

天然产物化学

第4章 醌类化合物

(Quinone)

第一节 醌类化合物的结构类型

- 醌类化合物是指分子内具有不饱和环二酮结构（醌式结构）或容易转变成这样结构的天然有机化合物。

天然醌类主要有四种类型

苯醌 benzoquinones

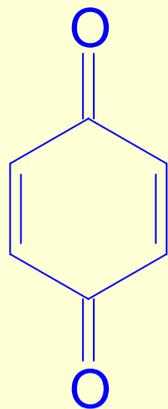
萘醌 naphthoquinones

菲醌 phenanthraquinones

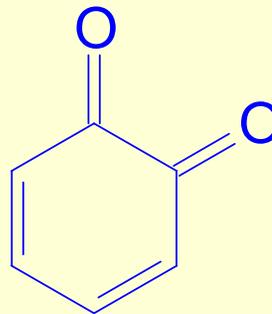
蒽醌 anthraquinones

一、苯醌类

分为邻苯醌和对苯醌两大类，邻苯醌不稳定，天然存在的多为对苯醌。

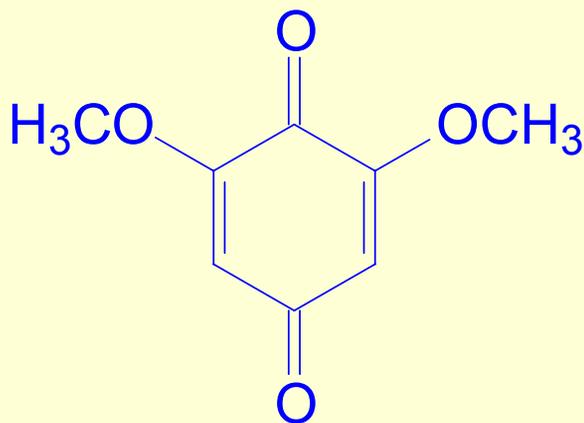


对苯醌

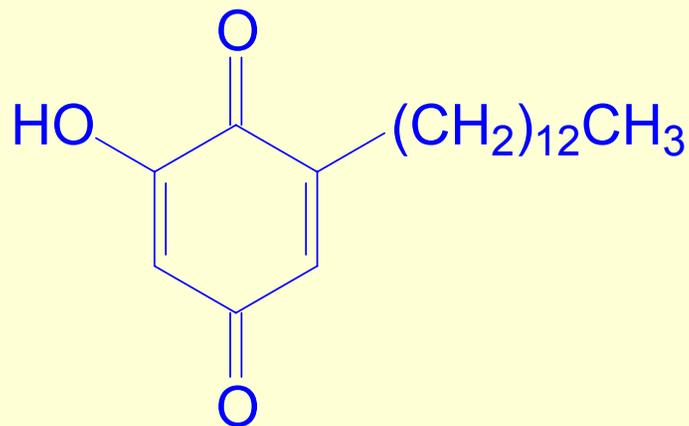


邻苯醌

- 苯醌母核上常见的取代基有-OH、-OCH₃、-CH₃ 或其它烃基侧链。



2,6-二甲氧基对苯醌



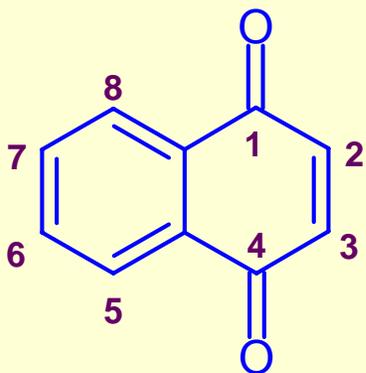
密花醌

天然苯醌类化合物多为黄色或橙黄色结晶体。

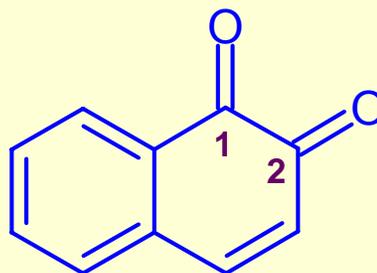
二、萘醌类

分为 α -(1,4)、 β -(1,2)及amphi-(2,6)三种类型。

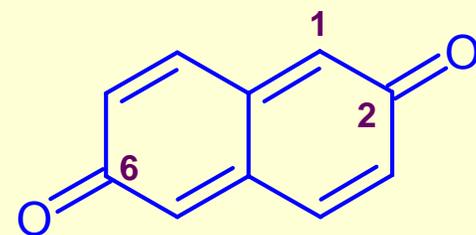
自然界中绝大多数为 α -萘醌类。



α -(1,4) 萘醌

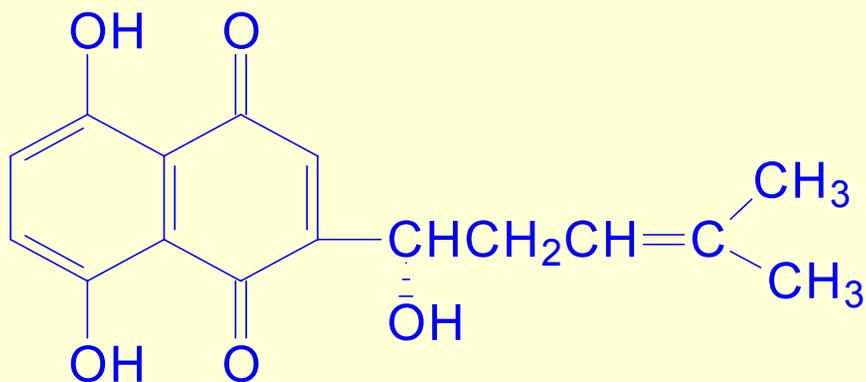


β -(1,2) 萘醌

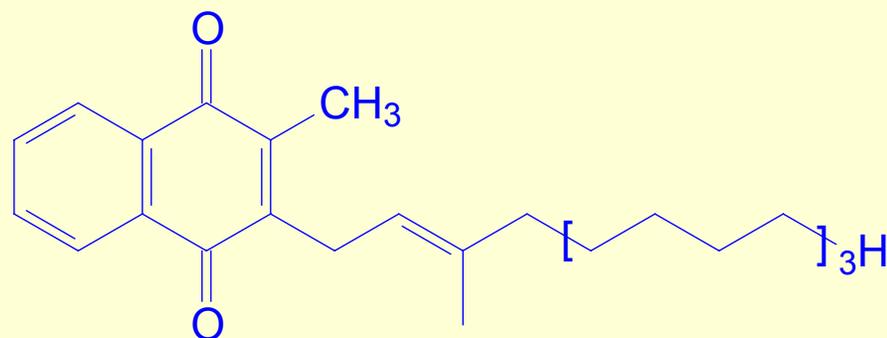


amphi-(2,6) 萘醌

- 中药紫草中的紫草素、维生素K类化合物属于 α -萘醌。



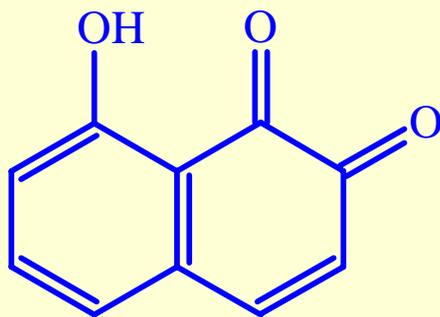
紫草素



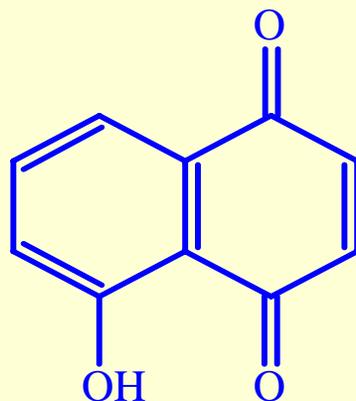
维生素K₁

从热带柿科一植物中分得的三色柿醌为一橙红色针晶，属邻醌衍生物，该植物在非洲曾用作治疗麻风病。

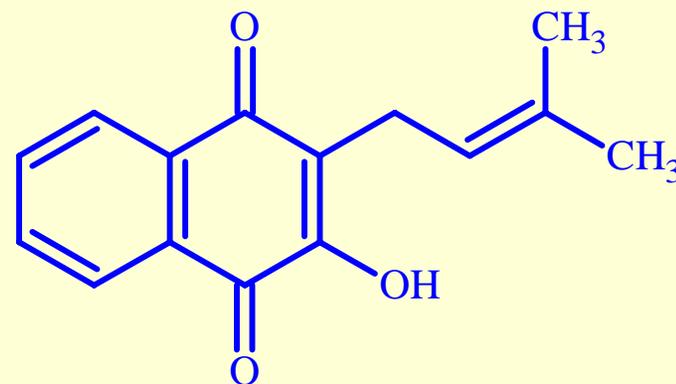
胡桃醌、拉帕醌有抗癌活性。



