• 研究论文 •

新型含噁二唑环的苯并噁/噻唑啉酮衍生物的合成、表征及生物活性

李英俊^{*,a} 李春燕^a 靳 焜^b 孙淑琴^a 周晓霞^a

(^a 辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

(^b 大连理工大学精细化工国家重点实验室 大连 116012)

摘要 以邻氨基苯酚(硫酚)和尿素为起始原料, 经一系列反应, 合成出了 30 个新型含噁二唑环的苯并噁/噻唑啉酮衍生物(**6**)。利用 IR、¹H NMR 和元素分析对新化合物 **4** 和 **6** 的结构进行了表征。对所合成的目标化合物进行了抗癌、抗炎和免疫调节活性的筛选, 实验结果表明, 部分目标化合物具有弱的抗癌和免疫调节活性, 对 TNF- α 和 Cdc25B 磷酸酯酶均无抑制活性。

关键词 苯并噁/噻唑啉酮; 噁二唑; 合成; 表征; 生物活性

Synthesis and Biological Activities of Novel Benzoxazolinone/Benzothiazolone Derivatives Containing Oxadiazole Moiety

Li, Yingjun^{*,a} Li, Chunyan^a Jin, Kun^b Sun, Shuqin^a Zhou, Xiaoxia^a

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

(^b State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012)

Abstract Thirty novel benzoxazolinone/benzothiazolone derivatives (**6**) containing oxadiazole moiety were synthesized by 2-aminophenol or 2-aminothiophenol and urea as starting materials via a series of reactions. The structures of new intermediate **4** and the target compounds **6** were characterized by IR, ¹H NMR spectra and elemental analysis. The synthesized target compounds were screened for the anticancer, anti-inflammatory and immunoregulatory activities. The results indicated that some compounds exhibited weak activities in the anticancer and immunoregulatory fields, while all of them were found to be inactive against TNF- α and Cdc25B phosphatase.

Keywords benzoxazolinone/benzothiazolone; oxadiazole; synthesis; characterization; bioactivity

1,3,4-噁二唑类杂环化合物在医药、农业和光电材料等领域有着重要的应用价值。在医药方面, 具有抗癌^[1]、抗菌^[2]和抗炎^[3]等广谱生物活性; 在农业方面, 具有植物生长调节^[4]和杀虫^[5]等活性; 在光电材料领域, 因为含噁二唑环的化合物具有较强的电子亲和势, 使得该类化合物具有电致发光和光电特性^[6]。此外, 噁二唑衍生物还可用于生产荧光剂、闪烁剂等以及制成具有实际应用价值的纤维及成膜材料^[7,8]。

苯并噁唑啉酮(BOA)和苯并噻唑啉酮(BTO)类化合物具有止痛抗炎^[9,10]、抗惊厥^[11,12]和抗真菌^[13,14]等生物活性。在农业方面具有除草和杀虫活性^[15]。根据文献报道可知, 目前苯并噁/噻唑啉酮类化合物的研究, 主要是集中在对苯并噁/噻唑啉酮的 3-位或苯环进行修饰, 以增强其生物活性。在 3-位上引入的五元杂环有噁二唑^[9,16]和三氮唑^[9], 并且所得化合物均具有较好的止痛抗炎和抗真菌活性。但在 3-位上引入噁二唑五元杂环,

* E-mail: chemlab.lnnu@163.com

Received May 30, 2011; revised July 25, 2011; accepted September 14, 2011.

Project supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No. 20102126).

辽宁省自然科学基金(No. 20102126)资助项目。

目前尚未见文献报道. 因此, 合成在 3-位含有噁二唑五元杂环的苯并噁/噻唑啉酮衍生物、研究其生物活性及活性与结构的关系是一项非常有意义的工作. 我们设计用亚甲基桥联苯并噁/噻唑啉酮环和 1,3,4-噁二唑环合成标题化合物, 以期实现其生物活性叠加. 本文以邻氨基苯酚(硫酚)和尿素为起始原料, 经一系列反应, 合成出了 30 个新型含噁二唑环的苯并噁/噻唑啉酮衍生物(**6**). 利用 IR、 ^1H NMR、元素分析对新化合物 **4** 和 **6** 的结构进行了表征, 并对目标化合物的生物活性进行了研究. 目标化合物合成路线见 Scheme 1.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X-5 显微熔点测定仪(温度计未校正); WGH-30 型双光束红外分光光度计, KBr 压片; 美国 Varian INOVA 400 MHz 核磁共振仪, 德国 BRUKER 500 MHz 核磁共振仪, DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标; 德国 Elementar 公司 Vario EL 型元素分析仪. 所用试剂均为分析纯.

1.2 合成

1.2.1 苯并噁/噻唑啉酮(**1a**~**1a'**)的合成

按照参考文献[17]的方法合成. 苯并噁唑啉酮(**1a**)为白色针状晶体, 收率 95.3%, m.p. 138.8~139.7 °C(文献值^[18]: 141~142 °C). 苯并噻唑啉酮(**1a'**)为淡黄色针状晶体, 收率 82.7%, m.p. 138.4~138.9 °C(文献值^[19]:

140~141 °C).

1.2.2 苯并噁/噻唑啉酮-3-乙酸乙酯(**2a**~**2a'**)的合成

按照参考文献[20]的方法合成. 化合物 **2a** 为白色针状晶体, 收率 83.8%, m.p. 65.8~66.9 °C(文献值^[21]: 69 °C). 化合物 **2a'** 为淡黄色针状晶体, 收率 88.2%, m.p. 94.3~95.9 °C(文献值^[22]: 90~91 °C).

1.2.3 苯并噁/噻唑啉酮-3-乙酰肼(**3a**~**3a'**)的合成

按照参考文献[23, 24]的方法合成. 化合物 **3a** 为白色絮状晶体, 收率 73.2%, m.p. 184.6~185.7 °C(文献值^[24]: 186 °C). 化合物 **3a'** 为白色针状晶体, 收率 89.7%, m.p. 208.3~209.3 °C(文献值^[22]: 211~212 °C).

1.2.4 5-(2-苯并噁/噻唑啉酮-1-亚甲基)-2-巯基-1,3,4-噁二唑(**4a**~**4a'**)的合成

按照参考文献[25]的方法合成. 化合物 **4a** 为浅黄色固体, 收率 64.7%, m.p. 184.6~185.9 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.27 (s, 2H, CH₂), 7.19 (td, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H, BOA-H₆), 7.25 (td, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H, BOA-H₅), 7.28 (dd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=0.8$ Hz, 1H, BOA-H₄), 7.36 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H, BOA-H₇), 14.30 (brs, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3192, 3101, 2932, 1758, 1632, 1486, 1376, 1236, 1154, 750 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₀H₇N₃O₃S: C 48.19, H 2.83, N 16.86; found C 48.42, H 2.61, N 16.69.

