

· 论 文 ·

## 3-羟基-4-喹诺酮类化合物的设计、合成及其抗增殖活性

王峰华<sup>1</sup>, 王 凯<sup>2</sup>, 沈建华<sup>2</sup>, 陈凯先<sup>1\*</sup>( <sup>1</sup>上海中医药大学中药学院, 上海 201203; <sup>2</sup>中科院上海药物研究所新药国家重点实验室, 上海 201203 )

**摘 要** 将二氢杨梅素和喹诺酮抗肿瘤化合物的结构特征拼合, 设计了一系列 3-羟基-4-喹诺酮类化合物; 以 3,5-二甲氧基苯胺为原料, 经还原氨化、弗克酰基化、微波促进闭环、 $\text{BBr}_3$  催化脱甲基、Mannich 反应等步骤制备得到 16 个目标化合物; 采用 MTT 法测定了化合物对肺肿瘤细胞株 A549 和 NCI-H 460 的增殖抑制活性。所合成的 16 个化合物均未见文献报道, 其结构经 IR、MS、 $^1\text{H}$  NMR 确证; 活性测试结果显示, 多个化合物对两种细胞株均表现出中等的抗增殖活性, 化合物 **11b** 对 NCI-H 46 细胞的抑制作用最强。初步构效关系表明: 在 3-羟基-4-喹诺酮结构的 N-1 位进入异戊烯基能显著地提高化合物的抗肿瘤活性。

**关键词** 3-羟基-4-喹诺酮; 拼合; 合成; 抗肿瘤活性; 构效关系

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2014)03-0286-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140306

## Design, synthesis and antiproliferative activity of 3-hydroxy-4-quinolone compounds

WANG Fenghua<sup>1</sup>, WANG Kai<sup>2</sup>, SHEN Jianhua<sup>2</sup>, CHEN Kaixian<sup>1\*</sup><sup>1</sup> College of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203;<sup>2</sup> State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

**Abstract** A combination of the structural features of dihydromyricetin and quinolone antineoplastic compounds gave rise to 3-hydroxy-4-quinolone motif. Starting from 3,5-dimethoxyaniline, the target compounds were prepared through a reaction cascade, including reductive amination, Friedel-Crafts reaction, microwave assisted ring closure,  $\text{BBr}_3$  catalyzed demethylation and Mannich reaction. Sixteen novel compounds were synthesized, and their structures were confirmed by IR, MS and  $^1\text{H}$  NMR. The antiproliferative activities of the compounds against A549 and NCI-H 460 cells were tested in MTT assay. Several compounds exhibited moderate antiproliferative activities against both cell lines, of which, compound **11b** displayed the most robust inhibition towards NCI-H 460. Preliminary structural-activity relationships indicated that introduction of isopentenyl into the N-1 position of 3-hydroxy-4-quinolone motif would significantly improve the potency of the compounds.

**Key words** 3-hydroxy-4-quinolone; combination; synthesis; antiproliferative activity; structural-activity relationship

基于天然产物的结构修饰和药物设计是开发抗肿瘤药物的有效策略<sup>[1-2]</sup>。现在临床应用的很大一部分抗肿瘤药物都源自对天然活性物质的结构修饰, 如抗代谢类抗肿瘤药、长春花生物碱类抗肿瘤药、喜树碱类抗肿瘤药、紫杉醇类抗肿瘤药等<sup>[3]</sup>。二氢杨梅素(dihydromyricetin, DMY)是一种

重要的多羟基双氢黄酮化合物, 对肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、肝癌、白血病等多种肿瘤细胞株具有抑制活性<sup>[4-8]</sup>。然而由于 DMY 抗肿瘤活性低、溶解性差等缺点, 限制了其进一步开发。

另一方面, 作为经典抗菌药使用的喹诺酮类化合物近年来由于在抗肿瘤方面的表现而备受关

注<sup>[9-10]</sup>。喹诺酮类化合物通过抑制细菌 DNA 拓扑异构酶 II (Top II) 而达到抗菌的效果,而哺乳动物 Top II 则是抗肿瘤药物的靶点,这种联系成为抗菌药向抗肿瘤药物转变的基础<sup>[11]</sup>。喹诺酮类化合物 Vosaroxin(图1)作为治疗白血病药物正处于 III 期临床研究阶段<sup>[12]</sup>。

