

抗血吸虫病药物的研究

呋喃-2-甲酸-[N-(取代苄基)-(N-二氯乙酰)-氨基]-乙酯类 及有关化合物的合成

陈世骥 甘品珍 胡玉琴 姚润华

(中国医学科学院寄生虫病研究所,上海)

提要 呋喃-2-甲酰氯, 5-硝基呋喃-2-甲酰氯和 5-硝基呋喃-2-丙烯酰氯与对(N-二氯乙酰-N-甲基)氨基苯酚或N-(取代苄基)-N-(2-羟乙基)-二氯乙酰胺在无水吡啶内作用生成相应酸的各种酯类。呋喃-2-丙烯酸与上述胺类在苯磺酰氯和无水吡啶内作用生成呋喃-2-丙烯酸的各酯类。所合成的化合物经对日本血吸虫病动物筛选试验,均无预防和治疗作用。

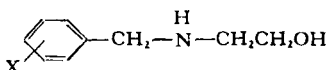
在1954年 Surrey^[1]报导, N-(2,4-二氯苄基)-N-(2-羟乙基)-二氯乙酰胺(即 Win 5047)具有治疗阿米巴痢疾的作用。其后, Bristow 等^[2]报导其化学结构和 Win 5047 相类似的N-(二氯乙酰-N-甲基)氨基苯酚(即 Entamide)也具有治疗阿米巴痢疾的作用。又据 Woodruff 等^[3]发现对(N-二氯乙酰-N-甲基)氨基苯酚的呋喃-2-甲酸酯较对(N-二氯乙酰-N-甲基)氨基苯酚对阿米巴痢疾有更高的疗效。陆启荣^[4]合成的5-硝基呋喃-2-丙烯酸二乙氨基乙酯盐酸盐具有预防日本血吸虫病的作用。由此,作者等拟将呋喃甲酸, 5-硝基呋喃甲酸, 呋喃丙烯酸和 5-硝基呋喃丙烯酸与对(N-二氯乙酰-N-甲基)氨基苯酚, N-(2,4-二氯苄基)-N-(2-羟乙基)-二氯乙酰胺及其同类物作用而成相应的酯类。通过实验动物筛选试验,观察它们对预防和治疗日本血吸虫病是否有效。

N-(2,4-二氯苄基)-N-(2-羟乙基)-二氯乙酰胺及其同类物基本上是依照 Surrey 法^[1]合成的。对(N-二氯乙酰-N-甲基)氨基苯酚则从市上购得。以上化合物在无水吡啶中与呋喃甲酰氯, 5-硝基呋喃甲酰氯或 5-硝基呋喃丙烯酰氯作用成相应的酯类, 与呋喃丙烯酸作用时加入苯磺酰氯。

所合成的化合物经对日本血吸虫病动物筛选试验,均无预防和治疗作用。

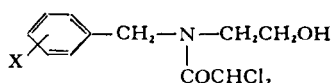
实 验 部 分*

1. N-取代苄基乙醇胺的制备 参照 Surrey 法^[1]制备,但将反应物在水浴上加热维持温度在 40℃ 并继续搅拌 3—4 小时。其产物则用苯重结晶,所得化合物见表 1。

表 1 

X	熔 点 °C	产率 %	分 子 式	计 算 值, %			实 验 值, %		
				N	Cl	Br	N	Cl	Br
2-Cl-4-Cl	60文献(62—63) ^[17]	88	C ₉ H ₁₁ ONCl ₂	—	—	—	—	—	—
2-Br-4-Br	58—61	54	C ₉ H ₁₁ ONBr ₂	4.53	—	51.77	4.50	—	52.63
2-Cl-4-NO ₂	81—83	48	C ₉ H ₁₁ O ₃ N ₂ Cl	12.15	15.40	—	11.60	15.34	—
2-Br-4-NO ₂	86—88	49	C ₉ H ₁₁ O ₃ N ₂ Br	10.18	—	29.09	10.29	—	29.20

