

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20160317

## 抗肿瘤 Dipodazine 及其衍生物的合成与活性

孙 华, 张亚洲, 王鹏飞, 王 栋, 张 倩, 袁 媛, 滕玉鸥  
(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

**摘要:** 以甘氨酸酐、吲哚或溴代吲哚为原料, 通过氨基保护、亲电取代、羟醛缩合、脱保护等反应, 以总产率 10%~30% 设计合成了 8 个 Dipodazine 衍生物. 这一系列化合物对白血病细胞 (K562)、结肠癌细胞 (HT-29)、肝癌细胞 (HepG2) 的体外抑制活性表明, N-1 位氨基是活性必须基团, C-5 位基团取代对活性影响比较大.

**关键词:** 环二肽; 二酮哌嗪; 吲哚; 抗肿瘤

**中图分类号:** R914.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-6510(2017)03-0011-05

## Synthesis and in vitro Cytotoxicity Evaluation of Dipodazine Derivatives as Anticancer Agents

SUN Hua, ZHANG Yazhou, WANG Pengfei, WANG Dong,  
ZHANG Qian, YUAN Yuan, TENG Yuou

(College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

**Abstract:** A series of Dipodazine derivatives were synthesized via the amino protecting, electrophilic substitution, hydroxyl aldehyde condensation, and deprotection reaction. Eight derivatives were designed and synthesized in 10%~30% overall yield. The anticancer activity of these new Dipodazine derivatives against three human tumor cell lines, K562, HepG2 and HT-29, were evaluated by MTT assay *in vitro*. SAR studies suggested that C-5 substitution has great influence on the activity, whereas an amino functionality on N-1 as present in the parent ring is required to such potency.

**Key words:** cyclic dipeptide; 2,5-diketopiperazine; indole; antitumor

环二肽(cyclic dipeptide)是由肽键缩合成的环状二肽,其在脊椎或无脊椎动物、植物、真菌和细菌中广泛存在<sup>[1]</sup>,具有多种生物活性,如抗肿瘤、免疫调节、抗菌、抗炎、抗氧化等<sup>[2-4]</sup>. Dipodazine(图 1)属于脱氢环二肽,作为合成 echinulines 的中间体首次被报道,但没有谱图等相关数据<sup>[5]</sup>.其后,从多种青霉如 *Penicillium dipodomyis*<sup>[5]</sup>、纳地青霉(*Penicillium nalgiovense*)<sup>[6]</sup>、疣孢青霉(*Penicillium verrucosum*)<sup>[7]</sup>等的次级代谢产物中分离得到,其结构也被确定.存在于海洋浮游植物、陆生植物中的多种天然产物,如 Neoechinulin A<sup>[8]</sup>、Barettin<sup>[9]</sup>、Cristain A<sup>[10]</sup>、Isoechinulin A<sup>[11]</sup>等(图 2)含有 Dipodazine 结构.

Dipodazine 包括 2,5-二酮哌嗪和吲哚的结构单

元.二酮哌嗪主要存在于海洋微生物中的次级代谢产物中,是最简单的环二肽,虽然其结构简单,但具有一定的刚性;二酮哌嗪分子内存在质子受体与供体,可与生物体内多种靶标作用,因此,二酮哌嗪结构单元具有巨大的药物发展潜力<sup>[12-13]</sup>.此外,吲哚类衍生物也具有广谱的生物活性,如抗癌、抗菌、抗炎、降糖等<sup>[14-16]</sup>,本课题组前期工作合成了多种具有抗肿瘤活性的吲哚类衍生物<sup>[17]</sup>.