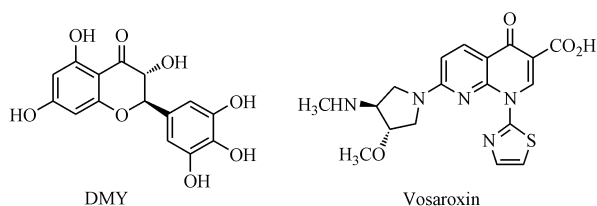


Figure 1 Dihydromyricetin (DMY) and vosaroxin

由于 DMY 和喹诺酮类化合物具有结构及抗肿瘤活性的相似性,因此将二者结合起来寻找具有抗肿瘤活性的新颖结构,是一种合理的药物设计方

法。本研究合成了一系列 3-羟基-4-喹诺酮类衍生物,并对其抗肿瘤细胞增殖活性进行了研究。

## 1 化合物设计

本研究采用拼合原理,融合了 DMY 和喹诺酮类化合物的结构特征,设计了结构新颖的 3-羟基-4-喹诺酮类化合物(图2)。由于喹诺酮类结构通常溶解性较差,所以接下来的设计考虑到化合物溶解性的需求:在 6-位通过 Mannich 反应引入氨基侧链;在 2-位苯环上引入脂溶性基团,或将苯基替换成环烷基来破坏分子共平面结构,以改善溶解性;在 1-位引入烷基来增强脂溶性。异戊烯是植物内源性物质,在天然黄酮类化合物中经常可见<sup>[13]</sup>。本研究尝试在 1-位引入该片段,以期在溶解性和活性上获得意外的效果。所设计的目标化合物均未见文献报道。

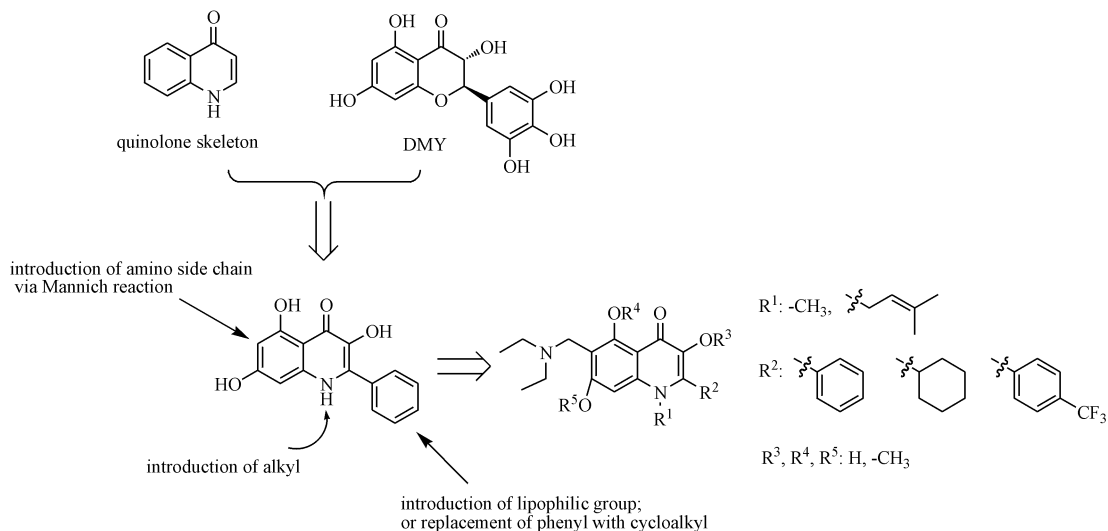


Figure 2 Design strategy of 3-hydroxy-4-quinolone compounds

## 2 合成路线

本研究对文献[14]方法稍作改进合成了目标化合物,如路线1所示:3,5-二甲氧基苯胺经还原氨化得到的中间体1与甲氧基乙腈发生弗克酰基化反应生成中间体2;或者3,5-二甲氧基苯胺先发生弗克酰基化生成中间体7,再与氯代异戊烯在KF的作用下反应生成N-异戊烯基中间体8;中间体2或8与R<sup>2</sup>COCl进行N-酰化反应生成中间体3或9;在微波促进下,3或9闭环转化为化合物4a~4c或10a~10c;在三溴化硼的作用下脱除甲

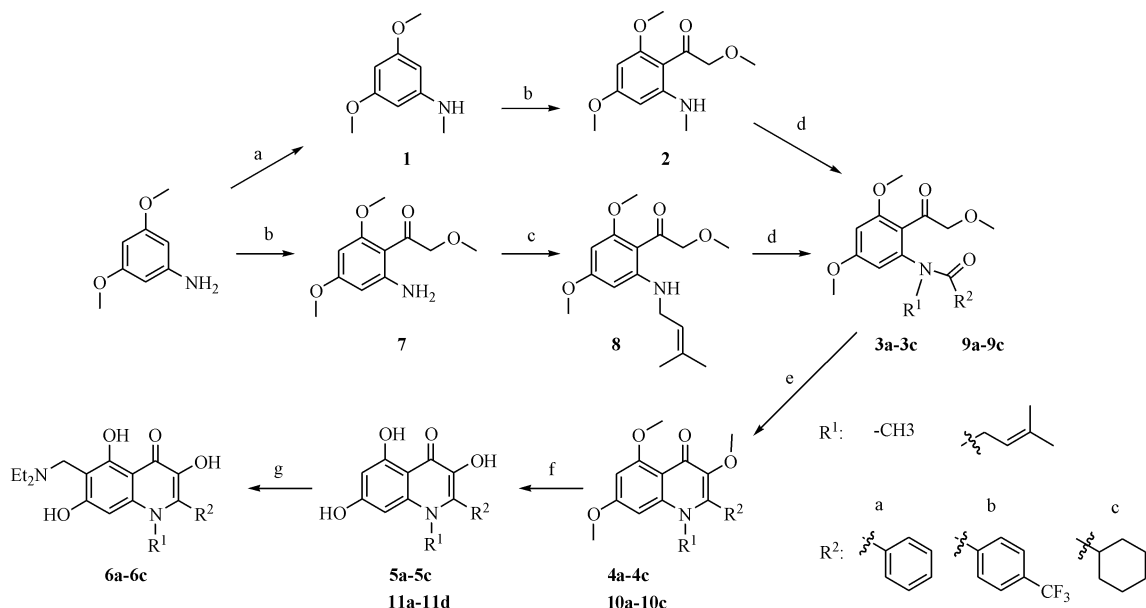
基得到化合物5a~5c,11a~11c以及一个副产物11d;在乙醇中5a~5c与甲醛以及二乙胺共热发生Mannich反应得到6a~6c。

