

文章编号: 1000-5862(2013)02-0148-04

2-芳基-3-(3-氟苯甲酰胺基)-4-噻唑啉酮类化合物的合成及抗癌活性研究

张克松, 王艳玲, 陈义兴, 许澄清, 李德江*

(三峡大学化学与生命科学学院 湖北 宜昌 443002)

摘要: 以 3-氟苯甲酸(1)为原料, 通过酯化、腓解制得 3-氟苯甲酰肼(2), 3-氟苯甲酰肼再与芳香醛反应得到相应的酰肼(3a~3g), 最后以苯和 DMF 为溶剂, 将 3a~3g 与巯基乙酸脱水环化成 2-芳基-3-(3-氟苯甲酰胺基)-4-噻唑啉酮类化合物(4a~4g), 并利用 IR、¹H NMR、¹³C NMR、ESI-MS 和元素分析对 7 个目标化合物(4a~4g)的结构进行了表征. 用 MTT 方法评价了它们在体外对 HepG-2、A549 和 231-2 3 种癌细胞株的体外生长抑制活性. 研究表明: 所合成的 7 个新化合物均具有潜在的体外抑制癌细胞生长活性, 其中化合物 4a、4b、4f 的活性最强.

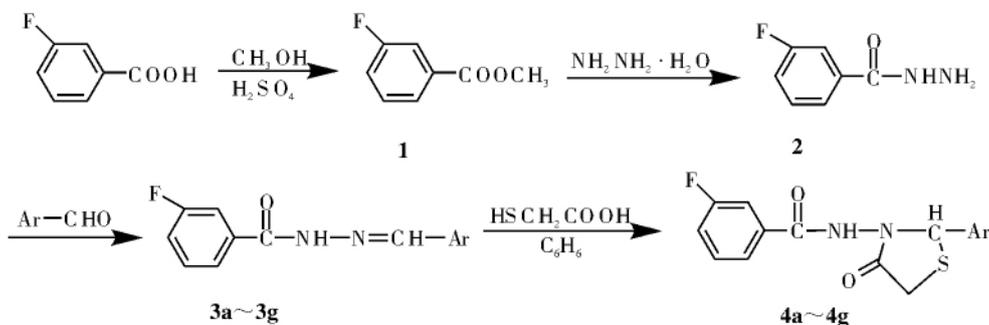
关键词: 4-噻唑啉酮; 氟苯甲酰胺; 合成; 抗癌活性

中图分类号: O 621.29 **文献标志码:** A

0 引言

噻唑啉酮类杂环化合物由于具有抗癌活性^[1-3]、抗炎活性^[4-5]、抗癫痫活性和抗菌活性^[6-9], 且具有抑制昆虫信息素合成及作为 NOS 抑制剂等优良的生物活性, 已成为化学工作者研究的热点之一. 而含氟的化合物在临床上可用作抗微生物感染、抗寄生虫、抗肿瘤等药物^[10]. 为了寻找具有更强、更好的抗癌活性的化合物, 根据生物活性叠加原理, 本文将噻唑啉酮环与氟苯甲酰胺基片段构筑于同一分

子合成新的杂环化合物, 期望获得具有显著生物活性的化合物. 为此, 本文以 3-氟苯甲酸(1)为原料, 通过酯化、腓解制得 3-氟苯甲酰肼(2), 3-氟苯甲酰肼再与芳香醛反应得到相应的酰肼(3a~3g), 以苯和 DMF 为溶剂, 将 3a~3g 与巯基乙酸脱水环化成 2-芳基-3-(3-氟苯甲酰胺基)-4-噻唑啉酮类化合物(4a~4g), 并利用 IR、¹H NMR、¹³C NMR、ESI-MS 和元素分析对 7 个目标化合物(4a~4g)的结构进行了表征. 合成路线见 Scheme 1.



a: Ar = 4-BrC₆H₄; b: Ar = 4-ClC₆H₄; c: Ar = C₆H₅; d: Ar = 4-CH₃C₆H₄; e: Ar = 2-CH₃C₆H₄; f: Ar = 2-ClC₆H₄; g: Ar = 4-OCH₃C₆H₄.

Scheme 1 合成路线

收稿日期: 2013-01-27

基金项目: 湖北省自然科学基金(2011CDB186)和湖北省高校产学研合作课题(C2010027)资助项目.