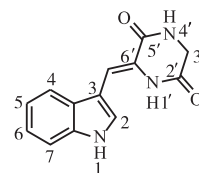


图 1 Dipodazine 结构式  
Fig. 1 Structure of Dipodazine

收稿日期: 2016-09-20; 修回日期: 2016-11-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21502138)

作者简介: 孙 华(1977—),女,天津人,副教授;通信作者: 滕玉鸥,副教授, tyo201485@tust.edu.cn

数字出版日期: 2017-01-12; 数字出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1355.N.20170112.1159.004.html>

本研究以 Dipodazine 为先导化合物,合成一系列衍生物,并测试产物的体外抗肿瘤活性,总结结构效关系,为该类药物的进一步研发奠定一定的基础。

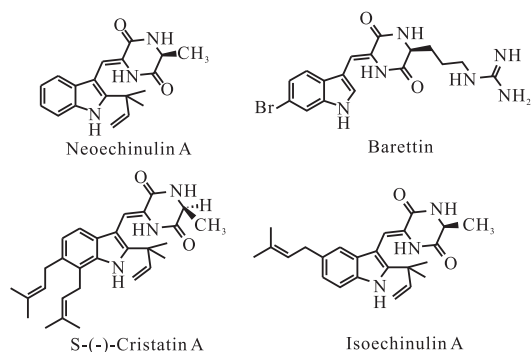


图2 基于 Dipodazine 结构的天然产物

Fig. 2 Examples of natural products based on the Dipodazine scaffold

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

吡啶、乙酸酐,分析纯,安耐吉化学试剂有限公司;4-溴吡啶、5-溴吡啶、6-溴吡啶、7-溴吡啶,分析纯,北京偶合科技有限公司;氢化钠、氯化苄、叔丁醇,分析纯,阿拉丁化学试剂有限公司;甘氨酸酐、乙醇、石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、碳酸钠、无水硫酸钠、氢氧化钾,分析纯,天津元立化工有限公司;甲苯,分析纯,国药化学试剂有限公司;叔丁醇钾,分析纯,北京百灵威化学试剂有限公司。

循环水式真空泵,河南省予华仪器有限公司;集热式恒温加热磁力搅拌器,郑州长城科工贸有限公司;TX323L 型电子分析天平,岛津国际贸易有限公司;AV400 型核磁共振仪,瑞士 Bruker 公司。

### 1.2 合成路线

#### 1.2.1 化合物 1 的合成

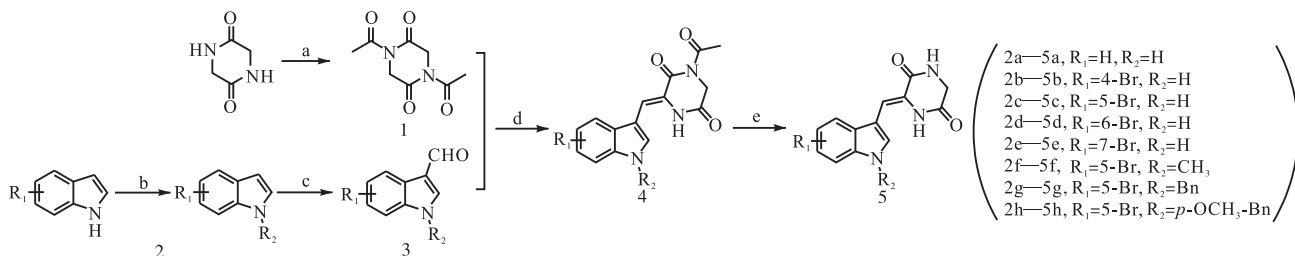
称取甘氨酸酐(5 g, 48.3 mmol)于 100 mL 圆底烧瓶中,室温下加入 10 mL 乙酸酐,加入完毕后,将反应体系用氩气保护,120 °C 回流 5 h. TLC 检测反应完全后,将反应液冷却至室温. 减压蒸馏除去剩余乙酸酐,无馏分蒸出时,在残留物中加入 50 mL 乙酸乙酯,依次用 50 mL 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、50 mL NaCl 溶液洗涤有机相. 将有机相用无水硫酸钠干燥,旋干. 剩余物用硅胶柱层析纯化(石油醚与乙酸乙酯体积比为 5 : 1),得化合物 1,白色固体 7.8 g,产率 90%.

