

医药与日化原料

2-溴-4'-羟基查尔酮-苯磺酸酯衍生物的 合成及抗肿瘤活性

韩柳¹, 毋浩雄¹, 高连丛², 杨雨欣¹, 昌盛^{1*}, 孙新^{1*}

(1. 吉林医药学院 药学院, 吉林 吉林 132013; 2. 吉林医药学院 临床医学院, 吉林 吉林 132013)

摘要: 基于药效团拼合原理设计并合成 23 个未见文献报道的(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]苯基-取代苯磺酸酯衍生物(产率 60.9%~80.3%), 通过 ¹HNMR、MS、¹³CNMR 确证了产物结构, 采用 MTT 法以 5-氟尿嘧啶和伊马替尼为阳性对照药, 以人宫颈癌 Hela 细胞、人肺癌 A549 细胞和人慢性粒细胞白血病 K562 细胞为测试细胞株评价了目标化合物的体外抗肿瘤活性。目标化合物(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-4-硝基苯基苯磺酸酯(Vp)表现出最强的 A549 细胞增殖抑制活性[半抑制浓度(IC₅₀)=7.53 μmol/L], 优于阳性对照药 5-氟尿嘧啶(IC₅₀=8.10 μmol/L), 目标化合物(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-4-乙酰氨基苯基苯磺酸酯(Vt)表现出最强的 K562 细胞增殖抑制活性(IC₅₀=4.47 μmol/L), 目标化合物(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-2-硝基苯基苯磺酸酯(Vd)表现出最强的 Hela 细胞增殖抑制活性(IC₅₀=4.53 μmol/L), 比阳性对照药 5-氟尿嘧啶(IC₅₀=13.50 μmol/L)强约 3 倍。目标化合物 Vd 对 A549 细胞(IC₅₀=8.00 μmol/L)和 K562 细胞(IC₅₀=7.81 μmol/L)也表现出强的增殖抑制活性, 值得进一步深入研究。

关键词: 磺酰基; 查尔酮; 合成; 抗肿瘤; 活性; 医药原料

中图分类号: TQ454 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214(2023)05-1100-07

Synthesis and antitumor activity of 2-bromo-4'-hydroxyl chalcone benzene sulfonate derivatives

HAN Liu¹, WU Haoxiong¹, GAO Liancong², YANG Yuxin¹, CHANG Sheng^{1*}, SUN Xin^{1*}

(1. College of Pharmacy, Jilin Medical University, Jilin 132013, Jilin, China; 2. College of Clinical Medicine, Jilin Medical University, Jilin 132013, Jilin, China)

Abstract: Twenty-three (*E*)-4-[3-(2-bromophenyl) acryl]phenyl-substituted benzenesulfonic ester derivatives were designed and synthesized based on the pharmacophore combination principle (yield 60.9%~80.3%), and their structures were confirmed by ¹HNMR, MS and ¹³CNMR. The *in vitro* antitumor activity of the target compounds against human cervical cancer Hela cells, human lung cancer A549 cells and human chronic myelocytic leukemia K562 cells were evaluated by MTT assay using 5-fluorouracil and imatinib as positive control. The results showed that target compound (*E*)-4-[3-(2-bromophenyl)acryloyl]phenyl 4-nitrobenzenesulfonate (Vp) exhibited the strongest A549 cell proliferation inhibitory activity [the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀)=7.53 μmol/L], better than positive control drug 5-fluorouracil (IC₅₀=8.10 μmol/L), and target compound (*E*)-4-[3-(2-bromophenyl)acryloyl]phenyl 4-acetamidobenzenesulfonate (Vt) exhibited the strongest inhibitory activity against K562 cells (IC₅₀=4.47 μmol/L), while target compound (*E*)-4-[3-(2-bromophenyl)acryloyl]phenyl 2-nitrobenzenesulfonate (Vd) exhibited the strongest Hela cell proliferation inhibitory activity (IC₅₀=4.53 μmol/L), approximately 3-fold stronger in comparison

收稿日期: 2022-07-25; 定用日期: 2022-09-30; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220695

基金项目: 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH20200465KJ); 吉林市科技局杰出青年人才培养项目(20190104148, 20190104141); 吉林省大学生创新创业项目(S202113706071)

作者简介: 韩柳(1987—), 女, 博士, E-mail: 511120149@qq.com。联系人: 昌盛(1980—), 男, 博士, 教授, E-mail: changsheng-pharm@hotmail.com; 孙新(1967—), 女, 教授, E-mail: sunxin@jilmu.edu.cn。

to positive control 5-fluorouracil ($IC_{50}=13.50 \mu\text{mol/L}$), Meanwhile, target compound Vd also displayed strong proliferation inhibitory activity against A549 cells ($IC_{50}=8.00 \mu\text{mol/L}$) and K562 cells ($IC_{50}=7.81 \mu\text{mol/L}$), which deserved further study.

