

## 抗肿瘤药物——(I)植物生长控制剂衍生物 (氯霉素同型物)的合成

郑懿雅

(化学系)

目前在临床上应用的抗肿瘤药物大都对肿瘤细胞和正常细胞没有特异性。Hildebrandt等<sup>(1,2)</sup>曾发现植物生长控制剂对植物肿瘤或病毒所致的癌瘤组织有很大影响,高怡生等<sup>(3-5)</sup>曾报告过一系列氯霉素作为载体的植物生长控制剂衍生物的抗肿瘤作用。

鉴于氯霉素是一种且蛋白质合成的选择性抑制剂,它对核旦白生物合成有干扰,对人体的正常骨髓功能也有一定抑制作用。其对骨髓毒性在于苯环上的硝基,用甲氧基取代硝基可以降低其毒性,因此与氯霉素类似的基本骨架可以利用作为植物生长控制剂的抗肿瘤基团的生理活性载体<sup>(6)</sup>。在植物生长控制剂方面继续寻找有效的抗肿瘤药物是有现实意义的。本文主要报导四个植物生长控制剂衍生物—— $\alpha$ -萘乙酸、 $\beta$ -萘氧乙酸、2,3,5-三氯苯甲酸和2,3,5-三溴苯甲酸衍生物,即化合物(I)、(II)、(III)和(IV)的合成方法和对Hela细胞的抑制作用。

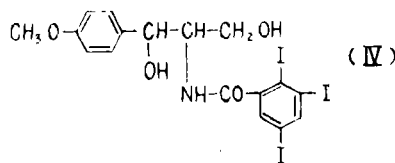
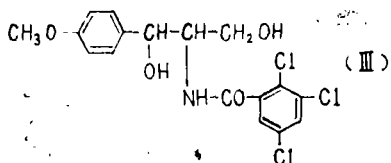
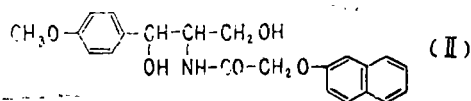
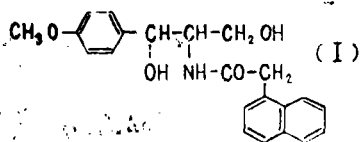
这个合成路线(见下页)的部分反应 Rebstock<sup>(7)</sup>和 Buu-Hoï<sup>(8)</sup>曾有过报导,我们作了一些改进,使VII和VIII的收率提高。化合物VII与各种不同的酰氯在碱性条件下反应生成相应的化合物I、II、III和IV。

化合物I、II、III和IV的结构由质谱确证,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。I、II、III和IV均有强的137峰和相对应的另一碎片峰,这是芳醇裂分得到的碎片。I和II都有取代萘裂分的碎片,分别是141和143。III由于含有三个氯原子,故此有M+2(97.8%)、M+4(31.9%)和M+6(3.4%)同位素峰。IV的碎片峰也是可解释的,IV的质谱对于研究多碘代芳香化物的裂分规律会有一定的价值。

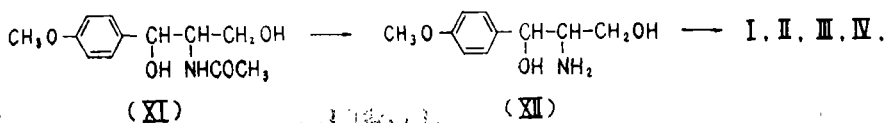
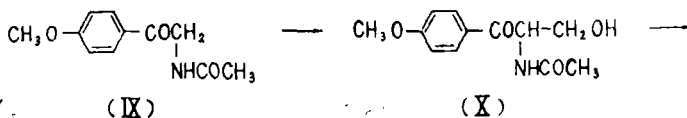
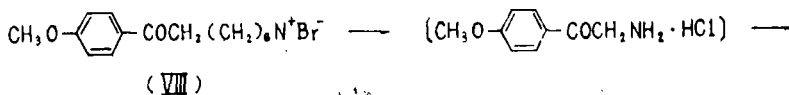
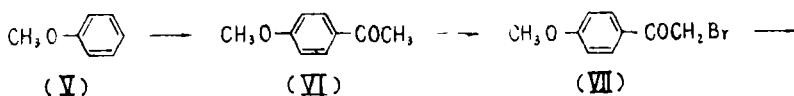
初步抗肿瘤活性试验结果表明,化合物II(浓度20 $\mu$ g/ml)和III(浓度55 $\mu$ g/ml)对体外培养的人体宫颈癌细胞(Hela细胞)有一定的抑制作用,抑制细胞生长率II为61.6%,III为72%,其余不明显,深入工作尚在进行。

本文1983年12月收到。

本研究承上海药物研究所高怡生教授指导,药理实验数据由中山医学院肿瘤研究所提供。



合成路线:



### 实验部分

所有化合物的熔点均未校正。

#### (1) 对一甲氧基苯乙酮 (VI)

按Vogel方法进行。

#### (2) $\alpha$ -溴-对一甲氧基苯乙酮 (VII)

VI (75g, 0.5M) 溶于无水乙醚 (900ml) 中, 0—5°C 灯光照耀下搅拌, 慢慢滴入溴 (90g, 0.56M), 然后回流 3 小时, 用碳酸氢钠水溶液洗, 无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 得淡黄色结晶 (86g), 产率 75%, 熔点 67—69°C。

#### (3) $\alpha$ -溴-对一甲氧基苯乙酮的六亚甲基四胺复盐 (VIII)

VII (82g, 0.36M) 溶于无水氯仿 (150ml) 中, 六亚甲基四胺 (70g, 0.5M) 热溶于无水氯仿 (400ml) 中, 将上两液趁热混合, 振摇, 再在 60°C 水浴上温热半小时, 放置过夜, 滤集, 得白色固体 (128g), 产率 97%, 熔点 164—166°C。

