氮杂 Brazilin-咪唑盐杂合物的设计、合成及细胞毒活性研究

汪学全^{a,b} 李 艳^c 羊晓东^{*,b} 张洪彬^{*,b}^(a) 红河学院理学院 云南省天然药物与化学生物学重点实验室 蒙自 661199)^(b) 云南大学教育部自然资源药物化学重点实验室 昆明 650091)^(c) 中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室 昆明 650204)

摘要 从 3,4-二甲氧基苯丙酸出发合成了一系列新型的氮杂 Brazilin-咪唑盐杂合物, 其结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR, HR-ESI-MS 以及 X 射线单晶衍射确定. 对合成的新化合物进行了体外抗肿瘤活性筛选, 发现 3-(蔡-2-甲基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-c]喹啉-5-基)乙基)-2-甲基苯并咪唑溴盐(**26**)具有较好的细胞毒活性, 对 4 种肿瘤细胞株的活性均优于顺铂, 特别是对 HL-60、MCF-7 和 SW-480 表现出较好的和选择性的细胞毒活性.

关键词 氮杂 Brazilin; 咪唑; 杂合物; 细胞毒活性

Design, Synthesis and Cytotoxic Activity of Novel Hybrid Compounds between Aza-brazilin and Imidazolium

Wang, Xuequan^{a,b} Li, Yan^c Yang, Xiaodong^{*,b} Zhang, Hongbin^{*,b}^(a) Key Laboratory of Natural Pharmaceutical & Chemical Biology of Yunnan Province, School of Science, Honghe University, Mengzi 661199)^(b) Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource Ministry of Education, Yunnan University, Kunming 650091)^(c) State Key Laboratory for Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Science, Kunming 650204)

Abstract A series of novel hybrid compounds between aza-brazilin and imidazole have been prepared from 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoic acid. Their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, HR-ESI-MS and X-ray crystallographic analysis. These compounds have been evaluated *in vitro* against a panel of human tumor cell lines. 2-Methyl-3-(naphthalen-2-ylmethyl)-1-(2-oxo-2-(4,9,10-trimethoxy-6,6a,7,11b-tetrahydro-5H-indeno[2,1-c]quinolin-5-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide (**26**) was found to be the most potent derivative against four strains human tumor lines and more active than cisplatin, and exhibited the most potent cytotoxic activities selectively against HL-60, MCF-7 and SW-480.

Keywords aza-brazilin; imidazole; hybrid compound; cytotoxic activity

天然产物及其相关研究是药物创新的源泉. 基于活性天然产物分子结构, 设计并合成类天然产物库, 从中筛选并发现高效率、高选择性、低毒副作用的先导化合物进行药物临床前研究, 是新药研发的最重要途径之一^[1].

天然产物 Brazilin 主要分离自中药苏木^[2], 是苏木的主要活性成分, 具有抗肿瘤^[3]、降血糖^[4]、抗炎^[5]、抗

菌^[6]等多种生物活性, 其衍生物的合成和活性研究也因此吸引了许多课题组的关注. 2011 年, 我们报道了氮杂 Brazilin 及其一些衍生物的合成, 发现这些化合物表现出较好的抗肿瘤活性(图 1). 其中, 化合物 **2** 和 **3** 对人类肿瘤细胞系都表现出了显著的抑制活性, 其活性优于临床用药顺铂(DDP), IC₅₀ 低至 0.4 μmol/L^[7].

咪唑作为一类重要的五元杂环化合物广泛存在于

* E-mail: xdyang@ynu.edu.cn; zhanghb@ynu.edu.cn

Received December 31, 2014; revised January 26, 2015; published online February 5, 2015.

Project supported by the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT13095), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21462049, 21332007, U1402227), and the Natural Science Foundation of Yunnan Province (Nos. 2013FA028, 2012FB113, 2010GA014).

长江学者和创新团队发展计划(No. IRT13095)、国家自然科学基金(Nos. 21462049, 21332007, U1402227)、云南省自然科学基金(Nos. 2013FA028, 2012FB113, 2010GA014)资助项目.

图1 Brazilin 及氮杂 Brazilin 衍生物

Figure 1 Brazilin and aza-brazilin derivatives

天然产物分子中, 是许多活性天然产物的重要结构单元^[8]. 特别是, 在咪唑环系基础上合成的咪唑盐类化合物, 由于具有广泛的生物和药理活性, 尤其是抗肿瘤活性^[9]而受到国内外有机合成及药物化学研究工作者的重视.

近年来, 将不同天然产物的活性结构单元与活性分子或药物分子之间进行有机的结合来形成新化合物的设计方法——分子杂合(Molecular hybridization), 作为一种药物发现的新策略, 受到了合成化学及药物化学家极大的重视, 被认为是寻找药物先导化合物和生物活性分子的一个极具潜力的新方向, 目前已取得了鼓舞人心的成果^[10]. 受分子杂合设计理念, 以及国内外一系列研究结果的启发, 我们设计并合成了一系列氮杂 Brazilin-咪唑盐化合物, 以研究其生物活性, 从而发现具有良好抗肿瘤活性的新分子, 为进一步的药物化学研究提供物质基础. 具体合成路线见 Scheme 1.

