

文章编号:1006-3080(2018)05-0670-05

DOI:10.14135/j.cnki.1006-3080.20171113003

伯胺对烯二炔化合物的 Michael 加成反应

张梦思, 李保君, 李 竞, 胡爱国

(华东理工大学材料科学与工程学院, 上海市先进聚合物材料重点实验室, 上海 200237)

摘要:烯二炔类小分子可在常温下发生 Bergman 环化反应而产生双自由基中间体,并表现出强烈的细胞毒性,成为抗肿瘤抗生素的重要选择。选取一种含有长链烷基的烯二炔作为模型化合物,研究了含有马来酰亚胺基团的烯二炔小分子的 Michael 加成反应。结果表明,在极性溶剂中,伯胺选择进攻烯二炔的叁键部分形成了无 Bergman 反应活性的 1,6-单加成产物,而在低极性溶剂中或者伯胺上有大体积取代基的情况下,Michael 加成反应被极大地抑制。水相体系中的实验证明,中性有利于促进 Michael 加成反应,在弱酸性条件下,烯二炔不被伯胺进攻,保留了 Bergman 环化反应活性。研究结果将有助于指导烯二炔类抗生素的分子设计并构建具有临床应用价值的载药系统。

关键词:烯二炔;Bergman 环化反应;抗生素;Michael 加成反应;抗肿瘤

中图分类号:O621.3

文献标志码:A

Michael Addition of Primary Amine to Eneidyne Compounds

ZHANG Meng-si, LI Bao-jun, LI Jing, HU Ai-guo

(Shanghai Key Laboratory of Advanced Polymeric Materials, School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: Due to the high reactivity of Bergman cyclization at ambient temperature which generates diradical intermediates and high cytotoxicity in physiological environments, enediyne compounds have emerged as a class of promising candidates in anticancer treatment. In this work, the enediyne containing long alkynyl chains was chosen as a model compound to study the Michael addition reaction of maleimide-based enediyne compounds. The results showed that in polar solvents, the triple bond moiety of enediyne was quickly attacked by primary amine to generate a 1,6-addition product with no Bergman cyclization reactivity. While in nonpolar solvents or when a primary amine with bulky substituents was used, the Michael addition reaction was sluggish. Screening the reaction in aqueous solution showed that the Michael addition was preferred in neutral media. In weak acidic environment, the enediyne compound was intact and maintained its Bergman cyclization activity. The overall results provide an important guide for molecular design of enediyne compounds and show great promise in constructing smart enediyne antibiotics delivery system for potential clinical applications.

Key words: enediyne; Bergman cyclization; antibiotics; Michael addition; anticancer

收稿日期:2017-11-21

基金项目:国家自然科学基金(21474027)

作者简介:张梦思(1993-),女,硕士生,主要从事有机小分子合成研究。E-mail: 2533961347@qq.com

通信联系人:胡爱国,E-mail: hagemhsn@ecust.edu.cn

由于癌症发病机理的复杂性以及临床治疗过程中的多变性,长期以来癌症的治疗是医学领域难以攻克的难题,而化学治疗是癌症治疗中的一种重要手段。化学治疗常用的药物——抗生素,以其独特而高效的抗肿瘤活性受到医学界和学术界的密切关注。烯二炔类抗生素是迄今为止发现的活性最强的抗肿瘤抗生素,它的家族包含有九元环类,如 Neocarzinostatin (NCS)^[1-2]、C-1027^[3]、Kedarcidin (KED)^[4]、Maduropeptin (MDP)^[5],以及十元环类,如 Calicheamicin (CAL)^[6]、Dyemycin (DYN)^[7]、Esperamicins (ESP)^[8]、Uncialamycin (UCM)^[9]等 20 余种天然烯二炔化合物。所有这些烯二炔抗生素具有类似的抗肿瘤机制,它们的核心结构在肿瘤细胞内原位发生 Bergman 或 Myer-Saito 环芳香化反应并生成具有高活性的芳基双自由基,进一步夺取脱氧核糖骨架上的氢原子引起 DNA 单链或双链断裂,从而导致肿瘤细胞的大规模凋亡。遗憾的是,天然烯二炔化合物不具有细胞选择性,同时其高毒性会引起严重的副反应。目前只有 NCS 和 CAL 作为临床药物投入使用,C-1027 还在临床试验阶段^[10]。

