

医药与日化原料

异长叶烷基-喹唑啉-2-胺衍生物的 合成与生物活性评价

杨金来^{2,4}, 芮坚⁴, 吴陈亮⁴, 杨丽娟⁴, 杨益琴^{1,3},
徐徐^{1,4}, 谷文^{1,4}, 王石发^{1,4*}

(1. 南京林业大学 林业资源高效加工利用协同创新中心, 江苏 南京 210037; 2. 国家林业局竹子研究开发中心 浙江省竹子高效加工重点实验室, 浙江 杭州 310012; 3. 南京林业大学 轻工与食品学院, 江苏 南京 210037; 4. 南京林业大学 化学工程学院, 江苏 南京 210037)

摘要: 以异长叶烷酮为原料, 经缩合、环化等反应合成出 6 个喹唑啉-2-胺衍生物 (III a~III f)。采用 ¹HNMR、¹³CNMR、IR、HRMS 等对其结构进行了表征。采用 MTT 法考察了化合物 III a~III f 对人肝癌细胞 (HepG2) 和人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的抑制活性。结果表明: 化合物 III a、III b、III d、III f [半抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 8.58±0.5、44.52±0.9、57.18±0.8、32.83±0.6 μmol/L] 对 HepG2 有一定的抗肿瘤活性。其中, 4-(4'-氯苯基)-6,6,10,10-四甲基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹唑啉-2-胺(III a)抗 HepG2 的活性最强; 只有 4-[4'-(二甲氨基)苯基]-6,6,10,10-四甲基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹唑啉-2-胺(III f)对 HUVECs 有抑制活性。同时, 采用叶浸渍法考察了化合物 III a~III f 对桃蚜的杀虫活性, 结果表明, 化合物 III a、III d [致死中浓度 (LC₅₀)=41.0073, 37.4589 mg/L] 对桃蚜具有较好的杀虫活性。

关键词: 异长叶烷酮; 喹唑啉-2-胺衍生物; 抗肿瘤活性; 杀虫活性; 医药原料

中图分类号: TQ254 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2019)02-0277-06

Synthesis and Biological Evaluation of Isolongifolanyl- quinazolin-2-amine Derivatives

YANG Jin-lai^{2,4}, RUI Jian⁴, WU Chen-liang⁴, YANG Li-juan⁴,
YANG Yi-qin^{1,3}, XU Xu^{1,4}, GU Wen^{1,4}, WANG Shi-fa^{1,4*}

(1. Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, Jiangsu, China; 2. Key Laboratory of High Efficient Processing of Bamboo of Zhejiang Province, China National Bamboo Research Center, Hangzhou 310012, Zhejiang, China; 3. College of Light Industry and Food Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, Jiangsu, China; 4. College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, Jiangsu, China)

Abstract: A series of quinazolin-2-amine derivatives (III a~III f) were synthesized by condensation, cyclization and so on from isolongifolanone and characterized by ¹HNMR, ¹³CNMR, IR and HRMS. Their inhibitory activity against human hepatoma cell (HepG2) and human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were evaluated by MTT assay. The results showed that the half maximal inhibitory concentrations of compounds III a, III b, III d and III f were 8.58±0.5, 44.52±0.9, 57.18±0.8 and 32.83±0.6 μmol/L, indicating that these compounds showed moderate antitumor activity against HepG2. Among these compounds, compound III a, 4-(4'-chlorophenyl)-6,6,10,10-tetramethyl-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-6a,9-methanobenzo[h]quinazolin-2-amine, had the best activity against HepG2. Only 4-(4'-(N,N-dimethylamino)phenyl)-6,6,10,10-tetramethyl-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydro-6a,9-methanobenzo[h]quinazolin-2-amine (III f) showed a certain inhibitory activity against HUVECs. These compounds were also carried out to evaluate

收稿日期: 2018-01-11; 定用日期: 2018-08-28; DOI: 10.13550/j.jxhg.20180030

基金项目: 国家自然科学基金 (31470592)

作者简介: 杨金来 (1981—), 男, 助理研究员, 博士。联系人: 王石发 (1965—), 男, 教授, E-mail: wangshifa65@126.com。

