

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.002

# 丹参酮 IIA 衍生物的合成

姚连琦<sup>1,2</sup> 秦立珣<sup>3</sup> 李 雯<sup>2</sup> 刘德龙<sup>1Δ</sup>

(1 上海交通大学药学院 上海 200240; 2 上海和黄药业有限公司 上海 201401; 3 禹捷生物技术(上海)有限公司 上海 200120)

**摘要 目的:** 丹参酮 IIA 是中药丹参的脂溶性成分,具有抗肿瘤、抗氧化、抗心脑血管疾病等多种生理活性。本文拟对其进行结构改造以获得活性更好的丹参酮 IIA 衍生物。**方法:** 首先,以丹参酮 IIA 为原料,通过 Vilsmeier 反应在其 16- 位引入醛基,再与醋酸胺进行还原胺化反应,以较高收率得到 16- 位胺甲基取代的丹参酮 IIA 衍生物。接着,对其氨基进行修饰,得到 10 个不同 N- 取代的丹参酮 IIA 衍生物。同时考察反应温度、反应溶剂和反应时间等条件对还原胺化反应的影响,确定最佳反应条件。**结果:** 通过 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 以及 LC-MS 对所有产物结构进行了确认。还原胺化反应的最佳反应条件为:以 1,2- 二氯乙烷为溶剂,温度保持 40 °C,反应时间为 2 h。**结论:** 反应步骤简单、条件温和、产率较高,是合成 16- 位取代的丹参酮 IIA 衍生物的理想方法。

**关键词:** 丹参酮 IIA; 衍生物; 还原胺化; 胺甲基; 合成

**中图分类号:** R-33; R284.2; R965 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)02-205-05

## Synthesis of Tanshinone IIA Derivatives

YAO Lian-qí<sup>1,2</sup>, QIN Li-yu<sup>3</sup>, LI Wen<sup>2</sup>, LIU De-long<sup>1Δ</sup>

(1 School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China;

2 Shanghai Hutchison Pharmaceuticals, Shanghai, 201401, China;

3 Yu Jie Biotechnology Company(Shanghai), Shanghai, 200120, China)

**ABSTRACT Objective:** Tanshinone IIA is a lipophilic component of traditional Chinese medicine *Salvia miltiorrhiza*. It has various physiological activities such as anti-tumor, anti-oxidation, anti-cardiovascular and cerebrovascular diseases. Herein, we report the structure modification of Tanshinone IIA to obtain its derivatives with better activity. Structural modification is necessary due to its low activity. **Methods:** A Vilsmeier reaction of Tanshinone IIA was developed to provide an intermediate with an aldehyde substituent at its 16-position. A 16-aminomethyl substituted Tanshinone IIA derivative was then obtained in high yield via a reductive amination reaction of the above mentioned intermediate with ammonium acetate. After modification of the amino group, 10 Tanshinone IIA derivatives bearing different N-substituents were obtained. The effect of reaction temperature, solvent, time on the reductive amination reaction was investigated. **Results:** Structures of all the desired products were confirmed by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and LC-MS analysis. The optimal reaction conditions were determined as follows: in 1,2-dichloroethane under 40 °C for 2 hours. **Conclusions:** The method provides a simple, mild and efficient synthesis of Tanshinone IIA derivatives.

**Key words:** Tanshinone IIA; Derivative; Reductive amination; Aminomethyl group; Synthesis

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R284.2; R965 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2018)02-205-05

### 前言

丹参酮 IIA(Tanshinone IIA 1, 图 1)是从中药丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)中提取分离得到的一种单体。药理研究表明,丹参酮 IIA 具有抗肿瘤<sup>[1]</sup>、抗氧化<sup>[2]</sup>、抗结核<sup>[3]</sup>、抗心肌缺血<sup>[4]</sup>、清除氧自由基<sup>[5]</sup>、抗血小板凝聚<sup>[6]</sup>、保护损伤内皮细胞<sup>[7]</sup>以及抑制炎症应答保护心脏<sup>[8]</sup>等广泛作用。

文献报道丹参酮 IIA 的衍生首先是通过对其 A 环的 1- 位烯丙位进行改造<sup>[9]</sup>。在非极性四氯化碳溶剂中,以 N- 溴代琥珀酰亚胺(N-Bromosuccinimide, NBS)为溴代试剂,可以选择性在 1- 位进行溴取代。所得到的溴代物进一步衍生,即可得到 1- 位为羟基、烷氧基、糖苷、羧酸酯等衍生物<sup>[10]</sup>。C 环的改造主要用胺

