

技术与方法 DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.03.010

正交法优选 1-氨基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的合成工艺条件

张昕宇,程训官,郑小红,王 宇,彭 杨,余 瑜

(重庆医科大学药学院药物化学与生物材料研究室、重庆高校药物工程研究中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:利用正交实验法优选药物重要中间体 1-氨基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(1)的合成工艺条件。方法:采用正交实验方法,考察合成(1)中的酰化、邻苯二甲酰亚胺 N-烃化、Bischler-Napieralski 反应、腈解与还原等主要反应的关键条件对收率的影响,筛选出主要反应的优选实验条件。结果:合成(1)的总收率达到了 62.4%,约为原来总收率的 2.5 倍。结论:该合成工艺路线具有原料廉价易得、反应操作简便、兼顾环保以及产品收率高且品质好等优点;具有较好的工业化生产前景。

【关键词】1-氨基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉;合成;正交实验;工艺条件;中间体

【中国图书分类法分类号】R914.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-05-20

Optimization of synthetic technological conditions for 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride with orthogonal design

ZHANG Xinyu, CHENG Xunguan, ZHENG Xiaohong, WANG Yu, PENG Yang, YU Yu

(Chongqing Engineering Research Center of Drug, Research Laboratory of Medicinal Chemistry and Biological Materials, College of Pharmacy, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To optimize the synthetic technological conditions of 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride as important intermediate for drugs by orthogonal experimental method. Methods: The target product was synthesized from β -phenethylamine by phthalimide N-hydrocarbylation reaction, Bischler-Napieralski reaction, cyclization with Bischler-Napieralski method, hydrazinolysis reaction, reduction and salification. The key factors on each reaction were discussed separately and optimized by orthogonal experiment. Results: The overall yield was 65%, 2.5 times as much as that of the reported. Conclusion: The optimized synthetic route has promise in industrial production for its cheap and readily available raw materials, easy and environmentally-friendly processes, high yield and good quality of products.

【Key words】1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline; synthesis; orthogonal experiment; technological condition; intermediate

含有 1,2,3,4-四氢异喹啉构型的药物具有多种药理作用^[1,2],如抗高血压、抗心律失常和抗血栓活性等,同时也是抗胃溃疡药物^[3]、自主创新“脂毒性”抗肿瘤药物德氮吡格^[4]、抗血吸虫药吡喹酮^[5]和高效抗疟虫病药物^[6]等的重要中间体。因此,本课题组参考了有关文献^[7-10],提出了 1 条以 β -苯乙胺(2)和氯乙酰氯为主要原料经酰化、邻苯二甲酰亚胺 N-烃化、环合、腈解、还原和成盐等反应制备 1-氨基甲基-1,2,3,4-四

氢异喹啉盐酸盐(1)的合成工艺路线,见图 1。

按图 1 的合成工艺路线,经实验表明,该合成工艺路线具有原料廉价易得、反应操作简便、不涉及高温高压反应以及绿色环保等优点,但其主要不足之处在于该合成路线的总收率只有 26.5%;在环合反应中,采用五氧化二磷(P_2O_5)代替易挥发且刺激性较大的三氯氧磷($POCl_3$),一次投料反应易出现结块现象;还原反应中采用乙酰氧代硼氢化钾作为还原剂,收率只有 46%,为此,本文拟对该合成工艺的主要反应(酰化、烃化、环合、腈解与还原)进行正交实验,望能优选反应条件,提高该合成工艺路线的总收率,使其具有工业化生产的前景。

作者介绍:张昕宇(1984-),男,硕士,

研究方向:药物化学。

通信作者:余 瑜,男,教授,Email:yuyu3519@163.com。

基金项目:科技部重大专项资助项目(编号:2010ZX09401-306-1-1);

国家自然科学基金资助项目(编号:30772595、30171070、

30371632);重庆市科委攻关资助项目(编号:20021425);

