

肿 瘤 的 化 学 治 疗

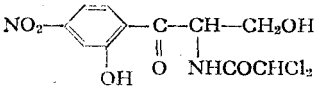
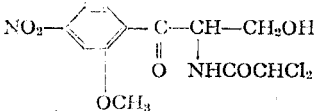
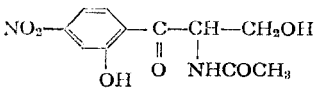
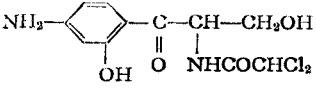
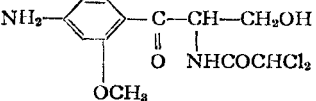
IV. 若干芳香脂肪硝基醇及 β -硝基苯乙烯类化合物的合成及其体外抗肿瘤作用*

高怡生 徐修容 李志毅 周祖德 邓蓉仙 苏镜娉** 吴淑云

(中国科学院药物研究所, 上海)

在第 I 报中作者^[1] 报告了氯霉素类似物的合成及其体内体外抗肿瘤作用, 结果表示该类化合物在体外均有或多或少的活力。因此作者们首先将高怡生及潘百川^[2]所报告的若干与氯霉素有关的一系列含有分子内氢键的同型物作了体外抗艾氏腹水瘤细胞的活力试验, 其结果如表 1 所示:

表 1 体外抗艾氏腹水瘤作用

化 合 物 Compound	最低抑制浓度 MIC γ /ml
 <p>(I)</p>	62.5
 <p>(II)</p>	125
 <p>(III)</p>	> 2000
 <p>(IV)</p>	> 2000
 <p>(V)</p>	1000

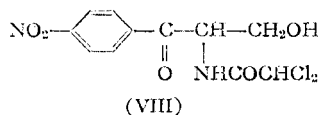
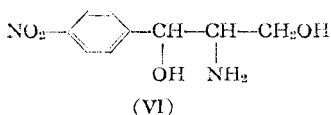
从表 1 观察到化合物 (I) 及 (II) 的硝基变为氨基后其抗肿瘤作用即大为减低。从 (I) 与 (III) 比较可见二氯乙酰基似乎也有关系。从 (I) 与 (II) 比较则氢键结构虽有影响但不明显。

* 第 II 报, 化学学报, 1959 年, 第 25 卷, 第 6 期, 383 页。第 III 报, 药化学报, 1959 年, 第 7 卷, 第 7 期, 253 页。本报 1959 年 9 月 29 日收到。

** 现在广州中山大学化学系。

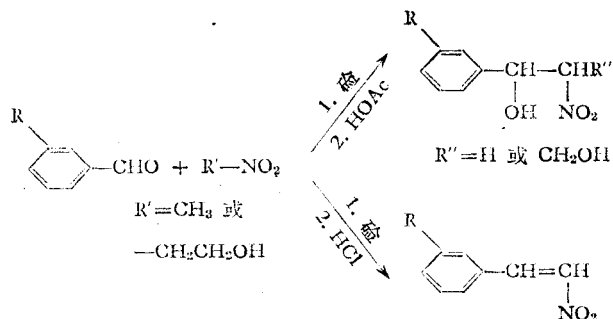
同时作者們鑑于1-对-硝基苯-2-氨基-1,3-丙二醇^[2](VI)在体外也有抗肿瘤細胞的活力,因此設想将其脂肪側鏈上的氨基改变为脂肪硝基而合成了1-对硝基苯-2-硝基-1,3-丙二醇(VII),希望提高(VI)的抗肿瘤作用。可惜其結果并不能增强;反而減低,这显示脂肪族硝基并不若芳香环上硝基在抗肿瘤細胞活力上的影响大。

接着作者們根据第 I 报^[1]中报告的 α -二氯乙酰胺基- β -羟基-对硝基苯丙酮(VIII)的抗艾氏腹水瘤細胞的活力仅为 500 γ /ml,而(I)为 62.5 γ /ml,从結構上看是增加了一个酚基在苯环上。故我們将(VII)的相应位置上也加入一酚基,合成了1-(对硝基-邻羟基苯)-2-硝基-1,3-丙二醇(IX),其結果表示在此种情况下酚基的作用不大,可能是内氮鍵結構关系較明显。(IX)的相应甲醚衍生物(X)的活力并不差于(IX),更說明酚基无甚影响。



