

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C07F 7/30 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510016821.5

[43] 公开日 2006年1月4日

[11] 公开号 CN 1715284A

[22] 申请日 2005.5.26

[21] 申请号 200510016821.5

[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

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公司  
代理人 马守忠

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 3 页

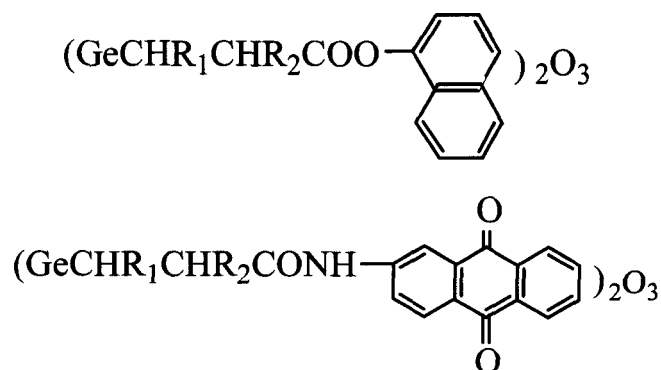
### [54] 发明名称

有机锆萘酚酯和有机锆蒽醌酰胺化合物的合成方法

### [57] 摘要

本发明属于新型抗癌化合物 - 有机锆萘酚酯和有机锆蒽醌酰胺的合成方法。本发明选用有机锆酰氯、 $\alpha$ -萘酚和 2-氨基蒽醌为原料, 发生取代反应, 经浓缩、溶剂转化后进行水解反应, 经分步洗涤得到相应的有机锆萘酚酯和有机锆蒽醌酰胺化合物。有机锆萘酚酯和有机锆蒽醌酰胺化合物, 由于分子结构中兼具两个药物活性基团 - 有机锆和萘酚或蒽醌, 因而不仅具有很强的抗癌活性, 而且对脱氧核糖核酸(DNA)具有明显的相互作用和良好的选择性, 可发展成为新的抗癌药物。

1、一种有机锗萘酚酯和有机锗蒽醌酰胺化合物，它们的结构式分别为：



式中：R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub> 为 H，-CH<sub>3</sub>，-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

的合成方法，其特征在于：

①、在三氯甲烷溶剂中，依次加入 α-萘酚和有机锗酰氯，控制两种原料的 mol 比为 3:1，搅拌下反应 3—6 小时；

②、过滤掉沉淀，旋转蒸发滤液，残留物用四氢呋喃溶解，滴加至适量蒸馏水中并搅拌反应 2—8 小时；

③、滤集沉淀，用丙酮重结晶并将丙酮溶液滴加至水中，搅拌 1-3 小时，收集沉淀，依次用的蒸馏水、乙醇冲洗，真空干燥得到产品。

2、一种根据权利要求 1 所述的有机锗萘酚酯和有机锗蒽醌酰胺的合成方法，其特征在于用 2-氨基蒽醌代替 α-萘酚。

3、一种根据权利要求 1 或 2 所述的有机锗萘酚酯和有机锗蒽醌酰胺的合成方法，其特征在于所说的有机锗酰氯为三氯锗基丙酰氯、三氯锗基 α-甲基丙酰氯、三氯锗基-β-甲基丙酰氯和三氯锗基-β-苯基丙酰氯中的一种。

4、一种根据权利要求 1、2 或 3 所述的有机锗萘酚酯和有机锗蒽醌酰胺的合成方法，其特征在于所说的 α-萘酚或 2-氨基蒽醌的浓度分别为 0.1-0.3mol 有机锗酰氯为 0.03-0.1mol。

