

· 研究简报 ·

抗肿瘤药物—(Ⅶ)对-氨基苯磺酰胺同型物的合成

郑懿雅 王志高 冯章明 卢海燕

(中山大学化学系)

谢冰芬 苏秀容 刘宗潮

(中山医科大学肿瘤所)

摘要 以对-氨基苯磺酰胺类为载体与植物生长控制剂作用,制备了7个新的对-氨基苯磺酰胺的同型物,通过IR、¹H NMR、MS的测定,确证它们的化学结构,并初步进行了抗癌试验。

关键词 植物生长控制剂 对-氨基苯磺酰胺 抗肿瘤药物

我们曾报导过7种类型的植物生长控制剂衍生物的抗癌抑制作用^[1~7],其中有以对-氨基苯磺酰胺类为载体与植物生长控制剂所合成的8个新化合物,它们对低分化鼻咽癌上皮细胞株(CNE2)的抑制率,其中有4个化合物达70%以上(其中有2个在99%)。因此,我们认为在该类型化合物中继续寻找有效的新的抗癌药物是很有希望的。本文继续选用对-氨基苯磺酰胺类为载体与植物生长控制剂作用,制得7个新化合物,其中磺胺二甲基嘧啶分别与对-氯苯氧乙酸、2,4,5-三氯苯氧乙酸、2,3,5-三氯苯甲酸作用制得3个化合物,磺胺甲基异恶唑分别与对-氯苯氧乙酸、2,4-二氯苯氧乙酸、2,3,5-三氯苯甲酸作用制得3个化合物,磺胺对甲氧嘧啶与2,4-二氯苯氧乙酸作用制得另一个化合物,它们的结构式如图1。

1 合成路线与抗癌试验结果

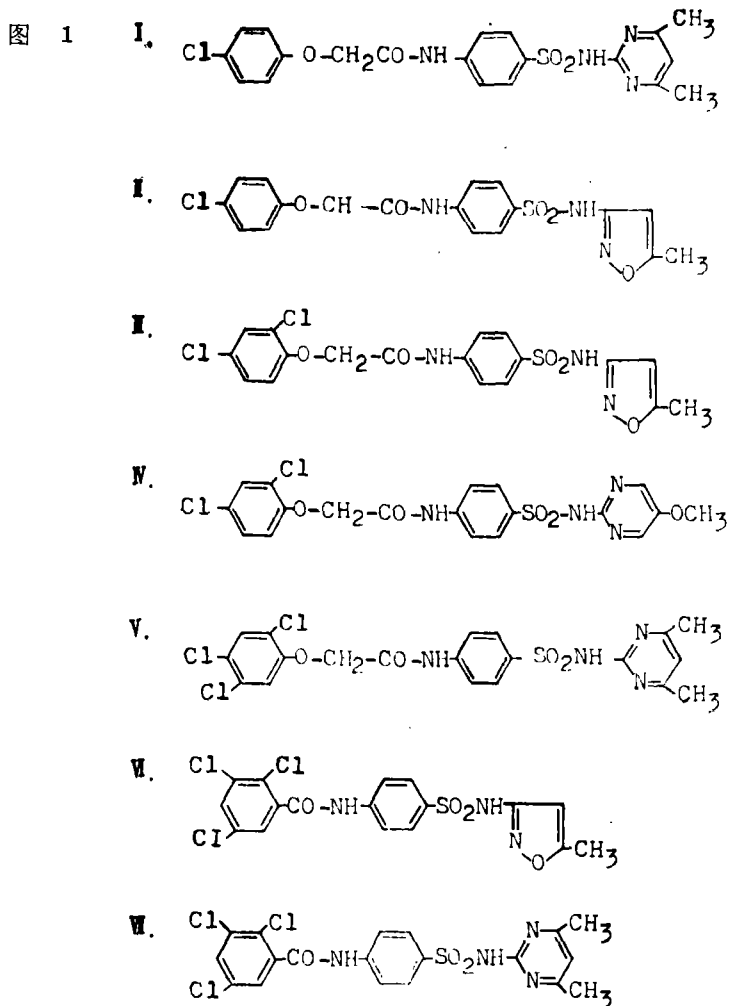
合成路线见图2。所有反应均能顺利进行,产物易于纯化,产率较好。

初步抗癌试验结果表明:用噻唑兰(MTT)法试验,化合物(浓度100% $\mu\text{g}/\text{ml}$)对入宫颈癌细胞(HeLa)的生长抑制率,Ⅰ为85.5%,Ⅱ为71.4%,Ⅲ为88.7%,Ⅳ为11.4%,Ⅴ为26.8%,Ⅵ为53.7%,Ⅶ为85.4%,其中化合物Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅵ和Ⅶ的抑制率>50%,可认为有一定效果。对化合物Ⅲ和Ⅶ还作了系列浓度试验,经计算机分析Ⅲ和Ⅶ的半数抑制浓度(IC_{50})分别为28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和58 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

