

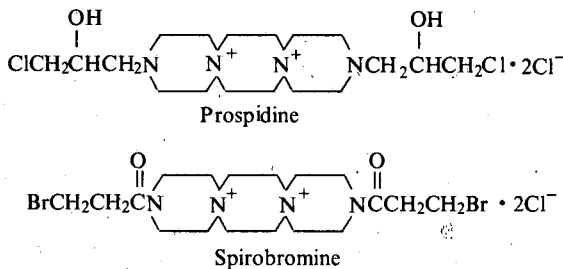
抗肿瘤药物的研究：N', N'' - 二螺

三哌嗪类化合物的合成

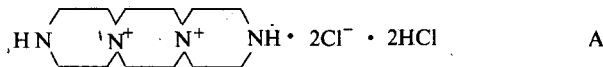
陈恒昌 刘振中 李润涛*

(郑州大学化学系, 郑州 450052)

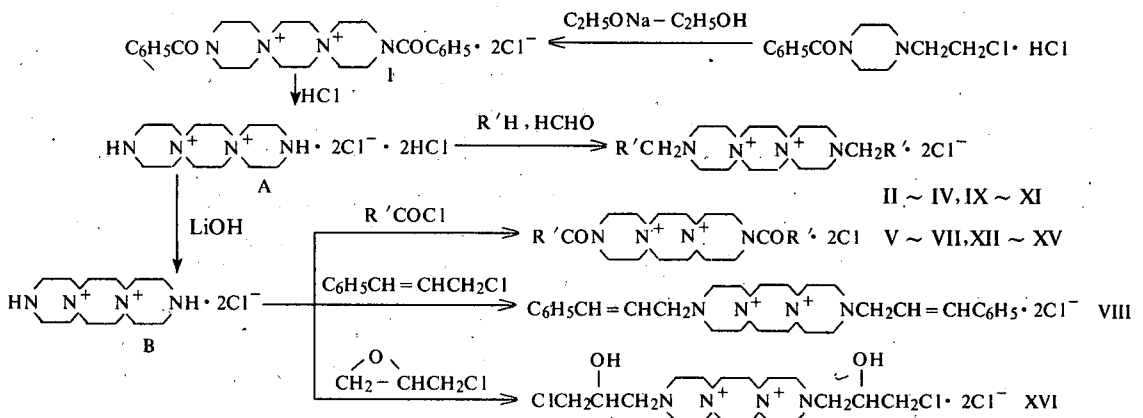
Prospidine⁽¹⁾和spirobromine⁽²⁾是全苏化学药物研究院相继研究出的两种较好的 N', N'' - 二螺三哌嗪类抗肿瘤药物, 不但抗肿瘤活性强, 而且毒性低, 因此研究和开发这类药物是很有意义的。



通过分析这两种药物的结构, 我们认为以 N', N'' - 二螺三哌嗪二氯化物二盐酸盐 (A) 为先导物, 两边氮原子上连接不同性质的基团, 有可能筛选出更好的抗肿瘤药物。因此, 我们根据药物设计的基本原理, 选取了十四个基团与两端的氮原子相连, 共合成了十四个化合物。同时为进行活性对比实验, 还合成了 prospidine 和 spirobromine。



先合成出先导物 A, 然后通过取代反应、酰化反应和 Mannich 反应合成了所设计的化合物。合成路线见图 1, 化合物的物理常数和光谱数据见表 1。

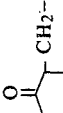

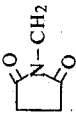

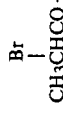
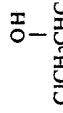


Scheme 1. Route of synthesis.