类化合物与 11-<sup>[11]</sup>和 12- 位邻二羰基<sup>[12]</sup>反应生成咪唑等五元环状结构。相比之下,有关 D 环的改造是当前人们研究的热点。因为 D 环除了 18- 位甲基可以发生氧化,引入羟基,并进一步对羟基进行修饰外<sup>[13]</sup>,其 16- 位也是丹参酮 IIA 最主要的反应活性位点。该位点可以发生磺化、硝化、Vilsmeier 反应、曼尼西反应、溴代以及和酮类等反应<sup>[14,15]</sup>,引入结构丰富的官能团。钱名望等将丹参酮 IIA 的 16- 位进行磺化,得到水溶性产物丹参酮 IIA 磺酸钠<sup>[16]</sup>。如今已经将丹参酮 IIA 磺酸钠制成其注射剂,临床上可以用来进行静脉注射治疗<sup>[17,18]</sup>。但是丹参酮 IIA 磺酸钠注射剂的缺点是其体内代谢速度过快,药物体内作用时间太短,难以得到较好的生物利用度<sup>[19]</sup>。因此,开发简单有效的丹参酮 IIA 衍生物显得尤为重要。

作者简介:姚连琦(1990-),硕士研究生,主要研究方向:药物化学,E-mail: [lianqi\\_yao@163.com](mailto:lianqi_yao@163.com)

Δ 通讯作者:刘德龙(1970-),副教授,主要研究方向:药物化学,电话:021-3420-7176,E-mail: [dlliou@sjtu.edu.cn](mailto:dlliou@sjtu.edu.cn)

(收稿日期:2017-05-28 接受日期:2017-06-23)

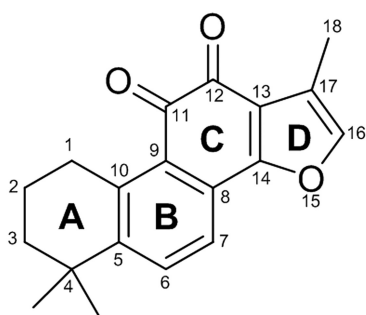


图1 丹参酮 IIA

Fig.1 Tanshinone IIA

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

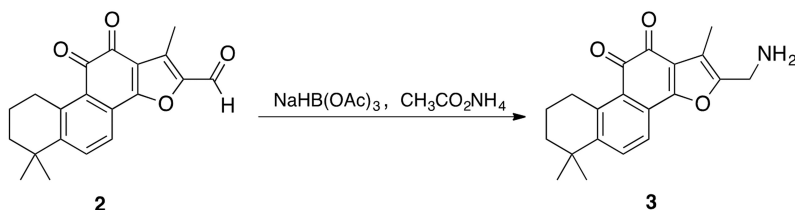
丹参酮 IIA 由中国食品药品检定研究院提供;N,N- 二甲基甲酰胺、三氯氧磷、石油醚、二氯甲烷、1,2- 二氯乙烷、醋酸铵、醋酸硼氢化钠、4- 甲基苯异氰酸酯均为化学纯购自上海国药集团化学试剂有限公司;乙腈、甲醇均为分析纯购自 Merck 公司;柱层析硅胶(试剂级)购自烟台江友硅胶开发有限公司;核磁共振

