

· 研究简报 ·

柳珊瑚酸类似物合成研究

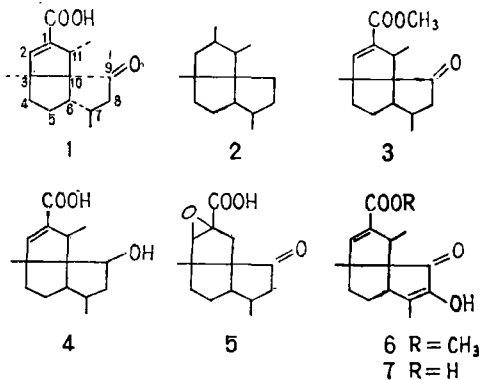
巫中德 彭映才 陆慧宁 黄红平 龙康侯  
(化学系)

**关键词** 柳珊瑚酸, 柳珊瑚酸类似物, 神经毒素

在中国珊瑚化学成分的研究中, 我们从南海柳珊瑚 *Suberogorgia* sp. 发现结构独特的倍半萜——柳珊瑚酸 (Subergorgic acid), 根据光谱分析, 阐明了这种新的天然产物的结构, 并通过 X-射线衍射确定了柳珊瑚酸的立体化学, 如 1 所示。这种具有新的三环十一烷取代形式的倍半萜骨架命名为柳珊瑚烷或 subergane (2)。柳珊瑚酸具有强烈的神经毒性, LD<sub>50</sub> (小鼠) 为 20mg/kg, 具有强烈的心肌毒性, 阻断神经肌肉传递的有效浓度为 0.16 微克/毫升。[1,2,3]

本文报道五种柳珊瑚酸类似物: 柳珊瑚酸甲酯 (3), 9-羟基柳珊瑚酸 (4), 2,3-环氧-柳珊瑚酸 (5) 和 8-羟基- $\Delta^{7,8}$ -烯-柳珊瑚酸 (7) 及其甲酯 (6) 的合成方法。

有趣的是这些衍生物的结构虽然与柳珊瑚酸相似, 但却几乎没有毒性。因此, 可以认为柳珊瑚酸的羧基和羰基是分子具有毒性所不可缺少的官能团。当引入羧基的  $\alpha, \beta$ -环氧环或羰基的  $\alpha, \beta$ -双键时, 柳珊瑚酸的毒性也几乎消失, 显然, 羧基和羰基的电子因素与柳珊瑚酸毒性的关系也十分密切。



实 验

1. 柳珊瑚酸的分离纯化

将晒干柳珊瑚 *Suberogorgia* sp 切碎, 用 2~3 体积的甲醇室温泡浸 7 天, 倾出提取液重复浸提一次, 合并提取液, 浓缩回收溶剂得棕色油状物, 加入两倍体积的丙酮, 充分搅拌, 静置后将析出的无机盐过滤除去, 丙酮溶解物先经硅胶吸附层析, 不同比例石油醚-乙酸乙酯洗脱部分为柳珊瑚酸粗品, 然后再经 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 吸附层析, 进一步纯化, 得到无色透明的柳珊瑚酸结晶, m. p. 178~180°C, 得率为 0.05%。

本文1986年9月收到

## 2. 柳珊瑚酸甲酯的制备

将柳珊瑚酸的甲醇溶液与新制备的重氮甲烷-乙醚溶液反应<sup>[4]</sup>, 反应液保持淡黄色, 室温放置半小时, 然后蒸去乙醚和过量的重氮甲烷, 残渣经硅胶柱层析纯化, 不同比例的石油醚-乙醚为洗脱剂, 得到柳珊瑚酸甲酯, m. p. 54~55°C, 产率80%。

IR (cm<sup>-1</sup>) 1730, 1710, 1640. MS 262(M<sup>+</sup>), 203, 201, 161, 160. <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) (ppm) 6.2(1H), 3.7(3H).

## 3. 9-羟基柳珊瑚酸的合成

将柳珊瑚酸与过量LiBH<sub>4</sub>在干燥的四氢呋喃中回流反应4小时, 冷却后加水分解过量还原剂, 再用HCl调至pH 2~3, 水层用乙醚提取3次, 合并醚层, 经饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去乙醚后所得油状物经硅胶柱层析, 不同比例苯-乙酸乙酯为洗脱剂, 得9-羟基柳珊瑚酸, m. p. 130~134°C, 产率70%。

IR (cm<sup>-1</sup>) 3600, 1680, 1630, 1050. MS 250(M<sup>+</sup>), 232(M<sup>+</sup> H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>HNMR (ppm) 6.22(1H), 4.17(1H, C<sub>9</sub>-H), 3.4(可与D<sub>2</sub>O发生交换)。