#### (4) $\alpha$ -乙酰氨基-对一甲氧基苯乙酮 (XII)

Ⅷ (128g) 悬浮于95%乙醇 (256ml) 及浓盐酸 (166.5ml) 中, 搅拌, 抽去过量的氯化氢及部分乙醇, 过滤, 滤液滴入醋酐 (120ml) 并加入适量固体醋酸钠维持溶液 pH 为 6, 搅拌 3 小时, 放置过夜, 碳酸氢钠中和, 乙酸乙酯提取, 0.2N 硫酸洗, 水洗, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 得白色结晶 (37.5g), 产率 52.2%, 熔点 110—112°C.

(5)  $\alpha$ -乙酰氨基- $\beta$ -羟基-对-甲氧基苯丙酮 (X)

Ⅹ (2.5g) 加入 95% 乙醇 (8.8ml) 及碳酸氢钠 (0.13g), 滴加 36—38% 甲醛水溶液 (1.5ml), 搅拌 3 小时, 放置过夜. 挥发溶剂后, 用乙酸乙酯溶解提取, 提取液用无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂, 得白色结晶 (2.7g), 产率 82%, 用乙酸乙酯或乙醇重结晶, 熔点 120—122°C.

(6) 2-乙酰氨基-1-对-甲氧基苯基丙二醇-1,3 (Ⅺ)

参照郑懿雅等<sup>[9]</sup>方法进行.

(7) 1-对-甲氧基苯基-2-氨基丙二醇-1,3 (Ⅻ)

Ⅻ (0.5g) 加入 5% 盐酸 (5ml), 在 95°C 回流 3.5 小时, 活性炭脱色, 溶液经浓缩 (约至 2—3ml), 在冰浴冷却下滴加 20% 氢氧化钠液, 至呈强碱性, 慢慢析出白色固体, 过滤, 烘干后, 熔点为 106—113°C.

(8) 1-对-甲氧基苯基-2-( $\alpha$ -萘乙酰氨基)丙二醇-1,3 (Ⅼ)

10% 氢氧化钠溶液 (2ml) 及乙酸乙酯 (6ml) 加入 Ⅼ (600mg), 冰浴冷却, 滴入  $\alpha$ -萘乙酰氯 (750mg), (溶于乙酸乙酯 2ml), 振摇, 加冰冷却, 加入 20% 氢氧化钠液保持强碱性, 再振摇 10 分钟, 乙酸乙酯层用 10% 氢氧化钠液洗, 依次用盐酸, 碳酸氢钠液, 水洗, 洗至中性, 无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂, 得白色固体 (600mg), 产率 60%, 95% 乙醇重结晶, 熔点 159°C. 质谱 m/e:  $M^+$  365, 347 ( $M - H_2O$ ), 329 ( $M - 2H_2O$ ), 316 ( $M - H_2O - CH_3O$  或  $CH_2O$ ), 211 ( $M - 37 - H_2O$ ), 141 (100%), 137, 115, 109.

(9) 1-对-甲氧基苯基-2-( $\beta$ -萘氧乙酰氨基)丙二醇-1,3 (Ⅰ)

依前述方法将 Ⅼ (200mg) 与  $\beta$ -萘氧乙酰氯 (270mg) 作用, 即得化合物 Ⅰ (340mg), 产率 87%, 熔点 150°C. 质谱 m/e:  $M^+$  381, 363 ( $M - 18$ ), 332 ( $M - H_2O - CH_3O$  或  $CH_2O$ ), 227 ( $M - 137 - 18$ ), 143, 137, 116, 109.

(10) 1-对-甲氧基苯基-2(2', 3', 5'-三氯苯甲酰氨基)丙二醇-1,3 (Ⅱ)

依前述方法将 Ⅼ (200mg) 与 2,3,5-三氯苯甲酰氯 (350mg) 作用, 即得化合物 Ⅱ (300mg) 产率 74%, 用乙酸乙酯重结晶, 熔点 157°C. 质谱 m/e:  $M^+$  405, 407 ( $M + 2$ ) 97.8%, 409 ( $M + 4$ ) 31.9%, 411 ( $M + 6$ ) 3.4%, 386 ( $M - 18$ ), 355 ( $M - 18 - CH_3O$  或  $CH_2O$ ), 249 ( $M - 137 - 18$ ), 207, 179, 137, 109.

(11) 1-对-甲氧基苯基-2-(2', 3', 5'-三碘苯甲酰氨基)丙二醇-1,3 (Ⅳ)

依前述方法将 Ⅼ (400mg) 与 2,3,5-三碘苯甲酰氯 (1.2g) 作用即得化合物 Ⅳ (800mg), 产率 59%, 用乙酸乙酯重结晶, 熔点 218.5°C. 质谱 m/e:  $M^+$  679, 661 ( $M - 18$ ), 643 ( $M - 2H_2O$ ), 636 ( $M - H_2O - CH_3O$  或  $CH_2O$ ), 525 ( $M - 137 - 18$ ), 455, 137, 109.

## 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, 3 (1959), 207.
- [4] 张鸿良等, 药学学报, 14 (1979), 300.
- [5] 李良泉等, 药学学报, 16 (1981), 625.
- [6] 郑懿雅等, 药学学报, 14 (1979), 628.
- [7] C.R. Mildred, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952), 3207.
- [8] Ng. Ph. Buu—Hoï, et al., *J. Chem. Soc.*, 255 (1951).