

β -咔啉衍生物的合成和初步抗肿瘤活性研究郭亮^a 范文玺^a 陈雪梅^a 马芹^a 曹日晖^{*,a,b}^(^a 新疆华世丹药物研究有限责任公司 乌鲁木齐 830011)^(^b 中山大学化学与化学工程学院 广州 510275)

摘要 为了寻找更好的抗肿瘤化合物, 基于前期计算机辅助药物设计结果, 以 *L*-色氨酸和甲醛为原料, 经过 Pictet-Spengler 缩合和氧化两步反应得到 β -咔啉, 再经过 *N*⁹-烷基化反应和 *N*²-烷基化反应得到一系列新的 β -咔啉衍生物. 合成的 14 个新的 β -咔啉衍生物的结构经 ¹H NMR, IR, MS 及元素分析确证结构. 利用单晶 X 射线衍射法测定了化合物 **5h** 的晶体结构. 采用 MTT 法考察其对肿瘤细胞的抑制作用, 实验结果表明化合物 **5a**~**5n** 与先导物 **4** 相比具有明显的抗肿瘤活性; 用抑瘤率测定了化合物 **5e** 和 **5h** 对小鼠 Lewis 肺癌细胞的抑制作用, 体内试验表明化合物 **5h** 具有抗 Lewis 肺癌作用.

关键词 β -咔啉; 合成; 抗肿瘤活性; 构效关系

Synthesis and Antitumor Activities of β -Carboline DerivativesGuo, Liang^a Fan, Wenxi^a Chen, Xuemei^a Ma, Qin^a Cao, Rihui^{*,a,b}^(^a Xinjiang Huashidan Pharmaceutical Research Co., Ltd., Urumqi 830011)^(^b School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275)

Abstract In search of more effective antitumor agents, based on the previous results of computer aided drug design. The starting material *L*-tryptophan reacted with formaldehyde via Pictet-Spengler condensation and followed by oxidation and decarboxylation to afford the intermediate β -carboline. The intermediate was further reacted with halogenated hydrocarbon by *N*⁹-alkylation and *N*²-quaternarization to obtain new β -carboline derivatives. Fourteen novel β -carboline derivatives were synthesized and characterized by ¹H NMR, IR, MS and elemental analysis. Compound **5h** was further studied by X-ray single crystal diffraction analysis. The antitumor activity of the target compounds was studied by MTT method. The results demonstrated that *N*²-quaternarized compounds (**5a** ~ **5n**) had more remarkable cytotoxic activities *in vitro* than 9-phenylpropyl- β -carboline (**4**). The tumor inhibition rates of the selected compounds **5e** and **5h** in mice bearing Lewis lung cancer. The compound **9** showed inhibition activity on transplanting-tumor growth of Lewis lung cancer.

Keywords β -carboline; synthesis; antitumor activity; structure-activity relationship

β -咔啉生物碱是一大类存在于各种陆地植物^[1]及海洋生物^[2]中且具有广谱生物化学和药理学活性的生物碱, 具有抗焦虑、抗抑郁、抗痉挛、抗惊厥、镇静、止痛等神经药理学活性^[3]以及抗肿瘤^[4~7]、抗疟疾^[7]、抗寄生虫^[8,9]、抗艾滋病^[10]等其他药理学活性. 因此, β -咔啉生物碱的结构修饰一直备受化学合成工作者的关注. 在前期的研究^[11~19]中发现 β -咔啉环 2 位取代基有助于增强其抗肿瘤活性, 为了考察不同的取代基对抗肿瘤活性的影响, 本文在以往研究基础上选择脂肪族、芳香族取代进行实验, 以期从中找出构效关系规律. 本文合成

路线采用 *L*-色氨酸(**1**)为起始原料, 经 Pictet-Spengler 缩合反应得到 1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸(**2**), 然后用 K₂Cr₂O₇ 脱羧脱氢得到 β -咔啉(**3**), 再以氢氧化钠为催化剂, *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂和 1-溴-3-苯基丙烷反应, 生成先导物 **4**, 最后和卤代烃反应生成目标产物 **5a**~**5n**(图 1). 用 MTT 法对所合成化合物进行了 Bel-7402, BGC-823, 786-0, A375, 769-P 和 CT26. WT 细胞的体外抗肿瘤活性试验, 结果表明所合成化合物均有较强的体外抗肿瘤活性. 所合成的 14 个新化合物均未见文献报道, 并经过 ¹H NMR, IR, MS 和元素分析确证

* E-mail: caorihui@mail.sysu.edu.cn

Received August 30, 2012; revised November 1, 2012; published online November 14, 2012.

Project supported by the National Key Program for New Drug Development (No. 2009ZX09401-007).

国家“重大新药创制”科技重大专项(No. 2009ZX09401-007)资助项目.

其结构. 化合物的合成路线见图 1.

