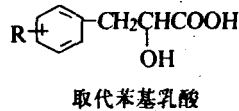
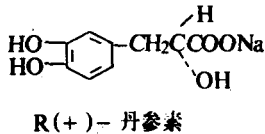


# 丹参素衍生物的合成

于建明 薛芬 戴华娟

(上海医科大学药学院, 上海 200032)

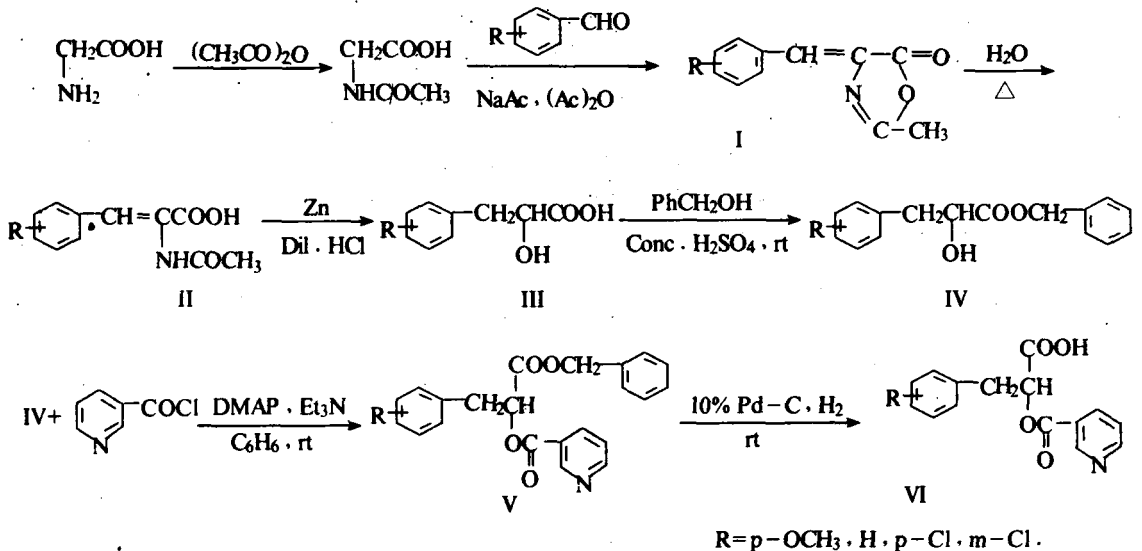
丹参素是从丹参的水溶性酚性酸中提取出的  $R(+)-3,4-$ 二羟基苯基乳酸的钠盐。它是丹参水溶性成分中抗心肌缺血的主要成分, 有扩张血管、增加冠脉流量等作用<sup>(1)</sup>。仅从丹参植物中提取有效成分有局限性, 同时丹参素的结构极易氧化, 因此薛芬, 董纪昌等改进合成了消旋的丹参素和几个取代苯基乳酸<sup>(2,3)</sup>。从中筛选到苯基乳酸有较强抑制血小板聚集和抑制微循环障碍的作用, 现正进行临床药理试验。



烟酸和 aspirin 分别具有扩张血管和防止 脏冠状动脉栓塞的功效, 根据药物拼合原理, 我们将它们分子中的羧基同取代苯基乳酸的羟基结合起来, 合成了五个衍生物 (VI<sub>1-4</sub>, VIII)。这些化合物均未见报道。目标化合物和中间体的物化常数列于表 1, 2。