为了应对天然烯二炔抗生素无细胞选择性的弊端,抗体-药物偶联物(ADC)作为一类新型肿瘤靶向治疗药物成为本领域的研究热点。ADC 由抗体、“弹头”药物(烯二炔单元)和偶联剂三部分组成,可同时兼顾细胞毒性和靶向性^[11]。目前已有 2 种烯二炔类 ADC 药物(MyloTarg^[12], Besponsa^[13])获得美国食品与药品管理局(FDA)的批准。其中,MyloTarg 已经于 2000 年上市,是此类 ADC 药物的首例。MyloTarg 是由抗 CD33 分子的单抗和烯二炔抗生素 CAL 偶联而得,不过由于其偶联键的不稳定性会导致药物提前释放,引起严重的副作用,2010 年辉瑞公司主动撤回了这种药物。由此可见,开发同时具备高效性和在人体环境中稳定性和安全性的抗肿瘤抗生素仍然存在极大的挑战性。

天然烯二炔抗生素的细胞毒性很强,其来源十分稀有,远远满足不了人们的需求,而通过有机全合成的方法制备这些化合物则要经过复杂的步骤。2005 年,Davies 等^[9]分离出了一个十元环烯二炔抗生素——UCM,尽管它有着超强的细胞毒性,半抑制浓度(IC₅₀)达到 0.001 μg/mL,但只能分离出 300 μg 的纯品。最近,Nicolaou 等^[14]报道了 UCM 的全合成方法,经过了 22 步反应,最终只得到了 11%的总产率。本课题组设计合成结构简单的烯二炔抗生素,通过调节分子设计使得这些烯二炔抗生

素在人体生理环境下能够快速发生 Bergman 环化反应并表现出细胞毒性。前期研究工作表明,烯末端马来酰亚胺结构的引入能够显著地降低烯二炔热致环化的 onset 温度^[15-16],其中含有马来酰亚胺和三乙氧基官能团的开环烯二炔^[17]在室温下即可发生 Bergman 环化反应,对多种肿瘤细胞的半抑制浓度达 5~10 μmol/L,可与许多商用抗癌药物如顺铂^[18]、阿霉素^[19]等相媲美。同其他烯二炔类抗生素一样,这些基于马来酰亚胺的烯二炔化合物也没有细胞选择性。为此,深入研究这类烯二炔化合物的反应性可望指导合成具有组织选择性的智能型抗肿瘤药物。

马来酰亚胺结构具有强烈的缺电子特征,而人体微环境中存在大量的亲核试剂(如胺基)^[20],因此,探究含有马来酰亚胺结构的烯二炔与亲核试剂的反应性具有重要的现实意义。本文选取一种含有长链烷基的烯二炔作为模型化合物^[21],伯胺作为亲核试剂,研究了反应条件如溶剂效应、反应体系的 pH 以及伯胺取代基的位阻效应对 Michael 加成反应的影响,以指导烯二炔抗生素的分子设计和载药系统的构建。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

1.1.1 主要试剂 对甲氧基苄胺,纯度 98%,萨恩化学技术(上海)有限公司;叔丁胺,纯度 99%,上海泰坦科技股份有限公司;无水硫酸镁、硅胶(200~300 目,即 48~75 μm),分析纯,国药集团化学试剂有限公司;氘代氯仿(CDCl₃),分析纯,百灵威科技有限公司;N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、乙酸乙酯、石油醚,分析纯,上海泰坦化学有限公司。DMF 用氢化钙干燥,减压蒸馏后使用。甲苯常压蒸馏后使用。烷基链烯二炔参考前期工作合成^[21]。

1.1.2 主要仪器 核磁共振仪:Ultra Shield 500 型,500 MHz,溶剂为氘代氯仿(CDCl₃);液相色谱/飞行时间质谱联用仪:MicroMass LCTM 型,采用电喷雾电离(ESI)方式。

1.2 烯二炔的 Michael 加成

1.2.1 极性和非极性溶剂中的反应 取烯二炔(82.6 mg, 0.24 mmol)加入 25 mL Schlenk 瓶中,用重蒸的 DMF(7 mL)搅拌溶解。将反应瓶接入真空线,抽真空-通氮气 3 次后,用微量注射器注入对甲氧基苄胺(63 μL, 0.48 mmol),再抽真空-通氮气 3 次。在氮气的保护下,室温反应 1 h。反应结束