化合物 **4a'** 为浅黄色固体, 收率 85.4%, m.p. >250 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 5.37 (s, 2H, CH₂),

图式 1 目标化合物 **6a**~**6o'** 的合成路线

Scheme 1 The synthetic route of the target compounds **6a**~**6o'**

7.26 (td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H, BTO-H₆), 7.36~7.47 (m, 2H, BTO-H₄, H₅), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BTO-H₇), 14.40 (brs, 1H, NH); IR (KBr) ν : 3168, 3108, 2952, 1668, 1638, 1594, 1494, 1472, 1422, 1376, 1330, 1258, 1158, 730 cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₀H₇N₃O₂S₂: C 45.27, H 2.66, N 15.84; found C 45.48, H 2.71, N 15.61.

1.2.5 氯乙酰芳胺 (**5a**~**5o**) 的合成

按照参考文献[20]的方法合成. **5a**, m.p. 136.0~136.2 °C(文献值^[20]: 136.2~136.3 °C); **5b**, m.p. 106.9~107.9 °C; **5c**, m.p. 91.7~92.1 °C(文献值^[26]: 93~94 °C); **5d**, m.p. 165.6~166.2 °C(文献值^[26]: 166.0~167.1 °C); **5e**, m.p. 121~122 °C; **5f**, m.p. 73.4~74.3 °C; **5g**, m.p. 183.3~184.1 °C(文献值^[20]: 186~186.5 °C); **5h**, m.p. 133.6~134.0 °C(文献值^[20]: 134.1~134.4 °C); **5i**, m.p.

72.2~73.2 °C(文献值^[20]: 72.8~73.4 °C); **5j**, m.p. 99.1~99.9 °C(文献值^[20]: 99.5~100.3 °C); **5k**, m.p. 171.0~171.5 °C(文献值^[20]: 171.5~171.7 °C); **5l**, m.p. 87.1~87.7 °C(文献值^[20]: 88.3~88.6 °C); **5m**, m.p. 113.2~113.9 °C(文献值^[20]: 114.9~115.6 °C); **5n**, m.p. 185.0~185.9 °C(文献值^[20]: 185.7~186 °C); **5o**, m.p. 119.6~120.5 °C(文献值^[27]: 120.0 °C).

1.2.6 目标化合物 **6** 的合成通法

向 50 mL 干燥的三口瓶中依次加入 1 mmol 的化合物 **4**、1 mmol 氯乙酰芳胺(**5**)、1 mmol 的固体氢氧化钠及 10 mL 乙醇-水混合溶液, 加热回流反应 2 h 后, 稍冷却, 抽滤, 用乙醇冲洗滤饼, 干燥. 用 DMF-EtOH 重结晶, 即得到目标产物 **6a**~**6o'**. 其物理常数及波谱数据见表 1~4.

表 1 目标化合物 **6a**~**6o'** 的物理性质及元素分析

Table 1 Physical properties and elemental analyses of compounds **6a**~**6o'**

Compd.	Color	m.p./°C	Yield/%	Anal. found (calcd)/%		
				C	H	N
6a	白色针状晶体	236.8~237.7	78.9	56.70 (56.54)	3.78 (3.69)	14.50 (14.65)
6b	白色针状固体	185.8~186.5	80.0	57.84 (57.57)	4.30 (4.07)	14.18 (14.13)
6c	白色针状晶体	180.9~181.4	95.0	57.36 (57.57)	4.23 (4.07)	14.28 (14.13)
6d	白色针状晶体	185.1~186.2	75.0	57.42 (57.57)	4.17 (4.07)	14.01 (14.13)
6e	白色针状晶体	191.0~191.7	90.0	55.21 (55.33)	3.81 (3.91)	13.45 (13.58)
6f	白色针状晶体	182.5~183.3	84.8	46.66 (46.87)	3.06 (2.84)	12.32 (12.15)
6g	米黄色针状晶体	>250	73.9	47.15 (46.87)	2.80 (2.84)	12.41 (12.15)
6h	白色针状晶体	175.4~176.1	80.0	53.81 (54.00)	3.35 (3.27)	13.79 (13.99)
6i	白色絮状晶体	165.1~166.0	92.9	52.11 (51.86)	3.29 (3.14)	13.56 (13.44)
6j	白色针状晶体	168.0~169.4	80.1	51.65 (51.86)	3.02 (3.14)	13.30 (13.44)
6k	淡黄色针状晶体	>250	69.1	51.99 (51.86)	3.07 (3.14)	13.64 (13.44)
6l	白色针状晶体	176.9~177.4	76.7	50.50 (50.58)	3.17 (3.07)	16.22 (16.39)
6m	白色粉末晶体	212.6~213.7	97.7	50.75 (50.58)	3.01 (3.07)	16.64 (16.39)
6n	白色针状晶体	224.6~225.6	82.0	50.43 (50.58)	3.21 (3.07)	16.20 (16.39)
6o	白色针状晶体	153.1~153.6	65.2	62.93 (62.87)	3.83 (3.96)	12.00 (12.22)
6a'	白色针状晶体	210.5~211.4	90.0	54.47 (54.26)	3.69 (3.54)	13.84 (14.06)
6b'	白色针状晶体	196.9~197.6	95.1	55.07 (55.32)	3.79 (3.91)	13.71 (13.58)
6c'	白色针状晶体	195.6~196.2	80.5	55.56 (55.32)	3.80 (3.91)	13.82 (13.58)
6d'	白色针状晶体	203.1~204.4	80.5	55.20 (55.32)	3.98 (3.91)	13.43 (13.58)
6e'	淡黄色针状晶体	191.7~192.6	90.7	53.49 (53.26)	3.92 (3.76)	12.94 (13.08)
6f'	白色针状晶体	179.1~179.7	60.4	45.54 (45.29)	2.69 (2.74)	11.93 (11.74)
6g'	白色针状晶体	194.8~195.5	85.4	45.06 (45.29)	2.84 (2.74)	12.02 (11.74)
6h'	白色针状晶体	204.8~205.6	76.2	51.72 (51.91)	3.00 (3.15)	13.50 (13.45)
6i'	白色针状晶体	187.9~188.6	79.1	49.68 (49.94)	3.14 (3.03)	13.12 (12.94)
6j'	白色针状晶体	203.5~204.4	81.4	49.79 (49.94)	2.96 (3.03)	13.14 (12.94)
6k'	白色针状晶体	200.2~201.8	81.4	50.17 (49.94)	3.26 (3.03)	12.79 (12.94)
6l'	鹅黄色针状晶体	175.5~176.3	84.1	48.87 (48.75)	2.90 (2.95)	15.92 (15.79)
6m'	浅黄色针状晶体	192.1~193.0	93.2	48.47 (48.75)	2.82 (2.95)	15.62 (15.79)
6n'	浅黄色针状固体	213.6~214.6	84.1	49.01 (48.75)	3.15 (2.95)	15.75 (15.79)
6o'	白色针状晶体	176.7~177.4	85.7	60.63 (60.74)	3.61 (3.82)	11.99 (11.81)

