

肿 瘤 的 化 学 治 疗

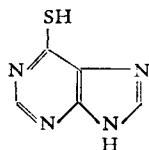
XVII. 6-巯基嘌呤及 5-巯基尿嘧啶衍生物的合成*

任云峯 汪潤莢

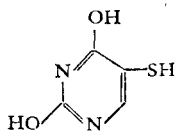
(中国科学院药物研究所, 上海)

提要 从 6-巯基嘌呤 (I, 6-MP) 及 5-巯基尿嘧啶 (II, 5-MU) 出发, 合成由两个嘌呤基及两个尿嘧啶基連結而成的对称型化合物 (VII 及 VIII), 以及若干 6-MP 的巯基衍生物 (IX), 作为对抗嘌呤及嘧啶的试验抗肿瘤药物。化合物的合成系由 6-MP 及 5-MU 分别与二溴(氯)化物或溴(氯)苯在二甲基甲酰胺中用无水碳酸钾作缩合剂, 或在稀氢氧化钠溶液中缩合而得。VIIc 对小鼠肉瘤 180 稍具抑制作用。

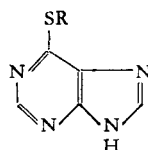
在现有的嘌呤及嘧啶抗肿瘤代谢物中, 6-巯基嘌呤 (I, 6-MP) 及 5-巯基尿嘧啶 (II, 5-MU) 均甚引人注意。如何进一步降低其毒性并增加疗效是具有实际意义和理论兴趣的一个问题。Elion 等^[1,2]曾研究了一系列 6-MP 的巯基衍生物 (III), 动物肿瘤的试验结果, 表明其抗癌作用以及治疗指数都比原化合物有所提高, 5-MU 的巯基衍生物, 就作者所知, 文献中尚未见报导。



(I, 6-MP)



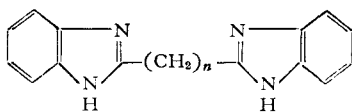
(II, 5-MU)



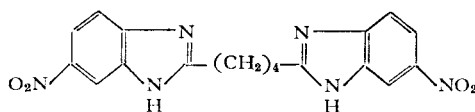
(III)

R=CH₃, CH₂CN, CH₂C₆H₅ 等

作者等鉴于许多由结构相同的二个基連結而成的化合物具有良好的生理作用: 如 2,2'-烷撑-双-苯骈咪唑(IV)具有某些生理功能^[3], 双-(6-硝基苯骈咪唑-2-)-丁烷(V)对 Ehrlich 腹水瘤细胞具有抑制作用^[4], 乙二腺嘌呤(VI)对正常成纤维细胞没有作用, 但能抑制癌及肉瘤细胞的生长^[5], 乃将二个 6-MP 及二个 5-MU 分子巯基上的氢原子分别以不同长度的烷撑基取代, 連結成一种含有两个嘌呤基及两个尿嘧啶基的对称型化合物 (VII 及 VIII), 与此同时, 亦合成了若干 6-MP 的非对称型的巯基衍生物 (IX)。



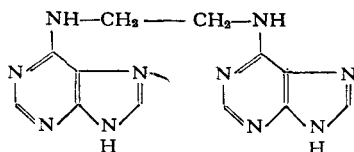
(IV)



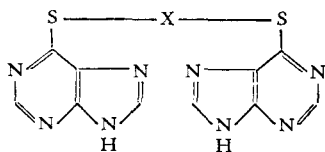
(V)

本文 1962 年 12 月 21 日收到。

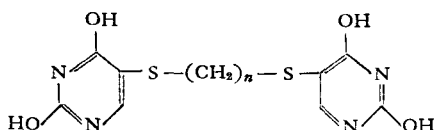
* 第 X VI 报, 见本报, 1963, 10, 135.



(VI)

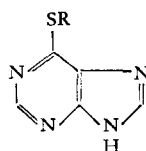


(VII)

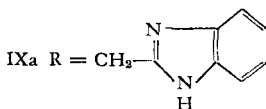
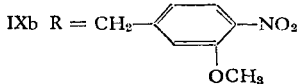
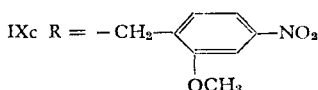
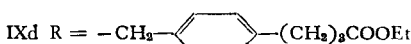
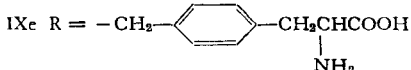
VIIa X = CH₂VIIb X = CH₂CH₂CH₂VIIc X = CH₂CH₂CH₂CH₂VIId X = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂VIIe X = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂VIIf X = CH₂--CH₂VIIg X = CH₂--CH₂