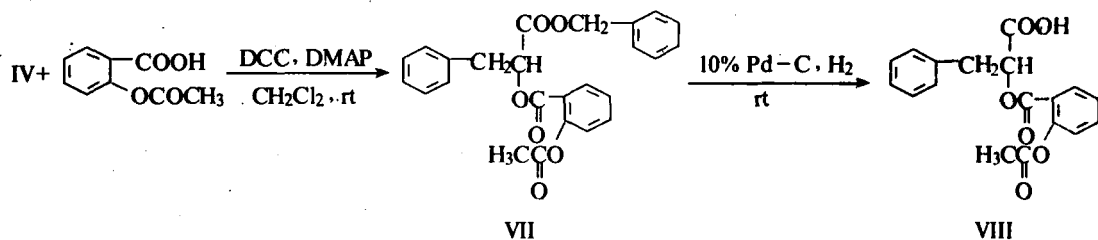
取代苯基乳酸 (III) 是参照文献方法<sup>(2)</sup> 加以改进合成的。用醋酐和甘氨酸反应得乙酰甘氨酸, 再同相应的芳香醛反应得噁唑酮 (I), 开环水解得取代的乙酰氨基肉桂酸 (II), 经改进的 Clemmensen 还原得到相应的取代苯基乳酸 (III), 收率甚好。

将 III 中的羧基用苄醇保护, 得 IV。IV 在 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 催化下用烟酰氯酰化得 V<sup>(4)</sup>; 和 aspirin 用 DCC 缩合得 VII<sup>(5)</sup>, 各自用 10% Pd-C, H<sub>2</sub> 脱去保护基<sup>(6)</sup> 得到 VI 和 VIII。



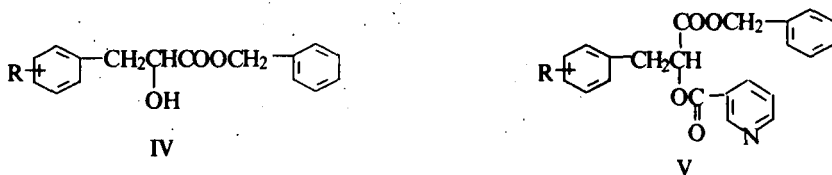
本文于 1990 年 5 月 7 日收到。

本课题获卫生部科学基金资助



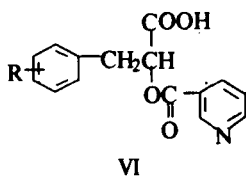
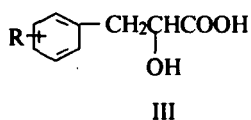
Scheme 1. Route of synthesis.

Tab 1. Structures and physical properties of compounds IV and V



Compd	R	MP °C	Yield %	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm
IV <sub>1</sub>	P-OCH <sub>3</sub>	Oil	89	2.56 ~ 3.04 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.36 ~ 3.64 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.08 ~ 4.32 (dd, 1H, CH), 4.76 ~ 5.12 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6.44 ~ 7.40 (m, 9H, Ph-H)
IV <sub>2</sub>	H	Oil	91	2.80 ~ 3.16 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 ~ 4.44 (dd, 1H, CH), 4.88 ~ 5.16 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6.68 ~ 7.52 (m, 10H, Ph-H)
IV <sub>3</sub>	p-Cl	49.5 ~ 51	100	2.64 ~ 3.08 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 ~ 4.40 (dd, 1H, CH), 5.00 ~ 5.12 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6.76 ~ 7.52 (m, 9H, Ph-H)
IV <sub>4</sub>	m-Cl	40 ~ 41	92	2.72 ~ 3.24 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.28 ~ 4.50 (dd, 1H, CH), 5.12 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 7.00 ~ 7.40 (m, 9H, Ph-H)
V <sub>1</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	78 ~ 79	44.8	3.12 ~ 3.28 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.60 ~ 3.80 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.00 ~ 5.20 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 5.32 ~ 5.56 (dd, 1H, CH), 7.65 ~ 9.20 (m, 13H, Ph-H and pyridyl-H)
V <sub>2</sub>	H	76 ~ 77	58.2	3.12 ~ 3.28 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.96 ~ 5.20 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 5.32 ~ 5.56 (dd, 1H, CH), 6.80 ~ 9.20 (m, 14H, Ph-H and pyridyl-H)
V <sub>3</sub>	p-Cl	78 ~ 79	50.8	2.88 ~ 3.20 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.88 ~ 5.08 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 5.20 ~ 5.30 (dd, 1H, CH), 6.80 ~ 9.12 (m, 13H, Ph-H and pyridyl-H)
V <sub>4</sub>	m-Cl	Oil	52.3	2.88 ~ 3.20 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.88 ~ 5.08 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 5.20 ~ 5.30 (dd, 1H, CH), 6.80 ~ 9.16 (m, 13H, Ph-H and pyridyl-H)

