

二苯氧杂蒽衍生物的合成及抗肿瘤活性

杨昇卉¹, 高尚¹, 刘波², 宋永彬², 于楠¹, 高雯³, 杨佳卉⁴

(1. 哈尔滨医科大学药学院, 黑龙江哈尔滨 150081; 2. 哈尔滨理工大学化学与环境工程学院, 黑龙江哈尔滨 150040;
3. 上海医药工业研究院中药研究部, 上海 200040; 4. 吉林省肿瘤医院药剂科, 吉林 长春 130012)

摘要: 为了研究二苯并[*b,j*]氧杂蒽类衍生物的抗肿瘤活性, 在无溶剂微波辐射或者直接加热条件下, 以6-溴-2-萘酚和醛为原料、对甲苯磺酸为催化剂合成了3,11-二溴-14-取代二苯并[*b,j*]氧杂蒽类衍生物。利用IR、¹H NMR、¹³C NMR和HRMS等方法确定了目标化合物的结构, 并采用MTT法评价了它们对4种肿瘤细胞和一种正常细胞的细胞毒活性。结果表明部分氧杂蒽类衍生物在体外展现了抗肿瘤活性, 其中, 化合物3m和3l对NB4细胞的IC₅₀值分别为25.8 μmol/L和51.4 μmol/L, 说明在二苯并[*b,j*]氧杂蒽的3和11位引入溴原子可以增强其抗肿瘤活性。

关键词: 二苯并氧杂蒽; 抗肿瘤活性; 微波辐射; 合成

DOI: 10.15938/j.jhust.2015.02.021

中图分类号: O62 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-2683(2015)02-0109-06

Synthesis and Antitumor Activity of Dibenzoxanthene Derivatives

YANG Yi-hui¹, GAO Shang¹, LIU Bo², SONG Yong-bin², YU Nan¹, GAO Wen³, YANG Jia-hui⁴

(1. College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2. School of Chemical and Environmental Engineering, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150040, China; 3. Research Division of Traditional Chinese Drug, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China; 4. Department of Pharmacy, Jilin Province Tumor Hospital, Changchun 130012, China)

Abstract: To study antitumor activity of dibenzo[*b,j*]xanthenes derivatives, the 3,11-dibromo-14-substituted-dibenzo[*b,j*]xanthenes were prepared from 6-bromo-2-naphthol and different kinds of aldehydes using p-toluene sulfonic acid as catalyst under microwave irradiation or thermal solvent-free conditions. The structures of the synthesized compounds were confirmed by the infra-red spectrum, hydrogen nuclear magnetic resonance spectrum, carbon-13 nuclear magnetic resonance spectrum and high resolution mass spectrum. The cytotoxicity of xanthenes derivatives was evaluated by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay on four cancer cell lines and a normal cell line. The results showed that some of them have in vitro antitumor activity, and the IC₅₀ values of compounds 3m and 3l on NB4 cancer cells were 25.8 and 51.4 μmol/L, respectively. It can be found that substituted bromine atoms at C-3 and 11 positions on dibenzo[*b,j*]xanthenes derivatives may improve their antitumor activity.

Keywords: dibenzoxanthene; antitumor activity; microwave irradiation; synthesis

收稿日期: 2014-07-02

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531279)。

作者简介: 杨昇卉(1979—),女,博士,讲师;

刘波(1956—),男,博士,教授;

通讯作者: 宋永彬(1981—),男,博士,讲师, E-mail: songyongbin1981@sina.com.

0 引言

抗肿瘤药物的研究一直是药物研发的热点,优秀的先导化合物的合成是开发抗肿瘤药物的重要前提. 具有抗肿瘤活性的化合物很多,但绝大多数化合物在杀灭肿瘤细胞的同时,也杀灭了正常细胞,缺少细胞选择性. 临床上许多抗肿瘤药物的选择性差、不良反应多,因此发现抗肿瘤活性好且具有良好选择性的先导化合物非常重要.

