

N^1 -(四氢呋喃-2-基)- N^3 -烷基巯基烷基-5-氟尿嘧啶及其氧化产物的合成

魏 佳 田嫚嫚 石德清*

(教育部农药与化学生物学重点实验室, 华中师范大学化学学院 武汉 430079)

摘 要 通过 N^1 -(四氢呋喃-2-基)- N^3 -溴代烷基-5-氟尿嘧啶(1)和硫醇钠的反应制备 N^1 -(四氢呋喃-2-基)- N^3 -烷基巯基烷基-5-氟尿嘧啶(2), 将其氧化得9种新型 N^1 -(四氢呋喃-2-基)- N^3 -烷基磺酰基烷基-5-氟尿嘧啶衍生物。采用 ^1H NMR、IR、MS 和元素分析对产物结构进行了表征。初步测试了部分化合物对体外培养 A-549 肺癌、HCT-8 结肠癌和 Bel-7402 肝癌细胞的抑制活性, 结果表明, 目标化合物对 A-549 有一定的抑制活性, 而对另2种癌细胞的抑制活性较差。

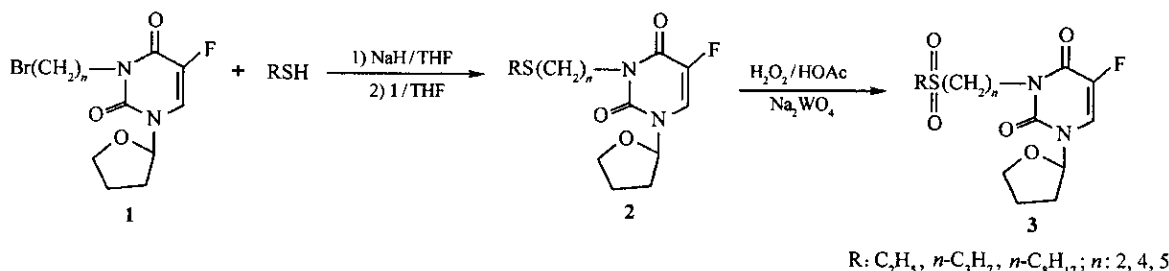
关键词 氟尿嘧啶, 含硫化合物, 抗肿瘤药物

中图分类号 X0626.4; O621.3

文献标识码 A

文章编号 1000-0518(2006)06-0655-04

N^1 -(四氢呋喃-2-基)-5-氟尿嘧啶(替加氟)是目前临床用抗肿瘤药物, 主要用于抑制消化道肿瘤等实体癌细胞的增生。由于脂溶性小, 因此选择性较差, 毒副作用较大, 表现为热敏症和 pollakiuria 症等^[1-4]。为降低其毒性, 人们对其进行了结构修饰, 设计了糖基、氨基酸、磷脂、短肽等的5-氟尿嘧啶衍生物^[5-8]。近年来报道含硫的核苷类化合物显示出良好的抗肿瘤、抗病毒活性, 嘧啶碱基6位引入含硫取代基的无环核苷类似物具有良好的抗爱滋病毒活性, 糖基5'位引入硫醚链的嘧啶核苷类似物也具有一定的抗肿瘤活性^[9-11]。本文合成了一系列尿嘧啶 N^3 烷基磺酰基烷基取代的替加氟衍生物3, 以期改善药物的性能。合成路线如下:



1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X4 型显微熔点仪(温度计未经校正); Perkin-Elmer-983 型红外光谱仪(KBr 压片); BRUKER XL-400 型超导核磁共振仪, ^1H NMR 用 TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂, ^{31}P NMR 以 85% H_3PO_4 为外标; Finnigan TRACE MS 型质谱仪; Perkin-Elmer 2400 型 CHN 元素分析仪。试剂为化学纯或分析纯试剂。

1.2 化合物合成

1.2.1 N^1 -(四氢呋喃-2-基)- N^3 -溴代烷基-5-氟尿嘧啶(1)的合成 向烧瓶中加入 15 mL 水, 20 mL 氯仿和 3 mmol 四丁基溴化胺, 加热至 55 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌滴加 10.5 mmol 二溴代烷的 20 mL 氯仿溶液, 再滴加 10 mmol 替加氟溶于 15 mL 0.8 mol/L NaOH 的水溶液, 调 pH 值至 8~9, 反应 6 h, 分出有机层, 无水硫酸镁干燥, 脱去溶剂, 残余物用硅胶短柱分离, V (石油醚): V (丙酮) = 8:1 为淋洗剂, 得中间体(1)。

