

# 新型含取代吡啶环的脱氢枞酸衍生物的合成和抗病毒活性研究

廖圣良<sup>1</sup>, 沈明贵<sup>1,2\*</sup>, 宋杰<sup>3</sup>, 商士斌<sup>1,2</sup>, 饶小平<sup>1,2</sup>, 宋湛谦<sup>1\*</sup>

(1. 中国林业科学研究院林产化学工业研究所, 生物质化学利用国家工程实验室, 国家林业局林产化学工程重点开放性实验室, 江苏省生物质能源与材料重点实验室, 江苏南京 210042; 2. 中国林业科学研究院林业新技术研究所, 北京 100091; 3. 化学与生物化学系, 密西根大学弗林特分校, 美国密西根弗林特 48502)

**摘要:**以脱氢枞酸为原料, 依次通过酯化反应、乙酰化反应和四组分串联反应合成了 11 个新型含吡啶环的脱氢枞酸衍生物 (化合物 4a ~ 4k)。利用 FT-IR、<sup>1</sup>H-NMR 和 ESI-MS 对上述化合物进行了结构表征。采用四甲基偶氮唑蓝比色法 (MTT 比色法) 测试了上述化合物对人体单纯疱疹病毒 I 型 (HSV-1) 的体外抗病毒活性。结果表明, 该系列衍生物具有一定的抗病毒活性, 对 HSV-1 的半数有效浓度  $EC_{50}$  在 10 ~ 25  $\mu\text{mol/mL}$  之间, 化合物 4g 的抗病毒活性最强, 其  $EC_{50}$  为 12.1  $\mu\text{mol/mL}$ 。初步构效关系分析表明, 将吡啶环结构引入到脱氢枞酸骨架中可以提高衍生物的抗病毒活性。

**关键词:** 松香; 多组分反应; 杂环; 氰基吡啶; 抗病毒

中图分类号: TQ351.4

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2016)08-0120-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2016.08.029

## Synthesis and antiviral activity evaluation of novel dehydroabietic acid derivatives containing substituted pyridine group

LIAO Sheng-liang<sup>1</sup>, SHEN Ming-gui<sup>1,2\*</sup>, SONG Jie<sup>3</sup>, SHANG Shi-bin<sup>1,2</sup>,  
RAO Xiao-ping<sup>1,2</sup>, SONG Zhan-qian<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Chemical Industry of Forest Products, China Academy of Forestry, National Engineering Laboratory for Biomass Chemical Utilization; State Forestry Administration's Key and Open Laboratory for Forest Chemical Engineering; Jiangsu Provincial Key Laboratory for Biomass Energy and Material, Nanjing 210042, China; 2. Research Institute of Forestry New Technology, China Academy of Forestry, Beijing 100091, China; 3. Department of Chemistry and Biochemistry, University of Michigan-Flint, Flint 48502, USA)

**Abstract:** Eleven novel cyanopyridine derivatives of 12-acetyl-methyl dehydroabietate (compound 4a - 4k) are synthesized via a series of reactions, including esterification reaction, acetylation reaction and four-component domino reaction. The structures of the cyanopyridine derivatives are characterized by FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR and ESI-MS. The *in vitro* antiviral activity of these cyanopyridine derivatives against the Herpes simplex virus type I (HSV-1) is evaluated through the MTT method. The results indicate that the cyanopyridine derivatives of 12-acetyl-methyl dehydroabietate exhibit antiviral activity against HSV-1. Their median effective concentration ( $EC_{50}$ ) are in the range of 10 - 25  $\mu\text{mol/mL}$ . Among these derivatives, compound 4g has the best antiviral activity, and its  $EC_{50}$  is 12.1  $\mu\text{mol/mL}$ . Preliminary structure-activity relationship analysis suggests that introduction of pyridine ring into the skeleton of dehydroabietic acid improves the antiviral activity of the derivatives.