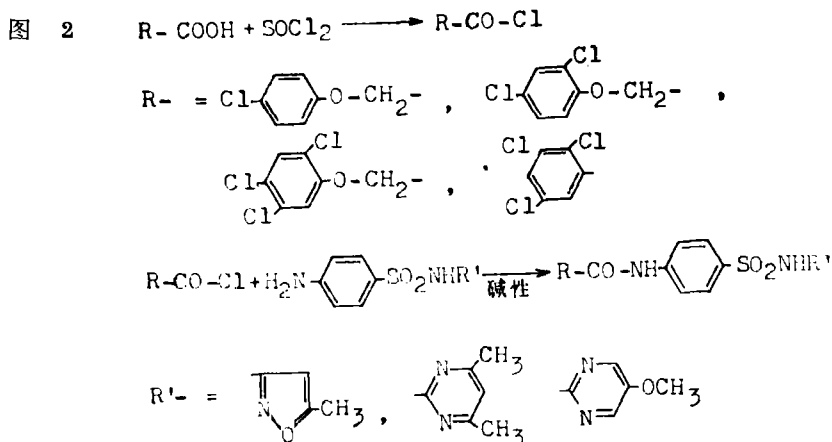
2 实验部分

2.1 仪器 IR: Nicolet 5 D \times 60; NMR: PM \times 60SI; MS: ZABHS(英国VG公司);熔点仪:国产显微熔点测定仪(所有化合物的熔点均未校正)。

本文1992年3月30日收到



(更正: 图 1 II 中, CH 应为 CH₂)



2.2 化合物的合成 各酰氯的制备参照前法^[4]。

对-(4-氯苯氧乙酰氨基)磺胺二甲基嘧啶(I): 磺胺二甲基嘧啶1.1g加入乙酸乙酯20ml摇匀, 加入10%NaOH溶液3ml充分摇匀后, 在5℃左右的冰水浴中, 不断搅拌, 反应液的pH在10以上。另将0.82g对-氯苯氧乙酰氯溶于3ml无水乙酸乙酯中, 冷却后, 将之分批慢慢滴入上述溶液中, 呈混浊液, 滴加过程保持温度在5℃左右, 并加入10%NaOH溶液维持反应液的pH在8~9, 滴毕, 再搅拌30min, 静置后分层, 上层为微黄色乙酸乙酯层, 用分液漏斗分出乙酸乙酯层, 用水洗至中性, 再用无水硫酸镁干燥, 经处理, 从乙酸乙酯液中得到白色固体化合物1.08g, 产率60%。用乙酸乙酯重结晶, 得白色固体 m.p.233~235℃。¹H NMR(DMSO, TMS) δppm. 2.24(s, 6H), 4.75(s, 2H), 6.73~8.1(m, 9H), 10.39(brs, 1H)。MS(FB) 447(M⁺+1), m/e382, 307, 289, 220, 154, 136, 124, 107, 89, 77, 65, 57, 51。IR(略)。

对-(4-氯苯氧乙酰氨基)磺胺甲基异噁唑(II): 依前述方法, 磺胺甲基异噁唑1.2溶于30ml乙酸乙酯中与对-氯苯氧乙酰氯0.84g(溶于30ml无水乙酸乙酯中)作用, 即得白色固体化合物(II)1.1g, 产率62%, 用乙酸乙酯重结晶, 得白色针状晶体, m.p.211~213℃。¹H NMR(DMSO, TMS) δppm. 2.290(s, 3H), 4.727(s, 2H), 6.101~7.799(m, 10H), 11.270(s, 1H)。MS(FB) 422(M⁺+1), 424(M+3), m/e 406, 387, 283, 154, 136, 115, 107, 89, 77, 65, 57, 51。IR(略)。

对-(2,4-二氯苯氧乙酰氨基)磺胺甲基异噁唑(III): 依上述方法, 磺胺甲基异噁唑0.84g溶于20ml乙酸乙酯中与2,4-二氯苯氧乙酰氯0.8g(溶于4ml无水乙酸乙酯中)作用, 得到白色固体化合物(III)1.0g, 产率66%, 用乙酸乙酯重结晶, 得白色晶体, m.p.196~198℃。¹H NMR(DMSO, TMS) δppm. 2.14(s, 3H), 4.79(s, 2H), 6.00(s, 1H), 7.00~8.10(m, 8H), 11.4(s, 1H)。MS(FB) M⁺ 456, 458, 460, m/e 239, 219, 175, 157, 91, 79。IR(略)。

