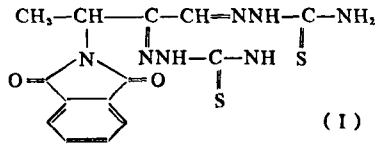


抗沙眼新药肽丁安类似物的合成

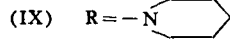
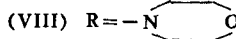
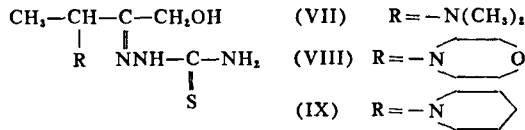
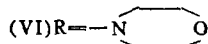
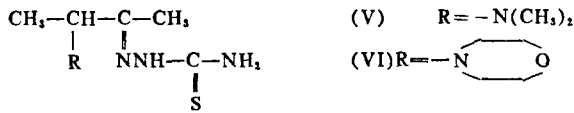
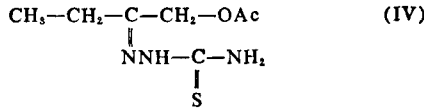
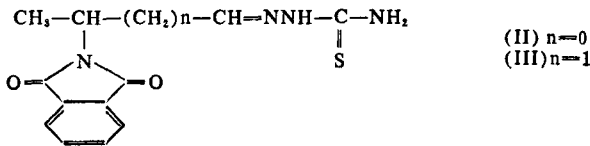
蒋湘君* 赵知中

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

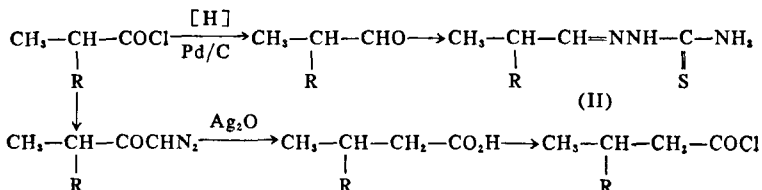
肽丁安(I)是本所为寻找抗病毒药而合成的一系列 α -酮醛衍生物之一, 具有抑制沙眼衣原体⁽¹⁾和单纯疱疹病毒的作用⁽²⁾, 临床上用以治疗沙眼、带状疱疹、单纯疱疹等病毒性皮肤病。其缺点为水溶性小, 因而影响制剂的配制及药效的发挥。为寻找疗效更高、水溶性较好的药物, 并考察其构效关系, 作者对 I 的结构进行了某些改变。