三色柿醌



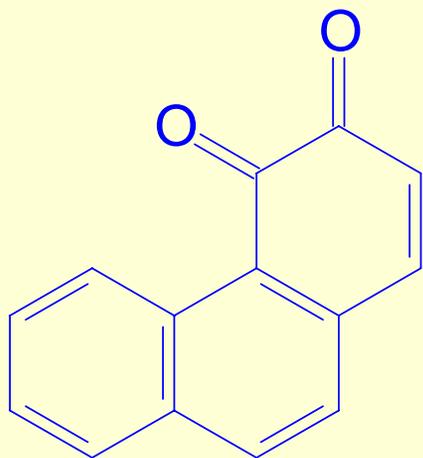
胡桃醌



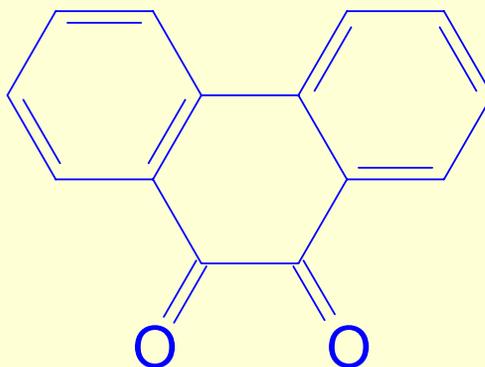
拉帕醌

三、菲醌类

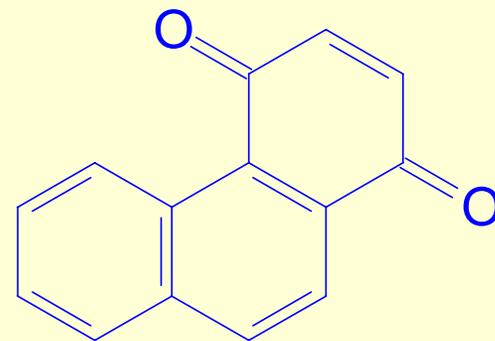
天然菲醌衍生物包括邻菲醌和对菲醌两种类型。



邻菲醌 I

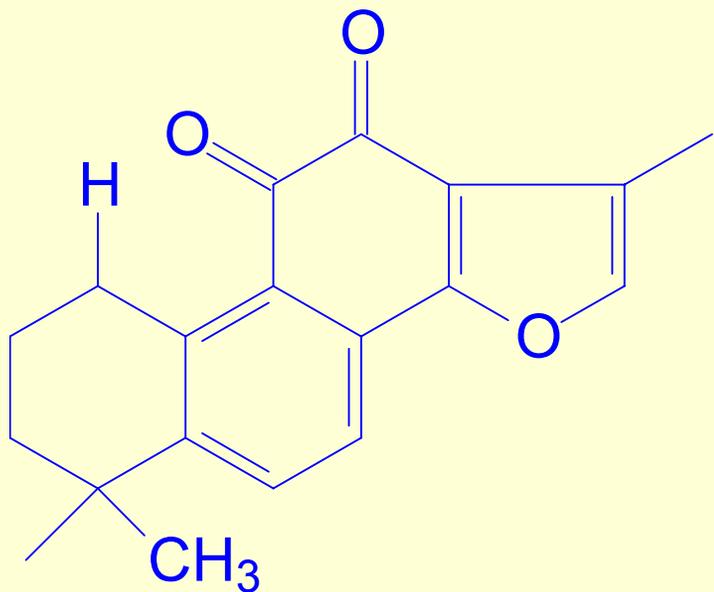


邻菲醌 II

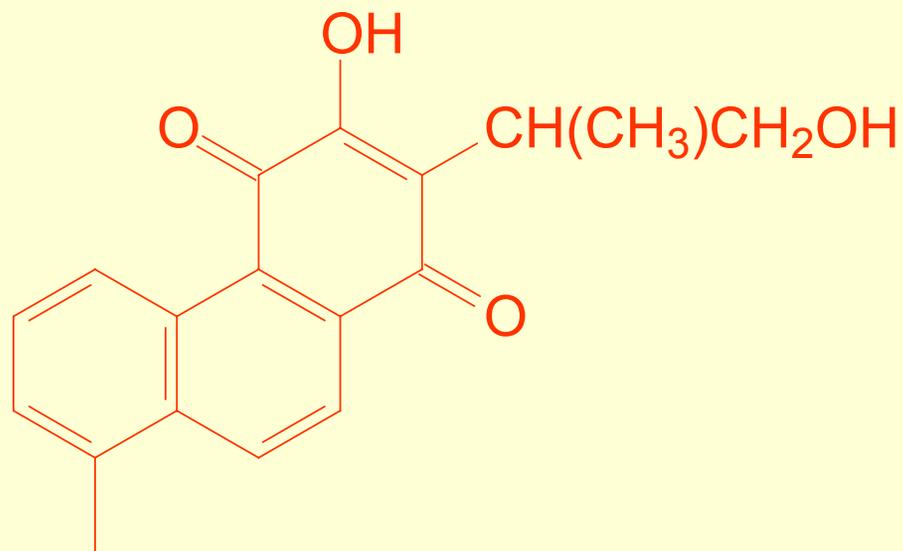


对菲醌

- 如丹参中所含有的丹参醌 II A,丹参新醌甲等。



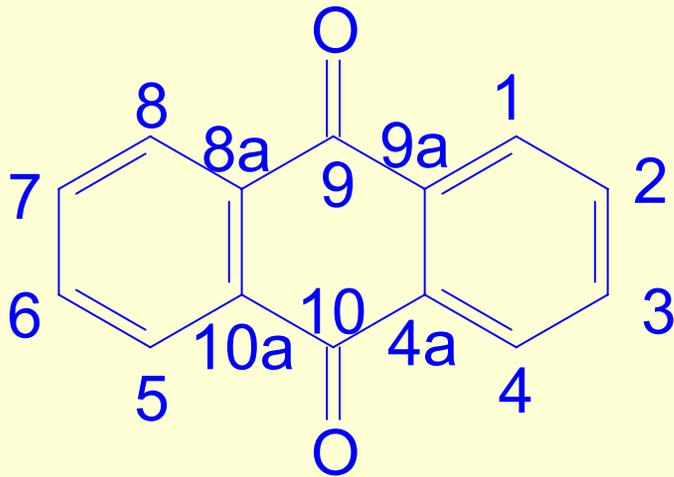
丹参醌 II A



丹参新醌甲

四、蒽醌类

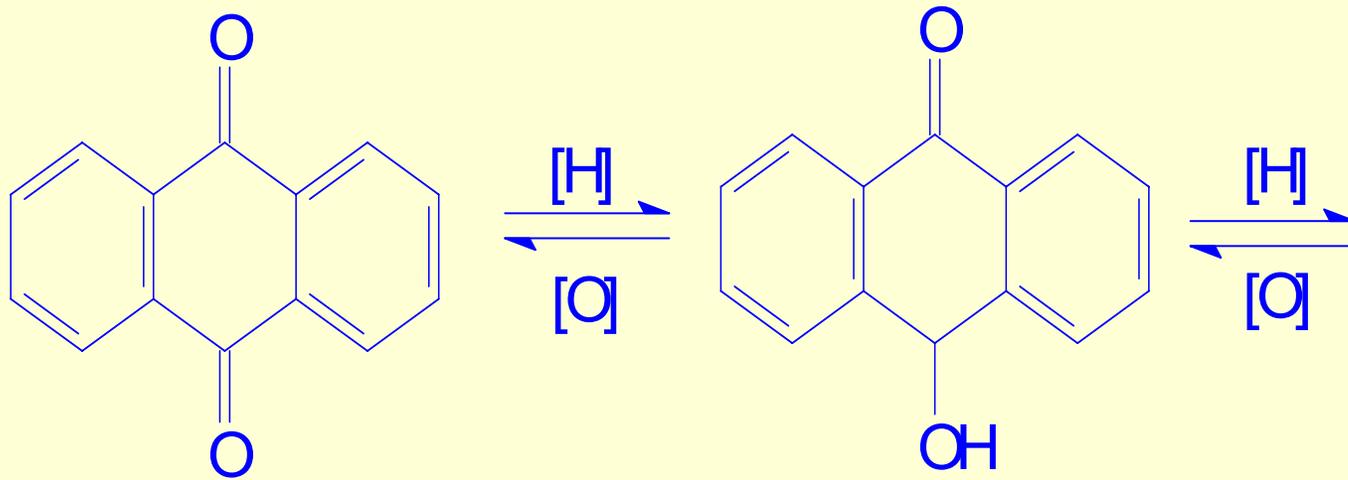
包括蒽醌衍生物及其不同程度的还原产物。如氧化蒽酚、蒽酚、蒽酮、二蒽酮。



1,4,5,8位为 α -位

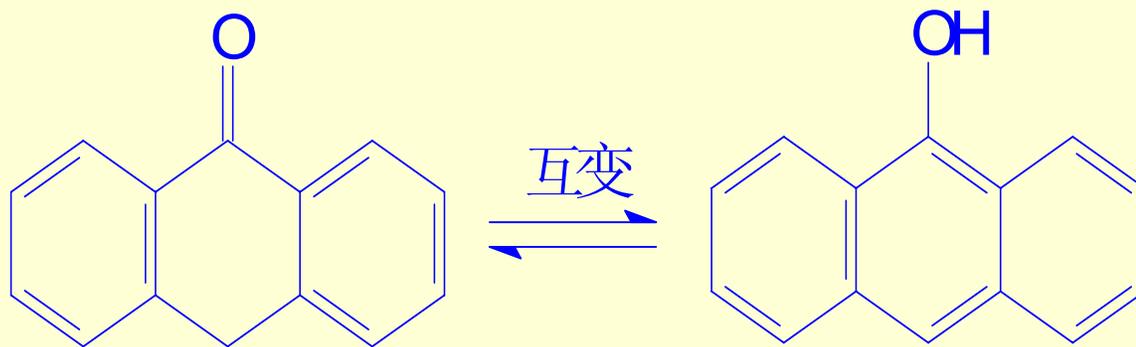
2,3,6,7位为 β -位

9,10位为meso-位



蒽醌

氧化蒽酚



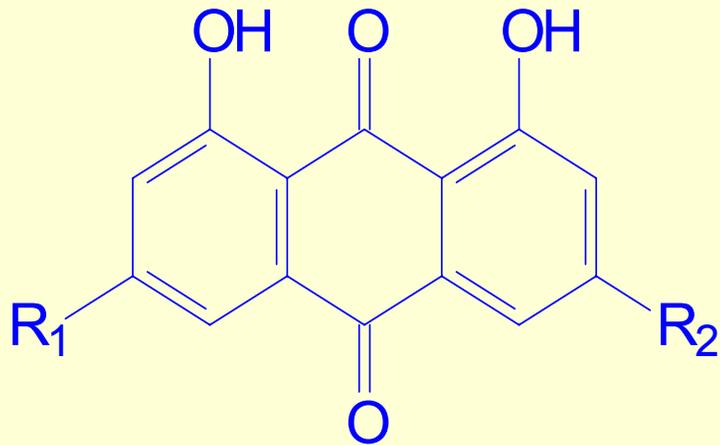
蒽醌酮

蒽酚

- 根据羟基在蒽醌母核上的位置不同，可将羟基蒽醌分为两大类：

1. 大黄素型：

羟基分布在两侧的苯环上。



大黄酚

大黄素

大黄素甲醚

芦荟大黄素

大黄酸

$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H}$

$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{OH}$

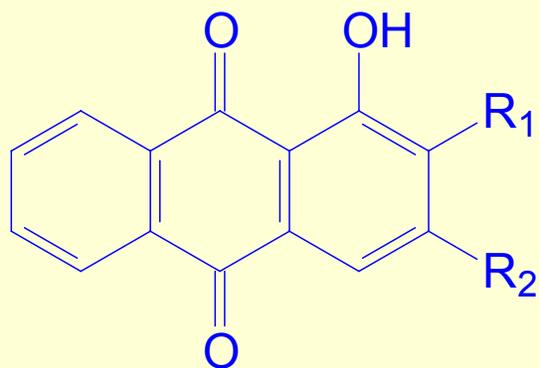
$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{OCH}_3$

$R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

$R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{COOH}$

2.茜草素型:

羟基分布在一侧的苯环上。

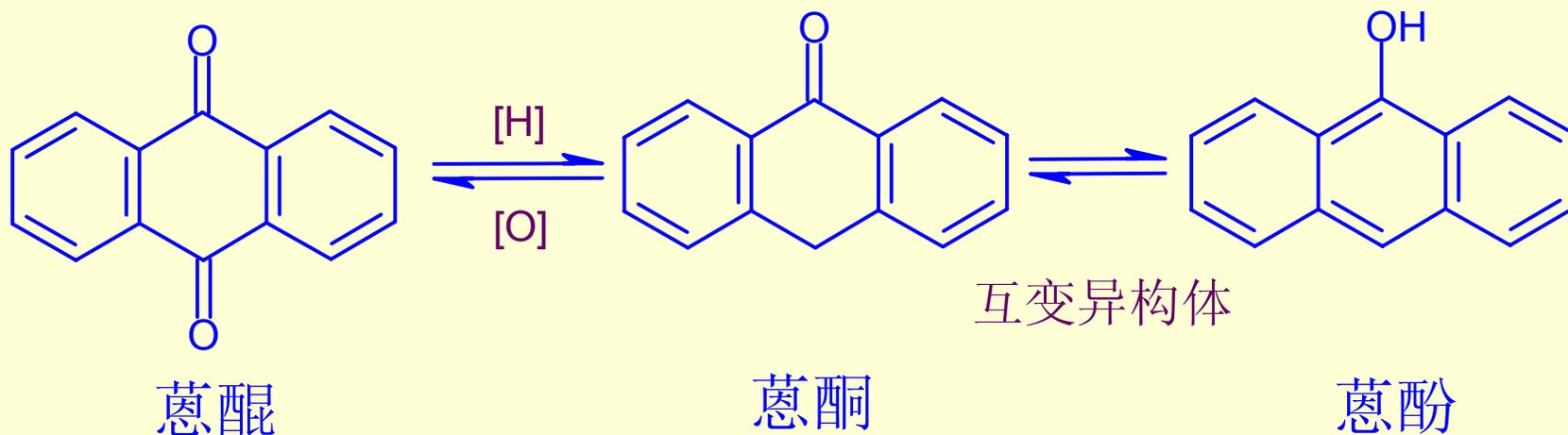


茜草素
羟基茜草素
伪羟基茜草素

$R_1=OH$ $R_2=H$ $R_3=H$
 $R_1=OH$ $R_2=H$ $R_3=OH$
 $R_1=OH$ $R_2=COOH$ $R_3=OH$

(二) 蒽酚（或蒽酮）衍生物

蒽醌在酸性条件下被还原，生成蒽酚及其互变异构体蒽酮。



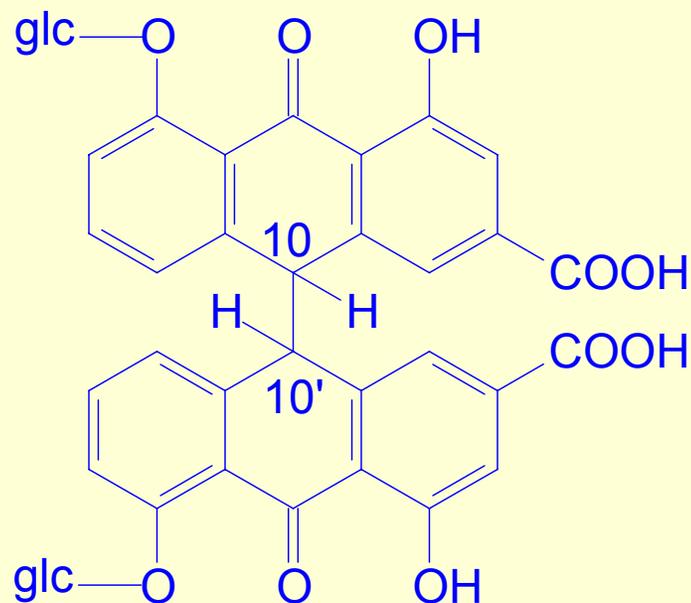
(1) 葱酚及葱酮类一般只存在于新鲜植物中，存放期间易被氧化，生成葱醌类。

(2) 葱酚的中位羟基与糖缩合成苷后，则难以被氧化，较稳定，因为形成的苷只有被水解，除去糖才易被氧化而转变为葱醌衍生物。而苷的水解是需要一定条件的。

(3) 羟基葱酚抑菌作用较强，对霉菌有较强的杀灭作用，可治疗疥癣之类皮肤病。

(三) 二蒽酮类衍生物

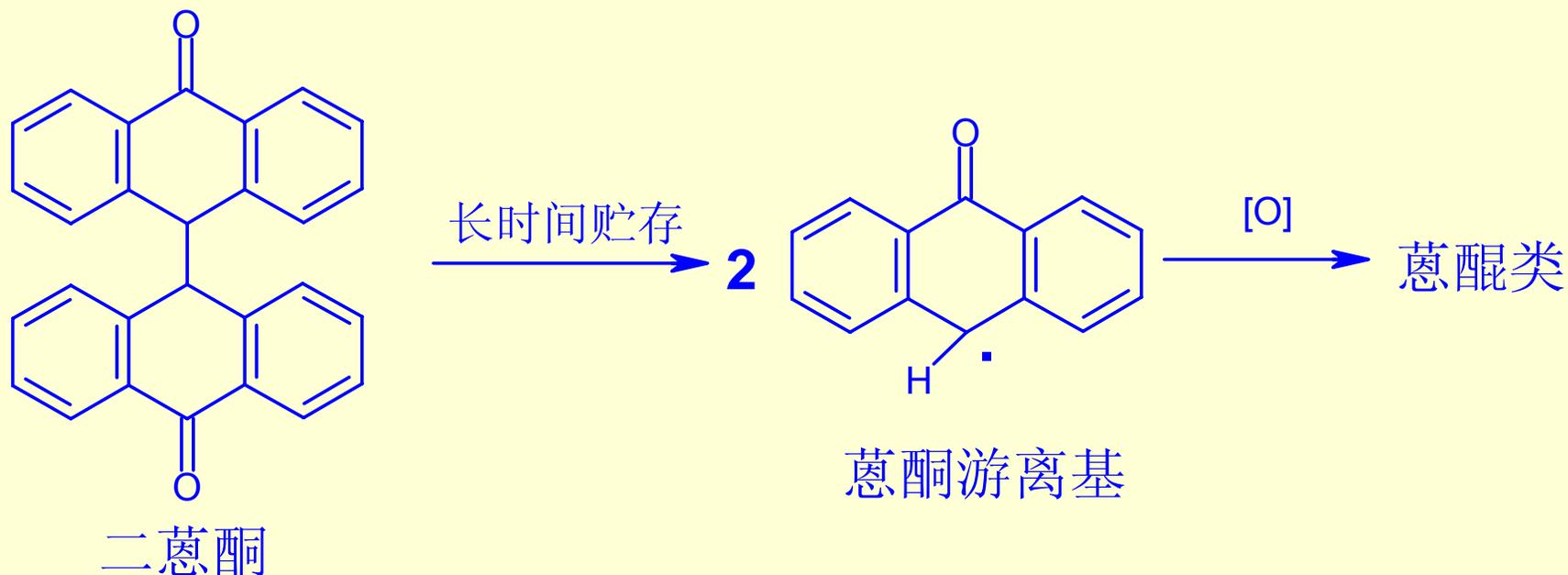
二蒽酮类成分可以看成是两分子蒽酮相互结合的产物。



番泻苷A

$C_{10}-C_{10}$ 键容易水解而断裂，生成较稳定的蒽酮游离基，继而氧化成蒽醌类化合物。

一般随着植物原料储存时间延长，二蒽酮类含量下降，单蒽酮类含量上升。



第二节 醌类化合物的理化性质

一、物理性质

(一) 性状

母核无取代时，基本无色，引入酚羟基等助色团时，则显黄、橙、棕红等颜色。苯醌和萘醌多以游离态存在，容易结晶，蒽醌因多以苷的形式存在而难以结晶。

(二) 升华性和挥发性

游离醌类化合物一般具有升华性。常压下加热可升华而不分解。一般升华温度随酸度增加而升高。小分子的苯醌及萘醌类具有挥发性。

(三) 溶解性

游离蒽醌：极性较小，易溶于乙醇、乙醚、苯、氯仿等有机溶剂，基本不溶于水。