1.2.2 N^1 -(四氢呋喃-2-基)- N^3 -烷基巯基烷基-5-氟尿嘧啶(2)的合成 N_2 气保护下, 向烧瓶中加入

6 mmol NaH 和 2 mL 无水四氢呋喃,将 6 mmol 硫醇溶于 5 mL 无水四氢呋喃逐滴加入,反应 0.5 h 后,滴加 5 mmol 化合物 1 溶于 5 mL THF 溶液,加热至 70 ~ 80 °C,反应 6 ~ 12 h, TLC 监测至反应完全,脱去溶剂,加入 10 mL 水,用氯仿(6 mL × 3)提取有机层,合并有机层用 NaOH 水溶液洗涤,硫酸镁干燥,脱溶剂得中间体(2)。

1.2.3 N^3 -(四氢呋喃-2-基)- N^1 -烷基磺酰基烷基-5-氟尿嘧啶(3)的合成 将 20 mL 醋酸加入上述制得的中间体 2 中,再加入 0.13 mmol 钨酸钠,搅拌加热至 40 °C,滴加 13 mmol 30% H_2O_2 ,加热至 50 ~ 60 °C,反应 5 h。加入 10 mL 饱和亚硫酸钠溶液,用氯仿萃取水层(8 mL × 3),无水硫酸镁干燥有机相,过滤后脱溶剂,残余物用硅胶柱分离,得目标产物(3)。

2 结果与讨论

2.1 化合物合成结果

1a($n=2$),白色固体,mp 94 ~ 96 °C,收率为 65%; 1H NMR($CDCl_3$), δ : 1.57(m, 1H, 3'-H of furan), 1.94(m, 1H, 4'-H of furan), 2.08(m, 1H, 4'-H of furan), 2.42(m, 1H, 3'-H of furan), 3.57(t, $J=6.2$ Hz, 2H, CH_2Br), 4.00(q, 1H, 5'-H of furan), 4.23(m, 1H, 5'-H of furan), 4.37(m, 2H, NCH_2), 4.22(m, 1H, 5'-H of furan), 5.99(d, br, $J=3.4$ Hz), 1H, 2'-H of furan, 7.42(d, $^3J_{H-F}=5.6$ Hz, 1H, $CH=CF$) 元素分析值(计算值)/% :C 39.36(39.11), H 3.74(3.94), N 8.88(9.12)。

1b($n=4$),白色固体,mp 56 ~ 58 °C,收率为 77%; 1H NMR($CDCl_3$), δ : 1.79 ~ 1.98(m, 5H, CH_2CH_2 , 3'-H of furan), 2.06(m, 2H, 4'-H of furan), 2.42(m, 1H, 3'-H of furan), 3.44(t, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2Br), 3.99(m, 3H, NCH_2 , 5'-H of furan), 4.22(m, 1H, 5'-H of furan), 6.00(d, br, $J=4.0$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 7.39(d, $^3J_{H-F}=5.6$ Hz, 1H, $CH=CF$) 元素分析值(计算值)/% :C 43.21(43.00), H 4.59(4.81), N 8.57(8.36)。

1c($n=5$),白色固体,mp 62 ~ 64 °C,收率为 68%; 1H NMR($CDCl_3$), δ : 1.51(m, 2H, C(3) H_2), 1.66(m, 2H, C(2) H_2), 1.91(m, 3H, C(4) H_2 , 3'-H of furan), 2.06(m, 2H, 4'-H of furan), 2.41(m, 1H, 3'-H of furan), 3.41(t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2Br), 3.97(m, 3H, NCH_2 , 5'-H of furan), 4.23(m, 1H, 5'-H of furan), 5.99(d, br, $J=3.6$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 7.39(d, $^3J_{H-F}=5.6$ Hz, 1H, $CH=CF$) 元素分析值(计算值)/% :C 44.49(44.71), H 5.11(5.20), N 8.25(8.02)。

3a($n=2$, R = Et),白色固体,mp 119 ~ 120 °C,收率为 51%; 1H NMR($CDCl_3$), δ : 7.44(d, $^3J_{H-F}=5.6$ Hz, 1H, $CH=CF$), 5.98(d, br, $J=4.0$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 4.42(m, 2H, CH_2N), 4.00 ~ 4.25(m, 2H, 5'-H of furan), 3.16 ~ 3.36(m, 4H, $CH_2SO_2CH_2$), 1.91 ~ 2.43(m, 4H, 3'-H, 4'-H of furan), 1.43(t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3) ;IR(KBr), σ_{max}/cm^{-1} : 1704, 1682, 1657(C=O), 1300, 1126(O=S=O), 1271(C-N), 1182(C-F) ;MS, m/e (%) :320(M, 0.88) 元素分析值(计算值)/% :C 44.89(45.00), H 5.13(5.31), N 8.88(8.75)。

