

二萘并呋喃衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究

宋永彬^{†,a,b} 李 丹^{†,b} 杨异卉^{*,b} 纪红蕊^a 刘 波^a^(a) 哈尔滨理工大学化学与环境工程学院 哈尔滨 150040^(b) 哈尔滨医科大学药学院 哈尔滨 150081

摘要 为了研究二萘并呋喃衍生物的结构关系, 设计合成了两个系列的二萘[2,1-*b*:1',2'-*d*]呋喃衍生物, 通过 ¹H NMR、¹³C NMR、HRMS 和 IR 数据对所有目标化合物进行了结构鉴定. 通过噻唑蓝(MTT)法测试了目标化合物的体外抗肿瘤活性, 大多数化合物对人肝癌细胞(HepG2 和 SMMC-7721)、人宫颈癌细胞(HeLa 细胞)和急性早幼粒细胞白血病细胞(NB4 细胞)显示了较强的抗肿瘤活性. 其中 *N*³,*N*¹¹-二羟基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13k**)对 SMMC-7721 细胞显示了很强抑制作用, 其半数抑制浓度为 0.57 μmol·L⁻¹, 远低于阳性对照药 5-氟脲嘧啶的 20.21 μmol·L⁻¹.

关键词 合成设计; 细胞毒; 二萘并呋喃; 核磁共振

Synthesis and Cytotoxicity of Dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*d*]furan DerivativesSong, Yongbin^{†,a} Li, Dan^{†,b} Yang, Yihui^{*,b} Ji, Hongrui^a Liu, Bo^a^(a) School of Chemical and Environmental Engineering, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150040^(b) College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081

Abstract In order to study the structure-activity relationships of dinaphthofuran derivatives, two series of dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*d*]furan derivatives were synthesized. The structures of all compounds were identified by ¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS and IR spectra. The *in vitro* antitumor activity of the synthesized derivatives was tested by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay. Most of them exhibited strong inhibitory activity on human hepatocellular carcinoma cell lines (HepG2 and SMMC-7721 cells), uterine cervix cancer Hela cells and acute promyelocytic leukemia NB4 cells. Compound **13k** exhibited significant inhibitory activity against SMMC-7721 cells with IC₅₀ value of 0.57 μmol·L⁻¹, much lower than 20.21 μmol·L⁻¹ of the positive control 5-Fu.

Keywords synthesis design; cytotoxicity; dinaphthofuran; NMR spectroscopy

萘并呋喃类衍生物是一类重要的化合物, 其结构片段存在于很多天然产物以及药物结构中^[1~4]. 萘并呋喃具有多种生理活性, 如抗菌^[5~7]、抗真菌^[8]、抗氧化^[9]、细菌诱变作用^[10,11]以及抗肿瘤活性^[12~15].

鉴于萘并呋喃类化合物的抗肿瘤活性研究潜力, 设计其衍生物并研究抗肿瘤活性构效关系有重要研究意义. 在我们前期研究中工作中^[16,17]设计了抗肿瘤嵌入剂二萘并呋喃类化合物(图 1), 其结构特点是具有平面性的母核和柔性侧链, 此类化合物具有较强抗肿瘤活性,

这促使我们对其进行结构修饰. 把此类化合物的吡喃环替换成呋喃结构, 就能得到母体平面性更好的二萘并呋喃类化合物, 更适合作为嵌入剂插入到肿瘤细胞的 DNA 碱基对之间, 有利于和靶点发生作用. 把二萘并呋喃侧链中的活性必需基团酰胺结构引入到二萘并呋喃母体上, 就得到本研究的目标化合物二萘并呋喃酰胺衍生物(图 1). 为了全面研究此类化合物的抗肿瘤活性构效关系, 我们对酰胺侧链结构和位置进行了如下设计: 改变酰胺氮原子上取代基的数目、极性和碳链长度; 酰

* Corresponding author. E-mail: yangyihui19790508@sina.com

Received December 10, 2017; revised January 22, 2018; published online February 6, 2018.

Project supported by the Youth Science Fund of Heilongjiang Province (No. QC2014C091), the University Nursing Program for Young Scholars with Creative Talents in Heilongjiang Province (No. 324015507) and the Heilongjiang Postdoctoral Scientific Research Developmental Fund (No. LBH-Q16187).

黑龙江省青年科学基金(No. QC2014C091)、黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划(No. 324015507)、黑龙江省博士后科研启动金(No. LBH-Q16187)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

胺侧链的引入位置包括 3 和 11 位, 6 和 8 位. 本工作设计合成了 20 个未见文献报道的新化合物, 研究其抗肿瘤活性, 以期得到抗肿瘤活性分子, 为进一步进行药物化学研究提供物质基础, 具体合成路线见 Scheme 1 和 Scheme 2.

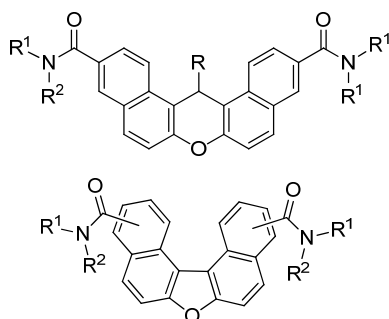


图 1 二萘并吡喃和二萘并呋喃类化合物的结构

Figure 1 Structures of dinaphthopyran and dinaphthofuran compounds

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

化合物 **1** 经氧化偶联反应得到化合物 **2**, 其经过分子内脱水反应生成中间体 **3**, 再和 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 作用发生亲电取代反应得到中间体 **4**, 后者的溴原子被氰基取代得到中间体 **5**, 再经过碱水解反应得到中间体 **6**, 化合物 **6** 通过生成的中间产物酰氯和含氮化合物反应生成了目标化合物 **7a~7i**.

