

丹参酮 II A 与乙胺的亲核反应^{*}

安林坤¹, 宋晓虹², 古练权¹

(1. 中山大学药学院, 广东 广州 510080;
2. 中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 丹参酮 II A 与乙胺可以发生亲核反应, 经过重排、环化以及芳香化得到一种新的化合物——四氢菲并恶唑类衍生物。

关键词: 丹参酮 II A; 乙胺; 迈克尔加成反应

中图分类号: O614.241 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2004) 03-0122-02

丹参酮 II A (图 1, 化合物 1) 是中药丹参中主要的具有邻醌结构的脂溶性成分之一, 具有广泛的药理活性^[1-3]。近期的研究还发现, 丹参酮 II A 具有细胞毒活性^[4]。邻醌类化合物容易与亲核试剂发生 1, 4 迈克尔加成反应。这些小分子化合物可以与 DNA、RNA 或者蛋白质等生物大分子发生共价结合, 致使生物大分子在复制过程中发生变异, 这是醌类化合物具有细胞毒的主要原因之一^[5]。将丹参酮 II A 的邻醌结构衍生化后, 其药理活性消失, 表明邻醌结构是丹参酮 II A 的活性中心^[6]。由于丹参酮 II A 醌羰基的 β 位有取代基, 因此难以发生 1, 4 迈克尔加成反应。

我们的研究发现, 在适当的条件下, 丹参酮 (如隐丹参酮和丹参酮 II A) 可以与有机胺发生 1, 2 亲核加成反应^[7]。丹参酮 II A 与亲核试剂的反应需要较高的温度。然而, 丹参酮 II A 与乙胺的反应可以在较低的温度下进行 (室温), 生成四氢菲并恶唑类衍生物 2, 如图 1 所示。

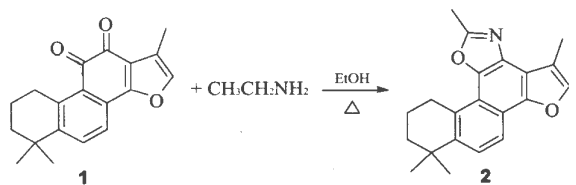


图 1 丹参酮 II A 与乙胺的反应

Fig 1 The reaction of tanshinone II A with ethylamine

反应中, 乙胺首先与丹参酮 II A 的一个邻醌羰基发生亲核反应, 经过重排、环化以及芳香化后生成最终产物, 其反应机理如图 2 所示^[7]。

丹参酮 II A 与乙胺的反应过程参考文献 [7]。

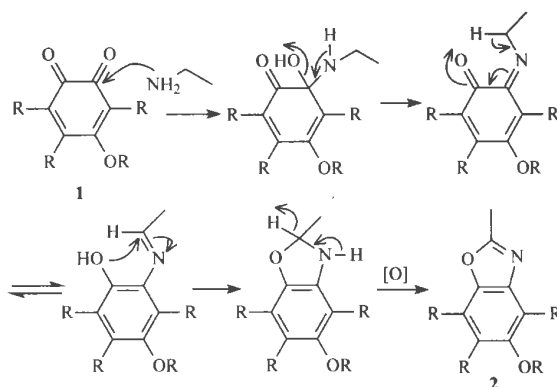


图 2 丹参酮 II A 与乙胺的反应机理

Fig 2 The mechanisms on reaction of tanshinone II A with ethylamine

反应得到无色片状晶体 2 (2, 4, 9, 9 tetramethyl-9, 10, 11, 12 tetrahydro-1, 6 dioxo-3-aza-dicyclopenta [a, c] phenanthrene), 20.6 mg, 产率为 38%;

元素分析 ($C_{21}H_{21}NO_2$, $w/\%$, 括号里的数字为计算值) C 78.82 (78.97), H 6.69 (6.63), N 4.33 (4.39), O 10.02 (10.03);

θ_{mp} 257.5 ~ 260.5 °C;

FAB MS m/z (rel. int.): 320 $[M+1]^+$ (25), 154 (100);

UV λ_{max}/nm (EtOH): 263, 255, 203;

IR ν_{max}/cm^{-1} (KBr): 2 955, 2 923, 2 853, 1 569, 1 455, 1 418, 1 378.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 1.40 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.58 (d, $J=1$ Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.50 (t, $J=6.5$ Hz, 2H),

* 收稿日期: 2003-10-21

基金项目: 中山大学青年教师启动基金资助项目

作者简介: 安林坤 (1973 年生), 男, 博士, 讲师; 通讯联系人: 古练权; E-mail: cedc42@zsu.edu.cn

7.55(q, $J=1$ Hz, 1H), 7.59(d, AB, $J=9$ Hz, 1H),
8.15(d, AB, $J=8.5$ Hz, 1H);
 ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9.4 q,
14.9 q, 19.6 t, 29.4 t, 31.8 q, 34.4 s, 38.7 t,
116.1s, 116.4s, 117.6 s, 117.8 s, 118.4 d, 124.9 d,
130.1 s, 133.0 s, 141.1 s, 143.1, 144.4 s, 149.5 s,
162.6 s。

丹参酮 II A 与亲核试剂的共价结合可能是其具有细胞毒的主要原因之一。

参考文献:

[1] 曹恩华, 刘晓麒, 李景福, 等. 天然抗氧化剂丹参酮 II A 对肝细胞脂质过氧化产物与 DNA 相互作用的影响 [J] . 生物物理学报, 1996, 12(2): 339—344.
[2] 陈维洲, 董月丽, 汪长根, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠的药

理研究[J] . 药学学报, 1979, 14(5): 277—283.
[3] 房其年, 张佩玲, 徐宗沛. 丹参抗菌有效成分的研究 [J] . 化学学报, 1976, 34(3): 197—209.
[4] RYU S Y, LEE C O, CHOI S U. In vitro cytotoxicity of tanshinones from *Salvia miltiorrhiza*[J] . *Planta Med*, 1997, 63(4): 339—342.
[5] WERNER K LUTZ, in vivo covalent binding of organic chemicals to dna as quant itative indicator in the process of chemical carcinogenesis[J] . *Mutation Research*, 1979, 65: 289—356.
[6] 孙存济, 白东鲁. 丹参酮有关化合物的合成[J] . 药学学报, 1985, 20(1): 39—43.
[7] AN L K, BU X Z, WU H Q, et al. Reaction of tanshinones with biogenic amine metabolites in vitro[J] . *Tetrahedron*, 2002, 58: 10315—10321.

The Nucleophilic Reaction of Tanshinone II A with Ethylamine

AN Lin kun¹, SONG Xiao hong², GU Lian quan¹

(1. School of Phamaceutical Sciences, Sun Yat sen University, Guangzhou 510080, China;
2. School of Life Sciences, Sun Yat sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: A new tetrahydrophenanthro oxazole derivative was obtained from the nucleophilic reaction of tanshinone II A with ethylamine through rearrangement, cyclization and aromatization.
Key words: tanshinone II A; ethylamine; Michael reaction