重庆市教委资助项目(编号:20021804)。

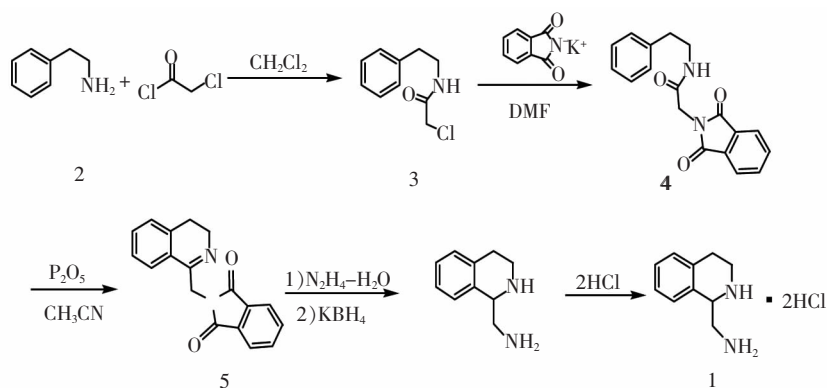


图 1 1-氨基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(1)的合成路线图

Fig.1 Synthesis of 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride

1 试剂与仪器

1.1 药品与试剂

苯乙胺(上海达瑞精细化学品有限公司,批号:20071224);氯乙酰氯(上海亭新化工试剂厂,批号:20080423);吡啶(成都科龙化工试剂厂,批号:20071102);二氯甲烷(重庆川东化学试剂厂,批号:20100801);三乙胺(成都科龙化工试剂厂,批号:20080803);五氧化二磷(成都科龙化工试剂厂,批号:20100607);氨水(重庆川东化学试剂厂,批号:20090820);邻苯二甲酰亚胺钾(山东菏泽三和源化工有限公司,批号:20100310);80%水合肼(成都科龙化工试剂厂,批号:20100629);批号:20100301);四氢呋喃(成都科龙化工试剂厂,批号:20090302);硼氢化钾(天津市光复精细化工研究所,批号:20090421)。

1.2 仪器

85-2 型恒温磁力搅拌器(金坛市荣华仪器制造有限公司);RE-85C 型旋转蒸发器(上海青浦沪西仪器厂);WC-1 型显微熔点测定仪(四川大学科研仪器厂);D60-2F 电动搅拌机(杭州仪表电机有限公司);AVATAR 330 傅立叶红外光谱仪(美国热电尼高力仪器公司);Bruker HCT Ultra ESIMS 质谱仪(德国 Bruker 公司);VNS-400 型液体核磁共振仪(美国 Varian 公司)。

2 方法与结果

2.1 合成方法

2.1.1 N-氯乙酰基苯乙胺(3)的合成 将(2)(12.6 ml,0.1 mol)和吡啶(8.2 ml,0.1 mol)置于二氯甲烷(15 ml)中,搅拌,缓慢滴加氯乙酰氯(8.8 ml,0.12 mol)与二氯甲烷(45 ml)的混合溶液。滴加完毕后,继续反应 1.5 h。然后,取出反应液,用水(50 ml×3)洗涤,干燥,过滤,减压蒸去二氯甲烷,得淡黄色固体,用无水乙醇重结晶,得白色针状晶体 3(18.7 g,94.9%),m.p.60.5℃~61.0℃(文献[7]:收率 94%,m.p.61℃~63℃)。

2.1.2 N-(N-乙酰基苯乙胺)邻苯二甲酰亚胺(4)的合成 将(3)(20 g,约 0.1 mol)和邻苯二甲酰亚胺钾(37 g,约 0.2 mol)置于 DMF 中,在搅拌下,加热至 110℃,反应 12 h。然后,反应液用水洗涤,得大量白色粉末状固体,过滤,滤饼用甲醇重结晶,得白色纤维状晶体(4)(29.3 g,95.1%),m.p.187.5℃~188.5℃(文献[5]:收率 77%;m.p.186℃~188℃)。

2.1.3 N-[(1-亚甲基)-3,4-二氢异喹啉]邻苯二甲酰亚胺(5)的合成 搅拌,将乙腈(80 ml)加热至回流,采用“二步法”,依次加入 P₂O₅(36.9 g,0.26 mol)和(4)(18.5 g,0.06 mol),搅拌回流后,再加入 P₂O₅(14.2 g,0.1 mol),继续搅拌反应 5 h,除去溶剂,残余物用水溶解,用氨水调 pH 值为 9 左右时,有大量淡黄色固体析出。过滤,用丙酮洗涤滤饼,得白色固体,用 THF 重结晶,得白色针状晶体(5)(15.3 g,87.9%),m.p.202.5℃~204.0℃(文献[5]:m.p.201℃~203℃)。

