

銻—四(甲基)波菲林衍生物之合成

姜宏哲

化學研究所

摘 要

一些波菲林，金屬波菲林及有機銻化合物顯示抗癌作用。因此本研究合成了 5 種新的銻—四(甲基)波菲林衍生物(2~6)，期能在抗癌療效上有幫助。

四(甲基)波菲林(1)是由吡咯和乙醛反應環成。1與四氯化銻反應，得二氯—銻—四(甲基)波菲林(2)。將2與礬土搖振得二羥基—銻—四(甲基)波菲林(3)；與溴化乙基鎂反應得二乙基—銻—四(甲基)波菲林(4)；與溴化苯基鎂反應得到二苯基—銻—四(甲基)波菲林(5)。由3與對一硝基酚反應得二(對硝基酚基)銻—四(甲基)波菲林(6)。

* 關鍵詞：銻，波菲林，銻—四(甲基)波菲林。

前 言

近年來，某些波菲林和銻的抗癌藥效為人所矚目，本研究合成一些波菲林和一系列的銻—波菲林衍生物，除了希望對波菲林的合成有更深入的了解外，希望能在癌症之化學療法上有所貢獻。

尋找具有區域選擇性的化學藥劑一直是各方追求的目標，因為此區域選擇性在癌症的診斷及治療上具有特別意義。

早在 1924 年就發現血波菲林(Hematoporphyrins)會累積在腫瘤組織，產生紅色螢光⁽¹⁾(Fluorescence) 接著許多研究者也證實當注射血波菲林入動物或人體，血波菲林僅出現在腫瘤及淋巴腺等部位，且維持一段相當長的時間⁽²⁻⁴⁾。接著 Figge⁽⁵⁾等發現剛發育的細胞組織(如外傷等)也會聚集血波菲林，並發現當時鋅放入血波菲林之環內，

同樣會轉移到腫瘤部位，故推論血波菲林與所有快速分裂生長的細胞(癌細胞)皆具親和力，以及血波菲林與金屬結合後；不致破壞其與腫瘤之親和性。1962年，

⁽⁶⁾，首先將合成之磺酸—四苯基波菲林(Tetraphenylporphrin sulfonate)注入老鼠體內，發現累積於腫瘤的濃度高過於其他組織。此後，一系列的血波菲林衍生物⁽⁷⁻¹³⁾、波菲林衍生物⁽¹⁴⁻¹⁶⁾及金屬波菲林^(1,17)陸續被合成，以做為癌症之診斷劑或治療劑。