1 结果与讨论

利用我们研究组之前报道的关于氮杂 Brazilin 类似物的合成方法^[7], 我们可以高效地完成脱羟基氮杂 Brazilin 类似物 9 的消旋合成, 从而进一步合成得到氮杂 Brazilin-咪唑盐化合物的消旋体. 从商品化的原料 3,4-二甲氧基苯丙酸出发, 在草酰氯的作用首先制备酰

图式1 氮杂 Brazilin-咪唑盐化合物的合成

Scheme 1 Synthesis of aza-brazilin-imidazolium salts

氯化物, 然后在三氯化铝的作用下发生分子内的傅克酰基化, 从而高收率地制备得到茚酮化合物 **5**; 化合物 **5** 在 NaH 的作用下与碳酸二甲酯反应得到 α 位酰基化的产物 **6**; 化合物 **6** 与邻甲氧基苯胺在甲苯中回流, 发生氨基反应, 以 74% 的收率制备得到酰胺化合物 **7**; 化合物 **7** 经硼氢化钠和四氢锂铝还原得到化合物 **8**, 化合物 **8** 在对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)的作用下发生分子内的傅克烷基化得到化合物 **9**, 从而以 54% 的总收率消旋合成了脱羟基的氮杂 Brazilin 类似物 **9**. 脱羟基的氮杂 Brazilin 衍生物消旋体 **9** 在碳酸钾的作用下与溴乙酰溴缩合得到酰胺化合物 **10**, 化合物 **10** 在碳酸钾的作用下与咪唑及其衍生物偶联制备得到 3 个新型的氮杂 Brazilin-咪唑化合物 **11~13**(图 2).

氮杂 Brazilin-咪唑化合物与溴化物进一步在丙酮和甲苯的混合溶剂中回流反应, 制备得到 15 个新型的氮杂 Brazilin-咪唑盐化合物 **14~28**, 该类化合物均为消旋体, 其结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, HR-ESI-MS 进行确定

(图 3). 其中化合物 **22** 可进行单晶培养, 其结构经 X 射线单晶衍射确定^[11](图 4).

运用 MTT 法, 对化合物 **11~28** 进行体外抗肿瘤细胞毒活性的研究. 选用白血病(HL-60)、肝癌(SMMC-7721)、肺癌(A-549)、乳腺癌(MCF-7)和结肠癌(SW480) 5 种人肿瘤细胞株, 顺铂(DDP)作阳性对照. 实验结果表明, 化合物 **18** 和 **25** 具有一定的细胞毒活性, 化合物 **21**、**24**、**28** 具有较好的抑制活性, 特别是对 MCF-7 和 SW480 的抑制活性明显优于顺铂. 而化合物 **26** 活性最好, IC_{50} 值为 $1.29\sim 6.76\ \mu\text{mol/L}$, 除 A-549 外, 其对 4 种肿瘤细胞株的活性均优于顺铂, 见表 1.

2 结论

本研究从 3,4-二甲氧基苯丙酸出发, 通过简洁的步骤合成了 15 个新型的氮杂 Brazilin-咪唑盐化合物, 其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HR-ESI-MS 以及 X 射线单晶衍射确定. 对合成的新化合物进行了体外抗肿瘤活性的

图 2 氮杂 Brazilin-咪唑化合物 **11~13** 的结构

Figure 2 Structures of aza-brazilin-imidazole compounds **11~13**

表 1 化合物 **11~28** 的体外细胞毒活性数据^a (IC_{50} , $\mu\text{mol/L}$)

Table 1 *In vitro* cytotoxic activities of compounds **11~28**

化合物	白血病 HL-60	肝癌 SMMC-7721	肺癌 A-549	乳腺癌 MCF-7	结肠癌 SW480
11	>20	>20	>20	>20	>20
12	>20	>20	>20	>20	>20
13	>20	>20	>20	>20	>20
14	>20	>20	>20	>20	>20
15	>20	>20	>20	>20	>20
16	>20	>20	>20	>20	>20
17	>20	>20	>20	>20	>20
18	7.41	19.97	>20	11.24	19.46
19	4.20	>20	>20	13.83	14.76
20	5.10	>20	>20	17.94	>20
21	1.44	7.96	10.19	4.59	5.23
22	6.76	>20	>20	>20	>20
23	5.85	>20	>20	18.31	>20
24	1.42	6.83	8.56	6.57	7.34
25	5.41	17.37	18.63	19.52	15.30
26	1.29	4.65	6.76	4.99	4.00
27	14.41	>20	>20	>20	>20
28	1.55	6.89	8.05	6.52	8.30
DDP	1.91	5.81	6.43	13.26	11.99

^a 实验数据为 3 次平行实验平均值.