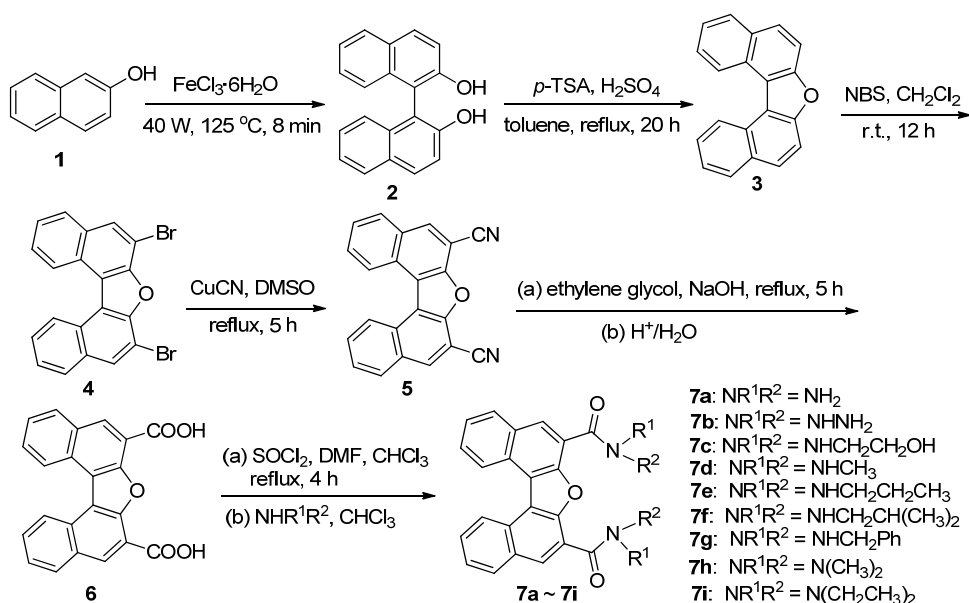
目标化合物 **7a~7i** 合成过程中, 中间体 **5** 和 **6** 的合

成是两个关键反应, 中间体 **4** 的氰基取代反应溶剂选择比较困难, 在此类反应常用的溶剂 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 中无法取代完全, 经过反复试验最终确定反应溶剂为二甲基亚砜 (DMSO), 在 DMSO 中原料可以完全反应. 这可能有两方面的原因, 一是体系高温时反应更容易发生, 还有更主要的原因是产物 **5** 的溶解度非常小, 在回流的 DMF 中溶解度也不大, 所以可能对反应物产生包裹, 使其取代不完全; 化合物 **5** 在回流的 DMSO 中可以完全溶解, 反应也可以进行完全. 由于化合物 **5** 的溶解度非常小, 其水解反应溶剂选择困难, 以水、醇等为溶剂的酸碱溶液无法使其水解, 经过实验最终选择高沸点的乙二醇为溶剂, 通过碱催化水解得到中间体 **6**.

目标化合物 **13a~13i** 和 **7a~7i** 是异构体, 所以合成过程有些类似, 化合物 **1** 经过溴取代生成二溴代物, 再经过还原反应得到化合物 **8**, 化合物 **9** 和 **2**, **10** 和 **3**, **11** 和 **5**, **12** 和 **6**, **13a~13i** 和 **7a~7i** 的合成过程分别相同, 另外, 目标物 **13j**, **13k** 和 **7a~7i** 合成方法也相似.

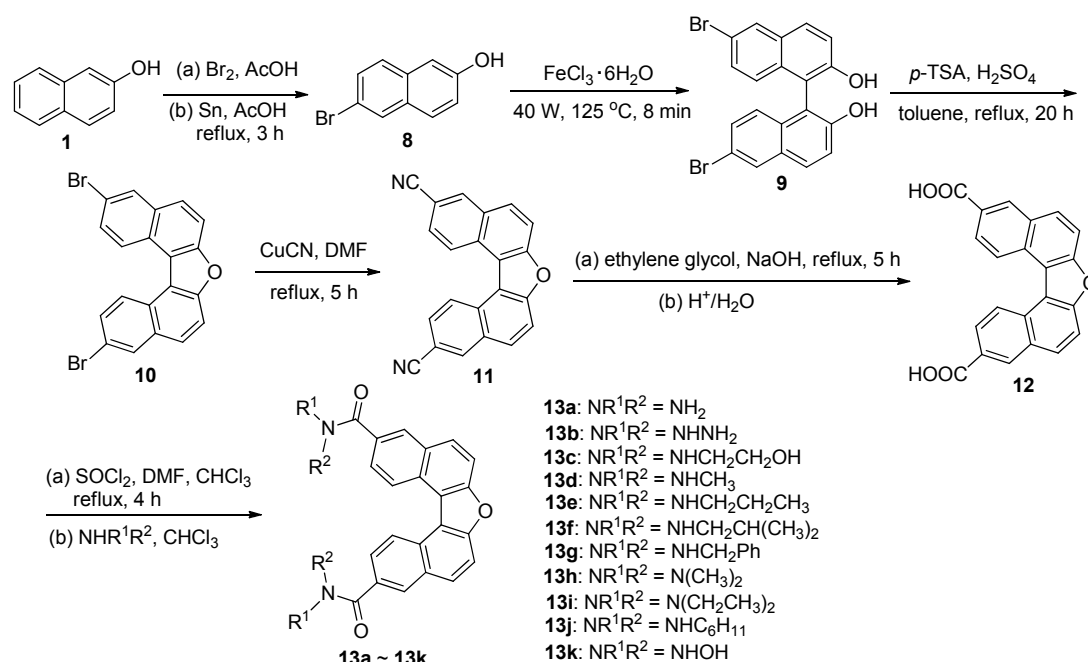
1.2 目标化合物的核磁共振分析

化合物 **7a~7i** 和 **13a~13k** 由于结构对称, 所以氢谱中积分面积数值都应乘以二. 目标物分子结构中存在多个芳香环, 受磁各向异性影响, 在 ^1H NMR 谱中, 芳香质子的化学位移都比较大, 其中 H-1 和 H-13 在所有芳氢中处于最低场. 化学位移值达到 δ 9.10~9.15, 这主要是由于 H-1 和 H-13 受到各芳香环去屏蔽的叠加作用最强, 因此出现在最低场. 目标化合物侧链中酰胺键