通信作者: 李德江(1964-), 男, 湖北郧县人, 教授, 主要从事精细化工和药物合成研究.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点用上海索光光电技术有限公司生产的WRS-1A型数字熔点仪测定,温度计未经校正;红外光谱用 Nicolet Nexus 470 红外光谱仪测定;NMR用 AVANCE-III 型 400 MHz 核磁共振仪测定,TMS 作内标;MS 使用 AmozonSL + 1200 型 ESI-MS 电喷雾质谱仪测定;元素分析用 Vario EL III 元素分析仪测定。

3-氟苯甲酸 购于上海海曲化工有限公司;3-氟苯甲酸甲酯、3-氟苯甲酰胺、3-氟苯甲酰胺脒参照文献[11-12]合成。其它试剂为国产(或进口)化学纯或分析纯。

1.2 2-芳基-3-(3-氟苯甲酰胺基)-4-噻唑啉酮(4a~4g)的合成

在 100 mL 的圆底烧瓶中,加入 0.01 mol 3-氟苯甲酰胺(3a~3g)、5 mL DMF、50 mL 干燥的苯,滴加 0.02 mol 巯基乙酸,加热回流,TLC 跟踪反应进程。反应完成后蒸出苯,用质量分数为 10% 的碳酸钠溶液调节 pH 值至 7.5,抽滤得粗品。粗品依次用水、乙醇洗涤,EtOH-CHCl₃ 或 EtOH-H₂O 重结晶,干燥后得纯品 4a~4g。化合物(4a~4g)的 IR、¹H NMR、¹³C NMR、ESI-MS 和元素分析表征结果如下:

4a: 白色粉末,产率为 80%,m. p.: 175 ~ 176 °C。IR(KBr): 3 331 2 924 2 836 1 713 1 682 1 451 810 cm⁻¹。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.03 (s, 1H, NH), 7.48 ~ 7.60 (m, 4H, Ar-H), 7.81 ~ 7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 5.98 (s, 1H, Ar-CH), 3.91 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂), 3.77 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂)。 ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ: 35.8, 64.1, 114.8, 118.9, 123.6, 130.5, 131.6, 135.6, 138.7, 164.8, 163.9, 169.1。ESI-MS, m/z: 418 (M⁺ + Na)。元素分析, C₁₆H₁₂O₂N₂SBrF, 计算值/%: C 48.62; H 3.06; N 7.09; 实验值/%: C 48.71; H 3.15; N 7.01。

4b: 白色粉末,产率为 81%,m. p.: 168 ~ 169 °C。IR(KBr): 3 325 2 954 2 861 1 705 1 686 1 450 801 cm⁻¹。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.90 (s, 1H, NH), 7.61 ~ 7.58 (m, 3H, Ar-H), 7.39 ~ 7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 6.07 (s, 1H, Ar-CH), 3.92 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂), 3.83 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂)。 ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ: 34.3, 63.8, 114.8, 118.2,

123.6, 128.3, 130.1, 132.1, 137.6, 162.5, 164.8, 168.6。ESI-MS, m/z: 373 (M⁺ + Na)。元素分析, C₁₆H₁₂O₂N₂SClF, 计算值/%: C 54.78; H 3.45; N 7.99; 实验值/%: C 54.86; H 3.40; N 7.89。

4c: 白色粉末,产率为 85%,m. p.: 131 ~ 132 °C。IR(KBr): 3 275 2 912 2 856 1 711 1 683 1 502 1 487 802 cm⁻¹。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.02 (s, 1H, NH), 7.59 ~ 7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.48 ~ 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.36 ~ 7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.26 ~ 7.21 (m, 3H, Ar-H), 5.94 (s, 1H, Ar-CH), 3.92 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂), 3.85 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂)。 ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ: 36.3, 63.1, 113.1, 118.5, 123.1, 126.8, 128.1, 136.2, 139.1, 163.1, 164.5, 169.2。ESI-MS, m/z: 339 (M⁺ + Na)。元素分析, C₁₆H₁₃O₂N₂SF, 计算值/%: C 60.75; H 4.14; N 8.86; 实验值/%: C 60.82; H 4.10; N 8.79。

4d: 白色粉末,产率为 80%,m. p.: 152 ~ 154 °C。IR(KBr): 3 324 2 931 1 710 1 687 1 502 1 468 802 cm⁻¹。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.96 (s, 1H, NH), 7.61 ~ 7.52 (m, 4H, Ar-H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (m, 2H, Ar-H), 6.02 (s, 1H, Ar-CH), 3.93 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂), 3.79 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂), 2.33 (3H, CH₃)。 ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ: 21.7, 34.2, 64.1, 113.8, 118.3, 123.8, 128.3, 135.5, 136.1, 163.2, 164.1, 168.9。ESI-MS, m/z: 353 (M + Na⁺)。元素分析, C₁₇H₁₅O₂N₂SF, 计算值/%: C 61.80; H 4.58; N 8.48; 实验值/%: C 61.71; H 4.64; N 8.57。

