



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103772278 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201410000496. 2

(22) 申请日 2014. 01. 02

(71) 申请人 湖南华腾制药有限公司

地址 410205 湖南省长沙市高新开发区文轩
路 27 号麓谷钰园 C2 幢 N 单元 1308 号

(72) 发明人 邓泽平 陈芳军 蒋江平

(51) Int. Cl.

C07D 217/04 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书3页 附图1页

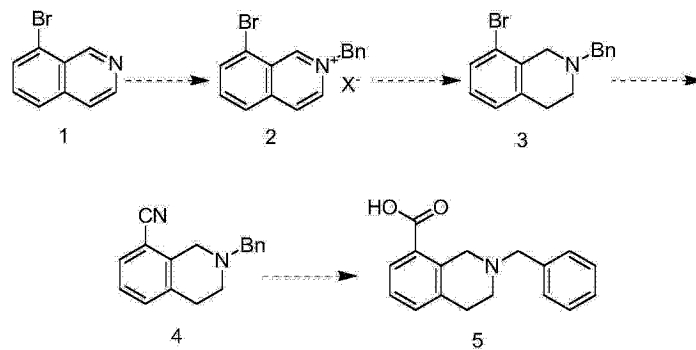
(54) 发明名称

一种重要四氢异喹啉衍生物中间体及其合成
方法

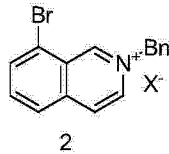
(57) 摘要

本发明公开了一种重要四氢异喹啉衍生物
的合成方法, 以 8- 溴异喹啉与苄溴为起始
原料, 经过成鎓盐、还原、氰化、水解得到 2- 苄
基-1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉-8- 羧酸, 该化合物是合
成四氢异喹啉衍生物的重要中间体。

1. 一种四氢异喹啉衍生物中间体及其合成方法,其特征是以 8- 溴异喹啉为起始原料,经过成鎓盐、还原、氰化、水解四步反应合成 2- 苄基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -8- 羧酸,合成路线如下。

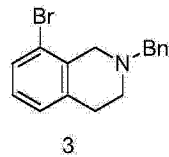


2. 根据权利要求 1 的方法,其特征为所述的 4 步反应是,
(1) 以 8- 溴异喹啉起始原料,与苄溴或苄氯反应得到 2,

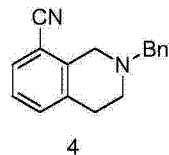


其中, X 表示氯或溴原子;

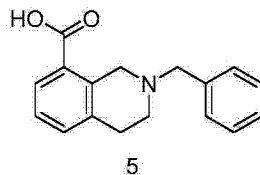
(2) 把 2 与还原剂反应,脱氢得到 3;



(3) 3 与氰化物发生亲核取代反应,得到 4



(4) 最后把 4 进行水解反应得到 5,即 2- 苄基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -8- 羧酸。



3. 根据权利要求 1-2 的方法,其特征在于,所述的合成 2- 苄基 -8- 溴喹啉鎓盐的反应所用上苄基试剂选自溴化苄或氯化苄中的一种或两种的混合物;所述的还原反应合成 2- 苄基 -8- 溴 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉所用的还原剂选自硼氢化锂、硼氢化钠、硼氢化钾、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氢化铝锂中的一种或几种的混合物;所述的亲核取代反应合成 2- 苄基 -8- 氰基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉所用的氰化试剂选自氰化钠、氰化钾、氰化亚铜中的一种或几种的混合物;水解反应合成 2- 苄基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -8- 羧酸所用的水解试剂选自盐酸、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾中的一种或时几种的混合物。

4. 根据权利要求 1-2 的方法,其特征在于,所述的合成 2-苄基-8-溴喹啉鎓盐的反应所用溶剂选自四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或几种的混合物;所述的还原反应合成 2-苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉所用的溶剂选自四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或几种的混合物;所述的亲核取代反应合成 2-苄基-8-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉所用的溶剂选自四氢呋喃、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺中的一种或几种的混合物;水解反应合成 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸所用的溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇中的一种或时几种的混合物。

