

含查尔酮结构香豆素衍生物的合成及抗肿瘤增殖活性

刘文虎^{1*}, 常晋霞², 张建武¹

(川北医学院¹药学院;²微生物学与免疫学教研室, 南充 637007)

摘要 基于活性亚单元拼接原理, 将查尔酮分子片段拼接到香豆素结构中, 设计并合成了一系列新型含查尔酮结构的香豆素衍生物; 以苯乙酮和对甲基苯甲醛为原料, 经克莱森-施密特缩合、溴代、环合、消除等反应制备得到 24 个目标化合物; 化合物结构经¹H NMR、ESI-MS 确证。采用 MTT 法评价了化合物对 HepG2、DU145 及 A549 肿瘤细胞的抗增殖作用。结果表明, 部分化合物对肿瘤细胞具有较好抗增殖作用, 其中 **I c**、**II b**、**II c** 和 **II d** 对 HepG2 和 A549 的抗增殖作用较强, IC₅₀ 分别为 2.05~9.16 mol/L 和 3.48~10.81 mol/L, 在此基础上初步探讨了此类化合物的构效关系。

关键词 香豆素; 查尔酮; 分子杂合; 合成; 抗肿瘤

中图分类号 R914.5; R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2014)05-0522-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140503

Synthesis and antitumor activities of novel coumarin derivatives containing chalcone moiety

LIU Wenhui^{1*}, CHANG Jinxia², ZHANG Jianwu¹

¹Department of Pharmacy; ²Department of Microbiology and Immunology, North Sichuan Medical College, Nanchong 637007, China

Abstract To explore novel coumarin derivatives with more potent antitumor activity, a series of novel compounds were designed and synthesized by linking chalcone to coumarin's framework. Starting from acetophenone and 4-methylbenzaldehyde, the target compounds were prepared through a reaction cascade, including Claisen-Schmidt, bromination, cyclization and elimination reactions affording twenty-four novel compounds whose structures were confirmed by ¹H NMR and ESI-MS techniques. *In vitro* antitumor activities of the compounds were evaluated against HepG2, DU145 and A549 cell lines by the standard MTT assay. The results showed that some of the target compounds exhibited strong anti-proliferative activities against selected tumor cells. Compounds **I c**, **II b**, **II c** and **II d** showed excellent anti-proliferative activities against HepG2 and A549 cell lines with the IC₅₀ values of 2.05-9.16 mol/L and 3.48-10.81 mol/L, respectively. The structure-activity relationship of novel coumarin derivatives containing chalcone moiety is also discussed.

Key words coumarin; chalcone; molecular hybridization; synthesis; antitumor

This study was supported by the Science and Technology Program of Sichuan Department of Education (No. 14ZB0195); and the Science and Technology Projects of Nanchong Science and Technology Bureau (No. 13A0033)

天然产物骨架的多样性和丰富的官能团赋予其特有的生物活性。以天然产物的药效骨架为模板开展类天然产物的研究, 从而获取结构新颖、活性可靠及成药性良好的先导化合物是研发的重要途径之一。香豆素是一类具有优良生物活性的芳氧杂环活性成分, 有关研究十分活跃^[1-2]。其

分子结构中的羰基和氧原子可以参与生物体内氢键的形成, 即可增强化合物与受体的结合能力, 也可提高化合物与受体作用的选择性。由于分子内较大的共轭体系和强的电子转移能力, 因此便于进行结构修饰并易引入多种功能基团, 这种特殊的稠环结构使其在医药领域中的研究日益活跃^[3-4]。

查尔酮,其基本骨架结构为1,3-二芳基丙烯酮,是多种天然产物的重要前体。因分子结构中含有 α 、 β -烯酮部分,故具有较大的分子柔性,能与多种靶位结合,故具有重要的生物活性,如抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化、抗疟疾^[5-6]等。

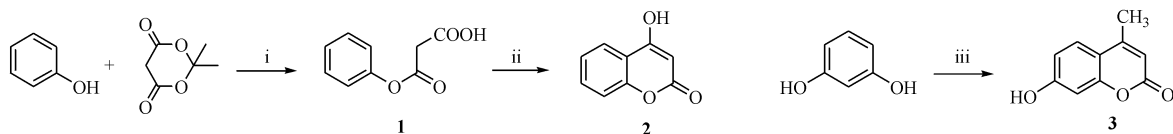
在药物设计中,将作用靶点相同或不同的活性单元合理拼接,可以得到新的杂合分子,这类杂合分子既可增强药效,也可提高药物与靶位作用的选择性,甚至可产生新的药理作用。这种设计理念在药物分子设计及结构修饰中颇为多见。Shen等^[7]将香豆素和白藜芦醇经分子杂合后得到的化合物对肿瘤细胞株MCF-7、HCT-28和K562的 IC_{50} 达到3.78~19.16 $\mu\text{mol/L}$;Sashidhara等^[8]通过化学修饰后的香豆素-查尔酮杂合分子对4种肿瘤细胞株的 IC_{50} 达3.59~8.12 $\mu\text{mol/L}$,两类化合物的抗肿瘤细胞增殖作用分别较杂合前单分子活性提高数倍。

