

功能材料

一种含氟原子和三嗪环的磺胺类化合物的合成^{*}

武明星^{1,2}, 郭飞虎³, 施玲丽^{1,2}, 包广粮¹, 郑明强^{1,2}, 韩彦江^{1,2}, 王妮^{1,2}, 周伟¹,
胡伟青¹, 沈华¹, 于俊峰¹, 沈玉梅¹, 尹端沚¹, 汪勇先¹, 张岚^{1*}

(1. 中国科学院上海应用物理研究所放射性药物研究中心, 上海 201800; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100049; 3. 中国原子能科学研究院同位素研究所, 北京 102413)

摘要: 为开发一种新型碳酸酐酶抑制剂, 并进一步合成一种检测肿瘤乏氧的 PET 分子影像探针, 以 4-氨基甲基苯磺酰胺盐酸盐、三嗪为主要起始原料, 通过用 2-氟乙醇、乙二醇对三嗪环加以修饰, 合成了可能具有高亲和力和选择性的碳酸酐酶抑制剂 4-([4-(2-氟基乙氧基)-6-(2-羟基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-氨基]甲基)苯磺酰胺。该化合物含有碳酸酐酶抑制剂所含有的活性基团磺胺, 同时含有氟原子和三嗪环, 是个很有潜力的碳酸酐酶抑制剂, 该化合物的总收率为 18.5%, 可用于下一步实验中的前期生物学评价和 PET 分子影像探针放射化学合成的参比化合物。

关键词: 碳酸酐酶; 抑制剂; 功能材料

中图分类号: Q946.885.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2008)10-0945-04

Synthesis of Sulfonamide Compound with Fluorine Atom and Cyanuric Chloride Moieties

WU Ming-xing^{1,2}, GUO Fei-hu³, SHI Ling-li^{1,2}, BAO Guang-liang¹, ZHENG Ming-qiang^{1,2}, HAN Yan-jiang^{1,2}, WANG Ni^{1,2}, ZHOU Wei¹, HU Wei-qing¹, SHEN Hua¹, YU Jun-feng¹, SHEN Yu-mei¹, YIN Duan-zhi¹, WANG Yong-xian¹, ZHANG Lan^{1*}

(1. Research Center of Radiopharmaceuticals, Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China; 2. Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Department of Isotopes, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China)

Abstract: In order to develop a new carbonic anhydrase inhibitor (CAI) and further to synthesize a PET molecular imaging probe used for tumor hypoxia detecting, with 4-aminomethylbenzenesulfonamide hydrochloride and cyanuric chloride as major starting materials, and modified with glycol and 2-fluoroethanol, a potential CAI inhibitor 4-([4-(2-fluoroethoxy)-6-(2-hydroxyethoxy)-1,3,5-triazin-2-ylamino]methyl)benzenesulfonamide was synthesized, which is expected to possess high affinity and excellent selectivity. This compound comprises sulfonamide which is the active segment, as well as fluorine atom and triazine ring. So the compound is a potential CAI inhibitor and will be used for the initial biological evaluation. It is also used as the reference compound for radiosynthesis of the labeled probe. The yield of this compounds is 18.5%. In our next work, it is used for initial biological evaluation and as the reference compound for radiosynthesis of the labeled probe.

Key words: carbonic anhydrase; inhibitor; functional materials

Foundation item: National natural science foundation of China (No. 20601028)

* 收稿日期: 2008-05-20; 定用日期: 2008-06-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20601028)

作者简介: 武明星 (1981-), 男, 河北沧州人, 中国科学院上海应用物理研究所硕士研究生, 师从张岚副研究员, 主要从事有机合成及 PET 分子影像探针的合成研究, 电话: 021-59554697, 13585625236, E-mail: wmxz123@sina.com.cn

联系人: 张岚 (1974-), 男, 博士, 副研究员, 主要从事有机合成及 PET 分子影像探针的合成研究。

碳酸酐酶 (carbonic anhydrase, 简称 CA) 是人体广泛分布的一种含锌金属酶, 参与机体内的血液循环、肿瘤生成、骨吸收等生理过程, 可以说 CA 与人类的健康密切相关。近年来, 人们通过 CA 抑制剂来研究它们在体内的作用机制, 许多 CA 已经成为设计新药的靶点, 最近研究发现, 碳酸酐酶是肿瘤乏氧的新颖靶点, 人们有望根据这个靶点设计出一种新型的碳酸酐酶的抑制剂, 用来检测肿瘤的乏氧程度, 从而可以大大提高肿瘤诊疗效果^[1-3]。磺胺类药物临床应用已有几十年历史, 它疗效确切、性质稳定、价格便宜。

