



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410011175.9

[43] 公开日 2005 年 6 月 22 日

[11] 公开号 CN 1629166A

[22] 申请日 2004. 10. 26

[21] 申请号 200410011175.9

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街 5625 号

[72] 发明人 曲晓刚 上官国强 程海洋

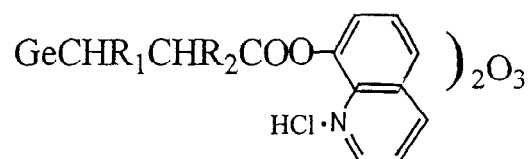
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称 有机锆喹啉酯化合物及其合成方法

[57] 摘要

本发明属于一类有机锆喹啉酯化合物的合成方法。选用有机锆酰氯和 8-羟基喹啉为起始原料，在 0-40℃ 温度下发生取代反应，室温下进行水解反应，再改变溶剂得到水溶性的有机锆喹啉酯化合物。有机锆喹啉酯化合物具有较好的水溶性和脂溶性，由于结构中同时包含药物活性基团—有机锆部分和药物识别基团—喹啉部分，因而具有较强的抗癌活性，有望发展成为一类新的抗癌药物。

1、一种有机锗喹啉酯化合物具有如下结构：



式中：R₁，R₂ 为 H，-CH₃ 或 -C₆H₅。

2、权利要求 1 所述有机锗喹啉酯化合物的合成方法，合成步骤为：

1)、在温度为 0—40°C 的二氯甲烷溶剂中，依次加入 8-羟基喹啉和有机锗酰氯，控制两种原料的摩尔比为：0.2 mol—0.4 mol:0.05 mol—0.1 mol，快速搅拌下反应 2—6 小时，得黄色沉淀物；

2)、过滤掉沉淀，旋转蒸发滤液，得浅黄色粘稠液，加四氢呋喃溶剂洗涤，洗液经冷冻后析出黄色固体；

3)、收集黄色固体，加少量水溶解，1—10 分钟内将水溶液转入到 0—30°C 丙酮中，搅拌 10-40 分钟，滤集沉淀，依次用冷水、乙醇和丙酮冲洗，得有机锗喹啉酯化合物，收率 30—75%。

有机锗喹啉酯化合物及其合成方法

技术领域

本发明属于有机锗喹啉酯化合物及其合成方法。

背景技术

自 1968 年, 日本学者浅井一炎等人合成了水溶性的 β -羧基乙基锗倍半氧化物— $(\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2\text{O}_3$, 即 Ge-132, 并发现其抗癌、抗病毒、抗衰老等多种生物学作用以来, 新型有机锗化合物的合成和抗癌活性的研究成为人们研制高效低毒抗癌药物的重要领域。人们合成了许多 Ge-132 衍生物、含- GeO_3 基团的 Ge-132 类似物、桥氧锗环类化合物等多种类型的有机锗化合物, 多方面地研究了它们的抗癌作用。20 世纪 70 年代以来, 日本、美国、前苏联、中国等国先后合成了近千种有机锗化合物, 并进行了多方面的抗癌活性研究, 共发表论文和授权专利 800 余篇(项)。国内外的大部分工作限于有机锗化合物纯化学合成或个别化合物的活性筛选, 未注重有机基团的相关性, 忽略了分子整体对抗癌作用的影响, 未涉及化合物对癌细胞及 DNA 的识别选择性研究, 因而至今没有得到抗癌活性强且选择识别性高的有研究价值和应用前景的活性化合物。

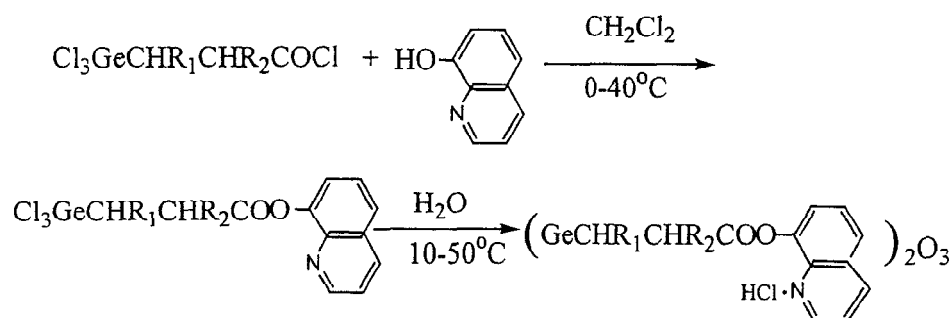
发明内容

本发明的目的是提供一种有机锗喹啉酯化合物;

