

肿瘤的化学治疗

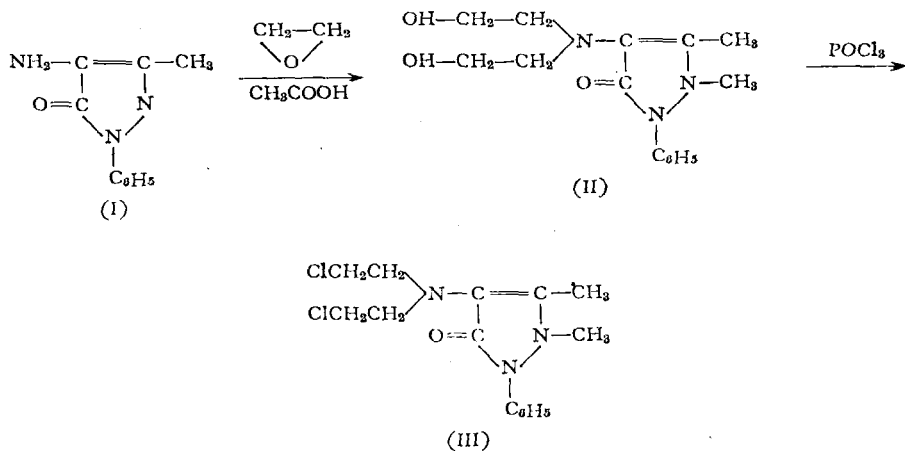
XII. 止痛剂氮芥及有关化合物的合成

邓 蓉 仙

(中国科学院药物研究所)

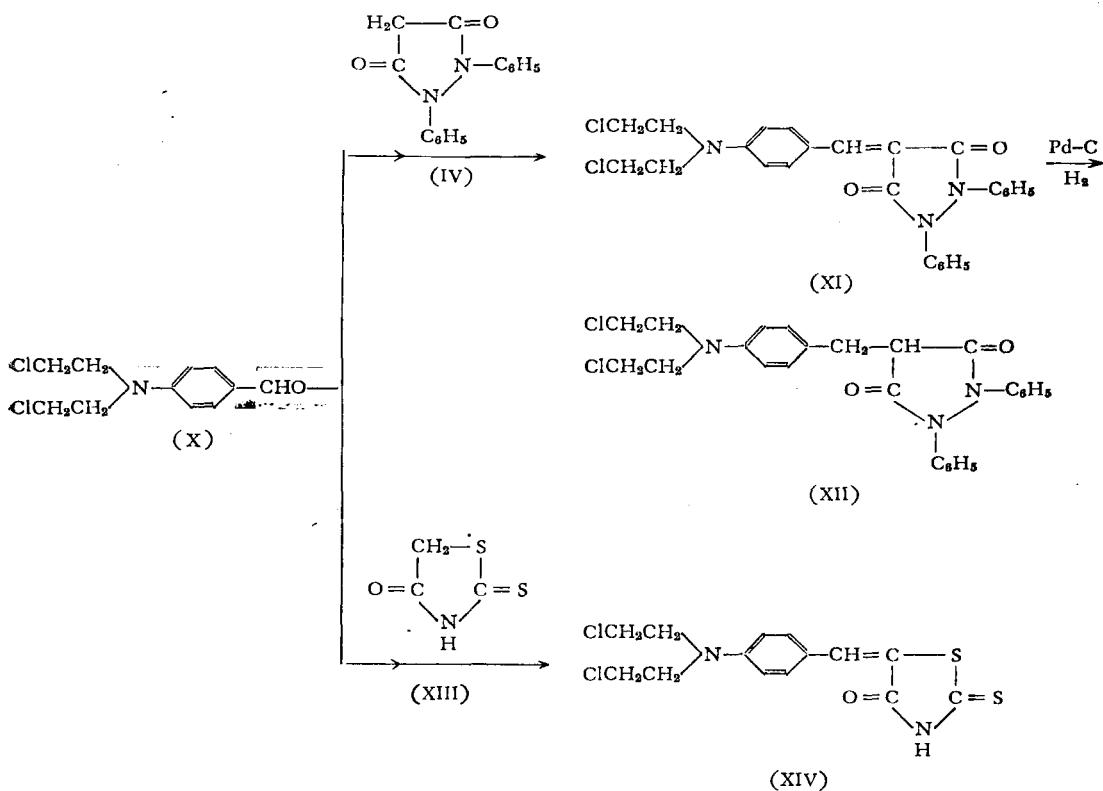
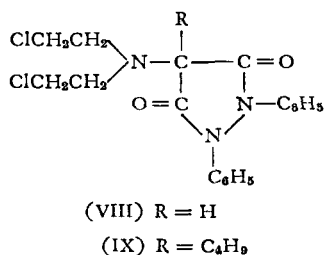
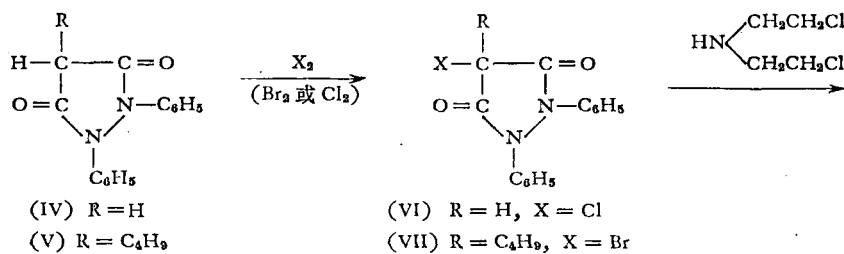
在第二报中潘百川等^[1]曾报导了局部麻醉药——普鲁卡因、辛可卡因等氮芥衍生物的合成。本文中应用了止痛剂——安替比林(antipyrin)、保泰松(butazolidine)(V)及其他有关化合物作为氮芥基团的载体,在形成的分子中一方面具有抑制肿瘤生长的氮芥结构部分,另一方面具有阻止肿瘤疼痛的止痛剂结构部分,以期收到良好的效果。