(VIII)

n = 2-6

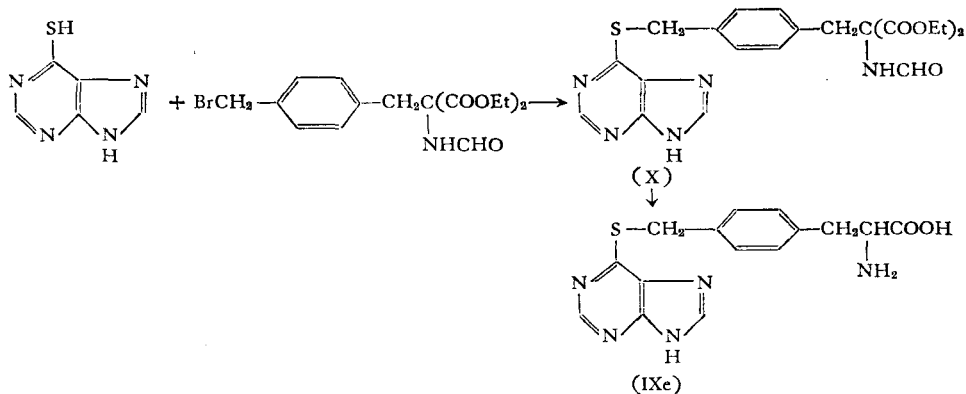


(IX)

IXa R = CH₂-IXb R = CH₂-IXc R = -CH₂-IXd R = -CH₂-IXe R = -CH₂-

从结构看, 化合物 VII 及 VIII, 一方面可以看作 6-MP 及 5-MU 的巯基取代物, 另一方面, 5-MU 阻断肿瘤细胞 DNA 胸腺嘧啶合成的作用机制为阻断胸腺嘧啶变为胸腺嘧啶脱氧核甙, 如果此种对称型化合物也有同样的作用机制, 则连接在分子他端的另一嘌呤及尿嘧啶碱基, 尚有可能参与到另一核酸分子中, 可能加强其阻断肿瘤 DNA 的复制作用. 变动上述对称型化合物中碳链的长度, 可以对两个碱基间的最适距离进行初步探讨.

化合物 VII 及 IXa-d 系依 Johnson^[6]方法合成. 6-MP 与相应的二溴烷烃 [Br(CH₂)_nBr, n = 1, 3-6] 在二甲基甲酰胺中, 用无水碳酸钾作缩合剂进行缩合得化合物 VIIa-e; 但当使用二溴乙烷时, 虽曾试验若干反应条件, 都未成功. 6-MP 与对氯甲基氯苯或间溴甲



基溴苯縮合,得 VII_f 及 VII_g; 若与相应的氯苯或溴苯縮合則分別得化合物 IX_{a,d} 及 IX_{b,c}. 化合物 IX_e 系先将 6-MP 与对溴甲基苄基-甲酰氨基丙二酸乙酯縮合成对(6-噁吩硫甲基)苄基-甲酰氨基丙二酸乙酯(X),再在浓盐酸中水解而得. 5-MU 与二溴烷烴 [Br(CH₂)_nBr, n = 2—6] 在氢氧化鈉溶液中縮合,則得化合物 VIII.

所合成的化合物,部分已进行抗肿瘤动物試驗. 初步結果显示毒性都很小,其中 VII_c 对小鼠肉瘤 180 稍有抑制作用. 詳細的葯理試驗尙在进行中,其結果将另发表.

实 驗 部 分*

化合物 VII 及 IX_{a—d} 的合成^[6]: 将 6-MP·H₂O (1.02 克, 0.006 克分子) 及无水碳酸鉀 (0.83 克, 0.006 克分子) 悬浮于无水二甲基甲酰胺 (5 毫升) 中, 室温攪拌 10 分鐘后, 在攪拌下, 逐滴滴入二溴(氯)化物 (0.003 克分子) 或溴(氯)化物 (0.006 克分子) 的二甲基甲酰胺 (5 毫升) 溶液. 此时溶液的温度将自动升高至 30—35°C, 然后在 45—55°C 的水浴中加热 0.5—2 小时. 反应液冷却后, 加水 (60 毫升), 用 2N HCl 酸化至 pH 5—6, 冰箱中放过夜. 滤集析出的固体, 产率 80—95%. 分析样品系从适当溶剂中重結晶后, 得无色晶体, 其物理常数、分析数据及結晶溶剂等分別列于表 1 中.

