

# 肿 瘤 的 化 学 治 疗

## XXXIX. 2-甲基-5-双(β-氯乙基)氨基苯丙氨酸及2-双(β-氯乙基)氨基甲基-5-硝基苯丙氨酸的合成

郑懿雅

任云峰

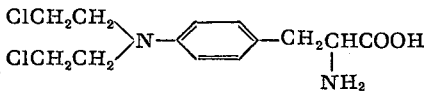
(中山大学化学系, 广州)

(中国科学院上海药物研究所)

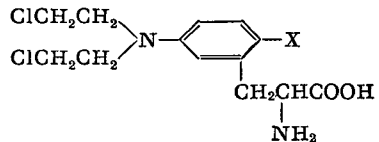
**提要** 本文报道在间位溶肉瘤素氮芥基的对位引入一个甲基, 合成了2-甲基-5-双(β-氯乙基)氨基苯丙氨酸(IV, AT-1420), 希望甲基的引入, 通过其推电子效应, 增加氮芥基中氯原子的活泼性, 从而增加抗癌效力。药理试验结果表明, 化合物IV对艾氏癌实体型有明显的抑制作用。

从合成化合物IV的中间体(VII)出发, 为抗癌新药消瘤芥(AT-1258, V)提供了一条有用的工艺生产路线。

对-双-(β-氯乙基)氨基苯丙氨酸(I 溶肉瘤素)是在临床治疗肿瘤的一个药物, 其间位异构体(II)对动物黑色素瘤 S-91 等的疗效优于溶肉瘤素, 且具更高的治疗指数。Ларионов<sup>[1]</sup>曾在II的苯环上引入一个氟原子, 所得化合物III的毒性与抗癌谱则与II有所不同。鉴于氮芥类化合物的抗癌效力与氮芥基上氯原子的活泼性有一定关系, 活泼性增加则抗癌效力亦随之增加, 作者在II中氮芥基的对位上引入一个甲基, 合成2-甲基-5-双-(β-氯乙基)氨基苯丙氨酸(IV, AT-1420), 希望通过甲基的推电子效应, 增加氮芥基中氯原子的活泼性, 从而增加抗癌效力。此外, 鉴于V(消瘤芥, AT-1258)<sup>[2]</sup>是一种临床有效的抗癌药, 在其合成方法中<sup>[3]</sup>应用甲酰胺基丙二酸二乙酯作原料, 不适于工业生产, 作者亦利用合成化合物IV过程中的一个中间体2-甲基-5-硝基苄基乙酰胺基丙二酸二乙酯为原料, 同时合成了2-双-(β-氯乙基)氨基甲基-5-硝基-苯丙氨酸(消瘤芥)。



