

# 抗肿瘤药物—9-氨基吡啶和对-氨基水杨酸甲酯衍生物的合成(IV)

郑懿雅\*

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

本文选择 9-氨基吡啶及对-氨基水杨酸甲酯为载体合成了 8 个新的植物生长控制剂衍生物, 分别为 9-(对-氯苯氧乙酰氨基)吡啶(I), 9-(2', 4'-二氯苯氧乙酰氨基)吡啶(II), 9-(2', 4', 5'-三氯苯氧乙酰氨基)吡啶(III), 9-( $\alpha$ -萘乙酰氨基)吡啶(IV), 4-(对-氯苯氧乙酰氨基)水杨酸甲酯(V), 4-(2', 4'-二氯苯氧乙酰氨基)水杨酸甲酯(VI), 4-(2', 4', 5'-三氯苯氧乙酰氨基)水杨酸甲酯(VII)和 4-( $\alpha$ -萘乙酰氨基)水杨酸甲酯(VIII)。给出了上述化合物的核磁共振和质谱数据, 确证它们化学结构。初步抗癌试验结果表明化合物 I、II、III、V 和 VI(在浓度 100 $\mu$ g/ml 下)对低分化鼻咽癌上皮细胞株(CNE<sub>2</sub>)的生长有明显的抑制作用(IR>50%), 其中 II 和 III 的抑制率在 90% 以上。

**关键词** 植物生长控制剂, 9-氨基吡啶, 对-氨基水杨酸甲酯, 抗肿瘤药物

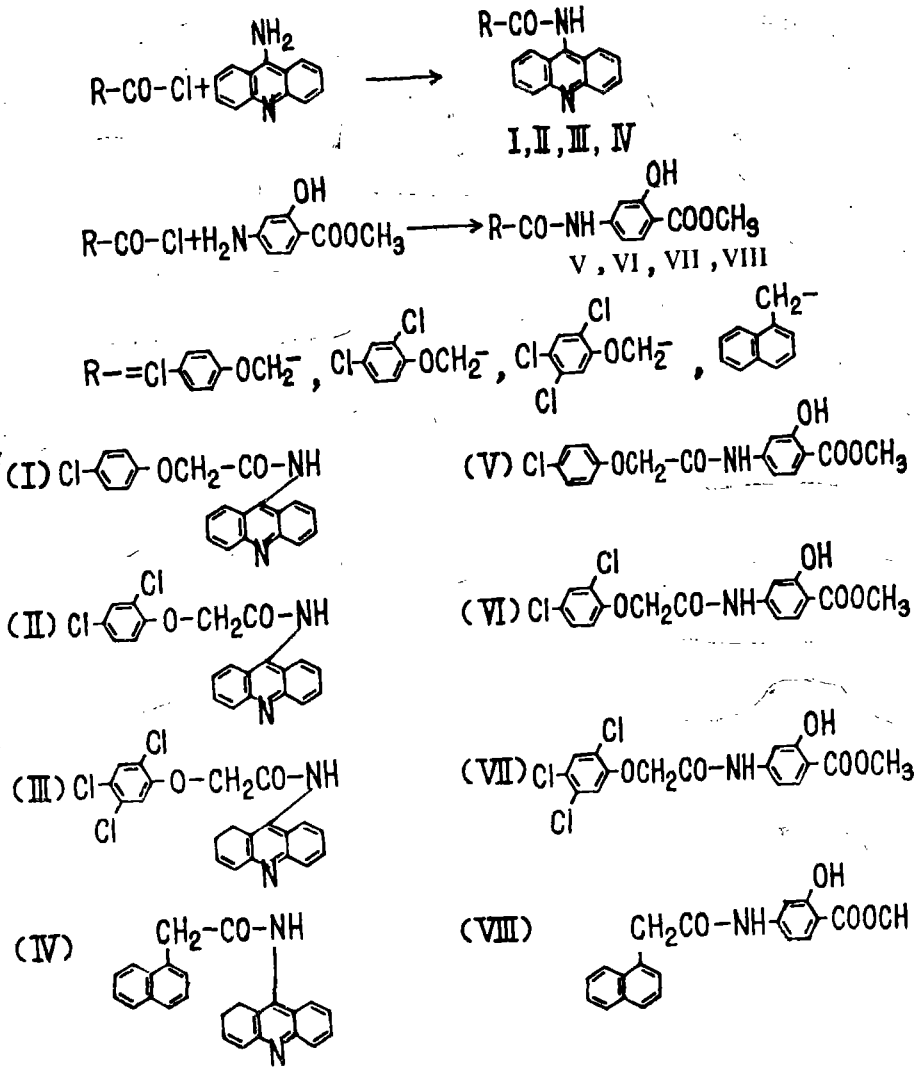
早于 1947 年 Hildebrandt 等曾报道植物生长控制剂对植物肿瘤或病毒所致肿瘤有抑制作用<sup>[1]</sup>。以后国内外学者先后合成了多种植物生长控制剂, 并用于抗肿瘤试验, 显示出不同程度的抗癌活性<sup>[2~10]</sup>。考虑到对-氨基水杨酸(PAS)是临床常用的抗结核药, 有可能是通过与对-氨基苯甲酸(PABA)的竞争而阻碍结核菌的叶酸合成, 而叶酸在肿瘤细胞的生长繁殖中亦有一定的意义, 因此选择对-氨基水杨酸甲酯为载体之一。另外, 最近发现某些 9-氨基吡啶类衍生物有抗癌活性<sup>[11~16]</sup>。为此, 我们亦选择 9-氨基吡啶为载体, 制备植物生长控制剂衍生物。

