

肿瘤化学治疗的研究

XIX. N,N-双(2-氯乙基)脞化合物的合成

王天都 胡 炎 張椿年

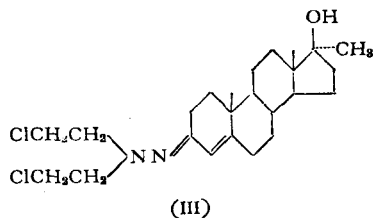
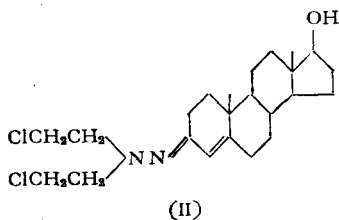
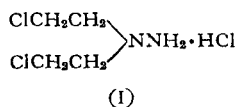
(化学工业部上海医药工业研究院)

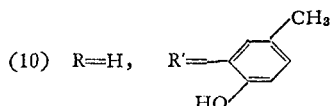
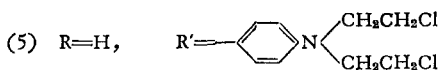
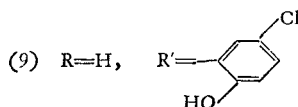
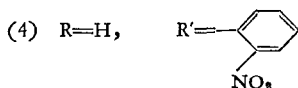
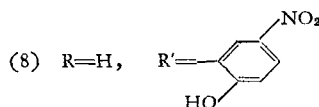
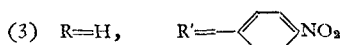
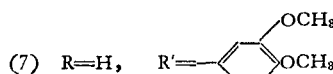
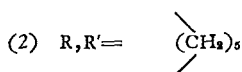
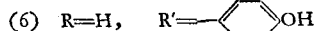
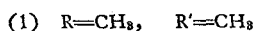
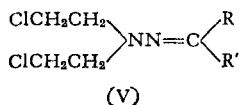
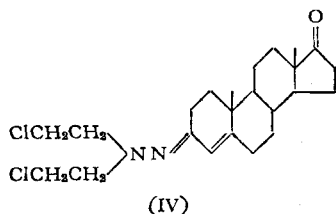
提要 合成了睾丸素、甲基睾丸素和其他一系列甾基化合物的N,N-双(2-氯乙基)脞化合物(II)、(III)、(IV)和(V₁₋₁₀),以进行抗肿瘤试验。它们的制备,系由N,N-双(2-氯乙基)脞盐酸盐(I)与相应的甾基化合物,在碱存在或不存在的醇溶液中反应而得。此外又自17-氨基- Δ^5 -孕-3醇,与对双(2-氯乙基)氨基苯甲醛缩合,制得了另一甾体氮芥化合物——17-[对双(2-氯乙基)氨基苯亚甲基]氨基- Δ^5 -孕-3醇(VI)。

在已往合成的氮芥类化合物中,其氮原子往往与碳原子相连,很少报导有与其他杂原子直接结合的。Preusmann^[1]及石馆守三等^[2]分别在氮芥中的氮原子上,引入氨基,合成了N,N-双(2-氯乙基)脞(I),它具有更大的生理作用和化学活性。他们又进一步研究了N,N-双(氯乙基)脞和脞类化合物的抗肿瘤作用,发现其中不少化合物在动物试验上有效^[2]。

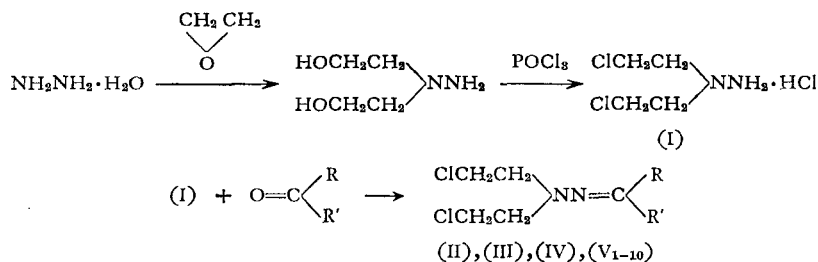
近年来以甾体作为氮芥有效官能团的“载体”,引起了较多的注意,但仅合成了少数化合物^[3]。