仪(BrukerAdvance-400FT)购自德国 Bruker 公司;液相色谱质谱联用仪 LC-MS(4000QTRAP)购自 Waters 公司。

### 1.2 方法

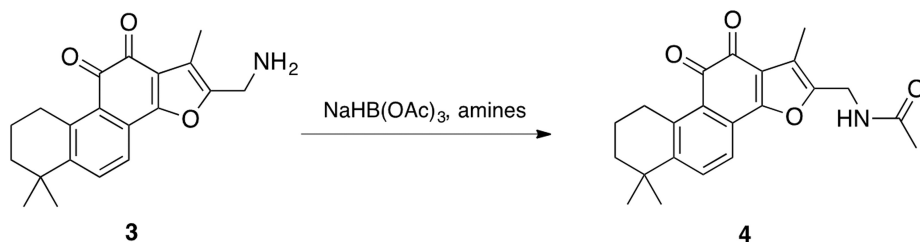
**1.2.1 中间体 2 的合成** 在反应瓶中加入丹参酮 IIA (2.94 g, 10 mmol)和重蒸过的 N,N- 二甲基甲酰胺(50 mL), 25 °C 下滴加重蒸过的三氯氧磷(3 mL)。滴加完毕后,反应升温至 75 °C 并保温 2 小时。经 TLC 检测反应结束后,反应液降至室温,滴加到冰水(500 mL)中,边滴加边搅拌。滴加完毕收集黄色沉淀,水洗(3 × 20 mL),粗品干燥,硅胶柱层析(石油醚:二氯甲烷从 100:1 至 5:1),得到产物(2.32 g, 72 %)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.86 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。

**1.2.2 中间体 3 的合成** 中间体 2(322 mg, 1 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(4 mL)中, 20 °C 下加入醋酸铵(385 mg, 5 mmol, 5.0 equiv.)和醋酸硼氢化钠(126 mg, 2 mmol, 2.0 equiv.), 升温至 40 °C 反应 2 小时。向反应液中加入二氯甲烷(20 mL), 等体积水洗 5 次, 干燥。反应液浓缩至 10 mL 左右, 得到中间体 3 的二氯甲烷溶液, 直接用于下一步反应(浓缩干后产物易变质)。



**1.2.3 产物 4 系列衍生物的合成通法(4a~i)** 3(1 mmol)的二氯甲烷溶液(4 mL), 加入三乙胺(152 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.)。5-10 °C 下滴加不同的酰氯(1.2 mmol, 1.2 equiv.), 加完升至 20

°C 反应 1 小时。反应液用等体积水洗 3 次, 干燥, 浓缩。粗品经硅胶柱层析(石油醚:二氯甲烷, 比例由 10:1 梯度洗脱至 3:1)得产物 4。



16- 乙酰胺 - 甲基丹参酮 IIA (4a) 红棕色粉末 (300 mg, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.8, 174.8, 170.3, 160.2, 150.1, 149.8, 144.5, 133.4, 126.9, 126.0, 120.3, 120.0, 118.1, 77.3, 77.0, 76.7, 37.7, 34.6, 34.2, 31.8, 29.9, 23.0, 19.0, 8.5。ESI-MS *m/z*: 366.36 (M+H), 733.45 (2M+H)。

16-( 呋喃 -2'- 甲酰胺 )- 甲基丹参酮 IIA (4b) 红棕色粉末 (320 mg, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H),

6.51 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.29 (s, 7H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.1, 175.3, 160.6, 158.2, 150.2, 149.3, 147.5, 144.5, 144.2, 133.4, 127.0, 126.3, 120.4, 120.2, 118.5, 114.8, 112.2, 77.3, 77.0, 76.7, 37.7, 34.6, 33.6, 31.8, 29.9, 19.0, 8.7。ESI-MS *m/z*: 418.36 (M+H), 835.40 (2M+H)。

16-( 噻吩 -2'- 甲酰胺 )- 甲基丹参酮 IIA (4c) 红棕色粉末 (351 mg, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.24 (s,

3H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.8, 175.0, 161.9, 160.3, 150.1, 149.5, 144.6, 138.4, 133.4, 130.4, 128.6, 127.7, 126.9, 126.1, 120.4, 120.1, 118.6, 77.3, 77.0, 76.7, 37.7, 34.6, 31.8, 30.0, 19.0, 8.6。ESI-MS *m/z*: 434.30 (M+H), 867.43 (2M+H)。

16- 苯甲酰胺 - 甲基丹参酮 IIA(4d)红棕色粉末(369 mg, 86%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47-7.28 (m, 5H), 7.21 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.60 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.19 (s, 7H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.7, 174.9, 167.5, 160.3, 150.1, 149.7, 144.6, 133.8, 133.4, 131.7, 128.5, 127.2, 126.9, 126.0, 120.4, 120.0, 118.5, 77.3, 77.0, 76.7, 37.7, 34.6, 31.7, 29.9, 29.6, 18.9, 8.6。ESI-MS *m/z*: 428.33 (M+H), 855.41 (2M+H)。

