

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200510029264.0

[51] Int. Cl.

*C07C 50/12 (2006.01)*  
*A61K 31/122 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2007 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1923784A

[22] 申请日 2005.8.31

[21] 申请号 200510029264.0

[71] 申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东张江高科技园区祖  
冲之路 555 号

[72] 发明人 张金生 邓 斐

[74] 专利代理机构 上海开祺知识产权代理有限公司  
代理人 费开逵 张 萍

权利要求书 2 页 说明书 8 页

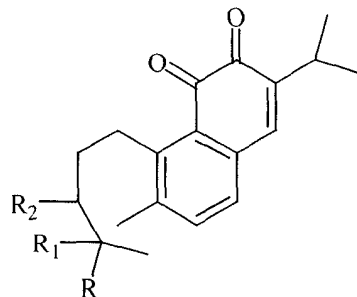
[54] 发明名称

4,5 - 开环二萜醌类似物及其用途

[57] 摘要

本发明公开了 4, 5 - 开环二萜醌类似物及其用途, 以药用植物红根草中分离得到的天然产物红根草邻醌为先导化合物, 通过结构改造得到一系列 4, 5 - 开环二萜醌结构的化学修饰物。药理研究证明, 它们对 P388 小鼠白血病细胞株、HL60 人白血病细胞株、SGC - 7901 人胃癌细胞株有明显抑制活性。

1. 一类结构式如下的 4,5-开环二萜醌类化合物:



其中:

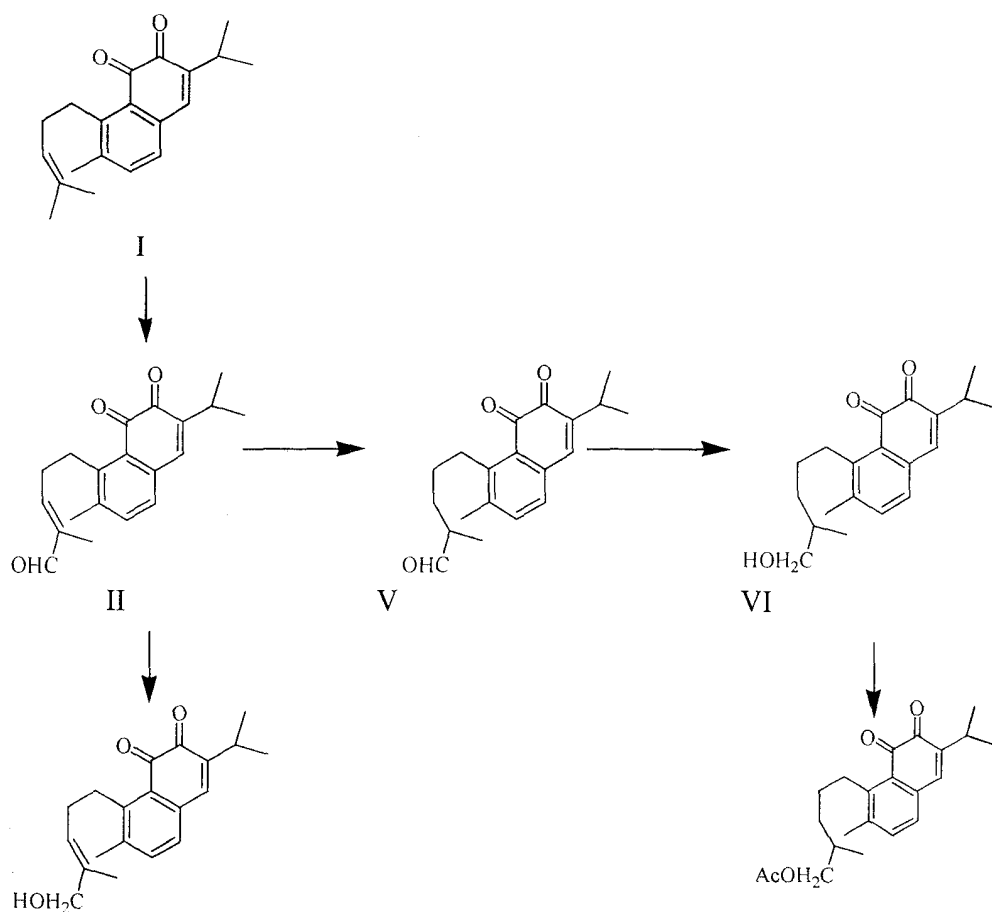
R 为  $\text{CHO}-$ ,  $\text{HOCH}_2-$ ,  $\text{AcOCH}_2-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ ,  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$  ( $n=1-10$ );