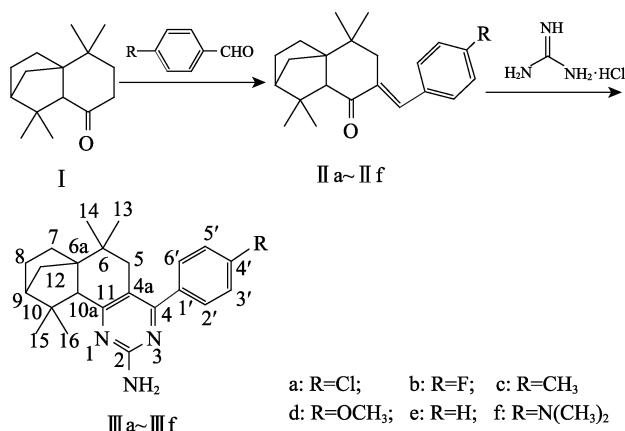
against *Myzus persicae* by a leaf-dipping method. It was found that compounds III a and III d gave excellent insecticidal activity against *myzus persicae* with corresponding lethal concentration (LC₅₀) of 41.0073 and 37.4589 mg/L.

Key words: isolongifolanone; quinazolin-2-amine derivatives; antitumor activity; insecticidal activity; drug materials

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (31470592)

喹唑啉衍生物是一种重要的含氮有机化合物, 因其具有抗炎、抗肿瘤等显著、独特的生物活性, 成为当今化学领域的研究热点。目前, 该类化合物在医药领域得到了广泛的应用, 药理学研究表明, 其具有抑菌、抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗过敏等功效^[1-6]。易瑞沙(吉非替尼片)含有喹唑啉结构, 是一种对乳腺癌以及转移性非小细胞肺癌(NSCLC)具有较好抑制效果的特效药, 其主要作用机理是对表皮生长因子受体进行抑制^[7], 已经上市的厄洛替尼也是一种具有喹唑啉结构、用于治疗转移性非小细胞肺癌的药物^[8]。Noolvi^[9]等合成了一个 2-咪喃-4(3*H*)-喹唑啉衍生物, 其对卵巢癌(OVCAR-4)具有显著的抑制活性。研究发现, 喹唑啉衍生物在农药领域也具有十分显著的生物活性, 可以应用在抗菌、除螨、除草、杀虫^[10-12]等方面。Wang^[13]等合成的喹唑啉-2,4-二酮化合物具有广谱性、用量少、高效的除草活性。异长叶烯是松节油的主要成分之一, 异长叶烷酮由异长叶烯直接合成^[14], 含有羰基, 活性较高, 容易发生缩合反应制备衍生物。

为了进一步提高松节油的利用价值, 本文以异长叶烷酮为原料, 经缩合、环化等反应, 引入喹唑啉环, 成功合成出 6 个异长叶烷基-喹唑啉-2-胺衍生物(III a~III f), 并考察了其生物活性。合成路线如下所示。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

异长叶烷酮(福建省武夷香化建阳香料香精公司, 质量分数为 80%); 叔丁醇、无水乙醇、乙酸乙

酯等均为 AR, 乙醇钠、氢氧化钠、氯化钠为 CP(南京化学试剂股份有限公司); 对氯苯甲醛、对氟苯甲醛、盐酸胍、叔丁醇钾等均为市售 AR, 由萨恩化学技术(上海)有限公司提供。桃蚜由南京农业大学提供。人体肝癌癌细胞(HepG2)、人脐静脉内皮细胞(HUVECs)均由南京林业大学化学工程学院提供。

Nicolet 380 红外光谱仪, 美国 Thermo Electron 公司; 7890A 气相色谱仪、5975C 质谱仪, 美国 Agilent 公司; 300/500/600 MHz 核磁共振波谱仪(TMS 为内标, CDCl₃-d₆ 或 DMSO 为溶剂), 德国 Bruker 公司; X-6 显微熔点测定仪, 北京泰克仪器有限公司; JMS-800D 高分辨质谱仪, 日本电子株式会社; Vario EL cube 元素分析仪, 德国 Elementar 公司; SPX-300B 型生化培养箱, 上海博泰实验设备有限公司; D-1 型自动蒸汽灭菌锅, 北京发恩科贸有限公司; BS-1101 酶标分析仪, 南京德铁实验设备有限公司。

