



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112972478 A

(43) 申请公布日 2021.06.18

(21) 申请号 202110169631.6

(22) 申请日 2021.02.07

(71) 申请人 南通大学

地址 226019 江苏省南通市啬园路9号

(72) 发明人 赵育 朱力 孟国梁

(51) Int.Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

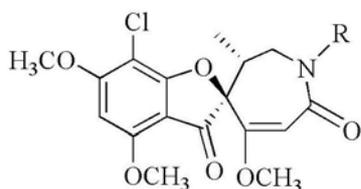
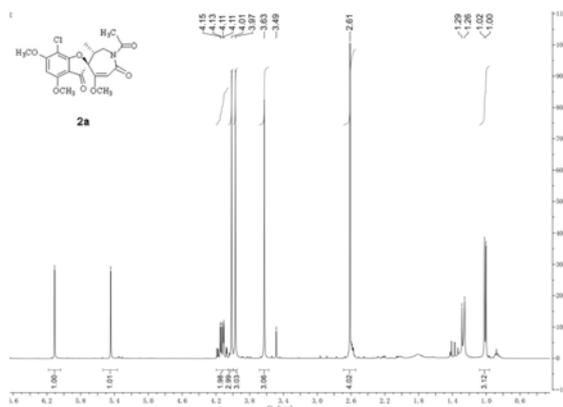
权利要求书3页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

灰黄霉素施密特重排衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用

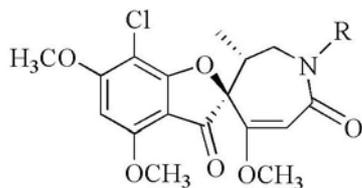
(57) 摘要

本发明属于药物化学和药理学技术领域,涉及一种灰黄霉素施密特重排衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用,该灰黄霉素衍生物具有式(I)所示化学结构式,由灰黄霉素与叠氮钠发生施密特重排反应得到灰黄霉素扩环中间体1。然后灰黄霉素扩环中间体1与C₁₋₆酰氯进行酰化反应,得到相应的酰基衍生物;灰黄霉素扩环中间体1与苄溴或C₁₋₆溴代烃进行取代反应,得到相应的烃基衍生物;灰黄霉素扩环中间体1与碘代芳基进行Buchwald-Hartwig反应得到芳基衍生物。本发明得到的具有灰黄霉素施密特重排衍生物具有较强的抗肿瘤活性,可用于制备抗肿瘤药物。



式 (I)

1. 一种灰黄霉素施密特重排衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用,其特征在于,所述灰黄霉素施密特重排衍生物具有式(I)所示结构:

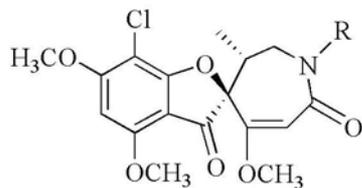


式(I)

其中,R表示氢、苄基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰基、取代或未取代的芳基。

2. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述肿瘤为胃癌、肺腺癌、子宫颈癌、结肠癌细胞和肝癌中的一种。

3. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述灰黄霉素施密特重排衍生物具有式(I)所示结构:



式(I)

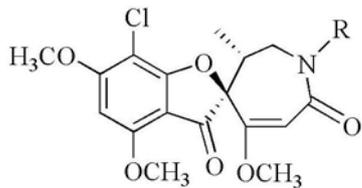
其中,R表示 C_{1-6} 烷基;

所述灰黄霉素施密特重排衍生物的制备方法包括以下步骤:

(1) 将灰黄霉素溶于三氟乙酸和水的混合溶剂中,加入叠氮化钠,室温下反应6h,得第一反应液,将所述第一反应液用有机溶剂稀释后,依次经过饱和碳酸氢钠洗,水洗,饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥,减压干燥,然后柱层析得到淡黄色固体,所述淡黄色固体为灰黄霉素扩环中间体1,其中,灰黄霉素和叠氮化钠的摩尔比为1:5,三氟乙酸和水的体积比为10:1;

(2) 将所述淡黄色固体溶于四氢呋喃,冰浴下分批加入氢化钠,然后加入溴代烃室温条件下反应12h,得第三反应液,将所述第三反应液用有机溶剂稀释后,依次经过水洗,饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥,减压干燥,然后柱层析得到烷基灰黄霉素施密特重排衍生物;其中,所述溴代烃为 C_{1-6} 烷基或苄溴中的一种;所述灰黄霉素扩环中间体1、溴代烃、氢化钠的摩尔比为1:1.5:2。

4. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述灰黄霉素施密特重排衍生物具有式(I)所示结构:



式(I)

其中,R表示 C_{1-6} 酰基;

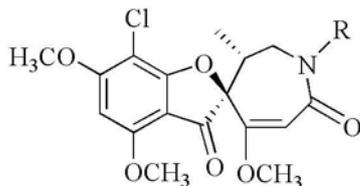
所述灰黄霉素施密特重排衍生物的制备方法包括以下步骤:

(1) 将灰黄霉素溶于三氟乙酸和水的混合溶剂中,加入叠氮化钠,室温下反应6h,得第

一反应液,将所述第一反应液用有机溶剂稀释后,依次经过饱和碳酸氢钠洗,水洗,饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥,减压干燥,然后柱层析得到淡黄色固体,所述淡黄色固体为灰黄霉素扩环中间体1,其中,灰黄霉素和叠氮化钠的摩尔比为1:5,三氟乙酸和水的体积比为10:1;

(2) 将所述淡黄色固体溶于吡啶,加入酰氯后室温条件下反应2h,得第二反应液,将所述第二反应液用有机溶剂稀释后,依次经过水洗,饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥,减压干燥,然后柱层析得到酰基灰黄霉素施密特重排衍生物;其中,所述酰氯为 C_{1-6} 酰氯中的一种,所述灰黄霉素扩环中间体1、酰氯的摩尔比为1:2。

5. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述灰黄霉素施密特重排衍生物具有式(I)所示结构:



式 (I)

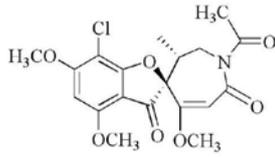
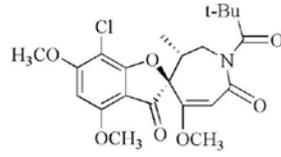
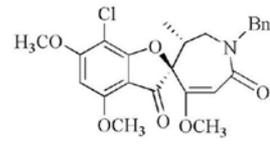
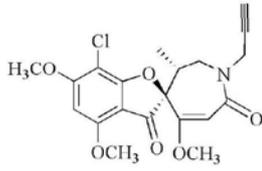
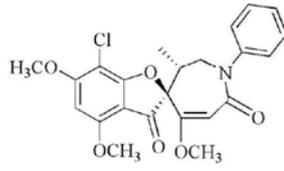
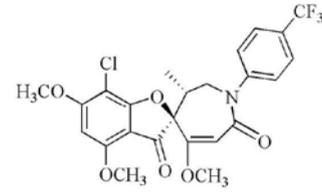
其中,R表示取代或未取代的芳基;

所述灰黄霉素施密特重排衍生物的制备方法包括以下步骤:

(1) 将灰黄霉素溶于三氟乙酸和水的混合溶剂中,加入叠氮化钠,室温条件下反应6h,得第一反应液,将所述第一反应液用有机溶剂稀释后,依次经过饱和碳酸氢钠洗,水洗,饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥,减压干燥,然后柱层析得到淡黄色固体,所述淡黄色固体为灰黄霉素扩环中间体1,其中,灰黄霉素和叠氮化钠的摩尔比为1:5,三氟乙酸和水的体积比为10:1;

(2) 将所述淡黄色固体溶于二甲亚砜,依次加入碘化亚铜、氟化铯,碘代芳烃在130℃温度条件下反应12h,得第四反应液,将所述第四反应液用有机溶剂稀释后,依次经过水洗,饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥,减压干燥,然后柱层析得到芳基灰黄霉素施密特重排衍生物;其中,所述碘代芳烃为取代或未取代的碘代芳烃中的一种,所述灰黄霉素扩环中间体1、碘化亚铜、氟化铯、碘代芳烃的摩尔比为1:0.1:1:2。

6. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述灰黄霉素施密特重排衍生物具有如式2a~2f中任意一项所示的结构:

**2a****2b****2c****2d****2e****2f**

7. 根据权利要求3-5任一项所述的应用,其特征在于,所述有机溶剂为乙酸乙酯、乙醚和苯中的至少一种。

灰黄霉素施密特重排衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用

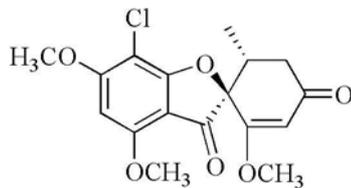
技术领域

[0001] 本发明属于药物化学和药理学技术领域,具体涉及一种灰黄霉素施密特重排衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