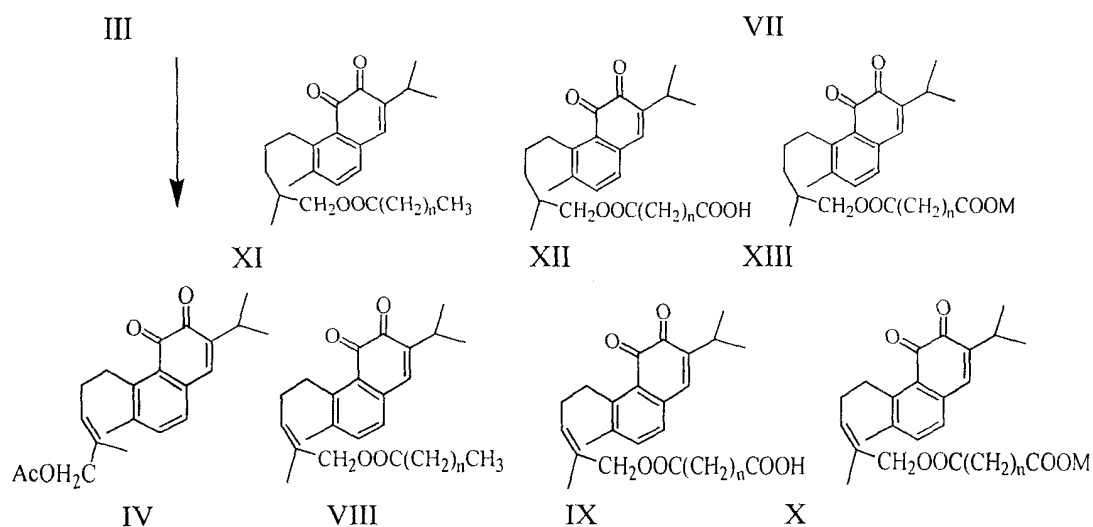
$\text{R}_1$  为 H;

$\text{R}_2$  为 H;

及它们的生理可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的 4,5-开环二萜醌类化合物的制备方法, 包括以下步骤:





1). 将红根草的乙酸乙酯渗漉物，经硅胶柱层析分离取 Rf 值 0.4 的流分（展开剂为环己烷：乙酸乙酯=40:1），再用硅胶多次层析得到红根草邻醌 (I)；

2). 红根草邻醌与二氧化硒在乙醇溶液中回流反应，分离得到化合物 II；

3). 化合物 (II) 分别进行硼氢化反应,钯碳催化氢化反应分离得相应的化合物 III、V；

4). 化合物(V)硼氢化反应分离得到化合物 VI；

5). 化合物(III)、(VI)分别与乙酸酐在吡啶催化下室温反应分离得到相应的化合物 IV、VII；

6). 化合物(III)、(VI)分别与不同碳链的酸酐，在吡啶催化下室温反应分离得到相应的化合物 VIII、IX、X、XI、XII、XIII。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于化合物 II 的硼氢化反应的试剂为硼氢化钠、氢化锂铝或红铝，萃取溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷或乙醚。

4. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于化合物 II 的氢化催化反应的催化剂为钯碳或氧化钯。

5. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于化合物 V 的硼氢化反应的试剂为硼氢化钠，氢化锂铝或红铝，萃取溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷或乙醚。

6. 如权利要求 1 所述的 4,5-开环二萜醌类化合物的用途，在制备治疗肿瘤疾病的药物中应用。

## 4,5-开环二萜醌类似物及其用途

技术领域

本发明涉及天然产物，更具体的说通过对红根草提取分离，纯化获得天然产物红根草邻醌，经进一步结构修饰得一系列 4,5-开环二萜醌类结构修饰物，经药理筛选获得生物活性化合物。

背景技术

药用植物红根草系唇形科鼠尾草属植物，在民间将其全草用于治疗腹泻、菌疾、急慢性扁桃体炎、咽喉炎并有抗结核的活性（药学通报，15，428）。张金生、杨保津等曾研究红根草的化学成分【天然产物研究与开发，1995，7（4），1-4；植物学报，1988，30（5），524-527】，对其中红根草邻醌进行结构改造获得新的化合物并进行药理筛选获得抗肿瘤化合物（中国专利 ZL955111521.9）及红根草邻醌其它活性结构修饰物（中国专利 ZL 97106437.7）。

