

一个新颖的龙胆苦苷结构改造产物*

赵庆¹, 洪鑫², 邹澄³, 孙科³, 余琴³, 邹日凤³, 郝小江³, 张荣平³

(1. 云南中医学院中药学院, 云南昆明 650200; 2. 中国科学院昆明植物研究所
植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南昆明 650204;
3. 昆明医学院药学院, 云南昆明 650031)

摘要: “一锅煮”法用龙胆苦苷与色胺发生仿生合成反应, 得到一个结构新颖的拟单萜吲哚生物碱。

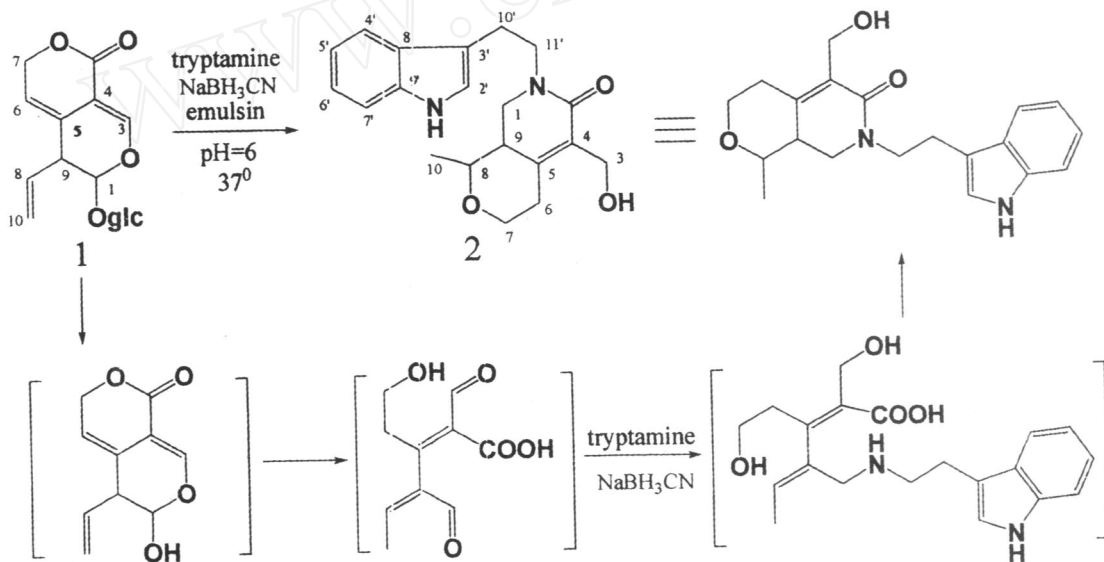
关键词: 龙胆苦苷; 结构改造; 拟生物碱

中图分类号: Q946 文献标识码: A 文章编号: 1000—2723 (2008) 03—0038—02

根据组合化学原理, 对丰产易得天然产物进行结构改造以期从中发现新的活性成分和/或先导化合物, 是新药研究与开发的一条重要有效途径^[1]。一些单萜环烯醚萜苷类化合物是结构改造的理想起始原料^[2-5]。

我们发现龙胆苦苷在酶水解制备苷元时, 不容

易得到龙胆苦苷元; 且龙胆苦苷元与胺类直接反应并不能得到稳定产物。因此我们采用“一锅煮”的办法, 将龙胆苦苷一边水解, 一边与胺类在还原条件下反应 (见下图)。产物的结构经波谱法鉴定。



产物 (2) 在¹³C NMR 中可观察到一个甲基的信号, 而在¹H NMR 中发现, 甲基氢呈双峰, 表明

甲基与一个 CH 相连 (这可由 HMQC 与 HMBC 得到证实)。因此可以推断, 1 的⁸⁽¹⁰⁾位的烯键被加

*基金项目: 云南省应用基础研究计划面上项目 (2006C0045M) 资助

收稿日期: 2008—03—14

作者简介: 赵庆 (1969~), 男, 云南广南人, 副教授, 主要从事植物化学、分析化学的研究工作。 通讯作者: 邹澄, Tel: 0871 - 2970936。

成。从 ^{13}C NMR 可知, 烯碳共有 10 个, 扣除色胺部分的 8 个烯碳后, 尚有两个烯碳 (均为季碳)。因此, (1) 中的 $^{5(6)}$ 位的烯键应发生了转位至 $^{4(5)}$ 位。从 IR (1705cm^{-1}) 可知, 反应产物 (2) 中的酰基仍然保留。从 NMR 数据来看, 色胺的部分在反应中也仍然保留。基于以上考虑, 并根据 ^{13}C NMR (及 DEPT 谱), ^1H NMR, $^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY, HMQC, HMBC, IR, MS, 可推出产物的结构。

