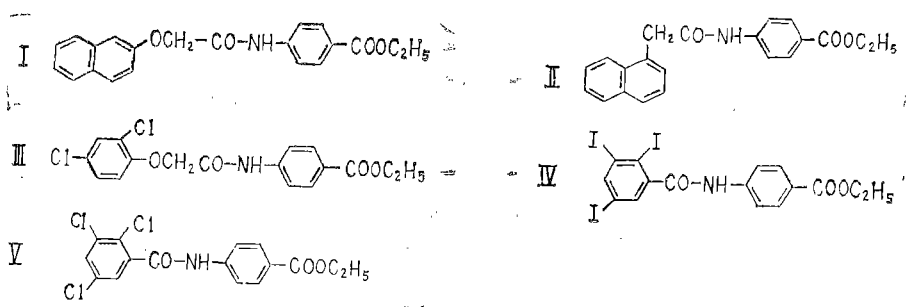


· 研究简报 ·

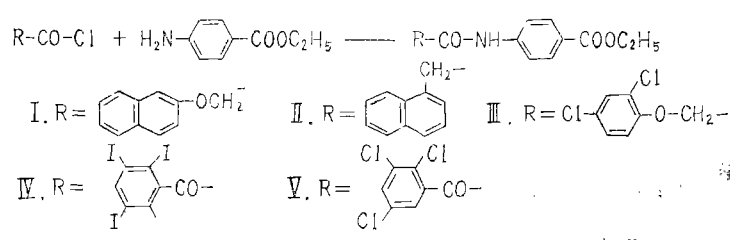
抗肿瘤药物——(Ⅱ)若干植物生长控制剂
衍生物(对-氨基苯甲酸乙酯同型物)的合成

郑 懿 雅
(化学系)

Hildebrandt^[1,2]等对植物生长控制剂与肿瘤关系进行过研究;高怡生^[3,4]等曾报告过一系列氯霉素和具有强烈生物作用的化合物为载体的植物生长控制剂衍生物的抗肿瘤作用。作者^[5,6]也曾报道过以氯霉素同型物为载体的植物生长控制剂的抗肿瘤活性;个别有一定的抑制作用。对-氨基苯甲酸是叶酸的组成部分,而叶酸是细胞生长过程中必需的物质,肿瘤细胞生长得越快,则越需要对-氨基苯甲酸。因此选用对-氨基苯甲酸乙酯为载体,又合成了五个植物生长控制剂的衍生物(β -萘氧乙酸, α -萘乙酸, 2,4-二氯苯氧乙酸, 2,3,5-三碘苯甲酸和2,3,5-三氯苯甲酸的衍生物),即Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ和Ⅴ:



以上化合物是由对-氨基苯甲酸乙酯与各种植物生长控制剂的酰氯,在碱性条件下进行schotten-Baumann反应而生成的。



1986年4月收到

* 药理实验数据由中山医科大学肿瘤研究所提供,栗国强参加实验工作。

化合物 I—V 具有一定的熔点, 它们的分子离子峰与预料的分子量相符, 其碎片峰也与根据结构裂分规律推导得到的碎片一致。它们均有 164 和 192 峰以及其相对应的另一碎片峰, 这是酰胺裂分得到的碎片。I 和 II 都有取代苯裂分的碎片, 分别为 143 和 141 峰。II、IV、V 都有取代苯裂分的碎片, 分别为 175、483、207 峰, III 和 V 由于含有氯原子, 故有 $M+2$ 、 $M+4$ 、 $M+6$ 的同位素峰。IV 是多碘取代芳香化合物, 其碎片峰 483 也是很强的。

初步对动物艾氏腹水瘤的活性试验结果表明, 化合物 I 抑制率为 14% (浓度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$), II 抑制率为 19% (浓度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$), III 抑制率为 26% (浓度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$), IV 抑制率为 12% (浓度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$), V 抑制率为 20% (浓度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$)。