## 3 活性测定

本研究合成得到了16个新化合物,并用MTT法评价了这些化合物对人肺腺癌A549细胞和人非小细胞肺癌NCI-H 460细胞增殖的抑制活性,以二氢杨梅素(DMY)为阳性对照,实验结果见表1。在50 μmol/L浓度下,多个化合物对两种细胞株均具有显著的抑制活性,而对NCI-H 460细胞的抑制

活性更强。其中,化合物 **10b**、**10c**、**11b**、**11d** 在 50  $\mu\text{mol/L}$  浓度下对 A549 细胞的抑制率均大于 60%,对 NCI-H 460 细胞的抑制率普遍超过 80%。本研究又对这 4 个化合物在更低浓度下对 NCI-H

460 细胞增殖的抑制效果作了测试。结果表明,化合物 **11b** 在浓度为 12.5  $\mu\text{mol/L}$  时仍能抑制超过 41% 的细胞增殖作用。



**Scheme 1** Synthetic route of 3-hydroxy-4-quinolone compounds

Reagents and conditions: (a) Na, paraformaldehyde, MeOH, 5 h, then NaBH<sub>4</sub>, rt, 15 h; (b) BCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CN, TiCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 20 h then 2 mol/L HCl, 1 h; (c) KF-Celite, ClCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 80 °C, 6 h; (d) pyridine, R<sup>2</sup>COCl, reflux, 8 h; (e) NaH, EtOH, microwave, 140 °C, 50 min (for **4a**, **4b**, **10a** and **10b**) or NaH, THF, microwave, 100 °C, 1 h (for **4c** and **10c**); (f) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 4-18 h; (g) formaldehyde (37% in water), HNEt<sub>2</sub>, EtOH, 40 °C, 10 h

初步构效关系研究显示: N<sup>1</sup>-位被异戊烯基或 3-溴-3-甲基丁基取代的化合物活性较强,提示 R<sup>1</sup> 位连接大的脂溶性基团有利于活性的提高; 2-位苯环上被强吸电性和亲脂性的 -CF<sub>3</sub> 取代同样有利于提高活性; 2-位苯基被环己基替代时仍能保持活性,表明该位置有较大的修饰空间; 3,4,5-位羟基被甲基保护对活性没有显著的影响; 6-位引入氨基侧链不利于活性的提高。

可见, N<sup>1</sup>-异戊烯基-3-羟基-4-喹诺酮化合物结构新颖,对两种肺癌细胞增殖作用都表现出中等程度的抑制活性,具有进一步研究的价值。

## 4 实验部分

### 4.1 仪器与材料

<sup>1</sup>H NMR 由 Bruker AMX-400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; 高分辨质谱由 Waters Q-TOF Ultima 型质谱仪测定; 美国 Nicolet AVATAR 360 红外光谱仪, KBr 压片; Unimicro Easysep 1010 半制备高

效液相色谱仪, 色谱柱型号为 Agilent Prep-C<sub>18</sub>; Combi Flash Rf 快速分离柱, 填料为硅胶; 微波反应器型号为 Biotage Initiator。

所用化学试剂均为国产分析纯或化学纯, 如非必要, 未经进一步纯化而直接使用。

### 4.2 化学合成


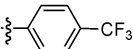


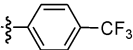


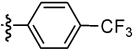




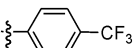





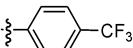


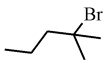
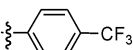
**3,5-二甲氧基-N-甲基苯胺 (1)** 将金属钠 (1.877 g, 8.16 mmol) 分批缓慢加入到无水甲醇 30 mL 中, 充分搅拌, 剧烈放热, 待放热结束后加入 3,5-二甲氧基苯胺 (2.5 g, 1.63 mmol)。将反应液倒入悬于无水甲醇的多聚甲醛 (685 mg, 2.28 mmol) 混悬液 10 mL, 室温下搅拌 5 h。然后加入硼氢化钠 (615 mg, 1.63 mmol), 继续搅拌 15 h。向反应液中加入 1 mol/L 氢氧化钾水溶液 5 mL, 搅拌 10 min 后减压蒸干溶剂, 加入冰水, 然后乙酸乙酯萃取, 硫酸镁干燥后快速柱色谱分离, 得到淡黄色油 (1.9 g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.89 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz, Ph-H), 5.81 (2H, d,  $J = 2.0$  Hz, Ph-H), 3.76 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.81 (3H, s, NCH<sub>3</sub>)。