基于活性亚单元拼接原理,本研究以苯乙酮及

其衍生物与对甲基苯甲醛为原料,经克莱森-施密特缩合、溴代、环合、消除等反应制备得到24个目标化合物。通过醚键将含不同取代基的查尔酮与香豆素分子骨架构筑与同一分子结构中,所构建的分子结构均未见文献报道。

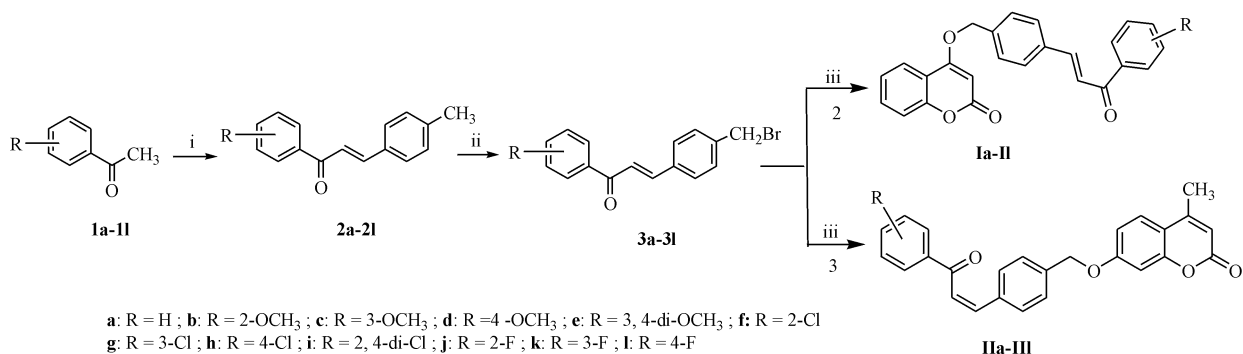
1 合成路线

目标化合物的合成路线如路线1、2。查尔酮2a~2l由取代苯乙酮与对甲基苯甲醛在乙醇/碱液体体系中室温反应得到。在溴化物3a~3l合成过程中,选择在光照下以较温和的*N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)为溴试剂进行取代,当加入NBS物质的量为化合物2a~2l的1.3倍时,反应产率达75%以上,蒸除反应液后得到固体,经乙醇洗涤可直接用于下步反应。此法操作简单,产品易纯化。目标化合物的合成采用中间体(3a~3l)和羟基香豆素在碱性条件下发生消除反应制得,经纯化处理即可。



Scheme 1 Synthetic routes of intermediates 2 and 3

Reagents and conditions: (i) 90-100 °C, 2-4 h; (ii) Eaton's reagent; (iii) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, H_3PO_4



Scheme 2 Synthetic routes of the target compounds Ia-II and IIa-III

Reagents and conditions: (i) 4-methyl benzaldehyde, EtOH/ H_2O , 10% KOH, r. t.; (ii) NBS, CCl_4 , AIBN, $h\nu$, 2 h; (iii) K_2CO_3 , acetone, reflux, 4 h

2 实验部分

2.1 仪器及试剂

YRT-3 型熔点测定仪(天津瑞莱特公司),温度未经校订;VPhian Mercury-400 型核磁仪(美国VPhian公司),目标化合物氢谱的测定均以 CDCl_3

为溶剂;LCQ Deca XP plus 型质谱仪(美国 Thermo Finnigan 公司);RPMI 1640 培养基、胰蛋白酶和 PBS 均购于四川生物技术有限公司;小牛血清购于杭州四季青生物材料有限公司。肿瘤细胞购自中国科学院细胞库;薄层色谱硅胶 GF₂₅₄、硅胶 H 为青岛海洋化工有限公司生产;其余试剂均为分析纯

或化学纯。

2.2 化学合成

2.2.1 1-取代苯基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯-1-酮(**2a~2l**)的合成 参考文献[9],化合物**2a~2l**的制备由取代苯乙酮与对甲基苯甲醛在乙醇/碱液体系中完成。

2.2.2 3-(4-溴甲基苯基)-1-取代苯基-2-丙烯-1-酮(**3a~3l**)的合成方法(以化合物**3h**为例) 于圆底烧瓶中加入化合物**2h**(0.513 g, 2.0 mmol)和 NBS(0.463 g, 2.6 mmol),再加入新蒸的 CCl_4 20 mL,用偶氮二异丁腈(AIBN)作引发剂,置光照下反应2 h,冷却至室温,减压蒸除溶剂。然后用乙醇洗涤,抽滤,得白色粉末状固体(0.599 g,收率89.2%)。mp:159~161 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[9] mp:160~162 $^{\circ}\text{C}$)。

利用同样的方法制备化合物**3a~3l**。

2.2.3 4-羟基香豆素(**2**)的制备 将苯酚(0.480 g, 5.1 mmol)和米氏酸(0.735 g, 5.1 mmol)置于反应瓶中加热至100 $^{\circ}\text{C}$,搅拌3 h,TLC监测反应,减压除去残留的副产物丙酮,残余物用苯-正己烷重结晶,得淡黄色针状晶体丙二酸单苯氧基酯(**1**)(0.693 g,收率75.4%)。mp:69~71 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[10] mp:70~71 $^{\circ}\text{C}$)。

