

肿瘤的化学治疗 III.

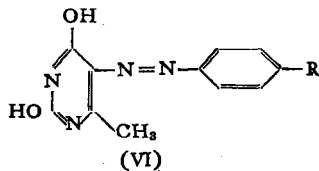
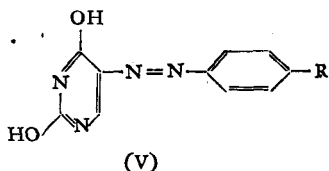
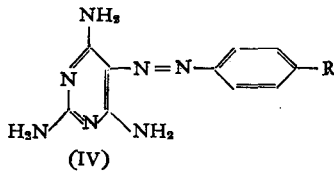
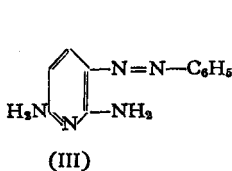
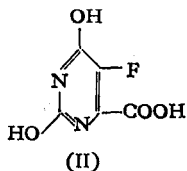
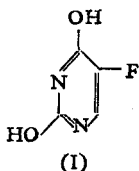
几种尿嘧啶和6-甲基尿嘧啶的5-取代基衍生物*

翁尊堯

(中国科学院药物研究所, 上海)

某些生物組織具有直接利用外来嘧啶类化合物(如尿嘧啶、胞核嘧啶和胸腺嘧啶等)合成核酸的能力^[1,2], 这种特殊的核酸生物合成和細胞分裂的速度有密切关系^[1]. 肿瘤的細胞分裂特別旺盛, 因此其利用外来嘧啶合成核酸的能力也远較正常組織为強^[3]. 恶性肿瘤細胞核的合成脱羧核糖核酸(DNA)的能力尤为突出, 能利用浓度非常低的底物进行脱羧核糖核酸的合成, 这样低浓度的底物是正常組織所不能够利用的^[4]. 又肿瘤中胸腺嘧啶含量較正常組織中多^[5].

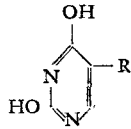
由于上述生物化学方面的进展, 从嘧啶类化合物中寻找抗肿瘤药物, 特别是5位上具有取代基的尿嘧啶等引起了若干研究工作者的注意^[6,7], 其中发现5-氟代尿嘧啶(I)和5-氟代尿嘧啶-6-羧酸(II)等都具有显著的抑制肿瘤的作用^[6]. 偶氮类化合物如2,6-二氨基-3-苯偶氮-吡啶(III, Mallophone)为体内有效的消毒剂^[8], 2,4,6-三氨基-5-苯偶氮-嘧啶类化合物(IV)有对抗叶酸的作用^[9], 因此作者将对位上具有取代基的苯偶氮基团加在尿嘧啶或6-甲基尿嘧啶的5位上; 制成几种5-对-取代基苯偶氮-尿嘧啶(V: Va, Vb, Vc, Vd)和5-对-取代基苯偶氮-6-甲基尿嘧啶(VI: VIa, VIb, VIc, VI d, VIe 和 VIf). 作者希望通过上述化合物的合成获得抗肿瘤有效的化合物, 但所合成的这二个类型的各个化合物, 口服对小白鼠艾氏腹水瘤无显著作用, 药理作用将由本所药理組另文报导. V和VI二类化合物的制备均系从相当的对取代基苯胺經重氮化后和尿嘧啶或甲基尿嘧啶偶合而成, 其中VIa系已知化合物^[10].



* 1959年7月30日收到.

