

2-甲基-5-取代苯氧基伯氨喹的合成 及其抗疟活性

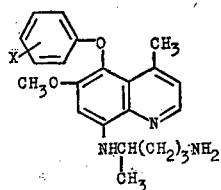
仲伯华 邓蓉仙 钟景星 王俭

(军事医学科学院微生物流行病学研究所, 北京 100071)

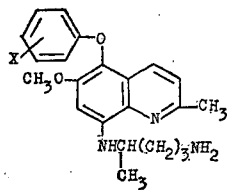
提要 为寻找高效低毒的间日疟根治药, 合成了7个2-甲基-5-取代苯氧基伯氨喹 II_{1~7}, 以与强效的4-甲基取代类似物比较, 探索构效关系。初步生物评价结果表明, 化合物 II_{1~7} 对鼠疟 *Plasmodium berghei* 的抑制性治疗作用及对鼠疟 *P. yoelii* 的病因性预防作用均明显弱于其4-甲基对应物, 略低于伯氨喹。

关键词 抗疟药; 伯氨喹; Skraup 反应

伯氨喹是目前临床应用的唯一的间日疟根治药。但其毒性大、疗程长。为了克服这些不足, 人们对其结构进行了大量的改造工作, 发现于伯氨喹的5位引入取代苯氧基, 能提高抗疟活性和降低毒性⁽¹⁾, 2位或4位以甲基取代可以增强根治作用⁽²⁾。LaMontagne等⁽³⁾和邓蓉仙等⁽⁴⁾分别报道4-甲基-5-取代苯氧基伯氨喹(I)具有显著优于伯氨喹的杀血液裂殖体作用、病因性预防作用和根治作用, 毒性亦明显降低。由此, 我们推测2位甲基取代的对应物可能有相似的性质。为此我们设计合成了7个2-甲基-5-取代苯氧基伯氨喹类似物(II_{1~7}), 以与相应的4-甲基取代类似物比较, 探讨构效关系。

