

取代四氢异喹啉衍生物的合成及其生物活性

黄文龙 宋学勤* 彭司勋 黄枕亚

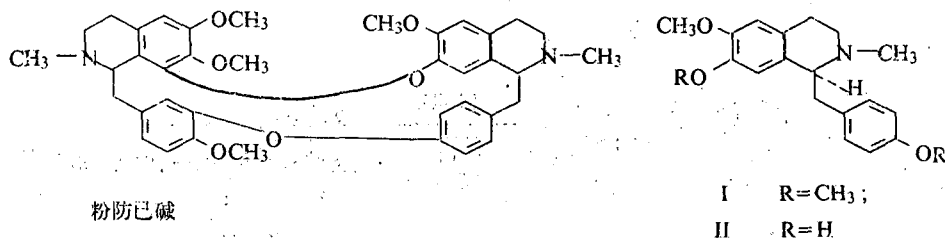
(中国药科大学药化研究室, 南京 210009)

提要 粉防己碱有钙拮抗作用, 临床试用于治疗高血压, 其裂解产物钙拮抗作用降低, 但有 α -肾上腺素能受体拮抗作用, 本文以裂解物为先导化合物设计合成了两类取代的四氢异喹啉衍生物 III 及 IV。初步药理试验表明: 大部分化合物有 α -肾上腺素能受体拮抗作用, 少数化合物钙拮抗活性有所增强, 其中 III_{15,19} 对正常麻醉大鼠有一定的降压作用, IV_{17,19} 对实验性动物心律失常有明显的保护作用。部分化合物量化计算表明: 化合物与 α_1 -受体作用方式可能是形成电荷转移复合物。

关键词 四氢异喹啉; α -肾上腺素能受体拮抗作用; 钙拮抗作用; 抗心律失常药

粉防己碱有较好的钙拮抗作用, 临床上试用于治疗高血压⁽¹⁾, 由于药源有限, 作用较弱和结构复杂等, 应用受到限制。

为了简化结构, 作者曾将粉防己碱进行还原裂解, 得 *o*-甲基杏黄甾粟碱(I)和 *N*-甲基乌药碱(II), 均为苄基异喹啉衍生物。药理试验表明: 裂解产物 I, II 钙拮抗和降压活性减弱, 但呈现 α -受体拮抗作用⁽²⁾。



在分析上述活性差异时, 发现粉防己碱分子中 1-苄基的平面和异喹啉的平面之间夹角较小, 为 26°⁽³⁾, 而可作为 II 结构参照物的乌药碱, 两个平面则相互垂直⁽⁴⁾, 却无活性。这种构象上的差异可能导致对生物活性的影响。

我们以 I 和 II 为先导物, 设计合成了一类 *N*-烃基取代的四氢异喹啉衍生物 (III₁₋₂₂, 表 1) 引入取代基时尽量考虑它们可能对构象产生的影响, 期望在保留 α -受体拮抗作用的同时, 提高钙拮抗活性, 以寻找新的降压药物。

另据文献报道⁽⁵⁾某些四氢异喹啉化合物有较好的抗心律失常作用, 根据 Morgan 和 Mathison 总结的抗心律失常药的构效关系⁽⁶⁾, 又设计合成了另一类 *N*-烷氨乙酰基及烷氨乙基取代的四氢异喹啉衍生物 (IV₁₋₁₉, 表 2), 异喹啉环 1-位选择了脂溶性较大的萘基,