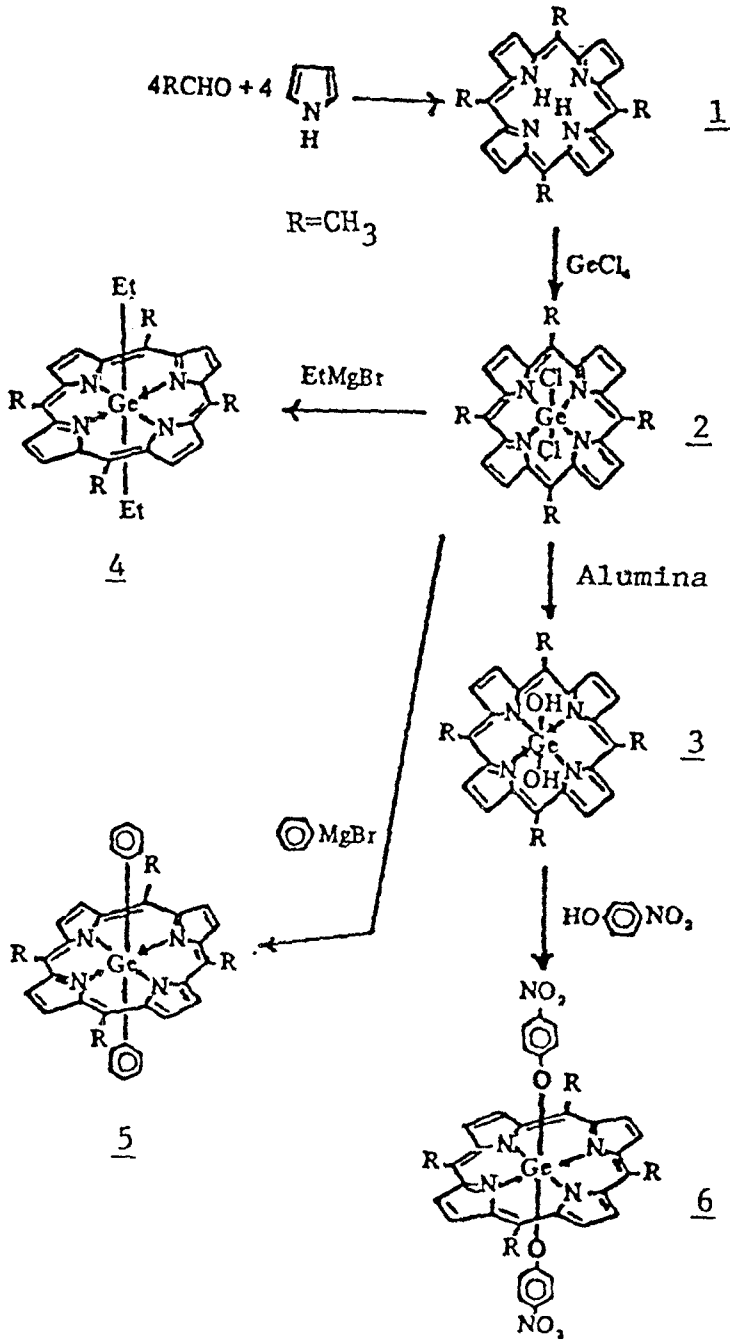
鎘的抗癌功效近年來漸受注重，許多有機鎘抗癌藥的⁽¹⁸⁻²²⁾及含鎘之健康食品^(23, 24)，也一一出現。因此，將鎘放入波菲林之環內做為抗癌藥劑，實乃深具意義。1985年，日本三井製藥首度發表7個合成的鎘—波菲林化合物⁽²⁵⁾(表一)，具抗癌效果(口服1~10mg/kg)，且毒性較小(LD₅₀ 1g/kg)。

因此本人等在前載⁽²⁶⁾合成鎘一四(對甲氧苯基)波菲林，鎘一四(對氯苯基)波菲林，鎘一四(3-吡啶基)波菲林，鎘一四(正丙基)波菲林等之17種新鎘衍生物，經部分衍生物送初步抗癌試驗結果，發現二氯鎘四(對氯苯基)波菲林及二苯基鎘四(對氯苯基)波菲林有藥效。

本研究用Lindsey等法⁽²⁷⁾以吡咯與乙醛反應，製備四(甲基)波菲林(1)後進一步合成二氯—鎘一四(甲基)波菲林(2)二羥基—鎘一四(甲基)波菲林(3)，二乙基—鎘一四(甲基)波菲林(4)二苯基—鎘(甲基)波菲林(5)，二(對硝酚基)—鎘一四(甲基)波菲林(6)等5種新的鎘一四(甲基)波菲林衍生物(圖一)，期能得到更佳的藥效。

表1 日本三井製藥合成之鎘—波菲林衍生物抗癌劑

Structure	R	R'
		-C ₆ H ₅
		-C ₆ H ₄ -CH ₃
		-C ₆ H ₄ -CH ₃
		-C ₆ H ₄ -CH ₃
		-C ₆ H ₄ -CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₃



圖一 合成鎘一四(甲基)波菲林衍生物之流程

實驗部份

儀器

1.核磁共振儀：

使用 JEOL 100MHz FT-FMR 光譜儀測量，化合物皆以 CDCl_3 作溶劑，以 TMS (Tetramethylsilane) 為內標。 δ 表化學位移，單位 ppm，J 表偶合常數，單位 Hz。

