

抗瘧葯物研究

紀育澧等著

科學出版社



內 容 提 要

瘧疾目前在國內是嚴重危害着人民健康的疾病之一，氯奎是一種優良的抗瘧藥。本書根據過去國外資料和中國醫學科學院藥學系合成室在 1954 年所進行的合成氯奎的試驗工作，敘述了氯奎的各種合成方法，包括了各步原料的合成。本書可作為藥學院以及藥物生產部門藥學工作者的參考資料。

抗 瘧 藥 物 研 究

著 者	紀 育 禮 等
出版者	科 學 出 版 社
	北京朝陽門大街 117 号
	北京市書刊出版業營業許可証出字第 061 号
印刷者	上海中科藝文聯合印刷厂
总經售	新 華 書 店

1957 年 8 月 第 一 版	書号：0837	印張：2 6/9
1957 年 8 月 第一次印刷	開本：787×1092 1/18	
(滬) 0001-2,736	字數：46,000	

定價：(10) 0.45 元

目 錄

氯喹的合成 I. 側鏈部分的研究 I. 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷的合成	紀育澧	秦錫元 (1)
氯喹的合成 II. 喹啉核的研究 I. 4,7-二氯代-喹啉和 4,5-二氯代-喹啉的合成	紀育澧 邵國賢	黃龍珍 (13)
氯喹的合成 III. 喹啉核的研究 II. 4,7-二氯代-喹啉的合成	紀育澧 邵國賢	(25)
氯喹的合成 IV. 側鏈部分的研究 II. 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷的合成	紀育澧	秦錫元 (30)
氯喹的合成 V. 喹啉核的研究 III. 4,7-二氯代-喹啉的合成	紀育澧	黃龍珍 (35)
氯喹的合成 VI. 7-氯代-4-(δ -二乙氨基- α -甲基-正丁基)-氨基-喹啉及 5-氯代-4-(δ -二乙氨基- α -甲基-正丁基)-氨基-喹啉的合成	紀育澧 秦錫元 邵國賢	黃龍珍 (41)

氯 嗪 的 合 成 I.

側鏈部分的研究 I.

1-二乙氨基-4-氨基-戊烷的合成

紀 育 禮 秦 錫 元

(中國醫學院藥學系, 北京)

为了配合華南的瘧疾管制工作, 研究如何合成氯嗪, 在目前是一項重要的工作, 而至今氯嗪尚是大量進口. 茲把我們合成氯嗪, 分为三个程序: (1) 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷或名之謂“Novol 二胺”(Novol diamine)的合成; (2) 喹啉母核的合成; (3) 4, 7-二氯代-喹啉和“Novol 二胺”的縮合和氯嗪的形成.

在廣泛收集有关化学文献中, 發現对“Novol 二胺”的制造大部分資料多記載于化学專利. 很明顯地“Novol 二胺”首先可用金屬鈉和无水乙醇还原 1-二乙氨基-戊酮肟-4 獲得^[1]. 1-二乙氨基-戊酮肟-4 可由 1-二乙氨基-戊酮-4 与羟氨起反应制得. 有时沸点 197° 的“Novol 二胺”亦能把 1-二乙氨基-戊酮-4 加錫于氨气中進行催速氫化^[2]. 按照 Haskelberg^[3], 把 1-二乙氨基-戊酮-4 溶解于含有 17% 氨的乙醇中, 加入 Raney 鎳進行氫化时温度为 20°, 压力为常压或稍高于一个大气压, 獲得了 1-二乙氨基-4 氨基-戊烷, 沸点 196~198°/755 毫米.

1-二乙氨基-戊酮-4, 可以二乙胺作用于 1-溴代-戊酮-4 或 1-氯代-戊酮-4 制得^[4,5]. 在上述專利中 Forman 的一篇文献上記載, 把 1-氯代-戊酮-4 与二乙胺作用 48 小时, 形成: (1) 1-二乙氨基-戊酮-4, 沸点 94~95°/20 毫米和 (2) 乙酰基环丙烷, 沸点 111~113°, 后者与鹽酸起作用即形成 1-氯代-戊酮-4. 1-溴代-戊酮-4 是由 γ -乙酰基正丙醇与氢溴酸起反应而得^[1,6,7]. Knunyants^[8] 从 α -[2-羥基-乙基]-乙酰基-乙酸乙酯与氢溴酸起反应制得 1-溴代-戊酮-4. 按照 D'yakanov^[9] 在温度 20° 情况下, 乙酰基环丙烷与五氯化磷起反应, 獲得 2, 5-二氯代-戊

烯-2, 沸点 $40\sim 41^{\circ}/8$ 毫米, 產量 92%, 后者与濃硫酸起作用, 形成 1-氯代-戊酮-4, 沸点 $74\sim 75^{\circ}/23$ 毫米。按照 William Robert Boon^[10], α -乙酰基-丁内酯在醋酸乙醇或苯溶液中通入氯化氢、溴化氢或碘化氢, 于温度 $65\sim 90^{\circ}$ 时獲得 1-氯代-戊酮-4, 1-溴代-戊酮-4 或 1-碘代-戊酮-4。又 2-乙酰基-丁内酯与濃鹽酸、濃氢溴酸或濃氢碘酸不絕攪拌, 亦可獲得同样的 1-氯代-戊酮-4, 1-溴代-戊酮-4 或 1-碘代-戊酮-4。Forman^[11,12] 在实验中記載, 512 克 α -乙酰基-丁内酯加入于 450 毫升 38% 鹽酸和 500 毫升水, 蒸餾獲得 1-氯代-戊酮-4, 沸点 $71\sim 72^{\circ}/20$ 毫米, 產量 88.5%。按照苏联工作者 Topchiev^[13] 把亞甲基-四氢化-呋喃与濃氢溴酸起反应, 形成 1-溴代-戊酮-4; 与濃鹽酸起反应則形成 1-氯代-戊酮-4。

