

抗 病 毒 药 物 的 研 究

II. 乙酰苯衍生物的合成

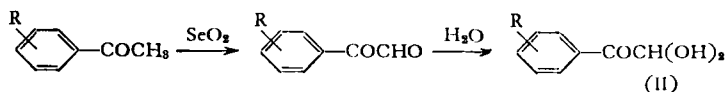
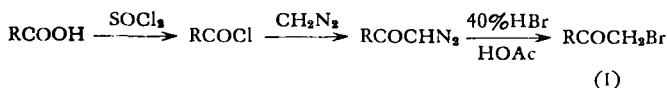
黄 量 王 琳

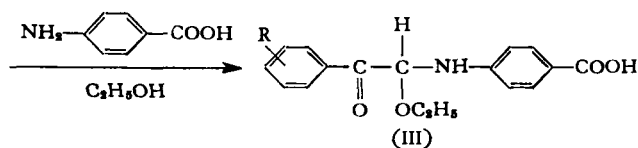
(中国医学科学院药物研究所, 北京)

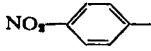
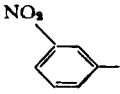
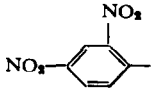
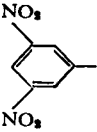
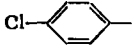

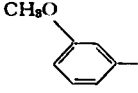

提要 本文报导了某些取代苯与脂肪族的溴代甲基酮(I_{a-i}), 单取代苯α-酮醛(II_{a-c})及其与对氨基苯甲酸的缩合物(III_{a-c})等的合成。抗病毒筛选结果,除化合物I_i外,其余化合物在鸡胚绒毛尿囊膜组织培养中,对流感病毒均有抑制作用。

黄量^[1]等在合成某些具有氨基的α-酮醛衍生物过程中,发现中间体——溴代甲基酮,在鸡胚绒毛尿囊膜组织培养内有抑制流感病毒作用。Tiffany^[2]等曾合成许多α-酮醛及其有关的化合物,研究其化学结构与抗病毒之间的关系,发现α-羟醛,α-酮醇(伯醇)与α-酮醛在鸡胚中都具有抗病毒活性。本文作者设计了一些取代苯与脂肪族的溴代甲基酮(I),设想此类化合物在体内可能转变成α-酮醇,进一步氧化成α-酮醛显示出抗病毒作用,亦可能其活性较高的溴甲基直接作用于病毒核酸而产生生理活性。此外Cavallini^[3,4]等报导4-联苯α-酮醛(II, R = p-C₆H₅)及其与对氨基苯甲酸的缩合物(III, R = p-C₆H₅, Xenalamine),在小鼠体内均有抗流感病毒作用,而后的活性较其相应的4-联苯α-酮醛约大一倍,已在临床试用中^[5]。因此本文作者又合成了一些已知在鸡胚中对流感病毒有活性的单取代苯α-酮醛^[6-9](II),并制备了它们与对氨基苯甲酸的缩合物(III),提供抗流感病毒筛选以作比较。其中化合物I_i因对皮肤与粘膜有强烈的刺激性未做筛选,其余的化合物除I_i外,在鸡胚绒毛尿囊膜组织培养中对流感病毒均有抑制作用。

本文所报导的溴代甲基酮(I),除I_c外均属已知化合物,其中化合物(I_b, I_d, I_e, I_g)的合成方法和文献报导^[10-13]不同。化合物I_b是由乙酰苯直接溴化而得,其余均以相应的羧酸为原料,经下列反应式所示路线制得。α-酮醛(II)的合成系采用文献方法^[14,15]由其相应的甲基酮经二氧化硒氧化而得。α-酮醛与对氨基苯甲酸缩合得III。化合物III_{a-c}进行了紫外及红外吸收光谱测定(表4)。从红外光谱中可看到C—O及N—H键,故化合物是有所示结构,即乙醇与C=N形成加成物,此与Cavallini^[4]等报导一致。




表 1 RCOCH₂Br (I)