2.紅外線吸收光譜儀：

使用 JASCO Model IR-810 及 Perkin-Elmer 882-IR 光譜儀測定。化合物皆以 KBr 打片。

3.質譜儀：

使用 JEOL JMS-D300 質譜儀測量。

4.紫外光—可見光光譜儀：

使用 Shimadzu UV-VIS.160 光譜儀測量化合物吸收圖譜，溶劑為氯仿。

5.元素分析儀：

使用 Perkin-Elmer 240 C 型元素分析儀，分析化合物之碳、氫、氮重量百分比。

藥品

1.德國 Merck 試藥：

乙醛、奎林、四氯化鎘、溴乙烷。試藥級苯、甲醇、四氫喃、正一己烷。管柱層析用中性礬土 (activity I)、鎂片。

2.德國 R.D.H 試藥：

苯甲酮、丙酸、石油醚、溴苯、原醋酸三乙脂、三氟乙酸、四氯對醌 (P-chloranil)。

3.日本和光試藥：

對硝基酚、海沙、無水氯化鈣。

試藥製備

1.格寧納 (Grignard) 試劑之製備：

(1)四氫喃 (THF) 之去水：

取 THF 500ml、二苯甲酮 10 克及切成小片之金屬鈉 20 克置於燒瓶，加熱回流至溶液呈紫色，收集蒸餾液。

(2) 溴化乙基鎂 (EtMgBr) 之製備：

所用儀器先置於 100°C 烘箱 1 小時，然後將鎂片 2.5g (0.1 mole) 及磁攪拌放入燒瓶，通 5 分鐘氮氣後，注入 THF 10ml，攪拌之，再裝混合物 (THF 30 ml 及溴乙烷 9.6 g) 導入滴液漏斗，使混合液逐滴滴入，劇烈攪拌，當氣泡出現時表示格林納試劑開始生成，溶液會變混濁而沸騰，此時，將燒瓶浸於冰浴池內，並控制滴速，使保持著溫和的回流狀態，當混合液滴完且溶液不再產生氣泡，反應完成。反應瓶密封後置於冰箱保存。

(3) 溴化苯基鎂 (PhMgBr) 之製備：

同上裝置及處理步驟，取鎂片 2.5g (0.1 mole)、溴苯 15.7g (0.1 mole) 及 THF 40ml 進行反應，反應完後，密封貯存冰箱。

(4) 格寧納試劑濃度之標定：

取格寧納試劑 2ml，注入 20ml 的純水，以 0.2N 的 HCl 滴定水溶液，由當量酸等於當量鹼之公式可求得格寧納試劑之濃度。

2. 礬土 (活性 V, 含水 15%)

市售礬土僅有活性 I (水 0%) 及活性 II (水 3%) 兩種規格。取礬土 (II) 200g 及純水 100ml 置於密閉器內，一週後可得水含量 15% 之礬土 (V)。

四—(甲基)波菲林 (I)

Tetramethylporphrin

取乙醛 1.02ml (18mmole) 和吡咯 1.26ml (18mmole) 溶於 600ml 的氯仿中。於室溫下加入原乙酸乙酯 (Triethylorthoacetate, TEOA) 3.36ml (18mmole) 後通入氮氣並攪拌 10 分鐘；然後加入三氟乙酸 (Trifluoroacetic acid, TFA) 1.44ml (18mmole) 並於氮氣下繼續攪拌 1

小時並避免照光。接著加入四氯對醌 (P-chloranil) 3.3g ($\frac{3}{4} \times 18 \text{ mmole}$) 並加熱回流

1 小時。反應完後冷卻過濾，將濾液濃縮，以礬土管柱 (45×4 cm) 做層析分離 (沖提液：氯仿)，收集前端紫色液體，以 1:1 甲醇—氯仿做再結晶，真空乾燥得藍紫色結晶 0.18g (10.7%)。

m.p. > 300°C

R_f = 0.85 (Alumina/CHCl₃)

IR (KBr, cm⁻¹):

3350 (N-H stretch), 2930, 2860 (C-H stretch), 1480 (C-H bend), 1360 (C=N stretch).

VIS (CHCl₃) λ max (log ε) nm:

417.5 (5.65), 521.0 (4.18), 557.0 (4.02), 604.0 (2.30), 663.0 (3.88).

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

-2.4 (2H, s, NH), 4.6 (12H, s, methyl), 9.5 (8H, s, β -Pyrrole).

M S m/z (Relative intensity):

366 (100, M^+), 367 (28, $M^+ + 1$), 351 (13, $M^+ - CH_3$).