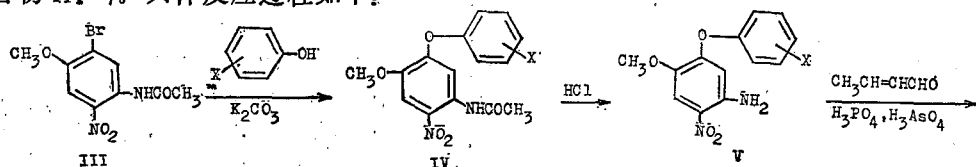


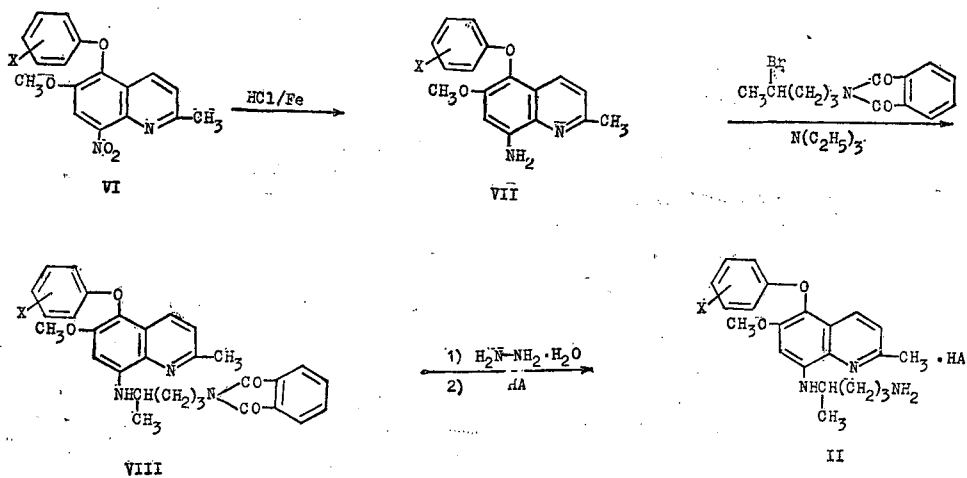
I



II

这类化合物的合成与我们曾报道⁽⁴⁾的4-甲基-5-取代苯氧基伯氨喹类似物的合成基本相似: 从对甲氧基苯胺开始, 经酰化、溴化、硝化制备2-硝基-4-甲氧基-5-溴乙酰苯胺(III)。III与取代苯酚在K₂CO₃存在下缩合, 制得2-硝基-4-甲氧基-5-取代苯氧基乙酰苯胺(IV), 用盐酸水解得到相应的氨基衍生物V, V与2-丁烯醛进行Skraup环合反应制备关键中间体2-甲基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-硝基喹啉(VI), VI经铁粉在盐酸中还原得相应的8-氨基喹啉衍生物VII, VII与N-(4-溴戊基)-邻苯二甲酰亚胺缩合生成2-甲基-5-取代苯氧基-6-甲氧基-8-(1-甲基-4-邻苯二甲酰亚氨基)喹啉(VIII), 经胂解、成盐, 即得目的化合物II_{1~7}。具体反应过程如下:

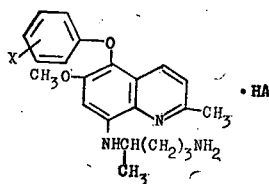




在实验中，我们对原合成方法及反应条件作了一些改变：原法用取代苯酚的钾盐与 III 缩合制备 IV，现改用在 K_2CO_3 存在下，取代苯酚直接与 III 缩合，简化了操作，提高了产率。还原反应原法系将 VI、铁粉、稀盐酸乙醇的混合物回流 1~2 h，本文先将铁粉在稀盐酸的乙醇中回流 0.5 h 进行活化，再加入 VI 回流 15~20 min，缩短了氨基物在溶液中加热的时间，减少了可能存在的副反应。环合反应以后各步产物，原法用多次重结晶法进行纯化，现先用硅胶柱层析法分离，再重结晶纯化，小量制备很方便。

目的物的结构、产率及有关物理常数列于表 1。对目的化合物及未知中间体除元素分析外，我们还进行了光谱分析，以进一步确证结构。由于数据较多，不能一一列出，仅以 II_7 为例进行解析说明，见表 2。

Tab 1. Structures and physical constants of 2-methyl-5-substituted phenoxy-6-methoxy-8-(1-methyl-4-amino-butylamino)-quinolines

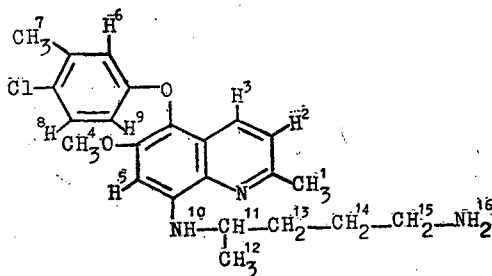


$\text{II}_1 \sim 7$

Compd	X	(MP°C)	Yield(%)	Formula	MS m/z (M^+)
II_1	2- CH_3	*165~169	29.8	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$	379
II_2	3- CH_3	*90~93	21.0	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	379
II_3	4- OCH_3	**127~128	36.1	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$	395
II_4	4- Cl	*156~158	28.1	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$	399
II_5	2,4- Cl_2	*162~165	23.6	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$	433
II_6	2,4,5- Cl_3	**135~137	51.9	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$	467
II_7	3- CH_3 , 4- Cl	**125~128	25.1	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$	413

*Recrystallized from acetone—ether; **Recrystallized from ethanol; $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ =oxalic acid; $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ =succinic acid