**Key words:** rosin; multicomponent reaction; heterocycle; cyanopyridine; antiviral

松香是我国重要的天然林化产品, 其深加工产品被广泛应用于众多领域。脱氢枞酸是歧化松香的主要成分之一, 具有良好的生物活性, 同时其衍生物具有抗溃疡<sup>[1]</sup>、抗菌<sup>[2]</sup>和抗病毒<sup>[3]</sup>等生物活性。因此, 以脱氢枞酸为先导化合物合成具有生物活性的

新型松香衍生物, 成为松香深加工研究的重点。杂环是开发具有生物活性化合物的主流结构单元, 在众多的杂环化合物之中, 氰基吡啶化合物因具有抗菌<sup>[4]</sup>、IKK- $\beta$ 受体拮抗剂<sup>[5]</sup>和抗病毒<sup>[6]</sup>等生物活性而广受关注。基于上述研究基础, 笔者将氰基吡啶

收稿日期: 2016-01-29

基金项目: 国家自然科学基金云南联合基金项目 (U1202265); 国家自然科学基金青年基金 (31500487); 国家国际科技合作专项项目 (2014DFR31300)

作者简介: 廖圣良 (1988-), 男, 博士生, 主要研究方向为天然资源化学与利用, alexliao24@163.com; 沈明贵 (1982-), 男, 博士, 副研究员, 主要研究方向为天然资源化学与利用, 通讯联系人, shenminggui@sina.com; 宋湛谦 (1942-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要研究方向为天然资源化学与利用, 通讯联系人, lhssxly@hotmail.com。

引入到脱氢枞酸骨架上,合成一系列新型含氨基吡啶杂环的脱氢枞酸衍生物(图1),并以单纯疱疹病毒I型(HSV-1)为测试靶标,测试这些衍生物的抗病毒活性。

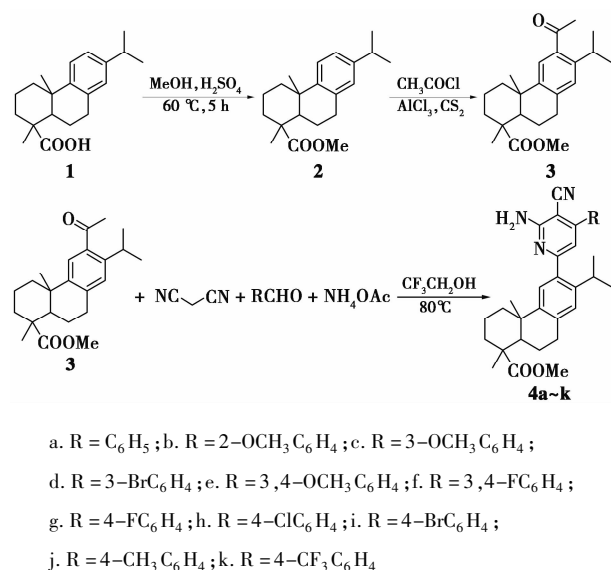


图1 目标化合物4a~4k的合成路线

## 1 实验

### 1.1 主要仪器和试剂

Nicolet IS10 傅里叶变换红外光谱分析仪; Bruker

(上接第119页)

性能良好,同时具有油品的一般特性,能与其他油品调和和使用。

## 3 结论

(1)中大中国石油公司催化裂化柴油采用氧化脱硫工艺生产低硫柴油,同时产生难于利用的废料——高硫柴油。利用这部分高硫柴油制备硫化切削油产品,是将工艺废料高硫柴油变成副产品,有一定的经济效益及社会效益。

(2)高硫柴油经蒸馏切去50%轻馏分,闪点为140℃,黏度(50℃)为21.3 mm<sup>2</sup>/s,硫质量分数为23 140 μg/g,符合硫化切削油基础指标要求。经过精制后油品性质进一步得到改善,颜色变浅,具有更好的稳定性。

(3)所制得硫化切削油中的硫化物以油溶性的有机硫化物为主,经测试,具有良好的极压抗磨性能。加入适当的防锈及抗氧添加剂后,具有良好的

DKX500型核磁共振光谱仪; Agilent-5973 质谱仪(ESI源)。松香(工业级),购自广西梧州松脂厂;脱氢枞酸,参照参考文献[7]中所述的方法制备;其余试剂购自阿拉丁试剂(上海)有限公司。