表 1

化 合 物		分 子 式	熔 点 (°C)	分 析								結 晶 溶 剂	
				計 算 值 (%)				实 驗 值 (%)					
				C	H	N	S	C	H	N	S		
VII _a	双(噁吩-6-硫基)甲烷	C ₁₁ H ₉ N ₃ S ₂	285(分解)	41.76	2.55			41.58	2.58				B
VII _b	双(噁吩-6-硫基)丙烷	C ₁₈ H ₁₂ N ₃ S ₂	259—261	45.35	3.51	32.55	18.59	45.19	3.43	32.46	18.54		A
VII _c	双(噁吩-6-硫基)丁烷	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ S ₂ · (CH ₃) ₂ NCHO	280—282	46.90	3.94	31.28	17.86	46.99	4.00	31.15	17.69		B
VII _d	双(噁吩-6-硫基)戊烷	C ₁₉ H ₁₆ N ₃ S ₂	232—234	48.40	4.33	30.10	17.20	48.75	4.48	30.14	16.97		C
VII _e	双(噁吩-6-硫基)己烷	C ₁₆ H ₁₈ N ₃ S ₂	240—242	49.75	4.69	29.00	16.56	50.00	4.91	29.13	16.81		B·C
VII _f	对[双(噁吩-6-硫甲撑)]苯	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ S ₂	303—305	53.20	3.47		15.75	53.77	3.67		16.10		B
VII _g	間[双(噁吩-6-硫甲撑)]苯	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ S ₂	240—241	53.20	3.47		15.75	52.65	3.56		16.24		A
IX _a	6-(苯并咪唑-2-甲撑)硫基噁吩	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ S	252—254	55.31	3.57		11.34	55.15	3.54		11.15		B
IX _b	6-(3-甲氧基-4-硝基-苄基)- 硫基噁吩	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₃ S	233—234	49.20	3.47		10.03	49.24	3.62		9.88		B
IX _c	6-(2-甲氧基-4-硝基-苄基)- 硫基噁吩	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₃ S	222—224	49.20	3.47		10.03	49.27	3.65		10.17		A
IX _d	对(噁吩-6-硫甲撑)-苄基丁 酸乙酯	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	156—157	60.66	5.66			60.48	5.86				A

A——二甲基甲酰胺-水; B——二甲基甲酰胺; C——无水乙醇.

对(6-噁吩硫甲基)苄基-甲酰氨基丙二酸乙酯(X): 用 6-MP·H₂O (0.85 克, 0.005 克分子)、无水碳酸鉀 (0.7 克, 0.005 克分子) 及对溴甲基苄基甲酰氨基丙二酸乙酯^[7] (1.93 克, 0.005 克分子) 依上述类似方法得 X, 产率 94%. 分析样品系从二甲基甲酰胺及水的混合溶剂中重結晶, 熔点 210°C.

* 所有熔点都未經校正过.

分析 $C_{21}H_{23}N_5O_5S$

計算值, % N 15.31; S 7.02

實驗值, % N 15.39; S 6.80

对(6-噁哈硫甲基)苯丙氨酸 (IXe): 将对(6-噁哈硫甲基)苯基甲酰氨基丙二酸乙酯(X, 1.4 克)加浓盐酸(10 毫升), 回流 5 小时后, 減压蒸去盐酸, 溶殘留物于水中, 加入飽和乙酸钠溶液, 得无色固体(0.8 克), 产率 90%, 熔点 240—243°C. 溶上述固体于稀盐酸中, 再加飽和乙酸钠溶液使之沉淀. 依上法反复处理数次后, 熔点 254—255°C (分解).

分析 $C_{15}H_{15}N_5O_2S$

計算值, % C 54.69; H 4.59; S 9.72

實驗值, % C 54.09; H 5.28; S 9.63

5-噻基尿嘧啶(II): 这一化合物已由 Herr 等^[6]合成, 作者将合成步骤作了若干改变. 尿嘧啶(5.3 克)加氯磺酸(50 毫升), 回流 5 小时. 然后在攪拌下, 将反应液逐漸滴加至鋅粉(7.5 克)于稀硫酸(1.5 毫升硫酸及 180 毫升水)的悬浮液中, 温度維持 20°C 以下. 滴加完后, 繼續攪拌 4 小时, 室温放置过夜. 再加入鋅粉(5 克), 攪拌 1 小时, 滤集所得固体. 溶固体于 5% 氢氧化鈉溶液中, 滤去不溶物. 滤液用冰乙酸酸化后, 有黄色固体析出, 即为粗制的 II 的鋅盐. 将上述固体加浓盐酸(6 毫升), 回流 4 小时后, 得粗制的 5-MU(1 克, 产率 14%). 分析样品系从水中重結晶, 熔点 >280°C.

