

## 4-烷硒基-4-脱氧-4'-去甲表鬼臼毒素 衍生物的合成和抗肿瘤活性

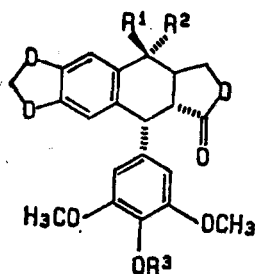
王志光 马维勇\* 张椿年

(上海医药工业研究院, 上海, 200437)

4-溴-4-脱氧-4'-去甲表鬼臼毒素与硒脲作用生成假硒脲盐。该化合物在三乙胺作用下转化为类似于硒醇的不稳定中间体;而在氮气保护下,与活泼卤代烃室温反应即可得到相应的硒醚。六个硒取代的化合物均显示良好的体外抑制 L1210 及 KB 细胞活性。

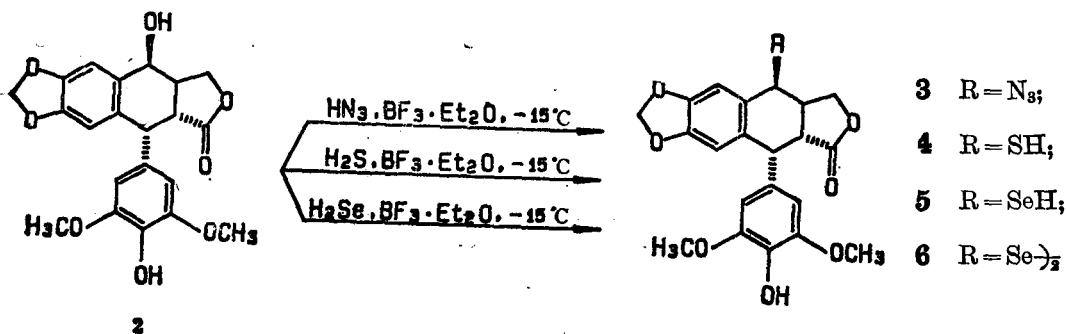
**关键词:** 鬼臼毒素, 假硒脲盐, 硒醚, 抗肿瘤活性。

在鬼臼毒素(1)的化学和抗肿瘤活性研究中,我们曾合成了4'-去甲表鬼臼毒素(2)的4-位氧、硫、氮取代的不同取代基类型的衍生物<sup>[1]</sup>。鉴于Se是O, S, NH的电子等排体以及某些硒化合物本身就具有抗肿瘤活性,我们拟合成4-位硒取代的4'-去甲表鬼臼毒素衍生物。



- 1**  $R^1=H$ ,  $R^2=OH$ ,  $R^3=CH_3$ ;  
**2**  $R^1=OH$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$

以三氟化硼·乙醚作缩合试剂,合成了化合物 **3** 和 **4**,<sup>[2,8]</sup>设想以类似的方法合成 **5**(图式1).



图式 1

其中硒化氢由硒化铝水解而来。将硒化氢通入到预先混合好的 **2**/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ /二氯甲烷悬浮液 ( $-15^\circ\text{C}$ ) 中, 与 **2** 的反应进行很快, 但生成的产物并非预期的 **5**, 而是二聚体 **6**。由于

硒化物的热稳定性差, EI-MS 未能显示分子离子峰, 但 FD-MS 能良好显示其分子离子峰 (图 1)。

将硒化氢通入氰胺溶液生成硒脲。4-溴-4'-脱氧-4'-去甲表鬼臼毒素 **7** 与硒脲反应生成相应的假硒脲盐 **8**。实验中有兴趣地发现 **8** 在三乙胺作用下生成 **6**。据此推测, **8** 在三乙胺作用下生成中间体 **5**, 因硒醇不稳定, 被空气氧化成 **6**。由于 O, S, Se 在元素周期表中属同一主族元素并自上而下排列, 因此 Se 的亲核性要比 O 和 S 大得多, 有可能在中间体 **5** 未被氧化前与卤代烃反应生成相应的硒醚。以  $\alpha$ -氯代酸或氯代酸酯在排除空气下进行实验取得了理想的结果 (图式 2)。

