

## 研究简报

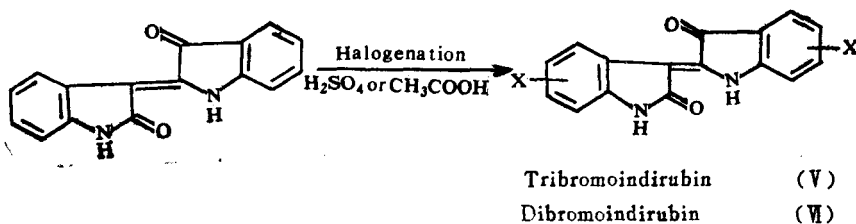
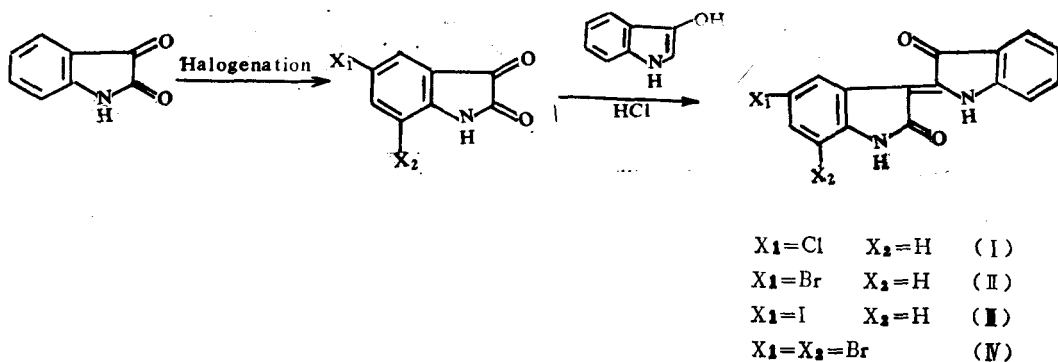
## 若干卤代靛玉红衍生物的合成

顾月翠 李国林\* 杨尧平 付建平 李成章

(四川省中药研究所, 重庆630065)

靛玉红用于临床治疗慢性粒细胞白血病已有多数<sup>(1)</sup>, 疗效明确。但溶解度差, 影响在体内的吸收。近年来为了提高疗效降低肠胃道副作用, 在亚氨基和羰基上合成了一系列化合物, 并筛选出一些有抗肿瘤作用的活性物质<sup>(2~4)</sup>, 在靛玉红芳环上的卤代物, 虽有 Eller-Pandrand 等作过一些工作<sup>(5)</sup>, 但未见用于抗肿瘤上, 本文在芳环上引进卤素拟增加溶解度, 共合成了6个卤代靛玉红, 经药理抗肿瘤筛选, 在平行试验中, 化合物 I, II, III 和 V 对动物肿瘤 L<sub>7712</sub> 的延存率和 W<sub>256</sub> 的抑制率有比靛玉红更明显的效果, 以化合物 III (5'-碘靛玉红) 为最好, 分别为 41~73% 和 48~83%, 而靛玉红为无效和 30%。

合成卤代靛玉红采用二种方法进行, 一是先卤代吲哚醌, 再与吲哚酚缩合成卤代靛玉红, 如化合物 I, II, III 和 IV; 另一是以靛玉红为原料, 在不同介质和条件下直接卤化, 如化合物 V 和 VI。前者为二步合成, 产品较纯, 易控制质量, 卤素取代位置明确, 后者系直接卤化, 但位置未定, 随条件不同取代个数亦不同, 不易控制质量, 故前法较优。



单卤代靛玉红比靛玉红熔点 (356~358°C) 略低, 多卤代靛玉红则略高。卤代靛玉红在亲脂性溶剂中的溶解度, 比靛玉红均有不同程度的提高。红外光谱除有 580 $\text{cm}^{-1}$  卤素特征峰外, 还保留了靛玉红 3300 $\text{cm}^{-1}$  与 3100 $\text{cm}^{-1}$  的 -NH- 缔合特征峰。由于卤素的引入使紫外吸

本文于1988年7月18日收到。

\*现址: 四川省计划生育科学研究所, 成都

收向红移动, 而质谱均以分子离子峰为基峰, 先后裂解卤素原子和两个羰基, 有  $m/z$  261, 205 及 233 裂片, 各卤代靛玉红的元素分析及各种光谱数据列于表 1。

Tab 1. Elemental analyses, melting points and spectral data of halogenated indirubin

Compd	Elemental analysis (%)		MP°C	IR (KBr, $cm^{-1}$ )	UV $\lambda$ $\overset{THF}{max}$ nm(log $\epsilon$ )	MS ( $m/z$ )
	Found	Calc				
I	C	64.80	64.73			296(M 100)*,
	H	3.03	3.05	322~	1660, 1610,	268(42)*, 261
	N	9.29	9.44	323	1590, 580	241(4.33),
	Cl	12.60	11.94			230(4.32),
						205(50)
II	C	55.99	56.33			340(M 100)*,
	H	2.58	2.66	326~	1664, 1610,	312(24)*, 261
	N	7.90	8.21	328	1590, 580	242(4.27),
	Br	23.41	23.42			229(4.28),
						205(78)
III	C	49.55	49.50			388(M 100),
	H	2.35	2.36	317~	1660, 1610,	360(10), 261
	N	7.20	7.22	319	1590, 585,	247(4.30),
	I	32.71	32.69		570	229(4.35)
						205(40)
IV	C	45.90	45.74			
	H	1.89	1.92	>394	1662, 1610,	299(4.52),
	N	6.45	6.67		1590, 580	260(4.37)
	Br	38.40	38.04			
V	C	38.48	38.51			
	H	1.46	1.41	>396	1670, 1605,	302(4.45),
	N	5.62	5.62		1580, 590	249(4.31),
	Br	48.56	48.04			231(4.38)
VI	C	45.70	45.74			
	H	1.89	1.92	364~	1660, 1605,	299(4.40),
	N	6.50	6.67	366	1580, 580	251(4.33),
	Br	38.01	38.04			230(4.32)