蒽醌苷：极性较大，易溶于甲醇、乙醇、热水当中，几乎不溶于乙醚、苯、氯仿等极性小的有机溶剂。

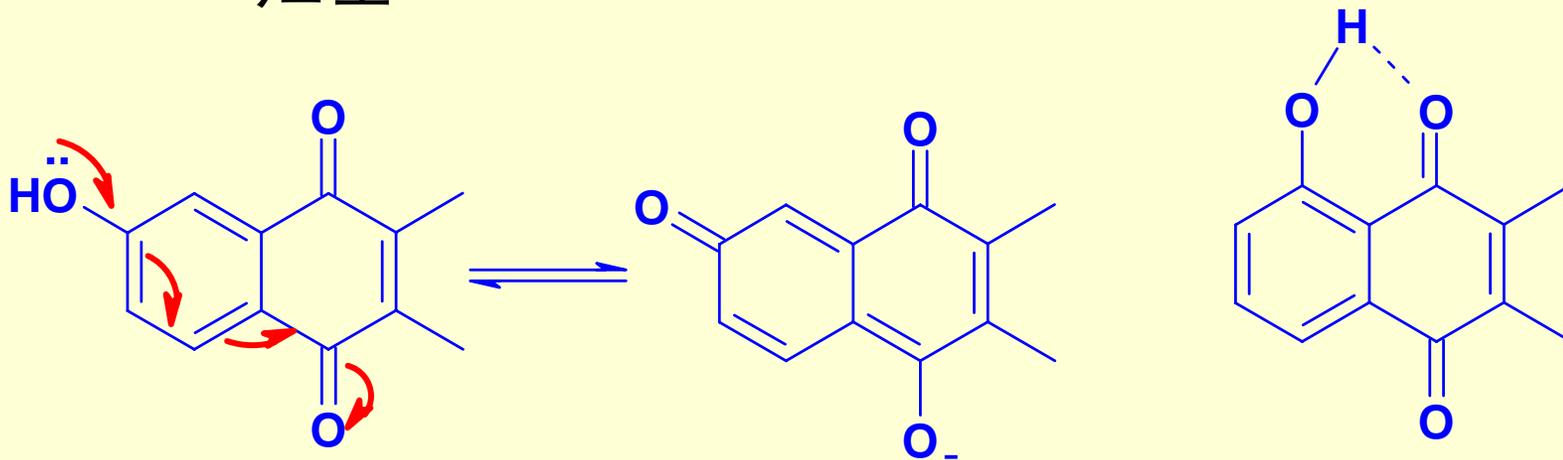
蒽醌的碳苷：在水中的溶解度很小，难溶于亲脂性有机溶剂而易溶于吡啶中。

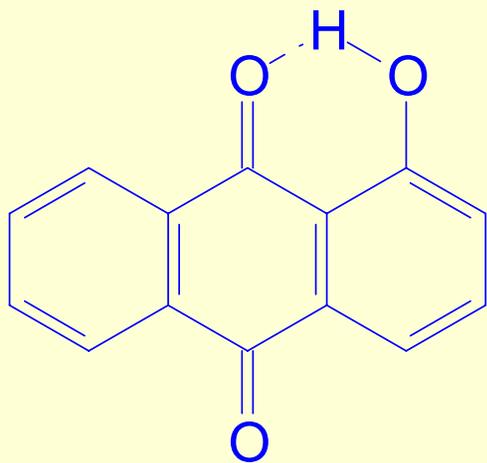
二、化学性质

(一) 酸性

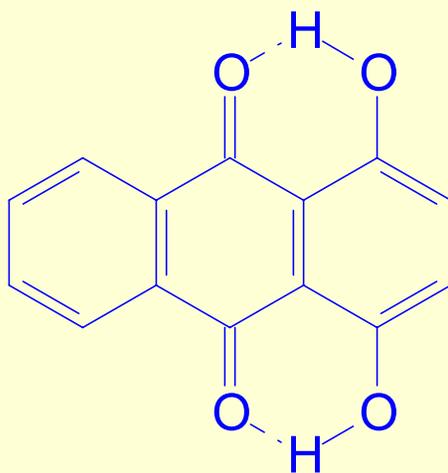
1. 苯醌和萘醌醌核上的羟基的酸性类似于羧酸，酸性较强。

2. 萘醌和蒽醌的苯环上的羟基酸性： β -羟基
> α -羟基

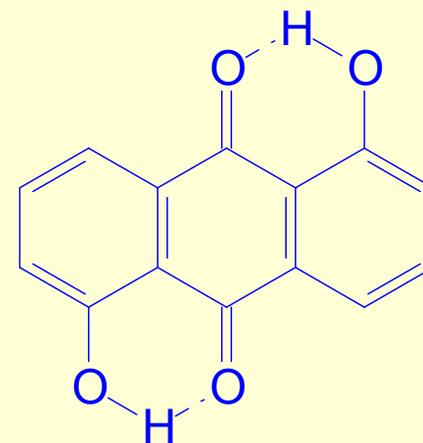




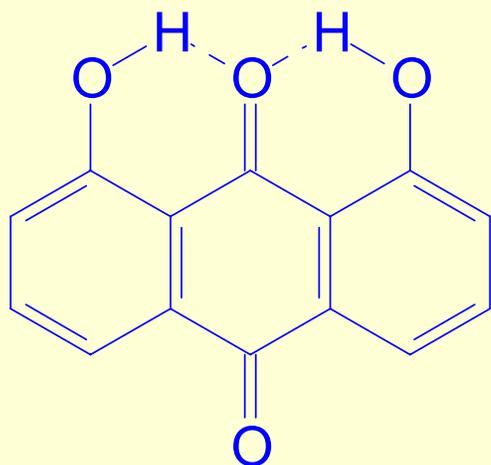
pKa 11.5



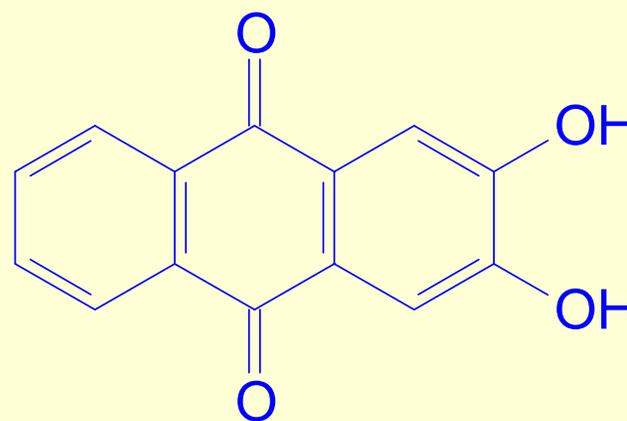
pKa 10.4



pKa 9.5

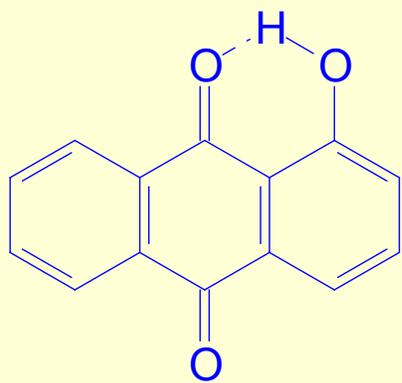
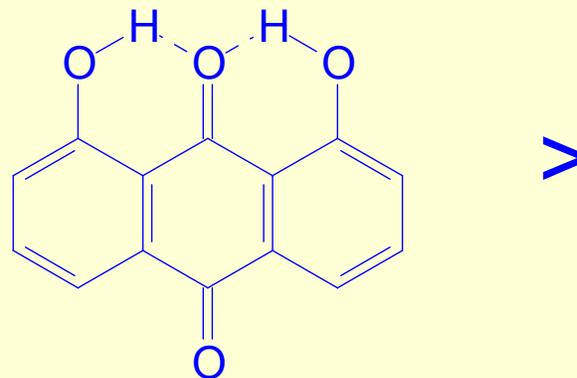
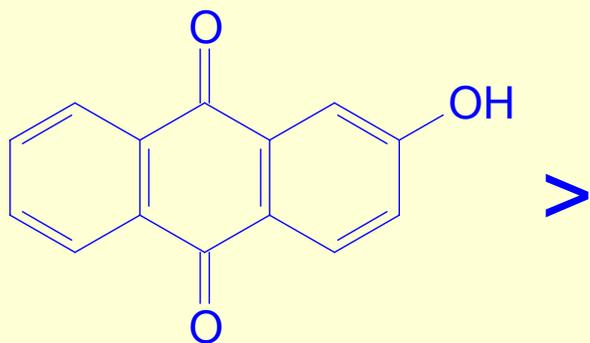
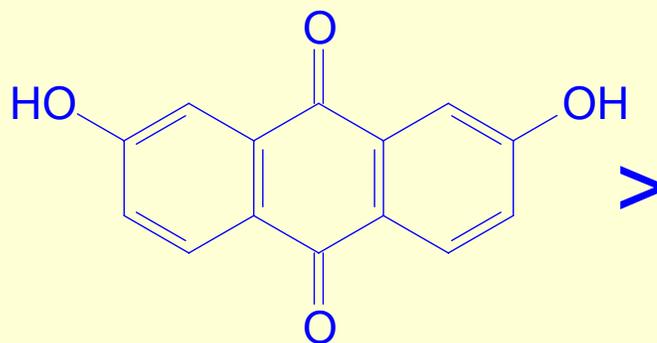
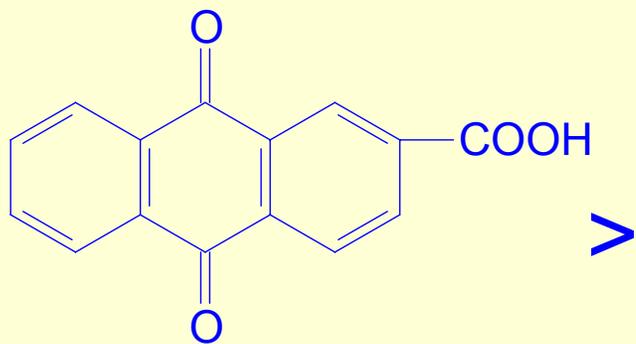


pKa 8.1



- 游离蒽醌衍生物酸性强弱排序为：

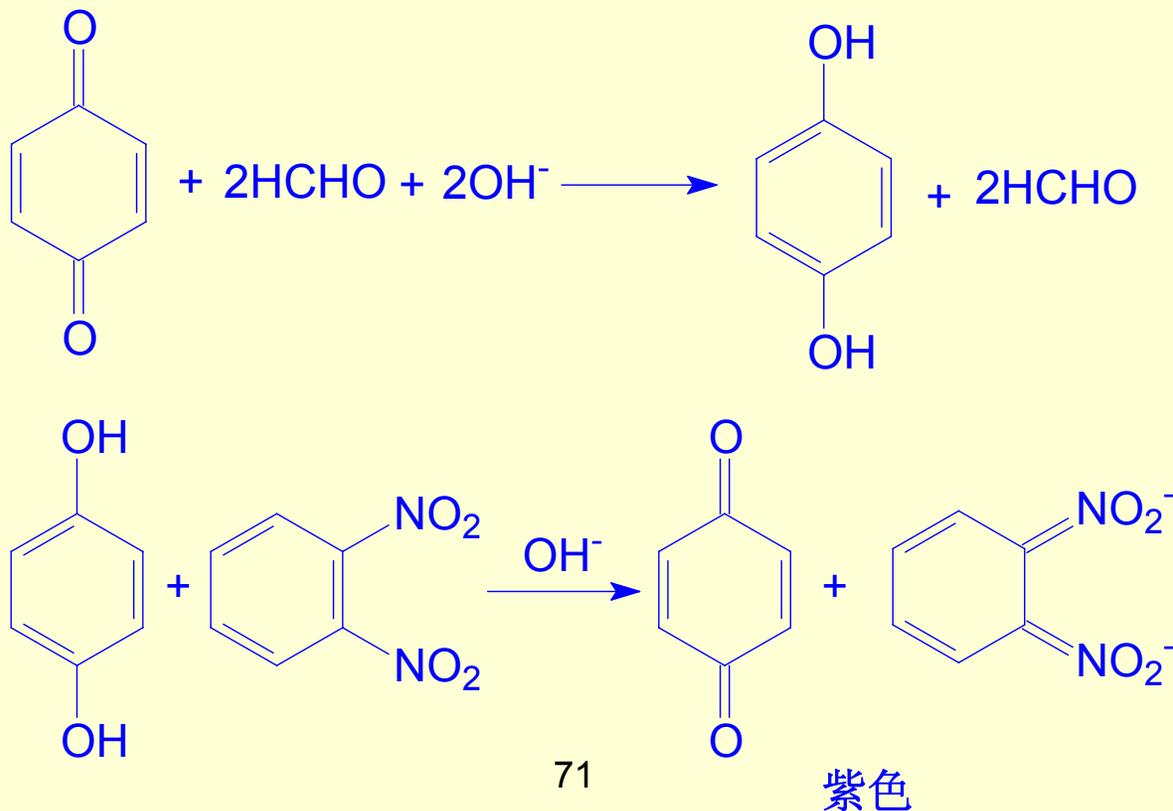
含-COOH > 含2个以上 β -OH > 含1个 β -OH >
含2个 α -OH > 含1个 α -OH



