

合成抗疟药研究

V. 5-对氟苯氧基伯喹柠檬酸盐的合成

药学系抗疟药研究组 许德余 殷祥生 陈 雄 徐勇清

寻找高效低毒的根治间日疟药物是当前抗疟药研究中的重要课题。自伯喹问世30年以来,尚无可以代替它的理想新药。Coatney (1953)^[1]曾指出,某些5-取代-6-甲氧基-8-氨基喹啉类化合物,比相应的5位上无取代基的化合物具有更强的抗疟作用和更低的毒性反应。近年来,Chen等(1977)^[2]和Tanabe等(1978)^[3]报道了某些5-取代伯喹衍生物的毒性明显低于伯喹,其中个别5-取代苯氧基伯喹的抗疟作用,似较母体化合物伯喹强。

为了研究5位取代基和8位烷氨基结构与抗疟作用的关系,我们合成了一系列5-取代-8-氨基喹啉类衍生物,经对鼠疟、猴疟的效果观察及毒性研究,证明5-对氟苯氧基-6-甲氧基-8-(1-甲基-4-氨基丁基)氨基喹啉(简称5-对氟苯氧基伯喹)柠檬酸盐(代号MP0090),具有较好的预防作用和根治疗效;其对小鼠和狗的急性和亚急性毒性,以及对G6-PD缺乏的家兔的溶血反应,均比伯喹低。基于MP0090的上述优点,我们对它的合成路线进行了研究。在已报道的5-取代-8-氨基喹啉类化合物一般合成方法的基础上,考虑到原料供应的可能性,提出了MP0090的具体合成步骤,并对文献中一直沿用的制备此类化合物的关键中间体(5-溴-6-甲氧基-8-硝基喹啉)的合成方法作了较大的改进。

合 成 步 骤

MP0090的合成步骤如下图所示:

一、对氟苯酚的制备

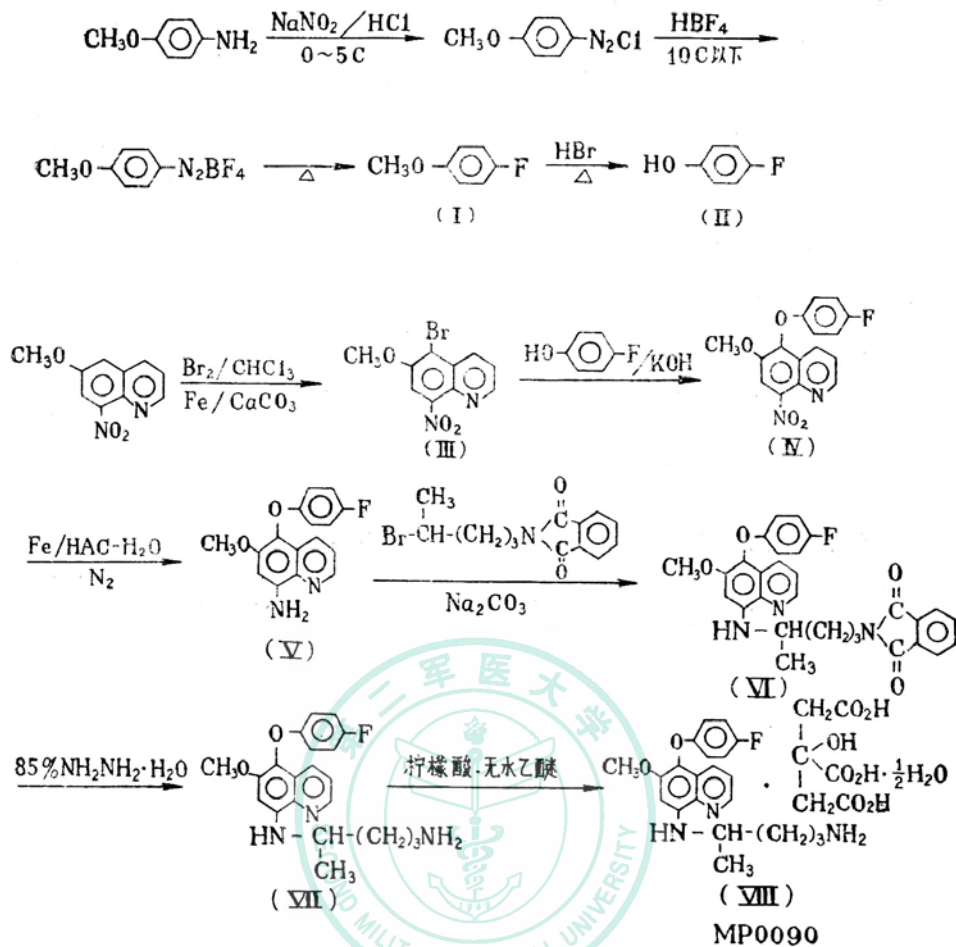
Bergamann (1956)^[4]报道用对氨基酚直接经重氮化制备对氟酚收率很低,有时甚至得不到产品。我们由工业对甲氧基苯胺制得对甲氧基氟代苯(I),再参考Clark (1941)^[5]制备邻苯二酚的方法,使(I)与恒沸点氢溴酸共热,制得对氟苯酚,所得粗品减压分馏收集 b. p. 82~83°C/12mmHg(未校正)之馏份,总收率为60~70%。分析**:
 C_6H_5FO , F。