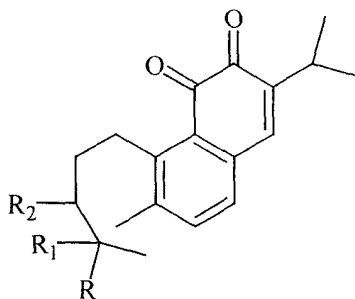
发明内容

本发明目的以红根草邻醌，作为先导化合物设计得到一系列相似结构的化学修饰物。

本发明的另一目的是提供该类修饰物的制备方法。

本发明的再一目的是提供该类修饰物的用途。

本发明提供的该类化学修饰物的结构如下：



其中：

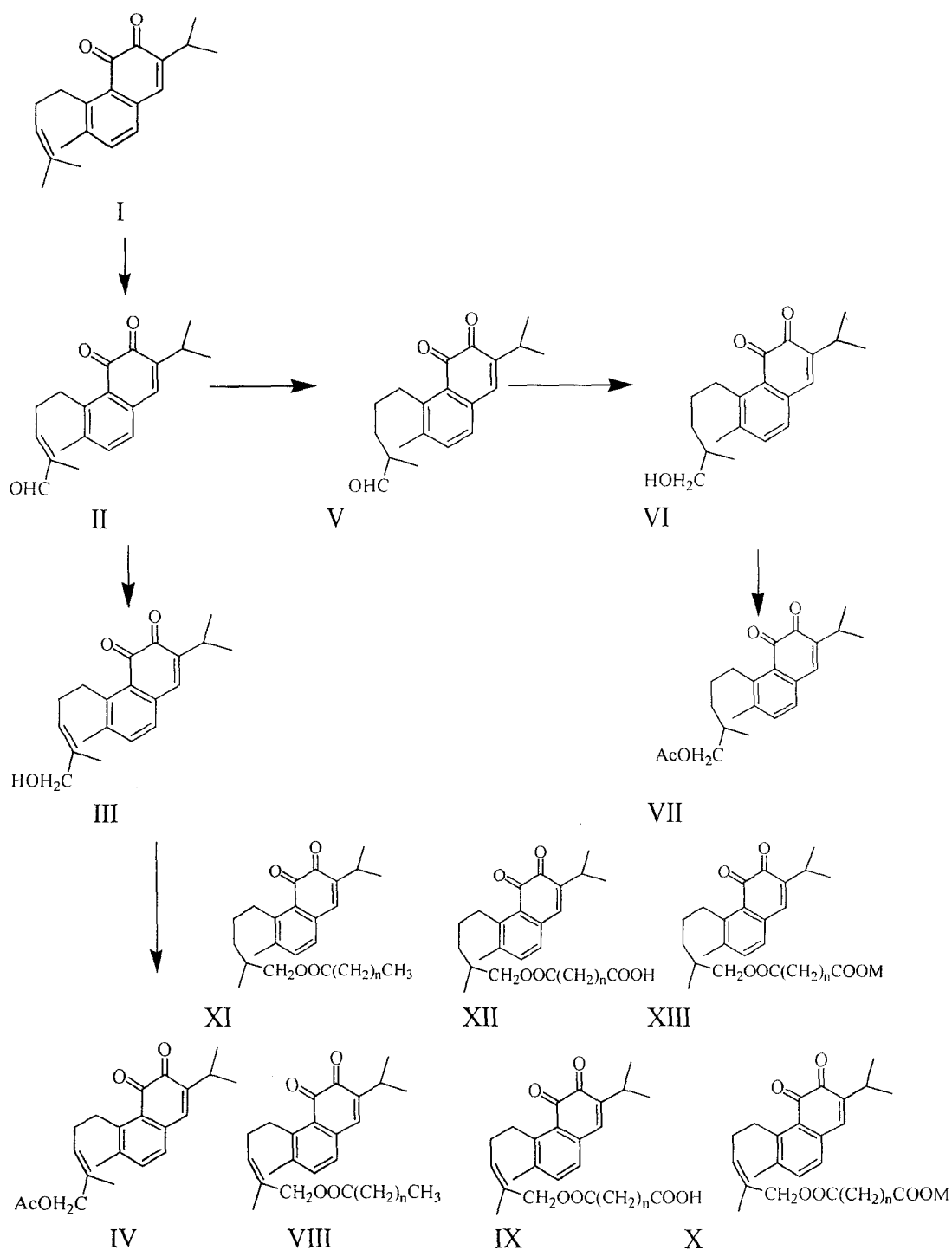
R 为  $\text{CHO}-$ ， $\text{HOCH}_2-$ ， $\text{AcOCH}_2-$ ， $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOCH}_2-$ ， $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{COOCH}_2-$ ， $(n=1-10)$ ；

