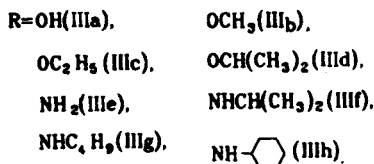
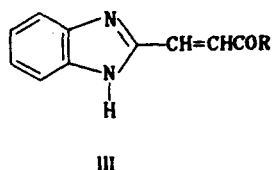
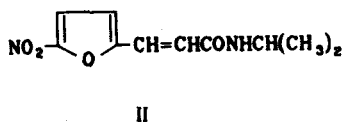
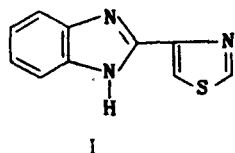


抗血吸虫病药物研究: 苯骈咪唑丙烯酸衍生物的合成

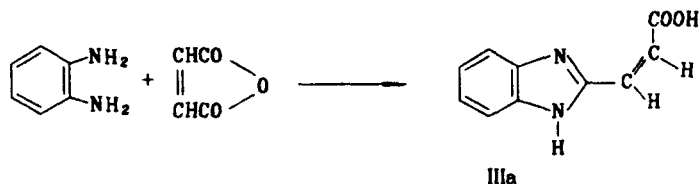
应慧卿 戴行锋*

(南京野生植物研究所, 南京 210042; *常州市药检所, 常州 213000)

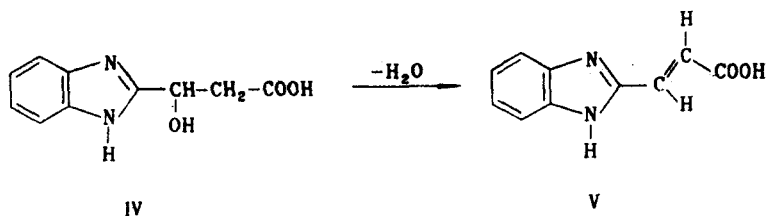
许多苯骈咪唑及硝基咪唑的衍生物有杀寄生虫作用及抗菌作用。如噻苯唑(thiabenzazol, I)是一种广谱的杀肠寄生虫药⁽¹⁾, β -2-(5-硝基咪唑基)-丙烯酸异丙胺(II, 即 F30066)有抗日本血吸虫病作用⁽²⁾, 且后者的多种丙烯酸酯及酰胺同系物均有杀血吸虫活性。为寻找新的抗血吸虫病有效药物, 我们在苯骈咪唑环上接上丙烯酸基, 合成了八个 β -(2-苯骈咪唑)-丙烯酸衍生物(IIIa~h)并对小白鼠日本血吸虫病进行了预防及治疗试验, 未发现有效化合物。



由邻苯二胺与丁烯二酐在酸性介质中加热缩合得 IIIa。其酯类由一般方法直接酯化得到; 酰胺则由甲酯或乙酯经氨(胺)解而得。所得一系列化合物可能为顺式衍生物。

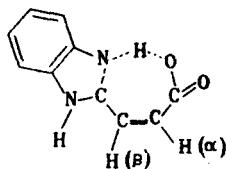


Taffs 等⁽³⁾由苹果酸与邻苯二胺缩合得到的 β -(2-苯骈咪唑基)- β -羟基丙酸(IV), 在 177 C 真空加热脱水, 得组成式为 C₁₀H₈N₂O₂ 的脱水产物, 可能是反式 β -(2-苯骈咪唑基)-丙烯酸(V)。



V 的熔点(239 C 分解)与 IIIa(215~216 C 熔化)不同。

在 DMSO 中的 ^1H NMR 显示, IIIa 中双键的 α -H 及 β -H 的耦合常数为 13, 而 V 则为 16; IIIa 在 11.60 处有一钝峰, 可以顺式形成分子内氢键解释(如图), 而反式则无。



根据二者的反应过程及起始物推测, IIIa 由丁烯二酐与邻苯二胺缩合时, 丁烯二酐中的双键一般以顺式参予反应; 而 V 由 β -羟基丙酸部分在高温脱水, 可能得到反式产物。但丁烯二酐与邻苯二胺在盐酸溶液中延长反应时间到 8 h 以上, 或产物 IIIa 在高温中处理后, 其熔点、氢谱及红外光谱均与 V 一致。

可以认为, IIIa 为顺式构型, V 则为反式构型。

实 验 部 分

熔点未校正。IR 用日立 285 型红外光谱仪测定; ^1H NMR 用 JEOL-FX90Q 型核磁共振仪测定。

β -(2-苯咪唑)-丙烯酸(IIIa)

邻苯二胺 8 g (0.074 mol), 溶于 4 mol/L HCl 90 ml 中, 加丁烯二酐 15 g (0.15 mol), 混合振荡片刻, 回流 1 h。冷至室温, 析出结晶。抽滤, 滤液用 40% NaOH 碱化, 分出油状物。水层酸化至 pH 4 左右, 析出黄色沉淀。用 95% 乙醇重结晶, 得淡黄色发光片晶, mp 215~216 C。油状物用丙酮处理, 又得黄色不溶于丙酮的沉淀, 如上处理, mp 一致。总得量 7 g, 收率 50.7%。元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, 计算值%: C 63.80, H 4.29, N 14.88; 实验值%: C 63.82, H 4.28, N 14.78。IR (KBr) cm^{-1} 2600~2400, 1585, 1460, 1340, 1120, 995, 842, 735, 625。 ^1H NMR (DMSO) δ ppm 6.35 (d, 1H, J=13 Hz, α H); 7.11 (d, 1H, J=13 Hz, β H); 7.36 (d, 2H, 5, 6-H); 7.62 (m, 2H, 4, 7-H); 11.60 (br. s, 2H, NH, OH)。