1.2 方法

1.2.1 化合物 III a~III f 的合成

参照文献[15]的方法, 以异长叶烷酮为原料先合成出化合物 II a~II f。化合物 III a~III f 的合成过程以化合物 III a 为例。在配有磁子、回流冷凝器、温度计的 100 mL 三口烧瓶中, 依次加入化合物 II a (5 mmol, 1.71 g)、盐酸胍(20 mmol, 1.91 g)、叔丁醇钾(10 mmol, 1.12 g)和 60 mL 叔丁醇, 搅拌下回流反应 18 h。反应结束后, 减压蒸馏回收叔丁醇, 剩余物中加入 30 mL 乙酸乙酯进行萃取, 用饱和食盐水洗涤有机相至中性, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏回收乙酸乙酯后得到粗产物。粗产物采用乙醇进行重结晶得到白色晶体 4-(4'-氯苯基)-6,6,10,10-四甲基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹唑啉-2-胺(III a), 产率为 87.8%。

1.2.2 生物活性测试

1.2.2.1 抗肿瘤抗炎活性实验

采用 MTT 法^[15]考察了化合物 III a~III f 对人肝癌细胞(HepG2)和人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的抑制活性, 以阿司匹林和依托泊苷为阳性对照。

1.2.2.2 抗虫活性实验

采用叶浸渍法^[16]考察了化合物 III a~III f 对桃蚜的杀虫活性, 以吡虫啉为阳性对照。

1.3 喹啉衍生物 III a~III f 的结构表征

采用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、HRMS 等分析手段表征了异长叶烷基喹啉衍生物 III a~III f 的结构。

4-(4'-氯苯基)-6,6,10,10-四甲基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹啉-2-胺(III a): 产率 87.8%, 白色晶体, m. p. 235.6~236.2 °C; 旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42.7^\circ$ (III a 的质量浓度为 1.2 g/L, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3195, 2964, 2869, 1622, 1549, 1491, 1456, 1369, 1207, 1087, 834; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 0.59 (s, 3H, CH_3), 0.75 (s, 3H, CH_3), 0.94 (s, 3H, CH_3), 1.09~1.10 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.46~1.52 (m, 1H), 1.58~1.64 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.82~1.86 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H, NH_2), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3', 5'-CH), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2', 6'-CH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 22.92, 24.78, 25.43, 25.88, 28.38, 30.11, 32.70, 37.25, 39.47, 44.42, 48.01, 55.29, 57.94, 116.14, 128.40, 130.34, 134.93, 137.05, 160.20, 164.93, 170.09; HRMS (ESI): m/Z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$: 382.2044, found: 382.2017。

4-(4'-氟苯基)-6,6,10,10-四甲基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹啉-2-胺(III b)^[17]: 产率 86.5%, 无色透明晶体; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.5^\circ$ (III b 的质量浓度为 4.1 g/L, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); HRMS (ESI): m/Z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3$: 366.2339, found: 366.2346。

6,6,10,10-四甲基-4-(对甲苯基)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹啉-2-胺(III c): 产率 88.2%, 无色透明晶体; m.p. 207.1~208.0 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.3^\circ$ (III c 的质量浓度为 4.8 g/L, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3507, 3314, 3197, 2963, 2868, 1623, 1550, 1457, 1374, 1206, 1177, 818; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 0.58 (s, 3H, CH_3), 0.75 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 1.09~1.10 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.46~1.52 (m, 1H), 1.58~1.63 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.82~1.86 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.36 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.09 (s, 2H, NH_2), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 3', 5'-CH), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2', 6'-CH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 21.37, 22.88, 24.79, 25.41, 25.87, 28.41, 30.12, 32.68, 37.23, 39.53, 44.34, 48.02, 55.33, 57.96, 116.10, 128.81, 135.88, 138.72, 160.30, 166.20, 169.62; HRMS (ESI): m/Z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3$: 362.2590, found: 362.2607。