γ -乙酰基-正丙醇是由乙酰基环丙烷^[14,15] 与稀鹽酸加热到 100° 或由 1-乙酰基环丙烷-1-甲酸^[16] 与水加热而制得。 γ -乙酰基-正丙醇亦能从溴代乙基-乙酰基-乙酸-乙酯^[17-21] 直接与鹽酸 (比重 1.10) 水解合成。溴代-乙基-乙酰基-乙酸-乙酯是由乙酰基-乙酸-乙酯于乙醇鈉影响下与过量 1, 2-二溴代乙烷起反应獲得, 所得產物即为溴代-乙基-乙酰基-乙酸-乙酯, 進行蒸餾时, 即行分解, 故无法進行蒸餾。按照 Bennett 等^[22] 把乙酰基-乙酸-乙酯-鈉鹽与 β -氯代乙醇在乙醇溶液中起作用, 獲得 α -2-羟基-乙基-乙酰基-乙酸-乙酯, 將產物与 10% 鹽酸水解即成 1-羟基-戊酮-4。 α -2-乙酰基-羟基-乙基-乙酰-乙酸-乙酯^[23] 是由 β -溴代-乙醇-乙酸酯与乙酰基-乙酸-乙酯在苯溶液中起反应而獲得。按照 Marshall 等^[24], γ -乙酰基-正丙醇可由 2-甲基-4, 5, 二氢代-呋喃進行水解而獲得。(1) 按照 Marshall 和 Perkin Jun. 观察和 (2) 按照 Lipp 观察, 当 1-羟基-正丙醇蒸餾时則 2-甲基-4, 5, 二氢代-呋喃很易再被獲得。在苏联專利上, 敘述 1-羟基-戊酮-4 的制備, 是由 2-甲基代-呋喃^[25,26] 于水溶液中加入鈹或鎳, 在常压或高压下進行催速氢化。Topchiev^[27] 認為上述反应的歷程如下: 首先把 2-甲基代-呋喃氢化成 2-甲基-4, 5, 二氢代-呋喃, 再水解开环成 1-羟基-戊酮-4。按照 Schniepp 等^[28], 雜氧芫- α -甲醛于气相中起催速氢化作用而制得 2-甲基代-呋喃。后者溶于 1, 4-对二氧六圓 (dioxane) + 水 + 甲酸的混合液中, 加入鎳 (nickel celite) 为催化劑, 在温度 150° 和压力 1500 磅/吋² 情况下進行催速氢化, 時間为八小时, 獲得 1-羟基-戊酮-4。而 2-甲基-呋喃溶于 1, 4-对二氧六圓 + 水 + 甲酸的混合液中, 加入鎳为催

化剂,在温度 150° 和压力 1500 磅/吋² 情况下进行催速氢化,时间为九十分钟,则获得 (1) 2-甲基-呋喃,产量 30.5%; (2) 2-甲基-四氢化-呋喃,产量 29.7%; (3) 1,4-二羟基-戊烷,产量 3.9%; (4) 1-羟基-戊酮-4,产量 30.9%。按照 Swodesh 等^[29], 2-甲基-呋喃溶于丙酮和 0.2N 鹽酸的混合液中,加入鈰-碳为催化剂,在压力 42~15 磅/吋² 进行催速氢化,获得 1-羟基-戊酮-4,沸点 $78\sim 80^{\circ}/5\sim 7$ 毫米或沸点 $74\sim 75^{\circ}/3$ 毫米。苏联工作者^[30] 介绍制备 1-羟基-戊酮-4 的另一方法:乙酰基-乙酸-乙酯于含乙醇鈉的乙醇溶液中,与环氧乙烷或乙二醇内醚起作用,获得 α -乙酰基-丁内酯,沸点 $142\sim 143^{\circ}/30$ 毫米,把获得的产物 α -乙酰基-丁内酯与 5% 鹽酸温热二小时,进行水解放出二氧化碳,即得 1-羟基-戊酮-4,沸点 $115\sim 116^{\circ}/3$ 毫米。是项工作重新为 Carmack 等^[31] 所研究,根据这个方法在專利^[10-12] 上展开了许多制造 α -乙酰基-丁内酯的工作,从 α -乙酰基-丁内酯可转变成 1-氯代-戊酮-4, 1-溴代-戊酮-4 和 1-碘代-戊酮-4。按照 Paul^[32] 所叙述的另外一个制造 1-羟基-戊酮-4 的方法,即把四氢化-呋喃- α -甲醇溶于吡啶,加入三溴化磷起反应,形成环氧-(1,4)-5-溴代-戊烷,沸点 $68\sim 69^{\circ}/20$ 毫米,将环氧(1,4)-5-溴代-戊烷与熔融的氢氧化钾加热,则形成环氧(1,4)-戊烯-4,沸点 $82\sim 83^{\circ}$,后者与 2N 硫酸进行水解,即成 1-羟基-戊酮-4,沸点 $115\sim 117^{\circ}/29$ 毫米,后者生成 1-羟基-戊酮缩氨基脲,熔点 $155\sim 157^{\circ}$,最近 Paul 等^[33] 把 Paul 氏原来的方法改变一下,制造 1-羟基-戊酮-4,其方法如下:从四氢化-呋喃- α -甲醇制备 2-溴代-甲基-四氢化-呋喃(tetrahydrofurfuryl bromide),后者与氢氧化钾熔化而起反应,获得亚甲基代-四氢化-呋喃,沸点 $98\sim 99^{\circ}$,亚甲基代-四氢化-呋喃与 1N 硫酸进行水解,即得 1-羟基-戊酮-4,沸点 $86\sim 87^{\circ}/7$ 毫米。另一个途径,可把 2-溴代-甲基-四氢化-呋喃溶于三[β -羟基-乙基]胺,加入 80% 氢氧化钾溶液,首先加热至 115° ,继而加热至 160° ,由此获得的蒸馏物与 1N 硫酸加热则获得同样的 1-羟基-戊酮-4。在英國專利^[34] 上,叙述一个制备 1-羟基-戊酮-4 的方法,即在温度 70° 情况下,猛烈搅拌,通入氧气于含有 0.2% 醋酸錳的 2-甲基代-四氢化-呋喃溶液中十小时。乙酰基-环丙烷与五氯化磷在温度 20° 时起反应,形成 2,5-二氯代-戊烯-2,沸点 $40\sim 41^{\circ}/8$ 毫米,后者在无水乙醇中与醋酸钾加热 210 小时,获得 5-乙酰基-羟基-2-氯代-戊烯-2,沸点 $81.5\sim 82.5^{\circ}$,后者与濃硫酸加热即成 1-羟基-戊酮-4^[9]。

