

取代 3-羟基-喹诺酮衍生物的合成和生物活性研究^{*}

宋 健¹, 林永成², 陈荣礼³

(1. 广东药学院药科学院, 广东 广州 510006

2 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275;

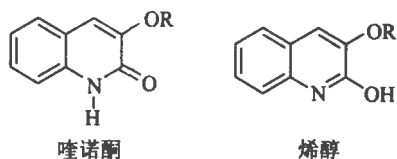
3 香港理工大学应用生物及化学科技学系, 香港)

摘 要: 通过温和的酯化反应, 由 3-羟基取代喹诺酮开始, 首次合成了 3 个新的取代喹诺酮类衍生物, 分别为乙酸 (3)-7,8-二甲氧基-2-(1-氢)-喹诺酮酯、月桂酸 (3)-7,8-二甲氧基-2-(1-氢)-喹诺酮酯、山梨酸 (3)-7,8-二甲氧基-2-(1-氢)-喹诺酮酯, 通过光谱学对该类化合物进行了结构确定, 并用 MTT 法进行了初步的抗癌活性研究。

关键词: 2-(1-氢)-喹诺酮; 合成; 酯化反应

中图分类号: O626.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2006) 05-0064-03

自然界存在大量的喹啉类结构的化合物并具有各种各样的生物活性, 有些化合物已被广泛地应用医药或是农药行业^[1-4]。2-(1-氢)-喹诺酮是其中一类有趣的含喹啉环结构的化合物, 近年来, 有报道该类化合物具有离子通道调节剂^[5], 抗凝血剂^[6], NMDA (与 glycine 结合处) 受体的拮抗剂^[7-8], TGF β 的抑制剂^[9]等生物活性, 而成为研究热点; 结构方面, 2-(1-氢)-喹诺酮通过 H 在 C=O 上的 O 以及喹啉环上的 N 上的转移, 可以有烯醇和酮的异构体, 由于生物体也存在很多类似的质子转移的生化过程, 已有文献报道, 可以用 2-(1-氢)-喹诺酮来模拟研究相应生物体系过程^[10]。由于 2-(1-氢)-喹诺酮具有重要药物学应用价值和独特的结构特点, 我们研究小组在天然化合物全合成过程中, 已开始对该类结构的化合物进行研究, 并首次成功地合成了 3-羟基-7,8-二甲氧基-2-(1-氢)-喹诺酮^[11], 在此基础上, 本文又进一步设计并首次合成了 3 个新的取代喹诺酮类衍生物, 通过光谱学研究对该类化合物进行了结构确定, 并进行了初步的抗癌活性研究。



1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Varian Inova 300 NMR 测试 ¹H NMR, ¹³C NMR, Bruker Equinox 55-FTIR IR 仪表测试红外光谱, VG ZAB-HS 测试质谱, Vario EL 进行元素分析, 试剂为化学纯和分析纯。

1.2 合成方法

1.2.1 乙酸 (3)-7,8-二甲氧基-2-(1-氢)-喹诺酮酯 **2a** 在 5 mL 的三口瓶中加入 0.20 g (0.905 mmol) 7,8-二甲氧基-3-羟基-2-(1-氢)-喹诺酮、2 mL 乙酸酐和 0.1 mL 吡啶, 并保持 90 °C 加热搅拌 2 h, 冷却至室温, 加入 7 mL 蒸馏水, 出现白色沉淀, 抽滤后水洗, 乙醇重结晶得白色晶体 0.214 g (0.814 mmol), 收率 90%。*t*_m 193~194 °C; IR (KBr, ν /cm⁻¹): 3 167, 1 758, 1 661, 1 613; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.18 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, *J*=9 Hz), 6.88 (d, 1H, *J*=9 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 157.4, 152.7, 139.4, 133.9, 131.0, 128.9, 123.2, 113.8, 108.8, 61.3, 56.6, 21.0. MS (EI) *m/z* = 264 (*M*+1)⁺; 元素分析 *w* % (括号里的数值为计算值): C 59.52 (59.31); H 5.30 (4.98); N 5.13 (5.32)。

1.2.2 酯化反应 在三颈瓶中加入相应的羧酸

* 收稿日期: 2006-04-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20072058); 国家 863 基金资助项目 (2003AA624010); 广东省自然科学基金资助项目 (021732)

作者简介: 宋 健 (1970 年生), 男, 讲师, 通讯联系人: 林永成; E-mail: ceslyc@zsu.edu.cn

(1.1 mmol), *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (1.1 mmol), 3 羟基-7, 8 二甲氧基-2(1 氢)-喹诺酮 (1 mmol), 5 mL 二氯甲烷, 4 pyrrolidinopyridine (0.1 mmol), 室温搅拌至反应完全。过滤, 水洗 2 次, $\varphi=5\%$ 乙酸洗 2 次, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩得固体, 再以适当的溶剂重结晶。

