

槐果碱肉桂酸酯衍生物的合成与抗肿瘤活性研究

王东春^{1,2}, 王鹏涛^{2,3}, 李凌宇², 张晓雯^{1,2}, 尚海^{2,4*}, 邹忠梅^{2*}

1. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心, 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. 沈阳药科大学无涯学院, 辽宁 沈阳 110016

4. 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 合成槐果碱肉桂酸酯衍生物, 并对衍生物进行体外抗肿瘤活性评价。方法 以槐果碱为起始原料, 通过氧化、酯化、*N*-烷基化、还原、缩合、水解、成盐等反应得到目标化合物。采用噻唑蓝 (MTT) 法考察所合成的目标化合物对 HeLa、HepG2 和 A-549 3 种肿瘤细胞的体外抗增殖活性。结果 合成了 11 个槐果碱肉桂酸酯衍生物, 其结构经 ¹H-NMR、¹³C-NMR 及 HRMS 确定, 活性测试结果表明, 部分衍生物表现出良好的抗肿瘤活性, 其中, 化合物 **5g** 对 3 种肿瘤细胞均表现出良好的抗肿瘤活性, 且活性优于阳性对照药顺铂。结论 部分衍生物表现出良好的抗肿瘤活性, 化合物 **5g** 具有进一步研究价值。
关键词: 槐果碱; 肉桂酸; 结构修饰; 抗肿瘤活性; 构效关系

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)04-0821-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.006

Synthesis and antitumor evaluation of sophocarpine-cinnamic acid ester derivatives as potential antitumor agents

WANG Dong-chun^{1,2}, WANG Peng-tao^{2,3}, LI Ling-yu², ZHANG Xiao-wen^{1,2}, SHANG Hai^{2,4}, ZOU Zhong-mei²

1. Center of Research and Development on Life Sciences and Environmental Sciences, 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. Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

4. 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 synthesize sophocarpine-cinnamic acid ester derivatives and evaluate the *in vitro* antitumor activities of the derivatives. **Methods** Taking sophocarpine as the starting material, the target compounds were synthesized by oxidation, esterification, *N*-alkylation, reduction, condensation, hydrolysis, and salification. Their antitumor activities *in vitro* were evaluated for HeLa, HepG2 and A-549 by MTT assay. **Results** Eleven sophocarpine-cinnamic acid ester derivatives were synthesized and the structures were characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and HRMS. MTT assay showed that some derivatives exhibited good antitumor activities. Compound **5g** showed good antitumor activity against three human tumor cell lines, which was better than that of the positive control drug, cisplatin. **Conclusion** Some derivatives showed promising antitumor activities and compound **5g** was worth further studying.

Key words: sophocarpine; cinnamic acid; structural modification; antitumor activity; structure-activity relationship

苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Alt. 尿等功效。临床主要用于治疗湿疹、疮疖、女阴瘡的干燥根, 其性味苦寒, 具有清热燥湿、杀虫、利 痒等皮肤病, 以外用为主。苦参的化学成分研究表

收稿日期: 2018-09-25

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 (2016-I2M-3-015)

作者简介: 王东春 (1993—), 男, 硕士研究生, 研究方向为天然产物结构修饰与活性研究。E-mail: m18811455180@163.com

*通信作者 尚海, 男, 博士, 副研究员, 研究方向为天然产物结构修饰与活性研究。Tel: (010)57838281 E-mail: hshang@implad.ac.cn
邹忠梅, 女, 博士, 博士生导师, 研究方向为天然产物化学研究。Tel: (010)57833290 E-mail: zzmzou@implad.ac.cn

明, 苦参含有多种生物碱, 其中, 苦参碱、槐果碱、槐定碱是从苦参中提取分离得到的一类具有四环喹啉结构的生物碱, 也是苦参的重要活性成分^[1]。苦参碱作为该家族的代表性化合物, 其药理活性已得到了广泛的研究^[2-8]。槐果碱是苦参碱 D 环 13,14 位脱氢的结构类似物, 由于其结构的高度相似性, 槐果碱的生物活性研究也同样成为了研究热点之一。研究表明, 槐果碱具有多种生物活性, 包括了抗肿瘤^[9-10]、抗炎^[11-12]、神经保护^[13]、抗病毒^[14]等。尽管槐果碱表现出了多种生物活性, 但其活性不强、半衰期短等缺点限制了其进一步的临床应用。

肉桂酸、咖啡酸、阿魏酸等是水果、咖啡和葡萄酒中天然存在的芳香脂肪酸, 其结构的共同特点是含有一个丙烯酸基团取代的苯环^[15]。大量研究表明, 由于肉桂酸及其类似物具有良好的抗肿瘤活性^[16-20], 其常常作为活性片段应用于抗肿瘤药物设计中^[21-23]。例如, Li 等^[24]利用拼合原理, 合成了一系列东莨菪内酯与取代肉桂酸拼合的衍生物, 并进行了抗肿瘤活性评价。结果表明, 其衍生物活性明显优于母体化合物。Liang 等^[25]同样应用上述策略设计并合成了一系列岩白菜素与取代肉桂酸拼合的衍生物, 药理评价证明肉桂酰基的引入对增强岩白菜素的抗肿瘤活性起到了重要作用。

基于肉桂酸类似物在抗肿瘤药物设计中的成功应用, 本研究运用药物设计的拼合原理, 将其与槐果碱进行拼合, 设计并合成了一系列槐果碱肉桂酯衍生物。同时, 通过体外抗肿瘤活性模型, 对合成的衍生物进行体外抗肿瘤活性评价, 以期发现具有深入研究价值的槐果碱类抗肿瘤化合物。

