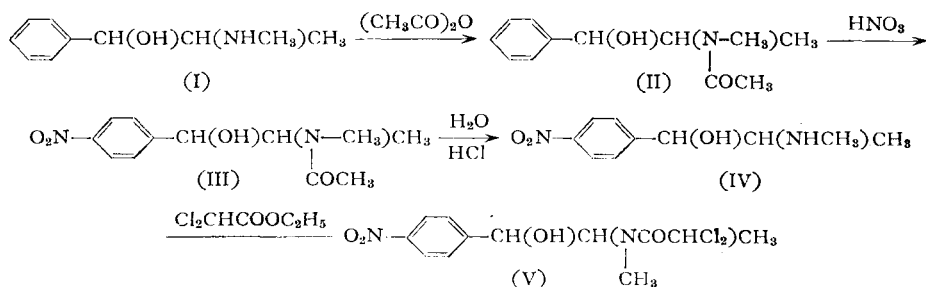


氯霉素类似物——1-对硝基苯-2-(*N*-甲基二氯乙酰氨基)-丙醇-1 [1-*p*-nitrophenyl-2-(*N*-methyl-dichloroacetamido)-propanol-1]*

黄 量 席 与 珪

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

伪麻黄素(pseudo ephedrine)是生产麻黄素(ephedrine)的副产品, 其基本结构式和构型与氯霉素相似, 因此值得把它合成氯霉素的类似物-1-对硝基苯-2-(*N*-甲基二氯乙酰氨基)-丙醇-1以观察其抗菌作用. 它的合成步骤拟定如下:



N-乙酰基伪麻黄素(*N*-acetyl-*d*- ψ -ephedrine) (II) 的制备, 采用 Welsh^[1] 的方法. 将伪麻黄素以乙酸酐进行乙酰化. 我们也曾经用乙酸酐在吡啶中进行乙酰化^[2], 但是所得产品是 *N*, *O*-二乙酰基伪麻黄素(*N*, *O*-diacetyl-*d*- ψ -ephedrine), 与 *N*-乙酰基伪麻黄素再进行一次乙酰化的产品相同.

对硝基伪麻黄素(*p*-nitro-*d*- ψ -ephedrine) (IV) 是按照一般的硝化方法^[3]制备的. 硝基的位置是将水解产物(对硝基伪麻黄素)用重铬酸钠^[4] 进行氧化得对硝基苯甲酸而肯定的. 水解采用 5% 盐酸^[5] 迴流, 进行比較順利. 我们也曾試过在 95% 乙醇及 10% 氢氧化钠水溶液^[1] 内迴流 3 小时, 但是沒有水解成功.

1-对硝基苯-2-(*N*-甲基二氯乙酰氨基)-丙醇-1 (V) 的制备, 我們曾用二氯乙酰氯^[8] (dichloroacetyl chloride) 和对硝基伪麻黄素在甲醇内加碳酸氢钠进行縮合^[6], 但是沒有成功. 最后采用与二氯乙酸乙酯作用而成^[7].

实 驗 部 分

1. *N*-乙酰基伪麻黄素(II): 2 克伪麻黄素与 2.2 毫升乙酸酐在水浴内加热, 使内温保持 70—75°C 十分鐘后, 加入 25 毫升水, 5 克碳酸氢钠, 使 pH 等于 7, 氯仿提取, 干燥,

* 1960 年 4 月 6 日收到.

蒸除溶剂得到胶状物,加石油醚(沸点 30—60°C),用玻棒磨擦,即转为白色固体,重 2 克,收率 80%,以苯及石油醚重结晶,熔点 98.5—102°C(文献 103.5—104°C^[1],103—104°C^[9],101°C^[10]).

N,O-二乙酰基伪麻黄素: 2 克伪麻黄素溶于 15 毫升吡啶,加 15 毫升乙酸酐,得到澄清液,于油浴迴流 1 小时,减压蒸除乙酸酐及吡啶得棕色稠厚液体,放置几天后析出棕色固体,熔点 51—56°C,用 95% 乙醇重结晶,骨炭脱色,于冰箱内放置几天析出结晶,取出后必须立刻过滤,否则在室温又会溶解,结晶熔点 60—62°C. 棕色稠厚液亦可经过层离提纯得结晶熔点 61—64°C. 二者的混合熔点不降低,为 60—63°C.

N-乙酰基伪麻黄素的乙酰化: 2 克 *N*-乙酰基伪麻黄素(熔点 98—101°C),3.3 毫升吡啶与 1.4 毫升乙酸酐于油浴迴流 1 小时,放置一天后,以碳酸氢钠中和,乙醚提取,乙醚层以碳酸钠饱和液及食盐饱和液分别洗二次,除去溶剂后,于冰箱放置几天,析出透明结晶,取出后立刻过滤,结晶熔点 61—63°C,与 *N,O*-二乙酰基伪麻黄素的混合熔点不降低.

