

1-(4-羟氧基)苄基四氢异喹啉类化合物及 相关化合物的合成与生物活性

何立文* 黄文龙 高 慧 彭司勋

(中国药科大学药物化学研究室, 南京 210009)

摘要 以有心血管活性的异喹啉生物碱为先导物, 设计合成了 15 个 3,4-二氢(III_{1,2})和 1,2,3,4-四氢-(4-羟氧基)苄基四氢异喹啉化合物(III_{3~15})。药理实验表明: 大部分化合物有舒张血管条作用, 其中化合物 III₉ 对低钾诱导的血管收缩有较强的抑制作用, 而对高钾诱导的血管收缩无作用, 对硝酸乌头碱诱发的大鼠室性心律失常有明显保护作用。

关键词 异喹啉类; 舒张血管条; 抗心律失常

双苄基异喹啉类生物碱如粉防己碱, 蝙蝠葛苏林碱和小檗胺等均有心血管活性^[1,2], 其中粉防己碱可抑制心室细胞的 T 和 L 型钙通道^[3], 且能影响内皮舒张因子 EDRF 释放^[4]。

本室的研究表明: 异喹啉母环与 1 位次甲基连结的芳环在空间构象上应尽量平面化^[5], 即趋于平面化的分子构象会有更强的 α_1 -受体阻滞或钙拮抗活性, 这可能与 1 位苄基芳环上取代基体积大小有关。尾-尾连接的双苄基异喹啉可视为单苄基异喹啉苄基芳环的芳香醚衍生物, 这个芳香取代基对于苄基芳环和四氢异喹啉环的平面夹角大小可能起重要作用, 对于整个分子与受体的亲和力也可能起重要作用。为获得 1 位苄基芳环与母环间趋向平面化的构象, 我们在苄基芳环的 4 位引入芳香醚取代基, 2 位保留具活性的甲基或哌啶基乙酰基, 期望提高与受体的亲和力, 增强心血管活性, 设计合成了 1-(4-羟氧基)苄基四氢异喹啉类化合物 15 个, 以期发现作用于钙或钾通道的降压或抗心律失常药物, 其中 10 个化合物未见文献报道。其合成路线见图 1。

