

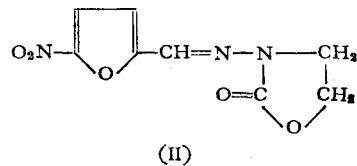
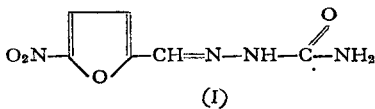
硝基呋喃腙类结构和抗血吸虫作用关系的初步探讨

郑贤育 陈 昌 钱挹芬 甘品珍
金锡祿 萧树华 邵葆若

(中国医学科学院寄生虫病研究所, 上海)

提要 本文根据硝基呋喃腙对小白鼠血吸虫病具有预防作用的发现, 合成了数十种同型和同烯系物, 进行了化学结构与抗血吸虫作用关系的初步探讨。发现 5-硝基呋喃-2-甲醛缩硫氨脒、5-硝基呋喃-2-丙烯醛缩硫氨脒和缩硫氨脒以及 β -(5-硝基呋喃-2)-丙烯酰-(4-甲基)-咪唑啉、(4-苄基)-咪唑啉、(4-二乙氨基甲酰)-咪唑啉、甲胺和乙烯亚胺等 8 种化合物对小白鼠体内血吸虫童虫具有抑制生长的作用, 后两种还兼具对成虫的治疗作用。

硝基呋喃腙 (I) 又称呋喃星 (furacin), 化学名为 5-硝基呋喃-2-甲醛缩氨脒, 是一个著名的消毒及杀菌药物^[1]。硝基呋喃腙除了兼有抑制革兰氏阳性和阴性细菌外, 还具有抗锥虫和治疗锥虫病的作用^[2,3]、抗球虫病的作用^[4]和在妇科上用为治疗滴虫病。与硝基呋喃腙极为近似的一个化合物 5-硝基呋喃-2-甲醛缩-3-氨基噁唑-2-酮 (tricofuron) (II) 还兼具有抗原虫的作用^[5]。基于硝基呋喃腙具有广谱的杀菌和某些抗寄生虫的作用, 1958年, 化学工业部上海医药工业研究院及我所均提出用该药作小白鼠血吸虫病预防和治疗的筛选实验。结果发现该药具有一定的预防作用^[6,8], 但无治疗作用^[7]。



1960年, 我们结合实验方法的改进, 并经本所生物化学研究室(前生化组)建议, 又对这个药物(筛选编号为 S601)做了进一步的试验, 结果证实具有颇为显著的抑制血吸虫童虫发育的作用^[9]。这种药物对血吸虫的作用至今还不曾有人发现过。

为了对这类药物的化学结构和抗血吸虫作用间的关系作初步探讨, 我们合成了 5-硝基呋喃-2-甲醛缩合物(表 1)、5-硝基呋喃-2-丙烯醛缩合物(表 2)、对(或邻)硝基苯甲醛缩合物(表 3)以及对硝基苯乙酮缩合物(表 4)等几类同型和同烯系物, 进行预防小白鼠血吸虫病的实验。这几类化合物的合成系仿 Hopper 法^[10], 将相应的醛或酮在乙酸钠存在

下,与各种胍、氨脲或硫氨脲等缩合而成。硝基咪喃甲醛缩合物,系将 5-硝基咪喃-2-甲脞用盐酸水解成相应的甲醛,不需分离,继续与胍或氨脲等缩合即得。药理试验结果证明,5-硝基咪喃-2-甲醛缩硫氨脲、5-硝基咪喃-2-丙烯醛缩氨脲及缩硫氨脲都具有抑制日本血吸虫发育的作用。但硝基咪喃脲及 5-硝基咪喃-2-丙烯醛缩氨脲,试验证明无治疗作用。

1960 年,我所在筛选化学工业部上海医药工业研究所合成的硝基咪喃丙烯酰胺类化合物时,发现 β -(5-硝基咪喃-2)-丙烯酰异丙胺(即 F-30066)及 β -(5-硝基咪喃-2)-丙烯酰氨基乙酸乙酯(即 F-30069)具有显著的抗血吸虫作用^[11,12],同时发现陆启荣^[13]合成的 β -(5-硝基咪喃-2)-丙烯酸二乙氨基乙酯盐酸盐也具有一定的预防作用^[14]。