#### 1.2.2 化合物 2f—2h 的合成

称取 5-溴吡啶(2 g, 10.2 mmol)于 50 mL 圆底烧瓶中,加入 5 mL 无水 DMF 使其充分溶解. 待溶解完全,将反应体系放入冰浴中. 0 °C 下缓慢加入 50% NaH(488 mg),加入完毕后搅拌 10 min,缓慢滴加碘甲烷、氯化苄或对甲氧苄基(15.3 mmol),0 °C 反应 3 h. TLC 检测反应完全后将反应液缓慢倒入冰水中,搅拌 30 min 后用 50 mL 乙酸乙酯萃取 3 次. 合并有机相,用无水硫酸钠干燥. 有机相旋干后得化合物 2f—2h<sup>[18]</sup>.

#### 1.2.3 化合物 5a—5h 的合成

化合物 5a—5h 的合成路线如图 3 所示. 称取吡啶(2b—2h)(17 mmol)于 50 mL 圆底烧瓶中,用 2 mL 无水 DMF 将其溶解. 将反应体系冷却至 0 °C. 剧烈搅拌,氩气保护下将 0.5 mL 三氯氧磷缓慢滴加到反应体系中,滴加完毕后将反应体系保持在 0 °C 反应 10 min. TLC 检测反应完全后将反应液缓慢滴加到冰水中,淬灭反应. 在冰水中搅拌 30 min,用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 调节反应体系至 pH = 9,有白色固体析出. 将白色固体抽滤,干燥,得化合物 3a—3h.



Dipodazine 衍生物合成的试剂及条件:(a) Ac<sub>2</sub>O, reflux, 6 h, 90%; (b) R<sub>2</sub>X, 50% NaH, DMF, 0 °C, 3 h, 82% ~ 90%; (c) POCl<sub>3</sub>, DMF, 0 °C, 10 min, 68% ~ 80%; (d) 化合物 1, *t*-BuOH/*t*-BuOK, DMF, 0 °C → r.t., 24 h; (e) 5% KOH(aq.), EtOH, r.t., 2 h, 12% ~ 30%.

图3 化合物 5a—5h 的合成路线

Fig. 3 Synthetic scheme of compounds 5a—5h

称取 3a(3b—3h) (6.9 mmol) 于干燥的 50 mL 的圆底烧瓶中, 氩气保护下加入化合物 1 (2.05 g, 10.3 mmol), 加入完毕后用 4 mL 无水 DMF 将其充分溶解. 将反应体系置于冰浴中, 氩气保护下缓慢滴加叔丁醇钾/叔丁醇溶液 (772 mg, 6.9 mmol). 滴加完毕后撤冰浴, 室温下反应 24 h. TLC 检测反应完全后在反应液中加入 30 mL 水, 有红色固体析出. 将红色固体过滤, 干燥. 得中间体 4a—4h<sup>[19]</sup>.

称取 4a(4b—4h) (2 mmol) 于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 乙醇, 溶液呈悬浊状. 缓慢滴加 5% KOH (5 mL), 滴加完毕后室温反应 3 h. TLC 检测反应完全后将反应体系中乙醇旋出, 剩余水相置于冰浴中. 用 2 mol/L HCl 调节 pH 至 4~5, 有大量白色固体析出, 固体用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 5a—5h<sup>[9]</sup>.

### 1.3 抗肿瘤活性测试方法

取培养状态良好的细胞, 胰酶消化细胞后, 使用血细胞计数板计数, 接种于 96 孔板内, 每孔  $5 \times 10^4$  个细胞, 培养 24 h, 每孔分别加入不同浓度的药物处理, 作用 48 h. 上述样品小心弃去药液, 加入 0.5 mg/mL 的 MTT, 每孔 20  $\mu$ L 放入培养箱内作用 4 h 后弃去染料, 加入 100  $\mu$ L DMSO, 待结晶完全溶解后, 使用酶标仪在双波长 492 nm 及 630 nm 下检测样品吸光度. 细胞存活率按照式 (1) 计算.

$$\text{细胞存活率} = \frac{A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}}{A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}}} \times 100\% \quad (1)$$

IC<sub>50</sub> 表示细胞存活率为 50% 时的药物浓度, 又称半数有效抑制浓度. 根据 MTT 结果求直线回归方程, 并计算每个时间点的 IC<sub>50</sub> 值.