1 仪器与试剂

苦参碱(批号 170818-1, 质量分数 98%)、槐定碱(批号 170316-1, 质量分数 98%)、槐果碱(批号 170306-3, 质量分数 98%) 购于宁夏盐池都顺生物化工有限公司; 硫酸、盐酸均购于北京化工厂; 高锰酸钾、Boc 酸酐、氢化铝锂、碳化二亚胺(EDCI)、三氟乙酸均购于北京偶合科技有限公司; 4-二甲氨基吡啶(DMAP) 购于国药集团化学试剂有限公司; 碳酸钾购于北京市通广精细化工公司; 氯化氢-乙醚溶液、3,4-二氯肉桂酸、4-氯肉桂酸、3-氯肉桂酸、2-氯肉桂酸、4-甲基肉桂酸、3,4-二甲氧肉桂酸、3-溴肉桂酸、4-硝基肉桂酸、4-三氟甲基肉桂酸、肉桂酸、4-甲氧基肉桂酸均购于萨恩化学技术(上海)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。

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); Bruker AV III 600 核磁共振仪, 布鲁克(北京)科技有限公司; Waters SYNAPT G2 HDMS 高分辨质谱仪, 沃特世科技(上海)有限公司。

2 目标化合物的合成

以槐果碱为起始原料, 在高锰酸钾与 10% 的硫酸作用下 D 环氧化开环, 接着以甲醇为溶剂, 在 2 mol/L 的盐酸作用下酯化得槐果酸甲酯(1)。12 位氨基经 Boc 保护得中间体 2, 四氢铝锂还原得醇羟基中间体 3。中间体 3 在 4-二甲氨基吡啶/碳化二亚胺(DMAP/EDCI) 的作用下与取代或未取代的肉桂酸缩合得中间体 4。最后, 在三氟乙酸作用下脱出 Boc 保护基, 并在氯化氢-乙醚条件下得到目标产物取代或未取代的肉桂酰基槐果醇盐酸盐(5)。具体合成路线见图 1。

2.1 槐果酸甲酯的制备

将槐果碱(2.0 g, 8.1 mmol) 置于 100 mL 反应瓶中, 加入 10% 硫酸 20 mL, 冰浴下缓慢加入高锰酸钾(1.9 g, 12.2 mmol), 加毕, 升温至 115 °C 反应 24 h。薄层色谱(TLC) 检测反应完全, 停止反应, 冷却至室温, 加入 200 mL 甲醇, 搅拌 10 min, 抽滤, 滤液浓缩, 得白色固体。将该白色固体置于 100 mL 反应瓶中, 加入 20 mL 甲醇和 20 mL 盐酸(2 mol/L), 升温至 115 °C 反应 24 h。TLC 检测反应完全, 停止反应, 冷却至室温, 调节 pH 值至 6~7, 减压蒸除溶剂, 加入 100 mL 甲醇, 滤过, 浓缩滤液, 硅胶柱色谱纯化, 洗脱剂为二氯甲烷-甲醇(30:1), 得白色固体 1.8 g, 即槐果酸甲酯(1), 产率 68%。¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 3.85 (1H, ddd, $J = 11.4, 7.2, 4.3$ Hz, $N\text{-CH-}$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.42 (1H, t, $J = 12.7$ Hz, $N\text{-CH}_2\text{-}$), 2.93 (1H, dd, $J = 12.4, 4.3$ Hz, $N\text{-CH}_2\text{-}$) 2.92~2.83 (3H, m, $N\text{-CH}_2\text{-}$, $N\text{-CH}_2\text{-}$), 2.54 (1H, dd, $J = 17.2, 7.3$ Hz, $N\text{-CH}_2\text{-}$), 2.36~2.33 (1H, m, $N\text{-CH-}$), 2.14~2.07 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-CO}$), 2.04~1.98 (1H, m, $-\text{CH-}$), 1.87~1.83 (1H, m, $-\text{CH-}$), 1.82~1.78 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{-}$), 1.75~1.63 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{-}$), 1.58~1.45 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-}$)。

