

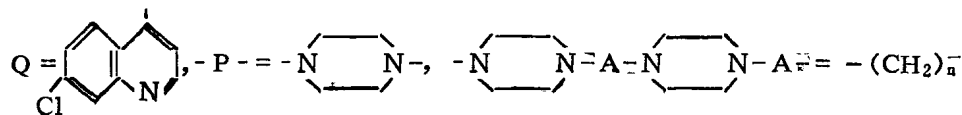
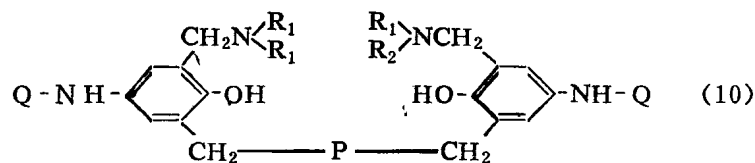
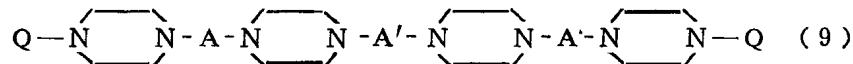
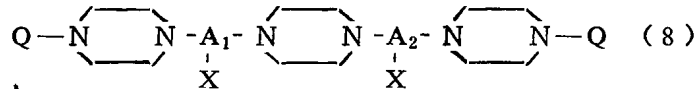
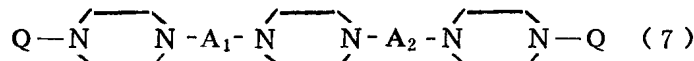
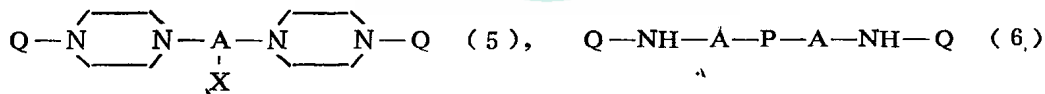
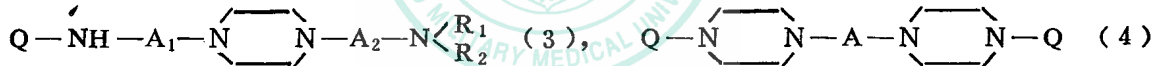
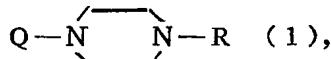
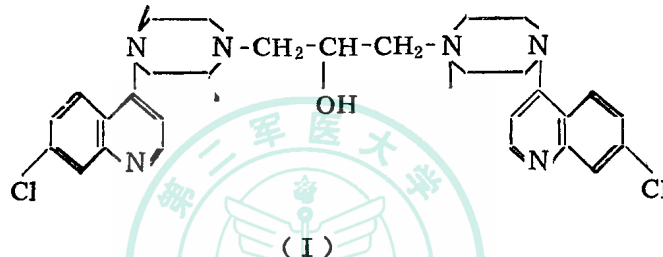
合成抗疟药研究

II. 新抗疟药羟基喹啉的合成和分析方法研究

药理学系抗疟药研究组 许德余 殷祥生 陈 雄

羟基喹啉或1,3-双-[N¹-(7'-氯-4'-喹啉基)-哌嗪基-N⁴-]-丙醇-[2]简称HPQ(I), 系作者根据国外报道某些4-哌嗪氨基喹啉类

化合物具有高效、低毒和持效等特点⁽¹⁻²⁾而设计合成的10种不同结构类型(1~10)700余种化合物中找到的一种新抗疟药⁽³⁾。



实验室和临床研究结果表明, HPQ 对间日疟和恶性疟疗效可靠⁽⁴⁾, 特别是它能有效地治愈 RI~R III 级抗氯喹恶性疟患者⁽⁵⁾。与氯喹相比, 除上述优点外, HPQ 具有毒副反应轻微、制剂无苦味并具有 15~20 天的长效作用等优点, 受到疟区广大群众和卫生防疫工作者的欢迎。1975 年已由全国疟疾防治研究领导小组组织鉴定并批准试产试销试用。