2.1.4 1-氨基甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(1)的合成 采用“一锅法”,即采用将(5)胥解后直接还原再成盐的方法。将(5)(11.6 g,0.04 mol)溶于二氯甲烷(20 ml)与甲醇(50 ml)的混合溶剂中,加热回流。然后,加入 80%水合肼(2.9 ml,0.048 mol),55℃反应 1.5 h。加入浓盐酸(10 ml),继续反应 10 min,立即过滤,滤饼用甲醇洗涤,合并滤液,干燥,过滤,减压蒸去溶剂,得淡黄色固体。用甲醇(20 ml)溶解,在冰水浴下,搅拌 10 min,用三乙胺调节 pH 至 8 左右,滴加硼氢化钾^[7,8](2.4 g,0.044 mol)甲醇溶液(20 ml),滴加完毕后,再继续反应 2 h。用 2 mol/L HCl 调节溶液 pH 至 2 左右,减压去溶剂,用 1 mol/L NaOH 溶液(20 ml)碱化,再用氯仿(20 ml×3)萃取,用 2 mol/L 盐酸(10 ml×3)萃取氯仿溶液,减压除去溶剂,滤饼用丙酮洗涤,得类白色粉末 1(7.4 g,78.7%),m.p.259.5℃~261.5℃,用 80%乙醇重结晶,得白色针状晶体 3.4 g,收率 91.9%,m.p.266.5℃~268℃(文献:草酸氢盐 187℃~189℃^[9],盐酸盐 179℃~184℃^[10])。IR(KBr),ν(cm⁻¹): 3437(NH);1602(C-N)¹H-NMR(DMSO,400MHz)δ:3.30-3.35(m,4H,CH₂CH₂NH);3.39-3.43(m,1H,NH);3.50-3.73(m,2H,CH₂NH₂);4.93-4.95(d,1H,J=10 Hz,CHNH);7.24-7.45(m,4H,ArH)。MS,m/z:162.9(M+1)。

2.2 正交实验及优选反应条件

2.2.1 (3)的正交实验 经预实验,选择影响合成(3)较显著的 3 个主要因素,即反应物的摩尔比(A)、反应时间(B)和反应溶剂比例(C),每一因素确定 3 个水平,合成(3)的 $L_9(3^4)$ 正交实验因素水平见表 1。经实验,分别计算每次的收率见表 2,其直观分析见表 3。

表 1 $L_9(3^4)$ 正交实验因素水平Tab.1 $L_9(3^4)$ factors and levels of orthogonal experiment

水平	因素		
	A(摩尔比)	B(h)	C(体积比)*
1	1.0 : 1.1	1.5	3.0 : 1.0
2	1.0 : 1.2	2	1.0 : 1.0
3	1.0 : 1.3	3	1.0 : 3.0

注:*,反应体系中滴加二氯甲烷溶液体积与反应烧瓶二氯甲烷体积之比

表 2 $L_9(3^4)$ 正交实验设计与结果Tab.2 $L_9(3^4)$ orthogonal experiment design and the results

实验号	因素			收率(%)
	A	B	C	
1	1	1	1	86.9
2	1	2	2	85.3
3	1	3	3	84.1
4	2	1	2	93.5
5	2	2	3	92.7
6	2	3	1	94.7
7	3	1	3	88.9
8	3	2	1	85.2
9	3	3	2	87.5

表 3 $L_9(3^4)$ 正交实验直观分析表Tab.3 $L_9(3^4)$ orthogonal experiment direct-viewing analysis

水平	因素		
	摩尔比(A)	反应时间(B)	体积比(C)
I(和)	256.3	269.3	267.1
II(和)	280.9	263.2	238.9
III(和)	261.6	266.3	244.8
I(均值)	85.4	89.8	89.0
II(均值)	93.6	87.7	88.8
III(均值)	87.2	88.8	88.6
R(极差)	8.2	2.0	0.4

由表 3 可以看出,通过直观分析及方差分析,根据 R 值大小,影响合成(3)的因素大小顺序为:A>B>C,根据对收率的比较,其中 A_{II} 、 B_I 、 C_I 3 个水平为最优,故其优选的反应条件为 $A_2B_1C_1$ (1.0:1.2, 1.5 h, 3.0:1.0)。经放大实验验证表明,(3)的收率可达 94.9%。