$\text{R}_1$  为 H；

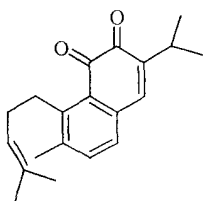
$\text{R}_2$  为 H；

及它们的生理可接受的盐。

本发明可以通过下列步骤完成：

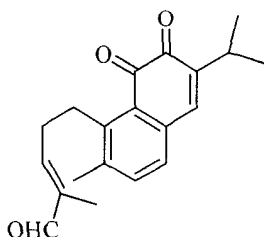


1. 取干燥红根草，工业级乙酸乙酯冷浸一次，一星期，冷浸液在 40~50 °C 减压浓缩，回收乙酸乙酯，得红根草乙酸乙酯提取物湿浸膏。将浸膏用 60:1 环己烷/乙酸乙酯溶液溶解，用 100~200 目硅胶柱层析粗分离，依次用 60:1, 40:1, 30:1 环己烷/乙酸乙酯梯度洗脱，TLC 跟踪检测，分段收集。所得红根草邻醌含量高的部位分别结晶，结晶后收集晶体，母液分别浓缩，分别用 60:1 环己烷/乙酸乙酯溶解，分别用 100~200 目硅胶细分，依次用 60:1, 40:1, 30:1 环己烷/乙酸乙酯梯度洗脱，TLC 跟踪检测，分段收集，所得红根草邻醌部位浓缩后结晶。将所有结晶产物合并，重结晶，挥去溶剂，在干燥器中自然晾干，得红根草邻醌(I)：



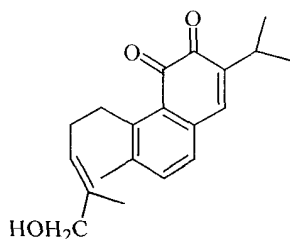
I

2. 将化合物 I 溶于乙醇中, 加入二氧化硒, 加热回流数小时。蒸干乙醇, 用乙酸乙酯(二氯甲烷或乙醚)萃取反应物, 干燥, 蒸干溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离(乙酸乙酯: 环己烷=1: 5)得主产物 II:



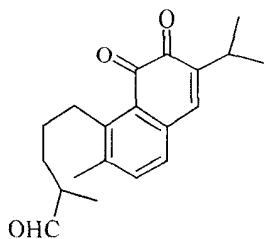
II

3. 将化合物 II 溶于乙醇中, 加入硼氢化钠(氢化铝锂或红铝), 冰浴搅拌 2 小时。反应混合物加水分解, 乙酸乙酯(二氯甲烷或乙醚)萃取反应混合物, 干燥, 蒸干溶剂, 剩余物经硅胶柱层析分离(乙酸乙酯: 环己烷=1: 2)得主产物 III:



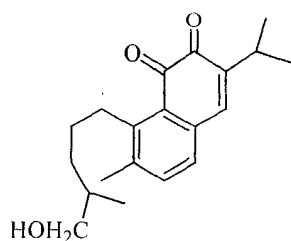
III

4. 将化合物 II 溶于乙醇中, 钯碳催化下(或氧化铂), 常压通入氢气, 搅拌至氢气压力恒定。过滤除去氢化试剂, 滤液蒸干, 剩余物经硅胶柱层析分离得主产物 V:(乙酸乙酯: 环己烷=1: 5)