16- 苯乙酰胺 - 甲基丹参酮 IIA(4e)红棕色粉末(341 mg, 79%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.61 (dd, *J* = 6.7, 4.4 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.9, 175.0, 166.9, 162.3, 160.3, 150.1, 149.8, 144.5, 133.4, 129.0, 127.0, 126.1, 120.4, 120.0, 118.4, 113.7, 77.3, 77.0, 76.7, 55.4, 37.7, 34.6, 31.8, 29.9, 19.0, 8.6。ESI-MS *m/z*: 442.39 (M+H), 883.44 (2M+H)。

16- 苯丙酰胺 - 甲基丹参酮 IIA(4f)红棕色粉末(360 mg, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 3.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.77 (dd, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 2H), 1.64 (dd, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.1, 175.2, 172.1, 160.3, 150.2, 149.7, 144.5, 140.7, 133.4, 128.4, 127.0, 126.2, 125.8, 120.3, 120.1, 118.1, 77.3, 77.0, 76.7, 46.0, 38.2, 37.7, 34.6, 31.8, 31.6, 29.9, 19.0, 8.6。ESI-MS *m/z*: 456.36 (M+H), 911.50 (2M+H)。

16- 肉桂酰胺 - 甲基丹参酮 IIA(4g)红棕色粉末(398 mg, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 6.60 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.0, 175.2, 166.5, 160.7, 150.2, 149.8, 144.6, 141.4, 134.7, 133.6, 129.7, 128.7, 127.7, 126.9, 125.9, 125.7, 120.1, 118.0, 77.4, 77.1, 76.7, 37.6, 34.5, 33.9, 31.6, 29.8, 18.9, 8.4。ESI-MS *m/z*: 454.37 (M+H), 907.51 (2M+H)。

16-(4'- 甲氧基苯甲酰胺)- 甲基丹参酮 IIA(4h)红棕色粉末(358 mg, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 4.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.2, 175.3,

171.1, 160.4, 150.2, 149.4, 144.5, 134.5, 133.4, 129.4, 129.0, 127.4, 127.0, 126.3, 120.1, 118.1, 77.3, 77.0, 76.7, 43.5, 37.7, 34.6, 34.3, 31.8, 29.9, 19.0, 8.6。ESI-MS *m/z*: 458.40 (M+H), 915.50 (2M+H)。

16-(4'- 氟苯甲酰胺)- 甲基丹参酮 IIA(4i)红棕色粉末(356 mg, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06-7.88 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 2H), 7.18-7.02 (m, 2H), 4.61 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.8, 175.1, 166.9, 160.6, 150.2, 149.9, 144.6, 133.6, 129.8, 129.7, 129.6, 126.9, 125.8, 120.1, 118.1, 115.4, 115.2, 77.4, 77.1, 76.8, 37.5, 34.4, 31.5, 29.8, 18.8, 8.3。ESI-MS *m/z*: 446.35 (M+H), 891.40 (2M+H)。

1.2.4 4j 的合成 20 °C 下,向 3(1 mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液,加入三乙胺(152 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv)和 4- 甲基苯异氰酸酯(160 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv),加完搅拌反应 2 小时。反应液用等体积水洗 3 次,干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(石油醚:二氯甲烷=10:1),得到产物红棕色粉末 4j。

16-(4'- 甲基苯基脲)- 甲基丹参酮 IIA(4j)(374 mg, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.68 (dd, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 2H), 1.55 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.2, 175.4, 168.1, 160.6, 150.8, 150.2, 144.6, 136.1, 133.6, 130.1, 129.5, 127.1, 126.0, 120.1, 119.6, 117.4, 77.3, 77.0, 76.7, 37.6, 34.5, 31.7, 29.9, 8.4。ESI-MS *m/z*: 457.35 (M+H), 913.52 (2M+H)。

## 2 结果与讨论

以丹参酮 IIA 为原料,通过 Vilsmeier 反应在其 16- 位引入醛基,再与胺、乙酰基硼氢化钠进行还原胺化反应,以较高收率得到其 16- 位胺甲基取代的产物。继而以 16- 胺甲基丹参酮 I-IA 为原料,对氨基进行修饰,得到了一系列 16- 位胺甲基取代的丹参酮 IIA 衍生物,成功地开发了一种合成丹参酮 IIA 胺基衍生物的合成方法(图 2)。