**1-(2,4-二甲氧基-6-(甲基氨基)苯基)-2-甲氧基乙酮 (2)** 氮气保护下, 将中间体 **1** (1.67 g, 10 mmol) 溶于二氯甲烷 20 mL 中并置于冰浴中, 加入三氯化硼的二氯甲烷溶

液(10 mL,1 mol/L,10 mmol),搅拌 45 min。然后依次加入甲氧基乙腈(817.9 μL,11 mmol)和四氯化钛(142.5 μL,1.3 mmol),加热回流 20 h。然后冷却至室温,缓慢滴加 2 mol/L 盐酸溶液 20 mL,滴加完毕后继续回流 1 h。待溶液冷却后加入 5 mol/L 氢氧化钠溶液 8 mL,二氯甲烷萃取

5 次,合并有机相,硫酸镁干燥后快速柱色谱分离,得到淡黄色固体(852 mg,36%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.73(1H,d,*J*=2.2 Hz,Ph-H),5.70(1H,d,*J*=2.2 Hz,Ph-H),4.52(2H,s,CH<sub>2</sub>O),3.84(3H,s,OCH<sub>3</sub>),3.83(3H,s,OCH<sub>3</sub>),3.46(3H,s,OCH<sub>3</sub>),2.88(3H,s,NCH<sub>3</sub>)。

Table 1 Compounds and their inhibitory activities (%) against A549 and NCI-H 460 cells

| Compd. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | A549 cells | NCI-H 460 cells |       |             |
|--------|---|---|------------|-----------------|-------|-------------|
|        |   |   | 50         | 50              | 25    | 12.5 μmol/L |
| 4a     | CH <sub>3</sub>   |    | 6.77       | 8.45            |       |             |
| 4b     | CH <sub>3</sub>   |    | 11.556     | 20.06           |       |             |
| 4c     | CH <sub>3</sub>   |    | 8.53       | 5.42            |       |             |
| 5a     | CH <sub>3</sub>   |    | 7.83       | 6.68            |       |             |
| 5b     | CH <sub>3</sub>   |    | 18.07      | 0.94            |       |             |
| 5c     | CH <sub>3</sub>   |    | 26.15      | 14.08           |       |             |
| 6a     | CH <sub>3</sub>   |    | 6.03       | 5.67            |       |             |
| 6b     | CH <sub>3</sub>   |   | 5.23       | 2.30            |       |             |
| 6c     | CH <sub>3</sub>   |  | 24.23      | 28.87           |       |             |
| 10a    |  |  | 30.33      | 41.85           |       |             |
| 10b    |  |  | 74.67      | 90.95           | 44.51 | 11.33       |
| 10c    |  |  | 61.02      | 71.03           | 43.72 | 18.06       |
| 11a    |  |  | 12.22      | 48.97           |       |             |
| 11b    |  |  | 78.67      | 84.71           | 63.37 | 41.10       |
| 11c    |  |  | 11.10      | 33.12           |       |             |
| 11d    |  |  | 67.59      | 87.62           | 48.07 | 28.93       |
| DMY    |   |   | -11.98     | -55.71          |       |             |

*N*-(3,5-二甲氧基-2-(2-甲氧基乙酰基)苯基)-*N*-甲基苯甲酰胺(3a) 氮气保护下,将中间体 2(326 mg,1.36 mmol)置于超干吡啶 10 mL 中,加入苯甲酰氯(237 μL,2.1 mmol),回流反应 8 h,停止。冷却后减压蒸干,二氯甲烷萃取,稀盐酸溶液洗数次,有机相硫酸镁干燥后快速柱色谱分

离,得到深褐色油(451 mg,97%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:7.69~7.63(3H,m,Ph-H),7.44(2H,d,*J*=7.3 Hz,Ph-H),6.63(1H,s,Ph-H),6.26(1H,s,Ph-H),3.89(2H,br s,OCH<sub>2</sub>),3.81(3H,s,OCH<sub>3</sub>),3.72(3H,s,OCH<sub>3</sub>),3.44(3H,s,OCH<sub>3</sub>),3.30(3H,s,NCH<sub>3</sub>)。

*N*-(3,5-二甲氧基-2-(2-甲氧基乙酰基)苯基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯甲酰胺(3b) 参照化合物**3a**的方法制备,以对三氟甲基苯甲酰氯代替苯甲酰氯为原料。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.64(2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ph-H), 7.44(2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ph-H), 6.33(1H, s, Ph-H), 6.16(1H, s, Ph-H), 3.87(2H, br. s, OCH<sub>2</sub>), 3.80(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.70(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.41(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.33(3H, s, NCH<sub>3</sub>)。