3b($n=2$, R = n -Pr),白色固体,mp 136 ~ 137 °C,收率为 46%; 1H NMR($CDCl_3$), δ : 7.45(d, $^3J_{H-F}=5.6$ Hz, 1H, $CH=CF$), 5.96(d, br, $J=3.2$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 4.42(m, 2H, CH_2N), 4.00 ~ 4.24(m, 2H, 5'-H of furan), 3.11 ~ 3.35(m, 4H, $CH_2SO_2CH_2$), 1.87 ~ 2.18(m, 6H, 3'-H, 4'-H of furan, CH_3CH_2), 1.11(t, $J=6.2$ Hz, 3H, CH_3) ;IR(KBr), σ_{max}/cm^{-1} : 1704, 1679, 1660(C=O), 1337, 1126(O=S=O), 1273(C-N), 1180(C-F) ;MS, m/e (%) :334(M, 0.44) 元素分析值(计算值)/% :C 46.66(46.71), H 5.93(5.69), N 8.75(8.38)。

3c($n=2$, R = n - C_8H_{17}),白色固体,mp 95 ~ 97 °C,收率为 49%; 1H NMR($CDCl_3$), δ : 7.43(d, $^3J_{H-F}=5.6$ Hz, 1H, $CH=CF$), 5.97(d, br, $J=3.4$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 4.43(m, 2H, CH_2N), 4.00 ~ 4.24(m, 2H, 5'-H of furan), 3.16 ~ 3.35(m, 4H, $CH_2SO_2CH_2$), 1.28 ~ 2.43(m, 16H, 6 × CH_2 , 3'-H, 4'-H of furan), 0.88(t, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3) ;IR(KBr), σ_{max}/cm^{-1} : 1720, 1690, 1665(C=O), 1350, 1135(O=S=O), 1275(C-N), 1184(C-F) ;MS, m/e (%) :404(M, 0.09) 元素分析值(计算值)/% :C 53.59(53.47),

H 7.41 (7.18), N 7.07 (6.93)。

3d ($n=4$, R = Et), 白色固体, mp 72 ~ 73 °C, 收率为 59% ; ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.41 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 5.6$ Hz, 1H, CH=CF), 5.99 (d, br, $J = 3.8$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 4.01 ~ 4.23 (m, 2H, 5'-H of furan), 3.91 (m, 2H, CH_2N), 2.97 ~ 3.06 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 1.82 ~ 2.44 (m, 8H, $2 \times \text{CH}_2$, 3'-H, 4'-H of furan), 1.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3) ; IR (KBr), $\sigma_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1712, 1679, 1658 (C=O), 1322, 1126 (O=S=O), 1263 (C-N), 1184 (C-F) ; MS, m/e (%) 349 (M + 1, 55.29) 元素分析值(计算值)/% : C 48.11 (48.28), H 6.27 (6.03), N 7.92 (8.05)。

3e ($n=4$, R = n -Pr), 白色固体, mp 93 ~ 94 °C, 收率为 71% ; ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.41 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 5.6$ Hz, 1H, CH=CF), 5.99 (d, br, $J = 3.5$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 3.99 ~ 4.24 (m, 2H, 5'-H of furan), 3.99 (m, 2H, CH_2N), 2.93 ~ 3.05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 1.81 ~ 2.41 (m, 10H, $3 \times \text{CH}_2$, 3'-H, 4'-H of furan), 1.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ; IR (KBr), $\sigma_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1708, 1679, 1658 (C=O), 1324, 1126 (O=S=O), 1263 (C-N), 1184 (C-F) ; MS, m/e (%) 363 (M + 1, 13.17) 元素分析值(计算值)/% : C 50.01 (49.72), H 6.35 (6.44), N 7.60 (7.73)。

3f ($n=4$, R = n - C_8H_{17}), 黄色油状, 收率为 46% ; ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.40 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 5.6$ Hz, 1H, CH=CF), 5.98 (d, br, $J = 4.0$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 4.00 ~ 4.26 (m, 2H, 5'-H of furan), 4.01 (m, 2H, CH_2N), 2.92 ~ 3.05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 1.79 ~ 2.45 (m, 20H, $8 \times \text{CH}_2$, 3'-H, 4'-H of furan), 1.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3) ; IR (KBr), $\sigma_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1714, 1651 (C=O), 1131 (O=S=O), 1262 (C-N), 1183 (C-F) ; MS, m/e (%) 433 (M + 1, 2.26) 元素分析值(计算值)/% : C 55.73 (55.56), H 7.90 (7.64), N 6.48 (6.37)。

