

# 抗肿瘤化合物 6-溴代吲哚-3-甲醇的设计合成\*

陶炳志<sup>1</sup>, 陈河如<sup>1,2</sup>

(1. 暨南大学药学院中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632;  
2. 广东省中药药效物质基础及创新药物研究重点实验室, 广东 广州 510632)

**摘要:** 以邻硝基甲苯为原料, 通过溴化、类羟醛缩合、成环、甲酰化和还原等步骤合成 6-溴代吲哚-3-甲醇, 总收率 26.5%, 所有化合物的结构均经核磁共振谱 (NMR)、质谱 (ESI-MS) 等方法确证。以标题化合物为结构框架, 合成系列 6-位取代的吲哚-3-甲醇衍生物, 可获得类药性好的化合物。

**关键词:** 吲哚-3-甲醇; 抗肿瘤; 药物合成

中图分类号: O629.7 文献标志码: A 文章编号: 0529-6579 (2012) 02-0063-04

## Design Synthesis and Application of Anti-tumor Compound 6-Bromo-Indole-3-Carbinol

TAO Bingzhi<sup>1</sup>, CHEN Heru<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine & Natural Products, College of Pharmacy,  
Jinan University, Guangzhou 510632, China;

2. Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of TCM and  
New Drugs Research, Guangzhou 510632, China)

**Abstract:** Applying *o*-nitrotoluent as starting material, 6-bromo-indole-3-carbinol was synthesized via multiple-step reactions including bromidation, aldol-like condensation, cyclization, Vilsmeier-Haack formylation and reduction. The overall yield reaches 26.5%. The structures of all the products have been confirmed by ESI-MS and NMR. Based on the scaffold of the title compound, series of 6-substituted indole-3-carbinols can be prepared in search for the better drug-like compounds.

**Key words:** indole-3-carbinol; anti-tumor; pharmaceutical synthesis

吲哚-3-甲醇 (indole-3-carbinol, I3C) 是从十字花科蔬菜中分离得到的活性成分, 对癌细胞具有很好的抑制活性。1978 年, Wattenberg 和 Loub 首次报道了吲哚-3-甲醇可以抑制多环芳烃诱导的大鼠肿瘤, 还证实了 I3C 具有抑制自发形成的或由化学物质诱导产生的癌症的作用<sup>[1]</sup>。研究表明, 吲哚-3-甲醇对人体的肺癌、子宫颈癌和乳腺癌有显著的抑制活性<sup>[2]</sup>, 有可能成为一种新型的防癌药物。

实验结果揭示, 吲哚-3-甲醇在酸性环境中会

发生聚合反应, 形成二聚物、三聚物和环状聚合物, 这些聚合物正是 I3C 在体内产生抗肿瘤作用的真正实体分子<sup>[3-4]</sup>, 这阐明了为什么 I3C 口服有效, 而腹腔注射无效的内在原因。目前认为, 吲哚-3-甲醇之所以对肿瘤细胞具有抑制作用在于其对体内致癌物的代谢解毒作用以及对各种解毒酶如 AFB<sub>1</sub>-8, 9-环氧化酶、苯并芘羟化酶 (BPOH)、环氧水合酶 (EH) 等的影响<sup>[5-8]</sup>。

显而易见, 吲哚-3-甲醇可以作为一类很重要

\* 收稿日期: 2011-12-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81172982); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (11611413, 11611729)

作者简介: 陶炳志 (1983 年生), 男, 硕士研究生; 通讯作者: 陈河如; E-mail: thrchen@jnu.edu.cn

的抗癌母核化合物, 以其作为结构框架, 引入抗癌活性药效团如  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{NH}_2$  等<sup>[9-10]</sup> 可以设计合成系列吲哚-3-甲醇衍生物, 从而有可能获得抗癌活性更好的候选化合物。本文认为, 在 I3C 的 6-位上引入溴取代基, 既可以增加 I3C 的抗癌活性, 也可以容易地引入各种活性药效团 (见图 1), 从而成为重要的合成中间体。因此, 本文将报道 6-溴代吲哚-3-甲醇的设计合成, 为后续的药物合成研究奠定基础。

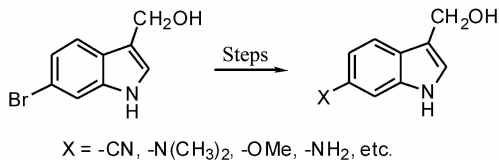


图 1 由 6-溴代吲哚-3-甲醇转换为吲哚-3-甲醇衍生物  
Fig. 1 Conversion of 6-bromo-indole-3-carbinol into indole-3-carbinol derivatives