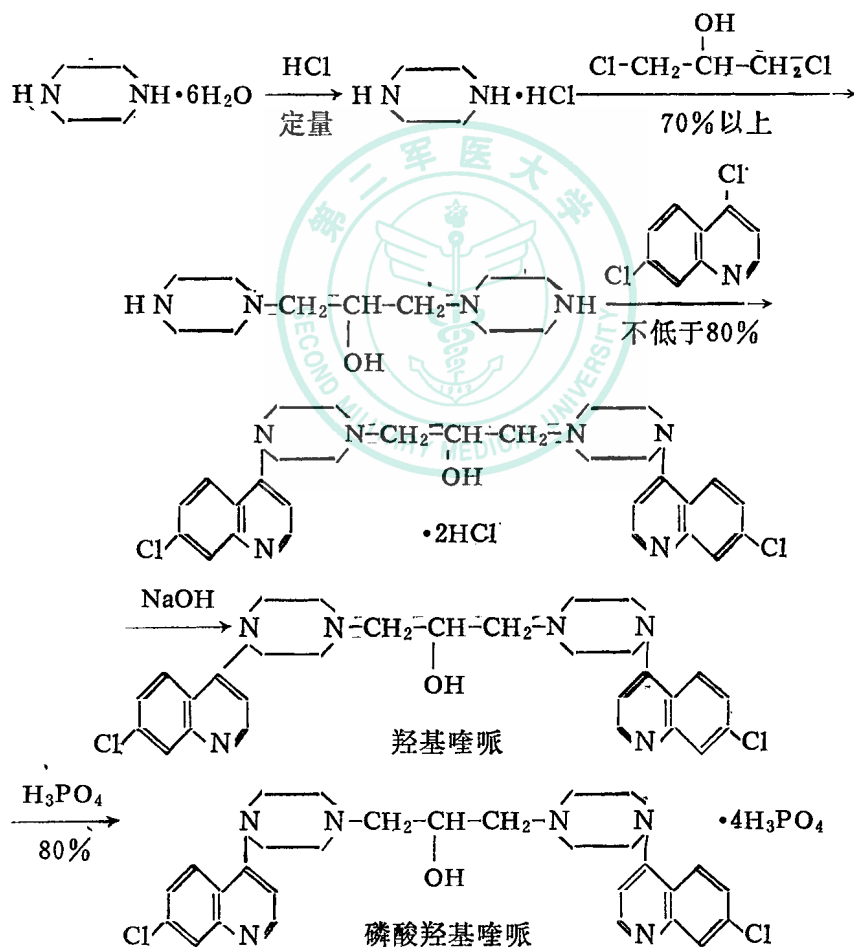
近年来, 对 HPQ 的进一步实验和临床研究中还发现, 它可以有效地治疗各种不同的心律失常⁽⁶⁻⁷⁾和控制矽肺病程的发展⁽⁸⁾。

本文总结了近年来作者提出的羟基喹啉合

成路线和分析方法, 并扼要叙述其主要理化性质。

羟基喹啉及其磷酸盐的合成

羟基喹啉系由哌啶啉一盐酸盐与 1,3-二氯丙醇-[2] 于 110~120°C 反应得到 1,3-双(哌啶啉基)-丙醇-[2], 后者再与 4,7-二氯喹啉在 95% 工业乙醇中回流反应而得。其磷酸盐系碱基与四克分子的磷酸在 15~20 倍量蒸馏水中加热溶解并经骨碳脱色, 过滤, 滤液放冷后析出的白色或微黄色结晶。羟基喹啉及其磷酸盐的合成路线可简示如下:



其合成步骤为:

一. 1,3-双-(N,N-哌啶啉基)-丙醇-[2] 的制备

工业六水哌啶啉用粗盐酸当量中和成一盐酸盐, 加热, 水泵减压蒸出约为总含水量 3/4 的

水, 搅拌下于内温 100~110°C 加入相当于一盐酸哌啶啉 2/3 当量的 1,3-二氯丙醇-[2], 反应中放热, 待反应平息后保持反应混合物于内温 120~128°C 回流搅拌反应 1~1.5 小时, 趁热将反应混合物倾入 95% 工业乙醇中, 搅匀, 放

