

文章编号: 1000-5862(2015)05-0484-04

# 氢化诺卜基 3 同烷基卤化铵的合成与结构分析

金霖霖<sup>1</sup>, 肖转泉<sup>2\*</sup>, 陈金珠<sup>3</sup>, 范国荣<sup>1\*</sup>, 王 鹏<sup>1</sup>, 王宗德<sup>1</sup>, 陈尚钊<sup>1</sup>

(1. 江西农业大学林学院, 江西 南昌 330045; 2. 江西师范大学化学化工学院, 江西 南昌 330027;

3. 江西农业大学理学院, 江西 南昌 330045)

**摘要:** 将以  $\beta$ -蒎烯为初始原料依次经 Prins 反应、催化氢化、卤代等合成反应得到的氢化诺卜基卤代物分别与三甲胺、三乙胺、三正丁胺反应, 制得氢化诺卜基三甲基卤化铵、氢化诺卜基三乙基卤化铵和氢化诺卜基三正丁基卤化铵共 8 种含氢化诺卜基的季铵盐类化合物, 并对它们的结构进行了质谱、核磁共振及红外光谱分析. 其中的氢化诺卜基三乙基碘化铵及氢化诺卜基三正丁基溴化铵在体外抗肿瘤活性试验中表现出对人肺癌 H460 细胞、人胃癌 MKN-45 细胞、人肝癌 SMMC-7721 细胞、人乳腺癌 MCF7 细胞具有体外抗肿瘤活性.

**关键词:**  $\beta$ -蒎烯; 氢化诺卜基卤代物; 季铵盐; 合成; 结构分析; 生物活性

**中图分类号:** TQ 351; O 621 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2015.05.09

## 0 引言

$\beta$ -蒎烯是松节油的成分之一, 由于具有天然和可再生性的优势, 对其深加工研究就显得很有意义. 本课题组在由  $\beta$ -蒎烯合成诺卜醇及其醚类、羧酸酯化合物的基础上, 又由诺卜醇合成了氢化诺卜醇及其羧酸酯<sup>[1]</sup>、烷基醚<sup>[2]</sup>、卤化物<sup>[3]</sup>、氢化诺卜酸的酰胺类化合物<sup>[4]</sup>、氢化诺卜基甲酸及其酰胺化合物<sup>[5]</sup>、酯类化合物<sup>[6]</sup>、氢化诺卜醛及其环状缩醛类化合物<sup>[7]</sup>, 并对其中多种化合物进行了某些生物活性(避蚊、驱蟑螂、驱蚂蚁、抑制植物病菌等)的测定. 实验结果表明其中有些诺卜醇类化合物具有一定的生物活性. 本文通过氢化诺卜醇的卤化物分别与三甲胺、三乙胺、三正丁胺等叔胺反应, 合成了氢化诺卜基 3 同烷基卤化铵共 8 个季铵盐类化合物, 这些化合物均鲜见文献报道, 并通过质谱(ESI-MS)、核磁共振(氢谱、碳谱)及红外光谱表征了它们的结构. 其中的氢化诺卜基三乙基碘化铵及氢化诺卜基三正丁基溴化铵在体外抗肿瘤活性试验中表现出对人肺癌 H460 细胞、人胃癌 MKN-45 细胞、人肝癌 SMMC-7721 细胞、人乳腺癌 MCF7 细胞具有体

外抗肿瘤活性.

## 1 实验部分

### 1.1 原料、试剂与仪器

1.1.1 原料与试剂  $\beta$ -蒎烯(GC 纯度 90%, 由江西赫信化学有限公司提供)、多聚甲醛、氯化亚砷、溴化钠、碘化钠、硫酸、丙酮、石油醚、三甲胺(33% 水溶液)、三乙胺、三正丁胺等均为市售化学或分析纯试剂.

1.1.2 分析测试仪器 福立 GC9790 型气相色谱仪(浙江温岭福立分析仪器有限公司), HW-2000 色谱工作站(千谱软件有限公司), amaZon SL 质谱仪(ESI-MS, BRUKER 公司), BRUKER AVANCE 400 型核磁共振仪(TMS 为内标,  $CDCl_3$  或  $D_2O$  或 DMSO 作溶剂), Nicolet IR 6700 红外光谱仪(KBr 压片法).

