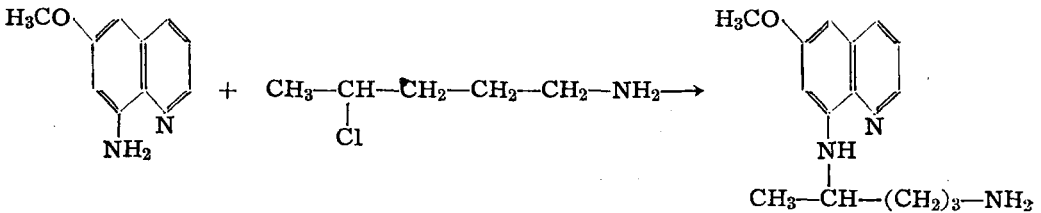


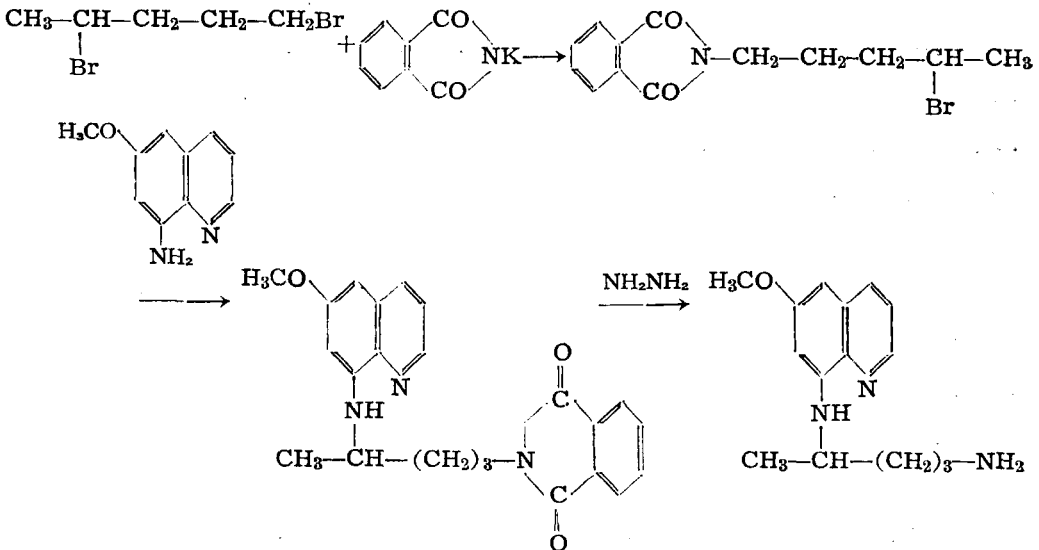
双 磷 酸 伯 氨 喹 啉 的 合 成*

瞿德浩 刘鎮固 楊庆生 盧孝慈 張其楷**

合成的抗糖藥物甚多,但近年来双磷酸伯氨喹啉(Primaquine diphosphate)日見重要,因其根治良性間日瘧效果良好;而毒性又低^[1-3]。伯氨喹啉的化学名称为 6-甲氧基-8-(4-氨基-1-甲基丁氨基)-喹啉。1946 年 Elderfield 氏等^[4]首先將 6-甲氧基-8-氨基喹啉与 1-氨基-4-氯戊烷縮合生成,制成草酸鹽



因 1-氨基-4-氯戊烷在反应中可环合成季胺鹽,故伯氨喹啉产率不高。1953 年 Elderfield 氏等^[5]重加改良,按下列方法制备双磷酸伯氨喹啉



* 1956 年 3 月 26 日收到。

** 通訊处:上海瑞金二路 207 号。

因系專利記載，制备方法不詳。1954年我等参照此法制备双磷酸伯氨喹啉。近見Elderfield氏等^[6]發表双磷酸伯氨喹啉制备全文。惟我等制备方法較便，且总产率高出一倍。

Elderfield氏等^[5,6]用4-溴-1-磷苯二甲醯亞氨基戊烷純品1克分子与6-甲氧基-8-氨基喹啉2克分子在乙醇中加热72小时进行縮合。將生成之6-甲氧基-8-(4-磷苯二甲醯亞氨基-1-甲基丁氨基)-喹啉分离后，用水合肼水解，制成双磷酸鹽。按所用磷苯二甲醯亞胺鉀計算，总产率为21.5—26.8%。我等將4-溴-1-磷苯二甲醯亞氨基戊烷未蒸过的粗品1克分子与6-甲氧基-8-氨基喹啉2克分子，不加溶剂，在130°C加热6小时进行縮合。除去生成之6-甲氧基-8-氨基喹啉氫溴酸鹽后，直接加水合肼水解。最后进行减压分餾，得伯氨喹啉，制成双磷酸鹽。按所用磷苯二甲醯亞胺鉀計算，总产率为42.5—48.4%。