## 1 合成路线与抗癌试验结果

将植物生长控制剂对-氯苯氧乙酸, 2,4-二氯苯氧乙酸, 2,4,5-三氯苯氧乙酸和 $\alpha$ -萘乙酸制备为相应的酰氯, 然后各与 9-氨基吡啶及对-氨基水杨酸甲酯在碱性条件下进行 Schotten-Baumann 反应, 得相应的 8 个新化合物:

本文 1989 年 3 月 22 日收到

● 85 级研究生余小强参加部分实验工作



所有反应均能顺利进行,副反应少,产品易于纯化,产率在60%以上。

经体外微量培养试验,用甲噻唑蓝还原法<sup>[17]</sup>测定药物对低分化鼻咽癌上皮细胞株CNE<sub>2</sub>的生长抑制作用,在100μg/ml浓度下,表明:化合物I的生长抑制率为67.2%,II为93.8%,III为92.1%,IV为33.0%;V为70.3%,VI为65.6%,VII为32.8%,VIII为9.5%。其中化合物I,II,III,V,VI的抑制率>50%,可认为有一定效果。对化合物II及III还作了系列浓度试验,经计算机分析III的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为32.99μg/ml,而II的(IC<sub>50</sub>)仅4.58μg/ml,为本系列化合物中最强的一个。

从构效关系分析可见:①植物生长控制剂方面,α-茶乙酸衍生物均无抑制作用,而氯代苯氧乙酸衍生物的效果较好,其中似乎含2个氯的2,4-D衍生物又较好,但因同系物尚少,未能作肯定的结论。②在载体方面,吡啶比较PAS为佳。PAS系列4个化合物中仅2个有效(IR分别为65.6及70.3%),而吡啶系列的4个化合物中有3个有效(IR分别为67.2,93.8,及92.1%),将同样的酰基取代来相比,吡啶系列每个相应的化合物

的抑瘤率均比同系的PAS衍生物为强。特别是9-(2',4'-二氯苯氧乙酰氨基)吡啶对CNE<sub>2</sub>细胞的半数抑制浓度仅为4.58μg/ml,为本系列中最强的一个。