本发明的另一目的是提供一种有机锗喹啉酯化合物的合成方法。

本发明通过分子设计，保留有机锗倍半氧化物的基本结构，引入能够与 DNA 有相互作用、本身具有药物活性和光谱学性质的喹啉基团，合成了新型结构的有机锗化合物。由于产生协同效应，不仅使新化合物具有较强的抗癌活性和较好的选择识别性，而且有利于其抗癌作用机理的研究，例如通过光谱学等方法研究新型化合物与体内生物大分子的相互作用及识别，为有机锗抗癌药物的深入研究提供了新的思路、产品和技术方法。

本发明合成反应式如下：



式中：R₁，R₂ 为 H，-CH₃ 或 -C₆H₅。

合成步骤为：

1)、在温度为 0—40°C 的二氯甲烷溶剂中，依次加入 8-羟基喹啉和有机锗酰氯，控制两种原料的摩尔比为：8-羟基喹啉为 0.2 mol—0.4 mol，有机锗酰氯为 0.05 mol—0.1 mol，快速搅拌下反应 2—6 小时，得黄色沉淀物；

2)、过滤掉沉淀，旋转蒸发滤液，得浅黄色粘稠液，加四氢呋喃溶剂洗涤，洗液经冷冻后析出黄色固体；

3)、收集黄色固体，加少量水溶解，1—10 分钟内将水溶液转入

到 0—30°C 丙酮中，搅拌 10-40 分钟，滤集沉淀，依次用冷水、乙醇和丙酮冲洗，得有机锗喹啉酯化合物，收率 30—75%。

附图说明

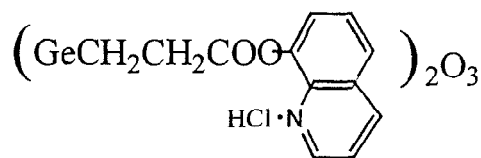
附图 1 为有机锗喹啉酯化合物的红外光谱

图中产物在 1760cm^{-1} 左右出现酯键强的振动吸收峰， $800-900\text{cm}^{-1}$ 出现 Ge—O 特征强振动吸收峰， 528cm^{-1} 出现 Ge—C 中强振动吸收峰。

本发明合成的有机锗喹啉酯化合物既保留了有机锗倍半氧化物的基本结构，又引入了生色基团—喹啉，具有较好的水溶性和脂溶性以及较高的热稳定性，可在空气中长期放置而不分解。试验证明该类化合物具有较高的抗癌活性，并具有很强的紫外吸收和荧光性质，为研究它们的抗癌性质和作用机理创造了必要条件，对于进一步设计合成新型有机锗抗癌药物及从分子水平上研究它们的抗癌作用机理提供有意义的资料。

具体实施方式

实施例 1：合成喹啉酯乙基锗倍半氧化物



首先按文献方法合成三氯锗基丙酰氯。

冰浴冷却下，向含 0.05 mol 8-羟基喹啉的 40 ml 二氯甲烷溶液中滴加含 0.025 mol 三氯锗基丙酰氯的二氯甲烷溶液 20 ml，搅拌反

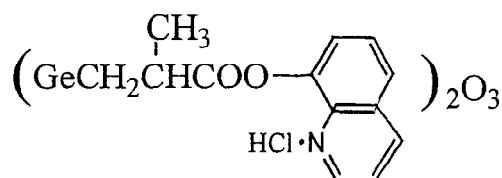
应 5 小时，旋转蒸发掉溶剂，剩余物加 20 ml 四氢呋喃溶剂洗涤，洗液经冷冻后析出黄色固体，收集并用冷的四氢呋喃溶剂充分洗涤。

