二元酸茄尼醇烷基 5-氟尿嘧啶二酯衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究

肖克毅^a 戴 亚^b 石万棋^c 李剑忠^c 李 颖^a 尹述凡^{*,a}^(a) 四川大学化学学院 成都 610046^(b) 卷烟减害降焦四川省重点实验室 川渝中烟工业公司技术中心 成都 610000^(c) 四川国康药业有限公司 成都 610041

摘要 以茄尼醇为原料与 4 种不同的酸酐反应, 然后再与 *N*-烷基基-替加氟反应, 得到 12 个新的目标化合物. 其结构经 IR, ¹H NMR, MS 确认. 初步的体外抗肿瘤实验结果表明, 目标化合物具有一定抗肿瘤活性.

关键词 茄尼醇; 替加氟; 合成; 抗肿瘤活性

Synthesis and Antitumor Activities of the Diacid Solanesyl 5-Fluorouracil Esters Derivatives

Xiao, Keyi^a Dai, Ya^b Shi, Wanqi^c Li, Jianzhong^c Li, Ying^a Yin, Shufan^{*,a}^(a) School of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064^(b) Harmful Components and Tar Reduction in Cigarette Sichuan Key Laboratory, Technical Research Center

Chuanju Branch of China Tobacco Corporation, Chengdu 610000

^(c) Sichuan Guokang Pharmaceutical Company Limited, Chengdu 610041

Abstract Twelve diacid solanesyl tegafur esters were synthesized by the reaction of solanesol with four acid anhydrides and *N*-alkoxy-tegafur. Their chemical structures were confirmed by IR, ¹H NMR and MS techniques. The preliminary bioassay results show that the target compounds possess antitumor activities to some extent.

Keywords solanesol; tegafur; synthesis; antitumor activity

茄尼醇(solanesol)是从烟草叶中提取得到的全 *E* 式九聚异戊二烯醇, 主要用于合成抗癌、治疗心血管及抗衰老药物辅酶 Q10 等^[1]. 近年来以茄尼醇为原料合成的茄尼基酯类衍生物也具有抗癌、抗溃疡等多种生理活性^[2], 许多药物当连接上茄尼醇这样的亲脂性长链烯基, 往往可以获得某些优良的性能. 例如抗癌药物半枝莲(SBD), 当运用茄尼醇为原料来合成时, 其药效就可提高 5 倍^[3]. 替加氟(tegafur)——呋喃基-5-氟尿嘧啶是一种阻止肿瘤细胞嘧啶类核苷酸形成的抗代谢药物, 为抗肿瘤嘧啶药 5-氟尿嘧啶的衍生物, 在肝内活化为氟尿嘧啶而起作用, 主要用于治疗胃、直肠、结肠、肝、乳癌等癌症^[4]. 但由于 5-氟尿嘧啶类化合物脂溶性较低、选择性较差, 因而具有一定的毒性. 不少文献对其进行了结构修饰和改造, 如用天然或合成的高分子键合来对药进行缓释^[5], 将亲脂性基团引入 5-氟尿嘧啶分子中制成

前药等^[6]. 本文合成了 12 个二元酸茄尼醇类烷基替加氟酯衍生物, 设想利用具有亲脂性的茄尼醇和替加氟连接后改善其脂溶性, 并导致其抗肿瘤活性的增强. 目标化合物合成路线如 Scheme 1 所示.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

实验所用的试剂为市售分析纯或化学纯, 未做进一步处理; 茄尼醇和替加氟分别购于上海睿腾化工有限公司和山东铂源化工有限公司.

核磁共振(NMR): Bruker AVII-400 核磁共振仪(以 DMSO-*d*₆ 或 CDCl₃ 为溶剂, TMS 作内标); 高分辨质谱(HRMS): TOF-MS (Waters Q-TOF-Premier instrument); 红外光谱(IR): Perkin-Elmer 16PC-FT (KBr 压片或 NaCl

* E-mail: chuandayouji217@163.com

Received July 4, 2011; revised September 5, 2011; accepted September 20, 2011.

