

5-氟尿嘧啶非环核苷衍生物及类似物的合成

陈连植 盛 时 江 燕* 洪向东* 解荷芝*

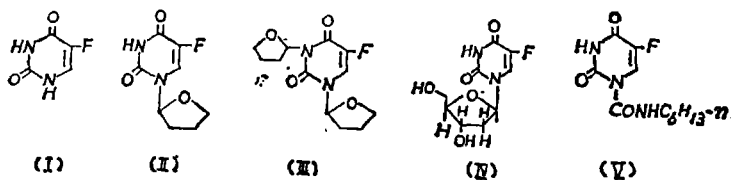
方秀如 胡天佑

(药物化学教研室)

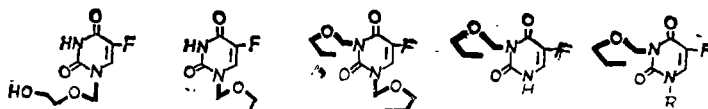
摘 要 本文合成了25个5-氟尿嘧啶的非环核苷衍生物及类似物,以寻找毒副作用小,安全范围广的新5-氟尿嘧啶类抗肿瘤药。以2,4-双三甲基硅烷-5-氟尿嘧啶或1-苯磺酰基-4-三甲基硅烷-5-氟尿嘧啶和各种氯甲基烷醚为原料,用碘化钠或无水四氯化锡作催化剂,在乙腈中进行缩合而得。

关键词 5-氟尿嘧啶, 5-氟尿嘧啶非环核苷衍生物

脱氧胸腺嘧啶核苷酸是 DNA 复制中的四种底物之一,由脱氧尿嘧啶核苷酸在胸腺嘧啶合成酶的催化下与辅酶 5, 10次甲基四氢叶酸进行生物合成。目前,胸腺嘧啶合成酶被认为是一种有效的抗肿瘤的靶酶^[1]。5-氟尿嘧啶(Ⅰ)是这类抗肿瘤药物的代表。具有较广的抗瘤谱,但脂溶性小,口服吸收困难且毒性较大。为此,对5-氟尿嘧啶曾进行了一系列结构改造,已用于临床和正在临床试用的有呋氟尿嘧啶(Ⅱ)^[2],双呋氟尿嘧啶(Ⅲ)^[3],氟尿嘧啶脱氧核苷(Ⅳ)^[4]和卡莫氟(Ⅴ)^[5]等。其中除5-氟尿嘧啶脱氧核苷外,均有较好的脂溶性,有利于渗入肿瘤细胞。经水解成5-氟尿嘧啶,然后转化成5-氟尿嘧啶脱氧核苷和5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸,再抑制胸腺嘧啶合成酶^[1],发挥疗效。



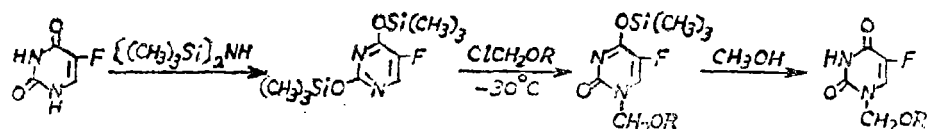
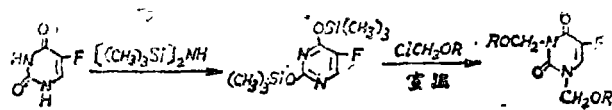
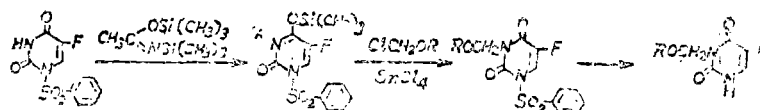
剖析呋氟尿嘧啶和双呋氟尿嘧啶的结构,它们与5-氟尿嘧啶脱氧核苷的结构极为相似,可视为核苷的类似物。为此我们将呋氟尿嘧啶和氟尿嘧啶核苷的环状结构进行剖析,设计了四类非环核苷类似物。



为了探讨结构与疗效的关系,合成了25个化合物,其中23个为新化合物。这些化合物的抗肿瘤活性试验正在进行中。合成路线如下:

1985年12月24日收稿

*本院1981, 1982届毕业生

1. N¹-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶的合成2. N¹, N³-双烷氧甲基-5-氟尿嘧啶的合成3. N³-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶的合成

实 验 部 分


一、六甲基二硅胺^[6]