化 合 物		熔 点 °C	性 状	产 率 %	重结晶溶剂	文献报导熔点 °C
R	编 号					
	I _a	96—98	白色针晶	79.1	乙醇	95—97 ^[16]
	I _b	94—95	白色结晶	41.8	乙醇	96 ^[10]
	I _c *	94—96	白色针晶	52.4	乙醇	
	I _d	114—115	微黄色片晶	19	乙醇	110—111 ^[12]
	I _e	95—96	白色针晶	88.1	乙醇	96—96.5 ^[13]
	I _f	120—125/9毫米 (沸点)	淡黄色液体	48.9		97.5—98/1 毫米 ^[17] (沸点)
	I _g	63—64	白色片晶	28.3	石油醚 (60—90°C)	63—64.3 ^[11]
	I _h	48—50	白色片晶	43.3	甲醇	48—51 ^[18]
<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃	I _i	52—53	白色片晶	54.4	乙醇	53 ^[16]
<i>n</i> -C ₁₇ H ₃₅	I _j	70—72	白色片晶	95.5	石油醚 (60—90°C)	70—72 ^[16]

* 分析 C₈H₈BrN₂O₅

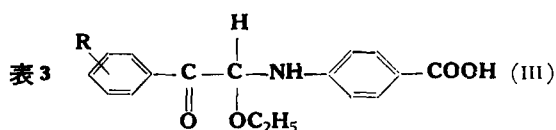
理论值, % Br 27.67; N 9.62

实验值, % Br 27.76, 27.64; N 9.69, 9.83

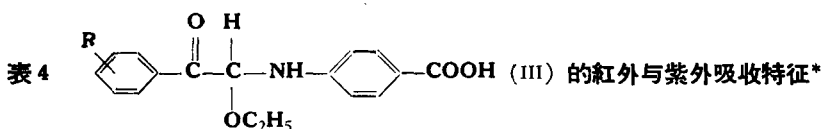
表 2  (II)

化 合 物		熔 点 °C	性 状	产 率 %	重结晶溶剂	文献报导熔点 °C
R	编 号					
<i>m</i> -NO ₂ *	II _a	34—35	淡黄色玻璃状固体	65.1		37—46 ^[14]
<i>p</i> -NO ₂	II _b	94—96	白色结晶	50.3	水	97—100 ^[14]
<i>p</i> -Cl	II _c	120—122	白色针晶	46.5	水	122 ^[18]

* α-酮醛形式。



化合物		熔点 °C	性状	产率 %	重结晶 溶剂	分子式	计算值, %			实验值, %		
R	编号						C	H	N	C	H	N
<i>m</i> -NO ₂	III _a	170—175 (分解)	白色针晶	73.9	乙醇	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆	59.28	4.68	8.14	59.65 59.41	5.11 5.16	8.22 8.04
<i>p</i> -NO ₂	III _b	148—150	淡黄色 粉晶	81.4	乙醇	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆	59.28	4.68	8.14	59.41 59.32	4.58 4.76	8.15 8.35
<i>p</i> -Cl	III _c	180—182 (分解)	白色柱晶	54.8	乙醇	C ₁₇ H ₁₆ ClNO ₄	61.17	4.83	4.20	61.44 61.13	4.88 4.87	4.24 4.26



化合物		λ(N—H)	λ(O—H)	λ(C=O)	λ(C—NO ₂)	λ(C—O)	λ(C—N)	λ _{最大} (log ε)	λ _{最小} (log ε)
R	编号	微米	(COOH) 微米	微米	微米	微米	微米	毫微米	毫微米
<i>m</i> -NO ₂	III _a	3.02	3.85	5.90	6.55 7.35	9.60	13.70	224(4.39) 270(4.38)	211(4.2)
<i>p</i> -NO ₂	III _b	3.0	3.82 3.97	6.0	6.55 7.35	9.52	13.70	266—284f** (4.44—4.47)	237(3.72)
<i>p</i> -Cl	III _c	3.0	3.80 3.97	5.95		9.45		266(4.49)	234(3.73)

* 红外光谱系样品与溴化钾压成片,用 Perkin-Elmer 21 型红外光谱仪测定,紫外吸收光谱用日本岛津 QC 型光谱仪测定,以 95% 乙醇作溶剂。

** f: 微细结构。

实 验 部 分*

(一) 溴代甲基酮(I)的制备

0.013 克分子羧酸与过量亚硫酸氯,在无水苯中加热回流制得相应酰氯。将它溶于乙醚,在搅拌下逐渐滴加到冰盐浴冷却的重氮甲烷^[20] [由 5.5 克 (0.053 克分子) 亚硝基甲基脲素^[21] 制得] 的乙醚溶液中,放置过夜,抽滤,得黄色固体,经重结晶即得约 0.01 克分子 α-重氮酮。将它悬浮于 32 毫升冰醋酸中,外用冰水浴冷却,在搅拌下滴加 5 毫升 40% 溴化氢(约 0.024 克分子)溶液,室温放置 1 小时,倒入冰水中,析出白色固体,抽滤,水洗,经乙醇或其他溶剂重结晶即得产物。