3g ($n=5$, R = Et), 白色固体, mp 81 ~ 83 °C, 收率为 59% ; ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.39 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 5.6$ Hz, 1H, CH=CF), 5.99 (d, br, $J = 3.6$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 3.97 ~ 4.24 (m, 2H, 5'-H of furan), 3.97 (m, 2H, CH_2N), 2.94 ~ 3.02 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 1.68 ~ 2.18 (m, 10H, $3 \times \text{CH}_2$, 3'-H, 4'-H of furan), 1.40 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3) ; IR (KBr), $\sigma_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1713, 1656 (C=O), 1324, 1129 (O=S=O), 1265 (C-N), 1184 (C-F) ; MS, m/e (%) 363 (M + 1, 13.69) 元素分析值(计算值)/% : C 49.55 (49.72), H 6.30 (6.35), N 7.56 (7.73)。

3h ($n=5$, R = n -Pr), 白色固体, mp 78 ~ 79 °C, 收率为 66% ; ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.40 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 5.6$ Hz, 1H, CH=CF), 5.99 (d, br, $J = 3.9$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 3.96 ~ 4.24 (m, 2H, 5'-H of furan), 3.98 (m, 2H, CH_2N), 2.92 ~ 2.97 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 1.68 ~ 2.41 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_2$, 3'-H, 4'-H of furan), 1.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3) ; IR (KBr), $\sigma_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1711, 1659 (C=O), 1315, 1131 (O=S=O), 1269 (C-N), 1183 (C-F) ; MS, m/e (%) 377 (M + 1, 17.61) 元素分析值(计算值)/% : C 51.13 (51.06), H 6.38 (6.65), N 7.64 (7.45)。

3i ($n=5$, R = n - C_8H_{17}), 白色固体, mp 77 ~ 78 °C, 收率为 48% ; ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.39 (d, $^3J_{\text{H-F}} = 6.0$ Hz, 1H, CH=CF), 5.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, 2'-H of furan), 3.97 ~ 4.24 (m, 2H, 5'-H of furan), 3.97 (m, 2H, CH_2N), 2.92 ~ 2.97 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2$), 1.29 ~ 2.97 (m, 22H, $9 \times \text{CH}_2$, 3'-H, 4'-H of furan), 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3) ; IR (KBr), $\sigma_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1717, 1655 (C=O), 1320, 1131 (O=S=O), 1266 (C-N), 1182 (C-F) ; MS, m/e (%) 447 (M + 1, 11.23) 元素分析值(计算值)/% : C 56.29 (56.50), H 7.43 (7.85), N 6.28 (6.57)。

制备 N^1 -(四氢呋喃-2-基)- N^3 -溴代烷基-5-氟尿嘧啶时,当 n 为 4、5 时,产率较高(约为 70%),当 $n=2$ 时,若用等摩尔的烷基化试剂,仅得到 20% 的中间体 1,若 1,2-二溴乙烷过量(约 8 倍),产率可提至 70%,过量的 1,2-二溴乙烷可通过蒸馏回收。中间体 1 在 KOH 存在下与硫醇反应,反应 12 h 仍无法得到中间体 2,而用 NaH 作碱,反应可顺利发生,用 TLC 检测发现没有副产物,可定量反应。中间体 1 与硫酚不能发生反应,试用了多种有机及无机碱,都无法顺利得到中间体 2, ^1H NMR 和 MS 的测试结果显示,可能生成了二硫醚。用 20% H_2O_2 和催化量的钨酸钠在温和的条件下就可将中间体 2 氧化成砜。

2.2 化合物的波谱性质和生物活性

在 ^1H NMR 中显示,氟尿嘧啶上的氢由于受氟的裂分表现为双重峰,在7.39 ~ 7.44 之间。 $^3J_{\text{F-H}}$ 为5.6 ~ 6.0 Hz,咪喃环上5'位上的质子呈现为2组多重峰,可能是由于2个氢所处的化学环境不同造成的,3',4'位上的H被与碱基相连的亚甲基上的氢掩盖或者互相交叠呈现出多重峰。IR在 $1\,650 \sim 1\,700\text{ cm}^{-1}$ 出现2个强的羰基吸收峰。由于环内共轭,使波数稍低移。 $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ 在 $1\,130\text{ cm}^{-1}$ 附近出现对称伸缩振动强吸收峰,在 $1\,300\text{ cm}^{-1}$ 附近出现中等强度的不对称伸缩振动吸收峰, $\text{C}-\text{N}$ 的伸缩振动在 $1\,270\text{ cm}^{-1}$ 附近吸收峰很强,在 $1\,180\text{ cm}^{-1}$ 附近有 $-\text{C}-\text{F}$ 的弱吸收。