4-(4'-甲氧基苯基)-6,6,10,10-四甲基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹啉-2-胺(III d): 产率 87.4%, 白色晶体, m. p. 202.7~203.3 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.0^\circ$ (III d 的质量浓度为 1.2 g/L, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3500, 3424, 3306, 3184, 2958, 2874, 1608, 1550, 1512, 1460, 1367, 1246, 1174, 1032, 838; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 0.58 (s, 3H, CH_3), 0.75 (s, 3H, CH_3), 0.94 (s, 3H, CH_3), 1.07~1.11 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.46~1.51 (m, 1H), 1.58~1.63 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.82~1.86 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.07 (s, 2H, NH_2), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3', 5'-CH), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2', 6'-CH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 22.87, 24.79, 25.45, 25.84, 28.40, 30.10, 32.70, 37.22, 39.72, 44.36, 48.02, 55.33, 57.96, 113.49, 115.97, 130.48, 131.05, 160.15, 165.67, 169.59; HRMS (ESI): m/Z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$: 378.2539, found: 378.2529。

6,6,10,10-四甲基-4-苯基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹啉-2-胺(III e): 产率 85.9%, 白色晶体; m. p. 241.2~241.9 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.9^\circ$ (III e 的质量浓度为 4.1 g/L, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3490, 3276, 3152, 2959, 2938, 2872, 1615, 1553, 1457, 1376, 1207, 765, 700; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 0.59 (s, 3H, CH_3), 0.76 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 1.08~1.10 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.45~1.51 (m, 1H), 1.58~1.64 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.82~1.86 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.12 (s, 2H, NH_2), 7.42~7.46 (m, 3H, Ar-H), 7.52~7.54 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ : 22.87, 24.77, 25.37, 25.84, 28.35, 30.12, 32.63, 37.22, 39.39, 44.33, 48.03, 55.33, 57.96, 116.10, 128.09, 128.67, 128.77, 138.80, 160.33, 166.20, 169.74; HRMS (ESI): m/Z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3$: 348.2467, found: 348.2488。

4-[4'-(二甲基氨基)苯基]-6,6,10,10-四甲基-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6a,9-甲基苯并[h]喹啉-2-胺(III f): 产率 84.2%, 褐色晶体; m. p. 211.3~211.9 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.1^\circ$ (III f 的质量浓度为 3.9 g/L, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3487, 3274, 3147, 2957, 2872, 1608, 1547, 1453, 1364, 1195, 944, 819; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 0.57 (s, 3H, CH_3), 0.75

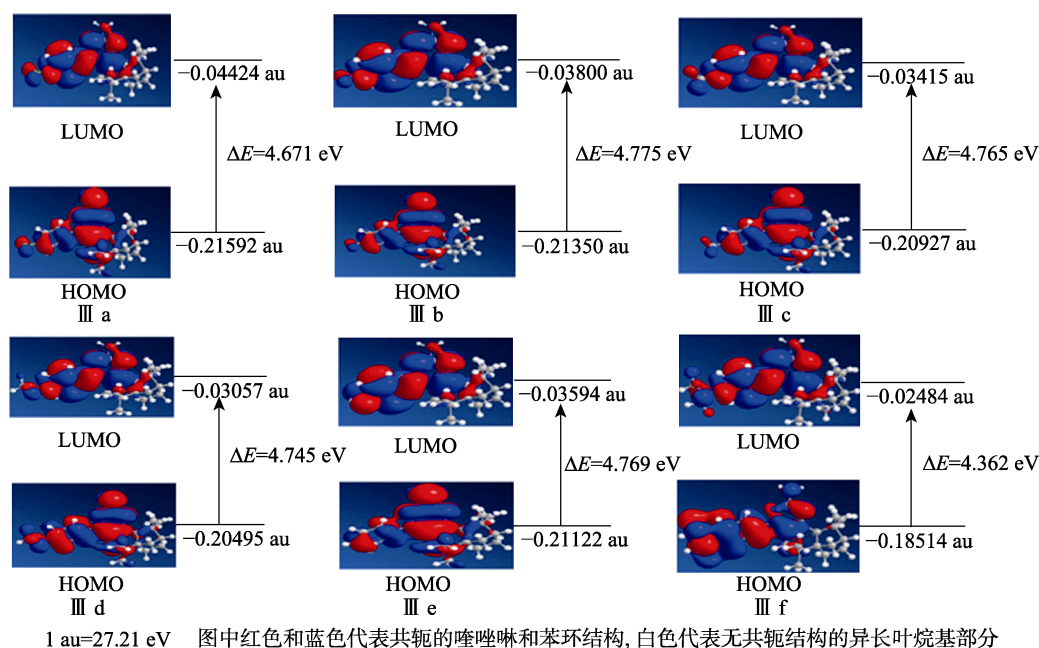
(s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃), 1.08~1.10 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.45~1.51 (m, 1H), 1.58~1.63 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.82~1.86 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.96 [s, 6H, N(CH₃)₂], 5.95 (s, 2H, NH₂), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 3', 5'-CH), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, 2', 6'-CH); ¹³CNMR (150 MHz, CDCl₃), δ : 22.83, 24.83, 25.50, 25.83, 28.41, 30.15, 32.74, 37.24, 40.24, 40.34, 44.34, 48.09, 55.36, 58.05, 111.44, 115.79, 126.38, 130.35, 150.83, 160.32, 166.06, 169.20; HRMS (ESI): m/z