为了解缩氨硫脲基团对抗病毒活性的影响, 分别设计合成了以下 8 个化合物, 其中七个化合物为未知。

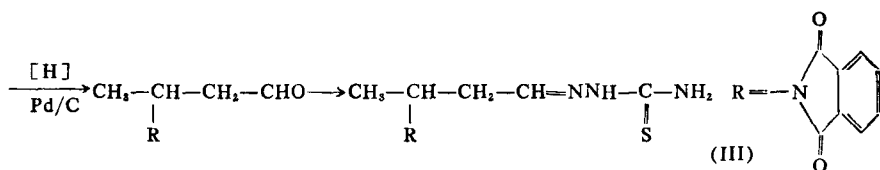


II 及 III 的合成采用以下合成路线⁽³⁾, 即用相应的酸制成酰氯, 还原成醛后与氨基硫脲缩合而得。



本文于 1986 年 4 月 18 日收到。

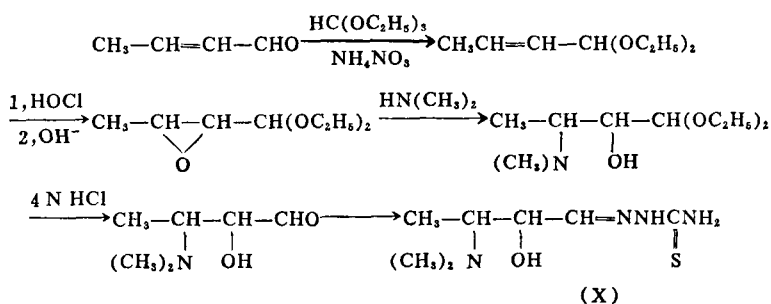
* 现在通讯地址: 北京天坛中国医学科学院医药生物技术研究所



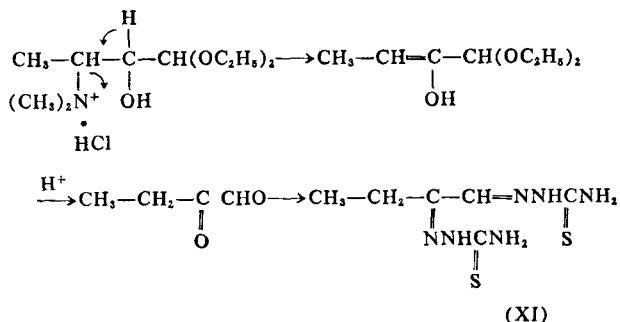
IV 则是根据 Danilov 等的方法⁽⁴⁾, 将 1-溴丁酮-(2)与无水醋酸钾在醇中反应, 所得 1-乙酰氧基-丁酮-(2), 再与氨硫脲作用而成。

以 3-溴丁酮-(2)为原料, 分别与气体二甲胺^(5,6)及吗啉⁽⁷⁾作用, 获得相应的 3-位氨基取代丁酮-(2), 再与氨硫脲反应则得 V 和 VI。

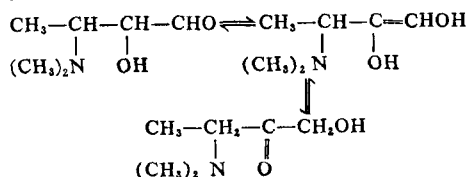
化合物 VII 是意外产物, 我们原拟合成化合物 X, 设计合成路线如下^(8,9):



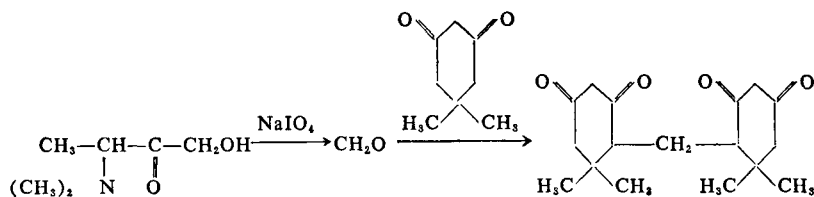
但反应后获得两个产物, 一是直接从反应液中析出的黄色粉末, 证实为 α -氧-丁醛双缩氨硫脲 XI, 与标准品混熔不变。这可能是由于缩醛在强酸水解的条件下, 部分发生消去反应, 形成 α -酮醛之故。



将反应液浓缩则可得另一化合物, 为白色固体, 元素分析与 X 相符, 但其核磁共振氢谱给出 4 种主要质子信号(CF₃CO₂H) δ ppm 1.71(d, 3 H, CH₃, J=7 Hz); 3.05(t, 6 H, N(CH₃)₂, J=5 Hz); 4.42 (m, 1 H, -HC-), 4.86(s, 2 H, CH₂OH)。其未去偶 ¹³CNMR δ ppm 15.8(q, -CH₃); 43(m, -N(CH₃)₂); 60.8(t, -CH₂-); 65.5 (d, -CH-); 151.2 (s, >C=N); 179.9 (s, >C=S)。上述数据均与化合物 VII 的结构相符, 说明水解时, 生成的羟醛异构化成酮醇^[10]。



为证实此过程, 我们将缩醛水解产物分别做红外光谱及核磁共振氢谱, 发现红外光谱在 5.77μ 有羰基吸收峰, 但在核磁共振氢谱中则无醛基氢的信号; 此外用过碘酸钠氧化水解产物, 再与双甲酮缩合, 所得白色沉淀的熔点、红外光谱与双甲酮和甲醛的缩合物的标准品完全相同, 从而进一步证实分子中确有伯醇基存在。如果是羟醛结构, 则经过碘酸钠氧化应得甲酸, 不可能获得甲醛的缩合物。