*N*-(3,5-二甲氧基-2-(2-甲氧基乙酰基)苯基)-*N*-甲基环己烷甲酰胺(3c) 参照化合物**3a**的方法制备,以环己烷甲酰氯代替苯甲酰氯为原料。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.48(1H, s, Ph-H), 6.27(1H, s, Ph-H), 4.29(2H, s, OCH<sub>2</sub>), 3.86(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.82(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.40(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.10(3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.17(1H, m, COCH), 1.87 ~ 0.81(10H, m, cyclohexyl-H)。

3,5,7-三甲氧基-1-甲基-2-苯基-4-喹诺酮(4a) 将中间体**3a**(343 mg, 1 mmol)溶于无水乙醇10 mL中,小心加入氢化钠(33.6 mg, 1.4 mmol),然后在140℃下微波反应45 min,完毕。反应液减压蒸干后拌硅胶,以快速柱色谱分离,得到类白色固体粉末(153 mg, 47%)。IR(KBr)  $\nu_{\max}$ : 2 929, 1 608, 1 460, 1 162, 1 095 cm<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.4, 162.5, 162.0, 144.6, 144.5, 141.2, 133.2, 129.4, 129.1, 112.4, 94.5, 91.4, 59.3, 56.3, 56.0, 38.3; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.62 ~ 7.47(3H, m, Ph-H), 7.40(2H, d, *J* = 6.8 Hz, Ph-H), 6.31(1H, d, *J* = 1.6 Hz, Ph-H), 6.13(1H, d, *J* = 1.6 Hz, Ph-H), 3.79(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.74(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.71(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.41(3H, s, NCH<sub>3</sub>); HRMS(ESI) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> 326.139 2, Found 326.139 0。

3,5,7-三甲氧基-1-甲基-2-(4-三氟甲基)苯基-4-喹诺酮(4b) 参照化合物**4a**的合成方法,以中间体**3b**代替**3a**为原料。IR(KBr)  $\nu_{\max}$ : 2 941, 1 610, 1 469, 1 325, 1 159, 1 097 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.79(2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph-H), 7.51(2H, d, *J* = 8.0 Hz, Ph-H), 6.39(1H, d, *J* = 2.0 Hz, Ph-H), 6.36(1H, d, *J* = 2.0 Hz, Ph-H), 3.99(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.92(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.64(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.36(3H, s, NCH<sub>3</sub>); HRMS(ESI) Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup> 394.126 6, Found 394.126 7。

2-环己基-3,5,7-三甲氧基-1-甲基-4-喹诺酮(4c) 参照化合物**4a**的方法制备,以中间体**3c**代替**3a**为原料,以THF代替乙醇为溶剂,100℃下微波加热反应,1 h完毕。IR(KBr)  $\nu_{\max}$ : 2 925, 2 852, 1 604, 1 462, 1 155, 1 088 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.40(1H, d, *J* = 1.8 Hz, Ph-H), 6.33(1H, d, *J* = 1.8 Hz, Ph-H), 3.96(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.92(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.89(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.73(3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.23 ~ 1.10(11H, m, cyclohexyl-H); HRMS(ESI) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> 332.186 2, Found 332.186 4。

3,5,7-三羟基-1-甲基-2-苯基-4-喹诺酮(5a) 氮气保护下,将中间体**4a**(100 mg, 0.31 mmol)溶于二氯甲烷20 mL中并置于冰浴,以针筒滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(1 mmol/L, 3.7 mL, 3.7 mmol),滴加完毕后回温至室温,再回流反应4 h完毕。加冰水淬灭,二氯甲烷萃取,有机相用硫酸镁干燥后快速柱色谱分离,得到白色固体(63 mg, 72%)。IR(KBr)  $\nu_{\max}$ : 3 388, 3 057, 1 643, 1 292, 1 151 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 14.65(1H, s, OH), 7.60 ~ 7.46(3H, m, Ph-H), 7.42(2H, d, *J* = 6.4 Hz, Ph-H), 6.29(1H, d, *J* = 1.6 Hz, Ph-H), 6.12(1H, d, *J* = 1.7 Hz, Ph-H), 3.34(3H, s, NCH<sub>3</sub>); HRMS(ESI) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>Na(M + Na)<sup>+</sup> 306.074 2, Found 306.074 3。

3,5,7-三羟基-1-甲基-2-(4-三氟甲基)苯基-4-喹诺酮(5b) 参照化合物**5a**的方法制备,以中间体**4b**代替**4a**为原料,回流8 h反应完毕,产物为类白色固体。IR(KBr)  $\nu_{\max}$ : 3 365, 2 921, 2 852, 1 644, 1 614, 1 330, 1 298, 1 153 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 16.76(1H, s, OH), 7.85(2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ph-H), 7.58(2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ph-H), 6.32(1H, s, Ph-H), 6.31(1H, s, Ph-H), 3.45(3H, s, NCH<sub>3</sub>); HRMS(ESI) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub>[M + H]<sup>+</sup> 352.079 7, Found 352.079 9。