[M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₄N₄: 391.2855, found: 391.2865。

2 结果与讨论

2.1 化合物 III a~III f 的 HOMO 和 LUMO

化合物的稳定性与分子轨道能级 HOMO 和 LUMO 有关, 其带隙值 ΔE (LUMO-HOMO) 越大, 电子越难跃迁, 化合物越稳定。因此, 采用软件包 [B3LYP/6-31g(d) G09] 对化合物 III a~III f 进行模拟, 得到了化合物 III a~III f 的分子模拟 HOMO 与 LUMO 图, 如图 1 所示。



1 au=27.21 eV 图中红色和蓝色代表共轭的喹唑啉和苯环结构, 白色代表无共轭结构的异长叶烷基部分

图 1 化合物 III a~III f 的 HOMO 与 LUMO 图

Fig. 1 Molecular orbital diagrams (HOMO and LUMO) of compounds III a~III f

由图 1 可知, 化合物 III a~III f 的 ΔE 分别为 4.671、4.775、4.765、4.745、4.769、4.362 eV, 化合物 III f 的 ΔE 最小, 最容易发生电子跃迁, 所以化合物 III f 的稳定性最差。

2.2 化合物 III a~III f 的抗炎、抗肿瘤活性测定

采用 MTT 法考察了 6 个异长叶烷基喹唑啉衍生物 III a~III f、阿司匹林和依托泊苷的抗肿瘤、抗炎活性, 结果见表 1。

由表 1 可知, 化合物 III a~III f 对 HUVECs 细胞没有显著的抗炎活性, 仅有化合物 III f 对 HUVECs 细胞具有一定的抑制效果, 其 IC₅₀ 为 89.2 ± 2.5 μmol/L, 与阳性对照阿司匹林 (5.1 ± 0.2 μmol/L) 的活性相差较大。含有一 N(CH₃)₂ 的异长叶烷酮-吡唑衍生物具有显著的抗 HUVECs 活性 (IC₅₀=4.74±0.3 μmol/L) [15], 而异长叶烷酮-嘧啶衍生物 III f 同样含有一 N(CH₃)₂, 也具有抗 HUVECs 活性, 这说明抗炎活性与苯环上的

表 1 化合物 III a~III f 对 HUVECs 的抗炎活性与对 HepG2 的抗肿瘤活性

Table 1 Antitumor and anti-inflammatory activities of compounds (III a~III f) against HepG2 and HUVECs

	R	IC ₅₀ /(μmol/L) ^①	
		HepG2	HUVECs
III a	Cl	8.581 ± 0.5	>120
III b	F	44.52 ± 0.9	>120
III c	CH ₃	120 ± 1.2	>120
III d	OCH ₃	57.18 ± 0.8	>120
III e	H	>120	>120
III f	N(CH ₃) ₂	32.83 ± 0.6	89.2 ± 2.5
阿司匹林	—	—	5.1 ± 0.2
依托泊苷	—	3.5 ± 0.2	—

注: —表示没有进行测试; ①细胞在含有目标化合物的培养基中连续培养 24 h; 所有数据均有 3 个平行样, 且 IC₅₀ 仅给出 120 μmol/L 以下的。