## 2 结果与讨论

### 2.1 抗肿瘤活性测试

化合物 5a—5h 体外抗肿瘤活性结果见表 1. 由表 1 可知, Dipodazine (5a) 对肿瘤细胞 HepG2 (IC<sub>50</sub> = 0.35  $\mu$ mol/L) 和 HT-29 (IC<sub>50</sub> = 1.10  $\mu$ mol/L) 有较好抑制活性, 对 K562 没有明显抑制活性. 而在吡啶环不同位点 (4—7 位) 引入溴后, 除 5e 外, 对 K562 细胞抑制活性有不同程度的改善. 其中, 化合物 5c 与 5a 相比, 对 HepG2 抑制活性相当, 对 K562 (IC<sub>50</sub> = 2.31  $\mu$ mol/L) 和 HT-29 (IC<sub>50</sub> = 0.16  $\mu$ mol/L) 的抑制活性明显提高. 进一步对 5c 的 N-1 进行了结构修饰, 发现引入小基团 (5f, CH<sub>3</sub>) 或大基团 (5g, Bn、5h, *p*-

OCH<sub>3</sub>-Bn) 抑制活性均降低, 因此, N-1 位也是抗肿瘤活性的必需基团.

表 1 化合物 5a—5h 体外抗肿瘤活性  
Tab. 1 Antitumor activities of compounds 5a—5h

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> ( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )		
			K562	HepG2	HT-29
5a	H	H	>100	0.35	1.10
5b	4-Br	H	33.82	22.19	36.77
5c	5-Br	H	2.31	0.38	0.16
5d	6-Br	H	42.94	3.25	5.94
5e	7-Br	H	>100	81.31	>100
5f	5-Br	CH <sub>3</sub>	59.80	28.11	48.33
5g	5-Br	Bn	9.27	3.11	5.29
5h	5-Br	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub> -Bn	12.03	32.30	38.10
CPT <sup>b</sup>			0.040	0.050	0.060

注:<sup>a</sup> 表示 3 次平行实验的平均值, 标准差均小于  $\pm 20\%$ ; <sup>b</sup> 表示 CPT 为参考化合物.

总之, Dipodazine 引入 5-溴后, 对 K562 和 HT-29 的抑制活性明显提高, N-1 位游离氨基是活性必需的.

### 2.2 化合物光谱数据

N, N-二乙酰基甘氨酸酐 (化合物 1): 产率 90%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.60 (s, 1H), 2.59 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.75, 165.88, 77.38, 77.06, 76.74, 47.18, 26.74.

3-吡啶甲醛 (化合物 3a): 产率 68%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.15 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 ~ 7.29 (m, 2H).

4-溴吡啶-3-甲醛 (化合物 3b): 产率 70%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.92 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

5-溴吡啶-3-甲醛 (化合物 3c): 产率 80%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.92 (s, 1H) 9.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  115.6, 116.4, 118.5, 123.3, 123.6, 125.5, 138.4, 139.6, 185.6.

6-溴吡啶-3-甲醛 (化合物 3d): 产率 73%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.22 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  115.1, 115.3, 117.9, 123.3, 126.2, 126.6, 137.0, 140.5, 185.3.

7-溴吡啶-3-甲醛 (化合物 3e): 产率 80%; <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  105.3, 119.4, 120.7, 124.1, 126.3, 126.6, 135.9, 139.6, 185.9.