图式 1 目标化合物 **7a~7i** 的合成

Scheme 1 Synthetic route of the target compounds **7a~7i**



图式 2 目标化合物 13a~13k 的合成

Scheme 2 Synthetic route of the target compounds 13a~13k

不能自由旋转, 导致化合物 7a 和 13a 中同一个氮原子上的两个氢原子的化学位移不同, 各自呈现为单峰。

1.3 目标化合物的抗肿瘤活性研究

我们利用噻唑蓝(MTT)法测试了目标物 7a~7i 和

13a~13k 对人肝癌细胞(HepG2 和 SMMC-7721)、人宫颈癌细胞(Hela 细胞)和急性早幼粒细胞白血病细胞(NB4 细胞)等 4 种肿瘤细胞的体外抗肿瘤活性, 5-氟尿嘧啶(5-Fu)为阳性对照药, 无取代基的二萘并呋喃(化合物 3)为阴性对照物, 抗肿瘤活性数据见表 1。

表 1 目标化合物抗肿瘤活性 $[\text{IC}_{50}^a/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})]^a$
 Table 1 Antiproliferative activities $[\text{IC}_{50}^a/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})]$ of target compounds

Compound	HepG2	SMMC-7721	Hela	NB4
7a	9.01 ± 0.41	13.67 ± 0.98	7.07 ± 0.52	15.29 ± 1.01
7b	5.31 ± 0.21	40.68 ± 2.71	6.31 ± 0.42	12.59 ± 1.16
7c	9.31 ± 0.61	14.23 ± 0.81	10.52 ± 0.91	12.89 ± 0.67
7d	20.11 ± 1.01	18.47 ± 1.05	17.31 ± 1.13	16.98 ± 1.12
7e	28.54 ± 1.43	29.63 ± 1.83	29.76 ± 1.09	35.33 ± 2.04
7f	21.72 ± 1.62	22.86 ± 1.52	35.23 ± 1.81	37.48 ± 2.28
7g	42.65 ± 2.12	43.15 ± 2.31	40.58 ± 2.45	> 50
7h	31.17 ± 1.98	33.35 ± 3.03	30.36 ± 1.81	> 50
7i	9.35 ± 0.32	10.91 ± 0.25	14.78 ± 0.95	16.44 ± 1.03
13a	18.43 ± 1.01	23.02 ± 2.01	19.23 ± 1.32	15.65 ± 1.19
13b	35.41 ± 1.97	> 50	37.24 ± 1.89	35.3 ± 1.85
13c	10.33 ± 0.78	14.32 ± 1.06	11.23 ± 0.90	12.53 ± 0.90
13d	11.22 ± 0.67	26.47 ± 1.49	13.65 ± 0.78	15.91 ± 1.09
13e	30.65 ± 1.32	35.61 ± 1.46	37.56 ± 1.56	17.38 ± 1.57
13f	> 50	27.77 ± 2.12	39.63 ± 2.32	21.62 ± 1.37
13g	> 50	42.74 ± 0.31	> 50	> 50
13h	35.25 ± 2.61	> 50	35.25 ± 2.61	41.39 ± 3.71
13i	35.66 ± 2.19	14.28 ± 0.87	37.89 ± 2.34	5.07 ± 0.22
13j	> 50	> 50	28.41 ± 2.12	> 50
13k	2.76 ± 0.84	0.57 ± 0.061	3.56 ± 0.89	12.79 ± 0.82
3	> 50	> 50	> 50	> 50
5-Fu	34.83 ± 2.13	20.21 ± 1.21	32.01 ± 2.02	15.21 ± 0.97

^a 三次测定取平均值。

从表 1 可见, 大多数化合物对 4 种肿瘤细胞的生长有明显的抑制作用, 目标化合物 **7a~7i** 和 **13a~13k** 比阴性对照物化合物 **3** 具有更强的抗肿瘤活性, 后者未显示出明显的抗肿瘤活性($IC_{50} > 50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 很多化合物比阳性对照药 5-Fu 具有更强的细胞抑制作用; 化合物 **13k** 对 4 种肿瘤细胞都具有很强的抑制作用, 特别是对肝癌细胞 SMMC-7721 的 IC_{50} 达到 $0.57 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 远低于 5-Fu 的 $20.21 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. 此外, 酰胺氮原子连有羟乙基的化合物 **7c** 和 **13c** 展现出强于 5-Fu 的细胞毒活性, 对 4 种肿瘤细胞的 IC_{50} 值均小于 $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 未被取代的酰胺化合物 **7a** 和 **13a** 对 HepG2 和 Hela 细胞的 IC_{50} 均小于 $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 显示出比 5-Fu 具有更强的肿瘤细胞抑制作用. 氮原子上连有苄基的 **7g** 和 **13g** 的抗肿瘤活性最弱, 其 IC_{50} 值都大于 $40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. 部分化合物对肿瘤细胞的抑制作用显示出了一定的细胞选择性, 例如, 化合物 **7b** 对 HepG2、Hela 和 NB4 具有较强的抑制作用, 其 IC_{50} 值分别为 5.31、6.31 和 $12.59 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 但对 SMMC-7721 抑制作用较弱, IC_{50} 值为 $40.68 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

2 结论

共设计并合成了 20 个新型二萘并呋喃二酰胺衍生物, 通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 和 IR 确认了目标物的结构. 利用 MTT 法研究了目标物对 HepG2、SMMC-7721、HeLa、NB4 等 4 种肿瘤细胞的细胞毒实验, 多个化合物的抗肿瘤活性强于阳性药 5-Fu, 其中化合物 **13k** 对 4 种肿瘤细胞的抑制作用都明显强于阳性药 5-Fu, 尤其是对肝癌细胞 SMMC-7721 的 IC_{50} 比 5-Fu 低接近两个数量级, 有进一步研究的价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker Avance 300 和 400 MHz 核磁共振仪; Avatar 370 FT-IR 型红外光谱仪; LCT Premier XE 飞行时间质谱仪; X-6 型熔点仪(未校正); SUNRISE 酶标仪; TE 2000-U 倒置显微镜; Revcol/lindberg CO_2 培养箱. 所用试剂和溶剂均为市售分析纯, 纯度为 97%~99%, 未经纯化直接使用.