在日本專利^[35]上,敘述一个制备 1,4-二羥基-戊烷的方法,即于乙醛中加入特制的催化剂,在高温和压力下,与乙炔气体起作用,形成 3-羥基-丁炔-1,后者与甲醛起作用,即成 1,4-二羥基-戊炔-2,后者再行催速氫化,即得 1,4-二羥基-戊烷,沸点 124~126°。按照 Helberger 等^[36],戊酮-4-酸-1 与磷酸混合,在温度 150~160° 和压力 15 毫米情况下加热蒸馏出 5-酮-2-甲基-4,5-二氫化-呋喃(戊烯-2-醇-2-酸-5-內酯, α -angelica lactone),沸点 55~56°/13 毫米,熔点 17~18°,后者加入銅亞鉻酸鹽(copper chromite, 含有銀),在 150° 繼后逐漸升高到 240° 情況下,進行催速氫化,即得 1,4-二羥基戊烷,沸点 136°/12 毫米,將活化硅石用銅亞鉻酸鹽浸滲,即以此为催化剂加入于 1,4-二羥基-戊烷中加热,獲得 γ -乙酰基-正丙醇和戊醇-4-酸-1-內酯(γ -valero lactone^[37])。1,4-二羥基-戊烷加入金屬氫化催速剂,在温度 120~180° 与二乙胺起作用,形成 1-二乙氨基-戊醇-4^[38]。后者与氮作用,形成 5-二乙氨基-2-氨基-戊烷,又与亞硫酰氯起反应,形成 5-二乙氨基-2-氯代-戊烷。在英國專利^[39]上敘述同样的反应如下:將甲酸鎳(nickel formate)加热分解制得鎳催化剂,將上述制备好的催化剂加入于 1,4-二羥基-戊烷与二乙胺的混合液中,在温度 160~180° 情況下加热 4 $\frac{1}{2}$ 小时,即得 1-二乙氨基-戊醇-4,沸点 118~120°/3.5 毫米,后者与亞硫酰氯反应即成 5-二乙氨基-2-氯代-戊烷,再与氮起反应,獲得 5-二乙氨基-2-氨基-戊烷。另外有一个方法制备 5-二乙氨基-戊醇-2,即把 2-甲基-四氫化-呋喃在醋酸中与氯化氫加热,即成 5-氯代-2-乙酰基-羥基-戊烷。后者在温度 100° 情況下再与二乙胺起反应,即得 5-二乙氨基-戊醇-2,熔点 86~88°^[40]。

Magidson 等^[41]通过一系列反应合成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷,先把 β -二乙氨基-乙醇轉化成 (β -氯代-乙基)-二乙基-胺,將此化合物經過一系列反应轉变成 1-二乙氨基-戊酮-4,后者可与羥氨起反应獲得 1-二乙氨基-戊酮肼-4,再还原成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷。应用上述反应, Giral 等^[42]制备了 1-二乙氨基-戊醇-4。 β -二乙氨基-乙醇在苯溶液中与亞硫酰氯起反应,形成 (β -氯代-乙基)-二乙胺鹽酸鹽,熔点 206~207°,此化合物与乙酰基-乙酸-乙酯-鈉鹽在乙醇溶液中加热,即得 α -(2-二乙氨基-乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯,沸点 140~145°/15 毫米, 130~135°/10 毫米或 115~120°/5 毫米。粗制品產量 80~90% 或純品產量 60~70%,后者与 10% 硫酸加热 24 小时,獲得 1-二乙氨基-戊酮-4,沸点 83~85°/15 毫

米或 $74\sim 76^{\circ}/10$ 毫米,產量 $60\sim 65\%$ 。Green^[43] 合成 N,N'-二乙基-1,4-二氨基-戊烷如下: 2-二乙氨基-乙醇鹽酸鹽與亞硫酸氯起作用,形成 2-氯代-三乙胺鹽酸鹽 (novolid 鹽),將此化合物懸浮于苯溶液中,加入冰和水,再加入 NaOH-KOH 溶液,獲得 2-氯代-三乙胺 (novolid) 的苯溶液。乙酰基-乙酸-乙酯在苯溶液中與金屬鈉起反應,形成乙酰基-乙酸-乙酯-鈉鹽,後者在苯溶液中與含有 2-氯代-三乙胺的苯溶液合併起作用後獲得 α -(2-二乙氨基-乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯 (Novol 酯),把上述的 Novol 酯的苯溶液加入冰和水,繼而加入 96% 硫酸,加熱後蒸去苯殘留物,用 30% NaOH 和冰處理即得 Novol 酮,後者與 Raney 鎳于甲醇溶液及氮氣氛中,在三十個大氣壓力下進行催速氫化,即成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷 (Novol 二胺)。

