, 残液用 15 倍蒸馏水稀释, 盐酸酸化, 乙醚萃到, 盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 硅胶层析, 在 30% 乙酸乙酯-石油醚馏份得到晶体 9, 熔点 147~149°C, 三步总产率 40%. LD₅₀ (mice, i. v.) 0.5 g/kg; 相对毒性 (Based on 1): 4.0%, MS (EI) M⁺ 248 (50%); IR (ν/p⁻¹, 氯仿溶液涂 KBr 片) 2400~3000 (HO-C=O), 1700 (O=C-OH), 1732 (C=O), 1644 (C=C); ¹H

NMR (60MHz, CDCl₃, TMS δ /ppm): 9.05 (宽峰, 1H, COOH), 6.57 (s, 1H, H-2), 2.90 (q, 1H, H-11), 2.45, 2.30 (s, s, 2H, H-9), 1.1 (s, 3H, 14-Me) 1.05 (d, d, 6H, 15, 12-Me), 1.3~2.0 (m, 6H, H-4, 5, 6, 7).

参 考 文 献

- 1 巫中德, 龙康侯等. 中国柳珊瑚化学成分研究 (I). 中山大学学报 (自然科学版), 1982 (3): 69~71
- 2 Fenical W et al. Subergorgic acid, a novel tricyclopentanoid cardiotoxin from the pacific gorgonian coral *Subergorgia suberosa*. Tetra Lett, 1985, 26 (20): 2379~2382
- 3 巫中德, 彭映才等. 柳珊瑚酸的结构和毒性的关系. 中国海洋药物, 1988 (4): 1~2
- 4 巫中德, 彭映才等. 柳珊瑚酸类似物的合成研究. 中山大学学报 (自然科学版), 1987 (4): 104~106
- 5 陈小明, 彭映才等. 1, 2-环氧柳珊瑚酸的晶体结构. 中山大学学报 (自然科学版), 1987 (3): 118~120
- 6 梁栋材, 龙康侯等. 柳珊瑚酸的晶体结构. 中国科学, B辑, 1985 (8): 709~717

Migration of Carbonyl Group in Subergorgic Acid Molecule

Peng Yingcai* Wu Zhongde

Abstracts Migration of the carbonyl group to its α -position in the molecule of subergorgic acid, a marine sesquiterpenoid toxin, was achieved in a semimicro scale through 8 steps of reactions of good selectivity.

Keywords subergorgic, sesquiterpenoid, migration of carbonyl group

* Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275