3.2 化合物的合成

3.2.1 中间体 **2** 和 **3** 的合成

中间体 **2** 参考相关文献[18]制得, 化合物 **3** 的制备过程如下: 将外消旋化合物 **2** (28.6 g, 0.1 mol)、对甲基苯磺酸(3.4 g, 20 mmol)、3 mL 浓硫酸和 300 mL 甲苯加入到在 500 mL 三颈瓶中, 在其上端装分水器的, 将体系加热回流, 利用薄层色谱(TLC)监控反应, 20 h 后反应结束, 减压除去部分甲苯, 冷却到室温析出大量固体, 抽

滤, 固体用甲醇洗涤, 干燥, 再用甲苯重结晶得到二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃(**3**). 无色结晶, 收率 90.2%. m.p. $155\sim 156\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[19] $155\sim 156\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.16 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H, H-1,13), 8.07 (dd, $J=8.6, 1.4\text{ Hz}$, 2H, H-4,10), 7.95 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H, H-5,9), 7.83 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H, H-6,8), 7.74 (ddd, $J=8.4, 6.9, 1.4\text{ Hz}$, 2H), 7.58 (ddd, $J=8.1, 6.9, 1.1\text{ Hz}$, 2H).

3.2.2 中间体 **4** 的合成

将化合物 **3** (20 g, 75 mmol) 和 125 mL 二氯甲烷加入 250 mL 圆底烧瓶中, 搅拌使其溶解, 分批加入 27.9 g (157 mmol) NBS, 用 TLC 监测反应终点. 室温反应 12 小时后反应结束, 加入 200 mL 的 1 mol/L 的 NaOH 水溶液, 抽滤, 滤饼分别用水、甲醇和二氯甲烷洗涤, 烘干, 甲苯重结晶得到化合物 6,8-二溴二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃(**4**). 无色结晶, 收率 80.7%. m.p. $208\sim 210\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.00~9.08 (m, 2H, H-1,13), 8.42~8.57 (m, 2H, H-4,10), 8.14 (s, 2H, H-5,9), 7.76 (td, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$, 2H), 7.68 (td, $J=8.2, 1.3\text{ Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 153.5, 129.4, 128.8, 128.8, 127.1, 125.9, 125.7, 122.3, 119.1, 117.1; IR (KBr) ν : 3074, 1566, 1527, 1509, 1332, 1315, 1248 cm^{-1} .

3.2.3 中间体 **5** 的合成

将 8.5 g (20 mmol) 化合物 **4**、4.1 g (45 mmol) CuCN、125 mL DMSO 加入 250 mL 三颈瓶中, 加热至回流, TLC 监测反应, 5 h 后反应结束, 反应体系在搅拌下, 缓慢加入浓氨水, 抽滤, 滤饼用浓氨水洗至滤液无色, 再分别用水和氯仿洗涤, 干燥后得二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二腈(**5**). 浅黄色固体, 收率 82.3%. m.p. $247\sim 249\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.05 (br.d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H, H-1,13), 8.41 (br. d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H, H-4,10), 8.23 (s, 2H, H-5,9), 7.82 (br.t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.74 (br.t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 153.3, 129.9, 128.4, 128.1, 127.4, 126.9, 125.9, 123.2, 119.1, 117.3, 111.0; IR (KBr) ν : 2223, 1601, 1566, 1531, 1442, 1379, 1322, 1238, 1052 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.0871, found 319.0868.

3.2.4 中间体 **6** 的合成

将 9.5 g (30 mmol) 化合物 **5**、4.8 g (120 mmol) NaOH、80 mL 乙二醇, 加入到 150 mL 三颈瓶中, 加热回流 5 h 后, 将反应产物进行减压蒸馏, 除去乙二醇, 向圆底烧瓶加入 50 mL 蒸馏水溶解产物的钠盐, 抽滤, 将滤液转移至烧杯中, 加浓盐酸酸化至 $\text{pH}=3$, 逐渐析出黄色的固体, 抽滤, 产品依次用水、乙醇洗涤, 减压干燥, 得到二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二羧酸(**6**). 浅黄色固体, 收率 92.4%. m.p. > 300 ; ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ : 9.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.50 (s, 2H, H-5,9), 7.79~7.98 (m, 2H), 7.68~7.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.6, 153.7, 130.2, 128.9, 128.6, 127.7, 127.5, 126.6, 125.7, 121.6, 116.1; IR (KBr) ν : 2945, 2605, 1692, 1577, 1531, 1443, 1426, 1408, 1286, 1245 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 355.0607, found 355.0610.

3.2.5 目标化合物 7a 的合成

在 100 mL 三颈瓶中加入化合物 6 (1.42 g, 4 mmol), 氯仿(20 mL)和 1 滴 DMF, 然后滴加二氯亚砷的氯仿溶液(4.4 mL 二氯亚砷溶于 10 mL 氯仿中), 然后加热回流 4 h, 体系由悬浊液变成黄色溶液, 减压蒸去溶剂, 得到中间体酰氯. 将得到的酰氯溶于 20 mL 氯仿中, 向其中通入过量的氨气, 室温反应 3 h, 将反应生成的白色沉淀过滤, 沉淀依次用氯仿和蒸馏水洗涤, 真空干燥, 得到二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲酰胺(7a). 白色固体, 收率 83.1%. m.p. 292~294 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H-1,13), 8.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-4,10), 8.24 (s, 2H, CONH $\times$ 2), 8.16 (s, 2H, H-5,9), 7.80~7.94 (m, 4H), 7.65~7.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.4, 153.6, 136.3, 128.5, 128.3, 127.8, 127.6, 126.0, 125.7, 119.6, 112.3; IR (KBr) ν : 1650, 1601, 1445, 1403, 1325, 1253 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.1083, found 355.1090.