Key words: sulfonyl; chalcone; synthesis; anti-tumor; activity; drug materials

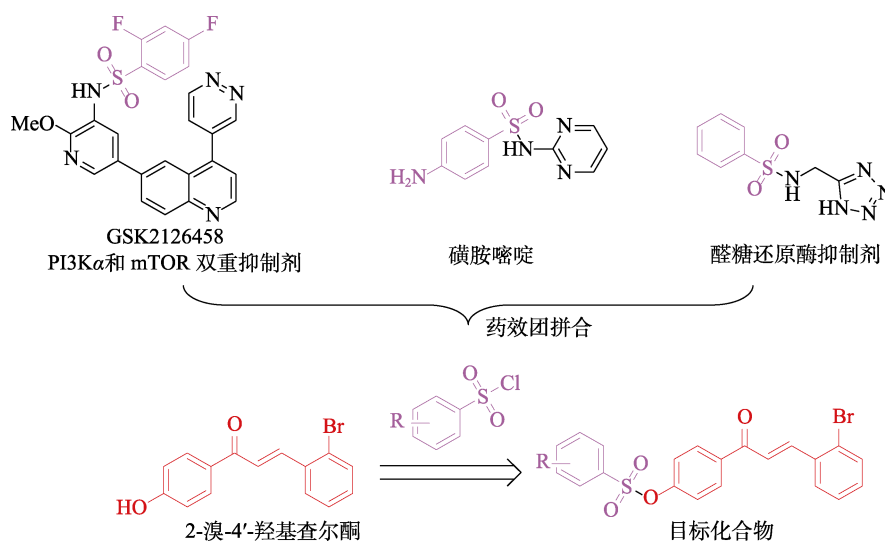
查尔酮是一种具有 1,3-二苯基丙烯酮骨架的黄酮类化合物^[1-2], 分子中的 α 、 β -不饱和酮结构是迈克尔加成反应的底物, 也是潜在的能与受体结合的药效团结构^[3-5]。查尔酮衍生物的抗肿瘤活性一直备受关注, 研究表明, 其对多种恶性肿瘤具有抑制增殖、诱导凋亡、调节自噬的作用^[6-8]。查尔酮衍生物易于制备、结构多样。为现代药物研发提供了更多的可能性。

磺酰基是—CO—和—COOH 等基团的电子等排体, 因其具有的独特性质使之成为药物分子结构修饰与优化的重要策略之一^[9-12]。磺酰基不仅可以调节小分子化合物的极性、脂溶性、 pK_a 等理化性质降低药物毒性, 从而提高其生物利用度^[13-14], 而且其结构中存在两个氢键受体, 可以通过氢键作

用增加小分子化合物与受体间的结合力进而提高化合物的生物活性^[15]。

临床上使用的抗菌药磺胺嘧啶以及开发中的 PI3K α 和 mTOR 双重抑制剂 (GSK2126458)^[16]、醛糖还原酶抑制剂^[17]结构中苯磺酰基均作为重要的药效团发挥作用。为寻找具有更强活性的抗肿瘤查尔酮衍生物, 本文以 2-溴-4'-羟基查尔酮为母核结构, 其化学名为 (*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]苯基, 基于药效团拼合原理将磺酰基结构引入其中, 合成未见文献报道的 (*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]苯基-取代苯磺酸酯衍生物, 以期发现具有良好抗肿瘤活性的先导化合物, 为抗肿瘤药物的研究提供理论参考。

目标化合物的合成策略如下所示:



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

无水乙醇, AR, 天津市瑞金特化学品有限公司; 乙酸乙酯、正己烷、氢氧化钠、浓盐酸 (质量分数 36%~38%), AR, 天津市大茂化学试剂厂; 丙酮, AR, 天津市永大化学试剂厂; 对羟基苯乙酮、2-溴苯甲醛, AR, 上海瑞达精细化学品有限公司; 无水碳酸钾, AR, 北方北化精细化学品有限公司; 取代苯磺酰氯 (邻氟苯磺酰氯、邻氯苯磺酰氯、邻溴苯磺酰氯、邻硝基苯磺酰氯、邻三氟甲基苯磺酰氯、

邻三氟甲氧基苯磺酰氯、邻甲基苯磺酰氯、间氟苯磺酰氯、间氯苯磺酰氯、间溴苯磺酰氯、间硝基苯磺酰氯、间三氟甲基苯磺酰氯、对氟苯磺酰氯、对氯苯磺酰氯、对溴苯磺酰氯、对硝基苯磺酰氯、对三氟甲基苯磺酰氯、对三氟甲氧基苯磺酰氯、对甲氧基苯磺酰氯、对乙酰氨基苯磺酰氯、2,4-二氟苯磺酰氯、2,6-二氯苯磺酰氯、3,5-二氟甲基苯磺酰氯), AR, 天津市光复精细化工研究所。DMEM 高糖培养基、RPMI1640 培养基, Gibco 公司; 胎牛血清 (FBS), 杭州四季青公司; 胰蛋白酶, Bior 公司; 噻唑蓝 (MTT), 索莱宝生物科技有限公司; 人宫颈癌细胞 (Hela 细胞)、人肺癌细胞 (A549 细胞)、人慢性粒