4e: 白色粉末,产率为 78%,m. p.: 140 ~ 142 °C。IR(KBr): 3 319 2 965 1 703 1 683 1 532 1 469 801 cm⁻¹。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.89 (s, 1H, NH), 7.81 ~ 7.78 (m, 1H, Ar-H), 7.65 ~ 7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.51 ~ 7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.14 ~ 7.09 (m, 3H, Ar-H), 5.96 (s, 1H, Ar-CH), 3.93 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂), 3.78 (d, J = 16 Hz, 1H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃)。 ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ: 20.6, 34.2, 34.9, 61.5, 114.9, 118.2, 125.4, 128.1, 130.5, 136.3, 139.5, 163.2, 164.2, 169.3。ESI-MS, m/z: 353 (M + Na⁺)。元素分析, C₁₇H₁₅O₂N₂SF, 计算值/%: C 61.80; H 4.58; N 8.48; 实验值/%: C 61.72; H 4.63; N 8.53。

4f: 白色粉末,产率为 82%,m. p.: 168 ~ 169 °C。IR(KBr): 3 314 2 922 2 863 1 711 1 680,

1 455, 796 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.01 (s, 1H, NH), 7.80 ~ 7.78 (m, 1H, Ar-H), 7.65 ~ 7.48 (m, 3H, Ar-H), 7.51 ~ 7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.22 ~ 7.19 (m, 2H, Ar-H), 5.97 (s, 1H, Ar-CH), 3.87 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH_2), 3.79 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 34.8, 58.9, 103.2, 114.6, 123.2, 126.3, 128.9, 130.1, 135.2, 162.1, 164.5, 168.7. ESI-MS m/z : 373 ($\text{M}^+ + \text{Na}$). 元素分析, $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{SClF}$, 计算值/%: C, 54.78; H, 3.45; N, 7.99; 实验值/%: C, 54.70; H, 3.51; N, 8.06.

4g: 白色粉末, 产率为 78%, m. p.: 152 ~ 153 $^{\circ}\text{C}$. IR (KBr): 3 328, 2 952, 2 840, 1 701, 1 685, 1 478, 803 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.98 (s, 1H, NH), 7.84 ~ 7.80 (m, 2H, Ar-H), 7.63 ~ 7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.49 ~ 7.43 (m, 3H, Ar-H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar-H), 6.03 (s, 1H, Ar-CH), 3.90 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH_2), 3.78 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 35.1, 55.2, 64.1, 118.2, 119.8, 123.1, 127.1, 129.1, 130.5, 135.3, 162.7, 164.1, 165.5. ESI-MS m/z : 369 ($\text{M} + \text{Na}^+$). 元素分析, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2\text{SF}$, 计算值/%: C, 58.95; H, 4.36; N, 8.09; 实验值/%: C, 58.90; H, 4.31; N, 8.16.

2 结果与讨论

2.1 2-芳基-3-(3-氟苯甲酰胺基)-4-噻唑啉酮类化合物(4a~4g)的波谱特征

在化合物 **4a** ~ **4g** 的 IR 谱中, 在 3 325 cm^{-1} 左右的弱吸收为 4-氟苯甲酰胺基上的 N—H 伸缩振动吸收峰, 在 2 930 cm^{-1} 左右的吸收峰为苯环的 C—H 伸缩振动吸收峰, 在 1 600 ~ 1 475 cm^{-1} 附近的峰为芳环的骨架振动吸收峰, 环上的 C=O 伸缩振动峰出现在 1 705、1 685 cm^{-1} 附近, 在 800 cm^{-1} 附近则为 C—S—C 的伸缩振动吸收峰. 在化合物 **4a** ~ **4g** 的 $^1\text{H NMR}$ 谱中, 在 $\delta = 8.90$ 附近的峰为 CONH 的质子化学位移, 噻唑啉酮环中的 CH 出现在 $\delta = 6.0$ 附近, 由于与吸电子原子 N 和 S 相连, 使化学位移向低场移动; 噻唑啉酮环中 SCH_2 的化学位移由于噻唑啉酮环中潜手性碳上 2 个质子的化学位移峰互相耦合, 裂分为双重峰, $J = 16$ Hz, 在 δ 为 6.80 ~ 8.25 时出现芳氢的多重化学位移峰. 电喷雾质谱 (ESI-MS) 结果显示了化合物 **4a** ~ **4g** 的分子离子峰.

