

有机硒氰类化合物的合成及其对肿瘤的化学抑制作用

刘超美 朱雨秋 吴秋业 赵京浦(上海 200433 第二军医大学药学院有机化学教研室)

摘要 目的:有机硒氰化合物的合成和肿瘤抑制作用研究。方法:通过苄基卤代、硒氰酸钾的取代反应制备了 15 个苄基硒氰化合物,并对 A-549 人肺癌细胞和 P388 小鼠白血病肿瘤细胞生长进行了抑制试验。结果:15 个苄基硒氰化合物的结构都经过了分析确证;目标化合物对 A-549 人肺癌细胞和 P388 小鼠白血病肿瘤细胞的生长都有抑制作用。结论:其中一些化合物活性较好值得进一步研究。

关键词 苄基;化学抑制作用;硒氰化合物

The synthesis and chemopreventive effects of organoselenocyanate compounds

Liu Chaomei(Liu CM), Zhu Yuqiu(Zhu YQ), Wu Qiuye(Wu QY), *et al*(Department of Organic Chemistry, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the synthesis and chemopreventive effect of some benzyl organoselenocyanate compounds. **METHOD:** The title compounds were synthesized by substitution of potassium selenocyanate and benzyl bromide. The chemopreventive activity was measured on A-549 human lung adenoma and P388 mouse leukemia cell line. **RESULTS:** Fifteen benzyl organoselenocyanate compounds were designed and synthesized. The chemical structures of all the compounds were determined by IR, ¹H NMR and elementary analysis. Preliminary pharmacological tests showed that all the title compounds had chemopreventive activity on two kinds of cancer cells to a certain extent. **CONCLUSION:** Some of the title compounds showed potent activity of chemopreventive effect and should be studied furtherly.

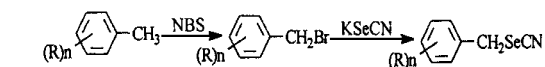
KEY WORDS chemopreventive effect, organoselenocyanate, synthesis

硒是一种人体必需的微量元素。流行病学研究表明许多癌症都与硒的摄入不足有关^[1],硒在降低人类癌症,特别是胃肠道和呼吸系统癌症发病率方面可能有着重要作用^[2,3]。

近年来,国内外都合成了许多有机硒化合物,并对它们的药理作用进行了较为深入的研究。其中苄基硒氰化合物毒性较小,药理研究最为深入,如苯甲硒氰(Benzyl Selenocyanate, BSC)和苯二甲硒氰[1,4-Phenylenebis(methylene) selenocyanate, p-XSC]。实验证明 BSC 和 p-XSC 在 DMAB 诱发乳腺癌的起始期对肿瘤的产生及 DNA 加合物的形成都具有明显的抑制作用^[4]。Clement 等的试验进一步研究了 p-XSC 在起始前和起始后的抗癌作用及其剂量反应关系。在起始前给予 15 μg/g 硒水平的 p-XSC,可抑制 80% 的肿瘤发生;在起始后给予同水平的 p-XSC,可抑制 52% 的肿瘤发生;在实验全程给予 5 μg/g 硒水平的 p-XSC,可预防

50% 的肿瘤发生^[5]。这些苄基硒氰化合物是一类很好的低毒抗癌硒化合物,急性 LD₅₀ 比其它已证实有抗癌作用的硒化合物都高,化学预防指数要高出 2~3 倍,是一类很有前途的肿瘤抑制化合物。

根据 BSC 与 p-XSC 的结构特征,基于以下两点:①硒氰基团是有机硒化合物的活性基团,苄基是基本结构;②变换苯环上的取代基以比较化学抑制作用的强弱。我们设计合成了一系列含有苄基的有机硒氰化合物,合成路线见附图。其结构经元素分析及波谱解析证实(表 1)。目标化合物在浓度为 10⁻⁴ M 时对 A-549 人肺癌和 P388 小鼠白血病肿瘤细胞的生长都具有较好的抑制作用(表 2 和 3),作为食品添加剂其对肿瘤的预防和抑制作用正在测定之中。