三甲基氯硅烷120g (沸点57.2℃), 加入无水乙醚500ml, 在30℃通入氨气到反应液呈碱性, 分出醚层, 回收乙醚, 残液分馏, 收集沸点125~125.5℃的馏份, 得63g, 收率35.3%。

二、氯甲基烷醇^[7]

乙醇(0.225mol), 三聚甲醛6.75g (0.075mol) 投入1,2-二氯乙烷50ml中, 以干燥氯化氢饱和后, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压分馏, 收集成品。结果见表1。

表1 中间体——氯甲基烷醇 (ClCH₂OR)

	化 合 物	沸 点 (°C)	收率(%)
1	ClCH ₂ OC ₆ H ₁₃ -n	66.5~68/3799.677 Pa	71
2	ClCH ₂ OC ₇ H ₁₅ -n	97~98/3599.694 Pa	86.5
3	ClCH ₂ OC ₈ H ₁₇ -n	124~125/3738.33 Pa	90
4	ClCH ₂ OC ₉ H ₁₉ -n	130~131/3333.05 Pa	80.9
5	ClCH ₂ OC ₁₀ H ₂₁ -n	122~126/799.932 Pa	80.6
6	ClCH ₂ OC ₁₂ H ₂₅ -n	130~133/266.644 Pa	54.6
7	ClCH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	103/1733.186 Pa	74
8	ClCH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	—	粗品
9	ClCH ₂ O- 	69~70/533.288 Pa	66

三、双三甲基硅烷基乙酰胺^[8]

乙酰胺29.5g加入三乙胺270ml, 于室温搅拌下滴加三甲基氯硅烷174ml(约1h), 慢慢升

温至84℃,回流10h,反应毕,冷却、抽滤、滤液减压分馏,收集55~56℃/3999.66Pa馏分,得59.8g,收率58.5%。

四、2,4-双三甲基硅烷-5-氟尿嘧啶


5-氟尿嘧啶3.9g(0.03mol)和六甲基硅胺17.7g(0.11mol)及少量三甲基氯硅烷混合,加热回流至无氨放出,蒸去过量的六甲基二硅胺,残留液备用。

五、N¹-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶

2,4-双三甲基硅烷-5-氟尿嘧啶9.6g(0.035mol)加入无水乙腈65ml,冷却至-30℃滴入氯甲基烷醚(0.0385mol)和无水乙腈15ml的混合液后,于3℃反应4h,加入95%甲醇30ml,水解2h,减压蒸去溶剂得粗品,以95%乙醇重结晶,即得。结果见表2。

表2 N¹-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶

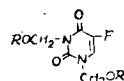



化 合 物	R	熔 点 (℃)	元 素 分 析						收 率 (%)	方 法
			理论值(%)			实验值(%)				
			C	H	N	C	H	N		
1	-C ₆ H ₁₃ -n	77~78	54.09	7.015	11.46		6.98 7.19	11.85 11.56	43.0	5
2	-C ₇ H ₁₅ -n	78~80	55.80	7.44	10.85	55.89 55.98	7.31 7.45	10.96 10.86	64.0	5
3	-C ₈ H ₁₇ -n	82~83	57.33	7.77	10.28	57.77 57.84	7.34 7.35	10.43 10.41	24.0	5
4	-C ₉ H ₁₉ -n	86~87	58.72	8.10	9.80	58.92 58.83	8.03 7.65	10.48 10.63	50.0	5
5	-C ₁₀ H ₂₁ -n	91~92.5	59.98	8.38	9.33	60.37 60.77	8.35 8.39	9.13 9.43	80.0	5
6	-C ₁₂ H ₂₅ -n	93~94	62.51	8.90	8.53	62.23 62.61	9.08 9.13	8.42 9.38	82.8	5
7		148~150	54.54	6.24	11.65	54.21 54.69	6.42 6.44	11.41 11.52	75.0	5
8	-CH ₂ -Ar	145~147	57.6	4.43	11.19	58.02 58.34	4.49 4.74	10.92 10.87	81.0	5
9	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ar	92~94	57.14	5.13	9.52	57.01 57.09	5.07 5.33	9.49 9.60	15.0	5
10	-CH ₂ CH ₂ OH	151~152	41.18	4.44	13.72	41.30 41.10	4.45 4.31	13.61 13.54	18.0	5,9

注:化合物(8,10)本室1978年合成,化合物(10)在J Med Chem 1981 24(6):753 24(10):1177已报道。化合物(8)在CA 1978 89 2435 5f 亦已报道