化合物 VIII、IX 均用与 VII 类似的方法合成。所合成化合物的理化常数列于表 1。

Tab 1. Physicochemical constants of compounds

Compd	MP°C	Yield(%)	Formula*	¹ H NMR Spectra
II	210~212(d) 206~208	32.6		
III	161~162	48.3	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	
IV	126~127.5	90.0	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	
V	182-184 d.	82.4	$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{S}$ $\frac{1}{2}\text{-H}_2\text{O}$	3.17(d, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $J=7$ Hz); 4.29(m, 1H, $-\text{HC}-$)
VI	188~192	64.0	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$	3.76 (m, 5 H, $\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{cases}$, $-\text{HC}-$); 4.76 (m, 4 H, $\text{O} \begin{cases} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{cases}$),
VII	183~186 d.	45.0	$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}$	
VIII	189~192 d.		$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$	3.83(m, 5 H, $\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{cases}$, $-\text{HC}-$); 4.32(m, 4 H, $\text{O} \begin{cases} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{cases}$); 4.91(s, 2H, CH_2OH)
IX	206~208 d.	40.0		1.76(d, 3 H, CH_3 , $J=7$ Hz); 2.04(m), 3.73(m, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.86(s, 2 H, CH_2OH)

* Analytical results for C, H. and N are within 0.5% of the calculated values

上述八个衍生物经抗病毒筛选, 只有 VII 在体外对乙型脑炎病毒有一定抑制作用, 体内无效。

关键词 肽丁安; 沙眼衣原体; 疱疹病毒; 3-氨基取代酮缩氨硫脲

致谢 元素分析及各种光谱为本所分析室承担, 抗病毒筛选由抗菌素所病毒室承担。

参 考 文 献

1. 赵知中, 等. 治疗沙眼新药——酞丁安的合成. 科学通报 1979:142.
2. 尹明标, 等. 酞丁安对单纯疱疹病毒在细胞培养内复制的影响. 药学报 1984; 19:387.
3. Foye WO, et al. Derivatives of alpha-amino aldehydes. II. Semicarbazones. *J Am Pharm Assoc* 1956; 45:744.
4. Danilov SN, et al. Isomerization of hydroxy aldehydes. XII. Hydroxyketones with primary alcohol group and their behavior with α -hydroxy aldehydes and isomeric α -hydroxy ketones. *Zhur Obshchei Khim* 1947; 18:1956; *CA* 1948; 43:3791 d.
5. Thomson T, et al. Action of the Grignard reagent upon amino nitriles II. *J Chem Soc* 1932; 2607.
6. Perveev FYa, et al. Dioxides of the acetylene series V. *Zh Organ Khim* 1966; 2:397; *CA* 1966; 65:7043a.
7. Sekiya M, et al. C-alkylation of α -N,N-dialkylaminoketones. *Chem Pharm Bull* 1970, 18:2081.
8. Wright JB, et al. Antiviral Compounds. III. Derivatives of β -aminolactaldehyde. *J Am Chem Soc* 1957; 79:1690.
9. Kozyrkin BI, et al. Reaction of epoxybutyraldehyde diethyl acetal with primary and secondary amines. *Izv Akad Nauk SSSR Ser Khim* 1966; 1669; *CA* 1967; 66, 94829 q.
10. Pigman W, et al. Mutarotations and Actions of Acid and Bases. In: Pigman W, et al, eds. *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*. Vol 1 A. 2nd Ed. New York: Academic Press, 1972:175.

SYNTHESIS OF ANALOGS OF TAI-DING-AN, A NEW DRUG FOR TREATMENT OF CHLAMYDOZOA TRACHOMATIS

JIANG Xiang-Jun and ZHAO Zhi-Zhong

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT Tai-Ding-An, an effective agent against chlamydozoa-trachomatis and herpes virus, has been used in clinical trial. Because of its poor water solubility, eight new analogs were synthesized by direct condensation of the appropriate aldehydes and 3-amino substituted ketones with thiosemicarbazide.

Key words Tai-Ding-An; Chlamydozoa trachomatis; Herpes virus; 3-Amino substituted ketones