

· 研究简报 ·

抗肿瘤药物——对-氨基苯磺酰胺同型物的合成(Ⅲ)

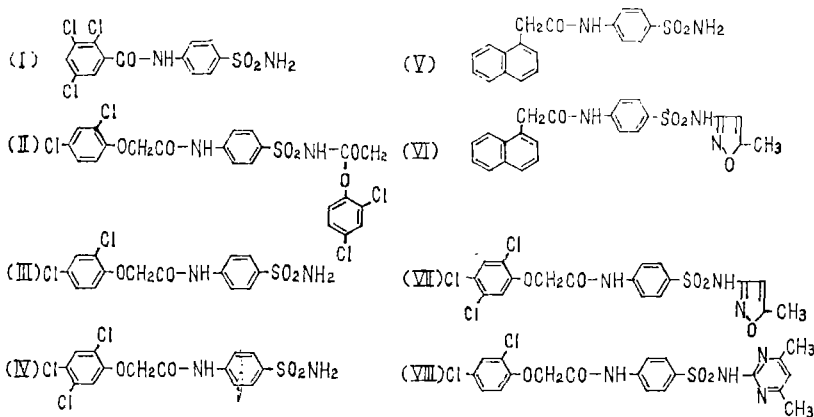
郑懿雅 王沛滋 陈海英 潘启超
(中山大学化学系) (中山医科大学肿瘤所)

摘 要

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,制备了8个新的磺酰胺同型物,初步抗癌试验结果表明,它们中的一些对低分化鼻咽癌上皮细胞株(CNE₂)有明显的抑制作用。

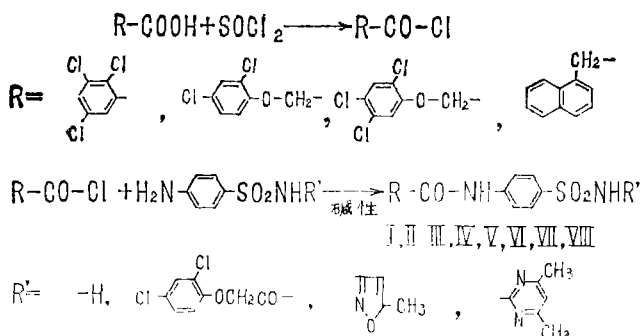
关键词 植物生长控制剂,对-氨基苯磺酰胺,抗肿瘤药物

我们曾报导过某些植物生长控制剂衍生物有抗癌抑制作用^[1,2,3],本文继续选用对-氨基苯磺酰胺类为载体合成了若干植物生长控制剂的衍生物。鉴于对-氨基苯磺酰胺类化合物是熟知的抗菌药物,它们通过与对-氨基苯甲酸(PABA)竞争,阻止菌体内叶酸的合成而呈生物学效应。在肿瘤生长中核酸重新合成过程,无论是嘌呤或嘧啶核苷酸的合成,均须依赖四氢叶酸转运一碳单位。因此叶酸合成障碍如发生于肿瘤细胞中,则可对肿瘤的生长发生影响,故选用它们为载体,一方面希望它们能增强抗癌的活性,另一方面希望它们能改变植物生长控制剂的药理动力学数据,期望有合适的吸收、分布、代谢和排泄以改进其抗肿瘤的疗效。为此,以对-氨基苯磺酰胺类为载体与植物生长控制剂作用合成了8个新的化合物。其中以对-氨基苯磺酰胺与植物生长控制剂2,3,5-三氯苯甲酸、2,4-二氯苯氧乙酸、2,4,5-三氯苯氧乙酸、 α -萘乙酸作用制得5个化合物(I、II、III、IV和V);磺胺甲基异噁唑与 α -萘乙酸、2,4,5-三氯苯氧乙酸作用制得2个化合物(VI和VII);磺胺二甲基嘧啶与2,4-二氯苯氧乙酸作用制得化合物VIII。8个化合物的结构式如下:



本文1989年3月3日收到

1 合成路线与抗癌试验结果



所有反应均能顺利进行,产物易于纯化,产率在60%以上。

初步抗癌试验结果表明,化合物(浓度100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)对低分化鼻咽癌上皮细胞株(CNE₂)的抑制率, I为99.9%, II为99.5%, VII为82.3%, VIII为74.2%,其余不明显,进一步的药理试验工作正在进行。

2 实验部分

2.1 仪器 红外光谱(IR):5DX60;核磁共振(NMR):PMX60SI;质谱(MS):ZAD-HS(英国VG公司生产);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 化合物的合成 各酰氯的制备参照文献方法进行^[4,5]。

