

· 论 文 ·

取代苄基异喹啉化合物与 α -受体的亲和力及构效关系

黄文龙 宋学勤 彭司勋 王尔华 华维一

(药物化学研究室)

摘 要 由于粉防己碱裂解产物具有 α -受体拮抗活性,结合钙拮抗剂某些结构特征,设计合成了一系列取代的苄基异喹啉衍生物,药理试验表明所合成化合物对 α -受体具有不同程度的亲和力。为探索构效关系测定了所合成化合物 HPLC 保留因子($\log K'$),以此作为疏水参数结合其它的结构参数与 α_1 -受体亲和力进行 Hansch 分析,结果表明活性与取代基的疏水值 π ,共轭效应 R 正相关,与摩尔折射度 MR 负相关。

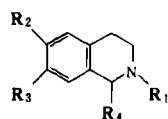
关键词 苄基异喹啉化合物; α -受体亲和力; HPLC 参数 $\log K'$; 定量构效关系分析

α -肾上腺素能受体(α -受体)存在二种亚型, α_1 -受体主要位于血管平滑肌、心肌、中枢神经等部位,激动 α_1 -受体可收缩血管平滑肌(升压),增强心肌收缩力。 α_2 -受体在突触前后膜均存在,激动膜前的 α_2 -受体可抑制神经原递质的释放(降压),激动膜后的 α_2 -受体可引起血管的收缩(升压)。故与 α -受体有关的理想降压药应在抑制 α_1 -受体的同时抑制膜后 α_2 -受体^[1],但目前尚未找到选择性作用于膜后 α_2 -受体的拮抗剂。临床上现将 α_1 -受体拮抗剂(哌唑嗪)和钙拮抗剂(硝苯啶)合用,因为大部分钙拮抗剂能非竞争性地抑制膜后 α_2 -受体,从而达到双重降压的目的。

受粉防己碱裂解产物 O-甲基杏黄甾碱和 N-甲基乌药碱具有 α -受体拮抗活性的启示^[2],同时企图提高这类化合物的钙拮抗活性,结合某些钙拮抗剂的结构特征设计合成了一系列取代的苄基异喹啉衍生物^[3],其结构式见下图。

体外药理试验采用放射配基结合的方法测定与受体的亲和力,结果表明所合成的化合物与 α -受体具有不同程度的亲和力,结果见表 1。其中活性较强的有化合物 13,14,15,18,34,41。并有部分化合物出现一定的受体

选择性作用,如化合物 11 和 13 对 α_1 -受体选择性较强, α_1/α_2 的比率分别为 32 和 136。而化合物 22 则选择性地作用于 α_2 -受体, α_2/α_1 的比率为 204。



(1-41)

$R_1 = H, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2C_6H_5;$

$R_2, R_3 = -OCH_3, -OCH_2O-, OH;$

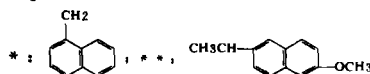
$R_4 = -CH_2C_6H_5, 4-HO-C_6H_4CH_2-, 4-CH_3OC_6H_4CH_2-,$

$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3CH_2-, C_6H_5CH(OH)-, 3,4-(HO)_2C_6H_3CH_2-,$

$3,4-(CH_3O)_2C_6H_3-CH=CH-, 3,4-(OCH_2O)-C_6H_3-CH=CH-,$

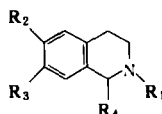
$C_{10}H_7-CH_2-, (CH_3O)-C_{10}H_6-CH(CH_3)-, 4-NO_2-C_6H_4-$

CH_2-



所合成化合物的钙拮抗活性一般较弱,仅有少部分化合物的活性得到增强,如化合物 10,13 和 14。

为探索上述化合物的构效关系,我们测定了这些化合物的 HPLC 保留因子(K')作为疏水参数,结合其它结构参数与 α -受体亲和力试验的定量生物活性数据进行 Hansch 分析,为进一步研究活性更强的化合物提供依据。