在蘇聯專利^[1]上,1-羥基-戊酮-4 與氫溴酸起反應,制得 1-溴代-戊酮-4,後者與二乙胺作用,制得 1-二乙氨基-戊酮-4。將羥基作用於 1-二乙氨基-戊酮-4,而獲得 1-二乙氨基-戊酮肟-4,後者用金屬鈉和無水乙醇還原,制得 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷。Giral 等^[44] 製備 1-二乙氨基-戊酮-4 如下:乙酰基-乙酸-乙酯在含有乙醇鈉的乙醇溶液中與過量二溴乙烷起作用,制得 α -(2-溴代-乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯,後者不能進行減壓蒸餾,故直接與二乙胺起作用形成 α -(2-二乙氨基-乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯,後者可與硫酸加熱,即成 Novol 酮。按照 Leffer 等^[45],1-二乙氨基-戊酮肟-4 是在 pH = 10 情況下把羥基與 1-二乙氨基-戊酮-4 起反應制得,產量 61.8%,後者可由 α -(2-二乙氨基-乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯獲得。

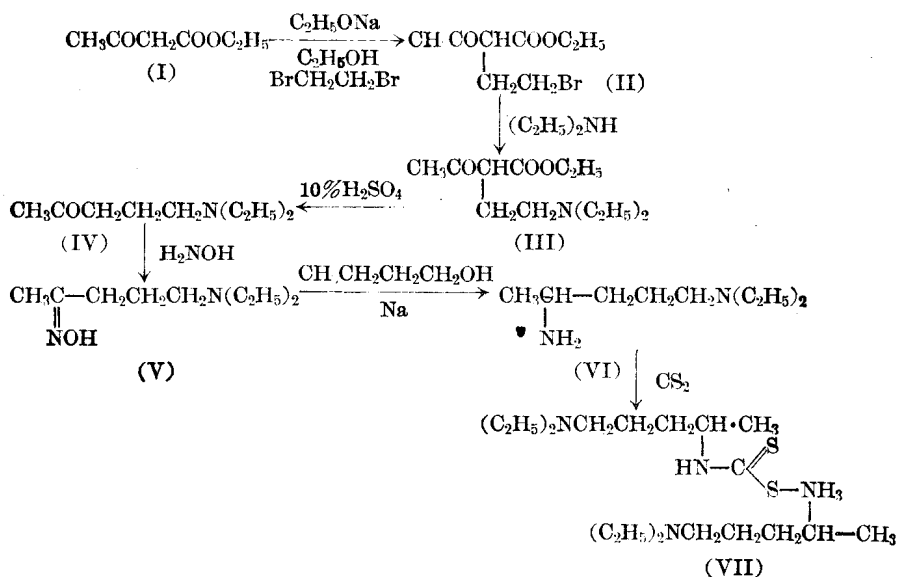
在蘇聯專利^[46]上敘述了另外一個製備 Novol 二胺的方法如下:戊酮-4-酸-1 經過一系列的反應轉成戊酮肟-4-酰二乙胺-1 (γ -oximinovelero-diethylamide),後者進行電解還原時以鉛為電極,加入重金屬化合物為催化劑或不加入重金屬化合物為催化劑,即成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷。又戊酮-4-酸-1 亦能經過一系列反應轉變成戊酮肟-4-酰二乙胺-1 (γ -hydrazino-valero-diethylamine),後者進行電解還原以鉛為電極得到同樣的化合物。按照印度科學工作者^[47]把戊酮-4-酸-1-乙酯轉變成戊酮肟-4-酸-1-乙酯。所得的肟再用金屬鈉和無水乙醇還原成 4-氨基-戊醇-1,後者再經過一系列反應轉變成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷。早在 1936 年, Katsuelson 等^[48] 對製備 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷曾作過一結論。

Jones^[49]敘述了一个提淨 Novol 二胺的方法,把粗制品 Novol 二胺(沸点 190~202°)在冰鍋中冷却,用含有二硫化碳的乙醇溶液处理之,即得一烴氨基-甲硫羧酸-一烴胺鹽(dithiocarbamate),熔点 136~138°,后者与稀鹽酸起作用,待二硫化碳完全除掉后,把溶液在真空中蒸發,獲得糖漿狀殘余物,加入鹼溶液使呈鹼性,再用乙醚提取,即得 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷,沸点 200~200.5°,產量 94%。运用这个方法精制 Novol 二胺,可除去下列雜質: (1) β -二乙氨基-乙醇; (2) 1-二乙氨基-戊酮-4; (3) 1-二乙氨基-戊醇-4。

Kharasch 等^[50]对 Novol 二胺的制备建議了一个新的方法,并不能得到 Novol 二胺,而制备了 1-氨基-4-二乙氨基-戊烷。其方法如下:把 5-二乙氨基-戊烯-1 与鹽酸起反应,以三氯化鉄为催化剂,獲得 1-二乙氨基-4-氯代-戊烷。后者在二甲苯溶液中加入苯-隣-二甲酰-鉀亞胺沸煮,形成 1-苯-隣-甲酰-亞氨基-4-二乙氨基-戊烷,沸点 200~210°/14 毫米,后者与濃鹽酸起反应,即得 1-氨基-4-二乙氨基-戊烷。

