

抗血吸虫病药物的研究

S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-缩氨基硫脲类及 有关化合物的合成

陈世颙 钱挹芬 周德涵

(中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海)

提要 本文报导 S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-缩氨基硫脲类和 S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-取代缩氨基硫脲类、次烷基基-双-[S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)]-缩氨基硫脲和次苯基-双-[S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)]-缩氨基硫脲类等 31 个化合物的合成。经日本血吸虫病动物筛选试验, 发现 S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)丙酮-苄基取代缩氨基硫脲(IV)和 S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-丁酮-缩氨基硫脲(XI)给二组病鼠治疗后检获虫数比对照组鼠有所减少。

雷兴翰等^[1]合成 5-硝基呋喃-2-丙烯酰胺乙酸乙酯及 5-硝基呋喃-2-丙烯酰异丙胺等, 发现对日本血吸虫病具有显著的预防及治疗作用。郑贤育等^[2]合成的 5-硝基呋喃-2-甲醛缩氨基硫脲在小白鼠体内对日本血吸虫童虫的生长发育有明显的抑制作用。因此我们除合成了一系列的 S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-缩氨基硫脲及 S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-取代缩氨基硫脲类外, 还合成了一些次烷基基-双-[S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)]-缩氨基硫脲和次苯基-双-[S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)]-缩氨基硫脲类及它们的有关化合物。

S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-丙酮-缩氨基硫脲(I)、S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-丙酮-取代缩氨基硫脲类(II—VI)和 S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)-缩氨基硫脲类(VII—XVI)是依照 Sherman 等^[3]法合成的。

用 Sen 和 Gupta 法^[4]我们制备了次烷基基-双-氨基硫脲类和次苯基-双-氨基硫脲。这些化合物与呋喃甲醛等缩合成次烷基基-双-呋喃甲醛缩氨基硫脲类和次苯基-双-呋喃甲醛缩氨基硫脲类(XVII—XXIV)。

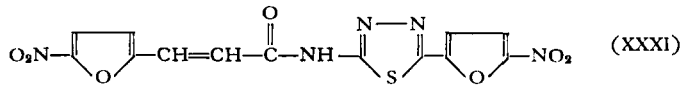
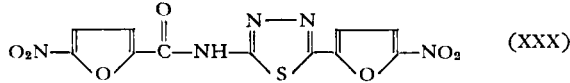
将二克分子的 5-硝基呋喃-2-甲酰氯依照 Sherman 等法与次烷基基-双-氨基硫脲或次苯基-双-氨基硫脲在无水丙酮中作用, 得次烷基基-双-[S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)]-丙酮-缩氨基硫脲或次苯基-双-[S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)]-丙酮-缩氨基硫脲类(XXV—XXVII)。

若将二克分子的 5-硝基呋喃-2-甲酰氯与次烷基基-双-缩氨基硫脲或次苯基-双-缩氨基硫脲在无水四氢呋喃中作用, 则得次烷基基-双-[S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)]-缩氨基硫脲或次苯基-双-[S-(5-硝基呋喃-2-甲酰)]-缩氨基硫脲类(XXVIII—XXIX)。

我们多次试用 5-硝基呋喃-2-甲酰氯与次烷基基-双-呋喃甲醛缩氨基硫脲类作用,

均未能得到次烷烃基-双-[S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)]-咪喃甲醛缩氨基硫脲类化合物。

此外，我們应用 5-硝基咪喃-2-甲酰氯或 5-硝基咪喃-2-丙烯酸酰氯与 2-(5-硝基咪喃-2-)-5-氨基-1,3,4-噻二唑作用生成相应的酰胺化合物 N-[5-(5-硝基咪喃-2-)-1,3,4-噻二唑-2-]-5-硝基咪喃-2-甲酰胺 (XXX) 和 N-[5-(5-硝基咪喃-2-)-1,3,4-噻二唑-2-]-5-硝基咪喃-2-丙烯酸酰胺 (XXXI)。



上述各化合物經初步篩选試驗，发现其中化合物 S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)-丙酮-苄基取代缩氨基硫脲(IV)和 S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)-丁酮-缩氨基硫脲 (XI)，对感染日本血吸虫尾蚴后的小白鼠当天給药，每天一次，連續給药 14 天后解剖，检获虫数(平均 19.22 条和 20.88 条)均比对照組(平均 27.1 条)为少。化合物 II—V, VIII, XI—XII, 和 XV—XVIII 是由上海市血吸虫病防治所篩选的，其余化合物都是由本所药理学研究室篩选的。