对-(2,3,5-三氯苯甲酰氨基)苯磺酰胺(I):对-氨基苯磺酰胺350mg加入乙酸乙酯45ml摇匀,完全溶解后,加入10%NaOH溶液30ml,在10 $^{\circ}\text{C}$ 冰水浴中,不断搅拌。另将440mg 2,3,5-三氯苯甲酰氯溶于8ml无水乙酸乙酯中,冷却后,将之慢慢滴入上述溶液中,即有白色固体不断析出。滴加过程保持温度在10 $^{\circ}\text{C}$ 以下,并加入10%NaOH溶液维持反应溶液的pH在8~9,滴毕,再搅拌30分钟。减压过滤,得白色固体,水洗至中性,烘干。母液分出乙酸乙酯层,酯层用水洗至中性,蒸去乙酸乙酯,又得白色固体,合并固体重430mg,产率63%。用乙酸乙酯重结晶,得白色片状晶体, m.p. 255~256 $^{\circ}\text{C}$ 。其波谱数据如下:

$^1\text{HNMR}$ (DMSO, TMS) δ ppm 10.9(brs, 1H), 8.00~7.66(m, 8H), 7.26(brs, 2H)。MS (EI) M^+ 378, 380, 382, 384, m/e 344, 299, 263, 207(209, 211, 213), 179, 172, 149, 138, 119, 109, 97, 91, 82。IR (KBr) cm^{-1} 3240, 1665, 1590, 1520, 1401, 1330, 1310, 1250, 830, 730。

N^1, N^4 -双-2,4-二氯苯氧乙酰氨基苯磺酰胺(II):对-氨基苯磺酰胺0.69g加入乙酸乙酯40ml,未完全溶解,再加10%NaOH溶液4ml,摇匀,分层,为透明液,在冰冷和搅拌下,滴加入2,4-二氯苯氧乙酰氯1.20g,有白色固体析出,滴加过程维持冰冷,溶液pH在8~9。处理后得白色固体900mg,产率65%。用乙酸乙酯重结晶, m.p. 134~136.5 $^{\circ}\text{C}$ 。其波谱数据如下:

$^1\text{HNMR}$ (DMSO, TMS) δ ppm 10.2(brs, 11H), 7.75~6.70(m, 11H), 4.83(s, 2H), 4.35(s, 2H)。MS (FB) M^+ 577, 579, 581, m/e 375, 358, 145, 133, 111, 93, 75。IR (KBr) cm^{-1} 3600, 3430, 1705, 1685, 1648, 1620, 1590, 1540, 1180, 1370, 1350, 1270,

1250, 1240, 1138, 1065, 810, 725, 712.

对-(2,4-二氯苯氧乙酰氨基)苯磺酰胺(Ⅲ): 对-氨基苯磺酰胺0.57g加入乙酸乙酯50ml充分摇匀, 完全溶解, 再加入10% NaOH溶液3ml, 在8~10°C下搅拌, 慢慢滴入2,4-二氯苯氧乙酰氯0.72g(溶于4ml无水乙酸乙酯中), 滴加过程维持冷却, 溶液pH在8以上, 滴毕, 再搅拌30分钟. 从乙酸乙酯层处理得白色固体0.85g, 产率77%, 用乙酸乙酯重结晶, $m.p.$ 208~208.5°C. 其波谱数据如下:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS) δ_{ppm} 10.43(brs, 1H), 7.80~7.07 (m, 9H), 4.87 (s, 2H). MS(EI) M^+ 374, 376, 378, m/e 339, 199, 185, 133. IR(KBr) cm^{-1} 3360, 1720, 1605, 1590, 1535, 1500, 1480, 1320, 1250, 1160, 1080, 890, 820, 791, 720.

对-(2,4,5-三氯苯氧乙酰氨基)苯磺酰胺(Ⅳ): 依前述方法, 对-氨基苯磺酰胺380mg溶于乙酸乙酯45ml中与2,4,5-三氯苯氧乙酰氯550mg(溶于无水乙酸乙酯6ml中)作用, 得Ⅳ600mg, 产率73%, 用丙酮重结晶, 得白色针状晶体, $m.p.$ 250~251°C. 其波谱数据如下:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS) δ_{ppm} 10.40(brs, 1H), 7.19~7.93 (m, 8H), 4.93 (s, 2H). MS(EI) M^+ 408, 410, 412, 414, m/e 376, 209, 196, 185, 133, 105, 82. IR(KBr) cm^{-1} 3380, 1700, 1595, 1525, 1470, 1460, 1250, 1150, 1070, 815, 760.