表 2 目标化合物 **6a**~**6o'** 的 IR 数据
Table 2 IR data of compounds **6a**~**6o'**

Compd.	IR (KBr, ν/cm^{-1})
6a	3188, 3068, 2992, 2928, 1774, 1704, 1634, 1616, 1544, 1492, 1472, 1412, 1376, 1274, 1254, 1022
6b	3268, 3064, 2996, 2928, 1776, 1670, 1616, 1590, 1542, 1488, 1472, 1430, 1370, 1238, 1200, 1034
6c	3320, 3108, 2924, 1764, 1688, 1616, 1596, 1562, 1484, 1442, 1368, 1234, 1166
6d	3244, 3064, 2988, 2928, 1798, 1734, 1678, 1602, 1514, 1490, 1416, 1376, 1260, 1110, 1024
6e	3300, 3068, 2944, 2832, 1782, 1766, 1652, 1616, 1604, 1540, 1488, 1440, 1370, 1244, 1030
6f	3264, 3040, 2964, 2932, 1780, 1676, 1586, 1542, 1486, 1440, 1368, 1234, 1166
6g	3248, 3096, 2992, 2932, 1776, 1742, 1664, 1584, 1516, 1490, 1420, 1380, 1250, 1244
6h	3300, 3084, 2992, 2952, 1788, 1694, 1620, 1590, 1556, 1508, 1484, 1428, 1370, 1206, 1160
6i	3268, 3056, 2968, 2924, 1784, 1680, 1590, 1544, 1486, 1444, 1370, 1236, 1166
6j	3272, 3072, 2980, 2928, 1768, 1698, 1680, 1596, 1544, 1484, 1426, 1370, 1240, 1160
6k	3264, 3100, 2988, 2940, 1774, 1744, 1664, 1584, 1516, 1492, 1420, 1380, 1248, 1240, 1088, 1022
6l	3328, 3064, 2980, 2924, 1778, 1680, 1608, 1590, 1550, 1515, 1506, 1484, 1440, 1366, 1344, 1164
6m	3288, 3096, 2976, 2934, 1784, 1706, 1622, 1606, 1590, 1550, 1524, 1484, 1430, 1390, 1358, 1182
6n	3300, 3029, 2976, 2928, 1784, 1716, 1618, 1556, 1512, 1486, 1390, 1336, 1254, 1238, 1150, 1110
6o	3068, 2928, 2856, 1787, 1768, 1670, 1594, 1486, 1398, 1368, 1236, 1168
6a'	3260, 3060, 2976, 1693, 1682, 1662, 1596, 1540, 1488, 1474, 1444, 1390, 1332, 1160
6b'	3260, 3040, 2996, 2852, 1690, 1670, 1590, 1536, 1476, 1463, 1378, 1330, 1164
6c'	3268, 3068, 2972, 2920, 1680, 1666, 1610, 1594, 1546, 1486, 1474, 1392, 1330, 1162
6d'	3264, 3052, 2976, 1680, 1660, 1596, 1542, 1488, 1474, 1392, 1332, 1160
6e'	3304, 3084, 2968, 2836, 1695, 1682, 1648, 1594, 1548, 1514, 1476, 1368, 1328, 1248, 1164
6f'	3268, 3064, 2996, 2928, 1776, 1670, 1616, 1590, 1542, 1488, 1472, 1430, 1370, 1238, 1200, 1034
6g'	3320, 3108, 2924, 1764, 1688, 1616, 1596, 1562, 1484, 1442, 1368, 1234, 1166
6h'	3244, 3064, 2988, 2928, 1798, 1734, 1678, 1602, 1514, 1490, 1416, 1376, 1260, 1110, 1024
6i'	3300, 3068, 2944, 2832, 1782, 1766, 1652, 1616, 1604, 1540, 1488, 1440, 1370, 1244, 1030
6j'	3264, 3040, 2964, 2932, 1780, 1676, 1586, 1542, 1486, 1440, 1368, 1234, 1166
6k'	3248, 3096, 2992, 2932, 1776, 1742, 1664, 1584, 1516, 1490, 1420, 1380, 1250, 1244
6l'	3300, 3084, 2992, 2952, 1788, 1694, 1620, 1590, 1556, 1508, 1484, 1428, 1370, 1206, 1160
6m'	3268, 3056, 2968, 2924, 1784, 1680, 1590, 1544, 1486, 1444, 1370, 1236, 1166
6n'	3272, 3072, 2980, 2928, 1768, 1698, 1680, 1596, 1544, 1484, 1426, 1370, 1240, 1160
6o'	3264, 3100, 2988, 2940, 1774, 1744, 1664, 1584, 1516, 1492, 1420, 1380, 1248, 1240, 1088, 1022

表 3 目标化合物 **6a**~**6o** 的 ^1H NMR 谱数据(DMSO- d_6 , 400 MHz)

Table 3 ^1H NMR data of compounds **6a**~**6o** (DMSO- d_6 , 400 MHz)

Compd.	R	Ar	δ					<i>trans/cis</i> (%)
			H ₈	H ₉	H ₁₀	CH ₃	ArH + BOA-H	
6a	H	C ₆ H ₅	4.58	4.21	10.69	—	7.08~7.24 (m, 3H, BOA-H ₅ , H ₆ , ArH), 7.30 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, BOA-H ₄), 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BOA-H ₇), 7.38~7.58 (m, 4H, ArH)	63.1
			4.46	4.24	10.79	—		36.9
6b	H	2-CH ₃ C ₆ H ₄	5.40	4.31	9.73	2.17	7.09 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.12~7.28 (m, 4H, BOA-H ₅ , H ₆ , ArH), 7.28~7.42 (m, 3H, BOA-H ₄ , H ₇ , ArH)	100
6c	H	3-CH ₃ C ₆ H ₄	—	—	—	—		0
			5.40	4.28	10.31	2.51	6.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.14~7.26 (m, 3H, BOA-H ₅ , H ₆ , ArH), 7.28~7.35 (m, 2H, BOA-H ₄ , ArH), 7.36~7.42 (m, 2H, BOA-H ₇ , ArH)	100
6d	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	—	—	—	—		0
			4.58	4.19	10.68	2.33	7.08~7.22 (m, 4H, BOA-H ₅ , H ₆ , ArH), 7.22~7.40 (m, 4H, BOA-H ₄ , H ₇ , ArH)	55.0
			4.48	4.22	10.77	2.35		45.0