后,用饱和 NaCl 溶液和乙酸乙酯萃取 3 次,有机相用无水硫酸镁干燥,过滤后真空旋干溶剂。用淋洗剂(石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂,体积比为 4:1)洗脱,过柱层析硅胶色谱柱分离,得到紫色的固体(112.1 mg),产率 96%。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 7.40~7.15 (m, Ph-H, 7H), 6.89(d, -O-Ph-H, 2H), 5.20(s, -C=C-H, 1H), 4.68(s, Ph-CH₂-, 2H), 4.44(d, -O-Ph-CH₂-, 2H), 3.81(s, -O-CH₃, 3H), 3.44(s, -NH-, 1H), 2.43(t, -C≡C-CH₂-, 2H), 2.33 (t, -C=C-CH₂-, 2H), 1.55 (m, -CH₂-, 4H), 1.42 (m, -CH₂-, 4H), 0.91 (m, -CH₃, 6H);¹³C-NMR (CDCl₃, 500 MHz, δ): 172.1, 169.5, 160.3, 159.0, 136.7, 129.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.4, 114.2, 101.1, 91.5, 72.7, 55.3, 47.1, 41.5, 33.6, 31.1, 30.8, 22.6, 21.9, 19.9, 13.8, 13.6; HRMS(ESI): m/z calcd. for C₃₁H₃₆N₂O₃ [M + H]⁺: 485.280 4, found: 485.280 6。

将反应溶剂替换为甲苯,其他条件不变,重复上述实验操作,对比 DMF 中的反应,适时地延长反应时间和升高温度,用薄层层析法跟踪记录反应进程和现象。

1.2.2 伯胺位阻效应 取烯二炔(79.8 mg, 0.23 mmol)加入 25 mL Schlenk 瓶中,用重蒸的 DMF (7 mL)搅拌溶解。将反应瓶接入真空线,抽真空-通氮气 3 次后,用微量注射器注入叔丁胺(48 μ L, 0.46 mmol),再抽真空-通氮气 3 次,在氮气的保护下薄层层析法跟踪室温反应。

1.2.3 pH 效应

(1) 磷酸缓冲盐溶液(PBS)的配制:分别称量 2.125 g NaCl, 0.05 g KCl, 0.713 g Na₂HPO₄ · 12H₂O, 0.068 g KH₂PO₄ 于 250 mL 烧杯中,加 200 mL 超纯水超声至完全溶解,再用 1 mol/L

NaOH 调节溶液 pH 为 7.4,最后用超纯水定容至 250 mL。

(2) 醋酸缓冲溶液的配制:分别称量 0.965 g 醋酸,0.732 g 醋酸钠于 250 mL 烧杯中,加 200 mL 超纯水超声至完全溶解,再用 1 mol/L NaOH 调节溶液 pH 为 4.3,最后用超纯水定容至 250 mL。

(3) 缓冲体系中的反应:取 4 mL PBS 缓冲液加入 10 mL Schlenk 瓶中,用 0.5 mL 的 DMF 溶解对甲氧基苄胺(24.7 μ L, 0.18 mmol),接着用注射器注入瓶中并搅拌几分钟,此时溶液依旧澄清透明,将反应瓶接入真空线,抽真空-通氮气 3 次后,再用 0.5 mL 的 DMF 溶解烯二炔(31.25 mg, 0.09 mmol),用注射器将烯二炔注入反应瓶中,最后抽真空-通氮气 3 次,在氮气保护下 TCL 跟踪室温反应。

同样地,将 PBS 缓冲液替换成醋酸缓冲溶液,反应物的质量和物质的量之比不变,且缓冲液与 DMF 体积比为 4:1,重复上述操作步骤,在氮气的保护下 TCL 跟踪室温反应。

2 结果与讨论

2.1 Michael 加成反应机理

Michael 加成反应是指一个亲核化合物(给体)与一个具有共轭体系的亲电化合物,如 α , β -不饱和醛、酮、酯等(受体)发生亲核共轭加成的反应。在本文中,烯二炔(图 1 化合物 1)中的马来酰亚胺和炔键共同构建出一个大的长程共轭体系,可被弱的亲核试剂伯胺进攻,具备 Michael 加成反应所需的基本分子结构条件^[22-23]。在合适的外部条件下,即可得到两者的 1, 6-加成产物,后者经烯酮互变转化为三键的单加成化合物 2,反应路线如图 1 所示。产物 2 的结构得到了核磁氢谱和碳谱的验证,如图 2 所示。