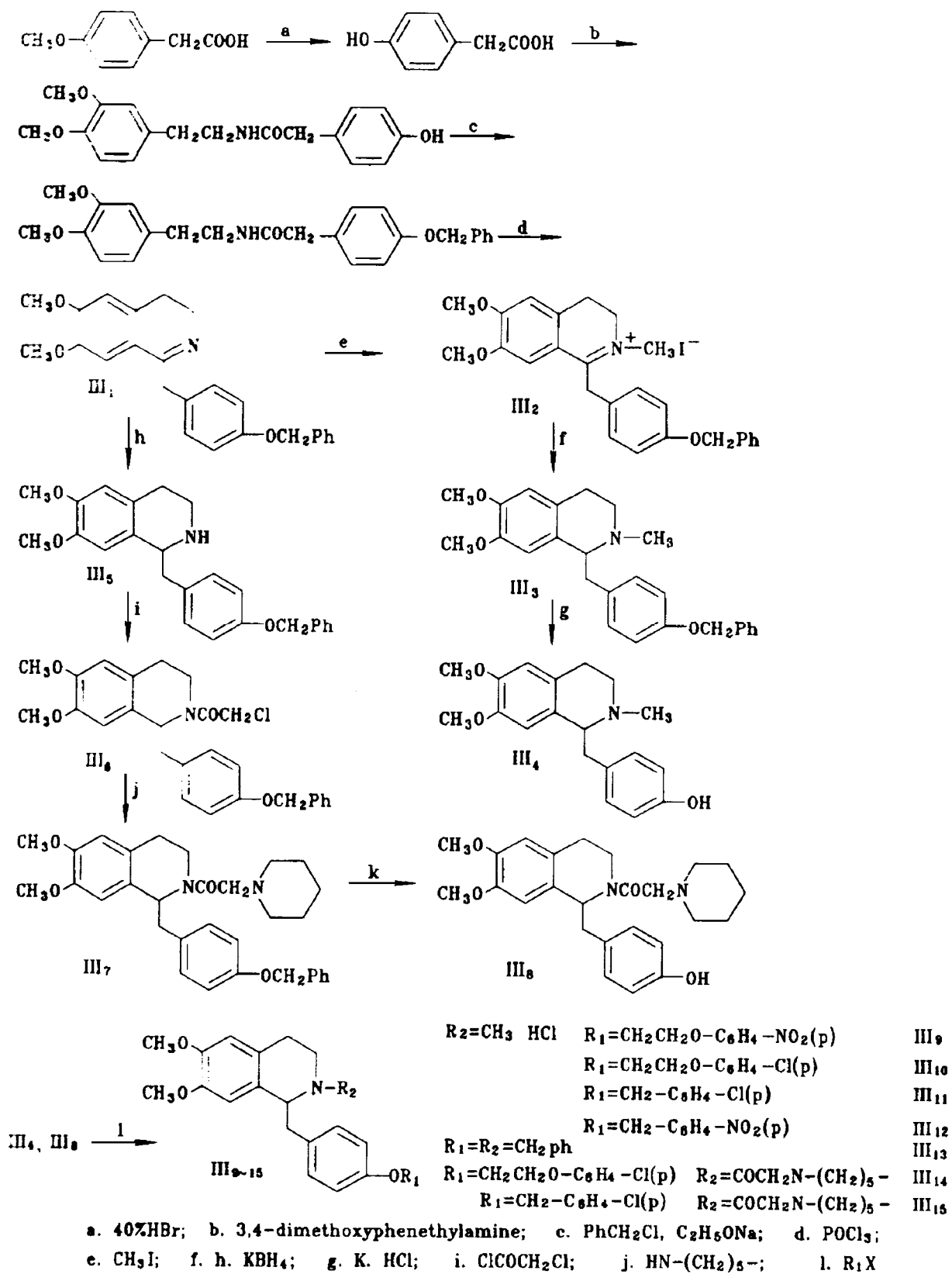
脱苄反应制备关键中间体 III₄, III₈ 时, 曾采用文献^[6]方法, 在浓盐酸-苯中回流反应, 所得产品难于纯化; 后采用 10% Pd-C 在 DMF, EtOAc, EtOH, MeOH, AcOH 中催化氢解, 也未成功; 也曾尝试不用苄基保护酚羟基, 直接将 N-(3,4-二甲氧基)苯乙基-(4-羟基)苯乙酰胺在无水苯或甲苯中与 POCl₃ 缩合, 制备 6,7-二甲氧基-1-(4-羟基)-3,4-二氢异喹啉, 但薄层色谱显示杂质斑点很多。现改用在浓盐酸-苯中室温搅拌 24 h, 顺利得到了脱保护基产物, 且易于纯化, 收率为 40~50%。

实 验 部 分

熔点用 b 型管测定, 温度均未校正; 薄层色谱板采用硅胶 GF₂₅₄ 与浓度为 0.8% 的 CMC-Na 和蒸馏水溶液充分搅匀后铺板, 经 105℃ 活化 1~2 h 后置干燥器内保存备用, 254 nm 紫外灯显色; 元素分析用 Carlo Erba 1106 型元素分析仪测定; 红外光谱用 Perkin-Elmer 983 型红外光谱仪测定, KBr 压片; 核磁共振谱用 JEOL FX 90Q 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; 质谱用 Nicolet 2000 型傅里叶变换质谱仪测定。

收稿日期 1997-10-06

* 联系人现址: 中国科学院上海有机所天然产物化学研究室, 上海 200032



Scheme 1 Route of synthesis of III₁~15.

1 N-(3,4-二甲氧基)苯乙基-(4-羟基)苯乙酰胺

3,4-二甲氧基苯乙胺 20 g (0.1105 mol) 与对羟基苯乙酸 (mp 150 ~ 153°C)^[7] 16.8 g (0.1105 mol) 混合, 通氮气, 油浴缓慢加热至 190°C, 有水汽产生, 固体全部熔融, 保温反应 2 h, 放冷至 80°C, 加氯仿 150 ml 溶解, 氯仿液依次用 3% 盐酸、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液、饱和食盐水洗至中性, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸去溶剂, 无水乙醇重结晶, 得白色晶体 20 g (57%)。IR (KBr) cm⁻¹: 3450, 3320, 1640, 1610, 1590, 1550, 1520。