2.2.2 (4)的正交实验 经预实验,选择影响合成(4)较显著的 3 个主要因素,即反应物的摩尔比(A)、反应温度(B)及 DMF 用量(C;按 N-氯乙酰基苯乙胺 0.05 mol 计),每一因素确定 3 个水平,合成(4)的 $L_9(3^4)$ 正交实验因素水平见表 4。经实验,分别计算每次的收率见表 5,其直观分析见表 6。

表 4 $L_9(3^4)$ 正交实验因素水平Tab.4 $L_9(3^4)$ factors and levels of orthogonal experiment

水平	因素		
	A(摩尔比)	B(℃)	C(ml)
1	1.0 : 1.3	90	40
2	1.0 : 1.5	100	50
3	1.0 : 2.0	110	60

表 5 $L_9(3^4)$ 正交实验设计与结果Tab.5 $L_9(3^4)$ orthogonal experiment design and the results

实验号	因素			收率(%)
	A	B	C	
1	1	1	1	92.9
2	1	2	2	92.5
3	1	3	3	93.0
4	2	1	2	93.8
5	2	2	3	93.3
6	2	3	1	95.1
7	3	1	3	94.8
8	3	2	1	94.8
9	3	3	2	95.9

表 6 $L_9(3^4)$ 正交实验直观分析表Tab.6 $L_9(3^4)$ orthogonal experiment direct-viewing analysis

水平	因素		
	摩尔比(A)	反应时间(B)	体积比(C)
I(和)	278.4	281.5	282.8
II(和)	282.2	280.6	282.2
III(和)	285.5	284.0	281.1
I(均值)	92.8	93.8	94.3
II(均值)	94.1	93.6	94.1
III(均值)	95.2	94.7	93.7
R(极差)	2.4	1.1	0.5

由表 6 可以看出,通过直观分析及方差分析,根据 R 值大小,影响合成(4)的因素大小顺序为:A>B>C,根据对收率的比较,其中 A_{III} 、 B_{III} 、 C_I 3 个水平为最优,故其优选的反应条件为 $A_3B_3C_1$ (1.0:2.0, 110 ℃, 40 ml)。经放大实验验证表明,(4)的收率可达 95.1%。

2.2.3 (5)的正交实验 经预实验,选择影响合成(5)较显著的 3 个主要因素,即反应物的摩尔比(A)、反应温度(B)及乙腈开始回流后,脱水干燥剂 P_2O_5 投料方式(C),每一因素确定 3 个水平,合成(5)的 $L_9(3^4)$ 正交实验因素水平见表 7。经实验,分别计算每次的收率见表 8,其直观分析见表 9。

由表 9 可以看出,通过直观分析及方差分析,根据 R 值大小,影响合成(5)的因素大小顺序为:C>A>B,根据对收率的比较,其中 A_{III} 、 B_{II} 、 C_{III} 3 个水平为最优,故其优选的反应条件为 $A_3B_2C_3$ (1.0:6.0, 110 ℃, 先投、回流后加原料、再投)。经放大实验验证表明,(5)的收率可达 87.9%。

2.2.4 (1)的正交实验 经预实验,选择影响合成(1)较显著的 3 个主要因素,即腈解反应中反应物的摩尔比(A)、反应温

度(B)及还原反应中还原剂的滴加速度(C:KBH₄的醇溶液的滴加速度),每一因素确定 3 个水平,合成 1 的 L₉(3⁴)正交实验因素水平见表 10。经实验,分别计算每次的收率见表 11,其直观分析见表 12。

表 7 L₉(3⁴)正交实验因素水平Tab.7 L₉(3⁴) factors and levels of orthogonal experiment

水平	因素		
	A	B	C
	(摩尔比)	(℃)	(投料方式)
1	1.0 : 4.0	100	1 次投料 (先投、不待回流加原料)
2	1.0 : 5.0	110	1 次投料 (先投、回流后加原料)
3	1.0 : 6.0	120	2 次投料 (先投、回流后加原料、再投)