氧杂蒽类化合物,尤其是苯并氧杂蒽类化合物具有广泛的生理活性,如抗病毒^[1]、抗菌^[2]、抗炎^[3]、光敏治疗的致敏剂和拮抗氯苯唑胺的肌松弛作用^[4],关于此类化合物的研究报道也很多^[5-9]. 目前,氧杂蒽类化合物的抗肿瘤活性研究较多,但二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽类化合物的抗肿瘤活性研究较少,此类化合物的母核(结构见图1(a))具有一定的抗肿瘤活性^[10]. 本课题组合成了一系列的二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽类化合物(结构见图1(b)),它们在体外实验中展现了良好的抗肿瘤活性,对多种肿瘤细胞产生较强的抑制增值作用,并发现在二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽的3和11位引入取代基可以显著增强此类化合物的抗肿瘤活性^[11]. 溴原子含有孤对电子,它可以进攻肿瘤细胞的亲电中心,增强化合物的抗肿瘤活性. 因此,本研究决定在二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽的3和11位引入溴原子(结构见图1(c)),并评价其抗肿瘤活性.

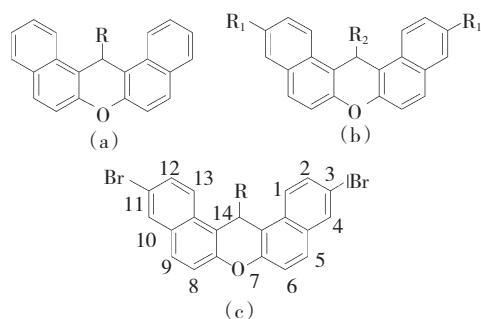


图1 二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽及其3,11双取代衍生物的结构

1 仪器与试剂

核磁共振谱用 Bruker AVANCE - 300MHz 核磁共振谱仪测定(TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂); 红外光谱由 Avatar 370 FT - IR 型红外光谱仪测定(KBr 压片); 高分辨质谱由 Waters 公司的 LCT Premier

XE 飞行时间质谱仪测定; 美国 CEM Discover 微波合成仪. 所用试剂和溶剂均为市售分析纯, 6-溴-2-萘酚为实验室自制, 通过核磁共振氢谱鉴定其结构.

2 实验方法

2.1 目标化合物的制备

2.1.1 3,11-二溴-14-芳基-14H-二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 30 mmol 的 6-溴-2-萘酚、15 mmol 芳香醛 2a~2j、1.5 mmol 对甲苯磺酸及磁力搅拌子, 然后放入微波反应器中, 反应温度为 125 $^{\circ}\text{C}$ (合成 3a 时温度为 80 $^{\circ}\text{C}$), 功率 100 W, 常压下反应 10 min (合成 3a 时为 12 min), TLC 监测反应, 产物用 DMF 和乙醇混合溶剂重结晶后得到化合物 3a~3j, 合成路线见图 2. 其中, 3a~3c 为新化合物, 3d~3j 为已知化合物.

2.1.2 3,11-二溴-14-烷基-14H-二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽的合成

在 50 mL 三颈瓶中加入 30 mmol 的 6-溴-2-萘酚、15 mmol 脂肪醛 2k~2n 和 1.5 mmol 对甲苯磺酸, 在磁力搅拌下加热至样品融化, 反应 2~3 h, 用 TLC 检测反应, 产物用 DMF 和乙醇混合溶剂重结晶得化合物 3k~3n, 合成路线见图 2. 其中, 3m 和 3n 为新化合物, 3k 和 3l 为已知化合物.

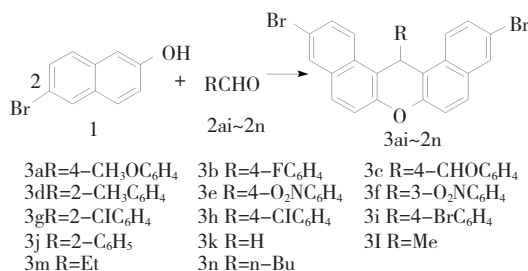


图2 3,11-二溴二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽的合成路线

2.1.3 14-取代-14H-二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽的合成

14-取代二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽类化合物 4a~4n (此类化合物可以看成二苯并 $[a,j]$ 氧杂蒽类化合物的母体, 结构见图 3) 作为活性试验的阴性对照, 其结构特点是将化合物 3a~3n 的溴原子变成氢原子. 4a~4n 合成方法和化合物 3a~3n 的合成方法相同. 4a~4n 均为已知化合物, 根据它们熔点数据对它们进行了结构确认.