## 4. 1,2-环氧柳珊瑚酸的合成

将柳珊瑚酸(0.5g)用1ml 90%过氧化氢和5ml三氟乙酸所形成的过酸溶液环氧化, 反应温度保持在0°C左右, 时间10分钟, 然后将反应液倒入水中, 用20% NaOH中和至硷性, 并搅拌半小时, 用乙醚提取三次以除去脂溶性杂质。水层用2N HCl中和至pH 3~4, 此时有大量晶体析出, 过滤洗涤并真空干燥, 得1,2-环氧柳珊瑚酸450mg, 140°C时分解, 产率80%。

MS 264(M<sup>+</sup>), 249, 231, 202, 151. <sup>1</sup>HNMR 3.43(C<sub>2</sub>-H), 2.74(C<sub>11</sub>-H), 1.12(S, 3H), 1.11(d, 3H), 1.10(d, 3H). <sup>13</sup>CNMR (DMSO) 215.68, 169.58, 70.48, 69.77, 66.61, 61.05, 55.30, 49.19, 44.32, 35.33, 31.30, 27.09, 22.54, 19.05, 11.28.

## 5. 8-羟基- $\Delta^{7,8}$ -烯-柳珊瑚酸甲酯合成

将90mg SeO<sub>2</sub>溶于6ml二氧六环中, 再加少量水使成清液, 加入150mg柳珊瑚酸甲酯, 在油浴上回流5小时, 过滤除去黑色沉淀物, 滤液倒入20ml水中, 加2ml 30% 硫代硫酸钠溶液和10ml乙醚, 在温水浴上加热半小时, 有大量红色沉淀生成, 分出乙醚层, 再用乙醚提取水层3次, 合并乙醚提取液, 水洗、干燥、蒸去乙醚后得黄色固体, 再经硅胶层析纯化得8-羟基- $\Delta^{7,8}$ -烯-柳珊瑚酸甲酯。m. p. 105—107°C, 产率28%。

IR (Cm<sup>-1</sup>) 3300, 1723, 1697, 1647, 1632. MS 276(M<sup>+</sup>), 244(100%), 216, 201, 188. <sup>1</sup>HNMR 6.33(1H), 5.49(1H, 可交换), 3.71(-OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>CNMR 201, 164.5, 148.7, 148.6, 142.2, 139.0, 64.2, 58.9, 57.6, 51.2, 48.8, 36.1, 25.9, 22.8, 17.8, 12.5.

## 6. 8-羟基- $\Delta^{7,8}$ -烯-柳珊瑚酸的合成

将8-羟基- $\Delta^{7,8}$ -烯-柳珊瑚酸甲酯用2% NaOH溶液使之溶解, 滤去不溶物, 再用乙醚提取两次, 水层用2N HCl中和至呈酸性, 此时有白色固体析出, 过滤、水洗, 得8-羟基- $\Delta^{7,8}$ -烯-柳珊瑚酸, 产率85%, 165°C时升华。

IR (cm<sup>-1</sup>) 3258, 3000~2500, 1691, 1647. MS 262(M<sup>+</sup>), 244, 216, 201, 188. <sup>1</sup>HNMR 12.20(-COOH), 8.70(-OH), 6.28(1H), 1.8(C<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.25(C<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.16(C<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>CNMR 200.9, 165.4, 149.8, 148.1, 142.5, 139.9, 63.38, 58.55, 56.88, 48.41, 38.52, 25.81, 22.91, 17.84, 12.28.

## 参 考 文 献

- [1] 龙康侯、巫中德, 中山大学学报(自然科学版), 1982, 3, 69.  
[2] 牛立文、梁栋材, 中国科学B, 1985, 5, 709.  
[3] Fenical, w., Long Kanghou, *Tetrahedron Lett*, 1985, 26, 2379.  
[4] Blatt, A. H, *Organic synthesis*, Coll 2 (中文本), 115.

## Studies on the Syntheses of Analogues of Subergorgic Acid

Wu Zhongde Peng Yingcai Lu Huining  
Huang Hongping Long Kanghou

## Abstract

This paper reports the syntheses of five analogues of subergorgic acid: methyl ester of subergorgic acid (3), 9-hydroxyl subergorgic acid (4), 2,3-epoxide-subergorgic acid(5), 8-hydroxyl- $\Delta^{7,8}$ -ene-subergorgic acid (7) and its methyl ester (6).

An attempt has been made to survey the relationship between the structure of subergorgic acid and its bioactivity. Compounds (3) and (4), though similar to subergorgic acid in structure, possess almost no toxicity. As soon as an epoxy or a double bond is functionalized to the  $\alpha$ ,  $\beta$ -position of the carboxyl or the carbonyl group respectively, its toxicity almost disappears too. Therefore, it can be thought that the carboxyl and carbonyl groups are responsible for the bioactivity of subergorgic acid.

**Keywords** Subergorgic acid, Analogues of subergorgic acid, Neurotoxin