

抗肿瘤药物——(VI)异烟肼同型物的合成

郑懿雅 陈永向 陈海英 潘启超

(中山大学化学系) (中山医科大学肿瘤研究所)

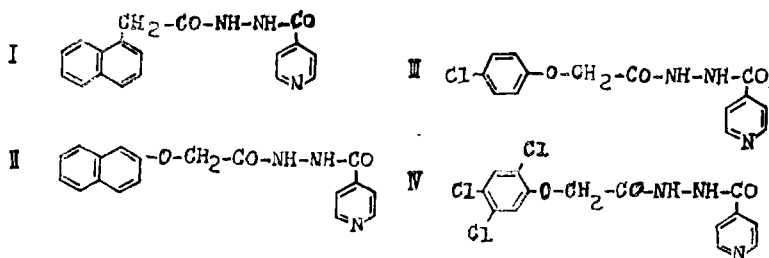
摘 要

以异烟肼为载体合成了4个新的植物生长控制剂衍生物: N-(α -萘乙酰)-N'-(异烟酰)-胍、N- β -(萘氧乙酰)-N'-(异烟酰)-胍、N-(对-氯苯氧乙酰)-N'-(异烟酰)-胍和N-(2,4,5-三氯苯氧乙酰)-N'-(异烟酰)-胍。通过红外光谱、核磁共振、质谱测定,确证其化学结构。初步抗癌试验结果: 化合物在100 μ g/ml浓度, 对低分化鼻咽癌上皮细胞株(CNE2)的抑制作用不明显。

关键词 植物生长控制剂, 异烟肼, 抗肿瘤药物

1 合成路线与抗癌试验结果

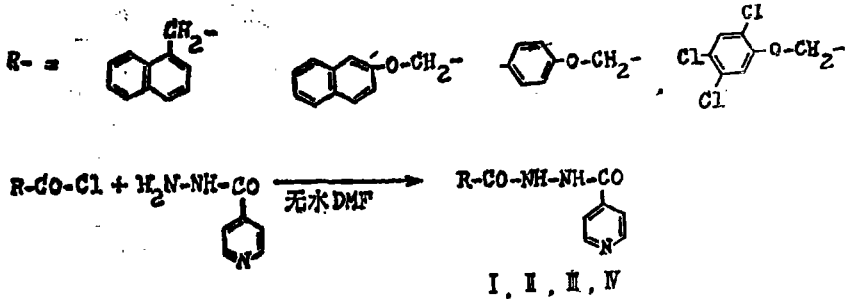
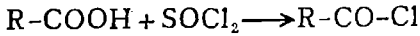
作者在报道一系列植物生长控制剂衍生物的合成及其抗肿瘤作用^[1~5]中均选择具生理活性的化合物为载体。鉴于异烟肼是熟知抗结核药物, 本文选择它作为载体, 与植物生长控制剂—— α -萘乙酸, β -萘氧乙酸, 对-氯苯氧乙酸, 2,4,5,-三氯苯氧乙酸作用制备得4个新的植物生长控制剂衍生物 I、II、III和IV:



所有植物生长控制剂均先制备为酰氯, 然后与异烟肼在无水DMF中进行反应^[7,8]。

产物经红外光谱、核磁共振、质谱测定确证其化学结构。例如N-(对-氯苯氧乙酰)-N'-(异烟酰)-胍(III), 它的M⁺为305, 同位素(M+2)峰为307, 强度比3:1, 说明含1个Cl, 在酰胺键断裂得到对羰基吡啶碎片m/e 106, 为基础峰, 醚键断裂得含吡啶环部分m/e 178峰, 另一碎片峰为128并有3:1的同位素峰是为氯苯部分。¹H NMR中 δ 10.60, 10.23ppm单峰分别含1个质子, 是酰肼的两个质子, δ 8.70ppm(d, 2H)是吡

本文1989年5月19日收到



啉环 α 位的两个质子, δ 4.66ppm(s,2H)是亚甲基峰。此外, δ 7.74~6.90ppm(m,6H)是环上的质子, 其它化合物的波谱数据也和它们的结构相一致。

初步抗癌试验结果表明, 化合物在100 μ g/ml浓度, 对低分化鼻咽癌上皮细胞株(CNE2)的抑制率 I 为41.9%, III 为19.4%, IV 为29.0%。