## 1 仪器与试剂

Bruker Advance 400 核磁共振仪 (Bruker Biospin 公司, 瑞士, TMS 为内标); Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪 (Thermo Finnigan 公司, 美国); 柱色谱用硅胶 (青岛海洋化工厂); 硅胶 GF<sub>254</sub> 薄层预制板 (烟台化学工业研究所); 邻硝基甲苯、1, 3-二溴-5, 5-二甲基咪唑-2, 4-二酮和浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 购自天津化工厂, N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基胺的 DMF 溶液 (DMA/DMF)、TiCl<sub>3</sub>/HCl 溶液、三氯氧磷 (POCl<sub>3</sub>) 和硼氢化钠 (NaBH<sub>4</sub>) 购自国药集团; DMF 经 CaH<sub>2</sub> 回流干燥、减压重蒸。

## 2 实验方法

### 2.1 4-溴-2-硝基甲苯 (1) 的合成

准确称取 10.0 g (72.9 mmol) 邻硝基甲苯, 用 25 mL 的浓硫酸溶解, 并置于冰浴中搅拌; 另称取 21.0 g (72.9 mol) 1, 3-二溴-5, 5-二甲基咪唑-2, 4-二酮, 分批多次加入到反应混合物中, 加料完毕后, 室温下继续搅拌反应过夜。之后将反应混合物缓慢倒入冰水混合物中, 待黄色固体充分析出并冷却后, 充分过滤, 得到黄色固体粗产物, 硅胶柱层析 ( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 30:1 \sim 20:1$ ) 纯化得到固体化合物 14.9 g, 收率 95.0%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.34 (s, 3H), 7.38 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.45 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (106 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 18.3, 119.6, 126.6, 132.1,

132.4, 137.6, 151.5; ESI-MS  $m/z$ : 216 [M + H]<sup>+</sup>。

### 2.2 N, N-二甲基-4-溴-2-硝基苯乙烯胺 (2) 的合成

称取 14.9 g (69.3 mmol) 化合物 1, 用 25.0 mL DMF 溶解, 并加入 16.5 g (138.6 mmol) 的 DMF/DMA, 在 130℃ 下加热回流搅拌 3 h。趁热加入少量的蒸馏水, 待反应混合物充分冷却重结晶后, 用布氏漏斗充分抽滤, 得到深红色针状晶体, 冷冻干燥得固体化合物 15.5 g, 收率 82.8%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.04 (s, 6H), 5.93 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.52 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (106 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 41.6, 106.5, 108.6, 121.5, 126.3, 129.8, 137.5, 146.2; ESI-MS  $m/z$ : 271 [M + H]<sup>+</sup>。

### 2.3 6-溴代吲哚 (3) 的合成

称取 15.5 g (57.4 mmol) 化合物 2, 用 10 mL 甲醇溶解, 并加入 80.0 mL 的 TiCl<sub>3</sub>/HCl 溶液, 室温下搅拌 2 h; 冰浴下将 40.0 mL (2.0 mmol/L) 氢氧化钠溶液加入到反应混合物中, 充分混合, 把不溶的紫色沉淀过滤掉, 并用乙酸乙酯充分洗涤滤饼; 合并有机溶液, 旋蒸除掉有机溶剂。分别加入 10 mL 甲醇和 10 mL 溴乙酸乙酯, 室温下搅拌过夜, 接着加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 加热回流反应 20 min。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 旋蒸除掉有机溶剂, 乙酸乙酯萃取 (20.0 mL  $\times$  3), 合并有机层并用饱和食盐水洗涤、无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 旋蒸除掉有机溶剂, 硅胶柱层析 ( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 10:1$ ) 得白色固体 7.05 g, 收率 63.0%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.40 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.08 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (106 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 102.5, 114.3, 114.6, 121.0, 123.2, 124.3, 127.2, 138.8; ESI-MS  $m/z$ : 196 [M + H]<sup>+</sup>。

### 2.4 6-溴代吲哚甲醛 (4) 的合成

称取 7.05 g (36.2 mmol) 化合物 3, 用 20.0 mL DMF 溶解, 备用。往 250 mL 圆底烧瓶中加入 20.0 mL DMF, 搅拌并置于冰浴中, 待其充分冷却后, 滴加 10 mL 的三氯氧磷, 控制滴加速度, 以便三氯氧磷产生的热量能充分散发出去。三氯氧磷滴加完毕后, 把溶有化合物 3 的 DMF 溶液加入到反应体系中, 然后恢复至室温, 并在室温下搅拌 1 h, 加入适量的碎冰, 缓慢加入 25.0 mL (2 mol/L) NaOH 水溶液; 加热至沸腾, 随后冷却、结晶, 抽

滤收集固体化合物, 冷冻干燥得浅黄色晶体 6.91 g, 收率 85.6%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.3 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 9.74 (s, 1H), 10.3 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (106 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 114.4, 114.9, 118.2, 123.2, 123.3, 125.3, 137.7, 138.2, 184.8; ESI-MS  $m/z$ : 224 [M + H]<sup>+</sup>。