冷, 吸滤回收反应中析出的二盐酸哌啶, 后者用少量工业乙醇搅洗2~3次后充分吸干, 合并滤液及洗液, 蒸馏回收乙醇, 残液趁热搅拌下倾入过量的工业液硷中, 充分搅拌中和后放置分层, 弃去盐硷层, 所得淡棕色稠厚状液体于外温180C通入100C蒸气蒸除其中残存的少量游离哌啶, 然后减压蒸馏收集沸点180~190C/6~8毫米汞柱(未校正, 下同)或205~217C/10~14毫米汞柱的黄白色或浅黄色1,3-双-(N,N-哌啶基)-丙醇-[2], 后者于真空干燥器中放冷即成纯白色固体, 具强引湿性, 平均收率按1,3-二氯丙醇计算不低于70%, 按六水哌啶计算不低于80%。

成品元素分析:

1、苦味酸盐(分子式: $C_{35}H_{40}O_{29}N_{16}$)

计算值: C, 36.71; H, 3.21; N, 19.58

实测值: C, 36.62; H, 3.20; N, 19.54

36.67; 3.14; 19.77

2、磷酸盐(分子式: $C_{11}H_{34}N_4O_{17}P_4$)

计算值: C, 21.29; H, 5.81; N, 9.03

实测值: C, 20.80; H, 5.77; N, 8.86

20.69; 5.65; 8.81

二. 1,3-双-[N'-(7'-氯-4'-喹啉基)-哌啶基-N⁴]-丙醇-[2](羟基喹啉)的制备

工业4,7-二氯喹啉与 $\frac{1}{2}$ 当量的1,3-双(N,N-哌啶基)丙醇-[2], 加1.5倍重的95%工业乙醇, 加热搅拌回流反应20小时以上, 放冷至室温, 搅拌下加入相当于二氯喹啉 $\frac{2}{3}$ 当量的工业烧碱粉和95%工业乙醇的混合物(简称醇硷, 下同), 充分搅匀后继续加热搅拌回流反应10小时, 放冷, 再加入相当于二氯喹啉 $\frac{1}{2}$ 当量的醇硷, 在室温下充分搅拌至冷, 待中和完全, 反应混合物呈淡黄色稠厚浆状物时, 继续加热搅拌回流0.5~1小时, 放冷后置冰槽中冷冻6~10小时, 吸滤收集反应中析出的羟基喹啉浅黄色结晶, 充分吸干并用少量工业乙醇搅洗2~3次, 继用适量热水泡洗至滤液呈中性, 吸干后于105C干燥6~8小时, 收率不低于80%(包括母液回收), 所得成品的熔点为178.5~179C。反应母液可直接加入工业盐酸

而得到羟基喹啉的盐酸盐, 后者不溶于乙醇, 可借过滤分离得。此盐酸盐用硷中和即可得羟基喹啉。

羟基喹啉亦可借三乙胺作脱酸剂, 在无水乙醇中用同样的原料和反应克分子比而制得, 反应时间20~30小时, 收率低于上述醇硷后处理法, 但操作较简便, 原料成本要高得多。所得羟基喹啉成品的纯度数据是一致的。