3.2.6 目标化合物 7b~7i 的合成

将 4 mmol 化合物 6 制备成中间体酰氯(方法见第 3.2.5 节), 用尽量少的氯仿将其溶解. 在 100 mL 三颈瓶中加入 16 mmol 相应的含氮化合物(其中甲胺、肼和二甲胺使用的是水溶液)和 25 mL 氯仿, 向其中滴加前面的酰氯溶液, 滴加完毕后室温反应, 利用薄层色谱监控反应, 反应 2~3 h 后, 将反应生成的白色沉淀过滤, 沉淀依次用氯仿和蒸馏水洗涤, 真空干燥, 得到化合物 7b~7g. 化合物 7h、7i 和 7b~7g 不同之处在于后处理过程, 反应完成后, 化合物 7h 和 7i 溶解在氯仿中, 将反应液加入蒸馏水萃取 2 次, 氯仿层硫酸镁干燥, 蒸去溶剂, 得到粗产物, 经石油醚/乙酸乙酯($V:V=5:1$)重结晶得到化合物 7h 和 7i.

二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲肼(7b): 白色固体, 收率 88.7%. m.p. 291~293 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.92 (s, 2H, CONH $\times$ 2), 9.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-1,13), 8.45 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, H-4,10), 8.09 (s, 2H, H-5,9), 7.90 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.73 (s, 4H, NH $_2\times$ 2); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.3, 152.9, 134.4, 128.1, 127.9, 127.2, 127.2, 125.5,

125.2, 119.2, 112.2; IR (KBr) ν : 1648, 1609, 1561, 1518, 1384, 1325, 1255 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.1301, found 385.1305.

N^6,N^8 -二(2-羟乙基)二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲酰胺(7c): 白色固体, 收率 89.3%. m.p. 249~251 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-1,13), 8.73 (t, $J=5.6$ Hz, 2H, CONH $\times$ 2), 8.45 (dd, $J=8.5$, 1.1 Hz, 2H, H-4,10), 8.16 (s, 2H, H-5,9), 7.84~7.92 (m, 2H), 7.68~7.75 (m, 2H), 4.83 (t, $J=5.4$ Hz, 2H, OH $\times$ 2), 3.64 (q, $J=5.8$ Hz, 4H, NHCH $_2\text{CH}_2\text{OH}\times$ 2), 3.48 (q, $J=5.8$ Hz, 4H, NHCH $_2\text{CH}_2\text{OH}\times$ 2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.5, 153.6, 136.5, 128.4, 128.4, 127.8, 127.6, 126.0, 125.7, 119.6, 112.5, 60.3, 42.8; IR (KBr) ν : 3077, 2931, 2874, 1629, 1555, 1383, 1325, 1302, 1247, 1060 cm^{-1} ; HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.1607, found 443.1601.

N^6,N^8 -二甲基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲酰胺(7d): 白色固体, 收率 84.1%. m.p. 294~296 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.11 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H-1,13), 8.71 (q, $J=4.6$ Hz, 2H, CONH $\times$ 2), 8.42 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, H-4,10), 8.14 (s, 2H, H-5,9), 7.89 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J=4.6$ Hz, 6H, CH $_3\times$ 2); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.3, 153.0, 135.9, 127.9, 127.8, 127.2, 127.1, 125.5, 125.2, 119.1, 111.9, 26.3; IR (KBr) ν : 3078, 2937, 1641, 1626, 1568, 1407, 1327, 1310, 1251, 1155 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.1396, found 383.1392.

N^6,N^8 -二丙基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲酰胺(7e): 白色固体, 收率 79.8%. m.p. 266~268 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H-1,13), 8.76 (t, $J=5.6$ Hz, 2H, CONH $\times$ 2), 8.40 (d, $J=8.4$, 2H, H-4,10), 8.10 (s, 2H, H-5,9), 7.88 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.60~7.78 (m, 2H), 3.37 (q, $J=6.7$ Hz, 4H, NHCH $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\times$ 2), 1.65 (h, $J=7.2$ Hz, 4H, NHCH $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\times$ 2), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 6H, NHCH $_2\text{CH}_2\text{CH}_3\times$ 2); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.3, 153.6, 136.7, 128.4, 128.4, 127.6, 127.6, 126.0, 125.7, 119.5, 112.3, 41.6, 22.9, 12.1. IR (KBr) ν : 3072, 2961, 2931, 2871, 1638, 1624, 1557, 1440, 1327, 1300, 1248 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.2022, found 439.2026.

N^6,N^8 -二(2-甲基丙基)二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲酰胺(7f): 白色固体, 收率 81.0%. m.p. 264~266 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-1,13), 8.77 (t, $J=5.7$ Hz, 2H, CONH $\times$ 2), 8.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, H-4,10), 8.10 (s, 2H, H-5,9), 7.89 (t,

$J=7.6$ Hz, 2H), 7.61~7.80 (m, 2H), 3.24 (t, $J=6.3$ Hz, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$), 1.89~2.02 (m, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$), 1.00 (d, $J=6.7$ Hz, 12H, $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \times 2$); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.5, 153.6, 136.7, 128.4, 128.4, 127.6, 127.6, 126.00, 125.7, 119.5, 112.2, 47.3, 28.7, 20.8; IR (KBr) ν : 3072, 2957, 2925, 2869, 1634, 1547, 1465, 1383, 1324, 1291, 1251 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.2335, found 467.2339.

N^6,N^8 -二苄基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲酰胺(**7g**): 白色固体, 收率 82.3%. m.p. 287~289 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.34 (t, $J=5.9$ Hz, 2H, $\text{CONH} \times 2$), 9.12 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-1,13), 8.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H-4,10), 8.20 (s, 2H, H-5,9), 7.90 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.72 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=7.3$ Hz, 4H, H-2',6',2'',6''), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 4H, H-3',5',3'',5''), 7.31 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, H-4',4''), 4.63 (d, $J=5.9$ Hz, 4H, $\text{CH}_2 \times 2$); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.9, 153.0, 139.3, 135.6, 128.4, 127.9, 127.9, 127.3, 127.1, 127.0, 126.9, 125.5, 125.2, 119.2, 112.0, 42.8; IR (KBr) ν : 3062, 2928, 1632, 1542, 1454, 1383, 1324, 1297, 1252 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535.2022, found 535.2026.

