

· 实验研究 ·

1,2,3-三氮唑类苦参碱衍生物的合成及其体外抗肿瘤活性研究

张晓雯^{1,2}, 李凌宇², 尚海^{2,3*}, 邹忠梅^{2*}

1. 哈尔滨商业大学 药学院 (药物工程技术研究中心), 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

3. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050

摘要: **目的** 设计并合成了1,2,3-三氮唑类苦参碱衍生物, 并对其进行体外抗肿瘤活性研究。**方法** 以苦参碱为起始原料, 通过水解反应、*N*-烷基化反应、click反应等反应得到目标化合物。采用噻唑蓝(MTT)法考察所合成目标化合物对HeLa、MCF-7和HepG2 3种肿瘤细胞的体外抗增殖活性。**结果** 合成了9个1,2,3-三氮唑类苦参碱衍生物, 其结构经¹H-NMR, ¹³C-NMR及HR-MS确定, 抗肿瘤活性测试结果表明该类化合物具有一定的抗肿瘤活性, 其中化合物**5h**对MCF-7肿瘤细胞表现出良好的活性, 且活性优于母体化合物苦参碱。**结论** 部分目标化合物具有较好的抗肿瘤活性, 为该类抗肿瘤化合物的进一步优化提供思路。

关键词: 苦参碱; 1,2,3-三氮唑; 结构修饰; 抗肿瘤活性

中图分类号: R914.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)01-0001-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.001

Synthesis of 1,2,3-triazole-substituted matrine derivatives and their antitumor activities *in vitro*

ZHANG Xiao-wen^{1,2}, LI Ling-yu², SHANG Hai^{2,3}, ZOU Zhong-mei²

1. College of Pharmacy (Pharmaceutical Engineering Technology Research Center), Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

3. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To devise and synthesize 1,2,3-triazole-substituted matrine derivatives and study the antitumor activities of the derivatives. **Methods** Taking matrine as the starting material, the target compounds were synthesized by hydrolysis reaction, *N*-alkylation reaction, and click reaction. Their antitumor activities of the synthesized target compounds were evaluated for HeLa, MCF-7, and HepG2 cells by MTT assay. **Results** Nine 1,2,3-triazole-substituted matrine derivatives were synthesized. Their structures were characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and HR-MS. MTT assay showed that some matrine derivatives exhibited antitumor activities. Compound **5h** showed good antitumor activity against MCF-7 and was superior to the parent compound matrine. **Conclusion** Some derivatives have good antitumor activity and provide a basis for further optimization.

Key words: matrine; 1,2,3-triazole; structural modification; antitumor activity

收稿日期: 2019-10-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81502929); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助项目(2016-I2M-3-015)

作者简介: 张晓雯(1994—), 女, 硕士, 研究方向为天然产物结构修饰与活性研究。E-mail: zwx630978745@163.com

*通信作者 尚海, 男, 副研究员, 博士, 研究方向为天然产物结构修饰与活性研究。E-mail: hshang@implad.ac.cn

邹忠梅, 女, 博士生导师, 博士, 研究方向为天然产物化学研究。E-mail: zmzou@implad.ac.cn

苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根, 具有清热燥湿、杀虫、利尿等功效。苦参的化学成分研究表明苦参中含有多种生物碱, 包括了苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱等, 是苦参的重要活性成分^[1]。其中苦参碱作为该类生物碱的代表性化合物, 因其广泛的药理活性和较低的毒副作用受到广泛关注^[2]。研究表明苦参碱具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗心律失常、抗伤害、免疫调节等多种药理活性^[3-8]。尤其是抗肿瘤活性, 已成为苦参碱生物活性研究的热点之一。杂环化合物在新药创新和研发上占有重要地位, 1,2,3-三氮唑是一类独特的五元含氮杂环化合物^[9], 可与有机体内的分子靶点产生多种非共价相互作用, 如范德华力、氢键、疏水