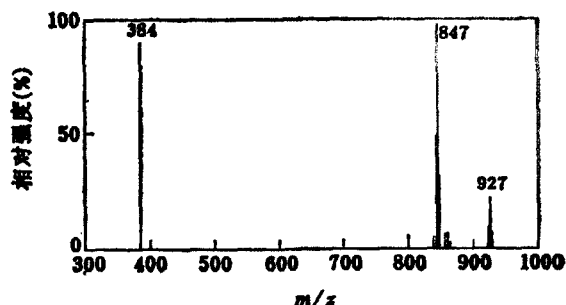
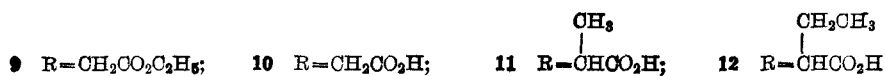
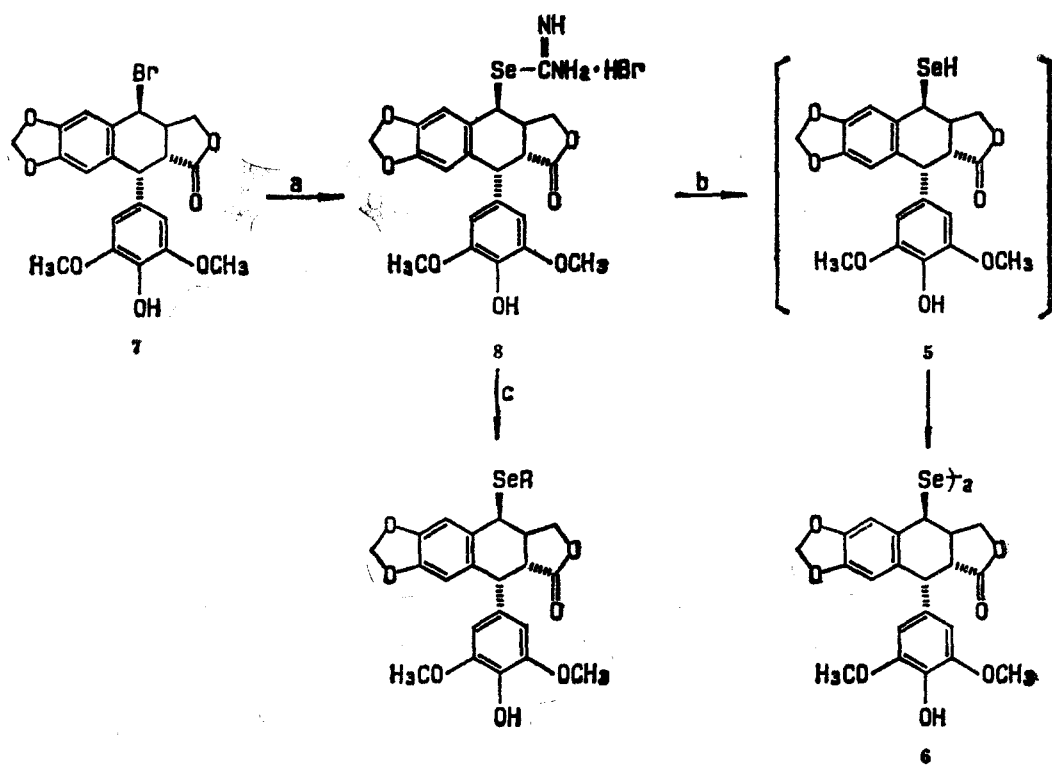


图 1 **6** 的 FD-MS 谱



a. 硒脲、丙酮、室温; b. Et<sub>3</sub>N, DMF; c. N<sub>2</sub>, RX, Et<sub>3</sub>N, DMF 室温

图式 2

由于 **7** 1- $\alpha$  位有庞大的取代苯环存在, 使得 **7** 与硒脲的反应有立体选择性, 产生 4- $\beta$  位的取代基团。这与其他的研究结果相吻合<sup>[4]</sup>。