2.2 12N-(叔丁氧羰基) 槐果酸甲酯的制备

将化合物 1 (1.8 g, 5.5 mmol) 溶于 20 mL 无水甲醇中, 依次加入二碳酸二叔丁酯(1.8 g, 8.3

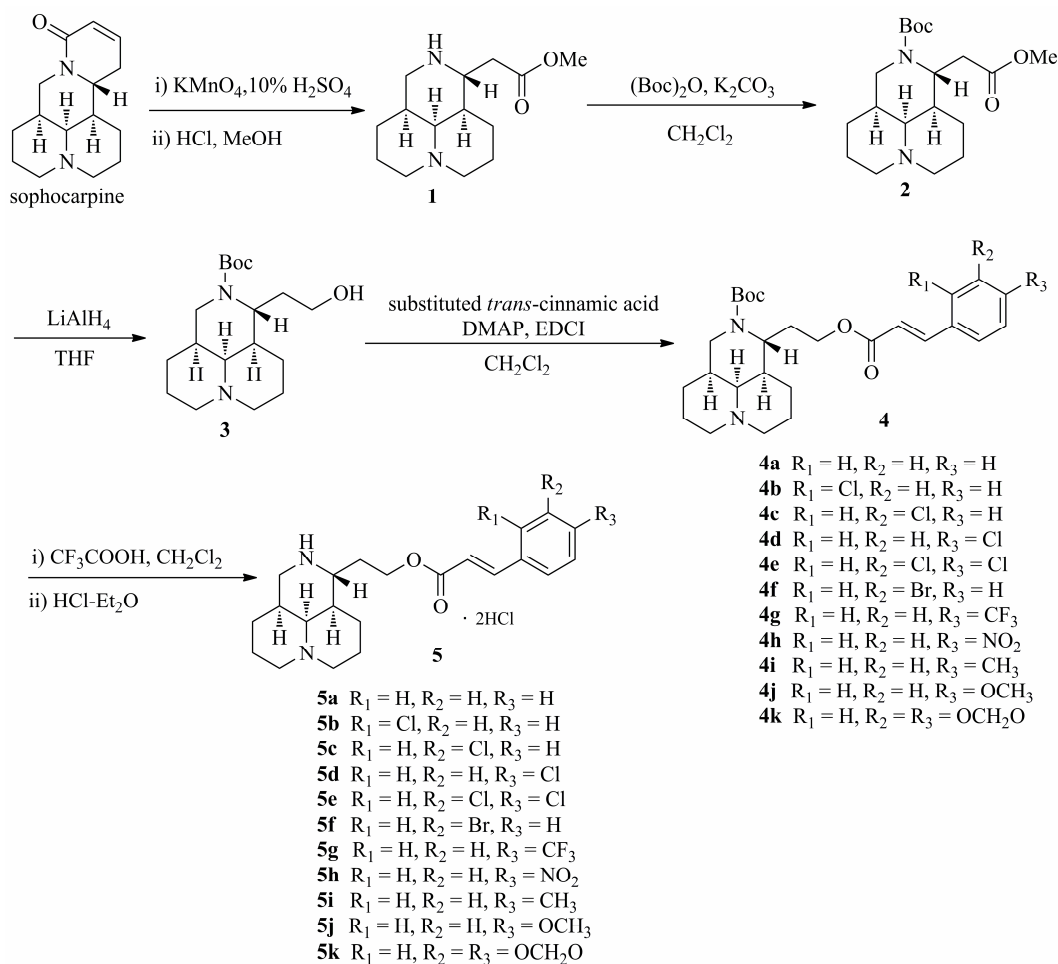


图 1 槐果碱肉桂酸酯衍生物的合成路线

Fig. 1 Synthetic routes of sophocarpine-cinnamic acid ester derivatives

mmol) 和无水碳酸钾 (2.3 g, 16.6 mmol), 加毕, 室温反应 4 h. TLC 检测反应完全, 停止反应, 加入 100 mL 水, 二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化, 洗脱剂为二氯甲烷-甲醇 (50 : 1), 得无色油状物 885 mg, 即 12*N*-(叔丁氧羰基) 槐果酸甲酯 (**2**), 产率 46%. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 4.30~4.25 (1H, m, *N*-CH-), 3.65 (3H, s, -OCH₃), 3.52 (1H, dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz, *N*-CH₂-), 3.39 (1H, dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, *N*-CH₂-), 2.79 (1H, dd, $J = 14.6, 9.4$ Hz, *N*-CH₂-), 2.75~2.68 (2H, m, *N*-CH₂-), 2.57 (1H, dd, $J = 14.6, 5.6$ Hz, *N*-CH₂-), 2.10~2.03 (1H, m, *N*-CH-), 1.93~1.84 (2H, m, -CH₂-CO), 1.84~1.68 (4H, m, -CH×2, -CH₂-), 1.67~1.62 (1H, m, -CH₂-), 1.60~1.54 (1H, m, -CH₂-), 1.51 (1H, dt, $J = 13.3, 4.6$ Hz, -CH₂-), 1.47~1.41 (12H, m, -CH₂-, -CH₂-, -CH₃×3).

2.3 12*N*-(叔丁氧羰基) 槐果醇的制备

将化合物 **2** (885 mg, 2.5 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中, 冷却至 0 °C。将 LiAlH_4 (114 mg, 3.0 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 0 °C 下滴加至反应液中。滴毕, 室温搅拌反应 6 h. TLC 检测反应完全, 停止反应, 加入 3 mL 丙酮, 再加入 3 mL 饱和氯化铵, 搅拌 30 min。抽滤, 醋酸乙酯洗涤, 浓缩滤液, 加入 100 mL 水, 醋酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化, 洗脱剂为二氯甲烷-甲醇 40 : 1, 得无色油状物 651 mg, 即 12*N*-(叔丁氧羰基) 槐果醇 (**3**), 收率 80%. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 3.99 (1H, ddd, $J = 11.0, 8.2, 4.6$ Hz, *N*-CH-), 3.61~3.52 (3H, m, *N*-CH₂-, *O*-CH₂-), 3.33~3.29 (1H, m, *N*-CH₂-), 2.73~2.67 (2H, m, *N*-CH₂-), 2.05~2.02 (1H, m, *N*-CH-), 2.01~1.94 (1H, m, *N*-CH₂-), 1.89~1.65 (7H, m, *N*-CH₂-, -CH×2, -CH₂×2), 1.60~

1.54 (2H, m, -CH₂-), 1.50 (1H, dt, $J = 13.2, 4.7$ Hz, -CH₂-), 1.46 (9H, s, -CH₃×3), 1.45~1.40 (3H, m, -CH₂-, -CH₂-)。