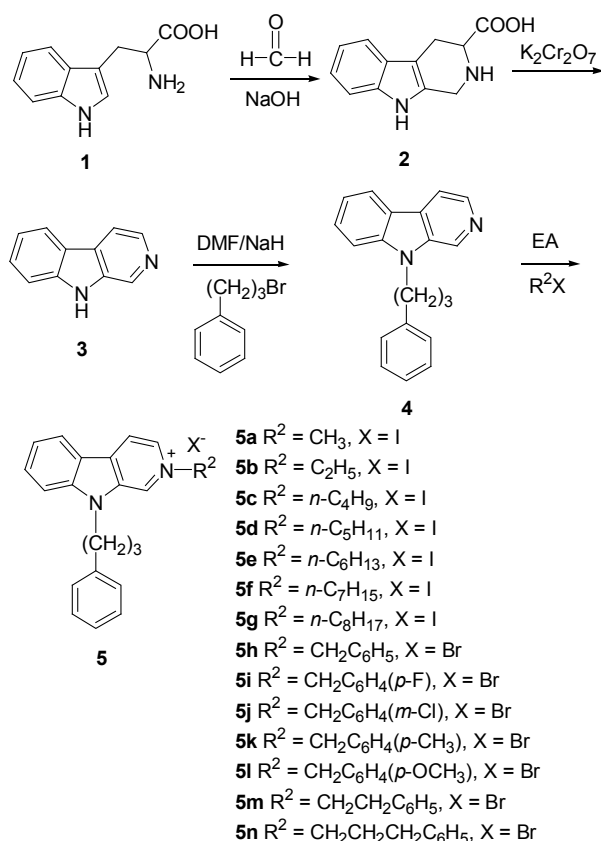


图 1 目标化合物 5a~5n 的合成路线

Figure 1 Synthetic route of target compounds 5a~5n

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

UV757CRT 紫外可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司); bruker equinox 55 型红外光谱仪(KBr 压片); Varian Saturan 2000 型质谱仪; Varian inova-400 型核磁共振仪(CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, TMS 为内标); 酶标仪(BIO-RAD); AR 测定仪(上海精密科学仪器有限公司). 碘甲烷(分析纯, 天津光复精细化工研究所); 碘乙烷、碘代正丁烷、碘代正戊烷、碘代正己烷、碘代正庚烷、碘代正辛烷、4-氟溴化苄、4-甲基溴化苄、3-氯溴化苄、1-溴-3-苯基丙烷均为 Alfa Aesar 试剂; 溴化苄(分析纯, 国药集团上海试剂公司);

细胞株: 实验共用 6 株肿瘤细胞株. 其中 Bel-7402(肝癌)、786-0(人肾透明细胞腺癌)和 CT26.WT(小鼠结肠癌)购自中科院上海细胞库; BGC-823(胃癌)由新疆医科大学赠送; A375(恶性黑色素瘤)和 769-P(肾癌)购自武汉中国典型培养物保藏中心.

1.2 9-苯丙基-β-咔啉(4)的合成

取根据文献[12, 13]制备的 β-咔啉(1.68 g, 10

mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)、氢氧化钠(0.48 g, 12 mmol)加入 50 mL 反应管中, 待溶解后加入 1-溴-3-苯基丙烷(2.1 mL, 15 mmol). 反应完全后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取. 有机相分别用水洗、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 活性炭脱色, 柱层析, 乙酸乙酯为洗脱剂, 收集滤液, 滤液浓缩至干, 加入少量乙酸乙酯和石油醚($V:V=1:1$)混合物重结晶即得 2.64 g 白色晶体 4, 产率 92.3%. m.p. 90~91 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.82 (s, 1H, H-1), 8.47 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-4), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.38~7.40 (m, 1H, H-7), 7.28~7.31 (m, 3H, H-6, ArH), 7.16~7.21 (m, 3H, ArH), 4.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.75 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.23~2.30 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); IR (KBr) ν : 3446.6, 2941.3, 1620.9, 1556.7, 1491.8, 1447.4, 1328.6, 1256.6, 1217.4, 1149.8, 819.6, 751.7 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286 (M^+), 181 (100), 127, 91. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2$: C 83.88, H 6.34, N 9.78; found C 83.84, H 6.19, N 9.63.

1.3 2-取代-9-苯丙基-β-咔啉盐(5a~5n)的合成

取 9-苯丙基-β-咔啉(0.86 g, 3 mmol), 加适量乙酸乙酯使其完全溶解, 加入碘甲烷(1 mL, 10.2 mmol), 加热回流 6 h, 有大量的固体产生. 将反应液冷却至室温, 过滤析出固体. 固体用少量乙酸乙酯洗涤, 随后将固体溶于无水乙醇中, 加热回流至澄清, 趁热过滤, 无水乙醇重结晶, 得产物 5a. 同法可得到 5b~5n.

2-甲基-9-苯丙基-β-咔啉-2-碘盐(5a): 黄色晶体, 产率 81.7%. m.p. 226~228 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.66 (s, 1H, H-1), 8.83 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.69 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.85~7.88 (m, 1H, H-7), 7.49~7.51 (m, 1H, H-6), 7.20~7.24 (m, 2H, ArH), 7.12~7.15 (m, 3H, ArH), 4.69 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4.50 (s, 3H, N^+CH_3), 2.71 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.17~2.21 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); IR (KBr) ν : 3428.7, 2945.4, 1635.2, 1529.2, 1490.7, 1336.4, 1254.8, 752.6 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 127, 91. Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{IN}_2$: C 58.89, H 4.94, N 6.54; found C 58.62, H 4.82, N 6.58.