硝基咪喃丙烯酰胺类化合物比硝基咪喃脲具有更显著的杀菌作用^[15,16]。为了进一步探讨硝基咪喃脲类药物的化学结构和抗血吸虫作用间的关系,又合成了某些硝基咪喃丙烯酰胺衍生物(表 5)。基于乙烯亚胺为细胞毒素烷化基团,并为某些抗肿瘤药物及抗病毒药物中的构成部分;嘧啶(对二氮六环)具有抗寄生虫等多方面的药理作用,所以将这些化合物与硝基咪喃丙烯酰氯缩合,生成相应的酰胺衍生物。又鉴于南瓜子中的抗血吸虫成分是一种氨基酸^[17,18],F-30069 是一种取代氨基酸酯,所以还合成了一些硝基咪喃丙烯酰氨基酸(表 6),以观察有无抗血吸虫作用。

硝基咪喃丙烯酰胺类化合物的合成,是以咪喃-2-甲醛为原料,按 Johnson 法^[19]行 Perkin 反应,制得咪喃丙烯酸,仿 Gilman 等法^[20]于 -10°C 时进行硝化,硝化产物按常法与氯化亚砷作用,得 5-硝基咪喃-2-丙烯酰氯,再于无水溶剂中,加入数滴吡啶,与胺作用即得。硝基咪喃丙烯酰取代氨基酸类化合物的合成系仿 Weaver 等法^[21],在氢氧化钠溶液中进行,对于该法产量较低的取代氨基酸,则仍在无水溶剂中,加入数滴吡啶和硝基咪喃丙烯酰氯作用而得。所合成的化合物经药理试验,发现 β -(5-硝基咪喃-2)-丙烯酰-(4-甲基)-嘧啶、(4-苄基)-嘧啶、(4-二乙氨基甲酰)-嘧啶、甲胺和乙烯亚胺等化合物对小白鼠血吸虫病具有预防作用,后两种还兼具有治疗作用。

实 验 部 分

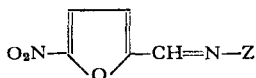
(一) 合成方法

5-硝基咪喃-2-甲醛缩合物的制备: 加 27 毫升 10% 盐酸于 100 毫升圆底烧瓶中,在水浴上加热后,加入 0.03 克分子的 5-硝基咪喃-2-甲脞、15 毫升 95% 乙醇及 0.04 克分子取代胍,加热半小时,放冷,析出的沉淀用热水洗涤,以 95% 乙醇重结晶。合成的化合物列于表 1。

5-硝基咪喃-2-丙烯醛缩合物的制备: 将 0.02 克分子取代胍溶于 20 毫升水中,在搅拌下,慢慢加到含 0.02 克分子 5-硝基咪喃-2-丙烯醛的热 95% 乙醇 75 毫升中,继续搅拌,加入 40 毫克 10% 乙酸钠溶液,析出沉淀以 70% 乙醇重结晶。合成的化合物列于表 2。

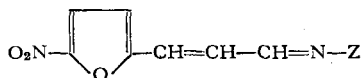
对(或邻)硝基苯甲醛及对硝基苯乙酮缩合物的制备: 取 0.1 克分子对(或邻)硝基苯甲醛或对硝基苯乙酮溶解于 100 毫升 95% 乙醇中,加入等克分子的取代胍或胺(制成 4% 水溶液),混合后不断震荡,加入 10% 乙酸钠溶液 300 毫升,在水浴上加热 10 分钟,放置,析出的沉淀以 95% 乙醇重结晶。合成的化合物列于表 3 及表 4。