月桂酸 (3)-7, 8 二甲氧基-2(1 氢)-喹诺酮酯 **2b** 白色晶体, 用乙醇重结晶, 收率 80%。 θ_{mp} : 126 ~ 127 °C; IR (KBr ν / cm^{-1}): 3 169 2 920 1 764 1 659 1 615; ^1H NMR (300 MHz CDCl_3 , δ): 9.14 (s, NH), 7.45 (s, 1H), 7.20 ~ 7.23 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.85 ~ 6.88 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.62 ~ 2.67 (t, 2H), 1.76 ~ 1.83 (m, 2H), 1.28 ~ 1.46 (m, 16H), 0.87 ~ 0.91 (m, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz CDCl_3 , δ): 171.8 157.4 152.6 139.4 133.9 131.0 128.8 123.1 113.9 108.8 61.3 56.6 34.3 32.3 30.0 29.9 29.8 29.6 29.6 29.4 25.2 23.1 14.5; 元素分析 $w\%$ (括号里的数值为计算值): $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_5$, C 68.62 (68.46), H 8.26 (8.24), N 3.42 (3.47)。

山梨酸 (3)-7, 8 二甲氧基-2(1 氢)-喹诺酮酯 **2c** 白色晶体, 用氯仿: 正己烷 (体积比为 2/1) 重结晶, 收率 92%。 θ_{mp} : 228 ~ 229 °C; IR (KBr ν / cm^{-1}): 3 026 1 734 1 655 1 608; ^1H NMR (300 MHz CDCl_3 , δ): 9.18 (s, NH), 7.52 (s, 1H), 7.43 ~ 7.48 (t, 1H), 7.21 ~ 7.24 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.85 ~ 6.88 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.19 ~ 6.33 (m, 1H), 5.99 ~ 6.04 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.89 ~ 1.91 (d, $J=6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz CDCl_3 , δ): 165.0 157.6 152.6 148.0 141.2 139.4 133.9 131.0 130.0 128.9 123.1 117.3 114.0 108.8 61.3 56.6 19.1; 元素分析 $w\%$ (括号里的数值为计算值): $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$, C 64.63 (64.75), H 5.73 (5.43), N 4.38 (4.44)。

1.3 体外抗癌活性测试

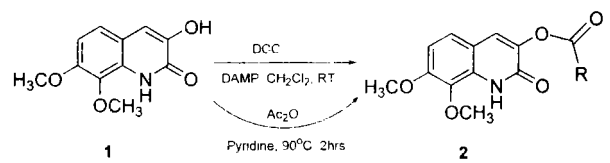
应用 MTT 法, 以 5 氟尿嘧啶 (5-Fu) 作为阳性对照组, 以空白 (ck) 作为阴性对照组, 对数生长期的 hepG2 细胞 (人肝癌细胞, 由广州军区总医院惠赠) 接种于 96 孔板, 每孔 100 μL (约 1×10^4 个细胞) 孔, 6 h 后加入不同浓度药物 100 μL , 每一浓度 3 个重复孔。培养 24 h 后加入 MTT 10 μL (浓度为 5 mg/mL)。继续培养 4 h 后弃上清, 每孔加入二甲基亚砜 100 μL 后用酶联免疫检测仪测定 492 nm 处吸光度 A 值, 计算细胞生长抑制率。

细胞生长抑制率 = $\frac{1 - A_{\text{实验组}}}{A_{\text{对照组}}} \times 100\%$

2 结果与讨论

2.1 取代喹诺酮类化合物的合成和结构鉴定

7, 8 二甲氧基-3 羟基-2(1 氢)-喹诺酮 (1) 由芳草醛开始, 经乙酰化, 区域选择性硝化, 甲基化, 还原, 氯乙酰化, 再成环而合成^[11]。室温下, 以 4 吡咯啉吡啶为催化剂, DCC 为脱水剂, 由月桂酸、山梨酸与 1 温和一步酯化反应可得相应的酯化产物, 收率为 80% ~ 92%。乙酰化反应是以吡啶为溶剂, 加入乙酸酐, 90 °C 反应 2 h, 收率可达 90%。



2a: R = -CH₂CH₂-; 2b: R = -CH(CH₃)-CH₂-; 2c: R = -CH=CH-CH=CH-

2(1 氢)-喹诺酮可以以烯醇和酮的结构形式存在, 已有文献报道 *N* 烷基化的 2(1 氢)-喹诺酮, 其酰胺的红外吸收峰在 1 648 ~ 1 645 cm^{-1} 之间^[12], 我们所合成的酯化产物 2 在 1 665 cm^{-1} 有很强的红外吸收峰, 这表明这些化合物固态是以酮式结构存在, 氯仿溶液中, ^1H NMR 图谱上 δ 9.18 ~ 9.28 都存在明显宽的单峰, 并且喹啉环结构部分的谱峰与已报道的酮式结构的 7, 8 二甲氧基-3 羟基-2(1 氢)-喹诺酮非常类似^[11], 因此, 这类化合物在实验条件下, 在氯仿溶液中或是在固态都是以酮式结构存在。