2 N-(3,4-二甲氧基)苯乙基-(4-苄氧基)苯乙酰胺

金属钠 3.1 g (0.135 mol) 溶于无水乙醇 300 ml, 稍冷, 加入 N-(3,4-二甲氧基)苯乙基-(4-羟基)苯乙酰胺 41 g (0.13 mol), 升温至 100°C, 滴加氯化苄 17 ml (0.148 mol), 保温反应 13 h, 冷却, 有大量白色固体形成, 滤出, 先用少量乙醇, 石油醚洗涤除去氯化苄, 再将固体悬浮于水中, 除去 NaCl, 滤出, 烘干, 粗品重 51 g (97%), mp 116 ~ 118°C (115 ~ 117°C)^[6]。IR (KBr) cm⁻¹: 3320, 3000, 2920, 1640, 1610, 1590, 1540, 1520。

3 6,7-二甲氧基-1-(4-苄氧基)苄基-3,4-二氢异喹啉(III₁)

N-(3,4-二甲氧基)苯乙基-(4-苄氧基)苯乙酰胺 44.5 g (0.1099 mol) 溶于无水甲苯 80 ml, 加入 POCl₃ 25 ml (0.2722 mol), 通氮气, 140°C 回流反应 1.5 h, 放出大量酸性气体, 减压蒸去溶剂, 得棕黄色固体, 加水溶解搅匀, 浓氨水调至 pH 8~9, 滤出, 水洗至中性, 烘干, 得淡黄色固体 38.5 g (91%), mp 158 ~ 161°C。IR (KBr) cm⁻¹: 3040, 2960, 2880, 1670, 1620, 1600, 1580, 1520, 1470。¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.80 (m, 4H, 2CH₂), 3.77 (s, 3H, C₇-OCH₃), 3.92 (s, 5H, C₆-OCH₃, C₁-CH₂), 5.14 (s, 2H, OCH₂ph), 6.74 (s, 1H, C₈-H), 6.93 ~ 8.07 (m, 10H, aromatic)。

4 6,7-二甲氧基-1-(4-苄氧基)苄基-2-甲基-3,**4-二氢异喹啉碘化物(III₂)**

III₁ 20 g (0.0517 mol) 与碘甲烷 35 ml (0.5498 mol) 混合, 60°C 反应 4 h, 析出黄色固体, 冷后加入适量乙醚, 搅匀, 滤出, 乙醚洗涤, 烘干, 粗品重 26 g (95%), mp 197 ~ 199°C (198 ~ 200°C)^[6]。IR (KBr) cm⁻¹: 2920, 1660, 1620, 1590, 1550, 1520, 1500。¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.25 (m, 4H, 2CH₂), 3.67 (s, 3H, NCH₃), 3.81 (s, 2H, C₁-CH₂), 4.04 (s, 6H, C₆-OCH₃, C₇-OCH₃), 5.18 (s, 2H, OCH₂ph), 6.67 (s, 1H, C₈-H), 7.01 (s, 1H, C₅-H), 7.16 ~ 7.39, 8.30 (m, 9H, aromatic)。

5 6,7-二甲氧基-1-(4-苄氧基)苄基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(III₃)

III₂ 26 g (0.0491 mol) 悬浮于无水甲醇 200 ml 中, 滴加二乙胺 0.5 ml, 分次加入 KBH₄ 15 g (0.2778 mol), 放出大量气泡, 反应液由黄色渐变为乳白色, 室温搅拌 8 h, 慢慢倒入冰盐水 1000 ml 中, 析出白色固体, 滤出, 水洗至中性, 烘干, 得淡黄色固体 19 g (96%)。上述游离碱粗品 1 g, 以适量丙酮溶解, 先滴加浓盐酸至 pH 2~3, 再加少量乙醚, 析出白色固体, 滤出, 丙酮-无水乙醇重结晶, 得白色晶体 0.3 g, mp 193 ~ 195°C。IR (KBr) cm⁻¹: 3433, 2433, 2933, 1615, 1510。¹HNMR (CDCl₃) δ: 2.86 (d, 3H, NH⁺CH₃), 2.90 ~ 3.15 (m, 6H, 3CH₂), 3.38 (s, 3H, C₇-OCH₃), 3.85 (s, 3H, C₆-OCH₃), 4.12 (t, 1H, C₁-H), 5.03 (s, 2H, OCH₂ph), 5.65 (s, 1H, C₈-H), 6.63 (s, 1H, C₅-H), 6.80 ~ 7.36 (m, 9H, aromatic)。