表 1 5-硝基咪喃-2-甲醛缩合物



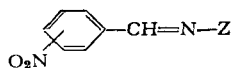
Z	熔点 (°C)	文献熔点 (°C)	分子式	氮元素分析(N, %)		对童虫 的作用	对成虫 的作用
				计算值	分析值		
-NH-CS-NH ₂	250 (分解)	250 (分解)	C ₆ H ₆ O ₂ N ₄ S			+	-
-NH-CO-CH ₂ CN	190—192(分解)	190—192(分解)	C ₈ H ₆ O ₄ N ₄			-	
-NH-C ₆ H ₅	169—171(分解)	164 (分解)	C ₁₁ H ₈ O ₂ N ₂	18.13	18.14	-	
-NH-CO-	258—260(分解)	258—260(分解)	C ₁₁ H ₈ O ₄ N ₄			-	

表 2 5-硝基咪喃-2-丙烯醛缩合物



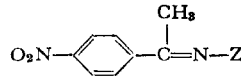
Z	熔点 (°C)	文献熔点 (°C)	分子式	氮元素分析(N, %)		对童虫 的作用	对成虫 的作用
				计算值	分析值		
-NH-CO-NH ₂	235	236	C ₉ H ₈ O ₄ N ₄	25.00	24.94	+	-
-NH-CS-NH ₂	214—216	216	C ₈ H ₈ O ₃ N ₄ S			+	

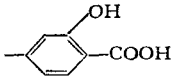
表 3 对(或邻)硝基苯甲醛缩合物



硝基位置	Z	熔点 (°C)	文献熔点 (°C)	分子式	氮元素分析(N, %)		对童虫 的作用	对成虫 的作用
					计算值	分析值		
对位	-NH-CO-NH ₂	208—210	211	C ₈ H ₈ O ₃ N ₄			-	
对位	-NH-CS-NH ₂	234	235	C ₈ H ₈ O ₂ N ₄ S			-	
对位	-OH	133—135	133	C ₇ H ₆ O ₃ N ₂			-	
对位	-C ₆ H ₅	91	93	C ₁₃ H ₁₀ N ₂			-	
对位	-NH-C ₆ H ₅	159	153—154	C ₁₈ H ₁₂ O ₂ N ₂			-	
对位		168	168	C ₁₈ H ₁₀ O ₃ N ₂			-	
对位		132—135	139	C ₁₄ H ₁₂ O ₃ N ₂			-	
对位		245	245—247	C ₁₄ H ₁₀ O ₅ N ₂			-	
对位		123—126		C ₁₆ H ₁₅ O ₂ N ₂ I	7.29	7.19	-	
对位	-NH-CO-	272		C ₁₃ H ₁₀ O ₃ N ₄	20.37	20.74	-	
邻位	-NH-CO-NH ₂	255—257	256	C ₈ H ₈ O ₃ N ₄			-	
邻位	-NH-CS-NH ₂	246—247	244	C ₈ H ₈ O ₂ N ₄ S			-	
邻位	-NH ₂	72—74	76	C ₇ H ₇ O ₂ N ₃			-	

表 4 对硝基苯乙酮缩合物



Z	熔点 (°C)	文献熔点 (°C)	分子式	氮元素分析 (N, %)		对童虫 的作用	对成虫 的作用
				计算值	分析值		
—NH—CO—NH ₂	251(分解)		C ₉ H ₁₀ O ₃ N ₄	25.22	24.96	—	
—NH—CS—NH ₂	238—240	240	C ₉ H ₁₀ O ₂ N ₄ S			—	
—NH ₂	149—151	150	C ₉ H ₉ O ₂ N ₃			—	
—OH	171—172	172—173	C ₈ H ₈ O ₂ N ₂			—	
—NH—C ₆ H ₅	132		C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ₃	15.67	15.91	—	
	79—81		C ₁₅ H ₁₃ O ₄ N ₂	9.33	9.09	—	

β-(5-硝基咪喃-2)-丙烯酸酰胺及取代氨基酸类的制备:

(1) 将 0.11 克分子的取代胺与 20 毫升氯仿或无水苯混和后,滴加到含有 0.1 克分子 β-(5-硝基咪喃-2)-丙烯酸酰氯的氯仿或无水苯溶液中,随加随搅拌,并加入数滴吡啶,室温放置 3 小时,滤取沉淀,用冷水多次洗涤,干后用有机溶剂重结晶。