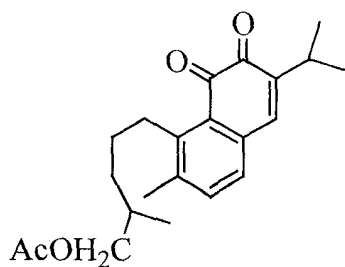
V

5. 将化合物 V 溶于乙醇中, 加入硼氢化钠(氢化铝锂或红铝), 冰浴搅拌 2 小时。反应混合物加水分解, 乙酸乙酯(二氯甲烷或乙醚)萃取反应混合物, 干燥, 蒸干乙酸乙酯, 剩余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯: 环己烷=1: 2)分离得主产物 VI:



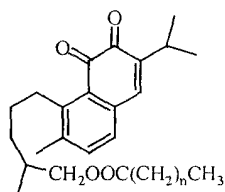
VI

6. 将化合物 VI 溶于乙酸酐中, 加适量吡啶, 室温搅拌 5 小时。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中和反应混合物, 乙酸乙酯萃取产物, 干燥、蒸干乙酸乙酯, 剩余物经硅胶柱层析分离得到主产物 IV:

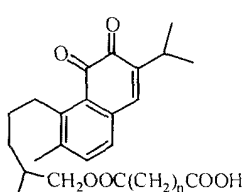


VII

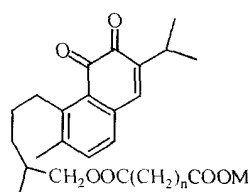
其它条件不变, 换用不同的碳链( $n=1\sim 10$ )的各种不同酰基化试剂进行反应, 依上述方法处理得相应的产物 XI、XII; XII 与  $\text{NaOH}$  或  $\text{KOH}$  反应, 进一步得到相应的钠盐或钾盐 (XIII):


 $n=1-10$ 

XI

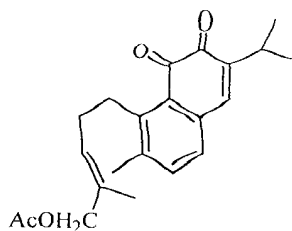


XII



XIII

7. 将化合物 III 溶于乙酸酐中, 加适量吡啶, 室温搅拌 5 小时。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中和反应混合物, 乙酸乙酯萃取产物, 干燥、蒸干乙酸乙酯, 剩余物经硅胶柱层析分离得到主产物 IV:



IV

其它条件不变, 换用不同的碳链( $n=1\sim 10$ )的各种不同酰基化试剂进行反应, 依上述方法处理得相应的产物 VIII、IX; IX 与  $\text{NaOH}$  或  $\text{KOH}$  反应, 进一步得到相应的钠盐或钾盐 (X):

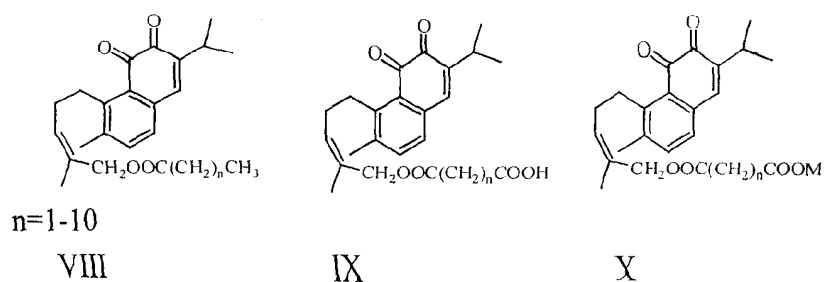
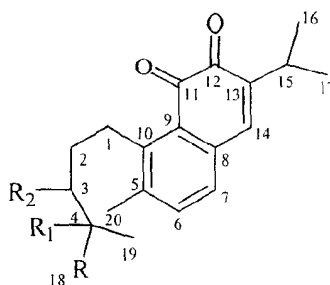


表 1. 红根草邻醌类化合物的化学结构:



	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	备注
I	CH <sub>3</sub> —	—	—	△ <sup>3,4</sup>
II	CHO—	—	—	△ <sup>3,4</sup>
III	HOCH <sub>2</sub> —	—	—	△ <sup>3,4</sup>
IV	AcOCH <sub>2</sub> —	—	—	△ <sup>3,4</sup>
VIII	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOCH <sub>2</sub> —	—	—	△ <sup>3,4</sup>
IX	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOCH <sub>2</sub> —	—	—	△ <sup>3,4</sup>
V	CHO—	H—	H—	
VI	HOCH <sub>2</sub> —	H—	H—	
VII	AcOCH <sub>2</sub> —	H—	H—	
XI	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOCH <sub>2</sub> —	H—	H—	
XII	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOCH <sub>2</sub> —	H—	H—	
X	MOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOCH <sub>2</sub> —	—	—	△ <sup>3,4</sup>
XIII	MOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOCH <sub>2</sub> —	H—	H—	