Tab 1. Affinity to α -adrenoceptor of tested compounds

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (× 10 ⁻⁶)		α ₁ /α ₂
					α ₁	α ₂	
1	CH ₃	-OCH ₂ O-		C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4.5	9.3	2.0667
2	CH ₃	-OCH ₂ O-		C ₆ H ₅ -CH(OH)-	2.99	6.06	2.0268
3	C ₆ H ₅ CH ₂ -	-OCH ₂ O-		C ₆ H ₅ -CH ₂ -	270	>10 ³	
4	CH ₃	-OCH ₂ O-		4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	1.67	1.24	0.7425
5	H	OCH ₃	OCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH=CH-	12	3.87	0.3094
6	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH=CH-	19.4	31.6	1.6289
7	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ -CH=CH-	2.82	22.8	6.423
8	CH ₃	-OCH ₂ O-		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ -CH=CH-	4.83	6.16	1.2755
9	H	-OCH ₂ O-		3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ -CH=CH-	9.92	11.8	1.1895
10	CH ₃	-OCH ₂ O-		3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH=CH-	1.18	4.62	3.9151
11	*	OCH ₃	OCH ₃	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	2.62	81.2	31.6795
12	H	OCH ₃	OCH ₃	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	3.14	0.261	0.0831
13	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	6.68 × 10 ⁻³	0.91	135.6214
14	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	0.141	2.52	17.8731
15	CH ₃	OCH ₃	OH	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	0.495	0.111	0.2242
16	H	OH	OH	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	2.26	13.1	5.7966
17	CH ₃	OH	OH	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	1.12	13.5	12.0541
18	CH ₃	-OCH ₂ O-		C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	2.99	0.43	0.1438
19	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃ O-C ₁₀ H ₆ -CH(CH ₃)-	4.03	25.7	6.3772
20	*	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	1.12	2.44	2.1747
21	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	20.4	>10 ³	
22	H	OCH ₃	OCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH ₂ -	233.	1.14	0.0049
23	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	33.1	4.9	0.148
24	H	-OCH ₂ O-		C ₆ H ₅ -CH ₂ -	9.23	3.61	0.3911
25	H	-OCH ₂ O-		3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH ₂ -	7.6	6.34	0.8035
26	CH ₃	-OCH ₂ O-		3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH ₂ -	3.9	3.3	0.8505
27	H	OCH ₃	OH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	26.2	45.	1.7214
28	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH ₂ -	6.43	14.8	2.3018
29	CH ₃	OH	OCH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	6.88	14.6	2.122
30	H	OH	OCH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	19.4	13.2	0.6804
31	CH ₃	OH	OH	3,4-(HO) ₂ -C ₆ H ₃ -CH ₂ -	40.3	17.8	0.4417
32	H	OH	OH	4-HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	1.52	7.13	4.6909
33	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	12.5	3.41	0.2728
34	CH ₃	OCH ₃	OH	4-HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	1.96	0.627	0.3199
35	CH ₃	OCH ₃	OH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	7.72	6.16	0.7980
36	H	OCH ₃	OCH ₃	4-HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	13.5	>10 ³	
37	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4-HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	8.35	22.2	2.6585
38	*	OCH ₃	OCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH=CH-	18.3	1.27	0.0694
39	*	-OCH ₂ O-		3,4-(OCH ₂ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH=CH-	64.	48.3	0.7547
40	CH ₃	OH	OCH ₃	C ₁₀ H ₇ -CH ₂ -	2.67	2.98	1.1161
41	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -CH ₂ -	7.96	0.441	0.0554

* The bond between C₁ and N is double bond

1 疏水参数的测定

Hansch 分析中常涉及多种变量参数,化合物的疏水参数(logP)为最常用的参数之一,经典测定方法是摇瓶法。现某些色谱参数如保留因子(logK')在一定范围内可客观地

反映一类化合物的相对疏水性^[4],为考察所合成化合物 logK' 代替 logP 的可靠程度,除测定它们的 logK' 外,并用摇瓶法以高效液相作检测手段测定了部分化合物 logP,并对二者进行相关分析。