### 1.2 合成路线

由  $\beta$ -蒎烯与多聚甲醛反应(Prins 反应)制得诺卜醇(1)<sup>[8-9]</sup>, 经催化氢化得氢化诺卜醇(2), 化合物 2 与氯化亚砷反应得氢化诺卜基氯(3, X = Cl), 与溴化钠和硫酸反应得氢化诺卜基溴(3, X = Br), 氢化

收稿日期: 2014-12-25

基金项目: 国家林业公益性行业科研专项经费(201304602)和江西省主要学科学术和技术带头人培养计划(20133BCB22004)资助项目.

通信作者: 肖转泉(1939-), 男, 江西安福人, 教授, 主要从事有机化学教学与科研工作.

范国荣(1971-), 男, 江西丰城人, 副研究员, 硕士, 主要从事林产化工教学与科研工作.

诺卜基氯在丙酮中与碘化钠反应得氢化诺卜基碘 (3, X = I)<sup>[3]</sup>. 化合物 3 (氢化诺卜基氯、溴、碘) 分别

与三甲胺 (R = CH<sub>3</sub>)、三乙胺 (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、三正丁胺 (R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) 反应合成制得 8 种季铵盐 (4).

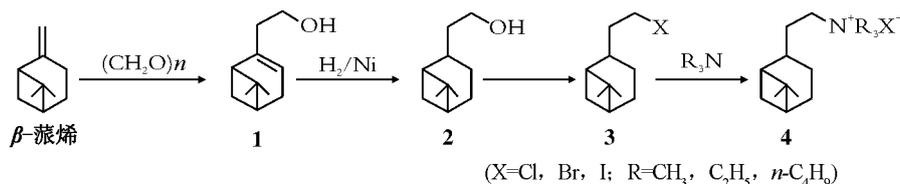


图 1 由  $\beta$ -蒎烯合成氢化诺卜基 3 同烷基季铵盐的路线

### 1.3 氢化诺卜基卤代物与叔胺反应合成季铵盐 4

1.3.1 氢化诺卜基三甲基卤化铵 (4a, 4b, 4c, R = CH<sub>3</sub>) 的合成 在 50 mL 水热合成反应釜中放置约 0.050 mol 氢化诺卜基卤化物 (3)、15 mL 质量分数为 33% 的三甲胺溶液、适量石油醚 (60 ~ 90 °C), 以不装满为准 盖好 密封. 置于保温效果较好的加热器中 在 120 ~ 130 °C 加热约 70 h, 冷却后打开反应釜 将釜内物转入 150 mL 圆底烧瓶, 在旋转蒸发器上浓缩至近干. 取下后加入 30 mL 石油醚 将固体进行抽滤至干 再在 60 °C 下真空干燥 得到季铵盐 4a (R = CH<sub>3</sub>, X = Cl)、4b (R = CH<sub>3</sub>, X = Br)、4c (R = CH<sub>3</sub>, X = I).

1.3.2 氢化诺卜基三乙基卤化铵 (4d, 4e, 4f, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) 和氢化诺卜基三正丁基卤化铵 (4g, 4h, R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, X = Br, I) 的合成 反应在水热合成反应釜中进行 在 20 mL 水热合成反应釜中加入 0.030 mol 氢化诺卜基卤化物 (3)、0.035 mol 三乙胺或三正丁胺及适量的石油醚 在 120 ~ 130 °C 加热约 80 h. 冷却后将得到的结晶过滤 并以冷石油醚洗涤 3 ~ 4 次 抽干 减压下除去可能残留的溶剂 得季铵盐 4d (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X = Cl)、4e (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X = Br)、4f (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X = I)、4g (R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, X = Br)、4h (R = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, X = I).

### 1.4 氢化诺卜基三乙基碘化铵 (4f) 与氢化诺卜基三正丁基溴化铵 (4g) 的体外抗肿瘤活性的测定

对照品为阳性药达沙替尼 (sprycel 相对分子质量为 506.02), 化合物 4f、4g 与达沙替尼均以 DMSO 溶解配制成 0.1 mol · L<sup>-1</sup> 的储备液, 使用前分别以细胞培养基稀释成所需浓度, DMSO 的质量分数小于 0.1%. 细胞株种类有人肺癌 H460 细胞、人胃癌 MKN-45 细胞、人肝癌 SMMC-7721 细胞、人乳腺癌 MCF7. 试验方法: MTT 比色法<sup>[10-11]</sup>.

