

咔啉类衍生物的合成及抗肿瘤活性研究

陈静, 陶雪芬(浙江中医药大学药学院药物化学教研室, 杭州 310053)

摘要: 目的 合成咔啉类衍生物并研究其抗肿瘤活性。方法 以 α -咔啉、 β -咔啉以及 1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸为原料, 经过多步反应分别得到 6-取代 α -咔啉类、6-取代 β -咔啉类以及 3-取代 β -咔啉类衍生物, 用 MTT 法考察目标化合物对肿瘤细胞的抑制作用。结果 合成了 15 个新的咔啉类衍生物, 结构经过 ^1H NMR 和 ESI-MS 确证。结论 MTT 法测试所得的目标化合物对 2 种受试细胞株均具有一定的抗肿瘤活性, 部分化合物显示出与阳性对照紫杉醇相当或更佳的肿瘤细胞抑制活性。

关键词: 咔啉衍生物; 合成; 抗肿瘤活性

中图分类号: R916.696

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)03-0229-06

Synthesis and Antitumor Activity Study of Carboline Derivatives

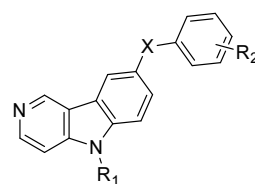
CHEN Jing, TAO Xuefeng(Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medicinal University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize a series of carboline derivatives and determine their antitumor activity. **METHODS** 6-Substituted- α -carboline derivatives, 6-substituted- β -carboline derivatives and 3-substituted- β -carboline derivatives were synthesized through several steps from α -carboline, β -carboline and 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic acid separately. The antitumor activities of the target compounds were studied by MTT method. **RESULTS** Fifteen novel carboline derivatives were synthesized and their structures were characterized by ^1H NMR and ESI-MS. **CONCLUSION** All the target compounds showed antitumor activity against the tested tumor cells, some were comparable with that of taxol.

KEY WORDS: carboline derivatives; synthesis; antitumor activity

咔啉类化合物是一类广泛分布于自然界具有三环结构的生物碱, 具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗血栓以及中枢神经系统抑制等活性^[1-5]。其中, 该类化合物在抗肿瘤方面, 由于具有多靶点、抗癌谱广等优点受到了人们的广泛关注。本课题组在前期工作中, 以 γ -咔啉为母核, 设计、合成了 5 类带有不同侧链的 γ -咔啉类衍生物(1, 图 1)^[6-8]。初步的抗肿瘤活性测试表明大部分化合物具有广谱的抗肿瘤活性, 且部分化合物的活性与阳性对照紫杉醇相当。抗肿瘤作用机制实验显示, 该类化合物均通过抑制微管蛋白聚合或插入 DNA 碱基对中发挥抗肿瘤作用。本文以前期合成的 γ -咔啉类衍生物为先导化合物, 保留其中活性较高的侧链片段(甲氧基、卤素取代的苯环; 磺酰胺基、酰胺基连接链), 考察咔啉母核苯环上 N 原子位置的变化对该类化合物活性的影响。合成得到了 6-取

代 α -咔啉类衍生物(8)、6-取代- β -咔啉类衍生物(9)以及 3-取代- β -咔啉类衍生物(17)共 15 个, 均为新化合物, 为该化合物的进一步设计开发提供了基础。



1: X=NHSO₂ or SO₂NH or SO₃ or NHCO or CO

图 1 γ -咔啉类衍生物(1)的化学结构

Fig 1 Structure of γ -carboline derivatives (1)

1 合成实验

1.1 仪器与试剂

Bruker AM 400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); Esquire-LC-00075 液质联用仪(德国 Bruker 公

基金项目: 国家自然科学基金项目(81102315); 高等学校博士学科点专项科研基金(20103322120002)

作者简介: 陈静, 女, 博士, 讲师 Tel: (0571)86613657 E-mail: cjmaggie@163.com

司); Buchi B-540 型熔点仪(瑞士 Büchi 公司)。实验所用试剂或溶剂均按反应要求预处理。

1.2 合成方法

N^9 无取代的 6-取代 α -咔啉和 6-取代- β -咔啉类衍生物(**8a**, **9a**)分别由 α -咔啉(**2a**)^[9] 和 β -咔啉(**2b**)^[10]

经硝化、Boc 保护、氢化、缩合及脱保护得到。其 N^9 -乙基产物(**8b-e**, **9b-c**, **9e**)可由 α -咔啉或 β -咔啉经硝化、烷基化、氢化及缩合得到。产物 **9c** 经进一步烷基化, 可得到磺酰胺链上氮原子烷基化产物 **9d**^[6-7]。具体合成路线见图 2。

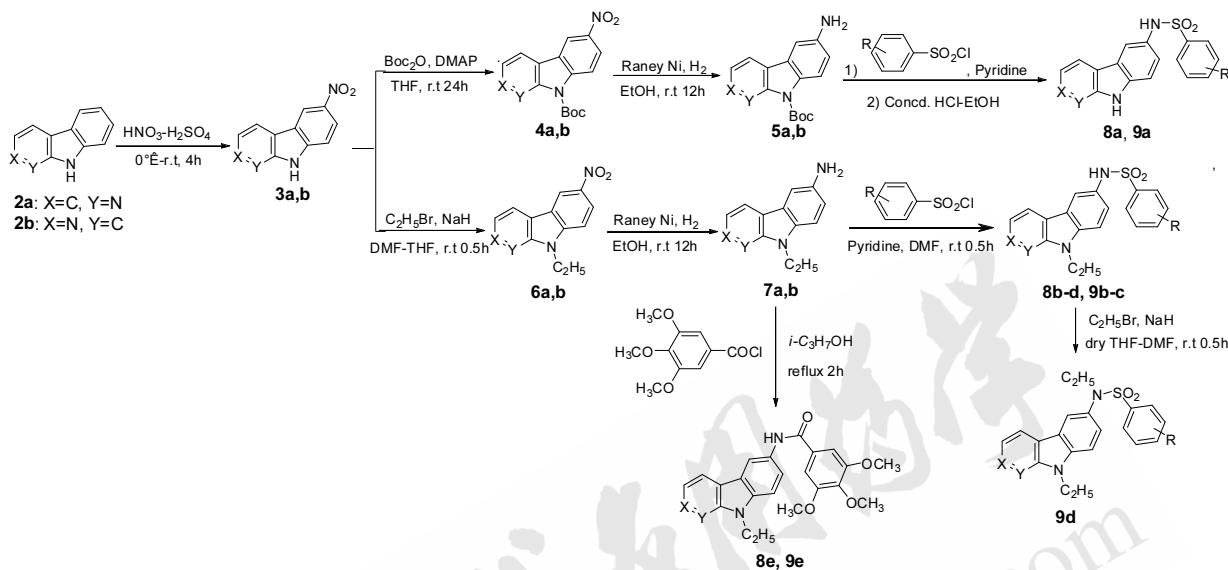


图 2 6-取代 α -咔啉和 6-取代- β -咔啉类衍生物的合成路线

Fig 2 Synthesis of 6-substituted- α -carboline and 6-substituted- β -carboline derivatives

3-取代- β -咔啉类衍生物的重要中间体 3-氨基- β -咔啉(**16**)的合成是以 1, 2, 3, 4-四氢- β -咔啉-3-羧酸(**10**)为原料, 经酯化、芳构化、烷基化得到 9-乙基- β -咔啉-3-甲酸乙酯(**13**), 然后通过肼解、重

氮化得到 3-(叠氮羰基)- β -咔啉(**15**), 最后在酸性条件下转化得到^[11]。目标产物 **17a-e** 的合成方法与相应 6-取代- β -咔啉类衍生物的合成方法相同。具体合成路线见图 3。

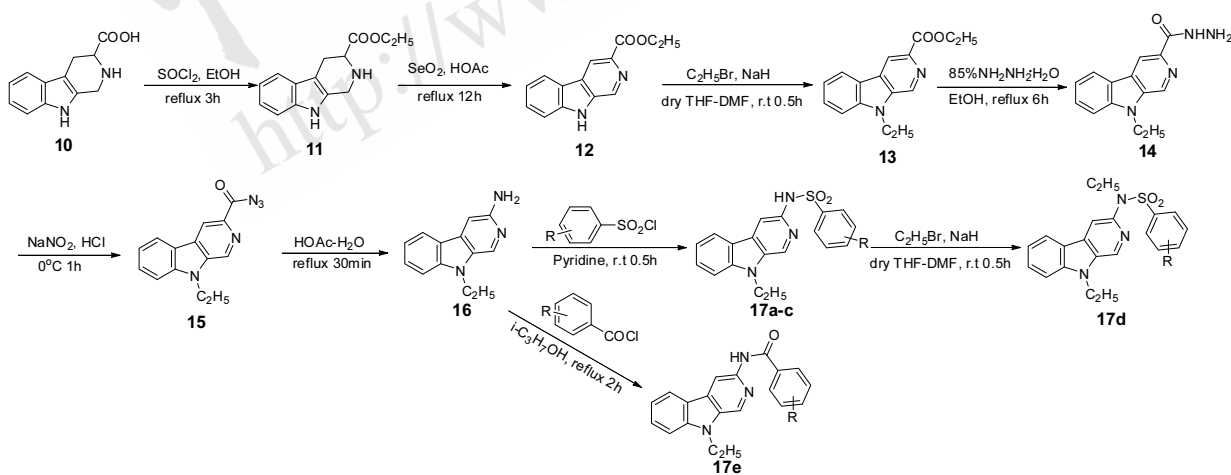


图 3 3-取代- β -咔啉类衍生物的合成方法

Fig 3 Synthesis of 3-substituted- β -carboline derivatives

共合成的 15 个全新的目标化合物, 均经 ^1H NMR 和 ESI-MS 确证结构。

1.2.1 化合物 **8a**、**9a** 的制备

以 **8a** 为例: 将 6-氨基-9-叔丁氧羰基- α -咔啉(**5a**)(0.25 mmol)溶于 DMF(1 mL)中, 室温搅拌下加入 4-溴苯磺酰氯(0.25 mmol)和吡啶(1 mmol), 继续

搅拌 0.5 h。将反应液倒入水中, EtOAc(5 mL×3)提取, 饱和 NaCl 溶液(5 mL×2)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 滤液减压回收, 得黄色粗品。经硅胶柱层析分离, 在制得的白色固体(0.1 mmol)中加入浓 HCl-EtOH(2 mL, 1:1)的混合液中, 室温搅拌 12 h。抽滤, 得到白色固体。用 10% NaOH 溶液碱化, EtOAc(5 mL×3)提取, 饱和 NaCl 溶液(5 mL×2)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 滤液减压回收, 即得白色固体。

6-(4-溴苯磺酰胺基)- α -咔啉(8a):

白色固体; 收率: 96%; 熔点>250 °C; ¹H NMR (δ , CDCl₃): 11.77 (brs, 1H, NH), 10.13 (brs, 1H, NH), 8.45 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.40 (dd, 1H, J = 5.0, 1.5 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.0, 5.0 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 9.0, 2.0 Hz); ESI-MS: m/z = 402 [M+1]⁺。

6-(2, 4-二甲氧基苯磺酰胺基)- β -咔啉(9a):

白色固体; 收率: 94%; 熔点: 145~147 °C; ¹H NMR (δ , DMSO- d_6): 11.54 (s, 1H, NH), 9.68 (brs, 1H, NH), 8.88 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 2.5, 9.0 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.52 (dd, 1H, J = 1.5, 9.0 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); ESI-MS: m/z = 384 [M+1]⁺。

1.2.2 化合物 8b-d、9b-c、17a-c 的制备

以 8b 为例: 将 6-氨基-9-乙基- α -咔啉(7a)(0.25 mmol)溶于 DMF(1 mL)中, 室温搅拌下加入 4-溴苯磺酰氯(0.25 mmol)和吡啶(1 mmol), 继续搅拌 0.5 h。将反应液倒入水中, EtOAc(5 mL×3)提取, 饱和 NaCl 溶液(5 mL×2)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤, 滤液减压回收, 得黄色粗品。经硅胶柱层析分离, 以 PE: EtOAc: EtOH 为洗脱剂, 得白色固体。

6-(4-溴苯磺酰胺基)-9-乙基- α -咔啉(8b):

白色固体; 收率: 55%; 熔点: 186~188 °C; ¹H NMR (δ , CDCl₃): 10.22 (brs, 1H, NH), 8.52 (dd, 1H, J = 8.0, 1.0 Hz), 8.48 (dd, 1H, J = 4.5, 1.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 8.0, 4.5 Hz),

7.18 (dd, 1H, J = 8.5, 1.5 Hz), 4.46 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.5 Hz); ESI-MS: m/z = 430 [M+1]⁺。

6-(4-甲氧基苯磺酰胺基)-9-乙基- α -咔啉(8c):

白色固体; 收率: 56%; 熔点: 66~68 °C; ¹H NMR (δ , CDCl₃): 9.99 (brs, 1H, NH), 8.49 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.22 (m, 2H), 7.02 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.47 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.75 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.5 Hz); ESI-MS: m/z = 382 [M+1]⁺。

6-(2,4-二甲氧基苯磺酰胺基)-9-乙基- α -咔啉(8d):

白色固体; 收率: 52%; 熔点: 150~152 °C; ¹H NMR (δ , CDCl₃): 9.94 (brs, 1H, NH), 8.51 (dd, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.23 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.46 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz); ESI-MS: m/z = 412 [M+1]⁺。

6-(4-溴苯磺酰胺基)-9-乙基- β -咔啉(9b):

白色固体; 收率: 65%; 熔点: 67~69 °C; ¹H NMR (δ , DMSO- d_6): 10.25 (brs, 1H, NH), 9.03 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.63 (d, 3H, J = 9.0 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 1.5, 9.0 Hz), 4.50 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.0 Hz); ESI-MS: m/z = 430 [M+1]⁺。

6-(2,4-二甲氧基苯磺酰胺基)-9-乙基- β -咔啉(9c):

白色固体; 收率: 92%; 熔点: 53~55 °C; ¹H NMR (δ , DMSO- d_6): 9.72 (brs, 1H, NH), 9.00 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 1.5, 9.0 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 1.5, 9.0 Hz), 4.45 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J = 7.0 Hz); ESI-MS: m/z = 412 [M+1]⁺。

3-苯磺酰胺基-9-乙基- β -咔啉(17a):

白色固体; 收率: 40%; 熔点: 228~230 °C; ¹H NMR (δ , DMSO- d_6): 10.70 (brs, 1H, NH),

8.69 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (m, 4H), 7.26 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.47 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ESI-MS: $m/z = 352$ $[M+1]^+$.

3-(2,4-二甲氧基苯磺酰胺基)-9-乙基- β -咔啉(17b):

白色固体; 收率: 45%; 熔点: 194~196 °C; ^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 10.45 (brs, 1H, NH), 8.66 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (s, 1H), 7.23 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.46 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ESI-MS: $m/z = 412$ $[M+1]^+$.

3-(4-溴苯磺酰胺基)-9-乙基- β -咔啉(17c):

白色固体; 收率: 42%; 熔点: 246~248 °C; ^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 10.81 (brs, 1H, NH), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.47 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.31 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ESI-MS: $m/z = 430$ $[M+1]^+$.

1.2.3 化合物 9d、17d 的制备

以 9d 为例: 将化合物 9c(1 mmol)溶于无水 THF-DMF(2 mL, 1:1)中, 加入 NaH(1.5 mmol), 冰盐浴条件下搅拌 0.5 h, 再往反应液中加入 $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ (1.2 mmol), 继续搅拌 0.5 h。加水淬灭反应, 用 EtOAc(20 mL $\times$ 3)萃取。合并有机层, 有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸去 EtOAc。残余物用硅胶柱层析纯化, 以 PE:EtOAc:EtOH 为洗脱剂, 得白色固体。

6-[N-乙基-(2,4-二甲氧基苯)磺酰胺基]-9-乙基- β -咔啉(9d):

白色固体; 收率: 63%; 熔点: 44~46 °C; ^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 9.07 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.26 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.50 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 4.54 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 4.45 (q, 2H,

$J = 7.0$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.06 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); ESI-MS: $m/z = 441$ $[M+1]^+$.

3-[N-乙基-(4-溴苯)磺酰胺基]-9-乙基- β -咔啉(17d):

白色固体; 收率: 35%; 熔点: 248~250 °C; ^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.47 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.34 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.37 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ESI-MS: $m/z = 458$ $[M+1]^+$.

1.2.4 化合物 8e、9e、17e 的制备

以 8e 为例: 将 6-氨基-9-乙基- α -咔啉(7a) (0.2 mmol)溶于异丙醇中(1 mL)中, 搅拌下加入 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氯(0.3 mmol), 升温至回流反应 2 h。反应结束后, 回收溶剂, 往残余物中加入水, 用 10%NaOH 溶液中和, EtOAc(5 mL $\times$ 3)提取, 饱和 NaCl 溶液(5 mL $\times$ 2)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。过滤, 滤液减压回收, 得黄色粗品。经硅胶柱层析分离, 以 PE:EtOAc:EtOH 为洗脱剂, 得白色固体。

6-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺基)-9-乙基- α -咔啉(8e):

白色固体; 收率: 76%; 熔点: 189~191 °C; ^1H NMR (δ , CDCl_3): 10.25 (brs, 1H, NH), 8.55 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.51 (dd, 1H, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 8.48 (dd, 1H, $J = 1.5, 4.5$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.36 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H, $J = 4.5, 7.5$ Hz), 4.54 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.89 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 1.37 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz); ESI-MS: $m/z = 406$ $[M+1]^+$.

6-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺基)-9-乙基- β -咔啉(9e):

白色固体; 收率: 89%; 熔点: 115~117 °C; ^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 10.29 (brs, 1H, NH), 9.06 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.38 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (s, 2H), 4.58 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.88 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 1.38 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); ESI-MS: $m/z = 406$ $[M+1]^+$.

3-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺基)-9-乙基- β -咔啉

(17e):

白色固体; 收率: 54%; 熔点: 205~206 °C;
¹H NMR (δ, DMSO-*d*₆): 10.80 (brs, 1H, NH),
8.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz),
7.72 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.64 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz),
7.48 (s, 2H), 7.29 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.57 (q,
2H, *J* = 7.2 Hz), 3.90 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 1.38
(t, 3H, *J* = 7.2 Hz), ESI-MS: *m/z* = 406 [M+1]⁺.

2 体外抗肿瘤活性实验

2.1 实验材料

细胞株: 人口腔表皮癌细胞(KB), 人白血病
细胞(K562)。

培养基: RPMI 1640 培养基, 含 10%小牛血
清或胎牛血清。

药物配制方法: 将药物溶于 DMSO 中, 并按

一定比例稀释得到 5 个不同浓度。

2.2 实验方法

将处于对数生长期的上述肿瘤细胞, 以 2×10^4 个·mL⁻¹ 接种于 96 孔培养板中, 每孔加细胞悬液 200 μL, 在培养 24 h 后, 分别加入 5 种浓度的咪唑类衍生物(0.08~50 μg·mL⁻¹)2 μL, 每个浓度设 3 个复孔。细胞在 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中孵育 48 h 后, 加入浓度为 5 mg·mL⁻¹ 的 MTT 溶液 10 μL, 继续培养 4 h, 吸去上清液, 加入 100 μL 的 DMSO, 摇匀, 用酶标仪于 570 nm 波长下测定各孔的吸光度(OD 值)。

细胞抑制率的计算公式为: 细胞抑制率%=(
对照组 OD 值-用药组 OD 值)/对照细胞 OD 值×
100%, 用 Bliss 法求出半数抑制浓度(IC₅₀), 结果
见表 1。

表 1 咪唑类衍生物对两种肿瘤细胞的体外抑制作用

Tab 1 *In vitro* cytotoxic activities of carboline derivatives against two cancer cell lines

Compd.	Structure			IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	
	X	R ₁	R ₂	KB	K562
8a	NHSO ₂	H	4-Br	89.54	95.34
8b	NHSO ₂	C ₂ H ₅	4-Br	87.67	85.45
8c	NHSO ₂	C ₂ H ₅	4-OCH ₃	94.26	33.15
8d	NHSO ₂	C ₂ H ₅	2, 4-OCH ₃	84.36	93.96
8e	NHCO	C ₂ H ₅	3, 4, 5-OCH ₃	60.46	2.81
9a	NHSO ₂	H	2, 4-OCH ₃	27.82	79.35
9b	NHSO ₂	C ₂ H ₅	4-Br	9.83	20.36
9c	NHSO ₂	C ₂ H ₅	2, 4-OCH ₃	24.81	94.53
9d	N(C ₂ H ₅)SO ₂	C ₂ H ₅	2, 4-OCH ₃	69.37	1.25
9e	NHCO	C ₂ H ₅	3, 4, 5-OCH ₃	83.42	94.67
17a	NHSO ₂	C ₂ H ₅	H	87.47	80.36
17b	NHSO ₂	C ₂ H ₅	2, 4-OCH ₃	84.35	74.03
17c	NHSO ₂	C ₂ H ₅	4-Br	79.93	93.57
17d	N(C ₂ H ₅)SO ₂	C ₂ H ₅	4-Br	93.44	83.37
17e	NHCO	C ₂ H ₅	3, 4, 5-OCH ₃	93.63	0.096
taxol				0.75	1.16

3 结果与讨论

以 α-咪唑、β-咪唑以及 1,2,3,4-四氢-β-咪唑-3-羧酸为原料, 经过多步反应分别得到 6-取代 α-咪唑类衍生物(8)5 个, 6-取代 β-咪唑类衍生物(9)5 个, 3-取代 β-咪唑类衍生物(17)5 个, 均为新化合物, 结构经过 ¹H NMR 和 ESI-MS 确证。初步的药理研究结果表明, 所合成的目标化合物均具有一定的体外抗肿瘤活性, 但仍以前期已合成的 γ-咪唑类衍生物(1)活性最佳。其中, 6-取代 α-咪唑类衍

生物和 3-取代 β-咪唑类衍生物中仅连接链为酰胺键的化合物 8e 和 17e 对 K562 细胞具有较强的抑制活性, IC₅₀ 分别为 2.81, 0.096 μmol·L⁻¹, 与阳性对照紫杉醇(IC₅₀=1.16 μmol·L⁻¹)相当或更强。说明这两类化合物中 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰胺侧链的引入有利于其对 K562 细胞的抑制活性。而这种现象在 6-取代 β-咪唑类衍生物(9)中却没有出现, 且 6-取代 β-咪唑类衍生物对 KB 细胞的敏感性普遍大于 K562 细胞。在化合物 9c 的磺酰胺基连接

链的 N 原子上引入一个乙基时,得到的化合物 **9d** 对 K562 细胞的抑制活性大大提高, IC_{50} 值为 $1.25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 与阳性对照紫杉醇相当。这与前期合成的 γ -咔啉类衍生物结果相一致^[6]。比较化合物 **8b**、**9b** 和 **17c**, 化合物 **9b** 对两种受试细胞株的活性较强; 比较化合物 **8d**、**9c** 和 **17b**, 三者对 K562 细胞的活性相当, 而化合物 **9c** 对 KB 细胞的活性最强; 由此可见, 当侧链为磺酰胺基时, 6-取代 β -咔啉类衍生物的活性最强。

4 结论

从体外抗肿瘤活性结果可以看出, 所合成的 15 个目标化合物对 2 种受试细胞株均具有一定的抑制能力, 部分化合物显示出与阳性对照紫杉醇相当或更佳的肿瘤细胞抑制活性, 有望对其通过进一步结构修饰得到理想的抗肿瘤先导化合物。相关的工作正在进行中。

REFERENCES

- [1] CAO R, PENG W, WANG Z, et al. β -Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(4): 479-500.
- [2] SAKO K, AOYAMA H, SATO S, et al. γ -Carboline derivatives with anti-bovine viral diarrhoeavirus (BVDV) activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(7): 3780-3790.
- [3] NGUYEN C H, LHOSTE J M, LAVALLE F, et al. Synthesis and Antitumor Activity of 1-[[[(Dialkylamino)alkyl]amino]-4-methyl-5H-pyrido[4,3-b]benzo[e]- and-benzo[g]] indoles. A new class of antineoplastic agents [J]. *J Med Chem*, 1990, 33(5): 1519-1528.
- [4] MEWSHAW R E, SILVERMAN L S, MATHEW R M, et al. Bridged γ -carbolines and derivatives possessing selective and combined affinity for 5-HT₂ and D₂ receptors [J]. *J Med Chem*, 1993, 36(10): 1488-1495.
- [5] SENNHENN P, MANOULIDIS A, TREU M, et al. α -Carbolines as CDK-1 inhibitors: WO2006131552 [P]. 2006-12-14.
- [6] CHEN J, DONG X, LIU T, et al. Design, synthesis, and quantitative structure-activity relationship of cytotoxic γ -carboline derivatives [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(9): 3324-3331.
- [7] CHEN J, LIU T, WU R, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel N- γ -carboline arylsulfonamides as anticancer agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(24): 8478-8484.
- [8] CHEN J, LIU T, WU R, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel γ -carboline ketones as anticancer agents [J]. *Euro J Med Chem*, 2011, 46(4): 1343-1347.
- [9] MOLINA A, VAQUERO J, GARCIA-NAVIO J L, et al. One-pot Graebe-Ullmann synthesis of γ -carbolines under microwave irradiation [J]. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34: 2673-2676.
- [10] WU J, CHEN Q, YU F, et al. Harmine derivatives, intermediates used in their preparation, preparation processes and use thereof: WO2004106335 [P]. 2004-12-09.
- [11] LKEDA R, LWAKI T, LIDA T, et al. 3-Benzylamino- β -carboline derivatives induce apoptosis through G2/M arrest in human carcinoma cells HeLa S-3 [J]. *Euro J Med Chem*, 2011, 46(2): 636-646.

收稿日期: 2012-07-19

香青兰总黄酮对哮喘大鼠气道炎症及高反应性的改善作用

康小龙¹, 何承辉^{2*}, 邢建国², 闫丽丽² (1.新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000; 2.新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830004)

摘要: 目的 研究香青兰总黄酮对哮喘大鼠气道炎症及高反应性的影响。方法 采用氨水引咳实验和磷酸组胺-氯化乙酰胆碱引喘实验观察香青兰总黄酮的镇咳、平喘作用; 同时观察香青兰总黄酮对哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中白细胞分类计数和离体气管螺旋条张力的影响。结果 香青兰总黄酮中、高剂量能延长小鼠咳嗽潜伏期, 减少小鼠 2 min 内咳嗽次数($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 延长豚鼠引喘潜伏期($P<0.01$); 降低哮喘大鼠血清卵白蛋白特异性 IgE 水平($P<0.01$), 减少 BALF 中嗜酸性粒细胞数量($P<0.01$)及减小离体气管螺旋条张力($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 香青兰总黄酮具有一定镇咳、平喘作用; 可改善哮喘气道炎症及高反应性。

关键词: 香青兰总黄酮; 哮喘; 气道炎症; 高反应性

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)03-0234-05

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2011211A098)

作者简介: 康小龙, 男, 博士, 主管药师 Tel: (0991)5853365
助理研究员 Tel: (0991)2318172 E-mail: 408705201@qq.com

E-mail: kangxiaolong_163@163.com

*通信作者: 何承辉, 女, 硕士,