作者将N,N-双(2-氯乙基)脞,引入雄性甾体激素中,合成了雄激素及一些其他醛、酮化合物的N,N-双(氯乙基)脞,以进行抗肿瘤试验。在双(氯乙基)脞的 β -氮原子上引入不同的电子效应基团,如甲基、苯基等,及其磷酸化和乌拉坦型化合物的工作,正在进行中。



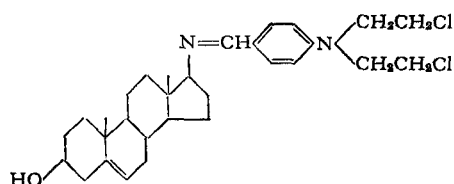


N, N-双(2-氯乙基)胍盐酸盐 (I) 的合成, 石馆守三等^[2] 系用苯甲酰胍为原料, 经羟乙基化, 氯化, 最后水解制得。此法步骤较长, 收率也低。我们改用水合胍与环氧乙烷, 按常法羟乙基化, 生成的 N, N-双(2-羟乙基)胍以磷酰氯化, 即得 I, 收率较高, 方法也简便。双氯乙基脲 (II), (III), (IV) 和 (V₁₋₁₀), 系以 (I) 和相应的醛或酮直接缩合而得。



最近 Preusmann^[4] 和 Schulz 等^[5] 也报导了用相似方法制备双(2-氯乙基)胍及其衍生物的工作, 其中有部分工作是和我们相同的。

我们曾企图在 Δ^5 -孕-3 醇的 17 位上直接引进氮芥基团, 合成甾体氮芥化合物, 但未能成功。乃利用 17-氨基 Δ^5 -孕-3 醇, 与对双(2-氯乙基)氨基苯甲醛缩合, 合成了另一甾体氮芥化合物——17-[对双(2-氯乙基)氨基苯亚甲基]氨基 Δ^5 -孕-3 醇 (VI)。



(VI)

部分化合物的药理学试验正在中国科学院药物研究所药理学室进行中, 结果另行报告。

实 验 部 分*

N, N-双(2-羟乙基)胍

25% 水合胍 40 毫升(0.2 克分子), 在 5—10°C 通入环氧乙烷 20 克(0.45 克分子), 冰箱放置过夜。减压浓缩, 再以乙醇, 苯带去残留水分, 得淡黄粘稠液体 24—26 克。减压蒸馏得 16 克, 沸点 168—170°C/7—9 毫米(石馆守三^[2] 157°C/12 毫米, Preusmann^[4] 163—165°C/5 毫米)。

N, N-双(2-氯乙基)胍盐酸盐 (I)

N, N-双(2-羟乙基)胍 16 克(或其粗品 24 克), 缓缓滴入 120 克磷酰氯中, 搅拌, 并加热至 50°C, 使其溶解。加毕 100—110°C 加热 2 小时。减压蒸去磷酰氯, 加乙醇 20—30 毫升, 放置有结晶析出, 过滤, 得粗品 15 克。乙醇-乙醚重结晶后得 10 克, 熔点 132—134°C。取少量结晶重结晶多次后, 熔点 136—139°C (石馆守三^[2] 132—133°C; Preusmann^[4] 133—135°C; Schulz^[5] 131—134°C)。

分析 $C_4H_{10}Cl_2N_2 \cdot HCl$

计算值, % C 24.83; H 5.73; N 14.5; Cl 54.99

实验值, % C 25.12; H 5.91; N 14.85; Cl 54.58

N, N-双(2-氯乙基)脲的制备

通法: N, N-双(2-氯乙基)胍盐酸盐 0.01 克分子, 醛或酮化合物 0.01 克分子, 在乙醇, 甲醇或过量酮溶液中回流 0.5—2 小时, 除去溶剂后, 重结晶。

拳丸素 3-双(2-氯乙基)脲盐酸盐 (II)