N^6,N^6,N^8,N^8 -四甲基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲酰胺(**7h**): 白色固体, 收率 78.7%. m.p. 187~189 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-1,13), 8.07 (s, 2H, H-5,9), 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H-4,10), 7.91 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.74 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.21 (s, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$), 2.82 (s, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.5, 153.2, 135.8, 127.8, 127.3, 127.0, 126.4, 125.8, 125.5, 118., 110.7, 38.3, 34.3; IR (KBr) ν : 2926, 1627, 1500, 1450, 1398, 1323, 1146, 1124, 1005 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.1709, found 411.1717.

N^6,N^6,N^8,N^8 -四乙基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-6,8-二甲酰胺(**7i**): 白色固体, 收率 76.2%. m.p. 266~268 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.15 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H-1,13), 8.07 (s, 2H, H-5,9), 7.89~7.96 (m, 4H), 7.75 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.80 (br.s, 2H, NCH_2CH_3), 3.51 (br.s, 2H, NCH_2CH_3), 3.17 (br.s, 2H, NCH_2CH_3), 3.05 (br.s, 2H, NCH_2CH_3), 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$), 1.00 (t, $J=6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.0, 153.1, 136.0, 127.8, 127.4, 127.1, 126.1, 125.8, 125.5, 118.5, 110.1, 42.7, 36.8, 14.1, 12.9; IR (KBr) ν : 3061, 2980, 2932, 2873, 1628, 1475, 1458, 1432,

1324, 1284, 1253 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.2335, found 467.2340.

3.2.7 中间体 **8** 的合成

6-溴-2-萘酚(**8**)的合成参考相关文献[20]. 白色固体, 收率 64%. m.p. 127~129 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 124.5~127.5 $^{\circ}\text{C}$ [20]); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.88 (s, 1H, OH), 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44~7.50 (m, 1H), 7.09~7.13 (m, 2H).

3.2.8 中间体 **9** 的合成

6,6'-二溴-1,1'-联萘-2,2'-二酚(**9**)的合成和中间体 **2** 的合成方法相同. 白色固体, 收率 85.0%. m.p. 210~212 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 202~204 $^{\circ}\text{C}$ [21]); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.48 (s, 2H, OH $\times 2$), 8.12 (d, $J=2.1$ Hz, 2H, H-5,5'), 7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J=9.0, 2.1$ Hz, 2H, H-7,7'), 6.85 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3481, 3415, 1613, 1589, 1500, 1382, 1350, 1313, 1215, 1166, 1144 cm^{-1} .

3.2.9 中间体 **10** 的合成

3,11-二溴二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃(**10**)^[22]的合成和中间体 **3** 的合成方法相同. 白色固体, 收率 84.6%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.96 (d, $J=9.1$ Hz, 2H, H-1,13), 8.53 (d, $J=2.2$ Hz, 2H, H-4,10), 8.19 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-5,9), 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-6,8), 7.95 (dd, $J=9.1, 2.2$ Hz, 2H, H-2,12); IR (KBr) ν : 1575, 1503, 1372, 1237, 1190, 1069, 1018 cm^{-1} .

3.2.10 中间体 **11** 的合成

二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二腈(**11**)的合成和中间体 **5** 的合成方法相同. 浅黄色固体, 收率 81.9%. m.p. 267~269 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.12 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H-1,13), 8.90 (d, $J=1.8$ Hz, 2H, H-4,10), 8.35 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-5,9), 8.26 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-6,8), 8.13 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 2H, H-2,12); IR (KBr) ν : 3068, 2923, 2852, 2224, 1619, 1375, 1241, 1018 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.0871, found 319.0878.

3.2.11 中间体 **12** 的合成

二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二羧酸(**12**)^[23]的合成和中间体 **6** 的合成方法相同. 浅黄色固体, 收率 89.2%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.18 (s, 2H, COOH $\times 2$), 9.16 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-1,13), 8.90 (d, $J=1.3$ Hz, 2H, H-4,10), 8.40 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-5,9), 8.34 (dd, $J=8.9, 1.3$ Hz, 2H, H-2,12), 8.17 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-6,8); IR (KBr) ν : 2921, 1647, 1327, 1176, 1091 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$

355.0607, found 355.0611.

3.2.12 目标化合物 **13a**~**13k** 的合成

目标物 **13a**~**13i** 的合成和对应的目标物 **7a**~**7i** 的合成方法相同, 目标物 **13j**、**13k** 和目标物 **7b**~**7g** 的合成方法相同.

二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13a**): 白色固体, 收率 84.1%. m.p. 270~272 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.11 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H-1,13), 8.80 (d, *J*=1.5 Hz, 2H, H-4,10), 8.30 (dd, *J*=8.8, 1.5 Hz, 2H, H-2,12), 8.27 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-5,9), 8.24 (s, 2H, CONH×2), 8.14 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-6,8), 7.56 (s, 2H, CONH×2); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.7, 154.6, 130.4, 130.2, 130.0, 129.6, 128.9, 125.3, 124.8, 118.1, 113.4; IR (KBr) ν: 3344, 3189, 1655, 1604, 1463, 1404, 1376, 1239, 1111, 1019 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺ 355.1083, found 355.1080.

二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二酰肼(**13b**): 白色固体. 收率 86.7%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.03 (s, 2H, NH×2), 9.10 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H-1,13), 8.74 (d, *J*=1.6 Hz, 2H, H-4,10), 8.20~8.35 (m, 4H), 8.14 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-6,8), 4.68 (s, 4H, NH₂×2); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 165.6, 154.5, 130.1, 129.9, 129.3, 129.0, 128.7, 124.9, 124.7, 118.1, 113.4; IR (KBr) ν: 3299, 1618, 1508, 1378, 1323, 1239 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₇N₄O₃ [M+H]⁺ 385.1301, found 627. 385.1309.