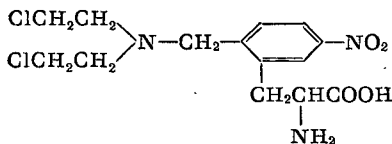
I



II X = H

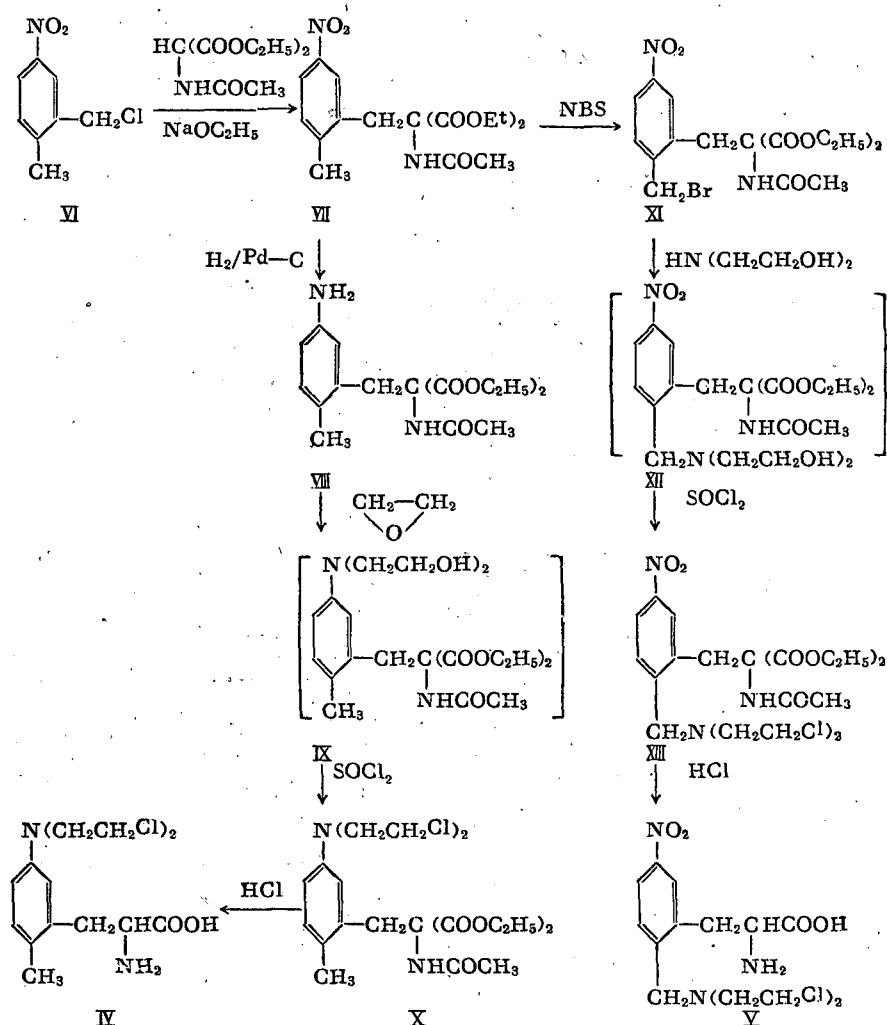
III X = F

IV X = CH<sub>3</sub>



V, Nitrocaphane

化合物IV和V的合成方法如下:



合成化合物IV和V的原料为2-甲基-5-硝基-苄基-乙酰胺基丙二酸二乙酯(VII)。VII由2-甲基-5-硝基-氯苄(VI)与乙酰胺基丙二酸二乙酯在无水乙醇-乙醇钠中缩合而得。VII在无水乙醇中用钯-碳作接触剂,接触氢化后得相应的氨基化合物(VIII)。VIII在40%醋酸中与环氧乙烷作用,或将VIII氢化的溶液滤去钯-碳后,不用蒸去乙醇,在少量对-甲苯磺酸的存在下直接用环氧乙烷进行羟乙基化,生成2-甲基-5-双-(β-羟乙基)氨基-苄基-乙酰胺基丙二酸二乙酯(IX)。IX在二氯甲烷中以亚硫酸氯进行氯化得相应的氯化物(X)。X用盐酸水解得IV。

化合物V的合成依上述反应式所示,即VII先以N-溴代丁二酰亚胺溴化得XI,后者与二乙醇胺缩合,所得产物以亚硫酸氯氯化生成XIII,再以盐酸水解得V。

药理试验结果表明,化合物IV(AT-1420)在5 mg/kg剂量下,腹腔给药,对小鼠艾氏癌实体型有明显抑制作用,抑制率在95%以上。

## 实 验 部 分\*

### 2-甲基-5-硝基-苄基-乙酰胺基丙二酸二乙酯(VII)

金属钠(9.2 g, 0.40 M)溶于无水乙醇(200 ml)中,加入熔化的乙酰胺基丙二酸二乙酯

\* 所有熔点均未校正。

(87.0 g, 0.40 M), 再加入 2-甲基-5-硝基氯苄 (73.6 g, 0.40 M) 及少许研细的碘化钠。振荡后, 置水浴上回流十五分钟, 放冷过滤, 得微黄色固体 (128.0 g)。用 95% 乙醇重结晶, 得微黄色结晶 113.0 g (产率 77.1%), 熔点 145~146°C。

分析  $C_{17}H_{22}N_2O_7$

计算值, % C 55.73; H 6.01; N 7.65

实验值, % C 55.23; H 5.96; N 7.60

### 2-甲基-5-氨基-苄基-乙酰胺基丙二酸二乙酯(VII)

化合物 VII (18.3 g, 0.05 M) 悬浮于无水乙醇 (180 ml) 中, 加入钯-碳 (0.5 g), 在光照下进行接触氢化。待还原作用完全后, 滤去钯-碳, 在水浴上减压蒸去乙醇, 得黄色固体 16.5 g (产率 98.2%), 用乙醇重结晶两次, 熔点 132.5~133.0°C。