二氯一鎢一四(甲基)波菲林 (2)

Dichlorogermanium Tetramethyl porphrin

四一(甲基)波菲林 (1) 0.55g (1.5 mmole) 及四氯化鎢 0.7ml (6mmole) 溶於奎林 7 ml, 氮氣下, 210°C, 攪拌 40 分鐘, 冷卻後濾取紫色結晶, 以正己烷清洗並置於 100°C 真空乾燥一天。以 10×2 cm 礬土管柱層析分離(沖提液: 氯仿), 得紫色粉末 456 mg (52.5%)。

m.P > 300°C

Rf = 0.84

IR (KBr, cm^{-1}):

2930, 2860 (C-H stretch), 1340 (C=N stretch).

VIS ($CHCl_3$), λ max (log ϵ) nm:

422.0 (5.68), 522.0 (3.67), 562.0 (4.19), 603.5 (4.18).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

4.62 (12H, s, methyl), 9.6 (8H, s, β -pyrrole).

二羥基一鎢一四(甲基)波菲林 (3)

Dihydroxy germanium Tetramethyl porphrin

取 (2) 118mg (0.2 mmole), 以 6 ml 的氯仿溶解並加入礬土(活性 V) 5g, 激烈震盪 10 分鐘, 減壓蒸乾, 再經 10×2 cm 礬土(活性 V) 管柱層析, 真空乾燥後, 最後得紫色固體 93 mg (82.4%)。

m.P. > 300°C

Rf = 0.82 (Alumina/ $CHCl_3$)

IR (KBr, cm^{-1}):

3640 ("free" OH stretch), 625 (Ge-OH stretch).

VIS ($CHCl_3$), λ max (log ϵ) nm:

421.5 (5.67), 522.5 (3.51), 562.5 (4.10), 604.0 (4.08).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.6 (2H, br OH), 4.64 (12H, s, methyl), 9.62 (8H, s, β -pyrrole).

Anal:

(Calcd.) C, 61.19; H, 4.67; N, 11.90

(Found) C, 60.35; H, 4.75; N, 10.92

二乙基—銻—四(甲基)波菲林(4)

Diethyl germanium Tetramethyl porphrin

取(2) 118mg (0.2 mmole), 溶於去水的苯 15ml, 在氮氣及隔絕光線下, 加入溴化乙基鎂 0.3ml (2.8M), 攪拌並於 1 小時內加熱至沸騰, 冷卻後加入 0.3ml 的水, 繼續攪拌 10 分鐘, 再加無水硫酸鈉 0.3 g。過濾後, 濾液減壓濃縮, 以 10×2 cm 礬土管柱做層析分離, 收集最前段深綠色液體, 減壓濃縮後再真空乾燥得藍色晶體 98 mg (81.5%)。

m.P. > 300°C

Rf = 0.72 (Alumina/CHCl₃)IR (KBr, cm⁻¹):2960, 2920 (aliphatic C-H stretch), 1375 (CH₃ bend).VIS(CHCl₃) λ_{max} (log ε) nm:

442.0 (5.27), 438.0 (5.40), 567.5 (3.74), 608.0 (4.01), 650.5 (4.36).

¹H-NMR(CDCl₃) δ:

-7.1 (4H, q, J_{ab} 7.8 Hz, -CH₃), -4.56 (6H, t, J_{ba} 7.8 Hz, -CH₂-),
4.62 (12H, s, methyl), 9.6 (8H, s, β-pyrrole).

二苯基—銻—四(甲基)波菲林(5)

Diphenyl germanium Tetramethyl porphrin

取(2) 118mg (0.2 mmole) 溶於去水苯 15ml, 在氮氣及避光下, 加入溴化苯基鎂 0.4ml (2.8M), 攪拌之, 並於 1 小時內逐漸加熱至沸騰, 冷卻後加入純水 0.3ml, 繼續攪拌 5 分鐘, 再加入無水硫酸鈉 0.3 g, 過濾、濃縮後, 10×2 cm 以礬土管柱做層析分離(沖提液: 氯仿), 真空乾燥得藍色固體 105 mg (75.6%)。

m.P. > 300°C

Rf = 0.75 (Alumina/CHCl₃)IR (KBr, cm⁻¹):

3050 (aromatic C-H stretch), 740, 690 (=CH monosubst. aromatic OOP).