2 实验部分

2.1 仪器 红外光谱(IR): Nicolet 5DX60; 核磁共振(NMR); PMX60SI质谱(MS): VG公司ZAD-HS。

2.2 化合物的合成 酰氯参照Wood等方法制备^[9]。

N-(α -萘乙酰)-N'-(异烟肼)-胍(I): 将1.07g异烟肼放入锥形瓶中, 加入无水DMF30ml, 摇匀后使之溶解, 再加入1.60g α -萘乙酰氯, 摇匀, 瓶口装上氯化钙干燥管, 在70 $^{\circ}$ C的硅油浴上电磁搅拌3h, 放置过夜。减压除去DMF, 加入饱和NaHCO₃溶液至pH8, 析出固体0.8g, 抽滤, 固体用水洗至中性, 烘干, 用无水乙醇重结晶, 得白色针状晶体, m.p. 196~198 $^{\circ}$ C, 产率37%。其波谱数据如下: ¹H NMR(DMSO, TMS)(δ ppm)10.52(brs, 2H), 8.73(d, J4.95, 2H), 7.54~8.3(m, 9H), 4.05(s, 2H)。MS(EI)M⁺305, m/e225, 168, 141, 115, 106, 89, 78。IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹)3500, 3200, 3100, 1600, 1550, 1490, 1470, 1410, 1250, 1230, 730。

N-(β -萘氧乙酰)-N'-(异烟肼)-胍(II): 依前述方法, 异烟肼1.23g溶于30ml无水DMF中与2.00g β -萘氧乙酰氯(溶于10ml无水DMF中)作用, 得固体化合物II 1.4g, 用无水乙醇重结晶, 得白色晶体, m.p. 180~182 $^{\circ}$ C, 产率50%。其波谱数据如下: ¹H NMR(DMSO, TMS)(δ ppm)10.37(brs, 2H), 8.73(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.1~7.9(m, 9H), 4.73(s, 2H)。MS(FB⁺)M⁺ 322, 178, 154, 144, 136, 107。IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹)3500, 1705, 1665, 1595, 1560, 1520, 1265, 1175, 1065, 820, 750。

N-(对-氯苯氧乙酰)-N'-(异烟肼)-胍(III): 依前述方法, 异烟肼1.34g溶于40ml无水DMF中与2.00g对-氯苯氧乙酰氯作用, 得固体化合物III 0.8g, 用无水乙醇重结晶, 得白色针状晶体, m.p. 166~169 $^{\circ}$ C, 产率27%。其波谱数据如下: ¹H NMR(DMSO, TMS)(δ ppm): 10.60(brs, 1H), 10.23(s, 1H), 8.7. (d, J5, 2H), 7.74~6.90(m, 6H), 4.66

(s, 2H). MS(EI): M^+ 305, 307, m/e 270, 219, 178, 164, 150, 141, 128, 106, 78.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3410, 1690, 1660, 1500, 1230, 1070, 860.

N-(2,4,5-三氯苯氧乙酰)-N'-(异烟酰)-胍(IV): 依前述方法, 异烟胍1.55g溶于30ml 无水DMF中与3.00g 2,4,5-三氯苯氧乙酰氯(溶于10ml 无水DMF中)作用, 得固体化合物IV 1.5g, 用无水乙醇重结晶, 得白色针状结晶, $m.p.$ 196~198°C, 产率 37%. 其波谱数据如下: ^1H NMR(DMSO, TMS) (δ ppm): 10.75(brs, 1H), 10.31(brs, 1H), 8.73(dd, $J_{4,51}, 1.61, 2\text{H}$), 7.77(dd, $J_{4,51}, 1.61, 2\text{H}$), 7.73(s, 1H), 7.41(s, 1H), 4.87(s, 1H). MS(EI): M^+ 373, 375, 377, 379, m/e 338, 209, 196, 178, 164, 150, 106, 78.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 350, 3280, 1715, 1660, 1530, 1505, 1490, 1470, 1430, 1360, 1280, 1250, 1140, 1080, 860, 780, 760.

参 考 文 献

- [1] 郑懿雅等, 药学学报, 14(1979), 628
- [2] 郑懿雅, 中山大学学报(自然科学版), 1984, 3, 120
- [3] 郑懿雅, 中山大学学报(自然科学版), 1986, 4, 109
- [4] 郑懿雅等, 中山大学学报(自然科学版), 1989, 4, 124
- [5] 郑懿雅等, 中山大学学报(自然科学)论丛, 9 (1990), 3, 114
- [6] 郑懿雅等, 中山大学学报(自然科学版), 1990, 4, 51
- [7] 张明哲等, 药学学报, 19(1984), 737
- [8] 胡壁等, 药学学报, 7(1959), 109
- [9] Wood J W et al., *J. Org. Chem.*, 17 (1952), 891

Antitumor Compounds—(VI) Syntheses of Anglogues of Isoniazide

Zheng Yiya* Chen Yongxiang Chen Haiying Pan Qichao

Abstract

Four new derivatives of plant growth regulators in which isoniazide was selected as the carrier, were synthesized. They were N-(α -naphthylacetyl)-isoniazide, N- β -(naph-thoxyacetyl)-isoniazide, N-(P-chlorophenoxyacetyl)-isoniazide and N-(2,4,5-trichlorophenoxyacetyl)-isoniazide.

Preliminary antitumor tests showed that they had no inhibiting effect on CNE2.

Keywords plant growth regulator, isoniazide, antitumor compound

• Department of Chemistry