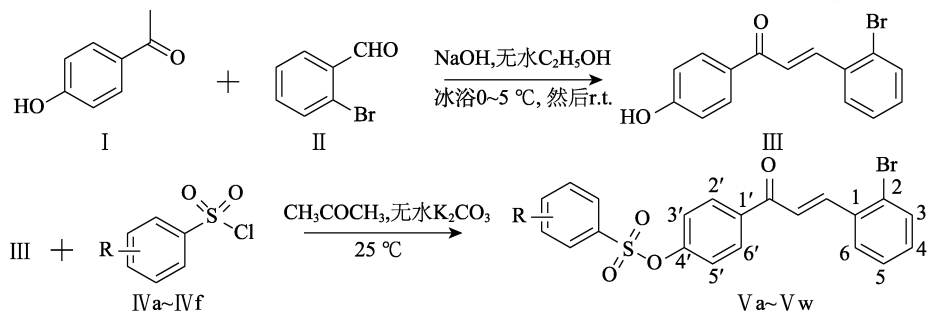
细胞白血病细胞 (K562 细胞), 中国科学院上海细胞库, 本实验室传代保存。

ZF-7 型紫外线分析仪、YRT-3 熔点测定仪, 南京科尔仪器设备有限公司; 玻璃仪器气流烘于器, 巩义市予华仪器有限责任公司; ARX-300 MHz 型核

磁共振波谱仪、AVANCE 500 MHz 型核磁共振波谱仪, 德国 Bruker 公司; ACQUITY Arc 型液相系统、QDA 型质谱仪, 美国 Waters 公司。

1.2 合成与结构表征

目标化合物的合成路线如下所示:



R=IVa、Va 2-F; IVb、Vb 2-Cl; IVc、Vc 2-Br; IVd、Vd 2-NO₂; IVe、Ve 2-CF₃; IVf、Vf 2-OCF₃;
IVg、Vg 2-CH₃; IVh、Vh 3-F; IVi、Vi 3-Cl; IVj、Vj 3-Br; IVk、Vk 3-NO₂; IVl、Vl 3-CF₃;
IVm、Vm 4-F; IVn、Vn 4-Cl; IVo、Vo 4-Br; IVp、Vp 4-NO₂; IVq、Vq 4-CF₃; IVr、Vr 4-OCF₃;
IVs、Vs 4-OCH₃; IVt、Vt 4-NHCOCH₃; IVu、Vu 2,4-二氟; IVv、Vv 2,6-二氟; IVw、Vw 3,5-二氟甲基

1.2.1 中间体(E)-3-(2-溴苯基)-1-(4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮 (III) 的合成

取对羟基苯乙酮 1.36 g (0.01 mol) 溶于 14 mL 无水乙醇中, 在冰浴 (0~5 °C) 搅拌条件下加入 0.84 g (0.021 mol) 氢氧化钠和 6 mL 水混合配制而成的溶液, 加毕, 在 30 min 内滴加完 1 mol/L 的 2-溴苯甲醛无水乙醇溶液 [2-溴苯甲醛 3.61 g (0.01 mol) 加入到 10 mL 无水乙醇中搅拌, 混匀]。在室温搅拌下反应 8 h, 薄层色谱 TLC 监测反应, 展开剂为 *V* (二氯甲烷): *V* (甲醇) = 7:1, 254 nm 紫外灯下观察斑点位置。待反应结束后, 取反应液用浓盐酸调 pH=3, 析出固体粉末, 冷藏 (-4 °C, 8 h), 过滤, 无水乙醇重结晶, 得浅黄色结晶 2.21 g, 即为中间体(E)-3-(2-溴苯基)-1-(4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮 (III), 产率: 73.2%; m.p. 170.3~171.9 °C (文献值^[18]: 产率 64%; m.p. 168~172 °C)。

1.2.2 (E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]苯基-取代苯磺酸酯衍生物 (V) 的合成通法

将 III 0.30 g (1 mmol)、取代苯磺酰氯 (1.2 mmol)、无水碳酸钾 0.28 g (2 mmol) 同时置于 100 mL 茄型瓶中, 加入 50 mL 干燥丙酮, 搅拌条件下 25 °C 反应 3 h, TLC 监测反应, 在层析缸中展开 [*V* (二氯甲烷): *V* (甲醇) = 7:1], 254 nm 紫外灯下观察斑点位置, 反应结束后, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。所得溶液进行抽滤, 所得滤液减压蒸除溶剂, 所得产物用无水乙醇重结晶, 抽滤, 干燥 (60 °C, 10 h), 即得(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]苯基-取代苯磺酸酯衍生物 (V)。

