

简报

新型缩氨基硫脲化合物的合成及其抗癌活性的研究

周守明 金昱泰

(北京师范大学化学系, 北京 100875)

合成了 6 种 2-乙酰噻吩缩氨基硫脲, 其中 5 种为首次合成的新物质。用红外、质谱和元素分析等方法对合成的 6 种化合物进行了指认。化合物的体外抗癌活性表明, 它们对 3 种癌细胞均有一定的抑制作用。用¹¹¹In 标记的 6 种化合物的动物试验表明, 放射性标记物随血液循环没有明显的定向浓集。能否为体内肿瘤细胞所摄取, 有待进一步研究。

关键词 2-乙酰噻吩缩氨基硫脲 抗癌活性 抗肿瘤药物

中图分类号 R · 817.9

1956 年, Brockman 等^[1]首次发现 2-甲酰吡啶缩氨基硫脲(2-甲酰吡啶 TSC) 具有抗癌活性以后, 有关这类化合物的研究引起了人们极大的兴趣。这不仅是因为这类化合物结构简单, 合成条件较为温和, 而且它具有 N - N - S 三齿电子给予体的稳定结构, 能与 Co、Cu、Fe、Ni 等多种金属原子形成稳定配合物。所以, 这类配位体及其金属配合物很快成为有机化学、无机化学以及药物化学等学科的研究热点。

李文萍等^[2]首次以¹¹¹In 标记了 2-乙酰吡啶 TSC 化合物, 该¹¹¹In 标记物的荷瘤小鼠实验表明, 其在小鼠体内肿瘤部位有较高浓集。水冰等^[3]先后合成 15 种 2-乙酰吡啶 TSC 化合物及其 In 的配合物, 动物实验表明其肝毒性较大。本文合成 6 种 2-乙酰噻吩 TSC 化合物, 并对其体外抗癌活性及¹¹¹In 标记物在动物体内的生物分布进行了研究, 以期得到毒性较低、肿瘤亲和力较高的亲肿瘤药物。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