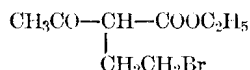
印度工作者^[51]对 1-二乙氨基-戊酮-4 的合成,提出了另一个方法:用二乙醇縮氯代乙醛(chloroacetal)与二乙胺起反应,即得二乙醇-縮 β -乙氨基-乙醛(die-thylacetal of β -diethylamino-acetaldehyde),于反应中生成鹽酸鹽,后者在鹼性溶液中与丙酮起作用,即成 5-二乙氨基-戊烯-3-酮-2 (5-diethylanino-3-penten-2-one),沸点 103~105°/30 毫米,后者加入 Raney 鎳進行催速氫化,即得 1-二乙氨基-戊酮-4。

本文敘述制备 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷(VI)方法如下:乙酰基-乙酸-乙酯(I)在乙醇溶液中与乙醇鈉起作用,即成鈉鹽,后者与过量二溴乙烷起反应,即成 α -(2-溴代乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯或 1-溴代-3-乙氧羰基-戊酮-4(II),II 当進行减压蒸餾时即失去溴化氫,故无法精制。進行分析証實了化合物中已无溴原子存在。粗制品 II 在苯溶液中直接与二乙胺起作用,即得 α -(2-二乙氨基-乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯(或 1-二乙氨基-3-乙氧羰基-戊酮-4)(III),后者可与 10% 硫酸加热,即成 1-二乙氨基-戊酮-4(IV)。產物 IV 与羥氨起反应即成肼(V),后者再用金屬鈉和正丁醇还原,即成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷,Novol 二胺(VI)。在一个实验中,作者把粗制品 Novol 二胺轉变成烴氨基-甲硫羧酸-烴胺鹽(dithiocarbamate VII),即可獲得純品 Novol 二胺(VI)。



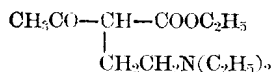
实 驗 部 分

1-溴代-3-乙氧羰基-戊酮-4



將金屬鈉 24 克溶于 1000 毫升无水乙醇中(无水乙醇系先加入 5% 金屬鈉于 99.5% 乙醇迴流六小时后蒸餾而制得),在攪拌下漸漸加入 130 克丁酮-3-酸-1-乙酯,于上述含有乙醇鈉的乙醇溶液中。又將 1,2-二溴乙烷 200 克在油浴中加熱至 110° ,同时不絕攪拌,徐徐滴入含有丁酮-3-酸-1-乙酯-鈉鹽的乙醇溶液(先前制备),約須二小时之久,含有丁酮-3-酸-1-乙酯-鈉鹽的乙醇溶液完全滴完,再繼續攪拌迴流六小时,冷却后濾去溴化鈉,減压蒸餾,除去乙醇,獲得油狀殘余物为粗制品 1-溴代-3-乙氧羰基-戊酮-4,重 180 克。將獲得物粗制品 1-溴代-3-乙氧羰基-戊酮-4 進行減压蒸餾,即得白色油狀液体,沸点 $85^\circ/20$ 毫米。可是在進行溴元素含量測定时,發現沒有溴元素,故于下一实验即用粗制品为原料。

1-二乙氨基-3-乙氧羰基-戊酮-4



將上面獲得的粗制品 1-溴代-3-乙氧羰基-戊酮-4 重 180 克溶解于 1200 毫升无水苯中,漸漸加入二乙胺 100 克,此混合液在水浴上迴流 8 小时,反应完結后,

从苯溶液中减压蒸馏除去苯，獲得油狀殘余物为粗制品 1-二乙氨基-3-乙氧羰基-戊酮-4，重 170 克。此粗制產品用减压蒸馏分馏即得 1-二乙氨基-3-乙氧羰基-戊酮-4，重 65 克，沸点 $120\sim 131^{\circ}/12$ 毫米。產量 28%（以丁酮-3-酸-1-乙酸-乙酯計算）。从化合物中的氮含量証明此化合物为 1-二乙氨基-3-乙氧羰基-戊酮-4。

分析： $C_{12}H_{23}O_3N$

計算值%： N, 6.11

實驗值%： N, 6.31, 6.45

1-二乙氨基-戊酮-4 $CH_3COCH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$

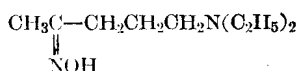
于 1-二乙氨基-3-乙氧羰基-戊酮-4 100 克中加入 10% 濃度的硫酸 1250 毫升，在攪拌情況下，加热水解，直至不再放出二氧化碳为止（試驗有无二氧化碳發生可以新鮮的氫氧化鋇溶液檢驗），本實驗水解反应約須二十四小时完畢。將氫氧化鈉 200 克溶于 300 毫升水中，在冷却情況下漸漸加入于冰冷的水解液中，并不时攪拌之，即有油層析出浮于水溶液的上而，此油用苯提取三次，合併苯溶液以硫酸鈉干燥之。过夜，濾去硫酸鈉，从濾液中减压蒸馏除去苯，則得油狀殘余物，为粗制品 1-二乙氨基-戊酮-4，重 44 克。粗制品進行减压蒸馏提淨即得純的 1-二乙氨基-戊酮-4，重 32 克，沸点 $59\sim 62^{\circ}/2$ 毫米，產量 50%。