相互作用等, 从而表现出多种药理活性, 包括抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗菌、抗疟、抗糖尿病和抗结核等^[10-17]。其中在抗肿瘤方面, 来曲唑、伏氯唑和阿那曲唑等多个含有 1,2,3-三氮唑结构的药物已用于临床治疗^[18-19], 显示了 1,2,3-三氮唑结构在抗肿瘤药物中的应用潜力。

鉴于 1,2,3-三氮唑在抗肿瘤药物中的成功应用, 本文运用药物设计的拼合原理, 将 1,2,3-三氮唑片段引入到苦参碱的结构中^[20], 合成了 9 个三氮唑类苦参碱衍生物, 其结构均经 ¹H-NMR、¹³C-NMR 和 HR-MS 确证, 合成路线见图 1。并测试了 1,2,3-三氮唑类苦参碱衍生物对 HeLa、HepG2 和 MCF-7 肿瘤细胞的体外抗增殖活性。

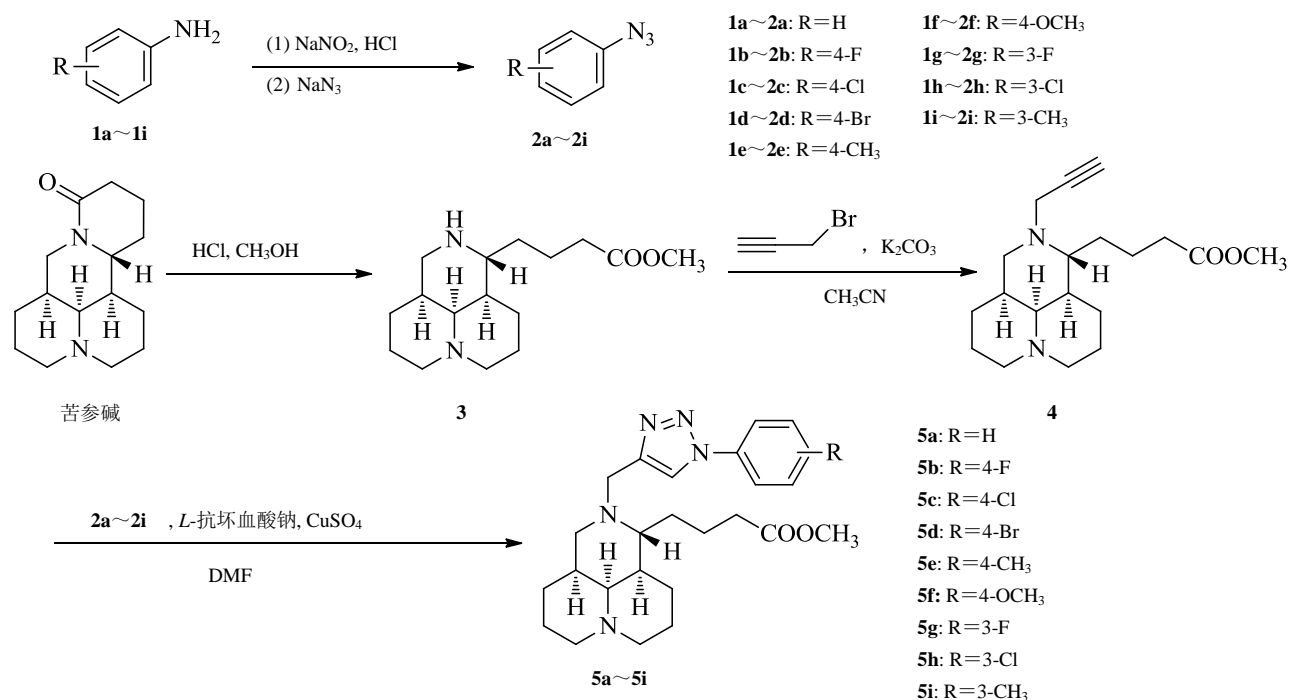


图 1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of target compounds

1 仪器与试剂

Bruker AV III 600 核磁共振仪 (北京布鲁克科技有限公司); Waters SYNAPT G2 HDMS 高分辨质谱仪 (上海沃特世科技有限公司); 薄层色谱板 GF254 (烟台化工厂); 快速柱色谱用硅胶 (200~300 目, 青岛海洋化工厂); METTLER-AB104-S 分析天平 (梅特勒托利多测量设备有限公司); IKA RCT basic 磁力搅拌器 (德国艾卡仪器设备有限公司); EYELA-N1100 旋转蒸发仪 (东京理化器械株