续表

Compd.	R	Ar	δ					<i>trans/cis</i> (%)
			H ₈	H ₉	H ₁₀	CH ₃	ArH+BOA-H	
6e	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5.39	4.25	10.24	3.72	6.88 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H, ArH), 7.17 (td, <i>J</i> ₁ =7.6 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₆), 7.23 (td, <i>J</i> ₁ =7.6 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₅), 7.31 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H, BOA-H ₄), 7.39 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H, BOA-H ₇), 7.45 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H, ArH)	100
			—	—	—	—		0
6f	H	2-BrC ₆ H ₄	5.41	4.34	9.92	—	7.12~7.21 (m, 2H, BOA-H ₆ , ArH), 7.24 (td, <i>J</i> ₁ =7.6 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₅), 7.32 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H, BOA-H ₄), 7.34~7.44 (m, 2H, BOA-H ₇ , ArH), 7.59 (dd, <i>J</i> ₁ =8.4 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H, ArH)	100
			—	—	—	—		0
6g	H	4-BrC ₆ H ₄	4.59	4.19	10.73	—	7.05~7.25 (m, 3H, BOA-H ₄ , H ₅ , H ₆), 7.25~7.50 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH), 7.35 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H, BOA-H ₇), 7.65~7.80 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, ArH)	61.5
			4.50	4.22	10.83	—		38.5
6h	H	4-FC ₆ H ₄	5.40	4.27	10.50	—	7.10~7.20 (m, 3H, BOA-H ₆ , ArH), 7.23 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H, BOA-H ₅), 7.31 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H, BOA-H ₄), 7.39 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H, BOA-H ₇), 7.56 (dd, <i>J</i> ₁ =9.0 Hz, <i>J</i> ₂ =5.0 Hz, 2H, ArH)	100
			—	—	—	—		0
6i	H	2-ClC ₆ H ₄	5.40	4.35	9.97	—	7.12~7.28 (m, 3H, BOA-H ₅ , H ₆ , ArH), 7.28~7.36 (m, 2H, BOA-H ₄ , ArH), 7.39 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H, BOA-H ₇), 7.50 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H, ArH),	100
			—	—	—	—		0
6j	H	3-ClC ₆ H ₄	5.40	4.29	10.59	—	7.12~7.20 (m, 2H, BOA-H ₆ , ArH), 7.23 (td, <i>J</i> ₁ =7.8 Hz, <i>J</i> ₂ =0.8 Hz, 1H, BOA-H ₅), 7.28~7.42 (m, 4H, BOA-H ₄ , H ₇ , ArH), 7.76 (brs, 1H, ArH)	100
			—	—	—	—		0
6k	H	4-ClC ₆ H ₄	4.59	4.19	10.73	—	7.00~7.51 (m, 4H, BOA-H ₅ , H ₆ , ArH), 7.20~7.40 (m, 2H, BOA-H ₄ , H ₇), 7.51~7.70 (m, 2H, ArH)	63.3
			4.50	4.22	10.80	—		36.7
6l	H	2-O ₂ NC ₆ H ₄	5.39	4.31	10.71	—	7.16 (td, <i>J</i> ₁ =7.6 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₆), 7.22 (td, <i>J</i> ₁ =8.0 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₅), 7.30 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H, BOA-H ₄), 7.34~7.44 (m, 2H, BOA-H ₇ , ArH), 7.60~7.76 (m, 2H, ArH), 7.97 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H, ArH)	100
			—	—	—	—		0
6m	H	3-O ₂ NC ₆ H ₄	5.40	4.33	10.89	—	7.15 (td, <i>J</i> ₁ =8.0 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₆), 7.20 (td, <i>J</i> ₁ =7.6 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₅), 7.30 (dd, <i>J</i> ₁ =7.6 Hz, <i>J</i> ₂ =0.8 Hz, 1H, BOA-H ₄), 7.36 (dd, <i>J</i> ₁ =8.0 Hz, <i>J</i> ₂ =0.8 Hz, 1H, BOA-H ₇), 7.62 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H, ArH), 7.85 (dd, <i>J</i> ₁ =8.2 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, ArH), 7.94 (dd, <i>J</i> ₁ =8.4 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, ArH), 8.58 (s, 1H, ArH)	100
			—	—	—	—		0
6n	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	5.40	4.35	11.00	—	7.17 (td, <i>J</i> ₁ =7.8 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₆), 7.21 (td, <i>J</i> ₁ =7.6 Hz, <i>J</i> ₂ =1.2 Hz, 1H, BOA-H ₅), 7.31 (dd, <i>J</i> ₁ =7.6 Hz, <i>J</i> ₂ =0.8 Hz, 1H, BOA-H ₄), 7.38 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H, BOA-H ₇), 7.80 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H, ArH), 8.23 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H, ArH)	100
			—	—	—	—		0
6o	Ph	C ₆ H ₅	5.38	4.18	—	—	7.18 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H, BOA-H ₆), 7.24 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H, BOA-H ₅), 7.30 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H, BOA-H ₄), 7.40 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H, BOA-H ₇), 7.00~7.54 (m, 10H, ArH)	100
			—	—	—	—		0

表 4 目标化合物 6a'~6o' 的 ^1H NMR 谱数据(DMSO- d_6 , 400 MHz)Table 4 ^1H NMR data of compounds 6a'~6o' (DMSO- d_6 , 400 MHz)