—N(CH₃)₂ 有一定关系。抗肿瘤活性测试结果表明, 大部分化合物对 HepG2 细胞具有一定的抗肿瘤活性。与其他化合物相比, 化合物 III a (IC₅₀=8.581±0.5 μmol/L) 具有较好的抗肿瘤活性, 活性接近依托泊苷, 可作为潜在的抗肿瘤药物。化合物 III b、III d、III f (IC₅₀ 分别为 44.52±0.9、57.18±0.8、32.83±0.6 μmol/L) 对 HepG2 细胞表现出中等抗肿瘤活性。化合物 III e 对 HepG2 细胞没有明显的抗肿瘤活性。化合物 III a~III f 的抗肿瘤活性与其芳香环上的官能团有关, 其活性从大到小顺序为: —Cl> —N(CH₃)₂> —F>—OCH₃>—CH₃>—H。苯环上不同取代基 (—Cl、—OCH₃、—F) 的异长叶烷酮-吡啶衍生物也具有体外抗 HepG2 活性^[15], 而这 3 种取代基的噻唑啉衍生物同样具有该活性, 说明—Cl、—OCH₃、—F 等取代基的引入有利于提高抗 HepG2 活性。

化合物 III a 具有较好的抗 HepG2 细胞活性, 具有开发抗肿瘤药物的潜能, 因此, 有必要进一步研究化合物 III a 的浓度与细胞抑制率的关系, 结果如图 2 所示。当化合物 III a 的质量浓度为 1 μmol/L 时, 其对 HepG2 细胞的抑制率为 12.1%; 当浓度达到 10 μmol/L [大于 IC₅₀ (8.581±0.5 μmol/L)] 时, 抑制率达到 70%, 抑制率增长显著; 当浓度超过 40 μmol/L 时, 抑制率增长缓慢, 说明继续增加浓度对抑制率的影响较小。

2.3 对桃蚜的抗虫活性测定

在化合物 III a~III f 质量浓度为 200 mg/L 的条件下, 以吡虫啉 (200 mg/L) 为阳性对照, 对桃蚜进行抗虫活性研究, 空白样为质量分数为 0.1% Triton X-100 (聚乙二醇辛基苯基醚) 水溶液, 结果如表 2 所示。

由表 2 可知, 化合物 III f 对桃蚜没有抗虫活性, 致死率为 6.7% (空白样为 5.5%)。化合物 III b、III c、

III e 对桃蚜略有抗虫活性, 致死率分别为 28.0%、54.1%、22.9%。化合物 III a 与 III d 对桃蚜具有较好的抗虫活性, 致死率分别为 87.8%和 88.7%。

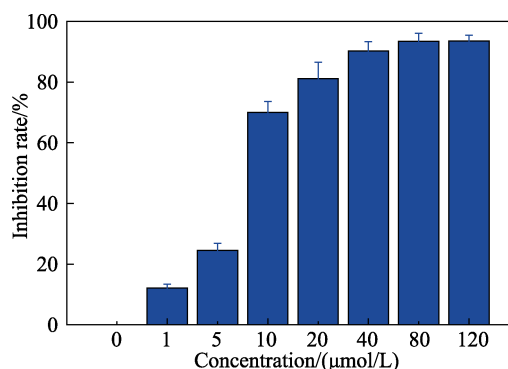


图 2 化合物 III a 的浓度与抑制率的关系

Fig. 2 Relationship between the inhibition rate and concentration of compound III a

表 2 目标化合物对桃蚜的抗虫活性

Table 2 Insecticidal activity of the target compounds against *Myzus persicae*

化合物	死虫数/处理虫数 (24 h)			死虫数 / 总虫数	致死率 / %
	1 次实验	2 次实验	3 次实验		
III a	23/26	19/23	23/25	65/74	87.8
III b	7/22	8/25	6/28	21/75	28.0
III c	16/29	13/22	11/23	40/74	54.1
III d	24/27	20/23	19/21	63/71	88.7
III e	6/23	4/20	6/27	16/70	22.9
III f	2/24	1/24	2/27	5/75	6.7
空白样	2/26	1/25	1/22	4/73	5.5
吡虫啉	29/29	24/24	23/23	76/76	100

为了更好地研究化合物 III a 与 III d 对桃蚜的抗虫活性, 在化合物 III a 和 III d 的质量浓度为 100、50、25、12.5 mg/L 的条件下, 考察了化合物 III a 和 III d 的杀虫效果, 结果见表 3。采用 DPS v7.05 软件对化合物 III a 与 III d 进行毒力方程模拟, 结果见表 4。