噻吩(CP), 北京理工大学宏宇技术公司; 水合联氨(AR), 北京青龙化工实验厂; 二硫化碳

收稿日期: 1998-08-07 收到修改稿日期: 1998-12-20

周守明: 男, 28 岁, 放射化学专业, 讲师

(AR), 北京大力活性炭厂; 碘甲烷(AR), 北京兴福化学研究所; $^{111}\text{InCl}_3$ 溶液, 中国原子能科学研究院。

Necolet-170SX 型傅立叶红外仪; Koflor 熔点仪; FH408 型自动定标器, FT603 阱型闪烁探头, 北京核仪器厂。

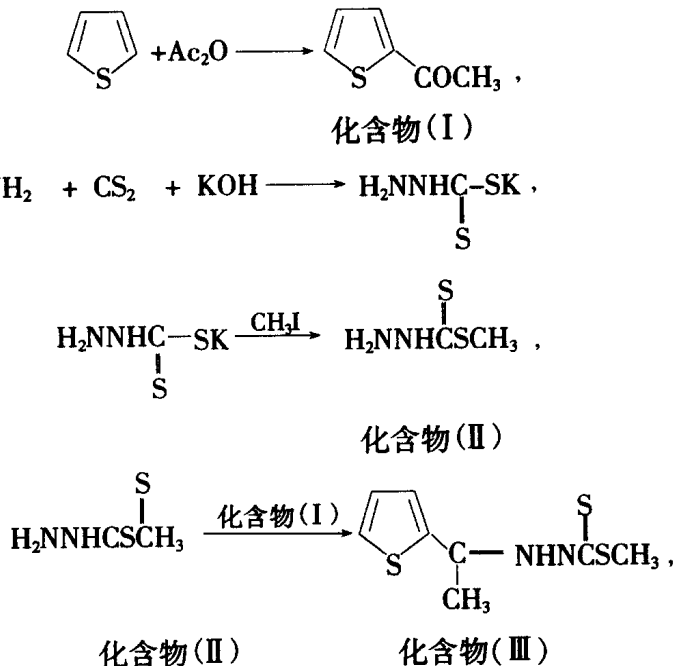
1.2 实验方法

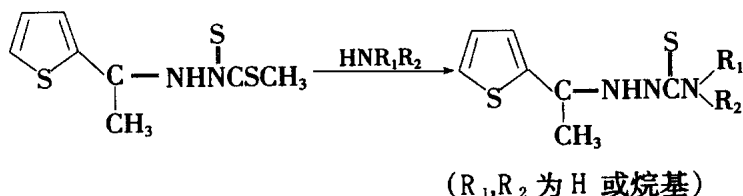
1.2.1 2-乙酰噻吩(I)的合成 按文献[4]的方法合成。向 100 mL 圆底烧瓶中加 48 g (0.5 mol) 醋酐, 20 g (0.25 mol) 噻吩和 0.2 g 碘, 回流 90 min。冷却后倒入 200 mL 水中, 搅拌, 每次用 50 mL 三氯甲烷萃取, 共萃取 3 次, 有机相以无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 减压蒸馏, 收集 72~75、339.9 kPa 的馏份, 产率为 68%。

1.2.2 胍基二硫代甲酸甲酯(II)的制备 500 mL 烧瓶中加入 70 mL 异丙醇和 80 mL 水, 按文献[5]的方法合成。在冰浴冷却下加入 70 g 质量分数为 80% (1.4 mol) 的氢氧化钠固体, 和 57 mL 85% (1 mol) 的水合联胺, 再滴入在冰浴中冷却后的二硫化碳 61 mL (1 mol), 回流 3 h, 然后滴入冰浴冷却的 61 mL (1 mol) 碘甲烷, 产生大量白色沉淀。整个反应过程中温度控制在 10 以下, 过滤。沉淀以 200 mL 冷水洗涤。再用二氯甲烷重结晶, 得白色粒状晶体, 产率为 80%。

1.2.3 2-乙酰噻吩缩氨基二硫代甲酸甲酯(III)的制备 将等摩尔的 2-乙酰噻吩(I)和胍基二硫代甲酸甲酯(II)溶于一定量的异丙醇中, 滴几滴冰醋酸, 室温(25.5)下搅拌, 析出黄色固体。过滤, 黄色固体以冷的异丙醇洗涤, 即得产物(III), 产率为 79.7%。

1.2.4 2-乙酰噻吩 TSC 的制备 在一定量的无水乙醇中溶解等摩尔的化合物(III)和相应的胺, 加热回流, 冷凝管上方以醋酸铅试纸检验甲硫醇的释放。反应完成后, 用无水乙醇重结晶即得最终产物。合成路线如下:





2 结果和讨论

2.1 产物的鉴定

合成的 6 种 2-乙酰噻吩 TSC 化合物的结构和性状的列表见表 1。表中所列 6 种物质除第 3 种化合物外均为首次合成。产品经红外、质谱和元素分析指认, 分析鉴定数据列表见表 2。

表 1 6 种 2-乙酰噻吩 TSC 化合物的结构和物理性质

Table 1 The structures and physical properties of six 2-acetylthiophene TSC compounds

化合物 (compounds)	R ₁	R ₂	状态 (aspect)	<i>m p</i> /	<i>Y</i> /%
1	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	白色针状 (white, needle)	125~127	70.5
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	黄色片状 (yellow, disc)	109~110	67.2
3	-CH ₃	-CH ₃	淡黄色粒状 (light yellow, grains)	124~125	55.4
4			黄色针状 (yellow, needle)	101~102	79.9
5			黄色粒状 (yellow, grains)	123~125	84.3
6			淡黄色针状 (light yellow, needle)	117~119	86.2