6 6,7-二甲氧基-1-(4-羟基)苄基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₄)

III₃ 游离碱 5 g 溶于浓盐酸 50 ml, 加入苯 50 ml, 室温搅拌 24 h, 加入水 200 ml, 乙醚萃取, 分出酸水层, 以浓氨水调至 pH 9, 氯仿萃取, 饱和食盐水洗至中性, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 活性炭脱色, 减压蒸去溶剂, 得淡棕色胶状物, 乙酸乙酯重结晶, 得黄色晶体 1.6 g (41%), mp 145 ~ 147°C (144 ~ 147°C)^[6]。IR (KBr)

cm^{-1} : 3440, 2940, 1610, 1590, 1520, 1460。
 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.54(s, 3H, NCH_3), 2.60~3.30(m, 6H, 3CH_2), 3.56(s, 3H, $\text{C}_7\text{-OCH}_3$), 3.83(s, 3H, $\text{C}_6\text{-OCH}_3$), 4.08(m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.01(s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.56~7.35(m, 5H, aromatic), 7.35(s, 1H, OH)。

7 6,7-二甲氧基-1-(4-苄氧基)苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₅)

III₁ 55 g(0.1421 mol)悬浮于无水甲醇 400 ml 中,滴加二乙胺 0.5 ml,分次加入 KBH_4 30 g(0.5556 mol),室温搅拌过夜,反应液由黄色变为淡黄色,慢慢倒入冰盐水中,析出黄色胶状物,水洗至中性,烘干,得黄色固体 55 g(99%)。取粗品 1 g,石油醚-苯重结晶,得黄色固体 0.7 g, mp 99~101°C。IR(KBr) cm^{-1} : 3440, 2920, 2840, 1610, 1520。 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.35(bris, 1H, NH), 2.65~3.30(m, 6H, 3CH_2), 3.78(s, 3H, $\text{C}_7\text{-OCH}_3$), 3.84(s, 3H, $\text{C}_6\text{-OCH}_3$), 4.10(m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.05(s, 2H, OCH_2ph), 6.58~7.39(m, 11H, aromatic)。

8 6,7-二甲氧基-1-(4-苄氧基)苄基-2-氯乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₆)

III₅ 10 g(0.0257 mol)溶于无水苯 100 ml, 100°C 回流状态下滴入氯乙酰氯 5 ml(0.0626 mol),滴毕 0.5 h 后,加入无水 Na_2CO_3 7 g(0.066 mol),保温反应 4 h,减压蒸去溶剂,残余物以适量丙酮溶解,倒入冰盐水中,析出棕色油状物,冷冻,得灰黄色固体,滤出,水洗至中性,烘干得 11.5 g(96%), mp 143~145°C。元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Cl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, 计算值%: C 68.28, H 6.15, N 2.95; 实测值%: C 68.74, H 6.15, N 3.28。IR(KBr) cm^{-1} : 2940, 1652, 1600, 1506。 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.70~3.45(m, 4H, 2ArCH_2), 3.60(s, 3H, $\text{C}_7\text{-OCH}_3$), 3.84(s, 3H, $\text{C}_6\text{-OCH}_3$), 3.80, 3.86(d, 2H, NCH_2), 4.10(s, 2H, ClCH_2), 5.05(d, 2H, OCH_2ph), 5.55(t, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.19(s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.45(s, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.57~7.38(m, 9H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 466(M+1), 268。

9 6,7-二甲氧基-1-(4-苄氧基)苄基-2-哌啶基乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₇)

III₆ 3.5 g(7.5 mmol)溶于无水乙醇 10 ml,加入哌啶 2 ml(20.2 mmol), 100°C 回流 13 h,反应毕,慢慢倒入冰盐水中,析出棕黄色糊状物,冷冻,得黄色固体,滤出,水洗至中性,烘干,粗品重 3.7 g(95%)。取粗品 1.2 g,石油醚-苯重结晶,得黄色固体 1 g, mp 127~129°C。元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$, 计算值%: C 74.68, H 7.44, N 5.44; 实测值%: C 74.65, H 7.59, N 5.39。IR(KBr) cm^{-1} : 2940, 1637, 1607, 1510。 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.50(bris, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.40~3.22(m, 10H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, ArCH_2 , $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.62(s, 3H, $\text{C}_7\text{-OCH}_3$), 3.74(s, 2H, COCH_2N), 3.84(s, 3H, $\text{C}_6\text{-OCH}_3$), 5.02(d, 2H, OCH_2ph), 5.62(t, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.23(s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.36(s, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 6.57~7.38(m, 9H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 515(M+1), 317。