- 可依次用5%NaHCO₃、5%Na₂CO₃、1%NaOH及5%NaOH水溶液进行梯度萃取。

(二) 颜色反应

1. Feigl反应：醌类衍生物在碱性条件下经加热能迅速与醛类及邻二硝基苯反应，生成紫色化合物。



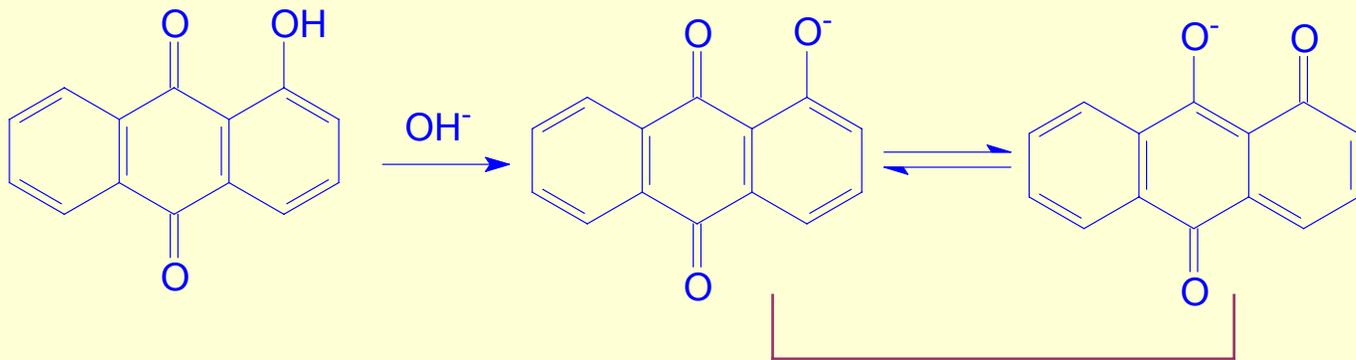
2.无色亚甲蓝显色试验

无色亚甲蓝溶液是检出苯醌类及萘醌类的专用显色剂，可用来和蒽醌类化合物相区别，常用于PPC和TLC，显蓝色斑点。

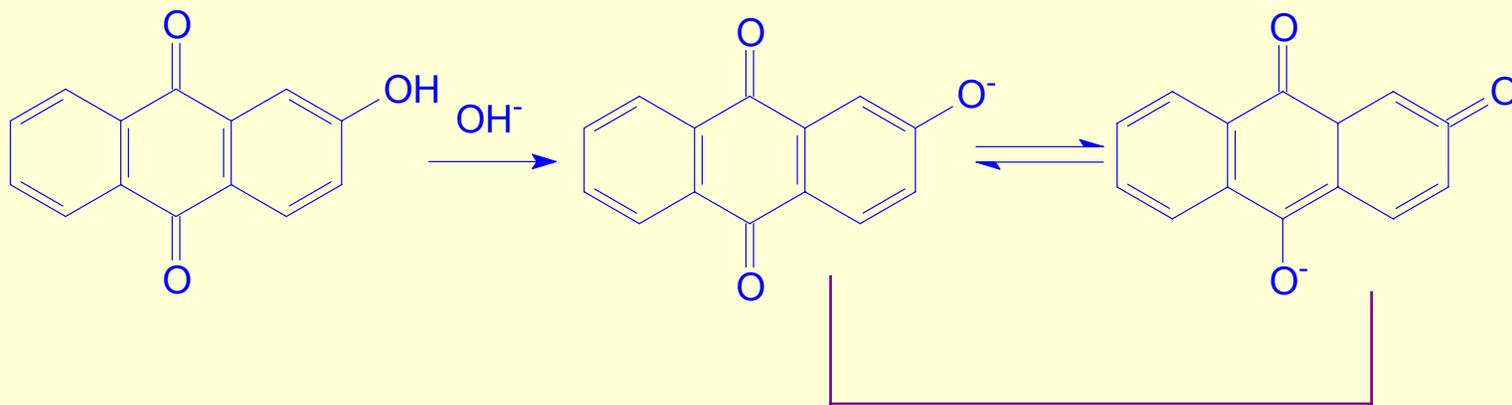
3.碱性条件下的显色反应

羟基醌类在碱性溶液中颜色会加深，显橙、红、紫红色及蓝色；羟基蒽醌类化合物遇碱显红~紫红色的反应称为保恩特来阁(Bornträger)反应。

蒽酚、蒽酮、二蒽酮类化合物需氧化成羟基蒽醌类化合物后才能显色。



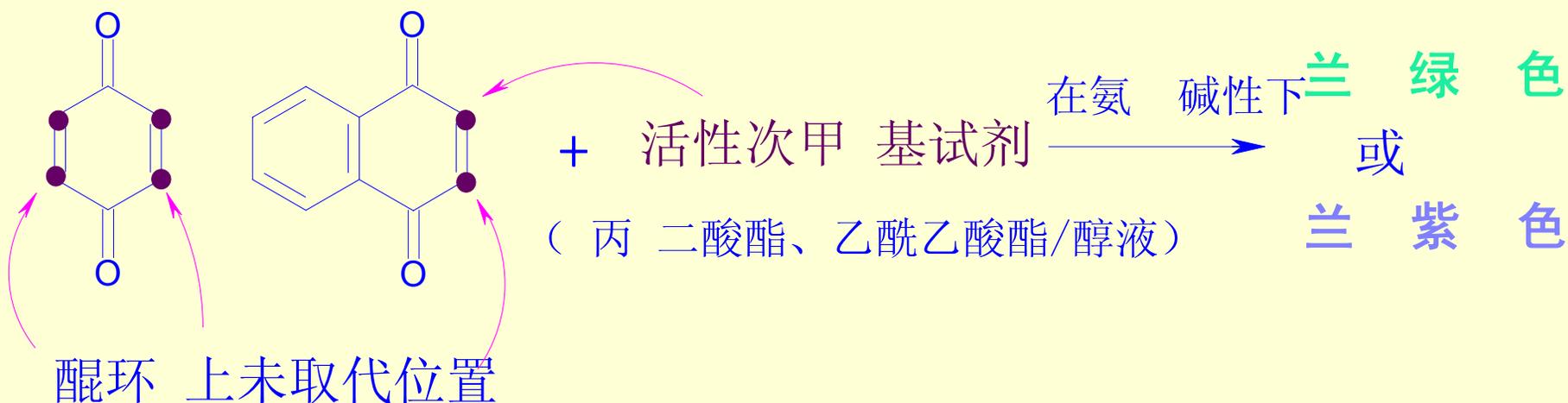
红色



红色

4.与活性次甲基试剂的反应（Kesting-Craven法）

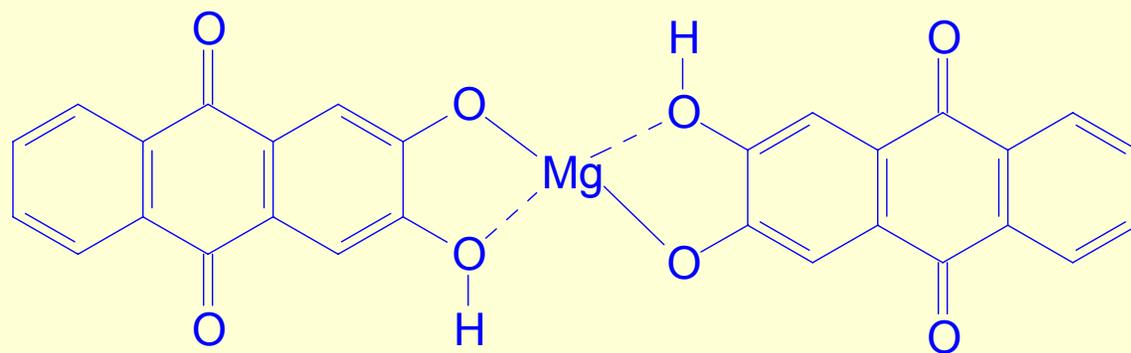
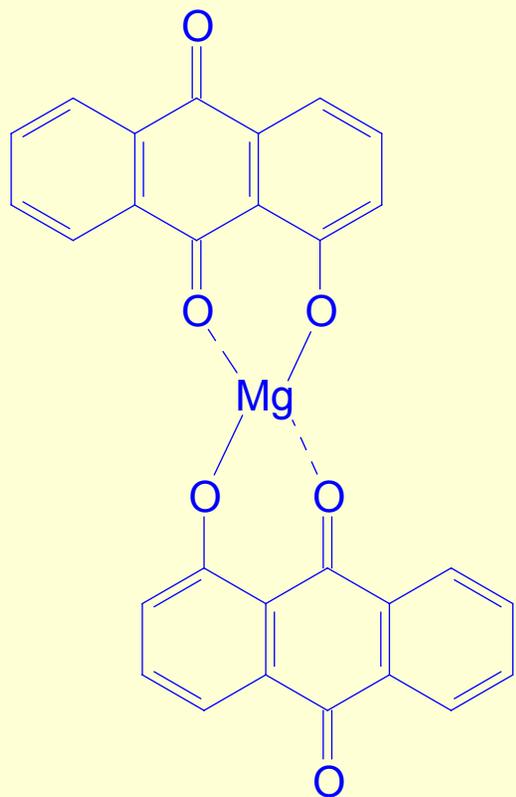
苯醌及萘醌反应显阳性，蒽醌不反应。



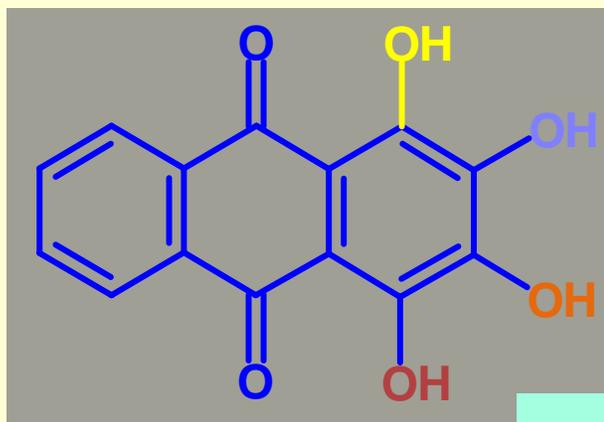
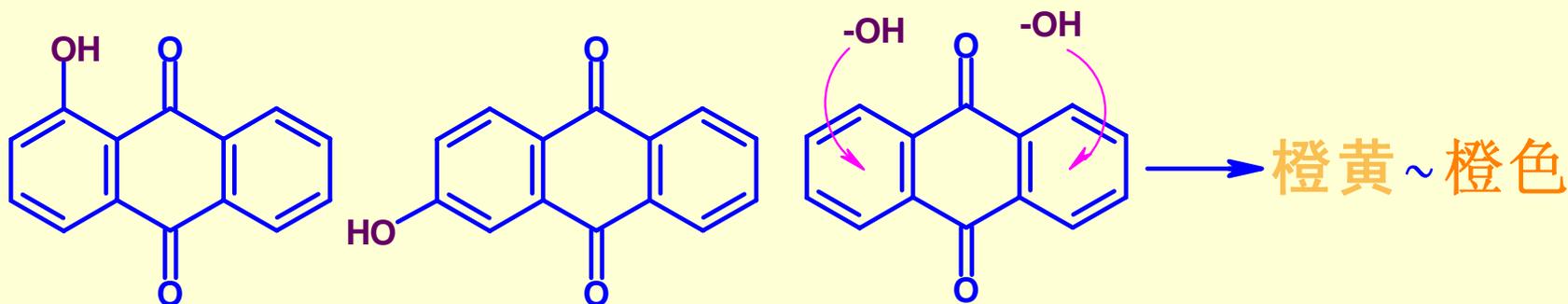
5.与金属离子的反应

蒽醌类化合物，如有 α -酚羟基或邻二酚羟基结构，则可与 Pb^{2+} 、 Mg^{2+} 等金属离子形成络合物。与 Pb^{2+} 形成的络合物在一定PH值下还能形成沉淀析出。

酚羟基位置不同时，与醋酸镁可以形成不同颜色的络合物。



与醋酸镁形成的络合物具有一定的颜色。



OH (C1+C2) : 蓝~蓝紫

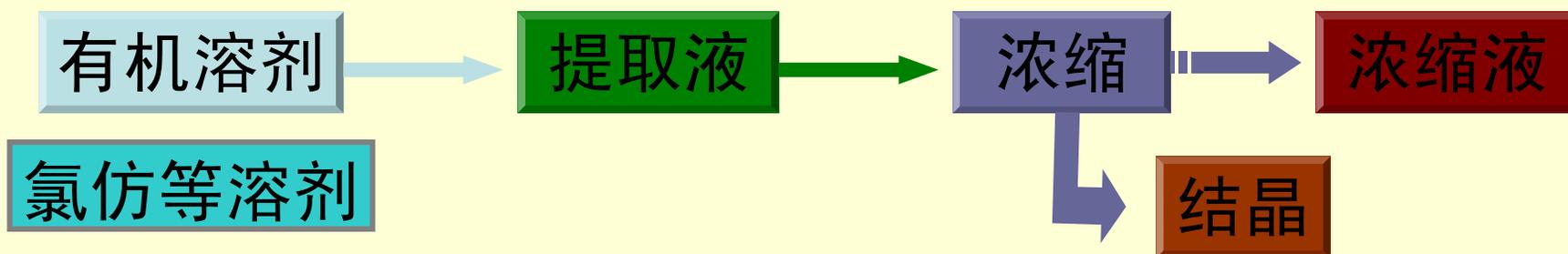
OH (C1+C3) : 橙红~红

OH (C1+C4) : 紫红~紫

第三节 醌类化合物的提取分离

一、游离醌类的提取方法

1. 有机溶剂提取法



2. 碱提取酸沉淀法

用于提取含酸性基团 (Ar-OH、-COOH)的化合物。

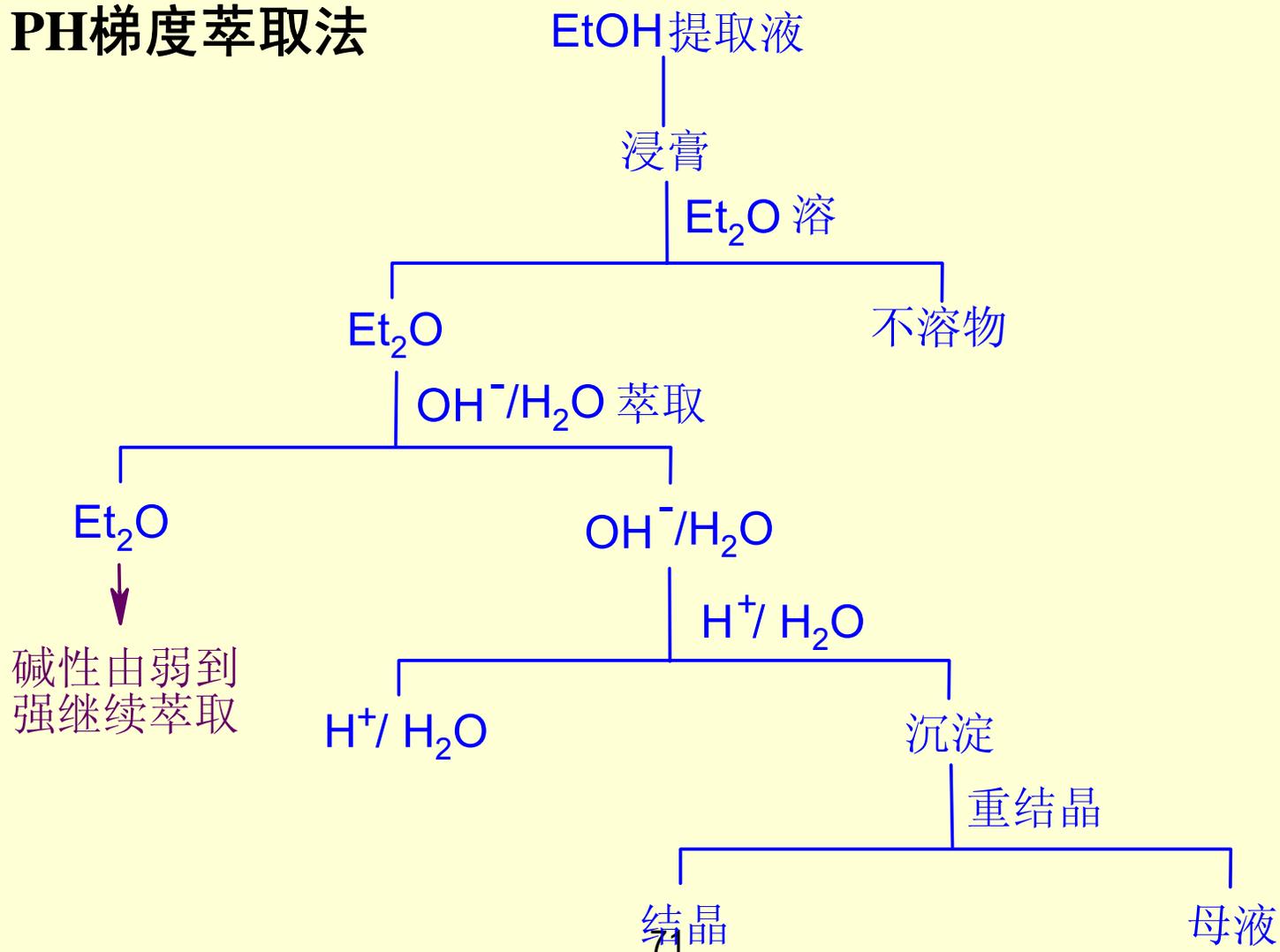
3.水蒸气蒸馏法

适用于小分子的苯醌及萘醌类化合物。

4.超临界流体萃取法和超声波提取法

二、游离羟基蒽醌的分离

PH梯度萃取法



- 含有 $-\text{COOH} > \beta\text{-OH} > \text{两个 } \alpha\text{-OH} > \text{一个 } \alpha\text{-OH}$,

- 可以分别被:

$5\% \text{NaHCO}_3, 5\% \text{Na}_2\text{CO}_3, 1\% \text{NaOH}, 5\% \text{NaOH}$ 萃取分

离出来。

- 色谱法
- 游离羟基蒽醌衍生物常用硅胶、聚酰胺柱层析的方法进行分离。
- 一般不用氧化铝，因为酸性的羟基蒽醌易与碱性氧化铝产生化学吸附而难以洗脱。

三、蒽醌苷类与蒽醌衍生物 苷元的分离

- 利用其极性的差别，苷元溶于极性较小的有机溶剂，而苷不溶，进行分离。
- 注意：蒽醌类化合物在植物体内多通过酚羟基或羧基与钠、钾、镁等成盐存在，所以提取前应先加酸酸化使其游离。

药 材

HOAc 湿润、风干；氯仿 提

药渣

CHCl₃

95%EtOH 提

(苷元及 游离蒽醌)

药渣

EtOH

5%KOH; 过滤 (无机盐不溶于乙醇溶液)

滤液

沉淀 (蒽酸苷的钾盐)

95%EtOH 洗K 悬浮醇中
用冰HOAc 中和 (除K⁺)

不溶物

(KOAc等)