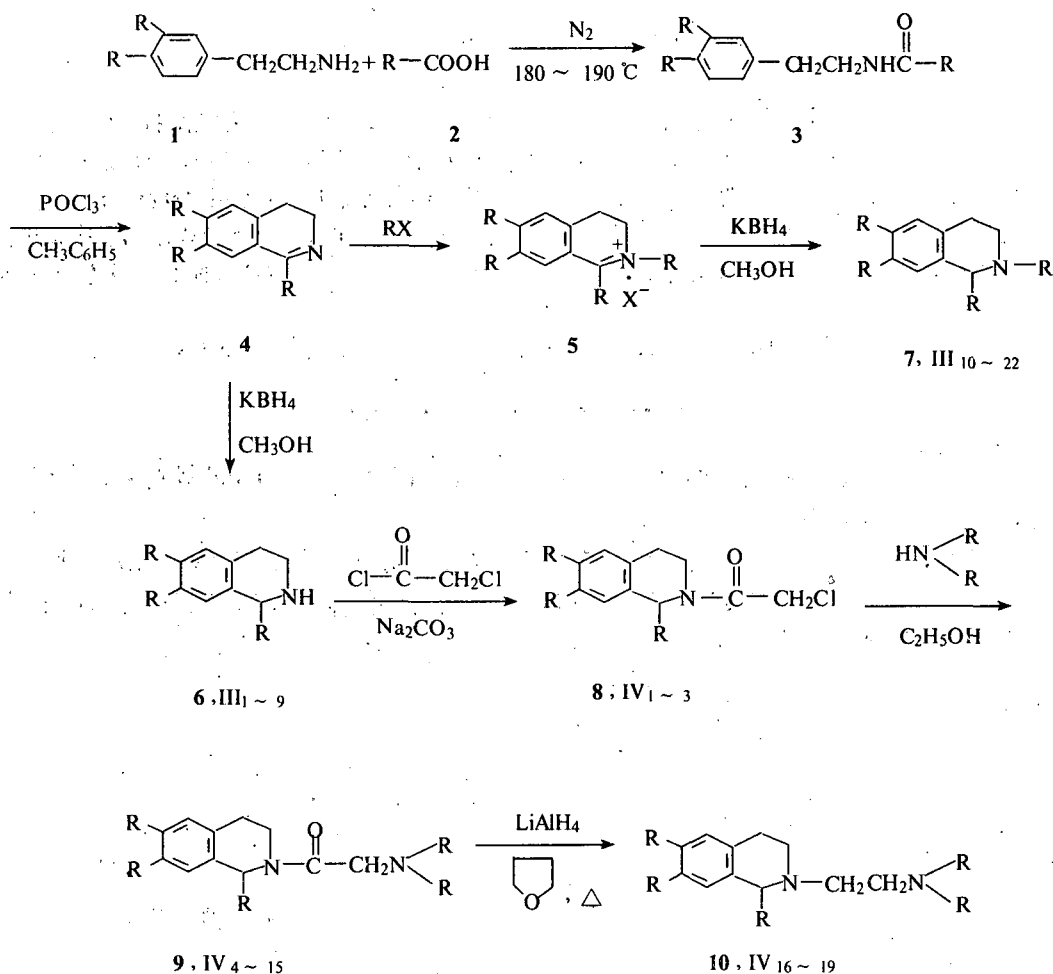
本文于 1989 年 8 月 31 日收到。

国家医药局新药研究基金资助项目

现址: 成都四川抗生素研究所

取代氨基选择了抗心律失常药分子中常见的基团,以寻找新的抗心律失常药。目的化合物的结构、波谱数据列于表 1 和表 2。所合成的化合物均未见文献报道。

四氢异喹啉化合物合成方法较多,考虑到原料来源,我们采用 Bischler-Napieralski 的环合法⁽⁷⁾,并对该路线做了适当的修改。



Scheme 1. Route for synthesis of compounds III, IV.

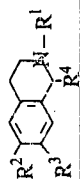
在制备酰胺 3 时,用取代苯乙胺与取代芳乙酸或取代苯丙烯酸一起加热熔融直接反应而成,收率一般在 95% 以上,省去了制备酰氯的反应。

制备异喹啉氮上为烃基取代的化合物 7 时,文献上是将 4 还原成 6 再上取代基,我们用卤代烷和 4 反应生成季铵盐 5,因季铵盐一般在有机溶媒中不溶,易和原料分开,继而用 KBH_4 还原可得到较纯的目的物。

9 的制备是利用 6 环上氮原子的氢经氯乙酰氯酰化后生成 8,最后与相应的仲胺或氮杂环进行反应制得。


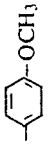

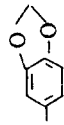
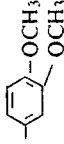



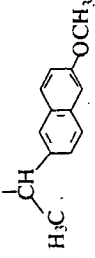





10 先按文献⁽⁸⁾制备,将相应的 6 与氨基氯乙烷在无水甲苯、氨钠中进行反应,未获成功。后参照 7 的制备方法,将氨基氯乙烷与 4 反应得季铵盐,再以 KBH_4 还原,但在制备季铵盐时,收率极低,可能是氨基氯乙烷的氯原子活性较差,在较剧烈的反应条件下发生分子内缩合反应。最后以 9 为原料,在无水四氢呋喃中以 LiAlH_4 还原制得。