分析  $C_{17}H_{24}N_2O_5$

计算值, % C 60.71; H 7.14; N 8.33

实验值, % C 60.42; H 6.96; N 8.31

### 2-双-(β-氯乙基)氨基-5-甲基-苄基乙酰胺基丙二酸二乙酯(X)

化合物 VIII (15.0 g, 0.045 M) 溶于 40% 的醋酸 (100 ml) 中, 在冰冷下加入环氧乙烷 (22.0 g, 0.50 M) 放过夜, 反应液呈棕红色。用活性炭处理后, 以固体碳酸钠中和, 析出油状物, 用乙酸乙酯提取, 水洗两次, 无水硫酸镁干燥。过滤, 在室温减压除去溶剂, 得棕色油状物 20.0 g (相当于 0.048 M) 为不纯的 2-双-(β-羟乙基)氨基-5-甲基-苄基乙酰胺基丙二酸二乙酯 IX, 直接进行下一步反应。将此油状物溶于二氯甲烷 (100 ml) 中, 在冰冷下加入亚硫酸氯 (15.0 g, 0.126 M), 水浴上回流半小时, 室温减压除去溶剂。再溶于 (25 ml) 二氯甲烷中, 通过氧化铝柱, 用二氯甲烷冲洗, 合并流出液及冲洗液, 倾至表面皿上, 任溶剂自然挥发, 得淡黄色固体。用乙酸乙酯重结晶得 7.0 g (产率 33.7%), 熔点 98~99°C。

分析  $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5$

计算值, % C 54.66; H 6.50; N 6.07; Cl 15.40

实验值, % C 54.36; H 6.55; N 6.24; Cl 15.59

#### 另法

将化合物 VIII (3.3 g) 还原后所得的乙醇液, 滤去钯-碳后, 在冰冷下加入环氧乙烷 (5 ml) 及少许对-甲苯磺酸, 室温放置过夜。减压除乙醇, 残留的糖浆状物, 照上法进行氯化, 经同样处理, 得黄色结晶, 熔点 93°C 与 X 的混合熔点不下降。

### 2-甲基-5-双-(β-氯乙基)氨基丙氨酸(IV)

化合物 X (0.5 g) 加入浓盐酸 (5 ml), 直火回流加热三小时后, 在水浴上除去氯化氢及水, 得潮解性的固体。此固体溶于小量水中, 加入饱和醋酸钠液, 即析出白色固体, 滤集固体, 用乙醇重结晶, 熔点 168~170°C (分解)。

分析  $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_2$

计算值, % C 52.66; H 6.27; N 8.78; Cl 22.21

实验值, % C 52.20; H 6.38; N 8.65; Cl 21.85

### 2-溴甲基-5-硝基-苄基-乙酰胺基丙二酸二乙酯(VII)

化合物 VII (25.6 g, 0.07 M) 加热溶于氯仿 (300 ml) 中, 加入少许过氧化邻苯二甲酰及 (12.6 g) N-溴代丁二酰亚胺, 直火回流约 1.5 小时, 至丁二酰亚胺完全上浮, 则反应完全。趁热滤去固体, 在水浴上减压除去溶剂, 得淡黄色油状物。加入 (50 ml) 乙醇热溶解, 放冷, 析出白色固体 30.0 g (产率 96.3%), 熔点 103~105°C, 用乙醇重结晶两次, 熔点 105~

106°C。

分析  $C_{17}H_{21}BrN_2O_7$

计算值, % N 6.29

实验值, % N 6.35

### 2-双-( $\beta$ -氯乙基)氨基甲基-5-硝基-苄基-乙酰胺基丙二酸二乙酯(XII)

化合物 XI (25.0 g, 0.056 M) 溶于无水乙醇(50 ml)中, 加入二乙醇胺(13.0 g, 0.123 M), 在水浴上回流八小时。蒸去乙醇, 则得棕红色油状物。此物溶于(80 ml)乙酸乙酯中, 用水洗几次后, 分去水层, 用无水硫酸镁干燥后蒸去乙酸乙酯得棕红色油状物(23.0 g, 相当 0.049 M)系不纯的化合物 XII, 不经纯化, 直接进行下一步反应。将上述油状物溶于二氯甲烷(100 ml)中, 加入亚硫酸氯(15.0 g, 0.126 M)在水浴上回流二十分钟, 减压除去溶剂, 得棕黄色半固体, 用冰冷的饱和碳酸氢钠液洗擦, 中和后, 变为固体, 得化合物 XII 19.5 g (产率 68.8%)。用乙醇重结晶, 得 14.0 g, 熔点 109~110°C。