六、N¹,N³-双烷氧甲基-5-氟尿嘧啶

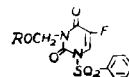
2,4-双三甲基硅烷-5-氟尿嘧啶9.6g(0.035mol)加入氯甲基烷醚(0.087mol)和无水乙腈65ml,并加入碘化钠1g作催化剂,在35℃,反应8h,放置过夜。减压蒸去溶剂,残留物加氯仿溶解,以硫代硫酸钠水溶液洗涤除去碘,水层用氯仿提取3次(每次15ml),合并氯仿液,继以水洗氯仿液,氯仿液用无水硫酸钠干燥后,蒸去氯仿,残留物经硅胶柱层析,以氯仿-二氧六环(6:1)为洗脱剂洗脱,蒸去洗脱剂用乙醇精制,即得(见表3)。


表3 N¹,N³-双烷氧甲基-5-氟尿嘧啶

化 合 物	R	熔 点 (℃)	元 素 分 析						收率 (%)	方 法
			理论值(%)			实验值(%)				
			C	H	N	C	H	N		
1	-C ₆ H ₁₃ -n	油状物	60.31	8.71	7.81	60.89 61.01	8.65 8.63	7.74 7.66	41.0	6
2	-C ₇ H ₁₅ -n	30~32	62.15	9.13	7.25	62.10 62.14	9.34 9.61	7.54 7.27	44.4	6
3	-C ₈ H ₁₇ -n	41~43	63.74	9.48	6.76	64.21 64.37	9.89 9.61	6.68 6.90	15.0	6
4	-C ₉ H ₁₉ -n	45~47	65.13	9.79	6.29	65.57 65.83	9.93 9.94	6.69 6.47	30.0	6
5	-C ₁₀ H ₂₁ -n	54~56	66.34	10.15	5.95	66.15 66.34	9.94 10.18	6.23 6.25	50.0	6
6	-C ₁₂ H ₂₅ -n	58~60	69.06	9.66	5.37	69.20 69.01	11.08 10.91	4.88 4.85	76.7	6
7		78~80	61.00	7.68	7.90	61.55 61.41	7.70 7.60	7.82 7.87	38.0	6
8	-CH ₂ -Ar	83~85	64.86	5.17	7.56	65.60 65.94	5.35 5.58	7.79 7.68	20.0	6

七、N¹-苯磺酰基-N³-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶

N¹-磺酰基-5-氟尿嘧啶8.1g(0.03mol)加入二氯甲烷 105ml和双三甲硅烷乙酰胺 6.8g(0.066mol),搅拌30min,继加入氯甲基烷醚(0.04mol)和无水四氯化锡1.65g(0.0061mol),室温反应8h,放置过夜。加三乙胺处理后,蒸去二氯甲烷,残留物加入冰水中得固体,再以1N NaOH液调至pH 6~7,抽滤,水洗得粗品。经硅胶柱层析,以氯仿-无水乙醇(20:1)为洗脱剂洗脱,蒸去洗脱剂,残留物以无水乙醇重结晶,即得(见表4)。

表4 N¹-苯磺酰基-N³-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶

化 合 物	R	熔 点 (℃)	元 素 分 析						收率 (%)	方 法
			理论值(%)			实验值(%)				
			C	H	N	C	H	N		
1	-C ₇ H ₁₅ -n	97~98	54.26	5.82	7.08	54.39 54.78	5.45 5.64	7.04 7.09	43.0	7
2	-C ₈ H ₁₇ -n	101~103	55.33	6.11	6.79	55.63 56.00	6.24 6.41	6.87 6.94	64.0	7
3		118~120	53.39	5.01	7.32	53.22 53.66	5.08 5.11	6.73	50.2	7
4	-CH ₂ -Ar	132~133	55.38	3.87	7.17	55.03 54.86	3.97 4.02	7.03 7.06	8.7	7

八、N³-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶

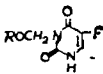
将N¹-苯磺酰基-N³-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶溶于氨甲醇溶液中，室温反应 30min，放置过夜，减压蒸去甲醇，残留物经硅胶柱层析，以氯仿-无水乙醇（20:1）为洗脱剂洗脱，蒸去洗脱剂，残留物以无水乙醇重结晶，即得（见表 5）。