### 1.2 脱氢枞酸甲酯的合成

将无水甲醇500 mL和脱氢枞酸(化合物1, 0.5 mol)混合搅拌并加热至60℃后,缓慢滴加浓硫酸(质量分数为98%)5 mL。回流反应完全后,减压蒸除甲醇,在乙醇中重结晶获得脱氢枞酸甲酯(化合物2),纯度为97.2%,产率为80.2%。

### 1.3 12-乙酰基脱氢枞酸甲酯的合成

将脱氢枞酸甲酯(化合物2, 0.05 mol)、AlCl<sub>3</sub>(0.2 mol)和CS<sub>2</sub> 100 mL混合搅拌均匀后滴加乙酰氯(0.2 mol)。于室温下反应结束后,将反应液倒入冰水(500 mL)中,用100 mL乙醚萃取3次,合并有机相用无水MgSO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩得粗产品,在甲醇中重结晶获得12-乙酰基脱氢枞酸甲酯(化合物3),纯度为92.5%,产率为81.7%。

### 1.4 含吡啶环的脱氢枞酸衍生物(化合物4a~k)的合成通法(以化合物4a为例)

将12-乙酰基脱氢枞酸甲酯(化合物3, 1 mmol)、丙二腈(1 mmol)、乙酸铵(2 mmol)、苯甲醛(1 mmol)和三氟乙醇5 mL混合搅拌。回流反应

氧化安定性及防锈性能。该硫化切削油基础性指标符合标准硫化切削油指标要求,所需添加剂少,节省成本。

## 参考文献

- [1] Srivastava. An evaluation of desulfurization technologies for sulfur removal from liquid fuels[J]. RSC Adv, 2012, 2(3): 59-783.
- [2] 邓健. 有机硫化物极压抗磨添加剂的研制[J]. 湖北化工, 2003, (2): 15-17.
- [3] 罗新民. 金属加工用油产品与应用[M]. 北京: 中国石化出版社, 2006.
- [4] 褚家荣, 陈九根. 金属切削液的研究现状及发展趋势[J]. 润滑与密封, 2004, 165(5): 131-133.
- [5] 周耀华, 张广林. 金属加工润滑油(2版)[M]. 北京: 中国石化出版社, 2010.
- [6] 岳聪伟, 姜旭峰, 徐文迪. 有机硫型极压抗磨剂的发展研究[J]. 广东化工, 2015, 42(4): 41-42.
- [7] ZHU W S, LI H M, GU Q Q, et al. Kinetics and mechanism for oxidative desulfurization of fuels catalyzed by peroxo-molybdenum amino acid complexes in water-immiscible ionic liquids[J]. J Mol Catal A Chem, 2011, 336(1/2): 16-22. ■

结束后减压浓缩得粗产品,粗产品通过柱层析分离获得 12-乙酰基脱氢枞酸甲酯氰基吡啶衍生物(化合物 4a),纯度为 90.6%,产率为 32.6%。

### 1.5 抗病毒活性测试

将液氮冻存的 HSV-1 细胞经解冻和传代培养后用于试验。将受试化合物用 DMSO 溶解制备成 20 mg/mL 的溶液,用细胞维持液稀释 100 倍,再在 96 孔板上,通过梯度 2 倍稀释,制备 7 个质量浓度梯度的溶液,然后每孔加入 50  $\mu$ L 的单层细胞液,于培养箱中 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 培养,每日观察,96 h 后终止实验。将细胞维持液作为空白对照,西多福韦作为阳性对照。每组测试重复 3 次,取平均值。利用四甲基偶氮唑蓝比色法(MTT 比色法)测定 A490 值,通过 Reed-Muench 法计算药物半数有效浓度(EC<sub>50</sub>)<sup>[8]</sup>。

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物的合成

酮、醛、丙二腈和乙酸铵四组分反应是合成取代吡啶杂环的重要反应<sup>[9-10]</sup>。将脱氢枞酸转化为酮类衍生物后,再通过上述四组分反应合成目标化合物。相关研究表明,脱氢枞酸先经过甲酯化生成脱氢枞酸甲酯后,经 Friedel-Crafts 酰基化反应可以生成多种乙酰化产物<sup>[11-13]</sup>。因此,首先合成了脱氢枞酸甲酯,再将脱氢枞酸甲酯乙酰化,成功合成了 12-乙酰基脱氢枞酸甲酯。