实 驗 部 分*

(一) S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)-丙酮-缩氨基硫脲和取代缩氨基硫脲类(I—VI)的合成

在三頸烧瓶內放置 0.03 克分子 5-硝基咪喃-2-甲酰氯和 100 毫升无水丙酮，在攪拌下加入 0.03 克分子氨基硫脲或取代氨基硫脲，溶液呈深紅色。再加入 7 克碳酸氫鈉，繼續攪拌 3 小时，在水浴上迴流 1 小时，冷却，过滤，沉淀用水洗滌，干燥后用二甲基甲酰胺重結晶，得深紅色結晶(各化合物見表 1)。

(二) S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)-缩氨基硫脲类(VII—XVI)的合成

在三頸烧瓶內放置 0.043 克分子缩氨基硫脲和 25—30 毫升无水四氢咪喃，攪拌使之全部溶解，然后加入 10 克碳酸氫鈉，攪拌片刻，緩緩滴加 0.043 克分子 5-硝基咪喃-2-甲酰氯的四氢咪喃溶液。加毕后溶液呈紅色，在室温下繼續攪拌 2 小时，在水浴上迴流 1 小时。放置过夜，过滤，蒸去溶剂，所得固体用二甲基甲酰胺重結晶，得深紅色結晶(各化合物見表 1)。

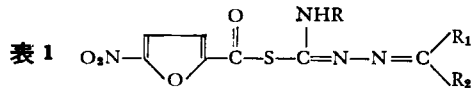
(三) 次烷烃基-双-氨基硫脲和次苯基-双-氨基硫脲的合成

在三頸烧瓶內放置 0.1 克分子乙二胺(丙二胺或对苯二胺)，加 40 毫升浓氨水(比重 0.907)和 25 毫升乙醇。在攪拌下滴加 16 毫升二硫化碳，并控制温度在 30°C 以下。再加 15 毫升乙醇，繼續攪拌至二硫化碳全部溶解。放置 1 小时，加入一氯醋酸鈉(23 克一氯醋酸用 50% 氢氧化鈉溶液中和)，再加 25 毫升 40% 水合肼，在水浴上加熱 2 小时，乘热过滤，滤液放置过夜即有沉淀析出，过滤，用 50% 乙醇重結晶，所得化合物見表 2。

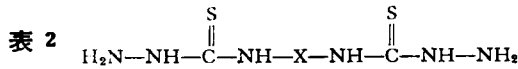
(四) 次烷烃基-双-咪喃甲醛缩氨基硫脲和次苯基-双-咪喃甲醛缩氨基硫脲类(XVII—XXIV)的合成

取 0.047 克分子咪喃甲醛(5-硝基咪喃甲醛或咪喃丙烯醛)和 0.024 克分子次烷烃

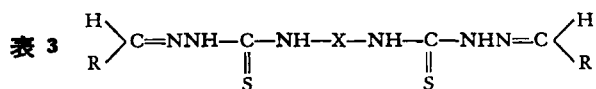
* 熔点未经校正。


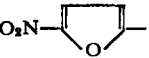
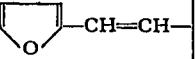