Scheme 1

盐片); 薄层板; 硅胶 GF254(青岛海洋化工厂); 柱层析用 200~300 目试剂级硅胶(青岛海洋化工厂)。

1.2 合成

1.2.1 *N*-烷羟基-替加氟(1a~1c)的制备

我们以溴乙醇为例, 替加氟(1.0 g, 5.0 mmol) NaHCO₃ (0.7 g, 8.3 mmol), 溴乙醇(3.75 g, 30 mmol)溶于 10 mL 乙腈中, 80 °C 下搅拌反应 12 h, 冷却至室温, 过滤, 滤液 40 °C 减压浓缩至干, 硅胶柱色谱分离[淋洗液为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=3:1], 得白色蜡状固体 0.824 g. 收率 80%^[7]。

1.2.2 二元酸茄尼醇单酯(2a~2d)的制备通法

在圆底烧瓶中将茄尼醇(3.2 mmol)溶于吡啶 1 mL 和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)1 mL 混合液中, 再入酸酐(6.4 mmol), 50 °C 条件下搅拌反应 12 h, TLC 监测反应, 加入稀盐酸 2 mL 除去剩余吡啶, 有机相经乙酸乙酯萃取和干燥, 蒸馏得粗品。最后经硅胶柱色谱分离[淋洗液为 *V*(丙酮): *V*(石油醚)=2:1], 得到二元酸茄尼醇单酯^[8]。

1.2.3 目标化合物二元酸茄尼醇烷基替加氟二酯(3a~3l)的合成

将二元酸茄尼醇单酯 2 (8.0 mmol)溶于 1 mL 干燥二氯甲烷溶液, 依次加入 *N*-烷羟基-替加氟 1 (10.0 mmol), 4-二甲氨基吡啶(DMAP) (2.0 mmol), EDCI (8.0 mmol), 常温条件下搅拌反应 12 h, TLC 监测, 滤去沉淀, 蒸馏

得粗品。最后经硅胶柱色谱分离[淋洗液为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:3], 得到淡黄色纯品。

琥珀二甲酸茄尼基乙酰(*N*³-替加氟)乙酯(3a): 产率 67.1%, 黄色油状物; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.63 (3s, 30H, 10×CH₃), 1.95~2.10 (m, 38H, 17×CH₂+2×3',4'-H of furan), 2.58 (d, *J*=4.34 Hz, 4H, 2×CH₂), 4.22 (t, *J*=3.46 Hz, 2H, 5'-H of furan), 4.34 (t, *J*=3.76 Hz, 2H, CH₂OCO), 4.58 (d, *J*=4.6 Hz, 2H, CH₂O), 5.08 (t, *J*=4.15 Hz, 9H, 9×C=CH), 5.95 (t, *J*=4.8 Hz, 1H, 2'-H of furan), 7.40 (d, *J*=3.84 Hz, 1H, FC=CH); IR ν : 2920, 2851, 1737, 1661, 1446, 1383, 1268, 1156, 1083, 838, 759 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₅₉H₈₉FN₂O₇ [M+NH₄]⁺ 974.6950, found 974.6998。

六氢化邻苯二甲酸茄尼基乙酰(*N*³-替加氟)乙酯(3b): 产率 83.5%, 黄色油状物; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.66 (3s, 30H, 10×CH₃), 1.90~2.10 (m, 468H, 14×CH₂+7×CH₂+2×3',4'-H of furan), 2.70 (s, 2H, 2×CH), 3.92 (t, *J*=4.2 Hz, 2H, 5'-H of furan), 4.00 (t, *J*=3.52 Hz, 2H, CH₂OCO), 4.56 (d, *J*=3.46 Hz, 2H, CH₂O), 5.12 (t, *J*=6.32 Hz, 9H, 9×C=CH), 5.98 (t, *J*=4.73 Hz, 1H, 2'-H of furan), 7.38 (d, *J*=3.88 Hz, 1H, FC=CH); IR ν : 3347, 2925, 2851, 1729, 1663, 1447, 1382, 1176, 1087, 1032, 966, 840 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₆₃H₉₅FN₂O₇ [M+NH₄]⁺: 1028.7480, found 1028.7462

马来二甲酸茄尼基乙酰(N^3 -替加氟)乙酯(**3c**): 产率 66.2%, 黄色油状物; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.61 (3s, 30H, $10\times\text{CH}_3$), 1.96~2.18 (m, 38H, $17\times\text{CH}_2 + 2\times 3',4'\text{-H of furan}$), 4.30 (t, $J=3.44$ Hz, 2H, $5'\text{-H of furan}$), 4.45 (t, $J=3.74$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4.71 (d, $J=3.96$ Hz, 2H, CH_2O), 5.13 (t, $J=4.2$ Hz, 9H, $9\times\text{C}=\text{CH}$), 5.95 (t, $J=3.12$ Hz, 1H, $2'\text{-H of furan}$), 6.80 (d, $J=3.8$ Hz, 2H, $\text{HC}=\text{CH}$), 7.42 (d, $J=3.88$ Hz, 1H, $\text{FC}=\text{CH}$); IR ν : 3366, 2920, 2852, 1722, 1661, 1447, 1382, 1293, 1265, 1151, 1082, 979, 759 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{59}\text{H}_{87}\text{FN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 972.6743, found 972.6836.

邻苯二甲酸茄尼基乙酰(N^3 -替加氟)乙酯(**3d**): 产率 70.6%, 黄色油状物; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.65 (3s, 30H, $10\times\text{CH}_3$), 1.90~2.18 (m, 38H, $17\times\text{CH}_2 + 2\times 3',4'\text{-H of furan}$), 4.37 (t, $J=4.72$ Hz, 2H, $5'\text{-H of furan}$), 4.55 (t, $J=3.76$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4.80 (d, $J=4.76$ Hz, 2H, CH_2O), 5.11 (t, $J=4.1$ Hz, 9H, $9\times\text{C}=\text{CH}$), 5.95 (t, $J=3.32$ Hz, 1H, $2'\text{-H of furan}$), 7.38~7.78 (m, 5H, C_6H_4 , $\text{FC}=\text{CH}$); IR ν : 3364, 2920, 2852, 1724, 1660, 1447, 1382, 1271, 1127, 1077, 929, 842, 752 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{63}\text{H}_{89}\text{FN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 1022.6801, found 1022.6992.

琥珀二甲酸茄尼基乙酰(N^3 -3-替加氟)丙酯(**3e**): 产率 81.2%, 黄色油状物; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.65 (3s, 30H, $10\times\text{CH}_3$), 1.90~2.16 (m, 40H, $16\times\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2 + 2\times 3',4'\text{-H of furan}$), 2.64 (d, $J=3.58$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.15 (t, $J=4.82$ Hz, 2H, $5'\text{-H of furan}$), 4.30 (t, $J=3.72$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4.62 (d, $J=4.76$ Hz, 2H, CH_2O), 5.15 (t, $J=4.44$ Hz, 9H, $9\times\text{C}=\text{CH}$), 5.95 (t, $J=3.4$ Hz, 1H, $2'\text{-H of furan}$), 7.40 (d, $J=3.88$ Hz, 1H, $\text{FC}=\text{CH}$); IR ν : 3359, 3095, 2921, 2849, 1736, 1658, 1445, 1267, 1158, 1082, 972, 843, 758 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{91}\text{FN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 988.7115, found 988.7149.

六氢化邻苯二甲酸茄尼基乙酰(N^3 -3-替加氟)丙酯(**3f**): 产率 65.6%, 黄色油状物; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.66 (3s, 30H, $10\times\text{CH}_3$), 1.93~2.10 (m, 48H, $15\times\text{CH}_2 + 7\times\text{CH}_2 + 2\times 3',4'\text{-H of furan}$), 2.75 (s, 2H, $2\times\text{CH}$), 3.90 (t, $J=4.22$ Hz, 2H, $5'\text{-H of furan}$), 4.10 (t, $J=3.7$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4.58 (d, $J=3.42$ Hz, 2H, CH_2O), 5.14 (t, $J=6.22$ Hz, 9H, $9\times\text{C}=\text{CH}$), 5.95 (t, $J=3.08$ Hz, 1H, $2'\text{-H of furan}$), 7.40 (d, $J=3.88$ Hz, 1H, $\text{FC}=\text{CH}$); IR ν : 2923, 2853, 1732, 1660, 1447, 1382, 1262, 1176, 1087, 1030, 969, 840 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{64}\text{H}_{97}\text{FN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 1042.7622, found 1042.7618.

马来二甲酸茄尼基乙酰(N^3 -3-替加氟)丙酯(**3g**): 产

率 63.7%, 黄色油状物; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.60 (3s, 30H, $10\times\text{CH}_3$), 1.95~2.18 (m, 40H, $16\times\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2 + 2\times 3',4'\text{-H of furan}$), 4.10 (t, $J=4.78$ Hz, 2H, $5'\text{-H of furan}$), 4.25 (t, $J=3.62$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4.72 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, CH_2O), 5.13 (t, $J=4.02$ Hz, 9H, $9\times\text{C}=\text{CH}$), 5.95 (t, $J=3.12$ Hz, 1H, $2'\text{-H of furan}$), 6.85 (d, $J=4.22$ Hz, 2H, $\text{HC}=\text{CH}$), 7.40 (d, $J=3.84$ Hz, 1H, $\text{FC}=\text{CH}$); IR ν : 3359, 2921, 2852, 1721, 1658, 1446, 1382, 1293, 1262, 1153, 1083, 980, 843, 759 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{89}\text{FN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 986.7000, found 986.6992.

邻苯二甲酸茄尼基乙酰(N^3 -3-替加氟)丙酯(**3h**): 产率 78.8%, 黄色油状物; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.61 (3s, 30H, $10\times\text{CH}_3$), 1.90~2.16 (m, 40H, $16\times\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2 + 2\times 3',4'\text{-H of furan}$), 4.13 (t, $J=4.66$ Hz, 2H, $5'\text{-H of furan}$), 4.35 (t, $J=6.12$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4.80 (d, $J=7.12$ Hz, 2H, CH_2O), 5.11 (t, $J=6.54$ Hz, 9H, $9\times\text{C}=\text{CH}$), 5.95 (t, $J=4.84$ Hz, 1H, $2'\text{-H of furan}$), 7.31~7.78 (m, 5H, C_6H_4 , $\text{FC}=\text{CH}$); IR ν : 3427, 2920, 2852, 1733, 1658, 1447, 1271, 1128, 1072, 968, 932, 842, 751 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{64}\text{H}_{91}\text{FN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 1036.7155, found 1036.7149.

琥珀二甲酸茄尼基乙酰(N^3 -4-替加氟)丁酯(**3i**): 产率 69.2%, 黄色油状物; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.65 (3s, 30H, $10\times\text{CH}_3$), 1.96~2.11 (m, 42H, $16\times\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + 2\times 3',4'\text{-H of furan}$), 2.61 (d, $J=3.6$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.11 (t, $J=5.84$ Hz, 2H, $5'\text{-H of furan}$), 4.23 (t, $J=3.8$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4.60 (d, $J=4.12$ Hz, 2H, CH_2O), 5.13 (t, $J=6.44$ Hz, 9H, $9\times\text{C}=\text{CH}$), 5.98 (t, $J=3.1$ Hz, 1H, $2'\text{-H of furan}$), 7.41 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, $\text{FC}=\text{CH}$); IR ν : 3417, 3095, 2920, 2848, 1719, 1656, 1447, 1356, 1268, 1157, 1083, 980, 913, 733 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{93}\text{FN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 1002.7286, found 1002.7305.

六氢化邻苯二甲酸茄尼基乙酰(N^3 -4-替加氟)丁酯(**3j**): 产率 62.4%, 黄色油状物; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.61 (3s, 30H, $10\times\text{CH}_3$), 1.90~2.20 (m, 50H, $16\times\text{CH}_2 + 7\times\text{CH}_2 + 2\times 3',4'\text{-H of furan}$), 2.80 (s, 2H, $2\times\text{CH}$), 3.98 (t, $J=4.13$ Hz, 2H, $5'\text{-H of furan}$), 4.10 (t, $J=3.55$ Hz, 2H, CH_2OCO), 4.58 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, CH_2O), 5.10 (t, $J=6.5$ Hz, 9H, $9\times\text{C}=\text{CH}$), 5.98 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, $2'\text{-H of furan}$), 7.40 (d, $J=5.84$ Hz, 1H, $\text{FC}=\text{CH}$); IR ν : 3416, 3095, 2924, 2855, 1731, 1657, 1448, 1380, 1269, 1176, 1082, 1033, 976, 734 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{65}\text{H}_{99}\text{FN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 1056.7821,

found 1056.7775.

马来二甲酸茄尼基乙酰(*N*³-4-替加氟)丁酯(**3k**): 产率 54.6%, 黄色油状物; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.66 (3s, 30H, 10×CH₃), 1.95~2.18 (m, 42H, 16×CH₂+CH₂CH₂CH₂+2×3',4'-H of furan), 4.03 (t, *J*=4.16 Hz, 2H, 5'-H of furan), 4.22 (t, *J*=3.74 Hz, 2H, CH₂OCO), 4.72 (d, *J*=7.16 Hz, 2H, CH₂O), 5.12 (t, *J*=5.72 Hz, 9H, 9×C=CH), 5.98 (t, *J*=4.76 Hz, 1H, 2'-H of furan), 6.84 (d, *J*=4.1 Hz, 2H, HC=CH), 7.40 (d, *J*=3.44 Hz, 1H, FC=CH); IR ν : 3449, 3089, 2921, 2854, 1734, 1657, 1447, 1381, 1269, 1158, 1082, 980, 760 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₆₁H₉₁FN₂O₇ [M+NH₄]⁺: 1000.7170, found 1000.7149.

邻苯二甲酸茄尼基乙酰(*N*³-4-替加氟)丁酯(**3l**): 产率 57.2%, 黄色油状物; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.66 (3s, 30H, 10×CH₃), 1.92~2.16 (m, 42H, 16×CH₂+CH₂CH₂CH₂+2×3',4'-H of furan), 4.15 (t, *J*=4.78 Hz, 2H, 5'-H of furan), 4.32 (t, *J*=3.48 Hz, 2H, CH₂OCO), 4.82 (d, *J*=3.4 Hz, 2H, CH₂O), 5.12 (t, *J*=6.84 Hz, 9H, 9×C=CH), 5.98 (t, *J*=4.86 Hz, 1H, 2'-H of furan), 7.38~7.72 (m, 5H, C₆H₄, FC=CH); IR ν : 3414, 3100, 2920, 2854, 1721, 1657, 1447, 1381, 1273, 1129, 1072, 916, 739 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₆₅H₉₃FN₂O₇ [M+NH₄]⁺: 1050.7426, found 1050.7305.

2 结果与讨论

2.1 合成

在参考文献[8]制备丁烷基替加氟的过程中, 4-氯丁醇在 NaHCO₃、乙腈 90 °C 条件下得不到最终产物, 而易于环化形成四氢呋喃。因此我们尝试改用三乙胺作催化剂, 温度降为 60 °C 反应, 虽然产率没有乙烷基和丙烷基替加氟高, 但是能够得到接近 70% 理想产率的丁烷基替加氟。

2.2 目标化合物的波谱性质

在目标化合物 **3a**~**3h** 的 ¹H NMR 谱中, 数据显示所有化合物在预期位置出现茄尼基和烷基替加氟酯的特征信号: 在 δ 1.55~2.20 有茄尼基和替加氟酯的烷基和呋喃上多个甲基, 亚甲基特征峰, 虽然化学位移均重合但含氢的个数都和理论值相等; 在 δ 5.00~5.20 有茄尼基上 9 个双键氢的特征信号, 再次证实分子中存在茄尼基片段; 而 δ 7.35~7.42 也都 FC=CH 的分子离子峰。**3d**, **3h**, **3l** 在 δ 7.60~7.80 均有 C₆H₄ 上 4 个 H 的化学位移。IR 显示其特征官能团的存在, 证明了化合物的结构与预期的结构相符。在 HRMS 谱图中, 目标化合物 **3a**~**3l** 质子峰都以 [M+NH₄]⁺ 基峰的形式出现, 说明化合物均较稳定。HRMS 检测结果与目标化合物的分子组成一致。

2.3 目标化合物的抗肿瘤活性

对所合成的 12 个目标化合物及 2 个底物采用 MTT 法测试了对 A-549(人肺癌细胞)、HCT-1169(结肠癌细胞)和 Bel-7402(人肝癌细胞)的体外抗肿瘤细胞试验。当化合物的质量浓度为 5 μ g/mL, 在 37 °C 条件下培养 48 h 时, 目标化合物对肿瘤细胞生长有明显的抑制效果, 其中 **3a**~**3l** 等 10 个目标化合物对 A-549 肿瘤细胞的抑制率均高于替加氟和茄尼醇; 对 HCT-116 肿瘤细胞的整体抑制率效果虽不如前者, 但化合物 **3j**, **3k** 稍显突出; 而从结果显示目标化合物对 Bel-7402 肿瘤细胞作用不显著, 其中 **3d**, **3g**, **3h**, **3l** 甚至有负的抑制作用, 没有表现出预期的抗肿瘤活性, 这种情形有可能是由于茄尼醇自身还具有一定促细胞生长的作用所致, 试验结果见表 1。其它药理试验及其构效关系有待进一步研究。

致谢 感谢四川大学华西生物重点实验室细胞筛选中心杨金亮老师等进行化合物体外抗肿瘤细胞试验。

表 1 化合物 **3a**~**3l** 的体外抗肿瘤活性(抑制率/%)

Table 1 *In vitro* antitumor activities of compounds **3a**~**3l** (inhibitory ratio/%)

Compd.	A-549	HCT-116	Bel-7402	Compd.	A-549	HCT-116	Bel-7402
3a	20.1	16.2	11.1	3h	22.3	13.8	-4.5
3b	19.8	15.0	4.3	3i	12.2	18.7	5.3
3c	26.0	17.0	8.9	3j	14.6	31.4	0
3d	19.0	15.5	-13.1	3k	9.11	20.5	1.5
3e	20.3	4.4	2.3	3l	14.6	24.5	-7.8
3f	21.6	20.7	11.1	替加氟	12.5	26.4	3.3
3g	20.6	12.7	-11.6	茄尼醇	10.6	23.2	0

References

[1] (a) Wang, C.-J.; Song, J.-Y.; Zhao, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**,

23(10), 1102 (in Chinese).

(王超杰, 宋金勇, 赵瑾, 有机化学, **2003**, 23(10), 1102.)

(b) Wang, C.-J.; Song, J.-Y.; Zhao, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**,

- 24(11), 1444 (in Chinese).
(王超杰, 宋金勇, 赵瑾, 有机化学, **2004**, 24(11), 1444.)
(c) Zhao, J.; Liu, L.; Song, J.-Y.; Wang, C.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, 24(12), 1601 (in Chinese).
(赵瑾, 刘蕾, 宋金勇, 王超杰, 有机化学, **2004**, 24(12), 1601.)
- [2] Gu, Z.-G.; Wang, Q. *Chem. World* **2006**, 11(4), 692 (in Chinese).
(顾正桂, 王琼, 化学世界, **2006**, 11(4), 692.)
- [3] Jin, L.; Liu, H.-G.; Zhong, W.-H. *Bull. Sci. Technol.* **2007**, 23(4), 492 (in Chinese).
(金陵, 柳华贵, 钟卫鸿, 科技通报, **2007**, 23(4), 492.)
- [4] Hong, S.; Chen, X.-H.; Chen, H. *J. Wuhan Institute. Chem. Technol.* **2006**, 28(2), 8 (in Chinese).
(洪寿, 陈学恒, 陈洪, 武汉化工学院学报, **2006**, 28(2), 8.)
- [5] Tian, Z.-Y.; Xie, S.-Q.; Zhao, J.; Gao, W.-Y.; Wang, C.-J. *J. Henan Univ.* **2008**, 28(5), 469 (in Chinese).
(田智勇, 谢松强, 赵瑾, 高文远, 王超杰, 河南大学学报, **2008**, 28(5), 469.)
- [6] Zhang, Y.-X.; Dai, G.-F.; Wang, L.; Tao, J.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1613.
- [7] Xu, X.-H.; Chen, H.-M.; Chen, R.-Y. *Chem. J. Chin. Univ.* **2000**, 21(9) 1410 (in Chinese).
(许新华, 陈焕明, 陈茹玉, 高等学校化学学报, **2000**, 21(9), 1410.)
- [8] (a) Wang, C.-J.; Song, J.-Y.; Zhao, J.; Sun, X.-Q. *Chin. J. Appl. Chem.* **2003**, 20(8), 754 (in Chinese).
(王超杰, 宋金勇, 赵瑾, 孙心齐, 应用化学, **2003**, 20(8), 754.)
(b) Wang, C.-J.; Song, J.-Y.; Zhao, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23(10), 1102 (in Chinese).
(王超杰, 宋金勇, 赵瑾, 有机化学, **2003**, 23(10), 1102.)
(c) Wang, C.-J.; Wang, Y.-X.; Song, J.-Y.; Zhao, J. *Chem. Bull.* **2004**, (7), 31 (in Chinese).
(王超杰, 王玉霞, 宋金勇, 赵瑾, 化学通报, **2004**, (7), 31.)

(Qin, X.; Lu, Z.)