表 8 L₉(3⁴)正交实验设计与结果Tab.8 L₉(3⁴) orthogonal experiment design and the results

实验号	因素			收率 (%)
	A	B	C	
1	1	1	1	66.2
2	1	2	2	88.0
3	1	3	3	85.8
4	2	1	2	77.6
5	2	2	3	85.9
6	2	3	1	65.5
7	3	1	3	87.7
8	3	2	1	67.3
9	3	3	2	87.1

表 9 L₉(3⁴)正交实验直观分析表Tab.9 L₉(3⁴) orthogonal experiment direct-viewing analysis

水平	因素		
	摩尔比 (A)	反应时间 (B)	体积比 (C)
I (和)	240.0	231.5	199.0
II (和)	229.0	241.2	252.7
III (和)	242.1	238.4	259.4
I (均值)	80.0	77.2	66.3
II (均值)	76.3	80.4	84.2
III (均值)	80.7	79.5	86.5
R (极差)	4.4	3.2	20.1

表 10 L₉(3⁴)正交实验因素水平Tab.10 L₉(3⁴) factors and levels of orthogonal experiment

水平	因素		
	A (摩尔比)	B (℃)	C (滴/min)
1	1.0 : 1.0	55	10
2	1.0 : 1.2	60	15
3	1.0 : 1.5	65	20

由表 12 可以看出,通过直观分析及方差分析,根据 R 值大小,影响合成(1)的因素大小顺序为:A>B>C,根据对收率的比较,其中 A_{II}、B_I、C_I 3 个水平为最优,故其优选的反应条件为 A_{II}B_IC_I(1.0:1.2,55 ℃,还原剂 KBH₄的醇溶液每分钟滴加 10 滴)。经放大实验验证表明,1 的收率可达 78.7%。

表 11 L₉(3⁴)正交实验设计与结果Tab.11 L₉(3⁴) orthogonal experiment design and the results

实验号	因素			收率 (%)
	A	B	C	
1	1	1	1	74.7
1	1	2	2	74.0
1	1	3	3	73.5
2	2	1	2	78.7
2	2	2	3	78.3
2	2	3	1	79.1
3	3	1	3	77.5
3	3	2	1	77.0
3	3	3	2	76.1

表 12 L₉(3⁴)正交实验直观分析表Tab.12 L₉(3⁴) orthogonal experiment direct-viewing analysis

水平	因素		
	摩尔比 (A)	反应时间 (B)	体积比 (C)
I (和)	222.2	230.9	230.8
II (和)	236.1	229.3	228.8
III (和)	230.6	228.7	229.3
I (均值)	74.1	77.0	76.9
II (均值)	78.7	76.4	76.3
III (均值)	76.9	76.2	76.4
R (极差)	4.6	0.7	0.6

3 讨论

在合成(3)的酰化反应中,当直接滴加氯乙酰氯与苯乙胺反应时反应十分剧烈且产生有氯化氢气体,为了较好地控制反应,使其缓和进行,本文采用溶剂稀释酰氯方法,反应进行温和,效果良好,其收率可提高至 94.9%(文献[7]:94%)。

在合成(5)的环化反应中,利用 P₂O₅ 代替易挥发且刺激性较大的 POCl₃,采用“二步法”加入 P₂O₅ 方法,避免反应中常见的结块现象,其收率可达 87.9%。

在合成(1)的肼解、还原与成盐反应中,将三步反应“一锅煮”,使原三步反应总收率 41.4%提高到了 78.7%,同时肼解反应中原料与水合肼的摩尔比降为 1:1.2,减少了 20%的水合肼用量,有利于绿色环保,并且不用氮气保护,简化了实验操作。而还原反应则采用了质稳价廉的硼氢化钾代替硼氢化钠,显著降低了合成成本,并通过正交实验优选反应条件,减少了 KBH₄ 的用量近 10%。

综上所述,本文采用正交实验方法,对(1)的合成工艺条件中主要反应条件进行了优选,优选实验条件的合成总收率提高到了 62.4%,约为优选前总收率(26.5%)的 2.5 倍。该合成工艺路线原料易得、成本低廉、操作简便、条件温和、反应可控性好、产品收率高、环保,具有较好的工业化生产前景。

技术与方法

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.03.011

诊断用苛求芽孢杆菌尿酸酶的剂型与储存方法

陈远翔¹, 姜海蓉¹, 彭方毅¹, 廖娟², 杨晓兰², 廖飞²

(1. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054; 2. 重庆医科大学检验医学院, 重庆 400016)