九、N¹-羟乙基氧甲基-5-氟尿嘧啶

N¹-苄氧基氧甲基-5-氟尿嘧啶1.0g，用10%钨-碳为催化剂，常压催化氢化，所得粗品，用丙酮重结晶，得精品0.5g（见表 2 中化合物10）。

部分化合物的核磁共振数据见表 6。

表5 N³-烷氧甲基-5-氟尿嘧啶




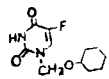

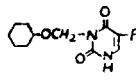

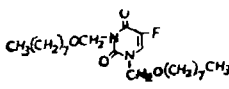
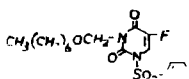
化 合 物	R	熔 点 (℃)	元 素 分 析						收率 (%)	方 法
			理论值(%)			实验值(%)				
			C	H	N	C	H	N		
1	-C ₇ H ₁₅ -n	61~63	55.80	7.41	10.85	55.76 55.78	8.021 8.021	10.32 10.32	5.0	8
2		138~140	54.54	6.24	11.56	55.01 55.3	6.11 6.23	11.03 11.04	32.0	8
3	-CH ₂ -Ar	152~154	57.6	4.43	11.19	57.66 57.76	4.46 4.39	11.02 10.82	13.0	8

表6 代表性化合物核磁共振氢谱 δ PPM (CDCl₃, TMS)

化 合 物	PPM
	9.45 (宽峰 ³ NH), 7.4、7.5 (S, C ₆ -H), 5.25 (S, ¹ N-CH ₂ O-) 3.5 (W, -CH ₂ -), 1.17、1.3、1.4、1.52、1.8、1.85 (M, - )
	9.95 (宽峰 ¹ NH), 7.3、7.45 (S, C ₆ -H), 5.4 (S, ³ N-CH ₂ O-) 3.5 (W, -CH ₂ -), 1.17、1.3、1.4、1.52、1.8、1.85 (M, - )
	7.35、7.42 (S, C ₆ -H), 5.41 (S, ³ N-CH ₂ O-), 5.19 (S, ¹ N-CH ₂ -O-) 1.2 (S, -(CH ₂) ₇ -), 0.85 (S, CH ₃)
	8.05~8.2 (SO ₂ -Ar), 7.5、7.65 (S, C ₆ -H), 5.3 (S, ³ N-CH ₂ -O-) 1.2 (S, -(CH ₂) ₆ -), 0.85 (S, CH ₃)

注：因四类化合物相同，受测试费的的限制，所以仅测试代表性化合物的核磁共振氢谱。

参 考 文 献

1. Danenberg P V. *Biochimica et Biophysica Acta Reviews on Cancer* 1977 **473**:73
2. Hiller S A. *Dokl Acad Nauk USSR* **176**:332
3. Yasumoto M, Yamawaki I, Marunaka T, et al. *J Med Chem* 1978 **21**(8):738
4. Hoffer M. *J Am Chem Soc* 1959 **81**:4112
5. Shoichiro O, Yoshimasa I, Haruo M, et al. *Bull Chem Soc JPN* 1977 **50**(9):2406
6. Eobert OS. *J Am Chem Soc* 1944 **66**:1707
7. Hill A J, Keach D T. *J Am Chem Soc* 1926 **48**:257
8. Klebe JF, Finkbeiner H, White D M. *J Am Chem Soc* 1966 **88**:3390

SYNTHESIS OF ACYCLONUCLEOSIDE DERIVATIVES AND ANALOGUES OF 5-FLUOROURACIL

Chen Lianzhi¹, Sheng Shi¹, Jiang Yan², Hong Xiangdong²,

Jie Heshi², Fang Xiuru¹ and Hu Tianyou¹

Abstract

Twenty five Acyclonucleoside derivatives and analogues of 5-Fluorouracil were synthesised in order to search for novel 5-fluorouracil derivative as antineoplastic agents with less side effect and broader margin of safety. Condensation of 2,4-bis(trimethylsilyl)-5-fluorouracil or 1-phenylsulfonyl-4-trimethylsilyl-5-fluorouracil with a variety of alkyl chloromethyl ethers in the presence of NaI or SnCl₄ in acetonitrile gave the N¹, N³ substituted or N¹, N³ disubstituted derivatives. The antitumor activities of these compounds are being studied.

Key words 5-Fluorouracil, Acyclonucleoside derivative of 5-Fluorouracil, Antineoplastic agents

1. Department of Pharmaceutical Chemistry
2. Students of 1981, 1982