5. 根据权利要求 1-2 的方法,其特征在于,所述的合成 2-苄基-8-溴喹啉鎓盐的反应温度是 0℃-溶剂的回流温度;所述的还原反应合成 2-苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉的反应温度是 0℃-溶剂的回流温度;所述的亲核取代反应合成 2-苄基-8-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉的反应温度是 0℃-溶剂的回流温度;水解反应合成 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸的反应温度是 0℃-溶剂的回流温度。

6. 根据权利要求 1-5 的方法,其特征在于,所述的合成 2-苄基-8-溴喹啉鎓盐的反应温度是溶剂的回流温度;所述的还原反应合成 2-苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉的反应温度是室温;所述的亲核取代反应合成 2-苄基-8-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉的反应温度是溶剂的回流温度;水解反应合成 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸的反应温度是溶剂的回流温度。

一种重要四氢异喹啉衍生物中间体及其合成方法

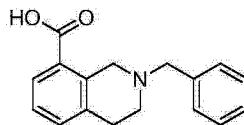
技术领域

[0001] 本发明涉及一种重要四氢异喹啉衍生物中间体及其新型合成方法,特别涉及化合物 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸及其合成方法。

技术背景

[0002] 化合物 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸,英文化学名为 2-benzyl-8-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, CAS:1053656-29-3,结构式为:

[0003]



[0004] 四氢异喹啉衍生物是现代药物的重要成分和新药研发的源泉。它们具有抗高血压、抗真菌、抗心律失常、抗病毒、抗菌及很强的抗氧化活性等广泛的生物活性。四氢异喹啉类生物碱被发现的历史不算很长,1974年,加拿大科学家 Kluepfel 等从土壤中的葡萄牙链霉菌所产生的次级代谢产物中,分离得到第一例具有抗肿瘤活性的四氢异喹啉生物碱。随着对植物本身化学成分研究的不断深入,越来越多新的四氢异喹啉天然产物被提取出来,由于该类天然产物具有化学结构独特、含量低以及生物活性显著的特点,使其成为众多科学家的关注的焦点,人们开始将目光投向这些化合物的全合成研究。而本发明所涉及的化合物 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸为这些化合物的全合成提供了一个重要的中间体,通过对该中间体进行结构修饰,可得到各种结构复杂的四氢异喹啉衍生物。

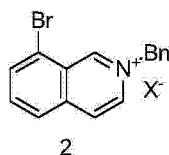
[0005] 目前,未见有其他专利文献报道该化合物及其合成方法。

发明内容

[0006] 本发明公开了一种重要四氢异喹啉衍生物及其合成方法,以 8-溴异喹啉与苄溴为起始原料,经过成鎓盐、还原、氧化、水解得到 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸,该化合物是合成异喹啉衍生物的重要中间体。合成路线如图 1 所示,合成步骤如下:

[0007] (1) 以 8-溴异喹啉起始原料,与苄溴或苄氯反应得到 2,

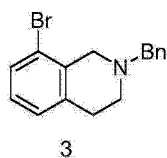
[0008]



[0009] 其中,X 表示氯或溴原子;

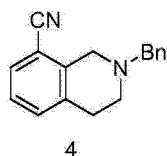
[0010] (2) 把 2 与还原剂反应,脱氢得到 3;

[0011]



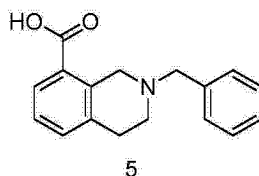
[0012] (3) 3 与氰化物发生亲核取代反应, 得到 4

[0013]



[0014] (4) 最后把 4 进行水解反应得到 5, 即 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸。

[0015]



[0016] 在一优选的实施方式中, 所述的合成 2-苄基-8-溴喹啉鎓盐的反应所用上苄基试剂选自溴化苄; 所述的还原反应合成 2-苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉所用的还原剂选自氰基硼氢化钠; 所述的亲核取代反应合成 2-苄基-8-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉所用的氰化试剂选自氰化亚铜; 水解反应合成 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸所用的水解试剂选自氢氧化钠。

[0017] 在另一优选的实施方式中, 其特征在于, 所述的合成 2-苄基-8-溴喹啉鎓盐的反应所用溶剂选自四氢呋喃; 所述的还原反应合成 2-苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉所用的溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺; 所述的亲核取代反应合成 2-苄基-8-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉所用的溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺; 水解反应合成 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸所用的溶剂选自水。