## 有机锗萘酚酯和有机锗葱醌酰胺化合物的合成方法

### 技术领域

本发明属于有机锗萘酚酯和有机锗葱醌酰胺化合物的合成技术领域。

### 背景技术

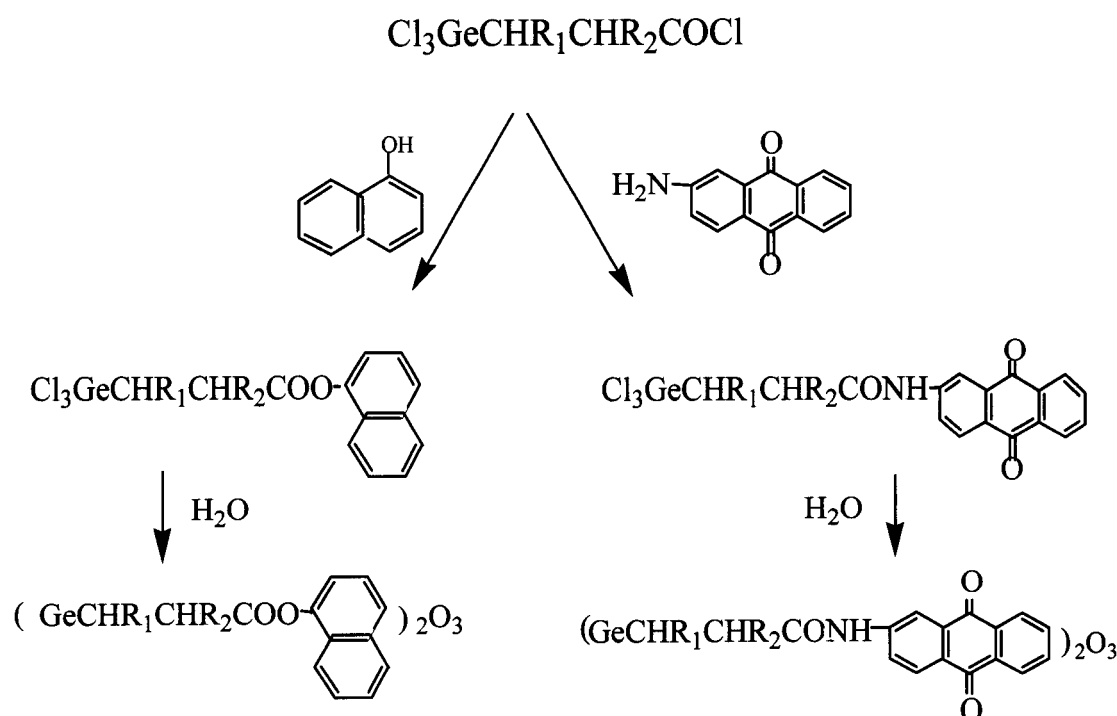
自发现以 Ge-132 ( $\beta$ -羧基乙基锗倍半氧化物) 为代表的有机锗的抗癌活性以来, 新型有机锗化合物的合成和抗癌活性的研究成为人们研制高效低毒抗癌药物的重要领域。至今人们合成了许多 Ge-132 衍生物、含-GeO<sub>3</sub> 基团的 Ge-132 类似物、桥氧锗环类化合物等多种类型的有机锗化合物, 多方面地研究了它们的抗癌作用。20 世纪 70 年代以来, 日本、美国、前苏联、中国等国先后合成了近千种有机锗化合物, 并进行了多方面的抗癌活性研究, 共发表论文和授权专利 800 余篇(项)。国内外的大部分工作限于有机锗化合物纯化学合成或个别化合物的活性筛选, 未注重有机基团的相关性, 忽略了分子整体对抗癌作用的影响, 未涉及化合物与 DNA 的相互作用和识别选择性研究, 所以至今没有得到有效的有机锗抗癌药物。因此, 如何合理进行分子设计, 合成抗癌活性强、选择识别性强、有研究价值和应用前景的有机锗化合物将是人们关心的课题和研究的热点。

### 发明内容

本发明的目的是提供两类新型有机锗化合物, 即有机锗萘酚酯和有机锗葱醌酰胺的合成方法。

本发明通过分子设计, 保留有机锗倍半氧化物的基本结构, 引入本身具有抗癌活性和光谱学性质, 并且能够与 DNA 有强烈相互作用的萘酚和葱醌基团, 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： $R_1, R_2$  为 H,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ 。

合成方法如下：

1)、在三氯甲烷溶剂中，依次加入  $\alpha$ -萘酚和有机锗酰氯，控制两种原料的 mol 比为 3: 1，其中  $\alpha$ -萘酚为 0.1—0.3 mol，有机锗酰氯为 0.03—0.1 mol，搅拌下发生反应 3—6 小时；

