

几种三尖杉酯碱衍生物的合成

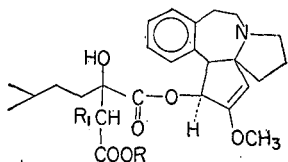
程家宠 司伊康 黄量

(中国医学科学院药物研究所合成室, 北京)

提要 通过三尖杉碱 α -酮酸酯与相应的溴代乙酸酯进行 Reformatsky 反应, 合成了在侧链甲酯部分具有不同烷基结构的 5 个脱氧三尖杉酯碱衍生物。动物试验结果表明甲酯部分的甲基被其它烷基取代导致活性丧失。这又一次说明这类化合物抗癌活性的结构专属性较强。

关键词 Reformatsky 反应; 三尖杉酯碱衍生物; 结构专属性

前曾报道自海南粗榧(*Cephalotaxus hainanensis* Li) 树皮分离出 17 种生物碱和 2 种萜酮内酯^(1,2)。其中异三尖杉酯碱(I)与其相应的酸(II)两者的结构差异虽小, 但对动物移植性肿瘤的活性却有显著不同。异三尖杉酯碱能明显延长小鼠白血病 L₆₁₅ 的生命, 而游离酸(II)无却效⁽²⁾。这一结果说明侧链的酯基与三尖杉酯碱类的抗肿瘤活性有关。推测可能是因为游离羧酸与分子中的氮形成内盐或由于游离羧酸不易透过细胞膜而引起的差别。



R = CH₃, R₁ = H 脱氧三尖杉酯碱

I R = CH₃, R₁ = OH 异三尖杉酯碱

II R = H, R₁ = OH 异三尖杉酯碱酸

III R = -C₂H₅ IV R = -C₃H₇

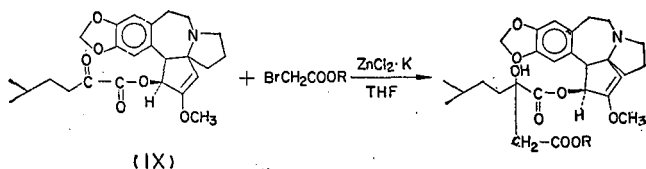
V R = -C₄H₉ VI R = -CH₂-

VII R = VIII R =

L

设想通过改变酯基的 R 结构, 以影响其物理性质与水解速率而提高母体酯碱的活性。由此设计了有活性的脱氧三尖杉酯碱衍生物——III~VIII。

参照黄文魁等⁽³⁾方法合成的三尖杉碱 α -酮酸酯 IX 与相应的溴代乙酸酯⁽⁴⁾ 进行 Reformatsky 反应生成所设计的衍生物。



产物均为差向异构体, 难以结晶, 需用层析方法反复提纯。所得纯品(仍属差向异构体混合物), 均经质谱、红外光谱、核磁共振谱(¹H 谱)分析以及元素氮含量测定。在红外光谱中化合物 III~VIII 均显示具有羟基、酯羧基、偕甲基及苯环。其它分析数据见表 2。Reformatsky 反应收率为 30—60%。唯当 R 为左旋冰片时, 收率较低, 仅达 12%, 可能因位阻较大之故。当 R 为苯基时, 进行 Reformatsky 反应, 未获成功。在进行侧链酯部分改变的

同时, 我们也对母核三尖杉碱的改变进行了尝试, 以左旋冰片代替三尖杉碱, 合成了化合物(X), 以观察母核部分结构的必要性。

所得化合物 III, IV, V, VI, VIII 均为差向异构体的混合物, 差向异构体的比例经 HPLC 测定约为 1:1。根据表三尖杉酯碱活性远低于天然三尖杉酯碱的事实, 在一系列的实验治疗中, 这些化合物所用的剂量为脱氧三尖杉酯碱等克分子量的两倍以上作比较。对 P₃₈₈ 瘤谱的抑制率见表 1。合成的衍生物均无明显的抑制率。

表 1 脱氧三尖杉酯碱衍生物对 P₃₈₈ 的抑制作用

化 合 物	剂 量(mg/kg)	体 重 变 化	平均生存天数	生命延长率
对照组		+6.6	13.1	
脱氧三尖杉酯碱	3	0	17.6	36.5%
III	10	+3.8	16.1	22.8%
IV	10	+6.0	14.3	9.4%
V	12	+6.5	15.7	15.4%
VI	14	+4.0	13.2	-----
X	7	+2.3	13.0	-----