Tab 1. Structures, properties and spectra data of compounds III



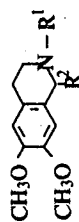
| Compd | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | MP(°C) | Formula* | MS(m/z) | ¹ HNMR (δ ppm, DMSO-d ₆) |
|-------------------|-----------------|--------------------|------------------|------------------------|-------------|---|---|--|
| III ₁ | H | OCH ₂ O | | -CH(OH)- | 185 ~ 186 | C ₁₇ H ₁₇ NO ₃ | 283 (M ⁺), 176 | 3.6 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.7 (s, 3H, 3'-OCH ₃); 3.75 (s, 3H, 4'-OCH ₃); 3.8 (s, 3H, 6-OCH ₃); 6.05 ~ 7 (m, 7H, Ar-H, -CH=CH-) |
| III ₂ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | -CH=CH- | 138 ~ 139 | C ₂₁ H ₂₅ NO ₄ | 355 (M ⁺), 354 | 5.95 (d, 4H, 2x-OCH ₂ O-); 6 ~ 7.1 (m, 7H, Ar-H, -CH=CH-) |
| III ₃ | H | OCH ₂ O | | -CH=CH- | 252 ~ 253.5 | C ₁₉ H ₁₇ NO ₄ ·HCl | 323 (M ⁺), 322, 176, 147 | 3.72 (s, 3H, 4'-OCH ₃); 3.75 (s, 3H, 3'-OCH ₃); 5.85 (d, 2H, -OCH ₂ O-); 6 ~ 7 (m, 7H, Ar-H, -CH=CH-) |
| III ₄ | H | OCH ₂ O | | -CH=CH- | 153 ~ 155 | C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ | 339 (M ⁺), 338 | |
| III ₅ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | -CH ₂ - | 232 ~ 234 | C ₂₂ H ₂₃ NO ₂ ·HCl | 333 (M ⁺), 192 141 | |
| III ₆ | H | OH | OH | -CH ₂ - | 238 ~ 239.5 | C ₂₀ H ₁₉ NO ₂ ·HBr | 305 (M ⁺), 164, 141 | |
| III ₇ | H | OCH ₂ O | | -CH ₂ - | 198 ~ 200 | C ₂₁ H ₁₉ NO ₂ ·HCl | 317 (M ⁺) | 5.9 (s, 2H, -OCH ₂ O-); 6.3 ~ 8.2 (m, 9H, Ar-H) |
| III ₈ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | -CH(CH ₃)- | 112 ~ 114 | C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ | 377 (M ⁺), 192 | |
| III ₉ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | -CH ₂ -O- | 226 ~ 228 | C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ ·HCl | 351 (M ⁺), 192 | 3.72 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.75 (s, 3H, 6-OCH ₃); 6.9 ~ 7.5 (m, 9H, Ar-H) |
| III ₁₀ | CH ₃ | OCH ₂ O | | -CH ₂ - | 57 ~ 58 | C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ | 281 (M ⁺), 190 91 | 2.35 (s, 3H, -NCH ₃); 5.85 (q, 2H, -OCH ₂ O-); 6.5 (d, 2H, 7.8-H); 7.15 (s, 5H, Ar-H) |