## 2 结果与讨论

### 2.1 8 种季铵盐的结构分析

2.1.1 氢化诺卜基三甲基氯化铵 (4a, R = CH<sub>3</sub>,

X = Cl) MS (C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>NCl): 210.5 (M<sup>+</sup> - Cl) 455.5 (2M<sup>+</sup> - Cl), 280.3 (M<sup>+</sup> + Cl), X = 35.5; IR,  $\nu$ : 1398 cm<sup>-1</sup> (C-N); NMR,  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 3.477 (2H, t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 8 Hz, n<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.319 (9H, s,  $\delta_{\alpha}$ -CH<sub>3</sub>), 2.214 (1H, m,  $\eta$ -CH), 1.939 ~ 1.688 (8H, m,  $\eta$ -CH, n<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>,  $\delta$ -CH,  $\delta$ -CH,  $\eta$ -CH<sub>2</sub>), 1.363 (1H, m,  $\delta$ -CH), 1.069 (3H, s,  $\theta$ -CH<sub>3</sub>), 0.897 (3H, s,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>), 0.745 (1H, d, J = 9.6 Hz,  $\eta$ -CH);  $\delta_{\text{C}}$  (DMSO): 65.756 (C<sub>-11</sub>), 53.065 (3C<sub>- $\alpha$</sub> ), 45.822 (C<sub>-2</sub>), 40.744 (C<sub>-5</sub>), 38.312 (C<sub>-6</sub>), 38.014 (C<sub>-1</sub>), 33.017 (C<sub>-10</sub>), 30.283 (C<sub>-7</sub>), 27.664 (C<sub>-9</sub>), 25.806 (C<sub>-4</sub>), 23.077 (C<sub>-8</sub>), 21.832 (C<sub>-3</sub>).

2.1.2 氢化诺卜基三甲基溴化铵 (4b, R = CH<sub>3</sub>, X = Br) MS (C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>NBr): 210.4 (M<sup>+</sup> - Br) 501.3 (2M<sup>+</sup> - Br), 370.1 (M<sup>+</sup> + Br), X = 81.5; IR,  $\nu$ : 1403 cm<sup>-1</sup> (C-N); NMR,  $\delta_{\text{H}}$  (D<sub>2</sub>O): 3.220 (2H, t, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 8.8 Hz, n<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.993 (9H, s,  $\delta_{\alpha}$ -CH<sub>3</sub>), 2.248 (1H, m,  $\eta$ -CH), 1.955 ~ 1.815 (3H, m,  $\eta$ -CH, n<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.788 ~ 1.743 (5H, m,  $\delta$ -CH,  $\eta$ -CH,  $\delta$ -CH,  $\eta$ -CH<sub>2</sub>), 1.385 (1H, m,  $\delta$ -CH), 1.086 (3H, s,  $\theta$ -CH<sub>3</sub>), 0.934 (3H, s,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>), 0.809 (1H, d, J = 9.6 Hz,  $\eta$ -CH);  $\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 65.972 (C<sub>-11</sub>), 52.780 (3C<sub>- $\alpha$</sub> ), 45.560 (C<sub>-2</sub>), 40.983 (C<sub>-5</sub>), 38.028 (C<sub>-6</sub>, C<sub>-1</sub>), 32.728 (C<sub>-10</sub>), 29.959 (C<sub>-9</sub>), 27.489 (C<sub>-9</sub>), 25.784 (C<sub>-4</sub>), 22.547 (C<sub>-8</sub>), 21.474 (C<sub>-3</sub>).