1.2.3 目标化合物的结构表征

ESI-MS 测试: 取适量合成的 V 粉末溶解到色谱级甲醇中, 采用液相色谱-质谱联用仪测定 V 的相对

分子质量。核磁共振波谱测定: 取少量合成的 V 粉末用氘代二甲基亚砷 (DMSO-*d*₆) 溶解, 四甲基硅烷 (TMS) 为内标, 分别在核磁共振波谱仪上进行 ¹H NMR 与 ¹³C NMR 测定。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2-氟苯磺酸酯 (Va): 收率 65.8%, m.p. 127.1~128.5 °C。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.25~8.14 (m, 3H), 7.98 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.94~7.88 (m, 2H), 7.84 (td, *J* = 7.5、1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.9、1.3 Hz, 1H), 7.69~7.63 (m, 1H), 7.52~7.44 (m, 2H), 7.39 (td, *J* = 7.7、1.7 Hz, 1H), 7.34~7.28 (m, 2H)。¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 159.6, 152.0, 141.7, 138.5, 137.4, 136.4, 134.8, 133.8, 133.3, 132.3, 131.1, 131.0(2C), 128.8, 128.2, 125.7, 124.6, 122.1(2C, 2C 代表归属于 2 个碳原子, 下同), 118.1。MS, *m/z*: C₂₁H₁₄BrFO₄S[M+H]⁺ 理论值 460.98, 测试值 460.98。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2-氯苯磺酸酯 (Vb): 收率 70.1%, m.p. 144.8~146.6 °C。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.23~8.14 (m, 3H), 8.00~7.95 (m, 2H), 7.94~7.88 (m, 2H), 7.86~7.81 (m, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.9、1.2 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.7、1.2 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.6、1.3 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.5、1.7 Hz, 1H), 7.34~7.28 (m, 2H)。¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 152.0, 141.7, 136.8, 136.3, 133.7, 133.3, 132.6, 132.3, 132.3, 132.0, 131.8, 131.0(2C), 128.8, 128.3, 128.2, 125.5, 124.5, 122.0(2C)。MS, *m/z*: C₂₁H₁₄BrClO₄S [M+H]⁺ 理论值 476.95, 测试值 476.99。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2-溴苯磺酸酯 (Vc): 收率 69.9%, m.p. 140.7~142.5 °C。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.22~8.15 (m, 3H), 8.07 (dd, *J* = 8.1、1.2 Hz, 1H), 8.00~7.94 (m, 2H), 7.90 (d, *J* =

15.5 Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.8$ 、 1.6 Hz, 2H), 7.62 (td, $J = 7.7$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 7.6$ 、 1.3 Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.6$ 、 1.7 Hz, 1H), 7.34 ~ 7.28 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 152.0, 141.7, 136.6, 136.3, 136.1, 133.8, 133.7, 133.3, 132.6, 132.3, 131.0(2C), 128.8, 128.7, 128.2, 125.5, 124.6, 122.1(2C), 120.4。MS, m/Z : C₂₁H₁₄Br₂O₄S [M+H]⁺理论值 520.90, 测试值 520.93。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2-硝基苯磺酸酯(V d): 收率 73.2%, m.p. 134.1~135.9 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 8.19 (dd, $J = 7.8$ 、 1.7 Hz, 1H), 8.10 (td, $J = 7.8$ 、 1.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0$ 、 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.95 ~ 7.88 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.0$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 ~ 7.35 (m, 3H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.8, 151.8, 147.9, 141.8, 137.3, 136.6, 133.7, 133.3, 133.2, 132.4, 131.8, 131.1(2C), 128.8, 128.2, 125.9, 125.5, 125.5, 124.5, 122.4(2C)。MS, m/Z : C₂₁H₁₄BrNO₆S [M+H]⁺理论值 487.97, 测试值 487.99。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2-三氟甲基苯磺酸酯(V e): 收率 65.8%, m.p. 141.5~143.1 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.24 ~ 8.21 (m, 1H), 8.21 ~ 8.15 (m, 3H), 8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.9$ 、 1.3 Hz, 1H), 7.93 ~ 7.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.1$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.6$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.7$ 、 1.7 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.20 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 151.9, 141.7, 136.3, 136.1, 133.8, 133.8, 133.3, 133.0, 132.3, 131.0(2C), 129.5, 129.4, 128.8, 128.2, 127.2, 127.0, 125.5, 124.6, 122.2(2C)。MS, m/Z : C₂₂H₁₄BrF₃O₄S [M+H]⁺理论值 510.97, 测试值 511.01。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2-三氟甲氧基苯磺酸酯(V f): 收率 63.2%, m.p. 106.8~108.1 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.25 ~ 8.19 (m, 2H), 8.18 (dd, $J = 7.9$ 、 1.7 Hz, 1H), 8.02 ~ 7.96 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.82 ~ 7.78 (m, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 7.8$ 、 1.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 7.6$ 、 5.6 、 1.2 Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.7$ 、 1.7 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.25 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 151.9, 145.5, 141.7, 138.0, 136.3, 133.8, 133.3, 132.3, 132.0, 131.0(2C), 128.8, 128.2, 128.2, 126.6, 125.5, 124.5, 124.5, 122.0(2C), 121.7。MS, m/Z : C₂₂H₁₄BrF₃O₅S [M+H]⁺理论值 526.97, 测试值 527.04。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2-甲基苯磺酸酯(V g): 收率 72.9%, m.p. 94.2~96.1 °C。¹HNMR

(500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.16 (dd, $J = 8.6$ 、 3.1 Hz, 3H), 7.97 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 ~ 7.35 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H)。