这是一个不寻常的产物。我们推测反应应当经历如下过程: (a) 龙胆苦苷首先酶水解为苷元, 苷元可看作一个隐戊二醛的结构。(b) 由于存在 C - 3 和 C - 1 醛基, 经 C - 3 醛基烯醇化后引起 $^{5(6)}$ 位的烯键转位至 $^{4(5)}$ 位, $^{8(10)}$ 位烯键也转位至 $^{8(9)}$ 位, 形成更稳定的共轭结构。(c) C - 7 羟基对 $^{8(9)}$ 位的烯键进行了加成。(d) C - 1 醛基与色胺反应形成烯胺后被还原, 并与酰基形成酰胺。

取龙胆苦甙 (1) 250mg, 色胺 100mg, 加入 pH5~6 的缓冲溶液 (磷酸氢二钠 0.2mol/L, 柠檬酸 0.1mol/L) 共 40mL。再加入氰基硼氢化钠 90mg 作还原剂, 最后加入 葡萄糖水解酶 250mg, 置于恒温箱中于 37 下保温 3 天。反应产物溶液用氯仿提取 3 次, 氯仿提取液回收后将残余物经硅胶柱层析分离, $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$ 梯度洗脱, 得到产物 (2)。

^{13}C NMR: 48.62 (C - 1), 61.95 (C - 3), 124.52 (C - 4), 150.93 (C - 5), 25.47 (C - 6), 65.74 (C - 7), 70.84 (C - 8), 45.02 (C - 9), 18.99 (C - 10), 163.38 (C - 11), 122.12 (C - 2'), 1113.45 (C - 3), 118.67 (C - 4'), 122.12 (C - 5'), 119.29 (C - 6'), 111.35 (C - 7'), 127.18 (C - 8'), 136.44 (C - 9'),

25.89 (C - 10'), 50.17 (C - 11')。

^1H NMR: H - 3a [4.32 (dd, J = 1.8, 16.15)], H - 3b and H - 7b [4.15 ~ 4.19 (m)], H - 7a [4.05 (五重峰, J = 5.5 Hz)], H - 1 [2.76 (d, J = 4.4 Hz)], H - 9 [2.05 (br s)], H - 10 [1.22 (d, J = 6.4 Hz)], H - 2' [6.97 (s)], H - 4' [7.57 (d, J = 7.8 Hz)], H - 5' [7.08 (t, J = 7.8 Hz)], H - 6' [7.18 (t, J = 7.8 Hz)], H - 7' [7.36 (d, J = 7.8 Hz)], H - 10' [2.77 (m)], H - 11'a [2.94 (m)], H - 11'b [2.87 (m)]。

FABMS: 341 (100, (M + 1)⁺). EMS: 298 (4), 264 (7), 198 (58), 180 (48), 168 (93), 125 (100), 81 (83), 55 (84)。

IR: $\nu_{\text{max}} = 3411, 2925, 2852, 1705, 1458, 1410, 1165, 744\text{cm}^{-1}$ 。

[参考文献]

- [1] 邹澄, 赵庆, 郝小江, 等. 丰产易得天然产物结构改造值得重视 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2004, 68: 135 - 137.
- [2] 赵庆, 邹澄, 梁宁珈, 等. 青叶胆 xanthone 的分离鉴定与獐牙菜苷苷元制备 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2004, 70: 299 - 300.
- [3] 洪鑫, 赵庆, 邹澄, 等. 甲基龙胆苦苷元的制备 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2004, 71: 354 - 355.
- [4] 唐传劲, 赵庆, 邹澄, 等. 栀子苷简易分离纯化方法 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2005, 77: 360 - 361.
- [5] 赵庆, 王皎, 邹澄, 等. 栀子苷元与三羟甲基氨基甲烷的反应 [J]. 云南中医学院学报, 2007, 30 (3): 37, 44.

A Novel Derivative of Gentiopir in

ZHAO Qing¹, HONG Xin², ZOU Cheng³, SUN Ke³, YU Qin³, SHAO Yue - feng³,
HAO Xiao - jiang², ZHANG Rong - ping³

- (1. Faculty of Pharmacy, Yunnan University of TCM, Kunming Yunnan 650200; 2. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, The Chinese Academy of Sciences, Kunming Yunnan 650204;
3. School of Pharmaceutical Sciences, Kunming Medical College, Kunming Yunnan, 650031 China)

ABSTRACT: A novel monotepenoindole alkaloid - like was bio - mimetically synthesized from gentiopir in and tryptamine with a "one pot" method

KEY WORDS: Gentiopir in; Structural Modification; Alkaloid - Like