将化合物**1**(0.90 g, 5 mmol)和 Eaton 试剂 15 mL 在70 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌加热4 h,冷却,加入冰水80 mL,即有沉淀析出,经过滤、水洗、乙醇-水重结晶,得淡黄色固体(0.629 g,收率77.6%)。mp:207~209 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[10] mp:209~211 $^{\circ}\text{C}$)。

2.2.4 3-甲基-7-羟基香豆素(**3**)的制备 反应瓶中加入间苯二酚(0.551 g, 5 mmol)、乙酰乙酸乙酯(1.17 g, 6.5 mmol)和催化量的磷酸,缓慢搅拌下逐渐加热反应至110 $^{\circ}\text{C}$,继续搅拌反应1 h,反应结束,冷却至室温,蒸馏水洗涤除去杂质和催化剂,抽滤,得粗产品。粗产品用50%乙醇重结晶,得白色针状结晶体(0.733 g,收率83.2%)。mp:189~191 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[11] mp:190~192 $^{\circ}\text{C}$)。

2.2.5 4-[4-(3-氧代-3-取代苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素衍生物(**Ia~II**)的合成方法(以化合物**Ia**为例) 参考文献[12],在装有干燥丙酮10 mL的25 mL圆底烧瓶中,加入化合物**3a**(0.602 g, 2 mmol)、4-甲基-7-羟基香豆素(0.324 g, 2 mmol)和无水碳酸钾(0.166 g, 1.2 mmol),于氮气保护下搅拌回流4 h,TLC监测至反应完毕,抽滤,减压蒸除溶剂后得到粗品。粗品经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇,30:1),得淡白色固体**Ia**(0.30 g,收率39.2%)。

利用同样的方法制备化合物**Ib~II**。

4-[4-(3-氧代-3-苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物**Ia**) 白色固体0.30 g,收率:39.2%;mp:183~185 $^{\circ}\text{C}$;ESI-MS (m/z):383.4 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; ¹H NMR δ :4.93(2H, s, CH_2), 5.65(1H, s, 3-H), 7.17~7.22(2H, m, Ph-H), 7.27~7.32(2H, m, 6-H, 8-H), 7.34~7.38(1H, d, $J = 8.5$ Hz, CH), 7.42~7.48(2H, m, Ph-H), 7.53~7.59(2H, m, Ph-H), 7.63~7.69(1H, m, 7-H), 7.71~7.75(1H, m, 5-H), 7.77~

7.82(1H, m, Ph-H), 7.83~7.90(2H, m, Ph-H), 8.03~8.07(1H, d, $J = 8.5$ Hz, CH)。

4-[4-(3-氧代-3-(2-甲氧基)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物**Ib**) 白色固体0.29 g,收率:35.3%;mp:211~213 $^{\circ}\text{C}$;ESI-MS (m/z):413.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 435.5 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺; ¹H NMR δ :3.87(3H, s, CH_3), 4.92(2H, s, CH_2), 5.54(1H, s, 3-H), 7.02~7.18(1H, m, Ph-H), 7.20~7.26(2H, m, Ph-H), 7.28~7.34(2H, m, 6-H, 8-H), 7.39~7.43(1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.46~7.52(2H, m, Ph-H), 7.54~7.58(2H, m, Ph-H), 7.62~7.67(1H, m, 7-H), 7.75~7.80(1H, m, 5-H), 7.89~7.93(1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 8.05~8.10(1H, d, $J = 2.1$ Hz, Ph-H)。

4-[4-(3-氧代-3-(3-甲氧基)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物**Ic**) 白色固体0.31 g,收率:37.1%;mp:208~210 $^{\circ}\text{C}$;ESI-MS (m/z):413.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 435.5 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺; ¹H NMR δ :3.81(3H, s, OCH_3), 4.93(2H, s, CH_2), 5.65(1H, s, 3-H), 7.17~7.21(2H, m, Ph-H), 7.24~7.28(1H, m, Ph-H), 7.29~7.34(2H, m, 6-H, 8-H), 7.37~7.41(1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH), 7.43(1H, s, Ph-H), 7.44~7.49(1H, m, Ph-H), 7.53~7.59(2H, m, Ph-H), 7.63~7.69(2H, m, Ph-H, 7-H), 7.75~7.79(1H, m, 5-H), 7.88~7.92(1H, d, $J = 8.2$ Hz, Ph-H)。

4-[4-(3-氧代-3-(4-甲氧基)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物**Id**) 白色固体0.26 g,收率:31.5%;mp:224~226 $^{\circ}\text{C}$;ESI-MS (m/z):413.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 435.5 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺; ¹H NMR δ :3.84(3H, s, OCH_3), 4.94(2H, s, CH_2), 5.72(1H, s, 3-H), 7.06~7.10(2H, m, Ph-H), 7.19~7.23(2H, m, Ph-H), 7.27~7.33(2H, m, 6-H, 8-H), 7.56~7.62(3H, m, Ph-H, 7-H), 7.65~7.69(1H, d, $J = 8.5$ Hz, CH), 7.74~7.79(1H, m, 5-H), 7.99~8.03(1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ph-H), 8.06~8.12(2H, m, Ph-H)。