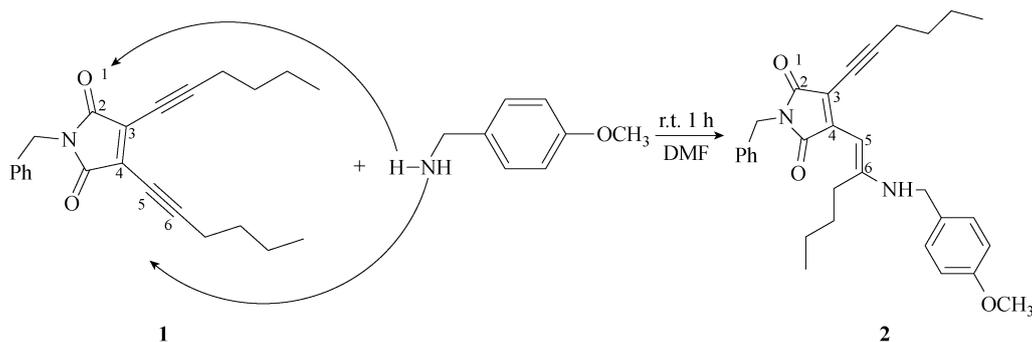


图 1 烯二炔与伯胺的 Michael 加成反应

Fig. 1 Michael addition of primary amine to enediene

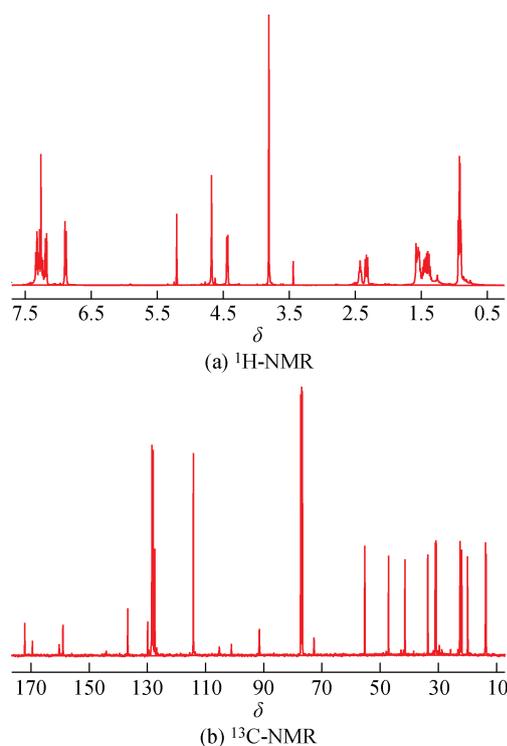


图2 Michael 加成产物 **2** 的核磁共振氢谱和碳谱图
Fig. 2 ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra of Michael addition product **2**

在高分辨质谱中可以发现一组质荷比为 485.2806 的峰,与单加成产物的理论质荷比 485.2804 ($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$) 接近,进一步确认了加成产物 **2** 的化学结构。

2.2 Michael 加成反应的影响因素

2.2.1 溶剂极性 在极性溶剂 DMF 中,烯二炔与对甲氧基苄胺迅速发生反应,在伯胺滴入反应体系的瞬间,溶液的颜色即由浅黄色变为深紫色,经过 1 h 后,薄层层析结果表明烯二炔已经反应完全,并高产率地生成烯二炔与对甲氧基苄胺的 Michael 加成产物 **2** (紫红色固体);相对而言,在非极性溶剂如甲苯中,该反应的进程变得非常缓慢,室温反应 8 h 后,体系没有明显的变化,逐渐升温至 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 13 h,才有少量加成产物 **2** 出现。值得注意的是,在此温度下,烯二炔的热致 Bergman 环化反应已经成为烯二炔消耗的主要途径。由此可见,溶剂的极性对 Michael 加成反应影响非常大,特别是在非极性溶剂中,其反应进程被极大地抑制。该现象对烯二炔的分子设计具有指导意义,启示我们无论是化学合成还是载药过程中都应该避免烯二炔抗生素与氨基在极性环境中的共存。