2.2 2-芳基-3-(3-氟苯甲酰胺基)-4-噻唑啉酮类化合物(4a~4g)的抗癌活性

以合成的 7 个新化合物作为供试样品, 以丝裂霉素 (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 作为阳性对照组. 按公式计算各组对癌细胞的抑制率: 细胞抑制率 = (1 - 实验组吸光度值/对照组吸光度值) $\times 100\%$, 然后以各药物浓度对数值对各浓度下的抑制率作线性回归, 从所得剂量-效应方程计算出各供试化合物对实验癌细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}). 结果见表 1. 由表 1 可知, 化合物 **4a**、**4b** 与 **4f** 的抗癌活性最强.

表 1 化合物 **4a** ~ **4g** 的抗癌活性

化合物	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$		
	HepG-2	A549-I	231-2
4a	35.70	36.10	38.20
4b	31.50	33.20	34.30
4c	40.10	42.30	44.10
4d	52.20	46.90	50.30
4e	40.80	43.80	47.90
4f	30.80	33.10	31.70
4g	42.30	41.40	51.10
丝裂霉素	47.11	41.98	35.32

3 参考文献

- [1] Havrylyuk D, Zimemkovsky B. Synthesis of novel thiazolo-*n*-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity [J]. Eur J Med Chem 2009, 44(4): 1396-1404.
- [2] Havrylyuk D, Mosula L, Zimemkovsky B. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety [J]. Eur J Med Chem 2010, 45(11): 5012-5021.
- [3] Zhou Hongyu, Wu Shuhong, Zhai Shumei, et al. Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure-activity relationships and pharmacophore of thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells [J]. J Med Chem, 2008, 51(5): 1242-1251.
- [4] Rawal R K, Katti S B, Basu N K, et al. Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-4-thiazolidin-4-one derivatives [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(23): 6110-6114.
- [5] Geronikaki A A, Lagunin A A. Computer-aided discovery of anti-inflammatory thiazolidinones with dual cyclooxygenase/lipoxygenase inhibition [J]. J Med Chem, 2008, 51(6): 1601-1609.
- [6] Liesen A P, Aquino T M, Carvalho C S, et al. Synthesis and evaluation of anti-toxoplasma gondii and antimicrobial

- activities of thiosemicarbazides 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles [J]. *Eur J Med Chem* 2010, 45(9): 3685-3691.
- [7] Vicini P, Geronikaki A, Anastasia K, et al. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(11): 3859-3864.
- [8] Altintas H, Ates O, Birteksoz S. Synthesis of Mannich bases of some 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities [J]. *Turk J Chem*, 2005, 29(4): 425-435.
- [9] Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, et al. 2-Heteroaryl-imino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: synthesis and structure activity relationship [J]. *Bioorg Med Chem* 2008, 16(7): 3714-3724.
- [10] 廖斌, 廖清江. 2011 年美国 FDA 批准上市的新药 [J]. *药学进展* 2012, 36(3): 141-142.
- [11] 吴舜华, 拓宏桂, 温德才. 邻羟基萘甲醛缩对二甲氨基苯甲酰胺的合成及其对锌离子的识别 [J]. *合成化学*, 2010, 18(1): 48-51.
- [12] 李永双, 李德江. 双-三唑并[3,4-b]-[1,3,4]噻二唑类化合物的合成及抗癌活性研究 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2012, 36(3): 297-300.

Synthesis and Antibacterial Activity of 2-Aryl-3-(3-Fluorobenzoylamino)-4-Thiazolidinone

ZHANG Ke-song, WANG Yan-ling, CHEN Yi-xing, XU Deng-qing, LI De-jiang*

(College of Chemistry and Life Science, China Three Gorges University, Yichang Hubei 443002, China)

Abstract: The 3-fluorobenzoylhydrazide (**2**) was prepared by esterification and hydrazinolysis of 3-fluorobenzoic acid (**1**). 3-Fluorobenzoylhydrazide (**2**) reacted with aromatic formaldehydes to give 3-fluorobenzoylhydrazones (**3a** ~ **3g**). The cyclization dehydration of 3-fluorobenzoylhydrazones with mercaptoacetic acid afforded 2-aryl-3-(3-fluorobenzoylamino)-4-thiazolidinones (**4a** ~ **4g**). The structures of **4a** ~ **4g** were confirmed by elementary analyses, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS spectra, and their *in vitro* anticancer activity against the three cancer cell lines of HepG-2, A549-I and 231-2 was evaluated. The bioactive assay showed that **4a**, **4b** and **4f** exhibited a significant anticancer activity.

Key words: 4-thiazolidinone; fluorobenzamide; antibacterial activity; synthesis

(责任编辑: 刘显亮)