[0002] 灰黄霉素是一种螺环苯并呋喃-3-酮类天然产物,结构如下式所示,1939年由Oxford等人首次从丝状真菌分离,是具有较强抗真菌活性的非多烯类的抗真菌抗生素,它能强烈抑制真菌有丝分裂,干扰真菌DNA合成,并且它与微管蛋白结合,能阻止真菌细胞分裂。目前,灰黄霉素普遍被作为抗真菌药物在临床使用。如何以价廉易得的灰黄霉素为原料,通过化学方法,对其进行大的结构改造,得到新的化合物,并开发其在药物化学和药理学技术领域的应用,具有重要意义。

[0003]



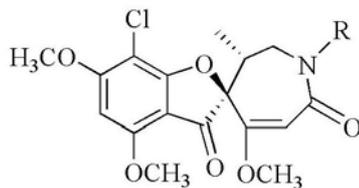
灰黄霉素

发明内容

[0004] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种灰黄霉素施密特重排衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用,此类化合物结构中具有内酰胺结构,并且具有较强的抑制肿瘤细胞增殖活性,可用于制备抗肿瘤药物。

[0005] 本发明提供了一种灰黄霉素施密特重排衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用,所述灰黄霉素施密特重排衍生物具有式(I)所示结构:

[0006]



式(I)

[0007] 其中,R表示氢、苄基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰基、取代或未取代的芳基。

[0008] 进一步的,所述肿瘤为胃癌、肺腺癌、子宫颈癌、结肠癌细胞和肝癌中的一种。

[0009] 进一步的,所述灰黄霉素施密特重排衍生物具有如式2a~2f中任意一项所示的结构:

[0022] 其中, R_1 选自 C_{1-6} 的酰基、 R_2 选自苄基或 C_{1-6} 烷基、 R_3 选自取代或未取代的芳基中的一种。

[0023] 具体的, 式 (I) 所示灰黄霉素施密特重排衍生物的制备方法具体为:

[0024] 首先, 制备灰黄霉素扩环中间体1。

[0025] 将灰黄霉素溶于三氟乙酸和水的混合溶剂中, 加入叠氮钠, 室温条件下反应, 得第一反应液, 将所述第一反应液用有机溶剂稀释后, 依次经过饱和碳酸氢钠洗, 水洗, 饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥, 减压干燥, 然后柱层析得到淡黄色固体, 所述淡黄色固体为灰黄霉素扩环中间体1, 其中, 灰黄霉素和叠氮钠的摩尔比为1:5, 三氟乙酸和水的体积比为10:1; 优选的, 所述反应的反应温度为 $25^\circ C$, 反应时间为6h。

[0026] 然后, 制备式 (I) 所示灰黄霉素施密特重排衍生物。

[0027] 当式 (I) 中 R 选自 C_{1-6} 的烷基时, 制备得到的产物为烷基灰黄霉素施密特重排衍生物。具体制备方法为:

[0028] 将所述淡黄色固体溶于四氢呋喃, 冰浴下分批加入氢化钠, 然后加入溴代烃进行反应, 得第三反应液, 将所述第三反应液用有机溶剂稀释后, 依次经过水洗, 饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥, 减压干燥, 然后柱层析得到烷基灰黄霉素施密特重排衍生物, 其中, 所述灰黄霉素扩环中间体1、溴代烃、氢化钠的摩尔比为1:1.5:2; 优选的, 所述反应的反应温度为 $25^\circ C$, 反应时间为12h。所述溴代烃为 C_{1-6} 烷基或苄溴中的一种。

[0029] 当式 (I) 中 R 选自 C_{1-6} 酰基时, 制备得到的产物为酰基灰黄霉素施密特重排衍生物。具体制备方法为:

[0030] 将所述淡黄色固体溶于吡啶, 加入酰氯进行反应, 得第二反应液, 将所述第二反应液用有机溶剂稀释后, 依次经过水洗, 饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥, 减压干燥, 然后柱层析得到酰基灰黄霉素施密特重排衍生物, 其中, 所述酰氯为 C_{1-6} 酰氯中的一种; 所述灰黄霉素扩环中间体1、酰氯的摩尔比为1:2; 优选的, 所述反应的反应温度为 $25^\circ C$, 反应时间为2h。

[0031] 当式 (I) 中 R 选自取代或未取代的芳基中的一种时, 制备得到的产物为芳基灰黄霉素施密特重排衍生物。具体制备方法为:

[0032] 将所述淡黄色固体溶于二甲亚砜, 依次加入碘化亚铜、氟化铯和碘代芳烃进行反应, 得第四反应液, 将所述第四反应液用有机溶剂稀释后, 依次经过水洗, 饱和食盐水洗, $MgSO_4$ 干燥, 减压干燥, 然后柱层析得到芳基灰黄霉素施密特重排衍生物, 其中, 所述碘代芳烃为取代或未取代的碘代芳烃中的一种。所述灰黄霉素扩环中间体1、碘化亚铜、氟化铯、碘代芳烃的摩尔比为1:0.1:1:2; 优选的, 所述反应的反应温度为 $130^\circ C$, 反应时间为12h。

[0033] 优选的, 所述有机溶剂为乙酸乙酯、乙醚和苯中的至少一种。

[0034] 与现有技术相比, 本申请提供了一类新的化合物灰黄霉素施密特重排衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用, 该化合物能明显提高对肿瘤细胞的增殖抑制作用。

附图说明

[0035] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案, 下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍。

[0036] 图1为本发明实施例2提供的酰基灰黄霉素施密特重排衍生物 (2a) 的核磁共振 1H 谱图;

[0037] 图2为本发明实施例2提供的酰基灰黄霉素施密特重排衍生物(2a)的核磁共振¹³C谱图。

具体实施方式

[0038] 下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0039] 实施例1

[0040] 将176mg (0.5mmol)的灰黄霉素溶于三氟乙酸(1mL)和水(0.1mL)的混合溶剂,然后加入65mg (1mmol)的叠氮化钠,室温反应过夜。TLC检测反应结束,用饱和碳酸氢钠淬灭,乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,然后依次水洗、饱和食盐水洗,旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到108mg淡黄色固体,即灰黄霉素扩环中间体1(产率=68%)。

[0041] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ6.12 (s, 1H, ArH), 5.44 (d, J=1.2Hz, 1H, C=CH), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.96-3.91 (m, 1H, CH₂), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (dd, J=15.0, 6.3Hz, 1H, CH₂), 2.55-2.44 (m, 1H, CH), 0.98 (d, J=7.2Hz, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ193.8 (C=O), 168.8 (C=ON), 168.1 (=COCH₃), 164.3 (ArC), 161.1 (ArC), 157.6 (ArC), 105.8 (=CC=O), 102.0 (ArC), 97.2 (ArC), 92.9 (ArC), 89.3 (OCC=O), 57.0 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 41.2 (CH₂), 38.8 (CH), 13.0 (CH₃)。 HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₁₉NO₆Cl: 368.0901; found: 368.0896 [M+H]⁺。

[0042] 实施例2

[0043] 将37mg (0.1mmol)的灰黄霉素扩环中间体1溶于0.5mL的无水DCM中,加入50μL的吡啶,冰浴至0℃,滴加200μL乙酰氯,反应2h。TLC检测反应结束,用1M HCl调节pH至1,乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,然后依次水洗、饱和碳酸氢钠洗、饱和食盐水洗,旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到白色固体(2a) 31mg (产率=82%)。其核磁共振¹H谱图如图1所示,核磁共振¹³C谱图如图2所示。

[0044] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ6.11 (s, 1H, ArH), 5.45 (s, 1H, C=CH), 4.13 (m, 2H, CH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 2.59-2.56 (m, 1H, CH), 1.01 (d, J=7.2Hz, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ192.1 (C=O), 173.2 (C=O), 168.5 (C=ON), 168.2 (=COCH₃), 164.5 (ArC), 162.4 (ArC), 157.9 (ArC), 104.8 (=CC=O), 101.4 (ArC), 97.2 (ArC), 92.7 (ArC), 89.5 (OCC=O), 57.0 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 43.2 (CH₃), 40.6 (CH₂), 27.0 (CH), 13.5 (CH₃)。 HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₁NO₇Cl: 410.1007; found: 410.1001 [M+H]⁺。

[0045] 实施例3

[0046] 将37mg (0.1mmol)的灰黄霉素扩环中间体1溶于0.5mL的无水DCM中,加入50μL的吡啶,冰浴至0℃,滴加200μL特戊酰氯,反应2h。TLC检测反应结束,用1M HCl调节pH至1,乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,然后依次水洗、饱和碳酸氢钠洗、饱和食盐水洗,旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到白色固体(2b) 28mg (产率=63%)。

[0047] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ6.11 (s, 1H, ArH), 5.44 (s, 1H, C=CH), 4.02 (s, 3H, OCH₃),

