doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.002

丹参酮 IIA 衍生物的合成

姚连琦[1,2] 秦立玓[3] 李 雯[2] 刘德龙[1△]

（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 1H-NMR、13C-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 ℃，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-qi[1,2], QIN Li-yu[3], LI Wen[2], LIU De-long[1△]

(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 1H-NMR, 13C-NMR and LC-MS analysis. The optimal reaction conditions were determined as follows: in 1,2-dichloroethane under 40 ℃ 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(Tanshionoe 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[1]、抗氧化[2]、抗结核[3]、抗心肌缺血[4]、清除氧自由基[5]、抗血小板凝聚[6]、保护损伤内皮细胞[7]以及抑制炎症应答保护心脏[8]等广泛作用。

文献报道丹参酮 IIA 的衍生首先是通过对 A 环的 1- 位烯丙位进行改造[9]。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[10]。C 环的改造主要用胺类化合物与 11-[11]和 12- 位邻二羰基[12]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[13]，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、溴代以及与醌类等反应[14,15]，引入结构丰富的官能团。钱名堃等将丹参酮 IIA 的 16- 位进行磺化，得到水溶性产物丹参酮 IIA 磺酸钠[16]。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[17,18]。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[19]。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

△ 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: dlliu@sjtu.edu.cn

（收稿日期：2017-05-28 接受日期：2017-06-23）

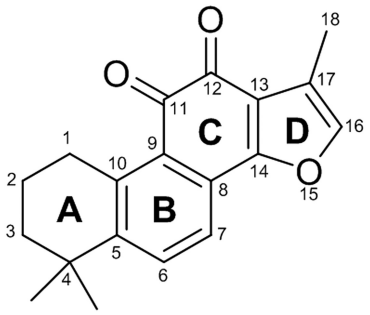


图 1 丹参酮 IIA

Fig.1 Tanshionoe IIA

1 材料与方法

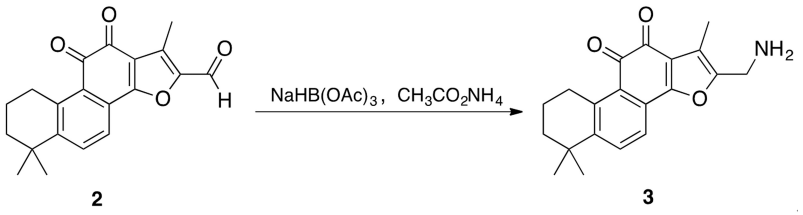
1.1 材料与仪器

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。

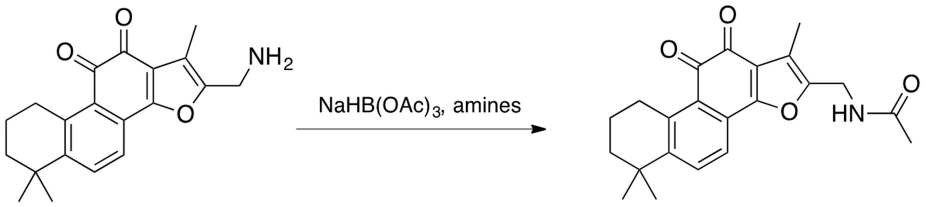
1.2 方法

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 ℃下滴加重蒸过的三氯氧磷（3 mL）。滴加完毕后，反应升温至 75 ℃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 %）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 ℃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 ℃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 ℃下滴加不同的酰氯（1.2 mmol, 1.2 equiv.），加完升至 20 ℃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%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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%）。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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 ℃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 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) 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 ℃时,中间体 3 的产率下降;当温度低于 40 ℃时,反应时间延长,中间体 3 的产率降低。当温度保持在 40 ℃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 ℃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

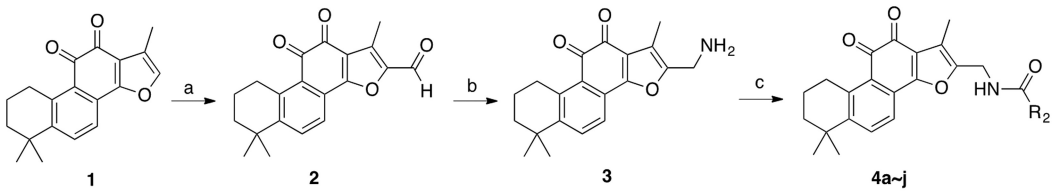


图 2 丹参酮 IIA 衍生物的合成路线

Fig.2 Synthetic route of Tanshionoe IIA derivatives

Note: a)$POCl_3$, DMF; b)$NaHB(OAc)_3$, $CH_3CO_2NH_4$; c)$NaHB(OAc)_3$, 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 小时检测即反应完全。这说明 1,2- 二氯乙烷是最佳反应溶剂。