2.4 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-取代肉桂酰基槐果醇的制备

2.4.1 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-肉桂酰基槐果醇 (**4a**) 的制备 将化合物 **3** (200.0 mg, 0.6 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 依次加入 DMAP (98 mg, 0.8 mmol)、EDCI (154 mg, 0.8 mmol) 和肉桂酸 (118 mg, 0.8 mmol), 加毕, 室温反应。TLC 检测反应完全, 停止反应, 加入 100 mL 水, 二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩, 硅胶柱色谱纯化, 洗脱剂为二氯甲烷-甲醇 (50:1), 得无色油状物 261 mg (**4a**), 收率 96%。

2.4.2 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(2-氯肉桂酰基) 槐果醇 (**4b**) 的制备 以化合物 **3** 和 2-氯肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4b**, 收率 92%。

2.4.3 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(3-氯肉桂酰基) 槐果醇 (**4c**) 的制备 以化合物 **3** 和 3-氯肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4c**, 收率 75%。

2.4.4 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(4-氯肉桂酰基) 槐果醇 (**4d**) 的制备 以化合物 **3** 和 4-氯肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4d**, 收率 68%。

2.4.5 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(3,4-二氯肉桂酰基) 槐果醇 (**4e**) 的制备 以化合物 **3** 和 3,4-二氯肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4e**, 收率 65%。

2.4.6 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(3-溴肉桂酰基) 槐果醇 (**4f**) 的制备 以化合物 **3** 和 3-溴肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4f**, 收率 45%。

2.4.7 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(4-三氟甲基肉桂酰基) 槐果醇 (**4g**) 的制备 以化合物 **3** 和 4-三氟甲基肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4g**, 收率 82%。

2.4.8 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(4-硝基肉桂酰基) 槐果醇 (**4h**) 的制备 以化合物 **3** 和 4-硝基肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4h**, 收率 81%。

2.4.9 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(4-甲基肉桂酰基) 槐果醇 (**4i**) 的制备 以化合物 **3** 和 4-甲基肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4i**, 收率 85%。

2.4.10 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(4-甲氧基肉桂酰基) 槐果醇 (**4j**) 的制备 以化合物 **3** 和 4-甲氧基肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4j**, 收率 81%。

2.4.11 12*N*-(叔丁氧羰基)-1'-*O*-(3,4-亚甲二氧肉桂酰基) 槐果醇 (**4k**) 的制备 以化合物 **3** 和 3,4-亚甲二氧肉桂酸为原料, 操作同“2.4.1”项的合成方法, 得无色油状物 **4k**, 收率 81%。

2.5 1'-*O*-取代肉桂酰基槐果醇盐酸盐的制备

2.5.1 1'-*O*-肉桂酰基槐果醇盐酸盐 (**5a**) 的制备 将化合物 **4a** (261 mg) 溶于 3 mL 二氯甲烷中, 加入 600 μL 三氟乙酸, 加毕, 室温反应。TLC 检测反应完全, 停止反应, 加入饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 滤过, 浓缩得油状产物。加少量二氯甲烷溶解, 加入 2 mol/L 的氯化氢-乙醚溶液 5 mL, 室温搅拌 10 min, 减压蒸除溶剂, 得白色固体产物 240 mg (**5a**), 收率 98%。mp 140.3~142.1 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 7.82 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, Ar-CH = CH-), 7.70~7.65 (2H, m, Ar-H), 7.42~7.38 (3H, m, Ar-H), 6.66 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, -CH = CH-CO), 4.43 (1H, dt, $J = 11.8, 5.3$ Hz, *N*-CH-), 4.41~4.34 (1H, m, *N*-CH₂-), 4.34~4.27 (1H, m, *N*-CH₂-), 3.91 (1H, t, $J = 13.7$ Hz, *N*-CH₂-), 3.74~3.68 (1H, m, *N*-CH-), 3.47~3.38 (2H, m, *O*-CH₂-), 3.33 (1H, dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz, *N*-CH₂-), 3.10~3.00 (2H, m, *N*-CH₂-), 2.60~2.48 (1H, m, -CH-), 2.45~2.37 (1H, m, -CH-), 2.37~2.26 (1H, m, -CH₂-), 2.14 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, -CH₂-), 2.09~1.91 (4H, m, -CH₂-×2), 1.91~1.75 (4H, m, -CH₂-×2); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ: 168.2, 146.8, 135.8, 131.6, 130.0, 129.5, 118.7, 62.6, 61.0, 56.7, 56.6, 51.8, 43.9, 38.2, 32.8, 30.7, 25.5, 24.7, 19.6, 19.4; HRMS *m/z*: 355.238 9 [M+H]⁺ (计算值 355.238 6, C₂₂H₃₁N₂O₂)。

2.5.2 1'-*O*-(2-氯肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5b**) 的制备 以化合物 **4b** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5b**, 收率 94%。mp 134.1~135.2 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 8.10 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, Ar-CH = CH-), 7.85 (1H, dd, $J = 7.7,$