Continued

| Compd | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | MP(°C) | Formula* | MS(m/z) | ¹ HNMR (δ ppm, DMSO-d ₆) |
|-------------------|---|-----------------------------------|------------------|--|-------------|---|---------------------------------|--|
| III ₁₁ | CH ₃ | OCH ₂ O | | -CH(OH)-  | 189 ~ 191 | C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ | 297 (M ⁺), 190 | |
| III ₁₂ | CH ₃ | OCH ₂ O | | -CH ₂ -  | 194 ~ 195 | C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ · HBr | 311 (M ⁺), 190, 121 | 2.4 (s, 3H, -NCH ₃); 3.75 (s, 3H, 4' - OCH ₃); 5.9 (q, 2H, -OCH ₂ O -); 6 ~ 7.2 (m, 6H, Ar - H) |
| III ₁₃ | CH ₃ | OCH ₃ OCH ₃ | | -CH=CH-  | 133 ~ 134.5 | C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ | 353 (M ⁺) 206 | 2.45 (s, 3H, -NCH ₃); 3.65 (s, 3H, 7 - OCH ₃); 3.75 (s, 3H, 6 - OCH ₃); 5.86 (q, 2H, -OCH ₂ O); 6.2 ~ 7.1 (m, 7H, Ar - H, -CH=CH -) |
| III ₁₄ | CH ₃ | OCH ₂ O | | -CH=CH-  | 198 ~ 200 | C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ · HBr | 337 (M ⁺) 190, 147 | |
| III ₁₅ | CH ₃ | OCH ₂ O | | -CH=CH-  | 156 ~ 158 | C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ | 353 (M ⁺) 190 | 2.35 (s, 3H, -NCH ₃); 3.72 (s, 6H, 2 - OCH ₃); 5.85 (d, 2H, -OCH ₂ O); 6 ~ 7 (m, 7H, Ar - H, -CH=CH) |
| III ₁₆ | CH ₃ | OCH ₃ OH | | -CH ₂ -  | 132 ~ 134 | C ₂₂ H ₂₃ NO ₂ | 333 (M ⁺) 192 | |
| III ₁₇ | CH ₃ | OH OH | | -CH ₂ -  | 222 ~ 224 | C ₂₁ H ₂₁ NO ₂ · HBr | 319 (M ⁺) 178 | 2.75 (s, 3H, -NCH ₃); 6.6 ~ 8.35 (m, 9H, Ar - H) |
| III ₁₈ | CH ₃ | OCH ₂ O | | -CH ₂ -  | 179 ~ 181 | C ₂₃ H ₂₁ NO ₃ · HCl | 331 (M ⁺) 190 | 2.7 (s, 3H, -NCH ₃); 5.8 (s, 2H, -OCH ₂ O); 6.9 ~ 8 (m, 9H, Ar - H) |
| III ₁₉ | CH ₃ | OCH ₃ OCH ₃ | H ₃ C | -CH-  | 150 ~ 151 | C ₂₅ H ₂₉ NO ₃ | 391 (M ⁺) 206 | 1.1 (d, 3H, -CH ₃); 2.4 (s, 3H, -NCH ₃); 3.68 (s, 6H, 2 x -OCH ₃); 3.85 (s, 3H, 6 - OCH ₃); 6 ~ 7.8 (m, 8H, Ar - H) |
| III ₂₀ | C ₂ H ₅ | OCH ₃ OCH ₃ | | -CH ₂ -  | 161 ~ 163 | C ₂₄ H ₂₇ NO ₂ · HCl | 361 (M ⁺) 220, 141 | |
| III ₂₁ | CH ₂ -  | OCH ₂ O | | -CH ₂ -  | 168 (dec) | C ₂₄ H ₂₃ NO ₂ · HBr | 357 (M ⁺) 266, 91 | |
| III ₂₂ | CH ₂ -  | OCH ₃ OCH ₃ | | -CH ₂ -  | 212 ~ 214 | C ₂₉ H ₂₉ NO ₂ · HCl | 423 (M ⁺) 408, 208 | |

*Elemental analyses of all compounds for C, H and N are within +0.5% of the calculated value.