图3 氮杂 Brazilin-咪唑盐化合物 14~28 的结构

Figure 3 Structures of aza-brazilin-imidazolium salts 14~28

筛选, 结果表明, 化合物 21、24、28 具有较好的抑制活性, 特别是对 MCF-7 和 SW480 的抑制活性明显优于顺铂。而化合物 26 活性最好, IC_{50} 值为 $1.29 \sim 6.76 \mu\text{mol/L}$, 除 A-549 外, 其对 4 种肿瘤细胞株的活性均优于顺铂 (DDP), 可以作进一步的结构修饰和更深入的活性研究。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振图谱用 Bruker Avance 300 和 Bruker Avance 400 核磁共振仪测定, TMS 为内标; 高分辨质谱用 QSTAR Pulsar 质谱仪测定; 柱层析用硅胶(200~300 目和 100~200 目)和薄层色谱硅胶板(GF254)均由青岛海洋化工厂生产; 显色剂为 8% 的硫酸乙醇溶液或 5% 的磷钼酸乙醇溶液, 喷洒后加热显色。商品化原料或试剂为 Acros、Aldrich、百灵威、韶远产品; 无水四氢呋喃

图4 化合物 22 的 X 单晶结构

Figure 4 X-ray crystal structure of compound 22

经金属钠回流(二苯甲酮做显色剂)至深蓝色后重蒸获得,无水二氯甲烷经氢化钙重蒸获得。

3.2 5,6-二甲氧基-1-茛酮(5)的合成

3,4-二甲氧基苯丙酸(4) (21 g, 0.1 mol)溶于 300 mL 无水二氯甲烷,加入 0.5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 0 °C 条件下缓慢滴加草酰氯(24 mL, 0.25 mol), 1 h 内滴加完成,恢复到室温反应过夜,减压浓缩得 3,4-二甲氧基苯丙酰氯。将 3,4-二甲氧基苯丙酰氯溶于 300 mL 无水二氯甲烷,冰盐浴条件下缓慢加入三氯化铝(16 g, 0.12 mol),分 3 次加入。室温反应 2 h, 0 °C 条件下小心加入碎冰 20~30 g, 然后加入 100 mL 水,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取(100 mL×3),合并有机相,用 200 mL 饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得淡黄色固体 5 18.6 g, 产率 97%。m.p. 98~99 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (t, *J*=5.4 Hz, 2H), 2.68~2.65 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 205.77, 155.39, 150.43, 149.37, 129.91, 107.47, 104.16, 56.23, 56.09, 36.53, 25.58; IR (KBr) *v*: 3055, 2928, 2849, 1699, 1592, 1497, 1450, 1313, 1258, 1116, 1037, 896, 851, 813, 708 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₁H₁₂O₃ 192.0786, found 192.0793。

3.3 5,6-二甲氧基-1-氧代-2,3-二氢茛-2-甲酸甲酯(6)的合成

底物 5 (9.6 g, 0.05 mol)中加入 50 mL 碳酸二甲酯, 0 °C 条件下分两次加入 NaH (6 g, 0.15 mol), 氮气保护下回流至反应液结块,再继续反应 30 min。冷却至室温, 0 °C 条件下加入 200 mL 二氯甲烷,再用 3 mol/L 盐酸小心中和至中性,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取(80 mL×3),合并有机相,用 100 mL 饱和食盐水,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,乙酸乙酯重结晶得淡黄色粉末产物 6 11.5 g, 产率 92%。m.p. 132~134 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.16 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (dd, *J*=7.9, 3.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J*=17.0, 3.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J*=17.0, 7.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.94, 169.90, 156.11, 149.78, 149.27, 127.92, 107.26, 104.83, 56.34, 56.15, 53.41, 52.76, 30.02; IR (KBr) *v*: 3068, 2929, 2848, 1704, 1591, 1506, 1452, 1314, 1264, 1207, 1115, 1025, 956, 876, 723 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₃H₁₄O₅ 250.0841, found 250.0852。

3.4 5,6-二甲氧基-*N*-(2-甲氧基苯基)-1-氧代-2,3-二氢茛-2-甲酰胺(7)的合成

底物 6 (250 mg, 1 mmol)和邻甲氧基苯胺(246 mg, 2 mmol)溶于二甲苯中,氮气保护下回流 3.5 h,反应结束

后,减压除去溶剂,粗产物经 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=2:1 柱层析得浅红色固体 7 252 mg, 产率 74%。m.p. 178~179 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.74 (s, 1H), 8.35 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07~7.02 (m, 1H), 6.96~6.90 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80~3.75 (m, 2H), 3.33 (dd, *J*=18.4, 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 201.53, 164.83, 156.63, 150.11, 149.88, 148.65, 128.12, 127.96, 123.92, 121.07, 119.99, 110.32, 107.59, 104.77, 56.54, 56.28, 56.13, 54.28, 28.48; IR (KBr) *v*: 3379, 3289, 2921, 2848, 1687, 1596, 1532, 1491, 1461, 1317, 1263, 1209, 1113, 1031, 921, 866, 751 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₉H₁₉NO₅Na [M+Na]⁺ 364.1155, found 364.1152。