对-(2,4-二氯苯氧乙酰氨基)磺胺对甲氧嘧啶(IV): 依前述方法, 磺胺对甲氧嘧啶990mg溶于20ml乙酸乙酯中与2,4-二氯苯氧乙酰氯800mg(溶于7ml无水乙酸乙酯中)作用, 即得白色固体化合物(IV)1.0g, 产率60%。用二氧六环重结晶, 得白色微晶体。¹H NMR(DMSO, TMS) δppm. 3.76(s, 3H), 4.79(s, 2H), 6.97~8.14(m, 10H), 10.40(s, 1H)。MS(FB) 483(M⁺+1)。IR(略)。

对-(2,4,5-三氯苯氧乙酰氨基)磺胺二甲基嘧啶(V): 依前述方法, 磺胺二甲基嘧啶800mg溶于20ml乙酸乙酯中与2,4,5-三氯苯氧乙酰氯850mg(溶于10ml无水乙酸乙酯中)作用, 即得白色固体化合物(V)1.03g, 产率为70%。用乙酸乙酯重结晶, 得白色针状晶体, m.p. 241~243℃。¹H NMR(DMSO, TMS) δppm. 2.26(s, 6H) 4.9(s, 2H), 6.7(s, 1H), 7.33~7.90(m, 7H), 10.46(s, 1H)。MS(FB) 515(M⁺+1)。IR(略)。

对-(2,3,5-三氯苯甲酰氨基)磺胺甲基异噁唑(VI): 依前述方法, 磺胺甲基异噁唑0.5g, 溶于20ml乙酸乙酯中与2,3,5-三氯苯甲酰氯0.55g(溶于4ml无水乙酸乙酯中)作用, 得到白色固体化合物(VI), 产率66%, 用乙酸乙酯-乙醇重结晶, 得白色晶体, m.p. 252~253℃。¹H NMR(DMSO, TMS) δppm. 2.311(s, 3H), 6.143(s,

1 H), 7.745~7.971(m, 6 H), 11.028(s, 1 H), 11.332(s, 1H). MS(FB) M⁺460, 462, 464, 466, m/e 154, 120, 79, 51. IR (略)。

对-(2, 3, 5-三氯苯甲酰氨基)磺胺二甲基嘧啶(VI): 依前述方法, 磺胺二甲基嘧啶0.45g溶于20ml乙酸乙酯中与2, 3, 5-三氯苯甲酰氯0.4g(溶于4ml无水乙酸乙酯中)作用, 得白色固体化合物(VI)0.75g, 产率90%。用乙酸乙酯重结晶, 得白色针状晶体, m.p. 220~222°C。¹H NMR(DMSO, TMS)δppm. 2.275(s, 6H), 6.728(s, 1H), 7.729~8.082(m, 7H), 10.946(s, 1 H), 11.62(s, 1 H)。MS(FB) M⁺485, 487, 489, 511, m/e 279, 186, 154, 124, 107, 79, 65, 51. IR略。

参 考 文 献

- 1 郑懿雅等. 药学报, 1979 14:628
- 2 郑懿雅. 中山大学学报(自然科学版), 1984, 23(3):120
- 3 郑懿雅. 中山大学学报(自然科学版), 1986, 25(4):109
- 4 郑懿雅等. 中山大学学报(自然科学版), 1989, 28(4):124
- 5 郑懿雅等. 中山大学学报(自然科学)论丛, 1990, 9(3):114
- 6 郑懿雅等. 中山大学学报(自然科学版), 1990, 29(4):51
- 7 郑懿雅等. 中山大学学报(自然科学版), 1991, 30(2):168

Antitumor Compounds—(VII)Syntheses of Derivatives of Analogues of Sulfanilamide

Zheng Yiya* Wang Zhigao Feng Zangming Lu Haiyan
Xie Bingfen Shu Xiyong Liu Zhongchao

Abstract Seven derivatives of plant growth regulators for screening antitumor agents were synthesized. They are p-(4-chlorophenoxyacetyl-amino) sulfamethazine (I), p-(4-Chlorophenoxyacetyl-amino)sulfamethoxazole (II), p-(2,4-dichlorophenoxyacetyl-amino)sulfamethoxazole (III), p-(2,4-dichlorophenoxyacetyl-amino) sulfamethoxydiazine (IV), p-(2,4,5-trichlorophenoxyacetyl-amino) sulfamethazine (V), p-(2,3,5-trichlorobenzoyl-amino) sulfamethoxazole (VI) and p-(2,3,5-trichlorophenozoly-amino) sulfamethazine (VII). Their chemical structures were confirmed by IR, ¹H NMR and MS.

Preliminary cytotoxicity tests showed that the inhibition ratios of the compounds (100μg/ml) against human cervical cancer Hela cell line in vitro were: 85.5% for I, 71.4% for II, 88.7% for III, 53.7% for IV, 85.4% for VI. V and VII were not active.

Keywords antitumor, sulfanilamide, plant growth regulator

* Department of Chemistry, Zhongshan University