本文于 1989 年 7 月 6 日收到。

* 硕士研究生

Continued

Compd	R	n	m	MP °C (d)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H NMR (HMDS, δ ppm)	Yield (%)
IX		2	3.5	238 (CH ₃ OH — H ₂ O)	2986, 1713, 1467	4.15 ~ 5.0 (28H, m, —CH ₂ N ⁺ N ⁺ N ⁺ N ⁺ CH ₂ —), 2.03 ~ 3.30 (14H, m, — )	55.7
X		2	0	280 (C ₂ H ₅ OH — H ₂ O)	2968, 1698, 1467	5.47 (4H, s, —CH ₂ N ⁺ —), 3.97 ~ 5.20 (24H, m, —N ⁺ N ⁺ N ⁺ N ⁺ —), 3.89 ~ 3.90 (8H, d, )	59.2
XI	CH ₃ COCH ₂ CH ₂ —	2	3	240 (C ₂ H ₅ OH — H ₂ O)	2970, 1713, 1467	4.17 ~ 5.00 (24H, m, —N ⁺ N ⁺ N ⁺ N ⁺ —), 3.93 ~ 4.17 (4H, t, —CH ₂ N ⁺ —), 3.52 ~ 3.80 (4H, t, —COCH ₂ —), 2.17 (6H, s, CH ₃ —)	62.1
XII		0	1.5	318 (C ₂ H ₅ OH — H ₂ O)	2982, 1660, 1369	4.10 ~ 4.70 (26H, m, —CHCON ⁺ N ⁺ N ⁺ N ⁺ COCH—), 2.03 ~ 2.20 (6H, d, CH ₃ —)	51.2
XIII*	ClCH ₂ CO—	0	2	295 (C ₂ H ₅ OH — H ₂ O)	2994, 1619, 1466, 529	4.20 ~ 4.70 (24H, m, —N ⁺ N ⁺ N ⁺ N ⁺ —), 3.97 ~ 4.20 (4H, t, ClCH ₂ —), 2.92 ~ 3.25 (4H, t, —CH ₂ CO—), 2.30 ~ 2.71 (4H, m, —CH ₂ CH ₂ CH ₂ —)	84.2
XIV	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO—	0	1.5	278 (C ₂ H ₅ OH — H ₂ O)	2973, 1657, 1474, 639	4.20 ~ 4.70 (24H, m, —N ⁺ N ⁺ N ⁺ N ⁺ —), 3.97 ~ 4.20 (4H, t, ClCH ₂ —), 2.92 ~ 3.25 (4H, t, —CH ₂ CO—), 2.30 ~ 2.71 (4H, m, —CH ₂ CH ₂ CH ₂ —)	78.8
XV*	Br-CH ₂ CH ₂ CO—	0	1.5	320 (C ₂ H ₅ OH — H ₂ O)	2983, 1663, 1445, 574	4.20 ~ 4.70 (24H, m, —N ⁺ N ⁺ N ⁺ N ⁺ —), 3.00 ~ 4.20 (4H, t, BrCH ₂ —), 3.36 ~ 3.70 (4H, t, —CH ₂ CO—)	65.6
XVI*		0	1	272 (C ₂ H ₅ OH — H ₂ O)	3414, 2976, 1471, 699	4.20 ~ 4.70 (24H, m, —N ⁺ N ⁺ N ⁺ N ⁺ —), 3.00 ~ 4.20 (4H, t, BrCH ₂ —), 3.36 ~ 3.70 (4H, t, —CH ₂ CO—)	68.0

a. * Known compound b. Elemental analyses for C, H and N of all compounds are within 0.5% of the theory.

我们从合成的化合物中选出六个 (V, VI, IX, X, XIII 和 XIV) 对小鼠肉瘤 37 进行初步实验, 结果表明除 V 无活性外, 其余均有抗肿瘤活性, 最好的是 VI 和 X, 抑瘤率分别为 55.0% 和 41.9%, 而 prospidine 和 spirobromine 对肉瘤 37 的抑制率分别为 76.9% 和 100%。因此, 还有待于进一步研究, 其他化合物的抗肿瘤活性实验正在进行中。

实 验 部 分

分解温度用 CDR-1 型差动热分析仪测定; IR 仪为 PE-1701 型; ¹HNMR 仪为 EM-360L (60MHz) 型; 元素分析仪为 MOD-1106 型。

N, N'''-二苯甲酰基-*N', N''*-二螺三哌嗪二氯化物 (I) 和 *N', N''*-二螺三哌嗪二氯化物二盐酸盐 (A) 及二氯化物 (B) 参照文献 3, 4 合成。化合物 XII ~ XV 按文献 2 类似方法合成。

N, N'''-二[β -(2-噻吩甲酰基)乙基]-*N', N''*-二螺三哌嗪二氯化物二盐酸盐 (II)

A 3.9 g (0.01 mol), 甲醛水溶液 2.5 g (0.03 mol) 和水 4 ml, 搅拌溶解后, 在 80 °C 水浴下搅拌滴加 2-乙酰基噻吩 3.8 g (0.03 mol), 约 30 min 加完, 继续反应 10 h。冷却, 抽滤, 无水乙醇洗涤, 干燥, 得白色粗产品, 用乙醇-水重结晶, 得白色粉末状固体 5.8 g, 收率 84.9%, mp (d) 272 °C。元素分析 C₂₆H₃₈Cl₂N₄O₂S₂ · 2HCl · 2H₂O, 计算值 % C 45.75, H 6.49, N 8.21; 实验值 % C 45.38, H 6.73, N 8.49。

化合物 III, IV, IX, X 和 XI 用同样方法制备。

N, N'''-二(2-噻吩甲酰基)-*N', N''*-二螺三哌嗪二氯化物 (V)