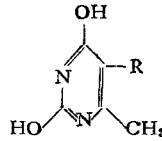
(Va)	R = Cl	*(VIa)	R = Cl
(Vb)	R = Br	(VIb)	R = Br
(Vc)	R = CH ₃	(VIc)	R = CH ₃
(Vd)	R = SCN	(VI d)	R = OCH ₃
		(VIe)	R = SCN
		(VI f)	R = SCH ₃

此外作者又将尿嘧啶和 6-甲基尿嘧啶的 5 位上加入某些具有生理活性的简单基团, 如碘乙酰氨基、乙氧羰氨基、氯乙酰氨基和硝基等, 合成了几种 5-取代基尿嘧啶(VII: VIIa、VIIb、VIIc 和 VIId) 和 5-取代基-6-甲基尿嘧啶(VIII: VIIIa、VIIIb、VIIIc、VIIId、VIIIe、VIII f、VIIIg 和 VIIIh)。但上述各化合物口服或腹腔注射对小白鼠肉瘤 180 无显著抑制作用(药理学作用将另文报导)。化合物 VIIa、VIIb^[11]、VIIc、VIIIa 及 VIIIh^[13] 皆属已知化合物, 惟 VIIc 系英美专利中报导, 熔点和分析皆未记载。VIIIh 的熔点和作者所制得者不符。其他化合物均系从相当的氨基尿嘧啶用一般方法制得之。



(VII)

*(VIIa)	R = NO ₂
*(VIIb)	R = NHCHO
*(VIIc)	R = NHCOCH ₂ Cl
(VII d)	R = NHCSNH ₂



(VIII)

*(VIIIa)	R = NO ₂
(VIIIb)	R = NHCHO
(VIIIc)	R = NHCOCH ₂ Cl
(VIIId)	R = NHCOCHCl ₂
(VIIIe)	R = NHCOCH ₂ I
(VIII f)	R = NHCOCF ₃
(VIIIg)	R = NHCOOC ₂ H ₅
*(VIIIh)	R = NHCSNH ₂

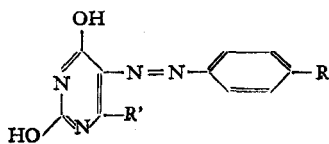
*为已知化合物

实 驗 部 分

5-对-取代基苯偶氮尿嘧啶 (V) 和 5-对-取代基苯偶氮-6-甲基尿嘧啶 (VI) 所有十种 V 和 VI 二个类型化合物均依下述一般步骤制备: 将相当的对取代基苯胺 (0.04 克分子) 溶于 N-盐酸 (100 毫升) 中, 冷却至 0°, 慢慢滴入亚硝酸钠溶液 (3 克, 0.044 克分子, 溶于 9 毫升水), 加完后继续搅拌 15 分钟, 分批加入碳酸氢钠 (7.5 克), 迅速过滤。滤液置冰浴中, 加入尿嘧啶饱和溶液 (4.48 克, 0.04 克分子, 溶于 1600 毫升沸水中, 冷却至室温) 或 6-甲基尿嘧啶 (5.04 克, 0.04 克分子, 溶于 500 毫升之热水中, 冷却至室温)。然后在搅拌情况下加入 15% 碳酸钠溶液 (8 毫升)。反应液即变为黄或红色, 然后有产物析出, 在室温放置 2 小时后, 加盐酸至溶液呈弱酸性。过滤得粗制品, 在适当之溶剂中重结晶得有色结晶。其中 VIa 系已知化合物^[10], 兹将产品之熔点、分析数据分别列于下页表 1。

5-甲酰氨基-6-甲基尿嘧啶 (VIII b) 5-氨基-6-甲基尿嘧啶 (2 克) 加 90% 甲酸 (2 毫升) 加热至沸, 固体物即全部溶解, 然后有结晶析出, 反应液即化为固体, 在室温中放置一小时, 倒入水 (10 毫升) 中。产品过滤, 以水洗之得粗制品 2.3 克 (95%)。在水中重结晶, 熔点 290° (分解)。