1.7 Hz, Ar-H), 7.46 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.39 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, Ar-H), 7.35 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 6.75 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, $-\text{CH} = \underline{\text{CH}}-\text{CO}$), 4.45~4.40 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 4.32~4.25 (1H, m, $N-\text{CH}-$), 3.90 (1H, t, $J = 13.6$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.74~3.68 (1H, m, $N-\text{CH}-$), 3.47~3.39 (2H, m, $O-\text{CH}_2-$), 3.33 (1H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.11~3.01 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 2.58~2.49 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.45~2.38 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.36~2.28 (1H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.16 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.09~1.91 (4H, m, $-\text{CH}_2-\times 2$), 1.91~1.74 (4H, m, $-\text{CH}_2-\times 2$); $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 167.7, 141.7, 135.8, 133.6, 132.7, 131.2, 129.2, 128.6, 121.7, 62.6, 61.2, 56.6, 56.6, 51.8, 43.9, 38.1, 32.8, 30.6, 25.5, 24.6, 19.6, 19.4; HRMS m/z 389.198 9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值 389.199 6, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_2$)。

2.5.3 1'-*O*-(3-氯肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5c**) 的制备 以化合物 **4c** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5c**, 收率 91%。mp 130.0~130.5 °C; $^1\text{H}-\text{NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.80 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, Ar- $\underline{\text{CH}} = \text{CH}-$), 7.73 (1H, s, Ar-H), 7.61 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, Ar-H), 7.42~7.37 (2H, m, Ar-H), 6.70 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, $-\text{CH} = \underline{\text{CH}}-\text{CO}$), 4.47~4.41 (1H, m, $N-\text{CH}-$), 4.40~4.30 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 3.92 (1H, t, $J = 13.7$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.74~3.66 (1H, m, $N-\text{CH}-$), 3.47~3.38 (2H, m, $O-\text{CH}_2-$), 3.35~3.30 (1H, m, $N-\text{CH}_2-$), 3.10~3.01 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 2.59~2.49 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.45~2.38 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.35~2.27 (1H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.14 (1H, d, $J = 14.8$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.10~1.90 (4H, m, $-\text{CH}_2-\times 2$), 1.90~1.75 (4H, m, $-\text{CH}_2-\times 2$); $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 167.8, 145.0, 137.9, 135.9, 131.5, 131.3, 129.1, 127.8, 120.4, 62.6, 61.0, 56.6, 56.6, 51.7, 43.9, 38.2, 32.8, 30.7, 25.5, 24.7, 19.6, 19.3; HRMS m/z 389.199 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值 389.199 6, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_2$)。

2.5.4 1'-*O*-(4-氯肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5d**) 的制备 以化合物 **4d** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5d**, 收率 90%。mp 133.2~135.0 °C; $^1\text{H}-\text{NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.81 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, Ar- $\underline{\text{CH}} = \text{CH}-$), 7.68 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 6.67 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, $-\text{CH} = \underline{\text{CH}}-\text{CO}$), 4.44 (1H, dt, $J = 11.8, 6.2$ Hz, $N-\text{CH}-$), 4.38~4.28 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 3.91 (1H, t, $J = 13.7$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.71~3.65 (1H, m, $N-\text{CH}-$),

3.48~3.39 (2H, m, $O-\text{CH}_2-$), 3.32 (1H, dd, $J = 13.4, 4.5$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.10~3.00 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 2.54~2.47 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.45~2.38 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.32~2.25 (1H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.15 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.10~1.91 (4H, m, $-\text{CH}_2-\times 2$), 1.90~1.75 (4H, m, $-\text{CH}_2-\times 2$); $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 167.9, 145.3, 137.4, 134.6, 130.9, 130.2, 119.4, 62.6, 60.9, 56.7, 56.6, 51.6, 43.9, 38.3, 32.9, 30.7, 25.5, 24.7, 19.6, 19.4; HRMS m/z 389.199 2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值 389.199 6, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_2$)。

2.5.5 1'-*O*-(3,4-二氯肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5e**) 的制备 以化合物 **4e** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5e**, 收率 93%。mp 156.2~157.1 °C; $^1\text{H}-\text{NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, Ar-H), 7.79 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, Ar- $\underline{\text{CH}} = \text{CH}-$), 7.63 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, Ar-H), 7.55 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.70 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, $-\text{CH} = \underline{\text{CH}}-\text{CO}$), 4.45 (1H, dt, $J = 11.9, 5.3$ Hz, $N-\text{CH}-$), 4.38~4.31 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 3.93 (1H, t, $J = 13.7$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.72~3.68 (1H, m, $N-\text{CH}-$), 3.48~3.39 (2H, m, $O-\text{CH}_2-$), 3.33 (1H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.10~3.01 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 2.56~2.50 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.46~2.38 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.34~2.28 (1H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.14 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.10~1.90 (4H, m, $-\text{CH}_2-\times 2$), 1.90~1.76 (4H, m, $-\text{CH}_2-\times 2$); $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (150 MHz, CD_3OD) δ : 167.6, 143.9, 136.4, 135.0, 134.0, 132.1, 131.2, 128.9, 120.9, 62.6, 60.9, 56.7, 56.6, 51.6, 43.9, 38.3, 32.8, 30.7, 25.5, 24.7, 19.6, 19.3; HRMS m/z 423.160 0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值 423.160 6, $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$)。