Tab 2. Structures, properties and spectra data of compounds IV



| Compd | R ¹ | R ² | Formula* | MP(°C) | MS(m/z) | IR (cm ⁻¹) | ¹ HNMR (δ ppm, DMSO-d ₆) |
|------------------|----------------|----------------|---|-----------|--|---------------------------|--|
| IV ₁ | | | C ₂₄ H ₂₄ NO ₃ Cl | 137 ~ 138 | 409 (M ⁺) 373, 268, 192 | 1632, 1610 1520 | 3.2 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.75 (s, 3H, 6-OCH ₃); 4.35 (s, 2H, ~CH ₂ Cl); 6.7 ~ 8.5 (m, 8H, Ar-H) |
| IV ₂ | | | C ₂₆ H ₂₈ NO ₄ Cl | 176 ~ 178 | 453 (M ⁺) 268, 234 | 1635, 1605 1515 | 3.6 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.85 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.92 (s, 3H, -OCH ₃); 6.8 ~ 8.25 (m, 8H, Ar-H) |
| IV ₃ | | | C ₂₄ H ₂₄ NO ₄ Cl | 178 ~ 180 | 425 (M ⁺) 234 | 1640, 1600 1515 | 3.75 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.35 (s, 3H, 7-OCH ₃); 7.06 ~ 8.23 (m, 9H, Ar-H) |
| IV ₄ | | | C ₂₈ H ₃₂ NO ₃ ·HCl | 280 ~ 282 | 444 (M ⁺) 86 | 1630, 1600 1510 | 3.74 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.35 (s, 3H, 7-OCH ₃); 7.03 ~ 8.04 (m, 9H, Ar-H) |
| IV ₅ | | | C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₃ | 122 ~ 123 | 458 (M ⁺) 98 | 1634, 1695 1505 | 3.75 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.49 (s, 3H, 7-OCH ₃); 7.05 ~ 7.85 (m, 9H, Ar-H) |
| IV ₆ | | | C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₄ | 94 ~ 96 | 460 (M ⁺) 100 | 1635, 1598, 1510, 1380 | 3.75 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.49 (s, 3H, 7-OCH ₃); 7.05 ~ 7.85 (m, 9H, Ar-H) |
| IV ₇ | | | C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₃ ·HCl | 232 ~ 234 | 446 (M ⁺) 141, 86 | 1630, 1596, 1507 | 3.75 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.35 (s, 3H, 7-OCH ₃); 7.05 ~ 7.9 (m, 9H, Ar-H) |
| IV ₈ | | | C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₄ ·HCl | 244 ~ 246 | 192, 127, 115, 86 | 1635, 1525, 1378 | 3.72 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.70 (s, 3H, 7-OCH ₃); 6.76 ~ 8.39 (m, 9H, Ar-H) |
| IV ₉ | | | C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₄ ·HCl | 220 ~ 222 | 476 (M ⁺) 206, 98 | 1632, 1580, 1520 | 3.8 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.7 (s, 3H, 7-OCH ₃); 6.8 ~ 7.5 (m, 9H, Ar-H) |
| IV ₁₀ | | | C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₅ ·HCl | 245 ~ 246 | 478 (M ⁺) 100 | 1630, 1590, 1510 | 3.76 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.71 (s, 3H, 7-OCH ₃); 6.82 ~ 7.77 (m, 9H, Ar-H) |

Continued

| Compd | R ¹ | R ² | MP(°C) | Formula* | MS(m/z) | IR (cm ⁻¹) | ¹ HNMR (δ ppm, DMSO-d ₆) |
|------------------|----------------|----------------|-----------|---|----------------------------------|--------------------------|--|
| IV ₁₁ | | | 132 ~ 133 | C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₄ | 488 (M ⁺) 303 | 1636, 1607 1513 | 3.69 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.77 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.89 (s, 3H, -OCH ₃); 6.8~8 (m, 8H, Ar-H) |
| IV ₁₂ | | | 137 ~ 138 | C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₄ | 502 (M ⁺) 98 | 1636, 1605 1520, 1506 | 3.75 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.85 (s, 3H, 6-OCH ₃); 4 (s, 3H, -OCH ₃); 6.8~8 (m, 8H, Ar-H) |
| IV ₁₃ | | | 174 ~ 176 | C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₅ | 504 (M ⁺) 100 | 1640, 1605 1510 | 3.75 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.8 (s, 3H, 6-OCH ₃); 4 (s, 3H, -OCH ₃); 6.8~7.95 (m, 8H, Ar-H) |
| IV ₁₄ | | | 124 ~ 125 | C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₄ | 490 (M ⁺) 305, 86 | 1635, 1605, 1515 | 3.68 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.77 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.89 (s, 3H, -OCH ₃); 6.71~7.77 (m, 8H, Ar-H) |
| IV ₁₅ | | | 158 ~ 160 | C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₄ | 462 (M ⁺) 58 | 1636, 1603 1520, 1513 | 3.7 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.76 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.85 (s, 3H, -OCH ₃); 6.75~7.83 (m, 8H, Ar-H) |
| IV ₁₆ | | | 230 (dec) | C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₂ ·HCl | 430 (M ⁺) 289, 98 | 1594, 1508 1379 | 3.36 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.7 (s, 3H, 6-OCH ₃); 6.09 (s, 1H, 8-H ₃); 6.67 (s, 1H, 5-H) 7.38~8.22 (m, 7H, Ar-H) |
| IV ₁₇ | | | 204 (dec) | C ₂₉ H ₃₆ N ₂ O ₂ ·HCl | 444 (M ⁺) 192 | 1605, 1509, 1380 | 3.41 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.71 (s, 3H, 6-OCH ₃); 6.2 (s, 1H, 8-H); 6.68 (s, 1H, 5-H); 7.35~8.25 (m, 7H, Ar-H) |
| IV ₁₈ | | | 117 ~ 118 | C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₃ | 390, 289, 98 | 1607, 1513, 1362 | 3.4 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.75 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.85 (s, 3H, -OCH ₃); 6.65 (s, 1H, 5-H); 6.25 (s, 1H, 8-H); 7~8.03 (m, 6H, Ar-H) |
| IV ₁₉ | | | 95 ~ 96 | C ₃₁ H ₄₀ N ₂ O ₃ | 390, 303 | 1607, 1514, | 3.45 (s, 3H, 7-OCH ₃); 3.75 (s, 3H, 6-OCH ₃); 3.85 (s, 3H, -OCH ₃); 6.25 (s, 1H, 5-H); 6.05 (s, 1H, 8-H); 7.05~8 (m, 6H, Ar-H) |