表 1



化 合 物			分 子 式	熔 点	分 析			
					計 算 值		实 驗 值	
R	R'	編 号			C%	H%	C%	H%
Cl	H	Va	C ₁₀ H ₇ O ₂ N ₄ Cl	280° 分解	47.90	2.79	48.09	2.80
Br	H	Vb	C ₁₀ H ₇ O ₂ N ₄ Br	270° 分解	40.68	2.37	40.58	2.40
CH ₃	H	Vc	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₄	264° 分解	57.39	4.35	57.53	4.66
SCN	H	Vd	C ₁₁ H ₇ O ₂ N ₆ S	171° 分解	48.35	2.56	48.67	2.75
Cl	CH ₃	VIa*	C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₄ Cl	235° 分解				
Br	CH ₃	VIb	C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₄ Br	227° 分解	42.72	2.91	42.96	2.76
CH ₃	CH ₃	VIc	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₄	223° 分解	59.01	4.92	58.73	4.98
OCH ₃	CH ₃	VIId	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₄	235° 分解	55.38	4.62	55.26	4.53
SCN	CH ₃	VIe	C ₁₂ H ₉ O ₂ N ₆ S	147° 分解	50.17	3.14	50.35	3.38
SCH ₃	CH ₃	VIIf	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₄ S	222° 分解	52.17	4.35	52.04	4.23

分析 C₆H₇O₃N₃

計算值% C, 42.60 H, 4.14

实驗值% C, 42.76 H, 4.06

5-甲酰氨基尿嘧啶 (VIIb) 此化合物系由氨基尿嘧啶和甲酸作用而得, 实验手續和制备 VIIIb 者相仿, 产率理論量, 在水中重結晶, 熔点 312° (分解) (Fischer 等报导的熔点为 310°^[11]).

分析 C₅H₅O₃N₃

計算值% C, 38.71 H, 3.23

实驗值% C, 38.40 H, 3.52

5-氯乙酰氨基-6-甲基尿嘧啶 (VIIIc) 5-氨基-6-甲基尿嘧啶 (1.5 克, 依张椿年等方法, 从硝基-甲基尿嘧啶还原得之^[11]), 溶于 4% 氢氧化鈉 (20 毫升), 在冰浴中冷却至 0°. 在攪拌下徐徐点入氯乙酰氯至反应液呈弱酸性, 即有固体析出, 在此温度繼續攪拌 15 分钟, 过滤. 产物以水洗涤多次得粗制品 2.15 克 (93%), 在水中重結晶得針状結晶, 熔点 252° (分解).

分析 C₇H₈O₃N₃Cl

計算值% C, 38.62 H, 3.68

实驗值% C, 38.70 H, 3.83

5-氯乙酰氨基尿嘧啶 (VIIc) 此化合物系由氨基尿嘧啶和氯乙酰氯作用而得, 实验步驟和制备 VIIIc 者相似, 产率 89%, 在水中重結晶后熔点 274° (分解) (此化合物在英美专利中曾加报导^[12], 但熔点和分析数据皆未記載).

分析 C₆H₆O₃N₃Cl

計算值% C, 35.38 H, 2.95

实驗值% C, 35.93 H, 2.70

5-二氯乙酰氨基-6-甲基尿嘧啶(VIII d) 此化合物系由相当的氨基尿嘧啶和二氯乙酰氯作用而得, 步骤和制备 VIII c 者相仿, 产率 84%, 产品在水中重结晶熔点 280° (分解).

分析	$C_7H_7O_3N_3Cl_2$		
计算值%	C, 33.33	H, 2.78	
实验值%	C, 33.18	H, 2.62	

5-碘乙酰氨基-6-甲基尿嘧啶(VIII e) 此化合物系从相当的氨基尿嘧啶和碘乙酰氯在碳酸钠水溶液中作用而得, 步骤和制备 VIII c 者相似. 产品在水中重结晶后熔点为 236° (分解).