4.00 (m, 1H, CH₂), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (dd, J=15.1, 6.3Hz, 1H, CH₂), 2.49 (m, 1H, CH), 1.23 (m, 9H, CH₃), 0.98 (d, J=7.2Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 193.8 (C=O), 189.3 (C=O), 168.8 (C=ON), 166.5 (=COCH₃), 164.4 (ArC), 161.6 (ArC), 157.7 (ArC), 105.8 (=CC=O), 102.6 (ArC), 97.2 (ArC), 92.9 (ArC), 89.3 (OCC=O), 57.0 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 51.8 (CH), 41.2 (CH₂), 28.0 (CH), 27.2 (CH₃), 13.0 (CH₃). HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₂₇NO₇Cl: 452.1476; found: 452.1472 [M+H]⁺.

[0048] 实施例4

[0049] 将37mg (0.1mmol)的灰黄霉素扩环中间体1溶于0.5mL的无水THF中,冰浴至0℃,加入5mg (0.2mmol)的NaH,30min后加入21mg (0.12mmol)的溴化苄,然后恢复室温反应过夜。TLC检测反应结束,用饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,然后依次水洗、饱和食盐水洗,旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到白色固体(2c) 43mg (产率=95%)。

[0050] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.28 (m, 5H, ArH), 6.08 (s, 1H, ArH), 5.59 (s, 1H, C=CH), 4.32 (d, J=14.6Hz, 1H, CH₂), 4.23 (dd, J=15.4, 8.0Hz, 1H, CH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (t, J=7.7Hz, 2H, CH₂), 2.31 (t, J=7.4Hz, 1H, CH), 0.71 (d, J=7.3Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 194.2 (C=O), 168.9 (C=ON), 165.2 (=COCH₃), 164.3 (ArC), 159.6 (ArC), 157.5 (ArC), 137.3 (ArC), 128.7 (ArC), 128.4 (ArC), 127.6 (ArC), 105.9 (=CC=O), 102.9 (ArC), 97.2 (ArC), 92.5 (ArC), 89.2 (OCC=O), 56.9 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 55.8, (OCH₃) 51.9 (CH₂), 47.1 (CH₂), 39.1 (CH), 13.4 (CH₃). HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₄H₂₅NO₆Cl: 458.1370; found: 458.1374 [M+H]⁺.

[0051] 实施例5

[0052] 将37mg (0.1mmol)的灰黄霉素扩环中间体1溶于0.5mL的无水四氢呋喃中,冰浴至0℃,加入5mg (0.2mmol)的氢化钠,30min后加入13mg (0.12mmol)的3-溴丙炔,然后恢复室温反应过夜。TLC检测反应结束,用饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,然后依次水洗、饱和食盐水洗,旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1, R_f=0.3)得到白色固体(2d) 32mg (产率=79%)。

[0053] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.12 (d, J=1.4Hz, 1H, ArH), 5.51 (s, 1H, C=CH), 4.71 (dt, J=17.4, 2.0Hz, 1H, CH₂), 4.33 (ddd, J=15.4, 8.0, 1.4Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=1.4Hz, 3H, OCH₃), 3.98 (d, J=1.4Hz, 3H, OCH₃), 3.53 (d, J=1.3Hz, 3H, OCH₃), 3.24 (d, J=15.4Hz, 1H, CH), 2.61 (m, 1H, CH), 0.99 (dd, J=7.3, 1.3Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 194.2 (C=O), 169.0 (C=ON), 164.7 (=COCH₃), 164.4 (ArC), 160.2 (ArC), 157.6 (ArC), 105.8 (C=O), 102.4 (ArC), 97.2 (ArC), 92.5 (ArC), 89.3 (OCC=O), 78.8 (CHC), 72.1 (CHC), 57.0 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 46.9 (CH₂), 39.0 (CH₂), 37.1 (CH), 13.4 (CH₃). HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₁NO₆Cl: 406.1057; found: 406.1060 [M+H]⁺.

