

文章编号:1000-5862(2013)05-0510-05

双醋瑞因氨基磷酸酯类衍生物的 合成及抗肿瘤活性研究

覃坚妹, 李剑飞, 叶鳢仪, 姚贵阳, 黄日镇, 王恒山*

(广西师范大学化学与药学院, 药用资源化学与药物分子工程教育部重点实验室, 广西 桂林 541004)

摘要:以大黄酸、氨基磷酸酯为原料, 合成4个新型乙酰化大黄酸的 α -氨基磷酸酯类衍生物, 并利用 IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{31}P NMR、ESI-MS 和元素分析对化合物的结构进行表征. 用 MTT 方法评价它们在体外对人肝癌(HepG-2)、人鼻咽癌(CNE)、人肺腺癌细胞(Spca-2)和人肺腺癌细胞(Hct-116)株的生长抑制活性. 新合成的化合物均具有潜在的体外抑制癌细胞生长活性, 尤其是化合物4d表现出了最强的抑制活性, 且对人正常的脐静脉内皮细胞具有低毒性.

关键词:双醋瑞因; α -氨基磷酸酯; 合成; 抗肿瘤

中图分类号:O 626

文献标志码:A

0 引言

双醋瑞因是一种临床上专门用于治疗髋关节、骨关节炎的上市药物^[1-3], 在抗炎、镇痛和解热方面有明显的疗效, 也有报道表明双醋瑞因在抗胰岛素疾病、心血管疾病的预防和治疗有一定的功效^[4]. 然而, 很少有关于双醋瑞因抗肿瘤活性研究的报道.

最近, 在实验过程中发现双醋瑞因对某些肿瘤细胞具有抗增殖活性, 但对肿瘤细胞毒性较弱, 这些发现促使人们寻求更高活性的双醋瑞因衍生物. 在生物学上, N—C—P 分子片段及其对化学结构的修饰可以提高化合物的抗肿瘤活性, 具有广泛的生物学意义^[5]. 而 α -氨基磷酸 (APAS) 作为一种含有 N—C—P 片段的分子, 其衍生物表现出了良好的生物活性^[6-10], 尤其是抗肿瘤^[11-12]和酶抑制剂. 因此, 本文利用分子拼合原理^[13-14], 合成双醋瑞因 α -氨基磷酸酯的衍生物, 希望提高其衍生物抗肿瘤活性及生物利用度.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

AVANCE/AV 500 MHz 超导核磁共振仪(瑞士, Bruker 公司); ESQUIRE HCT 型质谱仪(美国, 布鲁克·道尔顿公司); RY-1 熔点测定仪(天津, 天分分析仪器厂); DL SB-5/20 型低温冷却液循环泵(郑州, 长城科工贸有限公司); AIRTECH 超净台; Eppendorf AG 22331 Hamburg 离心机; Thermo SCIENTIFIC 培养箱; OL YM. P. US 显微镜; TECAN infinite M 1000 酶标仪(瑞士, 帝肯集团公司). 所有的化学试剂都是市售分析纯.

1.2 双醋瑞因(Diacerein)的合成及表征

在 50 mL 的圆底烧瓶中加入大黄酸 339 mg (1.2 mmol)、吡啶 30 mL、乙酸酐 1.14 mL (12.0 mmol), 混合后在 20 °C 下搅拌 8 h, 加入到 30 mL 乙酸乙酯中稀释, 混合物依次用 1 mol · L⁻¹ 的盐酸 (15 mL × 5)、饱和的 CuSO₄ 溶液 (15 mL × 2) 和饱和的 NaCl 溶液 (15 mL × 2) 洗涤. 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸发溶剂, 用硅胶柱层析分离 ($V_{\text{乙酸乙酯}}$:

收稿日期:2013-08-22

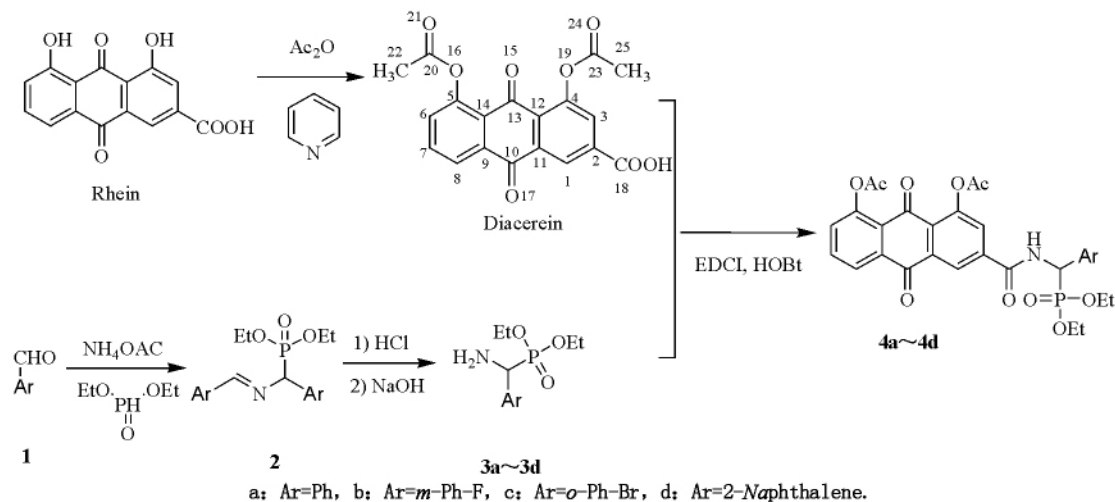
基金项目:973 前期计划基金项目(2011CB512005, 2012CB723501), 国家自然科学基金(81260472, 21101035)和八桂学者及教育部创新团队基金(IRT1225)资助项目.

通信作者:王恒山(1965-), 男, 浙江温州人, 教授, 博士, 主要从事有机合成研究.

$V_{\text{石油醚}} = 1:4$ 得到淡黄色固体 388 mg (产率 88.5%), m. p.: 217 ~ 219 °C; IR (KBr disk) ν : 2 980 (OH), 1 770 ~ 1 765 (C=O), 1 701 ~ 1 680 (C=O) cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38 (s, 3H, H-22), 2.39 (s, 3H, H-25), 7.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6), 7.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-7), 8.01 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-8), 8.52 (d, $J =$

3.0 Hz, 1H, H-4). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 125.3 (C-8), 126.5 (C-14), 129.4 (C-12), 129.7 (C-7), 130.4 (C-6), 134.3 (C-9), 134.8 (C-11), 135.8 (C-3), 136.7 (C-2), 149.8 (C-5), 150.0 (C-4), 165.3 (C-18), 169.3 (C-20), 169.4 (C-23), 180.5 (C-13), 181.1 (C-10); ESI-MS m/z : 369.56 ($M + 1$).

合成路线见 Scheme 1.



Scheme 1 双醋瑞因的合成路线

1.3 化合物 4 的合成及表征

在 50 mL 的圆底烧瓶中加入双醋瑞因 0.37 g (1 mmol)、1-羟基苯并三唑(HOBT) 0.27 g (2 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺(EDCI) 20 mg、二甲基亚砜 20 mL, 溶解后, 在 0 °C 下搅拌 15 min, 滴加氨基膦酸酯(3a~3d) 0.2 mmol, 室温搅拌 10 h, 混合物用饱和食盐水(15 mL × 3)洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸发溶剂, 硅胶柱层析分离($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}} = 1:3$)得淡黄色固体化合物 4a~4d.

4a: Yield 81%, Pale yellow solid. m. p.: 213 ~ 215 °C. IR (KBr disk) ν : 1 768 ~ 1 725 (C=O), 1 695 ~ 1 650 (C=O), 1 510 (NH), 1 326 (C—N) cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.64 (s, 1H, Ar—H), 8.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar—H), 8.17 (dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H, Ar—H), 7.93 (s, 1H, Ar—H), 7.75 (td, $J = 7.9, 3.5$ Hz, 1H, Ar—H), 7.58 (s, 2H, Ar—H), 7.40 (d, $J = 7.8, 2.8$ Hz, 1H, NH), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H, Ar—H), 5.78 (dd, $J = 19.9, 7.9$ Hz, 1H, PCH), 4.21 ~ 4.15 (m, 2H, OCH_2), 4.01 ~ 3.84 (m, 2H, 2 × OCH_2), 2.43 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.08 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 181.0 (C-10), 180.1 (C-13), 169.0 (C-23), 168.9