\*注: n=1-10

对上述 4,5-开环二萘醌类化学修饰物进行体外抗肿瘤的药理实验证明, 其对 P388 小鼠白血病细胞株、HL60 人白血病细胞株、SGC-7901 人胃癌细胞株具有明显抑制作用。体外采用 MTT 方法进行小鼠白血病细胞、人白血病细胞, SRB 法进行人胃癌细胞抑制实验结果如表 2 所示:



表 2. 化合物 II、III、IV 对 P388 小鼠白血病细胞株、HL60 人白血病细胞株、SGC-7901 人胃癌细胞株的抑制活性: ( $IC_{50}$ ,  $\mu M$ )

化合物 编号	剂 量 (M)	抑制率 (%)		
		P388	HL60	SGC-7901
II	$10^{-4}$	96.8	95.5	94.2
	$10^{-5}$	100	87.0	93.5
	$10^{-6}$	0.9	22.5	85.6
	$10^{-7}$	10.2	22.0	29.0
	$10^{-8}$	9.2	19.3	9.7
III	$10^{-4}$	95.1	95.1	
	$10^{-5}$	64.6	73.9	
	$10^{-6}$	5.8	13.0	
	$10^{-7}$	1.3	6.4	
	$10^{-8}$	0.5	5.8	
IV	$10^{-4}$	99.1	93.5	89.5
	$10^{-5}$	77.2	88.5	93.2
	$10^{-6}$	2.1	5.7	0
	$10^{-7}$	7.3	0.5	0
	$10^{-8}$	0	0	0

### 具体实施方式

下面进一步用实施例说明本发明的实施

#### 实施例 1.

化合物 1 的提取分离: 取干燥红根草, 用 4~5 倍量 (以将药材完全淹没为度) 工业级乙酸乙酯冷浸一次, 一星期, 冷浸液在 40~50 °C 减压浓缩, 回收乙酸乙酯, 得红根草乙酸乙酯提取物湿浸膏。将浸膏用 4 倍量 60:1 环己烷/乙酸乙酯溶液溶解, 用 10 倍于浸膏量的 100~200 目硅胶柱层析粗分离, 依次用 60:1, 40:1, 30:1 环己烷/乙酸乙酯梯度洗脱, TLC 跟踪检测, 分段收集。所得红根草邻醌含量高的部位分别结晶, 结晶后收集晶体, 母液分别浓缩, 分别用 60:1 环己烷/乙酸乙酯溶解, 分别用 10 倍于浸膏量 100~200 目硅胶细分, 依次用 60:1, 40:1, 30:1 环己烷/乙酸乙酯梯度洗脱, TLC 跟踪检测, 分段收集, 所得红根草邻醌部位浓缩后结晶。将所有结晶产物合并, 重结晶, 挥去溶剂, 在干燥器中自然晾干, 得红根草邻醌(I)。

化合物 I:

$C_{20}H_{24}O_2$   $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (6H, d,  $J=6.7$ ), 1.68 (3H, s), 2.16 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.01 (2H, m), 3.02 (1H, septet,  $J=6.7$ Hz), 7.02 (1H, d,  $J=7.6$ Hz), 7.33 (1H, d,  $J=7.6$ Hz)。

实施例 2:

化合物 II 的制备: 将 200mg 化合物 I (0.68mmol) 溶于 10ml 95%乙醇中, 加入二氧化硒 0.144g (1.36mmol), 加热回流 4 小时, 蒸干乙醇, 用 40ml 乙酸乙酯萃取反应物, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水  $Na_2SO_4$  干燥, 蒸干乙酸乙酯柱层析分离得主产物 II (150mg, 72%)。

## 化合物 II:

$C_{20}H_{22}O_3$  EIMS  $m/z$  : 310  $[M]^+$ , 282 (M-H<sub>2</sub>O), 267, 239, 211, 199, 183。IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3430, 2966, 1683, 1658, 1565, 1473, 1409, 1376, 1257, 1236, 1060, 946, 825, 592。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.15 (6H, d, J=6.8, H-16,17), 1.76 (3H, s, H-19), 2.40 (3H, s, H-20), 2.58 (2H, q, H-2), 3.02 (1H, septet, H-15), 3.20 (1H, t, H-1), 6.69 (1H, t, H-3), 7.09 (1H, s, J=7.7, H-7), 7.10 (1H, d, H-14), 7.41 (1H, d, J=7.7, H-6), 9.44 (1H, s, H-19)。