Compd.	δ
6a'	4.28 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 7.07 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (td, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.31 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.34~7.42 (m, 2H, BTO-H ₄ , H ₅), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 10.37 (s, 1H, NH)
6b'	2.27 (s, 3H, CH ₃), 4.26 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 6.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.19 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.23 (td, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.34~7.42 (m, 3H, BTO-H ₄ , H ₅ , ArH), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 10.29 (s, 1H, NH)
6c'	2.11 (s, 3H, CH ₃), 4.30 (s, 2H, SCH ₂), 5.50 (s, 2H, NCH ₂), 7.04~7.28 (m, 4H, BTO-H ₆ , ArH), 7.32~7.44 (m, 3H, BTO-H ₄ , H ₅ , ArH), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 9.71 (s, 1H, NH)
6d'	2.25 (s, 3H, CH ₃), 4.26 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.30~7.50 (m, 2H, BTO-H ₄ , H ₅), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 10.28 (s, 1H, NH)
6e'	3.72 (s, 3H, OCH ₃), 4.24 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 6.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (td, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.32~7.43 (m, 2H, BTO-H ₄ , H ₅), 7.45 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 10.23 (s, 1H, NH)
6f'	4.32 (s, 3H, SCH ₂), 5.50 (s, 2H, NCH ₂), 7.15 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (td, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.30~7.44 (m, 3H, BTO-H ₄ , H ₅ , ArH), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 9.88 (s, 1H, NH)
6g'	4.27 (s, 3H, SCH ₂), 5.48 (s, 2H, NCH ₂), 7.23 (td, $J_1=7.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.33~7.42 (m, 2H, BTO-H ₄ , H ₅), 7.49 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 10.50 (s, 1H, NH)
6h'	4.27 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 7.16 (t, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.24 (td, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.34~7.42 (m, 2H, BTO-H ₄ , H ₅), 7.57 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 10.44 (s, 1H, NH)
6i'	4.34 (s, 2H, SCH ₂), 5.50 (s, 2H, NCH ₂), 7.18~7.27 (m, 2H, BTO-H ₆ , ArH), 7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.34~7.43 (m, 2H, BTO-H ₄ , H ₅), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.66~7.74 (m, 2H, BTO-H ₇ , ArH), 9.95 (s, 1H, NH)
6j'	4.28 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 7.14 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.23 (td, $J_1=7.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.30~7.42 (m, 4H, BTO-H ₄ , H ₅ , ArH), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 7.75 (s, 1H, ArH), 10.57 (s, 1H, NH)
6k'	4.27 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 7.24 (td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.48~7.50 (m, 4H, BTO-H ₄ , H ₅ , ArH), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 10.51 (s, 1H, NH)
6l'	4.30 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 7.23 (td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.32~7.44 (m, 3H, BTO-H ₄ , H ₅ , ArH), 7.64~7.76 (m, 3H, BTO-H ₇ , ArH), 7.98 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H, ArH), 10.70 (s, 1H, NH)
6m'	4.31 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 7.22 (td, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.36~7.42 (m, 2H, BTO-H ₄ , H ₅), 7.62 (t, $J=8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 7.86 (dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.94 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H, ArH), 8.57 (s, 1H, ArH), 10.87 (s, 1H, NH)
6n'	4.34 (s, 2H, SCH ₂), 5.49 (s, 2H, NCH ₂), 7.23 (td, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H, BTO-H ₆), 7.34~7.42 (m, 2H, BTO-H ₄ , H ₅), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BTO-H ₇), 7.80 (d, $J=9.6$ Hz, 2H, ArH), 8.23 (d, $J=9.6$ Hz, 2H, ArH), 10.98 (s, 1H, NH)
6o'	4.17 (s, 2H, SCH ₂), 5.48 (s, 2H, NCH ₂), 7.10~7.65 (m, 13H, BTO-H ₄ , H ₅ , H ₆ , ArH), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BTO-H ₇)

1.3 生物活性

1.3.1 抗癌活性

(1) 含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (SHP1) 抑制剂筛选

SHP1 可以影响促生长素抑制素(somatostatin, 缩写 SS)在前列腺的作用. 这种酶在前列腺细胞的增殖和前列腺癌的发生中起作用. 因此它的存在可以决定 SS, 可作为潜在的治疗前列腺癌的方法.

实验方法: 应用大肠杆菌表达系统表达含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (SHP1), 以 GST(谷胱甘肽 S-转移酶)融合蛋白形式存在于上清, 细胞裂解后经 GSH-亲和柱纯化, 获得活性 GST 融合的 SHP1 蛋白. 采用荧光底物 OMFP(邻甲基荧光磷酸酯), 观察不同化合物

对重组酶的活性的抑制. OMFP 水解产物邻甲基荧光素(OMF)在被 485 nm 激发光激发后可发射出波长为 530 nm 的可检测的荧光信号, 从而观察酶的活性变化以及化合物对其的抑制情况.

我们将所合成的目标化合物进行了 SHP1 的抑制活性测定, 实验结果见表 5. 本部分内容由上海国家新药筛选中心协助完成.

(2) 体外抗肿瘤活性测试

供试筛选模型有肝癌、肠癌和肺癌.

实验方法: 选用对数生长期的贴壁肿瘤细胞, 用胰酶消化后, 用 10%小牛血清的 RPMI 1640 培养液配成 5000 个/mL 的细胞悬液, 接种在 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μL , 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养 24 h. 实验组加样品 10

μL , 每孔终体积为 $200\ \mu\text{L}$, 用 1640 培养液补足. $37\ ^\circ\text{C}$, $5\%\ \text{CO}_2$ 培养 3 d. 弃上清液, 每孔加入 $100\ \mu\text{L}$ 新鲜配制的 $0.5\ \text{mg/mL}$ MTT(四氮唑)的无血清培养液, $37\ ^\circ\text{C}$ 继续培养 4 h. 小心弃上清, 并加入 $200\ \mu\text{L}$ DMSO 溶解 MTT 甲臜沉淀, 用微型超声振荡器混匀, 在酶标仪上测定波长 $544\ \text{nm}$ 处的光密度值.

我们对所合成的目标化合物进行了体外抗肿瘤活性测定, 实验结果见表 6. 本部分内容是北京国家药物筛选中心协助完成.

(3) Cdc25B 磷酸酯酶抑制活性

Cdc25B (cell division cycle 25B)磷酸酯酶在许多肿瘤细胞中过度表达, 目前的研究认为, Cdc25B 至少是两个致癌基因(Raf1, c-Myc)的潜在靶点, 可以和其他致癌基因共同作用, 并且 Cdc25B 磷酸酯酶底物特异性高、催化机制专一, 是有效的抗癌药物靶点.

实验方法: 应用大肠杆菌表达系统表达细胞分裂周期(Cdc25B)磷酸酯酶催化结构域, 以 GST(谷胱甘肽 S-转移酶)融合蛋白形式存在于上清, 细胞裂解后经 GSH-亲和柱纯化, 获得活性 GST 融合的 cdc25B 蛋白. 采用荧光底物 OMFP(邻甲基荧光磷酸酯), 观察不同化合物对重组酶的活性的抑制. OMFP 水解产物 OMF(邻甲基荧光素)在被 $485\ \text{nm}$ 激发光激发后可发射出波长为 $530\ \text{nm}$ 的可检测的荧光信号, 从而观察酶的活性变化以及化合物对其的抑制情况.

我们对所合成的目标化合物进行了 Cdc25B 磷酸酯酶抑制活性的测定. 本部分内容是由上海国家新药筛选中心协助完成.

1.3.2 抗炎免疫活性

(1) 淋巴细胞转化调节剂筛选实验

T/B 淋巴细胞在体外培养时, 受到特异性抗原或非特异性有丝分裂原刺激后, 可出现细胞体积增大, 代谢旺盛, 蛋白与核酸合成增加, 并能进行分裂的淋巴细胞. 根据淋巴细胞转化率的高低, 可反映机体的细胞免疫功能. 因此, 淋巴细胞转化实验被广泛应用于测定机体细胞免疫功能的指标之一, 也可用于免疫调节剂的筛选.