该固体用 5 ml 水溶解，3 分钟后将水溶液转入到 50 ml 0—5°C 的丙酮中，搅拌 10 分钟，滤集沉淀，依次用冷水、乙醇和冷丙酮冲洗，真空干燥，得到含 2 个结晶水的产品。收率 69%。

产品的结构表征：(1) 红外光谱：1757 cm^{-1} 左右出现酯键强振动吸收峰，883 cm^{-1} 出现 Ge—O 特征强振动吸收峰，525 cm^{-1} 出现 Ge—C 中强振动吸收峰。(2) 核磁共振：化学位移 $\delta=1.68:2\text{H}$ ，三重峰， $-\text{CH}_2$ ； $\delta=2.82:2\text{H}$ ，三重峰 $-\text{CH}_2$ ； $\delta=7-8.0:6\text{H}$ ，多重峰，喹啉氢。

(3) 元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{Ge}_2\text{Cl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ：实测值%：C 40.62；H 3.77；N 3.92；Ge 20.57。理论值%：C 41.01；H 3.70；N 3.99；Ge 20.68。

实施例 2：合成喹啉酯 α -甲基乙基锗倍半氧化物



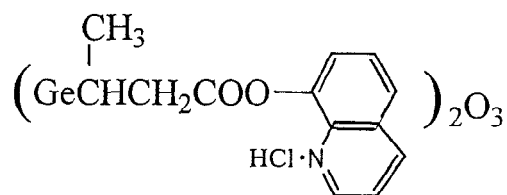
用 α -甲基丙稀酸代替丙稀酸，合成三氯锗基- α -甲基丙酰氯。

实验方法及条件同实施例 1，不同之处在于用三氯锗基 α -甲基丙酰氯代替三氯锗基丙酰氯，水解液转移到丙酮中，开始出现浅黄色粘性固体，继续搅拌后固化。所得产品含 1 个结晶水。收率 30%。

产品的结构表征：(1) 红外光谱：如附图所示，1760 cm^{-1} 左右出现酯键强的振动吸收峰，800—900 cm^{-1} 出现 Ge—O 特征强振动吸收峰，528 cm^{-1} 出现 Ge—C 中强振动吸收峰。(2) 核磁共振：化学

位移 $\delta=1.53$: 3H, 多重峰, $-\text{CH}_3$; $\delta=2.75$: 2H, 三重峰, $-\text{CH}_2$; $\delta=3.0$ — 3.6 : 1H, 多重峰, $-\text{CH}$; $\delta=7$ — 8.0 : 6H, 多重峰, 喹啉氢。(3) 元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Ge}_2\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$: 实测值%: C 44.22; H 4.21; N 3.89; Ge 19.72。理论值%: C 42.72; H 4.11; N 3.84; Ge 19.88。

实施例 3: 合成喹啉酯 β -甲基乙基锗倍半氧化物

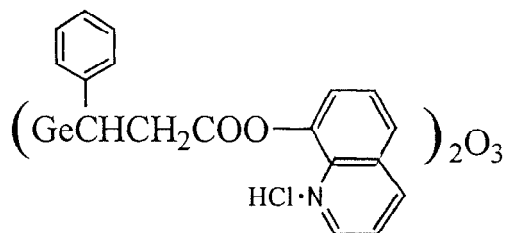


用 β -甲基丙稀酸代替丙稀酸, 合成三氯锗基- β -甲基丙酰氯。

实验方法及条件同实施例 2, 不同之处在于用三氯锗基- β -甲基丙酰氯代替三氯锗基 α -甲基丙酰氯。所得产品含 1 个结晶水。收率 62%。

产品的结构表征: (1) 红外光谱: 1755 cm^{-1} 左右出现强的酯键振动吸收峰, 883 cm^{-1} 出现 Ge—O 特征强的振动吸收峰, 525 cm^{-1} 出现 Ge—C 中强振动吸收峰。(2) 核磁共振: 化学位移 $\delta=1.51$: 3H, 多重峰, $-\text{CH}_3$; $\delta=2.72$: 2H, 三重峰, $-\text{CH}_2$; $\delta=3.2$ — 3.7 : 1H, 多重峰, $-\text{CH}$; $\delta=7.2$ — 8.0 : 6H, 多重峰, 喹啉氢。(3) 元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{Ge}_2\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$: 实测值%: C 42.16; H 4.23; N 3.78; Ge 19.76。理论值%: C 42.72; H 4.11; N 3.84; Ge 19.88。