### 2.1 反应条件的选择

以 16- 醛基丹参酮 IIA 和 5 倍量的醋酸铵为底物,三乙酰氧基硼氢化钠为还原剂进行还原胺化反应。试验分别考查了反应温度、溶剂、时间对该反应的影响。

从表 1 中 Entries1~3 的数据可知,当温度高于 40 °C 时,中间体 3 的产率下降;当温度低于 40 °C 时,反应时间延长,中间体 3 的产率降低。当温度保持在 40 °C 时,中间体 3 的产率最高,这说明反应温度对该反应具有一定影响,保持反应温度 40 °C 是反应最佳条件。

从表 1 中 Entries 2、4~6 的数据可知,溶剂的种类能够影响到最终的产物类型。当使用甲醇为溶剂时转化率大幅度降低,通过薄层色谱和 LC-MS 确认发生了副反应,原料中间体 2 已经消失,产物为主产物,产生了多个副产物。原因可能是甲醇增加了醋酸硼氢化钠的活性,生成醛基还原成醇的副产物。当

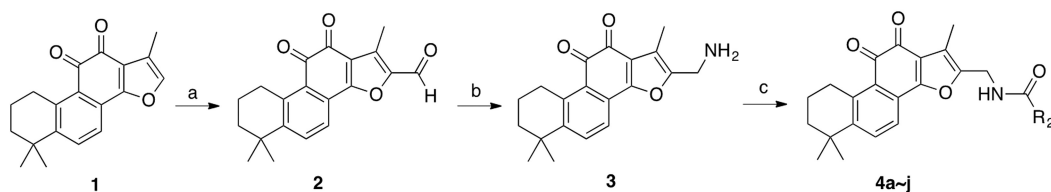


图2 丹参酮 IIA 衍生物的合成路线

Fig.2 Synthetic route of Tanshione IIA derivatives

Note: a)  $\text{POCl}_3$ , DMF; b)  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ ; c)  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ , amines.

以四氢呋喃和乙腈为溶剂时,转化率略有降低。当选用 1,2-二氯乙烷时,产物转化率很高,达到了 88%,且反应时间最短,2 h 时,产率下降,通过薄层色谱和 LC-MS 确认生成了副产物。综上所述,在 1,2-二氯乙烷溶剂中,温度保持 40 °C,反应时间

从表 1 中 Entries 2、7、8 的数据可知,当反应时间为 1.5 h 2 h 时,是中间体 2 转化为中间体 3 的最佳反应条件。

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of reaction condition

| Entry | Temp (°C) | Solvent            | Time (h) | Conversion rate (%) |
|-------|-----------|--------------------|----------|---------------------|
| 1     | 20        | 1,2-dichloroethane | 2        | 80                  |
| 2     | 40        | 1,2-dichloroethane | 2        | 88                  |
| 3     | 60        | 1,2-dichloroethane | 2        | 81                  |
| 4     | 40        | acetonitrile       | 2        | 82                  |
| 5     | 40        | methanol           | 2        | 68                  |
| 6     | 40        | tetrahydrofuran    | 2        | 78                  |
| 7     | 40        | 1,2-dichloroethane | 1.5      | 75                  |
| 8     | 40        | 1,2-dichloroethane | 2.5      | 82                  |

Note: The reactions were carried out using  $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$  (1.2 equiv) as a reducing agent.

