

- [2] Hauser, F. M.; Rhee, R. P., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 178
- [3] Matloubi, F.; Solladie, G., *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2141.
- [4] Solladie, G., *Synthesis*, 1981, 185.
- [5] van Asten, J. J. A.; Louw, R., *Tetrahedron Lett.*, 1975, 671.
- [6] Xu, C. Y.; Liu, G. J.; Zhang, Z., *Synth. Commun.*, 1987, 17, 1839.
- [7] Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 4887.
- [8] 刘广鉴、张正、许从应, 高等学校化学学报, 1988, 9, 1293.
- [9] Kagan, J.; Tolentino, L., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3085.
- [10] Fitzgerald, J. S.; Kon, G. A. R., *J. Chem. Soc.*, 1937, 725.
- [11] Weis, C. D.; Winkler, T., *Helv. Chim. Acta*, 1974, 57, 856.
- [12] 张正、刘广鉴、许从应, 化学学报, 待发表。

* * * * *

有机化学 YOUJI HUAXUE, 1989, 9, 226~229 研究论文

含硼抗癌化合物研究

V. 氟及甲氧基取代二苯基硼的某些 N,O 双齿螯合物

袁国正*, 庞金星、张国敏 (武汉大学化学系, 武汉)

曾繁波 (同济医科大学, 武汉)

Studies on Antitumor Boron Compounds

V. F, MeO-Substituted Diphenylboron Chelates with N,O-Bidentate Ligands

YUAN Guo-Zheng*, PANG Jin-Xin, ZHANG Guo-Min

(Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan)

ZENG Fan-Bo

(Tongji Medical University, Wuhan)

Abstract: F, MeO-Substituted diphenylboron chelates of ethanolamine, 2-amino-1-butanol, dl-norvaline, dl-norleucine dl-phenylalanine, 8-hydroxyquinoline were prepared and their antitumor effects were tested. Preliminary results showed that the inhibitory action on Sacroma 180 (mice) of chelates 4, 6, 9, 12, 14 have 36.3~48%, and chelate 6 has 50% inhibitory effect on EAC (mice). These compounds were identified by elemental and spectral analyses.

Descriptor: chelate, organoboron compound, synthesis, antitumor activity

一些金属有机配合物具有抗癌活性^[1], 已引起人们重视。前文^[2]曾报道氟及甲氧基取代二苯基硼 N, O 双齿螯合物对小白鼠 S₁₈₀ 肉瘤有中等程度的抑制作用, 本文报道氟及甲氧基取代二苯基硼 N, O 双齿螯合物的合成及抗癌

活性。

前文表明: 含 B—N 内配键的螯合二芳基硼化合物硼上双环的取代参数(Hansch π 值及

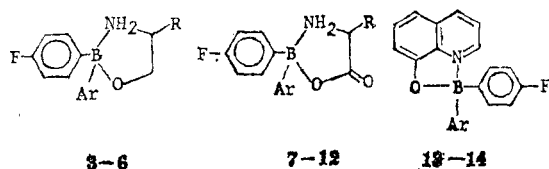
1988年1月24日收稿, 1988年9月15日修回。

表 部分化合物对小白鼠的抗癌效果

Tab. Antitumor effect of some compounds on mice

Compd.	Dose mg/kg/day	Route of administration	Inhibition ratio (%)		
			S 180	EAC	U 14
4	120	IP × 7	42.6	—	—
6	150	IP × 7	47.0	50	—
9	150	IP × 7	48.0	0	—
12	150	IP × 7	45.3	0	—
14	150	IP × 7	36.3	—	27.9

Hammett σ 值)组合值低于双氯代组合值时, 对小鼠肿瘤的抑制较为有利, 其中低于此值的 *p*-Cl 和 *p'*-MeO 取代组合有较好的抗癌入选率。而 *p*-F 和 MeO 基构成的取代组合也低于此值, 因此我们合成了这类新含硼化合物并进行了抗癌试验。其结构见图。