[0018] 在再一优选的实施方式中, 其特征在于, 所述的合成 2-苄基-8-溴喹啉鎓盐的反应温度是溶剂的回流温度; 所述的还原反应合成 2-苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉的反应温度是 25℃; 所述的亲核取代反应合成 2-苄基-8-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉的反应温度是溶剂的回流温度; 水解反应合成 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸的反应温度是溶剂的回流温度。

[0019] 在再一优选的实施方式中, 其特征在于, 所述的合成 2-苄基-8-溴喹啉鎓盐的反应温度是溶剂的回流温度; 所述的还原反应合成 2-苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉的反应温度是室温; 所述的亲核取代反应合成 2-苄基-8-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉的反应温度是溶剂的回流温度; 水解反应合成 2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉-8-羧酸的反应温度是溶剂的回流温度。

[0020] 本发明涉及 2-苄基-8-氰基-1,2,3,4-四氢异喹啉及其合成方法, 该化合物是合成四氢异喹啉衍生物的一个重要中间体, 目前没有其他相关专利文献报道。

附图说明

[0021] 图 1 是 2- 苄基 -8- 氰基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉的合成路线图。

[0022] 下面通过实施例对本发明作进一步的描述, 这些描述并不是对本发明内容作进一步的限定。本领域的技术人员应理解, 对本发明的技术特征所作的等同替换, 或相应的改进, 仍属于本发明的保护范围之内。

[0023] 具体实施例方式

[0024] 实施例 1

[0025] (1) 2- 苄基 -8- 溴喹啉鎓盐的合成

[0026] 把 20g 的 8- 溴异喹啉、13.5ml 溴化苄加入到 200ml 四氢呋喃中, 搅拌, 加热, 回流 6 小时, 冷却, 减压浓缩, 得到棕色油状物直接投下一步反应。

[0027] (2) 2- 苄基 -8- 溴 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉的合成

[0028] 把第一步所得油状物溶于 350ml N, N- 二甲基甲酰胺, 再加入 15g 氰基硼氢化钠, 室温搅拌, 反应 4 小时, 把反应液倒入 500ml 水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗三遍, 再用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用层析柱分离得到产物 20g 油状物。

[0029] (3) 2- 苄基 -8- 氰基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉的合成

[0030] 把 20g 2- 苄基 -8- 溴 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉、45g 氰化亚铜加入到 130ml DMF 中, 搅拌加热至回流, 反应 2 个小时, 冷却, 减压浓缩, 剩余物用氨水与二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 剩余物用层析柱分离得到产物 10g 油状物。

[0031] (4) 2- 苄基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -8- 羧酸的合成

[0032] 把 10g 2- 苄基 -8- 氰基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉加入到 100ml 乙醇与 100ml 6N 的氢氧化钠混合溶液中, 搅拌加热至回流, 反应 2 小时, 冷却, 加入 3N 的盐酸至 pH=1, 析出大量固体, 过滤, 滤饼分别用水、甲醇、丙酮淋洗, 然后进行真空干燥, 得到 10.9g 白色固体, 即为 2- 苄基 -1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -8- 羧酸。

[0033] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400M): 7.66 (1H, brs), 7.33 ~ 7.25 (8H, m), 3.66 (2H, s), 3.63 (2H, s), 2.84 ~ 2.82 (2H, t, d=6Hz), 2.65 ~ 2.63 (2H, t, d=6Hz)。

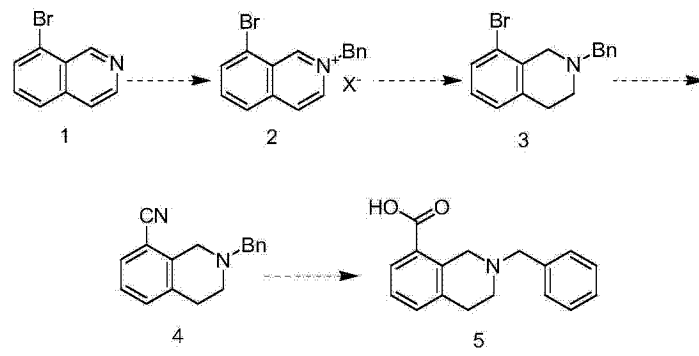


图 1