2. 对硝基伪麻黄素(IV): 30 克发烟硝酸冷却至 0°C 以下,分批加入 12 克 *N*-乙酰基伪麻黄素,保持温度在 0—5°C,并不断搅拌,加完后再搅拌半小时,加 8 毫升冰水,以碳酸氢钠中和,氯仿提取,干燥,蒸除溶剂,得橘黄色透明液体.

所得硝化产物和 150 毫升 5% 盐酸迴流 3 小时,乙醚提去未水解物,减压蒸干水溶液,得到黄色固体,加水溶解,在冰浴内加氨水使呈碱性,放置析出油层,以乙醚提取,干燥,蒸除溶剂得结晶 2 克,收率为 16.4%,以 70% 乙醇重结晶,熔点 113—114°C.

分析: $C_{10}H_{14}O_3N_2$

计算值%: C, 57.1; H, 6.66

实验值%: C, 56.96, 56.81; H, 6.44, 6.49

紫外吸收光谱(乙醇):

λ_{max}	$\log \epsilon$	λ_{min}	$\log \epsilon$
277 m μ	4.33	235 m μ	3.75

3. 1-对硝基苯-2-(*N*-甲基二氯乙酰氨基)-丙醇-1(V):

(1) 二氯乙酸乙酯^[11](ethyl dichloroacetate): 7.5 克二氯乙酸,30 毫升无水乙醇,10 毫升苯,6 滴硫酸,0.2 克对甲基苯磺酸迴流,同时蒸出苯,水,乙醇共沸点液体,反应液减压蒸除溶剂,残液用乙醚提取,干燥,蒸除乙醚,最后减压蒸馏,收集沸点 55°C/24 毫米的馏液,重 6.2 克,收率 68%.

(2) 1-对硝基苯-2-氨基(*N*-甲基,二氯乙酰)丙醇^[7]: 2.55 克对硝基伪麻黄素,2.35 克二氯乙酸乙酯,26.6 毫升无水乙醇于圆底瓶内. 在 80—90°C 水浴上加热十分钟. 室温放置一夜,减压蒸除乙醇,得淡黄色固体,溶于乙醚,用盐酸食盐饱和液洗三次,饱和食盐水洗三次,干燥,浓缩乙醚,即得 2.4 克固体,母液浓缩又得 0.5 克固体,收率为 83%,用苯重结晶得无色固体,熔点 134—136°C.

分析: $C_{12}H_{14}O_4N_2Cl_2$

计算值%: C, 44.86; H, 4.36; N, 8.72

实验值%: C, 44.63, 44.75; H, 4.52, 4.69; N, 8.58, 8.50

摘 要

由伪麻黄素经过乙酰化,硝化,水解,最后接上二氯乙酰基而合成氯霉素类似物——1-对硝基苯-2-(*N*-甲基二氯乙酰基)-丙醇-1,供抗菌试验之用。

参 考 文 献

- [1] Welsh, L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 128.
- [2] Carrara, G. and Weilnauer, G., *Gazz. Chim. ital*, 1949, **79**, 856; 参看 C. A., 1950, **44**, 7268a.
- [3] Alberti, C. G., Asero, B., Camerino, B., Sannicolo, R., and Vercellone, A., *Chimica industria*, 1949, **31**, 357; 参看 C. A., 1952, **46**, 7068g.
- [4] Kamm, O. and Matthews, A. O., *Org. Syn. Coll. Vol. I*, 1947, 392.
- [5] Carrara, G. and Chiancone, F. M., *Gazz. Chim. ital*, 1950, **80**, 709; 参看 C. A., 1952, **46**, 3978i.
- [6] Japanese Pat. 1765(May 20, 1952); 参看 C. A., 1954, **48**, 2101d.
- [7] 高怡生、翁尊尧: 化学学报, 1957, **23**, 492.
- [8] Brown, H. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 1326.
- [9] Mitchell, W., *J. Chem. Soc.*, 1940, 1153.
- [10] Schmidt, E. and Calliess, F. W., *Arch. Pharm.*, 1912, **250**, 154; 参看 C. A., 1912, **6**, 2135.
- [11] Adickes, F., *J. Prakt. Chem.*, 1936, **145**, 235.

PREPARATION OF 1-*p*-NITROPHENYL-2-(*N*-METHYL-DICHLOROACETAMIDO)-PROPANOL-1

HUANG LIANG HSI YÜ-KUEI

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

ABSTRACT

A Chloramphenicol analog —— 1-*p*-nitrophenyl-2-(*N*-methyl-dichloroacetamido)-propanol-1 (V) was synthesized for antibacterial tests. The compound was prepared from pseudoephedrine by acetylation, nitration, followed by hydrolysis and dichloroacetylation.