按内标法测定 C₀, C_样 (取 4 份样品的平

均值)与内标相对峰面积之比,然后按下式计算(方法见实验部分)。

$$P = \frac{C_0/C_{\text{内标}} - C_{\text{样}}/C_{\text{内标}}}{C_{\text{样}}/C_{\text{内标}}} \times \frac{V_{\text{but}}}{V_{\text{oct}}}$$

Tab 2. logP and logK' data of some benzyloquinoline

No.	C _{样1} /C _内	C _{样2} /C _内	C _{样3} /C _内	C _{样4} /C _内	C _样 /C _内 (\pm SD)	C ₀ /C _内	P	logP	logK'
41	0.2642	0.2606	0.2665	0.2599	0.2628 (\pm 0.0031)	0.3715	1.6545	0.2187	-0.0573
33	0.1794	0.1760	0.1718	0.1835	0.1765 (\pm 0.005)	0.3081	74.5609	1.8725	0.4227
21	0.1198	0.1057	0.1198	0.1150	0.1151 (\pm 0.0066)	0.2207	91.7436	1.9626	0.4830
26	0.2441	0.2420	0.2977	0.2485	0.2587 (\pm 0.0265)	0.5146	99.3801	1.9973	0.4787
4	0.0827	0.0924	0.1028	0.088	0.0915 (\pm 0.0076)	0.337	268.306	2.4286	0.6773
1	0.0598	0.0491	0.0733	0.0657	0.0545 (\pm 0.0076)	0.3361	516.691	2.7132	0.6135

将 logP 和 logK' 进行相关分析得方程(1)。

$$\log P = 3.2874 \log K' + 0.4311 \quad (1)$$

$n = 6, r = 0.9827, s = 0.1798, F = 42.2773$
($F_{1,4}^{0.01} = 21.20$)

以上结果表明 logK 和 logP 显著相关,二者之间符合线性关系,说明这类化合物可用 logK' 代替疏水参数 logP,其余化合物的 logK' 见表 4。

Tab 3. The parameter and calculating values of equation (1)

No.	X(logK')	Y _{exp} (logP)	Y _{cal} (logP)	Y _e - Y _c
41	-0.0573	0.2187	0.2427	-0.2404
33	0.4227	1.8725	1.8207	0.0518
21	0.483	1.9626	2.0190	-0.0564
26	0.4787	1.9973	2.0048	-0.0075
4	0.6773	2.4286	2.6577	-0.2291
1	0.6135	2.7132	2.4480	0.2652

2 Hansch 分析

Hansch 分析中所采用的统计学方法为逐步回归法,以 r, S, F, t 作为方程的检验标准。 r 为相关系数; S 为剩余标准差; F 为 F 检验值; T 为 T 检验值。

将苄基异喹啉化合物 α_1 -受体亲和力和结构参数进行相关分析,选 10 个变量,用

式中($C_0/C_{\text{内标}} - C_{\text{样}}/C_{\text{内标}}$ 为正辛醇相中样品的分配量, ($C_{\text{样}}/C_{\text{内标}}$) 为水相中样品的分配量, V_{but} 为水相体积, V_{oct} 为正辛醇体积。

所采用的内标为化合物 10 和 18(结构见表 1),测得的结果见表 2。

Hansch 方程逐步回归得方程(2)。

$$\log 1/IC_{50}(\alpha_1) = 6.9476 + 0.9901 \times \sum \pi - 0.1093 \times \sum MR - 0.6978 \times \sum R \quad (2)$$

$n = 40, r = 0.6244, s = 0.6553, F = 7.6673$
($F_{3,30}^{0.01} = 4.51$)。

对所用变量进行 t 检验:

$$t \sum \pi = 3.7840, t \sum MR = -4.7854, t \sum R = -3.0257$$

该方程 F 检验和 t 检验均可通过。

方程(2)中 π 为基团的疏水参数, MR 为摩尔折射率,是一与体积和色散力有关的立体参数, R 为共轭效应,属电子参数。

3 结 论

由方程(2)看出,化合物对 α_1 -受体的亲和力与基团的疏水性(π)和电性效应(R)(所用 $\sum R$ 均为负值)正相关,即取代基疏水性愈强,供电子能力越强,与受体的亲和力愈强。与 MR 负相关。