2.1.3 氢化诺卜基三甲基碘化铵 (4c, R = CH<sub>3</sub>, X = I) MS (C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>NI): 210.4 (M<sup>+</sup> - I) 547.3 (2M<sup>+</sup> - I), 464.0 (M<sup>+</sup> + I), X = 127.1; IR,  $\nu$ : 1400 cm<sup>-1</sup> (C-N); NMR,  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 3.487 (2H, m, n<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.309 (9H, s,  $\delta_{\alpha}$ -CH<sub>3</sub>), 2.225 (1H, m,  $\eta$ -CH), 1.969 ~ 1.720 (8H, m,  $\eta$ -CH, n<sub>10</sub>-CH<sub>2</sub>,  $\delta$ -CH,  $\eta$ -CH,  $\delta$ -CH,  $\eta$ -CH<sub>2</sub>), 1.399 (1H, m,  $\delta$ -CH), 1.091 (3H, s,  $\theta$ -CH<sub>3</sub>), 0.923 (3H, s,  $\delta$ -CH<sub>3</sub>), 0.766 (1H, d, J = 8.4 Hz,  $\eta$ -CH);  $\delta_{\text{C}}$  (DMSO): 65.938 (C<sub>-11</sub>), 53.459 (3C<sub>- $\alpha$</sub> ), 45.665 (C<sub>-2</sub>), 40.754 (C<sub>-5</sub>), 38.295 (C<sub>-6</sub>), 37.949 (C<sub>-1</sub>), 32.975 (C<sub>-10</sub>), 30.186 (C<sub>-7</sub>), 27.645 (C<sub>-9</sub>), 25.780 (C<sub>-4</sub>), 23.101 (C<sub>-8</sub>), 21.844 (C<sub>-3</sub>).

2.1.4 氯化诺卜基三乙基氯化铵(**4d**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X = Cl) MS(C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>NCl): 252.4(M<sup>+</sup> - Cl) 539.5(2M<sup>+</sup> - Cl) 322.4(M<sup>+</sup> + Cl) 609.3(2M<sup>+</sup> + Cl), X = 35.5; IR,  $\nu$ : 1 401 cm<sup>-1</sup>(C—N); NMR,  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 3.20(8H, m,  $\eta_{1-}$ -CH<sub>2</sub>,  $\epsilon_{\alpha-}$ -CH<sub>2</sub>), 2.05(1H, m,  $\eta_{-}$ -CH), 1.80 ~ 1.59(6H,  $\eta_{-}$ -CH,  $\eta_{0-}$ -CH<sub>2</sub>,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\eta_{1-}$ -CH,  $\epsilon_{-}$ -CH), 1.40(2H, m,  $\eta_{-}$ -CH<sub>2</sub>), 0.92(3H, s,  $\eta_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 0.76(3H, s,  $\epsilon_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 0.62(1H, m,  $\eta_{-}$ -CH);  $\delta_{\text{C}}$ (DM-SO): 2.801(C<sub>-11</sub>), 52.248(3C<sub>- $\alpha$</sub> ), 45.907(C<sub>-2</sub>), 40.875(C<sub>-5</sub>), 38.437(C<sub>-1</sub>), 38.036(C<sub>-4</sub>), 32.808(C<sub>-10</sub>), 28.752(C<sub>-7</sub>), 27.652(C<sub>-9</sub>), 25.908(C<sub>-4</sub>), 22.694(C<sub>-8</sub>), 21.810(C<sub>-3</sub>), 8.264(3C<sub>- $\beta$</sub> ).

2.1.5 氯化诺卜基三乙基溴化铵(**4e**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X = Br) MS(C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>NBr): 252.3(M<sup>+</sup> - Br) 585.4(2M<sup>+</sup> - Br) 412.1(M<sup>+</sup> + Br) 743.2(2M<sup>+</sup> + Br), X = 81.5; IR,  $\nu$ : 1 400 cm<sup>-1</sup>(C—N); NMR,  $\delta_{\text{H}}$ (D<sub>2</sub>O): 3.269(6H, m,  $\epsilon_{\alpha-}$ -CH<sub>2</sub>), 3.141(2H, m,  $\eta_{1-}$ -CH<sub>2</sub>), 2.350(1H, m,  $\eta_{-}$ -CH), 2.037 ~ 1.749(6H, m,  $\eta_{-}$ -CH,  $\eta_{0-}$ -CH<sub>2</sub>,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\eta_{-}$ -CH,  $\epsilon_{-}$ -CH), 1.733(2H, m,  $\eta_{-}$ -CH<sub>2</sub>), 1.269(9H, t,  $J_1 = J_2 = 7.2$  Hz,  $\epsilon_{\beta-}$ -CH<sub>3</sub>), 1.185(3H, s,  $\eta_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 1.030(3H, s,  $\epsilon_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 0.897(1H, d,  $J = 9.6$  Hz,  $\eta_{-}$ -CH);  $\delta_{\text{C}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 55.792(C<sub>-11</sub>), 52.462(3C<sub>- $\alpha$</sub> ), 45.461(C<sub>-5</sub>), 38.166(C<sub>-6</sub>, C<sub>-1</sub>), 32.855(C<sub>-10</sub>), 28.544(C<sub>-7</sub>), 27.575(C<sub>-9</sub>), 25.910(C<sub>-4</sub>), 22.722(C<sub>-8</sub>), 21.795(C<sub>-3</sub>), 8.379(3C<sub>- $\beta$</sub> ).