(2) 将 0.1 克分子的 β-(5-硝基咪喃-2)-丙烯酸酰氯置于研钵中,加入 0.11 克分子的取代胺和数滴吡啶,不断研至浆糊状,室温放置 3 小时,加入水研磨后,滤取沉淀,用水多次洗涤,干后有有机溶剂重结晶。

(3) 将干燥的甲胺气体直接通入 β-(5-硝基咪喃-2)-丙烯酸酰氯的无水苯中,并以冰浴冷却,直通到析出沉淀时为止。室温放置 1 小时,滤取沉淀,用有机溶剂重结晶。

(4) 取 0.05 克分子取代氨基酸,溶于 20 毫升 10% 氢氧化钠溶液和 3 毫升水中,加入乙醚 10 毫升复盖于上。另将 0.045 克分子 β-(5-硝基咪喃-2)-丙烯酸酰氯乙醚溶液 50 毫升加到上述溶液中,一面振摇,一面加入 10 毫升 10% 氢氧化钠和 15 毫升水,如此共加两次。下层为水层呈棕红色,上层为醚层呈黄色,于冰箱中放置过夜,分出下层水溶液,用浓盐酸中和至酸性(pH 约为 5—6),有沉淀析出,收集沉淀,用水多次洗涤,干后有有机溶剂重结晶。

合成的化合物列于表 5 及表 6。

(二) 对血吸虫的作用

预防试验(药物对血吸虫童虫生长发育抑制作用的筛选): 用体重为 18—22 克的小白鼠,每鼠由腹部皮肤接种血吸虫尾蚴 58—62 条。动物于感染之日起,以每 7 鼠为一组,分别每日口服一种药物一次,连服 14 日。药物系溶于或悬浮于 4% 的淀粉液中。每日剂量接近于最大耐受量(观察三天)。疗程结束的次日解剖动物,取出肝脏,用冲洗法收集肝内童虫,测量虫体的长度与宽度,求其平均值,并与不服药的对照组小白鼠体内的童虫相比较。根据有无生长发育受阻的现象判断初筛结果。实验结果: 5-硝基咪喃-2-缩硫氨酸, 5-硝基咪喃-2-丙烯醛缩氨酸及缩硫氨酸和 β-(5-硝基咪喃-2)-丙烯酸甲胺、乙烯亚

胺、(4-甲基)-嘧啶、(4-苄基)-嘧啶及(4-二乙氨基甲酰)-嘧啶等 8 种化合物对童虫的生长发育有显著的抑制作用。

治疗試驗(藥物对血吸虫成虫作用的篩选)：小白鼠每头感染尾蚴 38—42 条，感染后 4 周以每 7 鼠为一組，口服藥物 1 周(剂量与藥物配制法同上)。服藥完毕的次日解剖动物，用冲洗法及組織撕碎法收集腸系膜及肝門靜脉内的血吸虫。如发现雌雄虫分离，虫体縮小或腸管色素減少，均示治疗初篩有作用。实验結果：所試驗的上述具有預防作用的藥物中，发现 β -(5-硝基呋喃-2)-丙烯酰甲胺及乙炔亚胺能使成虫雌雄分离，虫体縮小及雌虫腸管色素減少。

討 論

由于硝基呋喃腙具有广譜的杀菌和某些抗寄生虫的作用，所以选择作为預防动物血吸虫病篩选的对象。試驗結果，发现了它的抗血吸虫作用，这就为寻找非銻的抗血吸虫藥物开辟了一条新的途径，近两年来我国治疗血吸虫病藥物合成的发展也說明了这一点。基于硝基呋喃腙抗血吸虫作用的发现，使我們認識到从事有意識的和較深入的篩选，仍是今后寻找新藥的一个方向。

在初步探討硝基呋喃腙类的结构与抗血吸虫作用之間的关系方面，我們获得了如下的几点印象：

1. 5-硝基呋喃-2-甲酰縮硫氨脲是硝基呋喃腙的同电异素物，它在小白鼠血吸虫病实验預防上也具有作用。这說明：在这类化合物中同电异素現象和抗血吸虫作用之間存在着一定的关系。