4-[4-(3-氧代-3-(3,4-二甲氧基)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物**Ie**) 白色固体0.26 g,收率:29.3%;mp>250 $^{\circ}\text{C}$;ESI-MS (m/z):443.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 465.5 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺; ¹H NMR δ :3.85(6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.92(2H, s, CH_2), 5.58(1H, s, 3-H), 7.09~7.15(1H, m, Ph-H), 7.16~7.21(2H, m, Ph-H), 7.24~7.31(3H, m, Ph-H, 6-H, 8-H), 7.35~7.39(1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH), 7.43~7.49(2H, m, Ph-H), 7.54~7.60(1H, m, 7-H), 7.68~7.74(2H, m, Ph-H, 5-H), 7.97~8.01(1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH)。

4-[4-(3-氧代-3-(2-氯)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物**If**) 白色固体0.33 g,收率:39.6%;mp>250 $^{\circ}\text{C}$;ESI-MS (m/z):417.9 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 439.8 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺; ¹H NMR δ :4.92(2H, s, CH_2), 5.70(1H, s, 3-H), 7.17~7.24(2H, m, Ph-H), 7.25~7.32(2H, m, 6-H, 8-H), 7.35~7.39(1H, d, $J = 7.9$ Hz, CH), 7.43~7.49(2H, m, Ph-H),

7.53 ~ 7.59 (2H, m, Ph-H, 7-H), 7.63 ~ 7.68 (2H, m, Ph-H), 7.74 ~ 7.79 (1H, m, Ph-H), 7.82 ~ 7.87 (1H, m, 5-H), 7.92 ~ 7.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, CH)。

4-[4-(3-氧代-3-(3-氯)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **Ig**) 白色固体 0.29 g, 收率:35.3%; mp:230 ~ 232 °C; ESI-MS (m/z):417.9 [$M + H$]⁺, 439.8 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ :4.94 (2H, s, CH₂), 5.73 (1H, s, 3-H), 7.19 ~ 7.23 (2H, m, Ph-H), 7.27 ~ 7.34 (2H, m, 6-H, 8-H), 7.49 ~ 7.54 (1H, m, Ph-H), 7.55 ~ 7.62 (3H, m, Ph-H, 7-H), 7.65 ~ 7.69 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.73 ~ 7.78 (2H, m, Ph-H), 7.81 ~ 7.86 (1H, m, 5-H), 7.89 (1H, s, Ph-H), 7.98 ~ 8.02 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, CH)。

4-[4-(3-氧代-3-(4-氯)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **Ih**) 白色固体 0.38 g, 收率:33.8%; mp > 250 °C; ESI-MS (m/z):417.9 [$M + H$]⁺, 439.8 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ :4.93 (2H, s, CH₂), 5.66 (1H, s, 3-H), 7.16 ~ 7.22 (2H, m, Ph-H), 7.29 ~ 7.36 (2H, m, 6-H, 8-H), 7.39 ~ 7.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH), 7.47 ~ 7.54 (4H, m, Ph-H), 7.57 ~ 7.63 (1H, m, 7-H), 7.70 ~ 7.75 (1H, m, 5-H), 7.79 ~ 7.84 (2H, m, Ph-H), 7.90 ~ 9.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH)。

4-[4-(3-氧代-3-(2,4-二氯)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **Ii**) 白色固体 0.29 g, 收率:32.7%; mp > 250 °C; ESI-MS (m/z):452.3 [$M + H$]⁺, 474.3 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ :4.93 (2H, s, CH₂), 5.69 (s, 1H, 3-H), 7.16 ~ 7.21 (2H, m, Ph-H), 7.27 ~ 7.33 (2H, m, 6-H, 8-H), 7.36 ~ 7.40 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH), 7.42 ~ 7.47 (1H, m, Ph-H), 7.50 ~ 7.55 (2H, m, Ph-H), 7.59 ~ 7.63 (1H, m, 7-H), 7.68 ~ 7.74 (2H, m, Ph-H), 7.78 ~ 7.83 (1H, m, 5-H), 7.91 ~ 9.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, CH)。

4-[4-(3-氧代-3-(2-氟)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **Ij**) 白色固体 0.28 g, 收率:35.6%; mp:192 ~ 194 °C; ESI-MS (m/z):401.4 [$M + H$]⁺, 423.6 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ :4.94 (2H, s, CH₂), 5.73 (1H, s, 3-H), 7.16 ~ 7.22 (2H, m, Ph-H), 7.25 ~ 7.32 (2H, m, 6-H, 8-H), 7.34 ~ 7.39 (2H, m, Ph-H), 7.48 ~ 7.53 (1H, m, Ph-H), 7.56 ~ 7.63 (3H, m, Ph-H, 7-H), 7.66 ~ 7.70 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.75 ~ 7.80 (1H, m, 5-H), 7.82 ~ 7.87 (1H, m, Ph-H), 7.99 ~ 8.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH)。

4-[4-(3-氧代-3-(3-氟)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **Ik**) 白色固体 0.34 g, 收率:42.1%; mp:201 ~ 203 °C; ESI-MS (m/z):401.4 [$M + H$]⁺, 423.6 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ :4.93 (2H, s, CH₂), 5.72 (1H, s, 3-H), 7.19 ~ 7.24 (2H, m, Ph-H), 7.28 ~ 7.34 (2H, m, 6-H, 8-H), 7.37 ~ 7.42 (1H, m, Ph-H), 7.45 ~ 7.52 (2H, m, Ph-H), 7.55 (1H, s, Ph-H), 7.56 ~ 7.63 (3H, m, Ph-H, 7-H), 7.66 ~ 7.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, CH), 7.74 ~ 7.80 (1H, m, 5-H), 7.97 ~ 8.01