5-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛 (化合物 3f): 产率 80%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

1-苄基-5-溴-1H-吡啶-3-甲醛 (化合物 3g): 产率 77%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.33 ~ 7.37 (m, 4H), 7.15 ~ 7.18 (m, 3H), 5.32 (s, 2H).

5-溴-1-对甲氧基-1H-吡啶-3-甲醛 (化合物 3h): 产率 74%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  50.0, 55.6, 114.2, 114.6, 115.8, 117.0, 123.6, 126.6, 127.0, 128.7, 129.5, 136.1, 141.9, 159.4, 185.3.

(Z)-3-(1H-吡啶-3-亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (化合物 5a): 产率 19%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.15 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21 ~ 7.29 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  45.4, 108.0, 108.3, 112.3, 118.5, 120.4, 122.5, 123.0, 126.7, 127.5, 136.1, 161.2, 165.0. ESI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  242.1.

(Z)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (化合物 5b): 产率 25%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  45.3, 108.6, 112.2, 113.4, 123.4, 123.5, 124.6, 124.9, 128.5, 137.8, 160.9, 164.9. ESI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  320.0.

(Z)-3-(5-溴-1H-吡啶-3-亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (化合物 5c): 产率 23%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.81 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  44.9,

106.7, 107.6, 112.4, 113.8, 120.6, 123.3, 124.5, 127.6, 128.8, 134.4, 160.5, 164.5. ESI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  320.0.

(Z)-3-(6-溴-1H-吡啶-3-亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (化合物 5d): 产率 24%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.73 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.00 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  45.4, 107.2, 108.6, 114.8, 115.1, 120.5, 123.1, 123.8, 126.5, 127.6, 137.0, 161.0, 165.0. ESI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  320.0.

(Z)-3-(7-溴-1H-吡啶-3-亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (化合物 5e): 产率 30%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.00 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  45.3, 105.0, 107.4, 109.6, 118.3, 121.8, 124.1, 125.1, 127.7, 129.1, 134.5. ESI-MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  320.0.

(Z)-3-(5-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (化合物 5f): 产率 12%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  33.5, 45.4, 106.6, 107.1, 112.8, 113.3, 121.2, 123.8, 125.1, 129.5, 132.1, 135.5, 160.8, 164.9. ESI-MS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  334.0.

(Z)-3-(1-苄基-5-溴-1H-吡啶-3-亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (化合物 5g): 产率 15%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.26 ~ 7.34 (m, 6H), 6.92 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.02 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  45.4, 50.2, 106.4, 107.8, 113.2, 113.4, 121.4, 123.9, 125.2, 127.7, 128.1, 129.1, 123.0, 131.6, 134.7, 137.8, 160.8, 165.0. ESI-MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  410.1.

(Z)-3-(5-溴-1-对甲氧基-1H-吡啶-3-亚甲基)哌嗪-2, 5-二酮 (化合物 5h): 产率 12%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.27 ~ 7.31 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d,  $J =$

8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  45.4, 49.8, 55.5, 106.4, 107.7, 113.3, 113.4, 114.4, 114.4, 121.4, 123.9, 125.2, 129.2, 129.7, 130.0, 130.0, 131.4, 134.6, 159.2, 160.8, 165.0. ESI-MS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  440.1.

### 3 结 语

本文对天然产物 Dipodazine 的 N-1 位和吡啶环进行溴代修饰, 通过 MTT 法测试体外抗肿瘤活性, 得到化合物 5a、5c 对 HepG2 ( $\text{IC}_{50} = 0.35$ 、 $0.38 \mu\text{mol/L}$ )、HT-29 ( $\text{IC}_{50} = 1.10$ 、 $0.16 \mu\text{mol/L}$ ) 两种肿瘤细胞有较好抑制活性. 其中化合物 5c 对 HT-29 ( $\text{IC}_{50} = 0.16 \mu\text{mol/L}$ ) 的抑制活性最高. 构效关系分析得知 Dipodazine 类衍生物 N-1 位氨基是活性必须基团, 吡啶环 5 位可进一步进行修饰. 该类化合物的合成与抗肿瘤构效关系的研究为该类药物发现奠定了一定的基础.