2-乙基-9-苯丙基-β-咔啉-2-碘盐(5b): 参照化合物 5a 的合成方法, 9-苯丙基-β-咔啉和碘代正乙烷反应得化合物 5b, 黄色晶体, 产率 84.6%. m.p. 168~169 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.74 (s, 1H, H-1), 8.85 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.79 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8),

7.85~7.89 (m, 1H, H-7), 7.48~7.52 (m, 1H, H-6), 7.18~7.23 (m, 2H, ArH), 7.10~7.14 (m, 3H, ArH), 4.78 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, $N^+CH_2CH_3$), 4.69 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.70 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.17~2.25 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 1.66 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $N^+CH_2CH_3$); IR (KBr) ν : 2978.7, 2906.2, 1639.2, 1509.9, 1490.7, 1348.1, 1251.5, 827.3, 773.3, 754.0 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286 (100), 181, 119, 91. Anal. calcd for $C_{22}H_{23}IN_2$: C 59.74, H 5.24, N 6.33; found C 59.67, H 5.29, N 6.28.

2-丁基-9-苯丙基- β -咔啉-2-碘盐(**5c**): 参照化合物**5a**的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和碘代正丁烷反应得化合物**5c**, 黄色晶体, 产率 86.2%. m.p. 187~188 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.73 (s, 1H, H-1), 8.86 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.79 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.86~7.90 (m, 1H, H-7), 7.49~7.53 (m, 1H, H-6), 7.18~7.22 (m, 2H, ArH), 7.10~7.14 (m, 3H, ArH), 4.68~4.75 (m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$, $N^+CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.70 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.18~2.22 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.00~2.04 (m, 2H, $N^+CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.33~1.38 (m, 2H, $N^+CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $N^+CH_2CH_2CH_2CH_3$); IR (KBr) ν : 3429.6, 2946.2, 1636.3, 1527.4, 1489.2, 1337.2, 1150.2, 753.7 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 127, 91. Anal. calcd for $C_{24}H_{27}IN_2$: C 61.28, H 5.79, N 5.96; found C 61.16, H 5.71, N 5.94.

2-戊基-9-苯丙基- β -咔啉-2-碘盐(**5d**): 参照化合物**5a**的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和碘代正戊烷反应得化合物**5d**, 黄色晶体, 产率 92.4%. m.p. 159~161 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.72 (s, 1H, H-1), 8.85 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.78 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.85~7.89 (m, 1H, H-7), 7.49~7.53 (m, 1H, H-6), 7.18~7.22 (m, 2H, ArH), 7.11~7.14 (m, 3H, ArH), 4.68~4.75 [m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$, $N^+CH_2(CH_2)_3CH_3$], 2.69 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.16~2.24 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 1.99~2.08 [m, 2H, $N^+CH_2CH_2(CH_2)_2CH_3$], 1.29~1.38 [m, 4H, $N^+CH_2CH_2(CH_2)_2CH_3$], 0.87 [t, $J=7.2$ Hz, 3H, $N^+(CH_2)_4CH_3$]; IR (KBr) ν : 2929.3, 2856.1, 1641.1, 1511.9, 1454.1, 1333.3, 1174.4, 821.5, 773.3, 755.9 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 71. Anal. calcd for $C_{25}H_{29}IN_2$: C 61.99, H 6.03, N 5.78; found C 62.07, H 6.12, N 5.84.

2-己基-9-苯丙基- β -咔啉-2-碘盐(**5e**): 参照化合物

5a的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和碘代正己烷反应得化合物**5e**, 黄色晶体, 产率 84.6%. m.p. 169~171 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.74 (s, 1H, H-1), 8.86 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.79 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.86~7.90 (m, 1H, H-7), 7.49~7.53 (m, 1H, H-6), 7.18~7.22 (m, 2H, ArH), 7.11~7.14 (m, 3H, ArH), 4.68~4.75 [m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$, $N^+CH_2(CH_2)_4CH_3$], 2.70 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.17~2.21 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.02~2.05 [m, 2H, $N^+CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$], 1.26~1.34 [m, 6H, $N^+CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$], 0.86 [t, $J=7.2$ Hz, 3H, $N^+(CH_2)_5CH_3$]; IR (KBr) ν : 3428.4, 2945.2, 1637.5, 1529.6, 1490.4, 1336.3, 1148.5, 752.9, 719.2 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 127, 91. Anal. calcd for $C_{26}H_{31}IN_2$: C 62.65, H 6.27, N 5.62; found C 62.58, H 6.23, N 5.58.

2-庚基-9-苯丙基- β -咔啉-2-碘盐(**5f**): 参照化合物**5a**的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和碘代正庚烷反应得化合物**5f**, 黄色晶体, 产率 78.3%. m.p. 147~149 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.74 (s, 1H, H-1), 8.85 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.78 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.85~7.89 (m, 1H, H-7), 7.49~7.53 (m, 1H, H-6), 7.17~7.22 (m, 2H, ArH), 7.10~7.14 (m, 3H, ArH), 4.68~4.75 [m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$, $N^+CH_2(CH_2)_4CH_3$], 2.68 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.18~2.22 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.02~2.06 [m, 2H, $N^+CH_2CH_2(CH_2)_3CH_3$], 1.23~1.33 [m, 8H, $N^+CH_2CH_2(CH_2)_4CH_3$], 0.83 [t, $J=7.2$ Hz, 3H, $N^+(CH_2)_6CH_3$]; IR (KBr) ν : 2923.5, 2852.2, 1641.1, 1511.9, 1461.8, 1334.5, 1253.5, 1145.5, 775.2, 727.1, 698.1 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 99. Anal. calcd for $C_{27}H_{33}IN_2$: C 63.28, H 6.49, N 5.47; found C 62.93, H 6.54, N 5.62.