实验部分

熔点用 ZMD83-1 型电热熔点测定仪测定,温度计中国现代应用药学杂志 1999 年 12 月第 16 卷第 6 期

表 1 目标化合物的结构 产率 熔点和结构分析数据¹

Compd	Structure	Yield ² / %	MP/ °C	IR/ cm ⁻¹	¹ HNMR(δppm ,CDCl ₃ ,TMS)	MS(m/z)
1	p-Cl	87.0	70 ~ 73	2150(CN) ,1595 ,1490 ,1426	4.30(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.30 ~ 7.45(4H , m ,Ph- H)	231(M ⁺) ,125 , 99 ,89 ,63
2	o-Cl	85.8	35 ~ 37	2145(CN) ,1620 ,1585 ,1470	4.25(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.27 ~ 7.46(4H , m ,Ph- H)	
3	m-Cl	79.0	69 ~ 72	2147(CN) ,1620 ,1585 ,1460	4.57(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.50 ~ 7.70(4H , m ,Ph- H)	
4	2,4-Cl ₂	74.9	63 ~ 65	2146(CN) ,1583 ,1469 ,1430	4.50(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.35 ~ 7.66(3H , m ,Ph- H)	
5	m-F	81.7	45 ~ 48	2147(CN) ,1617 ,1590 ,1447	4.40(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.05 ~ 7.43(4H , m ,Ph- H)	
6	p-OCH ₃	55.4	50 ~ 52	2145(CN) ,1634 ,1585 ,1490	4.42(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.26 ~ 7.34(4H , m ,Ph- H) 4.67(3H ,s , - CH ₃)	
7	p-COOH	69.0	169 ~ 171	3410(OH) ,2145(CN) ,1640 (C = O) ,1622 ,1580	4.59(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.66(2H ,d ,Ph- H) ,8.14(2H ,d ,Ph- H)	
8	o-COOH	73.2	173 ~ 176	2160(CN) ,1740(C = O) ,1620 , 1585	3.22(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.42 ~ 8.45(4H , m ,Ph- H)	
9	m-COOH	87.5	125 ~ 127	3410(OH) ,2145(CN) ,1690(C = O) ,1600 ,1580	4.48(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.40 ~ 8.14(4H , m ,Ph- H)	
10	p-CO ₂ C ₂ H ₅	85.1	94 ~ 97	2146(CN) ,1690(C = O) ,1600 , 1500	1.50(3H ,t , - CH ₃) ,4.45(2H ,q , - CH ₂ -) ,4.60(2H ,s ,CH ₂ -) ,7.68(2H ,d ,Ph- H) ,8.15(2H ,d ,Ph- H)	
11	p-CH ₃	74.0	50 ~ 51	2146(CN) ,1600 ,1500 ,1420	2.42(3H ,s ,CH ₃) ,4.46(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.20 ~ 7.45(4H ,m ,Ph- H)	
12	p-NO ₂	86.4	120 ~ 122	2143(CN) ,1590 ,1510 ,1339	4.55(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.56 ~ 7.89(4H , m ,Ph- H)	
13	p-C ₆ H ₅	68.0	164 ~ 166	2147(CN) ,1566 ,1486 ,1426	4.51(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.50 ~ 7.85(9H , m ,Ph- H)	272(m ⁺) ,167 , 152 ,115
14	H	76.0	71 ~ 73	2147(CN) ,1492 ,1455 ,1425	4.41(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.30 ~ 7.56(5H , m ,Ph- H)	
15	p-CH ₂ SeCN	40.0	147 ~ 148	2146(CN) ,1620 ,1500 ,1420	4.50(2H ,s , - CH ₂ -) ,7.48 ~ 7.59(4H , m ,Ph- H)	315(M ⁺) ,210 , 104

注:¹ C,H,N analyses were within ±0.5 % of calculated values ;² Yield of last substitution reaction

表 2 目标化合物对 A-549 人肺腺癌细胞生长的抑制率 % (浓度为 10⁻⁴ M)

化合物	抑制率/ %	化合物	抑制率/ %	化合物	抑制率/ %
1	95.6	6	94.7	11	97.4
2	94.7	7	82.6	12	99.1
3	96.5	8	98.3	13	93.1
4	97.4	9	97.4	14	94.0
5	92.1	10	98.3	15	92.5

表 3 目标化合物对 P388 小鼠白血病肿瘤细胞生长的抑制率 % (浓度为 10⁻⁴ M)

化合物	抑制率/ %	化合物	抑制率/ %	化合物	抑制率/ %
1	80.5	6	92.3	11	80.0
2	91.2	7	48.8	12	88.6
3	80.5	8	46.3	13	92.3
4	92.7	9	100.0	14	69.2
5	92.7	10	82.9	15	91.3

未校正 ;红外光谱用 PERKIN-ELMER 983 型红外光谱
中国现代应用药学杂志 1999 年 12 月第 16 卷第 6 期

仪测定 ;¹H 核磁共振谱用 EM360 核磁共振分光光度计测定 ,溶剂为 CDCl₃ ;质谱用 HP5989A 质谱仪测定。

苣类化合物 0.01 mol 溶于 20ml 丙酮 ,硒氰酸钾 0.015 mol 溶于 50ml 丙酮 ,投于三颈瓶中 ,磁力搅拌过夜。蒸出丙酮 ,稍冷后 ,加入适量二氯甲烷 ,分别用 20ml 蒸馏水洗 3 次 ,用分液漏斗分液 ,取下层二氯甲烷层 ,加入无水 MgSO₄ 至溶液澄清 ,放置数小时 ,过滤 ,滤液蒸出二氯甲烷 ,固体用甲醇重结晶 ,称重 ,测熔点。

致谢 :目标化合物的抗肿瘤活性由中科院上海药物所国家新药筛选中心测定 ,在此表示衷心地感谢。

参考文献

1 Clark, LC, Alberts DS. Selenium and cancer: Risk or protection? J Natl Cancer Inst,1995 ,87: 473 .
2 Blot WJ ,Li YY ,Taylor PR ,et al .Nutrition intervention trials in linxian , China : Supplementation with specific vitamin/mineral combinations ,cancer incidence ,and disease-specific

mortality in the general population .J Natl Cancer Inst ,1993 ,85 : 1483 .

3 徐兵河 ,孙燕 .微量元素硒的防癌抗癌作用 .中国新药杂志 ,1998 ,7(3):176 .

4 Thompson H J ,Wilson A ,Lu J ,*et al* .Comparison of the effects of an organic and inorganic form of selenium on a mammary

carcinoma cell line .Carcinogenesis ,1994 ,15(2):183 .

5 Ip C ,El-Bayoumy K ,Upadhyaya P ,*et al* .Comparative effect of inorganic and organic selenocyanate derivatives in mammary cancer chemoprevention .Carcinogenesis ,1994 ,15(2):187 .

收稿日期 :1998 - 10 - 30