

1-氰基-2-苯甲酰基-7-苯甲酰氧基-1,2-二氢异喹啉的催化氢化研究

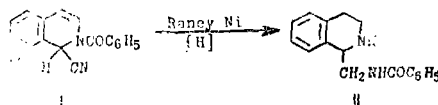
王 锐 吴秀琴 曹正中

(南京药物研究所)

摘 要 本文对1-氰基-2-苯甲酰基-7-苯甲酰氧基-1,2-二氢异喹啉(Ⅲ)(Reissert化合物)的催化氢化反应进行了探讨。按文献报道这类化合物的催化氢化发生在烯键、氰基被还原的同时进行分子重排。作者对氢化产物进行分离、纯化,并采用元素分析、MS、IR、 ^1H NMR及 ^{13}C NMR等进行了测定。证明反应产物为1-苯甲酰氨基甲基-2-苯甲酰基-7-苯甲酰氧基-1,2-二氢异喹啉(Ⅳ)。充实了Reissert化合物催化氢化反应的实验研究。

关键词 Reissert化合物; 1-苯甲酰氨基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉; 1-苯甲酰氨基甲基-2-苯甲酰基-7-苯甲酰氧基-1,2-二氢异喹啉

Rupe H等^[1]首先研究了Reissert化合物(Ⅰ)(N-酰基二氢喹啉甲腈及N-酰基二氢异喹啉甲腈)的催化氢化,1955年William E^[2]对此反应进行了评论,他们认为以镍催化,在氢气压 $101.3 \times 10^5 \text{Pa}$,温度 $90 \sim 100^\circ\text{C}$,反应16h,得到四氢异喹啉衍生物(Ⅱ),但一般呈油状物不易纯化。



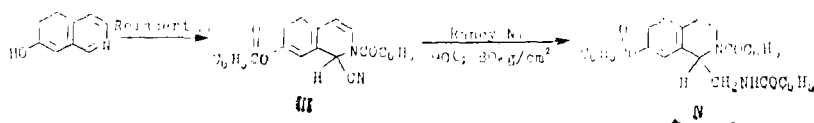
王锐等^[3]在合成广谱抗寄生虫药吡喹酮(Praziquantel)时研究了Reissert化合物催化氢化反应,发现不论是高压($70 \sim 80 \text{ kg/cm}^2$)或低压($9 \sim 12 \text{ kg/cm}^2$),温度 90°C 反应12~16h均得到较好的固体,且极易纯化。靳立人等^[4]将3-位有甲基取代的Reissert化合物进行催化氢化,在氢压 85 kg/cm^2 ,温度 90°C 反应6~8h也能顺利地得到四氢异喹啉衍生物纯品。

由于制备新化合物的需要,我们按文献^[5]制得7-羟基异喹啉的Reissert化合物(Ⅲ),仿照上述氢化反应条件,将化合物(Ⅲ)氢化,反应产物为粘稠液体,放置数天析出少量固体,精制后进行定性试验,没有亚胺基的特征反应(二硫化碳—亚铜试验),如果进行氯乙酰化反应所得产物的薄层行为及IR均与反应前的原料一致,混合熔点也不下降。再次证明亚胺基不存在,因此无法进行氯乙酰化反应。

William E等研究Reissert化合物的氢化反应时曾指出,由于其结构中有烯键、氰基、酰胺、芳环等几个可被还原的中心,在适合条件下往往有选择地还原,通常在高温高压下进行催化氢化需满足3mol吸氢量,这样不仅烯键、氰基被还原且同时发生氮原子上酰基的重排(即 $\text{N} \rightarrow \text{N}$ 酰基转移),如果氢化反应时吸氢量仅满足1mol时将有1/2量的原料未被还原,

因此得到的是混合物,不易分离。7-苯甲酰氧基取代的Reissert化合物催化氢化时出现的异常情况,可能是由于反应不完全的原因。当温度90℃,反应12 h,氢化压力从40 kg/cm²逐渐增加到100 kg/cm²产物的质和量未有变化,当温度90℃,压力80 kg/cm²不变时,反应时间从8,12,16h最后延长至24h,所得产物经硅胶薄层检查亦无明显差异;将催化剂用量增加一倍,结果提高了析晶率,其余变化不大。由此说明在一定限度内温度、压力、时间已不是影响反应的主要方面,而可能是这类化合物由于受取代基的电性效应、空间位阻等影响而不同于一般Reissert化合物的氢化,因此进行了反应物的分离、纯化、并确证其结构。

氢化反应后得到的固体或粘稠液,通过旋转薄层分离纯品后进行元素分析及质谱测定,确定分子量为488,IR测定有烯键吸收峰,¹HNMR测定显示AB型四重峰(J=7.8)及次甲基的多重峰,重水交换图谱上δ: 3.41, 4.15, 6.02为AA'B型十二重峰,¹³CNMR在烷碳区只有两个烷碳信号,由此确证1,2-二氢异喹啉的1位连接CH₂、H,而3,4位是烯键;又IR有酰胺羰基峰(-NCO-, -HNCO-)及酚酯羰基峰(-COO-),¹³CNMR显示三个不同位移的羰基共振峰(φCONH-, φCON<, φCOO-)及24个苯环碳和2个烯碳共振峰,证明化合物结构中连接着三种不同类型的苯甲酰基,并进一步证明氢化异喹啉环3,4位不是烷碳而是烯碳,据此推定结构式为IV。