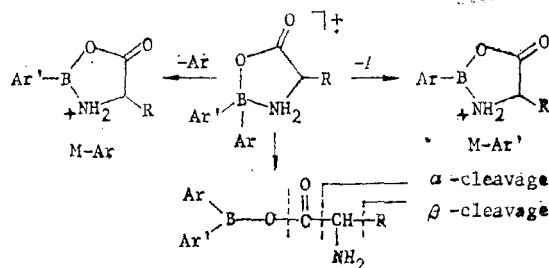


- 3 R = H, Ar = *p*-CH₃OC₆H₄
 4 R = Et, Ar = *p*-CH₃OC₆H₄
 5 R = H, Ar = *o*-CH₃OC₆H₄
 6 R = Et, Ar = *o*-CH₃OC₆H₄
 7 R = *n*-Pr, Ar = *p*-CH₃OC₆H₄
 8 R = *n*-Bu, Ar = *p*-CH₃OC₆H₄
 9 R = CH₂Ph, Ar = *p*-CH₃OC₆H₄
 10 R = *n*-Pr, Ar = *o*-CH₃OC₆H₄
 11 R = *n*-Bu, Ar = *o*-CH₃OC₆H₄
 12 R = CH₂Ph, Ar = *o*-CH₃OC₆H₄
 13 Ar = *p*-CH₃OC₆H₄
 14 Ar = *o*-CH₃OC₆H₄

初步抗癌试验表明(见表), 4, 6, 9, 12, 14 对小白鼠 S₁₈₀ 癌有 36.3~48% 的抑制率, 6 还对小白鼠 EAC 腹水癌有较好的抑制作用, 可使 50% 的小鼠长期存活。急性毒性试验表明, 这些含氟及甲氧基取代化合物的毒性均低于双氯取代的相应化合物。

合成采用对氟苯基对甲氧苯基硼酸正丁酯(1)和对氟苯基邻甲氧苯基硼酸正丁酯(2)分别

与相应的氨基醇、氨基酸和 8-羟基喹啉螯合, 制得上述化合物, 其结构由元素分析, IR, ¹H NMR 和 MS 鉴定。氨基酸类螯合物 7~12 的质谱中, 有些化合物的分子离子峰并不明显, 但有些特征碎片对鉴定其结构有价值, 如高质量碎片之一的 M-Ar 及 M-Ar' 碎片, 因含稳定性较高的硼杂恶唑啉酮环结构, 其丰度往往高于分子离子峰; 此外, 其基峰往往由其配体氨基酸经羰基 α -位或 β -位断裂的碎片形成。8-羟基喹啉类螯合物 13, 14 的质谱行为与 Hohauss^[3]描述的裂解方式相符。



实 验

熔点未校。IR 用日本岛津 IR-450 型仪测定, KBr 压片。MS 分别用 KRATOS MS-30 和 ZAB-HF-3 F 型仪测定, 电子轰击。¹H NMR 用 EM-360(60 兆)型仪测定, TMS 为内标。

对氟苯基对甲氧苯基硼酸正丁酯(1)

83 g(0.80 mol) B(OMe)₃ 和 150 mL 无水 Et₂O 混合, 通 N₂ 搅拌下, 于 -75~-60℃ 滴加含 0.72 mol *p*-FC₆H₄MgBr 的 500 mL 无水

Et₂O 溶液, 搅拌反应 3 h 后, 用稀 HCl 水解, 分出 Et₂O 层, 蒸出 Et₂O 后加 *n*-BuOH 150 mL 酯化, 蒸馏收集 b.p. 116~120°C/1 mmHg 的馏分, 得 80 g (0.32 mol) *p*-FC₆H₄B(OBu)₂ (B 含量分析值: 4.07; 计算值: 4.28), n_D^{20} 1.4646, 移入已有 100 mL 无水 Et₂O 的反应瓶中, 重复上述操作, 与含有 0.32 mol *p*-MeOC₆H₄MgBr 的 400 mL 无水 Et₂O 溶液反应, 最后蒸馏, 收集 b.p. 138~142°C/1 mmHg 馏分得 35 g, 得率 38.3%, n_D^{20} 1.5302。C₁₇H₂₀BFO₂, 计算值: B, 3.78; F, 6.64。实测值: B, 3.95; F, 6.51。

对氟苯基邻甲氧苯基硼酸正丁酯(2)

仿上述方法合成, 产率 42.3%, b.p. 132~136°C/0.5 mmHg, n_D^{20} 1.5294。C₁₇H₂₀BFO₂, 计算值: B, 3.78; F, 6.64。实测值: B, 3.89; F, 6.69。