目前, 碳酸酐酶抑制剂主要是一些磺胺类化合物, 其中含有氟原子, 特别是含多个氟原子的磺胺类化合物水溶性好, 是非常好的 CA、CA 抑制剂, 是很有效的局部抗青光眼抑制剂^[4,5]。如图 1 所示的化合物不仅具有很好的抑制性而且有很好的选择性。

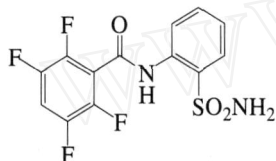


图 1 含有氟原子的 CA 抑制剂

Fig 1 CA inhibitor comprising F atom

含有三嗪结构的磺胺类衍生物对 CA、CA、和 CA 具有较强的抑制作用。图 2 所示化合物就是一种很好的 CA、CA 和 CA 的抑制剂^[6,7]。

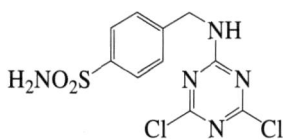


图 2 含有三嗪的 CA 抑制剂

Fig 2 CA inhibitor comprising cyanuric chloride

作者设计并合成的一种磺胺类化合物既含有氟原子, 又含有三嗪环, 有传统碳酸酐酶抑制剂的活性基团磺胺, 又有增加体内水溶性的基团氟原子和羟基。此化合物有望成为一种高抑制性、高选择性的新一代碳酸酐酶抑制剂, 其结构如图 3 所示。

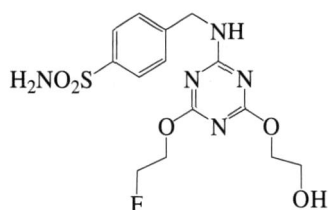


图 3 含有氟原子和三嗪环的 CA 抑制剂

Fig 3 CA inhibitor comprising F atom and triazine ring

作者以 4-氨基甲基苯磺酰胺盐酸盐、三嗪为主

要起始原料, 通过用 2-氟乙醇、乙二醇对三嗪环加以修饰, 合成了可能具有高亲和力和选择性的碳酸酐酶抑制剂 4-[[4-(2-氟乙氧基)-6-(2-羟基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-氨基]甲基]苯磺酰胺, 合成路线如图 4 所示。

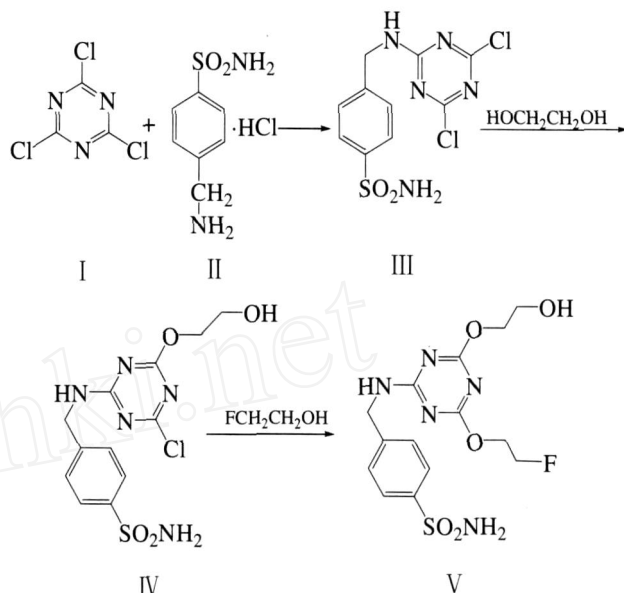


图 4 4-[[4-(2-氟乙氧基)-6-(2-羟基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-氨基]甲基]苯磺酰胺的合成路线

Fig 4 Synthesis of 4-[[4-(2-fluoroethoxy)-6-(2-hydroxyethoxy)-1,3,5-triazin-2-ylamino]methyl]benzenesulfonamide

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

AC-500 型核磁共振仪 (¹H NMR: TMS 为内标, DMSO-d₆ 为溶剂, Bruker 公司), Nicolet Avatar 370 FTIR 红外光谱仪 (KBr 压片), CA055 质谱仪 (EI-MS, Micromass 公司), Shimadzu ZWF-6 紫外分析仪 (购自上海金达生化仪器有限公司), RE-52-2 型旋转蒸发仪 (购自上海沪西分析仪器厂)。