Tab 2. Spectral characteristics of compound II,



UV $\lambda_{max}^{CHCl_3}$, nm	228(12,000); 266(13,600); 380(1,900)
IR(KBr) cm^{-1}	1000~1040(s, ν_{sC-O-C}); 1220~1280(s, $\nu_{asC-O-C}$); 1520, 1606(s, δNH_3^+); 1700~1900(s-m, $\nu_{C=C}$ - (1,2,4-tri-substituted phenyl)); 2600~2830(s, νNH_3^+)
MS, m/z(%)	414(M+1, 18.0); 413(M+, 71.3); 355(M-(CH ₂) ₃ NH ₂ , 100); 328 (M-CHC ₃ HCH ₂ CH ₂ CH ₂ , 6.0) <div style="text-align: center;"> $\begin{matrix} \diagup & \diagdown \\ & NH \end{matrix}$ </div>
¹ HNMR(DMSO) δ ppm.	1.3(d, 3H, J _{11,12} =5.9 Hz, 12-H); 1.7(m, 4H, 13, 14-H); 2.2(s, 3H, 7-H); 2.7(s, 3H, 1-H); 3.9(s, 3H, 4-H); 6.1(d, 1H, 10-H); 6.5(q, 1H, J _{6,9} =2.9 Hz, J _{8,9} =8.8 Hz, 9-H); 6.8(d, 1H, J _{6,9} =2.9 Hz, 6-H); 7.2(d, 1H, J _{8,9} =8.8 Hz, 8-H); 6.6(s, 1H, 5-H); 7.4(d, 1H, J _{2,3} =8.8 Hz, 2-H); 7.75(m, 2H, 16-H); 7.9(d, 1H, J _{2,3} =8.8 Hz, 3-H); 3.6(m, 3H, 11, 15-H)

我所疟疾室时云林、李国富、杨俊德同志对目的化合物 II_{1~7} 进行了鼠疟 *Plasmodium berghei* 抑制性治疗作用和鼠疟 *P. yoelii* 病因性预防作用的评价试验。结果表明，化合物 II_{1~7} 的抗疟作用略低于伯氨喹，但远不及其 4-甲基取代对应物。

实验部分

测熔点用温度计读数未经校正。用 Carlo Erba 1106 元素分析仪进行元素分析，实验值与理论值误差在 $\pm 0.4\%$ 以内。紫外分光光度计为 Hitachi 557。红外分光光度计为 Beckman 4260。核磁共振仪为 JNM GX-400。质谱仪为 MAT-711。

化合物 III 以前的原料均按照文献方法⁽⁵⁾制备。由对甲氧基苯胺到 III 的总产率为 33.1%，文献报道的总产率为 32.0%，各步反应产物的熔点与文献基本一致。

2-硝基-4-甲氧基-5-(3-甲基-4-氯苯氧基)乙酰苯胺 (IV₇)

将 III 11.6 g (0.04 mol)、3-甲基-4-氯苯酚 8.0 g (0.056 mol)、无水 K₂CO₃ 5.6 g (0.04 mol) 与 DMF 60 ml 混匀，于 120°C 油浴中加热，搅拌反应 10 h。待反应液稍冷后，在搅拌下倾入水 500 ml 中，静置过夜。滤集固体，用乙醇 300 ml 重结晶，得黄色产品 10.6 g, mp 137~139°C，产率 75.6%。元素分析 C₁₆H₁₅ClN₂O₅，理论值 % C 54.84, H 4.30, N 7.88, Cl 10.11；实验值 % C 54.90; 54.90, H 4.28; 4.23, N 7.98; 8.09, Cl 10.17; 10.18。MS m/z 350(M⁺)。

按照同样方法制备化合物 IV_{1~6}。IV_{1,2} 均用乙醇重结晶，IV₁ (X=2-CH₃) mp 126~128°C，产率 82.4%，MS m/z 316(M⁺)；IV₂ (X=3-CH₃) mp 130°C，产率 80.1%，MS m/z 316 (M⁺)。IV₃ (X=4-OCH₃)，IV₄ (X=4-Cl)，IV₅ (X=2,4-Cl₂)，IV₆ (X=2,4,5-Cl₃)

未经纯化即用于下步反应。

2-硝基-4-甲氧基-5-(3-甲基-4-氯苯氧基)苯胺 (V₇)

将 IV₇ 10.6 g (0.03 mol)、浓盐酸 30 ml 和乙醇 300 ml 混合,加热回流 3 h。冷却后,有橙红色结晶析出,滤集固体,干燥得 8.5 g, mp 122~124°C,产率 91.8%。元素分析 C₁₄H₁₃N₂O₅Cl, 理论值 % C 54.49, H 4.24, N 9.07, Cl 11.49; 实验值 % C 54.42; 54.40, H 4.12; 4.10, N 8.95; Cl 11.66; 11.36。MS m/z 308 (M⁺)。