(1H, d, $J = 8.0$ Hz, CH)。

4-[4-(3-氧代-3-(4-氟)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **Il**) 白色固体 0.31 g, 收率:39.1%; mp:217 ~ 219 °C; ESI-MS (m/z):401.4 [$M + H$]⁺, 423.6 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ :4.93 (2H, s, CH₂), 5.62 (1H, s, 3-H), 7.15 ~ 7.20 (2H, m, Ph-H), 7.27 ~ 7.33 (2H, m, 6-H, 8-H), 7.36 ~ 7.40 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, CH), 7.45 ~ 7.52 (2H, m, Ph-H), 7.55 ~ 7.61 (3H, m, Ph-H, 7-H), 7.72 ~ 7.78 (1H, m, 5-H), 7.79 ~ 7.84 (2H, m, Ph-H), 7.92 ~ 9.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH)。

2.2.7 4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-取代苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素衍生物(**IIa** ~ **III**)的合成方法(以化合物 **IIa** 为例)

参照文献[12]操作,在装有干燥丙酮 10 mL 的 25 mL 圆底烧瓶中,加入化合物 **3a**(0.753 g, 2.5 mmol)、4-甲基-7-羟基香豆素(0.436 g, 2.5 mmol)和无水碳酸钾(0.207 g, 1.5 mmol),于氮气保护下搅拌回流 4 h, TCL 监测至反应完毕,抽滤,减压蒸除溶剂后得到粗品。粗品经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 40:1),得淡白色固体 **IIa** (0.33 g, 33.6%)。

利用同样的方法制备化合物 **IIb** ~ **III**。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **IIa**) 白色固体 0.33 g, 收率:33.6%; mp:196 ~ 198 °C; ESI-MS (m/z):397.4 [$M + H$]⁺; ¹H NMR δ :2.45 (3H, s, CH₃), 5.13 (2H, s, CH₂), 6.05 (1H, s, 3-H), 6.91 (1H, s, 8-H), 6.94 ~ 6.98 (m, 1H, 6-H), 7.22 ~ 7.26 (2H, m, Ph-H), 7.27 ~ 7.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH), 7.46 ~ 7.53 (3H, m, Ph-H), 7.53 ~ 7.57 (2H, m, Ph-H), 7.61 ~ 7.64 (1H, m, 5-H), 7.65 ~ 7.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH), 7.73 ~ 7.79 (2H, m, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(2-甲氧基)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **IIb**) 白色固体 0.34 g, 收率:32.3%; mp:227 ~ 229 °C; ESI-MS (m/z):427.5 [$M + H$]⁺, 449.4 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ :2.45 (3H, s, CH₃), 3.93 (3H, s, OCH₃), 5.15 (2H, s, CH₂), 6.07 (1H, s, 3-H), 6.91 (1H, s, 8-H), 6.93 ~ 6.97 (1H, m, 6-H), 7.16 ~ 7.20 (1H, m, Ph-H), 7.22 ~ 7.24 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.26 ~ 7.31 (2H, m, Ph-H), 7.47 ~ 7.53 (2H, m, Ph-H), 7.57 ~ 7.62 (2H, m, Ph-H), 7.64 ~ 7.67 (1H, m, 5-H), 7.75 ~ 7.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 8.09 ~ 8.14 (1H, m, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(3-甲氧基)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **IIc**) 白色固体 0.33 g, 收率:31.5%; mp:216 ~ 218 °C; ESI-MS (m/z):427.5 [$M + H$]⁺, 449.4 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ :2.42 (3H, s, CH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 5.12 (2H, s, CH₂), 6.05 (s, 1H, 3-H), 6.90 (1H, s, 8-H), 6.91 ~ 6.95 (1H, m, 6-H), 7.15 ~ 7.21 (1H, m, Ph-H),