对氨基甲基苯磺酰胺盐酸盐 (homosulfamide hydrochloride), 三嗪 (cyanuric chloride) 均购于 Acros 化学试剂公司; 乙二醇和 2-氟乙醇分别由上海云翔化工有限公司, 上海元吉有限公司提供; 其他试剂 (AR) 均购于国药集团化学试剂有限公司; 薄层层析硅胶板 (2.5 cm × 8 cm) 购于烟台江友硅胶开发有限公司, TLC 点板后, 于紫外灯 (254 nm) 下显色, 各化合物的 TLC 展开条件文中另述。

1.2 合成和表征

1.2.1 化合物 4-[[4-(2-氟乙氧基)-6-(2-羟基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-氨基]甲基]苯磺酰胺

取化合物 (1.84 g, 10 mmol) 和化合物 (2.22 g, 10 mmol), 分别溶于 10 mL 丙酮; 将化合物

的丙酮溶液加入到干燥的三口烧瓶中;再在冰盐浴中,缓慢滴加化合物 的丙酮溶液;恒温搅拌 30 min;随后,滴加 10 mL 浓度为 2 mol/L 的 NaOH 水溶液,继续反应 0.5 h;反应完毕,加 20 mL 水,过滤固体,冰水洗涤,真空干燥,得白色粉末 2.85 g,收率 85.4%^[7]。化合物 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 9.61 (t, 1H, NH, $J = 6.2$ Hz), 7.75 (d, 2H, aromatic, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (d, 2H, aromatic, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (s, 2H, NH₂), 4.56 (d, 2H, CH₂)。MS, m/Z (%): 332.0 ($M^+ - H$, 100)。R (KBr), ν/cm^{-1} : 3 350.4, 3 252.4, 3 173.5, 3 114.8, 1 634.7, 1 600.5, 1 549.9, 1 428.5, 1 175.5, 1 159.5, 852.6。

1.2.2 化合物 4-[[4-氯-6-(2-羟基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-氨基]甲基]苯磺酰胺

取化合物 (1.67 g, 5 mmol), NaOH (0.2 g, 5 mmol) 溶于 15 mL 乙二醇中,在 40 恒温搅拌, TLC 跟踪反应,展开剂: V (乙酸乙酯) V (石油醚) (60~90) = 2:1,直到化合物 反应完为止。加 10 mL 水,冷却,固体析出,过滤,真空烘箱干燥,得白色固体粉末;经硅胶柱分离,淋洗剂为纯乙酸乙酯,收集 $R_f = 0.55$ 的组分,旋转蒸发除去溶剂,真空干燥,得白色固体粉末 1.72 g,收率 47.8%^[8]。化合物 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 9.100~9.068 (t, 1H, NH, $J = 6.4$ Hz), 7.766~7.745 (d, 2H, aromatic, $J = 8.4$ Hz), 7.465~7.445 (d, 2H, aromatic, $J = 8.0$ Hz), 7.301 (s, 2H, NH₂), 4.904~4.852 (m, 1H, OH), 4.549~4.534 (d, 2H, CH₂-aromatic), 4.442~4.414 (t, 2H, CH₂), 3.671~3.586 (dt, 2H, CH₂)。MS, m/Z (%): 357.95 ($M^+ - H$, 87), 716.61 ($2M^+$, 100), 315.77 ($M^+ - \text{CH}_2 = \text{CH}_2 - \text{OH}$, 14)。R (KBr), ν/cm^{-1} : 3 354.4, 3 253.5, 2 935.3, 1 635.4, 1 602.1, 1 555.7, 1 436.6, 1 350.2, 1 164.3, 859.4。

1.2.3 化合物 4-[[4-(2-氟基乙氧基)-6-(2-羟基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-氨基]甲基]苯磺酰胺