化合物 3

3.0 g (0.01 mol) 1, 3 mL 氨基乙醇, 7 mL EtOH 和 7 mL H₂O 一起加热回流 45 min, 冷后过滤生成的固体, 依次用石油醚、水洗涤, EtOH-H₂O 重结晶后得 2.5 g 白色结晶产物, 产率 92.6%, m.p. 148~150°C。C₁₅H₁₇BFNO₂, 计算值: B, 3.96; F, 6.96; N, 5.13。实测值: B, 4.05; F, 7.03; N, 5.25。v_{max}: 3310 m, 3200 m, (N—H) 2840 m(OCH₃), 1462 m(CH₂), 1440 m(B—aryl), 1173 s, 1157 s, 1148 m(N—B), 1067 s(C—O) cm⁻¹。m/z: 273 (M⁺)。

化合物 4

制法同上。产率 73.8%, m.p. 158~160°C。C₁₇H₂₁BFNO₂, 计算值: B, 3.59; F, 6.31; N, 4.65。实测值: B, 3.69; F, 6.23; N, 4.58。v_{max}: 3320 s, 3210 m(N—H), 2835 m(OCH₃), 1464 s(C—H), 1432 s(B—aryl), 1180 s, 1158 s(N—B), 1069 s(C—O) cm⁻¹。m/z: 301 (M⁺)。

化合物 5

制法同上。产率 91.1%, m.p. 185~

187°C。C₁₅H₁₇BFNO₂, 计算值: B, 3.96; F, 6.96; N, 5.13。实测值: B, 4.11; F, 6.88; N, 5.25。v_{max}: 3320 s, 3170 m(N—H), 2835 s(OCH₃), 1460 s(CH₂), 1429 s(B—aryl), 1178 s, 1156 s, 1147 m(B—N), 1067 s(C—O) cm⁻¹。m/z: 273 (M⁺)。

化合物 6

制法同上。产率 71.1%, m.p. 169~171°C。C₁₇H₂₁BFNO₂, 计算值: B, 3.59; F, 6.31; N, 4.65。实测值: B, 3.68; F, 6.40; N, 4.50。v_{max}: 3220 s, 3210 m(N—H), 2835 m(OCH₃), 1464 s(C—H), 1432 (B—aryl), 1180 s, 1158 s(N—B), 1070 s (C—O) cm⁻¹。δ_H(CD₃CN): 0.95 (3 H, t, CH₃), 1.64 (2 H, m, CH₂), 2.92~3.91 (3 H, m, OCH₂CH), 3.87 (3 H, s, OCH₃), 5.62 (2 H, br, NH₂), 6.93 (4 H, m, FC₆H₄), 7.53 (4 H, m, OC₆H₄) ppm。m/z: 301 (M⁺)。

化合物 7

3.0 g (0.01 mol) 1, 1.2 g (0.01 mol) *dl*-nor-H-Val-OH, 5 mL 甲苯一起加热回流 1 h, 冷后加石油醚处理, 过滤析出的固体, 依次用石油醚、热水充分洗涤, EtOH-H₂O 重结晶, 得 1.74 g 白色结晶, 产率 52.7%, m.p. 144~146°C。C₁₈H₂₁BFNO₃, 计算值: B, 3.28; N, 4.26。实测值: B, 3.14; N, 4.34。v_{max}: 3210 s(N—H), 2840 (mOCH₃), 1729 vs(C=O), 1436 s(B—aryl), 1180 s, 1160 s(N—B) cm⁻¹。m/z: 329 (M⁺, 0.2%), 234 (23), 222 (5), 72 (100), 43 (19)。

化合物 8

制法同上。产率 43.7%, m.p. 147~149°C。C₁₉H₂₃BFNO₃, 计算值: B, 3.15; N, 4.08。实测值: B, 3.07; N, 4.16。v_{max}: 3200 m(N—H), 2840 m(OCH₃), 1720 vs(C=O), 1440 m(B—aryl), 1180 s, 1163 s(N—B) cm⁻¹。m/z: 343 (M⁺, 0.1%), 248 (19.5), 236 (4.6), 86 (100), 57 (5), 56 (7)。

