

# 1-氯甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 盐酸盐的合成和结构表征

林溪泉<sup>①</sup> 孙家强 杨健

(昆明理工大学生命科学与技术学院 昆明市白龙寺 296 号 650224)

**摘要** 以 3,4-二甲氧基苯乙胺为原料, 经酰化, 比西勒-纳皮拉斯基(Bischler-Napieralski) 反应, 还原, 盐酸成盐合成 1-氯甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐, 总收率 41.1%。目标物及中间体经 IR, <sup>1</sup>H NMR 进行结构表征。

**关键词** 1-氯甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐; 合成; 结构表征

中图分类号: O657.61

文献标识码: A

文章编号: 1004-8138(2011)03-1549-03

## 1 引言

四氢异喹啉类化合物具有多种药理活性, 如抗肿瘤<sup>[1]</sup>, 抗实验性心律失常<sup>[2]</sup>, 抗真菌<sup>[3]</sup>等。卤代四氢异喹啉类化合物是合成四氢异喹啉衍生物的中间体, 合成卤代四氢异喹啉骨架对四氢异喹啉类生物碱及其衍生物的合成具有重要的意义。因此, 本文合成了 1-氯甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉, 并将其做成盐酸盐提高稳定性, 便于保存。

参考文献[4-6]后, 对于该化合物的合成, 本文提出了以下的合成路线: 以 3,4-二甲氧基苯乙胺为原料, 经酰化, Bischler-Napieralski 反应, KBH<sub>4</sub> 还原, 盐酸成盐合成 1-氯甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐。在合成化合物 2 时, 与文献[4]相比, 用无水 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 代替吡啶作为缚酸剂, 后处理更简便。在 Bischler-Napieralski 反应时用甲苯代替二甲苯, 还原时用 KBH<sub>4</sub> 代替 NaBH<sub>4</sub> 降低了成本。该路线方法简单, 操作简便, 适合实验室制备该目标化合物。合成路线如图 1 所示。

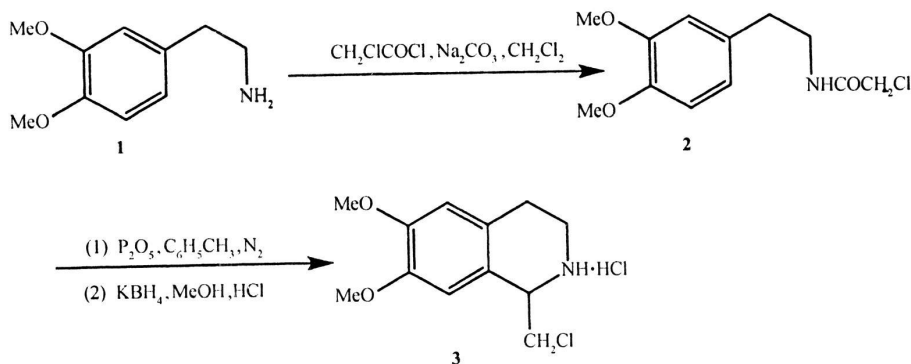


图 1 合成路线图

<sup>①</sup> 联系人, 电话: (0871) 3802809; 手机: (0) 15912577470; E-mail: linxiquan@163.com

作者简介: 林溪泉(1986—), 男, 福建省泉州市人, 硕士研究生, 主要从事药物合成工作。

杨健(1970—), 男, 云南省楚雄州人, 副教授, 博士, 主要从事药物合成研究工作。

收稿日期: 2010-09-15; 接受日期: 2010-10-14

## 2 实验部分

### 2.1 主要仪器和试剂

FTS-40 型红外吸收光谱仪(美国 Bio-Rad 公司, KBr 压片); Bruker drx 500 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); RY-1 型熔点测定仪(天津分析仪器厂)。

所用试剂均为市售分析纯。实验用水为蒸馏水。

### 2.2 N-(3,4-二甲氧基)苯乙基-2-氯乙酰胺(化合物 2)的合成与表征

在 250mL 圆底烧瓶中加入 3.6g(0.02mol) 3,4-二甲氧基苯乙胺(化合物 1), 用 100mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解, 加入 4.2g(0.04mol) 无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 。冰浴下缓慢滴加 3.0g(0.026mol) 氯乙酰氯, 0.5h 滴加完成。反应完成后, 向其中加入 60mL 冰水, 搅拌 10min, 分出有机层。水层用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10mL  $\times 2$  次萃取, 合并有机层并用饱和  $\text{NaCl}$  洗涤一次, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后蒸出溶剂, 得淡黄色固体。用甲醇重结晶, 并用 1.0g 活性炭脱色, 得白色针状晶体 4.9g, 熔点: 94.0—94.4 $^\circ\text{C}$ , 产率 95.7%。

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3318.9, 3085.4, 2936.2, 1658.4, 1567.6, 1463.8, 1243.2, 1145.9, 1029.2, 880.0, 808.6。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.78—2.81 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.53—3.57 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 6.50 (s, NH), 6.62—6.84 (m, 3H, Ar—H)。