## 2 实验部分

### 2.1 仪器

核磁(NMR): PMX60SI; 质谱(MS): 英国VG公司生产 ZAD-HS; 熔点仪: 国产显微熔点测定仪(所有化合物的熔点均未校正)。

### 2.2 化合物合成

酰氯的制备参照Wood等方法<sup>[18,19]</sup>。

2.2.1 9-(对-氯苯氧乙酰氨基)吡啶(Ⅰ) 0.80g 9-氨基吡啶,加入乙酸乙酯35ml,再加10% NaOH液4ml摇匀,分层,在5~6℃冰水中,电磁搅拌器上搅拌,慢慢滴加0.90g对-氯苯氧乙酰氯(溶于2ml无水乙酸乙酯中),有黄色固体析出,滴加过程加入10% NaOH液保持溶液的pH在8以上,温度在10℃以下。滴毕,再搅拌30min,析出大量黄色固体,水洗至中性。处理母液,从乙酸乙酯层中再得黄色固体,合并得1.10g,产率69%。用乙酸乙酯重结晶, m·p·239~241℃。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO, TMS) δppm. 10.74(brs, 1H), 8.36~7.10(m, 12H), 5.03(s, 2H)。MS(EI) M<sup>+</sup>362, 364, m/e 328, 235, 221, 207, 194, 180, 166, 141, 111。

2.2.2 9-(2',4'-二氯苯氧乙酰氨基)吡啶(Ⅱ) 依前述方法,9-氨基吡啶0.72g加入乙酸乙酯40ml与0.93g 2,4-二氯苯氧乙酰氯作用,得Ⅱ(黄色固体)1.10g,产率70%。乙酸乙酯重结晶, m·p·285~286℃。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO, TMS)δppm.8.23~7.33(m,12H),5.23(s, 2H)。MS(EI)M<sup>+</sup>396, 398, 400, m/e361, 235, 221, 207, 194。

2.2.3 9-(2',4',5'-三氯苯氧乙酰氨基)吡啶(Ⅲ) 依前述方法,9-氨基吡啶0.60g加入乙酸乙酯20ml与1.00g 2,4,5-三氯苯氧乙酰氯作用,得Ⅲ(黄色固体)1.00g,产率77%。乙酸乙酯重结晶, m·p·260.5~261℃。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO, TMS)δppm. 8.16~7.30(m,10H), 5.26(s,2H)。MS(EI)M<sup>+</sup>430, 432, 434, 436, m/e396, 254, 207, 194。

2.2.4 9-(α-萘乙酰氨基)吡啶(Ⅳ) 依前述方法,9-氨基吡啶0.58g加入乙酸乙酯35ml与0.61g α-萘乙酰氯作用,得Ⅳ(黄色固体)0.90g,产率83%。乙酸乙酯重结晶, m·p·275~275.5℃。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO, TMS) δppm.8.50~7.33(m, 15H),450(s, 2H)。MS(EI)M<sup>+</sup>362, 221, 194。

2.2.5 4-(对-氯苯氧乙酰氨基)水杨酸甲酯(Ⅴ) 依前述方法,对-氨基水杨酸甲酯0.50g加入乙酸乙酯6ml与0.60g对-氯苯氧乙酰氯作用,得Ⅴ(白色固体)0.70g,产率83%。用二氧六环:水(1:1)重结晶, p·m·163~164℃。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO, TMS)δppm. 10.60(s, 1H), 10.33(brs, 1H), 7.84~6.94(m, 7H), 4.77(s, 2H), 3.90(s, 3H)。MS(EI) M<sup>+</sup>335, 337, m/e303, 194, 176, 167, 148, 141, 111。

2.2.6 4-(2',4'-二氯苯氧乙酰氨基)水杨酸甲酯(VI) 依前述方法,对-氨基水杨酸甲酯0.50g加入乙酸乙酯 10ml 与0.60g 2,4-二氯苯氧乙酰氯作用,得VI(白色固体)0.75g,产率81%。乙酸乙酯重结晶,  $m \cdot p$  212~213°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS) $\delta$ ppm 10.66(s, 1H), 10.40(brs, 1H), 7.80~7.00(m, 6H), 4.84(s, 2H), 3.84(s, 3H)。MS(EI) $M^+$ 369, 371, 373,  $m/e$  334, 194, 176, 167, 148, 92。

2.2.7 4-(2',4',5'-三氯苯氧乙酰氨基)水杨酸甲酯(VII) 依前述方法,对-氨基水杨酸甲酯0.40g加入乙酸乙酯4ml与0.55g 2,4,5-三氯苯氧乙酰氯作用,得VII(白色固体)0.70g,产率80%。乙酸乙酯重结晶,  $m \cdot p$  254~255°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS) $\delta$ ppm 10.67(s, 1H), 10.58(brs, 1H), 7.87~7.03(m, 5H), 5.00(s, 2H), 3.90(s, 3H)。MS(EI) $M^+$ 403, 405, 407, 409,  $m/e$  368, 196, 194, 148, 135, 119。