由中国医学科学院药物研究所药物筛选中心对所合成的化合物进行MTT测试实验,选取的3种人体癌细胞分别为:A549(肺癌细胞)、HCT-8(结肠癌细胞)和Bel-7402(肝癌细胞),培养正常生长肿瘤细胞,以 $1 \times 10^4\text{ cell/mL}^{-1}$ 接种到96孔板中(每空200 μL),于 $37\text{ }^\circ\text{C}$,5% CO_2 培养箱中培养24 h,然后加入被试药物(终浓度 $5 \times 10^{-6}\text{ g/mL}$),继续培养5 d后,弃除培养液(必要时离心),每孔加入0.04% MTT 100 μL (培养液配制),同样条件下培养4 h。弃培养液(必要时离心),加入DMSO 150 μL /孔,混匀,于测定波长540 nm,参比波长450 nm 比色记录吸光度,按瘤细胞生长的抑制率=(对照A-给药A)/对照A $\times 100\%$ 计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率。结果表明,目标化合物对A-549有一定的抑制作用,3d、3i的抑制率分别为12.75%和12.10%,所测化合物对HCT-8及Bel-7402的抑制效果较差。

参 考 文 献

- 1 Yasumoto M, Yamawaki I, Marunaka T, *et al.* *J Med Chem* [J], 1978, **21** 738
- 2 LIU Yan-Qin(刘彦钦), ZHANG Hui-Juan(张慧娟), HAN Shi-Tian(韩士田). *Chinese J Org Chem*(有机化学) [J], 2002, **22**(4) 279
- 3 Kalpana G, Samson T. *J Biochem Pharmacology* [J], 1997, **53** 569
- 4 Roberts W J, Sloan K B. *J Pharmaceut Sci* [J], 2003, **92**(5) 028
- 5 Chakravarty P K, Carlp L, Weber M J, *et al.* *J Med Chem* [J], 1983, **26** 633
- 6 Zhang C X, Chen R Y, Tang C C, *et al.* *Phosphorus Sulfur Silicon* [J], 1998, **132** 155
- 7 XU Xin-Hua(许新华), CHEN Huan-Ming(陈焕明), CHEN Ru-Yu(陈茹玉). *Chem J Chinese Univ*(高等学校化学学报) [J], 2000, **21**(9) 410
- 8 LUO Yi(罗毅), ZHUO Ren-Xi(卓仁禧), FAN Chang-Lie(范昌烈). *Chem J Chinese Univ*(高等学校化学学报) [J], 1994, **15** 745
- 9 Tanaka H, Nakashima H, Ubasawa M, *et al.* *J Med Chem* [J], 1992, **35** 713
- 10 Girard F, Leonce S, Agrofiglio L A. *Tetrahedron* [J], 1997, **38**(43) 535
- 11 LIU Xue-Jun(刘学军), CHEN Ru-Yu(陈茹玉). *Chem J Chinese Univ*(高等学校化学学报) [J], 2000, **21**(10) 501

Synthesis of N^1 -(2-furanidyl)- N^3 -Alkylthioalkyl-5-Fluorouracil and its Oxidized Products

WEI Jia, TIAN Man-Man, SHI De-Qing*

(Key Laboratory of Pesticide and Chemical Biology, Ministry of Education,
College of Chemistry, Center China Normal University, Wuhan 430079)

Abstract Nine N^1 -furanidin-2'-yl- N^3 -alkylsulphonylalkyl-5-fluorouracils were synthesized *via* the oxidations of N^1 -furanidin-2'-yl- N^3 -alkylthioalkyl-5-fluorouracils **2**. The intermediates **2** were prepared by the reactions of N^1 -furanidin-2'-yl- N^3 -bromoalkyl-5-fluorouracil **1** with sodium alkylsulfide. The structures of the products were confirmed by means of ^1H NMR, IR, MS and elemental analysis. The inhibitory activities of compounds **3** to A549, HCT-8 and Bel-7402 cancer cells were tested *in vitro*.

Keywords fluorouracil, sulfone, antitumor drug