表 2 6 种 2-乙酰噻吩 TSC 化合物分析鉴定数据

Table 2 Analysis results of six 2-acetylthiophene TSC compounds

化合物 (compounds)	红外光谱法 (IR)			质谱法 (MS)
	$\sigma(\text{NH})/\text{cm}^{-1}$	$\sigma(\text{C}=\text{N})/\text{cm}^{-1}$	$\sigma(\text{C}=\text{S})/\text{cm}^{-1}$	
1	3438 3331	1526	1215	241 (M ⁺), 84, 109, 124
2	3455 3424	1480	1147	283 (M ⁺), 240, 197, 109
3	3427	1481	1147	227 (M ⁺), 212, 124, 109
4	3437	1481	1110	269 (M ⁺), 253, 182, 124
5	3421	1481	1135	267 (M ⁺), 240, 124, 109
6	3435	1492	1148	253 (M ⁺), 240, 182, 124
化合物 (compounds)	元素分析 (element analysis)			
	<i>w</i> (C) /%	<i>w</i> (H) /%	<i>w</i> (N) /%	<i>w</i> (S) /%
1	49.8 (49.78)	6.2 (6.17)	17.4 (17.41)	26.6 (26.58)
2	55.1 (55.09)	7.4 (7.41)	14.8 (14.78)	22.6 (22.62)
3	47.6 (47.58)	5.7 (5.73)	18.5 (18.46)	28.2 (28.17)
4	49.1 (49.15)	5.6 (5.51)	15.6 (15.60)	23.8 (23.21)
5	53.9 (53.93)	6.3 (6.27)	15.6 (15.73)	23.7 (23.97)
6	52.5 (52.17)	5.8 (5.93)	16.8 (16.60)	25.0 (25.30)

注 (note): 括号内为计算值 (the values in the parenthesis are calculated values)

2.2 化合物体外抗癌活性的研究

采用体外试管法测定了质量浓度为 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 6 种化合物对 3 种癌细胞的抑制率, 实验数据列入表 3。从表 3 看出, 6 种 2-乙酰噻吩 TSC 化合物对 3 种癌细胞均有一定的抑制作用。

表 3 化合物对体外癌细胞的抑制率
Table 3 *In vitro* anti-tumor activity of six TSC compounds %

化合物 (compounds)	KB 细胞 ¹⁾	HCT-8 细胞 ²⁾	Bel 7402 细胞 ³⁾
1	78.3	-	-
2	91.1	90.4	91.9
3	96.0	93.1	93.3
4	-	87.2	89.7
5	84.7	91.0	89.7
6	93.7	87.9	89.0

注(notes): 1) 为口腔上皮癌(KB cell); 2) 为结肠直肠癌(HCT-8 cell); 3) 为肝癌(Bel 7402 cell)

2.3 ¹¹¹In 的标记及生物分布

2.3.1 ¹¹¹In 的标记 取 0.5 mg 配位体, 用 100 μL 无水乙醇溶解, 加 1 mL 0.01 mol/L HCl, 然后加入 50 μL 含 ¹¹¹InCl₃ (14.8 MBq/mL) 的 0.01 mol/L HCl 溶液, 用 0.05 mol/L NaOH 溶液调 pH 值。

考察酸度和温度对标记率的影响, 最后确定标记溶液 pH = 3.0, 反应温度为 70 的水浴。用三氯甲烷萃取后, 用 $V(\text{甲醇}) : V(\text{三氯甲烷}) = 9 : 1$ 的展开剂展开, 标记反应产物的放射纯可大于 90%。

2.3.2 动物试验 将正常昆明种小白鼠随机分成 3 组, 每组 9 只。分别尾静脉注射 740 MBq/mL ¹¹¹In 标记物, 然后于 1、3 和 5 d 断头处死, 取其血、脑、心、肺、肝、肾、脾等脏器, 称重并置于阱型探头测量放射性活度, 计算各组织的摄取率 ($\text{D}/\% \cdot \text{g}^{-1}$) 并列入表 4。