¹³CNMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 152.2, 141.6, 138.2, 136.0, 135.2, 133.8, 133.3, 133.1, 132.8, 132.3, 130.8(2C), 130.1, 128.8, 128.2, 126.9, 125.5, 124.5, 122.1(2C), 19.9。MS, m/Z : C₂₂H₁₇BrO₄S [M+H]⁺理论值 457.00, 测试值 457.03。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-3-氟苯磺酸酯(V h): 收率 76.8%, m.p. 99.5~101.3 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.19 (dd, $J = 13.0$ 、 8.2 Hz, 3H), 7.99 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.79 ~ 7.68 (m, 4H), 7.52 ~ 7.45 (m, 1H), 7.42 ~ 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 160.8, 152.1, 141.7, 136.2, 133.8, 133.3, 132.3, 130.9(2C), 128.8, 128.2, 125.5, 124.8, 124.6, 122.7, 122.6, 122.4(2C), 115.5, 115.3。MS, m/Z : C₂₁H₁₄BrFO₄S [M+H]⁺理论值 460.98, 测试值 461.03。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-3-氯苯磺酸酯(V i): 收率 75.6%, m.p. 97.7~98.2 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.24 ~ 8.15 (m, 3H), 8.02 ~ 7.96 (m, 2H), 7.95 ~ 7.83 (m, 3H), 7.75 ~ 7.69 (m, 2H), 7.48 (td, $J = 7.7$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.6$ 、 1.6 Hz, 1H), 7.33 ~ 7.27 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 152.1, 141.7, 136.3, 135.8, 135.3, 134.6, 133.8, 133.3, 132.3, 131.9, 130.9(2C), 128.8, 128.2, 127.6, 127.1, 125.5, 124.6, 122.4(2C)。MS, m/Z : C₂₁H₁₄BrClO₄S [M+H]⁺理论值 476.95, 测试值 476.95。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-3-溴苯磺酸酯(V j): 收率 77.2%, m.p. 99.8~101.2 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.20 (dd, $J = 16.3$ 、 9.2 Hz, 3H), 8.11 ~ 8.04 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.95 ~ 7.88 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.6$ 、 1.3 Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.6$ 、 1.7 Hz, 1H), 7.33 ~ 7.26 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 152.1, 141.7, 138.2, 136.3, 135.9, 133.8, 133.3, 132.3, 132.1, 130.9(2C), 130.3, 128.8, 128.2, 127.4, 125.5, 124.6, 122.7, 122.5(2C)。MS, m/Z : C₂₁H₁₄Br₂O₄S [M+H]⁺理论值 520.90, 测试值 520.91。

(E)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-3-硝基苯磺酸酯(V k): 收率 64.5%, m.p. 130.1~132.5 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.66 (ddd, $J = 8.2$ 、 2.3 、 1.0 Hz, 1H), 8.55 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.31 (dt, $J = 7.9$ 、 1.3 Hz, 1H), 8.23 ~ 8.15 (m, 3H), 8.00 ~ 7.95 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.9$ 、 1.3 Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 7.5$ 、 1.3 Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.7$ 、

1.7 Hz, 1H), 7.36 ~ 7.29 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 151.9, 148.2, 141.8, 136.4, 135.3, 134.1, 133.7, 133.3, 132.3, 132.0, 131.0(2C), 129.8, 128.8, 128.2, 125.5, 124.5, 123.1, 122.6(2C)。MS, *m/z*: C₂₁H₁₄BrNO₆S [M+H]⁺理论值 487.97, 测试值 487.99。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-3-三氟甲基苯磺酸酯(V l): 收率 63.9%, m.p. 104.8~106.5 °C。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.29 ~ 8.20 (m, 4H), 8.19 ~ 8.16 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.6、1.6 Hz, 1H), 7.33 ~ 7.28 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 152.0, 141.8, 136.3, 135.2, 133.8, 133.3, 132.5, 132.3, 132.0, 131.7, 130.9(2C), 128.8, 128.2, 125.5, 124.8, 124.8, 124.5, 122.5(2C)。MS, *m/z*: C₂₂H₁₄BrF₃O₄S [M+H]⁺理论值 510.97, 测试值 510.99。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-4-氟苯磺酸酯(V m): 收率 76.9%, m.p. 109.1~110.3 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.23 ~ 8.16 (m, 3H), 8.04 ~ 7.96 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.1、1.2 Hz, 1H), 7.58 ~ 7.52 (m, 2H), 7.49 (td, *J* = 7.6、1.3 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.7、1.7 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.23 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.8, 152.2, 141.7, 136.2, 133.8, 133.3, 132.3, 131.8, 131.7, 130.9(2C), 130.3, 130.2, 128.8, 128.2, 125.5, 124.6, 122.5(2C), 117.4, 117.2。MS, *m/z*: C₂₁H₁₄BrFO₄S [M+H]⁺理论值 460.98, 测试值 461.01。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-4-氯苯磺酸酯(V n): 收率 78.5%, m.p. 121.5~123.1 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.24 ~ 8.16 (m, 3H), 7.99 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.96 ~ 7.89 (m, 3H), 7.81 ~ 7.72 (m, 3H), 7.50 (td, *J* = 7.6、1.3 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.7、1.7 Hz, 1H), 7.31 ~ 7.24 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 152.1, 141.7, 140.4, 136.2, 133.8, 133.3, 132.8, 132.3, 130.9(2C), 130.2(2C), 130.1(2C), 128.8, 128.2, 125.5, 124.5, 122.5(2C)。MS, *m/z*: C₂₁H₁₄BrClO₄S [M+H]⁺理论值 476.95, 测试值 476.95。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-4-溴苯磺酸酯(V o): 收率 80.3%, m.p. 120.6~122.1 °C。¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.23 ~ 8.19 (m, 2H), 8.17 (dd, *J* = 7.8、1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.93 ~ 7.88 (m, 3H), 7.85 ~ 7.80 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.1、1.2 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.6、1.3 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 7.5、1.7 Hz, 1H), 7.29 ~ 7.24 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 152.1, 141.7, 136.2, 133.8, 133.3, 133.2(2C), 133.1, 132.3, 130.9(2C), 130.2(2C), 129.6, 128.8, 128.2, 125.5, 124.5, 122.5(2C)。MS, *m/z*: C₂₁H₁₄Br₂FO₄S [M+H]⁺理论值 520.90, 测试值 520.94。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-4-硝基苯磺