2.1.6 氯化诺卜基三乙基碘化铵(**4f**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X = I) MS(C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>NI): 252.3(M<sup>+</sup> - I), 631.3(2M<sup>+</sup> - I), 506.1(M<sup>+</sup> + I), 885.1(2M<sup>+</sup> + I), X = 127.1; IR,  $\nu$ : 1 401 cm<sup>-1</sup>(C—N); NMR,  $\delta_{\text{H}}$ (D<sub>2</sub>O): 3.328(6H, t,  $J_1 = J_3 = 6.8$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz,  $\epsilon_{\alpha-}$ -CH<sub>2</sub>), 3.102(2H, t,  $J_1 = J_2 = 8.0$  Hz,  $\eta_{1-}$ -CH<sub>2</sub>), 2.233(1H, m,  $\eta_{-}$ -CH), 0.015(2H, m,  $\eta_{0-}$ -CH<sub>2</sub>), 1.878 ~ 1.662(6H, m,  $\eta_{-}$ -CH,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\eta_{-}$ -CH,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\eta_{-}$ -CH<sub>2</sub>), 1.421(1H, m,  $\epsilon_{-}$ -CH), 1.193(9H, t,  $J_1 = J_2 = 7.0$  Hz,  $\epsilon_{\beta-}$ -CH<sub>3</sub>), 1.121(3H, s,  $\eta_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 0.984(3H, s,  $\epsilon_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 0.846(1H, d,  $J = 9.6$  Hz,  $\eta_{-}$ -CH);  $\delta_{\text{C}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 55.880(C<sub>-11</sub>), 52.761

(3C<sub>- $\alpha$</sub> ), 45.546(C<sub>-2</sub>), 41.137(C<sub>-5</sub>), 38.329(C<sub>-6</sub>), 38.212(C<sub>-1</sub>), 33.110(C<sub>-10</sub>), 28.854(C<sub>-7</sub>), 27.898(C<sub>-9</sub>), 26.158(C<sub>-4</sub>), 23.177(C<sub>-8</sub>), 21.906(C<sub>-3</sub>), 7.290(3C<sub>- $\beta$</sub> ).

2.1.7 氯化诺卜基三正丁基溴化铵(**4g**, R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, X = Br) MS(C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>NBr): 336(M<sup>+</sup> - Br), 752(2M<sup>+</sup> - Br), 496(M<sup>+</sup> + Br), 43.2(2M<sup>+</sup> + Br), X = 81.5; IR,  $\nu$ : 1 398 cm<sup>-1</sup>(C—N); NMR,  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.966(8H, m,  $\eta_{1-}$ -CH<sub>2</sub>,  $\epsilon_{\alpha-}$ -CH<sub>2</sub>), 2.330(1H, m,  $\eta_{-}$ -CH), 2.041 ~ 1.768(14H, m,  $\eta_{-}$ -CH,  $\eta_{0-}$ -CH<sub>2</sub>,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\epsilon_{\beta-}$ -CH<sub>2</sub>,  $\eta_{-}$ -CH,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\eta_{-}$ -CH<sub>2</sub>), 1.467 ~ 1.394(7H, m,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\epsilon_{\gamma-}$ -CH<sub>2</sub>), 1.183(3H, s,  $\eta_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 1.044(3H, s,  $\epsilon_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 0.960(9H, t,  $J_1 = J_2 = 7.2$  Hz,  $\epsilon_{\delta-}$ -CH<sub>3</sub>), 0.889(1H, d,  $J = 9.6$  Hz,  $\eta_{-}$ -CH);  $\delta_{\text{C}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 52.39(C<sub>-11</sub>), 47.61(3C<sub>- $\alpha$</sub> ), 45.75(C<sub>-2</sub>), 41.21(C<sub>-5</sub>), 38.75(C<sub>-1</sub>), 38.62(C<sub>-6</sub>), 33.35(C<sub>-10</sub>), 32.87(C<sub>-7</sub>), 27.95(C<sub>-9</sub>), 27.65(3C<sub>- $\beta$</sub> ), 26.14(C<sub>-4</sub>), 23.25(C<sub>-8</sub>), 21.87(C<sub>-3</sub>), 20.11(3C<sub>- $\gamma$</sub> ), 13.50(3C<sub>- $\delta$</sub> ).