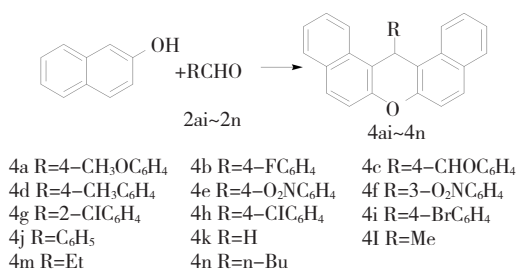


图3 二苯并 [k,l] 氧杂蒽的合成路线

2.2 抗肿瘤活性测试

本论文采用 MTT 法对合成的目标化合物 3a ~ 3n 进行体外抗肿瘤活性评价, As₂O₃ 作为阳性对照药, 化合物 4a ~ 4n 作为阴性对照物. 选用了 4 种肿瘤细胞, 分别是 NB4 细胞(白血病细胞)、SK-HEP-1 细胞(人肝癌细胞)、HepG2 细胞(人肝癌细胞)、HeLa 细胞(人宫颈癌细胞)和 1 种正常 HPASMC 细胞(人肺动脉平滑肌细胞). 将对数生长周期的细胞悬浮液浓度调至 1×10^3 个/mL ~ 6×10^3 个/mL, 加到 96 孔板中, 每孔 100 μ L, 实验设置样品组、对照组(阴性样品对照组、阳性药对照组、空白对照组)和空白校零组(不含细胞, 只有培养基). 在 5% CO₂ 和 37 $^{\circ}$ C 的条件下, 培养至细胞贴壁生长后, 加入样品(6 个浓度梯度), 每孔加样品溶液 10 μ L, 设 3 个复孔. 在此条件下继续培养 48 h 后, 弃去培养液, 再补充 100 μ L 培养液, 每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 溶液 20 μ L, 37 $^{\circ}$ C 反应后, 除去上清液, 每孔加入 100 μ L DMSO 振荡 10 min, 使结晶物充分溶解. 采用酶联免疫检测仪在 490nm(贴壁细胞)或 570nm(悬浮细胞)测量各孔的吸光值(OD 值). 根据公式计算抑制率: 抑制率(%) = (OD_{对照} - OD_{样品}) / (OD_{对照} - OD_{空白}) $\times$ 100%, 根据不同样品浓度下的抑制率, 利用 SPSS 软件计算出 IC₅₀ 值.

3 结果与讨论

3.1 二苯并 [k,l] 氧杂蒽衍生物的性状、产率、熔点及结构表征

3.1.1 3,11-二溴-14-(4-甲氧苯基)-14H-二苯并 [k,l] 氧杂蒽(3a)

无色晶体, 产率 72.1%, mp 268 ~ 269 $^{\circ}$ C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.22(d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 7.98(d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.70(d, 2H, J = 8.9 Hz, H-5, 9), 7.64(dd, 2H, J = 9.0, 2.0 Hz, H-2, 12), 7.48(d, 2H, J = 8.9 Hz, H-6, 8), 7.36(d, 2H, J = 8.5 Hz, H-2', 6'), 6.69(d, 2H,

J = 8.5 Hz, H-3', 5'), 6.32(s, 1H, H-14), 3.65(s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ : 158.1, 148.6, 136.7, 132.3, 130.8, 130.1, 129.9, 129.0, 128.0, 124.4, 119.1, 118.2, 117.4, 114.0, 55.1, 37.2; IR(KBr) ν : 3064, 1607, 1584, 1509, 1453, 1396, 1353, 1251 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₂₈H₁₉Br₂O₂ [M + H]⁺ 544.9752, found 544.9755.