B 3.0 g (0.01 mol), 无水 NaOAc 3.0 g (0.036 mol) 和水 15 ml, 搅拌溶解后, 在 0 ~ 5 °C 激烈搅拌下慢慢滴加 2-噻吩甲酰氯 2.93 g (0.02 mol), 约 30 min 加完, 10 °C 继续反应 2h, 加入甲醇 15 ml, 搅匀, 放入冰箱过夜。抽滤, 甲醇洗涤, 干燥, 得粗产品, 用无水乙醇-水重结晶, 得白色结晶 3.8 g, 收率 73.4%, mp (d) 298 °C。元素分析 C₂₂H₃₀Cl₂N₄O₂S₂, 计算值 % C 51.06, H 5.84, N 10.83; 实验值 % C 50.81, H 6.06, N 10.90。

化合物 VI 用同样方法制备。

N, N'''-二[β -(2-呋喃)丙烯酰基]-*N', N''*-二螺三哌嗪二氯化物 (VII)

B 3.0 g (0.01 mol), LiOH 1.5 g (0.036 mol), 水 1 ml 和乙醚 10 ml, 在 0 ~ 5 °C 强烈搅拌下慢慢滴加由 α -呋喃丙烯酰氯 4.0 g (0.026 mol) 和乙醚 10 ml 配成的溶液, 约 30 min 加完, 15 °C 继续反应 2h, 冷却, 抽滤, 甲醇洗涤, 干燥, 得粗产品, 用水重结晶, 得黄色片状结晶 3.2 g, 收率 57.1%, mp (d) 213 °C。元素分析 C₂₆H₃₄Cl₂N₄O₄ · H₂O, 计算值 % C 56.22, H 6.53, N 10.09; 实验值 % C 56.32, H 6.44, N 10.28。

N, N'''-二(β -苯基烯丙基)-*N', N''*-二螺三哌嗪二氯化物 (VIII)

苯丙烯氯 4.6 g (0.03 mol), 丙酮 5 ml, 在室温搅拌下慢慢滴加由 B 3.0 g (0.01 mol), LiOH 1.5 g (0.036 mol) 和水 7 ml 配成的溶液, 约 1 h 加完, 50 °C 反应 3h, 冷却, 过滤, 乙醇洗涤, 干燥, 得粗产品, 用水-乙醇重结晶, 得白色结晶 2.5 g, 收率 47.2%, mp (d) 288 °C。元素分析 C₃₀H₄₂Cl₂N₄, 计算值 % C 68.04, H 7.99, N 10.58, 实验值 % C 67.60, H 7.99, N 10.38。

N'''-化-二(γ -氯- β -羟基丙烯)-*N', N''*-二螺三哌嗪二氯化物 (XVI)

将 B 3.0 g (0.01 mol), 水 10 ml 和环氧氯丙烷 2.8 g (0.03 mol) 加入反应瓶中, 室温搅拌, 直到薄层检测反应基本完成。加入无水乙醇 40 ml, 析出白色沉淀, 抽滤, 无水乙醇洗

涤, 干燥, 得粗品, 乙醇-水重结晶, 得白色粉末 3.4 g, 收率 68%, mp (d) 272 °C。元素分析 $C_{18}H_{36}Cl_4N_4O_2 \cdot H_2O$, 计算值 % C 43.21, H 7.68, N 11.20; 实验值 % C 43.30, H 7.95, N 11.35。

致谢 本文红外光谱, 1H NMR 及元素分析由我系祁敏、郭彦春和许之瑾老师承担, 初步药理实验由河南医科大学肿瘤研究室完成。

关键词 抗肿瘤药; N', N'' -二螺三哌嗪

参 考 文 献

1. 上海医药工业研究院情报站. 有机药物合成手册. 上海医药工业研究院. 1976: 400 ~ 401.
2. Сафонова, ТС, и др. Новое противоопухолевое — Спиробромин. *Хим — фарм Ж* 1983; 17: 626.
3. Manfred N, et al. 1-Acylpiperazines. *Ger (East)* 130658; *CA* 1979; 90: 104015h.
4. Михлев ВА, и др. Галоидоалкиламины и продукты их превращений. *Ж Орган Хим* 1965; 1: 460.

STUDIES ON ANTITUMOR DRUGS: THE SYNTHESIS OF N', N'' -DISPIROTRIPIPERAZINIUMS

HC Chen, ZZ Liu and RT Li

(Department of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

ABSTRACT In order to search for new antitumor drugs, sixteen N', N'' -dispirotripiperazine derivatives were synthesized from N', N'' -dispirotripiperazinium dichloride dihydrochloride by substitution, acylation and Mannich reaction. Six compounds were selected for preliminary pharmacological test. The result showed that five compounds possess inhibitory action against carcinoma S_{37} in rats. The inhibitory activity of compounds VI and X was 55.0% and 41.9% respectively.

Key words Antitumor drugs; N', N'' -Dispirotripiperazine