2)、过滤掉沉淀，旋转蒸发滤液，得无色粘稠液，用四氢呋喃溶剂溶解后，滴加至蒸馏水中并搅拌反应 2—8 小时；

3)、滤集沉淀，用丙酮重结晶，再将该丙酮溶液滴加至水中，搅拌 1—3 小时，收集沉淀，依次用蒸馏水、乙醇冲洗，真空干燥后得有机锗萘酚酯化合物产品。收率 42—75%。

用 2-氨基萘醌代替  $\alpha$ -萘酚，重复上述 1、2 操作后，滤集沉淀，依次用水、乙醇和丙酮冲洗，真空干燥，得有机锗萘醌酰胺化合物产品。收率 31—55%。

附图说明

图 1 和图 2 分别为一种有机锗萘酚酯和一种有机锗萘醌酰胺化合物的红外吸收光谱。化合物在  $800-900 \text{ cm}^{-1}$  出现 Ge—O 特征强振动吸收峰，

1750 $\text{cm}^{-1}$  和 1650  $\text{cm}^{-1}$  左右分别出现酯键和酰胺键的强振动吸收峰, 530  $\text{cm}^{-1}$  出现 Ge—C 中强振动吸收峰。

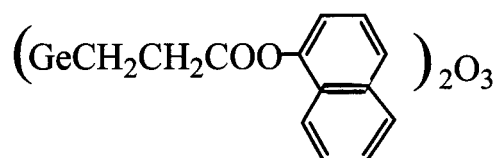
图 3 和图 4 分别为一种有机锗萘酚酯和一种有机锗萘醌酰胺的  $^1\text{H}$  NMR 谱。

图 3 中,  $^1\text{HNMR}$  (DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  1.66(t, 2H, -GeCH<sub>2</sub>-), 3.03(t, 2H, -CH<sub>2</sub>CO-), 7.28–7.95(m, 7H, H<sub>Ar</sub>); 图 4 中,  $^1\text{HNMR}$  (DMSO- $d^6$ )  $\delta$ : 1.49(t, 2H, -GeCH<sub>2</sub>-), 2.82 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>CO-), 7.2–8.4(m, 7H, H<sub>Ar</sub>), 9.2(-CO-NH-).

本发明合成的有机锗萘酚酯和有机锗萘醌酰胺化合物既保留了有机锗倍半氧化物的基本结构, 又引入了具有抗癌活性和光谱学性质的有机基团, 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。体外抗癌活性实验证明该类化合物对人白血病癌细胞( K562 cell line)具有很强的抑制作用, 其 IC<sub>50</sub> 值在 4–16  $\mu\text{M}$  之间, 远低于萘酚 (282) 和萘醌 (771) 的 IC<sub>50</sub> 值; 同时化合物具有明显的紫外吸收和荧光性质, 为研究它们与生物大分子的相互作用, 了解抗癌作用机理提供了结构基础, 另外, 这些结果还将对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: 合成萘酚酯乙基锗倍半氧化物

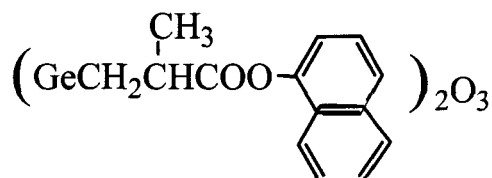


向含 0.15 mol  $\alpha$ -萘酚的 40 ml 的三氯甲烷溶液中滴加含 0.05 mol 三氯锗基丙酰氯的三氯甲烷溶液 20 ml, 搅拌反应 5 小时。旋转蒸发掉溶剂, 剩余物加 20 ml 四氢呋喃溶解, 搅拌下转入到 50 ml 的蒸馏水中, 搅拌反应 6 小时; 滤集沉淀, 依次用蒸馏水、乙醇和丙酮冲洗; 将产品再溶于少量丙酮, 滴加至适量水中, 搅拌 3 小时, 抽滤、真空干燥, 得产品。收率 72%。

产品的结构表征: (1) 红外光谱(KBr,  $\nu_{\text{max}}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3055(m, =C-H), 1758(s, C=O), 1598 and 1509 (m, C=C), 1204(s, C-O-C), 886 and 798(s,

Ge-O), 552(m, Ge-C). (2) 核磁共振谱 ( $^1\text{H}$ NMR, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  1.66(t, 2H, -GeCH<sub>2</sub>-), 3.03(t, 2H, -CH<sub>2</sub>CO-), 7.28-7.95(m, 7H, H<sub>Ar</sub>). 元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>Ge<sub>2</sub>: 理论值 C, 52.64; H, 3.73. 实测值: C, 52.77; H, 3.75.