3.1.2 3,11-二溴-14-(4-氟苯基)-14H-二苯并 [k,l] 氧杂蒽(3b)

无色晶体, 产率 85.3%, mp 250 ~ 251 $^{\circ}$ C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.17(d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 7.99(d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.71(d, 2H, J = 8.9 Hz, H-5, 9), 7.65(dd, 2H, J = 9.0, 2.0 Hz, H-2, 12), 7.49(d, 2H, J = 8.9 Hz, H-6, 8), 7.38 ~ 7.41(m, 2H, H-2', 6'), 6.85(br. t, J = 8.6 Hz, 3', 5'-H), 6.35(s, 1H, H-14); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ : 161.3(d, J = 244.7 Hz), 148.7, 140.2, 132.3, 130.9, 130.2, 129.8, 129.5(d, J = 8.0 Hz), 128.2, 124.2, 119.2, 118.4, 117.0, 115.6(d, J = 21.5 Hz), 37.3; IR(KBr) ν : 3068, 1586, 1504, 1456, 1397, 1354, 1254 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₂₇H₁₆Br₂FO [M + H]⁺ 532.9552, found 532.9565.

3.1.3 3,11-二溴-14-(4-甲酰苯基)-14H-二苯并 [k,l] 氧杂蒽(3c)

无色晶体, 产率 85.6%, mp > 300 $^{\circ}$ C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.82(s, 1H, CHO-4'), 8.18(d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 8.00(d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.63 ~ 7.76(m, 8H), 7.53(d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.46(s, 1H, H-14); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz) δ : 191.3, 150.9, 148.7, 134.9, 132.3, 131.0, 130.4, 130.2, 129.7, 128.7, 128.6, 124.0, 119.2, 118.5, 116.2, 38.3; IR(KBr) ν : 3056, 1694, 1638, 1621, 1603, 1585, 1500, 1455, 1397, 1251 cm⁻¹; HRMS(ESI) calcd for C₂₈H₁₇Br₂O₂ [M + H]⁺ 542.9595, found 542.9589.

3.1.4 3,11-二溴-14-(4-甲基苯基)-14H-二苯并 [k,l] 氧杂蒽(3d)

无色晶体, 产率 81.7%, mp 252 ~ 253 $^{\circ}$ C. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.23(d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 7.97(d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.69(d, 2H, J = 8.9 Hz, H-5, 9), 7.64(dd, 2H, J = 9.0, 2.0 Hz, H-2, 12), 7.48(d, 2H, J = 8.9 Hz, H-6, 8), 7.34(d, 2H, J = 8.1 Hz, H-2', 6'), 6.96(d, 2H, J = 8.1 Hz, H-3', 5'), 6.33(s, 1H, H-14), 2.15

(s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3076, 1642, 1585, 1500, 1455, 1353, 1253 cm⁻¹.

3.1.5 3,11-二溴-14-(4-硝基苯基)-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3e)

无色晶体, 产率 89.2%, mp 301 ~ 302°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.13 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 8.03 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H-3', 5'), 8.01 (d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.76 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-5, 9), 7.67 (dd, 2H, J = 9.0, 2.0 Hz, H-2, 12), 7.62 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H-2', 6'), 7.52 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-6, 8), 6.48 (s, 1H, H-14); IR (KBr) ν : 3072, 1605, 1585, 1615, 1500, 1456, 1397, 1343, 1253 cm⁻¹.

3.1.6 3,11-二溴-14-(3-硝基苯基)-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3f)

无色晶体, 产率 85.4%, mp 269 ~ 270°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.33 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-2'), 8.15 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 8.01 (d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.75 ~ 7.92 (m, 2H, H-4', 6'), 7.76 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-5, 9), 7.69 (dd, 2H, J = 9.0, 2.0 Hz, H-2, 12), 7.53 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-6, 8), 7.34 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H-5'), 6.50 (s, 1H, H-14); IR (KBr) ν : 3084, 1622, 1617, 1586, 1531, 1499, 1456, 1397, 1346, 1254 cm⁻¹.