式会社); DLSB-5/20 型低温冷却循环泵 (郑州长城科工贸有限公司);

苦参碱 (批号 170818-1, 质量分数 98%, 宁夏盐池都顺生物化工有限公司); 盐酸、硫酸铜均购自北京化工厂; 亚硝酸钠 (天津市大茂化学试剂厂); 苯胺、对氟苯胺、对氯苯胺、对溴苯胺、对甲基苯胺、对甲氧基苯胺、间氟苯胺、间氯苯胺、间甲基苯胺、L-抗坏血酸钠和依托泊苷 (质量分数 98%) 均购自北京伊诺凯科技有限公司; NaN₃、3-溴丙炔

均购自北京偶合科技有限公司; 碳酸钾(北京通广精细化工有限公司); 其余试剂均为分析纯, 购于北京市通广精细化工有限公司。HeLa、MCF-7、HepG 2 细胞均购自中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心, 二甲亚砜(DMSO, 上海阿拉丁试剂有限公司); 噻唑蓝(MTT, Amresco 公司)。

2 方法与结果

2.1 合成部分

2.1.1 化合物2a~2i的合成 将化合物1a~1i(2 mmol) 置于反应瓶中, 冰水浴下缓慢加入浓盐酸(3 mL), 然后加入3 mL 亚硝酸钠(0.21 g, 3 mmol) 水溶液, 0 °C下反应5 min。最后缓慢滴加7 mL 含有叠氮化钠(0.20 g, 3 mmol) 和乙酸钠(1.3 g, 16 mmol) 的水溶液, 滴毕, 室温反应。石油醚为展开剂, TLC 监测反应至完全。停止反应, 用氨水调节pH 值至7, 反应液用二氯甲烷萃取3次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩, 粗品用石油醚洗脱, 柱色谱分离得化合物2a~2i, 收率为71.4%~96.5%。

2.1.2 化合物3的合成 将苦参碱(2 g, 8.1 mmol) 溶于20 mL 甲醇中, 加入6 mol/L 盐酸(20 mL), 升温至115 °C反应24 h。二氯甲烷-甲醇(10:1) 为展开剂, TLC 监测反应至完全, 停止反应, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂得粗品, 向反应瓶中加入30 mL 丙酮, 室温搅拌1 h, 抽滤, 干燥得白色固体1.9 g, 收率84%。

2.1.3 化合物4的合成 将化合物3(1 g, 3.6 mmol) 溶于5 mL 乙腈中, 依次加入碳酸钾(1.5 g, 10.7 mmol) 和3-溴丙炔(1.3 g, 10.7 mmol), 室温反应3 h。二氯甲烷-甲醇(10:1) 为展开剂, TLC 监测反应至完全, 停止反应, 反应液用二氯甲烷萃取3次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩, 粗品用二氯甲烷-甲醇(30:1) 洗脱, 柱色谱分离得淡黄色油状物0.72 g, 收率63.0%。

2.1.4 目标化合物5a~5i的合成 将化合物4(0.2 g, 0.628 mmol) 溶于3 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 依次加入无水硫酸铜(0.031 g, 0.13 mmol)、*L*-抗坏血酸钠(0.025 g, 0.13 mmol) 和化合物2a~2i(1.13 mmol), 室温反应3~5 h, 二氯甲烷-甲醇(15:1, 含0.5% 氨水) 为展开剂, TLC 监测至反应完全。停止反应, 减压蒸除溶剂, 粗品用含有0.5% 氨水的石油醚-醋酸乙酯(2:1) 洗脱, 柱色谱分离到化合物5a~5i, 收率74.4~97.2%。