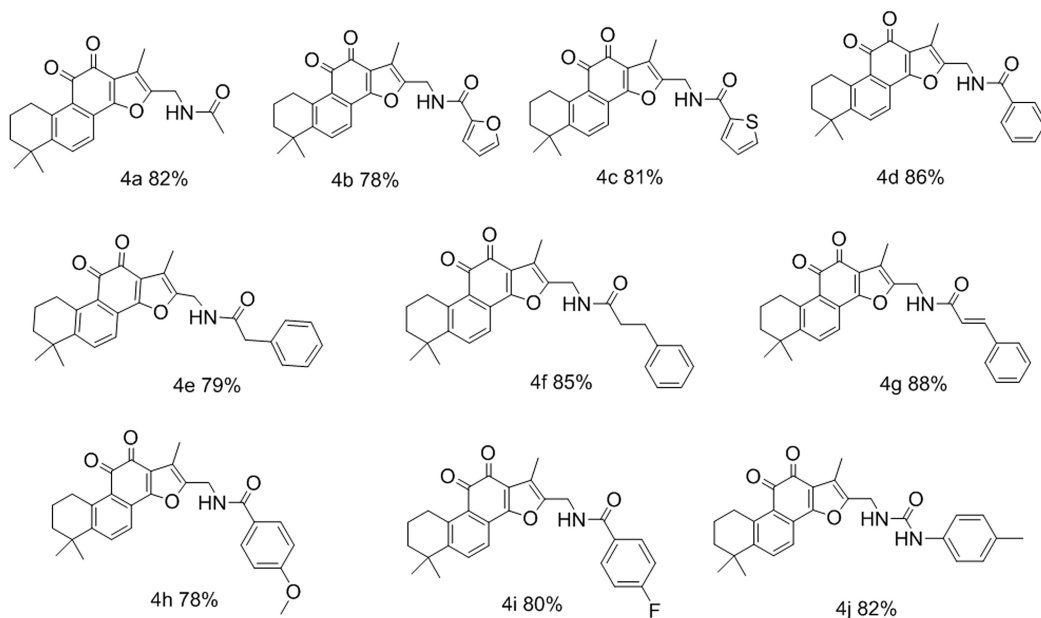


图3 丹参酮 IIA 衍生物的化学结构

Fig.3 Chemical structures of Tanshione IIA derivatives

## 2.2 产物的拓展

参考上述反应条件,对中间体 3 进行下一步的结构修饰,在该中间体的合成过程中,用薄层色谱和 LC-MS 对产物的转化率进行监测,反应的转化率较好,在 90%以上。但是经过处理

后,产物浓缩后很不稳定,颜色很快变为黑色,检测产物变质。因此我们在合成过程中,对该产物不进行分离,反应结束后在二氯甲烷溶液中直接进行下一步反应。用中间体 3 的氨基与相应的酰氯进行反应得到酰胺类产物 4a~4i;与 4-甲基苯基异氰酸

酯反应得到具有脲结构的 4j。在这些反应体系中,不同底物都能与中间体 3 以较高收率得到产物。如图 2 所示,为便于后续构效关系的研究,我们设计合成了具有杂环的芳香酸 4b 和 4c;合成了不同长度碳链的苯基羧酸 4d、4e 和 4f;根据插烯原理合成了 4d 的插烯产物 4g;合成了苯环取代基具有不同电子效应的产物 4h 和 4i。从试验结果可以看出,中间体 3 适用性很好,可以合成出种类丰富的丹参酮 IIA 衍生物,收率较好。见图 3。

### 3 结论

以丹参酮 IIA 为原料,通过 16- 位引入醛基并进行还原胺化反应,以 16- 胺甲基丹参酮 IIA 为原料,通过选择不同的反应底物对氨基进行修饰,得到 10 个 N- 取代的丹参酮 IIA 衍生物。该合成方法具有操作简单、条件温和以及收率高等特点,为 16- 位丹参酮 IIA 胺基衍生物的合成提供一种简便高效的方法。