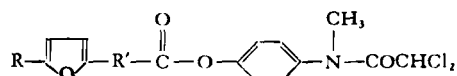
2. N-(取代苯基)-N-(2-羟乙基)-二氯乙酰胺的制备 取等克分子的 N-取代苯基乙醇胺和二氯乙酸甲酯混和后,在水浴上加热,维持温度 70°C,并搅拌 4 小时,待冷却后,将反应物倾入大量稀盐酸中并剧烈搅拌,用氯仿提取,用水洗,干燥后除去氯仿。若反应物和稀盐酸混和后即有固体产生,则不需再用氯仿提取而直接用水洗即可。产物用苯重结晶,得化合物见表 2。

表 2 

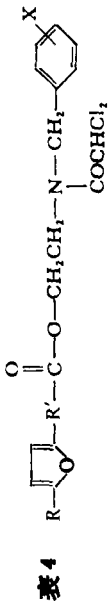
X	熔 点 °C	产率 %	分 子 式	计 算 值, %			实 验 值, %		
				N	Cl	Br	N	Cl	Br
2-Cl-4-Cl	110—112,文献 (112—113.5) ^[17]	47	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ NCl ₄	—	—	—	—	—	—
2-Br-4-Br	98—100	57	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ NCl ₂ Br ₂	3.44	17.48	39.41	3.40	17.52	39.50
2-Cl-4-NO ₂	131—133	61	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ Cl ₃	8.20	31.19	—	8.21	30.69	—
2-Br-4-NO ₂	132—134	61	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ Cl ₂ Br	7.25	18.39	20.73	7.35	18.34	20.66

3. 呋喃-2-甲酸酯类, 5-硝基呋喃-2-甲酸酯类和 5-硝基呋喃-2-丙烯酸酯的制备

取 0.01 克分子对 (N-二氯乙酰-N-甲基) 氨基苯酚或 N-(取代苯基)-N-(2-羟乙基)-二氯乙酰胺溶于 5 毫升无水吡啶中,在 25°C 以下,缓缓滴加 0.01 克分子的呋喃-2-甲酰氯 (5-硝基呋喃-2-甲酰氯或 5-硝基呋喃丙烯酸酰氯) 的无水丙酮溶液 (约 8—10 毫升)。加毕后继续在室温搅拌 1 小时,然后将反应物倾入内含 0.1 克低亚硫酸钠 (俗称保险粉) 的冰水中,经充分搅拌后,滤取沉淀,用冰水洗 3—4 次,用乙醇或冰醋酸重结晶,得化合物见表 3 和 4。

表 3 

化合物	R	R'	重结晶 溶剂	熔 点 °C	产率 %	分 子 式	计 算 值, %		实 验 值, %	
							N	Cl	N	Cl
1	H	—	乙醇	111—114,文献 (112—114) ^[17]	71	C ₁₄ H ₁₁ O ₄ NCl ₂	—	—	—	—
2	NO ₂	—	乙醇	116—118	52	C ₁₄ H ₁₀ O ₆ N ₂ Cl ₂	7.69	19.53	7.89	19.33
3	H	CH=CH	乙醇	114—116	40	C ₁₆ H ₁₃ O ₄ NCl ₂	3.95	20.05	4.11	19.70
4	NO ₂	CH=CH	乙醇	116—118	20	C ₁₆ H ₁₂ O ₆ N ₂ Cl ₂	7.02	17.29	6.92	17.33