二、5-溴-6-甲氧基-8-硝基喹啉(II)的制备

一般文献均沿用Elderfield等(1955)^[6]的方法。此法反应是成功的,但按所述操作,粗品用苯重结晶后仅能得到极少量的(II)。我们从以下三个方面改进了Elderfield的操作:(1)减少反应中加入溴量的 $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{3}$, (2)反应完成后收集的淡褐色固体悬浮于水中,加入饱和亚硫酸钠溶液,将残余溴搅拌均匀洗净;(3)用甲苯代替苯作重结晶溶剂。用这些改进后的方法合成(II)收率为80~90%,经甲苯重结晶后M.P.为210~211°C(未校正)。薄层层析未见有杂质点。分析**:
 $C_{10}H_7N_2O_3Br$, C, H, N, Br。

三、5-对氟苯氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉(IV)的制备

参考Chen等(1977)^[2]的5-取代苯氧基-8-氨基喹啉类化合物的一般制备方法,改用二氧六环单一溶剂。(I)与当量的KOH成钾盐后,加入4/5当量的(II)。回流搅拌20小时,蒸去3/5溶剂,残液直接用大量冷水稀释,



吸滤收集析出的褐色固体。后者先以少量碱液搅洗，然后用水洗至中性，粗品干燥后用丙酮重结晶得(IV)的微黄色针晶，收率为84%。M. P. 为161~164 C，薄层层析表明无杂质点。分析**：C₁₆H₁₁FN₂O₄，C，H，F，N。

四、5-对氟苯氧基-6-甲氧基-8-氨基喹啉(V)的制备

以 Elderfield 等(1946)^[7]的方法为基础，但所得氨基物(V)改用乙醚提取，经骨炭脱色后得到浅褐色结晶，收率为90~95%，M. P. 91~94 C (未校正)，薄层层析未见有杂质点。分析**：C₁₆ H₁₃ FN₂O₂，C，H，F，N。

五、MP0090(VI)的制备

参照伯喹生产的反应条件(1966)^[8]，使

5-对氟苯氧基-6-甲氧基-8-氨基喹啉与4-溴-1-邻苯二甲酰亚胺基戊烷于无水 Na₂CO₃存在下缩合，并用热稀硫酸反复搅洗，除去氨基喹啉，收率为90~94% (按侧链计算)。所得成品直接用85%水合肼水解得到5-对氟苯氧基伯喹盐基，后者在无水乙醚中与柠檬酸成盐，即得橙色 MP0090 粗品，经甲醇重结晶后得亮黄色纯品结晶，熔点134~138.5 C (未校正)，收率65%。分析**：C₂₇H₃₃FN₃O_{9.5}，C，H，N，F。

成品薄层层析表明无杂质点，Rf 为 0.20，与5-对氟苯氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉(Rf 为 0.80)及其还原后的5-对氟苯氧基-6-甲氧基-8-氨基喹啉(Rf 为 0.55)等中间体能清晰地分开。

层析条件：展开剂为苯、氯仿、乙酸乙酯及30%二胺水溶液的混合液，混合比例为3:4:2:1。以层析用硅胶 GF₂₅₄ 作支持剂，展开后用 254nm 紫外分析仪观察之。

紫外吸收光谱分析：取本品以 0.1N HCl 制成 0.001% 的溶液，以紫外分光光度计测定，于波长为 232nm 与 274nm 处出现二个吸收峰， $E_{1\text{cm}}^{1\%} 274\text{nm} = 277 \pm 7$ ，可作为本品含量测定的基础。

**所列化合物的元素分析结果与计算值的偏差均在 ±0.4% 以内。所有中间体及成品的元素分析均由本组刘军同志完成。

参 考 文 献

1. Coatney GR, et al: Survey of Antimalarial Agents. Public Health Monograph No. 9

Washington, 1953.

2. Chen EH et al: Modifications of primaquine as antimalarials. 1.5-phenoxy derivatives of primaquine. J Med Chem 20: 1107, 1977.
3. Tanabe K et al: Modifications of primaquine as antimalarials. 2. 5-thiophenyl and 5-alino derivatives of primaquine. J Med Chem 21: 133, 1978.
4. Bergamann ED et al: A new method for the preparation of aromatic fluorine compounds. J Am Chem Soc 78: 6037, 1956.
5. Clark HT et al: Org Syn Coll Vol. 1 pp. 150-153 (1941)
6. Elderfield RC et al: Synthesis of primaquine and certain of its analogs. J Am Chem Soc 77: 4816, 1955.
7. Eladerfield RC et al: Alkylaminoalkyl derivatives of 8-amnnoquinolines. J Am Chem Soc 68: 1525, 1946.
8. 上海医药工业研究院编：有机药物合成手册 第 308-310 页 (1979).