分析： $C_9H_{19}ON$

計算值%： N, 8.90

實驗值%： N, 8.60, 8.60

1-二乙氨基-戊酮肟-4



將 8 克 1-二乙氨基-戊酮-4 溶解于乙醇 25 毫升和水 20 毫升，加入羥氨鹽酸鹽 4.2 克和碳酸鉀 4 克，放在水浴上迴流 2 小时，冷却后在减压情況下蒸去乙醇和水，殘留物呈油狀，用乙醚提取三次，于乙醚提取液中加硫酸鈉干燥之，过夜，濾去硫酸鈉，从乙醚溶液蒸去乙醚油狀殘余物，進行减压蒸馏則得 1-二乙氨基-戊酮肟-4，重 6.2 克，沸点 $112\sim 114^{\circ}/2$ 毫米，產量 70%。

分析： $C_9H_{20}ON_2$

計算值%： N, 16.26

實驗值%： N, 16.51, 16.45

1-二乙氨基-4-氨基-戊烷 $$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$$

將 1-二乙氨基-戊酮肟-4 13.6 克溶于正丁醇 (这正丁醇先加入 5% 金屬鈉迴流六小时后蒸餾而制得) 123 克, 这一含有 1-二乙氨基-戊酮肟-4 的正丁醇溶液放在油浴上加熱, 待油浴溫度達 $110\sim 120^\circ$ 时攪拌正丁醇混合液, 漸漸加入金屬鈉 12.3 克, 此时肟还原为胺, 俟加入的金屬鈉完全作用后还原作用完畢, 反应混合物冷却后, 加入少量水破坏残余金屬鈉, 正丁醇溶液, 用水洗滌三次, 每次用水 25 毫升, 再用飽和鹽水洗滌四次, 每次用飽和鹽水 20 毫升, 洗滌后析出正丁醇溶液, 于正丁醇溶液中加入碳酸鉀干燥之。过夜, 濾去碳酸鉀, 在減压下从濾液中蒸去正丁醇, 則得油狀物, 即为粗制品 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷, 此油用減压蒸餾精制, 即獲得純的 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷, 沸點 $63\sim 64^\circ/4$ 毫米, 重 10 克, 產量 80%。

分析: $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_2$

計算值%: N, 17.70

實驗值%: N, 16.37, 16.53, 17.66, 17.14, 16.85

苦味酸鹽:

于 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷 0.16 克中, 漸漸加入含有 0.21 克苦味酸的乙醇溶液, 放在冰箱中冷却之, 獲得橙黃色結晶, 此結晶体从乙醇中重結晶提純之, 熔點 $133\sim 136^\circ$ 。

分析: $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$

計算值%: N, 18.27

實驗值%: N, 17.75, 17.58

1-二乙氨基-4-氨基-戊烷的重新提淨:

10 克二硫化碳溶解于 30 毫升丙酮和 3.5 毫升水混合液中, 將上述含有二硫化碳的丙酮溶液冷却后, 在攪拌情況下漸漸滴入于 10 克 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷中約需二十分鐘, 含二硫化碳的丙酮溶液滴完, 析出了脛氨基-甲硫脛羧酸-脛銨鹽, 濾出沉淀, 此沉淀用少許丙酮洗滌, 再用濃鹽酸处理之, 使生成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷鹽酸鹽, 同时有二硫化碳逸出, 所得到的水溶液中含有 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷鹽酸鹽, 加入強鹼把鹽酸鹽轉變成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷, 用乙醚提取

三次,此乙醚溶液以碳酸鉀干燥之。过夜,濾去碳酸鉀,从乙醚溶液中蒸去乙醚,剩留了油液再進行減压蒸餾,即獲得淨品 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷,沸點 $74^{\circ}/15$ 毫米,重 6.5 克,產量 65%。

分析: $C_9H_{22}N_2$

計算值%: N, 17.70

實驗值%: N, 16.72 16.65

摘 要

1. 乙酰基-乙酸-乙酯和乙醇鈉在乙醇溶液中与过量二溴乙烷起反应,形成 α -(2-溴代乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯(或 1-溴代-3-乙氧羰基-戊酮-4),后者与二乙胺作用,即得 α -(2-二乙氨基-乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯(或 1-二乙氨基-3-乙氧羰基-戊酮-4)。

2. α -(2-二乙氨基-乙基)-乙酰基-乙酸-乙酯(或 1-二乙氨基-3-乙氧羰基-戊酮-4)与 10% 濃度的硫酸加热,即成 1-二乙氨基-戊酮-4,后者可制得脞。

3. 1-二乙氨基-戊酮脞-4 用金屬鈉和正丁醇还原,即可轉变成 1-二乙氨基-4-氨基-戊烷。

4. 1-二乙氨基-4-氨基戊烷可經過脞氨基-甲硫羧酸-脞銨鹽精制之。

致謝: 本文內各化合物的元素分析均承周昌齡和龐樹桂二位同志所做,作者謹致謝意。

参 考 文 献

- [1] Knunyantz, Chelintzev and Ostrova: Russ. 35,837; *C. A.* 29, 8007 (1935).
- [2] I. G. Farbenind, A. G. Ger. 551,436; *C. A.* 26, 4344 (1932).
- [3] Haskellberg, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2811—2812 (1948).
- [4] Forman, Brit. 604,884; *C. A.* 43, 668 (1949).
- [5] Forman, U. S. 2,419,259; *C. A.* 41, 4509 (1947).
- [6] Lipp, *Ber.* 22, 1206.
- [7] Knunyants, Chelintsev, Osetrov and Belevol'skaya, Russ. 42,998; *C. A.* 31, 7070 (1937).
- [8] Knunyants, Russ. 56,272; *C. A.* 38, 4619 (1944).
- [9] D'yakanov, *J. Gen. Chem.* (U. S. S. R.), 10, 414—426 (1940); *C. A.* 34, 7861 (1940).
- [10] William Robert Boon, U. S. 2,370,392; *C. A.* 39, 4090 (1945).
- [11] Forman, U. S. 2,397,134; *C. A.* 40, 4394 (1946).