*Elemental analyses of all compounds for C, H and N are within ±0.5% of the calculated value.

制备异喹啉环上羟基取代的化合物,以甲氧基取代的化合物为原料,经40% HBr 去甲基制备而成。

体外初步药理试验表明:大部分化合物基本保留了 α -受体拮抗作用,其中作用较强的有 III_{16,18,20}。钙拮抗活性一般较弱,仅少数化合物活性得到增强如 III_{15,19,20} 和 IV₁₉,其中 III_{15,19} 对正常麻醉大鼠有一定的降压作用。

以氯仿致小鼠和以氯化钙致大鼠的室颤为模型,观察化合物的抗心律失常活性,结果表明化合物 IV_{17,19} 对室颤具有明显的保护作用。

为探索这类化合物对 α -受体拮抗作用机制,对部分化合物进行 CNDO/2 法量化计算,结果表明 α_1 -受体亲和力与最高占据轨道本征值(EHOMO)正相关,与最低空轨道本征值(ELEMO)负相关,与 ΔE (ELEMO-EHOMO)负相关,综合效应表现为亲和力随 ΔE 的降低而升高。提示这类化合物与 α_1 -受体结合方式之一,可能是形成电荷转移复合物。

有关药理和量化计算的详细内容将另文发表。

实 验 部 分

熔点在电热熔点仪上测定,温度计读数未经校正。红外光谱仪为 IR-400 型, KBr 压片。核磁共振仪为 FX-900 型, TMS 为内标。质谱仪为 Nicolet-FTM 200 型, 薄层色谱以青岛海洋化工厂生产的硅胶 GF₂₅₄ 与 CMC-Na (0.8%) 的水溶液铺板, 100 °C 活化 1 h 后置干燥器内备用, 254 nm 紫外灯显色。

N-(3,4-二甲氧基苯乙基)- α -萘乙酰胺(3)

将 α -萘乙酸 10 g 和 3,4-二甲氧基苯乙胺 9.7 g 置三颈瓶中, 通入干燥氮气, 油浴加热, 缓慢升温至 190 °C, 固体熔融, 并有大量水汽生成。反应 3 h, 冷却至 80 °C, 加入氯仿 100 ml 与反应液混合均匀, 1% HCl 和饱和 Na₂CO₃ 液相继各洗 3 次, 再水洗至近中性, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩至 15 ml 左右, 加入乙醚 200 ml, 析出沉淀, 冰箱放置, 得白色砂晶 17 g, mp 110 ~ 112 °C, 收率 90.6%。

6,7-二甲氧基-1-(α -萘甲基)-3,4-二氢异喹啉(4)

取 3 15 g 加无水甲苯 120 ml 和 POCl₃ 15 ml, 搅拌, 加热至回流, 有大量气体生成, 反应液逐渐分层, 上层为淡黄色, 下层为红棕色, 反应 2 h 后, 倾去上清液, 加丙酮 50 ml, 再加入浓 HCl 5 ml, 使全部溶解。冷冻, 析出淡棕色结晶 12 g。将结晶溶于水, 用浓氨水调至 pH 8 ~ 9, 有固体析出, 乙醚提取, 水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得白色固体 6 g, 收率 76.0%。取出 1 g 用丙酮 10 ml 溶解, 滴入浓 HCl 至 pH 3, 活性炭脱色, 过滤, 加无水乙醚至混浊, 冷冻, 析出白色针晶, mp 196 ~ 198 °C。