由此可推测这类化合物与 α_1 -受体的结合方式可能有两种方式:疏水性相互作用和电荷相互作用,疏水性增强,供电子能力增强,亲和力增高。

Tab 4. The parameter of equation (2) for calculating

No.	X1 $\log K'$	X2 $(\log K')^2$	X3 $(\sum \pi)^2$	X4 $\sum ES$	X5 $\sum \sigma$	X6 $\sum F$	X7 $\sum MR$	X8 $\sum \pi$	X9 $\sum R$	Y $\log 1/IC_{50}(a_1)$
1	0.6135	0.3764	0.2601	2.48	-0.16	-0.04	16.67	0.51	-0.13	5.3468
2	0.3065	0.0939	0.0256	0.69	1.39	0.25	17.46	-0.16	-0.77	5.3468
3	1.868	3.4894	3.8416	2.1	0.06	-0.08	41.03	1.96	-0.01	3.5622
4	0.6773	0.4587	0.2401	1.93	-0.43	0.22	23.51	0.49	-0.64	5.7773
5	0.0668	0.0045	0.0064	4	-0.3	1.04	32.51	-0.08	-2.04	4.9208
6	0.4663	0.2174	0.2304	2.76	-0.3	1	37.13	0.48	-2.17	4.7122
7	0.6826	0.4659	0.2209	1.38	-0.31	0.48	30.35	0.47	-1.15	5.4498
8	0.9683	0.9376	0.2116	0	-0.32	-0.04	23.57	0.46	-0.13	5.3161
9	0.5364	0.2877	0.01	1.24	-0.32	0.00	18.95	-0.1	0.00	5.0035
10	0.7511	0.5642	0.2209	1.38	-0.31	0.48	30.35	0.47	-1.15	5.9281
11	0.7444	0.5541	0.0016	1.38	-0.15	0.52	15.74	-0.04	-1.02	5.5817
12	0.4373	0.1912	0.0016	2.62	-0.15	0.52	16.77	-0.04	-1.02	5.5031
13	0.7172	0.6236	0.2704	1.38	-0.15	0.48	21.39	0.52	-1.15	8.1752
14	0.7172	0.5144	0.9604	1.31	-0.25	0.47	26.04	0.98	-1.12	6.8508
15	0.5009	0.2509	0.0169	1.38	-0.15	0.51	16.37	-0.13	-1.28	6.3054
16	-0.0126	0.0002	1.7956	2.62	-0.25	0.58	6.73	-1.34	-1.28	5.6459
17	0.1502	0.0226	0.6084	1.38	-0.25	0.54	11.35	-0.78	-1.41	5.9508
18	1.0409	1.0835	0.2601	0.00	-0.16	-0.04	14.61	0.51	-0.13	5.5243
19	0.8395	0.7048	1.1236	2.07	-0.42	0.7	23.61	1.06	-1.79	5.3947
20	0.3284	0.1078	0.0016	3.86	-0.15	0.52	17.9	-0.04	-1.02	5.95
21	0.483	0.2333	0.2704	3.86	-0.15	0.52	27.31	0.52	-1.15	4.6904
22	-0.2968	0.0881	0.0064	4.00	-0.3	1.04	32.51	-0.08	-2.04	3.6326
23	0.6164	0.3799	0.0576	1.34	-0.63	1.15	29.78	0.24	-0.99	4.4802
24	0.2734	0.0747	0.0025	3.72	-0.16	0.00	12.05	-0.05	0.00	5.0348
25	0.1382	0.0191	0.0081	2.62	-0.31	0.52	25.37	-0.09	-1.02	5.1029
26	0.4787	0.2292	0.2209	1.38	-0.31	0.48	30.35	0.47	-1.15	5.4112
27	-0.1635	0.0267	0.5041	4.55	-0.42	0.81	20.65	-0.71	-1.16	4.5817
28	-0.1351	0.0183	0.0287	2.76	-0.3	0.45	32.11	-0.17	-2.30	5.1918
29	0.0812	0.0066	0.0225	3.31	-0.52	0.77	25.27	-0.15	-1.79	5.1624
30	-0.1526	0.0233	0.5041	4.55	-0.52	0.23	20.65	-0.71	-1.66	4.7122
31	-1.0544	1.1118	4.4944	2.76	-0.5	1.12	17.05	-2.12	-2.69	4.3947
32	-0.8766	0.7684	4.0401	4.55	-0.62	0.87	10.61	-2.01	-1.92	5.8182
33	0.4227	0.1787	0.25	3.31	-0.42	0.74	30.29	0.5	-1.76	4.9031
34	-0.3629	0.1317	0.64	3.31	-0.52	0.8	20.25	-0.8	-1.92	5.7077
35	-0.077	0.0059	0.0225	3.31	-0.42	0.19	25.27	-0.15	-1.79	5.1124
36	-0.3051	0.0931	0.5041	4.55	-0.52	0.81	20.65	-0.71	-1.66	4.8697
37	0.082	0.0067	0.0225	3.31	-0.52	0.77	25.27	-0.15	-1.73	5.0783
38	0.5184	0.2687	0.0064	2.76	-0.3	1.04	31.48	-0.08	-2.04	4.7375
39	0.6785	0.4604	0.01	0.00	0.00	0.00	17.92	-0.01	0.00	4.1938
40	0.2675	0.0716	0.0169	1.38	-0.25	-0.07	16.37	-0.13	-1.28	5.5735