VIS(CHCl₃) λ_{max} (log ε) nm:

449.0 (5.78), 558.0 (3.68), 598.0 (3.99), 641.5 (4.37).

¹H-NMR(CDCl₃) δ:

0.25 (4H, d, J_{ab} 6.8 Hz), 3.54 (8H, dd, J_{ba} 6.8 Hz, J_{bc} 7.1 Hz), 4.3 (8H,
d, J_{cb} 7.1 Hz), 4.6 (12H, s, methyl), 9.62 (8H, s, β-pyrrole).

二(對硝基—酚基)銻—四(甲基)波菲林(6)

Di-(p-nitro phenoxy) germanium Tetramethylporphrin

將 (2) 118mg (0.2mmole) 及對一硝基酚 70mg (0.5mmole) 溶於苯 15ml, 加熱回流 4 小時, 冷卻後減壓蒸乾, 以水清洗固體至水液不再變顏色, 再以 10×2 cm 礬土管柱層析分離 (沖提液: 氯仿), 真空乾燥得紫色固體 140mg (85.3%)。

m.P. > 300°C

R_f = 0.76

IR (KBr, cm^{-1}):

1480, 1350 (N=O stretch), 860 (C-N stretch).

VIS (CCl_3), λ max (log ϵ) nm:

421.5 (5.68), 523.5 (3.50), 562.5 (4.05), 604.5 (4.07).

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

1.25 (4H, d, J_{ab} 9.0Hz), 3.75 (4H, d, J_{ba} 9.0Hz), 4.64 (12H, s, methyl),
9.68 (8H, s, β -pyrrole)。

Anal:

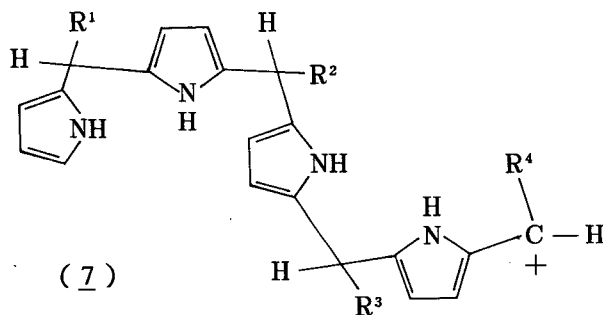
(Calcd.) C, 60.62; H, 3.93; N, 11.79

(Found) C, 59.85; H, 4.01; N, 11.50

結果與討論

四-烷基(alkyl)波菲林的合成, 其產率一般都低於四-芳香族羥基(aryl)波菲林。吾人曾以 Alder⁽²⁸⁾ 方法合成化合物 1, 產率約 3%。換成比較溫和的反應條件, 用 Lindsey 等⁽²⁷⁾ 方法, 可使產率達到 10.7%。另外 Tabushi 等⁽²⁹⁾ 曾利用 "Schiff base" 和吡咯作用合成 1, 產率為 8.7%, 但費時 (反應一週)。

當吡咯與醛類反應時, 此縮合反應機構複雜, 假若僅考慮最後的步驟, 即有四個吡咯和四個醛分子連接在一起的正離子 (7), 此時



(1) R 體積愈大, 上圖中 R² 與 R⁴ 立體阻礙大。第四個吡咯傾向反轉入環內。使碳陽

離子和第一個吡咯連接成波菲林環。

(2)就生存期(lifetime)而言, Alder⁽³⁰⁾ 提出吡咯活性高, 反應很快, 使圖(7)的生存期短, 碳陽離子容易和新的吡咯連接而使鍵增長為聚合物。故 R 取代基若能穩定碳陽離子, 使得(7)的生存期延長, 便較有充裕時間反轉成環。