酸酯(V p): 收率 73.5%, m.p. 146.8~149.2 °C。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.52 ~ 8.42 (m, 2H), 8.24 ~ 8.15 (m, 5H), 7.99 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0、1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.6、1.6 Hz, 1H), 7.33 ~ 7.24 (m, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 151.9, 151.2, 141.8, 139.2, 136.4, 133.7, 133.3, 132.4, 131.0(2C), 130.1 (2C), 128.8, 128.2, 125.5, 125.1 (2C), 124.5, 122.5 (2C)。MS, *m/z*: C₂₁H₁₄BrNO₆S [M+H]⁺理论值 487.97, 测试值 487.99。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-4-三氟甲基苯磺酸酯(V q): 收率 66.9%, m.p. 158.2~160.8 °C。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 152.0, 141.7, 139.5, 138.0, 136.3, 133.8, 133.3, 132.3, 131.0(2C), 130.7, 129.4(2C), 128.8, 128.2, 127.2, 127.1, 125.5, 124.5, 122.5(2C)。MS, *m/z*: C₂₂H₁₄BrF₃O₄S [M+H]⁺理论值 510.97, 测试值 511.10。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-4-三氟甲氧基苯磺酸酯(V r): 收率 68.7%, m.p. 109.8~111.2 °C。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.20 (dd, *J* = 15.7、9.3 Hz, 3H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 152.7, 152.1, 141.7, 136.3, 133.8, 133.3, 132.7, 132.3, 131.2(2C), 130.9(2C), 128.8, 128.2, 125.5, 124.6, 122.5(2C), 121.8(2C), 120.8。MS, *m/z*: C₂₂H₁₄BrF₃O₅S [M+H]⁺理论值 526.97, 测试值 527.04。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-4-甲氧基苯磺酸酯(V s): 收率 71.2%, m.p. 122.3~133.6 °C。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.21 ~ 8.16 (m, 3H), 7.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)。¹³CNMR (126 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 187.7, 164.2, 152.4, 141.6, 135.9, 133.8(2C), 133.3, 132.3, 130.8(2C), 130.7(2C), 128.8, 128.2, 125.5, 125.1, 124.6, 122.5(2C), 115.1(2C), 56.0。MS, *m/z*: C₂₂H₁₇BrO₅S [M+H]⁺理论值 472.00, 测试值 473.04。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-4-乙酰胺基苯磺酸酯(V t): 收率 60.9%, m.p. 169.4~171.5 °C。

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10.50 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 7.98 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.92 (d,

$J = 15.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 4H), 7.75 (dd, $J = 8.0$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.6$ 、 1.3 Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.6$ 、 1.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.10 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 169.4, 152.4, 145.1, 141.6, 136.0, 133.8, 133.3, 132.3, 130.8(2C), 129.8(2C), 128.8, 128.2, 126.9, 125.5, 124.6, 122.5(2C), 118.7(2C), 24.2。MS, m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 500.01, 测试值 500.04。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2, 4-二氟苯磺酸酯(Vu): 收率 65.2%, m.p. 109.4~110.6 °C。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.25 ~ 8.16 (m, 3H), 7.99 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.96 ~ 7.87 (m, 2H), 7.80 (ddd, $J = 11.6$ 、 9.3 、 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.0$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 7.6$ 、 1.3 Hz, 1H), 7.44 ~ 7.30 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 165.8, 158.7, 151.9, 141.7, 136.4, 133.8, 133.5, 133.3, 132.3, 131.0(2C), 128.8, 128.2, 125.5, 124.5, 122.2(2C), 118.8, 113.4, 107.1。MS, m/z : $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 478.97, 测试值 479.00。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-2, 6-二氯苯磺酸酯(Vv): 收率 70.3%, m.p. 126.3~128.1 °C。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.23 ~ 8.19 (m, 2H), 8.16 (dd, $J = 7.8$ 、 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 5.0$ 、 2.2 Hz, 3H), 7.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.0$ 、 1.2 Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 7.5$ 、 1.3 Hz, 1H), 7.42 ~ 7.37 (m, 1H), 7.36 ~ 7.32 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 151.8, 141.7, 136.5, 136.5, 134.4, 133.7, 133.5, 133.3, 132.7, 132.3, 131.3, 131.1(2C), 130.7, 128.8, 128.2, 125.5, 124.6, 122.0(2C)。MS, m/z : $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 510.91, 测试值 511.00。

(*E*)-4-[3-(2-溴苯基)丙烯酰基]-苯基-3, 5-二氟苯甲磺酸酯(Vw): 收率 72.1%, m.p. 76.7~78.3 °C。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ : 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.28 ~ 8.15 (m, 3H), 7.99 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 ~ 7.47 (m, 1H), 7.49 ~ 7.37 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6), δ : 187.7, 151.8, 141.8, 136.7, 136.5, 133.8, 133.3, 132.3, 132.1, 131.8, 131.0(2C), 129.4, 129.1, 128.8, 128.2, 125.5, 124.5, 123.3, 122.6(2C), 121.1, 119.0。MS, m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrF}_6\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 578.96, 测试值 579.03。