在三氟乙醇中,12-乙酰基脱氢枞酸甲酯、取代苯甲醛、丙二腈和乙酸铵发生四组分反应,生成了一系列含吡啶环的脱氢枞酸衍生物。三氟乙醇在该多组分反应中即作反应催化剂,又作反应溶剂<sup>[14]</sup>。经减压蒸馏和硅胶柱层析分离提纯后,得到目标化合物 4a~4k,产率在 25%~40% 之间。

### 2.2 化合物谱图分析

通过 FT-IR、<sup>1</sup>HNMR 和 ESI-MS 对目标化合物进行结构表征。以化合物 4a 为例,在化合物 4a 的 FT-IR 谱图中,3 407 cm<sup>-1</sup>和 3 306 cm<sup>-1</sup>归属于氨基的 N-H 伸缩振动峰,3 151 cm<sup>-1</sup>归属于苯环的 C-H 伸缩振动峰,2 900 cm<sup>-1</sup>附近的数个吸收峰是甲基和亚甲基的 C-H 伸缩振动峰,2 207 cm<sup>-1</sup>归属于吡啶环上氰基的 C-N 伸缩振动峰,1 650~1 450 cm<sup>-1</sup>之间的 4 个吸收峰是苯环骨架的伸缩振动峰。化合物 4a 的 <sup>1</sup>HNMR 谱图显示,7.65~7.0 ppm 的吸收峰归属于苯环或吡啶环上的氢,6.68 ppm 为氨基上氢的吸收峰,3.62 ppm 为甲酯基中甲基上氢的吸收峰。ESI-MS 谱图显示,508.2 处的吸收峰属于化合物 4a 的 [M+1]<sup>+</sup> 离子峰。上述分析结果表明,化合物 4a 的表征数据与其化学结构相符。与此同时,其他衍生物的表征数据也有相似的规律,表明成功合成了脱氢枞酸的 3-氰基吡啶衍生物。脱氢枞酸的 3-氰基吡啶衍生物的结构表征数据如表 1 所示。

表 1 脱氢枞酸的 3-氰基吡啶衍生物的结构表征数据

化合物	表征数据
4a	淡黄色粉末, m. p. 210~214 $^{\circ}$ C, 产率为 32.6%, 纯度为 90.6%; FT-IR, $\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3407, 3306, 3151, 2953, 2931, 2846, 2207, 1718, 1647, 1559, 1499, 1463, 1381; <sup>1</sup> HNMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ : 7.65 (dd, $J$ = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.59~7.52 (m, 2H), 7.41~7.37 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (dd, $J$ = 17.1, 6.4 Hz, 2H), 2.86~2.73 (m, 2H), 1.90~1.83 (m, 2H), 1.73~1.53 (m, 6H), 1.33 (dd, $J$ = 14.3, 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d, $J$ = 8.6 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (d, $J$ = 2.3 Hz, 3H); ESI-MS: $m/z$ 508.2 [M+1] <sup>+</sup>
4b	淡黄色粉末, m. p. 216~220 $^{\circ}$ C, 产率为 25.1%, 纯度为 91.2%; FT-IR, $\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3390, 3301, 3154, 2951, 2937, 2845, 2208, 1719, 1642, 1555, 1498, 1462, 1379; <sup>1</sup> HNMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ : 7.65 (dd, $J$ = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.59~7.52 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.45 (qd, $J$ = 7.0, 5.1 Hz, 3H), 3.19 (dt, $J$ = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J$ = 25.3, 17.3, 2H), 2.05 (d, $J$ = 10.7 Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.78~1.49 (m, 6H), 1.33 (dd, $J$ = 14.3, 7.1 Hz, 3H), 1.28~1.01 (m, 9H); ESI-MS: $m/z$ 560.3 [M+23] <sup>+</sup>
4c	淡黄色粉末, m. p. 215~219 $^{\circ}$ C, 产率为 27.3%, 纯度为 90.1%; FT-IR, $\nu$ (cm <sup>-1</sup> ): 3387, 3304, 3154, 2955, 2936, 2842, 2206, 1718, 1642, 1555, 1497, 1465, 1378; <sup>1</sup> HNMR(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), $\delta$ : 7.45 (t, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00~6.88 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.82 (d, $J$ = 4.9 Hz, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.97~2.71 (m, 3H), 2.08~1.97 (m, 2H), 1.80 (td, $J$ = 19.9, 12.8 Hz, 1H), 1.72~1.53 (m, 6H), 1.33 (d, $J$ = 7.5 Hz, 3H), 1.20 (d, $J$ = 6.0 Hz, 3H), 1.19~1.06 (m, 6H); ESI-MS: $m/z$ 560.3 [M+23] <sup>+</sup>