(C-20), 164.3 (C-18), 150.3 (C-4), 150.2 (C-5), 139.7 (C-2), 138.8 (Ar—C), 134.8 (C-3), 134.6 (C-11), 134.2 (C-9), 130.5 (C-6), 129.6 (C-7), 129.5 (C-12), 129.3 (Ar—C), 129.0 (Ar—C), 128.2 (Ar—C), 128.0 (Ar—C), 126.7 (Ar—C), 126.4 (C-14), 125.6 (C-8), 124.5 (C-1), 51.6 ($-\text{OCH}_2$), 49.6 ($-\text{OCH}_2$), 62.0 ($-\text{PCH}$, d, $J = 3.1$ Hz), 21.3 (C-22), 20.8 (C-25), 16.6 ($-\text{CH}_3$), 16.3 ($-\text{CH}_3$). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 21.04. ESI-MS m/z : 594.19 ($M + 1$). Anal. Calc. for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{NO}_{10}\text{P}$: C 60.71; H 4.76; N 2.36; Found/%: C 60.74; H 4.84; N 2.39.

4b: Yield 81%, Pale yellow solid. m. p.: 219 ~ 221 °C. IR (KBr disk) ν : 1 775 ~ 1 760 (C=O), 1 705 ~ 1 685 (C=O), 1 545 (NH), 1 326 (C—N) cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.95 ~ 8.60 (m, 10H, Ar—H, 1H, NH), 5.81 (dd, $J = 9.4, 22.0$ Hz, 1H, PCH), 4.18 ~ 4.27 (m, 2H, OCH_2), 3.85 ~ 4.02 (m, 4H, OCH_2), 2.44 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 181.6 (C-10), 180.2 (C-13), 169.4 (C-23), 169.1 (C-20), 164.7 (C-18), 162.1 (Ar—C), 150.2 (C-4), 150.0 (C-5), 144.5 (Ar—C), 139.2 (C-2), 134.9 (C-3), 134.5

(C-11) ,134.3 (C-9) ,130.5 (C-6) ,130.2 (C-7) ,
129.9 (Ar—C) ,129.5 (C-12) ,126.5 (C-14) ,125.5
(C-8) ,124.3 (C-1) ,122.7 (Ar—C) ,114.3
(Ar—C) ,113.3 (Ar—C) ,49.8 (—OCH₂) ,48.4
(—OCH₂) ,65.0 (—PCH ,d ,J = 5.3 Hz) ,21.9
(C-22) ,20.5 (C-25) ,16.4 (—CH₃) ,16.2
(—CH₃) . ³¹P NMR (202 MHz ,CDCl₃) δ:20.24. ESI-
MS *m/z*:612.20 (M+1) . Anal. Calc. for C₃₀H₂₇FNO₁₀P/
% :C 58.92; H 4.45; N 2.29; O 26.16; P 5.07;
Found/% :C 58.93; H 4.46; N 2.30.

4c: Yield 79%. Pale yellow solid. m. p.: 220 ~
222 °C. IR (KBr disk) ν : 1775 ~ 1760 (C=O) ,1705 ~
1685 (C=O) ,1545 (NH) ,1326 (C—N) cm⁻¹.
¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ:7.17 ~ 8.22 (m ,9H ,
Ar—H ,1H ,NH) ,6.31 (dd ,J = 9.0 ,21.4 Hz 1H ,
PCH) ,4.20 ~ 4.28 (m 2H ,OCH₂) ,3.72 ~ 4.06 (m ,
2H ,OCH₂) ,2.45 (s 3H) ,2.43 (s 3H) ,1.35 (t ,J =
7.2 Hz 3H ,CH₃) ,1.09 (t ,J = 7.1 Hz 3H ,CH₃) .
¹³C NMR (125 MHz ,CDCl₃) δ:181.3 (C-10) ,180.2
(C-13) ,169.2 (C-23) ,169.1 (C-20) ,164.5 (C-18) ,
150.3 (C-4) ,150.1 (C-5) ,145.5 (Ar—C) ,139.3
(C-2) ,134.8 (C-3) ,134.5 (C-11) ,134.2 (C-9) ,
131.7 (Ar—C) ,130.4 (C-6) ,129.7 (C-7) ,129.5
(C-12) ,129.6 (Ar—C) ,128.3 (Ar—C) ,127.2
(Ar—C) ,126.4 (C-14) ,125.5 (C-8) ,124.3 (C-1) ,
121.7 (Ar—C) ,63.7 (—PCH ,d ,J = 3.3 Hz) ,50.7
(—OCH₂) ,48.5 (—OCH₂) ,21.8 (C-22) ,20.7
(C-25) ,16.4 (—CH₃) ,16.3 (—CH₃) . ³¹P NMR
(202 MHz ,CDCl₃) δ:21.33. ESI-MS *m/z*:672.17 (M +
1) . Anal. Calc. for C₃₀H₂₇BrNO₁₀P/% :C 53.59; H
4.05; N 2.08; Found/% :C 53.60; H 4.07; N 2.07.