10 6,7-二甲氧基-1-(4-羟基)苄基-2-哌啶基乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₈)

III₇ 34 g(0.0661 mol)溶于浓盐酸 140 ml,加入苯 140 ml,室温搅拌 11 h,后处理方法同 **III₄**,得白色固体 15.3 g(55%)。取上述固体 0.6 g,丙酮-水重结晶,得白色晶体 0.4 g, mp 117~119°C。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}\cdot 0.5\text{CH}_3\text{COCH}_3$, 计算值%: C 69.48, H 7.81, N 6.12; 实测值%: C 69.27, H 7.85, N 5.62。IR(KBr) cm^{-1} : 3240, 2930, 2840, 1640, 1610, 1510。 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(bris, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20~3.14(m, 10H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, ArCH_2 , $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.74(s, 2H, COCH_2N), 3.85(s, 6H, 2OCH_3), 5.70(t, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.43(s, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$), 6.56~7.35(m, 5H, aromatic), 7.35(s, 1H, OH)。MS(SCI)m/z: 425(M+1), 317。

11 6,7-二甲氧基-1-[4-(4-硝基)苯氧乙氧基]苄基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(III₉)

III₄ 0.5 g(1.6 mmol)溶于无水乙醇 10

ml, 加入 1% 乙醇钠 4.4 ml (1.9 mmol), 90°C 回流状态下加入 1-溴-2-(对硝基苯氧基)乙烷^[8] 0.47 g (1.9 mmol), 保温反应 2 h, 减压蒸去溶剂, 乙酸乙酯溶解, 依次用 3% NaOH 水溶液, 饱和食盐水洗至中性, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸去溶剂, 适量丙酮溶解, 滴加少量盐酸-乙醚溶液, 冷冻, 得黄色晶体 0.3 g (38%), mp 208~210°C。元素分析 C₂₇H₃₀N₂O₆·HCl·0.25H₂O, 计算值%: C 62.42, H 6.11, N 5.39; 实测值%: C 62.45, H 6.15, N 5.19。IR(KBr)cm⁻¹: 3433, 2537, 2940, 1607, 1593, 1510, 1470, 1514, 1335。¹HNMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 2.86(d, 3H, NH⁺CH₃), 2.95~3.20(m, 6H, 3CH₂), 3.42(s, 3H, C₇-OCH₃), 3.83(s, 3H, C₆-OCH₃), 4.05(t, 1H, C₁-H), 4.39(m, 4H, OCH₂CH₂O), 5.74(s, 1H, C₈-H), 6.69(s, 1H, C₅-H), 6.82~8.25(m, 8H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 479(M+1), 314, 206。

12 6,7-二甲氧基-1-[4-(4-氯)苯氧乙氧基]苄基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(III₁₀)

制备方法同 III₉, 淡绿色晶体, 收率 50%, mp 164~166°C。元素分析 C₂₇H₃₁NO₄Cl·HCl·H₂O, 计算值%: C 62.07, H 6.37, N 2.68; 实测值%: C 62.22, H 6.26, N 2.83。IR(KBr)cm⁻¹: 3500, 3425, 2948, 2627, 1615, 1510, 1492。¹HNMR(CDCl₃) δ: 2.16, 2.90(m, 6H, 3CH₂), 2.90(brs, 3H, NH⁺CH₃), 3.44(s, 3H, C₇-OCH₃), 3.86(s, 3H, C₆-OCH₃), 4.10(t, 1H, C₁-H), 4.27(brs, 4H, OCH₂CH₂O), 5.70(s, 1H, C₈-H), 6.64(s, 1H, C₅-H), 6.81~7.28(m, 8H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 468(M+1), 314, 206。

13 6,7-二甲氧基-1-[4-(4-氯)苯氧基]苄基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(III₁₁)