续表

化合物	表征数据
4d	淡黄色粉末, m. p. 231 ~ 235℃, 产率为 37.7%, 纯度为 86.9%; FT-IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3391, 3304, 3151, 2953, 2933, 2842, 2211, 1718, 1647, 1557, 1496, 1463, 1382; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ : 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 ~ 7.33 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.90 (dd, $J = 17.1, 6.2$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 17.5, 7.6$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.88 ~ 1.72 (m, 1H), 1.72 ~ 1.53 (m, 6H), 1.41 ~ 1.28 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (dt, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 6H); ESI-MS: $m/z$ 610.3 [M + 23] <sup>+</sup>
4e	淡黄色粉末, m. p. 214 ~ 218℃, 产率为 31.5%, 纯度为 92.6%; FT-IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3390, 3305, 3152, 2950, 2935, 2841, 2207, 1719, 1642, 1559, 1489, 1461, 1379; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ : 8.38 (s, 1H), 7.68 ~ 7.58 (m, 1H), 7.27 ~ 7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.93 ~ 6.85 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 17.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.86 ~ 2.73 (m, 2H), 2.37 ~ 2.12 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 19.6, 12.6$ Hz, 1H), 1.72 ~ 1.52 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.28 ~ 1.05 (m, 9H); ESI-MS: $m/z$ 590.3 [M + 23] <sup>+</sup>
4f	淡黄色粉末, m. p. 221 ~ 225℃, 产率为 39.9%, 纯度为 89.7%; FT-IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3394, 3307, 3156, 2952, 2934, 2849, 2206, 1721, 1645, 1558, 1497, 1463, 1378; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ : 7.82 (dd, $J = 10.0, 7.3$ Hz, 1H), 7.62 (dt, $J = 16.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.58 ~ 7.49 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 17.4, 6.6$ Hz, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.79 (dd, $J = 18.8, 11.8$ Hz, 1H), 1.74 ~ 1.54 (m, 6H), 1.42 ~ 1.29 (m, 3H), 1.26 ~ 1.08 (m, 9H); ESI-MS: $m/z$ 566.3 [M + 23] <sup>+</sup>
4g	淡黄色粉末, m. p. 210 ~ 214℃, 产率为 36.3%, 纯度为 90.7%; FT-IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3393, 3302, 3155, 2953, 2939, 2843, 2211, 1717, 1646, 1556, 1499, 1466, 1382; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ : 7.72 (dd, $J = 8.3, 5.7$ Hz, 1H), 7.47 ~ 7.34 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.90 (dd, $J = 17.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.86 ~ 2.72 (m, 2H), 2.04 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.87 ~ 1.73 (m, 1H), 1.73 ~ 1.51 (m, 6H), 1.44 ~ 1.27 (m, 3H), 1.26 ~ 1.04 (m, 9H); ESI-MS: $m/z$ 548.3 [M + 23] <sup>+</sup>
4h	淡黄色粉末, m. p. 214 ~ 218℃, 产率为 35.7%, 纯度为 91.4%; FT-IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3389, 3304, 3152, 2952, 2936, 2843, 2210, 1718, 1641, 1557, 1498, 1461, 1380; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ : 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 ~ 7.57 (m, 1H), 7.51 ~ 7.45 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.94 ~ 2.78 (m, 3H), 2.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.78 (dd, $J = 18.9, 11.9$ Hz, 1H), 1.71 ~ 1.55 (m, 6H), 1.41 ~ 1.28 (m, 3H), 1.25 ~ 1.05 (m, 9H); ESI-MS: $m/z$ 564.3 [M + 23] <sup>+</sup>
4i	淡黄色粉末, m. p. 237 ~ 241℃, 产率为 33.3%, 纯度为 90.3%; FT-IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3392, 3301, 3150, 2950, 2933, 2848, 2212, 1718, 1643, 1558, 1497, 1464, 1381; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ : 8.55 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 ~ 7.57 (m, 1H), 7.51 ~ 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 10.6, 7.7$ Hz, 2H), 2.02 (dd, $J = 12.4, 1.9$ Hz, 2H), 1.76 (dt, $J = 10.7, 7.0$ Hz, 1H), 1.72 ~ 1.54 (m, 6H), 1.33 (dt, $J = 12.8, 5.8$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 1.18 ~ 1.06 (m, 6H); ESI-MS: $m/z$ 587.2 [M + 1] <sup>+</sup>
4j	淡黄色粉末, m. p. 205 ~ 209℃, 产率为 28.7%, 纯度为 88.6%; FT-IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3390, 3301, 3154, 2951, 2937, 2845, 2208, 1719, 1642, 1555, 1498, 1462, 1379; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ : 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 16.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 17.6, 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.03 (dd, $J = 10.7, 6.7$ Hz, 2H), 1.78 (dd, $J = 14.1, 9.8$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 25.2, 11.9$ Hz, 6H), 1.41 ~ 1.28 (m, 3H), 1.26 ~ 1.05 (m, 9H); ESI-MS: $m/z$ 544.3 [M + 23] <sup>+</sup>
4k	淡黄色粉末, m. p. 229 ~ 233℃, 产率为 26%, 纯度为 89.1%; FT-IR, $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3397, 3303, 3150, 2956, 2939, 2843, 2213, 1721, 1647, 1558, 1499, 1467, 1383; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ : 7.90 (dd, $J = 19.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 ~ 7.49 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (dd, $J = 17.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.86 ~ 2.71 (m, 2H), 2.04 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.78 (dd, $J = 19.4, 12.0$ Hz, 1H), 1.72 ~ 1.54 (m, 6H), 1.31 (dd, $J = 14.5, 8.3$ Hz, 3H), 1.27 ~ 1.05 (m, 9H); ESI-MS: $m/z$ 598.3 [M + 23] <sup>+</sup>