化合物	R	R'	X	重结晶溶剂	熔点 °C	产率 %	分子式	计算值, %			实验值, %		
								N	Cl	Br	N	Cl	Br
5	H	—	2-Cl-4-Cl	乙醇	98—100	65	C ₁₆ H ₁₃ O ₄ NCl ₄	3.31	33.57		3.40	33.52	
6	NO ₂	—	2-Cl-4-Cl	乙醇	113—115	66	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ N ₂ Cl ₄	5.95	30.21		5.90	30.28	
7	H	CH=CH	2-Cl-4-Cl	乙醇	95—97	23	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ NCl ₄	3.10	31.55		3.16	31.56	
8	NO ₂	CH=CH	2-Cl-4-Cl	乙醇	159—161	20	C ₁₈ H ₁₃ O ₄ N ₂ Cl ₄	5.64	28.62		5.62	28.65	
9	H	—	2-Br-4-Br	乙醇	92—94	65	C ₁₆ H ₁₃ O ₄ NCl ₂ Br ₂	2.80	14.02	32.00	2.85	14.06	31.69
10	NO ₂	—	2-Br-4-Br	乙醇	111—114	77	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ N ₂ Cl ₂ Br ₂	5.15	13.20	29.35	5.10	13.17	29.33
11	H	CH=CH	2-Br-4-Br	乙醇	93—95	33	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ NCl ₂ Br ₂	2.64	13.49	30.41	2.55	13.41	30.22
12	NO ₂	CH=CH	2-Br-4-Br	乙醇	153—155	41	C ₁₈ H ₁₃ O ₄ N ₂ Cl ₂ Br ₂	4.90	12.43	28.02	4.75	12.18	27.46
13	H	—	2-Cl-4-NO ₂	乙醇	110—114	90	C ₁₆ H ₁₃ O ₄ N ₂ Cl ₃	6.42	24.45		6.44	24.18	
14	NO ₂	—	2-Cl-4-NO ₂	冰醋酸	151—153	63	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ N ₂ Cl ₃	8.72	22.12		8.44	21.87	
15	H	CH=CH	2-Cl-4-NO ₂	乙醇	133—135	27	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ N ₂ Cl ₃	6.07	23.06		6.40	22.43	
16	NO ₂	CH=CH	2-Cl-4-NO ₂	冰醋酸	170—172	60	C ₁₈ H ₁₃ O ₄ N ₂ Cl ₃	8.27	21.03		8.23	20.71	
17	H	—	2-Br-4-NO ₂	乙醇	156—158	94	C ₁₆ H ₁₃ O ₄ N ₂ Cl ₂ Br	5.83	14.79	16.67	5.46	14.73	16.60
18	NO ₂	—	2-Br-4-NO ₂	冰醋酸	158—160	52	C ₁₆ H ₁₂ O ₄ N ₂ Cl ₂ Br	8.00	13.52	15.24	7.52	13.70	15.45
19	H	CH=CH	2-Br-4-NO ₂	乙醇	138—140	41	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ N ₂ Cl ₂ Br	5.53	14.03	15.81	5.32	14.06	15.85
20	NO ₂	CH=CH	2-Br-4-NO ₂	冰醋酸	168—170	52	C ₁₈ H ₁₃ O ₄ N ₂ Cl ₂ Br	7.62	12.89	14.51	7.97	12.79	14.20

4. 呋喃-2-丙烯酸酯类的制备 取 0.04 克分子呋喃-2-丙烯酸溶于 35 毫升无水吡啶中,滴加 5.6 毫升苯磺酰氯,加毕后温度升至 65°C。待冷至 45°C 时继续搅拌 15 分钟,然后升温至 90°C。在搅拌下滴入对(N-二氯乙酰-N-甲基)氨基苯酚或 N-(取代苯基)-N-(2-羟乙基)-二氯乙酰胺的无水吡啶溶液(0.04 克分子溶于 20 毫升无水吡啶中)。加毕后维持温度在 90°C 继续搅拌半小时。待冷后将反应物倒入冰水中,放置过夜即凝成固体,过滤,用乙醇重结晶,所得化合物见表 3 和表 4。

致谢 承本所药理研究室潘秋如、湛崇清、徐月琴等同志进行化合物的动物筛选工作;本所药物化学研究室姚守平和陈瑤华同志担任元素分析,特此一并致谢。

参 考 文 献

- [1] Surrey, A. R.: New Amebacides I. The Preparation of some N-Benzyl-N-Hydroxyalkyldichloroacetamides. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, 76, 2214.
- [2] Bristow, N. W., Oxley, P., Williams, G. A. H. and Woolfe, G.: Entamide, A New Amoebicide: Preliminary Note. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 1956, 50, 182.
- [3] Woodruff, A. W. & Bell, S.: Clinical Trials with Entamide Furoate and Related Compounds. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 1960, 54, 389.
- [4] 陆启荣: 血吸虫病化学治疗的研究, 寄生虫病研究资料汇编, 1959, 225, 上海科学技术出版社。
- [5] Oxley, P., Bristow, N. W., Friser, J., Housley, J. R., Woolfe, G., Wilmshurst, E. C. & Williams, G. A. H.: Amebicidal Acetanilide Derivatives. *Brit. Patent* 855,556 1960. (Chem. Abstr. 1961, 55, 12362.)