Tab 2. Physico-Chemical characteristics of compounds III and VI



Compd*	R	MP °C	Yield %	IR cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> HNMR** δ ppm
III <sub>1</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	99 ~ 100	87.4	3440 ~ 3550 (OH) 1710 (C=O)	2.76 ~ 3.24(m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.84 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.20 ~ 4.50 (dd, 1H, CH), 6.78 ~ 7.44 (m, 4H, Ph-H)
III <sub>2</sub>	H	95.5 ~ 96 (95.5 ~ 96.5) <sup>(2)</sup>	55.9		
III <sub>3</sub>	p-Cl	85.5 ~ 87	67.8	3460 (OH) 1735 (C=O)	2.70 ~ 3.18 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.14 ~ 4.50 (dd, 1H, CH), 7.08 ~ 7.50 (m, 4H, Ph-H)
III <sub>4</sub>	m-Cl	51 ~ 52.5	92	3490 (OH) 1745 (C=O)	2.70 ~ 3.36 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.02 ~ 4.62 (dd, 1H, CH), 6.96 ~ 7.50 (m, 4H, Ph-H)
VI <sub>1</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	126 ~ 127.5	81	2840 ~ 3060 (OH) 1710 ~ 1740 (C=O)	3.12 ~ 3.42 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.72 (s, 3H, OCH <sub>2</sub> ), 5.34 ~ 5.58 (dd, 1H, CH), 6.66 ~ 9.30 (m, 8H, Ph-H and pyridyl-H), 10.08 ~ 11.98 (s, 1H, COOH)
VI <sub>2</sub>	H	150 ~ 151	90	2900 ~ 3080 (OH) 1720 (C=O)	3.18 ~ 3.48 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.40 ~ 5.64 (dd, 1H, CH), 7.20 ~ 9.24 (m, 9H, Ph-H and pyridyl-H)
VI <sub>3</sub>	p-Cl	158.5 ~ 160	80.9	2840 ~ 3070 (OH) 1725 (C=O)	3.24 ~ 3.45 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.34 ~ 5.61 (dd, 1H, CH), 7.20 ~ 9.24 (m, 8H, Ph-H and pyridyl-H)
VI <sub>4</sub>	m-Cl	143 ~ 144	86.8	2720 ~ 3060 (OH) 1725 (C=O)	3.24 ~ 3.54 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.46 ~ 5.62 (dd, 1H, CH), 7.16 ~ 9.32 (m, 8H, Ph-H and pyridyl-H)

\* Elemental analyses for C, H of III<sub>3,4</sub>; C, H, N of VI<sub>1,2</sub> and C, H, N, Cl of VI<sub>3,4</sub> were within ± 0.4% of theory.

\*\* Solvent for VI<sub>1</sub> was CDCl<sub>3</sub>, others were CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>.

初步体外药理试验表明:设计合成的五个衍生物对ADP诱导的家兔血小板聚集均有一定的抑制作用。取代基为对甲氧基、对氯的VI血小板聚集的抑制率比对照品 aspirin 要强,而其余三个衍生物的抑制率与 aspirin 接近。具体结果将另文报道。

## 实验结果

熔点未校正。红外光谱仪为 PE-783。核磁共振仪为 FX-90Q-90 MHz。质谱仪为 JEOL D-300s。元素分析用 C, H, N, Cl 元素自动分析仪测定。柱层析用青岛海洋化工厂 200 ~ 300 目硅胶。还原用 Zn 粉经酸处理。

**对甲氧基亚苄基 唑酮 (I<sub>1</sub>)**

取对甲氧基苯甲醛 30 ml, 乙酰甘氨酸 23.2 g 和无水醋酸钠 12 g, 加入醋酐 60 ml。浴温 90 °C 搅拌 3 h, 105 °C 继续反应 1 h。冷置, 析出棕黄色固体, 滤集, 抽干, CCl<sub>4</sub> 重结晶, 得 23.2 g, 收率 40.7%, mp 111 ~ 112 °C (114 °C)<sup>(7)</sup>。