6,7-二甲氧基-1-(α -萘甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₅)

取 4 2 g 无水乙醇 40 ml 溶解, 加二乙胺 0.5 ml, 分次加入 KBH₄ 3 g, 反应液由橙红色转至淡黄色, 放置 8 h, 减压蒸去溶剂, 加水 80 ml, 丙酮 5 ml, 分解过量的 KBH₄, 有油状物析出, 乙醚提取, 水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至干, 丙酮溶解, 滴加浓 HCl 至有固体析出。过滤, 丙酮重结晶得白色鳞片状结晶 1.3 g, mp 232 ~ 234 °C, 收率 58.2%。元素分析 C₂₂H₂₄NO₂Cl, 理论值 %C 69.74, H 6.91, N 3.70; 实测值 %C 69.70, H 7.24, N 4.08。

化合物 III_{1-4,6}, 按此法制备。

6,7-二甲氧基-1-(α -萘甲基)-2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₂₀)

取 4 3 g 加溴乙烷 10 ml, 回流 1 h, 有固体析出, 反应 50 h, 过滤, 无水乙醚洗涤。固体迅

速以无水甲醇 40 ml 溶解, 加二乙胺 0.5 ml, 分次加入 KBH_4 5 g, 溶液由酒红色转为淡黄色, 放置过夜。次日减压蒸去溶剂, 残留物加水 60 ml, 丙酮 5 ml 分解未反应的 KBH_4 。以浓氨水调至 pH 8 ~ 9, 析出油状物, 乙醚提取, 水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 再以丙酮溶解, 通入干燥 HCl 气体, 有固体析出。过滤, 固体用无水甲醇溶解, 活性炭脱色, 过滤, 滤液滴加无水乙醚至混浊, 冷冻, 得白色鳞片状结晶 1.5 g, mp 161 ~ 163 °C, 收率 41.7%。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Cl}$, 理论值 %C 72.44, H 7.09, N 3.52; 实测值 %C 72.47, H 6.79, N 4.01。

化合物 III_{10-19, 21-22} 按此法制备

6,7-二羟基-1-(α -萘甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₆)

取 III₅ 4 g 加 40% HBr 40 ml, 回流 1 h 后有沉淀析出, 继续回流 8 h, 趁热过滤, 滤液冷冻, 过滤得淡黄色砂晶 2.5 g, mp 238 ~ 239.5 °C, 收率 54.1%, 元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Br}$, 理论值 %C 62.19, H 5.22, N 3.63; 实测值 %C 62.04, H 5.17, N 3.25。

化合物 III₁₇ 按此法制备。

6,7-二甲氧基-1-(α -萘氧甲基)-2-氯乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV₃)

取 III₉ 3 g 溶于无水苯 30 ml 中, 搅拌下滴加氯乙酰氯 1.5 ml, 0.5 h 后加入 Na_2CO_3 2 g, 搅拌 4 h, 加入 3% NaOH 溶液 5 ml, 水 20 ml, 析出白色固体, 用无水乙醇重结晶得 2.7 g, mp 178 ~ 180 °C, 收率 73.8%。元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Cl}$, 理论值 %C 67.68, H 5.68, N 3.29; 实测值 %C 67.67, H 5.81, N 3.14。

化合物 IV₁₋₂ 按此法制备。

6,7-二甲氧基-1-(α -萘氧甲基)-2-四氢吡咯乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV₈)

取 IV₃ 2 g, 四氢吡咯 2 ml, 用无水乙醇 15 ml 溶解, 回流 8 h 后减压蒸去溶剂, 加水 15 ml 研磨成固体, 水洗, 丙酮溶解, 滴加浓 HCl 至 pH 3, 搅拌后析出固体, 无水乙醇重结晶得 1.0 g, mp 244 ~ 246 °C, 收率 42.8%。元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$, 理论值 %C 67.66, H 6.69, N 5.64; 实测值 %C 68.12, H 6.70, N 6.08。

化合物 IV_{4-7, 9-15} 按此法制备。

6,7-二甲氧基-1-(α -萘甲基)-2-四氢吡咯乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉(IV₁₆)