分析	$C_7H_8O_3N_3I$		
计算值%	C, 27.19	H, 2.59	
实验值%	C, 27.87	H, 2.32	

5-三氟乙酰氨基-6-甲基尿嘧啶(VIII f) 5-氨基-6-甲基尿嘧啶(2克)外以冰盐冷却, 加三氟乙酸酐(4毫升)后, 在室温放置过夜, 过多之三氟乙酸酐用空气吹去. 产品以水洗滌多次后, 得粗制品 3.23 克(98%). 产品在水中重结晶, 熔点 282° (分解).

分析	$C_7H_6O_3N_3F_3$		
计算值%	C, 35.44	H, 2.53	
实验值%	C, 35.35	H, 2.53	

5-乙氧羰氨基-6-甲基尿嘧啶(VIII g) 5-氨基-6-甲基尿嘧啶(2.82克, 0.02克分子)加干燥氯仿(60毫升)和 N-二乙基苯胺(6毫升)加热至沸, 徐徐点入氯代甲酸乙酯之氯仿溶液(3.25克, 溶于氯仿 10 毫升), 加完后回流 4 小时. 将氯仿蒸去, 残余加 N-盐酸(50毫升), 过滤, 产品用水洗滌后, 以丙酮洗之, 得产品 3.98 克(98%). 粗制品在水中重结晶, 熔点 265° (分解).

分析	$C_8H_{11}O_4N_3$		
计算值%	C, 45.07	H, 5.16	
实验值%	C, 45.21	H, 5.18	

5-硫尿基尿嘧啶(VIII d) 5-氨基尿嘧啶(2克)加浓盐酸(3毫升), 在水浴上加热片刻, 冷却后加丙酮(30毫升)得氨基尿嘧啶盐酸盐. 此盐酸盐加硫氰化铵(2克)和水(20毫升)回流 1 小时. 反应液加活性炭少许, 乘热过滤, 放置过滤得针状结晶 2.05 克(71%), 熔点高于 320° .

分析	$C_5H_6O_2N_4S$		
计算值%	C, 32.26	H, 3.23	
实验值%	C, 32.17	H, 3.61	

5-硫尿基-6-甲基尿嘧啶(VIII h) 此化合物系由相当的氨基尿嘧啶盐酸盐和硫氰化铵作用得之, 实验步骤和制备 VII d 者相仿. 熔点 268° 分解 (Ochiai 等)由 5-硝基-6-甲基尿嘧啶接触还原, 中间物未经分离即和硫氰化钾作用, 得产品熔点为 278° (分解)^[13].