2.2.2 伯胺的位阻效应 伯胺基团是一种重要的亲核基团,可以与羧酸、醛(酮)、异硫氰酸酯等基团

结合,在 ADC 合成中使用广泛。伯胺与烯二炔的 Michael 加成反应限制了其作为连接基团用于合成烯二炔类靶向药物。本文研究了在保持伯胺基团的情况下,其相邻取代基的位阻效应对 Michael 加成反应的影响。选用位阻较大的叔丁胺作为亲核试剂,采用薄层层析手段跟踪其与烯二炔的反应进程。在 DMF 中,叔丁胺与烯二炔的加成反应非常缓慢,在室温下反应 2 d 后仍然未有可分离的加成产物;而在甲苯中即使加热至 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 并反应过夜,仍未检测到 Michael 加成产物。这说明伯胺邻近取代基体积位阻也会极大地影响 Michael 加成反应发生的难易程度。因此,在设计马来酰亚胺类烯二炔分子时,若要在烯二炔小分子中引入胺基(作为 ADC 的连接基团),可以选择在其邻位引入体积位阻较大的基团,避免胺基对烯二炔核心基团的 Michael 加成反应。

2.2.3 pH 效应 考虑到人体正常组织微环境与肿瘤微环境酸碱度的差异^[24],探究中性和酸性条件下烯二炔化合物的 Michael 加成反应将有利于指导合成具有组织选择性的烯二炔抗生素。将对甲氧基苄胺溶于中性缓冲液 ($\text{pH}=7.4$) 中,在其中缓慢滴入烯二炔的 DMF 溶液,反应体系由无色透明瞬间变为紫红色悬浊态,经薄层层析跟踪发现生成了加成产物 **2**。加成产物 **2** 在水中的溶解度非常低,在水溶液中以悬浊方式存在。反应 1 d 后烯二炔转化完全,加成产物在水中也逐渐沉淀下来。在酸性缓冲液 ($\text{pH}=4.3$) 中,烯二炔化合物的乳黄色一直保持不变,薄层层析跟踪也未发现有加成产物 **2** 生成(图 3)。在酸性体系中,伯胺被质子化而失去亲核进攻烯二炔的能力,因此,烯二炔化合物即使在极性环境中也不会被消耗。这个现象启发我们,基于马来酰亚胺的烯二炔在人体正常组织微环境中会被捕获而失去 Bergman 环化反应活性,即使在载药过程中有少部分提前释放也不会对正常细胞产生毒害作用;而在肿瘤组织内,其微酸性的环境会抑制 Michael 加成反应,未被捕获的烯二炔抗生素就可以通过 Bergman 环化产生双自由基使 DNA 裂解导致癌细胞凋亡,从而达到抗肿瘤的目的。

综上所述,烯二炔化合物在非极性体系中难以与伯胺发生 Michael 加成反应,从而保留其作为抗生素的核心结构,适合于烯二炔抗生素的药物负载与运输。进入肿瘤组织后,酸性的微环境会抑制 Michael 加成反应,烯二炔化合物主要发生 Bergman 环化反应,从而产生活性双自由基,裂解肿瘤细胞的 DNA。即使烯二炔在转运过程中脱落在正

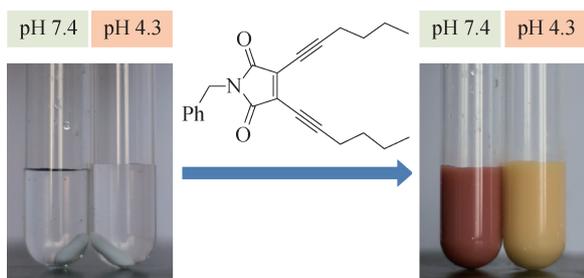


图3 在含有伯胺的中性和酸性缓冲溶液中加入烯二炔后的颜色变化

Fig. 3 Color changes after enediyne addition in neutral and acidic solutions of primary amine

常组织内,人体微环境中富集的亲核试剂(或者载药体系中刻意加入的伯胺类化合物)则可迅速与烯二炔发生 Michael 加成反应,消除其细胞毒性,从而消除烯二炔类抗生素的副作用;具有大体积取代基屏蔽的伯胺则可以引入到烯二炔结构中,有利于合成具有更好靶向性的 ADC 或构建智能药物输运体系。