合成的六个硒取代的 4'-去甲表鬼臼毒素衍生物均具有抗肿瘤活性, 它们的体外抑制 L 1210 及 KB 细胞活性如表 1 所示, 其中 **6**, **8**, **10** 的活性比同类型的抗肿瘤药物依托泊苷显著。

表1 化合物的体外抗肿瘤活性

化 合 物	抑制 L1210 细胞 $IC_{50}(\mu\text{g/mL})$	抑制 KB 细胞* ( $\mu\text{g/mL}$ )				
		10	10	10	1	10
6	$5.7 \times 10^{-2}$	-	-	-	++	++
8	$8.1 \times 10^{-2}$	-	-	-	++	++
9	84	-	-	-	-	-
10	$6.2 \times 10^{-2}$	-	-	++	++	++
11	$3.4 \times 10^{-1}$	-	-	-	-	+
12	$3.3 \times 10^{-1}$	-	-	-	-	++
Etoposide	$5.2 \times 10^{-2}$	-	-	-	+	+

\* + 抑制 25% 细胞; ++ 抑制 50% 细胞.

## 实 验

熔点未经校正, 红外光谱用 Perkin-Elmer 683 型仪测定, 溴化钾压片. 核磁共振用 Perkin-Elmer R-32 型 (90 MHz) 仪测定, TMS 为内标. MS 用 Varian MAT 212 型仪测定 (除 FD-MS); 比旋光用 J-MD 2P-18 型仪测定, 以氯仿或 DMF 作溶剂. 元素分析用 Carlo-Erba 1106 自动元素分析仪测定.

硒化铝、硒化氢按文献[5]制备.

**硒脲的制备** 参考文献[5]方法, 200 mL 2.5% 氰胺( $\text{NH}_2\text{CN}$ )水溶液, 用硫酸调至 pH 为 5, 室温下通硒化氢 14 h, 减压蒸去水至约 15 mL 左右, 有部分固体析出. 冰水冷却 1 h, 收集固体, 干燥, 收率 83%. 该固体可直接用于下步反应.

**4-连二硒-4'-脱氧-4'-去甲双表鬼臼毒素(6)** 4'-去甲表鬼臼毒素 0.15 g, 悬浮于 15 mL 二氯甲烷中. 冷却到  $-15^\circ\text{C}$  以下, 滴加 0.5 mL 三氟化硼·乙醚, 并通入干燥的  $\text{H}_2\text{Se}$ , 直至反应完全 (约 30 min). 加入 0.5 mL 吡啶, 继续搅拌 10 min, 加 10 mL 水, 萃取分离后, 有机层依次用 5% 盐酸、碳酸氢钠、水洗, 无水硫酸钠干燥、蒸干, 残留物以甲醇重结晶, 得 0.11 g 浅黄色固体, 收率 63.4%, m. p.  $155 \sim 157^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{24} -58.2$  (c 0.73,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{O}_{14}\text{Se}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (计算值: C, 53.90; H, 4.17. 实测值: C, 53.98; H, 4.24). FD-MS  $m/z$ : 927  $[\text{M}+1]^+$ , 847  $[\text{M}-\text{Se}+1]^+$ , 384.

**4'-去甲表鬼臼毒素-4-假硒脲盐(8)** 1 g (0.216 mmol) 4-溴-4-脱氧-4'-去甲表鬼臼毒素, 0.27 g (0.237 mmol) 硒脲悬浮于 20 mL 氯仿和 40 mL 丙酮中,  $40^\circ\text{C}$  搅拌 1 h, 冷却后收集所析出的固体, 并用乙醇重结晶, 得 0.8 g 白色固体, 收率 63.5%. m. p.  $228 \sim 230^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{24} -76^\circ$  (c 0.76, DMF),  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_7\text{Se} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$  (计算值: C, 42.99; H, 4.23; N, 4.58. 实测值: C, 42.84; H, 3.84; N, 4.90).  $\nu_{\max}$ : 3000~3500 (br, OH, NH), 1770 ( $\gamma$ -内酯), 1650, 1610, 1520, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (80 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.30 (4H, s, NH,  $\text{NH}_2$ , HBr), 7.30 (1H, s, 5-H), 6.49 (1H, s, 8-H), 6.20 (2H, s, 2', 6'-H), 6.00 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.75 (1H, d,  $J = 4\text{Hz}$ , 4-H), 3.80 (6H, s,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.75~4.10 (3H, m, 1, 11-H), 2.75 (1H, m, 2-H) ppm. FD-MS  $m/z$ : 506  $[\text{M}-\text{Br}]^+$ .