[0054] 实施例6

[0055] 将37mg (0.1mmol)的灰黄霉素扩环中间体1溶于0.5mL的无水二甲亚砜中,加入2mg (0.01mmol)的碘化亚铜,15mg (0.1mmol)的氟化铯和42mg (0.2mmol)的碘苯,130℃反应过夜。反应结束,过滤,滤液用乙酸乙酯稀释,然后依次水洗、饱和食盐水洗,旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1, R_f=0.3)得到白色固体(2e) 26mg (产率=57%)。

[0056] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.33 (m, 2H, ArH), 7.27 (s, 3H, ArH), 6.12 (s, 1H, ArH), 5.62 (s, 1H, CH_2), 4.61 (dd, $J=15.3, 7.9\text{Hz}$, 1H, C=CH), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H, CH_2), 2.75 (m, 1H, CH), 1.01 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

[0057] ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 194.0 (C=O), 169.0 (C=ON), 164.9 (=COCH₃), 164.4 (ArC), 160.0 (ArC), 157.6 (ArC), 144.3 (ArC), 129.2 (ArC), 126.7 (ArC), 126.3 (ArC), 105.8 (C=O), 103.2 (Ar), 97.3 (ArC), 92.6 (ArC), 89.3 (OCC=O), 57.0 (OCH_3), 56.4 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 51.5 (CH_2), 39.7 (CH), 13.6 (CH_3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Cl}$: 444.1214; found: 444.1216 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0058] 实施例7

[0059] 将37mg (0.1mmol)的灰黄霉素扩环中间体1溶于0.5mL的无水二甲亚砜中,加入2mg (0.01mmol)的碘化亚铜,15mg (0.1mmol)的氟化铯和42mg (0.2mmol)的对三氟甲基碘苯,130 $^{\circ}\text{C}$ 反应过夜.反应结束,过滤,滤液用乙酸乙酯稀释,然后依次水洗、饱和食盐水洗,旋干,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1, $R_f=0.3$)得到白色固体(2f) 27mg (产率=61%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.28 (m, 2H, ArH), 7.24 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, ArH), 6.12 (s, 1H, ArH), 5.61 (s, 1H, C=CH), 4.59 (dd, $J=15.3, 7.8\text{Hz}$, 1H, CH_2), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H, CH_2), 2.74 (m, 1H, CH), 1.02 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 193.8 (C=O), 168.9 (C=ON), 165.1 (=COCH₃), 164.5 (ArO), 160.4 (ArO), 157.7 (ArO), 147.2 (Ar), 142.7 (Ar), 129.9 (Ar), 127.7 (Ar), 121.8 (CF_3), 105.7 (=CC=O), 102.8 (Ar), 97.3 (Ar), 92.4 (Ar), 89.3 (OCC=O), 57.0 (OCH_3), 56.4 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 51.5 (CH_2), 39.7 (CH), 13.6 (CH_3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{F}_3\text{Cl}$: 512.1088; found: 512.1090 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0060] 为了更好地理解本发明的实质,下面分别用本发明提供的灰黄霉素施密特重排衍生物对六种肿瘤细胞株的生长的抑制作用的药理实验结果,说明其在抗肿瘤药物研究领域中的新用途.药理实施例给出了代表性化合物的部分活性数据.必须说明,本发明的药理实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制.根据本发明的实质对本发明进行的简单改进都属于本发明要求保护的范畴。

[0061] 药物实验例1:化合物2a~2f和紫杉醇对人食管癌细胞(TE-13)细胞毒活性测试

[0062] 人食管癌细胞TE-13用RPMI1640培养基培养,培养基中含有10%的胎牛血清,100U/mL青霉素和100U/mL的链霉素.细胞以每孔 5×10^3 的浓度加入到96孔板中,在37 $^{\circ}\text{C}$ 含有5% CO_2 的潮湿空气的培养箱中培养24小时。

[0063] 将化合物2a~2f溶于DMSO中,配制 $1 \times 10^{-2}\text{mol/L}$ 的母液,用完全培养基将母液稀释到相应浓度取对数生长期细胞接种于96孔板,24h贴壁后加入不同浓度的化合物溶液,每个浓度设4个平行孔,培养68h后加入四甲基偶氮唑盐(MTT)溶液,继续培养4h,弃去培养液,加入二甲亚砜150 μL ,振荡10min,用酶标仪测定570nm吸收度(A)值,计算半数抑制浓度(IC_{50}),具体如表1所示.根据表1可知,化合物2a的 IC_{50} 为 $6 \times 10^{-7}\text{M}$,而阳性对照紫杉醇对TE-13细胞的 IC_{50} 为 $3 \times 10^{-7}\text{M}$ 。

[0064] 药物实验例2-6:化合物2a~2f和紫杉醇对人胃癌细胞(MGC803),人肺腺癌细胞(A549),人宫颈癌细胞(HeLa),人结肠癌细胞(HCT-116),人肝癌细胞(HepG2)细胞毒活性