3.1.7 3,11-二溴-14-(2-氯苯基)-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3g)

无色晶体, 产率 84.4%, mp 247 ~ 248°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.53 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 7.95 (s, 2H, H-4, 10), 7.68 (overlapping d, 4H, J = 9.1 Hz, H-5, 6, 8, 9), 7.47 (dd, 2H, J = 9.0, 1.3 Hz, H-2, 12), 7.26 ~ 7.29 (m, 2H), 6.92 ~ 6.96 (m, 2H), 6.62 (s, 1H, 14-H); IR (KBr) ν : 3064, 1638, 1614, 1587, 1503, 1456, 1395, 1354, 1253 cm⁻¹.

3.1.8 3,11-二溴-14-(4-氯苯基)-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3h)

无色晶体, 产率 86.4%, mp 285 ~ 286°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.15 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 7.99 (d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.71 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-5, 9), 7.65 (dd, 2H, J = 9.0, 2.0 Hz, H-2, 12), 7.49 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-6, 8), 7.35 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-2', 6'), 7.13 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-3', 5'), 6.34 (s, 1H, 14-H); IR (KBr) ν : 3077, 1618, 1585, 1499, 1489, 1456,

1397, 1253 cm⁻¹.

3.1.9 3,11-二溴-14-(4-溴苯基)-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3i)

无色晶体, 产率 85.0%, mp 288 ~ 289°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 Hz) δ : 8.15 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-1, 13), 7.99 (d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.72 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-5, 9), 7.65 (dd, 2H, J = 9.0, 2.0 Hz, H-2, 12), 7.49 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-6, 8), 7.26 ~ 7.35 (m, 4H, H-2', 6', 3', 5'), 6.33 (s, 1H, H-14), 3.65 (s, 3H, OCH₃); IR (KBr) ν : 3068, 3032, 2917, 2856, 1634, 1610, 1585, 1500, 1486, 1454, 1397, 1356, 1253, 1164 cm⁻¹.

3.1.10 3,11-二溴-14-苯基-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3j)

无色晶体, 产率 83.7%, mp 246 ~ 247°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 Hz) δ : 8.19 (d, 2H, J = 9.1 Hz, H-1, 13), 7.94 (d, 2H, J = 2.0 Hz, H-4, 10), 7.67 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-5, 9), 7.61 (dd, 2H, J = 9.1, 2.0 Hz, H-2, 12), 7.42 ~ 7.47 (m, 4H, H-6, 8, 2', 6'), 7.14 (t, 2H, J = 7.9 Hz, H-3', 5'), 7.10 (br. t, 1H, J = 7.3 Hz, H-4'), 6.32 (s, 1H, H-14); IR (KBr) ν : 3064, 3019, 2917, 2888, 2852, 1617, 1585, 1500, 1454, 1395, 1354, 1252, 1159 cm⁻¹.

3.1.11 3,11-二溴-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3k)

无色晶体, 产率 68.3%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.03 (s, 2H, H-4, 10), 7.91 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H-1, 13), 7.69 ~ 7.72 (m, 4H, H-2, 12, 5, 9), 7.34 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-6, 8), 4.58 (s, 2H, H-14); IR (KBr) ν : 3052, 1642, 1612, 1585, 1499, 1457, 1398, 1355, 1255 cm⁻¹.

3.1.12 3,11-二溴-14-甲基-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3l)

白色固体, 产率 60.4%, mp 180 ~ 181°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.07 (d, 2H, J = 8.9 Hz, H-1, 13), 8.03 (d, 2H, J = 1.8 Hz, H-4, 10), 7.67 ~ 7.70 (m, 4H, H-2, 12, 5, 9), 7.38 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-6, 8), 5.31 (q, 1H, J = 6.7 Hz, H-14), 1.58 (d, 3H, J = 6.8 Hz, CH₃-14); IR (KBr) ν : 3060, 1619, 1585, 1499, 1458, 1396, 1252 cm⁻¹.