- [12] Forman, Brit. 601,803; *C. A.* **42**, 7787 (1948).
- [13] Topchiev, Russ. 57,345; *C. A.* **36**, 2569 (1942).
- [14] Lipp, *Ber.* **22**, 1208.
- [15] Marshall and Perkin, Jun., *J. Chem. Soc.* **59**, 878.
- [16] Freer and Perkin, *J. Chem. Soc.* **51**, 829.
- [17] Freer and Perkin, *J. Chem. Soc.* **51**, 834.
- [18] Lipp, *Ber.* **22**, 1197.
- [19] Possanner V. Ehrenthal, *M.* **24**, 352.
- [20] Franke and Kohn, *M.* **28**, 1005.
- [21] Zelinsky and Dengin, *Ber.* **55**, 3357 (1922).
- [22] Bennett and Philip, *J. Chem. Soc.* Part II, 1937 (1928).
- [23] Todd, Bergel and Jacob, *J. Chem. Soc.* Part II, 1555 (1936).
- [24] Marshall and Perkin, Jun., *J. Chem. Soc.* **59**, 881.
- [25] Topchiev and Pavlov, Russ. 48,104; *C. A.* **31**, 8549 (1937).
- [26] Topchiev, Ann. Secteur Platine Inst. Chem. Gen. (U. S. S. R.) No. 19, 60 (1943); *C. A.* **38**, 2334 (1944).
- [27] Topchiev, *Compt. rend. acad. Sci. U. R. S. S.* **19**, 497—8 (1938), *C. A.* **32**, 8411 (1938).
- [28] Schiniepp Geller and Von Korff, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 672—674 (1947).
- [29] Swodesk, Smith and Dunlop, *J. Org. Chem.* **16**, 477 (1951).
- [30] I. L. Knunyantz, G. V. Chelintzev and E. D. Ostrova, *Compt. rend. acad. Sci. U. R. S. S.* [N. S.] **1**, 312 (1934); *C. A.* **28**, 4382 (1934).
- [31] Carmack, Bullitt, Jr. Handrick, Kissinger and Von, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1220—1225 (1946).
- [32] Paul, *Bull. Soc. Chim. France*, **53**, 417—426 (1933).
- [33] Paul and Tchelitcheff; *Bull. Soc. Chim. France*, **17**, 520—526 (1950).
- [34] Melle, Brit. 614,392; *C. A.* **44**, 1531 (1950).
- [35] Murahachi and Ogiwara, Japan, 176,510; *C. A.* **45**, 7138 (1951).
- [36] Helberger Ulubary and Civelekoglu, Ann. 561, 215—220 (1949).
- [37] Kyrides and Zienty, U. S. 2,444,301; *C. A.* **43**, 3451 (1949).
- [38] Kyrides, U. S. 2,365,825; *C. A.* **40**, 993 (1946).
- [39] Monsanto Chemical Co. Brit. 598,298; *C. A.* **42**, 7322 (1948).
- [40] Tsudo, Yoshida and Yamashima, *J. Pharm. Soc. Japan*, **66**, 59 (1946).
- [41] Magidson, Grigorovskii, Maksimov and Margolina, Klim. Farm. Prom. No. 1, 26—34 (1935); *C. A.* **30**, 1516 (1936).
- [42] Giral and Cascajares, *Ciencia (Mex.)* **5**, 105—106 (1944); *C. A.* **41**, 4391 (1947).
- [43] Green, *Am. J. Pharm.* **120**, 39—45 (1948).
- [44] Giral and Sota, *Ciencia (Mex.)* **7**, 398—399 (1946); *C. A.* **42**, 2235 (1948).
- [45] Leffler and Rundell, U. S. 2,442,854; *C. A.* **42**, 7787 (1948).
- [46] K. S. Topchiev, Russ. 42,078; *C. A.* **30**, 8248 (1936).

- [47] Shah, Kshatriya, Patel and Nargund, *J. Univ. Bombay*, Sect. A. 15, pt. 3 (Science No. 20), 44, (1946); *C. A.* 41, 6214 (1947).
- [48] Katsnel'son, Knunyants, Chelintsev, Osetrova and Benevolenskaya *Org. Chem. Ind.* (U. S. S. R.) 2, 464—466 (1936); *C. A.* 31, 4049 (1937).
- [49] Jones, U. S. 2,400,934; *C. A.* 40, 5446 (1946).
- [50] Kharasch and Fuchs, U. S. 2,432,905; *C. A.* 42, 2622 (1948).
- [51] Guha, Rao and Verghese, *Current Sci.* 12, 82—83 (1943); *C. A.* 37, 5696 (1943).

氯 喹 的 合 成 II.

喹啉核的研究 I.