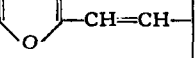


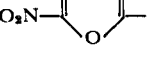

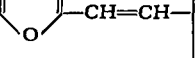



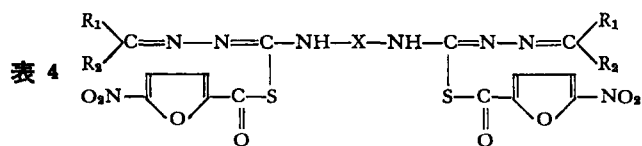
化合物	R	R ₁	R ₂	熔点, °C	产率 %	分子式	计算值, %		实验值, %	
							N	S	N	S
I	H	CH ₃	CH ₃	203 (文献 ^[8] 204 分解)	55	C ₉ H ₁₀ O ₄ N ₄ S	20.74	11.85	20.84	11.79
II	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	CH ₃	CH ₃	99—101	87	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ N ₄ S	17.17	9.81	17.31	9.85
III	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	188—189	40	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ N ₄ S	16.18	9.24	16.16	9.49
IV	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	CH ₃	152—154	29	C ₁₈ H ₁₆ O ₄ N ₄ S	15.55	8.88	15.04	8.70
V		CH ₃	CH ₃	174—176(分解)	37	C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₄ S	15.90	9.09	16.34	9.01
VI	C ₂ H ₅ O-	CH ₃	CH ₃	175—176(分解)	63	C ₁₇ H ₁₈ O ₅ N ₄ S	14.36	8.20	14.50	8.22
VII	H	H	CH ₃	215	42	C ₈ H ₈ O ₄ N ₄ S	21.87	12.50	21.85	12.29
VIII	H	H	C ₂ H ₅	159—161	54	C ₉ H ₁₀ O ₄ N ₄ S	20.74	11.85	20.77	11.83
IX	H	H	C ₃ H ₇	176—178	50	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₄ S	19.71	11.26	19.68	11.04
X	H	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ -	144—145	25	C ₁₂ H ₁₈ O ₄ N ₄ S	17.17	9.81	17.17	9.74
XI	H	CH ₃	C ₂ H ₅	190—191(分解) (文献 ^[8] 190— 191分解)	25	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₄ S	19.72	11.26	19.23	11.49
XII	H	H	C ₆ H ₅ CH=CH-	207 (分解) (文 献 ^[8] 207 分解)	92	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ N ₄ S	16.27	9.30	16.37	9.50
XIII	H	H		182—183	16	C ₁₂ H ₁₀ O ₅ N ₄ S	16.76	9.58	16.96	9.47
XIV	H	H		220—222	20	C ₁₂ H ₉ O ₅ N ₄ SBrl	13.55	7.74	13.51	7.22
XV	H	-CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	209	47	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₄ S	18.06	10.32	18.19	10.12
XVI	H	H		184—186	40	C ₁₁ H ₈ O ₅ N ₄ S	18.18	10.38	18.36	10.29






X	熔 点, °C	产率, %	分 子 式	计 算 值, %		实 验 值, %	
				N	S	N	S
-CH ₂ CH ₂ -	220(文献 ^[4] 221)	36	C ₄ H ₁₂ N ₆ S ₂	—	—	—	—
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	158—160	43	C ₅ H ₁₄ N ₆ S ₂	37.83	—	37.65	—
	210—212	43	C ₈ H ₁₂ N ₆ S ₂	32.81	25.00	32.34	25.21



化合物	R	X	熔点, °C	产率 %	分子式	计算值, %		实验值, %	
						N	S	N	S
XXVII		-CH ₂ CH ₂ -	234— 235	59	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₆ S ₂	23.07	17.58	23.44	17.13
XXVIII		-CH ₂ CH ₂ -	>280	56	C ₁₄ H ₁₄ O ₆ N ₈ S ₂	24.66	14.08	24.03	14.08
XIX		-CH ₂ CH ₂ -	235—236 (分解)	32	C ₁₆ H ₂₀ O ₂ N ₆ S ₂	20.19	15.38	20.09	15.33
XX		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	184	33	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ N ₆ S ₂	—	16.93	—	16.22
XXI		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	206—207	69	C ₁₉ H ₂₂ O ₂ N ₆ S ₂	—	14.88	—	14.34
XXII			223	30	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₆ S ₂	20.38	15.53	20.54	14.87
XXIII			>280	51	C ₁₈ H ₁₄ O ₆ N ₈ S ₂	22.31	12.74	22.41	12.36
XXIV			158—160	50	C ₂₂ H ₂₀ O ₂ N ₆ S ₂	18.10	—	18.49	—



化合物	R ₁	R ₂	X	熔点, °C	产率 %	分子式	计算值, %		实验值, %	
							N	S	N	S
XXV	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	190—192	30	C ₂₀ H ₂₂ O ₈ N ₆ S ₂	19.78	11.30	19.64	10.99
XXVI	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	98—101	54	C ₂₁ H ₂₄ O ₈ N ₆ S ₂	—	11.03	—	11.75
XXVII	CH ₃	CH ₃		215	17	C ₂₄ H ₂₂ O ₈ N ₆ S ₂	18.24	10.42	17.66	10.41
XXVIII	H	CH ₂ CH ₂ -		176—178	30	C ₂₄ H ₂₂ O ₈ N ₆ S ₂	—	10.42	—	9.94
XXIX	H	(CH ₂) ₂ N- 	-CH ₂ CH ₂ -	160—163	30	C ₂₃ H ₂₂ O ₈ N ₁₀ S ₂	18.71	8.55	18.81	8.77

基-双-氨基硫脲或次苯基-双-氨基硫脲混合,再加 300 毫升 70% 乙醇,迴流 2 小时,冷却后过滤,沉淀用二甲基甲酰胺重结晶,得化合物见表 3.