#### 参考文献(References)

- [1] Lu Q, Zhang P, Zhang X, et al. Experimental study of the anticancer mechanism of tanshinone IIA against human breast cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2009, 24(6): 773-780
- [2] Cao E, Liu X, Wang J, et al. Effect of natural antioxidant tanshinone IIA on DNA damage by lipid peroxidation in liver cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 1996, 20(6): 801-806
- [3] Ulubelen A, Topou G, Johansson CB. Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia multicaulis* with antituberculous activity[J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(12): 1275-1280
- [4] 汤世民, 吴咏梅, 周雨亭, 等. 丹参酮 IIA 对心肌缺血再灌注损伤大鼠氧化应激的保护作用[J]. *中国医药报*, 2017, 14(4): 8-11  
Tang Shi-min, Wu Yong-mei, Zhou Yu-ting, et al. The protective effect of Tanshinone IIA on oxidative stress induced by myocardial ischemia reperfusion injury of rats[J]. *China Medical Herald*, 2017, 14(4): 8-11
- [5] Pard JW, Floyd RA, Park JW, et al. Lipid peroxideion products mediate the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA [J]. *Free radical biology & medical*, 1992, 12(4): 245-250
- [6] Maione F, Cantone V, Chini MG, et al. Molecular mechanism of tanshinone IIA and cryptotanshinone in platelet anti-aggregating effects: an integrate study of pharmacology and computational analysis[J]. *Fitoterapia*, 2015, 100: 174-178
- [7] Peng ZY, Chen LG, Fan ZY, et al. Effect of tanshinone IIA on endothelial cell injured by setum of patients with hypertension[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2012, 34(2): 199-202
- [8] Ren ZH, Tong YH, Xua W, et al. Tanshinone IIA attenuates inflammatory responses of rats with myocardial infarction by reducing MCP-1 expression [J]. *Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*, 2010, 17(3-4): 212-218
- [9] 潘自国, 张金涛, 段隆慧, 等. 丹参酮 IIA 衍生物 1,6,6- 三甲基 -10,11- 亚甲二氧基 -6,7,8,9- 四氢 - 菲并[1,2-6]呋喃的制备[J]. *当代化工*, 2014, 6(6): 942-944
- [10] Pan Zi-guo, Zhang Jin-tao, Duan Long-hui, et al. Preparation of tanshinone IIA derivateive phenanthro[1,2-b]furan-10,11-methylene-dioxy-6,7,8,9-thtrahydro-1,6,6-trimethyl [J]. *Contemp Chem Ind*, 2016, 6(6): 942-944
- [11] Bi Y, Wang Z, Guan R, et al. Design, synthesis and vasodilative activity of anshinone IIA derivatatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(15): 5141-5143
- [12] 许昌胜, 徐莉. 丹参酮 IIA 及其类似物的全合成和结构修饰研究进展[J]. *药学进展*, 2013, 37(2): 58-65  
Xu Chang-sheng, Xu Li. Advances of research on total synthesis and structure modification of anshinone IIA and its analogues [J]. *Prog Pharm Sci*, 2013, 37(2): 58-65
- [13] An LK, Bu XZ, Wu HQ, et al. Reaction of anshinones with biogenic amine metabolites in vitro[J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(2): 10315-10321
- [14] An LK, Bu XZ, Song XH, et al. The reaction of anshinones with diamines[J]. *Indian J Chem*, 2006, 45B: 2105-2111
- [15] Qin JK, Bu XZ, Wang YF, et al. Synthesis of 2,2'- (substituted arylmethylene) bis (1,6,6-trimethyl-6,7,8,9-tetrahydrophenanthro[1,2-b]furan-10,11-dione)derivatives [J]. *Chin Chem Lett*, 2005, 16(11): 1451-1454
- [16] 江城锋, 李瑞峰, 薛丹, 等. 丹参酮 IIA 结构修饰及其对 HeLa 细胞的抑制作用研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2012, 24(3): 385-388  
Jiang Cheng-feng, Li Rui-feng, Xue Dan, et al. Preparation of tanshinone IIA derivateives and their proliferation inhibitory activity against Hela cells[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2012, 24: 385-388
- [17] Yang R, Liu A, Ma X, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate protects cardiomyocytes against oxidative stress-mediated apoptosis through inhibiting JNK activation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51(4): 396-401
- [18] 朱雪莲, 鲁利民, 朱锦萍, 等. 丹参酮 IIA 磺酸钠注射液对原发性高血压患者血脂水平及内皮功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(20): 3932-3935  
Zhu Xue-lian, Lu Lli-min, Zhu Jin-ping, et al. Effect of sodium tanshinone IIA a sulfinate injection on the blood lipid level and endothelial function of patients with primary hypertension [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(20): 3932-3935
- [19] 焦阳, 李思铭, 高铸辉, 等. 丹参酮 IIA 磺酸钠注射液与冠心病炎症因子的研究进展[J]. *世界中医药*, 2013, 89(12): 1404-1406  
Jiao Yang, Li Si-ming, Gao Zhu-ye, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate injection and inflamematory factors of coronary heart diseases[J]. *World Chin Med*, 2013, 89(12): 1404-1406
- [20] 石晓萍, 李静, 潘雯, 等. 我院 125 例住院患者使用丹参酮 IIA 磺酸钠注射液的安全性[J]. *上海医药*, 2016, 37(19): 58-63  
Shi Xiao-ping, Li Jing, Pan Wen, et al. Safety analysis of sodium tanshinone IIA sulfonate injection in the treatment of 125 cases of inpatients [J]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2016, 37(19): 58-63