1.3 抗肿瘤活性

选用悬浮细胞(K562)、贴壁细胞(Hela和A549)3种细胞系对数生长期的细胞,用含体积分数10%小牛血清的培养基配成 1×10^4 个/mL的细胞悬液,将细胞悬液接种在96孔培养板中,每孔50 μL ,37 °C,体积分数5% CO_2 培养24 h,各组给药培养。实验分为正常对照组(未经处理的细胞和含1% DMSO

的DMEM培养基)、药物处理组(药物浓度为0.625、1.25、2.5、5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$)、空白对照组(无细胞、等量细胞DMEM培养基)。每组设3个平行孔,37 °C,体积分数5% CO_2 培养48 h,每孔加入10 μL 新鲜配制的含5 g/L MTT的DMEM培养基,37 °C继续培养4 h。用100 μL 三联液[10 g十二烷基硫酸钠(SDS),0.1 mL 10 mol/L HCl,5 mL 异丁醇,用蒸馏水稀释至100 mL]溶解结晶,37 °C孵育12 h。用酶标仪在492 nm处测定吸光度(A_{492})^[19]。按式(1)计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率:

$$\text{肿瘤细胞生长抑制率}/\% = \frac{[A_{492}(\text{正常对照组}) - A_{492}(\text{加药组})]}{[A_{492}(\text{正常对照组}) - A_{492}(\text{空白对照组})]} \times 100 \quad (1)$$

利用GraphPad Prism 8.0软件进行数据统计分析,求出样品对细胞增殖的抑制效果达到细胞正常增殖水平50%时的药物浓度(IC_{50})。

2 结果与讨论

采用经典实验方法合成2-溴-4'-羟基查尔酮,室温(25~30 °C)、乙醇-水溶液为溶剂,氢氧化钠为催化剂,4-羟基苯乙酮与2-溴苯甲醛经羟醛缩合反应得到III。目标化合物V的合成以干燥丙酮为溶剂、无水碳酸钾为缚酸剂,经酯化反应得到产物,产率范围为60.9%~80.3%。采用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、MS对目标化合物进行结构表征,在 ^1H NMR中 δ 7.99和 δ 7.92附近的两个双二重峰(dd峰)归属于目标化合物双键上的氢,其耦合常数 $J = 15.5$ Hz,双键上氢的耦合常数大于12 Hz,根据文献确认目标化合物双键为反式结构^[20]。

体外抗肿瘤实验结果如表1所示。

由表1可知,23种目标化合物对3种肿瘤细胞均具有一定的体外增殖抑制作用。目标化合物Vp表现出最强的A549细胞增殖抑制活性,半抑制浓度(IC_{50}) = 7.53 $\mu\text{mol/L}$,优于阳性对照药5-氟尿嘧啶($\text{IC}_{50} = 8.10$ $\mu\text{mol/L}$)。目标化合物Vt表现出最强的K562细胞增殖抑制活性($\text{IC}_{50} = 4.47$ $\mu\text{mol/L}$);目标化合物Vd不仅表现出最强的Hela细胞增殖抑制活性($\text{IC}_{50} = 4.53$ $\mu\text{mol/L}$),比阳性对照药5-氟尿嘧啶($\text{IC}_{50} = 13.50$ $\mu\text{mol/L}$)强约3倍,而且目标化合物Vd对A549细胞($\text{IC}_{50} = 8.00$ $\mu\text{mol/L}$)和K562细胞($\text{IC}_{50} = 7.81$ $\mu\text{mol/L}$)也表现出较强的增殖抑制活性。

苯环上2位取代基主要表现为给电子的共轭效应,2位取代化合物Va~Vg对Hela细胞的抗增殖抑制活性从大到小顺序为2- NO_2 (Vd)>2-F(Va)>2- CF_3 (Ve)>Cl(Vb)>Br(Vc)>2- OCF_3 (Vf)、2- CH_3 (Vg),对于A549细胞的抗增殖抑制活性从大到小顺序为2- NO_2 (Vd)>2-F(Va)>2- OCF_3 (Vf)>2-Cl(Vb)>2- CH_3 (Vg)、2-Br(Vc)、2- CF_3 (Ve),对于K562

细胞的抗增殖抑制活性从大到小顺序为 2-NO₂(V d)>2-CF₃(V e)>2-Br(V c)>2-OCF₃(V f)>2-CH₃(V g)>4-F(V a)、4-Cl(V b), 可以看出取代基为 NO₂ 取代的化合物 V d 无论是对于 HeLa 细胞和 A549 细胞两种实体瘤还是 K562 细胞均表现出较好抗增殖活性, 有进一步研究价值。