再次又試将(IX)的三碳側鏈上的羟基甲基去掉,合成較簡的1-(对硝基-邻羟基苯)-2-硝基乙醇(XI)。其活力有增高之趋势。(XI)的脱水不飽和化合物(XII),对硝基-邻羟基- β -硝基苯乙炔的活力則更为增高。从这一現象推测,与上述芳香环上硝基影响大于連接在飽和碳原子的硝基这一結果頗相符合,因为(XII)的側鏈上硝基正如芳香环上硝基一样,是連在不飽和碳原子上的。因此作者們又合成了一系列此种类型的化合物。其抗艾氏腹水瘤細胞的作用均列如表 2。可見有 β -硝基苯乙炔結構者,包括其同烯系化合物(XIII),1-苯-4-硝基丁二烯,在体外均显示較高的活力。又从表 2 看出苯环上的取代基一般影响不大,其中对位为甲氧基或有較大基团者活力較小。对硝基水楊醛(XIV)的活力与(XI)的活力相似,故无排斥(XI)系离解为(XIV)及硝基甲烷而产生活力的可能;但(XIV)的活力小于(XII),故不可能是(XII)水解为(XIV)而产生作用的。从(XV)看,在 β -硝基苯乙炔对位加入一个氮芥基团,对活力并未增加很多。

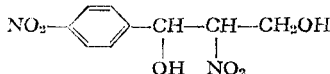
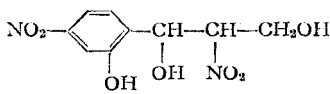
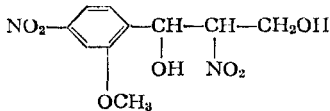
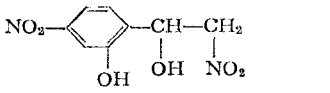
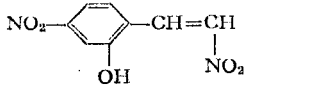
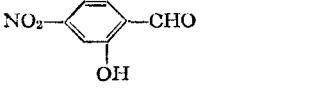
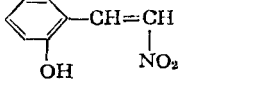
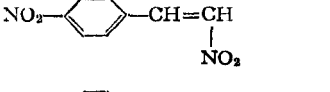
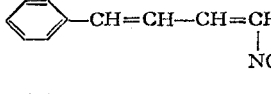
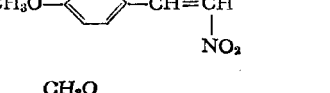
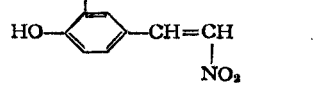
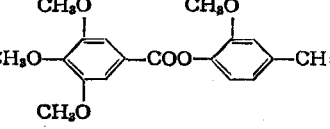
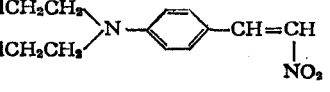
上述化合物的制备均采用了 Aldol 縮合反应。即以相当的醛与硝基烷类化合物在硷性接触剂存在下进行縮合。



这类化合物的缺点是水溶度小。将此有效部分接連于水溶性载体上是作者們注意的方向。在体内抗肉瘤 180 的初步結果,有些无明显作用,詳細情况将在另文发表。

体外抗艾氏腹水瘤細胞試驗采用美蓝法。

表 2 体外抗艾氏腹水瘤作用

化 合 物 Compound	最低抑制浓度 MIC γ /ml	M. Ps. $^{\circ}$ C
 <chem>Oc1ccc(cc1)[C@@H](O)[C@H](O)CO</chem> (VII)	500	95—97
 <chem>Oc1cc(ccc1[C@@H](O)[C@H](O)CO)[N+](=O)[O-]</chem> (IX)	500	111—114
 <chem>COc1cc(ccc1[C@@H](O)[C@H](O)CO)[N+](=O)[O-]</chem> (X)	250	152—154
 <chem>Oc1cc(ccc1[C@@H](O)C[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> (XI)	125	112—113
 <chem>Oc1cc(ccc1C=C[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> (XII)	31	194—195
 <chem>Oc1cc(ccc1C=O)[N+](=O)[O-]</chem> (XIII) ^[6]	125	
 <chem>Oc1cc(ccc1C=C[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> (XIV) ^[4]	12	
 <chem>Oc1cc(ccc1C=C[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> (XV) ^[5]	12	
 <chem>Oc1cc(ccc1C=C[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> (XVI)	62.5	47—48
 <chem>COc1cc(ccc1C=C[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> (XVII) ^[6]	62.5	
 <chem>Oc1cc(ccc1C=C[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> (XVIII) ^[7]	31	
 <chem>COc1cc(ccc1C(=O)Oc2ccc(cc2)C=C[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem> (XIX)	500	202—203
 <chem>CCN(CC)Oc1ccc(cc1)C=C[N+](=O)[O-]</chem> (XX)	125	91—92