2-环己基-3,5,7-三羟基-1-甲基-4-喹诺酮(5c) 参照化合物**5a**的方法制备,以中间体**4c**代替**4a**为原料,回流18 h反应完毕,产物为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.47(1H, s, OH), 6.45(1H, d, *J* = 1.8 Hz, Ph-H), 6.38(1H, d, *J* = 1.8 Hz, Ph-H), 3.71(3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.20 ~ 1.20(11H, m, cyclohexyl-H); LCMS(ESI) *m/z* 290.3 [M + H]<sup>+</sup>。

6-[(二乙基氨基)甲基]-3,5,7-三羟基-1-甲基-2-苯基-4-喹诺酮(6a) 中间体**5a**(40 mg, 0.14 mmol),甲醛水溶液(质量分数37%, 10 μL, 0.14 mmol)以及二乙胺(14 μL, 0.14 mmol)于无水乙醇10 mL中,40℃下加热反应10 h停止,过滤除去沉淀,滤液浓缩后制备TLC,以DCM/MeOH(10:1)展开,得灰褐色固体(41 mg, 80%)。IR(KBr)  $\nu_{\max}$ : 3 273, 2 973, 1 650, 1 616, 1 442, 1 298 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 15.12(1H, s, OH), 7.52(3H, m, Ph-H), 7.40(2H, d, *J* = 7.2 Hz, Ph-H), 6.24(1H, s, Ph-H), 3.86(2H, s, NCH<sub>2</sub>), 3.33(3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.62(4H, q, *J* = 6.8 Hz, NCH<sub>2</sub>), 1.07(6H, t, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>); HRMS(ESI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>[M + H]<sup>+</sup> 369.190 9, Found 369.190 7。

6-[(二乙基氨基)甲基]-3,5,7-三羟基-1-甲基-2-(4-三氟甲基)苯基-4-喹诺酮(6b) 参照化合物**6a**的方法制备,以中间体**5b**代替**5a**为原料,15 h反应完毕,产物为淡黄色固体。IR(KBr)  $\nu_{\max}$ : 3 394, 2 925, 2 854, 1 639, 1 612, 1 450, 1 323, 1 298, 1 124 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$ : 16.77 (1H, s, OH), 7.83 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz, Ph-H), 7.55 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz, Ph-H), 6.43 (1H, s, Ph-H), 4.03 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 3.75 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.84 (4H, q,  $J$  = 6.8 Hz, NCH<sub>2</sub>), 1.15 (6H, t,  $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 437.168 3, Found 437.168 5。

6-[(二乙氨基)甲基]-2-环己基-3,5,7-三羟基-1-甲基-4-喹诺酮(**6c**) 参照化合物**6a**的方法制备,以中间体**5c**代替**5a**为原料。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 6.40 (1H, s, Ph-H), 4.01 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 3.71 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.86 (4H, m, NCH<sub>2</sub>), 2.30 ~ 1.10 (11H, m, cyclohexyl-H), 1.17 (6H, t,  $J$  = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>); LCMS (ESI)  $m/z$  375.5 [M + H]<sup>+</sup>。

1-(2-氨基-4,6-二甲氧基苯基)-2-甲氧基乙酮(**7**) 参照化合物**2**的方法制备,以3,5-二甲氧基苯胺代替中间体**1**为原料,20 h反应完毕,产物为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.74 (2H, s, Ph-H), 4.53 (2H, s, OCH<sub>2</sub>), 3.82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); LCMS (ESI)  $m/z$  226.2 [M + H]<sup>+</sup>。

1-[2,4-二甲氧基-6-(3-甲基丁-2-烯胺基)苯基]-2-甲氧基乙酮(**8**) KF-Celite 的制备:将硅藻土 10 g 加入水 300 mL 中搅拌,然后加入氯化钾 (5.8 g, 0.1 mol), 搅拌 20 min, 然后减压蒸干, 剩余物加入乙腈 100 mL 振荡, 过滤收集固体, 用乙腈洗两次 (50 mL  $\times$  2), 真空干燥。目标化合物的制备: 中间体**7** (3.75 g, 16.65 mmol), KF-Celite (6.57 g, 33.3 mmol) 以及氯代异戊烯 (1.7 mL 16.65 mmol) 于乙腈 50 mL 中, 回流反应 6 h 停止。滤除固体, 滤液减压蒸干后拌硅胶, 快速柱色谱分离得到黄色固体 (1.11 g, 88%, 以消耗的原料计算), 回收 2.78 g 原料 (中间体**7**)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.73 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz, Ph-H), 5.68 (1H, m, Ph-H), 5.33 (1H, t,  $J$  = 5.7 Hz, CH = C), 4.51 (2H, s, OCH<sub>2</sub>), 3.82 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (2H, d,  $J$  = 5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.47 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.74 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.71 (3H, s, CH<sub>3</sub>); LCMS (ESI)  $m/z$  294.3 [M + H]<sup>+</sup>。

