



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103351338 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 16

(21) 申请号 201310238178. 5

(22) 申请日 2013. 06. 17

(71) 申请人 张家港威胜生物医药有限公司

地址 215634 江苏省张家港市保税区广东路
7号D栋(威胜)

(72) 发明人 赵金召 张梅 彭学东 王龙

(51) Int. Cl.

C07D 217/20 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

一种盐酸去甲乌药碱的简易制备工艺

(57) 摘要

本发明涉及一种去甲乌药碱的制备方法，公开了一种从2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺到去甲乌药碱的合成工艺，主要经缩合环合、还原、脱保护，最终得产品，总收率高达56%。本发明与现有技术相比，缩合环合以三氯氧磷催化，明显提高收率，缩短反应路线，降低成本，安全环保。

1. 一种去甲乌药碱的制备方法,其特殊之处在于,所述制备的去甲乌药碱以 2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺为起始原料,经与 4-甲氧基苯乙酸酰化环合一锅法反应,再还原、脱保护,得目标产物。
2. 根据权利要求 1 所述的去甲乌药碱的制备方法,其特征在于:酰化环合反应中,酰化环合试剂为三氯氧磷或二氯亚砜,摩尔当量 1.5 ~ 2.0。
3. 根据权利要求 2 所述的去甲乌药碱的制备方法,其特征在于:酰化环合反应中,三乙胺(摩尔当量 2 ~ 2.5)为缚酸剂,二氯甲烷(8 ~ 9 体积倍量)为溶剂,反应温度 0 ~ 5°C,反应时间 7h。
4. 根据权利要求 3 所述的去甲乌药碱的制备方法,其特征在于:还原反应中,还原剂为硼氢化钠(摩尔当量 1.3 ~ 1.5),反应溶剂甲醇(6 ~ 8 体积倍量),冰浴反应 2h。
5. 根据权利要求 4 所述的去甲乌药碱的制备方法,其特征在于:脱保护反应中,脱保护剂三溴化硼、三溴化磷、氢溴酸等。

一种盐酸去甲乌药碱的简易制备工艺

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术,涉及一种盐酸去甲乌药碱的简便制备方法。

背景技术

[0002] 去甲乌药碱是从强心药物乌头提取出的一种生物碱,是目前具有发展前景的临床心肌负荷试验药物。去甲乌药碱在心功能障碍方面具有独特的药理作用,显著的治疗效果,低副作用等,近年来引起国内外研究学者的广泛关注,同时取得了一定的成果。

[0003] 去甲乌药碱的有机合成已经实现,例如杨梓剑、刘敏娴等报道《盐酸去甲乌药碱的合成,沈阳药科大学,药物化学,2007年》关于盐酸去甲乌药碱的合成,大概方法如下:以盐酸多巴胺为起始原料,经苄基保护后,与4-苄氧基苯乙酰氯反应得酰胺,再在三氯氧磷作用下环合,最后经还原和脱保护得目标化合物,但使用苄基保护羟基,需催化氢化脱保护,安全系数较低,成本较大。

[0004] 据黄龙珍、张德勇等报道《去甲乌药碱(附子一号)的合成[J].药学学报,1981,16(12):931-933》以香草醛为原料,先苄基保护羟基,与硝基甲烷反应,再硝基还原呈氨基,再对甲氧基苯乙酸酰化、 POCl_3 环合、双键还原,再脱苄基、脱保护,其反应路线长,收率仅有12%,难以大规模生产。

[0005] 另姜文卿等报道《附子I号对缓慢性心律失常的作用初步临床观察[J].中华心血管杂志,1980,8(2):95-97.》以胡椒乙胺为起始原料,但其中脱亚甲基反应需要使用三溴化硼,严重污染环境,不适合工业化生产。

[0006] 另葛大伦、陶忠华发表专利(公开号CN1539823)以2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺为原料,经缩合、环合、还原、脱保护的目标产物,总收率37%(写上参考文献)。与上述技术相比,收率略高,反应减短,但依然存在各步反应存在收率不理想,很多需要优化。

[0007] 综上所述继续深化研究盐酸去甲乌药碱合成,提高收率,减少成本,仍有很大空间挖掘。

发明内容

[0008] 本发明目的在于攻克现有技术工艺的收率低、路线繁琐等缺点和不足,提供一条收率高、反应温和简单、产品易纯化收率良好、安全环保的易于工业化生产的制备路线。

[0009] 本发明是通过以下技术方案实现的:2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺为原料,与4-甲氧基苯乙酸在 POCl_3 酰化和环合,一锅法反应、硼氢化钠还原、脱甲氧基保护,共三步得目标产物,反应路线见附图。

[0010] 本发明的具体技术方案如下:

[0011] 本发明所述的1-(4-甲氧基-苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹啉由2-(3,4-二甲氧基苯基)乙胺和4-甲氧基苯乙酸(摩尔当量1.2~1.5)制备, POCl_3 或 SOCl_2 为酰化剂和环合催化剂,优选 POCl_3 (摩尔当量1.5~2.0),三乙胺(摩尔当量2~2.5)为缚酸剂,二氯甲烷(8~9体积倍量)为溶剂,反应温度从0℃到室温,优选0~5℃,反应时间

约 7h。

[0012] 本发明所述的 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 四氢异喹啉由 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉与还原剂反应制备, 还原剂优选硼氢化钠 (摩尔当量 1.3 ~ 1.5), 反应溶剂优选甲醇 (6 ~ 8 体积倍量), 反应温度冰浴至室温, 优选冰浴, 反应时间约 2h。

[0013] 本发明所述的去甲乌药碱由 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 四氢异喹啉脱保护制备, 所选脱保护剂包括三溴化硼、三溴化磷、氢溴酸等, 优选于三溴化硼。

[0014] 本发明工艺优点如下 :

[0015] 本发明所述的 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉制备, 特殊在于酰化、环合一锅反应结束, 其酰化和环合剂 POCl_3 显著提高收率, 减少工艺反应步骤。

[0016] 本发明的工艺路线反应条件简单, 易低成本实现, 反应时间短, 减少生产周期, 提高生产效率。

[0017] 本发明工艺总收率高达约 56%, 纯度 98.5% 以上, 创建了一条从 2-(3,4- 二甲氧基苯基)乙胺到去甲乌药碱的完整工艺, 工艺简单, 反应步骤短, 成本较低, 安全环保, 符合工业化生产标准。

附图说明

[0018] 附图为本发明的去甲乌药碱制备路线。

具体实施方式

[0019] 下面对本发明的实施例作详细说明 : 本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施, 给出了详细地实施方式和过程, 但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0020] 实施例 1

[0021] 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉的制备

[0022] 4- 甲氧基苯乙酸 20g, 三乙胺 32.6 ~ 40.7ml, 二氯甲烷 160 ~ 180ml 于配有温度计的 250ml 三口瓶中, POCl_3 16.4 ~ 21.8ml 冰浴滴加反应 30min, 分批加入 2-(3,4- 二甲氧基苯基)乙胺 22g, 控温 0 ~ 5°C 反应约 7h, 反应结束, 加入水 150 ~ 160ml, 调 pH 至 8, 有机相饱和氯化钠洗, 硫酸镁干燥, 浓缩干, 固体烘干, 称重, 得产品约 20g。

[0023] 实施例 2

[0024] 4- 甲氧基苯乙酸 20g, 三乙胺 32.6 ~ 40.7ml, 二氯甲烷 160 ~ 180ml 于配有温度计的 250ml 三口瓶中, SOCl_2 12.8 ~ 17.0ml 冰浴滴加反应 30min, 分批加入 2-(3,4- 二甲氧基苯基)乙胺 22g, 控温 0 ~ 5°C 反应约 7h, 反应结束, 加入水 150 ~ 160ml, 调 pH 至 8, 有机相饱和氯化钠洗, 硫酸镁干燥, 浓缩干, 固体烘干, 称重, 得产品约 15g。

[0025] 实施例 3

[0026] 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 四氢异喹啉的制备

[0027] 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 二氢异喹啉 25g 溶于甲醇 150 ~ 200ml, 冰浴搅拌, 分批加入硼氢化钠 6 ~ 7g, 搅拌反应约 2h, 反应结束, 浓缩干甲醇, 加水 150 ~ 200ml 和二氯甲烷 150 ~ 200ml 搅拌溶解不溶物, 静置分层, 有机相浓缩干, 固体烘干, 称重, 得产品约 18g。

[0028] 实施例 4

[0029] 盐酸去甲乌药碱的制备

[0030] 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 四氢异喹啉 23g 与 48.5% 氢溴酸水溶液 350 ~ 400ml 加热回流反应约 5h, 反应结束, 氨水调 PH 至 8, 析出固体, 所得固体加水 300 ~ 350ml, 浓盐酸 10 ~ 12ml, 煮沸溶解完全, 再冰浴搅拌结晶, 过滤, 少许冷乙醚漂洗, 烘干, 得盐酸去甲乌药碱约 13g。

[0031] 实施例 5

[0032] 盐酸去甲乌药碱的制备

[0033] 1-(4- 甲氧基 - 苄基)-6,7- 二甲氧基 -3,4- 四氢异喹啉 23g, 二氯甲烷 100 ~ 120ml, 冰浴滴加三溴化硼约 30ml, 反应结束, 氨水调 PH 至 8, 析出固体, 所得固体加水 300 ~ 350ml, 浓盐酸 10 ~ 12ml, 煮沸溶解完全, 再冰浴搅拌结晶, 过滤, 少许冷乙醚漂洗, 烘干, 得盐酸去甲乌药碱约 13g。