3.1.13 3,11-二溴-14-乙基-14H-二苯并 [a,j] 氧杂蒽 (3m)

白色固体, 产率 55.3%, mp 158 ~ 159°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.09 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H-

-1,13), 8.03 (d, 2H, $J = 1.9$ Hz, H-4,10), 7.68 ~ 7.70 (m, 4H, H-2,12,5,9), 7.38 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-6,8), 5.45 (t, 1H, $J = 4.3$ Hz, H-14), 2.05 (m, 2H, CH_2CH_3 - 14), 0.55 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3 - 14); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 150.1, 132.3, 130.8, 129.9, 129.9, 127.5, 124.2, 118.7, 118.0, 116.0, 31.7, 28.5, 8.9; IR (KBr) ν : 3060, 1616, 1584, 1501, 1453, 1396, 1354, 1253 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 466.9646, found 466.9649.

3.1.14 3,11-二溴-14-丁基-14H-二苯并[*b,j*]氧杂蒽(3n)

白色固体, 产率 54.6%, mp 141 ~ 142°C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.08 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, H-1,13), 8.03 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz, H-4,10), 7.66 ~ 7.69 (m, 4H, H-2,12,5,9), 7.38 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, H-6,8), 5.41 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-14), 1.95 ~ 2.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ - 14), 0.91 ~ 1.02 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ - 14), 0.61 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ - 14); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 150.0, 132.3, 130.8, 129.9, 129.9, 127.4, 124.2, 118.7, 118.0, 116.7, 35.9, 31.0, 26.9, 22.7, 13.8; IR (KBr) ν : 3064, 1585, 1501, 1454, 1396, 1354, 1276, 1253, 1243 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 494.9959, found 494.9954.

3.2 目标化合物的合成方法讨论

本文利用微波法和固体直接加热两种无溶剂的绿色方法合成了 14 个 3,11-二溴-14-取代二苯并[*b,j*]氧杂蒽类化合物(3a~3n), 其中 3a、3b、3c、3m 和 3n 为新化合物. 实验中采用芳香醛进行缩合反应时, 无论是微波法还是直接加热法都获得良好的收率, 而微波法可以大大缩短反应时间, 所以选择微波法催化此类反应. 但采用脂肪醛进行缩合反应时, 采用微波法产物收率较低, 但采用干法加热获得较高的收率, 这可能是因为微波加热迅速, 升温快, 加之脂肪醛本身易挥发, 造成脂肪醛损失掉; 干法直接加热升温相对缓慢, 在脂肪醛挥发前就已经发生了反应, 被固定住, 不容易挥发掉, 从而, 收率较高. 芳香醛相对不易挥发, 不受加热方法影响, 无论那种加热方法都会有较高的收率. 因此, 本论文在进行目标化合物的合成时, 芳香醛为反应原料时采用微波法, 脂肪醛为反应原料时采用固体直接加热的方法.

3.3 目标化合物的抗肿瘤活性

合成的目标化合物对 4 种肿瘤细胞和一种正常

细胞的抑制作用的见表 1 (目标化合物浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$, 其中抑制率小于 20% 的化合物未列出). 浓度活性试验的结果显示, 阴性对照物 4a~4n 对细胞未展现出抑制作用, 当在化合物 4a~4n 的 3 和 11 位引入溴取代后, 得到的化合物 3a~3n 中部分化合物对肿瘤细胞展现出不同程度的抑制作用, 而且对正常人肺动脉平滑肌细胞均未显示出抑制作用. 其中, 化合物 3l 和 3m 对 NB4 细胞具有较强的抑制作用, 其 IC_{50} 值分别为 51.4 $\mu\text{mol/L}$ 和 25.8 $\mu\text{mol/L}$ (见表 2), 且 3l 和 3m 对正常细胞没有展现出细胞毒作用, 具有良好的选择性. 化合物 3k、3l 和 3m 的 14 位取代基分别是氢原子, 甲基和乙基, 这 3 个化合物的共同特点是 14 位取代基是较小脂肪链 (或者是氢原子), 它们的抗肿瘤活性较强, 可能是它们的空间位阻较小, 可以使溴原子更好的和肿瘤细胞作用; 反之也成立, 其它化合物 14 位取代基较大, 抗肿瘤作用也较弱.