实验方法: 常规无菌条件下取 Balb/C 小鼠的脾脏. 轻轻研磨后, 过 200 目钢网, 1640 洗一次. 细胞沉淀用双蒸水、双盐水破坏红细胞, 离心弃上清, 1640 调细胞浓度, $100\ \mu\text{L}/\text{孔}$, 种于 96 孔板, 同时加 ConA 或 LPS, $90\ \mu\text{L}/\text{孔}$. 加样品 $10\ \mu\text{L}/\text{孔}$, 另设空白对照孔(未加诱导剂, 未加药)、阴性对照孔(加诱导剂, 未加药). $37\ ^\circ\text{C}$ 、 $5\%\ \text{CO}_2$ 孵育. 培养结束前 4 h, 加 MTS $5\ \mu\text{L}$, 培养结束后, 测 OD 值.

我们对所合成的目标化合物进行了淋巴细胞转化调节剂的筛选实验, 实验结果见表 7. 本部分内容由北

京国家药物筛选中心协助完成.

(2) 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂筛选

研究表明, 在炎症发生过程中有多种细胞如纤维细胞、巨噬细胞、白细胞等多种因子参与, 特别是 TNF- α 等细胞因子对炎症反应起着重要的调节作用. 实验证明, 许多抗炎药对这些因子的释放和合成有抑制作用.

本实验利用小鼠巨噬细胞株 RAW264.7 在脂多糖刺激下可产生炎性细胞因子, 观察所合成的目标化合物对炎性细胞因子生成的影响. 本部分由北京国家药物筛选中心协助完成.

2 结果与讨论

2.1 合成方法

2.1.1 中间体 4 的合成

化合物 4 为未见文献报道的新化合物, 是合成目标化合物 6a~6o' 的重要中间体, 它存在着硫醇-硫酮互变异构^[28](Scheme 2). 根据化合物 4 的 IR 和 ^1H NMR 谱可知, 化合物 4 是以酮式形式存在的. 它在氢氧化钠溶液中易生成稳定的硫负离子, 从而易发生亲核取代反应得到 S-烷基化产物 6.

图式 2 硫酮-硫醇互变异构

Scheme 2 Thione-thiol tautomerism

2.2 目标化合物 6 的结构确证

2.2.1 目标化合物的 IR

目标产物 6a~6o' 在 $3268\sim 3300\ \text{cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰, 为 N—H 伸缩振动吸收峰; 在 $3040\sim 3096\ \text{cm}^{-1}$ 处出现的弱吸收峰, 为芳环中 C—H 伸缩振动吸收峰; 在 $2924\sim 2996\ \text{cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰, 为饱和 C—H 的伸缩振动吸收峰; 在 $1664\sim 1798\ \text{cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰, 为 C=O 的伸缩振动吸收峰; 在 $1610\ \text{cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰, 为 C=N 的伸缩振动吸收峰; 在 $1540\sim 1562\ \text{cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰, 为 N—H 的弯曲振动吸收峰; 在 $1472, 1590, 1602\ \text{cm}^{-1}$ 左右出现的吸收峰为苯环的骨架振动吸收峰; 在 $1370\sim 1444\ \text{cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰为饱和 C—H 的弯曲振动吸收峰; 在 $1320\sim 1330\ \text{cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰, 为 C—N 的伸缩振动吸收峰; 在 $1110\sim 1274$

cm^{-1} 处出现的吸收峰, 为 C—O 伸缩振动吸收峰; 1358 cm^{-1} 和 1524 cm^{-1} 处出现的强吸收峰为 NO_2 的对称与反对称伸缩振动吸收峰。

2.2.2 目标化合物的 ^1H NMR

酰胺类化合物存在着 *cis/trans* 异构, 根据目标产物 **6a**~**6o'** 的 ^1H NMR 谱可知, 目标产物 **6a**~**6o** 在 DMSO 溶剂中存在着 *cis/trans* 异构, 且 *trans* 异构占优势(Scheme 3), *cis/trans* 异构体的含量见表 3。而化合物 **6a'**~**6o'** 在 DMSO 溶剂中则只存在 *trans* 异构体(见表 4)。

Scheme 3

在 ^1H NMR 谱中, 在低场 $\delta\ 9.71\sim 11.00$ 之间出现的吸收峰为 NH 的质子吸收峰; 在 $\delta\ 7.08\sim 7.59$ 之间出现的吸收峰为芳环上的质子吸收峰; 在 $\delta\ 4.17\sim 4.35$ 之间出现的吸收峰为 SCH_2 的质子吸收峰; 在 $\delta\ 4.46\sim 5.50$ 之间出现的吸收峰为 NCH_2 的质子吸收峰。

2.3 生物活性

$\log P$ 值是预测细胞吸收药物分子能力的重要参数^[29], 因此我们利用 MIPC (Molinspiration Property Calculator) 程序软件计算出了目标化合物的 $\log P$ 值(见表 5~7)。

由表 5 可知, 目标化合物 **6o**, **6a'**, **6m'**, **6n'** 和 **6o'** 对 SHP1 具有弱的抑制活性, 在浓度为 $20\ \mu\text{g/mL}$ 时, 抑制率为 $(30.05\%\pm 3.39\%)$ ~ $(36.51\%\pm 1.67\%)$, 其中 $\log P$ 值较大的化合物 **6o** 和 **6o'** 的抑制率较高, 说明它们的脂溶性较好。当苯环上含有强吸电子取代基时(NO_2 和 Cl), 抑制率较高。这说明, 目标化合物 **6a**~**6o'** 对 SHP1 的抑制活性与 $\log P$ 值及苯环上的取代基有关系。

由表 6 可知, 当浓度为 $5\ \mu\text{g/mL}$ 时, 目标化合物 **6o** 对肝癌具有弱的抑制活性, 抑制率为 21.65% , **6o'** 对肺癌具有弱的抑制活性, 抑制率为 33.06% , 它们的 $\log P$ 值均较大。

由表 7 可知, 当浓度为 $5\ \mu\text{g/mL}$ 时, 化合物 **6e'** 对 T 淋巴细胞转化具有弱的抑制活性, 抑制率为 17.75% 。化合物 **6l'** 对 B 淋巴细胞转化具有弱的抑制活性, 抑制率

