新型 4-芳基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-胺类化合物的合成及其生物活性研究

鲍名凯^a 熊丝丝^b 曹明珍^a 徐 徐^a 王石发^{*,a} 张志杰^{*,b}

(^a 南京林业大学化学工程学院 南京 210037)

(^b 中国中医科学院中药研究所 北京 100700)

摘要 以 α -蒎烯为原料, 经加成-氧化后与多种芳香醛缩合制得中间体 4-芳亚甲基异松蒎酮 **3a~3h**, **3a~3h** 与盐酸胍在叔丁醇钾催化作用下合成 8 种新型 4-芳取代-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-胺类化合物 **4a~4h**. 其结构经 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, GC-MS 和元素分析表征. 初步探讨了所合成化合物对人乳腺癌细胞 MCF-7 和人肺癌细胞 A549 的体外生物活性, 结果显示部分化合物具有很好的抗肿瘤活性.

关键词 α -蒎烯; 四氢喹唑啉-2-胺; 合成; 抗肿瘤活性

Synthesis and Biological Activities of Novel 4-Aryl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-amine Derivatives

Bao, Mingkai^a Xiong, Sisi^b Cao, Mingzhen^a Xu, Xu^a Wang, Shifa^{*,a}
Zhang, Zhijie^{*,b}

(^a College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037)

(^b Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

Abstract The intermediate compounds 4-arylidene isopinanonones **3a~3h** were synthesized by using α -pinene as starting material in three steps reaction including addition, oxidation, and condensation with aromatic aldehydes. Subsequently, eight new 4-aryl-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-amine derivatives **4a~4h** were obtained by reacting **3a~3h** with guanidine hydrochloride under *t*-BuOK. Their structures were characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, GC-MS and elemental analysis. Biological activities of **4a~4h** against MCF-7 (human breast cancer) and A549 (human lung cancer) were tested and the results showed that some of compounds exhibited good antitumor activity.

Keywords α -pinene; tetrahydroquinazolin-2-amine; synthesis; antitumor activity

喹唑啉类化合物具有优良的杀菌、抗肿瘤、抗炎和抗高血压等生物活性^[1~5], 自从 1994 年 Fry 等^[6]发现 4-苯胺基喹唑啉作为表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶的特异性抑制剂以来, 喹唑啉类化合物成为抗癌药物研制的热点之一. 如第一代 EGFR 可逆抑制剂吉非替尼和埃罗替尼等因其良好的抗癌活性已经商品化^[7~9]. Song 等^[10]报道了 4-(3-氯苯胺基)喹唑啉盐酸盐化合物, 在 1 μ g/L 浓度下对前列腺癌细胞体外增值抑制活性可达 88.6%; Magda 等^[11]报道了 4-羰基喹唑啉类化合物, 活性表明, 对小鼠水肿模型具有很好的抗炎作用, 部分

化合物比酮洛芬具有更高的抗溃疡活性. 刘海彬等^[12]合成的 4-哌嗪喹唑啉缩氨基硫脲衍生物, 体外活性表明化合物对 HT1080 细胞表现出显著地抗肿瘤活性.

为了寻找具有高效抗肿瘤活性的药物, 结合课题组前期的工作基础^[13,14], 本文以异松蒎酮为先导化合物, 经与芳香醛缩合后再与盐酸胍环合反应, 设计合成了 8 个新型 4-芳基-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-胺类化合物, 经 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, GC/MS 和元素分析对其结构进行了表征. 并进一步对所合成的 8 个新化合物进行了对人乳腺癌 MCF-7 和人肺癌 A549 的抗肿瘤活性测试. 结果表

* E-mail: wsfyyq@njfu.com.cn

Received April 12, 2014; revised May 7, 2014; published online June 11, 2014.

Project supported by Forestry Public Sector Research Found of State Forestry Administration of China (No. 201104015) and the National Natural Science Foundation of China (No. 31170538).

国家林业公益性行业科研专项(No.201104015)和国家自然科学基金(No.31170538)资助项目.

明, 化合物 **4a**, **4b** 和 **4e** 对 A549 细胞的 IC_{50} 值为 6.74, 18.21 和 18.02 $\mu\text{mol/L}$. 目标化合物的合成路线见 Scheme 1.

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成讨论

在合成目标化合物 **4a**~**4h** 时, 盐酸胍与 4-芳亚甲基异松蒎酮的成环时间较长, 一般需要 12~18 h. 中间体 **3** 苯环上取代基的不同也会影响与盐酸胍反应的难易程度. 当苯环上无取代基或取代基为供电子基团 CH₃ 或 OCH₃ 时, 反应进行的较慢; 而当苯环上为吸电子基团 Cl 或 F 时, 反应进行的较快. 此反应转化率均在 92% 以上, 但反应选择性在 80% 左右. 因此需用到硅胶色谱柱纯化, 再经乙酸重结晶得晶体化合物, 产率在 45.2%~57.5%.

1.2 波谱解析

目标化合物 **4** 的 IR 在 3323~3293 和 3205~3171 cm^{-1} 区域均出现 N—H 键的双伸缩振动吸收峰; 在 2975~2835 cm^{-1} 之间为甲基及亚甲基 C—H 键的伸缩振动吸收峰; 在 1636~1623 cm^{-1} 范围内有 C=N 键的伸缩振动峰; 在 1596~1558 cm^{-1} 区域出现 N—H 键的双剪切式振动峰; 在 1519~1447 cm^{-1} 之间为芳环骨架的伸缩振动. ¹H NMR 中, 唑啉环上 CH₃, CH₂, CH 的质子化学位移出现在 δ 0.71~3.07 范围内; NH₂ 的质子信号在 δ 6.35 左右出现单峰; 芳环上的质子的化学位移出现在 δ 7.03~8.31 范围内. 在 ¹³C NMR 中, 饱和碳化学位移出现在 δ 17.44~46.42 范围内; 唑啉环上不饱和碳的化学位移出现在 δ 162.39 和 170.94 附近. 在 EI/MS 谱图中, 目标化合物的分子离子峰与理论值也均吻合.

1.3 体外生物活性

1.3.1 细胞划痕实验

采用细胞划痕实验测试化合物 **4a**~**4h** 对人乳腺癌细胞 MCF-7 的生长和迁移活性, 具体步骤如下: 收集 MCF-7 对数期细胞, 调整细胞悬液浓度, 种 12 孔板, 每孔细胞数 $(1\sim2)\times 10^5$ 个; 种板后 12 h, 细胞贴壁完全, 用枪头在单层细胞上呈“一”字划横, PBS 洗细胞 3 次, 去除划下的细胞; 加入含待测药的 2% 血清的培养基 (2% FBS, 1% 青霉素和链霉素混合液的 DMEM), 待测药终浓度分别为 20.0, 40.0, 80.0 $\mu\text{mol/L}$; 放入 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO₂ 培养箱中培养 24 h 后取样, 拍照. 结果见表 1.

表 1 化合物 **4** 对 MCF-7 细胞的抑制活性Table 1 Antitumor activity of compounds **4** against human cancer cell of MCF-7

Compd.	MCF-7 [$C/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$]
4a	20.0
4b	20.0
4c	80.0
4d	>100
4e	20.0
4f	>100
4g	>100
4h	40.0

由表 1 可知, 化合物 **4** 结构中当苯环上不含取代基 **4a** 或者苯环对位上为 F 原子 **4b** 或 Cl 原子 **4e** 时, 对 MCF-7 细胞具有较强的抑制作用 ($C=20 \mu\text{mol/L}$); 当唑啉环 4 位碳原子连接呋喃基团 **4h** 时, 对 MCF-7 的抑制浓度为 $C=40 \mu\text{mol/L}$; 当化合物 **4** 苯环邻位上取代是 Cl 原子 **4c** 时, 对 MCF-7 抑制浓度达到 80 $\mu\text{mol/L}$, 而当苯环上对位取代基是硝基 **4d** 以及甲基 **4f** 和甲氧基 **4g** 时, 抑制细胞生长浓度均大于 100 $\mu\text{mol/L}$. 由此可见, 当引入吸电子基团时, 细胞毒活性明显大于引入的供电子基团, 在吸电子基团中, 邻位取代的 Cl 原子比对位取代的 Cl 原子细胞毒活性降低了 3 倍, 而硝基取代化合物由于溶解剂较差而造成细胞毒活性显著降低. 将苯基换成呋喃基团, 化合物的细胞毒活性降低了一倍.

1.3.2 MTT 实验

为进一步探讨此类化合物的抗肿瘤活性, 我们将筛选出对 MCF-7 有较好抑制活性的化合物 **4a**, **4b** 和 **4e** 采用 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐比色法, 或噻唑兰 (MTT) 法测试对人肺癌细胞 A549 的增值抑制活性. 具体步骤如下: 收集 A549 对数期, 调整细胞悬液浓度约为 $5\times 10^4 \text{ cell/mL}$, 接种于 96 孔板每孔加入 500 μL ; 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO₂ 孵育至细胞单层铺满孔底, 加入对照品和浓度梯度的药物, 待测药终浓度分别为 5.0, 10.0, 20.0, 40.0, 80.0 $\mu\text{mol/L}$; 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO₂ 孵育 48 h, 倒置

显微镜下观察; 每孔加入 50 μL MTT 溶液(5 mg/mL), 继续培养 4 h; 终止培养, 小心吸去孔内培养液, 每孔加入 500 μL DMSO, 至摇床上低速震荡 10 min, 使结晶充分溶解. 在紫外分光光度计 OD 490 nm 处测量各孔的吸光值, 计算细胞的增殖抑制率. 结果见表 2 所示.

表 2 化合物 **4a**, **4b** 和 **4e** 对 A549 细胞的抑制活性

Table 2 Antitumor activity of compounds **4a**, **4b** and **4e** against human cancer cell of MCF-7

Compd.	R	A549 [$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$]
4a	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	6.74
4b	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	18.21
4e	Ph	18.02
PC ^a	—	1.23

^a 阳性对照为茛菪碱甲.

由表 2 可知, 化合物 **4b** 和 **4e** 对 A549 细胞的抑制活性分别为 18.21 和 18.02 $\mu\text{mol/L}$. 而化合物 **4a** 则具有较强的抑制活性, $\text{IC}_{50}=6.74 \mu\text{mol/L}$. 表明含 F 取代的化合物比含有 Cl 取代的化合物具有更强的细胞毒活性. 其具体构效关系有待进一步研究.

2 结论

以 α -萘烯为原料合成了 8 个新型含 4-芳基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺类化合物 **4a~4h**. 采用 ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, GC-MS 和元素分析等手段表征所得化合物的结构, 并测试了对肿瘤细胞的毒理活性. 结果表明, 化合物 **4** 对人乳腺癌细胞 MCF-7 有较好的抑制活性, 其中化合物 **4a**, **4b** 和 **4e** 的抑制浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$; 化合物 **4h** 和 **4c** 的抑制浓度分别为 40 和 80 $\mu\text{mol/L}$. 化合物 **4a** 对 A549 细胞的抑制浓度为 $\text{IC}_{50}=6.74 \mu\text{mol/L}$. 该研究为设计新型具有抗癌活性的含氮杂环化合物以及构效关系的分析, 提供了一定的参考价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Nicolet 380 FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片或涂膜法); 德国 Bruker AV 300 MHz 核磁共振仪(TMS 为内标, CDCl₃ 或 DMSO 为溶剂); 美国 Agilent 7890A 气相色谱仪; 美国 Agilent 5975C 质谱仪; 北京泰克 X-6 显微熔点测定仪(温度计未经校正); 德国 Elementar VarioEL cube 元素分析仪.

α -萘烯, 购自江西省吉水县宏达天然香料有限公司; 异松蒎醇 **1** 和异松蒎酮 **2** 按参考文献[15]方法合成; 其余试剂均为分析纯或化学纯.

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 4-芳亚甲基异松蒎酮(**3**)的合成通法

在 50 mL 三口烧瓶中依次加入 10 mmol 异松蒎酮和 12 mmol 芳香醛, 在电磁搅拌下加入 15 mL 配好的 10% 乙醇钠的乙醇溶液, 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 条件下反应 6 h, GC 监测显示反应完成. 冷却后, 反应液用乙酸乙酯萃取, 经饱和食盐水洗涤至中性, 无水 NaSO₄ 干燥、浓缩后得到粗产物, 再经硅胶柱色谱纯化 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 10:1] 得中间体 **3a~3h**.

3.2.2 目标化合物 6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-(4'-芳基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4**)的合成通法

在 50 mL 三口烧瓶中加入 2.5 mmol 中间体 **3** 和 10 mmol 盐酸胍, 溶于 10 mL 无水乙醇, 电磁搅拌下加入 15 mmol 叔丁醇钾, 回流反应 12~18 h 后(GC 检测), 经乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤至中性, 无水 NaSO₄ 干燥、浓缩后得粗产物, 硅胶柱色谱纯化 [V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 6:1] 后, 乙酸重结晶得目标化合物 **4a~4h**.

6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-(4'-氟苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4a**): 产率 57.5%. 白色晶体, m.p. 190~191 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.70 (s, 3H), 1.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.00~2.04 (m, 1H), 2.39~2.46 (m, 1H), 2.85 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.95~3.01 (m, 1H), 4.91 (s, 2H, NH), 7.03 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J=7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 17.72, 21.03, 26.27, 29.08, 39.09, 41.10, 42.03, 46.32, 115.34, 115.30, 126.20, 130.74, 134.09, 161.25, 164.63, 172.18; IR (KBr) ν : 3293, 3170, 2975, 1626, 1549, 1447, 1154, 846 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 297 (M^+ , 24), 282 (52), 133 (100). Anal. calcd for C₁₈H₂₁N₃F: C 72.48, H 7.05, N 14.09; found C 72.59, H 7.13, N 14.05.

6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-(4'-氯苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4b**): 产率 57.3%. 白色晶体, m.p. 185~186 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.71 (s, 3H), 1.18 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J=9.1$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.03~2.05 (m, 1H), 2.44~2.47 (m, 1H), 2.80 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.93~2.95 (m, 1H), 6.35 (s, 2H, NH), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 17.44, 20.78, 25.91, 28.74, 38.42, 40.57, 41.47, 45.66, 123.59, 128.04, 130.49, 133.18, 136.68, 159.74, 161.78, 170.94; IR (KBr) ν : 3311, 3171, 2968, 1622, 1549, 1206, 836 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 313 (M^+ , 19), 298 (41), 133 (100). Anal. calcd for C₁₈H₂₀N₃Cl: C 69.01, H 6.39, N 13.42; found C 69.08, H 6.42, N 13.45.

6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-(2'-氯苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4c**): 产率 55.7%. 白色晶体, m.p. 173~174 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.72 (s, 3H), 1.26 (d, $J=9.3$ Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.70 (d, $J=9.85$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.43~2.46 (m, 1H), 6.42 (s, 2H, NH), 7.21 (d, $J=9.45$ Hz, 1H), 7.40~7.44 (dd, $J=3.9$ Hz, 7.3 Hz, 2H), 7.50 (d, $J=9.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 23.70, 26.10, 27.13, 30.97, 40.88, 43.66, 52.80, 73.20, 123.79, 127.11, 129.09, 129.83, 130.80, 131.41, 137.02, 160.19, 162.32, 169.40; IR (KBr) ν : 3481, 3352, 2946, 1616, 1546, 1183, 756 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 313 (M^+ , 10), 298 (30), 133 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Cl}$: C 69.01, H 6.39, N 13.42; found C 69.12, H 6.81, N 13.50.

6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-(4'-硝基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4d**): 产率 54.6%. 黄色晶体, m.p. 240~241 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.72 (s, 3H), 1.19 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J=9.4$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.74 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.08 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.72~2.75 (m, 1H), 6.53 (s, 2H, NH), 7.62 (d, $J=8.75$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J=8.75$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 23.76, 26.29, 26.98, 30.96, 41.64, 43.82, 52.84, 73.33, 123.01, 123.43, 130.15, 144.41, 147.36, 159.66, 162.39, 170.82; IR (KBr) ν : 3316, 3189, 2977, 1636, 1551, 1209, 817 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 324 (M^+ , 18), 309 (46), 133 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: C 66.67, H 6.17, N 17.28; found C 66.60, H 6.25, N 17.36.

6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-苯基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4e**): 产率 51.8%. 白色晶体, m.p. 170~171 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.72 (s, 3H), 1.16 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J=9.3$ Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.98~2.05 (m, 1H), 2.38~2.50 (m, 1H), 2.84 (t, $J=5.95$ Hz, 1H), 2.93~2.95 (m, 1H), 6.35 (s, 2H, NH), 7.36 (d, $J=5.85$ Hz, 5H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 17.54, 20.67, 20.97, 25.95, 28.87, 40.57, 41.60, 45.80, 123.77, 132.69, 137.96, 138.07, 161.21, 161.89, 170.78, 172.05; IR (KBr) ν : 3323, 3205, 2968, 1623, 1565, 1490, 1207, 765 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 279 (M^+ , 29), 264 (56), 133 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3$: C 77.42, H 7.53, N 15.05; found C 77.51, H 7.60, N 15.09.

6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-(4'-甲基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4f**): 产率 48.9%. 白色晶体, m.p. 189~190 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.76 (s, 3H), 1.26 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J=9.3$ Hz, 3H), 1.36 (s,

3H), 2.07~2.08 (m, 1H), 2.39 (s, 3H, ArCH_3), 2.47~2.48 (m, 1H), 2.94 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.05~3.07 (m, 1H), 5.79 (s, 2H, NH), 7.25 (s, 4H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 17.83, 21.12, 26.20, 29.01, 38.75, 41.10, 41.99, 46.42, 125.89, 128.84, 134.21, 138.85, 161.02, 162.23, 171.94, 175.74; IR (KBr) ν : 3305, 3178, 2971, 1623, 1560, 1513, 1203, 811 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 293 (M^+ , 45), 278 (83), 133 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3$: C 77.82, H 7.85, N 14.33; found C 77.93, H 7.91, N 14.16.