安替比林氮芥(III)的合成,是从4-氨基安替比林(I)开始的。(I)与环氧乙烷在稀乙酸中缩合,制得4-[双-(β-羟乙基)]衍生物(II),再以氧氯化磷氯化即得化合物(III)。



保泰松化合物的氮芥(VIII, IX)合成,系先在原料(IV), (V)中引入卤原子,使成(VI), (VII)。(V)先经溴化生成4-溴取代物(VII), (IV)先氯化则生成4-氯取代物(VI),因为相应的溴取代物不易获得纯品,而氯取代物则很容易从苯中结晶而得。由于引入的卤原子同时受相邻的两个羰基活化具有很大的反应活性,能与游离的氮芥(双-β-氯乙基胺)缩合生成相应的氮芥衍生物(VIII), (IX)。

以对苯甲酰氮芥(X)与(IV)或(XIII)反应即生成相应的缩合物(XI), (XIV)。(XI)用钨-碳催化氯化即得相应的饱和化合物(XII)。



以上化合物經动物实验,无明显的抗肿瘤作用。

实 驗 部 分

4-[双-(β-羟乙基)-氨基]-安替比林(II)

将 10.1 克 4-氨基安替比林(I),溶解于 50 毫升 2N 的乙酸中。用冰浴冷却后,加入

11 克环氧乙烷,不断振摇,放置过夜. 加入少量活性炭脱色, 滤液用乙醚处理以除去其中的杂质,再以氯仿萃取数次,合并氯仿液. 先后用水,稀碳酸钠溶液,水洗滌. 干燥后减压蒸去氯仿,得粘稠状残渣,于冰箱中放置数日后有晶体析出. 在苯中重结晶,得粒状晶体,熔点 89—90°C,产量 10.4 克(74%).