表 4 化合物在正常小鼠体内的生物分布
Table 4 Biodistribution in normal mice of TSC compounds % $\cdot \text{g}^{-1}$

化合物 (compounds)	t/d	血(blood)	脑(brain)	心(heart)	肺(lung)	肝(liver)	脾(spleen)	肾(kidney)
1	1	2.01 ± 0.33	0.25 ± 0.02	2.08 ± 0.32	5.62 ± 0.49	23.71 ± 1.51	19.15 ± 1.57	13.11 ± 1.25
	3	1.28 ± 0.46	0.33 ± 0.04	3.07 ± 0.52	6.21 ± 0.50	24.10 ± 2.53	17.99 ± 2.00	23.78 ± 1.08
	5	0.37 ± 0.08	0.19 ± 0.02	1.97 ± 0.11	2.10 ± 0.54	16.07 ± 1.82	7.26 ± 1.23	5.51 ± 0.72
2	1	1.99 ± 0.23	0.21 ± 0.05	2.11 ± 0.37	5.43 ± 0.49	22.15 ± 1.73	18.74 ± 1.62	12.98 ± 1.22
	3	1.19 ± 0.43	0.23 ± 0.03	3.01 ± 0.47	6.19 ± 0.50	23.16 ± 2.22	17.40 ± 1.28	22.75 ± 1.00
	5	0.35 ± 0.07	0.15 ± 0.01	1.85 ± 0.10	2.01 ± 0.43	16.07 ± 1.66	7.17 ± 1.11	5.02 ± 0.81
3	1	2.38 ± 0.21	0.15 ± 0.06	2.44 ± 0.87	4.68 ± 0.72	12.94 ± 1.80	9.42 ± 1.05	5.73 ± 1.05
	3	1.58 ± 0.27	0.25 ± 0.03	3.75 ± 0.50	5.61 ± 1.13	17.75 ± 3.30	15.20 ± 2.10	12.73 ± 2.00
	5	0.59 ± 0.07	0.11 ± 0.03	2.36 ± 0.74	2.85 ± 0.48	6.25 ± 0.60	6.41 ± 0.47	4.80 ± 0.21

续表

化合物 (compounds)	t/d	血(blood)	脑(brain)	心(heart)	肺(lung)	肝(liver)	脾(spleen)	肾(kidney)
4	1	1.67 ± 0.42	0.19 ± 0.03	2.07 ± 0.30	4.73 ± 0.55	22.32 ± 1.40	18.08 ± 1.47	12.15 ± 1.03
	3	1.10 ± 0.44	0.24 ± 0.05	2.99 ± 0.15	5.53 ± 1.32	23.36 ± 2.40	14.56 ± 2.00	26.19 ± 2.22
	5	0.25 ± 0.07	0.16 ± 0.03	1.87 ± 0.38	1.90 ± 0.08	15.64 ± 1.50	6.83 ± 1.13	4.77 ± 1.05
5	1	3.00 ± 0.42	0.26 ± 0.04	2.75 ± 0.08	7.20 ± 0.37	20.77 ± 3.80	12.76 ± 1.20	11.19 ± 1.36
	3	1.08 ± 0.19	0.71 ± 0.12	5.42 ± 0.77	7.74 ± 0.14	20.10 ± 3.03	10.25 ± 1.40	11.02 ± 2.10
	5	0.37 ± 0.13	0.22 ± 0.03	2.31 ± 0.41	3.20 ± 0.82	12.34 ± 1.20	5.50 ± 0.25	5.80 ± 1.16
6	1	2.52 ± 0.17	0.35 ± 0.08	2.37 ± 0.25	5.32 ± 0.75	19.51 ± 1.55	15.73 ± 1.17	13.11 ± 1.08
	3	2.72 ± 0.53	0.88 ± 0.04	6.00 ± 0.56	7.05 ± 0.88	21.34 ± 2.94	17.22 ± 2.51	12.73 ± 2.01
	5	1.05 ± 0.08	0.32 ± 0.06	3.11 ± 0.24	2.97 ± 0.15	11.87 ± 2.11	6.24 ± 1.00	5.93 ± 1.53