测试。

[0065] 采用药物实验例1所示方法,对人胃癌细胞(MGC803),人肺腺癌细胞(A549),人子宫颈癌细胞(HeLa),人结肠癌细胞(HCT-116),人肝癌细胞(HepG2)的生长抑制作用进行药理实验,计算半数抑制浓度(IC₅₀),具体如表1所示。

[0066] 表1化合物2a~2f和紫杉醇的细胞毒活性测试结果

	化合物	IC ₅₀ (μM)					
		TE-13	MGC803	HCT-116	A549	HeLa	HepG2
	2a	0.6	5.6	5.2	2.6	4.1	7.1
	2b	7.8	3.4	0.5	0.1	1.2	0.2
[0067]	2c	1.3	1.1	2.1	10.1	3.5	3.3
	2d	2.4	1.6	1.0	3.4	3.2	1.5
	2e	0.3	0.5	4.3	6.5	1.6	2.3
	2f	6.3	8.1	5.5	5.3	0.7	3.1
	紫杉醇	0.3	0.6	0.6	0.5	0.8	0.5

[0068] 根据表1可知,本发明提供的灰黄霉素施密特重排衍生物具有重要的生物活性,体外对人胃癌细胞(MGC803),人食管癌细胞(TE-13),人结肠癌细胞(HCT-116),人肺腺癌细胞(A549),人子宫颈癌细胞(HeLa),人肝癌细胞(HepG2)共六种肿瘤细胞的细胞毒活性试验表明:此类式(1)所示结构的灰黄霉素施密特重排衍生物对肿瘤细胞生长具有抑制作用,有可能发展成为新的防治肿瘤药物。从以上药理实施例中我们可以看出这些化合物对这六种肿瘤细胞都显示了较强的细胞毒活性,细胞毒活性超过或与阳性对照紫杉醇相当,具有开发成抗肿瘤药物的潜力。