2-辛基-9-苯丙基- β -咔啉-2-碘盐(**5g**): 参照化合物**5a**的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和碘代正辛烷反应得化合物**5g**, 黄色晶体, 产率 80.4%. m.p. 147~149 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.72 (s, 1H, H-1), 8.86 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.78 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.86~7.90 (m, 1H, H-7), 7.50~7.53 (m, 1H, H-6), 7.18~7.22 (m, 2H, ArH), 7.11~7.14 (m, 3H, ArH), 4.68~4.74 [m, 4H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$, $N^+CH_2(CH_2)_6CH_3$], 2.70 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.17~2.21 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.02~2.05 [m, 2H, $N^+CH_2CH_2(CH_2)_5CH_3$], 1.22~1.31 [m, 10H, $N^+(CH_2)_7CH_3$],

0.83 [t, $J=7.2$ Hz, 3H, $N^+(CH_2)_7CH_3$]; IR (KBr) ν : 3004.5, 2964.0, 2933.2, 1636.3, 1506.1, 1484.1, 1330.3, 1141.6, 755.8, 707.7 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 127, 91. Anal. calcd for $C_{28}H_{35}IN_2$: C 63.88, H 6.70, N 5.32; found C 63.75, H 6.72, N 5.41.

2-苄基-9-苯丙基- β -咔啉-2-溴盐(**5h**): 参照化合物 **5a** 的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和溴化苄反应得化合物 **5h**, 黄色晶体, 产率 93.5%. m.p. 201~203 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.90 (s, 1H, H-1), 8.82 (d, $J=0.8$ Hz, 2H, H-3, H-4), 8.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.85~7.87 (m, 1H, H-7), 7.64~7.67 (m, 1H, H-6), 7.42~7.51 (m, 4H, ArH), 7.06~7.14 (m, 6H, ArH), 5.96 (s, 2H, N^+CH_2Ar); 4.73 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.66 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.19~2.21 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$); IR (KBr) ν : 3421.0, 3007.0, 2967.1, 1637.7, 1510.4, 1456.2, 1341.2, 1143.2, 755.4, 718.1 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 127, 91. Anal. calcd for $C_{27}H_{25}BrN_2$: C 70.90, H 5.51, N 6.12; found C 71.06, H 5.62, N 6.09.

2-(4-氟苄基)-9-苯丙基- β -咔啉-2-溴盐(**5i**): 参照化合物 **5a** 的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和 4-氟溴苄反应得化合物 **5i**, 黄色晶体, 产率 91.9%. m.p. 197~199 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.90 (s, 1H, H-1), 8.82 (d, $J=0.8$ Hz, 2H, H-3, H-4), 8.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.87~7.90 (m, 1H, H-7), 7.69~7.71 (m, 2H, ArH), 7.50~7.53 (m, 1H, H-6), 7.29~7.31 (m, 2H, ArH), 7.11~7.16 (m, 3H, ArH), 7.04~7.10 (m, 2H, ArH), 5.95 (s, 2H, N^+CH_2Ar), 4.74 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.67 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.22~2.25 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$); IR (KBr) ν : 3422.1, 2982.7, 1637.8, 1511.0, 1456.8, 1340.5, 1143.3, 751.4, 700.9 cm^{-1} ; MS m/z (%): 287 (100), 225, 182, 127, 91. Anal. calcd for $C_{27}H_{24}BrFN_2$: C 68.21, H 5.09, N 5.89; found C 68.10, H 5.13, N 5.84.

2-(3-氯苄基)-9-苯丙基- β -咔啉-2-溴盐(**5j**): 参照化合物 **5a** 的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和 3-氯溴苄反应得化合物 **5j**, 黄色晶体, 产率 91.7%. m.p. 194~195 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.99 (s, 1H, H-1), 8.84 (d, $J=0.8$ Hz, 2H, H-3, H-4), 8.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.87~7.91 (m, 1H, H-7), 7.78~7.79 (m, 1H, H-6), 7.47~7.62 (m, 4H, ArH), 7.04~7.15 (m, 5H, ArH), 5.99 (s, 2H, N^+CH_2Ar), 4.75 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.68 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.20~2.24 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$); IR (KBr) ν : 3421.6, 2986.6, 1904.5, 1849.2, 1639.4,

1511.7, 1470.7, 1336.7, 1143.6, 745.9, 701.7 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 127, 91. Anal. calcd for $C_{27}H_{24}BrClN_2$: C 65.93, H 4.92, N 5.70; found C 65.89, H 4.91, N 5.72.

2-(4-甲基苄基)-9-苯丙基- β -咔啉-2-溴盐(**5k**): 参照化合物 **5a** 的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和 4-甲基溴苄反应得化合物 **5k**, 黄色晶体, 产率 88.7%. m.p. 201~203 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.99 (s, 1H, H-1), 8.83 (d, $J=0.8$ Hz, 2H, H-3, H-4), 8.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.85~7.89 (m, 1H, H-7), 7.48~7.53 (m, 3H, ArH, H-6), 7.24~7.26 (m, 2H, ArH), 7.05~7.17 (m, 5H, ArH), 5.93 (s, 2H, N^+CH_2Ar), 4.72 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.68 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.17~2.25 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$); IR (KBr) ν : 2964.1, 2933.2, 1637.2, 1511.9, 1454.1, 1332.6, 1141.6, 757.9, 700.1 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286 (100), 181, 105, 91. Anal. calcd for $C_{28}H_{27}BrN_2$: C 71.34, H 5.77, N 5.94; found C 71.10, H 5.73, N 5.96.