4d: Yield 82% ,Pale yellow solid. m. p.: 182 ~
184 °C. IR (KBr disk) ν : 1775 ~ 1760 (C=O) ,
1705 ~ 1685 (C=O) ,1545 (NH) ,1326 (C—N) .
¹H NMR (500 MHz ,CDCl₃) δ:8.68 (d ,J = 1.8 Hz ,
1H ,Ar—H) ,8.25 (dd ,J = 7.8 ,1.3 Hz ,1H ,Ar—H) ,
8.05 (s ,2H ,Ar—H) ,7.96 (d ,J = 1.8 Hz ,1H ,
Ar—H) ,7.84 (dd ,J = 15.8 ,5.9 Hz ,3H ,Ar—H) ,
7.80 (d ,J = 7.8 Hz ,NH) ,7.70 (d ,J = 8.4 Hz ,1H ,
Ar—H) ,7.48 (ddd ,J = 20.0 ,6.9 ,2.0 Hz ,3H ,
Ar—H) ,5.93 (dd ,J = 21.2 ,9.2 Hz ,1H ,PCH) ,
4.27 ~ 4.18 (m ,2H ,OCH₂) ,4.02 ~ 3.72 (m ,1H ,
OCH₂) ,2.47 (s ,3H) ,2.46 (s ,3H) ,1.36 (t ,J =
7.1 Hz 3H ,CH₃) ,1.10 (t ,J = 7.1 Hz 3H ,CH₃) . ¹³C
NMR (125 MHz ,CDCl₃) δ:181.3 (C-10) ,180.1

(C-13) ,169.3 (C-23) ,169.0 (C-20) ,164.4 (C-18) ,
150.3 (C-4) ,150.2 (C-5) ,139.4 (C-2) ,134.8
(C-3) ,134.4 (C-11) ,134.4 (C-9) ,133.7 (Ar—C) ,
133.4 (Ar—C) ,131.3 (Ar—C) ,130.6 (C-6) ,129.8
(C-7) ,129.4 (C-12) ,128.3 (Ar—C) ,127.6
(Ar—C) ,127.0 (Ar—C) ,126.9 (Ar—C) ,126.7
(Ar—C) ,126.4 (C-14) ,125.4 (C-8) ,125.5
(Ar—C) ,125.0 (Ar—C) ,123.8 (C-1) ,52.5
(—OCH₂) ,51.7 (—OCH₂) ,63.4 (—PCH ,d ,J =
3.1 Hz) ,21.0 (C-22) ,20.9 (C-25) ,16.4 (—CH₃) ,
16.1 (—CH₃) . ³¹P NMR (202 MHz ,CDCl₃) δ:
21.28. ESI-MS *m/z*:644.26 (M + 1) . Anal. Calc. for
C₃₄H₃₀NO₁₀P/% :C 63.45; H 4.70; N 2.18;
Found/% :C 63.42; H 4.68; N 2.22.

2 抗肿瘤活性研究

2.1 仪器和试剂

细胞株:人癌细胞株 *HepG 2* (人类表皮样癌
喉)、*HCT-116* (人结肠癌细胞)、人鼻咽癌细胞
(*CNE*)、*Spca-2* (人肺腺癌细胞系)、人脐静脉内皮细
胞 (人脐静脉内皮细胞系) . *HepG 2* 细胞、*HCT-116* ,
CNE、*spca-2* 均购自中国科学院上海生命科学院细
胞资源中心.

仪器:二氧化碳培养箱 (美国 Thermo Fisher Sci-
entific 公司) .

2.2 实验方法

(i) 细胞的培养: *HCT-116* (人结肠癌细胞)、
CNE (鼻咽癌细胞)、*Hela* (宫颈癌细胞)、*HepG-2* (肝
癌细胞)、*HUVEC* (人脐静脉内皮细胞) ,于含有
10% 胎牛血清 1% 双抗的 DMEM 培养基 ,并在温度
37 °C、5% CO₂ 及 95% 空气的 CO₂ 培养箱中进行培
养 ,隔天换培养液. 待细胞贴壁长满后 ,进行传代 ,
冻存.

