

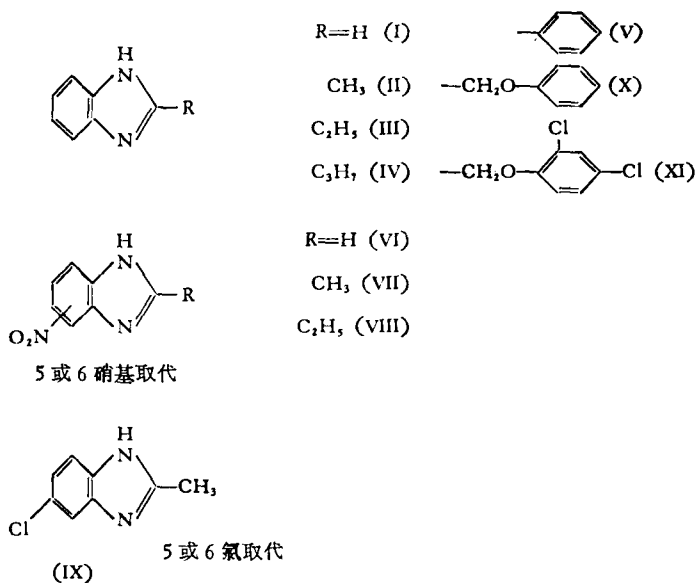
防治血吸虫病药物的研究

VI. 1,3-二氮茚衍生物的合成

暨南大学化学系合成药物研究小组

为了寻找防治血吸虫病非锑剂新药物,我们曾设想某些 1,3-二氮茚衍生物可能会对血吸虫生长发育的某些环节有抑制作用。因此在前文^[1]曾合成了二个在 1 及 2 位皆有取代的 1,3-二氮茚衍生物以进行动物试验。但试验结果认为无效。

后来我们设想也许 1,3-二氮茚中 1 位的氢原子会有重要作用。例如在维生素 B₁₂ 中是通过这个位置与一个五碳糖相联结; 由此我们继续合成一系列只在 2 位及苯环上有取代的衍生物,送广东省寄生虫病防治研究所进行动物试验:



上述化合物的制备方法是按文献或近似方法合成。动物试验结果发现只有化合物 X 及 XI, 按虫体长均数的比较有一定的预防作用,其他化合物初步认为并无预防作用。

由此看来 2 位取代 1,3-二氮茚如取代基为氢原子、甲基、乙基、丙基及苯基皆无预防作用。又如 1,3-二氮茚母核的苯环上增加一个强烈拉电子的硝基亦未见有预防作用。但如 2 位取代基为苯氧甲基时则有一些预防作用。现在根据这些线索进行进一步的研究,以期找到有较好效果的预防药物。

实 验 部 分

化合物 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X：按照文献记载方法合成。(I)^[2]的熔点为 170—171°C；(II)^[2]的熔点为 176—177°C；(III)^[2]的熔点为 171—172°C；(IV)^[2]的熔点为 157°C；(V)^[2,3]的熔点为 292—293°C；(VI)^[4]的熔点为 205°C；(VII)^[5]的熔点为 221—222°C；(IX)^[6]的熔点为 207—208°C；(X)^[7]的熔点为 164°C。

5(6)-硝基-2-乙基-1,3-二氮茛(VIII)：对硝基邻苯二胺 12.0 克(0.078 克分子)，丙酸 18.5 克(0.25 克分子)及 4N 盐酸 60 毫升混合放置于一圆底烧瓶中加热迴流 3 小时。冷却至室温，以氢氧化铵中和析出油状物；放置过夜变成固体。将固体过滤及用 45% 乙醇加热溶解并加入 1 克活性炭脱色、过滤，将滤液放置则析出棕色针状结晶，熔点为 171—172°C。产量为 5 克，收率为 33.4%。

分析 $C_9H_{10}O_2N_2$

计算值, % C 56.54; H 4.75; N 21.98

实验值, % C 56.02; H 4.79; N 21.12

5(6)-硝基-2-(2',4'-二氯苯氧甲基)-1,3-二氮茛(XI)：邻苯二胺盐酸盐 18 克(0.1 克分子)，2,4-二氯苯氧乙酸 23 克(0.1 克分子)及 4N 盐酸 120 毫升混合放置于一个 250 毫升的圆底烧瓶中加热迴流 8 小时。迴流完毕在室温放置即有大量固体析出，过滤，取其固体用 95% 乙醇溶解；用氢氧化铵中和(pH = 10)有大量固体沉淀，过滤干燥后用 95% 乙醇重结晶得粗产物；熔点为 186—187°C。产量为 10 克，收率为 33.9%。粗产品再用 95% 乙醇重结晶得分析样品，熔点为 187—188°C。

分析 $C_{14}H_{10}ON_2Cl_2$

计算值, % C 57.35; H 3.45; N 9.56

实验值, % C 57.38; H 3.68; N 9.41

致谢 本研究承广东省寄生虫病防治研究所进行动物试验，又得中国科学院药物研究所协助进行微量元素分析，特此致谢。

参 考 文 献

- [1] 陆启荣、熊光海、谢志明、于鍊钢、老如箫：“防治血吸虫病药物的研究”，II. 2-氨基-1,3-硫氮茛及 1,3-二氮茛衍生物的合成，药学报，1964，11，50。
- [2] Phillips, M. A.: *J. Chem. Soc.*, 1928, 2393—2399.
- [3] Cooper, F. C., Partridge, N. W.: *J. Chem. Soc.*, 1953, 255—260.; Franzen, H., *Ber.*, 1907, 40, 909; Franzen, H., and Mondlange, C., *Ann.*, 1916, 414, 189.
- [4] Fries, K., Dickmann, O. and Fingerling, A.: *Ann.*, 1927, 454, 225—33.; Van der Want, G. M., *Rec. trav. Chim.*, 1948, 67, 45—51; Bainberger, E. and Barle, B., *Ann.*, 1893, 273, 303; Fischer, O. and Hess, W., *Ber.*, 1903, 36, 3967.; Fries, K., *Ann.*, 1927, 454, 121.
- [5] Phillips, M. A.: *J. Chem. Soc.*, 1928, 172—177.
- [6] Fischer, O. and Others: *Ber.*, 1905, 38, 328.
- [7] Hughes, G. K. and Lions, F.: *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales.*, 1938, 71, 209—222.