2.5.6 1'-*O*-(3-溴肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5f**) 的制备 以化合物 **4f** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5f**, 收率 98%。mp 164.5~165.3 °C; $^1\text{H}-\text{NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.87 (1H, s, Ar-H), 7.78 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, Ar- $\underline{\text{CH}} = \text{CH}-$), 7.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 7.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.32 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 6.69 (1H, $J = 16.1$ Hz, $-\text{CH} = \underline{\text{CH}}-\text{CO}$), 4.44 (1H, dt, $J = 11.9, 5.3$ Hz, $N-\text{CH}-$), 4.40~4.30 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 3.92 (1H, t, $J = 13.7$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.73~3.68 (1H, m, $N-\text{CH}-$), 3.48~3.39 (2H, m, $O-\text{CH}_2-$), 3.33 (1H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, $N-\text{CH}_2-$), 3.10~3.01 (2H, m, $N-\text{CH}_2-$), 2.58~2.50 (1H, m, $-\text{CH}-$), 2.45~2.38 (1H,

m, -CH-), 2.36~2.27 (1H, m, -CH₂-), 2.14 (1H, d, $J = 14.6$ Hz, -CH₂-), 2.10~1.91 (4H, m, -CH₂-×2), 1.90~1.75 (4H, m, -CH₂-×2); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 167.7, 145.0, 138.2, 134.3, 132.1, 131.7, 128.2, 123.9, 120.4, 62.6, 61.0, 56.6, 56.6, 51.7, 43.9, 38.2, 32.8, 30.7, 25.5, 24.7, 19.6, 19.4; HRMS m/z 433.148 3 [M+H]⁺ (计算值 433.149 1, C₂₂H₃₀BrN₂O₂)。

2.5.7 1'-O-(4-三氟甲基肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5g**) 的制备 以化合物 **4g** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5g**, 收率 98%。mp 137.8~138.3 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.92~7.87 (3H, m, Ar-CH = CH-, Ar-H), 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar-H), 6.80 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, -CH = CH-CO), 4.46 (1H, dt, $J = 11.9, 5.3$ Hz, N-CH-), 4.42~4.32 (2H, m, N-CH₂-), 3.94 (1H, t, $J = 13.7$ Hz, N-CH₂-), 3.73~3.70 (1H, m, N-CH-), 3.48~3.40 (2H, m, O-CH₂-), 3.34 (1H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, N-CH₂-), 3.11~3.01 (2H, m, N-CH₂-), 2.59~2.51 (1H, m, -CH-), 2.47~2.39 (1H, m, -CH-), 2.36~2.30 (1H, m, -CH₂-), 2.16 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, -CH₂-), 2.11~1.93 (4H, m, -CH₂-×2), 1.91~1.76 (4H, m, -CH₂-×2); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 167.6, 144.7, 139.6, 132.7, 129.9, 126.8, 125.4, 121.6, 62.6, 61.0, 56.7, 56.6, 51.6, 43.9, 38.3, 32.8, 30.7, 25.5, 24.7, 19.6, 19.4; HRMS m/z 423.226 0 [M+H]⁺ (计算值 423.225 9, C₂₃H₃₀F₃N₂O₂)。

2.5.8 1'-O-(4-硝基肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5h**) 的制备 以化合物 **4h** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5h**, 收率 77%。mp 175.2~176 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 8.25 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, Ar-H), 7.95~7.90 (3H, m, Ar-CH = CH-, Ar-H), 6.85 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, -CH = CH-CO), 4.47 (1H, dt, $J = 11.9, 5.3$ Hz, N-CH-), 4.41~4.33 (2H, m, N-CH₂-), 3.94 (1H, t, $J = 13.6$ Hz, N-CH₂-), 3.73~3.70 (1H, m, N-CH-), 3.48~3.40 (2H, m, O-CH₂-), 3.34 (1H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, N-CH₂-), 3.11~3.03 (2H, m, N-CH₂-), 2.58~2.53 (1H, m, -CH-), 2.48~2.40 (1H, m, -CH-), 2.35~2.30 (1H, m, -CH₂-), 2.16 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, -CH₂-), 2.11~1.92 (4H, m, -CH₂-×2), 1.91~1.75 (4H, m, -CH₂-×2); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 167.3, 149.9, 143.8, 142.1, 130.4, 125.0, 123.1, 62.6, 61.1, 56.7, 56.6, 51.5, 43.9, 38.3, 32.8, 30.7, 25.5, 24.7, 19.6, 19.4; HRMS

m/z 400.222 9 [M+H]⁺ (计算值 400.223 6, C₂₂H₃₀N₃O₄)。

2.5.9 1'-O-(4-甲基肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5i**) 的制备 以化合物 **4i** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5i**, 收率 93%。mp 176.6~177.8 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.78 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, Ar-CH = CH-), 7.55 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 6.60 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, -CH = CH-CO), 4.42 (1H, dt, $J = 11.9, 6.2$ Hz, N-CH-), 4.39~4.33 (1H, m, N-CH₂-), 4.30 (1H, ddd, $J = 12.4, 8.2, 3.2$ Hz, N-CH₂-), 3.91 (1H, t, $J = 13.6$ Hz, N-CH₂-), 3.71~3.68 (1H, m, N-CH-), 3.46~3.39 (2H, m, O-CH₂-), 3.32 (1H, dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, N-CH₂-), 3.10~3.01 (2H, m, N-CH₂-), 2.56~2.50 (1H, m, -CH-), 2.44~2.37 (1H, m, -CH-), 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 2.33~2.28 (1H, m, -CH₂-), 2.14 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, -CH₂-), 2.10~1.91 (4H, m, -CH₂-×2), 1.90~1.74 (4H, m, -CH₂-×2); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 168.4, 146.9, 142.3, 133.0, 130.7, 129.5, 117.5, 62.6, 60.9, 56.7, 56.6, 51.8, 43.9, 38.2, 32.8, 30.7, 25.5, 24.7, 21.5, 19.6, 19.4; HRMS m/z 369.254 0 [M+H]⁺ (计算值 369.254 2, C₂₃H₃₃N₂O₂)。