(二) α-酮醛(II)的制备

(1) 对氯乙酰苯是按 Noller^[22] 等方法由 7.8 克 (0.1 克分子) 乙酰氯与 40 毫升氯苯,经过 Friedel-Crafts 反应而制得。收集沸点 132—140°C/10 毫米部分(文献^[22] 99°C/7 毫米)无色液体,重 11.1 克,收率 71.2%。

* 所有熔点,沸点均未校正。

(2) 间硝基乙酰苯的合成按 Corson^[23] 等条件由 6 克 (0.05 克分子) 乙酰苯硝化, 经乙醇重结晶, 得黄色柱晶, 熔点 77—79°C (文献^[23] 76—78°C), 重 0.15 克, 收率 49.2%。

(3) 对硝基乙酰苯系参考 Reynolds^[24] 等方法由 10 克 (0.06 克分子) 对硝基苯甲酸制成酰氯, 然后在无水乙醚中与丙二酸二乙酯缩合, 所得产品, 由苯重结晶, 得淡黄色柱晶, 熔点 78—79°C (文献^[25] 78.5—80°C), 重 4.95 克, 收率 50.2%。

将上述所合成的甲基酮 (0.029 克分子) 与 0.032 克分子二氧化硒, 用乙醇^[16] 或乙酸^[15] 作溶剂, 加热迴流数小时, 即有黑色固体析出, 冷却, 反复抽滤数次, 除去硒, 以水重结晶即得 α -酮醛水合物。其中化合物 II₁ 是 α -酮醛, 不与水生成水合物, 与文献报导符合^[14]。

(三) α -酮醛与对氨基苯甲酸缩合物 (III) 的制备

将 0.0013 克分子 α -酮醛与 0.0019 克分子对氨基苯甲酸, 于 8 毫升乙醇溶液中, 加热 1 小时, 放置过夜, 抽滤, 用乙醇重结晶即得产物。