β -(2-苯咪唑)-丙烯酸酯类(IIIb~d)

用 IIIa 为原料, 按常规在过量的无水醇中回流进行酯化, 用 8% (V/V) 浓 H_2SO_4 为催化剂。一般回流 4~8 h, 冷至室温, 加水稀释, 活性炭脱色过滤。滤液用 Na_2CO_3 调至微碱性, 放置, 即析出酯的结晶。

IIIb mp 86~87 C (40% EtOH), 收率 65%, 元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, 计算值%: C 65.33, H 5.00, N 13.86; 实验值%: C 65.44, H 5.25, N 13.44。

IIIc mp 78~79 C (40% EtOH), 收率83%, 元素分析 $C_{12}H_{12}N_2O_2$, 计算值%: C 66.65, H 5.55, N 12.96; 实验值%: C 66.52, H 5.51, N 12.44。

III d mp 91~92 C (50% MeOH), 收率92%, 元素分析 $C_{13}H_{14}N_2O_2$, 计算值%: C 67.81, H 6.13, N 12.16; 实验值%: C 67.44, H 5.91, N 11.71。

β -(2-苯咪唑)-丙烯酰胺类(IIIe~g)

将 IIIb 1 g (5 mmol) 溶于氨水或胺 30 ml 中, 混合放置过夜。回流 3~4 h, 冷至室温, 用稀 HCl 中和, 析出结晶。

IIIe mp 206~207 C (H_2O), 收率89%, 元素分析 $C_{10}H_9N_3O$, 计算值%: C 64.15, H 4.86, N 22.40; 实验值%: C 64.14, H 5.01, N 22.10。

III f mp 182~183 C (40% MeOH), 收率70%, 元素分析 $C_{13}H_{15}N_3O$, 计算值%: C 68.11, H 6.59, N 18.32; 实验值%: C 67.99, H 6.65, N 18.67。

III g mp 291~292 C ($MeNO_2$), 收率53%, 元素分析 $C_{14}H_{17}N_3O$, 计算值%: C 69.11, H 7.03, N 17.27; 实验值%: C 69.56, H 7.07, N 16.96。

β -(2-苯咪唑)-丙烯酰环己胺(IIIh)

将 IIIb 1 g 溶于环己胺 10 ml 中, 回流 3 h, 冷至室温, 用 10 倍体积水稀释, 酸化至 $pH \leq 4$ 使沉淀溶解, 加炭过滤。滤液用 Na_2CO_3 中和 ($pH 6 \sim 7$)。所得沉淀用 50% 乙醇重结晶, 得白色结晶 0.8 g, mp 244~245 C, 收率57%, 元素分析 $C_{16}H_{19}N_3O$, 计算值%: C 71.32, H 7.13, N 15.60; 实验值%: C 71.72, H 7.11, N 15.90。

β -(2-苯咪唑基)- β -羟基丙酸(IV)的制备及其脱水反应

苹果酸 26.8 g (0.2 mol)、邻苯二胺 21.6 g (0.2 mol) 与 4 mol/L HCl 125 ml 混合, 回流 8 h, 放置过夜。滤去沉淀, 酸化至 $pH 5$, 析出 IV 约 30 g (得率78%)。用 50% 乙醇重结晶, mp 214 C。在 177 C 加热, 用 Na_2CO_3 溶液提取, 酸化, 白色沉淀用 50% 乙醇重结晶。239 C 开始分解与文献⁽³⁾一致。IR (KBr) cm^{-1} : 3150, 1680, 1425, 1380, 1300, 1225, 975, 750。¹H NMR (DMSO) δ ppm: 6.87 (d, 1H, $J = 16$ Hz, α H), 7.25 (d, 2H, 5, 6-H), 7.54 (d, 1H, $J = 16$ Hz, β H), 7.70~7.45 (m, 4H, 4, 7-H, NH, COOH)。

致谢 药理筛选及元素分析、红外光谱, 由南京药物研究所药理室及分析室担任。核磁共振谱由江苏省测试中心核磁室担任。

关键词 苯咪唑衍生物; 抗血吸虫病药物; 顺反异构体

参 考 文 献

- 1 Brown HD, et al. Antiparasitic Drugs. IV. 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic. *J Am Chem Soc* 1961; **83**:1764.
- 2 章元琅, 等. 血吸虫病化学治疗的研究. II. α -取代- β -(5-硝基-2-咪唑)丙烯酰胺及酯类衍生物的合成. 药学报 1964; **11**:393.
- 3 Taffs KH, et al. Preparation and oxidation of some bisbenzimidazoles and benzimidazolyl-hydroxypropionic acids. *J Org Chem* 1961; **26**:462.

**STUDIES ON CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS
AGAINST SCHISTOSOMIASIS JAPONICA;
SYNTHESIS OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES**

HQ Ying and XF Dai

(*Nanjing Institute of Wild Plants, Nanjing 210042;*
Changzhou Institute for Drug Control, Changzhou 213000).

ABSTRACT A series of 3-(1H-benzimidazole-2)-2-propenoic acid derivatives were prepared and tested for schistosomicidal activity. The acid was proved to be a cis-isomer. Preliminary pharmacological tests showed that these compounds were in effective.

Key words Benzimidazoles; *Schistosomiasis japonica*; Cis-trans-isomer