文献^(5,6)报道和我所以往所合成的一系列三尖杉酯碱衍生物⁽⁷⁾的生物活性均表现了明显的结构专属性, 结构上略有差异即导致生物活性降低或消失, 在本工作中, 当 R 由 CH₃-顺序递增至 C₄H₉-时, 抗肿瘤活性锐减以至消失。脱氧三尖杉酯碱是具有 5 个以上的功能基团、分子量 > 500 的化合物, 而侧链甲基的改变对活性具有明显的影响是出乎意料的, 这进一步说明这类化合物活性的结构具有较强的专属性。

实 验 部 分

所用核磁共振仪为 JNM-60 型, 溶剂为 CDCl₃, TMS 作内标。质谱仪为 JM-SDZB 型。红外光谱仪为 Perkin-Elmer 21 型, 以微米为单位。薄层层析板为 4% 氢氧化钠硅胶 G 板, 展开系统为 CHCl₃-CH₃OH(10:0.4), 用改良 Dragendorff-Wagner 试剂显色。柱层析所用氧化铝为上海试剂厂出品(80~100 目中性氧化铝, III 级)。

溴代乙酸冰片酯

将等克分子的冰片和二甲基苯胺以无水乙醚搅拌溶解, 外以冰浴冷却到 0°C, 保持 5°C 以下慢慢滴加等克分子溴代乙酰氯(由溴代乙酸与三氯化磷在二氯甲烷中反应而得, 沸点 127~128°C), 加完后室温搅拌 4 小时, 放置过夜。以冰水解, 醚层依次以 10% 稀硫酸、水、5% 碳酸钠溶液、水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸馏, 收集 120°C/3 mmHg 馏分, 收率 81%。红外光谱: 5.75 μ(酯基), 7.25 μ(又甲基)。质谱 m/e 275(M⁺), 194, 136, 121, 95, 41。

溴代乙酸丙酯、正丁酯、苯酯和苄酯

参照 Clarke⁽⁴⁾的方法制备。丙酯沸点 58~60°C/10 mmHg(178°C⁽⁴⁾)。正丁酯沸点 63~64°C/4 mmHg(78°C/10 mmHg⁽⁴⁾)。苯酯沸点 102°C/2 mmHg(140°C/20 mmHg⁽⁴⁾)。苄酯沸点 128°C/5 mmHg(143°C/10 mmHg⁽⁴⁾)。

Reformatsky 反应

在盛有以外温 150°C 减压干燥至恒重的 3.5 g(0.025 mol)氯化锌瓶中, 通入干燥氮气。冷却后加入干燥新蒸馏的四氢呋喃 35 ml、金属钾 1.6 g(0.04 mol), 加热并缓慢搅拌至金