2-(4-甲氧基苄基)-9-苯丙基- β -咔啉-2-溴盐(**5l**): 参照化合物 **5a** 的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和 4-甲氧基溴苄反应得化合物 **5l**, 黄色晶体, 产率 82.9%. m.p. 232~234 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.90 (s, 1H, H-1), 8.81 (d, $J=0.8$ Hz, 2H, H-3, H-4), 8.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.85~7.89 (m, 1H, H-7), 7.58~7.61 (m, 2H, ArH), 7.47~7.51 (m, 1H, H-6), 7.05~7.17 (m, 5H, ArH), 6.97~7.01 (m, 2H, ArH), 5.88 (s, 2H, N^+CH_2Ar), 4.71 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 2.67 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 2.17~2.25 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$); IR (KBr) ν : 3002.6, 1639.2, 1610.2, 1513.8, 1455.9, 1334.5, 1255.4, 1174.4, 1135.8, 1029.8, 761.7, 700.1 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286 (100), 181, 121, 91. Anal. calcd for $C_{28}H_{27}BrN_2O$: C 68.99, H 5.58, N 5.75; found C 68.72, H 5.54, N 5.68.

2-苯乙基-9-苯丙基- β -咔啉-2-溴盐(**5m**): 参照化合物 **5a** 的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和 1-溴-2-苯基乙烷反应得化合物 **5m**, 黄色晶体, 产率 84.4%. m.p. 184~186 $^{\circ}C$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.63 (s, 1H, H-1), 8.82 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.71 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.84~7.88 (m, 1H, H-7), 7.48~7.52 (m, 1H, H-6), 7.19~7.24 (m, 6H, ArH), 7.09~7.16 (m, 4H, ArH), 5.01 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $NCH_2CH_2CH_2Ar$), 4.63 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $N^+CH_2CH_2Ar$), 3.39 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $N^+CH_2CH_2Ar$),

2.63 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.05~2.13 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); IR (KBr) ν : 2931.2, 2854.1, 1643.1, 1602.6, 1509.9, 1459.8, 1333.3, 1249.6, 1151.3, 1062.6, 757.9, 705.8 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286 (100), 181, 105. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{BrN}_2$: C 71.34, H 5.77, N 5.94; found C 71.16, H 5.63, N 5.82.

2,9-二苯丙基- β -咔啉-2-溴盐(**5n**): 参照化合物**5a**的合成方法, 9-苯丙基- β -咔啉和 1-溴-3-苯基丙烷反应得化合物**5n**, 黄色晶体, 产率 76.5%. m.p. 120~121 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 9.73 (s, 1H, H-1), 8.82 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-4), 8.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-5), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.85~7.89 (m, 1H, H-7), 7.50~7.53 (m, 1H, H-6), 7.09~7.26 (m, 10H, ArH), 4.82 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4.70 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.66~2.71 (m, 4H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.34~2.38 (m, 2H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.17~2.22 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); IR (KBr) ν : 2976.1, 2939.1, 1641.3, 1510.4, 1455.7, 1337.6, 1147.4, 752.7, 700.3 cm^{-1} ; MS m/z (%): 286, 181 (100), 127, 91. Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{BrN}_2$: C 71.75, H 6.02, N 5.77; found C 71.69, H 6.04, N 5.74.

1.4 化合物**5h**单晶X衍射分析

单晶培养: 取少量的化合物**5h**, 溶于无水乙醇和丙酮混合液中, 室温条件放置 9 d 得黄色玻璃样品晶体, 选取大小 0.48 mm $\times$ 0.21 mm $\times$ 0.11 mm 的单晶进行解析. 晶胞参数: 晶胞长度 $a=19.0393(6)$ Å, $b=11.2249(3)$ Å, $c=21.3705(7)$ Å; 晶胞角 $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=90^{\circ}$, $\gamma=90^{\circ}$; 晶胞内分子数 $Z=8$, 晶胞体积 $V=4567.2(2)$ Å 3 , $F(000)=1888$. 用原子法(SHELXS97)解析结晶结构, 有 41086 条可观测反射 [$I>2\sigma(I)$], 结构由最小二乘法修正, 算得最终一致性因子 $R_1=0.0426$, $wR_2=0.0703$, 计算晶体密度 $D=1.330$ mg/m 3 . 分子结构如图 2 所示.