分析 $C_4H_4N_2O_2S$

計算值, % C 33.34; H 2.80; N 19.44

實驗值, % C 33.18; H 2.45; N 19.17

双(尿嘧啶-5-硫基)烷烴(VIII): 化合物 VIII 均依下述一般步骤制备: 将 5-MU(1 克)溶于氢氧化鈉溶液(0.83 克 NaOH 于 15 毫升水中)中, 在攪拌下, 逐漸滴加入二溴烷烴(二溴物与 5-MU 的克分子比为 1:2). 加完后, 回流 7 小时, 加活性炭脫色, 过滤, 滤液用浓盐酸酸化后, 得白色固体, 即系粗制的 VIII, 产率 60%. 分析样品系将粗制品溶于氢氧化鈉溶液中, 用盐酸酸化, 反复处理而得. 其熔点及分析数据等分別列于表 2 中.

表 2

化 合 物	分 子 式	分解点 (°C)	分 析							
			計 算 值(%)				实 驗 值(%)			
			C	H	N	S	C	H	N	S
双(尿嘧啶-5-硫基)乙烷	$C_{10}H_{10}N_4O_4S_2$	240	38.22	3.21	17.83		38.48	3.32	17.85	
双(尿嘧啶-5-硫基)丙烷	$C_{11}H_{12}N_4O_4S_2$	274	40.25	3.69	17.07		40.14	3.65	17.05	
双(尿嘧啶-5-硫基)丁烷	$C_{12}H_{14}N_4O_4S_2$	250	42.11	4.12	16.37	18.73	42.33	4.20	16.31	18.93
双(尿嘧啶-5-硫基)戊烷	$C_{13}H_{16}N_4O_4S_2$	248			15.73	18.00			15.55	18.03
双(尿嘧啶-5-硫基)己烷	$C_{14}H_{18}N_4O_4S_2$	260	45.40	4.90	15.13		45.50	5.18	15.06	

致謝 本工作承高怡生教授指导与关怀, 本所葯理室胥彬教授、周金煦、梁惠珍同志进行抗肿瘤动物試驗; 分析室任美莉、王玫馨、胡占迪同志代作元素分析; 潘純英、戴金媛同志参加部分技术工作, 敬致謝表.

参 考 文 献

- [1] Elion, G. B.: Structure-Activity Relationships, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1957, **50**, 7.
- [2] Clark, D. A., et al.: Structure-Activity Relationships Among Purines Related to 6-Mercaptopurine, *Cancer Res.*, 1958, **18**, 445.
- [3] Wang, L. Y.: Synthesis of Bis-Benzimidazoles as Potential Antimetabolites, *Diss. Abst.*, 1957, **17**, 2828.
- [4] 駒井知好等: 2-置換ベンツイミダゾールの結節癌に対する抗腫瘍性, *薬学杂志(日)*, 1958, **78**, 242.
- [5] Lettre, H.: Cytotoxic Agents of the Purine and Sterol Groups, *Progr. exp. Tumour Res.*, 1960, Vol. 1, p. 329, Karger, Basel, New York.
- [6] Johnson, T. P., et al.: Synthesis of Potential Anticancer Agents XVI. S-Substituted Derivatives of 6-Mercaptopurine, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6265.
- [7] 任云峯、高怡生: 肿瘤的化学治疗 VII. 对, 間及邻双(2-氯乙基) 氨甲基苯丙氨酸双盐酸盐的合成, *化学学报*, 1962, **28**, 173.
- [8] Herr, R. R., et al.: Synthesis of Compounds Related to Thymine III. Chlorosulfonation of Uracil, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 401.

TUMOUR CHEMOTHERAPY

XVII. THE SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF 6-MERCAPTOPURINE
AND 5-MERCAPTOURACIL

JEN YUN-FENG AND WANG YUEN-YIN

(Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

ABSTRACT

The synthesis of a series of symmetrical bis-purines (VII) and bis-uracils (VIII), in which the hydrogen atom of the mercapto group of 6-mercaptopurine (I) and 5-mercaptopuracil (II) was replaced by different alkylene groups, were reported. Besides, several S-substituted 6-mercaptopurines (IX) were also synthesized. They were prepared by condensing the mercapto-compounds with suitable mono or dihalides in the presence of alkali.

Preliminary pharmacological examinations showed that Compound VIIc was slightly active against sarcoma 180 in mice.