实施例 2: 合成萘酚酯  $\alpha$ -甲基乙基锗倍半氧化物

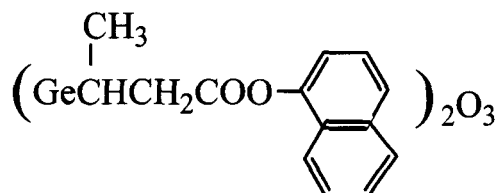


用三氯锗基  $\alpha$ -甲基丙酰氯代替三氯锗基丙酰氯。实验步骤及条件同实施例 1, 收率 48%。

产品的结构表征: (1) 红外光谱 (IR, KBr,  $\nu_{\text{max}}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3056(m, =C-H), 1755(s, C=O), 1599 and 1509 (m, C=C), 1226(s, C-O-C), 885 and 796(s, Ge-O), 554(m, Ge-C). (2) 核磁共振 ( $^1\text{H}$ NMR, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  1.36(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.77(d, 2H, -GeCH<sub>2</sub>-), 3.22(t, 1H, -CH-CO-), 7.27-7.94(m, 7H, H<sub>Ar</sub>).

(3) 元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>Ge<sub>2</sub>: 理论值%: C, 54.32; H, 4.31. 实测值%: C, 54.26; H, 4.28:

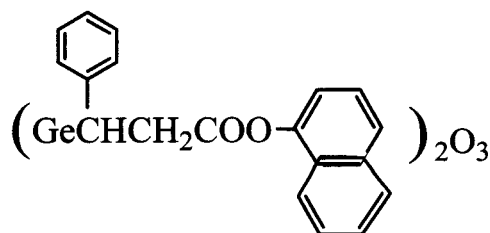
实施例 3: 合成萘酚酯  $\beta$ -甲基乙基锗倍半氧化物



用三氯锗基  $\beta$ -甲基丙酰氯代替三氯锗基  $\alpha$ -甲基丙酰氯。实验步骤及条件同实施例 1, 收率 65%。

产品的结构表征: (1) 红外光谱: 1757  $\text{cm}^{-1}$  左右出现强的酯键振动吸收峰, 882  $\text{cm}^{-1}$  出现 Ge-O 特征强的振动吸收峰, 523  $\text{cm}^{-1}$  出现 Ge-C 中强振动吸收峰。(2) 核磁共振 ( $^1\text{H}$ NMR, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  1.5 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2.73(t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3.2-3.8 (m, 1H, -CH); 7.3-8.1(m, 7H, H<sub>Ar</sub>)。 (3) 元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>Ge<sub>2</sub>: 理论值%: C, 54.32; H, 4.31. 实测值%: C, 54.22; H, 4.38:

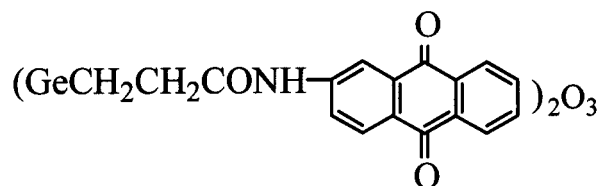
实施例 4: 合成喹啉酯  $\beta$ -苯基乙基锗倍半氧化物



用三氯锗基-β-苯基丙酰氯代替三氯锗基 α-甲基丙酰氯。实验步骤及条件同实施例 1，收率 58%。

产品的结构表征：(1) 红外光谱：1758  $\text{cm}^{-1}$  左右出现强的酯键振动吸收峰，881  $\text{cm}^{-1}$  出现 Ge—O 特征强的振动吸收峰，531  $\text{cm}^{-1}$  出现 Ge—C 中强振动吸收峰。(2) 核磁共振 ( $^1\text{H}$ NMR, DMSO- $d^6$ ): 2.73(t, 2H,  $-\text{CH}_2$ ); 3.1—3.8: (m, 1H,  $-\text{CH}$ ); 7.2—7.5(m, 5H, 苯基氢); 7.7—8.2 (m, 7H, 萘酚氢)。(3) 元素分析  $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Ge}_2$ : 理论值 C, 61.36; H, 4.04. 实测值: C, 61.56; H, 3.97。

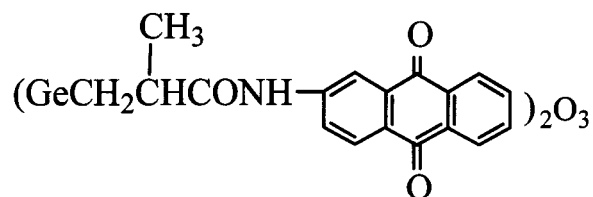
实施例 5: 合成 2-蒽醌酰胺乙基锗倍半氧化物



向含 0.21 mol 2-氨基蒽醌的 50 ml 的三氯甲烷溶液中滴加含 0.07 mol 三氯锗基丙酰氯的三氯甲烷溶液 20 ml，搅拌反应 6 小时；旋转蒸发掉溶剂，剩余物加 30 ml 四氢呋喃溶解，搅拌下转入到蒸馏水中，搅拌 8 小时；滤集沉淀，依次用蒸馏水、乙醇和丙酮冲洗，真空干燥，得产品。收率 52%。

产品的结构表征：(1) 红外光谱 (IR, KBr,  $\nu_{\text{max}}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3438(m, N—H), 2980(m, =C—H), 1674(s, C=O), 1591 and 1532 (m, C=C), 1420(m, C—N), 885 and 800(s, Ge—O), 532(m, Ge—C). (2) 核磁共振 ( $^1\text{H}$ NMR, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$ : 1.49(t, 2H,  $-\text{GeCH}_2-$ ), 2.82 (t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ), 7.2—8.4(m, 7H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.2(s, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ). (3) 元素分析  $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9\text{Ge}_2$ : 理论值 C, 54.62; H, 3.27; N, 3.69. 实测值: C, 54.48; H, 3.23; N, 3.74。

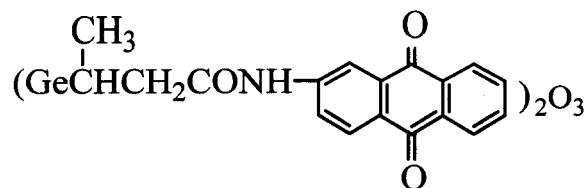
实施例 6: 合成 2-蒽醌酰胺 α-甲基乙基锗倍半氧化物



用三氯锗基  $\alpha$ -甲基丙酰氯代替三氯锗基丙酰氯，实验步骤及条件同实施例 5，收率 35%。

产品的结构表征：(1) 红外光谱 (IR, KBr,  $\nu_{\max}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436(m, N-H), 2981(m, =C-H), 1674(s, C=O), 1590 and 1529(s, C=C), 1419(s, C-N), 882 and 824(s, Ge-O), 531(m, Ge-C). (2) 核磁共振 ( $^1\text{H}$ NMR, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  1.23(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.58(d, 2H, -GeCH<sub>2</sub>-), 2.82(t, 1H, -CH-), 7.87–8.21(m, 7H, H<sub>Ar</sub>), 9.15(s, 1H, -CO-NH-). (3) 元素分析 C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Ge<sub>2</sub>: 理论值 C, 55.48; H, 3.59; N, 3.57. 实测值: C, 55.60; H, 3.63; N, 3.60。