实施例 4: 合成喹啉酯 β -苯基乙基锗倍半氧化物

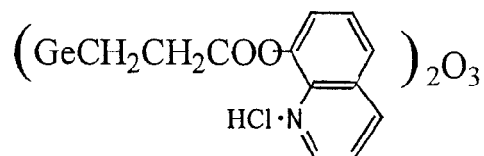


用 β -苯基丙稀酸代替丙稀酸，合成三氯锗基- β -苯基丙酰氯。

实验方法及条件同实施例 2，不同之处在于用三氯锗基- β -苯基丙酰氯代替三氯锗基 α -甲基丙酰氯。所得产品含 1 个结晶水。收率 46%。

产品的结构表征：(1) 红外光谱： 1760 cm^{-1} 左右出现强的酯键振动吸收峰， 885 cm^{-1} 出现 Ge—O 特征强的振动吸收峰， 533 cm^{-1} 出现 Ge—C 中强振动吸收峰。(2) 核磁共振：化学位移 $\delta=2.75$: 2H, 三重峰, $-\text{CH}_2$; $\delta=3.4-3.9$: 1H, 多重峰, $-\text{CH}$; $\delta=7.2-7.5$, 5H, 多重峰, 苯环氢; $7.7-8.2$: 6H, 多重峰, 喹啉氢。(3) 元素分析 $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Ge}_2\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$: 实测值%: C 51.73; H 3.95; N 3.31; Ge 17.42。理论值%: C 51.66; H 3.83; N 3.35; Ge 17.36。

实施例 5: 合成喹啉酯乙基锗倍半氧化物



所用原料和试剂同实施例 1，不同之处在于反应物配比及条件的变化。

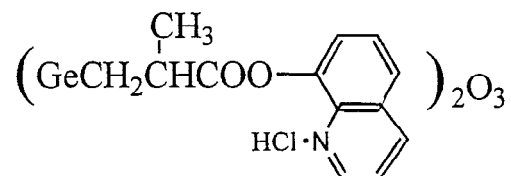
室温下，向含 0.1 mol 8-羟基喹啉的 60 ml 二氯甲烷溶液中滴

加含 0.025 mol 三氯锆基丙酰氯的二氯甲烷溶液 20 ml， 搅拌反应 6 小时。旋转蒸发掉溶剂， 剩余物加 30 ml 四氢呋喃溶剂洗涤， 洗液经冷冻后析出黄色固体， 收集并用冷的四氢呋喃溶剂充分洗涤。

该固体用 5 ml 水溶解， 5 分钟后将水溶液转入到 50 ml 10—15°C 的丙酮中， 搅拌 20 分钟， 滤集沉淀， 依次用冷水、 乙醇和冷丙酮冲洗， 真空干燥， 得到含 2 个结晶水的产品。收率 75%。

红外光谱和核磁共振谱与实施例 1 相同， 元素分析结果符合 $C_{24}H_{22}N_2O_7Ge_2Cl_2 \cdot 2H_2O$ 。

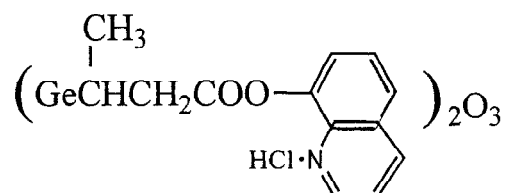
实施例 6: 合成喹啉酯 α -甲基乙基锆倍半氧化物



实验方法及条件同实施例 5， 不同之处在于用三氯锆基 α -甲基丙酰氯代替三氯锆基丙酰氯， 水解液转移到丙酮中， 开始出现浅黄色粘性固体， 继续搅拌后固化。所得产品含 1 个结晶水。收率 53%。