6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-(4'-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4g**): 产率 46.4%. 白色晶体, m.p. 203~204 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.71 (s, 3H), 1.35 (d, $J=9.4$ Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.72 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.06 (t, $J=5.95$ Hz, 1H), 2.42~2.43 (m, 1H), 2.85 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 5.79 (s, 2H, NH), 7.00 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 23.71, 26.23, 27.03, 30.98, 40.00, 41.68, 43.61, 52.83, 55.10, 113.36, 122.45, 130.10, 130.32, 159.41, 161.40, 162.14, 169.78; IR (KBr) ν : 3302, 3176, 2991, 1608, 1553, 1251, 820 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 309 (M^+ , 52), 294 (70), 133 (100); Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: C 73.79, H 7.44, N 13.59; found C 73.72, H 7.48, N 13.71.

6,6,8-三甲基-5,7-亚甲基桥-4-呋喃基-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺(**4h**): 产率 45.2%. 黄色晶体, m.p. 184~185 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.63 (s, 3H), 1.17 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.99~2.01 (m, 1H), 2.47~2.50 (m, 1H), 2.89~2.91 (m, 1H), 3.50 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.31 (s, 2H, NH), 6.58 (m, 1H), 6.92 (d, $J=5.65$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=2.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 14.05, 17.61, 20.69, 21.01, 26.20, 28.46, 41.02, 45.53, 111.61, 112.26, 122.34, 144.19, 149.55, 152.75, 161.72, 171.80; IR (KBr) ν : 3319, 3192, 2927, 1625, 1540, 1203, 743 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 269 (M^+ , 26), 254 (46), 266 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: C 71.38, H 7.06, N 15.61; found C 71.27, H 7.12, N 15.58.

致谢 本课题还得到江苏省教育厅优势学科经费资助, 在此表示感谢.

References

- [1] Laddha, S. S.; Bhatnagar, S. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6796.
- [2] McLaughlin, N. P.; Evans, P. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 518.
- [3] Manjula, S. N.; Bharath, E. N.; Divya, B. *Int. J. Pharmacol. Biol. Sci.* **2011**, *2*, 780.
- [4] Selvam, T. P.; Kumar, P. V.; Kumar, A. S. *J. Pharm. Res.* **2010**, *3*,

- 1637.
- [5] Yang, S. H.; Khadka, D. B.; Cho, S. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 968.
- [6] Fry, D. W.; Kraker, A. J.; McMichael, A.; Ambroso, L. A.; Nelson, J. M.; Bridges, A. J. *Science* **1994**, *265*, 1903.
- [7] Moasser, M. M.; Basso, A.; Averbuch, S. D.; Rosen, N. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 7184.
- [8] Ashkenazi A. J. *WO 2006089015*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *84*, 137558].
- [9] Sabitha, K.; Kishore, K. M.; Kaiser, J. J. *Mol. Graphics Modell.* **2008**, *27*, 238.
- [10] Song, Y.; Gang, L.; Song, B. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1429.
- [11] Magda, N. N.; Magdy, M. G.; Eman, R. E. *Arch. Pharm.* **2003**, *336*, 560.
- [12] Liu, H. B.; Xu, H. J.; Lv, P.; Pan, N. N.; Li, S. Q. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 674 (in Chinese).
(刘海彬, 徐慧娟, 吕萍, 潘宁宁, 李双奇, 化学学报, **2012**, *70*, 674.)
- [13] Wei, B. S.; Xu, X.; Yang, Y. Q.; Cao, X. Q.; Wang, S. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2287 (in Chinese).
(魏柏松, 徐徐, 杨益琴, 曹晓琴, 王石发, 有机化学, **2012**, *32*, 2287.)
- [14] Yang, Y. Q.; Li, Y. P.; Wang, S. F.; Gu, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1082 (in Chinese).
(杨益琴, 李艳苹, 王石发, 谷文, 有机化学, **2009**, *29*, 1082.)
- [15] Wang, S. F.; Li, Y. P.; Zhang, M. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1612 (in Chinese).
(王石发, 李艳苹, 张明光, 有机化学, **2007**, *27*, 1612.)

(Zhao, X.)