化合物5a: 收率87.5%。mp 117.8~119.2 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.41 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.94~2.89 (m, 1H), 2.88 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=11.5$ 、4.0 Hz, 1H), 2.39~2.30 (m, 2H), 2.04~2.03 (m, 1H), 1.93~1.84 (m, 5H), 1.82~1.75 (m, 1H), 1.72~1.56 (m, 5H), 1.50~1.43 (m, 2H), 1.40~1.32 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 174.3, 146.7, 137.3, 129.8, 128.6, 120.7, 120.6, 64.5, 57.7, 57.4, 56.3, 52.7, 51.6, 47.1, 38.0, 34.3, 34.2, 28.3, 28.2, 27.3, 21.7, 21.4, 19.0; HR-MS m/z : 438.287 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物5b: 收率74.4%。mp 125.4~127.4 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (s, 1H), 7.78~7.69 (m, 2H), 7.23~7.17 (m, 1H), 4.09 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.95~2.91 (m, 1H), 2.88 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=11.6$ 、4.0 Hz, 1H), 2.39~2.28 (m, 2H), 2.07~2.02 (m, 1H), 1.95~1.84 (m, 5H), 1.82~1.74 (m, 1H), 1.72~1.59 (m, 5H), 1.50~1.43 (m, 2H), 1.43~1.32 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 174.4, 162.4 (d, $J=248.7$ Hz), 147.0, 133.7 (d, $J=3.1$ Hz), 122.5 (d, $J=8.7$ Hz), 120.9, 116.7 (d, $J=23.1$ Hz), 64.5, 57.7, 57.4, 56.3, 52.8, 51.7, 47.0, 38.0, 34.3, 34.2, 28.3, 28.2, 27.4, 21.7, 21.5, 19.0; HR-MS m/z : 456.278 2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物5c: 收率76.0%。mp 127.7~129.6 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49~7.47 (m, 2H), 4.08 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.94~2.91 (m, 1H), 2.87 (t, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J=11.5$ 、4.0 Hz, 1H), 2.39~2.30 (m, 2H), 2.06~2.03 (m, 1H), 1.93~1.83 (m, 5H), 1.81~1.73 (m, 1H), 1.73~1.55 (m, 5H), 1.50~1.43 (m, 2H), 1.41~1.32 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 174.4, 147.0, 135.8, 134.3, 129.9, 121.7, 120.6, 64.5, 57.6, 57.4, 56.2, 52.7, 51.7, 47.0, 38.0, 34.2, 34.1,

28.3, 28.2, 27.3, 21.7, 21.4, 19.0; HR-MS m/z : 472.248 2 [M+H]⁺.

化合物 **5d**: 收率 94.0%。mp 124.8~126.6 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (s, 1H), 7.67~7.63 (m, 4H), 4.08 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.94~2.90 (m, 1H), 2.87 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J=11.6$ 、4.0 Hz, 1H), 2.39~2.30 (m, 2H), 2.06~2.04 (m, 1H), 1.93~1.83 (m, 5H), 1.80~1.75 (m, 1H), 1.73~1.55 (m, 5H), 1.49~1.43 (m, 2H), 1.40~1.33 (m, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 174.4, 147.1, 136.3, 132.9, 122.1, 121.9, 120.6, 64.5, 57.7, 57.4, 56.2, 52.7, 51.7, 47.0, 38.0, 34.2, 34.1, 28.3, 28.2, 27.3, 21.7, 21.4, 19.0; HR-MS m/z : 516.197 7 [M+H]⁺.

化合物 **5e**: 收率 84.8%。mp 127.0~127.9 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.93~2.90 (m, 1H), 2.87 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=11.5$ 、4.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39~2.30 (m, 2H), 2.06~2.03 (m, 1H), 1.93~1.83 (m, 5H), 1.81~1.74 (m, 1H), 1.74~1.56 (m, 5H), 1.50~1.43 (m, 2H), 1.41~1.31 (m, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 174.3, 146.5, 138.6, 135.1, 130.2, 120.7, 120.5, 64.5, 57.7, 57.4, 56.3, 53.6, 52.7, 51.6, 47.2, 38.0, 34.3, 34.2, 28.3, 28.2, 27.3, 21.7, 21.5, 21.2, 19.0; HR-MS m/z : 452.303 0 [M+H]⁺.