#### 参考文献:

- [1] 卢曦元, 徐德昌. 环二肽生物活性的研究进展[J]. 生物信息学, 2012(4): 289–291.
- [2] Wang Y, Wang P, Ma H, et al. Developments around the bioactive diketopiperazines: A patent review[J]. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2013, 23(11): 1415–1433.
- [3] 杨子娟, 向兰, 邢杰, 等. 环二肽的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(2): 73–81.
- [4] 钟飞, 蒋晓慧, 田敏卿, 等. 生物活性环二肽研究进展[J]. 海南师范学院学报: 自然科学版, 2007, 19(4): 352–358.
- [5] Sørensen D, Larsen T O, Christophersen C, et al. Dipodazine, a diketopiperazine from *Penicillium dipodomys* [J]. Phytochemistry, 1999, 51(8): 1181–1183.
- [6] Johnson A L, Janosik T, Bergman J. Synthesis of the diketopiperazine dipodazine[J]. Arkivoc, 2002, 35(3): 57–61.
- [7] Larsen T O, Svendsen A, Smedsgaard J. Biochemical characterization of ochratoxin a-producing strains of the genus *Penicillium* [J]. Applied & Environmental Microbiology, 2001, 67(8): 3630–3635.
- [8] Pettit G R, Searcy J D, Tan R. Antineoplastic agents 585 isolation of *Bridelia ferruginea* anticancer podophyllotoxins and synthesis of 4 aza-podophyllotoxin structural modifications[J]. Journal of Natural Products, 2016, 79(3): 507–518.
- [9] Sjögren M, Johnson A L, Hedner E, et al. Antifouling activity of synthesized peptide analogs of the sponge metabolite baretin[J]. Peptides, 2006, 27(9): 2058–2064.
- [10] Rahman K M, Hossain M D, Sohrab M H. The prenylated dioxopiperazine alkaloid Cristatin A has selective telomeric DNA G-quadruplex stabilising properties [J]. Chemical Communications, 2012, 48: 8760–8762.
- [11] El-Gendy B E M, Rateb M E. Antibacterial activity of diketopiperazines isolated from a marine fungus using t-butoxycarbonyl group as a simple tool for purification [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25(16): 3125–3128.
- [12] Han K, Zhou Y, Liu F. Design, synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of 5-(2-carboxyethyl)isatin derivatives as anticancer agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24(2): 591–594.
- [13] Vine K L, Locke J M, Ranson M. An investigation into the cytotoxicity and mode of action of some novel N-alkyl-substituted isatins[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50(21): 5109–5117.
- [14] Han K, Li Y, Zhang Y. Design, synthesis and docking study of novel tetracyclic oxindole derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25(7): 1471–1475.
- [15] Martins M B, Carvalho I. Diketopiperazines: Biological activity and synthesis[J]. Tetrahedron, 2007, 63(40): 9923–9932.
- [16] Borthwick A D. 2,5-Diketopiperazines: Synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products[J]. Chemical Review, 2012, 112(7): 3641–3716.
- [17] Subba R B V, Rajeswari N, Sarangapani M, et al. Iodine-catalyzed condensation of isatin with indoles: A facile synthesis of di(indolyl)indolin-2-ones and evaluation of their cytotoxicity[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22(7): 2460–2463.
- [18] Wang M, Gao M, Miller K D, et al. The first design and synthesis of  $[\text{I}^{11}\text{C}]$  MKC-1 ( $[\text{I}^{11}\text{C}]$  Ro 31-7453), a new potential PET cancer imaging agent[J]. Nuclear Medicine and Biology, 2010, 37(7): 763–775.
- [19] Loughlin W A, Marshall R L, Carreiro A, et al. Solution-phase combinatorial synthesis and evaluation of piperazine-2,5-dione derivatives[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10(2): 91–94.

责任编辑: 郎婧