表 3 化合物 III a 与 III d 对桃蚜的抗虫活性

Table 3 Insecticidal activity of compounds III a and III d against *Myzus persicae*

化合物	质量浓度 / (mg/L)	死虫数/处理虫数 (24 h)			总死虫数/总虫数	死亡率 / %
		1 次实验	2 次实验	3 次实验		
III a	100	19/22	19/24	16/20	54/66	81.8
	50	15/21	18/26	22/28	55/75	73.3
	25	5/20	7/23	10/29	22/72	30.6
	12.5	3/23	2/23	3/22	8/68	11.8
III d	100	19/24	17/20	25/29	61/73	83.6
	50	20/27	15/23	21/29	56/79	70.9
	25	10/27	8/24	7/22	25/73	34.2
	12.5	6/24	5/28	5/23	16/75	21.3
吡虫啉	100	26/28	17/21	19/22	62/71	87.3
	50	20/26	17/21	21/29	58/76	76.3
	25	10/24	14/27	13/30	37/81	45.7
	12.5	5/22	10/29	9/25	24/76	31.6
空白样	Triton X-100 (质量分数为 0.1%) 水溶液	2/26	3/27	2/30	7/83	8.4

表 4 化合物 III a 与 III d 对桃蚜的室内毒力
Table 4 Toxicity of compounds III a and III d against *Myzus persicae*

化合物	R	毒力回归方程	相关系数 (r)	LC ₅₀ / (mg/L)
III a	Cl	$y = 2.8383 X + 0.4221$	0.9748	41.0073
III d	CH ₃	$y = 2.3879 X + 1.2426$	0.9866	37.4589
吡虫啉		$y = 2.0784 X + 1.9862$	0.9895	28.1854

注: X 为药剂质量浓度的对数值。

由表 3 可知, 当质量浓度为 25 mg/L 时, 化合物 III a 与 III d 的致死率均为 30% 左右, 当质量浓度为 50 mg/L 时, 致死率明显增加, 分别为 73.3% 与 70.9%, 当质量浓度增加到 100 mg/L 时, 化合物 III a 与 III d 的致死率分别为 81.8% 和 83.6%, 与吡虫啉接近。由表 4 可知, 化合物 III a 与 III d 的 LC₅₀ 分别为 41.0073 与 37.4589 mg/L, 接近吡虫啉 (LC₅₀ = 28.1854 mg/L)。化合物 III d 的苯环上含有一 CH₃, 其杀桃蚜能力最强。具有类似结构且含有一 CH₃ 的蒽蒾酮-吡啶酰胺类衍生物也具有杀虫活性^[16], 说明苯环上一 CH₃ 取代基有助于提高松节油衍生物的杀虫活性。

3 结论

以异长叶烷酮为原料, 经缩合、环化等反应合成了 6 个异长叶烷基-喹啉-2-胺衍生物 (III a~III f), 并采用 ¹H NMR、¹³C NMR、IR、HRMS 等手段对其结构进行了表征, 考察了化合物 III a~III f 的抗 HUVECs、HepG2 等细胞的生物活性以及对桃蚜的抗虫活性。

(1) 采用 MTT 法考察了化合物 III a~III f 对人体肝癌细胞 (HepG2) 的抗肿瘤活性和对 HUVECs 的抗炎活性。结果表明, 化合物 III a~III f 对 HUVECs 没有明显的抗炎活性, 而化合物 III a (IC₅₀ = 8.58 ± 0.5 μmol/L) 对 HepG2 具有显著的抗肿瘤活性。

(2) 采用叶浸渍法考察了化合物 III a~III f 对桃蚜的杀虫活性。结果表明, 化合物 III a (LC₅₀ = 41.0073 mg/L) 与 III d (LC₅₀ = 37.4589 mg/L) 对桃蚜具有较好的抗虫活性, 研究价值较高。

(3) 异长叶烷基-喹啉-2-胺衍生物在抗肿瘤和杀虫等方面具有潜在的研究和应用价值。

参考文献:

- Chen H Y, Jiang Y L, Lin C M, *et al.* Dual inhibition of EGFR and c-Met kinase activation by MJ-56 reduces metastasis of HT29 human colorectal cancer cells[J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 43(1): 141-150.
- Patel M B, Kumar S P, Valand N N, *et al.* Synthesis and biological evaluation of cationic fullerene quinazolinone conjugates and their binding mode with modeled Mycobacterium tuberculosis hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase enzyme[J]. *Journal of Molecular Modeling*, 2013, 19(8): 3201-3217.
- Beaulieu P L, Coulombe R, Duan J, *et al.* Structure-based design of novel HCV NS5B thumb pocket 2 allosteric inhibitors with submicromolar gt1 replicon potency: discovery of a quinazolinone chemotype[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23(14): 4132-4140.
- Sahoo B M, Dinda S C, Ravi Kumar B V, *et al.* Green Synthesis and evaluation of 3-(aryl)-2-thioxo-2,3-dihydro-quinazolin-4(1H)-ones as novel anticonvulsant drugs[J]. *International Journal of Nanotechnology*, 2013, 6: 2046-2052.
- Wang X, Li P, Li Z N, *et al.* Synthesis and bioactivity evaluation of novel arylimines containing a 3-aminoethyl-2-[(*p*-trifluoromethoxy) anilino]-4(3H)-quinazolinone moiety[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(40): 9575-9582.
- Ou Junjun (欧俊军), Liu Kechang (刘克昌), Wang Yi (王毅), *et al.* Synthesis and bioactivity studies of 2,3-disubstituted quinazolin-4(3H)-one[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2013, 34(3): 526-536.
- Drew L, Engelman J, Katayama R, *et al.* Concurrent roles for IGF1R and EGFR in driving acquired resistance to crizotinib and ability to overcome with a combination of the ALK/IGF1R inhibitor AZD3463 and Iressa[J]. *Cancer Research*, 2013, 73 (8 Supplement): 4465.
- Abera M, Sordella R, Kazanietz M. PKC alpha is implicated in epithelial to mesenchymal transition and erlotinib resistance in non-small cell lung carcinoma cells[J]. *Cancer Research*, 2013, 73(8 Supplement): 5261.
- Noolvi M N, Patel H M, Bhardwaj V, *et al.* Synthesis and *in vitro* antitumor activity of substituted quinazoline and quinoxaline derivatives: search for anticancer agent[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 46(6): 2327-2346.
- Wang D W, Lin H Y, Cao R J, *et al.* Synthesis and herbicidal evaluation of triketone-containing quinazolinone-2, 4-diones[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62(49): 11786-11796.
- Wu J, Bai S, Yue M, *et al.* Synthesis and insecticidal activity of 6,8-dichloro-quinazolinone derivatives containing a sulfide substructure[J]. *Chemical Papers*, 2014, 68(7): 969-975.
- Gao Xingwen (高兴文), Cai Xuejian (蔡学建), Yan Kai (严凯), *et al.* Synthesis and anti-tobacco mosaic virus activity of 4(3H)-quinazolinone Schiff base[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2008, 28(10): 1785-1791.
- Wang D W, Lin H Y, Cao R J, *et al.* Design, synthesis and herbicidal activity of novel quinazolinone-2,4-diones as 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors[J]. *Pest Management Science*, 2015, 71(8): 1122-1132.
- Bai Yang (白杨), Liu Liujun (刘六军), Zhou Tiaotiao (周调调), *et al.* The research of isolongifolanone synthesized from longifolene[J]. *Fine and Specialty Chemicals (精细与专用化学品)*, 2011, 19(2): 47-51.
- Rui Jian (芮坚), Yang Jinlai (杨金来), Huang Jianfeng (黄建峰), *et al.* Synthesis, antitumor and anti-inflammatory activities of isolongifolanonyl pyrazole derivatives[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2016, 36(9): 2183-2190.
- Rui Jian (芮坚), Zhang Qi (张齐), Wang Xin (王欣), *et al.* Synthesis and biological activity of novel pinanyl pyrazole acetamide derivatives[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry (有机化学)*, 2017, 37(1): 218-225.
- Rui Jian (芮坚), Xu Xu (徐徐), Yang Yiqin (杨益琴), *et al.* Synthesis of a novel quinazolinone derivative from isolongifolanone[J]. *Chemistry and Industry of Forest Products (林产化学与工业)*, 2016, 36(4): 121-127.