表 1 V a~w 对人 3 种癌细胞的抗增殖活性作用

Table 1 Anti-proliferative effect of V a~w on three kinds of human cancer cells

	R	IC ₅₀ / (μmol/L)		
		HeLa	A549	K562
V a	2-F	7.95	26.14	>40.00
V b	2-Cl	32.1	38.57	>40.00
V c	2-Br	38.41	>40.00	16.23
V d	2-NO ₂	4.53	8.00	7.81
V e	2-CF ₃	9.32	>40.00	10.79
V f	2-OCF ₃	>40.00	35.12	18.65
V g	2-CH ₃	>40.00	39.24	20.13
V h	3-F	>40.00	>40.00	13.25
V i	3-Cl	>40.00	>40.00	11.63
V j	3-Br	9.32	21.48	8.62
V k	3-NO ₂	>40.00	>40.00	7.07
V l	3-CF ₃	38.64	>40.00	9.55
V m	4-F	12.13	10.15	11.43
V n	4-Cl	21.42	>40.00	8.69
V o	4-Br	39.12	>40.00	11.29
V p	4-NO ₂	38.64	7.53	>40.00
V q	4-CF ₃	>40.00	25.64	10.01
V r	4-OCF ₃	>40.00	>40.00	10.05
V s	4-OCH ₃	>40.00	>40.00	7.18
V t	4-NHCOCH ₃	>40.00	>40.00	4.47
V u	2,4-二氟	>40.00	15.41	9.35
V v	2,6-二氯	>40.00	38.72	>40.00
V w	3,5-二二氟甲 基	>40.00	>40.00	10.13
5-氟尿嘧啶		13.50	8.10	—
伊马替尼		—	—	0.23

苯环上 3 位取代基主要表现为吸电子的诱导效应, 3 位取代化合物 V h~V l 对 HeLa 细胞和 A549 细胞的增殖抑制活性较弱, 对 K562 细胞表现出较强的增殖抑制活性, 抗增殖抑制活性从大到小顺序为 V k>V j>V l>V i>V h, 活性与取代基的电负性相关, 电负性强则活性低, 实验中选取的取代基均为吸电子基团, 后续研究将考察供电子基团对活性的影响。苯环上 4 位取代基主要表现为给电子的共轭效应, 对于 HeLa 细胞的抗增殖抑制活性从大到小顺序为 V m>V n>V o≈V p>V q、V r、V s、V t。其中, 取代基为 F 的化合物 V m 表现出较好的抗增殖活性, 说明电负性强并且体积小的取代基活性更高。对于 A549 细胞的抗增殖抑制活性从大到小顺序为 V p>V m>V q>V n、V o、V r、V s、V t, 对于 K562 细

胞的抗增殖抑制活性从大到小顺序为 V t>V s>V n>V q>V r>V r>V m>V p, 说明给电子能力强并且具有较大体积的取代基表现出更强的活性。双取代化合物 V u、V v、V w 对 HeLa 细胞的抗增殖抑制活性较差, IC₅₀ 均大于 40 μmol/L。从 A549 细胞的抗增殖抑制活性结果中可以发现, 取代基只有吸电子诱导效应的化合物 V w 的活性最低, 具有给电子共轭效应的化合物 V u、V v 则活性相对较强, 推测 V v 活性低于 V u 可能源于 6 位取代基的空间位阻效应的影响。从 K562 的抗增殖活性结果中可以发现, 取代基的吸电子效应和给电子效应对活性影响不明显, 化合物 V v 的活性明显低于 V u 和 V w, 推测可能同样源于 6 位取代基较大的位阻效应。

3 结论

(1) 以对羟基苯乙酮和 2-溴苯甲醛为原料, 在碱性条件下通过羟醛缩合反应合成中间体(E)-3-(2-溴苯基)-1-(4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮, 再与不同取代基取代的苯磺酰氯衍生物经酯化反应, 合成了 23 个未见报道的 2-溴-4'-羟基查尔酮-苯磺酸酯衍生物。

(2) 采用 ¹H NMR、¹³C NMR 和 MS 对目标化合物进行了表征, 通过谱图解析确证了目标化合物的结构, 目标化合物双键上质子氢的耦合常数大于 12 Hz, 据此确认目标化合物双键为反式结构。

(3) 23 个 2-溴-4'-羟基查尔酮-苯磺酸酯衍生物对 3 种肿瘤细胞 (HeLa、A549、K562) 均有一定的体外增殖抑制作用。目标化合物 V p、V t 分别表现出最强的抗 A549 细胞增殖活性 (IC₅₀=7.53 μmol/L) 和抗 K562 细胞增殖活性 (IC₅₀=4.47 μmol/L), 目标化合物 V d 不仅表现出最强的 HeLa 细胞增殖抑制活性 (IC₅₀=4.53 μmol/L), 比阳性对照药 5-氟尿嘧啶 (IC₅₀=13.50 μmol/L) 强约 3 倍, 而且目标化合物 V d 还对 A549 细胞 (IC₅₀=8.00 μmol/L) 和 K562 细胞 (IC₅₀=7.81 μmol/L) 也表现出较强的增殖抑制活性, 值得进一步深入研究。基于药效团拼合原理设计合成的 2-溴-4'-羟基查尔酮-苯磺酸酯衍生物丰富了查尔酮衍生物的分子多样性, 为寻找和发现抗肿瘤先导化合物提供了理论参考。

参考文献:

- [1] HAN P P (韩培培). Studies on the synthesis of natural prenylated chalcones xanthohumol and mannich bases derivatives[D]. Changsha: Hunan University (湖南大学), 2018.
- [2] LUO W X (罗维贤), YANG L S (杨礼寿), YANG X S (杨小生). A method for the synthesis of chalcones[J]. Journal of China Pharmaceutical University (中国药科大学学报), 2020, 51(5): 509-513.
- [3] KENARI F, MOLNAR S, PERJESI P. Reaction of chalcones with cellular thiols. The effect of the 4-substitution of chalcones and protonation state of the thiols on the addition process[J]. Molecules, 2021, 26(14): 4332-4345.

(下转第 1112 页)