2. 5-硝基呋喃-2-丙烯酰縮硫氨脲是硝基呋喃腙的同烯系物，对小鼠血吸虫感染有預防作用，可見共軛双鍵的延长，並沒有使作用受到影响；藥物结构的共軛效应和藥理作用之間，有着一定的关系。

3. 将硝基呋喃腙的母核呋喃，换成苯环后，生成的同型物即失去了抗血吸虫作用。这說明在这里应用藥物化学中的同型原理似乎不合适，不論是对硝基苯甲酰縮硫氨脲、邻硝基苯甲酰縮硫氨脲或是对硝基苯乙酮縮硫氨脲，都不具有抗血吸虫的作用。

4. β -(5-硝基呋喃-2)-丙烯酰甲胺和乙炔亚胺，不仅具有預防作用还兼具治疗作用，这說明明硝基呋喃腙类藥物的抗血吸虫作用，經适当的分子结构改变后，可以从原来抑制血吸虫童虫的作用，发展到兼具抑制血吸虫成虫的作用。

5. 低級的脂肪胺和脂环胺类加入硝基呋喃分子后，似能發揮抗血吸虫的作用。








6. 所合成的 β -(5-硝基呋喃-2)-丙烯酰取代氨基酸和芳香胺，經篩选后，都沒有抗血吸虫的作用。

7. 硝基呋喃腙类的抗血吸虫的作用与 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_5\text{H}_3\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团有关；在硝基呋喃

腙分子中，引入 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基，仍具有預防作用，改为某些丙烯酰胺后，还兼有治疗作用。因此，这类化合物的抗血吸虫作用似乎与其共軛体系的延长和共軛效应的保持有关，

表 5 β -(5-硝基呋喃-2)-丙烯酰胺衍生物



R ₁ N R ₂	合成方法	重结晶溶剂	熔 点 (°C)	文献熔点 (°C)	分 子 式	氮元素分析 (N, %)		对害虫 的作用	对成虫 的作用
						计算值	分析值		
-NH-CH ₃	1 或 3	95%乙醇	195—196	195—196	C ₈ H ₁₀ O ₄ N ₂			+	+
-NH-C ₂ H ₅	1	同上	89—90	89—90	C ₉ H ₁₂ O ₄ N ₂			-	-
-N(C ₂ H ₅ OH) ₂	1	同上	138—140		C ₁₁ H ₁₄ O ₆ N ₂	10.34	10.56	-	-
	1	同上	146—148		C ₉ H ₁₀ O ₄ N ₂	13.46	12.88	+	+
* -N 	1	同上	300 不溶		C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N ₃ Cl	14.50	14.11	-	-
* -N  -CH ₃	1	50%乙醇	286—287(分解)		C ₁₂ H ₁₆ O ₄ N ₃ Cl	13.83	14.02	+	-
* -N  -C ₂ H ₅	1	95%乙醇	289—290(分解)		C ₁₃ H ₁₈ O ₄ N ₃ Cl	13.31	13.28	-	-
* -N  -C ₃ H ₇	1	同上	272—273(分解)		C ₁₄ H ₂₀ O ₄ N ₃ Cl	12.74	12.40	-	-
* -N  -CH(CH ₃) ₂	1	同上	272—273(分解)		C ₁₄ H ₂₀ O ₄ N ₃ Cl	12.74	13.01	-	-
* -N  -C ₄ H ₉	1	同上	240—241(分解)		C ₁₅ H ₂₂ O ₄ N ₃ Cl	12.22	12.20	-	-

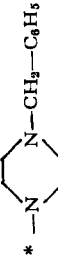
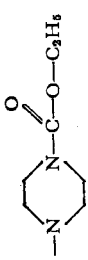
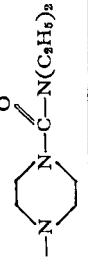