为 38.35% 。目标化合物的活性与结构及 $\log P$ 值无关系。

所合成的目标化合物对 Cdc25B 磷酸酯酶和 $\text{TNF-}\alpha$ 无抑制活性。

表 5 目标化合物 **6a**~**6o'** 对 SHP1 的抑制率

Table 5 Inhibition of target compounds **6a**~**6o'** against SHP1

Compd.	X	R	Ar	抑制率(%) (Mean $\pm$ SD)	$\log P$
6a	O	H	C_6H_5	1.69 ± 3.13	1.868
6b	O	H	$2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	-1.98 ± 1.22	2.268
6c	O	H	$3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	-5.92 ± 8.52	2.292
6d	O	H	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	2.24 ± 7.82	2.316
6e	O	H	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	-1.30 ± 3.26	1.925
6f	O	H	$2\text{-BrC}_6\text{H}_4$	-3.92 ± 10.06	2.629
6g	O	H	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4$	5.75 ± 1.13	2.677
6h	O	H	$4\text{-FC}_6\text{H}_4$	-5.81 ± 1.18	2.032
6i	O	H	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	17.53 ± 9.91	2.498
6j	O	H	$3\text{-ClC}_6\text{H}_4$	24.23 ± 2.29	2.522
6k	O	H	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	26.02 ± 2.54	2.546
6l	O	H	$2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	19.78 ± 4.60	1.779
6m	O	H	$3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	19.37 ± 10.77	1.803
6n	O	H	$4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	24.07 ± 3.94	1.827
6o	O	Ph	Ph	36.51 ± 1.67	3.810
6a'	S	H	C_6H_5	35.35 ± 10.08	2.510
6b'	S	H	$2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	0.70 ± 1.81	2.910
6c'	S	H	$3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	0.51 ± 0.27	2.934
6d'	S	H	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	-2.42 ± 6.37	2.958
6e'	S	H	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	-2.75 ± 0.11	2.566
6f'	S	H	$2\text{-BrC}_6\text{H}_4$	6.41 ± 4.55	3.271
6g'	S	H	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4$	1.48 ± 1.50	3.319
6h'	S	H	$4\text{-FC}_6\text{H}_4$	-1.73 ± 7.66	2.673
6i'	S	H	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	1.99 ± 9.82	3.140
6j'	S	H	$3\text{-ClC}_6\text{H}_4$	16.04 ± 6.64	3.164
6k'	S	H	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	28.47 ± 5.51	3.188
6l'	S	H	$2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	24.72 ± 13.86	2.421
6m'	S	H	$3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	30.05 ± 3.39	2.445
6n'	S	H	$4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	30.38 ± 0.20	2.469
6o'	S	Ph	Ph	32.87 ± 3.60	4.452

1. 阳性对照物为正砷酸钠(Na_3VO_4), 其 IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$) 为 19.69 ± 1.56 。2. 样品浓度均为 $20\ \mu\text{g/mL}$ 。3. $\log P$ 值是利用 MIPC (Molinspiration Property Calculator) 计算。

表 6 体外抗肿瘤活性实验结果

Table 6 The results of *in vitro* antitumor activity

Compd.	X	R	Ar	抑制率/%			$\log P$
				肝癌 (Bel-7402)	肺癌 (A-549)	肠癌 (HCT-8)	
6a	O	H	C_6H_5	7.11	10.85	12.96	1.868
6b	O	H	$2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	5.00	25.04	13.15	2.268
6c	O	H	$3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	6.74	9.24	4.52	2.292
6d	O	H	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	7.99	10.47	17.11	2.316
6e	O	H	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	7.95	9.80	14.81	1.925
6f	O	H	$2\text{-BrC}_6\text{H}_4$	3.13	5.53	4.63	2.629

续表

Compd.	X	R	Ar	抑制率 ^a /%			log <i>P</i>
				肝癌	肺癌	肠癌	
				(Bel-7402)	(A-549)	(HCT-8)	
6g	O	H	4-BrC ₆ H ₄	7.58	1.24	3.18	2.677
6h	O	H	4-FC ₆ H ₄	5.20	3.60	-3.22	2.032
6i	O	H	2-ClC ₆ H ₄	5.45	-0.53	-0.93	2.498
6j	O	H	3-ClC ₆ H ₄	9.87	4.10	-1.59	2.522
6k	O	H	4-ClC ₆ H ₄	9.23	10.28	7.89	2.546
6l	O	H	2-O ₂ NC ₆ H ₄	11.23	3.63	-5.76	1.779
6m	O	H	3-O ₂ NC ₆ H ₄	9.09	-4.37	0.52	1.803
6n	O	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	14.80	5.92	9.76	1.827
6o	O	Ph	Ph	21.65	6.93	4.99	3.810
6a'	S	H	C ₆ H ₅	-5.38	5.38	-0.81	2.510
6b'	S	H	2-CH ₃ C ₆ H ₄	-1.19	1.07	-4.79	2.910
6c'	S	H	3-CH ₃ C ₆ H ₄	-4.88	6.58	-2.32	2.934
6d'	S	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	-4.14	1.08	-2.68	2.958
6e'	S	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-0.05	4.58	-9.81	2.566
6f'	S	H	2-BrC ₆ H ₄	-1.70	6.00	2.03	3.271
6g'	S	H	4-BrC ₆ H ₄	2.49	-2.15	-7.27	3.319
6h'	S	H	4-FC ₆ H ₄	2.69	-7.43	-3.04	2.673
6i'	S	H	2-ClC ₆ H ₄	6.53	0.20	0.88	3.140
6j'	S	H	3-ClC ₆ H ₄	6.69	-4.20	14.29	3.164
6k'	S	H	4-ClC ₆ H ₄	-4.62	7.03	-2.44	3.188
6l'	S	H	2-O ₂ NC ₆ H ₄	5.91	13.20	-3.83	2.421
6m'	S	H	3-O ₂ NC ₆ H ₄	12.28	20.25	-8.06	2.445
6n'	S	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	17.96	22.81	-7.51	2.469
6o'	S	Ph	Ph	14.50	33.06	-10.77	4.452

^a 样品浓度均为 5 μg/mL.

表 7 淋巴细胞转化调节剂筛选结果

Table 7 The screening results of lymphocyte transformation regulator

Compd.	X	R	Ar	抑制率 ^a /%		log <i>P</i>
				T	B	
6a	O	H	C ₆ H ₅	2.56	-3.28	1.868
6b	O	H	2-CH ₃ C ₆ H ₄	-6.81	2.17	2.268
6c	O	H	3-CH ₃ C ₆ H ₄	4.22	7.78	2.292
6d	O	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4.66	-0.40	2.316
6e	O	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0.02	7.33	1.925
6f	O	H	2-BrC ₆ H ₄	2.27	8.84	2.629
6g	O	H	4-BrC ₆ H ₄	5.84	5.96	2.677
6h	O	H	4-FC ₆ H ₄	-3.64	-2.98	2.032
6i	O	H	2-ClC ₆ H ₄	8.08	0.45	2.498
6j	O	H	3-ClC ₆ H ₄	8.96	3.08	2.522
6k	O	H	4-ClC ₆ H ₄	11.31	7.58	2.546
6l	O	H	2-O ₂ NC ₆ H ₄	10.28	5.00	1.779
6m	O	H	3-O ₂ NC ₆ H ₄	8.62	13.79	1.803
6n	O	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	9.16	8.74	1.827
6o	O	Ph	Ph	-1.20	14.20	3.810
6a'	S	H	C ₆ H ₅	-12.43	13.74	2.510
6b'	S	H	2-CH ₃ C ₆ H ₄	16.97	13.04	2.910
6c'	S	H	3-CH ₃ C ₆ H ₄	15.75	8.08	2.934
6d'	S	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1.15	-0.86	2.958