对(α -萘乙酰氨基)苯磺酰胺(Ⅴ): 依前述方法, 对-氨基苯磺酰胺340mg溶于乙酸乙酯45ml中, 与 α -萘乙酰氯370mg(溶于8ml无水乙酸乙酯中)作用, 得白色固体化合物(Ⅴ)550mg, 产率89%. 丙酮重结晶, $m.p.$ 278~280°C. 其波谱数据如下:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS) δ_{ppm} 10.60(brs, 1H), 7.19~8.19 (m, 8H), 4.19 (s, 2H), MS(EI) M^+ 340, m/e 324, 260, 169, 141. IR(KBr) cm^{-1} 3340, 3300, 3220, 1670, 1600, 1530, 1400, 1320, 1250, 1150, 1085, 875, 775.

对(α -萘乙酰氨基)磺胺甲基异噁唑(Ⅵ): 依前述方法, 对-氨基苯磺酰胺1.30g溶解于乙酸乙酯30ml中, 与 α -萘乙酰氯1.20g(溶于2ml无水乙酸乙酯中)作用, 即得白色固体化合物(Ⅵ)1.35g, 产率64%, $m.p.$ 219~220°C. 其波谱数据如下:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS) δ_{ppm} 8.0~7.40 (m, 13H), 6.07 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). MS(EI) M^+ 422, m/e 307, 154, 136, 120, 107, 89, 77. IR(KBr) cm^{-1} 3500, 3300, 3200, 3100, 2920, 2850, 1670, 1610, 1590, 1530, 1455, 1392, 1252, 1243, 1170, 1090, 928, 830, 778.

对-(2,4,5-三氯苯氧乙酰氨基)磺胺甲基异噁唑(Ⅶ): 依前述方法, 磺胺甲基异噁唑0.50g溶解于14ml乙酸乙酯中与2,4,5-三氯苯氧乙酰氯0.80g(溶于3ml无水乙酸乙酯中)作用, 即得白色固体化合物(Ⅶ)0.90g, 产率73%, $m.p.$ 240~241.5°C. 其波谱数据如下:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, TMS) δ_{ppm} 10.01 (s, 1H), 7.97~7.13 (m, 7H), 6.03 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). MS(FB) ($M^+ + 1$) 491, 493, 495, m/e 456, 425, 410, 373, 328, 295, 254, 230, 209, 193, 185, 179, 133, 105. IR(KBr) cm^{-1} 3410, 3110, 2920, 2860, 1700, 1615, 1590, 1530, 1478, 1438, 1400, 1250, 1160, 1080, 930, 873, 840, 725.

对-(2,4-二氯苯氧乙酰氨基)磺胺二甲基嘧啶(Ⅷ): 依前述方法, 磺胺二甲基嘧

淀1.10g溶于乙酸乙酯20ml中与2,4-二氯苯氧乙酰氯0.96g(溶于5ml无水乙酸乙酯中)作用,得白色固体化合物(Ⅷ)1.30g,产率68%, m.p.181~183°C. 其波谱数据如下:

$^1\text{H NMR}$ (DMso, TMS) δ ppm 10.34 (brs, 1H), 8.04~7.05 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 4.88(s, 2H), 2.04 (s, 6H) MS(FB) ($M^+ + 1$), 481, 483, 485, m/e 447, 417, 319, 278, 255, 213, 186, 175, 124. IR (KBr) Cm^{-1} 3500, 1700, 1600, 1570, 1540, 1480, 1430, 1250, 1140, 1070, 870, 795, 775.

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), 3(1984), 120
- [3] 郑懿雅, 中山大学学报(自然科学版), 4(1986), 109
- [4] Wood J W et al., *J. O. C.*, 1952, 894
- [5] Virgi H Freed, *J. A. C. S.*, 68(1946), 2112

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

Zheng Yiya* Wang Peizi Chen Haiying Pan Qichao

Abstract

Eight derivatives of plant growth regulators for screening antitumor agents were synthesized. They are *p*-2, 3,5-trichlorobenzyl, N^1 , N^4 -bis-(*p*-2,4-dichlorophenoxyacetyl), *p*-2, 4-dichlorophenoxyacetyl, *p*-2, 4, 5-trichlorophenoxyacetyl, *p*- α -naphthylacetyl sulfanilamides (I, II, III, IV, V) and *p*- α -Naphthylacetyl, *p*-2,4,5-trichlorophenoxyacetyl sulfamethoxazoles (VI, VII), and *p*-2,4-dichlorophenoxyacetyl sulfamethazine (VIII).

The preliminary antitumor tests showed that I, II, IV, VIII had strong inhibiting effect on CNE₂. The inhibiting ratio are 99.9% for I, 99.5% for II, 82.3% for IV, and 74.2% for VIII respectively.

keywords antitumor, sulfanilamide, plant growth regulator

* Department of Chemistry