(五) 次烷基基-双-[S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)]-丙酮-缩氨基硫脲和次苯基-双-[S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)]-丙酮-缩氨基硫脲类 (XXV—XXVII) 的合成

合成方法同(一),但所用 5-硝基咪喃-2-甲酰氯的克分子要比氨基硫脲类多 1 倍. 所得化合物见表 4.

(六) 次烷基基-双-[S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)]-缩氨基硫脲和次苯基-双-[S-(5-硝基咪喃-2-甲酰)]-缩氨基硫脲类 (XXVIII—XXIX) 的合成

合成方法同(二),但所用 5-硝基咪喃-2-甲酰氯的克分子要比氨基硫脲类多 1 倍. 所得化合物见表 4.

(七) N-[5-(5-硝基咪喃-2-)-1,3,4-噻二唑-2-]-5-硝基咪喃-2-甲酰胺 (XXX) 和 N-[5-(5-硝基咪喃-2-)-1,3,4-噻二唑-2-]-5-硝基咪喃-2-丙烯酰胺 (XXXI) 的合成

在三頸烧瓶内放置 0.012 克分子 2-(5-硝基咪喃-2-)-5-氨基-1,3,4-噻二唑和 60 毫升无水二甲基甲酰胺,攪拌使固体全部溶解,加入 12 毫升无水吡啶,保持温度在 10°C 左右,緩緩滴加 0.011 克分子 5-硝基咪喃-2-甲酰氯或 5-硝基咪喃-2-丙烯酰氯(溶于无水二甲基甲酰胺中),加完后即有黄色沉淀产生,繼續攪拌 20 分钟,然后加热半小时,放置 3 小时,过滤,所得黄色沉淀用水洗滌,干燥,用二甲基甲酰胺重结晶.

化合物 XXX, 熔点 >280°C, 产率 50%.

分析 $C_{11}H_5O_7N_5S$

计算值, % N 19.94

实验值, % N 19.65

化合物 XXXI, 熔点 >300°C, 产率 45%.

分析 $C_{13}H_7O_7N_5S$

计算值, % N 18.56; S 8.48

实验值, % N 18.25; S 8.35

致謝 上海市血吸虫病防治所姜博仁、张景智、马莉、陈凤凤同志和本所药理研究室湛崇清、商韻征同志进行化合物的动物筛选工作;本所药物化学研究室陈璠华同志担任元素分析,均此致謝.

参 考 文 献

- [1] 雷兴翰、章丽珠、徐懋丽、张秀平、郑克勤、陆美贞、章元珉、颜 冈、唐佐君、孙沛城、丁书德: 新型抗血吸虫病口服有效药物, 药化学报, 1962, 9, 429.
- [2] 郑賢育、陈 昌、钱挹芬、甘品珍、金锡祿、萧树华、邵葆若: 硝基咪喃脲类结构和抗血吸虫作用关系的初步探讨, 药化学报, 1963, 10, 407.
- [3] Sherman, W. R. and Alter, A. A.: S-Acylthiosemicarbazones, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 2237.
- [4] Sen, A. B. and Gupta, S. K.: Possible Antiamoebic Agents XIX. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazolines and Di-1,3,4-Thiadiazolines, *J. Indian Chem. Soc.*, 1962, 39, 628.

STUDIES ON ANTIBILHARZIAL DRUGS

SYNTHESIS OF S-(5-NITRO-2-FUROYL)-THIOSEMICARBAZONES AND RELATED COMPOUNDS

CHEN SHIH-TSUNG, CH' IEN I-FENG AND CHOU TÊ-HAN

(Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai)

ABSTRACT

S-(5-nitro-2-furoyl)thiosemicarbazones and S-(5-nitro-2-furoyl)-substituted thiosemicarbazones were prepared by reaction of 5-nitro-2-furoyl chloride with thiosemicarbazide or substituted thiosemicarbazides in dry acetone, or with thiosemicarbazones in dry tetrahydrofuran in the presence of sodium bicarbonate. Similarly, alkylene-bis[-S-(5-nitro-2-furoyl)]-thiosemicarbazones and phenylene-bis[-S-(5-nitro-2-furoyl)]-thiosemicarbazones were prepared by using two equivalent weight of 5-nitro-2-furoyl chloride. The resulted compounds were screened in mice against schistosomiasis japonica. The results indicated that two compounds, S-(5-nitro-2-furoyl)-acetone-benzyl-thiosemicarbazone(IV) and S-(5-nitro-2-furoyl)-butanone-thiosemicarbazone(XI), possessed some chemoprophylactic activity.