3.5 4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茛并[2,1-*c*]喹啉(9)的合成

底物 7 (67 mg, 0.2 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷和 0.3 mL 甲醇中, 0 °C 条件加入 NaBH₄ (23 mg, 0.6 mmol), 室温反应 2 h 后,加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应,乙酸乙酯萃取(15 mL×3),有机相合并后用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得黄色油状粗产物。粗产物溶于 2 mL 四氢呋喃, 0 °C 条件加入 LiAlH₄ (23 mg, 0.6 mmol), 室温反应 1 h 后,氮气保护下加热回流反应 5 h, TLC 检测反应完全后,加饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应,乙酸乙酯萃取(15 mL×3),合并有机相,用饱和食盐水洗,无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,减压除去溶剂,得到粗产物 8。粗产物 8 溶于甲苯 2 mL,加入对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS) (60 mg, 0.24 mmol), 90 °C 条件下反应 5 h,薄层层析(TLC)检测反应完全后,减压除去溶剂,快速柱层析[(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=3:1]得化合物 9 51 mg, 产率 82%。黄色固体, m.p. 115~116 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.02 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.76 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.28 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.24 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J*=15.6, 6.0 Hz, 1H), 2.86~2.82 (m, 2H), 2.65 (d, *J*=15.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 148.25, 148.05, 146.85, 138.72, 134.93, 133.00, 122.69, 122.55, 116.55, 108.73, 108.18, 107.61, 56.17, 55.50, 45.51, 43.01, 37.54, 36.14; IR (KBr) *v*: 3435, 2932, 2831, 1593, 1503, 1454, 1302, 1231, 1179, 1086, 1024, 951, 865, 736 cm⁻¹。HRMS calcd for C₁₉H₂₂NO₃ [M+H]⁺ 312.1594, found 312.1599。

3.6 化合物 11~13 的合成

称取底物 9 (400 mg, 1.29 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, 0 °C 条件下加入 0.5 mol/L 碳酸钾水溶液 3.87 mL, 然后加入溴乙酰溴(0.17 mL, 1.93 mmol)反应 1 h 后,加

水淬灭反应, 二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 无水 NaSO₄ 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到黄色油状化合物 **10**, 无需进一步纯化。

将上述所得粗产物溶于丙酮 15 mL, 加入取代咪唑(1.542 mmol)、碳酸钾(2.57 mmol), 45 °C 反应 4 d, TLC 检测反应完全后, 过滤。咪唑为苯并咪唑和 2-甲基苯并咪唑时产物会析出, 不溶于丙酮, 过滤后滤饼用乙酸乙酯洗涤三次, 除去滤液, 再用二氯甲烷洗涤滤饼得到产物的二氯甲烷溶液, 重结晶得到氮杂 Brazilin-苯并咪唑 **12** 和氮杂 Brazilin-2-甲基苯并咪唑 **13**。当为咪唑时过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤 3 次, 合并滤液, 浓缩除去溶剂, $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=1:2$ 柱层析得氮杂 Brazilin-咪唑化合物 **11**。

2-咪唑-1-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)-乙酮(**11**): 白色粉末, 产率 50%。m.p. 222~224 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.83 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J=16.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.23~3.17 (m, 1H), 3.05 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=13.0, 6.0$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.24, 152.60, 149.15, 148.58, 139.52, 138.15, 135.68, 135.17, 128.82, 128.73, 128.21, 121.50, 120.01, 110.68, 107.65, 107.36, 56.45, 56.11, 56.01, 51.42, 48.69, 47.32, 41.90, 40.26; IR (KBr) ν : 2995, 2931, 2848, 1671, 1597, 1502, 1458, 1399, 1261, 1201, 1081, 992, 855, 750, 657 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₄H₂₆N₃O₄ [M+1]⁺ 420.1917, found 420.1916。

2-苯并咪唑-1-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)-乙酮(**12**): 白色粉末, 产率 70%。m.p. 245~246 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.67 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.14~7.08 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.82 (d, $J=16.3$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J=16.1, 9.3$ Hz, 1H), 3.20~3.18 (m, 1H), 2.99 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=13.0, 5.6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.93, 152.46, 149.01, 148.49, 143.83, 143.21, 139.56, 135.53, 134.97, 134.23, 128.45, 128.24, 122.80, 121.73, 121.60, 120.00, 110.68, 109.11, 107.49, 107.16, 56.32, 56.01, 55.91, 51.28, 48.55, 45.16, 41.61, 39.93; IR (KBr) ν : 3427, 2939, 2839,

1677, 1595, 1495, 1456, 1396, 1257, 1212, 1083, 844, 746 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₈H₂₈N₃O₄ [M+1]⁺ 470.2074, found 470.2080。