取化合物 0.89 g, NaOH 0.1 g;然后,加入 5 mL 2-氟乙醇;在 85 搅拌, TLC 跟踪,展开剂: V (乙酸乙酯) V (石油醚) = 10:1,直至化合物 反应完全;冷却,加 5 mL 水,过滤析出的固体,水洗,真空烘干,硅胶分离,淋洗剂: V (乙酸乙酯) V (石油醚) = 3:2,收集 $R_f = 0.28$ 的组分,旋转蒸发除去溶剂,真空干燥,得白色固体粉末 0.44 g,收率 45.3%。化合物 ^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 8.531 (s, 1H, NH), 7.769~7.749 (d, 2H, aromatic, $J = 8$ Hz), 7.461~7.441 (s, 2H, aromatic, $J = 8$ Hz), 7.298 (s, 2H,

NH₂), 4.886~4.838 (m, 1H, OH), 4.755~4.585 (dt, 2H, CH₂-F, 2JFH = 48 Hz, 2JHH = 3.2 Hz), 4.557~4.462 (dt, 2H, CH₂-CH₂-F, 3JFH = 38 Hz, 2JHH = 3.6 Hz), 4.447~4.439 (d, 2H, CH₂-NH, $J = 3.2$ Hz), 4.259~4.205 (dt, 2H, CH₂-O), 3.656~3.604 (dt, 2H, CH₂-OH)。MS, m/Z (%): 772.70 ($2M^+ - H$, 100), 385.96 ($M^+ - H$, 64)。R (KBr), ν/cm^{-1} : 3 386.9, 3 268.1, 2 923.4, 1 626.0, 1 583.5, 1 553.5, 1 474.2, 1 339.8, 815.9。

2 结果与讨论

目标化合物 的合成关键是寻找最佳反应温度。化合物 的合成,根据文献 [7] 中的方法作者始终不能得到理想的产率,因为文献中指出在冰水浴的条件下,为了保证三嗪上的氯原子只有一个被取代,将化合物 滴加到化合物 中,这样可以保证含有三嗪环的化合物 在反应过程中始终是绝对过量的,但化合物 是一种盐,在有机溶剂中的溶解度很差,给滴加带来困难。作者改变滴加顺序,在冰盐浴条件下,将化合物 滴加到化合物 中,效果很好,由此得出这种取代反应的取代程度是由温度控制的,这一点和文献 [8] 中的报道吻合。既然这种取代反应的取代程度是由温度控制的,接下来的两步反应,即取代第 2 个氯原子和第 3 个氯原子的反应实际上是寻找最佳反应温度,作者得出第 2 步反应的最佳温度是 40,温度过低,反应速度慢甚至不反应;温度过高,很容易取代掉两个氯原子,生成副产物,温度过高反应产物还会二聚甚至多聚,降低反应产率,加大分离难度。最后一步的最佳反应温度是 85。所以合成目标化合物的关键就是寻找最佳反应温度,步骤 2 和步骤 3 都存在目标产物聚合的现象,降低产率的同时也加大了分离难度。

3 结论

在传统磺胺类碳酸酐酶抑制剂的基础上,作者通过在活性基团磺胺上连接三嗪环,同时引入氟离子,引入羟基,以 4-氨基甲基苯磺酰胺盐酸盐、三嗪为主要起始原料,通过用 2-氟乙醇、乙二醇对三嗪环加以修饰,合成了可能具有高亲和力和选择性的碳酸酐酶抑制剂 4-[[4-(2-氟基乙氧基)-6-(2-羟基乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-氨基]甲基]苯磺酰胺。此化合物有望成为新一代碳酸酐酶抑制剂,可用于前期生物学评价和 PET 分子影像探针放射化学合成的参比化合物。此化合物的总收率为 18.5%,本工作为下一步 PET 分子影像探针的放射合成和生物学评价奠定了基础。(下转第 955 页)

表 2 不同非离子表面活性剂的性能比较

Table 2 Comparison of different non-ionic surfactant

	样品			
	A	B	C	D
浊点 /	53	45	42	58
表面张力 / (mN/m)	35	33	32	37
乳化性 /s	361	123	210	417
润湿力 /s	59	70	72	64

A 为实验产物; B 为 PGME(420)油酸酯; C 为 PGME(420)月桂酸酯; D 为 PEG400月桂酸单酯,直接酯化法。

表 3 为本实验在最佳反应条件下合成的聚乙二醇脂肪酸酯的理化指标。

表 3 聚乙二醇脂肪酸酯的理化指标

Table 3 Physicochemical indexes of polyglycol ester of aliphatic acid

项目	指标
外观	淡黄色
浊点 /	53
表面张力 / (mN/m)	35
乳化性 /s	361
润湿力 /s	59
运动黏度 (质量分数为 5% 的水溶液) /($10^{-6} \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	1.16
pH (质量分数为 1% 的水溶液, 常温)	7.5
w (游离聚乙二醇) /%	9.5