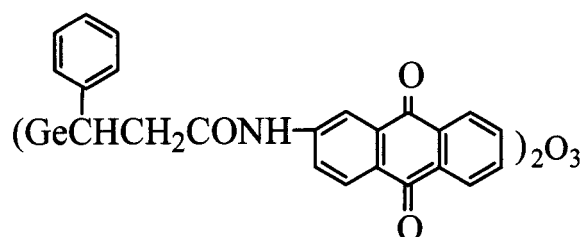
实施例 7: 合成 2-萘醌酰胺  $\beta$ -甲基乙基锗倍半氧化物



用三氯锗基- $\beta$ -甲基丙酰氯代替三氯锗基  $\alpha$ -甲基丙酰氯。实验步骤及条件同实施例 5，收率 52%。

产品的结构表征：(1) 红外光谱 (IR, KBr,  $\nu_{\max}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433(m, N-H), 2984(m, =C-H), 1672(s, C=O), 1588 and 1531(s, C=C), 1417(s, C-N), 881 and 822(s, Ge-O), 528(m, Ge-C). (2) 核磁共振 ( $^1\text{H}$ NMR, DMSO- $d^6$ ):  $\delta$  1.47(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.68(d, 2H, -GeCH<sub>2</sub>-), 3.12(t, 1H, -CH-), 7.88–8.31(m, 7H, H<sub>Ar</sub>), 9.21(s, 1H, -CO-NH-). (3) 元素分析 C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Ge<sub>2</sub>: 理论值 C, 55.48; H, 3.59; N, 3.57. 实测值: C, 55.39; H, 3.62; N, 3.63。

实施例 8: 合成 2-萘醌酰胺  $\beta$ -苯基乙基锗倍半氧化物



用三氯锗基- $\beta$ -苯基丙酰氯代替三氯锗基  $\alpha$ -甲基丙酰氯。实验步



骤及条件同实施例 5，收率 48%。

产品的结构表征：(1) 红外光谱 (IR, KBr,  $\nu_{\max}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436(m, N-H), 2982(m, =C-H), 1676(s, C=O), 1593 and 1535 (m, C=C), 1418(m, C-N), 881 and 804(s, Ge-O), 535(m, Ge-C). (2) 核磁共振 ( $^1\text{H}$ NMR,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.75: (t, 2H,  $-\text{CH}_2$ ); 3.2-3.9: (m, 1H,  $-\text{CH}$ ); 7.2-7.5(m, 5H, 苯环氢); 7.6-8.2: (m, 7H, 萘酚氢), 9.23(s, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ). (3) 元素分析  $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9\text{Ge}_2$ : 理论值 C, 61.25; H, 3.55; N, 3.11. 实测值: C, 60.98; H, 3.47; N, 3.14。