从表 1 中 Entries 2、7、8 的数据可知，当反应时间为 1.5 h 时,中间体 3 的产率下降,说明反应不完全;当反应时间为 2.5 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 ℃,反应时间 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 (℃)	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 $NaHB(OAc)_3$ (1.2 equiv) as a reducing agent.

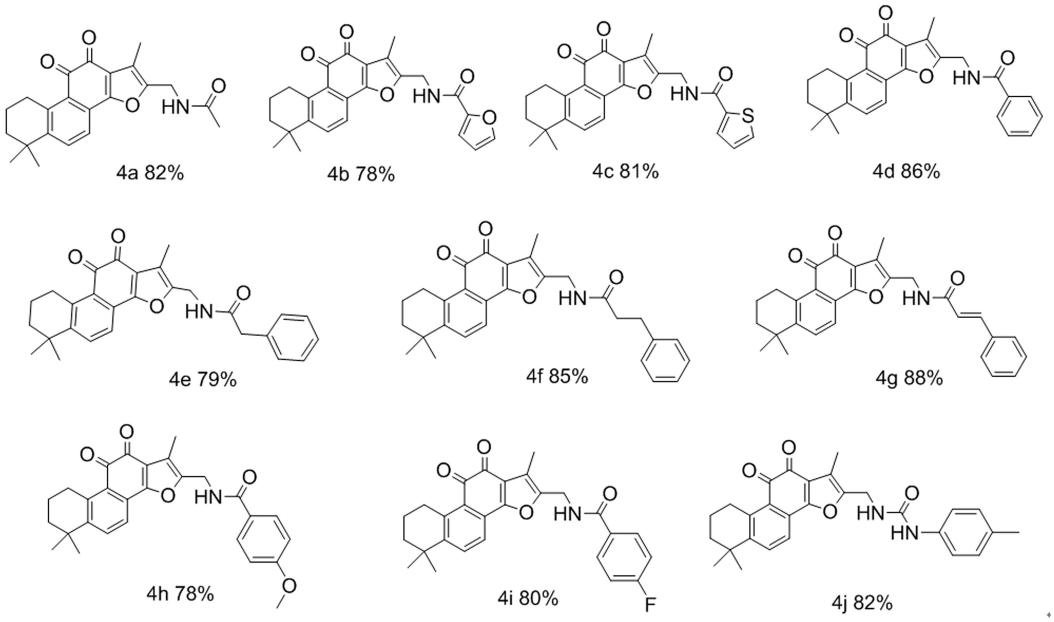


图 3 丹参酮 IIA 衍生物的化学结构

Fig.3 Chemical structures of Tanshionoe 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 activety[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].中国医药报道, 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 bymyocardial 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 infaraction by reducing MCP-1 expression [J]. Phytomedicine International Journal of Phyotherapy & 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
Pan Zi-guo, Zhang Jin-tao, Duan Long-hui, et al. Preparation of tanshinone IIA deriveative 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

[10] Bi Y, Wang Z, Guan R, et al. Design, synthesis and vasodilative activety of anshinone IIA derivateives [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(15): 5141-5143

[11] 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

[12] An LK, Bu XZ, Wu HQ, et al. Reaction of anshinones with biogenic amine metabolites in vitro[J]. Tetrahedron, 2002, 58(2): 10315-10321

[13] An LK, Bu XZ, Song XH, et al. The reaction of anshinones with diamines[J]. Indian J Chem, 2006, 45B: 2105-2111

[14] 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)deriveatives [J]. Chin Chem Lett, 2005, 16 (11): 1451-1454

[15] 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 deriveatives and their proliferation inhibitory activety against Hela cells[J]. Nat Prod Res Dev, 2012, 24: 385-388

[16] Yang R, Liu A, Ma X, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate protects cardiomyocytes against oxidative stresss-mediated apoptosiss thrthough inhibiting JNK activation[J].J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(4): 396-401

[17] 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

[18] 焦阳, 李思铭, 高铸烨, 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

[19] 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