### 2.3 化合物的抗病毒活性

以人体单纯疱疹病毒 I 型 (HSV-1) 为靶标病毒,测试了脱氢枞酸的 3-氰基吡啉衍生物(化合物 4a~4k)的体外抗病毒活性,结果如表 2 所示。由表 2 可以看出,脱氢枞酸的 3-氰基吡啉衍生物对 HSV-1 的  $EC_{50}$  大多在 10~25  $\mu\text{mol/mL}$  范围之内,化合物 4g 体现出最好的抗病毒活性,其  $EC_{50}$  为 12.1  $\mu\text{mol/mL}$ 。与阳性对照药物西多福韦相比 ( $EC_{50}$  为 1.9  $\mu\text{mol/mL}$ ),该系列衍生物的抗病毒活性相对较弱。初步构效关系分析表明,将吡啉环结构引入到脱氢枞酸骨架中可以一定程度提升衍生物的抗病毒活性。与吡啉环相连的苯环上的取代基对衍生物抗病毒活性也具有一定的影响,但无明显规律。

表 2 12-乙酰基脱氢枞酸甲酯基吡啉衍生化合物的抗病毒活性

化合物	取代基 R	$EC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1})$
4a	$\text{C}_6\text{H}_5-$	17.3
4b	$2-\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	14.2
4c	$3-\text{OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	21.5
4d	$3-\text{BrC}_6\text{H}_4-$	13.1
4e	$3,4-\text{diOCH}_3\text{C}_6\text{H}_3-$	21.5
4f	$3,4-\text{diFC}_6\text{H}_3-$	15.5
4g	$4-\text{FC}_6\text{H}_4-$	12.1
4h	$4-\text{ClC}_6\text{H}_4-$	13.4
4i	$4-\text{BrC}_6\text{H}_4-$	16.3
4j	$4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	13.9
4k	$4-\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4-$	22.2
脱氢枞酸 DHA		24.7
西多福韦 Cidofovir		1.9