乙醇-乙醚再结晶, 白色结晶, 熔点 200—201°C, λ_{max} 242 毫微米, 310 毫微米; λ_{min} 279 毫微米(乙醇)。

分析 $C_{23}H_{36}Cl_2N_2O \cdot HCl$

计算值, % C 59.57; H 8.02; Cl 22.87

实验值, % C 59.77; H 8.3; Cl 22.50

甲基拳丸素 3-双(2-氯乙基)脲盐酸盐 (III)

丙酮再结晶, 白色结晶, 熔点 192—193°C, λ_{max} 242 毫微米, 310 毫微米; λ_{min} 279 毫微米(乙醇)。

分析 $C_{24}H_{38}Cl_2N_2O \cdot HCl$

计算值, % C 60.32; H 8.22; N 5.83; Cl 22.24

实验值, % C 60.39; H 8.42; N 5.74; Cl 22.35

* 熔点、沸点未经校正。

雄二酮 3-双(2-氯乙基)脲盐酸盐 (IV)

乙醇-乙醚再结晶, 白色结晶, 熔点 178—180°C. λ_{\max} 242 毫微米, 310 毫微米; λ_{\min} 279 毫微米.

分析 $C_{23}H_{34}Cl_2N_2O \cdot HCl$

计算值, % C 59.76; H 7.5; N 6.60; Cl 23.00

实验值, % C 59.13; H 7.74; N 6.32; Cl 22.90

丙酮双(2-氯乙基)脲盐酸盐 (V₁)

丙酮再结晶, 白色结晶, 熔点 148—149°C (石馆守三^[2] 150—151°C).

分析 $C_7H_{14}Cl_2N_2 \cdot HCl$

计算值, % C 36.00; N 12.00

实验值, % C 36.40; N 12.80

环己酮双(2-氯乙基)脲盐酸盐 (V₂)

乙醇-乙醚再结晶, 熔点 139—141°C.

分析 $C_{10}H_{18}Cl_2N_2 \cdot HCl$

计算值, % C 43.88; H 6.99; N 10.24

实验值, % C 43.68; H 6.80; N 10.20

对硝基苯甲醛双(2-氯乙基)脲 (V₃)

反应时, 加入等分子量乙酸钾. 乙醇再结晶, 熔点 78—79°C (Schulz^[5] 80—81°C).

分析 $C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_2$

计算值, % C 45.53; H 4.51; Cl 24.44

实验值, % C 45.19; H 4.89; Cl 23.76

邻硝基苯甲醛双(2-氯乙基)脲 (V₄)

反应时加入等分子量乙酸钾. 乙醇再结晶, 浅黄色结晶, 熔点 71—71.5°C (Schulz^[5] 70°C).

分析 $C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_2$

计算值, % C 45.53; H 4.51; Cl 24.44

实验值, % C 45.47; H 4.92; Cl 24.08

对双(2-氯乙基)氨基苯甲醛-双(2-氯乙基)脲盐酸盐 (V₅)

甲醇-乙醚再结晶, 熔点 141—142°C (Schulz^[5] 制备其游离碱, 熔点 88°C).

分析 $C_{15}H_{21}Cl_4N_3 \cdot HCl$

计算值, % C 42.75; H 5.25

实验值, % C 43.01; H 5.68

香兰醛双(2-氯乙基)脲盐酸盐 (V₆)

反应时加入等分子量乙酸钾. 得棕黄色油状物.

分析 $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O_2$

计算值, % C 49.39; H 5.52; Cl 24.28

实验值, % C 48.91; H 5.95; Cl 23.72

3, 4-二甲氧基苯甲醛双(2-氯乙基)脲 (V₇)

反应时加入等分子量乙酸钾. 乙醇再结晶, 为白色结晶, 熔点 67—68°C.

分析 $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$

計算值, % C 51.15; H 5.94; Cl 23.78

实验值, % C 51.58; H 6.01; Cl 23.20

5-硝基水楊醛双(2-氯乙基)脞 (V_8)

反应时加入等分子量乙酸鉀. 乙醇再結晶, 熔点 123°C.