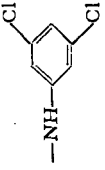
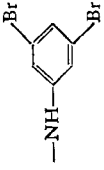
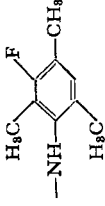
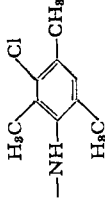
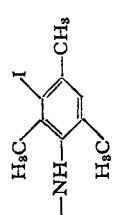
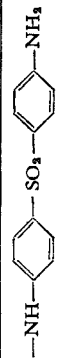
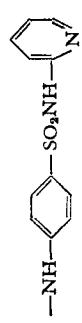
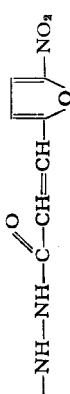
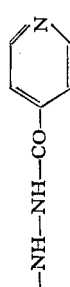
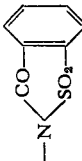
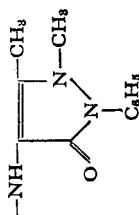
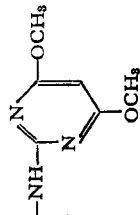
	1	同上	256—257		$C_{13}H_{10}O_4N_3Cl$	12.31	12.23	+	-
	1	同上	180—182		$C_{14}H_{17}O_4N_3$	11.80	11.41	-	-
	1	同上	99—101		$C_{16}H_{22}O_4N_4$	16.00	16.33	+	-
	1	同上	196—198		$C_{15}H_{19}O_4N_3$	11.30	11.50	-	-
$-NH-NH-C_6H_5$	1	同上	194 (分解)	195	$C_{18}H_{11}O_4N_3$			-	-
	1	95%乙醇	256—258		$C_{12}H_8O_4N_2Cl_2$	8.58	8.65	-	-
	1	同上	250—252		$C_{12}H_8O_4N_2Br_2$	6.74	6.98	-	-
	1	同上	161—163		$C_{10}H_{10}O_4N_2F$	9.09	9.09	-	-
	1	同上	259—263		$C_{10}H_{10}O_4N_2Cl$	8.62	8.57	-	-

表 5 續

R ₁ N R ₂	合成方法	重結晶溶劑	熔 点 (°C)	文献熔点 (°C)	分 子 式	氮元素分析 (N, %)		对害虫 的作用	对成虫 的作用
						計算值	分析值		
	1	同上	230 (分解)		C ₁₂ H ₁₅ O ₄ N ₄ I	6.73	6.73	-	
	1	同上	360 不熔		C ₁₂ H ₁₅ O ₈ N ₈ S	10.18	10.04	-	
	1	同上	178—180		C ₁₂ H ₁₄ O ₈ N ₄ S	13.49	13.73	-	
	1	同上	285 (分解)	289—290	C ₁₄ H ₁₀ O ₈ N ₄			-	
	1	同上	210 (分解)	213—214	C ₁₂ H ₁₀ O ₈ N ₄			-	
	2	同上	238—239(分解)		C ₁₄ H ₈ O ₇ N ₂ S	8.32	8.34	-	
	1	同上	196—198		C ₁₂ H ₁₅ O ₈ N ₄	15.31	15.87	-	
	1	同上	166—168		C ₁₂ H ₁₅ O ₈ N ₄	17.55	17.08	-	

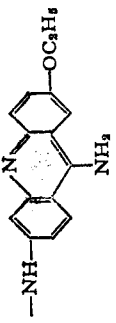
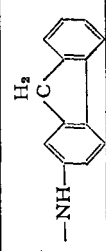
	1	丙酮	360 不熔	C ₂₂ H ₁₈ O ₂ N ₄	12.32	12.33	—
	1	95%乙醇	258—260	C ₂₀ H ₁₄ O ₄ N ₂	8.10	8.08	—

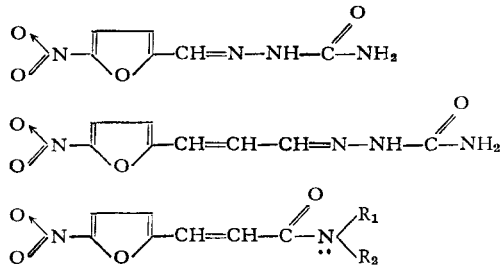
表 6 β-(5-硝基咪唑-2)-丙烯酸取代氨基酸



[注]: * 者为盐酸盐.