同法制备亚苄基唑酮, 收率 62.5%, mp 151 ~ 152 °C (148 ~ 150 °C)<sup>(8)</sup>; 对氯亚苄基唑酮收率 58.5%, mp 142 ~ 143.5 °C; 间氯亚苄基唑酮收率 55.4%, mp > 160 °C 分解。

**α-乙酰氨基-β-对甲氧基苄基丙烯酸 (II<sub>1</sub>)**

取 I<sub>1</sub> 19.2 g, 加蒸馏水 400 ml, 直火回流 3 h, 活性炭脱色, 趁热过滤, 析出淡黄色片状晶体, 滤集, 干燥, 得 11.42 g, 收率 55.2%, mp 238 ~ 239 °C (216 °C)<sup>(7)</sup>。

同法制备 α-乙酰氨基-β-苄基丙烯酸收率 73.1%, mp 196 ~ 197 °C (191 ~ 192 °C)<sup>(8)</sup>; α-乙酰氨基-β-对氯苄基丙烯酸收率 40.0%, mp 217 ~ 218 °C; α-乙酰氨基-β-间氯苄基丙烯酸收率 34.3%, mp 205 ~ 206 °C。

**β-对甲氧基苄基乳酸 (III<sub>1</sub>)**

取 II<sub>1</sub> 11.42 g, 加稀盐酸 400 ml, 控制浴温至固体溶解, 加入处理锌粉 4 g, 搅拌回流 40 h, 活性炭脱色, 过滤, 析出白色结晶, CCl<sub>4</sub> 重结晶, 得 8.3 g, mp 99 ~ 100 °C, 收率 87.4%。元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>, 理论值 % C 61.22, H 6.16; 实测值 % C 60.96, H 6.13。

同法制备 III<sub>2</sub>, III<sub>3</sub>。类似合成 III<sub>4</sub> 时, 滤液用乙醚提取, 无水 CaCl<sub>2</sub> 干燥, 蒸去乙醚, 得淡黄色粘稠液, 苯重结晶, 得白色固体。

**α-羟基-β-苄基丙酸苄酯 (IV<sub>2</sub>)**

取 III<sub>2</sub> 4.98 g (0.03 mol), 溶于二氯甲烷 25 ml, 加苄醇 3.56 ml (0.033 mol), 滴入几滴浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 室温搅拌 8 h, 柱层分离, 乙酸乙酯-石油醚 (1:10) 洗脱, 得无色液体 IV<sub>2</sub> 6.92 g, bp 194 °C/0.26 kpa (2 mmHg), 收率 91.0%。

同法制备 IV<sub>1</sub>, IV<sub>3</sub> 和 IV<sub>4</sub>。

**α-烟酰氨基-β-苄基丙酸苄酯 (V<sub>2</sub>)**

溶 IV<sub>2</sub> 2.56 g (0.01 mol) 于苯 10 ml 中, 加含烟酰氯盐酸盐 2 g (0.011 mol) 的苯溶液, 再加 DMAP 0.18 g (1.5 mmol), Et<sub>3</sub>N 2 ml (0.02 mol), 室温搅拌 12 h, 过滤, 柱层分离, 乙酸乙酯-石油醚 (1:4) 洗脱。得黄色晶体, 醋酸乙酯-石油醚重结晶, 得 2.1 g, mp 76 ~ 77 °C, 收率 58.2%。

同法制备 V<sub>1</sub>, V<sub>3</sub> 和 V<sub>4</sub>。

**α-邻乙酰氨基苄基甲酰氨基-β-苄基丙酸苄酯 (VII)**

乙酰水杨酸 1.42 g (7 mmol), 用无水乙醚 10 ml 搅拌溶解, 加入 IV<sub>2</sub> 1.18 g (4.6 mmol), DMAP 0.09 g (0.7 mmol), DCC 1.43 g (7 mmol), 室温反应 12 h, 过滤, 柱层分离, 乙酸乙酯-石油醚 (1:7) 洗脱, 得淡黄色液体 0.81 g, 收率 42.2%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 ~ 3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.40 ~ 5.68 (dd, 1H, CH), 6.80 ~ 8.10 (m, 14H, Ph-H)。