1.5 生物活性实验

1.5.1 MTT 法体外抗肿瘤实验

取对数生长期细胞以约 1×10^5 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 的密度接种于 96 孔板, 每孔接种 100 μL (96 孔板右下角 3 个孔为空白对照), 置 CO_2 培养箱中培养 24 h. 加入 60 μL 培养液, 然后按预设的浓度梯度加入待测样品 40 μL , 每一梯度 6 个重复. 对照组加入等体积的 4% DMSO 溶液. 继续培养 48 h 后, 每孔加入 20 μL 的 MTT ($5\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 然后置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 4 h. 小心除去上清后, 每孔加入 100 μL 的 DMSO, 振荡约 10 min 溶解沉淀, 随后用酶标仪检测 OD 值, 波长 490 nm. 用下式求出每一样品浓度下

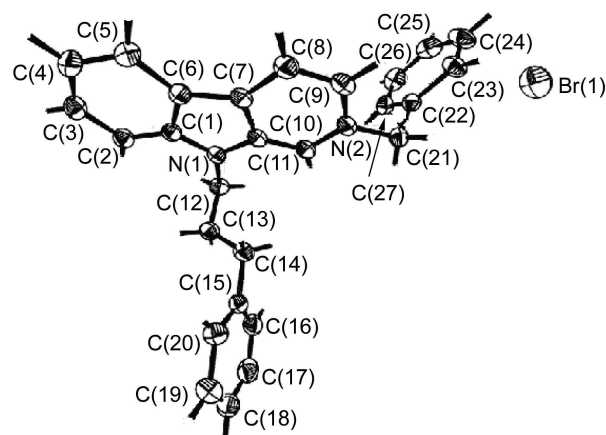


图 2 化合物**5h**的分子结构

Figure 2 Molecular structure of compound **5h**

的细胞存活率:

$$\text{存活率}\% = (\text{样品组平均OD值} - \text{空白孔}) / (\text{对照组平均OD值} - \text{空白孔}) \times 100\%$$

以细胞存活率对药物浓度对数作图, 按作图法求出每个样品的 IC_{50} 值.

1.5.2 化合物**5e**和**5h**对小鼠急性毒性实验

取健康昆明种小鼠 50 只, 体重 18~22 g, 雌雄各半. 随机分为 5 组, 每组 10 只. 根据预试结果, **5e** 最高剂量设为 $65\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, **5h** 设为 $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. 各样品设计五档剂量, 剂量间距 0.8 倍, 溶剂采用生理盐水. 试验前禁食(不禁水)12 h, 各组分别按上述剂量一次静脉注射给药 0.2 mL/20 g 小鼠. 给药后观察动物异常反应及死亡情况, 对死亡动物进行解剖, 观察主要脏器的病理变化; 连续观察 14 d, 记录动物的状态、体重变化及死亡情况, 两周后处死剩余动物解剖, 对主要脏器进行观察有无病理学改变. 数据按 Bliss 法计算出半数致死剂量 LD_{50} [20].

1.5.3 化合物**5e**和**5h**对体内小鼠 Lewis 肺癌抑制作用

为了进一步考察目标物的抗肿瘤活性, 我们选取体外抗肿瘤效果较好的化合物**5e**和**5h**进行了体内抑瘤实验. 实验设 NaCl 溶液空白对照组、环磷酰胺(CTX)阳性对照组、化合物**5e**和**5h**设高(H)、中(M)、低(L) 3 个不同剂量的治疗组, 每组 8 只小鼠. 选择健康状态良好的 C57BL/6 小鼠(体重 18~22 g), 无菌条件下取生长旺盛的瘤源, 研磨均匀, 制备成约 1×10^7 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 的细胞悬液, 于相应宿主右腋窝皮下接种 0.2 mL/鼠, 次日静脉注射给药, 隔天 1 次, 连续 14 d, 共给药 7 次, 于第 15 d 统一用颈椎脱臼法处死小鼠. 剖取肿瘤称重, 计算各组动物实验前后体重及瘤重平均值(试验 3 次), 求出抑瘤

率^[21]以便进行药效评价.

$$\text{抑瘤率}/\% = [(\text{阴性对照组平均瘤重} - \text{给药组平均瘤重}) / \text{阴性对照组平均瘤重}] \times 100\%$$

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

以 *L*-色氨酸为原料, 首先经过 Pictet-Spengler 反应使其闭环, 氧化脱羧脱氢得到 β -咔啉, 利用其在 DMF 中易溶的特点, 以 NaH 作碱, 和稍过量的 1-溴-3-苯基丙烷反应. 该反应速度比较快, 1-溴-3-苯基丙烷如过量太多, 则容易生成副产物; 经探索发现, 如果需要减慢反应速度, 将 DMF 溶液中加入等比例的四氢呋喃则能使 *N*⁰-烷基化反应的速度减慢. 对于 **5a**~**5n** 的合成, 可用不同类型的卤代烷烃或者卤代芳烃进行反应得到目标化合物, 副产物为没有反应完的原料 **4**, 通过重结晶步骤即可除去.

2.2 化合物的结构表征

对比化合物 **5a**~**5n** 和化合物 **4** 的 ¹H NMR 图谱发现, 当 β -咔啉环 2 位有取代基后, 相应的咔啉环上的各种质子的化学位移均向低场发生了不同程度的迁移, 而且芳基取代化合物迁移比较明显. 对比 ¹H NMR 图谱发现, 2 位芳基取代后, 由于苯环的去屏蔽效应, 致使 β -咔啉环 3 位质子向低场迁移. 化合物的 ¹H NMR 谱中, δ 4.70, 2.70 左右的两个三重峰分别属于苯丙基取代远离苯环和邻近苯环上的两个亚甲基的质子吸收峰, 而中间亚甲基的质子吸收峰则出现在 δ 2.17~2.25 范围内. δ 7.04~7.65 范围内的多重峰, 则归属于取代芳环质子的吸收峰; 其中 2 位为脂肪族取代基时该范围内有两部分多重峰, 为芳香族取代基时则有两部分以上的多重峰. β -咔啉环上的质子出现在 δ 7.50~9.99 的范围内.