红外光谱和核磁共振谱与实施例 2 相同， 元素分析结果符合 $C_{26}H_{26}N_2O_7Ge_2Cl_2 \cdot H_2O$ 。

实施例 7: 合成喹啉酯 β -甲基乙基锆倍半氧化物

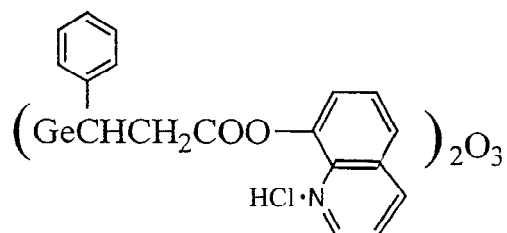


实验方法及条件同实施例 6， 不同之处在于用三氯锆基 β -甲基丙酰氯代替三氯锆基 α -甲基丙酰氯。所得产品含 1 个结晶水。收

率 71%。

红外光谱和核磁共振谱与实施例 3 相同，元素分析结果符合 $C_{26}H_{26}N_2O_7Ge_2Cl_2 \cdot H_2O$ 。

实施例 8：合成喹啉酯 β -苯基乙基锗倍半氧化物



实验方法及条件同实施例 6，不同之处在于用三氯锗基- β -苯基丙酰氯代替三氯锗基 α -甲基丙酰氯。所得产品含 1 个结晶水。收率 58%。

红外光谱和核磁共振谱与实施例 4 相同，元素分析结果符合 $C_{36}H_{30}N_2O_7Ge_2Cl_2 \cdot H_2O$ 。

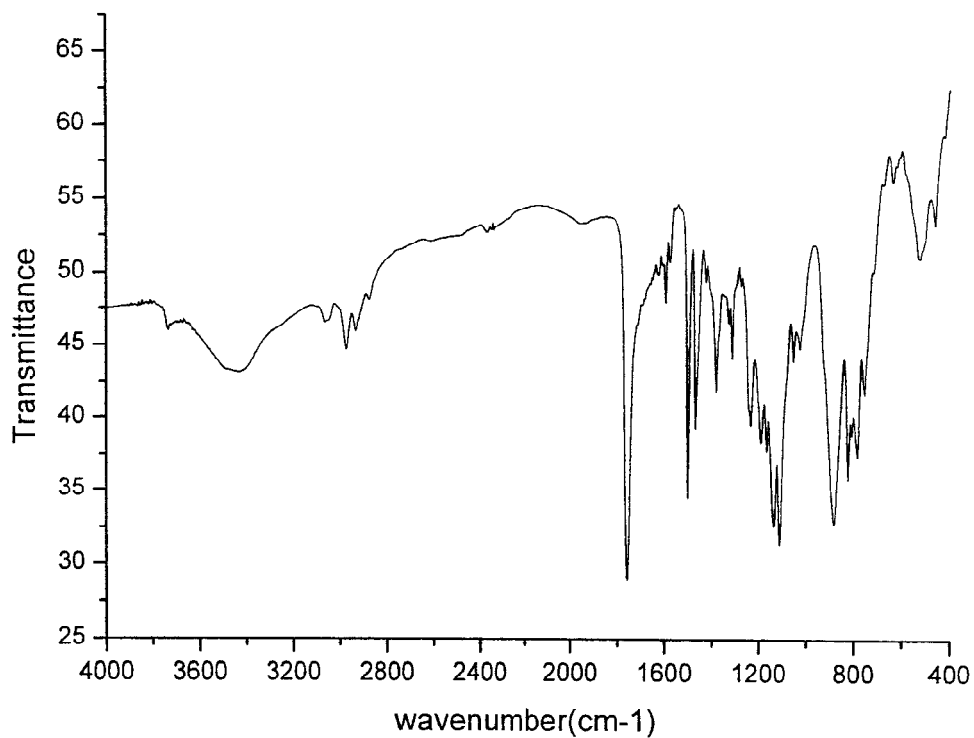


图 1