【摘要】目的: 考察重组苛求芽孢杆菌尿酸酶作为诊断试剂的剂型和储存方法。方法: 将此重组尿酸酶制成干粉和液体剂型于-18℃和 4℃储存, 定期测定酶活性; 在干粉制剂时加入保护剂于-18℃储存, 在液体制剂时加入防腐剂于 4℃储存, 间隔适当时间监测酶活性。聚丙烯酰胺凝胶电泳分离此尿酸酶四聚体和二聚体, 染色检测蛋白和酶活性。结果: 此尿酸酶干粉和液体制剂在 4℃储存 28 d 后对应的剩余酶活性分别为 12% 和 100%, 在-18℃冻存 28 d 后对应的剩余酶活性分别为 24% 和 92%。在干粉制剂时加海藻糖、蔗糖或甘露醇作为保护剂于-18℃储存 56 d 后, 剩余酶活性对应分别为 100%、76% 和 43%。加叠氮钠或苯甲酸的液体剂型, 在 4℃储存 56 d 后对应的剩余酶活性分别为 99% 和 82%。在-18℃储存至无活性的冻干粉制剂经非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳分析, 发现此尿酸酶主要以无活性二聚体存在而活性四聚体很少。结论: 此尿酸酶作为诊断试剂, 可加入叠氮钠制成液体剂型在 4℃储存。

【关键词】苛求芽孢杆菌尿酸酶; 制剂与储存方法; 酶活性; 储存稳定性

【中国图书分类法分类号】Q55

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-06-16

作者介绍: 陈远翔(1979-), 女, 硕士,

研究方向: 诊断生物技术和诊断试剂。

通信作者: 廖飞, 男, 教授, Email: liaofeish@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30672009); 重庆市科

委重点资助项目(编号: CSTC2011BA5039); 教育部科学

技术研究重点资助项目(编号: 210178)。

参 考 文 献

- [1] 王志远, 王成章, 王福祥, 等. 四氢异喹啉衍生物的合成及其抑制血小板聚集作用[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(5): 261-263.
- Wang Z Y, Wang C Z, Wang F X, et al. Synthesis and platelet aggregation inhibitory activity of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline derivatives[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2005, 36(5): 261-263.
- [2] 黄文龙, 宋学勤, 彭司勋, 等. 取代四氢异喹啉衍生物的合成及其生物活性[J]. 药学报, 1999, 25(11): 815-823.
- Huang W L, Song X Q, Peng S X, et al. The synthesis and biological activity of substituted tetrahydroisoquinoline compounds[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 1999, 25(11): 815-823.
- [3] 谢宇, 胡金钢, 洪小伟, 等. 异喹啉酮类衍生物的合成研究[J]. 有机化学, 2010, 30(6): 894-897.
- Xie Y, Hu J G, Hong X W, et al. A Novel synthesis of isoquinolone derivatives[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2010, 30(6): 894-897.
- [4] 余瑜. 一种氮杂甾体化合物、制备及其用途[P]. 中国发明专利: CN1124251A. 1996-06-12.
- Yu Y. One kind of aza-steroid compound preparation and use[P]. China invention patents, CN1124251A, 1996-06-12.
- [5] Roszkowski P, Maurin J K, Zarnocki C. Enantioselective synthesis of (R)-(-)-praziquantel (PZQ)[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, 17(9): 1415-1419.
- [6] Shekhter O V, Sergovskaya N L, Tsizin Y S. Reaction of 1-aminomethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with diethyl fumarate[J]. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1985, 21(6): 665-667.
- [7] 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.
- Chen J Z, Zheng X H, Duan W, et al. Preparation of 1-chloromethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals 2009, 40(3): 178-179.
- [8] 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.
- Li G Z, Liu X J, Wang B J, et al. Synthesis of 12-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2007, 24(6): 337-338.
- [9] Beaumont D, Waigh R D, Sunbhanich M, et al. Synthesis of 1-(aminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and their actions at adrenoceptors in vivo and in vitro[J]. J Med Chem, 1983, 26(4): 507-515.
- [10] Nelson J, Leonard, Gerhard W, Leubner. Reactions of nitroparaffins with isoquinolinium compounds[J]. J Am Chem Soc, 1949, 71(10): 3405-3408.

(责任编辑: 张学颖)