按照同样方法制备化合物 V_{1~6}, 均用乙醇重结晶。V₁ (X=2-CH₃) mp 137~138°C, 产率 93.2%, MS m/z 274 (M⁺); V₂ (X=3-CH₃) mp 118~119°C, 产率 79.8%, MS m/z 274 (M⁺); V₃ (X=4-OCH₃) mp 132~133°C, 产率 70.6%; V₄ (X=4-Cl) mp 170~171°C, 产率 81.4%, MS m/z 294 (M⁺); V₅ (X=2,4-Cl₂) mp 172~174°C, 产率 61.0% MS m/z 328 (M⁺); V₆ (X=2,4,5-Cl₃) mp 163~165°C, 产率 64.7%。其中 V_{5,6} 为已知化合物⁽⁶⁾, V_{4~6} 的产率为 III 到 V 两步的总产率。

2-甲基-5-(3-甲基-4-氯苯氧基)-6-甲氧基-8-硝基喹啉 (VI₇)

将 V₇ 10.0 g (0.032 mol), H₃AsO₄ 10.0 g (0.064 mol) 与 85% 的 H₃PO₄ 55 ml 混合,于 110°C 油浴中加热,在搅拌下滴加 2-丁烯醛 4.0 g (0.056 mol), 40 min 内加完。继续反应 4 h 后,再于 120°C 油浴中搅拌反应 5 h。稍冷后,将反应混合物倾入水 1,000 ml 中,用氨水碱化,放置过夜。滤集固体,干燥后以丙酮 200 ml 回流提取,将提取液浓缩至 25 ml,用硅胶柱层析分离,以二氯甲烷-石油醚 (1:1) 洗脱,收集所需流分。回收溶剂,将残留物以 50 ml 乙醇重结晶,得黄色产品 3.5 g, mp 178~179°C,产率 30.5%。元素分析 C₁₈H₁₅N₂O₄Cl, 理论值 % C 60.26, H 4.21, N 7.80, Cl 9.88; 实验值 % C 59.94; 60.02, H 4.22; 4.24, N 7.70; 7.69, Cl 10.29; 10.25。MS m/z 358 (M⁺)。

用同样方法制备化合物 VI_{1~6}, 均用乙醇重结晶。VI₁ (X=2-CH₃) 反应开始温度为 90°C, mp 162°C, 产率 30.9%, MS m/z 324 (M⁺); VI₂ (X=3-CH₃) 反应开始温度为 90°C, mp 208~210°C, 产率 34.8% MS m/z 324 (M⁺); VI₃ (X=4-OCH₃) 反应开始温度为 95°C, mp 118~120°C, 产率 29.4%, MS m/z 340 (M⁺); VI₄ (X=4-Cl) 反应开始温度为 110°C, mp 162~163°C, 产率 38.5%, MS m/z 344 (M⁺); VI₅ (X=2,4-Cl₂) 反应开始温度为 120°C, mp 160~162°C, 产率 34.8%, MS m/z 378 (M⁺); VI₆ (X=2,4,5-Cl₃) 反应开始温度为 115°C, mp 205~206°C, 产率 17.4%, MS m/z 412 (M⁺)。

2-甲基-5-(3-甲基-4-氯苯氧基)-6-甲氧基-8-氨基喹啉 (VII₇)

将还原铁粉 4.0 g, 10% 盐酸 1.6 ml 与乙醇 30 ml 混合,搅拌回流 30 min, 再加入 VI₇ 2.0 g (0.005 mol), 继续搅拌回流 20 min, 乘热过滤, 用少量丙酮洗涤残渣, 合并洗液和滤液, 浓缩至 10 ml。用硅胶柱层析分离, 以二氯甲烷-石油醚 (2:1) 洗脱, 收集所需洗脱组分。回收溶剂, 将残留物以乙醇 20 ml 重结晶, 得黄色固体 1.17 g, mp 124~125°C, 产率 64.0%。元素分析 C₁₈H₁₇N₂O₂Cl, 理论值 % C 65.94, H 5.19, N 8.54, Cl 10.82; 实验值 % C 65.47; 65.80, H 5.12; 5.14, N 8.41; 8.54, Cl 10.72; 10.68。MS m/z 328 (M⁺)。