上法所得的羟基喹啉粗品经纯苯重结晶后, 熔点、元素分析、薄层分析、紫外和红外吸收光谱分析的结果与重结晶前并无改变。

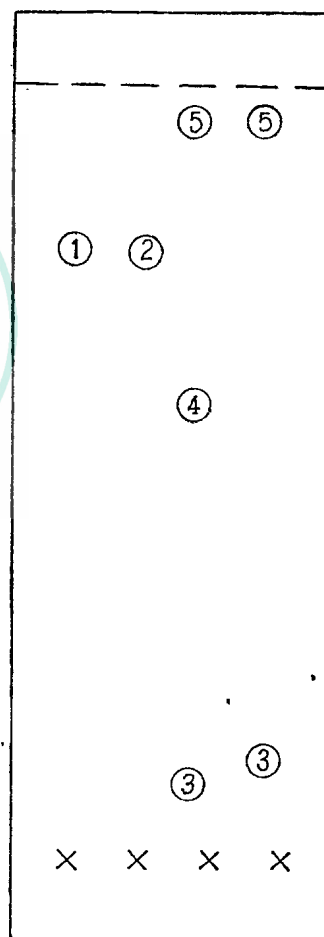


图1 羟基喹啉及其磷酸盐和它们的合成中间体的薄层层析谱

- ①羟基喹啉磷酸盐;
- ②羟基喹啉;
- ③1,3-双(N,N-哌啶基)-丙醇-[2];
- ④N-(7'-氯-4'-喹啉基)哌啶;
- ⑤4,7-二氯喹啉

成品纯度分析:

1. 元素分析: (分子式: $C_{29}H_{32}N_6Cl_2O$)

计算值%:

C, 63.16; H, 5.81; N, 15.25; Cl, 12.89

实测值%:

C, 63.40; H, 5.89; N, 15.05; Cl, 12.96;

63.10; 5.90; 15.11; 13.08

2. 薄层层析:

展开剂: 丙酮、氯仿、30%二乙胺水溶液
(比例为2:2:1)。

支持剂: : 硅胶G板。

显色剂: 碘化铋钾试液。如用荧光硅胶作支持剂, 则可在层析灯下观察斑点荧光。

上述条件下的薄层层析结果表明。所得的羟基喹啉不存在显色(荧光)杂质(见图1)。

3. 紫外光谱分析: 其饱和水溶液在紫外区无吸收。表明此盐基基本不溶于水, 不含水溶性的紫外区有吸收的杂质、其稀盐酸溶液在225.5~226; 239.5~240及344~349纳米(nm)处有特征吸收峰(见图2)。

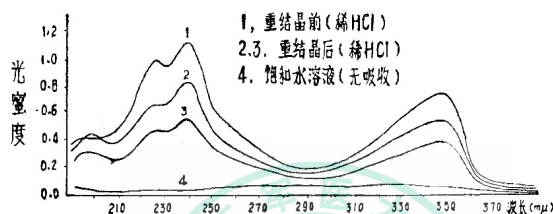


图2 重结晶前后的羟基喹啉(稀盐酸溶液)紫外吸收光谱

4. 红外吸收光谱分析(KCl压片, 图3)

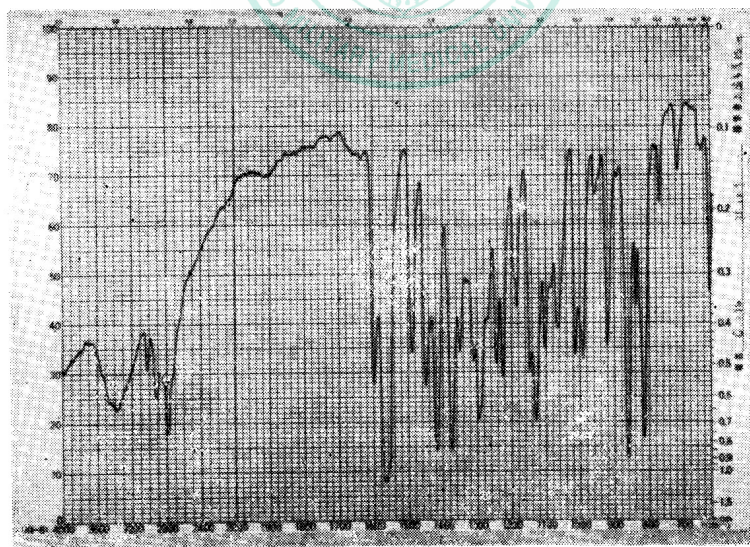


图3 羟基喹啉的红外吸收光谱图

5. 质谱分析:

质谱分析表明, 羟基喹啉的分子量为551, 与结构式所表示的完全一致(图略)。

Ⅲ、羟基喹啉磷酸盐的制备

所得羟基喹啉粗品或经重结晶后的盐基1克分子, 加85%、 H_3PO_4 4~4.2克分子和盐基重量10~20倍的蒸馏水, 加热煮沸, 骨炭脱色, 过滤, 滤液放冷结晶, 吸滤收集羟基喹啉磷酸

盐成品，于100~110C干燥6~8小时，熔点238C(分解)，收率(不包括母液回收)80%。成品元素分析：(分子式 $C_{29}H_{32}N_6Cl_2O \cdot 4H_3PO_4$) 计算值：N:8.91；Cl:7.53。

实测值：N:9.08；9.15；Cl:7.49；7.32。

与目前国内报道的同类药物喹派的合成相比，上述方法具有操作简便，收率高和成品纯度易于控制等优点^(10~11)，经中型工艺试验结果表明，本法可以方便地过渡工业生产⁽¹²⁾。

羟基喹派及其磷酸盐的理化性质

羟基喹派(1,3-双-[N¹-(7'-氯-4'-喹啉基)-N⁴-哌啶啉基]-丙醇-[2])，是一种带哌啶啉基的4-氨基喹啉类化合物，具有4-氨基喹啉类化合物的一般性质，并兼具哌啶啉分子的某些特性。为白色微黄无臭、无味的结晶粉末。熔点178.5~179C。易溶于氯仿，DMF，DMS和四氯化碳。溶于热苯及THF中。微溶于丙酮及热乙醇中。不溶于水、冷甲醇和冷乙醇中。与矿酸及低级有机酸作用生成水溶性盐。后者见光变红色，其高级有机酸盐难溶于水，其盐类水溶液碱化生成的盐基系一水化合物，组成不稳定，遇热即析出水分子，本品盐基水化合物易溶于乙醇中，因此用碳酸钠做脱质子剂合成本品时，成品常因溶于乙醇中而在反应终了时得不到固体。其磷酸盐系白带浅黄色细结晶，易吸水，其无水品的熔点为238C(分解)，微苦，溶于水，其1%水溶液的pH为2.8~3.8，本品的结晶及其水溶液见光极易变色，变色的速度与温度有关。

用红外及紫外吸收光谱分析均未能检出变色后的结构变化，硅胶薄层分析发现显色点略有延长，变色后在可见区420~460纳米(nm)处有一强吸收峰。初步的定性观察表明，此吸收峰的存在与氢离子浓度有关，以在1N HCl中的吸收为最强，氢离子浓度低于或高于1N HCl，吸收均相应地减弱，我们认为，喹派型化合物的此变化可能与可逆性醌体生成有关。

羟基哌啶及其磷酸盐的分析鉴定方法

一、羟基喹派的分析鉴定

质量检查：

1. 鉴别：取本品约50毫克加0.1N HCl 3毫升，加热使溶解，取1毫升加8%硫氰酸铵试液1毫升，即产生白色混浊或沉淀。另取1毫升加重铬酸钾试液1毫升，即发生黄色沉淀。另取1毫升加碘化铋钾试液1毫升即产生红棕色沉淀。

2. 干燥失重：取本品约1克，于105C恒温干燥4小时，失重不超过1%。

3. 熔点：(按中国药典1977年版附录)178.5~179C。

4. 紫外分光测定：取本品加0.1N HCl，制成0.0005%的溶液，于紫外分光光度计上测定，应在波长为225.5~226纳米(nm)，239.5~240纳米(nm)及344~349纳米(nm)处出现三个吸收峰(见图2)。

$$E \frac{1\%}{1\text{Cm}} \text{ 349纳米(nm)} = 605 \pm 10.$$

5. 红外光谱测定：(氯化钾压片法)应与对照品一致。(见图3)本法可供作与喹派盐基的鉴别。

6. 薄层层析：取本品制成350毫克/10毫升的氯仿溶液，取具荧光的硅胶板，展开剂为氯仿：丙酮：30%二胺水溶液=4:4:2，点样量为250微克或低于250微克，展开后在254nm波长紫外灯下，应不出现其它杂质点。