2.5.10 1'-O-(4-甲氧基肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5j**) 的制备 以化合物 **4j** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5j**, 收率 90%。mp 145.4~146.5 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.76 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, Ar-CH = CH-), 7.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 6.95 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 6.50 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, -CH = CH-CO), 4.42 (1H, dt, $J = 11.9, 5.5$ Hz, N-CH-), 4.39~4.32 (1H, m, N-CH₂-), 4.29 (1H, ddd, $J = 12.5, 8.0, 2.9$ Hz, N-CH₂-), 3.91 (1H, t, $J = 13.7$ Hz, N-CH₂-), 3.82 (3H, s, O-CH₃), 3.71~3.68 (1H, m, N-CH-), 3.47~3.39 (2H, m, O-CH₂-), 3.32 (1H, dd, $J = 13.4, 4.6$ Hz, N-CH₂-), 3.11~3.00 (2H, m, N-CH₂-), 2.57~2.50 (1H, m, -CH-), 2.44~2.36 (1H, m, -CH-), 2.35~2.28 (1H, m, -CH₂-), 2.14 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, -CH₂-), 2.10~1.91 (4H, m, -CH₂-×2), 1.91~1.75 (4H, m, -CH₂-×2); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 168.6, 163.3, 146.7, 131.2, 128.3, 115.8, 115.4, 62.6, 60.8, 56.7, 56.6, 55.9, 51.8, 43.9, 38.2, 32.8, 30.8, 25.5, 24.6, 19.6, 19.4; HRMS m/z 385.249 0 [M+H]⁺ (计

算值 385.249 1, C₂₃H₃₃N₂O₃)。

2.5.11 1'-O-(3,4-亚甲二氧肉桂酰基) 槐果醇盐酸盐 (**5k**) 的制备 以化合物 **4k** 为原料, 操作同化合物 **5a** 的合成方法, 得白色固体产物 **5k**, 收率 83%。mp 157.8~158.5 °C; ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ: 7.72 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, Ar-CH = CH-), 7.23 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, Ar-H), 7.16 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, Ar-H), 6.84 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 6.49 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, -CH = CH-CO), 6.00 (2H, s, -O-CH₂-O-), 4.42 (1H, dt, *J* = 11.9, 5.5 Hz, *N*-CH-), 4.38~4.27 (2H, m, *N*-CH₂-), 3.91 (1H, t, *J* = 13.7 Hz, *N*-CH₂-), 3.73~3.67 (1H, m, *N*-CH-), 3.47~3.38 (2H, m, O-CH₂-), 3.32 (1H, dd, *J* = 13.4, 4.6 Hz, *N*-CH₂-),

3.10~3.01 (2H, m, *N*-CH₂-), 2.57~2.50 (1H, m, -CH-), 2.43~2.36 (1H, m, -CH-), 2.34~2.28 (1H, m, -CH₂-), 2.14 (1H, d, *J* = 12.8 Hz, -CH₂-), 2.10~1.91 (4H, m, -CH₂-×2), 1.90~1.74 (4H, m, -CH₂×2); ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ: 168.5, 151.4, 149.9, 146.7, 130.2, 126.1, 116.4, 109.4, 107.6, 103.1, 62.6, 60.8, 56.6, 56.6, 51.8, 43.9, 38.2, 32.8, 30.7, 25.5, 24.7, 19.6, 19.4; HRMS *m/z* 399.228 9 (计算值 399.228 4, C₂₃H₃₁N₂O₄)。

3 体外抗肿瘤活性评价

采用 MTT 法, 以顺铂为阳性对照药, 测试了目标化合物对 HeLa, HepG2 和 A-549 3 种肿瘤细胞的体外抗肿瘤活性, 其实验结果如表 1 所示。

表 1 目标化合物的体外抗肿瘤活性结果

Table 1 *In vitro* antitumor activities of target compounds

化合物	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)		
	HeLa	HepG2	A549
5a	12.74±2.11	>40	>40
5b	13.54±2.47	>40	>40
5c	12.88±1.07	22.33±1.40	>40
5d	29.10±2.32	22.20±1.94	36.06±0.73
5e	15.81±1.52	27.12±3.24	18.42±0.91
5f	19.56±2.15	28.61±4.23	23.51±0.78
5g	8.68±0.61	8.44±2.22	6.95±0.95
5h	17.51±1.25	>40	>40
5i	28.32±0.77	38.12±3.56	>40
5j	13.96±0.93	>40	>40
5k	13.52±0.76	>40	>40
顺铂	20.44±6.23	39.90±4.31	79.20±5.60

4 讨论

从表 1 中可以看出, 在 HeLa 肿瘤细胞株的测试中, 所有衍生物均表现出了一定的抗肿瘤活性。其中, 化合物 **5g** 表现出最好的活性, 说明肉桂酰基苯环的对位连有三氟甲基对抗肿瘤活性起到增强作用。在 HepG2 肿瘤细胞株的测试中, 肉桂酰基的苯环连有吸电子取代基 (硝基取代除外) 对化合物发挥抗肿瘤活性起到重要作用, 苯环上无取代基或者连有供电子取代基则活性消失。此外, 肉桂酰基苯环上取代基的位置对活性具有一定的影响, 3 位和 4 位氯原子取代的化合物优于 2 位氯原子取代的化合物。在 A549 肿瘤细胞株的测试中, 化合物表现出与 HepG2 肿瘤细胞株类似的构效关系, 肉桂酰