2.2 体外抗癌活性

由表 1 与阳性对照组 (Fu) 及阴性对照组 (ck) 对比测试结果可以看出, 这 3 个取代喹诺酮类衍生物对人肝癌细胞 hepG2 抗癌活性表现不太明显。

表 1 取代喹诺酮类衍生物对人肝癌细胞 hepG2 抗癌活性

Tab. 1 The test of the anticancer activity to hepG2 of the these new compounds					
项目	2a	2b	2c	Fu	ck
浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	27.50	25.00	30.00	25.00	25.00
抑制率 / %	5.77	24.64	18.71	52.00	11.43

2.3 结 论

本文首次合成了 3 个新的取代喹诺酮类衍生物, 通过光谱学研究, 确定了该类化合物在氯仿溶

液中或是在固态都是以 2-(1-氢)-喹诺酮的形式存在。MTT法初步的抗癌活性表明, 所合成的取代喹诺酮类衍生物对人肝癌细胞抗癌活性表现不太明显, 其他方面药理活性的研究正在开展。

参考文献:

- [1] BALASUBRAMANIAN M, KEAY J G. Comprehensive heterocyclic chemistry II [M]. Pergamon: New York, 1996(5): 245-300.
- [2] ALHAIDER A A, ABDELKADER M A, LIEN E J. Design, synthesis and pharmacological activities of 2-substituted 4-phenylquinolines as potential antidepressant drugs [J]. J Med Chem, 1985, 28: 1398.
- [3] CAMPBELL S F, HARDSTONE J D, PALMER M J. 2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquinoline derivatives as α_1 -adrenoceptor antagonists and antihypertensive agents [J]. J Med Chem, 1988, 31: 1031.
- [4] MARKEES D G, DEWEY V G, KIDDER G N. Antiprotozoal 4-aryloxy-2-aminoquinolines and related compounds [J]. J Med Chem, 1970, 13: 324.
- [5] SIT S Y, MEANWELL N A. 4-Aryl-3-hydroxyquinolin-2-one derivatives as ion channel modulators [J]. WO 9823273.
- [6] NISHIT, TABUSA E, TANAKA T J et al. Studies on 2-oxoquinoline derivatives as blood platelet aggregation inhibitors. III. *N*-cyclohexyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-(1,2-

- dihydro-2-oxo-6-quinolylbxy)-butyramide and related compounds [J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1983, 31(3): 852.
- [7] GRIMWOOD S, KULAGOWSKI J J, MAWER I M, et al. Allosteric modulation of the glutamate site on the NMDA receptor by four novel glycine site antagonists [J]. Eur J Pharm, Mol Pharm Sci, 1995, 290(3): 221.
- [8] CALABRITTO R, COLOTTA V, CATARZI D et al. Synthesis and pharmacological studies at the Glycine NMDA, AMPA and Kainate receptors of new oxazobenz[4,5-c]quinolin-4-one derivatives bearing different substituents at position 2 and on the fused benzo ring [J]. Eur J Med Chem, 2005, 40(9): 897.
- [9] SHIMIZU K, SHIMIZU T, KIMURA K et al. Preparation of quinoline derivatives as TGF- β inhibitors [P]. WO 2004018430, 2004.
- [10] JOHNSON C D. Comprehensive heterocyclic chemistry II. Pergamon: New York, 1996(5): 15-18.
- [11] SONG J L, N Y C, SZETO Y S et al. A convenient method for the synthesis of 7,8-dimethoxy-3-hydroxyquinolin-2(1H)-one and its tautomer conformation study [J]. Heterocycles, 2006, 68(6): 1185.
- [12] PARK K K, LEE J J. Facile synthesis of 4-phenylquinolin-2(1H)-one derivatives from *N*-acyl- α -aminobenzo phenones [J]. Tetrahedron, 2004, 60: 2993.

Study on Synthesis and Bioactivity of 7,8-Dimethoxy-3-hydroxyquinolin-2(1H)-one Derivatives

SONG Jian¹, LN Yong-cheng², CHAN Willy Wing-lai³

(1. School of Pharmacy Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006 China)

2. School of Chemistry and Chemical Engineering Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275 China

3. Department of Applied Biology and Chemistry Technology,
Polytechnic University of Hong Kong Hong Kong China)

Abstract Three new 3-hydroxy-quinolin-2(1H)-one esters, which are 7,8-dimethoxy-2(1H)-oxoquinolin-3-yl acetate, 7,8-dimethoxy-2(1H)-oxoquinolin-3-yl laurate and 7,8-dimethoxy-2(1H)-oxoquinolin-3-yl sorbate, were synthesized successfully from 3-hydroxy-quinolin-2(1H)-one via mild esterification reaction. The tautomer conformation of these quinolinone derivatives was studied. The preliminary investigation of anticancer activity of these compounds was conducted by MTT method.

Key words quinolin-2(1H)-one; synthesis; esterification