*N*-[3,5-二甲氧基-2-(2-甲氧基乙酰基)苯基]-*N*-(3-甲基丁-2-烯基)苯甲酰胺(**9a**) 参照化合物**3a**的方法制备,以中间体**8**代替中间体**2**为原料。产物为深褐色油。LCMS (ESI)  $m/z$  398.5 [M + H]<sup>+</sup>。

*N*-[3,5-二甲氧基-2-(2-甲氧基乙酰基)苯基]-*N*-(3-甲基丁-2-烯基)-4-三氟甲基苯甲酰胺(**9b**) 参照化合物**3a**的方法制备,以中间体**8**代替中间体**2**,以“对三氟甲基苯甲酰胺”代替“苯甲酰胺”为原料。产物为淡黄色油。LCMS (ESI)  $m/z$  466.4 [M + H]<sup>+</sup>。

*N*-[3,5-二甲氧基-2-(2-甲氧基乙酰基)苯基]-*N*-(3-甲基丁-2-烯基)环己烷甲酰胺(**9c**) 参照化合物**3a**的方法制备,以中间体**8**代替中间体**2**,以“环己烷甲酰胺”代替“苯甲酰胺”为原料。产物为褐色油。LCMS (ESI)  $m/z$  404.4 [M + H]<sup>+</sup>。

3,5,7-三甲氧基-1-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基-4-喹诺酮(**10a**) 参照化合物**4a**的方法制备,以中间体**9a**代替中间体**3a**为原料。快速柱分离后将收集的产物减压蒸干,得到浅褐色固体,用乙酸乙酯洗2次,烘干,得到类白色固体。IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2 925, 2 850, 1 710, 1 610, 1 456, 1 162 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.47 (3H, m, Ph-H), 7.32 (2H, d,  $J$  = 7.6, Ph-H), 6.37 (1H, s, Ph-H), 6.36 (1H, s, Ph-H), 5.14 (1H, t, CH), 4.38 (2H, d,  $J$  = 5.6 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.25 (3H, s, CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 380.186 2, Found 380.186 3。

3,5,7-三甲氧基-1-(3-甲基丁-2-烯基)-2-(4-三氟甲基)苯基-4-喹诺酮(**10b**) 参照化合物**4a**的方法制备,以中间体**9b**代替**3a**为原料。快速柱分离后将收集的产物减压蒸干,得到类白色固体,用乙酸乙酯洗,烘干,得到白色固体。IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2 972, 2 931, 1 682, 1 606, 1 460, 1 324, 1 163 cm<sup>-1</sup>; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.7, 162.7, 162.5, 143.7, 142.6, 141.7, 136.3, 136.1, 129.7, 125.5, 119.2, 113.1, 94.1, 90.7, 60.0, 56.3, 55.3, 48.5, 25.5, 17.9; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.76 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz, Ph-H), 7.50 (2H, t,  $J$  = 8.0 Hz, Ph-H), 6.37 (2H, 2x s, Ph-H), 5.13 (1H, t,  $J$  = 5.6 Hz, CH), 4.36 (2H, d,  $J$  = 5.6 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.70 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 448.173 6, Found 448.173 6。

2-环己基-3,5,7-三甲氧基-1-(3-甲基丁-2-烯基)-4-喹诺酮(**10c**) 参照化合物**4a**的方法制备,以中间体**9c**代替**3a**为原料,以THF代替乙醇为溶剂,100℃下微波反应1h完毕。快速柱分离后将收集的产物减压蒸干,加入适量乙酸乙酯,加热溶解,冰箱冷藏重结晶,得到白色晶体。IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2 924, 2 848, 1 604, 1 450, 1 292, 1 165 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.37 (1H, s, Ph-H), 6.36 (1H, s, Ph-H), 5.13 (1H, t,  $J$  = 5.6 Hz, CH), 4.35 (2H, d,  $J$  = 5.6 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.89 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.12 ~ 1.43 (11H, m, cyclohexyl-H), 1.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 368.232 6, Found 368.232 2。

3,5,7-三羟基-1-(3-甲基丁-2-烯基)-2-苯基-4-喹诺酮(**11a**) 参照化合物**5a**的方法制备,以中间体**10a**代替**4a**为原料,室温下反应20h完毕。TLC显示有两个极性很近的产物点,采用半制备HPLC进行分离。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 16.47 (1H, s, OH), 7.98 (2H, d,  $J$  = 8.1 Hz, Ph-H), 7.65 (3H, m, Ph-H), 6.28 (1H, s, Ph-H), 6.13 (1H, s, Ph-H), 5.19 (1H, m, CH), 4.43 (2H, d,  $J$  = 6.3 Hz, NCH<sub>2</sub>), 1.29 (6H, s, CH<sub>3</sub>); LCMS (ESI)  $m/z$  338.3 [M +