含量测定：

精密称取本品0.1克左右，加氯仿2~3毫升，微热，使样品溶解后加醋酐15毫升，放置30分钟，加结晶紫指剂1~2滴，以N/10高氯酸标准液滴定，以兰绿色为滴定终点。

每毫升N/10高氯酸标准液相当于本品13.78毫克。

$$\text{计算式：} \frac{F \times V \times 13.78}{W} \times 100\% = \text{本品}$$

含量百分数

V：消耗的HClO₄标准液体积；W：样品重量，测得含量应在98~100%之间。

二、羟基喹派磷酸盐的分析鉴定

质量检查：

1. 鉴别：取本品100毫克加蒸馏水18毫升，浓氨水2毫升，析出的白色沉淀即为羟基喹啉盐基，过滤，除去此沉淀后，滤液进行磷酸盐检定(按中国药典1963版二部附录37页)。

2. pH测定：本品的1%水溶液，pH应在2.8~3.8之间。

3. 干燥失重：取本品1克于105℃恒温干燥4小时，失重不超过8%。

4. 熔点：(按中国药典1977版二部附录)238℃。熔融分解。

5. 紫外分光测定：取本品加0.1N HCl制成0.001%溶液，于紫外分光光度计上测定，应在波长为225.5~226纳米(nm)；239.5~240 nm及344~349纳米(nm)处出现三个吸收峰。

$$E \frac{1\%}{1 \text{ Cm}}_{349 \text{ nm}} = 352 \pm 6$$

6. 薄层层析：取本品制成150毫克/10毫升的水溶液，取具荧光的硅胶板，展开剂为氯仿：丙酮：30%二乙胺水溶液=4:4:2点样量为250微克时，展开后于254纳米(nm)波长紫外灯下，不应出现其它杂质斑点。

含量测定：

精密称取本品0.14~0.18克，加盐酸0.5~1.0毫升，使样品溶解，再加蒸馏水10毫升，搅拌后转移至分液漏斗中，并以少量蒸馏水洗烧杯2~3次，每次2~3毫升，将全部洗液合并至分液漏斗中，加入20% NaOH溶液10毫升，氯仿20毫升，振摇5分钟放置，待分层后，分取氯仿液。如此共用氯仿提三次，每次20毫升，合并全部氯仿液于另一分液漏斗中，并以10~15毫升蒸馏水洗氯仿液，振摇5分钟后放置，待溶液澄明后，收集氯仿液，于水浴上蒸馏氯仿，至剩下3~5毫升溶液时，停止蒸馏，放冷，加入醋酐15毫升，放置30分钟后，加结晶紫指示剂1~2滴，以N/10高氯酸标准液滴定，以兰绿色为滴定终点。

每毫升N/10高氯酸标准液相当于本品23.58毫克。

$$\text{计算式：} \frac{F \times V \times 23.58}{W} = \text{本品含量百分数}$$

V：消耗高氯酸液的体积；W：样品重量
本品含量应在98~101%之间。

Ⅲ、羟基喹啉磷酸盐糖衣片的紫外分光光度测定。

取磷酸羟基喹啉糖衣片10片，在分析天平上称定后，取其粉碎后的细粉总量的1/20(相当于羟基喹啉盐基70~80毫克)，置100毫升容量瓶中，加入0.1N HCl使之溶解，继用0.1N HCl稀释至刻度。

将上述溶液过滤，取中段滤液10毫升，稀释100倍，然后在波长349纳米(nm)处进行测定。

计算式：

每片所含羟基喹啉盐基量

$$= \frac{E}{605 \times \frac{W}{\text{平均片重}} \times \frac{1}{100}}$$

E为测得的读数，W为所取的细粉重量。
605系羟基喹啉的百分消光系数，需经常用羟基喹啉标准品进行对照测定，此数值仅供参考。

百分消光系数的测定：

精密称取标准样品(羟基喹啉或其磷酸盐)50~80毫克左右，用0.1N HCl溶于100毫升容量瓶中并以0.1N HCl稀释至刻度，继将此液稀释100倍后，于波长349纳米(nm)处进行测定。