*N*³,*N*¹¹-二(2-羟乙基)二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13c**): 白色固体, 收率 90.3%. m.p. 247~249 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.12 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H-1,13), 8.77 (d, *J*=1.7 Hz, 2H, H-4,10), 8.72 (t, *J*=5.5 Hz, 2H, CONH×2), 8.29 (dd, *J*=8.8, 1.7 Hz, 2H, H-2,12), 8.28 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-5,9), 8.14 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-6,8), 4.79 (t, *J*=5.6 Hz, 2H, OH×2), 3.60 (q, *J*=6.1 Hz, 4H, NHCH₂CH₂OH×2), 3.45 (q, *J*=6.2 Hz, 4H, NHCH₂CH₂OH×2); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166.1, 154.5, 130.5, 130.1, 129.8, 129.1, 128.7, 125.0, 124.8, 118.0, 113.3, 59.9, 42.4; IR (KBr) ν: 3321, 2939, 2876, 1636, 1549, 1382, 1304, 1242, 1055 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺ 443.1607, found 443.1614.

*N*³,*N*¹¹-二甲基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13d**): 白色固体, 收率 80.9%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.11 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H-1,13), 8.69~8.78 (m, 4H), 8.22~8.32 (m, 4H), 8.14 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-6,8), 2.90 (d, *J*=4.5 Hz, 6H, CH₃×2);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166.4, 154.5, 130.6, 130.1, 129.8, 129.0, 128.7, 124.9, 124.9, 118.1, 113.3, 26.4; IR (KBr) ν: 3348, 3077, 2938, 1638, 1619, 1549, 1410, 1379, 1308, 1240 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ 383.1396, found 383.1390.

*N*³,*N*¹¹-二丙基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13e**): 白色固体, 收率 79.3%. m.p. 258~260 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.12 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-1,13), 8.70~8.76 (m, 4H), 8.24~8.32 (m, 4H), 8.14 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-6,8), 3.31~3.41 (m, 4H, NHCH₂CH₂-CH₃×2), 1.66 (h, *J*=7.4 Hz, 4H, NHCH₂CH₂CH₃×2), 0.96 (t, *J*=7.4 Hz, 6H, NHCH₂CH₂CH₃×2); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 165.9, 154.6, 130.9, 130.2, 130.0, 129.0, 128.8, 125.2, 125.0, 118.2, 113.5, 41.1, 22.5, 11.5. IR (KBr) ν: 3328, 2962, 2932, 2873, 1638, 1619, 1542, 1378, 1310, 1240 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 439.2022, found 439.2024.

*N*³,*N*¹¹-二(2-甲基丙基)二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13f**): 白色固体, 收率 78.7%. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.13 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H-1,13), 8.70~8.76 (m, 4H), 8.24~8.33 (m, 4H), 8.14 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-6,8), 3.21 (t, *J*=6.3 Hz, 4H, NHCH₂CH(CH₃)₂×2), 1.89~1.98 (m, 2H, NHCH₂CH(CH₃)₂×2), 0.97 (d, *J*=6.7 Hz, 12H, NHCH₂CH(CH₃)₂×2); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166.1, 154.6, 131.0, 130.2, 129.9, 129.0, 128.8, 125.2, 124.9, 118.2, 113.4, 46.9, 28.2, 20.3; IR (KBr) ν: 3293, 2959, 2925, 2870, 1638, 1542, 1508, 1293, 1240 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺ 467.2335, found 467.2337.

*N*³,*N*¹¹-二苄基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13g**): 白色固体, 收率 87.7%. m.p. 266~268 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.33 (t, *J*=5.9 Hz, 2H, NH×2), 9.14 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H-1,13), 8.81 (d, *J*=1.7 Hz, 2H, H-4,10), 8.32 (dd, *J*=8.8, 1.7 Hz, 2H, H-2,12), 8.29 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-5,9), 8.15 (d, *J*=8.9 Hz, 2H, H-6,8), 7.32~7.44 (m, 8H), 7.27 (t, *J*=7.1 Hz, 2H, H-4',4''), 4.60 (d, *J*=5.9 Hz, 4H, CH₂×2); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 166.0, 154.7, 139.7, 130.6, 130.2, 130.0, 129.2, 128.9, 128.3, 127.3, 126.8, 125.2, 125.1, 118.2, 113.6, 42.8; IR (KBr) ν: 3274, 3061, 3029, 1635, 1541, 1453, 1304, 1239 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₆H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺ 535.2022, found 535.2027.

*N*³,*N*³,*N*¹¹,*N*¹¹-四甲基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13h**): 浅黄色固体, 收率 77.3%. m.p. 274~276 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.12 (d, *J*=8.7

Hz, 2H, H-1,13), 8.33 (d, $J=1.6$ Hz, 2H, H-4,10), 8.26 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-5,9), 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-6,8), 7.88 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 2H, H-2,12), 3.09 (s, 12H, $N(CH_3)_2 \times 2$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.4, 155.0, 132.3, 130.5, 129.0, 128.9, 128.6, 125.5, 125.0, 119.2, 113.5, 39.8, 35.5; IR (KBr) ν : 2927, 2779, 1628, 1491, 1394, 1265, 1239, 1179 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{23}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 411.1709, found 411.1714.

N^3,N^3,N^{11},N^{11} -四乙基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13i**): 白色固体, 收率 72.6%. m.p. 160~162 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.13 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, H-1,13), 8.27 (overlapping d, $J=9.1$ Hz, 4H), 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-6,8), 7.81 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 2H, H-2,12), 3.51 (br.s, 4H, $CH_2CH_3 \times 2$), 3.31 (br.s, 4H, $CH_2CH_3 \times 2$), 1.19 (br.s, 12H, $N(CH_2CH_3)_2 \times 2$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.0, 154.9, 133.3, 130.6, 128.9, 128.6, 127.6, 125.6, 124.5, 119.2, 113.5, 43.4, 39.5, 14.3, 13.2; IR (KBr) ν : 2973, 2934, 1618, 1475, 1428, 1376, 1284, 1238 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{31}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 467.2335, found 467.2340.

N^3,N^{11} -二环己基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13j**): 白色固体, 收率 94.7%. m.p. >300 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, H-1,13), 8.74 (d, $J=1.5$ Hz, 2H, H-4,10), 8.48 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, $NH \times 2$), 8.22~8.30 (m, 4H), 8.14 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-6,8), 3.88 (br.s, 2H), 1.89~1.96 (m, 4H), 1.74~1.83 (m, 4H), 1.65 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.29~1.46 (m, 8H), 1.13~1.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 165.1, 154.6, 131.1, 130.2, 130.0, 129.0, 128.8, 125.4, 124.9, 118.2, 113.5, 48.5, 32.5, 25.3, 25.0; IR (KBr) ν : 3256, 2930, 2852, 1633, 1619, 1547, 1450, 1321, 1240 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{34}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 519.2648, found 519.2641.