表 1 目标化合物对 NB4、SK-HEP-1、HepG2、Hela 和 HPASMC 细胞的抑制率

细胞株	抑制率 / %			
	3k	3l	3m	As_2O_3
NB4	0	76.4	86.3	96.4
SK-HEP-1	45.2	36.8	0	90.4
HepG2	30.7	23.9	0	85.1
HeLa	54.2	53.0	0	91.2
HPASMC	0	0	0	92.3

表 2 目标化合物对 NB4 细胞的 IC_{50} 值

化合物	IC_{50} 值 / ($\mu\text{mol/L}$)
3l	51.4 $\pm$ 0.4
3m	25.8 $\pm$ 0.9
As_2O_3	5.0 $\pm$ 0.1

4 结 论

本文利用微波法和固体直接加热两种无溶剂的绿色方法合成了 14 个二苯并[*b,j*]氧杂蒽类化合物, 其中 5 个为新化合物; 利用 MTT 法对合成的二苯并[*b,j*]氧杂蒽类衍生物进行了体外抗肿瘤活性评价. 结果发现在母核上引入溴原子后, 在一定程度上增加了某些化合物对肿瘤细胞的抑制活性, 且这些化合物表现出较好的细胞选择性, 对正常细胞未表现出细胞毒作用.

参 考 文 献:

- [1] SHELDON R A. Atom Efficiency and Catalysis in Organic Synthesis [J]. Pure Appl Chem, 2000, 72(7): 1233–1246.
- [2] JAMISON J M, KRABILL K, HATWALKAR A, et al. Potentiation of the Antiviral Activity of Poly r(A–U) by Xanthene Dyes [J]. Cell Biol Int Rep, 1990, 14(12): 1075–1084.
- [3] POUPELIN J P, SAINTRUF G, FOUSSARDBLANPIN O, et al. Synthesis and Antiinflammatory Properties of Bis(2-hydroxy-1-naphthyl) methane Derivatives. I. Monosubstituted Derivatives [J]. Eur J Med Chem, 1978, 13(1): 67–71.
- [4] SAINTRUF G, HIEU H T, POUPELIN J P. The Effect of Dibenzoxanthenes on the Paralyzing Action of Zoxazolamine [J]. Naturwissenschaften, 1975, 62(12): 584–585.
- [5] SAFAEIGHOMI J, GHASEMZADEH M. A. Zinc Oxide Nanoparticles, a Highly Efficient and Readily Recyclable Catalyst for the Synthesis of Xanthenes [J]. Chin Chem Lett, 2012, 23(11): 1225–1229.
- [6] JHA A, BEAL J. Convenient Synthesis of 12H-benzo [a] xanthenes from 2-Tetralone [J]. Tetrahedron Lett. 2004, 45(49): 8999–9001.
- [7] OLYAEI A, GESMATI F, SADEGHPOUR M, et al. Synthesis of Novel anil-like Compounds from Heteroaryl Amines, Naphthols, and Triethylorthoformate under Solvent-free Conditions [J]. Synth Commun, 2012, 42(11): 1650–1660.
- [8] ZHANG X, LIU Q, SON A, et al. Photophysical Properties of Dibenzo-fluorescein and the Presence of its Tautomers or Prototropic Forms in Organic Solvents [J]. Photochem Photobiol Sci, 2008, 7(3): 299–302.
- [9] 楚惠元, 张会芳, 杨金会, 等. 无溶剂条件下煤基活性炭负载硫酸作为固体酸催化合成 14-烷基(芳基)-14H-二苯并 [a, j] 氧杂蒽类化合物 [J]. 有机化学, 2009(10): 1637–1639.
- [10] BHATTACHARYA A K, RANA K C, MUJAHID M, et al. Synthesis and in Vitro Study of 14-Aryl-14H-dibenzo [a, j] xanthenes as Cytotoxic Agents [J]. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, (19): 5590–5593.
- [11] SONG Y B, YANG Y H, YOU J, et al. Design, Synthesis and Anticancer Activity of N³, N¹¹-Bis(2-hydroxyethyl)-14-Aryl-14H-Dibenzo [a, j] xanthenes-3, 11-Dicarboxamide [J]. Chem. Pharm. Bull, 2013, 61(2): 167–175.

(编辑: 关 毅)