

针刺麻醉理论研究中常用的肌肉松弛剂

——三碘季铵酚的制备

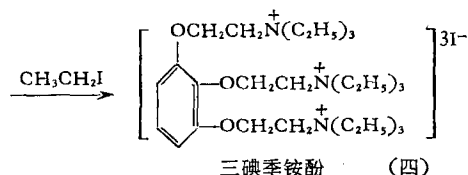
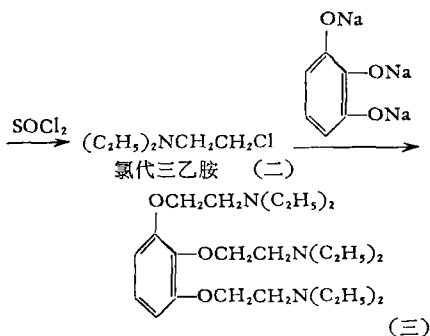
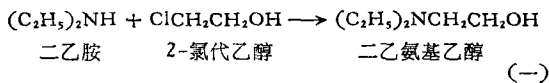
中国科学院上海生物化学研究所东风生化试剂厂三组

针刺麻醉是我国医务人员在毛主席无产阶级革命卫生路线的指引下,在针灸止痛基础上,中西医结合,创造和发展起来的新的麻醉技术。近几年来针刺麻醉已在全国各地推广使用,并且有了很大的发展和提高,对它的理论和作用原理也进行了不少的研究。

为了进一步提高临床疗效,更深入地阐明针刺麻醉的理论,往往需要在动物身上进行研究。例如:在做针刺镇痛实验时,要求在动物处于清醒状态下记录脑内单个神经细胞的电活动。这时如肌肉有收缩运动,则会使电极移位而不能作稳定记录。肌肉松弛剂可以满足使动物麻痹不动而又保持清醒这两方面的要求。此外,在针刺麻醉与中药麻醉的临床中,有时为了克服肌肉松弛不够良好的情况,也要适当使用肌肉松弛剂作为一种辅助用药。肌肉松弛剂品种不少,根据其在神经肌肉接头处的作用原理不同,可区分为非去极化与去极化两类。三碘季铵酚是动物上常用的一种非去极化肌肉松弛剂。两年前,我们合成了此药物,并已用于针刺麻醉的理论研究。为了让更多的针麻工作者能够较广泛地应用三碘季铵酚来探讨针刺麻醉的作用原理,现将其合成方法报道如下。

原 理

三碘季铵酚 (Gallamine Triethiodide) 属于带有季铵基的三元酚醚。由于其苯环上三条侧链均相同,这就使合成工作较为方便。其反应式如下:



中间体(一)二乙氨基乙醇和中间体(二)氯代三乙胺盐酸盐的合成方法, Hartman^[1] 和 Bailey^[2] 均已有详细报道,不再赘述。氯代三乙胺亦是制备 DEAE-纤维素或 DEAE-葡聚糖凝胶的主要原料之一。因此,这个中间体(二)并非一定必须自行合成。

中间体(三)1, 2, 3-三-(2-二乙氨基乙氧基)苯的合成参照 Fourmeau 法^[3]。焦性没食子酸的钠衍生物与新鲜制备的自由氯代三乙胺进行醚化反应,生成1, 2, 3-三-(2-二乙氨基乙氧基)苯。后者以丙酮为溶剂和过量的碘乙烷进行加成反应即得季铵盐类化合物——三碘季铵酚^[4]。

制 备 步 骤

1, 2, 3-三-(2-二乙氨基乙氧基)苯的制备

(1) 在127克(0.74克分子)氯代三乙胺盐酸盐中加入175毫升乙醚和44克细冰屑,混和液在冰浴冷却下,边搅拌边滴加入冰冷的77毫升(0.77克分子)40%(W/V)氢氧化钠。当固体完全溶解后,移到分液漏斗中,剧烈振摇几分钟,静置分层。收集上层乙醚层。水层再用70毫升乙醚提取一次。合并乙醚液,加入20克无水碳酸钾干燥几个小时。滤除碳酸钾,用少量乙醚洗一次。合并滤液,减压蒸发去乙醚。再在五氧化二磷上真空干燥。在冷处过夜,得油状2-氯代三乙胺98.8—102克(98—101%)。用200毫升无水甲苯稀释,密闭暂放暗处备当天使用。

(2) 在1升三颈烧瓶上装置封闭式机械搅拌器和回流冷凝器(顶端装氯化钙干燥管)。烧瓶中加入干燥的25.2克(0.2克分子)焦性没食子酸和252毫升无水甲苯。外用油浴加热(约130℃)回流搅拌30分钟。调节油浴温度,使保持在80—90℃。分3—4次加入28克(0.72克分子)氨基钠,约20分钟加毕。继续搅拌30分钟。自滴液漏斗滴加入上述2-氯代三乙胺甲