### 2.5 6-溴代吲哚-3-甲醇 (5) 的合成

称取 6.9 g (30.9 mmol) 化合物 4, 用甲醇溶解, 加入 1.76 g (46.0 mmol) 的 NaBH<sub>4</sub>, 60 °C 下加热回流反应 4 h。随后加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (20 mL  $\times$  3), 合并有机层, 并用饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 旋蒸除掉有机溶剂, 硅胶柱层析 ( $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}} = 4:1$ ) 纯化得白色固体化合物 4.35 g, 收率 62.5%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.65 (s, 1H), 4.5 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.35 (m, 2H) 7.51 (m, 1H), 10.1 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (106 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 56.8, 112.1, 114.4, 114.9, 121.0, 123.0, 123.2, 126.5, 137.2; ESI-MS  $m/z$ : 226 [M + 1]<sup>+</sup>。

## 3 结果与讨论

6-溴代吲哚-3-甲醇 (化合物 5) 的合成路线如图 2 所示。

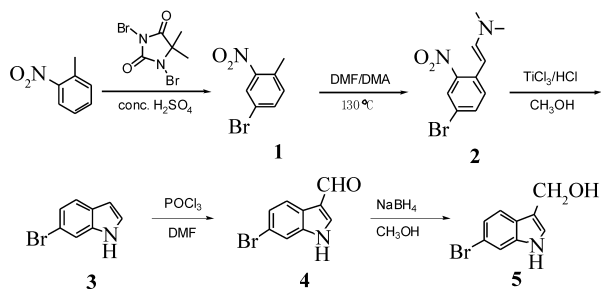


图 2 6-溴代吲哚-3-甲醇的合成

Fig. 2 Synthesis of 6-bromo-indole-3-carbinol

本实验中, 6-溴代吲哚-3-甲醇的合成以邻硝基甲苯为原料, 通过多步有机反应而得。首先, 利用苯环上硝基和甲基的协同定位效应, 以浓硫酸作为反应溶剂, 在苯环的 4-位上引入溴原子, 收率达到 95%。由于化合物 1 中苯环 2, 4-位上都是吸电子共轭效应基团, 使得苯环甲基上的 H 很活泼, 在 DMA 作用下可产生碳负离子, 与 DMF 发生类似于羟醛缩合的反应; 后处理只需趁热加入少量水以淬灭活泼中间体, 之后冷却重结晶即得化合物 2,

收率可达 85.2%。在由化合物 2 经关环反应合成化合物 3 的实验过程中, 曾分别尝试用 Pd/C、PtO<sub>2</sub> 和 Raney Ni 催化氢化硝基为氨基, 进而关环获得目标产物的方法。不过本实验发现, 在此条件下, 溴原子会从环上脱落; 后来选择以 TiCl<sub>3</sub>/HCl 为反应试剂, 先把 -NO<sub>2</sub> 还原为 -NHOH, 随后在溴乙酸乙酯和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液的共同作用下, 成功转变为化合物 3, 收率达 63.0%。化合物 4 的合成通过 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应实现。其反应机理是 DMF 先与三氯氧磷生成活泼加合物, 接着解离成碳正离子中间体, 然后进攻吲哚环, 生成芳香烯胺盐后很快水解成芳香醛 (4)。吲哚环的亲电取代反应一般发生在  $\beta$  位, 这样有利于过渡态正离子保留苯环的稳定结构。由化合物 3 合成 4 的收率达 85.6%。目标化合物 5 的合成由化合物 4 在硼氢化钠的作用下还原而得, 收率为 62.5%。

综上所述, 本实验以邻硝基甲苯为原料, 经过 5 步反应, 以总收率 26.5% 合成了 6-溴代吲哚-3-甲醇。以该化合物为结构框架, 通过如 Stille 反应、Songashira 反应、Miyaura-Suzuki 反应等过程可以很容易在 6-位引入系列药效基团 (见图 1), 从而筛选出类药性更好的吲哚-3-甲醇类衍生物。

### 参考文献:

- [1] QIAN X, MELKAMU M, UPADHYAYA P, et al. Indole-3-carbinol inhibited tobacco smoke carcinogen-induced lung adenocarcinoma in A/J mice when administered during the post-initiation or progression phase of lung tumorigenesis [J]. *Cancer Letts*, 2011, 311(1): 57 - 65.
- [2] 张建革, 哈耶特, 闻切. 食物防癌剂——吲哚-3-甲醇的研究进展[J]. *中国基层医药*, 2002, 9(3): 268 - 269.
- [3] HWANG I, LEE J, LEE D G. Indole-3-carbinol generates reactive oxygen species and induces apoptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(10): 1602 - 1608.
- [4] CHRISTENSEN J G, LEBLANC G A. Reversal of multi-drug resistance in vivo by dietary administration of the phytochemical indole-3-carbinol [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(3): 574 - 581.
- [5] MATES J M, SEGURA J A, ALONSO F J, et al. Anti-cancer antioxidant regulatory functions of phytochemicals [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(15): 2315 - 2338.
- [6] JEONG Y M, LI H, KIM S Y, et al. Indole-3-carbinol inhibits prostate cancer cell migration via degradation of beta-catenin [J]. *Oncol Res*, 2011, 19(5): 237 - 243.