## 实施例 3:

化合物 III 的制备: 将 240mg (0.78mmol) 化合物 II 溶解在 10ml 无水乙醇中, 冰浴 30 分钟, 将 30 毫克 CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O 加入搅拌 10 分钟, 将 30mg (0.8mmol) NaBH<sub>4</sub> 分批加入, 氮气保护, 冰浴反应 2 小时。加入稀盐酸 30ml 水解, 二氯甲烷 (50ml×3) 萃取反应物, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗至中性, 饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸干溶剂, 柱层析分离, 得主产物 III (180mg, 75%)。

## 化合物 III:

$C_{20}H_{24}O_3$  EIMS  $m/z$  : 312  $[M]^+$ , 294[M-H<sub>2</sub>O], 266, 251, 227, 211, 185, 141, 128, 115。IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3336, 2958, 1683, 1654, 1631, 1583, 1567, 1465, 1409, 1390, 1322, 1253, 1074, 1018, 943, 821。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.16 (6H, d, J=6.8, H-16,17), 1.67 (3H, s, H-19), 2.25 (2H, q, H-2), 2.38 (3H, s, H-20), 3.02 (1H, m, H-15), 3.09 (2H, t, H-1), 4.02 (2H, s, H-18), 5.59 (1H, t, H-3), 7.06 (1H, d, J=7.7, H-7), 7.08 (1H, s, H-14), 7.36 (1H, d, J=7.7, H-6)。

## 实施例 4:

化合物 V 的制备: 将 100mg 化合物 II 溶于乙醇中, 10mg 10% 钨碳催化, 常压通入氢气, 室温搅拌反应 4 小时, 氢气压力恒定。过滤除去钨碳, 滤液蒸干, 剩余物经硅胶柱层析分离得主产物 V (60mg, 60%)。

## 化合物 V:

$C_{20}H_{24}O_3$  EIMS  $m/z$  : 312  $[M]^+$ , 284[M-CO], 229, 213, 185。IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3446, 2962, 2929, 2873, 1724, 1660, 1567, 1463, 1411, 1386, 1251, 1230, 1093, 943, 823, 754。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.13 (3H, d, J=7.2, H-19), 1.16 (6H, d, J=6.9, H-16,17), 1.54 (2H, m, H-3), 1.63 (2H, m, H-2), 1.94 (1H, m, H-4), 2.36 (3H, s, H-20), 2.45 (1H, m, H-15), 3.02 (2H, m, H-1), 7.04 (1H, d, J=7.7, H-7), 7.08 (1H, s, H-14), 7.36 (1H, d, J=7.7, H-6), 9.67 (1H, s, H-18)。

## 实施例 5:

化合物 IV 的制备: 将化合物 III 100mg 溶于 5ml 乙酸酐中, 加适量吡啶, 室温搅拌 5 小时。用饱和 NaHCH<sub>3</sub> 溶液中和反应混合物, 乙酸乙酯萃取产物, 干燥、蒸干乙酸乙酯, 剩余物经硅胶柱层析分离得到主产物 IV (80mg, 71%)。

$C_{20}H_{26}O_4$  EIMS  $m/z$  : 354  $[M]^+$ , 296, 266, 251, 227, 211。IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3448, 3056, 2960, 2877, 1735, 1683, 1654, 1629, 1583, 1567, 1467, 1411, 1376, 1322, 1253, 1072, 1029, 939, 821, 570。 $^1H$ NMR (400Hz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (6H, d,  $J=6.8$ , H-16,17), 1.69 (3H, s, H-19), 2.09 (3H, s, H-20), 2.27 (2H, q, H-2), 3.07 (1H, m, H-15), 3.09 (2H, t, H-1), 4.47 (2H, s, H-18), 5.64 (1H, t, H-3), 7.06 (1H, d,  $J=7.4$ , H-7), 7.08 (1H, s, H-14), 7.37 (1H, d,  $J=7.7$ , H-6)。

本法反应条件不变, 改变不同的反应物和酰化试剂, 还可以用于制备化合物 VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII。