

本文引用:王亚文,庄方方,律海峡,等. 吡啶类化合物的制备及抗肿瘤活性研究[J]. 新乡医学院学报,2018,35(9):766-770. DOI:10.7683/xyxyxb.2018.09.004.

【基础研究】

吡啶类化合物的制备及抗肿瘤活性研究

王亚文¹, 庄方方², 律海峡¹, 闫福林¹

(1. 新乡医学院药学院, 河南 新乡 453003; 2. 河南省职工医院药学部, 河南 郑州 450001)

摘要: **目的** 探索吡啶类化合物的制备及抗肿瘤活性, 研发高效低毒的抗肿瘤药物。**方法** 以不同取代基的1,3-二羰基化合物为底物, 与适量2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)反应生成 α -位TEMPO取代的 β -二羰基化合物中间体, 再与吡啶或衍生物反应, 制备含不同取代基的吡啶三级醇化合物, 并用甲基噻唑基四唑法检测所合成的化合物对人神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y、食管癌细胞系 109、乳腺癌细胞 MCF、胃癌细胞 MGC 的半数抑制浓度(IC_{50})。**结果** 制备出8种含不同取代基的吡啶三级醇化合物, 其中化合物7具有较好的细胞抑制作用。**结论** 建立了条件温和、收率高、操作简便的吡啶类化合物合成方法, 为吡啶杂环三级醇类化合物的制备及后续的药理活性研究奠定了实验基础。

关键词: 吡啶; 三级醇; 合成; 抗肿瘤活性

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2018)09-0766-05

Synthesis and antitumor activity of indole compounds

WANG Ya-wen¹, ZHUANG Fang-fang², LYU Hai-xia¹, YAN Fu-lin¹

(1. School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Department of Pharmacy, Henan Provincial Staff Hospital, Zhengzhou 450001, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the preparation and antitumor activity of indole compounds, and to develop highly effective and low toxic antineoplastic agents. **Methods** 1,3-dicarbonyl compounds with different substituents were used as substrates to react with appropriate amount of 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxy (TEMPO) to generate α -position TEMPO-substituted β -dicarbonyl compound intermediates, and then the indole tertiary alcohols containing different substituents were prepared by reacting with indole or derivatives. The half inhibitory concentration (IC_{50}) of the compound on human neuroblastoma cell line SHSY5Y, esophageal cancer cell line 109, breast cancer cell MCF and gastric cancer cell MGC was detected by methylthiazolyl tetrazole (MTT) method. **Results** Eight kinds of tertiary alcohol compounds with different substituents were prepared. The compound 7 has better cell inhibitory effect. **Conclusion** The synthesis method of indole compounds has mild conditions, high yield and simple operation; which lays the experimental foundation for the preparation of the doped heterocyclic triols and their subsequent pharmacological activity.

Key words: indole; tertiary alcohol; synthesis; antitumor activity

吡啶类化合物的基本骨架为苯并吡咯环, 此类化合物广泛存在于具有活性的生物体、天然产物及药物分子结构中。以吡啶为基本母核结构的化合物具有抗肿瘤^[1-2]、抗炎^[3]、抗菌^[4]等多种药理活性。据报道, 二吡啶甲烷不仅可以抑制肿瘤细胞的生长、诱导细胞的凋亡, 还可抑制血管再生^[5-6]。具有高效抗癌作用的药物长春新碱也具有吡啶这个基本骨架^[7], 这使得越来越多的药学工作者对吡啶类化合

物的合成及抗肿瘤活性研究产生了浓厚兴趣。有研究报道了环 β -二酮酯与吡啶间的钨催化脱氢 β' 功能化反应^[8-10]。DMITRY 等^[11]将2-硝基吡啶与活泼亚甲基化合物丙二酸酯经金属锰催化, 通过自由基加成反应制备出了吡啶3-位取代的化合物。随后, LOPCHUK 等^[12]又用2-氰基吡啶为底物, 采用相似的合成路线制备出了吡啶3-位取代的产物。本课题组用硝酸铈铵催化, 以乙酸乙酯为反应溶剂, 以不同取代基的1,3-二羰基化合物为底物, 与适量的2,2,6,6-四哌啶氧甲基化物(2,2,6,6-tetramethylpiperidinoxy, TEMPO)反应, 生成 α -位TEMPO取代的 β -二羰基化合物中间体, 然后以价廉易得的工业原料吡啶或衍生物为底物, 与 α -位TEMPO取代的

DOI:10.7683/xyxyxb.2018.09.004

收稿日期:2018-04-07

基金项目:河南省自然科学基金资助项目(编号:182300410356)。

作者简介:王亚文(1995-),女,河南南阳人,硕士研究生在读,研究方向:药物化学。

通信作者:闫福林(1957-),男,河南辉县人,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:天然药物化学;E-mail:yannz2009@163.com。

β-二羰基化合物发生傅-克羟烷基化反应,制备出 8 种含不同取代基的吡啶三级醇化合物,并用甲基噻唑基四唑 (methyl thiazolyl tetraolium, MTT) 法对所合成的化合物进行多种肿瘤细胞株的体外抗肿瘤活性实验,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器 吡啶、乙酰乙酸乙酯和 TEMPO (上海达瑞精细化学品有限公司),柱层析用乙酸乙酯、石油醚 (天津科密欧试剂公司) 均为分析纯,薄层层析用硅胶 GF254 及柱层析用硅胶 (200 ~ 300 目) (青岛海洋化工厂),达尔伯克改良伊格尔培养基 (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM)、胰蛋白酶培养基 (美国 Gibco 公司),胎牛血清 (杭州四季青生物技术公司),MTT、二甲基亚砜 (dimethylsulfoxide, DMSO) (美国 Sigma 公司);Bruker-400 型核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司),Q-TOF 6540 高分辨质谱仪 (电喷雾离子源,美国安捷伦公司),X-4 显微熔点仪 (温度计未校正,上海精密仪器有限公司),ZNCL-S 智能恒温磁力搅拌器 (河南爱博特仪器公司),ZF-7 型三用紫外分析仪 (上海贝仑仪器设备有限公司)。

1.2 细胞株 人神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y、食管癌细胞系 109、乳腺癌细胞 MCF、胃癌细胞 MGC 均购自广州吉妮欧生物科技有限公司。

1.3 吡啶类化合物合成方法

1.3.1 吡啶类化合物合成路线 以乙酸乙酯为反应溶剂,分别以不同取代基的 1,3-二羰基化合物为底物,与适量的 TEMPO 反应,生成相应的 α-位 TEMPO 取代的 β-二羰基化合物中间体 (图 1)。然后将相应的 α-位 TEMPO 取代的 β-二羰基化合物中间体分别与吡啶或吡啶衍生物反应,得到 8 个具有叔醇结构的吡啶类化合物 (图 2)。

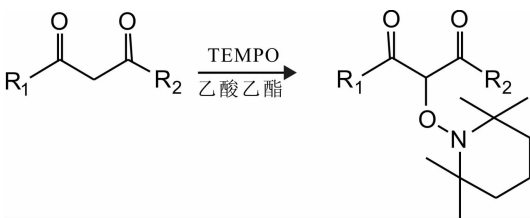


图 1 α-位 TEMPO 取代的 β-二羰基化合物中间体的合成
Fig.1 Synthesis of α-position TEMPO-substituted β-dicarbonyl compound intermediates

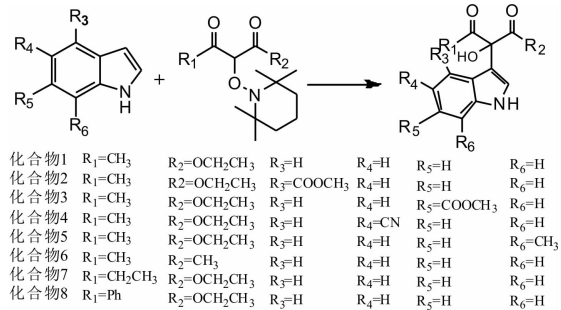


图 2 吡啶类化合物的合成
Fig.2 Synthesis of indole compounds

1.3.2 TEMPO 取代的乙酰乙酸乙酯中间体的制备 称取乙酰乙酸乙酯 650 mg 置于干燥的 100 mL 圆底烧瓶中,然后加入乙酸乙酯 30 mL 进行溶解,裸露于空气中加热,于 60 °C 条件下搅拌,再称取 TEMPO 780 mg 缓缓加入反应瓶中,稍后加入硝酸铈铵 550 mg,最后加入无水 Na₂SO₄ 适量充分反应约 1.5 h,采用薄层色谱法 (thin-layer chromatography, TLC) 鉴定,待反应彻底后经砂芯漏斗抽滤,取其滤液经浓缩硅胶拌样,用石油醚:乙酸乙酯 (50 : 1) 进行洗脱,通过硅胶柱层析分离纯化,得淡黄色油状产物约 1 097 mg,产率 85%,即 TEMPO 取代的乙酰乙酸乙酯中间体,核磁共振氢谱 (proton nuclear magnetic resonance, ¹H NMR) (400 MHz, CDCl₃) δ 4.79 (s, 1H), 4.25 ~ 4.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.57 ~ 1.31 (m, 6H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

1.3.3 化合物的制备 化合物 1 的制备:称取制备的 TEMPO 取代的乙酰乙酸乙酯中间体 143 mg, 于 50 mL 圆底烧瓶中,然后加入吡啶 59 mg,用醋酸 3 mL 使其彻底溶解,将反应装置裸露于空气中置室温条件下进行搅拌,采用 TLC 鉴定,反应完全后加入乙酸乙酯 25 mL 稀释,并将反应液倒入 150 mL 的锥形瓶中,加入适量饱和 NaHCO₃ 进行中和,待中和完全即无气泡产生时,用乙酸乙酯 (3 × 30 mL) 进行萃取,合并有机层,加入无水 Na₂SO₄ 除水,再经过滤,最后将残余液浓缩后用硅胶拌样,用石油醚:乙酸乙酯 (3 : 1) 进行洗脱,通过硅胶柱层析分离纯化。

化合物 2 的制备:参照化合物 1 的反应条件,以 4-甲酸甲酯吡啶为底物,与 TEMPO 取代的乙酰乙酸乙酯中间体反应。

化合物 3 的制备:参照化合物 1 的反应条件,以 6-甲酸甲酯吡啶为底物,与 TEMPO 取代的乙酰乙酸乙酯中间体反应。

化合物 4 的制备:参照化合物 1 的反应条件,以 5-氨基吡啶为底物,与 TEMPO 取代的乙酰乙酸乙酯

中间体反应。

化合物 5 的制备:参照化合物 1 的反应条件,以 7-甲基吡啶为底物,与 TEMPO 取代的乙酰乙酸乙酯中间体反应。

化合物 6 的制备:参照化合物 1 的反应条件,以吡啶为底物,与 TEMPO 取代的乙酰丙酮反应。

化合物 7 的制备:参照化合物 1 的反应条件,以吡啶为底物,与 TEMPO 取代的乙酰乙酸乙酯中间体反应。

化合物 8 的制备:称取 TEMPO 取代的苯甲酰乙酸乙酯化合物 96 mg 于 50 mL 圆底烧瓶中,然后加入吡啶 66 mg,用 3 mL 醋酸使其彻底溶解,将反应装置裸露于空气中在 60 °C 条件下进行搅拌,经 TLC 鉴定,约 4 h 反应完全,然后加入乙酸乙酯 15 mL 稀释并将反应液倒入 150 mL 的锥形瓶中,加入适量饱和 NaHCO₃ 进行中和,待中和完全即无气泡产生时,用乙酸乙酯(3 × 30 mL)进行萃取,合并有机层,加入无水 Na₂SO₄ 除水,再经过滤,最后将残余液浓缩硅胶拌样,用石油醚:乙酸乙酯(3:1)进行洗脱,通过硅胶柱层析分离纯化。

1.4 所合成化合物的抗癌活性测试

1.4.1 细胞培养 将人类神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y、食管癌细胞系 109、乳腺癌细胞 MCF、胃癌细胞 MGC 等细胞株用含体积分数 10% 胎牛血清、0.01 U · L⁻¹ 链霉素和 0.1 U · L⁻¹ 青霉素的 DMEM 培养液,于 37 °C 体积分数 5% CO₂ 培养箱中饱和湿度培养,每 2~3 d 换液 1 次,正常传代 3 次以后用于下一步试验。

1.4.2 MMT 法检测各化合物对肿瘤细胞的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 分别取处于对数期生长、状态良好的人类神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y、食管癌细胞系 109、乳腺癌细胞 MCF、胃癌细胞 MGC 细胞,制成单细胞悬液,使细胞密度为 1 × 10² L⁻¹,接种于 96 孔板,每孔加入细胞悬液 100 μL,置于 37 °C 体积分数 5% CO₂ 培养箱中培养 24 h,待细胞贴壁,分为给药组、对照组、空白组。给药组按预设的浓度梯度分别加入合成的 8 种化合物待测样品,每个梯度 6 个重复。对照组加入等体积的溶解样品用的溶剂,空白组加入三蒸水,培养 48 h 后,每孔加入 20 μL MTT (5 g · L⁻¹),然后置于 37 °C 培养箱中温育 4 h,弃上清液后加入 200 μL DMSO,振荡 10 min 溶解沉淀,随后用酶标仪于 492 nm 波长处检测吸光度值,计算一定浓度下样品对细胞的抑制率。抑制率 = [(对照组吸光度值 - 空白组吸光度值) - (给药组吸光度值 - 空白组吸光度值)] / (对照组吸光度值 - 空

白组吸光度值) × 100%,以抑制率为横坐标、药物浓度为纵坐标绘图,计算每个样品的 IC₅₀, IC₅₀ ≤ 100 μmol · L⁻¹ 为有肿瘤细胞抑制作用, IC₅₀ > 100 μmol · L⁻¹ 认为无抗肿瘤活性,数据测定无意义。实验重复 3 次。

2 结果

2.1 化合物 1 分离纯化后得 120 mg 白色粉末状固体 1,产率 92%,命名为 Ethyl 2-(1H-indol-3-yl)-2-hydroxy-3-oxobutanoate,白色固体, m. p. 136 ~ 137 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.42 ~ 4.24 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 核磁共振碳谱 (nuclear magnetic resonance, ¹³C NMR) (100 MHz, CDCl₃) δ 204.9, 170.4, 136.6, 125.1, 124.3, 122.7, 120.5, 120.3, 111.9, 111.6, 82.3, 62.9, 25.1, 14.2; C₁₄H₁₅NO₄Na (M + Na)⁺ 高分辨质谱 (high-resolution mass spectrometer, HRMS) 计算值为 284.089 3,实测值 284.090 7。

2.2 化合物 2 分离纯化后得到化合物 2,产率 67%,命名为 Methyl 3-(1-ethoxy-2-hydroxy-1,3-dioxobutan-2-yl)-1H-indole-4-carboxylate,白色固体, m. p. 113 ~ 114 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.38 ~ 4.22 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.3, 171.1, 170.6, 137.9, 127.6, 124.1, 122.3, 122.3, 121.2, 117.4, 113.4, 83.6, 77.4, 77.1, 76.8, 62.4, 52.7, 26.2, 14.0; C₁₆H₁₇NO₄Na (M + Na)⁺ 的 HRMS 计算值 342.094 8,实测值 342.095 4。

2.3 化合物 3 分离纯化后得到化合物 3,产率 90%,命名为 Methyl 3-(1-ethoxy-2-hydroxy-1,3-dioxobutan-2-yl)-1H-indole-6-carboxylate,白色固体, m. p. 135 ~ 136 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.46 ~ 4.26 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.4, 170.3, 168.1, 136.0, 128.8, 127.6, 124.3, 121.4, 120.1, 114.0, 112.3, 82.2, 63.1, 52.2, 24.9, 14.1; C₁₆H₁₇NO₆Na (M + Na)⁺ 的 HRMS 计算值 342.094 8,实测值 342.095 1。

2.4 化合物 4 分离纯化后得到化合物 4, 产率 97%, 命名为 Ethyl 2-(5-cyano-1H-indol-3-yl)-2-hydroxy-3-oxobutanoate, 灰白色固体, m. p. 100 ~ 101 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 ~ 8.40 (br, s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.46 ~ 4.29 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.7, 170.0, 138.2, 126.7, 126.4, 125.4, 125.1, 120.5, 112.9, 112.5, 103.6, 82.1, 63.3, 24.7, 14.1; C₁₅H₁₁N₂O₄Na (M + Na)⁺ 的 HRMS 计算值 309.084 6, 实测值 309.086 0。

2.5 化合物 5 分离纯化后得到化合物 5, 产率 83%, 命名为 Ethyl 2-hydroxy-2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-3-oxobutanoate, 白色固体, m. p. 109 ~ 110 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.44 ~ 7.38 (m, 2H), 7.11 ~ 6.96 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.46 ~ 4.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.9, 170.4, 136.1, 124.6, 124.0, 123.1, 120.6, 120.6, 117.9, 112.3, 82.2, 62.7, 25.0, 16.6, 14.1; C₁₅H₁₇NO₄Na (M + Na)⁺ 的 HRMS 计算值 298.105 0, 实测值 298.105 4。

2.6 化合物 6 分离纯化后得到化合物 6, 产率 93%, 命名为 3-hydroxy-3-(1H-indol-3-yl)pentane-2,4-dione, 白色固体, m. p. 107 ~ 108 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.27 ~ 7.21 (m, 1H), 7.18 ~ 7.11 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 2.36 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.3, 136.6, 124.8, 123.7, 122.8, 120.7, 119.8, 112.5, 111.6, 87.3, 26.2; C₁₃H₁₃NO₃Na (M + Na)⁺ 的 HRMS 计算值 254.078 8, 实测值 254.079 4。

2.7 化合物 7 分离纯化后得到化合物 7, 产率 93%, 命名为 Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-3-yl)-3-oxopentanoate, 白色固体, m. p. 96 ~ 97 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.45 ~ 4.24 (m, 2H), 2.80 ~ 2.67 (m, 1H), 2.58 ~ 2.46 (m, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 207.8, 170.1, 136.2, 124.8, 124.2, 122.1, 119.9, 119.7, 111.4, 111.4, 81.7, 62.4, 30.3, 13.7, 7.7; C₁₅H₁₇NO₄Na (M + Na)⁺ 的 HRMS 计算值 298.105 0, 实测值 298.106 4。

2.8 化合物 8 分离纯化后得化合物 8, 产率 76%, 命名为 Ethyl 2-hydroxy-2-(1H-indol-3-yl)-3-oxo-3-phenylpropanoate, 白色固体, m. p. 124 ~ 125 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.40 ~ 4.19 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.2, 171.1, 136.1, 133.3, 133.2, 130.0, 127.9, 125.3, 123.9, 122.2, 120.4, 120.0, 113.0, 111.1, 81.0, 62.6, 13.6; C₁₉H₁₇NO₄Na (M + Na)⁺ 的 HRMS 计算值 346.105 0, 实测值 346.105 6。

2.9 8 种化合物体外抗肿瘤活性 结果见表 1。本实验合成的 8 种化合物中, 化合物 7 对人神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y、食管癌细胞系 109、乳腺癌细胞 MCF 的 IC₅₀ 均 < 100 μmol · L⁻¹, 具有较好的细胞抑制作用; 化合物 3 和化合物 6 对食管癌细胞系 109 的 IC₅₀ < 100 μmol · L⁻¹, 具有一定的细胞抑制作用, 对其他细胞株的细胞抑制作用较弱; 化合物 1、2、4、8 对人神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y、食管癌细胞系 109、乳腺癌细胞 MCF、胃癌细胞 MGC 的 IC₅₀ 均 > 100 μmol · L⁻¹, 对这 4 种肿瘤细胞无抗肿瘤活性。化合物 5 对人神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y、乳腺癌细胞 MCF、胃癌细胞 MGC 的 IC₅₀ 均 > 100 μmol · L⁻¹, 无抗肿瘤活性; 对食管癌细胞系 109 的 IC₅₀ 接近 100 μmol · L⁻¹, 肿瘤细胞抑制作用较弱。

表 1 化合物 1~8 的体外抗肿瘤活性

| 化合物 | IC ₅₀ /(μmol · L ⁻¹) | | | |
|-----|---|--------------|--------------|--------------|
| | SHSY5Y | 109 | MCF | MGC |
| 1 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 2 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 3 | >100 | 69.20 ± 1.84 | >100 | >100 |
| 4 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 5 | >100 | 99.77 ± 1.20 | >100 | >100 |
| 6 | >100 | 52.61 ± 1.72 | >100 | >100 |
| 7 | 16.55 ± 1.22 | 10.45 ± 1.02 | 55.64 ± 1.75 | 87.43 ± 1.94 |
| 8 | >100 | >100 | >100 | >100 |

3 讨论

本研究探索出了一条制备含吡啶、氮杂吡啶及吡咯环的三级醇类化合物的新途径, 以价廉易得的吡啶、氮杂吡啶、吡咯及制备的 TEMPO 取代的 1,3-二羰基化合物为原料, 采用傅-克羟烷基化反应, 对杂环的碳-3 位进行结构构建, 得到 8 个结构新颖的

杂环三级醇类化合物。该合成方法设计路线简便,反应条件温和,易于操作,收率较高,适用于大范围的各种吲哚类化合物的制备。

在对合成的 8 个化合物的抗肿瘤试验中发现,R1 位置引入乙基和 R2 位置引入乙氧基的化合物 7 对人类神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y、食管癌细胞系 109、乳腺癌细胞 MCF、胃癌细胞 MGC 等 4 种细胞都有抑制活性,且对人类神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y 和食管癌细胞 109 的抑制作用更强,化合物 3 和 6 对食管癌细胞系 109 具有一定的抑制作用,其余 5 个化合物几乎无细胞毒活性。

参考文献:

[1] ANDREANI A, BURNELLI S, GRANAIOLO M, *et al.* Antitumor activity of bis-indole derivatives (1) [J]. *J Med Chem*, 2008, 51 (15): 4563-4570.

[2] 徐莉,徐世平. 2-吲哚啉西佛碱化合物的合成及其抗癌活性研究[J]. *药学报*, 2000, 35 (4): 269-272.

[3] DOEBEL K J, WASLEY J W F. Derivatives of indole-1-acetic acid as antiinflammatory agents [J]. *J Med Chem*, 1972, 15 (10): 1081-1082.

[4] SEEFELD M A, MILLER W H, NEWLANDER K A, *et al.* Indole naphthyridinones as inhibitors of bacterial enoyl-ACP reductases FabI and FabK [J]. *J Med Chem*, 2003, 46 (9): 1627-1635.

[5] SHIRI M, ZOLFIGOL M A, KRUGER H G, *et al.* Bis- and trisin-

dolylmethanes (BIMs and TIMS) [J]. *Chem Rev*, 2010, 110 (4): 2250-2293.

[6] SAFE S, PAPINENI S, CHINTHARLAPALLI S. Cancer chemotherapy with indole-3-carbinol, bis(3'-indolyl) methane and synthetic analogs [J]. *Cancer Lett*, 2008, 269 (2): 326-338.

[7] MARCO B D R, ASTRID E. Catalytic functionalization of indoles in a new dimension [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48 (51): 9608-9644.

[8] LESKINEN M V, YIP K T, VALKONEN A, *et al.* Palladium-catalyzed dehydrogenative β' -functionalization of β -keto esters with indoles at room temperature [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134 (13): 5750-5753.

[9] LESKINEN M V. Cross-dehydrogenative couplings between indoles and β -keto esters; ligand-assisted ligand tautomerization and dehydrogenation via a proton-assisted electron transfer to Pd(II) [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136 (17): 6453-6462.

[10] NIMJE R Y, LESKINEN M V, PIHKO P M, *et al.* A three-component palladium-catalyzed oxidative C-C coupling reaction; a domino process in two dimensions [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52 (18): 4818-4822.

[11] DMITRY A A, KISHBAUGH T L S, GRIBBLE G W. Mn(III)-based radical addition reactions of 2-nitroindole with activated CH compounds [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49 (47): 6621-6623.

[12] LOPCHUK J M, MONTGOMERY W L, JASINSKI J P, *et al.* Manganese(III)-mediated oxidative radical addition of malonates to 2-cyanoindoles [J]. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54 (45): 6142-6145.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超)

(上接第 765 页)

[13] EBADA S S, LAJKIEWICZ N, PORCO J A, *et al.* Chemistry and biology of rocaglamides (= flavaglines) and related derivatives from aglaia species (meliaceae) [J]. *Prog Chem Org Nat Prod*, 2011, 42 (52): 1-58.

[14] SANTAGATA S, MENDILLO M L, TANG Y C, *et al.* Tight coordination of protein translation and HSF1 activation supports the anabolic malignant state [J]. *Science*, 2013, 341 (6143): 1238303.

[15] LIU S, WANG W, BROWN L E, *et al.* A novel class of small molecule compounds that inhibit hepatitis C virus infection by targeting the prohibitin-CRaf pathway [J]. *Ebiomedicine*, 2015, 2 (11):

1600-1606.

[16] 胡朝霞, 台艳, 刘炜, 等. 溶瘤腺病毒 SG611 联合顺铂对肝癌细胞 HepG2 的协同杀伤作用及其机制 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015 (2): 119-124. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2015.02.014.

[17] 李娜, 王洪兴, 廉莹, 等. KISS-1 对裸鼠胃癌移植瘤生长的抑制作用 [J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32 (5): 388-390.

[18] CHOWDHURY I, THOMPSON W E. Prohibitins role in cellular survival through Ras-Raf-MEK-ERK pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229 (8): 998-1004.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)