實 驗 部 分

1-对硝基苯-2-硝基-1, 3-丙二醇(VII):

β -硝基乙醇(1g, 0.011 mole), 对硝基苯甲醛(1.5g, 0.1 mole)及甲醇(3 ml)的混合物在冰浴中冷却至 -10°C , 在搅拌下以冷却至 -10°C 甲醇钠溶液(1.3g Na; 2.5ml CH_3OH)滴入, 加完后继续在冰浴中搅拌 15 分钟。整个反应过程温度保持在 -5° 到 -10°C 之间。然后将反应混合液在冰浴中用冰醋酸酸化。滤去杂质后滤液在减压下浓缩至小体积, 即溶于适量的醋酸乙酯中, 加适量苯, 直至溶液变为浑浊, 然后置于冰箱中二昼夜, 有橘黄色结晶析出。滤出的结晶用上述方法重结晶, 熔点 $95-97^{\circ}\text{C}$ 。

分析: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_2$

计算值%: C, 44.63; H, 4.16; N, 11.56

实验值%: C, 44.81; H, 4.34; N, 11.67

1-(邻羟基-对硝基苯)-2-硝基乙醇(VIII):

对硝基水杨醛^[3](6.7 g)悬浮于甲醇(16 ml)中, 然后加入硝基甲烷(3.6 g)。混合物冷却到 0°C 时, 慢慢以氢氧化钠溶液(NaOH 3.6 g, 溶于 H_2O 8.6 ml 中)滴入, 加完后继续搅拌 5 分钟。整个反应温度保持在 0°C 左右。反应液即倾入稀醋酸(HOAc 5.3 g, H_2O 3.6 ml)中, 然后将此溶液在室温中挥发掉大部分甲醇, 剩余物用乙醚抽提。乙醚提取液用少量水洗两次, 干燥, 蒸去溶剂, 得粉状物 4.4 g。在苯中重结晶, 得针状结晶, 熔点 $112-113^{\circ}\text{C}$ 。

分析: $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_6\text{N}_2$

计算值%: C, 42.11; H, 3.53; N, 12.24

实验值%: C, 41.70; H, 3.46; N, 12.63

邻-羟基-对-硝基- β -硝基苯乙烯(IX):

对硝基水杨醛(1.7 g)悬浮于甲醇(4 ml)中, 加硝基甲烷(0.9 g)与上段所述方法同样处理。反应完毕后加入稀盐酸(浓盐酸 4 ml, H_2O 6 ml)即有沉淀析出, 过滤后得黄色粉状物, 熔点 $181.5-184^{\circ}\text{C}$ 。用 50% 稀甲醇重结晶, 得针状结晶, 熔点 $194-195^{\circ}\text{C}$ (分解)。

分析: $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_5\text{N}_2$

计算值%: C, 45.72; H, 2.88

实验值%: C, 45.41; H, 3.30

1-(邻羟基-对硝基苯)-2-硝基-1, 3-丙二醇(X):

对硝基水杨醛(4.2 g)悬浮于甲醇(40 ml)中, 加入 β -硝基乙醇(3.5 g), 冷却到 -10°C , 慢慢以甲醇钠溶液(Na 1.8 g, CH_3OH 17.5 ml)滴入, 加完后继续在 -10° 搅拌 10 分钟, 随即将反应液倾入冷却的冰醋酸(2 g)中, 然后用水稀释。大部分甲醇在室温中令其挥发掉, 水溶液用氯仿抽提三次, 再用乙醚抽提三次。乙醚抽提液以少量水洗一次, 干燥, 蒸去溶剂, 得粉状物 4.2 g, 用醋酸乙酯及苯的混合溶剂结晶, 熔点 $111-114^{\circ}\text{C}$ 。

分析: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_7\text{N}_2$

计算值%: N, 10.85

实验值%: N, 10.84

1-(邻甲氧基-对硝基苯)-2-硝基-1, 3-丙二醇(X):

2-甲氧基-4-硝基苯甲醛(2.7 g)、甲醇(30 ml)、 β -硝基乙醇(2.1 g), 以甲醇钠为缩合剂(Na 0.53 g, CH₃OH 5.3 ml), 用上段处理。反应完毕后倾入冰醋酸(2⁷g), 再以水(60 ml)稀释, 即用乙醚抽提。乙醚抽提液用上段处理后, 产品从醋酸乙酯及苯(2:1)的混合溶剂结晶, 得 2.5 g 白色针状结晶, 熔点 152—154°C。