分析 $C_{15}H_{21}O_3N_3$

计算值, %	C 61.86	H 7.22	N 14.43
实验值, %	C 61.88	H 7.26	N 14.29

4-[双-(β-氯乙基)-氨基]-安替比林(III)

将 2 克 4-[双-(β-羟乙基)-氨基]-安替比林(II)悬浮于 20 毫升干燥苯中,置冰浴中冷却,加入 6 克氧氯化磷,振荡后在室温放置半小时. 再将反应混合物于水浴上回流 2—3 小时,待反应完毕后,冷至室温. 缓缓倾入冰水中,用氯仿萃取混合液数次,氯仿液用无水硫酸钠干燥后通过氧化铝层析柱除去杂质,减压蒸去溶剂,得粘稠状残渣. 加少许石油醚并摩擦即行固化,在酒精中重结晶,熔点 72—73°C,产量 1.2 克(53%).

分析 $C_{15}H_{19}ON_3Cl_2$

计算值, %	C 54.88	H 5.79	N 12.80
		Cl 21.65	
实验值, %	C 54.70	H 6.11	N 12.56
		Cl 21.61	

4-溴-4-丁基-1,2-二苯基-四氢吡唑二酮[3,5](VII)

3 克 4-丁基-1,2-二苯基-四氢[3,5]吡唑二酮(V)^[2]溶解于 20 毫升氯仿中,保持温度 60—70°C 并在不断搅拌下;缓缓滴入 1.6 克溴(溶解于 10 毫升氯仿中),加完后再搅拌 1 小时,冷至室温. 用水洗滌数次以除去生成的溴化氢. 氯仿层干燥后,蒸去溶剂得固体物. 从酒精中重结晶,熔点 116—118°C,产量 3.2 克(84%).

4-[双-(β-氯乙基)氨基]-4-丁基-1,2-二苯基-四氢吡唑二酮[3,5](IX)

将 2 克 VII 溶解于干燥苯中,加入含有双-β-氯乙基胺的干燥苯液(从 2 克双-β-氯乙基胺盐酸盐用稀氢氧化钠溶液中和以苯萃取后干燥而得),将反应混合物于室温(35°C 左右)放置三四天后,晶体慢慢析出. 蒸去溶剂,残渣从酒精中结晶数次,得片状晶体,熔点 103°C,产量 1.2 克(51%).

分析 $C_{23}H_{27}O_2N_3Cl$

计算值, %	N 9.37	Cl 15.84
实验值, %	N 9.21	Cl 15.79

4-氯-1,2-二苯基-四氢吡唑二酮[3,5](VI)

溶解 2 克 IV 于 20 毫升氯仿中,通入氯气,2—3 小时后将反应物倾于蒸发皿中,让其在空气中慢慢挥发,糖浆状残渣以玻棒搅拌则行固化. 从苯中重结晶,熔点 113—114.5°C,产量 2 克(90%).

分析 $C_{15}H_{11}O_2N_2Cl$

计算值, %	C 62.83	H 3.84	N 9.77
实验值, %	C 62.75	H 3.90	N 9.66

4-[双-(β-氯乙基)氨基]-1,2-二苯基-四氢吡唑二酮[3,5](VIII)

将 3 克 VI 溶解于干燥苯中, 加入含有双- β -氯乙基胺的干苯溶液(由 3 克双- β -氯乙基胺的盐酸盐用稀氢氧化钠溶液中和后以苯萃取干燥而得), 反应混合物于室温(35°C 左右)放置三天, 用水洗涤两次, 苯层用无水硫酸钠干燥, 通过氧化铝层析柱除去有色杂质。苯液蒸干后得固体残渣, 从苯中重结晶, 熔点 136—137°C, 产量 2.2 克(54%)。

分析 $C_{19}H_{19}O_2N_3Cl_2$

计算值, %	C 58.17	H 4.85	N 10.71
实验值, %	C 58.41	H 4.23	N 10.65

4-对[双-(β -氯乙基)氨基]苯甲醛缩-1,2-二苯基-四氢吡唑二酮[3,5](XI)

将 1.3 克对-苯甲醛氮芥(X)和 1.3 克(IV)于乳钵中均匀混合, 在水浴上加热, 混合物逐渐熔融成红棕色糖浆状液体, 冷后即行固化。加入酒精研磨, 即生成黄色絮状沉淀, 将沉淀溶解于少量氯仿中, 加入酒精, 析出固体, 如此重复数次, 得黄色结晶。熔点 208—209°C, 产量 2.2 克(86%)。