2.1.8 氯化诺卜基三正丁基碘化铵(**4h**, R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, X = I) MS(C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>NI): 336.4(M<sup>+</sup> - I), 799.5(2M<sup>+</sup> - I), 590.2(M<sup>+</sup> + I), 1 053.2(2M<sup>+</sup> + I), X = 127.1; IR,  $\nu$ : 1 402 cm<sup>-1</sup>(C—N); NMR,  $\delta_{\text{H}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 3.471(6H, t,  $J_1 = J_2 = 7.2$  Hz,  $\epsilon_{\alpha-}$ -CH<sub>2</sub>), 3.251(2H, m,  $\eta_{1-}$ -CH<sub>2</sub>), 2.363(1H, m,  $\eta_{-}$ -CH), 2.088(2H, m,  $\eta_{0-}$ -CH<sub>2</sub>), 2.024 ~ 1.875(4H, m,  $\eta_{-}$ -CH,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\epsilon_{-}$ -CH), 1.754(2H, m,  $\eta_{-}$ -CH<sub>2</sub>), 1.406(4H, t,  $J_1 = J_2 = 7.2$  Hz,  $\epsilon_{-}$ -CH,  $\epsilon_{\delta-}$ -CH<sub>3</sub>), 1.212(3H, s,  $\eta_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 1.034(3H, s,  $\epsilon_{-}$ -CH<sub>3</sub>), 0.905(1H, d,  $J = 9.6$  Hz,  $\eta_{-}$ -CH);  $\delta_{\text{C}}$ (CDCl<sub>3</sub>): 56.55(C<sub>-11</sub>), 53.57(3C<sub>- $\alpha$</sub> ), 45.79(C<sub>-2</sub>), 40.91(C<sub>-5</sub>), 38.50(C<sub>-6</sub>), 38.33(C<sub>-1</sub>), 33.22(C<sub>-10</sub>), 29.28(C<sub>-7</sub>), 27.88(C<sub>-9</sub>), 27.61(3C<sub>- $\beta$</sub> ), 26.00(C<sub>-4</sub>), 23.37(C<sub>-8</sub>), 22.32(C<sub>-3</sub>), 19.38(3C<sub>- $\gamma$</sub> ), 8.18(3C<sub>- $\delta$</sub> ).

## 2.2 季铵盐**4f**与**4g**的体外抗肿瘤活性

测试了化合物**4f**和**4g**对4种细胞株的生长抑制作用,并计算出半数抑制浓度IC<sub>50</sub>值,结果见表1.

表1 **4f**、**4g**和达沙替尼对不同细胞株的抑制率IC<sub>50</sub>值( $n = 2$ )

受试物	相对分子质量	IC <sub>50</sub> /( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )			
		H460	MCF7	SMMC-7721	MKN-45
<b>4f</b>	379	8.30	2.28	13.25	1.27
<b>4g</b>	416	5.95	3.71	4.17	5.07
达沙替尼	506	8.67	7.16	14.64	10.29

根据SFDA《抗肿瘤药物药效学指导原则》的要

求:合成化合物或植物提取纯品的IC<sub>50</sub> < 10  $\mu\text{g} \cdot$

$\text{mL}^{-1}$  植物粗提物的  $IC_{50} < 20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 则判断样品对体外抗肿瘤细胞有杀伤作用。

### 3 结语

由  $\beta$ -蒎烯合成了 8 个氢化诺卜基 3 同烷基卤化铵(季铵盐类), 并表征了它们的结构, 其中化合物 4f 和 4g 在体外抗肿瘤活性试验中表现出在体外对人肺癌 H460 细胞等 4 种癌细胞具有一定的杀伤作用。其他方面的生物活性也在进行中。