实 驗

(一) 1,4-二溴戊烷

先將葡萄糖以稀鹽酸水解得4-酮基戊酸^[7]，將4-酮基戊酸用鈉及無水乙醇还原成1,4-戊内酯^[8]，再用鈉及冰醋酸还原得戊二醇-(1,4)^[9]，以三溴化磷处理，即得1,4-二溴戊烷^[10]。

(二) 4-溴-1-磷苯二甲醯亞氨基戊烷

取1,4-二溴戊烷92克(0.4克分子)，磷苯二甲醯亞胺鉀55.5克(0.3克分子)及干燥丙酮200毫升，置于500毫升三口圓底燒瓶中，于蒸气鍋上攪拌迴流30小时，濾去生成之溴化鉀沉淀，收回丙酮及过量的二溴戊烷，再于1毫米压力下，在150°C加热1小时半以除去低沸点部份，所得4-溴-1-磷苯二甲醯亞氨基戊烷为稠厚液体，得量为72—82克，可直接供制备伯氨喹啉之用。

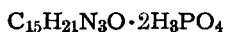
(三) 双磷酸伯氨喹啉

取前得4-溴-1-磷苯二甲醯亞氨基戊烷36克(0.12克分子)及6-甲氧基-8-氨基喹啉42克(0.24克分子)，置250毫升圓底燒瓶中，外用油鍋加热，保持內温在130—135°C，时加攪拌。加热6小时后，稍冷，加入干燥苯80毫升，迴流10分鐘，冷后，濾集苯液。再用苯抽取殘渣兩次，每次用50毫升，所余黄色晶体为6-甲氧基-8-氨基喹啉氫溴酸鹽。合并苯液，倒入250毫升之三口燒瓶中；蒸去苯后，加入含有水合肼6克之乙醇100毫升；攪拌，并加热迴流4小时。作用完畢后，蒸去乙醇，攪拌加入8*N*純鹽酸溶液至使剛果紅試紙变藍色为止。酸化时有沉淀析出，冷后過濾，濾液呈深紅色，濾渣以沸水洗滌数次，至呈淡黄色为止。合并濾液及洗液，濃縮至500毫升左右，加入40%氫氧

化鈉溶液至呈强碱性反应，即有油層析出，以苯抽取三次。苯液以無水碳酸鉀脫水，蒸去苯后，进行减压分餾，得伯氨喹啉 20.5 克，沸点 125—140°C/5 微米。

將所得伯氨喹啉 20.5 克溶于無水乙醇 100 毫升中，外用冰鹽冷却，攪拌，將 85% 磷酸 19 毫升与無水乙醇 20 毫升的混合液徐徐加入，有深紅色稠厚油狀物析出，傾去乙醇；另加無水乙醇 120 毫升，加热迴流，再趁热傾去。如此反复操作数次，得橙紅色晶体。最后用稀酒精重結晶，得双磷酸伯氨喹啉 29 克，按所用磷苯二甲醯亞胺鉀計算，总产率为 42.5—48.4%，熔点 197—198°C。

分析結果：



計算值%：N, 9.23

实验值%：N, 9.29

摘 要

磷苯二甲醯亞胺鉀与 1,4-二溴戊烷制成的 4-溴-1-磷苯二甲醯亞氨基戊烷，与 6-甲氧基-8-氨基喹啉共熔后，再行水解得伯氨喹啉。双磷酸伯氨喹啉总产率按所用磷苯二甲醯亞胺鉀計算为 42.5—48.4%。

[注] 实验部份所有化合物的物理常数均未校正；分析工作由孙振圻同志担任，特此致謝。

参 考 文 献

- [1] Cooper, W. C., *et al*, *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.*, 1953, 2, 949.
- [2] Alving, A. S., *et al*, *ibid.*, 1953, 2, 970.
- [3] Jones, R. Jr. *et al*, *ibid.*, 1953, 2, 977.
- [4] Elderfield, R. C., *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, 68, 1524.
- [5] Elderfield, R. C., *et al*, *U. S. Pat.* 2,604,474; *C.A.*, 1953, 47, 2777.
- [6] Elderfield, R. C., *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4816.
- [7] Sah, P. P. T., *et al*, *ibid.*, 1930, 52, 4881.
- [8] Sah, P. P. T., *et al*, *ibid.*, 1926, 48, 3163.
- [9] Levene, P. A., *et al*, *J. Biol. Chem.*, 1926, 72, 593.
- [10] Казанский, Б. А. и Лукина, М. Ю., *Синтезы органических соединений*, Изд-во АН СССР, 1952, сб. II, 79—80; *C. A.*, 1954, 48, 546.

THE SYNTHESIS OF PRIMAQUINE DIPHOSPHATE

CHÜ TE-HAO, LIU CHEN-KU, YANG CHING-SEN, LU XIAO-TZE
AND CHANG CHI-CHIEK

ABSTRACT

Primaquine has been synthesized by hydrolysis of the fused product of 6-methoxy-8-aminoquinoline and 4-bromo-1-phthalimidopentane, which has been obtained from 1,4-dibromopentane and potassium phthalimide. The total yield of primaquine diphosphate is 42.5-48.4% (based on the amount of potassium phthalimide used).