分析: C₁₀H₁₂O₇N₂

计算值%: C, 44.12; H, 4.41; N, 10.29

实验值%: C, 44.00; H, 4.45; N, 10.22

1-硝基-4-苯基丁二烯(1, 3)(VII):

桂醛(2.6 g)、硝基甲烷(1.2 g), 与甲醇(15 ml)混合后冷却至 -2°C。将冷至 0°C 的氢氧化钠甲醇溶液(NaOH 0.8g, CH₃OH 10 ml)在不断搅拌下滴入上述混合液。滴入时立即有黄褐色沉淀生成。加完后继续在 -2° 保持 1 小时。然后将反应物在搅拌下倾入稀盐酸溶液(3N HCl, 15 ml)并加入碎冰冷却之。有油状物析出, 冰箱放置过夜后变为半固体, 取出置磁板上吸去油状部分, 得黄色结晶 1.4 g, 熔点 44—6°C。用乙醇重结晶后, 有黄色片状结晶, 熔点 47—8°C。

分析: C₁₀H₉O₂N

计算值%: C, 68.54; H, 5.18

实验值%: C, 68.81; H, 5.17

对-[双-(α -氯乙基)氨基]- β -硝基苯乙烯(VIII):

磨细的对-[双-(α -氯乙基)氨基]-苯甲醛^[8](2.4 g)、硝基甲烷(1.2 g)与甲醇(15 ml)的混合物冷却至 -2°C 以下, 将冷至 0°C 的氢氧化钠的甲醇溶液(NaOH 0.4 g, CH₃OH 10 ml)滴入上述混合液。加完后在 -2°C 保持 3 小时。将未反应的对-[双-(α -氯乙基)氨基]-苯甲醛(1.4 g)滤去, 将黄色澄清溶液在搅拌下倾入含有冰屑的稀盐酸(3N HCl, 15 ml)中, 即有油状物析出。冰箱中放置过夜后变为棕色半固体, 重 0.6 g。以乙醇重结晶, 结晶时将黑色树脂状物分离掉, 得黄色针状结晶, 熔点 91—92°C。

分析: C₁₂H₁₄O₂N₂Cl₂

计算值%: C, 49.84; H, 4.88; N, 4.69

实验值%: C, 49.79; H, 4.84; N, 4.96

50.09; 4.85

3-甲氧基-4-(3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酰氧)苯甲醛(XXI):

研碎的香草醛钠盐(1g)悬浮于干燥苯(10 ml)中。在搅拌下从滴液漏斗加入 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氧(1.6 g)的干苯(5 ml)溶液。加完后在搅拌下回流 2 小时。冷后将析出的氯化钠滤去, 用少许苯洗涤滤渣。苯溶液合并后相继以碳酸氢钠、水洗涤。干燥并减压蒸干, 得粗制品 1.4 g。从乙醇中重结晶得白色针状结晶, 熔点 141—142°C。

分析: C₁₈H₁₈O₇

计算值%: C, 62.42; H, 5.23

实验值%: C, 62.17; H, 4.92

3-甲氧基-4-(3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酰氧)- β -硝基苯乙烯(IX):

第一法: 磨细的 3-甲氧基-4-(3', 4', 5'-三甲氧基苯甲酰氧)苯甲醛(6.9 g)悬浮于甲

醇(20 ml)中并冷却至 -2°C 以下, 加入硝基甲烷(1.8 g), 在搅拌下从滴液漏斗慢慢滴入氢氧化钠的甲醇溶液(NaOH 1.23 g, CH_3OH 20 ml). 加完后在此温度继续搅拌 $1\frac{1}{2}$ 小时. 随即将反应物倾入醋酸(1.8 g)与碎冰的混合物中, 即刻有黄色沉淀析出. 过滤, 水洗, 从醋酸乙酯或冰醋酸结晶得淡黄色针状结晶 4.8 g, 熔点 $202-203^{\circ}\text{C}$.

分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}$

计算值%: C, 58.60; H, 4.90; N, 3.60

实验值%: C, 58.71; H, 5.07; N, 3.55

第二法: 3-甲氧基-4-羟基- β -硝基苯乙烯(2.5 g)溶解于干燥吡啶中, 加入等量的 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氯的干燥苯溶液, 并在油浴(120°C)中迴流 3 小时. 冷却后即有结晶析出, 重 5 g. 于醋酸乙酯中重结晶, 得淡黄色针状结晶, 重 3.1 g, 熔点 $202-203^{\circ}\text{C}$.