[0069] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

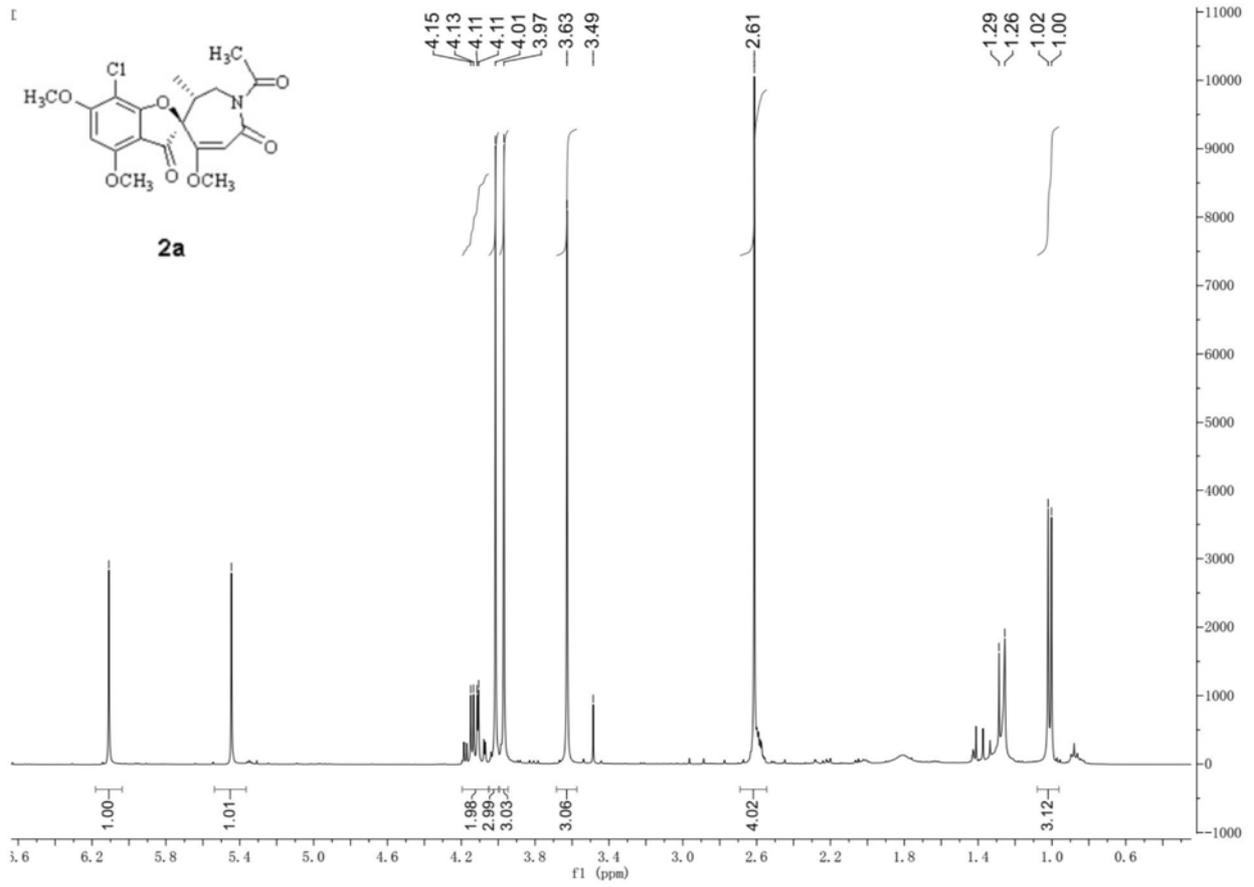


图1

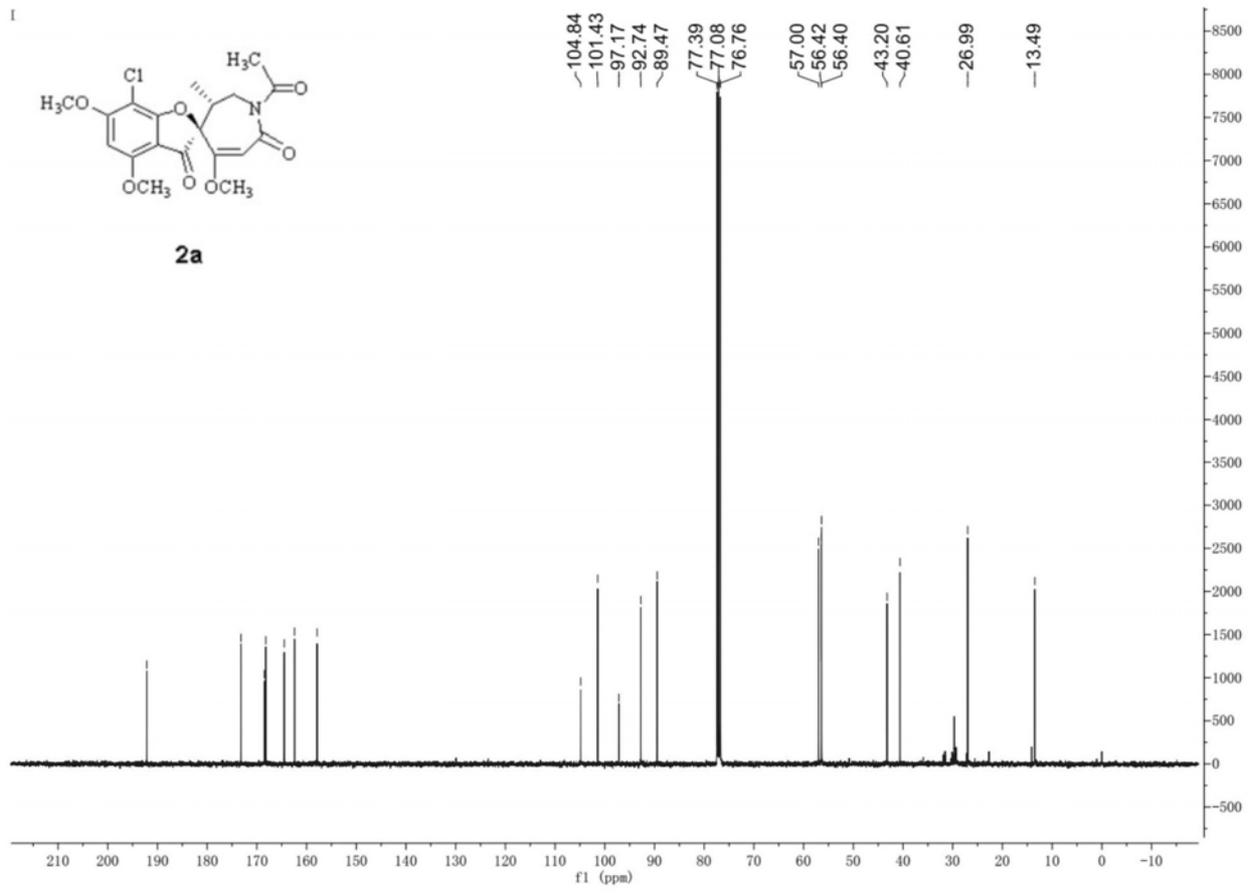


图2