对化合物 **5a**~**5n** 的质谱研究中发现, 它们均没有分子离子峰出现, 说明该系列化合物的结构稳定性较差. 在裂解过程中主要吡啶环和苯丙基的 C—C 之间断裂为主. 化合物 **5a**~**5n** 的基峰均为 [286/181], 碎片特征峰的丰度较强, 由此主要碎片离子峰均可以得到满意的解释. 化合物的红外图谱显示在 2870~2950 cm⁻¹ 甲基、亚甲基碳氢键伸缩振动吸收峰, 在 1638 cm⁻¹ 左右范围内出现 C—N 的弯曲振动吸收峰, 在 1600~1510 cm⁻¹ 范围内出现苯环的骨架吸收峰, 从而证明其特征官能团的存在. 元素分析与相应分子一致, 证明了化合物的结构与预期的结构相符.

2.3 体外抗肿瘤活性

实验采用四甲基偶氮唑盐法(MTT 比色法)对合成的化合物进行了初步的体外抗肿瘤活性测试. 为了提高

化合物的水溶性, 化合物 **4** 制备成盐酸盐, 化合物 **5a**~**5n** 直接供实验用, 以顺铂(DDP)作为阳性药物供实验用. 从表 1 中可以发现化合物 **5c**~**5h**, **5j**~**5n** 均具有很好的活性, 其 IC₅₀ 值对所筛细胞株均小于 50 $\mu\text{mol/L}$, 特别是化合物 **5e** 和 **5n** 具有较高的抗肿瘤活性, 对所筛选的肿瘤细胞株其 IC₅₀ 值均小于 10 $\mu\text{mol/L}$. 在所合成的化合物中, 脂肪族取代化合物对 769-P 细胞比较敏感, 而芳香族取代化合物对 786-0 细胞比较敏感, 其 IC₅₀ 值均小于 10 $\mu\text{mol/L}$. β -咔啉环 2 位脂肪族取代化合物中, 长链取代基活性优于短链取代化合物; 对比化合物 **5d**~**5g**, 取代基为己基时活性最好. 芳香族取代时, 不论苯环上的取代基是吸电子基或者推电子基, 均对活性影响不大, 这和前期实验中得到的结论没有差别. 从已有的体外活性数据分析, β -咔啉环 2 位引入脂肪族比芳香族能够增强其体外抗肿瘤活性.

表 1 目标化合物 **4** 和 **5a**~**5n** 对肿瘤细胞株的抑制活性
Table 1 Cell growth inhibitory activity of compounds **4** and **5a**~**5n** against six human cancer cell lines

Compd.	IC ₅₀ /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)					
	Bel-7402	BGC-823	786-0	A375	769-P	CT26.WT
DDP	32.7	21.6	13.1	14.6	18.3	26.5
4	35.6	31.2	44	54.8	25.3	39.7
5a	15.3	6.5	3.9	6.8	1.3	56.0
5b	21.4	38.0	12.7	45.1	7.2	27.9
5c	6.8	8.4	27.6	13.4	6.7	6.0
5d	7.6	11.4	17.3	8.3	7.4	4.9
5e	8.3	4.5	3.2	4.9	3.2	2.7
5f	3.2	9.8	4.8	11.2	4.4	5.6
5g	9.1	8.2	13.9	4.7	9.1	2.3
5h	14.5	8.5	8.5	4.9	4.9	12.9
5i	76.9	37.8	9.9	12.1	16.0	32.6
5j	13.7	40.7	3.5	8.7	9.3	12.8
5k	12.4	22.2	6.9	4.7	8.9	5.4
5l	9.6	18.3	8.2	7.3	4.3	8.7
5m	7.2	10.4	9.1	12.2	14.0	5.9
5n	9.6	9.6	8.6	6.8	9.9	4.7

2.4 体内急性毒性与抗肿瘤活性

通过观察各组小鼠, 给药后活动减少, 嗜睡. 随着时间增加可以出现走路不稳, 抽搐等现象. 小鼠死亡多发生于 48 h 内, 存活小鼠 72 h 后活动、饮水基本正常. 按照 Bliss 法得出 **5e** 和 **5h** 的 LD₅₀ 值分别为 31.4 和 12.5 mg/kg. 体内的药效学研究表明(表 2), 经静脉注射化合物 **5e** 和 **5h** 后, 可明显抑制 Lewis 肺癌肿瘤的生长, 其中化合物 **5h** 的高剂量组抑瘤率 > 60%, 中剂量组的抑瘤率 > 50%; 而化合物 **5e** 的毒性比 **5h** 小, 给药剂量稍大, 但抑瘤率不如化合物 **5h**, 化合物 **5e** 的高剂量组抑瘤率为 51.65%, 中剂量和低剂量组抑瘤率在 40% 左右. 两个化合物高剂量组与肿瘤空白对照组相比, 均有显著

性差异($P < 0.01$)。初步的体内试验证明 2-取代的 β -咔啉衍生物起到了一定的抑瘤作用, 这为以后的研究指明了方向。该类化合物的其他人癌移植瘤模型实验和药代动力学实验正在进行中。

表 2 化合物 5e 和 5h 对 Lewis 肺癌的体内抑制作用

Table 2 Antitumor effects of compounds 5e and 5h against mice bearing Lewis lung carcinom