分析	$C_6H_8O_2N_4S$		
计算值%	C, 36.00	H, 4.00	
实验值%	C, 36.01	H, 4.26	

摘 要

1. 合成了四个 5-对-取代基苯偶氮尿嘧啶(V)和六个 5-对-取代基苯偶氮-6-甲基尿嘧啶。上述十个化合物口服对小白鼠艾氏腹水瘤无显著抑制作用。

2. 又合成了四个 5-取代基尿嘧啶(VII)和八个 5-取代基-6-甲基尿嘧啶(VIII), 此十二个化合物口服或腹腔注射对肉瘤180无明显抑制作用。

誌謝 本研究承高怡生教授指导与关怀, 特此誌謝。微量分析由本所王政馨、杜棟华、张喬之、黄慧珠、蔣玉桐等同志所做, 特誌謝意。

参 考 文 献

- [1] Leibman, K. C. and Heidelberger, C., *Fed. Proc.*, 1955, 14, 243.
 [2] Holmes, W. L., Prusoff, W. H. and Welch, A. D., *J. Biol. Chem.*, 1954, 209, 503.
 [3] Rutman, R. J., Cantarow, A. and Paschkis, C. E., *Cancer Research*, 1954, 14, 119.
 [4] Belousova, A. K., *Bioķhimiya*, 1955, 20, 495.
 [5] Davidoba, S. Ya., *Bioķhimiya*, 1954, 19, 177.
 [6] Heidelberger, C., *Nature*, 1957, 179, 663.
 [7] Elion, G. B. et al., *Cancer Research*, 1958, 18, 902.
 [8] Shreve, R. N., Swaney, M. W. and Riechers, E. H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1943, 65, 2241.
 [9] Timmes, G. M. and Felton D. G. I., *J. Pharm. and Pharmacol.*, 1957, 9, 46.
 [10] Lythgoe, B., Todd, A. R. and Tophan A., *J. Chem. Soc.*, 1944, 314.
 [11] Fischer, F. G. and Boch J., *Ann.*, 1951, 572, 217.
 [12] Hitchings, G. H. and Thompson, R. I., *US.*, 2,494,125. 1951; *Brit.*, 618, 826. 1949.
 [13] Ochiai, E. and Kitagawa, S., *J. Pharm. Soc. Japan*, 1937, 56, 979.
 [14] 张椿年、袁承业, 药学报, 1958, 6, 139.

TUMOR CHEMOTHERAPY, III.

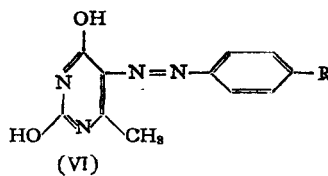
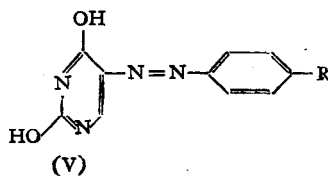
SOME 5-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF URACIL AND 6-METHYLURACIL

OWEN TSUNG-YAO

(Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai)

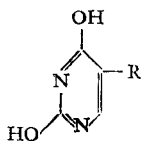
ABSTRACT

Four 5-(*p*-substituted-phenylazo)-uracils (V: Va, Vb, Vc and Vd) and six 5-(*p*-substituted-phenylazo)-6-methyluracils (VI: VIa, VIb, VIc, VI d, VIe and VI f) were prepared as antitumor agents, However, none of them showed any significant activity against Ehrlich ascites tumour in mice.



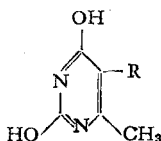
(Va) R = Cl	mp. 280° dec.	(VIa) R = Cl	mp. 235° dec.
(Vb) R = Br	mp. 270° dec.	(VIb) R = Br	mp. 227° dec.
(Vc) R = CH ₃	mp. 264° dec.	(VIc) R = CH ₃	mp. 223° dec.
(Vd) R = SCN	mp. 171° dec.	(VI _d) R = OCH ₃	mp. 235° dec.
		(VIe) R = SCN	mp. 147° dec.
		(VI _f) R = SCH ₃	mp. 222° dec.

A of 5-substituted uracils and methyluracils (VII: VIIa, VIIb, VIIc, VII_d and VIII: VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIII_d, VIIIe, VIII_f, VIII_g, VIII_h) were also prepared. These uracils did not show any significant inhibiting action against Sarcoma 180 in mice. The pharmacological actions of the above compounds will be reported elsewhere.



(VII)

*(VIIa) R = NO ₂	
*(VIIb) R = NHCHO	mp. 312° dec.
*(VIIc) R = NHCOCH ₂ Cl	mp. 274° dec.
(VII _d) R = NHCSNH ₂	mp. > 320°



(VIII)

*(VIIIa) R = NO ₂	
(VIIIb) R = NHCHO	mp. 290° dec.
(VIIIc) R = NHCOCH ₂ Cl	mp. 252° dec.
(VIII _d) R = NHCOCHCl ₂	mp. 280° dec.
(VIIIe) R = NHCOCH ₂ I	mp. 236° dec.
(VIII _f) R = NHCOCF ₃	mp. 282° dec.
(VIII _g) R = NHCOOC ₂ H ₅	mp. 265° dec.
*(VIII _h) R = NHCSNH ₂	mp. 268° dec.

*These compounds are known in literatures.