**9~12 的制备 (通法)** 将等摩尔的 8 及相应的卤代酸或酯混在少量的 DMF 中, 充  $\text{N}_2$  保护, 滴入等摩尔的三乙胺, 室温搅拌至薄层层析检查原料点消失. 加乙酸乙酯和苯, 依次用水、

稀盐酸和水洗, 有机层经无水硫酸钠干燥后, 蒸除溶剂, 残存固体用甲醇、乙醚重结晶。

**9** m. p. 222~225°C,  $[\alpha]_D^{25} - 31^\circ$  (c 0.46,  $\text{CHCl}_3$ ), 收率 94%,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{Se}$  (计算值: C, 54.64; H, 4.74. 实测值: C, 54.74; H, 4.81).  $\nu_{\max}$ : 3400, 1770, 1700, 1620, 1480, 1420  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.05(1H, s, 5-H), 6.5(1H, s, 8-H), 6.30(2H, s, 2', 6'-H), 6.0(2H, d,  $\text{OCH}_3\text{O}$ ), 5.0(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ , 4-H), 4.60(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ , 1-H), 4.2~4.4(4H, m, 11-H,  $\text{OH}_2$ ), 3.80(6H, s,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 3.0~3.3(2H, m, 2, 3-H) 1.5(3H, t,  $\text{CH}_3$ ) ppm. EI-MS  $m/z$ : 550 $[\text{M}^+]$ , 383 $[\text{M}-\text{SeCH}_2\text{CO}_2\text{Et}]^+$ .

**10** m. p. 158~160°C,  $[\alpha]_D^{25} - 52^\circ$  (c 0.62, DMF), 收率 90.2%,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Se} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (计算值: C, 51.11; H, 4.44. 实测值: C, 51.01; H, 4.48). EI-MS  $m/z$ : 522 $[\text{M}^+]$ .

**11** m. p. 175~178°C,  $[\alpha]_D^{25} - 45.3^\circ$  (c 0.98, DMF), 收率 91.8%,  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{Se} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (计算值: C, 51.98; H, 4.93. 实测值: C, 51.94; H, 4.47). EI-MS  $m/z$ : 536 $[\text{M}^+]$ .

**12** m. p. 174~176°C,  $[\alpha]_D^{25} - 62.3^\circ$  (c 0.52, DMF), 收率 67.8%,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{Se} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (计算值: C, 51.19; H, 5.12. 实测值: C, 51.25; H, 5.08). EI-MS  $m/z$ : 550 $[\text{M}^+]$ .

### 参 考 文 献

- [1] 王志光, 马维勇, 张椿年, 中国医药工业杂志, 1992, 12, 554.
- [2] 王志光, 马维勇, 张椿年, 中国专利, 911074376.
- [3] 王志光, 马维勇, 张椿年, 待发表.
- [4] a) Lee, K. H.; Imakura, Y.; Haruna, M., *J. Natu. Prod.*, 1989, 52, 606.  
b) Kuhn, M.; Keller-Juslen, O.; Von Wartburg, A., *Helv. Chim. Acta*, 1969, 52, 944.
- [5] Booth, H. S., "Inorganic Synthesis", Vol 12, Wiley, New York, p. 184.

## Synthesis and Antitumor Activities of 4-Alkylselenyl-4-deoxy-4'-demethylepipodophyllotoxin

Wang, Zhi-Guang Ma, Wei-Yong\* Zhang, Chun-Nian  
(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai, 200437)

### Abstract

4-Bromo-4-deoxy-4'-demethylepipodophyllotoxin reacted with selenourea, followed by displacement with active halides in the presence of  $\text{Et}_3\text{N}$  to 4-alkylselenyl-4-deoxy-4'-demethylepipodophyllotoxins. Six compounds containing Se showed marked antitumor activities.