N^3,N^{11} -二羟基二萘并[2,1-*b*:1',2'-*d'*]呋喃-3,11-二甲酰胺(**13k**): 白色固体, 收率 83.8%. m.p. 155~157 $^{\circ}C$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11.50 (br.s, 2H, $OH \times 2$), 9.16 (br.s, 2H, $NH \times 2$), 9.11 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-1,13), 8.67 (s, 2H, H-4,10), 8.29 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-5,9), 8.19 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 2H, H-2,12), 8.14 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, H-6,8); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 163.9, 154.6, 130.2, 129.9, 128.9, 128.9, 128.8, 125.0, 124.7, 118.1, 113.5; IR (KBr) ν : 3199, 2975, 2938, 2677, 1637, 1618, 1398, 1378, 1238 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{15}N_2O_5$ $[M+H]^+$ 387.0981, found 387.0989.

3.3 体外抗肿瘤活性测试

采用 MTT 法测试化合物的体外抗肿瘤活性, 4 种肿瘤细胞分别为人肝癌细胞(HepG2 和 SMMC-7721)、人宫颈癌细胞(HeLa 细胞)和白血病细胞(NB4 细胞)。

将对数生长期的肿瘤细胞用含 10%(体积分数)胎牛血清的 RPMI1640 培养液调整细胞数为 2000~20000 个/mL, 加入到 96 孔板中(每孔 100 μL)。在 37 $^{\circ}C$ 、5% CO_2 条件下培养 12~24 h 后, 加入样品, 样品的浓度分别为 100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 0 $\mu mol \cdot L^{-1}$, 设 3 个复孔。在此条件下继续培养 48 h 后, 弃去带样品的培养液, 再补充 100 μL 培养液。每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 溶液 20 μL , 37 $^{\circ}C$ 反应 4 h 后, 除去上清液, 每孔加入 100 μL DMSO, 振荡 10 min, 使结晶物充分溶解。用酶联免疫检测仪在 490 nm(贴壁细胞)或 570 nm(悬浮细胞)测量各孔的吸光值(OD 值)。根据不同样品浓度下的抑制率, 利用 SPSS 软件计算出求出 IC_{50} 值。实验重复 3 次, 结果取平均值。

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的 1H NMR、 ^{13}C NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载。

References

- [1] Guével, R. L.; Oger, F.; Lecorgne, A.; Dudasova, Z.; Chevance, S.; Bondon, A.; Barath, P.; Simonneaux, G.; Salbert, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7021.
- [2] Ishiguro, K.; Ohira, Y.; Oku, H. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1126.
- [3] Kotoku, N.; Higashimoto, K.; Kurioka, M.; Arai, M.; Fukuda, A.; Sumii, Y.; Sowa, Y.; Sakai, T.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3389.
- [4] El-Hady, S.; Bukuru, J.; Kesteleyn, B.; Van Puyvelde, L.; Van, T. N.; De Kimpe, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1377.
- [5] Abd El-Wahab, A. H. F.; Al-Fifi, Z. I. A.; Bedair, A. H.; Ali, F. M.; Halawa, A. H. A.; El-Agrody, A. M. *Molecules* **2011**, *16*, 307.
- [6] Ribeiro-Rodrigues, R.; dos Santos, W. G.; Oliveira, A. B.; Snieckus, V.; Zani, C. L.; Romanha, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1509.
- [7] Bedair, A. H.; Abd El-Wahab, A. H. F.; El-Agrody, A. M.; Ali, F. M.; Halawa, A. H.; El-Sherbiny, G. M. *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, *71*, 459.
- [8] Stipanovic, R. D.; Bell, A. A.; Howell, C. R. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1809.
- [9] Doe, M.; Shibue, T.; Haraguchi, H.; Morimoto, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1765.
- [10] Quillardet, P.; Michel, V.; Arrault, X.; Hofnung, M.; Touati, E. *Mutat. Res.* **2000**, *470*, 177.
- [11] Touati, E.; Phillips, D. H.; Quillardet, P.; Hofnung, M. *Mutagenesis* **1993**, *8*, 149.
- [12] Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Faridi, U.; Sisodia, B. S.; Darokar, M. P.; Luqman, S.; Khanuja, S. P. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 911.
- [13] Itokawa, H.; Ibraheim, Z. Z.; Qiao, Y. F.; Takeya K. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1869.
- [14] Lumb, J.-P.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2870.
- [15] Lee, K.-H.; Huang, B.-R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 333.
- [16] Song, Y. B.; Yang, Y. H.; You, J.; Liu B, Wu, L. J.; Hou, Y. L.; Wang, W. J.; Zhu, J. X. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 167.

- [17] Song, Y. B.; Yang, Y. H.; Wu, L. J.; Dong, N. W.; Gao, S.; Ji, H. R.; Du, X.; Liu, B.; Chen, G. Y. *Molecules* **2017**, *22*, 517.
- [18] Villemin, D.; Sauvaget, F. *Synlett* **1994**, *6*, 435.
- [19] Shuklov, I. A.; Dubrovina, N. V.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Börner, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1669.
- [20] Vilches-Herrera, M.; Miranda-Sepúlveda, J.; Rebolledo-Fuentes, M.; Fierro, A.; Lühr, S.; Iturriaga-Vasquez, P.; Cassels, B. K.; Reyes-Parada, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2452.
- [21] Aoyagi, N.; Ogawa, N.; Izumi, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4797.
- [22] Kong H.; Yang S.; Gao H.; Timmer, A.; Hill, J. P.; Arado, O. D.; Mönig, H.; Huang, X.; Tang, Q.; Ji, Q.; Liu, W.; Fuchs, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3669.
- [23] Cui, Y.; Ngo, H. L.; Lin, W. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1033.

(Cheng, F.)