H]<sup>+</sup>。

3,5,7-三羟基-1-(3-甲基丁-2-烯基)-2-(4-三氟甲基)苯基-4-喹诺酮(**11b**) 参照化合物**5a**的方法制备,以中间体**10b**代替**4a**为原料,室温下反应20 h,以半制备HPLC进行分离。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:7.83(2H, d, *J*=8.1 Hz, Ph-H), 7.59(2H, d, *J*=8.1 Hz, Ph-H), 6.25(1H, s, Ph-H), 6.10(1H, s, Ph-H), 5.14(1H, t, CH), 4.41(2H, d, *J*=5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>), 1.68(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.30(3H, s, CH<sub>3</sub>); LCMS(ESI) *m/z* 406.3[M+H]<sup>+</sup>。

2-环己基-3,5,7-三羟基-1-(3-甲基丁-2-烯基)-4-喹诺酮(**11c**) 参照化合物**5a**的方法制备,以中间体**10c**代替**4a**为原料,室温下反应20 h,以半制备HPLC进行分离。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:6.41(1H, d, *J*=2.1 Hz, Ph-H), 6.38(1H, d, *J*=2.0 Hz, Ph-H), 5.15(1H, m, CH), 4.39(2H, d, *J*=5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.31~1.61(11H, m, cyclohexyl-H), 1.47(6H, s, CH<sub>3</sub>); LCMS(ESI) *m/z* 344.4[M+H]<sup>+</sup>。

1-(3-溴-3-甲基丁基)-3,5,7-三羟基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-4-喹诺酮(**11d**) 该化合物为在制备化合物**11b**的过程中产生并分离得到的溴化副产物。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ:7.87(2H, d, *J*=8.1 Hz, Ph-H), 7.67(2H, d, *J*=7.8 Hz, Ph-H), 6.42(1H, s, Ph-H), 6.17(1H, s, Ph-H), 4.17(2H, t, *J*=7.2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.03(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.57(6H, s, CH<sub>3</sub>); LCMS(ESI) *m/z* 487.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 参考文献

- [1] Balderas R, Gonzalez BP, Garcia A, *et al.* Anticancer drug design using scaffolds of β-lactams, sulfonamides, quinoline, quinoxaline and natural products. *Drugs advances in clinical trials*[J]. *Curr Med Chem*, 2012, **19**(26):4 377–4 398.
- [2] Liu EH, Qi LW, Wu Q, *et al.* Anticancer agents derived from natural products[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, **9**(13):1 547–1 555.
- [3] Ji WS, Li AL. *Medicinal Chemistry*(药物化学)[M]. Beijing: High Education Press, 1999:466–505.
- [4] Zeng S, Liu DU, Ye YL, *et al.* Anti-tumor effects of amelopsin on human lung cancer GLC-82 implanted in nude mice[J]. *J Chin Med Mate*(中药材), 2004, **27**(11):842–845.
- [5] Ohyama M, Tanaka T, Ito T, *et al.* Antitumor agents 200. Cytotoxicity of naturally occurring resveratrol oligomers and their acetate derivatives[J]. *Bio Org Med Chem Lett*, 1999, **9**(20):3 057–3 060.
- [6] Liu DY, Luo M. Study on inhibitory effect of amelopsin on melanoma by serologic pharmacological method[J]. *J Chin Med Mate*(中药材), 2001, **24**(5):348–350.
- [7] Liu DY, Lei HQ. Inhibitory effects of myricetin and amelopsin on tyrosinase[J]. *Chin Biochem J*(生物化学杂志), 1996(5):618–620.
- [8] Zhou NN, Zhu XF, Xie BF, *et al.* Research on the antitumor effects of amelopsin from Canton Ampelopsis Root[J]. *Guangdong Pharm J*(广东药学), 2000, **10**(4):7–8.
- [9] Facchinetti V, Gomes CR, de Souza MV, *et al.* Perspectives on the development of novel potentially active quinolones against tuberculosis and cancer[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2012, **12**(9):866–874.
- [10] Xu QJ, Hou LL, Wu XK, *et al.* Synthesis and antitumor activity of ciprofloquinolone bis-(C3/C7 hydrazone)s[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2013, **44**(1):35–38.
- [11] Sissi C, Palumbo M. The quinolone family: from antibacterial to anticancer agents[J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2003, **3**(6):439–450.
- [12] Abbas JA, Stuart RK. Vosaroxin; a novel antineoplastic quinolone[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, **21**(8):1 223–1 233.
- [13] Chen JC, Huang CS, Liu HX, *et al.* Prenyl and geranyl favonoids compounds with biological activities[J]. *Technol Dev Chem Ind*(化工技术与开发), 2013, **42**(1):12–17.
- [14] Sui ZH, Nguyen Van N, Altom J, *et al.* Synthesis and topoisomerase inhibitory activities of novel aza-analogues of flavones[J]. *Eur J Med Chem*, 1999, **34**(5):381–387.