3 结 论

以马来酰亚胺基的烯二炔抗生素为研究对象,探讨了不同反应条件下伯胺对其发生 Michael 加成反应的可能性。结果表明:在极性、中性环境下,小体积的伯胺可以迅速与烯二炔发生 Michael 加成反应,从而使其丧失 Bergman 环化反应的活性;而在非极性环境中、酸性环境中或者伯胺邻近有大体积取代基的情况下,Michael 加成反应被极大地抑制。烯二炔的 Bergman 环化反应是一种热引发的分子内反应,受周围环境的酸碱性或极性影响很小。本文提出了一种具有选择性和相对安全的烯二炔抗生素给药策略,即在低温、非极性的微环境下进行烯二炔化合物的封装(也可以和伯胺同时封装)。当烯二炔化合物进入肿瘤组织内,较高的温度将引发 Bergman 环化反应,从而发挥出烯二炔化合物裂解 DNA 的作用;而因各种原因(如 ADC 化学键不稳定、药物输运体系被循环系统内的酶降解等)脱落在正常组织内的烯二炔则会迅速被伯胺等亲核试剂进攻,使其无法通过 Bergman 环化反应形成活性双自由基,从而消除其引起副反应的可能性。

参考文献:

[1] ISHIDA N, Miyazaki K, KUMAGAI K, *et al.* Neocarzinostatin, an antitumor antibiotic of high molecular weight, isolation, physicochemical properties and biological activities[J].

Journal of Antibiotics, 1965, 18(2): 68-76.

[2] EDO K, MIZUGAKI M, KOIDE Y, *et al.* The structure of neocarzinostatin chromophore possessing a novel bicyclo-[7, 3, 0]dodecadiyne system[J]. Tetrahedron Letters, 1985, 26(3): 331-334.

[3] OTANI T, YOSHIDA K, SASAKI T, *et al.* C-1027 enediyne chromophore: Presence of another active form and its chemical structure[J]. Journal of Antibiotics, 1999, 52(4): 415-421.

[4] REN F, HOGAN P C, ANDERSON A J, *et al.* Kedarcidin chromophore—Synthesis of its proposed structure and evidence for a stereochemical revision[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(17): 5381-5383.

[5] KOMANO K, SHIMAMURA S, NORIZUKI Y, *et al.* Total synthesis and structure revision of the (-)-maduropeptin chromophore[J]. Journal of the American Chemical Society, 2009, 131(34): 12072-12074.

[6] LEE M D, DUNNE T S, CHANG C C, *et al.* Calicheimins, a novel family of antitumor antibiotics: 2. Chemistry and structure of calicheimicin γ 1[J]. Journal of the American Chemical Society, 1987, 109(11): 3466-3468.

[7] MYERS A G, FRALEY M E, TOM N J, *et al.* Synthesis of (+)-dymenicin A and analogs of wide structural variability: Establishment of the absolute configuration of natural dymenicin A[J]. Chemistry & Biology, 1995, 2(1): 33-43.

[8] GOLIK J, DUBAY G, GROENEWOLD G, *et al.* Esperamicins, a novel class of potent antitumor antibiotics: 3. Structures of esperamicins A1, A2, and A1b[J]. Journal of the American Chemical Society, 1987, 109(11): 3462-3464.

[9] DAVIES J, WANG H, TAYLOR T, *et al.* Uncialamycin, a new enediyne antibiotic[J]. Organic Letters, 2005, 7(23): 5233-5236.

[10] SHEN B, HINDRA, YAN X H, *et al.* Enediynes: Exploration of microbial genomics to discover new anticancer drug leads[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, 25(1): 9-15.

[11] BECK A, HAEUW J F, WURCH T, *et al.* The next generation of antibody-drug conjugates comes of age[J]. Discovery Medicine, 2010, 10(53): 329-339.

[12] SIEVERS E L, LARSON R A, STADTMAUER E A, *et al.* Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse[J]. Journal of Clinical Oncology, 2001, 19(13): 3244-3254.

[13] KANTARJIAN H, THOMAS D, JORGENSEN J, *et al.* Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: A phase 2 study [J]. The Lancet Oncology, 2012, 13(4): 403-411.

[14] NICOLAOU K C, WANG Y, LU M, *et al.* Streamlined total synthesis of uncialamycin and its application to the synthesis of designed analogues for biological investigations[J]. Journal of the American Chemical Society, 2016, 138(26): 8235-8246.