化合物 9

制法同上。产率 87.5%，m. p. 187~189°C。C₂₂H₂₁BFNO₃，计算值：B, 2.87; N, 3.71。实测值：B, 2.96; N, 3.63。v_{max}: 3230 m, 3180 m (N—H), 2835 m (OCH₃), 1728 vs(C=O), 1440 m(B—aryl), 1180 s, 1160 s (N—B) cm⁻¹。δ_H^{*}(CD₃CN): 2.82~3.22(3 H, m, NCHCH₂), 3.78(3 H, s, OCH₃), 6.99(4 H, m, FC₆H₄), 7.36(4 H, m, OC₆H₄), 7.68(5 H, s, C₆H₅) ppm。m/z: 377(M⁺, 18%), 282(27), 270(7), 269(13), 120(22), 91(100)。

化合物 10

制法同上。产率 95.2%，m. p. 166~168°C。C₁₈H₂₁BFNO₃，计算值：B, 3.28; N, 4.26。实测值：B, 3.25; N, 4.30。v_{max}: 3220 s(N—H), 2835 m(OCH₃), 1725 vs(C=O), 1442 m(B—aryl), 1180 s, 1160 s (N—B) cm⁻¹。m/z: 329(M⁺, 0.6%), 234(21), 222(9.5), 72(100), 43(21)。

化合物 11

制法同上，产率 76.5%，m. p. 135~137°C。C₁₉H₂₃BFNO₃，计算值：B, 3.15; N, 4.08。实测值：B, 3.26; N, 4.18。v_{max}: 3250 s, 3210 s(N—H), 2850 m(OCH₃), 1720 vs(C=O), 1430 s(B—aryl), 1175 s, 1158 s(N—B) cm⁻¹。δ_H^{*}(CD₃COCD₃): 0.86(3 H, t, CH₃), 1.15~1.86(6 H, m, CH₂CH₂CH₂), 2.96(1 H, t, N—CH), 3.86(3 H, s, OCH₃), 6.77~7.61(8 H, m, arom—H) ppm。m/z: 343(M⁺, 4.6%), 248(17), 236(7.5), 86(100), 57(4.5), 56(10)。

化合物 12

制法同上。产率 63.1%，m. p. 167~169°C。C₂₂H₂₁BFNO₃，计算值：B, 2.87; N, 3.71。实测值：B, 2.94; N, 3.81。v_{max}: 3260 s(N—H), 2835 m(OCH₃), 1720

vs(C=O), 1433 s(B—aryl), 1180 s, 1160 s, (N—B) cm⁻¹。δ_H^{*}(CD₃COCD₃): 2.83~3.30(3 H, m, NCHCH₂), 3.73(3 H, s, OCH₃), 6.61~7.61(13 H, m, arom—H) ppm。m/z: 377(M⁺, 6.1%), 282(19), 270(12), 120(65), 91(100)。

化合物 13

3.0 g(0.01 mol)1, 1.5 g(0.01 mol)8-羟基喹啉和 5 mL EtOH 一起加热 20 min, 冷后滤出黄色结晶, 用 EtOH、Et₂O 依次洗涤, 得产物 3.4 g, 产率 95.2%, m. p. 157~159°C。C₂₂H₁₉BFNO₂，计算值：B, 3.03; N, 3.92。实测值：B, 2.98; N, 4.01。v_{max}: 2825 m(OCH₃), 1614 s(喹啉环), 1440 m(B—aryl), 1423 m(C—F), 1180 s, 1160 s, 1145 s(N—B) cm⁻¹。m/z: 357(M⁺, 5.6%), 262(100), 250(75), 128(15)。

化合物 14

制法同上。产率 94.3%，m. p. 168~170°C。C₂₂H₁₉BFNO₂，计算值：B, 3.03; N, 3.92。实测值：B, 3.11; N, 3.83。v_{max}: 2825 m(OCH₃), 1613 s(喹啉环), 1431 s(B—aryl), 1419 w(C—F), 1178 s, 1160 s, 1150 s(N—B) cm⁻¹。m/z: 357(M⁺, 3.6%), 262(100), 250(91), 128(10.5)。

叙词：螯合物，有机硼化合物，合成，抗癌活性

参 考 文 献

- [1] 现代化学(日), 1987, 193, 8。
- [2] 张国敏、袁国正, 有机化学, 1982, 409。
- [3] Hohaus, E.; Riepe, W., Z. Naturforsch., 1973, 23 b, 440。

* 这些化合物的 NH₂ 基质子化学位移不明显。