7.27 ~ 7.30 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.22 ~ 7.26 (2H, m, Ph-H), 7.37 (1H, s, Ph-H), 7.43 ~ 7.49 (1H, m, Ph-H), 7.54 ~ 7.59 (2H, m, Ph-H), 7.61 ~ 7.65 (1H, m, 5-H), 7.73 ~ 7.75 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.79 ~ 7.83 (1H, m, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(4-甲氧基)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II d**) 白色固体 0.36 g, 收率: 34.0%; mp: 238 ~ 240 °C; ESI-MS (m/z): 427.5 [$M + H$]⁺, 449.4 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ : 2.44 (3H, s, CH₃), 3.84 (3H, s, OCH₃), 5.13 (2H, s, CH₂), 6.07 (1H, s, 3-H), 6.91 (1H, s, 8-H), 6.93 ~ 6.98 (1H, m, 6-H), 7.08 ~ 7.14 (2H, m, Ph-H), 7.25 ~ 7.28 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH), 7.24 ~ 7.29 (2H, m, Ph-H), 7.57 ~ 7.63 (2H, m, Ph-H), 7.64 ~ 7.68 (1H, m, 5-H), 7.75 ~ 7.79 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 8.11 ~ 8.16 (m, 2H, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(3,4-二甲氧基)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II e**) 白色固体 0.34 g, 收率: 29.4%; mp > 250 °C; ESI-MS (m/z): 456.2 [$M + H$]⁺, 479.5 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR δ : 2.42 (3H, s, CH₃), 3.88 (6H, s, 2 × OCH₃), 5.15 (2H, s, CH₂), 6.06 (1H, s, 3-H), 6.93 (1H, s, 8-H), 6.95 ~ 7.02 (1H, m, 6-H), 7.12 ~ 7.17 (1H, m, Ph-H), 7.23 ~ 7.27 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, CH), 7.29 ~ 7.33 (2H, m, Ph-H), 3.37 (1H, s, Ph-H), 7.55 ~ 7.61 (2H, m, Ph-H), 7.65 ~ 7.69 (1H, m, 5-H), 7.74 ~ 7.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH), 7.81 ~ 7.85 (1H, m, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(2-氯)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II f**) 白色固体 0.37 g, 收率: 34.1%; mp > 250 °C; ESI-MS (m/z): 431.9 [$M + H$]⁺; ¹H NMR δ : 2.43 (3H, s, CH₃), 5.12 (2H, s, CH₂), 6.03 (1H, s, 3-H), 6.89 (1H, s, 8-H), 6.94 ~ 6.99 (1H, m, 6-H), 7.23 ~ 7.27 (2H, m, Ph-H), 7.29 ~ 7.32 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.42 ~ 7.47 (2H, m, Ph-H), 7.57 ~ 7.61 (2H, m, Ph-H), 7.64 ~ 7.68 (2H, m, Ph-H, 5-H), 7.73 ~ 7.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, CH), 7.81 ~ 7.86 (1H, m, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(3-氯)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II g**) 白色固体 0.35 g, 收率: 32.7%; mp: 241 ~ 243 °C; ESI-MS (m/z): 431.9 [$M + H$]⁺; ¹H NMR δ : 2.42 (3H, s, CH₃), 5.13 (2H, s, CH₂), 6.04 (1H, s, 3-H), 6.90 (1H, s, 8-H), 6.93 ~ 6.99 (1H, m, 6-H), 7.24 ~ 7.29 (2H, m, Ph-H), 7.30 ~ 7.33 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, CH), 7.52 ~ 7.59 (3H, m, Ph-H), 7.66 ~ 7.71 (3H, m, Ph-H, 5-H), 7.74 ~ 7.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH), 7.86 (s, 1H, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(4-氯)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II h**) 白色固体 0.34 g, 收率: 32.2%; mp > 250 °C; ESI-MS (m/z): 431.9 [$M + H$]⁺; ¹H NMR δ : 2.43 (3H, s, CH₃), 5.11 (2H, s, CH₂), 6.07 (1H, s, 3-H), 6.88 (1H, s, 8-H), 6.93 ~ 6.99 (1H, m, 6-H),

7.21 ~ 7.25 (2H, m, Ph-H), 7.29 ~ 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH), 7.47 ~ 7.53 (2H, m, Ph-H), 7.55 ~ 7.61 (2H, m, Ph-H), 7.63 ~ 7.68 (1H, m, 5-H), 7.70 ~ 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.85 ~ 7.91 (2H, m, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(2,4-二氯)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II i**) 白色固体 0.41 g, 收率: 34.9%; mp > 250 °C; ESI-MS (m/z): 466.3 [$M + H$]⁺; ¹H NMR δ : 2.45 (3H, s, CH₃), 5.13 (2H, s, CH₂), 6.05 (1H, s, 3-H), 6.90 (1H, s, 8-H), 6.95 ~ 6.99 (1H, m, 6-H), 7.22 ~ 7.28 (2H, m, Ph-H), 7.30 ~ 7.34 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.47 ~ 7.52 (1H, m, Ph-H), 7.55 ~ 7.61 (3H, m, Ph-H), 7.63 ~ 7.68 (1H, m, 5-H), 7.70 ~ 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.76 (1H, s, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(2-氟)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II j**) 白色固体 0.31 g, 收率: 30.1%; mp: 199 ~ 201 °C; ESI-MS (m/z): 415.4 [$M + H$]⁺; ¹H NMR δ : 2.42 (3H, s, CH₃), 5.12 (2H, s, CH₂), 6.05 (1H, s, 3-H), 6.91 (1H, s, 8-H), 6.94 ~ 6.99 (1H, m, 6-H), 7.23 ~ 7.27 (2H, m, Ph-H), 7.29 ~ 7.32 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH), 7.34 ~ 7.40 (2H, m, Ph-H), 7.55 ~ 7.61 (2H, m, Ph-H), 7.64 ~ 7.68 (2H, m, Ph-H, 5-H), 7.73 ~ 7.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, CH), 7.92 ~ 7.97 (1H, m, Ph-H)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(3-氟)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II k**) 白色固体 0.34 g, 收率: 32.5%; mp: 210 ~ 212 °C; ESI-MS (m/z): 415.4 [$M + H$]⁺; ¹H NMR δ : 2.44 (3H, s, CH₃), 5.16 (2H, s, CH₂), 6.04 (1H, s, 3-H), 6.88 (1H, s, 8-H), 6.97 ~ 7.03 (1H, m, 6-H), 7.19 ~ 7.23 (2H, m, Ph-H), 7.27 ~ 7.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, CH), 7.35 ~ 7.46 (2H, m, Ph-H), 7.52 (1H, s, Ph-H), 7.55 ~ 7.63 (3H, m, Ph-H), 7.67 ~ 7.72 (1H, m, 5-H), 7.76 ~ 7.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, CH)。