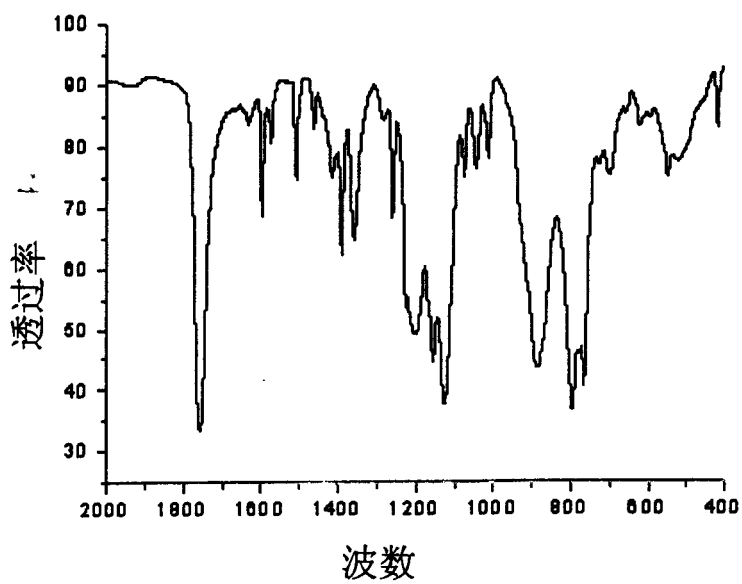


图 1

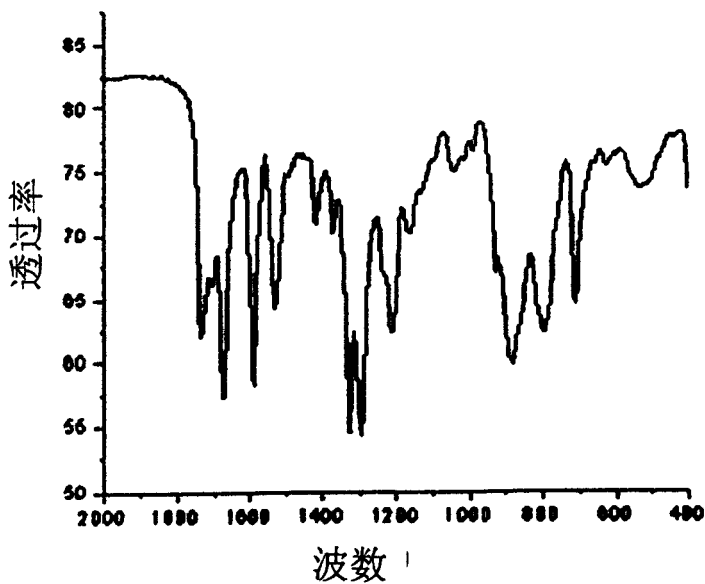


图 2