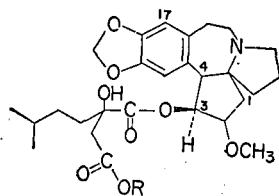


表 2 化合物 III~VI, VIII, X 的收率、元素分析和光谱分析

编号	R	%*	核 磁 共 振 谱(δ)ppm	质 谱* m/e	N %	
					计算值	实验值
III	$-\text{C}_2\text{H}_5$	61	0.65~1.02(m, 9H, 3CH ₃ -), 3.63(S, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.74(d, 1H, C ₄ -H), 4.03(q, 2H, $-\text{CO}-\text{OCH}_2-$), 4.98(S, 1H, C ₁ -H), 5.76(S, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.87(d, 1H, C ₃ -H), 6.44, 6.49(各 S, 2H, C ₁₄ -H, C ₁₇ -H)	529(M ⁺) 314, 298, 282, 266, 150	2.72	2.90
IV	$-\text{C}_3\text{H}_7$	54	0.7~1.02(m, 9H, 3CH ₃ -), 3.75(S, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87(d, 1H, C ₄ -H), 4.05(t, 2H, $-\text{COO}-\text{CH}_2$), 5.06(S, 1H, C ₁ -H), 5.88(S, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.90(d, 1H, C ₃ -H), 6.55, 6.60(各 S, 2H, C ₁₄ -H, C ₁₇ -H).	543(M ⁺)	2.58	2.52
V	$-\text{C}_4\text{H}_9$	40	0.65~1.03(m, 9H, 3CH ₃ -), 3.69(S, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.75(d, 1H, C ₄ -H), 4.04(t; 2H, $-\text{COO}-\text{CH}_2-$), 5.03(S, 1H, C ₁ -H), 5.83(S, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.98(d, 1H, C ₃ -H), 6.52, 6.59(各 S, 2H, C ₁₄ -H, C ₁₇ -H)	557(M ⁺)	2.51	2.50
VI	$-\text{CH}_2-$	31	0.83(S, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.88(S, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.66(S, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.78(d, 1H, C ₄ -H), 5.01(S, 2H, $\phi-\text{CH}_2-\text{O}$), 5.08(S, 1H, C ₁ -H), 5.77(m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.93(d, 1H, C ₃ -H), 6.39, 6.61(各 S, 2H, C ₁₄ -H, C ₁₇ -H), 7.39(m, 5H, $-\text{C}_6\text{H}_5$)	591(M ⁺)	2.37	2.32
VIII		12	0.60~1.10(m, 15H, 5C(CH ₃) ₂ -), 3.65(S, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.80(d, 1H, C ₄ -H), 5.04(S, 1H, C ₁ -H), 5.84(S, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.91(d, 1H, C ₃ -H), 6.03, 6.07(各 S, 2H, C ₁₄ -H, C ₁₇ -H),	637(M ⁺)		
X		56	0.72~1.01(m, 15H, 5C(CH ₃) ₂ -), 2.80(S, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-$), 3.63(S, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 4.91(m, 1H, $-\text{O}-\text{CH}$).	354(M ⁺) 173, 137, 95, 43,		

注: 质谱*: IV, V, VI, VIII 均有与 III 相同的其它碎片峰
%*: 为 Reformatsky 反应收率

属钾熔融。是时，反应剧烈，反应热使之回流。放热减弱后，继续加热保持回流。剧烈搅拌3小时后，滴加 α -酮酸酯⁽³⁾及溴代乙酸酯的四氢呋喃溶液(酮酸酯0.003 mole, 溴代乙酸酯0.022 mole, 四氢呋喃5 ml)。15分钟加完，保持回流0.5小时。移去油浴，继续搅拌至室温，逐步加入pH 9左右的氢氧化铵—氯化铵缓冲溶液(内温不超过15°C)至pH 7~8，滤去不溶物，分出有机层，以无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，得玻璃状粗品。再以中性氧化铝柱层析，无水乙醚—二氯甲烷(8:2)洗脱，以碱性薄层板检查，即得预期产物(表2)。

致谢 本工作的光谱和元素分析工作由本所分析室承担，动物筛选由本所药理室肿瘤组承担，特此致谢。

参 考 文 献

1. 中国医学科学院药物研究所等：海南粗榧中抗肿瘤有效成分的研究。化学学报 34:283,1976
2. 薛智等：海南粗榧中的微量生物碱。药学学报 16:752,1981
3. 黄文魁等：脱氧三尖杉酯碱的合成。兰州大学学报(自然科学版) 1:148,1974; 1:44,1975
脱氧三尖杉酯碱和它的异构体的分离。中国科学 12:1971, 1979; *Scientia Sinica* 23:835,1980
4. Clarke H T: The relation between reactivity and chemical constitution of certain halogen compounds. *J Chem Soc* 97:416,1910
5. Mikolajczak K L, et al: Partial synthesis of harringtonine analogs. *J Pharm Sci* 63:1280,1974
Preparation and antitumor activity of a rearranged ester of cephalotaxine. *J Med Chem* 18:63,1975
Synthesis of cephalotaxine esters and correlation of their structures with antitumor activity. *J Med Chem* 20:328,1977
6. 李述文等：脱氧三尖杉酯碱及其类似物的研究。化学学报 33:75,1975
7. 黄量等：三尖杉酯碱衍生物的研究。待发表

SYNTHESIS OF SOME CEPHALOTAXINE ESTER ANALOGS

CHENG Jia-chong, SI Yi-kang and HUANG Liang

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of
Medical Sciences, Beijing*)

ABSTRACT

Five deoxyharringtonine analogs with different alkyl groups in place of methyl group in the ester moiety have been synthesized by Reformatsky reaction of α -keto-acyl-cephalotaxine and the corresponding alkyl bromoacetates. The results of animal test indicated that the replacement of the methyl group in the ester moiety with other alkyl groups caused loss of activity. The stringent structure specificity requirements in the antitumor activity in these series of compounds were once more demonstrated.

Key words Reformatsky reaction; Deoxyharringtonine analogs; Structure specificity.