分析 $C_{26}H_{23}O_2N_3Cl_2$

计算值, %	C 65.00	H 4.79	N 8.75	Cl 14.79
实验值, %	C 64.73	H 4.88	N 8.87	Cl 15.06

4-[对-(双- β -氯乙基氨基)-苄基]-1,2-二苯基-四氢吡唑二酮[3,5](XII)

将上面所得的缩合物(X), 用 10% 钨-碳作催化剂, 在无水酒精中氢化, 待吸收氢停止后, 过滤, 减压蒸去溶剂, 得油状物, 以玻棒摩擦即行固化。从酒精中重结晶, 熔点 165°C。

分析 $C_{26}H_{25}O_2N_3Cl$

计算值, %	C 64.73	H 5.18	N 8.71
实验值, %	C 64.38	H 5.11	N 8.69

4-对[双-(β -氯乙基)氨基]苯甲醛缩硫代四氢噻唑二酮(XIV)

将 5 克对苯甲醛氮芥(X)与 2.7 克硫代四氢噻唑二酮(XIII)均匀混合, 在油浴(150°C)上加热, 混合物逐渐熔化。10 分钟后形成深红色粘稠状液体, 冷却后即行固化。从冰乙酸中重结晶得深红色晶体, 熔点 200°C 以上不熔, 产量 6 克(82%)。

分析 $C_{14}H_{14}OS_2N_2Cl_2$

计算值, %	C 46.60	H 3.88	N 7.76
实验值, %	C 46.30	H 3.94	N 7.29

摘 要

1. 本文叙述了 4-双-(β -氯乙基)氨基-1-苯基-2,3-二甲基吡唑酮[5](III), 安替比林氮芥, 4-[双-(β -氯乙基)氨基]-4-丁基-1,2-二苯基-四氢吡唑二酮[3,5](IX), 保泰松氮芥)及一些同类氮芥化合物的合成。

2. 合成的化合物经动物筛选, 对肉瘤 180 和 Ehrlich 腹水瘤细胞均无明显的抑制作用。

致谢 本工作承高怡生教授指导与关怀; 戴金媛同志参加部分技术工作; 王玖馨, 杜隶华, 任美莉, 张嵩之等同志代作微量分析, 均此致谢。

参 考 文 献

- [1] 潘百川、任云峯、汪潤瑛、高怡生, 化学学报, 1959, 6, 383.
[2] Mukherjee, S. L., Gupta, P. R., Laskar S. L., Raymahasay S., *J. Indian. Chem. Soc.* 1953, 30, 841.

TUMOUR CHEMOTHERAPY

XII. SYNTHESIS OF NITROGEN MUSTARD RELATED TO ANTIARTHRITICS

DENG RONG-SHAIN

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica*)

ABSTRACT

A number of nitrogen mustards related to antiarthritics—antipyrin, butazolidine and others—have been prepared in continuation of the work reported in part II of this series of research. It was hoped that these compounds could be useful in the sense that they contained characteristic nitrogen mustard group on the one hand, and analgetic part on the other.

4-Aminoantipyrin (I) on treatment with ethylene oxide formed 4-bis-(β -hydroxyethyl)aminoantipyrin (II). The latter compound was then chlorinated with phosphorous oxychloride to give antipyrin mustard (III).

Two 1, 2-diphenyl-3,5-diketopyrazolidines (IV and V) were treated with halogen giving the corresponding halogeno derivatives (VI and VII). Condensation of the latter with bis-(β -chloroethyl)amine gave the expected nitrogen mustards (VIII and IX).

Both IV and VIII gave the corresponding nitrogen mustards XI and XIV. On treatment with *p*-bis-(β -chloroethyl)aminobenzaldehyde, (XI), upon catalytic hydrogenation gave XII.

Preliminary pharmacologic test revealed that these compounds do not show any significant inhibitory activity against tumour cells *in vivo*.