动物实验数据表明,这一类放射性标记物随血液循环并没有明显的定向浓集。能否为体内肿瘤组织所摄取将有待于进一步的研究。

3 结 论

- (1) 合成了 6 种 2-乙酰噻吩 TSC 化合物, 其中 5 种未见报道;
- (2) 6 种化合物的体外抗癌活性表明, 其对肿瘤细胞有较高的抑制作用;
- (3) 6 种 ^{111}In 标记物在正常小鼠体内分布实验表明, 该放射性标记物随血液循环没有明显的定向浓集, 能否为体内肿瘤组织所摄取, 有待于进一步研究。

致谢: 化合物体外抗癌活性实验数据由中国医学科学院药物研究所提供, 在此一并致谢!

参 考 文 献

- 1 Brockman RW, Thomson JR, Bell MJ, et al Observations on the Antileukemic Activity of Pyridine-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazones *Cancer Res*, 1956, 16, 167~ 170
- 2 李文萍. 镓铟放射性药物的研究: [硕士学位论文]. 北京: 北京师范大学, 1992
- 3 水冰. ^{111}In 亲肿瘤放射性药物-缩氨基硫脲配体及其配合物的合成、抗癌活性研究: [硕士学位论文]. 北京: 北京师范大学, 1995
- 4 樊能延. 有机合成事典. 北京: 北京理工大学出版社, 1992. 509
- 5 Klayman DL, Bartosevich JF, Griffin TS, et al 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones I. A New Class of Potential Antimalarial Agents *J Med Chem*, 1979, 22(7): 855~ 862

SYNTHESIS AND PRELIMINARY STUDY ON A NEW CLASS ANTI-TUMOR AGENTS— ACETYTHIOPHENE THIOSEMICARBAZONE

Zhou Shouming Jin Yutai

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

ABSTRACT

Six 2-acetylthiophene TSC have been synthesized and characterized by IR, MC and elemental analysis. Five of them are the first prepared compounds. The anti-tumor activities of them have been investigated. The results show that they have high inhibition to all three carcinoma cells (KB cell, HCT-8 cell and Bel 7402 cell). These ligands are labeled with ^{111}In . The biodistributions of six ^{111}In ligand complexes in mice are determined. The results show that concentrating of ^{111}In ligand complexes in blood is not apparent. Further study is needed to see the uptake of ^{111}In ligand complexes by carcinoma cells.

Key words 2-Acetylthiophenethiosemicarbazones Anti-tumor pharmaceuticals
Anti-tumor activity

书刊介绍

核化学与放射化学

Nuclear and Radiochemistry

著者: Lieser K. H.。1997年VCH出版。

本书全面扼要介绍了最新的核化学与放射化学知识以及它们在各个科学领域中的应用。

主要目次如下: 1. 自然界中的放射性; 2. 放射性元素和放射性核素; 3. 原子核与基本粒子的物理特性; 4. 放射性衰变; 5. 衰变模型; 6. 核辐射; 7. 核辐射测量; 8. 核反应; 9. 核反应的化学效应; 10. 化学键对核特性的影响; 11. 核能、核反应堆、核燃料与燃料循环; 12. 放射性核素与标记化合物的生产; 13. 放射性核素化学的特殊问题; 14. 放射性元素; 15. 地球化学和宇宙化学中的放射性核素; 16. 应用核方法的测年法; 17. 放射分析; 18. 化学中的放射性示踪; 19. 生命科学中的放射性核素; 20. 放射性核素和核辐射的技术应用与工业应用; 21. 地圈与生物圈中的放射性核素; 22. 剂量与辐射防护。

摘自《科技信息》