### 2.3 1-氯甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(化合物 3)的合成和结构表征

称取 8.5g(0.06mol)  $\text{P}_2\text{O}_5$  于 250mL 三颈瓶中, 加入 150mL 甲苯, 氮气保护下搅拌升温至回流, 分批加入 2.6g(0.01mol) 化合物 2。回流反应 5h, 倾去甲苯。向其中加入 120mL 冰水, 搅拌 0.5h。用 50%  $\text{NaOH}$  溶液调至 pH 约为 11, 用乙酸乙酯 20mL  $\times 3$  次萃取。有机层用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后蒸出溶剂并向其中加入 30mL 甲醇, 分批加入 1.0g(0.019mol)  $\text{KBH}_4$ 。反应完成后体系用 8%  $\text{HCl}$  溶液调至 pH 约为 2, 再用 10%  $\text{NaOH}$  溶液调至 pH 约为 9, 用乙酸乙酯 20mL  $\times 3$  次萃取。有机层用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后蒸除大部分溶剂并滴加 6mL 8%  $\text{HCl}$  溶液, 放置 24h 后析出固体, 过滤。滤饼用乙酸乙酯洗涤, 真空干燥, 得白色粉末状固体 1.2g, 熔点: 220.0—221.0 $^\circ\text{C}$ , 收率 42.9%。总收率为 41.1%。

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3455.1, 2936.2, 2741.6, 2683.2, 2624.9, 2456.2, 1613.0, 1522.2, 1444.3, 1256.2, 1120.0, 1022.7, 880.0, 724.3。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3.04—3.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46—3.52 (m, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.65—4.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.88 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29—4.34 (t, H, CH), 6.96 (s, 2H, Ar—H)。

## 3 结论

成功合成了目标化合物。把 1-氯甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉做成盐酸盐提高了其稳定性, 便于保存。该物质为芳环上有取代的四氢异喹啉衍生物的合成提供了卤代四氢异喹啉骨架, 有望作为合成四氢异喹啉衍生物的中间体。另外, 该路线反应条件温和, 原料易得, 操作简单, 对合成芳环上有取代基的 1-氯甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉衍生物具有通性。

## 参考文献

- [1] 廖详伟, 董文芳, 刘伟等. 抗肿瘤活性四氢异喹啉生物碱全合成研究进展[J]. 有机化学, 2010, 30(3): 317—329.
- [2] 张丽娜, 吴玉林, 王庆杨. 四氢异喹啉类衍生物 P91024 对实验性心律失常和豚鼠离体心房肌的作用[J]. 中国新药杂志, 2008,

17(13): 1114—1117.

- [3] 王金政, 周有骏, 蒋庆锋. 四氢异喹啉衍生物的合成及抗真菌活性[J]. 中国药物化学杂志, 2003, 13(4): 194—199.
- [4] 陈洁忠, 郑小红, 段雯等. 1-氯甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉盐酸盐的制备[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(3): 178—179.
- [5] Jacobs J, Nguyen V T, Stevens C V *et al.* 1, 4-Dehydrochlorination of 1-(1-Haloalk-yl)-3, 4-Dihydroisoquinolines as a Convenient Route to Functionalized Isoquinolines[J]. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50(26): 3698—3701.
- [6] 李桂珠, 刘秀杰, 王保杰等. 1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉的简易合成[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(6): 337—338.

## Synthesis and Structure Characterization of 1-Chloromethyl-6, 7-Dimethoxy-1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline Hydrochloride

LIN Xi-Quan SUN Jia-Qiang YANG Jian

(College of Life Science and Technology, Kunming University of Science Technology, Kunming 650224, P. R. China)

**Abstract** 1-chloromethyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride was synthesized from 3, 4-dimethoxy phenethylamine via acylation, Bischler-Napieralski reaction and reduction, then salt formation with muriatic acid, while overall yield was 41.1%, which has not been reported in literatures. The structure of the intermediate and target compounds were characterized by IR and  $^1\text{H}$  NMR.

**Key words** 1-chloromethyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline Hydrochloride; Synthesis; Structure Characterization

这真是令人啼笑皆非

——由重大发明写成的论文被判为“没有发表价值”

### 欢迎作者将被他刊拒绝的佳作再投本刊

在物理学的科技成就中, 激光可算是仅次于核能的 1 项重大发明创造。第 1 台激光器是 1960 年由美国物理学家梅曼(见本刊《邮票上的科学家——佼佼者之路》一书中之 M4)发明的。然而《物理评论快报》却拒绝刊登梅曼的论文, 理由是: 这是微波激射物理方面的文章, 对快速出版物不再有价值。这真是令人啼笑皆非!

接着, 梅曼将论文寄到了英国《自然》杂志, 这篇 300 字的简短文章立即被接受。发表后引起全世界轰动。后来, 梅曼被列入了美国发明家名人堂。

为了吸取历史教训, 本刊收到的论文, 即使其观点与审稿人有尖锐的意见冲突, 只要是言之有理, 也给予发表。因为“仁者见之谓之仁, 智者见之谓之智”(《周易·系辞上》), 不同人从不同角度看问题, 难免不同。我们欢迎作者将被他刊判为“没有发表价值”的佳作, 再投本刊。

繁荣学术交流事业, 需要“宽容”精神!

氡谱实验室编辑部