合成方法	重结晶溶剂	熔点 (°C)	分子式	氮元素分析 (N, %)		对重虫的作用	对成虫的作用
				计算值	分析值		
4	50%乙醇	177—178	C ₁₀ H ₁₀ O ₆ N ₂	11.02	10.95	—	—
4	同上	164—165	C ₁₁ H ₁₂ O ₆ N ₂	10.44	10.09	—	—
4	同上	236 (分解)	C ₁₀ H ₁₀ O ₆ N ₂	11.02	11.25	—	—
1	同上	234 (分解)	C ₁₀ H ₁₀ O ₇ N ₂	10.36	10.90	—	—
1	同上	240 变黑, 290 不熔	C ₁₁ H ₁₁ O ₇ N ₂ Cl	8.79	9.02	—	—
1	同上	221—223(分解)	C ₁₄ H ₁₀ O ₇ N ₂	8.80	8.81	—	—
1	同上	220 (分解)	C ₁₀ H ₁₄ O ₇ N ₂	8.08	8.03	—	—
4	同上	237—238	C ₁₂ H ₁₂ O ₈ N ₂	8.97	8.88	—	—

这个概念可用下式示意:



致謝 本工作承黃兰孙、陈世聰二位教授指导；潘秋如、湛崇清、徐月琴、毛菲菲、馬荣生、陈璐华、姚潤华、陈潤华等同志，参加部分工作，本所藥物化学研究室分析組同志进行元素分析，特此一并致謝。

参 考 文 献

- [1] Dodd, M. C. & Stillman, W. B.: The *in Vitro* Bacteriostatic Action of Some Simple Furan Derivatives. *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 1944, 82, 11—18.
- [2] Dodd, M. C.: The Chemotherapeutic Properties of 5-Nitro-2-furaldehyde Semicarbazone (Furacin). *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 1946, 86, 311—323.
- [3] Evens, F., Niemegeers, K. & Packchianian, A.: Nitrofurazone Therapy of Trypanosoma Gambiense Sleeping Sickness in Man. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, 1957, 6, 665—678.
- [4] Harwood, P. D. & Stunz, D. I.: Nitrofurazone and Coccidiosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1949, 52, 538—542.
- [5] Burger, A. see Klarmann, E. G.: *Medicinal Chemistry*, 2th. Ed., 1960, p. 1135, Printed in the United States of America.
- [6] 毛守白、乐文菊、萧树华、席裕瑞、陈鼎、邵葆若、周浩源、商韵征：口服藥物預防动物血吸虫感染的筛选实验。中国医学科学院寄生虫病研究所，1958年年报 142—146 頁。
- [7] 黄左鈺、湛崇清、駱加里：口服非錫剂藥物体内筛选試驗。中国医学科学院寄生虫病研究所，1958年年报 147—168 頁。
- [8] 黄左鈺，私人通訊，1960 年。
- [9] 本所藥理研究室，S601 实验預防动物血吸虫病的研究。中国医学科学院寄生虫病研究所，1960年年报 103—108 頁。
- [10] Hopper, I. V. see Hopkin & Williams, *Organic Reagents for Organic Analysis*, 1946, p. 90.
- [11] 邵葆若、萧树华、何毅勤、席裕瑞、张应民、湛崇清、楊惠中、潘秋如、徐月琴、唐瑞珍、王翠英：F 30066 及 F 30069 实验治疗动物血吸虫病的研究。中国医学科学院寄生虫病研究所，1961年年报 63—73 頁。
- [12] 雷兴翰、章丽珠、徐懋丽、张秀平、郑克勤、陆美貞、章元珉、顏閔、唐佐君、孙沛誠、丁书德：新型抗血吸虫病口服有效藥物。藥学学报，1962, 9, 429—431.
- [13] 陆启荣：血吸虫病化学治疗的研究，寄生虫病研究資料汇编，1959, 225—228, 上海科学技术出版社。
- [14] 中国医学科学院寄生虫病研究所藥理研究室，未发表。
- [15] Takahashi, T., Saikachi, H., Sasaki, T., Suzuki, K. & Moritani, E.: Synthesis of Furan Derivatives IV. *J. Pharm. Soc., Japan*, 1949, 69, 268—289.
- [16] Saikachi, H. & Suzuki, K.: Synthesis of Furan Derivatives XVI. 3-(5-Nitro-2-furyl)-acrylamide. *Chem. Pharm. Bull.*, 1958, 6, 693—696.
- [17] 方圣鼎、李良泉、曾广方、細經义：南瓜子化学成分的研究 (I)。新氨基酸的分离及其結構的研究。上海市医药学会联合年会論文汇编 (下册)，1961, 322—326；中国科学，1961, 10, 845—851；化学学报，1962, 28, 244—251.
- [18] 孙存济、陆順兴、赵树禔、稽汝运：南瓜子化学成分的研究 (II)。南瓜子氨酸的合成。上海市医药学会联合年会論文汇编 (下册)，1961, 327—331；中国科学，1961, 10, 852—859；化学学报，1962, 28, 252—258.
- [19] Johnson, J. R.: Furylacrylic Acid, *Org. Syn.*, 20, 55—56.
- [20] Gilman, H. & Young, R. V.: Supper-Aromatic Properties of Furan III. Nitration. *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, 56, 464—466.
- [21] Weaver, W. E. & Hartung, W. H.: Peptides Via Amides of α -Benzyloximino Acids. *J. Org. Chem.*, 1950, 15, 741—747.