化合物 **5f**: 收率 87.5%。mp 112.9~114.5 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (s, 1H), 7.66~7.64 (m, 2H), 7.02~6.99 (m, 2H), 4.08 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.93~2.90 (m, 1H), 2.87 (t, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J=11.5$ 、4.0 Hz, 1H), 2.39~2.30 (m, 2H), 2.05~2.03 (m, 1H), 1.92~1.83 (m, 5H), 1.82~1.75 (m, 1H), 1.73~1.56 (m, 5H), 1.49~1.43 (m, 2H), 1.40~1.31 (m, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 174.3, 159.7, 146.5, 130.9, 122.2, 120.9, 114.8,

64.5, 57.7, 57.4, 56.3, 55.7, 52.7, 51.6, 47.1, 38.0, 34.3, 34.2, 28.3, 28.2, 27.3, 21.7, 21.5, 19.0; HR-MS m/z : 468.297 2 [M+H]⁺.

化合物 **5g**: 收率 88.8%。mp 128.5~130.6 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (s, 1H), 7.58~7.54 (m, 2H), 7.51~7.45 (m, 1H), 7.15~7.09 (m, 1H), 4.09 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.95~2.91 (m, 1H), 2.88 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J=11.5$ 、4.0 Hz, 1H), 2.40~2.30 (m, 2H), 2.07~2.04 (m, 1H), 1.94~1.84 (m, 5H), 1.80~1.77 (m, 1H), 1.73~1.57 (m, 5H), 1.50~1.44 (m, 2H), 1.42~1.33 (m, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 174.4, 163.2 (d, $J=248.4$ Hz), 147.1, 138.5 (d, $J=10.1$ Hz), 131.2 (d, $J=8.9$ Hz), 115.9 (d, $J=3.0$ Hz), 115.5 (d, $J=21.2$ Hz), 108.3 (d, $J=26.3$ Hz), 64.5, 57.7, 57.4, 56.2, 52.7, 51.7, 47.0, 38.0, 34.2, 34.1, 28.3, 28.2, 27.3, 21.7, 21.4, 19.0; HR-MS m/z : 456.277 0 [M+H]⁺.

化合物 **5h**: 收率 86.3%。mp 131.5~133.3 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (s, 1H), 7.80 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.0$ 、1.0 Hz, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40~7.38 (m, 1H), 4.09 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.94~2.91 (m, 1H), 2.88 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=11.6$ 、4.0 Hz, 1H), 2.39~2.30 (m, 2H), 2.06~2.03 (m, 1H), 1.92~1.84 (m, 5H), 1.81~1.75 (m, 1H), 1.73~1.56 (m, 5H), 1.50~1.43 (m, 2H), 1.41~1.32 (m, 3H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 174.4, 147.1, 138.2, 135.5, 130.9, 128.6, 120.7, 120.7, 118.5, 64.5, 57.6, 57.4, 56.2, 52.7, 51.7, 47.0, 38.0, 34.2, 34.1, 28.3, 28.2, 27.3, 21.7, 21.4, 19.0; HR-MS m/z : 472.247 2 [M+H]⁺.

化合物 **5i**: 收率 87.5%。mp 130.2~132.0 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.93~2.90 (m, 1H), 2.87 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=11.3$

Hz, 1H), 2.54 (dd, $J=11.6, 4.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39~2.30 (m, 2H), 2.06~2.04 (m, 1H), 1.92~1.85 (m, 5H), 1.82~1.75 (m, 1H), 1.73~1.55 (m, 5H), 1.49~1.44 (m, 2H), 1.40~1.32 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 174.4, 146.6, 140.0, 137.3, 129.6, 129.3, 121.2, 120.8, 117.6, 64.5, 57.7, 57.4, 56.3, 52.7, 51.6, 47.2, 38.0, 34.3, 34.2, 28.3, 28.2, 27.3, 21.7, 21.6, 21.4, 19.1; HR-MS m/z : 452.3026 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2 体外抗肿瘤细胞的活性研究