LiAlH_4 1 g 悬浮于无水四氢呋喃 15 ml 中, 搅拌下滴入含 IV₄ 1 g 的四氢呋喃溶液 10 ml, 回流 7 h, 冰浴冷却, 缓慢滴加 5% NaOH—四氢呋喃混合液, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗涤, 合并滤液和洗液, 蒸去溶剂, 于残留物中加入乙醚 60 ml, 水洗, 醚层用无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸去乙醚得粘稠物, 以丙酮 20 ml 溶解, 滴入浓 HCl 至 pH 3, 搅拌析出白色固体, 无水乙醇重结晶得白色结晶 0.3 g, 收率 30.9%, mp 230 °C (d)。元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$, 理论值 %C 72.00, H 7.55, N 6.00; 实测值 %C 72.13, H 7.49, N 6.29。

化合物 IV₁₇₋₁₉ 按此法制备。

致谢 α -受体拮抗活性和钙拮抗活性分别由本校和南通医学院药理教研室完成。抗心律失常药理在本校后德辉老师指导下进行, 化合物有关分析数据由本校理化测试中心测试。

参 考 文 献

1. 方达超, 等. 粉防己碱抗钙作用的研究. 中华医学杂志 1983; 63:772.
2. 黄文龙, 等. 粉防己碱的还原裂解及其裂解产物的活性. 中国药科大学学报 1988; 19:1.
3. Christopher JG, et al. Conformation and reactivity of the macrocyclic tumor-inhibitory alkaloid tetrandrine. *J Am Chem Soc* 1976; 98: 1947.

4. Fridrichsons J, et al. The crystal structure of coclaurine hydrobromide monohydrate and the absolute configuration of coclaurine. *Tetrahedron* 1968; **24**:5785.
5. Kaiser C, et al. Tetrahydroisoquinoline derivatives: process and intermediate for their preparation and pharmaceutical compositions containing them. *Eur Pat Appl Ep* 210, 828; CA 1987; **106**:159297v.
6. Morgan PH, et al. Arrhythmias and antiarrhythmic drugs: mechanism and structure activity relationships II. *J Pharm Sci* 1976; **65**: 635.
7. Kubota S, et al. The structure and total synthesis of takatonine. *J Org Chem* 1966; **31**:516.
8. Vanhoff P, et al. Local anesthetic and antiarrhythmic N-phenyl-N-aminoalkyl-2-aminoindans. *Ger Offen* 2,060,721; CA 1971; **75**:76463x.

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED TETRAHYDROISOQUINOLINE COMPOUNDS

WL Huang, XQ Song, SX Peng and ZY Huang

(Division of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT Tetrandrine possesses calcium antagonistic and hypotensive effects. It was cleaved into two compounds *O*-methylcoclaurine (I) and *N*-methyarmepavine (II) by Na/NH₃. Pharmacological test indicated that I and II showed weaker calcium antagonistic activity but having α -adrenoceptor antagonistic effect.

With I and II as lead compounds as well as integration of some structural feature of calcium antagonists and SAR of antiarrhythmic drugs, two kinds of substituted tetrahydroisoquinoline derivatives III, IV were designed and synthesized in order to search for novel cardiovascular drugs.

Tetrahydroisoquinoline compounds were first synthesized by the Bischler-Napiraski cyclization with substituted phenethylamine and aromatic acetic acid or substituted cinnamic acid as starting materials. *N*-alkylsubstituted tetrahydroisoquinoline compounds were prepared by the reaction of 4 with alkyl halide to produce 5, then reduction of 5 by KBH₄ to give III₁₃₋₂₅. The synthesis of *N*-alkylaminoethyl substituted tetrahydroisoquinoline compounds involved the reaction of 6 with chloroacetyl chloride to obtain IV₁₋₃, the reaction of IV₁₋₃ with secondary amine to produce 9, and then reduction of 9 with LiAlH₄ to give IV₁₆₋₁₉.

Preliminary tests showed that most of these compounds exhibited varied degree of α -adrenoceptor antagonistic effect, and some of them possess calcium antagonistic activity. In anesthetic normal rats III_{15, 19} showed certain degree of hypotensive effect. IV_{10, 11} exhibited significant protective effect on experimental arrhythmic animals. The results of quantum chemical calculation of some compounds demonstrate that the compounds might act with α_1 -adrenoceptor by forming charge-transfer complex.

Key words Tetrahydroisoquinoline; α -Adrenoceptor antagonistic effect; Calcium antagonistic activity; Antiarrhythmic drugs