滤液

减压蒸干

总 蒽醌苷类

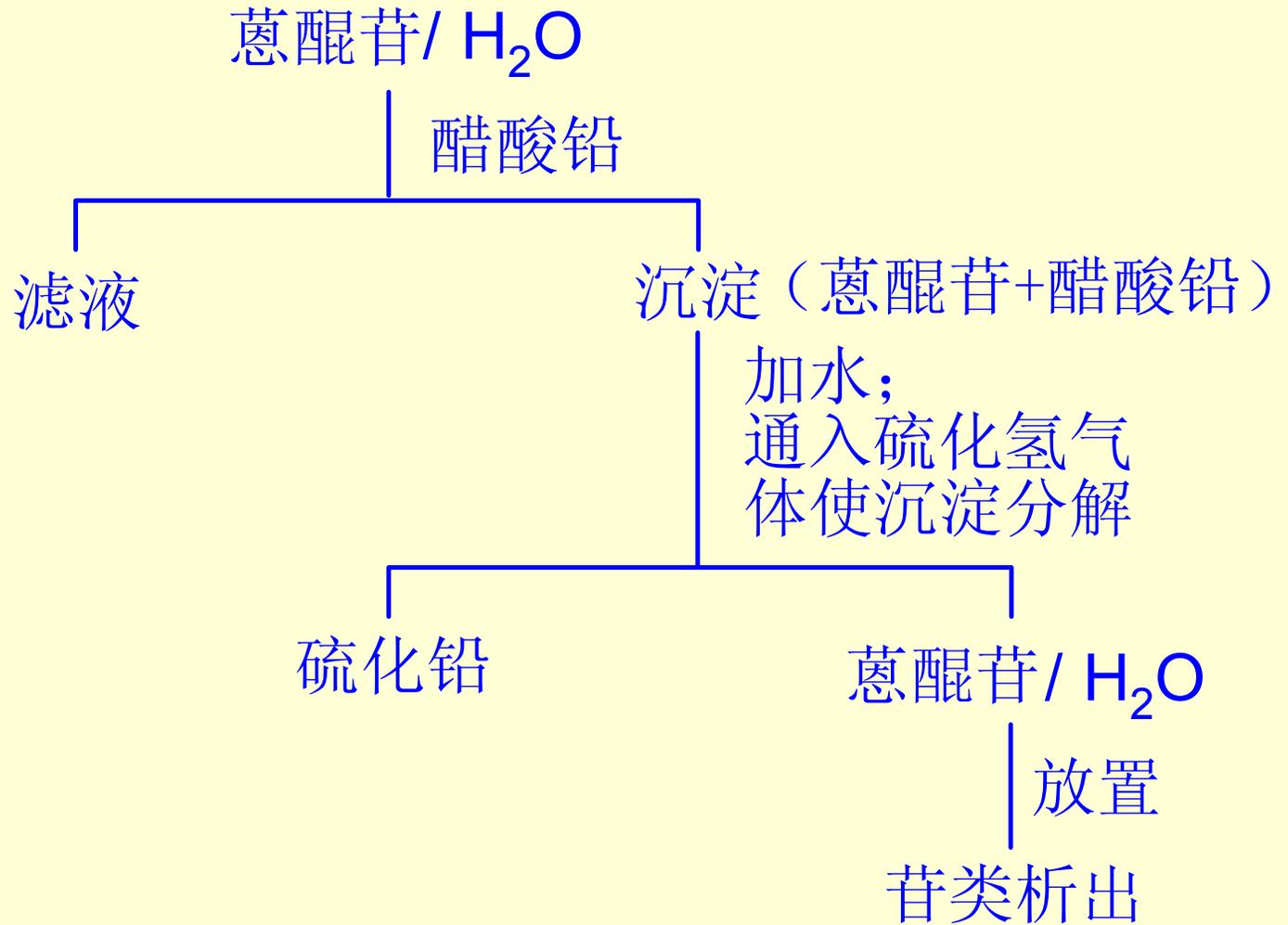
四、蒽醌苷类的分离

蒽醌苷极性较大，水溶性较强，分离纯化较困难，一般采用色谱法。

色谱分离之前的预处理方法：

铅盐法、溶剂法等。

1. 铅盐法



2. 溶剂法

用极性较大的溶剂将苷从提取液中提取（萃取）出来。

色谱分离常采用:

硅胶柱色谱和葡聚糖凝胶柱色谱。

第四节 醌类化合物的结构鉴定

一、紫外光谱

(一) 苯醌的紫外光谱特征



苯醌类主要有三个吸收峰

①~240nm 强峰

②~285nm 中强峰

③~400nm 弱峰

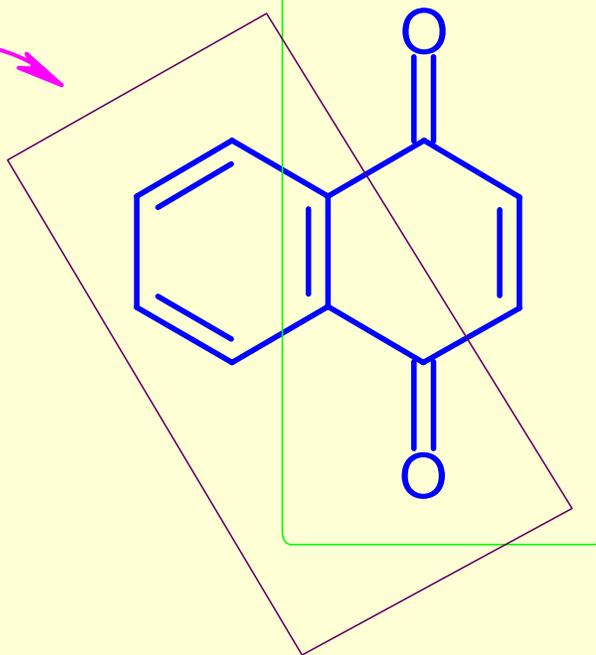
(二) 萘醌的紫外光谱特征

有四个主要吸收峰

245 nm

251 nm

335 nm



(苯样结构引起)

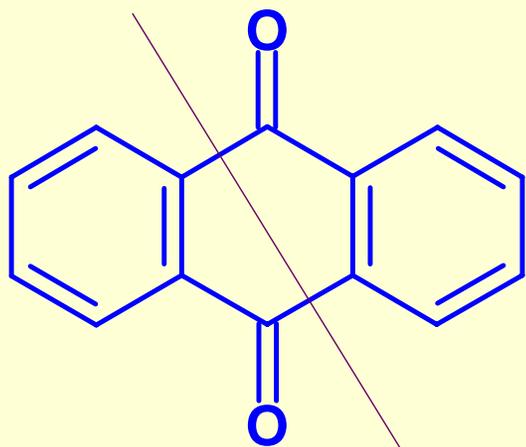
257 nm

(醌样结构引起)

- 1,4-萘醌醌环上引入助色团，如-OH, -OMe等，257nm峰红移。
- 苯环引入 α -OH，335nm吸收峰红移至427nm。

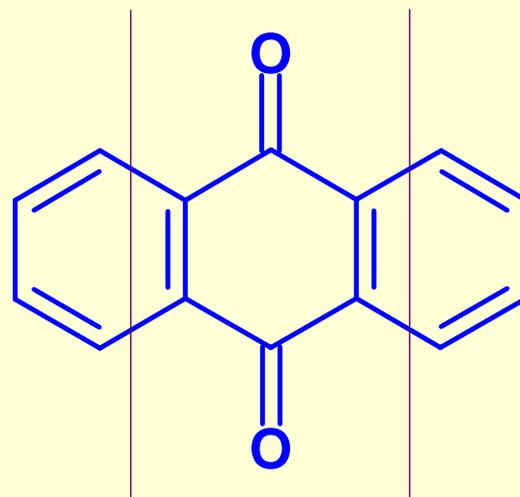
(三) 蒽醌类的紫外光谱特征

蒽醌有四个吸收峰



252 325 nm

(苯样结构)



272 405 nm

(醌样结构)

- 羟基蒽醌的主要吸收峰：
- I 峰：230nm左右
- II 峰：240~260nm（由苯样结构引起）
- III峰：262~295nm（由醌样结构引起）
- IV峰：305~389nm（由苯样结构引起）
- V 峰：>400nm（由醌样结构中的羰基引起）
- 不同位置、数目的羟基取代将引起相应吸收峰不同程度的红移。

二、红外光谱

羟基蒽醌类化合物在红外区域有：

$$\nu_{\text{C=O}} \quad 1675 \sim 1653 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{-OH}} \quad 3600 \sim 3130 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{芳环}} \quad 1600 \sim 1480 \text{ cm}^{-1}$$

如果9,10蒽醌母核上没有羟基取代时，羰基峰位为 1675cm^{-1} ；如有 α -OH取代，与羰基缔合，使羰基的伸缩振动显著向低频位移。

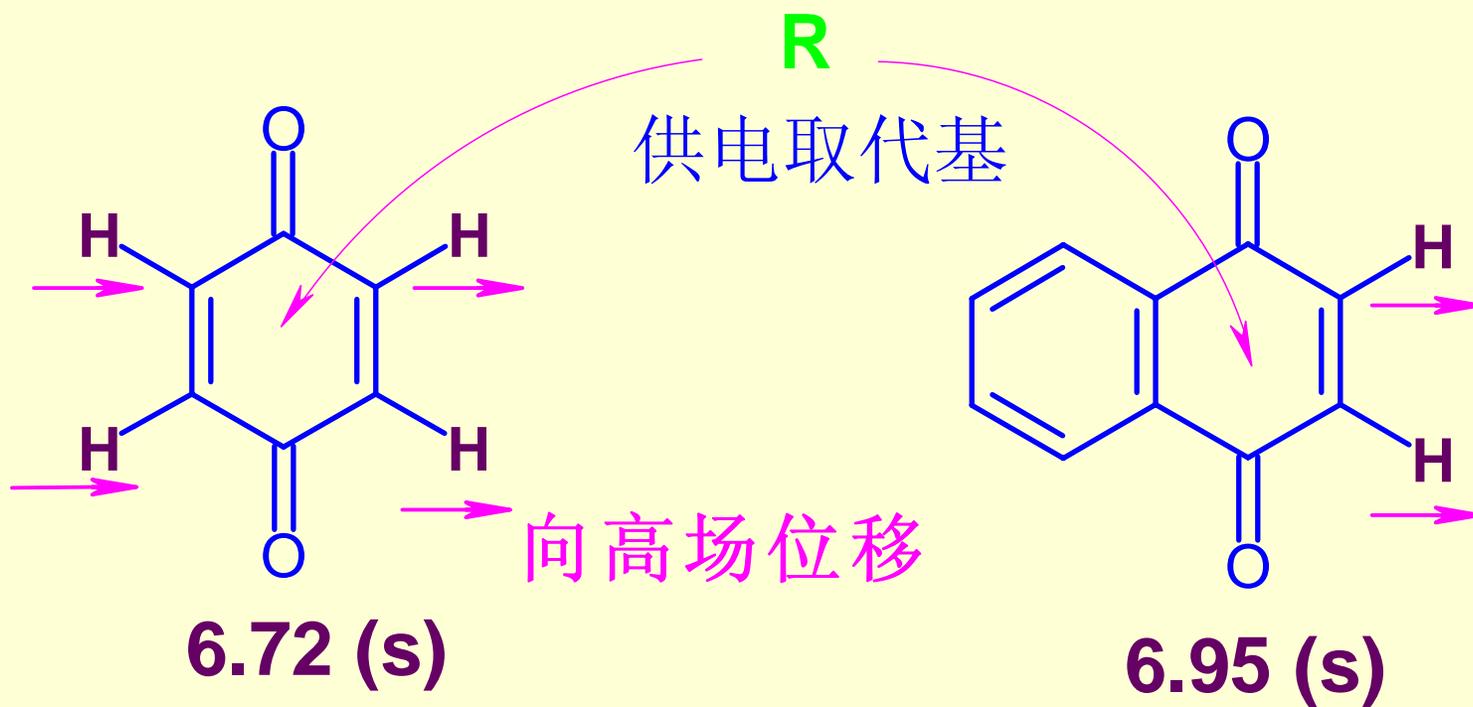
- 芳环上引入一个 α -OH时，给出两个 $>C=O$ 吸收峰：

1675 ~ 1647 (游离 $>C=O$)