(ii) 种板:取处于对数生长期的细胞 ,用 PBS 洗
涤后 ,以胰蛋白酶消化细胞 ,用 10% 血清培养基终
止消化细胞. 用含 10% 血清的培养基悬浮细胞 ,制
成单个细胞悬液. 通过细胞计数 ,取适量的细胞悬液
用 10% 培养基稀释 ,接种到 96 孔板中 ,每孔
180 μL ,每孔细胞数为 2 × 10⁴ ~ 4 × 10⁴ 个.

(iii) 加药:于种有不同肿瘤细胞的 96 孔板中加
入待测药品 ,每孔 20 μL ,使药物的终浓度为
20 μmol · L⁻¹ 进行初筛. 初筛后选择效果较好的药
品选择不同的浓度梯度进行筛选 ,计算 IC₅₀ ,每组均

设9个复孔.对照组每孔加入20 μL 含10% DMSO的培养基,培养48 h.加MTT药物作用48 h后,每孔加入10 μL 5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的MTT溶液,在 CO_2 培养箱中继续培养4 h.

(iv) 测试:小心吸弃孔内的培养基,并每孔加入100 μL DMSO,在摇床上震荡10 min,使甲瓚结晶完全溶解.然后用酶标仪(490 nm)测定每孔的吸光度值.

3 结果与讨论

3.1 波谱解析

在化合物**4a**~**4d**的IR谱中,乙酰基上的2个 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动吸收峰在1779~1710 cm^{-1} 范围内,1702~1693 cm^{-1} 附近的吸收峰为大黄酸母体上的2个 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动峰, $\text{N}-\text{H}$ 吸收峰出现在

1512 cm^{-1} 附近, $\text{C}-\text{N}$ 吸收峰出现在1305 cm^{-1} 附近.在化合物**4a**~**4d**的 ^1H NMR谱中,膦酸酯中 OCH_2CH_3 的亚甲基上氢的在 δ 5.81处出现了多重峰,是由于甲基氢对它的裂分,以及测核磁的过程中未对磷元素去耦合,导致磷元素对亚甲基上的氢元素进一步裂分所致.对化合物**4a**~**4d**的质谱研究发现,它们均有很强的分子离子峰,分子离子峰与结构分子恰好相吻合.

3.2 化合物的抗肿瘤活性

以合成的新化合物作为样品,以相应溶剂作阴性对照,抗肿瘤药物5-氟尿嘧啶(5-Fu)为阳性对照.各样品对肿瘤细胞的抑制率按以下公式计算:抑制率% = $(1 - A_{\text{样品}}/A_{\text{对照}}) \times 100\%$.以同一药物的不同浓度对肿瘤细胞生长抑制率作图,可得到剂量反应曲线,根据线性回归方程求出该药物的半数抑制浓度 IC_{50} ,结果见表1.

表1 化合物对不同细胞株的 IC_{50} 值

compound	$IC_{50}/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$					
	Ar	HepG-2	CNE	Spca-2	Hct-116	HUVEC
4a	Ph	44.01 \pm 2.34	35.89 \pm 2.34	>100	64.25 \pm 2.34	>100
4b	<i>m</i> -Ph-F	56.52 \pm 4.24	74.52 \pm 4.38	68.56 \pm 4.35	81.91 \pm 6.34	>100
4c	<i>o</i> -Ph-Br	58.94 \pm 2.78	26.74 \pm 2.34	24.35 \pm 2.65	22.52 \pm 2.87	>100
4d	2-Naphthalene	17.58 \pm 2.11	16.69 \pm 2.03	18.35 \pm 2.09	19.23 \pm 2.05	>100
diacerein		59.34	135	78.31 \pm 1.40	106	>100
5-Fu		20.30 \pm 2.43	>50	No Date	4.3 \pm 0.52	No Date

所有化合物对HepG-2、CNE、Spca-2、Hct-116细胞系的药理用结果在表1中列出,化合物**4a**~**4d**的 IC_{50} 值均低于双醋瑞因,而对Hct-116细胞的抗增殖实验中**4d**的药理活性最好,对肿瘤细胞的抗增殖作用最强.芳香环上的给电子取代基能增强化合物的活性,且取代基给电子能力越强活性越大,取代基的环越大活性将越强(例如**4d**),对正常人脐静脉内皮细胞株毒性作用较弱.