A PRELIMINARY NOTE ON THE RELATIONSHIP BETWEEN STRUCTURE AND ANTISCHISTOSOMAL ACTIVITY OF NITROFUZZONES

ZHENG XIAN-YU, CHEN CHANG, QIAN YI-FEN, GAN PIN-ZHEN,

JIN XI-LU, XIAO SHU-HUA AND SHAO BAO-RUO

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

ABSTRACT

The semicarbazone of 5-nitro-2-furaldehyde (nitrofurazone, Furacin) (I) has been shown to be a broadspectrum antibacterial agent and possesses certain antiparasitic activities. We have tested its therapeutico-prophylactic effects on mice experimentally infected with *Schistosoma japonicum*, and it is found that nitrofurazone has shown chemoprophylactic activity against schistosomiasis japonica.

Several groups of compounds are therefore synthesized to be related to nitrofurazone. They are: derivatives other than semicarbazone of 5-nitro-2-furaldehyde, derivatives of 5-nitro-2-furyl-acrolein, derivatives of *p*-(or *o*-)nitrobenzaldehyde, derivatives of *p*-nitroacetophenone and β -(5-nitro-2-furyl)acrylamides. Among these compounds, 5-nitro-2-furylaldehyde thiosemicarbazone, 5-nitro-2-furyl-acrolein semicarbazone and thiosemicarbazone, 4-methyl-1- $[\beta$ -(5-nitro-2-furyl)acryl]-piperazine, 4-benzyl-1- $[\beta$ -(5-nitro-2-furyl)acryl]-piperazine, 4-diethylcarbonyl-1- $[\beta$ -(5-nitro-2-furyl)acryl]-piperazine, N-methyl- $[\beta$ -(5-nitro-2-furyl)acryl]-amide and N- $[\beta$ -(5-nitro-2-furyl)acryl]-ethyleneimide have shown chemoprophylactic activity against schistosomiasis japonica in mice, but the final two compounds possess chemotherapeutic activity as well.

The results of our preliminary experiments may illustrate the following facts: (1) The 5-nitro-2-furaldehyde thiosemicarbazone possesses also chemoprophylactic activity, as isostere of nitro-furazone. (2) The increase of one double bond in the nitrofurazone molecule does not lose the chemoprophylactic activity. It is believed that certain relationship between the effect of conjugated system and antischistosomal activity is existing. (3) All the benzene analogs of furan have been proved to be ineffective against schistosomulae, and it is thought that the principle of analogy could not be applied in this case. (4) The nitrofurazone is found to possess prophylactic activity against schistosomiasis japonica only, but the β -(5-nitro-2-furyl)acrylamides are proved to be both prophylactic and therapeutic. (5) The antischistosomal activity of nitrofurazones is related

to $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{CH}=\text{C}$ group and also to the elongation of its conjugated double bond system.