2.2.8 4-( $\alpha$ -萘乙酰氨基)水杨酸甲酯(VIII) 依前述方法,对-氨基水杨酸甲酯0.60g加入乙酸乙酯15ml与0.62g  $\alpha$ -萘乙酰氯作用,得VIII(白色固体)0.80g,产率80%。乙酸乙酯重结晶,  $m \cdot p$  199°C。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS) $\delta$ ppm 10.60(s, H), 10.54(brs, 1H), 8.16~7.00(m, 10H), 4.17(s, 2H), 3.85(s, 3H)。MS(EI) $M^+$ 335, 337,  $m/e$  194, 168。

### 参 考 文 献

- [1] Hildebrandt A C et al., *Amer. J. Botany*, 34(1947), 421
- [2] Apffel C A et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 25(1960), 1111
- [3] Schultz R D et al., *Nature*, 199(1963), 260
- [4] Schultz R D et al., *Nature*, 206(1965), 276
- [5] 高怡生等, 科学记录, 新辑, 1959, 3, 207
- [6] 李良泉等, 药学学报, 16(1981), 625
- [7] 郑懿雅等, 药学学报, 14(1979), 302
- [8] 郑懿雅, 中山大学学报(自然科学版), 1984, 3, 120
- [9] 郑懿雅, 中山大学学报(自然科学版), 1986, 4, 109
- [10] 郑懿雅等, 中山大学学报(自然科学版), 1989, 4, 124
- [11] 上海医药工业研究院, 抗肿瘤药物(药品集第五分册), 上海科技出版社, 1983, 199
- [12] Zwelling L A et al., *Biochemistry*, 20(1981), 6553
- [13] Nelson E M et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 81(1984), 1315
- [14] Peck R M et al., *J. Med. Chem.*, 11(1968), 315
- [15] Baguley B C et al., *J. Med. Chem.*, 24(1981), 170
- [16] Cain B F et al., *J. Med. Chem.*, 18(1975), 110
- [17] Carmichrel J et al., *Cancer Res.*, 47(1987), 936
- [18] Wood J W et al., *J. Org. Chem.*, 17(1952), 894
- [19] Virgil H Freed, *J. A. C. S.*, 68(1946), 2112

## Antitumor Compounds—(Ⅳ) Syntheses of the 9-Amino Acridine and *p*-Aminosalicyl-methyl-ester Derivatives

Zheng Yiya\* Chen Haiying Pan Qichao

### Abstract

In view of the antitumor activity of some 9-aminoacridine (9ACD) derivatives and the biological activity of *p*-aminosalicylic acid (PAS), these two compounds were selected as the carriers of plant growth regulators. Thus, 8 new compounds were synthesized, namely 9-(*p*-chloro-phenoxyacetyl-amino)-acridine (I), 9-(2',4'-dichloro-phenoxyacetyl-amino)-acridine (II), 9-(2',4',5'-trichloro-phenoxyacetyl-amino)-acridine (III), 9-( $\alpha$ -naphthylacetyl-amino) acridine (IV), 4-(*p*-chloro-phenoxyacetyl-amino)-salicyl-methyl ester (V), 4-(2',4'-dichloro-phenoxyacetyl-amino)-salicyl-methyl ester (VI), 4-(2',4',5'-trichloro-phenoxyacetyl-amino)-salicyl-methyl ester (VII) and 4-( $\alpha$ -naphthylacetyl-amino)-salicyl-methyl ester (VIII). Based on the NMR and MS data given in this paper, their chemical structures were confirmed. The preliminary results of *in vitro* antitumoral experiments show that compounds I, II, III, V and VI (under 100  $\mu$ g/ml) possess significant inhibitory action on the growth of the epithelial cell lines of poorly differentiated nasopharyngeal carcinoma CNE<sub>2</sub> (the inhibition rate (IR) is 50% or higher). Among them the IRs for compounds I and II >90%.

**Keywords** plant growth regulator, 9-aminoacridine, *p*-amino-salicyl-methyl ester, derivative, synthesis

\* Department of Chemistry, Zhongshan University