分析  $C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_7$

计算值, % C 49.80; H 5.73; N 8.30; Cl 14.03

实验值, % C 50.01; H 5.86; N 8.19; Cl 13.86

### 2-双-( $\beta$ -氯乙基)氨基甲基-5-硝基苯丙氨酸(V)

XII (14.0 g) 加浓盐酸(100 ml), 用直接火加热三小时, 加活性炭过滤, 滤液减压蒸干。残物溶于水中, 加醋酸钠, 析出固体物, 重 10.4 g, 熔点 185~190°C。以稀盐酸及饱和醋酸钠反复进行精制后, 熔点 200~202°C (于 180°C 时, 颜色开始变黄) 与 XXIX 报所述化合物的混合熔点不降低。

## 参 考 文 献

- [1] Ларионов Л Ф: Итоги двух лет работы по созданию противоопухолевых препаратов типа алкилирующих метаболитов, *Вестник АМН СССР*, (6):25, 1959.
- [2] 上海药物研究所等: 抗癌新药消瘤芥(AT-1258)的研究, *中华医学杂志*, 54:693, 1974.
- [3] 任云峰等: 肿瘤的化学治疗 XXIX. 双-( $\beta$ -氯乙基)氨基苯丙氨酸有关化合物的研究, (二) 2-双-( $\beta$ -氯乙基)氨基甲基-5-硝基-苯丙氨酸的合成, *药化学报*, 12:267, 1965.

## TUMOUR CHEMOTHERAPY

XXXIX Synthesis of 2-Methyl-5-bis ( $\beta$ -Chloroethyl) Aminophenylalanine and 2-bis ( $\beta$ -Chloroethyl)-Aminomethyl-5-Nitrophenylalanine

Zheng Yiya

Ren Yunfeng (Jen Yunfeng)

(Department of Chemistry, Zhong-shan University, Guangzhou)

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

## ABSTRACT

m-Bis ( $\beta$ -chloroethyl) aminophenylalanine (II, m-Melphalane) was reported to possess significant antitumour activities. In view of the fact that electropositive groups, such as methyl group, can activate the chlorine atom of the mustard, thus possibly increase the antitumour activity, the authors synthesized 2-methyl-5-bis ( $\beta$ -chloroethyl) aminophenylalanine (IV, AT-1420) in which a methyl group was introduced into the benzene ring of m-melphalane. Preliminary pharmacological examination revealed that IV possessed a strong inhibitory action against S-180 in mice with a rate of above 95%. On the basis of synthesis of AT-1420 a more practical route of synthesis of the known anticancer drug Nitrocaphane (V, AT-1258) was described by use of diethyl acetamidomalonate instead of diethyl formamidomalonate.

2-Methylnitrobenzyl chloride (VI) was condensed with diethyl acetamidomalonate to give diethyl 2-methyl-5-nitrobenzyl acetamidomalonate (VII), which was readily converted to the corresponding amino compound (VIII) by catalytic reduction with Pd-G. Treatment of VIII with ethylene oxide in 40% acetic acid solution at room temperature afforded 2-methyl-5-bis ( $\beta$ -chloroethyl) aminobenzyl acetamidomalonate (IX), which was then chlorinated with thionyl chloride to give the chloride (X), and the desired product (IV) was obtained by hydrolysis of X with concentrated hydrochloric acid.

## 更 正

本刊 14 卷 10 期第 587 页正文中, 作者江乃雄为上海计算技术研究所。同页下面的公式<sup>(1)</sup>中  $(1-e^{-Rt/T})$  应改为  $(1-e^{-Rt})$ 。

第 588 页倒数第 7 行以上计算均在上海计算数 709 机上进行, 应改为以上计算均在上海计算所 709 机上进行。同页倒数第 5 行在 TQ<sub>16</sub> 机上运算应改为在 TQ 15 机上运算。第 590 页表 7 及 592 页表 10 中药时曲线下面积 AVC 应改为 AUC。

本刊 14 卷 8 期第 512 页外文摘要中作者应为

Ma Yuanming

(Department of Pharmacy, Shanghai First Medical College)

Mei Fang

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica,)