分析 $C_{11}H_{13}Cl_2N_3O_3$

計算值, % C 43.13; H 4.25; Cl 23.23

实验值, % C 42.90; H 4.72; Cl 23.47

5-氯代水楊醛双(2-氯乙基)脞 (V_9)

反应时加入等分子量乙酸鉀. 乙醇再結晶, 熔点 78.5—80°C.

分析 $C_{11}H_{13}Cl_3N_2O$

計算值, % C 44.60; H 4.39; N 9.46; Cl 36.21

实验值, % C 44.29; H 4.53; N 9.57; Cl 35.83

5-甲基水楊醛双(2-氯乙基)脞 (V_{10})

反应时加入等分子量乙酸鉀. 乙醚-石油醚再結晶, 熔点 46—47°C.

分析 $C_{12}H_{16}Cl_2N_2O$

計算值, % C 52.33; H 5.83; N 10.10; Cl 25.78

实验值, % C 51.81; H 6.04; N 10.48; Cl 25.72

17-[对双(2-氯乙基)氨基苯亚甲基]氨基 Δ^5 -孕-3 醇 (VI)

17-氨基 Δ^5 -孕-3 醇乙酸盐^[6] 1 克, 对双(2-氯乙基)氨基苯甲醛 0.75 克, 乙醇 45 毫升, 回流 30 分钟. 加碳酸氫鈉 0.24 克, 再回流 1.5 小时, 过滤, 滤液減压濃縮, 析出結晶 0.7 克. 乙醇再結晶得 0.6 克, 熔点 215°C.

分析 $C_{30}H_{42}Cl_2N_2O$

計算值, % C 69.72; H 8.18; N 5.41

实验值, % C 70.10; H 8.50; N 4.88

致謝 本工作在雷兴翰教授关怀和指导下进行, 药理試驗系由中国科学院药物研究所药室协作进行, 微量分析由本院合成药室微量分析組諸同志协助分析, 刘淑洁同志代为測定紫外吸收光譜, 特此致謝.

参 考 文 献

- [1] Preusmann, R.: N, N-Bis (β -Chloräthyl) hydrazin und seine carceroxische Wisksamkeit. *Angew. Chem.*, 1958, **70**, 743.
- [2] Ishidate, M. (石館守三), Sakurai, Y. (櫻井欽夫), Kuwada, Y. (桑田胖): Studies on Carcinostatic Substances XXIX. 1, 1-Bis (2-Chloroethyl) hydrazine and its Derivatives as Tumor Inhibiting Agent. *Chem. and Pharm. Bull.*, 1960, **8**, 543.
- [3] Rao, G. V., Price, C. C.: Synthesis of Some Steroidal Nitrogen Mustards. *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 205.
- [4] Preusmann, R.: Chlorabspaltbarkeit und Wirksamkeit bei N-Lost-Verbindungen. *Arzneim. Forsch.*, 1962, **12**, 260.
- [5] Schulz, W., Letsch, G.: Hydrazone aus N, N-Bis (β -Chloräthyl) hydrazine und aromatischen Aldehyden. *J. prakt. Chem.*, 1961, **14**, 11.
- [6] Schmidt-Thome, J.: Über die Beckmannsche Umlagerung von 20-Ketosteroidoximen. *Chem. Ber.*, 1955, **88**, 895.

STUDIES ON CANCER CHEMOTHERAPY

XIX. SYNTHESIS OF N,N-BIS (β -CHLOROETHYL) HYDRAZONE DERIVATIVES

WANG TIEN-TU, HU YEN AND CHANG CHUN-NIEN

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research, Ministry of Chemical Industries)

A series of N,N-bis (β -chloroethyl) hydrazones of testosterone, 17-methyl testosterone and other carbonyl compounds were synthesized for the investigation of their antitumour effect. The hydrazones were prepared by the condensation of N,N-bis (β -chloroethyl) hydrazine hydrochloride (I) and appropriate carbonyl compound in ethanol with or without the addition of alkali. 17-[*p*-Bis-(β -chloroethyl)aminobenzylidene]-amino- Δ^5 -androstano-3(VI) was also prepared from 17-amino- Δ^5 -androsteno-3 and *p*-bis (β -chloroethyl) amino benzaldehyde.