采用 MTT 法测试目标化合物 **5a~5i** 对人宫颈癌细胞 HeLa、人乳腺癌细胞 MCF-7 和人肝癌细胞 HepG2 的体外抗肿瘤活性,以苦参碱和依托泊苷为阳性对照品。取对数生长期的 HeLa、MCF-7 和 HepG2 细胞接种于 96 孔细胞板,每孔 7×10^3 个细胞 $100 \mu\text{L}$,在 CO_2 培养箱 (37°C , 5% CO_2 , 相对湿度 90%) 中培养 24 h。设置对照组和阳性药物组,96 孔板内每孔加入梯度稀释的 **5a~5i** 药液(浓度梯度分别为 80、40、20 $\mu\text{mol/L}$) $200 \mu\text{L}$,设 3 个复孔,在 CO_2 培养箱 (37°C , 5% CO_2 , 相对湿度 90%) 中培养 48 h。每孔加入 5 mg/L 的 MTT 溶液 $20 \mu\text{L}$,再继续培养 4 h,弃去上清液,每孔加入 $150 \mu\text{L}$ DMSO,震荡 10 min,酶标仪测定 492 nm 波长处吸光度(A)值,计算目标化合物 **5a~5i** 对肿瘤细胞的抑制率。样品液的浓度配制了 80、40、20 $\mu\text{mol/L}$ 3 个浓度梯度,实验结果显示在 80 $\mu\text{mol/L}$ 的药物浓度下部分化合物表现出较好的抑制作用,40、20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下抑制率不高,所以最后表 1 给出了样品浓度在 80 $\mu\text{mol/L}$ 时的实验数据。

$$\text{抑制率} = (\text{A}_{\text{对照}} - \text{A}_{\text{药物}}) / (\text{A}_{\text{对照}} - \text{A}_{\text{空白}})$$

从表 1 中可以看出,目标化合物对 3 株肿瘤细胞株表现出不同程度的抑制效果,对 MCF-7 和 HepG2 细胞株的抑制作用优于 HeLa 细胞株,表现出一定选择性。其中,在 MCF-7 细胞株中,化合物 **5h** 表现出最好的抑制作用,且活性明显优于苦参碱。

3 讨论

苦参碱虽对多种肿瘤细胞具有一定的抗肿瘤作用,但其抗肿瘤活性较弱,为改善苦参碱的抗肿瘤活性,本文运用药物设计的拼合原理,通过在酸性条件下打开苦参碱内酰胺环,暴露出苦参碱 12 位 N 原子修饰位点,并通过烷基化反应和点击化学反应在 12 位引入含有不同取代基的三氮唑基团,合成了 9 个未见文献报道的 1,2,3-三氮唑类苦参碱衍生物。

表 1 目标化合物 **5a~5i** 的体外抗肿瘤活性

Table 1 Antitumor effects of target compounds **5a—5i** *in vitro*

化合物	抑制率/%		
	HeLa 细胞	MCF-7细胞	HepG2细胞
5a	12.9	20.9	<10
5b	<10	<10	47.1
5c	11.0	29.6	45.4
5d	<10	34.8	42.0
5e	<10	<10	36.0
5f	<10	22.6	<10
5g	<10	53.2	65.6
5h	18.0	98.2	<10
5i	<10	23.0	27.1
苦参碱	17.4	2.1	46.8
依托泊苷	72.4	87.9	65.7

在中间体 **3** 的合成过程中,由于苦参碱无法完全转化,而硅胶柱色谱的方法难以将两者很好的分离,残留的苦参碱给中间体 **3** 的分离纯化带来了较大困难。后采用洗涤的方法,通过两者在丙酮中溶解度的差异,很好的将残留的苦参碱除去,简化了中间体 **3** 的纯化过程,提高了纯度。

化合物 **5h** 在 MCF 肿瘤细胞株中表现出最好的活性,且明显优于母体化合物苦参碱,其次化合物 **5g** 也表现出一定的活性,说明在三氮唑的苯环取代基的间位引入吸电子取代基有利于抗肿瘤活性的提高。在 HepG2 肿瘤细胞株中,化合物 **5g** 仍表现出良好的抗肿瘤作用。此外,三氮唑的苯环取代基的对位连有吸电子取代基的衍生物也表现出一定的抗肿瘤作用,如化合物 **5b**、**5c** 和 **5d**。上述结果表明部分衍生物具有一定的抗肿瘤活性,也为后续进一步的结构优化与活性研究提供了研究基础。