4,7-二氯代-喹啉和 4,5-二氯代-喹啉的合成

紀育澧 邵國賢 黃龍珍

(中國醫學科學院藥物學系, 北京)

Price 等^[1]曾用磷酸氯與 7-氯代-4-羥基-喹啉起作用合成了 4,7-二氯代-喹啉。7-氯代-4-羥基-喹啉系由乙氧基-亞甲基-丙二酸乙酯與間位-氯代-苯胺作用後得到間位-氯代-苯氨基-亞甲基-丙二酸乙酯, 然後於二苯醚中煮沸起環化作用, 得到 7-氯代-4-羥基-3-乙氧羰基-喹啉。後者再進行水解, 即得 7-氯代-4-羥基-喹啉-3-甲酸, 後者再經去羧作用, 即得 7-氯代-4-羥基-喹啉。

Price 等^[2]合成了 7-氯代-4-羥基-喹啉-3-甲酸如下: 將間位-氯代-苯胺與原甲酸三乙酯作用, 生成二-(間位-氯代苯)-甲脒, 後者再與丙二酸乙酯作用, 生成了 N-間位-氯代-苯基- β -(間位-氯代-苯氨基)- α -乙氧羰基-丙烯酰胺, 將此於高溫下進行環合, 得到 7-氯代-4-羥基-喹啉-3-甲酰-N-間位-氯代-苯胺, 後者再用濃硫酸水解, 生成 7-氯代-4-羥基-喹啉-3-甲酸。

Snyder 等^[3]用等量的間位-氯代-苯胺, 原甲酸三乙酯與丙二酸乙酯加熱, 合成了 7-氯代-4-羥基-喹啉-3-甲酰-N-間位-氯代-苯胺, 在此反應過程中, 可能先生成間位-氯代-苯氨基-亞甲基-丙二酸乙酯, 後者再與未作用的間位-氯代-苯胺作用, 形成 β -氯代-苯氨基- α -乙氧羰基-丙烯酰-N-間位-氯代-苯胺。然後於較高溫度時環合為 7-氯代-4-羥基-喹啉-3-甲酰-N-間位-氯代-苯胺。

Price 等^[4]進一步改進了合成 7-氯代-4-羥基-喹啉的方法, 將甲酰-間位-氯代-苯胺與間位-氯代-苯胺的鹽酸鹽在真空情況下加熱至 160° , 失去一分子水, 獲得二-(間位-氯代苯)-甲脒的鹽酸鹽, 鹼化後以苯提取, 得游离的二-(間位-氯代

苯)-甲脒。此化合物可与丙二酸乙酯于 $116\sim 120^{\circ}$ 作用, 得到 (1) 間位-氯代-苯氨基-亞甲基-丙二酸乙酯与 (2) β -氯代-苯氨基- α -乙氧羰基-丙烯酸-間位-氯代-苯胺的混合物。前者为主要產物, 后者約占 10%, 此混合物不必經過分离, 可直接于沸騰的“Dortherm A”中環合成为 (1) 7-氯代-4-羥基-3-乙氧羰基-喹啉与 (2) 7-氯代-4-羥基-喹啉-3-甲酰-N-間位-氯代-苯胺的混合物, 此混合物虽含有上述二种化合物, 不必經過分离, 因二者均可水解成为同一化合物, 即是 7-氯代-4-羥基-3-羧基-喹啉, 后者經去羧作用轉变为 7-氯代-4-羥基-喹啉。

Survey 与 Hammer^[5] 合成 4, 7-二氯代-喹啉如下: 間位-氯代-苯胺与乙二酸-酰基代-乙酸-二乙酯作用后得 α -間位-氯代-苯氨基-丁二酸-二乙酯, 然后于沸騰的“Dowtherm”溶液中環合为 7-氯代-4-羥基-2-乙氧羰基-喹啉及 5-氯代-4-羥基-2-乙氧羰基-喹啉的混合物, 从此混合物分离成为純的化合物。7-氯代-4-羥基-2-乙氧羰基-喹啉進行水解生成 7-氯代-4-羥基-喹啉-2-甲酸, 后者于沸騰的“Dowtherm”溶液中加热起去羧作用, 轉变为 7-氯代-4-羥基-喹啉。然后与磷酰氯作用得 4, 7-二氯代-喹啉。此反应过程曾为 Lisk 等^[6] 所解釋如下: 間位-氯代-苯胺与乙二酸-酰基代-乙酸-二乙酯作用, 首先生成了 β -間位-氯代-苯氨基- β -乙氧羰基-丙烯酸-乙酯, 后者于沸騰的“Dowtherm”溶液中加热成环, 形成了 7-氯代-4-羥基-2-乙氧羰基-喹啉。

Andersag^[7] 用乙二酸-酰基代-乙酸-二乙酯的鉀鹽代替了乙二酸-酰基代-乙酸-二乙酯, 改進上述方法如下: 于醋酸溶液中將間位-氯代-苯胺与乙二酸-酰基代-乙酸-二乙酯-鉀鹽進行作用, 所得的產物不必經過淨化, 于沸騰的 α -氯代萘中進行環合, 得到同样的 7-氯代-4-羥基-2-乙氧羰基-喹啉与 5-氯代-4-羥基-2-乙氧羰基-喹啉的混合物, 这混合物可分为二种純的化合物。將 7-氯代-4-羥基-2-乙氧羰基-喹啉水解形成了 7-氯代-4-羥基-喹啉-2-甲酸, 后者于 α -氯代萘中加热至沸騰起去羧作用, 轉变为 7-氯代-4-羥基-喹啉, 后者与磷酰氯作用, 在 4 位上的羥基为氯原子所替代了, 生成了 4, 7-二氯代-喹啉。于同样情况下 4, 5-二氯代-喹啉可由 5-氯代-4-羥基-喹啉和磷酰氯作用而制得。5-氯代-4-羥基-喹啉可由 5-氯代-4-羥基-喹啉-2-甲酸加热去羧基而制得。5-氯代-4-羥基-喹啉-2-甲酸可由 5-氯代-4-羥基-2-乙氧羰基-喹啉水解而制得。Kenyon 等^[8] 引用上述方法制取 4, 7-二氯代-喹啉, 進而發展成为工業制造法。