4-甲基-7-[4-(3-氧代-3-(4-氟)苯基-1-丙烯基)苄氧基]-香豆素(化合物 **II l**) 白色固体 0.34 g, 收率: 31.7%; mp: 215 ~ 217 °C; ESI-MS (m/z): 415.4 [$M + H$]⁺; ¹H NMR δ : 2.43 (3H, s, CH₃), 5.13 (2H, s, CH₂), 6.06 (1H, s, 3-H), 6.89 (s, 1H, 8-H), 6.93 ~ 6.99 (1H, m, 6-H), 7.24 ~ 7.30 (2H, m, Ph-H), 7.33 ~ 7.36 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.41 ~ 7.46 (2H, m, Ph-H), 7.56 ~ 7.62 (2H, m, Ph-H), 7.64 ~ 7.68 (1H, m, 5-H), 7.73 ~ 7.77 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, CH), 7.83 ~ 7.89 (2H, m, Ph-H)。

3 活性测定

参照文献[13], 采用 MTT 法评价了化合物对人肝癌细胞 HepG2、前列腺癌细胞 DU145 及肺癌细胞 A549 增殖的抑制活性, 以环磷酰胺 (CTX)、香豆素及查尔酮为阳性对照, 实验结果见表 1。由

数据可知,目标化合物对 3 种肿瘤细胞呈现选择性抑制作用,其中化合物对 A549 和 HepG2 的抗增殖作用普遍强于阳性对照香豆素和查尔酮。对 A549 细胞珠抑制作用最强的化合物为 **IIc**, IC_{50} 为 $(3.48 \pm 1.09) \mu\text{mol/L}$, 化合物 **Ic**、**IIb** 和 **II d** 也显示较好的抗增殖活性, IC_{50} 分别为 (10.81 ± 1.67) , (6.16 ± 1.33) 和 $(5.05 \pm 1.32) \mu\text{mol/L}$; 而对 HepG2 细胞珠抑制作用最强的化合物为 **II d**,

IC_{50} 为 $(2.05 \pm 1.07) \mu\text{mol/L}$; 化合物 **Ic**、**IIb** 和 **IIc** 也具有较好的抗增殖作用, IC_{50} 分别为 (6.31 ± 1.29) 、 (9.16 ± 1.52) 和 $(3.12 \pm 0.96) \mu\text{mol/L}$ 。实验条件下多数目标化合物对 DU145 细胞的抗增殖作用不显著,除化合物 **IIe** 的 IC_{50} $(9.56 \pm 1.32) \mu\text{mol/L}$ 与 CTX $(10.63 \pm 1.29) \mu\text{mol/L}$ 相当外,多数化合物的 IC_{50} 大于 $30 \mu\text{mol/L}$, 显示出弱的抗肿瘤增殖作用。

Table 1 Inhibitory activities of the coumarin derivatives containing chalcone moiety against human tumor cell lines

Compd.	$IC_{50}/(\mu\text{mol/L})$			Compd.	$IC_{50}/(\mu\text{mol/L})$		
	HepG2	DU145	A549		HepG2	DU145	A549
Ia	>30	>30	>30	IIa	27.33 ± 3.12	>30	19.52 ± 2.04
Ib	14.16 ± 1.79	>30	16.16 ± 1.99	IIb	9.16 ± 1.52	>30	6.16 ± 1.33
Ic	6.31 ± 1.29	>30	10.81 ± 1.67	IIc	3.12 ± 0.96	23.57 ± 1.94	3.48 ± 1.09
Id	18.17 ± 2.14	>30	12.05 ± 1.82	IId	2.05 ± 1.07	18.29 ± 1.91	5.05 ± 1.32
Ie	22.05 ± 1.72	27.47 ± 2.06	25.28 ± 1.05	IIe	14.99 ± 0.63	9.56 ± 1.32	16.38 ± 1.67
If	27.92 ± 2.59	>30	25.41 ± 2.37	II f	12.51 ± 1.23	>30	14.84 ± 1.23
Ig	22.33 ± 2.27	>30	23.74 ± 2.16	IIg	14.63 ± 1.94	21.17 ± 2.54	11.51 ± 1.03
Ih	24.72 ± 2.11	>30	21.06 ± 2.33	IIh	17.51 ± 1.21	16.37 ± 1.23	12.51 ± 1.51
Ii	>30	>30	>30	IIi	29.07 ± 3.22	>30	20.51 ± 2.19
Ij	>30	>30	>30	II j	18.92 ± 2.74	>30	>30
Ik	27.83 ± 2.57	>30	>30	IIk	21.58 ± 2.36	27.55 ± 2.43	13.17 ± 1.62
II	29.70 ± 2.91	>30	24.47 ± 2.51	III	23.92 ± 2.37	>30	12.59 ± 1.54
CTX	14.57 ± 1.83	10.63 ± 1.29	>30				
Coumarin	>30	>30	>30				
Chalcone	>30	>30	>30				