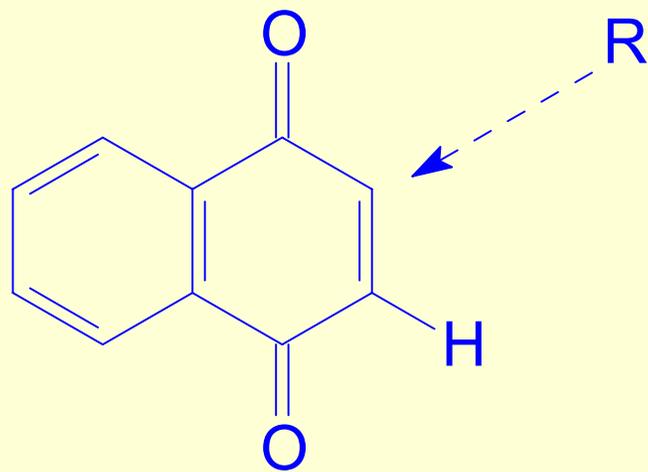
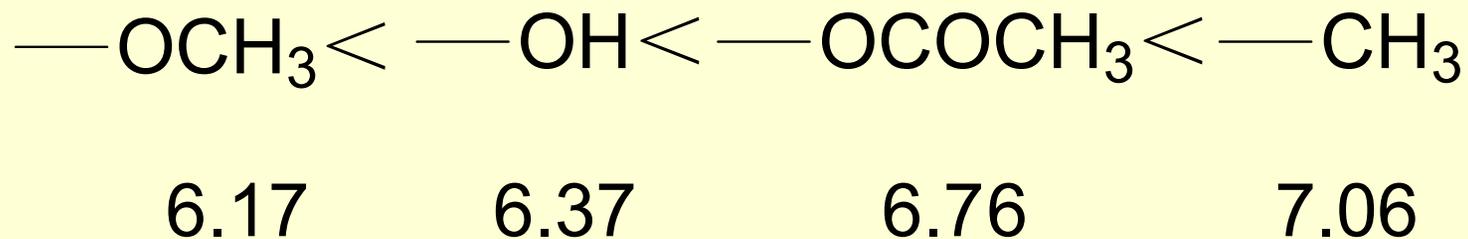
1637 ~ 1608 (缔合 $>C=O$)

三、 $^1\text{H-NMR}$ 谱

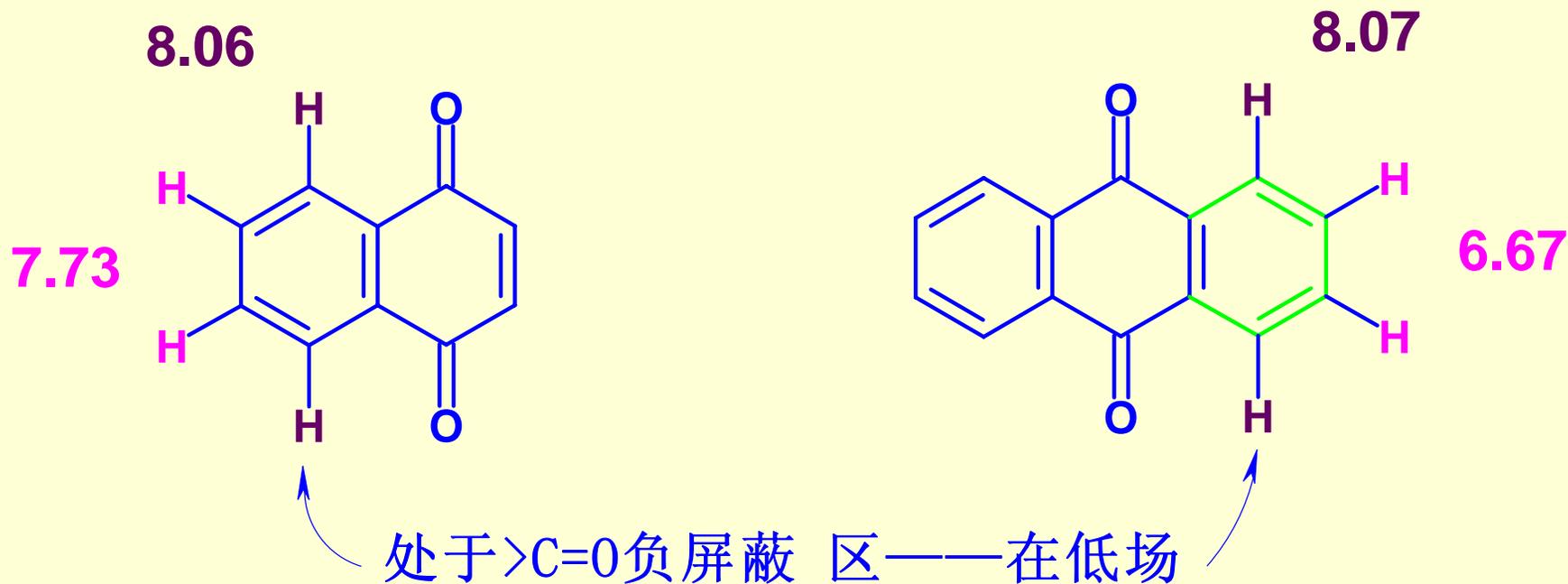
(一) 醌环上的质子



- 位移顺序在1,4-萘醌中为:



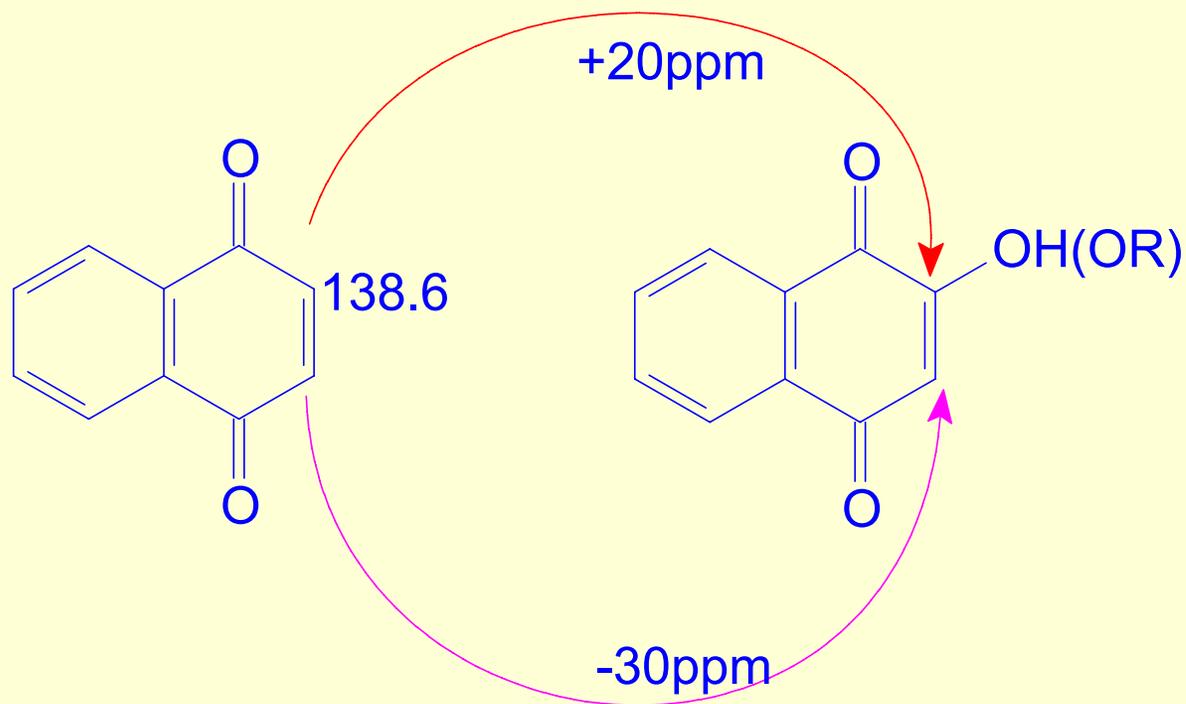
(二) 芳环质子

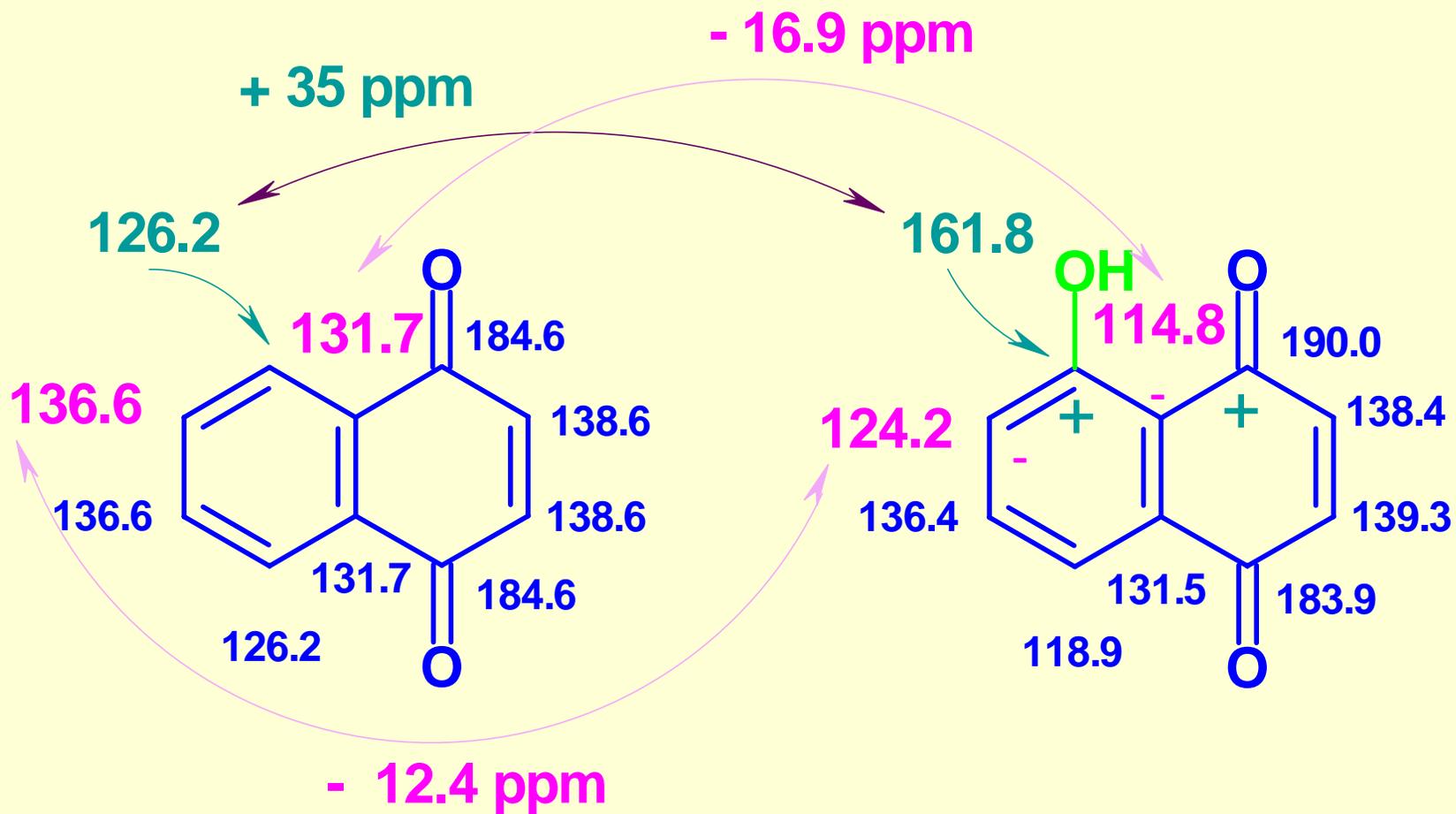


有取代基时，峰的位置和峰数都会改变。

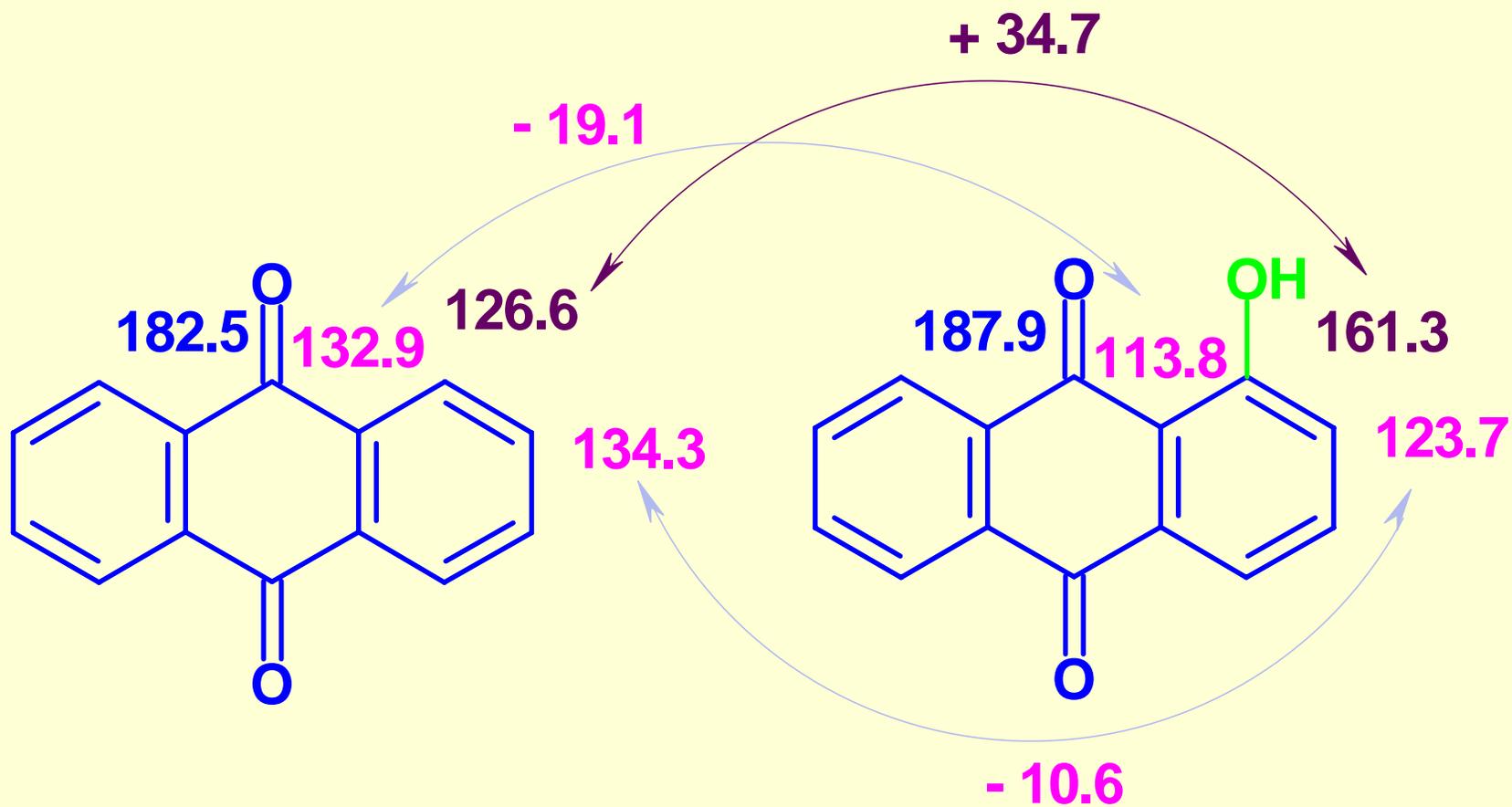
四、 ^{13}C -NMR 谱

(一) 1,4-萘醌





(二) 9,10-蒽醌



五、醌类化合物的2D-NMR

- 由于蒽醌类化合物中季碳较多，所以 ^{13}C - ^1H 远程相关谱和NOESY谱对于确定蒽醌类化合物中取代基的取代位置是一个强有力的工具。

六、醌类化合物的MS

游离醌类化合物，其MS的共同特征是分子离子峰通常为基峰，且出现丢失1-2个分子CO的碎片离子峰。

(一) 对-苯醌的MS特征

有m/z 82、80、54、52碎片离子峰。

(二) 1,4-萘醌类化合物的MS特征

有m/z 104、76、50的碎片离子峰。

(三) 9,10-蒽醌类化合物的MS特征

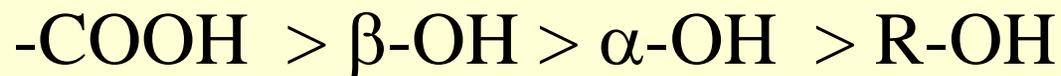
有m/z 180、152、90、76的碎片离子峰。

七、醌类化合物衍生物的制备

主要制备醌类化合物的甲基化和乙酰化的衍生物。来推测分子中羟基的数目和位置。

(一) 甲基化反应

羟基甲基化反应的由易至难顺序为：



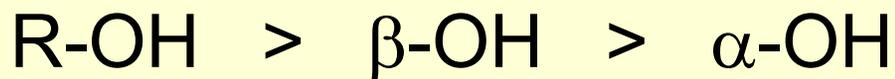
即酸性越强甲基化反应越容易。

$\text{CH}_3\text{I} + \text{Ag}_2\text{O} + \text{CHCl}_3$ 的甲基化能力最强，

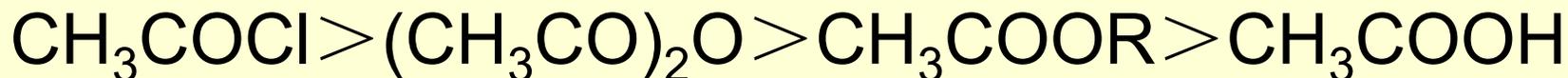
$\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 的甲基化能力最弱。

(二) 乙酰化反应

羟基乙酰化由易到难的顺序为：



乙酰化试剂乙酰化能力的强弱顺序为：



实际应用中醋酐-吡啶的能力最强，

冰醋酸最弱。

- 采用醋酐-硼酸作为乙酰化试剂，可以保护 α - 酚羟基不被乙酰化，仅使 β - 酚羟基乙酰化。

第五节 醌类化合物的生物活性

一、泻下作用

二、抗菌作用

三、其它作用：抗癌作用；对cAMP磷酸二酯酶有显著的抑制作用；抑制免疫反应；抗真菌活性等。

结构鉴定实例

■从具有清热利湿、消肿止痛作用的黄花（又名金针菜）中分得多种蒽醌，其中一化合物的理化数据和波谱数据如下：

黄色结晶，mp 243~244°C。

EIMS给出分子离子峰为m/z 300, 结合元素分析确定其分子式为 $C_{16}H_{12}O_6$ 。

在5%NaOH水溶液中呈深红色。

不溶于水，溶于5%Na₂CO₃水溶液，呈橙红色。

与乙酸镁甲醇液反应呈橙红色。

IR谱: 3320, 1655, 1634, 840, 860 cm^{-1} .

^1H NMR(in DMSO- d_6 , ppm):

12.85 (1H, s), 10.50 (1H, s)

8.15 (1H, s)

7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7.61 (1H, m)

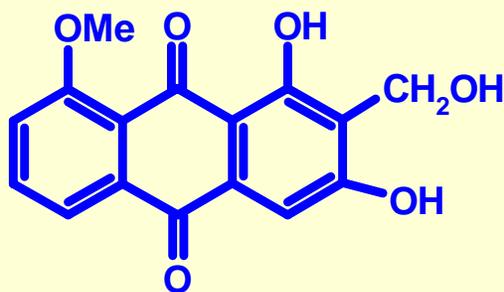
7.22 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

4.55 (2H, s)

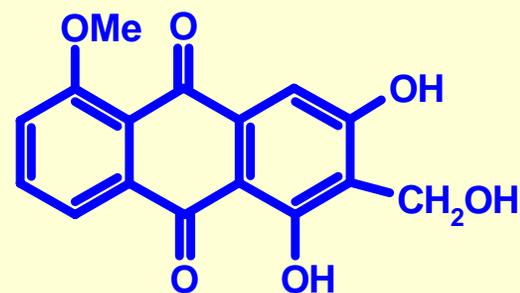
3.76 (3H, s)

对该化合物进行全乙酰化,其产物的氢谱示有三个乙酰基信号: δ 2.10, 2.36, 2.43 (each 3H,s)。且原有的 δ 4.55(2H,s)信号明显向低场移至 δ 5.18。

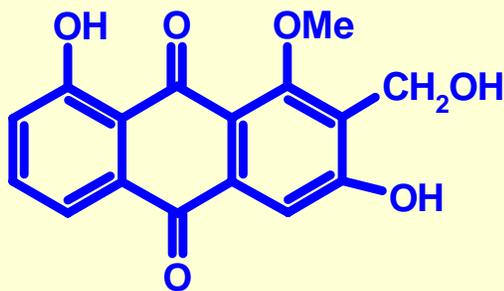
因此，该化合物可能有以下几种结构，
从生源角度考虑，以D式的可能性较大。



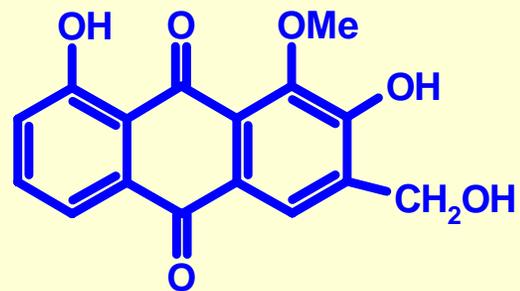
A



B

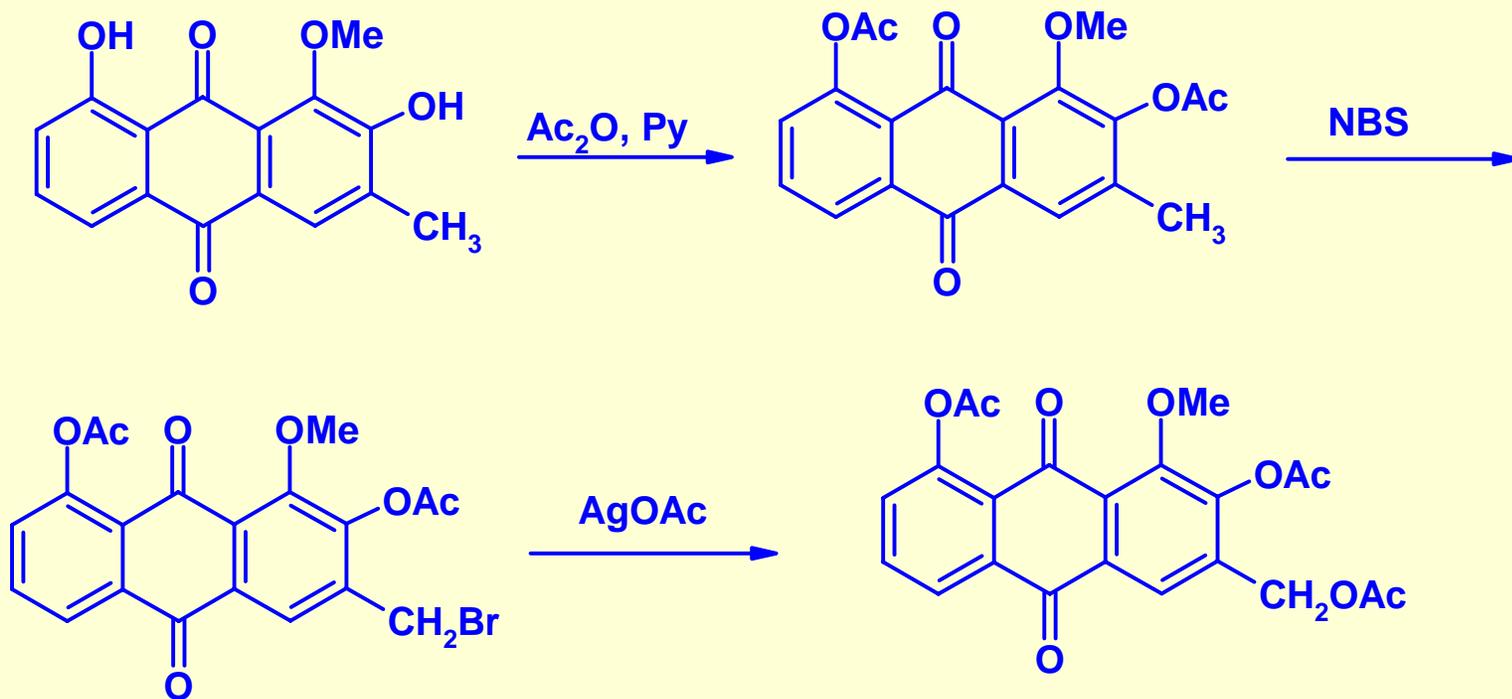


C



D

用已知化合物做化学沟通 (NBS N-溴代丁二酰亚胺)



合成产物与该化合物三乙酰化物的TLC行为及IR谱完全一致，混合熔点也不下降，所以：

该化合物的结构为 2,8-二羟基-1-甲氧基-3-羟
甲基-9,10-蒽醌。