致谢 承胡家玉、萧玉霞二位同志分别代为测定红外与紫外吸收光谱; 药理试验为抗菌素研究所病毒室所做; 本所分析室进行元素微量分析, 均此一并致谢。

参 考 文 献

- [1] 黄 量、邵国贤、吴元鑑、蒋湘君: 抗病毒药物的研究 I, 待发表。
- [2] Tiffany, B. D., Wright, J. B., Moffett, R. B., Heinzelman, R. V., Strube, R. E., Aspergren, B. D., Lincoln, E. H. & White, J. L.: Antiviral Compounds I. Aliphatic Glyoxals, α -hydroxyaldehydes and related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1682.
- [3] Cavallini, G., Massarani, E. & Nardi, D.: New Anti-Viral Compounds with Considerable Activity in Vivo—I. Biphenyl Derivatives. *J. Med. Pharm. Chem.*, 1959, **I**, 601.
- [4] Cavallini, G., Massarani, E. & Nardi, D.: Antiviral Compounds II. Reaction of 4-Biphenyl Glyoxal with *p*-Aminobenzoic Acid and Related Structures. *ibid.*, 1960, **II**, 99.
- [5] Magrassi, F.: 合成药剂による抗ウイルス性化学療法の現実の可能性について。ウイルス, 1961, **XI**, 145.
- [6] DeBock, C. A., Brug, B. J. & Walop, J. N.: Antiviral Activity of Glyoxals. *Nature*, 1957, **179**, 706.
- [7] McLimans, W. F., Underwood, G. E., Slater, E. A., Davis, E. V. & Siem, R. A.: Antiviral Activity of Dicarboxyls and Related Compounds in Embryonated Eggs. *J. Immunol.*, 1957, **78**, 104.
- [8] Musser, S. J. & Underwood, G. E.: Cyclic Glyoxal Antiviral Compositions. U. S. 2893912, 1959; C. A., 1960, **54**, 1438f.
- [9] Moffett, R. B., Tiffany, B. D., Aspergren, B. D. & Heinzelman, R. V.: Antiviral Compounds II. Aromatic Glyoxals. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1687.
- [10] Evans, W. L. & Brooks, B. T.: On the Oxidation of Meta-Nitrobenzol Carbinol. *ibid.*, 1908, **30**, 404.
- [11] Corrigan, J. R., Sullivan, M. J., Bishop, H. W. & Ruddy, A. W.: Substituted 1-Phenyl-2-alkylaminoethanols and -propanols. *ibid.*, 1953, **75**, 6258.
- [12] Minoru Suzuki & Bunzi Shimizu.: Chloramphenicol Analogs. III. Synthesis of DL-threo-1-(3,5-dinitrophenyl)-2-(dichloroacetamido)-1,3-propanediol. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1963, **73**, 392; C. A., 1954, **48**, 3294g.
- [13] Collet, M. A.: Sur quelques dérivés halogénés de la méthylphénylécétone. *Comptes rendus de l'Académie des Science*, 1897, **125**, 718.
- [14] Steinbach, I. & Becker, E. I.: A Synthesis for β -Aroylacrylic Acids Substituted with Electron-Withdrawing Groups. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 5808.
- [15] Karrer, P. & Musante, C.: Über Formoime II. *Helv. Chim. Acta.*, 1935, **18**, 1140.
- [16] Norio Sugimoto, Junichi Iwao & Yasuyuki Komyama: Synthesis of *p*-Nitro-phenyl ketoness III. Preparation of Some *p*-Nitrophenylalkyl ketone Dervatives. *J. Pharm. Soc. Japan*, 1952, **72**, 195 (in English); C. A. 1953, **47**, 1643g.
- [17] Lutz, R. E., Allison, R. K., Ashburn, G., Balley, R. S., Clark, M. T., Cedington, J. F., Deinet, A. J., Freck, J. A., Jordan, R. H., Leake, N. H., Martin, T. A., Nicodemus, K. C., Rowlet, Jr.,

- R. J., Jr., Shearer, N. H., Jr., Smith, J. D. & Wilson, J. W.: Antimalarials, α -Phenyl- β -Dialkylamino Alcohols. *J. Org. Chem.*, 1947, **12**, 617.
- [18] Cowper, R. M. & Davidson, L. H.: Phenacyl Bromide. *Org. Syn. Coll.* **II**, p. 480.
- [19] Lutz, R. E. & Wilson, J. W.: Antimalarials. Aliphatic Amino Ketones and Alcohols. *J. Org. Chem.*, 1947, **12**, 767.
- [20] Arndt, F.: Diazomethane. *Org. Syn. Coll.*, **II**, p. 165.
- [21] Arndt, F.: Nitromethylurea. *ibid.*, *Coll.*, **II**, p. 461.
- [22] Noller, C. R. & Adams, R.: The Use of Aliphatic Acid Anhydrides in the Preparation of Ketones by the Friedel and Crafts Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 1924, **46**, 1889.
- [23] Corson, B. B. & Hazen, R. K.: *m*-Nitroacetophenone. *Org. Syn. Coll.*, **II**, p. 434.
- [24] Reynolds, G. A. & Hauser, C. R.: *O*-Nitroacetophenone. *Org. Syn.*, 1950, **30**, 70.
- [25] Walker, H. G. & Hauser, C. R.: Synthesis of Methyl Ketones from Diethyl Acylmalonates. *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 1386.

STUDIES ON ANTIVIRAL COMPOUNDS

II. THE SYNTHESIS OF ACETOPHENONE DERIVATIVES

HUANG LIANG AND WANG LIN

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking*)

ABSTRACT

In our previous work we found that some α -bromomethylketones inhibit influenza virus *in vitro*. This fact led us to synthesize a number of aromatic and aliphatic bromomethylketones (I). Furthermore Cavallini reported that 4-biphenyl-glyoxal (II, R = *p*-C₆H₅) is less effective in antiviral activity than its condensation product with *p*-aminobenzoic acid (III, R = *p*-C₆H₅, Xenamine). Thus we also prepared certain known mono substituted phenyl glyoxals (II) which were reported to show antiviral activity against influenza virus in chick embryo, and also their condensation products of *p*-aminobenzoic acid (III) in order to find more effective antiviral agents as well as to compare their biological activities.

All of the compounds, save a skin irritant, I_f, were tested against influenza virus in chick chorio-allantoic membrane of tissue cultures. With the exception of I_j, the other compounds are active under the test condition.