参考文献

- [1] He X R, Fang J C, Huang L H, et al. *Sophora flavescens* Ait.: traditional usage, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 10-29.
- [2] Wang C Y, Bai X Y, Wang C H, et al. Traditional Chinese medicine: a treasured natural resource of anticancer drug research and development [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(3): 543-559.
- [3] Zhang J Y, Gao Y, Han H, et al. Matrine suppresses lung metastasis of human hepatocellular carcinoma by directly targeting matrix metalloproteinase-9 [J]. *Biochem Bioph*

- Res Co*, 2019, 515(1): 57-63.
- [4] Sun D Q, Wang J, Yang N D, *et al.* Matrine suppresses airway inflammation by downregulating SOCS3 expression via inhibition of NF- κ B signaling in airway epithelial cells and asthmatic mice [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2016, 477(1): 83-90.
- [5] 李鑫, 李琦, 李祎, 等. 苦参碱通过调节单核吞噬细胞表型偏移改善博来霉素诱导的肺纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(2): 322-328.
- [6] Li Y H, Tang S, Li Y H, *et al.* Novel 12N-substituted matrinanes as potential anti-coxsackievirus agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(4): 829-833.
- [7] 卓新风, 姬颖华. 苦参碱对人肺癌 A549 细胞增殖、侵袭和血管生成的抑制作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 767-771.
- [8] Rashid H U, Xu Y M, Muhammad Y, *et al.* Research advances on anticancer activities of matrine and its derivatives: An updated overview [J]. *Eur J of Med Chem*, 2019, 161: 205-238.
- [9] Aurf M, Herscovici J, Bouhours P, *et al.* Synthesis and antibiotic activity of a small molecules library of 1, 2, 3-triazole derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(3): 1195-1198.
- [10] Xu Z, Zhao S J, Liu Y. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 1-30.
- [11] Kumar P P, Siva B, Rao B V, *et al.* Synthesis and biological evaluation of bergenin-1,2,3-triazole hybrids as novel class of anti-mitotic agents [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 91: 1-31.
- [12] Khan M F, Anwer T, Bakht A, *et al.* Unveiling novel diphenyl-1*H*-pyrazole based acrylates tethered to 1,2,3-triazole as promising apoptosis inducing cytotoxic and anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 87: 667-678.
- [13] Karypidou K, Ribone S R, Quevedo M A, *et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of a novel series of fused 1,2,3-triazoles as potential anti-coronavirus agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(21): 3472-3476.
- [14] Zhang B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 168: 357-372.
- [15] Saikrishna B, Kumari K M, Vijjulatha M, *et al.* Synthesis and evaluation of naphthyl bearing 1,2,3-triazole analogs as anti-plasmodial agents, cytotoxicity and docking studies [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2016, 25(1): 221-232.
- [16] Saeedi M, Mohammadi-Khanaposhtani M, Pourrabia P, *et al.* Design and synthesis of novel quinazolinone-1,2,3-triazole hybrids as new anti-diabetic agents: *in vitro* α -glucosidase inhibition, kinetic, and docking study [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 83: 161-169.
- [17] Sajja Y, Vanguru S, Vulupala H R, *et al.* Design, synthesis and *in vitro* anti-tuberculosis activity of benzo[6,7] cyclohepta [1,2-b] pyridine-1,2,3-triazole derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(23): 5119-5121.
- [18] Cuzick J. Anastrozole [J]. *Drugs Today*, 2005: 41(4): 227-239.
- [19] Ribatti D, Vacca A, Falco G D, *et al.* Angiogenesis and anti-angiogenesis in neuroblastoma [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(6): 750-757.
- [20] 赵力挥, 郭江红, 崔艳丽, 等. 苦参碱抗肿瘤作用结构改造的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 600-604.