\*Isotopic peak

## 实 验 部 分

熔点用毛细管法测定 (温度计读数未校正)。IR 仪为 IRA-2 型。UV 仪为岛津 UV-190。层析用青岛硅胶 G。

### 5'-氯靛玉红 (I)

5-氯吲哚醌<sup>(6)</sup> 2.5 g 于 95% 乙醇 200 ml 中, 加热溶解, 加入 pH 5 的吲哚酚溶液 (含量 1.2~1.4%), 摇匀, 加盐酸 10 ml, 煮沸 20 min, 加水 200 ml, 乘热滤集沉淀, 热水洗至中性, 干燥得紫红色粗品 3 g。取 1 g 以四氢呋喃溶解, 用少量硅胶柱层析, 氯仿-醋酸乙酯 (4:1) 洗脱, 收集第四色带的洗脱液, 得紫红色针晶 0.529 g, 薄层层析为一个点。

### 5'-溴靛玉红 (II)

5-溴吲哚醌<sup>(7)</sup> 5.65 g 溶于 50% 乙醇中, 在微沸下加入 pH 5 的吲哚酚溶液 (含量

1.2~1.4%)，再加热至微沸，加入盐酸(1:1)适量，回流0.5h，稍冷过滤，以热水和0.5% NaOH水溶液洗涤至中性，干燥得粗品7.68g。取1g用硅胶柱层析二次，氯仿洗脱，重结晶得黑紫红色闪光片晶0.46g，薄层层析为一个点。

### 5'碘靛玉红(III)

5-碘吲哚醌<sup>(8)</sup>1g于丙酮150ml中，加热溶解，在回流下加入pH5的吲哚酚溶液(含量1.2~1.4%)，再加热至近沸，加入盐酸(1:1)适量，回流0.5h，稍冷过滤，洗涤同上，干燥得粗品1.19g。取1g经硅胶柱层析，氯仿洗脱，洗去前面二个色带后，再以氯仿-丙酮(1:1)洗脱，得红色细针晶1.03g，薄层层析一个点。

### 三溴靛玉红(V)

研细的靛玉红5g混悬于硫酸(d=1.5)400ml中，搅拌下慢慢滴加12g溴素(以冰醋酸20ml稀释)，加完后，继续反应6h，放置过夜，倾至四倍体积的水中，温度不超过30°C，过滤，洗涤同上，干燥得粗品7.3g。取1g用醋酸乙酯溶解，过滤，滤液通过硅胶柱，醋酸乙酯洗脱，去掉首尾，收集中间洗脱液，析出沉淀，滤集，用醋酸乙酯洗涤，得兰紫色沉淀0.628g，薄层层析为一点。

**致谢：**本文所有数据除红外为四川省日化所、质谱为上海药物所测定外，均为本所中心实验室及药理肿瘤组测试。

**关键词：**卤代靛玉红；吲哚酚；卤代吲哚醌

## 参 考 文 献

1. 靛玉红临床治疗协作组，靛玉红治疗314例慢性粒细胞白血病的临床研究.中华血液学杂志 1980; 1:132.
2. 李咸章,等.靛玉红衍生物及有关化合物的合成与抗肿瘤作用.华西药学期刊 1986; 1:79.
3. 吴克美,等.抗白血病药物靛玉红的N<sub>1</sub>取代物的合成.药学报 1984; 19:513.
4. 曾庆田,等.靛玉红衍生物的抗肿瘤活性.中草药 1982; 13:24.
5. Eller-Pandrand H von. Sur la structure de la bromoindirubine. *Bull Soc Chim Fr* 1958; 172.
6. Dorsch R. 5-chloroisatin. In: Ullmann F. *Enzyklopadie der technischen Chemie*. B 6. zweite Auflage. Berlin: Urban & Schwarzenberg, 1930:270.
7. 稻垣 重信. Diphenyl isatin 及び其诱导体的研究(第四报). *薬学雑誌* 1938; 58:961.
8. Borsche W, et al. Isatin and related compounds. VI. 5-Iodoisatin and 5, 5'-diiodoindigo. *Ber* 57B 1924; 1:770; *CA* 1925; 19:506.

## SYNTHESIS OF SOME HALOGENATED INDIRUBIN DERIVATIVES

YC Gu, GL Li, YP Yang, JP Fu and CZ Li

(*Sichuan Institute of Chinese Materia Medica, Chongqing 630065*)

**ABSTRACT** Indirubin has been used clinically to treat chronic granulocytic leukemia, but poor solubility limited its absorption in the body. In order to reduce its side effect and raise its therapeutic effect on chronic granulocytic leukemia, six halogen-substituted derivatives were synthesized. Compounds I, II, III and V exhibited higher antitumor activity against L<sub>7212</sub> bearing mice and W<sub>256</sub> bearing rats than indirubin. In the parallel experiment, the most active compound III showed increase in life-span of mice bearing L<sub>7212</sub> by 41~73%, and marked inhibitory action against W<sub>256</sub> in rats with the inhibition rates of 48~83%, while indirubin showed 0 and 30% inhibition.

**Key words** Halogenated indirubin; 3-Indolol; Halogenated isatin