**α-烟酰氨基-β-苄基丙酸 (VI<sub>2</sub>)**

取 V<sub>2</sub> 1.35 g (3.75 mmol) 加甲醇 35 ml, 10% Pd-C 150 mg, 通入 H<sub>2</sub>, 室温搅拌 2 h, 过滤, 滤液抽干, 加 CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O, 冷置, 析出白色结晶, CH<sub>3</sub>OH 重结晶, 得 0.91 g, mp 150 ~ 151 °C, 收率 90.0%。元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N, 理论值 % C 66.42, H 4.83, N 5.16; 实测值 % C 66.32, H 4.74, N 4.93。

同法制备 VI<sub>1</sub>, VI<sub>3</sub> 和 VI<sub>4</sub>。

类似方法制备 VIII, mp 104.5 ~ 106 °C, 收率 59.3%。元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>, 理论值 % C 65.85%, H 4.91%; 实测值 C 65.57%, H 4.72%。MS m/z 328 (M<sup>+</sup>)。IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 2840 ~ 3200 (OH), 1680 ~ 1770 (C=O)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.88 ~ 3.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.28 ~ 5.67 (dd, 1H, CH), 6.78 ~ 8.10 (m, 9H, Ph-H), 9.12 ~ 9.60 (s, 1H, COOH)。

致谢 药理工作由上海医科大学药学院药理室邵以德、卢静和陈滨凌等同志完成。

关键词 丹参素; Clemmensen 还原反应; α-烟酰氧基-β-取代苯基丙酸; α-邻乙酰氧基苯甲酰氧基-β-苯基丙酸

### 参 考 文 献

1. 江文德, 等. 丹参素及另二种水溶性丹参成分抗心肌缺血和对冠状动脉作用的研究. 上海第一医学院学报 1982; 9: 13.
2. 薛芬, 等. 丹参素 [β-(3,4-二羟基苯基)乳酸钠] 的合成. 同上 1983; 10: 135.
3. 董纪昌, 等. 五种丹参素衍生物的合成. 上海医科大学学报 1987; 14: 447.
4. Gerhard Höfle, et al. 4-Dialkylaminopyridines as acylation catalysts: Acylation of sterically hindered alcohols. *Synthesis* 1972; 619.
5. Hassner A, et al. Direct room temperature esterification of carboxylic acids. *Tetrahedron Lett* 1978; 4475.
6. Hartung WH, et al. Hydrogenolysis of benzyl groups attached to oxygen, nitrogen or sulfur. *Org React* 1953; 7: 263.
7. Niederl JB, et al. Unsymmetrical cyanostilbenes. *J Am Chem Soc* 1942; 64: 885.
8. Furniss BS, et al. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 4th ed. New York: Longman Inc., 1978: 884.
9. Heilbron I, et al. *Dictionary of Organic Compounds*. Vol 3. 4th ed. London: E. & F. N. Spon Ltd. 1965: 1791.

## SYNTHESIS OF "DANSHENSU" DERIVATIVES

JM Yu, F Xue and HJ Dai

(School of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

**ABSTRACT** This paper describes the synthesis of α-nicotinyloxy-β-(substituted phenyl)propionic acid and α-(o-acetoxy)benzoyloxy-β-phenyl propionic acid. They were obtained in six steps starting from benzaldehyde or substituted benzaldehyde. The preliminary pharmacological tests show that all compounds were effective for inhibition of rabbit platelet aggregation.

**Key words** Danshensu; Clemmensen reduction; α-Nicotinyloxy-β-(substituted phenyl) propionic acid; α-(o-Acetoxy) benzoyloxy-β-phenyl propionic acid