苯溶液,约30分钟加毕。在滴加过程中有氨自干燥管逸出。油浴温度上升到120℃左右,回流搅拌1小时。从油浴中取出后,使冷却到室温。加入100毫升水,搅拌片刻,移入到分液漏斗中,静置分层。收集上层甲苯层,并用水洗涤三次,每次100毫升。甲苯层用40克无水碳酸钾干燥几个小时。过滤除去碳酸钾,用少量甲苯洗一次。合并滤液,减压蒸发去掉溶剂。得深褐色油状物约83克。真空分馏提纯,收集沸程204—206℃/1毫米汞柱部分。得淡黄色油状1,2,3-三-(2-二乙氨基乙氧基)苯49—51克(58—63%)。

三碘季铵酚的制备

在1升圆底烧瓶中加入50克(0.12克分子)1,2,3-三-(2-二乙氨基乙氧基)苯和350毫升丙酮。混和均匀。再加入75克(0.48克分子)碘乙烷。在油浴中(90—95℃)使沸回流14小时。反应过程中会有三碘季铵酚的结晶不断析出。室温放置过夜。倾除淡黄色上清液。在留下的产物中加入少量丙酮,搅碎,过滤收集,用丙酮洗涤三次。在无水氯化钙上真空干燥后,得粗制三碘季铵酚86—99克。

提纯:上述粗制三碘季铵酚按每克加6—8毫升无水乙醇。置水浴中加热使固体完全溶解。趁热过滤,用少量热无水乙醇洗滤器1—2次。合并滤液,冷却到室温,加入少量晶种,在冰水浴中摇动片刻,即有大量细粒结晶析出。置冰箱中过夜。过滤收集结晶,用无水乙醇洗涤一次,再用丙酮洗二次。干燥后得77—89克。

上述第一次提纯产物按每克加0.75毫升蒸馏水溶解。边摇动边加入丙酮(4.5—5毫升/克),直到溶液呈明显浑浊。加入少量晶种,再在冰浴中摇动片刻,有大量结晶析出。冰箱中放置过夜。过滤收集结晶,用丙酮洗二次。干燥后得57—65克。

上述第二次提纯产物按每克加6—8毫升无水乙醇。在水浴中加热溶解,趁热过滤,用少量热无水乙醇洗一次。合并滤液,在自然冷却过程中会有结晶不断析出。冰箱过夜。过滤收集结晶,无水乙醇洗一次,丙酮洗二次。真空干燥到恒重后得三碘季铵酚50—59克(48—56%)。置密封容器内放暗处保存。

三碘季铵酚质量的检定^[5]

熔点:235—238℃(分解)(未校正)

含量:100.6—101.2%(高氯酸滴定法)

pH值:6.0(4.0% W/V水溶液)

溶解度:合格(20℃水中)

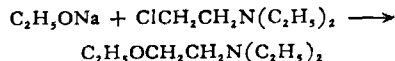
光吸收^{225毫微米} O. D 值:0.49—0.50
1厘米

讨 论

关于三碘季铵酚的熔点,国外资料上有不同的报道,计有约235℃(分解)(1968英国药典)145—150℃(1968 Merck Index)152—153^[3]和250—255℃^[4]。若用无水乙醇结晶的产物,其熔点为235—238℃(分解)。而95%乙醇结晶的产物,则熔点为152℃。这可能与三碘季铵酚为无水物和含有不等量的结晶水有关。

提纯三碘季铵酚时,不用活性炭脱色,最后仍可得色泽洁白的产物。提纯时倘加活性炭(三级品)脱色,有时会出现溶液色泽加深现象。

在合成1,2,3-三-(2-二乙氨基乙氧基)苯时,氨基钠质量对反应效果影响极大。在同样条件下,倘用质量好的氨基钠,有一次产物的得率曾达75%。但若氨基钠的质量不好,不仅使反应后分层、洗涤困难,产物质量下降,同时得率也只有31%。Pliml等(1956, 1957)以无水乙醇作溶剂,用乙醇钠和焦性没食子酸反应生成钠盐。在与2-氯代三乙胺作用时,有如下的副反应同时发生:



并由此而使部分焦性没食子酸的醚化不完全。因此1,2,3-三-(2-二乙氨基乙氧基)苯的得率较低(35%)。氨基钠很易变质,安全性差^[3]。所以,这一步合成方法的改进,是今后值得注意的问题。

参 考 资 料

- [1] Hartman, W. W.: *Ory. Syn. Coll.*, II, 183, 1951.
- [2] Bailey, J. L.: *Techniques in Protein Chemistry*, p. 257, 1962.
- [3] Fourneau, E.: *Chem. Abstr.*, 45, 7146b, 1951; U. S. 2,544,076.
- [4] Horelois, R. J.: *Chem. Abstr.*, 53, 1255c, 1959; Fr. addn. 61, 338.
- [5] Bergstrom, F. W., Fernelius, W. C.: *Chem. Revs.*, 12, 43, 1933; 20, 413, 1937.

[本文于1975年4月19日收到]