4 结论

在双醋瑞因 α -氨基膦酸衍生物对肿瘤细胞株的抗增殖活性测定中发现,新合成的化合物均有较强的抑制活性,且对正常人脐静脉内皮细胞株毒性低等特点,因此,双醋瑞因 α -氨基膦酸衍生物有望成为一种高效低毒的抗肿瘤药物的先导化合物.

5 参考文献

[1] Singh S, Jain A, Mishra S K, et al. Estimation of chon-

droitin sulfate as a biomarker in articular cartilage for treatment of osteoarthritis through oral diacerein loaded lipid nanoparticles in rat model [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20: S127.

- [2] Dhaneshwar S, Patel V, Patil D, et al. Studies on synthesis, stability, release and pharmacodynamic profile of a novel diacerein-thymol prodrug [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23: 55-61.
- [3] Bartels E M, Bliddal H, Schøndorff P K, et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18: 289-296.
- [4] Ramos-Zavala M G, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. Diabetes Care, 2011, 34: 1591-1594.
- [5] Mucha A, Kafarski P, Berlicki L. Remarkable potential of the α -aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry [J]. J Med Chem, 2011, 54: 5955-5980.
- [6] Liu W, Rogers C J, Fisher A J, et al. Aminophosphonate

- inhibitors of dialkyl-glycine decarboxylase: structural basis for slow binding inhibition [J]. *Biochemistry* 2002 41: 12320-12328.
- [7] Jin L H, Song B A, Zhang G P, et al. Synthesis, X-ray crystallographic analysis, and antitumor activity of *N*-(benzothiazole-2-yl)-1-(fluorophenyl)-*O*-dialkyl- α -aminophosphonates [J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2006 16: 1537-1543.
- [8] Orsini F, Sello G, Sisti M. Aminophosphonic acids and derivatives: synthesis and biological applications [J]. *Curr Med Chem* 2010 17: 264-289.
- [9] Naydenova E, Troev K, Topashka-Ancheva M, et al. Synthesis, cytotoxicity and clastogenicity of novel α -aminophosphonic acids [J]. *Amino Acids* 2007 33: 695-702.
- [10] Naydenova E D, Todorov P T, Troev K D. Recent synthesis of aminophosphonic acids as potential biological importance [J]. *Amino Acids* 2010 38: 23-30.
- [11] Lamberth C, Kempf H J, Kriz M. Synthesis and fungicidal activity of *N*-2-(3-methoxy-4-propargyloxy)phenethyl amides. Part 3: stretched and hetero-cyclic mandelamide oomycetocides [J]. *Pest Manag Sci* 2007 63: 57-62.
- [12] Jennings L D, Rayner D R, Jordan D B, et al. Cyclobutane carbox-amide inhibitors of fungal melanin: biosynthesis and their evaluation as fungicides [J]. *Bioorg Med Chem*, 2000 8: 897-907.
- [13] Hulsman N, Medema J P, Bos C, et al. Chemical insights in the concept of hybrid drugs: the antitumor effect of nitric oxide-donating aspirin involves a quinone methide but not nitric oxide nor aspirin [J]. *J Med Chem* 2007 50: 2424-2431.
- [14] Muregi F W, Ishih A. Next-generation antimalarial drugs: hybrid molecules as a new strategy in drug design [J]. *Drug Develop Res* 2010 71: 20-32.

The Synthesis and Antitumor Activity Evaluation of Diacerein Amino Phosphonate Derivatives

QIN Jian-mei, LI Jian-fei, YE Man-yi, YAO Gui-yang, HUANG Ri-zheng, WANG Heng-shan*
(State Key Laboratory Cultivation Base for Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources,
School of Chemistry & Chemical Engineering of Guangxi Normal University, Guilin Guangxi 541004, China)

Abstract: The diacerein amino phosphonate derivatives were synthesized starting from rhein and amino phosphonate to obtain four target compounds. The structures of compounds were confirmed by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, ESI-MS spectra and elementary analyses, and their invitro anticancer activity against the four cancer cell lines of HepG-2, CNE, SPCA-2, Hct-116 was evaluated by MTT. Four compounds were synthesized with the potential inhibitory growth of cancer cells in vitro, especially the compound of **4d** showed the significant inhibitory activity and for HUVEC cell with low toxicity.

Key words: diacerein; α -amino phosphonates; synthesis; antitumor

(责任编辑: 刘显亮)