制备方法同 III₉, 白色晶体, 收率 13%, mp 185~187°C。元素分析 C₂₆H₂₈NO₃Cl·HCl, 计算值%: C 65.82, H 6.16, N 2.95; 实测值%: C 65.43, H 5.82, N 2.77。IR(KBr)

cm⁻¹: 3440, 2515, 2933, 1611, 1510。¹HNMR(CDCl₃) δ: 2.86(d, 3H, NH⁺CH₃), 2.90~3.25(m, 6H, 3CH₂), 3.41(s, 3H, C₇-OCH₃), 3.86(s, 3H, C₆-OCH₃), 4.10(m, 1H, C₁-H), 5.00(s, 2H, ArCH₂O), 5.69(s, 1H, C₈-H), 6.63(s, 1H, C₅-H), 6.80~7.33(m, 8H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 438(M+1), 206。

14 6,7-二甲氧基-1-[4-(4-硝基)苄氧基]苄基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(III₁₂)

制备方法同 III₉, 黄色固体, 收率 4%, mp 169~171°C。元素分析 C₂₆H₂₈N₂O₅·HCl, 计算值%: C 64.39, H 6.03, N 5.78; 实测值%: C 64.24, H 6.00, N 5.66。IR(KBr)cm⁻¹: 3440, 2448, 2933, 1607, 1514, 1465, 1346。¹HNMR(CDCl₃) δ: 2.85(d, 3H, NH⁺CH₃), 2.90~3.30(m, 6H, 3CH₂), 3.45(s, 3H, C₇-OCH₃), 3.86(s, 3H, C₆-OCH₃), 4.12(m, 1H, C₁-H), 5.14(s, 2H, ArCH₂O), 5.72(s, 1H, C₈-H), 6.64(s, 1H, C₅-H), 6.80~8.29(m, 8H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 449(M+1), 206。

15 6,7-二甲氧基-1-(4-苄氧基)苄基-2-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III₁₃)

III₅ 0.5 g (1.3 mmol) 溶于无水乙醇 10 ml, 加入苄氯 0.18 g (1.4 mmol), 100°C 回流 0.5 h, 再加入无水 Na₂CO₃ 0.2 g (1.9 mmol), 保温反应 10 h, 将反应液慢慢倒入冰盐水 200 ml 中, 冷冻, 析出黄色固体, 滤出, 水洗至中性, 烘干, 粗品用薄层色谱分离[石油醚—乙酸乙酯(7:3)], 丙酮-水重结晶, 得淡棕色固体 0.3 g (48%), mp 81~83°C。元素分析 C₃₂H₃₃NO₃, 计算值%: C 80.14, H 6.93, N 2.92; 实测值%: C 80.22, H 7.03, N 2.94。IR(KBr)cm⁻¹: 3037, 2933, 2828, 1607, 1506。¹HNMR(CDCl₃) δ: 2.60~3.30(m, 6H, 3CH₂), 3.56(s, 3H, C₇-OCH₃), 3.70(m, 1H, C₁-H), 3.80(s, 2H, ArCH₂N), 3.84(s, 3H, C₆-OCH₃), 5.05(s, 2H, ArCH₂O), 6.03(s, 1H, C₈-H), 6.58(s, 1H, C₅-H), 6.88~7.39(m, 9H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 480(M+1), 282。

16 6,7-二甲氧基-1-[4-(4-氯)苯氧乙氧基]苄

基-2-哌啶基乙酰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉
(III₁₄)

III₈ 0.5 g(1.2 mmol), 无水乙醇 10 ml, 1%乙醇钠 5.2 ml(2.2 mmol), 1-溴-2-(对-氯苯氧基)乙烷 0.34 g(1.4 mmol), 制备方法同 III₉, 石油醚-苯重结晶, 得淡黄色晶体 0.4 g(57%), mp 139~141°C。元素分析 C₃₃H₃₉N₂O₅Cl·0.5C₆H₆, 计算值%: C 69.95, H 6.85, N 4.53; 实测值%: C 70.11, H 6.63, N 4.32。IR(KBr) cm⁻¹: 2925, 2828, 1634, 1600, 1507, 1502。¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.50(brs, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.30~3.25(m, 10H, N(CH₂)₂, ArCH₂, ArCH₂CH₂N), 3.66(s, 3H, C₇-OCH₃), 3.77(s, 2H, COCH₂N), 3.85(s, 3H, C₆-OCH₃), 4.28(m, 4H, OCH₂CH₂O), 5.65(t, 1H, C₁-H), 6.20(s, 1H, C₈-H), 6.40(s, 1H, C₅-H), 6.58~7.35(m, 8H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 579(M+1), 317, 98。