2-(2-甲基苯并咪唑)-1-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)-乙酮(**13**): 白色粉末, 产率 65%。m.p. 268~269 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.49 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J=16.4, 9.4$ Hz, 1H), 3.24~3.18 (m, 1H), 3.05 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=13.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.67, 152.58, 152.45, 149.27, 148.70, 142.50, 139.62, 135.68, 135.50, 134.88, 128.45, 128.34, 121.99, 121.60, 118.88, 110.94, 108.60, 107.40, 107.30, 56.41, 56.13, 55.87, 51.36, 48.81, 44.52, 41.43, 40.08, 13.46; IR (KBr) ν : 3431, 2938, 2840, 1673, 1594, 1462, 1395, 1257, 1082, 976, 852, 746 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) calcd for C₂₉H₃₀N₃O₄ [M+1]⁺ 484.2230, found 484.2232。

3.7 化合物 14~28 的合成

称取氮杂 Brazilin-咪唑化合物(0.092 mmol)和卤代物(0.184 mmol)于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入丙酮 3 mL 和甲苯 2 mL, 搅拌回流 24~48 h, 有固体析出, TLC 检测反应完全后, 过滤, 固体用乙醚洗涤 3 次, 得到咪唑盐化合物, 收率 59%~96%。

3-(4-甲基苄基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-咪唑溴盐(**14**): 白色粉末, 产率 61%。m.p. 147~148 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.19 (s, 1H), 7.36 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.34 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 5.26 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.35 (dd, $J=16.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.19~3.13 (m, 1H), 3.02 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=13.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.46, 152.88, 148.46, 139.66, 138.87, 138.52, 136.68, 135.06, 130.15, 129.50, 129.09, 128.99, 127.35, 122.90, 120.99, 120.04, 111.30, 107.51, 107.30, 56.89, 56.44, 56.22, 53.31, 51.66, 49.90, 48.71, 42.12, 40.93, 21.25; IR (KBr) ν : 3404, 2940, 2843, 1667, 1571,

1495, 1459, 1404, 1267, 1209, 1164, 1083, 811, 756, 626 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 524.2544, found 524.2548.

3-(2-溴苄基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-c]喹啉-5-基)乙基)-咪唑溴盐 (**15**): 白色粉末, 产率 79%. m.p. 138~139 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.29 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.24 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.73 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (dd, $J=16.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.18~3.13 (m, 1H), 3.01 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=13.2, 7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.34, 152.86, 148.47, 138.91, 136.67, 135.10, 133.38, 132.49, 132.40, 131.49, 129.01, 127.34, 124.25, 122.86, 121.03, 120.32, 111.31, 107.52, 107.32, 56.89, 56.47, 56.26, 52.88, 51.69, 49.94, 48.71, 42.13, 40.93; IR (KBr) ν : 3416, 2941, 2827, 1669, 1584, 1456, 1401, 1273, 1209, 1163, 1084, 1037, 753, 624 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 588.1492, found 588.1496.

3-苯甲酰甲基-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-c]喹啉-5-基)乙基)-咪唑溴盐 (**16**): 白色粉末, 产率 92%. m.p. 240~241 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.50 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.48~7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.22 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (dd, $J=16.2, 8.8$ Hz, 1H), 3.19~3.13 (m, 1H), 2.99 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=13.2, 6.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.30, 164.19, 152.67, 148.74, 148.49, 139.07, 138.76, 136.35, 135.20, 134.71, 133.60, 129.19, 128.96, 128.69, 127.51, 123.26, 122.16, 121.22, 111.21, 107.67, 107.52, 56.69, 56.55, 56.38, 55.66, 51.66, 49.84, 48.64, 41.94, 40.67; IR (KBr) ν : 3413, 3089, 3023, 2930, 2846, 1712, 1662, 1578, 1460, 1395, 1308, 1255, 1181, 1078, 991, 858, 813, 762, 626 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 538.2336, found 538.2332.

3-(4-甲氧基苯甲酰甲基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-c]喹啉-5-基)乙基)-咪唑

溴盐 (**17**): 白色粉末, 产率 87%. m.p. 160~162 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.96~6.89 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.31 (d, $J=15.2$ Hz, 2H), 6.13 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75~3.82 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (dd, $J=16.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.16~3.14 (m, 1H), 2.98 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=12.4, 6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 188.58, 164.78, 164.30, 152.67, 148.71, 148.44, 139.07, 138.68, 136.27, 135.18, 131.15, 128.92, 127.51, 126.51, 123.26, 122.06, 121.20, 114.43, 111.15, 107.65, 107.49, 56.62, 56.51, 56.33, 55.70, 55.23, 51.66, 49.82, 48.61, 41.89, 40.64; IR (KBr) ν : 3412, 2938, 2842, 1673, 1598, 1498, 1454, 1409, 1248, 1172, 1083, 1027, 837, 757, 594 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 568.2442, found 568.2447.