- of NO with hydrocarbons[J]. *Journal of Catalysis*, 1998, 179(2): 350-360.
- [12] CHADWICK D, HASHEMI T. Adsorbed corrosion inhibitors studied by electron spectroscopy: Benzotriazole on copper and copper alloys[J]. *Corrosion Science*, 1978, 18(1): 39-51.
- [13] YAMASHITA T, HAYES P. Analysis of XPS spectra of Fe²⁺ and Fe³⁺ ions in oxide materials[J]. *Applied Surface Science*, 2008, 254(8): 2441-2449.
- [14] MCINTYRE N S, ZETARUK D G. X-ray photoelectron spectroscopic studies of iron oxides[J]. *Analytical Chemistry*, 1977, 49(11): 1521-1529.
- [15] MILLS P, SULLIVAN J L. A study of the core level electrons in iron and its three oxides by means of X-ray photoelectron spectroscopy [J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 1983, 16(5): 723.
- [16] DEN DASS H, PASSACANTANDO M, LOZZI L, *et al.* The interaction of Cu (100) Fe surfaces with oxygen studied by X-ray photoelectron spectroscopy[J]. *Surface Science*, 1994, 317(3): 295-302.
- [17] NANBA T, MASUKAWA S, OGATA A, *et al.* Active sites of Cu-ZSM-5 for the decomposition of acrylonitrile[J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2005, 61(3): 288-296.
- [18] DELAHAY G, VALADE D, GUZMAN-VARGAS A, *et al.* Selective catalytic reduction of nitric oxide with ammonia on Fe-ZSM-5 catalysts prepared by different methods [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2005, 55(2): 149-155.
- [19] LU R, ZHANG X, MA C, *et al.* Fe-Beta catalysts prepared by heating wet ion exchange and their catalytic performances on N₂O catalytic decomposition and reduction[J]. *Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering*, 2014, 9(2): 159-166.
- [20] LONG R Q, YANG R T. Temperature-programmed desorption/surface reaction (TPD/TPSR) study of Fe-exchanged ZSM-5 for selective catalytic reduction of nitric oxide by ammonia[J]. *Journal of Catalysis*, 2001, 198(1): 20-28.
- [21] SKARLIS S A, BERTHOUT D, NICOLLE A, *et al.* Combined IR spectroscopy and kinetic modeling of NO_x storage and NO oxidation on Fe-BEA SCR catalysts [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2014, 148: 446-465.

(上接第 674 页)

- [15] SUN S, ZHU C, SONG D, *et al.* Preparation of conjugated polyphenylenes from maleimide-based enediynes through thermal-triggered Bergman cyclization polymerization [J]. *Polymer Chemistry*, 2014, 5(4): 1241-1247.
- [16] 李巧萍,陈淑丹,赵鹏,等. 基于马来酰亚胺的超支化聚烯二炔的合成[J]. *功能高分子学报*, 2017, 30(4): 422-428.
- [17] SONG D, SUN S, TIAN Y, *et al.* Maleimide-based acyclic enediyne for efficient DNA-cleavage and tumor cell suppression[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(16): 3195-3200.
- [18] DHAR S, LIPPARD S J, MITAPLATIN, *et al.* A potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(52): 22199-22204.
- [19] HE H Y, ZHAO J N, JIA R, *et al.* Novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as potential antitumor agents: Exploratory synthesis, preliminary structure-activity relationships, and *in vitro* biological evaluation[J]. *Molecules*, 2011, 16(12): 10685-10694.
- [20] BAKER J R, WOOLFSON D N, MUSKETT F W, *et al.* Protein-small molecule interactions in neocarzinostatin, the prototypical enediyne chromoprotein antibiotic[J]. *ChemBioChem*, 2007, 8(7): 704-717.
- [21] 黄帅,李竞,李保君,等. 一种新型开环烯二炔的设计、合成及细胞毒性研究[J]. *华东理工大学学报(自然科学版)*, 2017, 43(1): 1-7.
- [22] BOROS M, KÖKÖSI J, VÁMOS J, *et al.* Methods for syntheses of N-methyl-DL-aspartic acid derivatives[J]. *Amino Acids*, 2007, 33(4): 709-717.
- [23] BOWLER J T, CLAUSEN C R, BLACKBURN D J, *et al.* Convenient synthesis of N1-substituted orotic acid derivatives [J]. *Tetrahedron Letters*, 2014, 55(47): 6465-6466.
- [24] THISTLETHWAITE A J, LEEPER D B, NERLINGER R E. pH Distribution in human tumors[J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1985, 11(9): 1647-1652.