摘 要

1. 试验了 α -二氯乙酰胺(或乙酰胺基)- β -羟基-对-硝基-邻羟基(或甲氧基)苯丙酮及其相当的氨基化合物的体外抗艾氏腹水瘤细胞的作用, 表示硝基对产生活力有影响.

2. 合成了若干芳香脂肪硝基化合物及 β -硝基苯乙烯类化合物, 并试验了该项化合物的体外抗艾氏腹水瘤细胞的活力.

3. 从活力与化学结构的关系看, 脂肪族饱和碳原子上的硝基对产生抗癌细胞活力无影响, 而硝基连在不饱和碳原子上时对活力的增强有很大关系. 故一系列的 β -硝基苯乙烯类化合物均有相当好的抗肿瘤细胞作用. 至于苯乙烯环上的取代基则关系不大, 除非取代的基团体积较大, 活力也减小.

志谢: 本试验承本所微量分析室的同志进行了分析, 特此志谢. 潘百川同志供给一些试验样品, 蒋培宪同志代做体外抗艾氏腹水瘤细胞试验, 一并致谢.

参 考 文 献

- [1] 高怡生, 潘百川, 李述文, 赵树緯, 吳淑云, 王道苑, 周金熙, 膏彬, 科学记录(*Science Record*), 1959, 3, 432-6.
- [2] 高怡生, 潘百川, 化学学报, 1958, 24, 240-54.
- [3] Goldberg, A. A. & Walker, H. A., *J. Chem. Soc.*, 1954, 2540.
- [4] Remfry, F. G. P., *J. Chem. Soc.*, 1911, 99, 286.
- [5] Thiele, J. & Haeckel S., *Ann.*, 1902, 325, 14.
- [6] Rosenmund, K. W., *Ber.*, 1909, 42, 4779.
- [7] Knoevenagel, E. & Walter, L., *Ibid.*, 1904, 37, 4506.
- [8] Anker, R. M. & Cook, A. H., *J. Chem. Soc.*, 1944, 486.

TUMOUR CHEMOTHERAPY

IV. SYNTHESIS OF SOME ARYLALIPHATIC NITROALCOHOLS AND NITROSTYRENES AND THEIR *IN VITRO* ANTITUMOUR ACTIVITY

KAO YEE-SHENG, HSU HSIU-YONG, LEE TZE-NEE, CHOU TSU-TEH, DENG YONG-SIEN,
SOO CHIN-YÜ AND WU SHU-YUN

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

In view of some analogues of chloramphenicol show more or less *in vitro* activity towards quite a few species of tumour cells^[1], the authors have examined the *in vitro* anti-Ehrlich ascites activity of 5 compounds prepared by one of us and Pan^[2] before, namely, α -dichloroacetamido-(or acetamido)- β -hydroxy-*p*-nitro-*o*-hydroxy-(or methoxy)-propiophenone (I, II, III), and α -dichloroacetamido- β -hydroxy-*p*-amino-*o*-hydroxy-propiophenone (IV, V). The results (see Tab. 1) showed that the compounds carrying a nitro group in the benzene ring possessed invariably higher activity as compared with their corresponding amino analogues. Therefore, it appears that the nitro group attached to benzene ring plays somewhat important role in producing the *in vitro* anti-Ehrlich ascites activity.

These facts led us to prepare some arylaliphatic nitroalcohols (VII, IX, X, XI) and some derivatives of β -nitrostyrenes (XII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX) for the purpose of examining their anti-Ehrlich ascites activity. The results (see Tab. 2) showed that the nitro group attached to saturated aliphatic carbon atom has no obvious influence in enhancing the anti-tumour activity, in some cases even with counter effect, but that which attached to unsaturated aliphatic carbon atom, as in the case of a series of β -nitrostyrene derivatives, did show higher activity. Therefore, the phenomenon is in harmony with the result described for I, II in the foregoing paragraph, that is, nitro group attached to unsaturated carbon atom is equivalent to that attached to benzene ring.

1-Phenyl-4-nitrobutadiene (XVI), in which the nitro group being in the vinylogous position of β -nitrostyrene, also possessed considerable activity. The groups, except that with greater molar volume, substituted in the benzene nucleus of β -nitrostyrene appear to have no significant influence.

The m.ps. of the compounds prepared are recorded in Tab. 2.