### 3 总结

以脱氢枞酸为原料合成了脱氢枞酸甲酯,再通过乙酰化反应合成了 12-乙酰基脱氢枞酸甲酯。以 12-乙酰基脱氢枞酸甲酯、丙二腈、乙酸铵和苯甲醛及取代苯甲醛为原料,经多组分反应合成了一系列新型含取代吡啉环的脱氢枞酸衍生物。利用 FT-IR、 $^1\text{H}$ NMR 和 ESI-MS 对化合物的结构进行了表征。以人体单纯疱疹病毒 I 型 (HSV-1) 为靶标病毒,测试了衍生物的体外抗病毒活性,结果表明,该系列衍生物具有一定的抗病毒活性。初步构效关系分析表明,将吡啉环结构引入到脱氢枞酸骨架中可

以提高衍生物的抗病毒活性,这为进一步的松香基抗病毒活性衍生物的结构设计提供了理论基础。

### 参考文献

- [1] Sepúlveda B, Astudillo L, Rodríguez J A, *et al.* Gastroprotective and cytotoxic effect of dehydroabietic acid derivatives[J]. *Pharmacological Research*, 2005, 52(5): 429-437.
- [2] Savluchinske-Feio S, Curto M J M, Gigante B, *et al.* Antimicrobial activity of resin acid derivatives[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2006, 72(3): 430-436.
- [3] Fonseca T, Gigante B, Marques M M, *et al.* Synthesis and antiviral evaluation of benzimidazoles, quinoxalines and indoles from dehydroabietic acid[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, 12(1): 103-112.
- [4] Vyas D H, Tala S D, Akbari J D, *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of some new cyanopyridine and cyanopyrans towards *Mycobacterium tuberculosis* and other microorganisms[J]. *Indian Journal of Chemistry B*, 2009, 48(6): 833-839.
- [5] Murata T, Shimada M, Kadono H, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of novel IKK- $\beta$  inhibitors. Part 2: Improvement of in vitro activity[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14(15): 4013-4017.
- [6] Salem M S, Sakr S I, El-Senousy W M, *et al.* Synthesis, antibacterial, and antiviral evaluation of new heterocycles containing the pyridine moiety[J]. *Archiv der Pharmazie*, 2013, 346(10): 766-773.
- [7] Halbrook N J, Lawrence R V. The isolation of dehydroabietic acid from disproportionated rosin[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1966, 31(12): 4246-4247.
- [8] Stephan C E. Methods for calculating an LC50[J]. *Aquatic Toxicology and Hazard Evaluation*, 1977, 634: 65-84.
- [9] Kalaria P N, Satasia S P, Avalani J R, *et al.* Ultrasound-assisted one-pot four-component synthesis of novel 2-amino-3-cyanopyridine derivatives bearing 5-imidazopyrazole scaffold and their biological broadcast[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 83: 655-664.
- [10] Tang J, Wang L, Yao Y, *et al.* One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives catalyzed by ytterbium perfluorooctanoate [ $\text{Yb}(\text{PFO})_3$ ][J]. *Tetrahedron Letters*, 2011, 52(4): 509-511.
- [11] 许雪棠, 段文贵, 黄媚, 等. 离子液体中 12-苯甲酰基脱氢枞酸甲酯的合成[J]. *化学通报*, 2008, 71(2): 138-143.
- [12] 刘陆智, 王朝阳, 吴秀荣, 等. 脱氢枞香基 Friedel-Crafts 反应产物的合成研究[J]. *广西师范大学学报: 自然科学版*, 2008, 26(4): 82-85.
- [13] Baleizão C, Pires N, Gigante B, *et al.* Friedel-Crafts reactions in ionic liquids: the counter-ion effect on the dealkylation and acylation of methyl dehydroabietate[J]. *Tetrahedron Letters*, 2004, 45(22): 4375-4377.
- [14] Khaksar S, Yaghoobi M. A concise and versatile synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives in 2,2,2-trifluoroethanol[J]. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2012, 142: 41-44. ■