3-苯甲酰甲基-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-c]喹啉-5-基)乙基)-咪唑溴盐 (**18**): 白色粉末, 产率 96%. m.p. 173~174 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.38 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.79~7.74 (m, 2H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54~7.42 (m, 3H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.29 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 5.14 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.25 (dd, $J=16.4, 9.2$ Hz, 1H), 3.11~3.09 (m, 1H), 2.91 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=12.8, 6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.34, 164.31, 152.62, 148.71, 148.42, 138.99, 138.71, 136.22, 136.12, 135.12, 132.45, 131.39, 130.78, 130.22, 129.27, 128.90, 127.69, 127.45, 127.07, 123.34, 123.30, 122.08, 121.14, 111.09, 107.62, 107.52, 56.60, 56.50, 56.34, 55.72, 51.58, 49.84, 48.54, 41.77, 40.51; IR (KBr) ν : 3409, 2936, 2835, 1672, 1573, 1488, 1404, 1265, 1174, 1082, 819, 755, 630 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 588.2492, found 588.2497.

3-(4-甲基苄基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-c]喹啉-5-基)乙基)-苯并咪唑溴盐 (**19**): 黄色粉末, 产率 82%. m.p. 164~165 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.72 (s, 1H), 7.40~7.23 (m, 6H), 7.11 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J=$

8.2 Hz, 1H), 5.79 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.29 (dd, $J=16.4$, 9.3 Hz, 1H), 3.19~3.13 (m, 1H), 2.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.04, 152.62, 148.76, 148.63, 143.94, 138.98, 138.57, 135.85, 134.41, 131.61, 130.44, 129.85, 129.35, 128.87, 128.26, 126.87, 126.81, 126.51, 121.27, 113.31, 112.41, 111.03, 107.49, 107.08, 56.95, 56.26, 55.84, 51.32, 51.23, 48.52, 47.76, 40.71, 40.02, 21.07; IR (KBr) ν : 3400, 2935, 2844, 1667, 1600, 1566, 1490, 1442, 1404, 1267, 1213, 1192, 1079, 1021, 753 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{Br}]^+$ 574.2700, found 574.2704.

3-(4-溴苄基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-苯并咪唑溴盐(**20**): 黄色粉末, 产率 80%. m.p. 157~159 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.73 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47~7.39 (m, 3H), 7.36~7.29 (m, 2H), 7.23~7.18 (m, 2H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (dd, $J=16.0$, 9.2 Hz, 1H), 3.26~3.20 (m, 1H), 2.99 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.12, 152.76, 148.85, 148.77, 144.71, 138.66, 135.98, 134.50, 133.34, 131.69, 131.62, 130.90, 130.50, 128.98, 128.69, 127.05, 126.98, 126.80, 123.52, 121.35, 113.27, 112.64, 111.17, 107.59, 107.17, 57.08, 56.36, 55.94, 51.45, 51.09, 48.66, 47.99, 40.85, 40.18; IR (KBr) ν : 3410, 2935, 2844, 1667, 1567, 1486, 1438, 1404, 1266, 1201, 1080, 1029, 755 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{Br}]^+$ 638.1648, found 638.1653.

3-(蔡-2-甲基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-苯并咪唑溴盐(**21**): 白色粉末, 产率 72%. m.p. 180~181 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43~7.36 (m, 4H), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.89~5.78 (m, 3H), 4.74 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=$

8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (dd, $J=16.0$, 8.8 Hz, 1H), 3.19~3.163 (m, 1H), 2.93 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.10, 152.67, 148.84, 148.69, 144.14, 138.65, 135.88, 134.48, 133.22, 133.05, 131.65, 130.53, 129.88, 129.35, 128.92, 128.11, 127.80, 127.67, 126.91, 126.78, 126.63, 125.22, 121.33, 113.41, 112.45, 111.11, 107.56, 107.20, 57.00, 56.34, 55.87, 51.66, 51.38, 48.56, 47.85, 40.77, 40.04; IR (KBr) ν : 3407, 3011, 2937, 2844, 1666, 1566, 1490, 1446, 1404, 1265, 1198, 1081, 753, 592 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{Br}]^+$ 610.2700, found 610.2699.

3-苯甲酰甲基-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-苯并咪唑溴盐(**22**): 黄色粉末, 产率 92%. m.p. 235~237 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ : 9.62 (s, 1H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.59~7.47 (m, 4H), 7.44 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.51 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.32 (dd, $J=16.4$, 9.6 Hz, 1H), 3.26~3.22 (m, 1H), 2.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ : 189.62, 163.88, 152.30, 148.55, 148.31, 143.90, 138.77, 135.69, 134.69, 134.57, 133.21, 131.31, 130.84, 128.96, 128.34, 126.93, 126.83, 121.51, 112.99, 112.03, 110.88, 107.44, 107.05, 56.18, 56.05, 55.64, 53.14, 51.30, 48.38, 47.29, 40.60, 39.71; IR (KBr) ν : 3410, 2938, 2835, 1663, 1571, 1492, 1449, 1405, 1295, 1262, 1221, 1078, 989, 850, 755, 690, 589 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} - \text{Br}]^+$ 588.2492, found 588.2497.