由上述似乎可解釋合成 1, 以較緩和反應條件的 Lindsey 法產率較 Alder 法為佳。

化合物(4)性質較不穩定, 除了反應須於隔絕空氣及光線下進行, 管柱層析時應減少曝光時間, 分離後產物真空乾燥並置於黑暗中及氮氣下貯存。

誌 謝

本文之實驗部分承獲張豐碩先生之幫助得以完成, 謹致謝忱。

參考文獻

1. M. Tsutsui, C. Carrano and E.A. Tsutsui, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 675 (1975).
2. D.S. Rassmussen-Taxdal, G.E. Ward and F.H.J. Figge, *Cancer*, 8, 78 (1955).
3. K.F. Altman and B. Salomon, *Nature*, 187, 1124 (1960).
4. R.L. Lipson, E.J. Baldes and A.M. Olsen, *J. Nat. Cancer Inst.*, 26, 1 (1961).
5. F.H.J. Figge, G.S. Weiland, L.O.J. Manganiello, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 68, 640 (1948).
6. J. Winkelman, *Cancer Research*, 22, 539 (1962).
7. D. Kessel, *Cancer Research*, 41, 1318 (1981).
8. P.J. Bugelski, C.W. Porter and T.J. Dougherty, *Cancer Research*, 41, 4606 (1981).
9. D. Kessel, *Cancer Research*, 42, 1703 (1982).
10. D. Kessel and M.L. Cheng, *Cancer Research*, 45, 3053 (1985).
11. H. Kostron, M.R. Swartz, D.C. Miller and R.L. Martuza, *Cancer*, 57, 964 (1986).
12. J.F. Evensen, S. Sommer, J. Moan, and T. Christensen, *Cancer Research*, 44, 482 (1984).
13. H. Li, *Yaoxue Tongbao*, 19(1), 45 (1984) (Ch); *C.A.*, 101:103350x(1984).
14. M.A. El-Far and N.R. Pimstone, *Cell Biochem. Funct.*, 3(2), 115 (1985); *C.A.*, 103:2997z (1985).

15. H. Hayashi, S. Nakajima and N. Samejima, *Hokkaido Igaku Zasshi*, 60(3), 391 (1985) (Japan).
16. Efamol Ltd., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61, 130, 220* (1986); *C. A.*, 106: 4762e (1987).
17. S. Sommer and C. Rimington, *J. Moan, FEBS Lett.*, 172 (2), 267 (1984); *C. A.*, 101:126034m (1984).
18. H. Sato and T. Twaguchi, *Cancer Chemotr.*, 6, 79 (1979).
19. 高草木克己, 日本公開特許公報, 昭 59 ~ 33292 (1984).
20. 柿本紀博, 日本公開特許公報, 昭 59 ~ 76095 (1984).
21. 加藤祥三, 日本公開特許公報, 昭 60 ~ 100588 (1985).
22. 澤井喜一, 日本公開特許公報, 昭 60 ~ 190714 (1985).
23. A. Kondo, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59 7500* (1984); *C. A.* 101: 89282t (1984).
24. T. Hamada, *Jap. Tokkyo Koho JP 58-319529* (1983).
25. 三井製藥社, 日本公開特許公報, 昭 60 ~ 64980 (1985).
26. 姜宏哲, 吳天飛, *中華藥學雜誌*, 41, 147 (1989)。
27. J.S. Lindsey, I.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney and A.M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, 52, 827 (1987).
28. A.D. Alder, *J. Org. Chem.*, 32, 476 (1967).
29. I. Tabushi, K. Sakai and K. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1825 (1978).
30. A. D. Adler, L. Sklar, F. R. Longo, J. D. Finarelli and M. G. Finarelli, *J. Heterocycl. Chem.*, 5, 669 (1968).

SYNTHESIS OF GERMANIUM TETRAMETHYL PORPHYRINS

Hung-Cheh Chiang

Institute of Chemistry

Abstract

Some porphyrins, metaloporphyrins and organogermanium compounds have antitumor effects. In this study five new germanium tetramethyl porphyrins (2-6) were synthesized.

Tetramethyl porphyrin (1) is prepared from pyrrole and acetaldehyde. 1 is reacted with germanium tetrachloride give dichlorogermanium tetramethyl porphyrin (1). Hydrolysis of 2 with alumina give dihydroxy germanium tetramethyl porphyrin(3). Reaction of 2 with ethylmagnesium bromide give diethylgermanium tetramethyl porphyrin(4); reaction with phenylgermanium bromide give diphenylgermanium tetramethyl porphyrin(5). Treatment of 3 with 4-nitrophenol give di-(4-nitrophenoxy) germanium tetramethyl porphyrin (6).