用同样方法制备化合物 VII_{1~6}, 用乙醇重结晶。VII₁ (X=2-CH₃) mp 155~156°C, 产率 75.8%, MS m/z 294 (M⁺); VII₂ (X=3-CH₃) mp 134~135°C, 产率 66.7%, MS m/z 294 (M⁺); VII₃ (X=4-OCH₃) mp 113~115°C, 产率 80.8%, MS m/z 310 (M⁺); VII₄ (X=4-Cl) mp 148~149°C, 产率 58.7%, MS m/z 314 (M⁺); VII₅ (X=2,4-Cl₂) mp 112~114°C, 产率 57.9%, MS m/z 348 (M⁺); VII₆ (X=2,4,5-Cl₃) mp 114~115°C,

产率 80.8%, MS m/z 382 (M^+)。

2-甲基-5-(3-甲基-4-氯苯氧基)-6-甲氧基-8-[(1-甲基-4-邻苯二甲酰亚胺基)丁氨基]喹啉盐酸盐 (VIII₇)

将 VII₇ 2.1 g (0.006 mol), 4-溴-1-邻苯二甲酰亚胺基戊烷 2.4 g (0.008 mol), 三乙胺 1.6 ml 混合, 在 130°C 油浴中加热搅拌 5 h, 补加 4-溴-1-邻苯二甲酰亚胺基戊烷 1.2 g (0.004 mol)、三乙胺 0.4 ml, 于 135°C 油浴中加热搅拌 4 g; 再加入 4-溴-1-邻苯二甲酰亚胺基戊烷 0.8 g (0.003 mol)、三乙胺 0.4 ml, 于 145°C 油浴中搅拌反应 6 g。待冷却后, 用丙酮 15 ml 提取。将提取液浓缩至原体积的 1/3, 用硅胶柱层析分离, 以乙酸乙酯-石油醚 (1:10) 洗脱, 除去侧链原料及副产物; 再以二氯甲烷-石油醚 (1:1) 洗脱, 收集所需洗脱组分, 蒸除溶剂, 将残留物用乙醇溶解, 以 HCl 的乙醚液酸化, 挥发掉乙醚后有固体析出。滤集固体, 用乙醇 20 ml 重结晶, 得橙红色产品 1.8 g, mp 128°C, 产率 48.5%。元素分析 C₃₁H₃₀N₃O₄Cl·HCl, 理论值 % C 64.17, H 5.38, N 7.24, Cl 12.21; 实验值 % C 63.88; 63.97, H 5.46; 5.44, N 6.94; 6.99, Cl 12.07; 11.90。MS m/z 543 (M^+)。

按照同样方法制备化合物 VIII_{1~6}, 用乙醇重结晶, 除 VIII₄ 外均为游离碱。VIII₁ (X=2-CH₃) mp 80~82°C, 产率 40.8%, MS m/z 509 (M^+); VIII₂ (X=3-CH₃) mp 134~136°C, 产率 48.0%, MS m/z 509 (M^+); VIII₃ (X=4-OCH₃) mp 52~53°C, 产率 59.1%, MS m/z 525 (M^+); VIII₄ (X=4-Cl) mp 105~108°C, 产率 44.4%, MS m/z 529 (M^+); VIII₅ (X=2,4-Cl₂) mp 60~61°C, 产率 61.1%, MS m/z 563 (M^+); VIII₆ (X=2,4,5-Cl₃) mp 138~139°C, 产率 57.7%, MS m/z 597 (M^+)。

2-甲基-5-(3-甲基-4-氯苯氧基)-6-甲氧基-8-(1-甲基-4-氨基-丁氨基)喹啉草酸盐 (II₇)