17 6,7-二甲氧基-1-[4-(4-氯)苯氧基]苄基-2-哌啶基乙酰基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉(III₁₅)

制备方法同 III₁₄, 淡黄色晶体, 收率 45%, mp 147~149°C。元素分析 C₃₂H₃₇N₂O₄Cl, 计算值%: C 70.00, H 6.79, N 5.10; 实测值%: C 70.41, H 6.49, N 4.57。IR(KBr) cm⁻¹: 2933, 2828, 1637, 1607, 1510。¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.50(brs, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.16~3.20(m, 10H, N(CH₂)₂, ArCH₂, ArCH₂CH₂N), 3.63(s, 3H, C₇-OCH₃), 3.75(s, 2H, COCH₂N), 3.85(s, 3H, C₆-OCH₃), 5.00(d, 2H, ArCH₂O), 5.62(t, 1H, C₁-H), 6.25(s, 1H, C₈-H), 6.38(s, 1H, C₅-H), 6.57~7.35(m, 8H, aromatic)。MS(SCI)m/z: 549(M+

1), 317, 98。

18 药理试验 化合物 III_{3,9,10,12}在 10⁻⁶ mol·L⁻¹浓度时, 对低钾(20 mmol·L⁻¹)诱导的大鼠血管条(*in vitro*)收缩有不同程度的抑制作用, 其中 III₉抑制率达 32%; 化合物 III₁₂在 10⁻⁶ mol·L⁻¹浓度时对高钾(80 mmol·L⁻¹)诱导的血管条收缩抑制率达 33%, 其它化合物的抑制作用较弱。这些化合物作用于何种离子通道或受体有待进一步研究。体内抗心律失常活性试验表明上述 4 个化合物在 3 mg·kg⁻¹剂量能不同程度增加硝酸乌头碱诱发室早, 室速和室颤的剂量, 其中化合物 III₉在 1 mg·kg⁻¹对硝酸乌头碱诱发的室性心律失常有明显保护作用。

参 考 文 献

- 1 方达超, 江明性. 粉防己碱抗钙作用的研究. 中华医学杂志, 1983, 63:772
- 2 辛洪波. 国内中草药抗实验性心律失常的研究现状. 中草药, 1985, 16:561
- 3 Liu QY, Karpinski E, Pang PKT. Tetrandrine inhibits both T and L calcium channel currents in ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 20:513
- 4 郑秀凤, 潘红卫, 卞如濂. 粉防己碱对依 Ca²⁺ 性内皮源松弛因子释放的影响. 中国药理学报, 1987, 8:525
- 5 黄文龙, 彭司勋, 张惠斌. 1-(α-萘甲基)-2-甲基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的化学研究和降压作用. 中国药科大学学报, 1992, 23:321
- 6 华维一, 孔荣祖. R, R-(-)-蝙蝠葛苏林碱的全合成. 中国药科大学学报, 1988, 19:161
- 7 盛伟城. 对羟基苯乙酸合成工艺改进. 中国医药工业杂志, 1993, 24:276
- 8 Lilly, Eii, Co. Derivatives of cyclopropylamine. France Patent, 1481052. May. 19 1967(CA 1968, 69:18840h)

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 1-(4-ALKYLOXY)BENZYL-1, 2, 3, 4-TETRAHYDROISOQUINOLINES AND RELATED COMPOUNDS

He Liwen(He LW), Huang Wenlong(Huang WL), Gao Hui(Gao H) and Peng Sixun(Peng SX)

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

ABSTRACT In an attempt to search for novel cardiovascular drugs which might act on calcium or potassium channels, on the basis of the previous study of our group, 15 1-(4-alkyloxy)benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines derivatives were designed and synthesized among which 10 were not reported previously in the literature.

Preliminary pharmacological studies showed that most of these compounds exhibited relaxation of rat thorica aorta *in vitro*. Compound **III₉** exhibited potent inhibiting action on low KCl(20 mmol • L⁻¹)-induced contraction of rat aorta, and significant protective effect on experimental arrhythmia in rats.

KEY WORDS Isoquinolines; Relaxation of rat thorica aortia; Antiarrhythmic