致谢: 江西农业大学林学院周云、曾诒和范存先参加了部分实验合成, 南京长澳医药科技有限公司药理毒理研究中心刘夕群、周亚晗协助体外抗肿瘤活性筛选工作, 特此一并感谢。

### 4 参考文献

- [1] 赵玲华, 刘显亮, 肖转泉, 等. 氢化诺卜醇及其羧酸酯的合成与结构分析 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版 2012, 36(1): 12-15.
- [2] 赵玲华, 肖转泉, 陈金珠, 等. 氢化诺卜醇及其烷基醚的合成与表征 [J]. 化学研究与应用, 2012, 24(1): 123-126.
- [3] 赵玲华, 肖转泉, 陈金珠, 等. 氢化诺卜醇及其卤代物的合成与结构分析 [J]. 林产化学与工业, 2012, 32(1): 39-42.
- [4] 赵玲华, 肖转泉, 陈金珠, 等. 氢化诺卜酸及其酰胺的合成 [J]. 化学研究与应用, 2013, 25(2): 245-248.
- [5] 刘艳, 肖转泉, 卢平英, 等. 氢化诺卜基甲酰胺类化合物的合成与结构表征 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2013, 37(5): 515-518.
- [6] 刘艳, 肖转泉, 卢平英, 等. 氢化诺卜基甲酸及其酯的合成与结构分析 [J]. 林产化学与工业, 2013, 33(4): 57-61.
- [7] 徐丽锋, 肖转泉, 王鹏, 等. 氢化诺卜醛环状缩醛的合成及其抑菌活性 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2014, 38(5): 472-475.
- [8] 肖转泉, 刘群芳, 傅艳艳, 等. 由  $\beta$ -蒎烯合成诺卜醇的反应研究 [J]. 精细化工, 1999, 16(增刊): 354-356.
- [9] 肖转泉, 傅艳艳, 汪美荣, 等. 由  $\beta$ -蒎烯合成诺卜醇的醚类化合物 [J]. 精细化工, 1999, 16(增刊): 357-360.
- [10] 黄银久, 宋宝安, 金林红, 等. SRB 法和 MTT 法抗肿瘤药物筛选结果相关性研究 [J]. 生物学杂志, 2009, 26(4): 13-16.
- [11] 西尔弗斯坦 R M, 巴斯勒 G C, 莫里尔 T C, 著. 有机化合物光谱鉴定 [M]. 2 版. 姚海文, 译. 北京: 科学出版社, 1988.

## The Synthesis and Structural Analysis for Hydronopyl Tri-Alkyl Ammonium Halides

JIN Linlin<sup>1</sup>, XIAO Zhuanquan<sup>2\*</sup>, CHEN Jinzhu<sup>3</sup>, FAN Guorong<sup>1\*</sup>, WANG Peng<sup>1</sup>, WANG Zongde<sup>1</sup>, CHEN Shangxing<sup>1</sup>

(1. College of Forestry, Jiangxi Agricultural University, Nanchang Jiangxi 330045, China;

2. College of Chemistry, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330027, China;

3. College of Science, Jiangxi Agricultural University, Nanchang Jiangxi 330045, China)

**Abstract:** Hydronopyl halides were synthesized from  $\beta$ -pinene by Prins reaction, catalytic hydrogenation and halogenation, sequentially. There were eight hydronopyl quaternary ammonium salts( QAS), which named hydronopyl trimethyl ammonium halide (chloride, bromide, iodide), hydronopyl triethyl ammonium halide( chloride, bromide, iodide) and hydronopyl tributyl ammonium halide( chloride, bromide, iodide), were prepared by hydronopyl halides with trimethylamine, triethylamine and tributylamine, respectively. Identification and structural analysis were done using MS, NMR and IR methods. Anti-tumor activity in vitro test results showed that hydronopyl triethyl ammonium iodide and hydronopyl tributyl ammonium bromide had anti-tumor activity in vitro on human lung carcinoma cell line H460, human gastric cancer cell line MNK-45, human hepatoma cell line SMMC-7721 and human breast cancer cell line MCF-7.

**Key words:**  $\beta$ -pinene; hydronopyl halides; quaternary ammonium salts; synthesis; structural analysis; biological activity

(责任编辑: 刘显亮)