实 验 部 分

熔点测定用mp-S₂熔点测定仪,温度计未校正,红外光谱用日立-285型红外光谱仪,质谱用JMS-D300型质谱仪;核磁共振谱(¹H, ¹³C)用F_x-60型核磁共振仪;旋转薄层用LBC-1型离心薄层层析仪;层析用硅胶GF₂₅₄青岛海洋化工厂产品,

1-苯甲酰氨基-2-苯甲酰基-7-苯甲酰氧基-1,2-二氢异喹啉(IV)。

化合物III 4 g, T-1Raney Ni 4 g, 醋酸乙酯50 ml, 在90~95℃, 80 kg/cm²加压氢化12 h, 冷却, 以中性氧化铝过滤, 蒸去大部分溶剂后冰箱冷藏, 析出固体0.45 g。95%乙醇重结晶后以GF₂₅₄硅胶进行薄板层析, 展开剂苯-醋酸乙酯(8:2), 主斑点R_f值为0.58。用同样条件进行旋转薄层分离, 取R_f值0.58部分, 得纯品 mp 211~212℃。如无固体析出, 则反应混合物以同样方法进行薄层分离两次, 亦可得纯品。元素分析C₃₁H₂₄O₄N₂; 计算值%: C 76.23, H 4.79, N 5.74; 实验值%: C 76.56; H 4.64, N 5.79; MS_{m/z}: 488(M⁺), 384, 355, 122, 105; IR_{ν_{max}}^{KBr} cm⁻¹: 1730(-COO-), 1650, 1640(-NCO-, NHCO-), 3280(NH), 1620, 700(C=C), 3050, 3020, 1600, 1580, 1430(芳环); ¹HNMR(CDCl₃) δ: 3.41(dd, 1H J=4.2 Hz, 13.8 Hz, φCON-CHCHH'-), 4.15(dd, 1H, J=10.2 Hz, 13.8 Hz, φCON-CHCHH'-), 6.02(dd, 1H J=4.2 Hz, 10.2 Hz, φCONCHCH₂-), A 5.94, B 6.48, J=7.8 Hz, AB型(-C₃H-C₄H-), 7.16~8.21(m, 18H, 芳氢); ¹³CNMR(CDCl₃): 44.03(CH₂), 54.09(CH), 119.75, 121.41, 125.73, 125.83, 126.70, 129.08, 129.81, 130.89, 130.93, 131.36, 133.21, 133.56, 136.89共24个苯环碳和2个=C; 164.37(φCONH-), 166.75(φCON<), 170.24(φCOO-)。

结 果 与 讨 论

1. 化合物Ⅲ在90°~95°C, 80kg/cm²氢气压以T-1型Raney Ni作催化剂, 催化氢化反应12 h, 所得产物是1-苯甲酰氨基甲基-2-苯甲酰基-7-苯甲酰氧基-1,2-二氢异喹啉(Ⅳ)。

2. 在高温高压下Reissert化合物的催化氢化一般应在烯键、氰基被还原的同时发生分子内重排(N→N酰基转移)。而化合物Ⅲ可能由于7-位苯甲酰氧基的取代增加了异喹啉氮杂环上双键的氢化难度, 因此烯键没有被还原。

3. 实验结果推断, 7-苯甲酰氧基Reissert化合物氢化时重排反应存在两种可能性: (1) 分子内的重排可能没有发生而出现分子间的重排。(2) 分子内分子间的重排可能同时发生。因此得到了具有三个苯甲酰基的化合物(Ⅵ)。反应机制尚待进一步研究。

致 谢 红外光谱、元素分析由本所测试室测定, 质谱由江苏省理化测试中心测定, ¹H、¹³C核磁共振谱由江苏省化工研究所测定。吴美玉、雍忠根同志给予帮助。中国药科大学1984届学生蒙小英参加部分工作。

参 考 文 献

1. Rupe H und Frey W. *Helv Chim Acta* 1939, 22:673
2. McEwen W E and Cobb R L. *Chem Rev* 1955, 511
3. 王 锐, 顾旭初, 邹树炯等. 血吸虫病防治专辑. 南京: 江苏医学杂志社, 1979; 72~75.
4. 靳立人, 王锐, 彭司勋. *药学报* 1986, 21(3):170
5. Popp F D. *J Het Chem* 1978, 15(3):429

STUDY ON CATALYTIC HYDROGENATION OF 1-CYANO-2-BENZOYL-7-BENZOXY- 1,2-DIHYDROISOQUINOLINE

Wang Rui, Wu Xiuqin and Cao Zhengzhong

(*Nanjing Institute of Materia Medica, Nanjing*)

The catalytic hydrogenation product of Reissert compound (I) was described as 1-benzamidomethyl-1, 2, 3,4-tetrahydroisoquinoline (II). The hydrogenation of 1-cyano-2-benzoyl-7-benzoxo-1, 2-dihydroisoquinoline (III) was studied. It was found that the reduced product was 1-benzamidomethyl-2-benzoyl-7-benzoxo-1, 2-dihydroisoquinoline (IV) which did not occur in literature and the structure of which was clasified and confirmed by chemical and spectral analysis.

Key words Reissert compound; 1-benzamidomethyl-1,2,3,4-terahydroisoquinoline, 1-benzamidomethyl-2-benzoyl-7-benzoxo-1,2-dihydroisoquinoline.