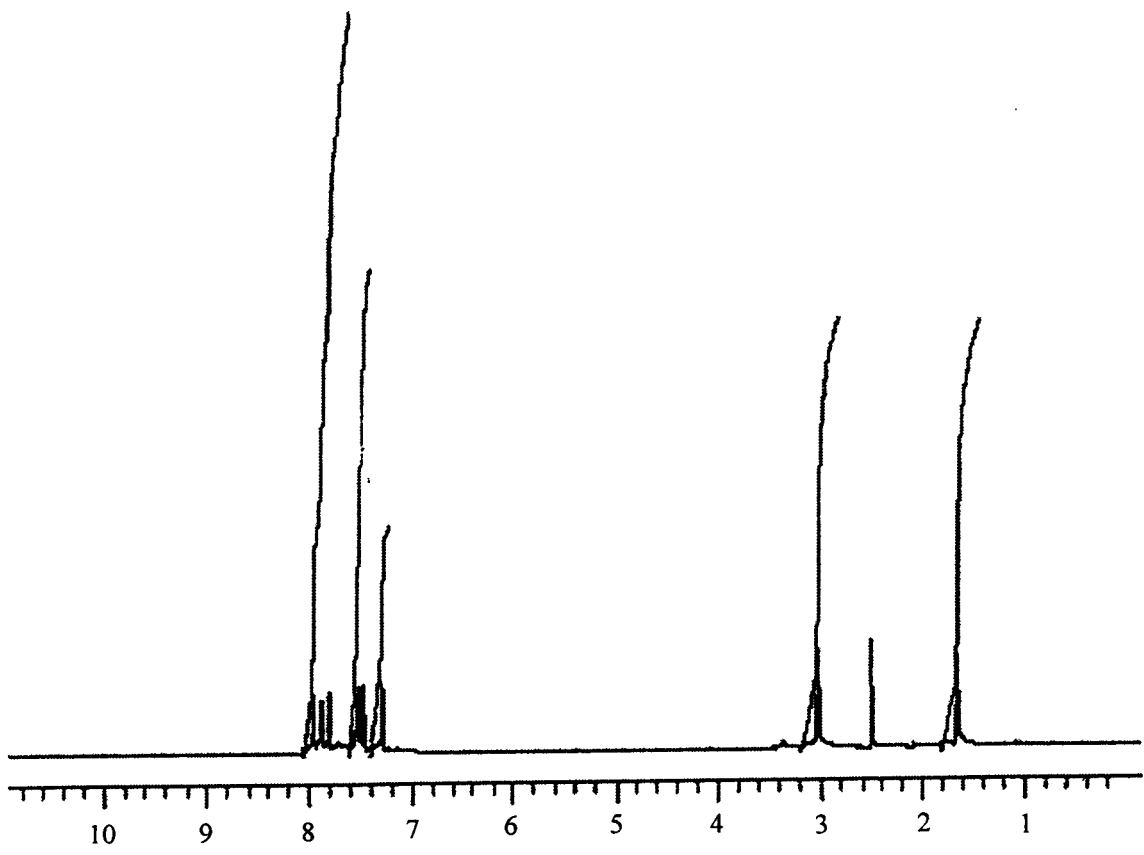


图 3

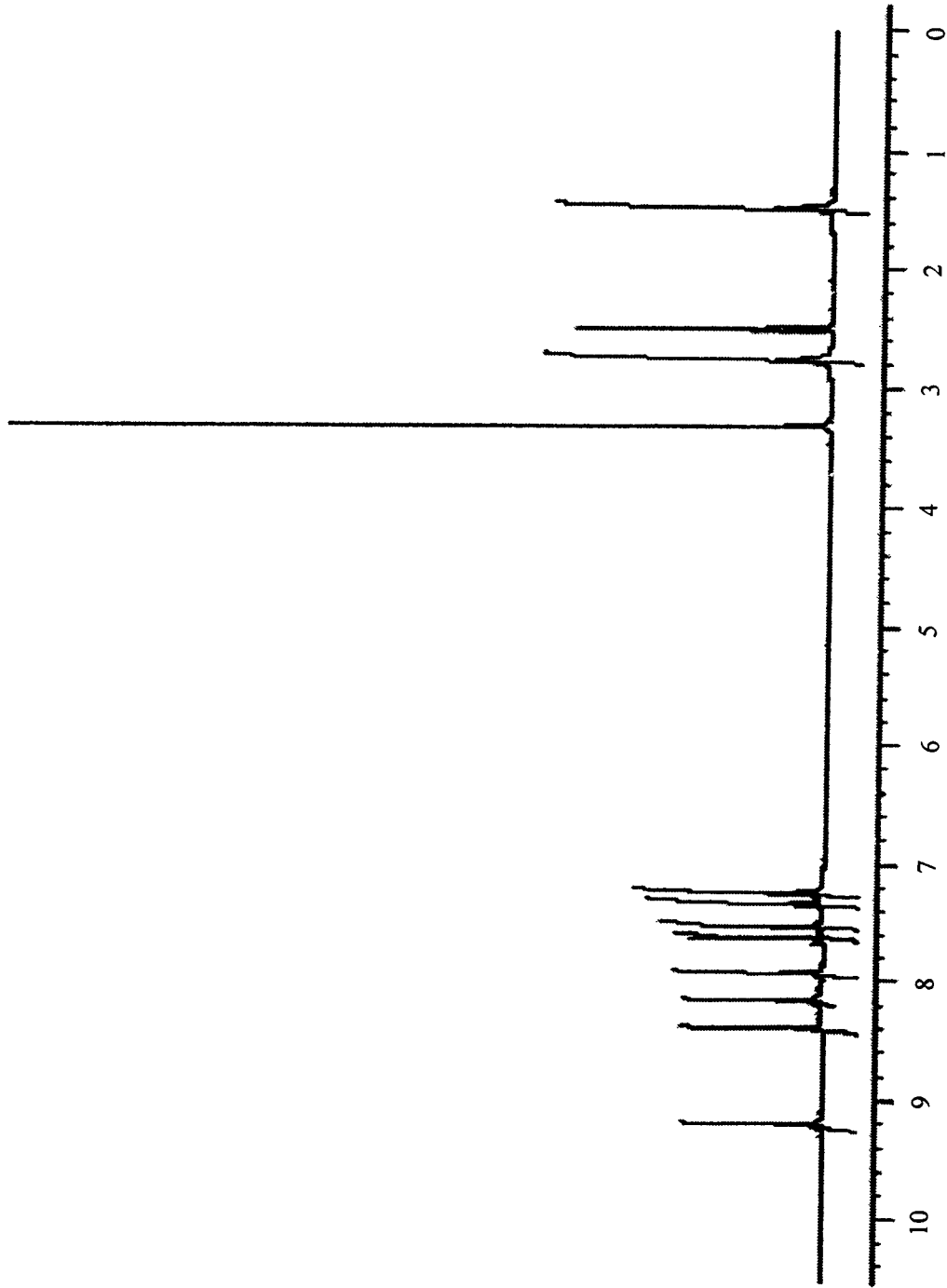


图 4