初步构效关系研究显示,此类化合物的结构与抗肿瘤细胞增殖的关系具有如下特点:①查尔酮取代于香豆素骨架 7 位的化合物较 3 位取代活性高 (**IIa** ~ **III** 高于 **Ia** ~ **II**)。②从表 1 得知,实验条件下目标化合物对 3 类肿瘤细胞的抗增殖作用具有选择性,对 A549 和 HepG2 细胞珠的作用较 DU145 细胞珠强。③R 取代基具有较适宜的空间效应和电性效应对活性影响显著,初步判断增大化合物的空间体积,则活性有增强趋势;取代基的吸电子能力增大,活性下降,如 $\text{OCH}_3 > \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$, 但同一取代位次,空间效应和电子效应对活性的贡献大小还待进一步研究;R 为双取代时活性低于单取代(如 **Ii** < **If**, **Ig**, **Ih**; **IIe** < **IIb**, **IIc**, **II d**)。④若 R 为甲氧基取代时,不同取代位次对活性影响较大,表现为间位 > 对位 > 邻位。本研究结论为该化合物的设计提供参考依据,具有一定的指导意义,由于本文涉及化合物数量有限且结构类型相对单一,因此讨论构效关系的样本数还不是很充足,有待今后进一步研究。

参 考 文 献

[1] Li LH,Chen L,Xia YF. Progress in the study of coumarin derivatives as antitumor agents[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报),2013,**44**(4):374-379.

[2] Li WH,Hou JM,You QD. Synthesis and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity of 3,4-disubstituted coumarin derivatives[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报),2013,**44**(1):28-34.

[3] Peng XM,Damu GL,Zhou C. Current developments of coumarin compounds in medicinal chemistry[J]. *Curr Pharm Des*,2013,**19**(21):3 884-3 930.

[4] Riveiro ME,De Kimpe N,Mogliion A,*et al.* Coumarins;old compounds with novel promising therapeutic perspectives[J]. *Curr Med Chem*,2010,**17**(13):1 325-1 338.

[5] Bukhari SN,Jasamai M,Jantan I. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review) [J]. *Mini Rev Med Chem*,2012,**12**(13):1 394-1 403.

[6] Letafat B,Shakeri R,Emami S,*et al.* Synthesis and *in vitro* cytotoxic activity of novel chalcone-like agents[J]. *Iran J Basic Med Sci*,2013,**16**(11):1 155-1 162.

[7] Shen W,Mao JF,Sun J,*et al.* Synthesis and biological evaluation

- of resveratrol-coumarin hybrid compounds as potential antitumor agents [J]. *Med Chem Res*, 2013, **22**(4): 1 630 – 1 640.
- [8] Sashidhara KV, Kumar A, Kumar M, *et al.* Synthesis and *in vitro* evaluation of novel coumarin-chalcone hybrids as potential anti-cancer agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(24): 7 205 – 7 211.
- [9] Meng FL, Zheng CJ, Li YJ, *et al.* Synthesis and anti-bacterial activity of novel chalcone derivatives containing 2,4-thiazolidine-dione-3-acetic acid moiety [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2012, **32**(1): 183 – 188.
- [10] Wang ZC, Qin YJ, Wang PF, *et al.* Sulfonamides containing coumarin moieties selectively and potently inhibit carbonic anhydrases II and IX; design, synthesis, inhibitory activity and 3D-QSAR analysis [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, **66**(1): 1 – 11.
- [11] Zhang FF, Jiang H, Gong H, *et al.* Synthesis of 7-hydroxy-4-methylcoumarin using phenyl sulfonic acid as catalyst [J]. *Fine Chem Intermed* (精细化工中间体), 2009, **39**(2): 35 – 37.
- [12] Sun LP, Jiang Z, Gao LX, *et al.* Synthesis and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of novel chalcone derivatives containing 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one moiety [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2012, **32**(11): 2 108 – 2 114.
- [13] Liu WH, Wang SB, Chang JX, *et al.* Design, synthesis and anti-proliferative activity of novel coumarin derivatives linking Schiff base and aryl nitrogen mustard [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2014, **49**(2): 217 – 224.

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2015 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药物生物技术、药理学、药代动力学等学科的创新研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:《中文核心期刊要目总览》、中国科技论文统计源数据库、中国科学引文数据库等列为药理学类核心期刊,屡获国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008 年,《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊,2006、2008、2010 年连续 3 次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国知网,中国学术期刊(光盘版)电子杂志社《中国学术期刊影响因子年报(2010 版)》公布的最新数据,《中国药科大学学报》复合影响因子为 1.171,位居中国药理学学术期刊第 4 位。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,96 页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

ISSN:1000-5048

国内邮发代号:28-115

定价:30 元/期,全年 180 元

地址:南京童家巷 24 号

邮政编码:210009

电话:025-83271566/562

传真:025-83271279

E-mail: xuebao@cpu.edu.cn

http://www.zgykdxxb.cn