实验方法

所有化合物的熔点均未校正。

对-氨基苯甲酸乙酯的制备: 在无水乙醇中通入干燥的饱和氯化氢, 然后加入对-氨基苯甲酸, 经加热回流而制得。

酰氯的制备: 参照 wood⁽⁷⁾ 等方法进行。

(1) 对- β -萘氧乙酰氨基苯甲酸乙酯 I

将对-氨基苯甲酸乙酯 (480mg) 置于三角瓶中, 加入乙酸乙酯 (3ml) 及 10% 氢氧化钠液 (3ml), 摇匀, 在冰浴冷却后, 在电磁搅拌器上不断搅拌, 分批滴入 β -萘氧乙酰氯 (300mg) (溶于无水乙酸乙酯 3ml), 即有白色固体析出, 保持冷却, 并加入 10% 氢氧化钠溶液维持溶液强碱性, 加毕, 再搅拌 30 分钟, 过滤, 水洗至中性, 得白色固体, 干燥后为 (500mg), 产率 79%。用无水乙醇重结晶, 熔点 $172-173^\circ\text{C}$ 。红外光谱: ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) 3400, 1718, 1690, 1596, 1510, 1316, 1280。质谱 m/e : M^+349 , 304 ($M-\text{OC}_2\text{H}_5$), 206, 192, 177, 164, 157, 143 (100%), 127。

(2) 对- α -萘乙酰氨基苯甲酸乙酯 II

依前述方法, 将对-氨基苯甲酸乙酯 (250mg) 与 α -萘乙酰氯 (300mg) 作用, 即得化合物 II (350mg), 产率 87%。用无水乙醇重结晶, 熔点 $151-152^\circ\text{C}$ 。红外光谱 ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) 3308, 1711, 1674, 1616, 1596, 1506, 1276。质谱 M/e : M^+333 , 288 ($M-\text{OC}_2\text{H}_5$), 192, 168, 164, 141, 120。

(3) 对-2,4-二氯苯氧乙酰氨基苯甲酸乙酯 III

依前述方法, 将对-氨基苯甲酸乙酯 (500mg) 与 2,4-二氯苯氧乙酰氯 (860mg) 作用, 即得化合物 III (700mg), 产率 63%。用无水乙醇重结晶, 熔点 157°C 。红外光谱: ($\text{KBr}, \text{cm}^{-1}$) 3395, 1718, 1645, 1525, 1492, 1282, 768。质谱 m/e : M^+367 , 369 ($M+2$) 6%, 371 ($M+4$) 24%, 373 ($M+6$) 4%, 332 ($M-\text{Cl}$) 100%, 322 ($M-\text{OC}_2\text{H}_5$), 206, 203, 192, 175, 164, 161。

(4) 对-2,3,5-三碘苯甲酰氨基苯甲酸乙酯Ⅳ

依前述方法,将对-氨基苯甲酸乙酯(170mg)与2,3,5-三碘苯甲酰氯(620mg)作用,即得化合物Ⅳ(600mg),产率94%。用无水乙醇重结晶,熔点248—249℃。红外光谱(KBr, cm^{-1}) 3300, 1718, 1671, 1606, 1525, 1282, 862。质谱m/e: M^+ 647, 602 ($\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5$), 521, 483 (100%), 455, 357, 328, 192, 164。

(5) 对-2,3,5-三氯苯甲酰氨基苯甲酸乙酯Ⅴ

依前述方法,将对-氨基苯甲酸乙酯(830mg)与2,3,5-三氯苯甲酰氯(1.30g)作用,即得化合物Ⅴ(1.20g),产率65%。用无水乙醇重结晶,熔点169℃。红外光谱(KBr, cm^{-1}) 3300, 1704, 1667, 1598, 1516, 1282, 858。质谱m/e: M^+ 371, 373 ($\text{M}+2$) 9%, 375 ($\text{M}+4$) 4%, 337, 326 ($\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5$), 292, 207, 192, 164。

参 考 文 献

- [1] A. C. Hildebrandt, et al., *J. Botany*, 34 (1947) 421
- [2] L. G. Nickell, et. al *J. Botany*, 37 (1950) 829
- [3] 高怡生等, 科学记录, 新辑 3 (1959), 207
- [4] 张鸿良等, 药学学报, 14 (1979), 302
- [5] 郑懿雅等, 药学学报, 14 (1979), 628
- [6] 郑懿雅, 中山大学学报(自然科学版), 3 (1984), 120.
- [7] J. W. wood et al., *J. Org. Chem.*, 17 (1952), 891.