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	动物数/只 (始/末)	动物重/g (始/末)	瘤重/g	抑制率/ %
Control	—	8/8	20.7/±2.1	1.51±0.39	—
CTX	50	8/7	20.3/±0.4	0.31±0.10	79.47 ^a
5e-H	3.14	8/6	21.1/±0.9	0.73±0.19	51.65 ^a
5e-M	1.57	8/8	20.5/±0.6	0.86±0.27	43.05 ^b
5e-L	0.78	8/8	20.9/±0.5	0.92±0.34	39.07 ^b
5h-H	1.25	8/7	20.3/±0.9	0.56±0.17	62.91 ^a
5h-M	0.62	8/8	20.7/±0.7	0.74±0.21	50.99 ^a
5h-L	0.32	8/8	20.2/±0.4	0.96±0.33	36.42 ^b

^a $P < 0.01$ vs. control group; ^b $P < 0.05$ vs. control group.

致谢 本文中的所有核磁谱图由新疆大学理化测试中心孙万赋老师测试、提供, 在此表示衷心的感谢。

References

- Jiao, W.-H.; Gao, H.; Li, C.-Y.; Zhao, F.; Jiang, R.-W.; Wang, Y.; Zhou, G.-X.; Yao, X.-S. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 167.
- Takahashi, Y.; Ishiyama, H.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4100.
- Michael, C.; Robert, W. W.; Fil, G.; James, M. C.; Steven, A. B.; Kenner, C. R.; Jacqueline, N. C.; Steven, M. P.; Phil, S. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1081.
- Lin, W.; Xiao, S.-L.; Yang, M. *J. Peking Univ. (Health Sci.)* **2001**, *33*, 277 (in Chinese). (林伟, 肖苏龙, 杨铭, 北京大学学报(医学版), **2001**, *33*, 277.)
- Ishida, J.; Wang, H.-K.; Bastow, K. F.; Hu, C.-Q.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3319.
- Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1454.
- Kuo, P.-C.; Shi, L.-S.; Damu, A. G.; Su, C.-R.; Huang, C.-H.; Ke, C.-H.; Wu, J.-B.; Lin, A.-J.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H.; Wu, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1324.
- Rivas, P.; Cassels, B. K.; Morello, A. *Comp. Biochem. Physiol., Part C* **1999**, *122*, 27.
- Srivastava, S. K.; Agarwal, A.; Chauhan, P. M. S.; Agarwal, S. K.; Bhaduri, A. P.; Singh, S. N.; Fatima, N.; Chatterjee, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1223.
- Xu, G.-Y.; Zhou, Y.; Zuo, G.-L.; Jiang, Y.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1593 (in Chinese). (徐广宇, 周伊, 左高磊, 蒋勇军, 有机化学, **2009**, *29*, 1593.)
- Cao, R.-H. *Ph.D. Dissertation*, Sun Yat-sen University, Guangzhou, **2004** (in Chinese). (曹日晖, 博士论文, 中山大学, 广州, **2004**.)
- Cao, R.-H.; Peng, W.-L.; Wang, Z.-H.; Xu, A.-L. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 479.
- Cao, R.-H.; Peng, W.-L.; Chen, H.-X.; Hou, X.-R.; Guan, H.-J.; Ma, Y.; Xu, A.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 249.
- Cao, R.-H.; Chen, H.-X.; Peng, W.-L.; Ma, Y.; Hou, X.-R.; Guan, H.-J.; Liu, X.-D.; Xu, A.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 991.
- Cao, R.-H.; Yi W.; Wu, Q.-F.; Guan, X.-D.; Feng, M.-X.; Ma, C.-M.; Chen, Z.-Y.; Song, H.-C.; Peng, W.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6558.
- Cao, R.-H.; Guan, X.-D.; Shi, B.-X.; Chen, Z.-Y.; Ren, Z.-H.; Peng, W.-L.; Song, H.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2503.
- Ma, C.-M.; Cao, R.-H.; Shi, B.-X.; Zhou, X.-T.; Ma, Q.; Sun, J.; Guo, L.; Yi W.; Chen, Z.-Y.; Song, H.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5513.
- Chen, Z.-Y.; Cao, R.-H.; Shi, B.-X.; Guo, L.; Sun, J.; Ma, Q.; Fan, W.-X.; Song, H.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5127.
- Guo, L.; Sun, J.; Fan, W.-X.; Ma, Q. *Chin. J. Modern Appl. Pharm.* **2012**, *29*, 385 (in Chinese). (郭亮, 孙洁, 范文玺, 马芹, 中国现代应用药学, **2012**, *29*, 385.)
- Zhou, S.-S.; Xue, X.; Jiang, B.; Lu, C.-H.; Tian, Y.-P.; Jiang, M.-H. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2335 (in Chinese). (周双生, 薛璇, 姜波, 鲁传华, 田玉鹏, 蒋明华, 化学学报, **2011**, *69*, 2335.)
- Zou, X.-J.; Liu, Y.; Liu, Z.-M.; Gao, J.-W.; Song, Q.-L.; Pan, Y.; Zhang, J.-Z.; Li, X.-J.; Lai, L.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1923 (in Chinese). (邹霞娟, 刘莹, 刘振明, 高军卫, 宋前流, 潘燕, 张剑钊, 李学军, 来鲁华, 有机化学, **2011**, *31*, 1923.)

(Qin, X.)