将 VIII₇ 1.8 g (0.003 mol) 溶解于乙醇 70 ml 中, 以浓氨水中和后, 加入 85% 的水合肼 4 ml, 回流反应 3 h, 减压蒸除溶剂。将残留物以乙醚 40 ml 提取 2 次, 将提取液置于分液漏斗中, 加入 10 mol/L 的 KOH 溶液 10 ml, 充分振摇, 以 H₂O 洗涤乙醚液 3 次, 将乙醚液以无水 Na₂SO₄ 干燥过夜。倾取上清液, 用草酸的乙醚饱和溶液调至 pH 6, 有絮状沉淀析出, 滤集沉淀, 用乙醇 40 ml 重结晶, 得粗品 0.5 g, mp 120~125°C; 再用乙醇 30 ml 重结晶, 得淡黄色产品 0.4 g, mp 125~128°C, 产率 25.1%。元素分析 C₂₃H₂₈N₃O₂Cl·(COOH)₂· $\frac{1}{2}$ H₂O, 理论值 % C 58.53, H 6.10, N 8.18, Cl 6.91; 实验值 % C 58.22; 58.38, H 6.31; 6.30, N 7.97; 7.99, Cl 6.91; 7.09。光谱分析数据见表 2。

按照同样方法制备化合物 II_{1~6}, 产率、物理常数见表 1。

致谢 元素分析和光谱分析由本院仪器中心承担; 生物试验由本所李国富、时云林、杨俊德进行。

参 考 文 献

- Schmidt LH. Relationships between chemical structures of 8-aminoquinolines and their capacities for radical cure of infections with *plasmodium lynomolgi* in rhesus monkeys. *Antimicrob Agents and Chemother* 1983; 24:615.
- LaMontagne MP, et al. Antimalarial 10. Synthesis of 4-substituted primaquine analogues as candidate antimalarials. *J Med Chem* 1977; 20:1122.
- LaMontagne MP, et al. Antimalarial 14. 5-Aryloxy-4-methylprimaquine analogues. A highly effective series of blood and tissue schizonticidal agents. *Ibid* 1982; 25:1094.

4. 邓蓉仙, 等. 抗疟药的研究XI. 4-甲基-5-取代苯氧基伯喹的合成及其抗疟作用. 药学报 1984; 19:343.
5. Lauer WM, et al. Some derivatives of 8-aminoquinolines. *J Am Chem Soc* 1946; 68:1546.

SYNTHESIS OF 2-METHYL-5-SUBSTITUTED PHENOXY-PRIMAQUINE AND ANTIMALARIALS ACTIVITY

BH Zhong, RX Deng, JX Zhong and J Wang

(Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850)

ABSTRACT In searching for efficient, safe and radically curative agent and causal prophylactics for malaria, seven 2-methyl-5-substituted phenoxy-6-methoxy-8-(1-methyl-4-aminobutylamino)-quinolines (II_{1~7}) were synthesized and their antimalarial activities were compared with the corresponding 4-methyl substituted derivatives of primaquine.

The starting material, 2-nitro-4-methoxy-5-bromo-acetanilide (III), was prepared from p-methoxy aniline through acetylation, bromination and nitration. III was then condensed with substituted phenols in the presence of potassium carbonate. The condensed products were subsequently hydrolyzed with dilute alcoholic hydrochloric acid to yield 2-nitro-4-methoxy-5-substituted phenoxy-aniline (V) which underwent Skraup's reaction with 2-butenal to provide the key intermediates 2-methyl-5-substituted phenoxy-6-methoxy-8-nitroquinolines (VI). These 8-nitroquinoline derivatives were reduced to 8-aminoquinoline derivatives (VII). The latter were condensed with 4-bromo-1-phthalimido-pentane and then hydrolyzed with hydrazine hydrate, the final products were obtained as oxalate or succinate. The structure of the target compounds and unknown intermediates were confirmed by elementary and spectral analysis.

Primary biological evaluation showed that all compounds II_{1~7} were much less active than the 4-methyl substituted derivatives and slightly less active than primaquine in both causal prophylactic test against *Plasmodium yoelii* and suppressive antimalarial test against *P. berhei*.

Key words Antimalarials; Primaquine analogues; Skraup's reaction