3-(4-甲氧基苯甲酰甲基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-苯并咪唑溴盐(**23**): 黄色粉末, 产率 83%. m.p. 171~172 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.13 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.73~7.68 (m, 2H), 7.63~7.59 (m, 1H), 7.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 6.64 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 5.82 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.62~3.48 (m,

2H), 3.22 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J=5.9$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 187.98, 164.74, 163.90, 152.45, 148.74, 148.49, 144.17, 138.83, 135.74, 134.62, 131.52, 131.01, 128.89, 127.02, 126.84, 126.74, 126.35, 121.47, 114.31, 113.22, 112.14, 110.98, 107.53, 107.15, 56.48, 56.21, 55.80, 55.56, 53.10, 51.32, 48.44, 47.46, 40.78, 39.83; IR (KBr) ν : 3398, 2927, 2852, 1673, 1599, 1495, 1446, 1401, 1257, 1179, 1086, 1021, 804, 754, 582 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 618.2598, found 618.2597.

3- 萘甲酰甲基-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-苯并咪唑溴盐(24): 黄色粉末, 产率 80%. m.p. 179~180 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.74 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J=9.7$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.41~7.36 (m, 2H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (dd, $J=16.1$, 9.3 Hz, 1H), 3.16~3.13 (m, 1H), 2.88 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J=6.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 189.80, 163.80, 152.49, 148.82, 148.57, 144.49, 138.87, 136.07, 135.81, 134.63, 132.40, 131.59, 131.53, 131.05, 130.73, 130.20, 129.25, 128.85, 127.63, 127.10, 127.02, 126.86, 126.79, 123.35, 121.43, 113.52, 112.21, 111.05, 107.51, 107.16, 56.82, 56.35, 55.93, 53.80, 51.34, 48.51, 47.62, 40.89, 39.90; IR (KBr) ν : 3405, 3011, 2934, 2835, 1678, 1568, 1491, 1402, 1265, 1185, 1081, 861, 818, 751 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 638.2649, found 638.2644.

3-(4-甲基苄基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-2-甲基苯并咪唑溴盐(25): 黄色粉末, 产率 93%. m.p. 172~174 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.38 (m, 2H), 7.34~7.32 (m, 2H), 7.16 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12~7.07 (m, 5H), 7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 5.68 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.33 (dd, $J=16.3$, 9.2 Hz, 1H), 3.21~3.15 (m, 1H), 2.95~2.82 (m, 5H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.30, 153.24, 152.44, 148.96, 148.79, 139.07, 138.70, 135.73, 134.31, 131.39, 131.02, 130.09, 129.60, 129.15, 126.81, 126.46, 126.30, 121.58, 112.51, 111.70, 111.43, 107.31, 107.00, 56.89, 56.31, 55.86, 51.89, 49.45, 48.70, 46.93, 41.16, 40.44, 21.10, 12.71; IR (KBr) ν : 3411, 2937, 2831, 1668, 1597, 1474, 1405, 1266, 1213, 1077, 858, 755, 602 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 588.2856, found 588.2854.

3-(萘-2-甲基)-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-2-甲基苯并咪唑溴盐(26): 白色粉末, 产率 59%. m.p. 173~174 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84~7.75 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.46~7.40 (m, 4H), 7.35~7.30 (m, 3H), 7.17 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.92 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.04 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.34 (dd, $J=16.4$, 9.2 Hz, 1H), 3.23~3.17 (m, 1H), 2.98~2.91 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.36, 153.57, 152.50, 149.03, 148.86, 139.12, 135.75, 134.34, 133.29, 133.16, 131.54, 131.12, 130.00, 129.59, 129.18, 128.22, 127.72, 126.92, 126.86, 126.81, 126.57, 126.41, 126.13, 124.09, 121.62, 112.57, 111.84, 111.48, 107.34, 107.04, 56.94, 56.36, 55.85, 51.94, 49.87, 48.75, 47.08, 41.20, 40.48, 12.90; IR (KBr) ν : 3393, 2936, 1667, 1601, 1476, 1403, 1263, 1213, 1078, 874, 820, 754, 596 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 624.2856, found 624.2859.

3- 苯甲酰甲基-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-*c*]喹啉-5-基)乙基)-2-甲基苯并咪唑溴盐(27): 黄色粉末, 产率 89%. m.p. 188~189 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.53~7.47 (m, 3H), 7.41 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38~7.31 (m, 2H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=18.9$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=18.9$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (dd, $J=16.4$, 9.3 Hz, 1H), 3.22~3.16 (m, 1H), 2.97 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J=13.1$, 6.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 189.92, 163.34, 154.06, 152.26, 149.02, 148.63, 139.46, 135.54, 134.83, 134.71, 133.41, 131.31, 131.14, 129.16, 129.04, 127.10, 126.55,

126.48, 121.96, 112.46, 111.35, 107.46, 107.02, 56.66, 56.34, 55.91, 53.68, 51.82, 48.64, 46.36, 41.14, 40.19, 12.16; IR (KBr) ν : 3367, 2939, 2840, 1677, 1597, 1484, 1403, 1266, 1229, 1080, 989, 844, 755, 583 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 602.2649, found 602.2647.