续表

Compd.	X	R	Ar	抑制率 ^a /%		log <i>P</i>
				T	B	
6e'	S	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	17.75	3.44	2.566
6f'	S	H	2-BrC ₆ H ₄	7.55	7.78	3.271
6g'	S	H	4-BrC ₆ H ₄	10.62	8.59	3.319
6h'	S	H	4-FC ₆ H ₄	13.60	14.96	2.673
6i'	S	H	2-ClC ₆ H ₄	12.14	10.41	3.140
6j'	S	H	3-ClC ₆ H ₄	7.84	11.47	3.164
6k'	S	H	4-ClC ₆ H ₄	5.79	10.81	3.188
6l'	S	H	2-O ₂ NC ₆ H ₄	10.33	38.35	2.421
6m'	S	H	3-O ₂ NC ₆ H ₄	7.59	8.64	2.445
6n'	S	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	12.48	-3.89	2.469
6o'	S	Ph	Ph	15.85	-5.86	4.452

^a 样品浓度均为 5 μg/mL.

References

- 1 Aboraia, A. S.; Abdel-Rahman, H. M.; Mahfouz, N. M.; EL-Gendy, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1236.
- 2 El-Emam, A. A.; Al-Deeb, O. A.; Al-Omara, M.; Lehmann, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5107.
- 3 Burbuliene, M. M.; Udrenaite, E.; Gaidelis, P.; Vainilavicius, P. *Pol. J. Chem.* **2002**, *76*, 557.
- 4 Zhang, Z.-Y.; Feng, X.-M.; Liu, H.-X.; Chen, M.-Q.; Liu, Y.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **1989**, *9*(4), 355 (in Chinese). (张自义, 冯小明, 刘海新, 陈茂齐, 刘有帮, 有机化学, **1989**, *9*(4), 355.)
- 5 Chai, B.; Cao, S.; Liu, H.-D.; Song, G.-H.; Qian, X.-H. *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8*, 601.
- 6 Bugatti, V.; Concilio, S.; Iannelli, P.; Piotta, S. P.; Bellone, S.; Ferrara, M.; Neitzert, H. C.; Rubino, A.; Sala, D. D.; Vacca, P. *Synth. Met.* **2006**, *156*, 13.
- 7 Zhang, Z.-M.; Li, G.-W.; Ma, Y.-G.; Wu, F.; Tian, W.-J.; Shen, J.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*(4), 529 (in Chinese). (张志明, 李国文, 马於光, 吴芳, 田文晶, 沈家骢, 有机化学, **2000**, *20*(4), 529.)
- 8 Chen, X.-W.; Li, Z.-X.; Xie, H.-Q.; Li, Y.-F. *Chem. J. Chin. Univ.* **2000**, *21*(8), 1301 (in Chinese). (陈希文, 李仲晓, 谢洪泉, 李永舫, 高等学校化学学报, **2000**, *21*(8), 1301.)
- 9 Umut, S. G.; Nesrin, G. K.; Özgür, G.; Yavuz, K.; Ekrem, K.; Şamil, I.; Gökür, A.; Meral, Ö. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5738.
- 10 Doğuer, D. S.; Ünlü, S.; Şahin, M. F.; Yeşilada, E. *Il Farmaco* **1998**, *53*, 80.
- 11 Ucar, H.; Van derpoorten, K.; Cacciaguerra, S.; Spampinato, S.; Stables, J. P.; Depovere, P.; Isa, M.; Masereel, B.; Delarge, J.; Poupaert, J. H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1138.
- 12 Çakir, B.; Yildirim, E.; Ercanli, T.; Erol, K.; Sahin, M. F. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 842.
- 13 Erol, D. D.; Aytemir, M. D.; Yuluğ, N. *Eur. J. Med. Chem.*

- 1996, 31, 731.
- 14 Petrov, O.; Gerova, M.; Petrova, K.; Ivanova, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 44.
- 15 Yuan, L.-P.; Cao, J.; Chen, L.; Shen, Z.; Ni, C.-C.; Zhang, Y.-B. *Modern Agrochemicals* **2009**, 8(1), 15 (in Chinese). (袁莉萍, 曹瑾, 陈亮, 沈宙, 倪长春, 张一宾, 现代农药, **2009**, 8(1), 15.)
- 16 Önkol, T.; Çakir, B.; Şahin, M. F. *Turk. J. Chem.* **2004**, 28, 461.
- 17 (a) Closeb, W. J.; Tiffany, B. D.; Spielman, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1265.
(b) Thomas, H. F.; Hutchins, J. E. C.; Wang, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(20), 5878.
- 18 Mohammad, S. K.; Mostata, H.; Reza, N. *J. Chem. Research(S)*. **1996**, 1, 92.
- 19 D'Amico, J. J.; Fuhrhop, R. W.; Bollinger, F. G.; Dahl, W. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 641.
- 20 Wen, L.-P. *M.S. Thesis*, Liaoning Normal University, Dalian, **2007** (in Chinese). (闻利平, 硕士论文, 辽宁师范大学, 大连, **2007**.)
- 21 Milcent, R.; Akhnazarian, A.; Lensen, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1829.
- 22 John, J. D.; Frederick, G. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1183.
- 23 Li, Y.-J.; Zhang, Y.-X.; Xu, Y.-T.; Sun, S.-Q.; Wang, Y.; Liu, S.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23(12), 1442 (in Chinese). (李英俊, 张颖新, 许永廷, 孙淑琴, 王营, 刘素娜, 有机化学, **2003**, 23(12), 1442.)
- 24 Bilge, Ç.; Özge, D.; Engin, Y.; Kevser, E.; Mustafa, F. Ş. *J. Fac. Pharm. Gazi.* **2001**, 18(2), 99.
- 25 Liu, L.-J. *M.S. Thesis*, Liaoning Normal University, Dalian, **2010** (in Chinese). (刘丽军, 硕士论文, 辽宁师范大学, 大连, **2010**.)
- 26 Horii, Z.; Watanabe, T. *Yakugaku Zasshi* **1961**, 81, 636.
- 27 Shao, S.; Sun, J. *Acta Cryst.* **2009**, E65, o1719.
- 28 Burbuliene, M. M.; Jakubkiene, V.; Mekuskiene, G.; Udrenaite, E.; Smicius, R.; Vainilavicius, P. *Il Farmaco* **2004**, 59, 767.
- 29 Krauth, F.; Dahse, H. M.; Ruttinger, H. H.; Froberg, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1816.

(A1105302 Cheng, B.)