$$E \frac{1\%}{1 \text{ Cm}}_{349 \text{ 纳米(nm)}} = \frac{D}{C \cdot L}$$

C——样品克数/100毫升溶液

D——仪器上读得的光密度值

L——比色杯长度

E——消光系数

参考文献

1. Schneider J, et al; Plasmodium berghei et chimotneirepie. Ann Soc Beige Med Trop 45:435, 1965.
2. Benazet F; Plasmodium berghei et artimalariques a action longue duree. Ann Soc Berge Med Trop 45:459, 1965.

(下转第36页)

的副反应轻重与药物纯度有关，精制品（实验室制备的）及经过酸硷或乙醇处理过的产品，副反应就比较轻。

总之，经过数年来在恶性疟和间日疟流行区现场验证，证明喹哌、防₃、羟基喹哌及其磷酸盐均有良好的疗效，副反应较小，较之氯喹，易为群众所接受，前二种是目前比较好的口服长效防疟药物，尤在抗氯喹恶性疟普遍存在的地区，更值得推广使用。

（龚建章 瞿逢伊 整理）

参考文献

1. Bénazet F: Plasmodium berghei et antimalariques à action de longue durée. Ann Soc Belge Med Trop 45 (4):459~466, 1965.
2. Benazet F: Activité d'un nouvel antimalarique, le 16126 R. P. sur le paludisme expérimental des animaux de laboratoire. Bull Soc Path Exot 60(3):221~228, 1967.
3. Lafaix C, et al: Essai de traitement curatif du paludisme pour un nouvel antipaludique de synthèse, le 16126 R. P. Bull Soc Med Afr Noire Lang Fr 12(3):546~551, 1967 [TDB 65(10):1225, 1968]
4. WHO Tech Rep Ser No 529, Geneva, 1973
5. 陈杞等: ¹⁴C-磷酸喹哌和¹⁴C-喹哌体内吸收、分布和排泄的研究, 医药工业(8):19~23, 1979.
6. 陈杞等: 氘标记的羟基喹哌及其磷酸盐在体内吸收、分布和代谢的研究, 解放军医学杂志 4(3):157~160, 1979.
7. 上海寄生虫病研究所疟疾研究室: 鼠疟原虫抗氯喹株的选育. 疟疾免疫专集 84~87, 全国疟疾防治研究领导小组办公室, 1973年5月(内部资料).
8. 关于海南岛乐东县抱伦地区恶性疟原虫抗氯喹情况的调查简报, 疟疾防治研究简报, 1975年10月15日(内部资料).
9. 羟基喹哌治疗40例恶性疟疗效小结, 广东地区五二三办公室, 1975年10月4日(内部资料).
10. 许德余、殷祥生: 合成抗疟药研究: I, 喹哌型抗疟化合物的合成及其化学结构与抗疟作用关系的研究. 中国药学会1978年地区性药化学学术会议论文资料(合)第65~67页.
11. 龚建章: 磷酸羟基喹哌防治疟疾的效果观察. 人民军医(4)3, 1978.
12. 李裕堂等: 磷酸羟基喹哌对抗氯喹恶性疟治疗效果的观察. 未发表资料.
13. 第二军医大学第一附属医院内科: 羟基喹哌治疗心律失常试用小结. 人民军医 1:43, 1978.
14. 第二军医大学第二附属医院内科: 羟基喹哌治疗心律失常83例的临床小结, 内部资料 1978.
15. 第二军医大学等: 磷酸羟基喹哌治疗矽肺研究的总结. 内部资料 1979.
16. 上海市医药工业研究院等: 防疟片3号技术资料 1973.
17. Brit. Pat, 991838 (1965).
18. 许德余等喹哌合成工艺研究. 医药工业 2:26, 1979.
19. 第二军医大学药学系抗疟药研究组: 羟基喹哌及其磷酸盐的中型工艺试验总结. 未发表资料 1978.

（上接第29页）