根据 GB/T5561—94 的方法测定; 游离聚乙二醇含量按 GB/T5560—2003 测定。

3 结论

由甲醇醇解改性菜籽油制备中间产物菜籽油脂

肪酸甲酯,然后和 PEG400 进行酯交换反应合成聚乙二醇脂肪酸酯的路线是可行的。所用催化剂 CaO/ZrO_2 催化活性高,与产物易分离。当 m (菜籽油脂肪酸甲酯) m (PEG400) = 2.0 1.0, 催化剂 w (CaO/ZrO_2) = 0.8%, 反应温度控制在 130, 反应时间为 7.5 h 时,聚乙二醇脂肪酸酯的产率达 91.56%。操作安全简单、反应温度低、副反应少、产物色泽好,对于发展我国表面活性剂工业有参考价值。

参考文献:

- [1] 李得志,孙永强,杨秀全. 蓖麻油酸甲酯乙氧基化物的合成及物化性能 [J]. 精细石油化工, 2006, 7(4): 54 - 57.
- [2] 任斌,姜玉,汤克勇,等. 菜籽油的羟乙氧基化改性及加脂应用 [J]. 化工进展, 2007, 26(5): 702 - 709.
- [3] 李军正,刘延凤. 椰油酸甲酯乙氧基化物的生产及应用 [J]. 精细化工, 2004, 21(S1): 41 - 43.
- [4] 常致成. 脂肪酸甲酯制备表面活性剂的最新进展 [J]. 化工科技, 2000, 8(1): 60 - 64.
- [5] 邓启刚,郭祥峰,安红. 聚乙二醇单甲酯脂肪酸酯的碱催化合成及性能 [J]. 精细化工, 1999, 16(2): 1 - 3.
- [6] 马鸿宾,李淑芬,王瑞红,等. 酯交换法制备生物柴油的催化剂研究进展 [J]. 现代化工, 2006, 26(2): 51 - 54.
- [7] 王志华,孙小蕊,孙桂芳,等. 碱催化法菜籽油制备生物柴油实验研究 [J]. 现代化工, 2006, 26(2): 124 - 126.
- [8] Meher L C, Vidya Sagar D, Naik S N. Technical aspects of biodiesel production by transesterification: a review [J]. Renewable and Sustainable Energy Review, 2006, 10(3): 248 - 268.

(上接第 947 页)

参考文献:

- [1] Vullo D, Steffansen B, Brodin B, *et al* Carbonic anhydrase inhibitors trans epithelial transport of thiourea sulfonamide inhibitors of the cancer associated isozyme is dependent on efflux transporters [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(7): 2418 - 2427.
- [2] Santos M A, Marques S, Vullo D, *et al* Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of cytosolic/tumor-associated isoforms, and with inodiabetic carboxylates/hydroxamates also incorporating benzene sulfonamide moieties [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(6): 1538 - 1543.
- [3] Silvia Pastorekova, Angela Casini, Andrea Scozzafava, *et al* Carbonic anhydrase inhibitors: the first selective, membrane-impermeant inhibitors targeting the tumor associated isozyme [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, (14): 869 - 873.
- [4] Pastorekova S, Vullo D, Casini A, *et al* Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of the tumor associated isozymes and with polyfluorinated aromatic/heterocyclic sulfonamides [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2005, 20(3): 211 - 217.
- [5] Vullo D, Innocenti A, Nishimori I, *et al* Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of the transmembrane isozyme with sulfonamides - a new target for the design of antitumor and antiglaucoma drugs [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15(4): 963 - 969.
- [6] Garaj V, Puccetti L, Fasolis G, *et al* Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and inhibition of cytosolic/tumor associated carbonic anhydrase isozymes, and with sulfonamides incorporating 1,2,4-triazine moieties [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(21): 5427 - 5433.
- [7] Garaj V, Puccetti L, Fasolis G, *et al* Carbonic anhydrase inhibitors: novel sulfonamides incorporating 1,3,5-triazine moieties as inhibitors of the cytosolic and tumour associated carbonic anhydrase isozymes, and [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15(12): 3102 - 3108.
- [8] Grzegorz B lotny. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis [J]. Tetrahedron, 2006, 62: 9507 - 9522.