基苯环上连有吸电子取代基明显优于供电子取代基。在 3 株肿瘤细胞的测试中, 化合物 **5g** 的活性均优于阳性对照药顺铂, 表现出良好的抗肿瘤活性, 具有深入研究的价值。

参考文献

- [1] 张 翹, 马 悦, 高慧敏, 等. 苦参化学成分研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 205-214.
- [2] Zhang Y, Zhang H, Yu P, *et al.* Effects of matrine against the growth of human lung cancer and hepatoma cells as well as lung cancer cell migration [J]. *Cytotechnology*, 2009, 59(3): 191-200.
- [3] Yu P, Liu Q, Liu K, *et al.* Matrine suppresses breast cancer cell proliferation and invasion via VEGF-Akt-NF-kappaB signaling [J]. *Cytotechnology*, 2009, 59(3):

- 219-229.
- [4] Liu X Y, Fang H, Yang Z G, *et al.* Matrine inhibits invasiveness and metastasis of human malignant melanoma cell line a375 *in vitro* [J]. *Int J Dermatol*, 2008, 47(5): 448-456.
- [5] Hu H G, Wang S Z, Zhang C M, *et al.* Synthesis and *in vitro* inhibitory activity of matrine derivatives towards pro-inflammatory cytokines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(24): 7537-7539.
- [6] Huang W C, Chan C C, Wu S J, *et al.* Matrine attenuates allergic airway inflammation and eosinophil infiltration by suppressing eotaxin and Th2 cytokine production in asthmatic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 470-477.
- [7] 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 Biophys Res Commun*, 2016, 477(1): 83-90.
- [8] Zhang J P, Zhang M, Zhou J P, *et al.* Antifibrotic effects of matrine on *in vitro* and *in vivo* models of liver fibrosis in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(2): 183-186.
- [9] Liu W, Zhang B L, Chen G, *et al.* Targeting miR-21 with sophocarpine inhibits tumor progression and reverses epithelial mesenchymal transition in head and neck Cancer [J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(9): 2129-2139.
- [10] Zhang P P, Wang P Q, Qiao C P, *et al.* Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma by inhibiting the activity of AKT/GSK-3 β / β -catenin axis and TGF- β induced EMT with sophocarpine [J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(1): 95-103.
- [11] Gao Y, Li G, Li C, *et al.* Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of sophocarpine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(2): 324-329.
- [12] Gao Y L, Jiang W L, Dong C H, *et al.* Anti-inflammatory effects of sophocarpine in LPS-induced RAW 264. 7 cells via NF- κ B and MAPKs signaling pathways [J]. *Toxicol Vitro*, 2012, 26(1): 1-6.
- [13] Miao Y F, Wu B, Zhang W Q, *et al.* Neuroprotective effect of sophocarpine against transient focal cerebral ischemia via down-regulation of the acid-sensing ion channel 1 in rats [J]. *Brain Res*, 2011, 1382(9): 245-251.
- [14] 张星宇, 陈曙霞, 刘晶星, 等. 槐果碱体外抗柯萨奇病毒 B3m 的作用 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2006, 26(8): 892-894.
- [15] Hoskins J A. The occurrence, metabolism and toxicity of cinnamic acid and related compounds [J]. *J Appl Toxicol*, 1984, 4(6): 283-292.
- [16] Lapeyre C, Delomenede M, Bedos-Belval F, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of pharmacological properties of cinnamic derivatives as antiatherogenic agents [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(26): 8115-8124.
- [17] Gaspar A, Garrido E M, Esteves M, *et al.* New insights into the antioxidant activity of hydroxycinnamic acids: Synthesis and physicochemical characterization of novel halogenated derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(5): 2092-2099.
- [18] Menezes J C J M D S, Kamat S P, Cavaleiro J A S, *et al.* Synthesis and antioxidant activity of long chain alkyl hydroxycinnamates [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(2): 773-777.
- [19] Yen G C, Chen Y L, Sun F M, *et al.* A comparative study on the effectiveness of- and trans-form of cinnamic acid treatments for inhibiting invasive activity of human lung adenocarcinoma cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(3): 281-287.
- [20] Liu L, Hudgins W R, Shack S, *et al.* Cinnamic acid-a natural product with potential use in cancer intervention [J]. *Int J Cancer*, 1995, 62(3): 345-350.
- [21] De P, Baltas M, Bedos-Belval F. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents-a review [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(11): 1672-1703.
- [22] Zhou T, Shi Q, Bastow K F, *et al.* Design, synthesis, and structure-activity relationships of 3'R,4'R-disubstituted-2',2'-dimethyldihydropyrano [2,3-f]chromone (DSP) analogues as potent chemosensitizers to overcome multidrug resistance [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(24): 8700-8708.
- [23] Qian Y, Zhang H J, Zhang H, *et al.* Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of cinnamic acid metronidazole ester derivatives as novel anticancer agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(14): 4991-4996.
- [24] Li L H, Zhao P, Hu J L, *et al.* Synthesis, *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of scopoletin-cinnamic acid hybrids [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 93: 300-307.
- [25] Liang C Y, Pei S M, Ju W H, *et al.* Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antitumor activity study of 11-hydroxyl esterified bergenin/cinnamic acid hybrids [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 133: 319-328.