3-萘甲酰甲基-1-(2-氧代-2-(4,9,10-三甲氧基-6,6a,7,11b-四氢茚并[2,1-c]喹啉-5-基)乙基)-2-甲基苯并咪唑溴盐(**28**): 黄色粉末, 产率 85%. m.p. 193~194 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.12 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.57~7.49 (m, 2H), 7.44 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41~7.34 (m, 2H), 7.21 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50~6.43 (m, 3H), 5.28 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (dd, $J=16.4, 9.3$ Hz, 1H), 3.25~3.19 (m, 1H), 3.02 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.1, 6.4$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 190.02, 163.53, 154.19, 152.42, 149.19, 148.79, 139.62, 136.41, 135.64, 134.87, 132.68, 132.34, 131.51, 131.29, 130.75, 130.58, 129.57, 129.17, 129.08, 127.77, 127.27, 126.65, 126.60, 123.41, 122.05, 112.59, 111.46, 107.60, 107.15, 56.74, 56.46, 56.02, 53.61, 51.96, 48.79, 46.47, 41.31, 40.34, 12.35; IR (KBr) ν : 3400, 2936, 2831, 1677, 1477, 1403, 1264, 1214, 1079, 824, 752, 563, 469 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{Br}]^+$ 652.2805, found 652.2808.

3.8 生物活性筛选

氮杂 Brazilin-咪唑及咪唑盐化合物 **11**~**28** 经纯化及结构鉴定后, 进行了肿瘤细胞毒活性的筛选. 采用 MTT 法进行测定: 选取白血病 (HL-60)、肝癌 (SMMC-7721)、肺癌 (A-549)、乳腺癌 (MCF-7) 和结肠癌 (SW480) 5 种肿瘤细胞株, 采用含 10% 胎牛血清的培养

液接种, 加入待测化合物溶液后, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 48 h. 然后选择 570 nm 波长, 用酶联免疫检测仪 (Bio-Rad 680) 读取光吸收值, 同一样品重复 3 次, 最后用两点法 (Reed 和 Muench 法) 计算获得化合物的 IC_{50} 值.

辅助材料 (Supporting Information) 化合物 **5**~**28** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Pan, C. X.; Guan, Y. F.; Zhang, H. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1116 (in Chinese). (潘成学, 关一富, 张洪彬, 有机化学, **2012**, *32*, 1116.)
- [2] Robinson, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 125.
- [3] Kim, B. H.; Kim, S. J.; Jeong, E. J.; Sohn, J. H.; Jung, M.; Lee, H.; Kim, S. H. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 9882.
- [4] (a) Kim, S. G.; Kim, Y. M.; Khil, L. Y.; Jeon, S. D.; So, D. S.; Moon, C. H.; Moon, C. K. *Arch. Pharm. Res.* **1998**, *21*, 140.
(b) Hwang, G. S.; Kim, J. Y.; Chang, T. S.; Jeon, S. D.; So, D. S.; Moon, C. K. *Arch. Pharm. Res.* **1998**, *21*, 774.
- [5] Hikino, H.; Taguchi, T.; Fujimura, H.; Hiramatsu, Y. *Planta Med.* **1977**, *31*, 214.
- [6] Xu, H. X.; Lee, S. F. *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 647.
- [7] Pan, C. X.; Zeng, X. H.; Guan, Y. F.; Jiang, X. L.; Li, L.; Zhang, H. B. *Synlett* **2011**, 425.
- [8] (a) Vlahakis, J. Z.; Lazar, C.; Crandall, I. E.; Szarek, W. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6184.
(b) Dominianni, S. J.; Yen, T. T. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2301.
(c) Pardin, C.; Schmitzer, A. R.; Leclercq, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4686.
- [9] (a) Fortuna, C. G.; Barresi, V.; Berellini, G.; Musumarra, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4150.
(b) Saberi, M. R.; Vinh, T. K.; Yee, S. W.; Griffiths, B. J. N.; Evan, P. J.; Simons, C. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1016.
- [10] (a) Jnr, C. V.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829.
(b) Walsh, J. J.; Bell, A. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 2970.
(c) Zhu, P. F.; Zhao, J. F.; Yang, X. D.; Zhang, H. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1167 (in Chinese). (朱培芳, 赵静峰, 羊晓东, 张洪彬, 有机化学, **2014**, *34*, 1167.)
- [11] CCDC 1041451 contains the supplementary crystallographic data for compound **22**. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Center via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

(Qin, X.)