- poietins Tie in with vascular endothelial growth factors? [J]. *Current Opinion in Hematology*, 2010, 17(3):198 – 205.
- [3] MAKINDE T, AGRAWAL D K. Intra and extravascular transmembrane signalling of angiopoietin-1-Tie2 receptor in health and disease[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, 12(3):810 – 828.
- [4] WERMUTH C G. *The Practice of Medicinal Chemistry* [M]. New York:Academic Press, 2008: 549 – 571.
- [5] 刘靖, 王林, 杨晓明. 多靶点蛋白酪氨酸激酶抑制剂的研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2009, 36(3): 161 – 171.
- [6] HUDKINS R L, ZULLI A L, UNDERINER T L, et al. 8-THP-DHI analogs as potent Type I dual TIE-2/VEGF-R2 receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(11): 3356 – 3360.
- [7] TIAN Y, XU J, LI Z, et al. Combined 3D-QSAR and docking modelling study on indolocarbazole series compounds as tie-2 inhibitors [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2011, 12(8):5080 – 5097.
- [8] DANDU R, ZULLI A L, BACON E R, et al. Design and synthesis of dihydroindazolo[5,4-a] pyrrolo[3,4-c] carbazole oximes as potent dual inhibitors of TIE-2 and VEGF-R2 receptor tyrosine kinases [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(6): 1916 – 1921.
- [9] BECKNELL N C, ZULLI A L, ANGELES T S, et al. Novel C-3 N-urea, amide, and carbamate dihydroindazolo[5,4-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole analogs as potent TIE-2 and VEGF-R2 dual inhibitors[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(20):5368 – 5372.
- [10] UNDERINER T L, RUGGERI B, AIMONE L, et al. TIE-2/VEGF-R2 SAR and in vitro activity of C3-acyl dihydroindazolo[5,4-a] pyrrolo[3,4-c] carbazole analogs [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18(7):2368 – 2372.
- [11] SHEWCHUK L M, HASSELL A M, ELLIS B, et al. Structure of the Tie2 RTK domain: self-inhibition by the nucleotide binding loop, activation loop, and C-terminal tail [J]. *Structure*, 2000, 8(11):1105 – 1113.
- [12] JAIN A N. Surflex-Dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search[J]. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 2007, 21(5):281 – 306.
- [13] 段爱霞, 陈晶, 刘宏德, 等. 分子对接方法的应用与发展[J]. *分析科学学报*, 2009, 25(4): 473 – 477.
- [14] 唐建生. 激酶抑制剂的计算机辅助设计[J]. *化学通报*, 2007, 70(6): 471 – 475.
- [15] SUN J, CAI S, YAN N, et al. Docking and 3D-QSAR studies of influenza neuraminidase inhibitors using three-dimensional holographic vector of atomic interaction field analysis[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(3):1008 – 1014.
- [16] JAIN A N. Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46(4): 499 – 511.
- [17] 陈军, 盛春泉, 郑灿辉, 等. VEGFR2 活性腔性质以及与抑制剂的结合模式研究[J]. *化学学报*, 2007, 65(6):547 – 552.
- [18] 伍小云, 张嘉杰, 吴曙光. VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂的三维定量构效关系研究[J]. *中山大学学报:自然科学版*, 2010, 49(1):57 – 61.

(上接第 65 页)

- [7] BEDI A, BARBER J B, BEDI G C, et al. BCR-ABL-mediated inhibition of apoptosis with delay of G2/M transition after DNA damage: a mechanism of resistance to multiple anticancer agents [J]. *Blood*, 1995, 86(3): 1148 – 1158.
- [8] CHENG L, ZHOU X J. Review on anticancer mechanism of some plant alkaloids [J]. *Chin Trad & Herb Drugs*, 2004, 35(2): 216 – 221.
- [9] 王兴旺. 抗癌药筛选模型与筛选方法的研究[J]. *中国医药工业杂志*, 1997, 28(1): 39 – 43.
- [10] 张岐, 尹学琼. 抗癌化疗药物的研究进展简介[J]. *中国药物化学杂志*, 2001, 11(5): 298 – 302.