4 高效液相测定

4.1 $\log K'$ 的测定

仪器: Water's 高效液相色谱仪, 包括 501 泵, 490 多功能紫外检测仪, 740 数据处理机。

色谱柱: Bondpark C 反相柱。

流动相: 将 50 ml 0.1 mol/L 磷酸氢二钾溶液加入 700 ml 甲醇中, 加水至 1000 ml, 再以 0.1 mol/L 磷酸调 pH 至 7.4。

样品: 称取一定量的待测物, 加甲醇配成

的溶液, 每次进样 10 μ l。

洗脱液流速 1.0 ml/min, 检测波长 284

nm。

4.2 $\log P$ 的测定

4.2.1 溶液的配制 将 pH 7 磷酸盐缓冲液 (0.1 mol/L 磷酸氢二钾-磷酸二氢钾) 1000 ml 置分液漏斗中, 用 200 ml 正辛醇振摇, 放置分出下层水相 (正辛醇饱和的缓冲液) 记为溶液 A, 油相 (缓冲液饱和的正辛醇) 记为溶液 B。

4.2.2 样品液的配制 称取一定量的样品, 置 100 ml 容量瓶中, 加入溶液 A 至刻度, 摇匀, 溶解, 然后每份样品分装到 5 个带塞的 50 ml 锥形瓶中, 分别标以 C_0 , X1, X2, X3, X4, 其中 C_0 为对照, 吸出 10 ml 样品液, 其余各瓶精密吸取样品液 20 ml。

4.2.3 在 X1, X2, X3, X4 各瓶中精密加入溶液 B 0.5~5 ml, 剧烈振摇(漩涡混合器) 3~5 min, 再在 37℃ 水浴中振荡 30 min, 放置 30 min, 将吸管插至底部, 分别吸出 5 ml 水相, 记为 C 样(每个样品 4 份), 以检测 $\log K'$

的条件测定(P 值的计算见前)。

致谢 α -受体亲和力试验由本校药理学教研室协助完成, 冯致华老师指导高效液相测定。

参考文献

- 1 黄文龙, 夏霖, 彭司勋. 药理学进展选论, 南京: 南京大学出版社, 1991: 46
- 2 黄文龙, 黄忱亚, 彭司勋等. 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(2): 81
- 3 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. 药学报, 1990, 25(11): 815
- 4 Koopmans RE and Rekker RF. *J Chromatogr*, 1984; 285: 267

Affinity to α -Adrenoceptor and QSAR of Some Substituted Benzyloquinoline

Huang Wenlong, Song Xueqin, Peng Sixun, Wang Erhua, Hua Weiyi

Division of Medicinal Chemistry

On the basis of the findings of cleaved products of tetrandrine to possess α -adrenoceptor antagonistic activity and integration of some structural features of calcium antagonists, 41 benzyloquinoline derivatives were designed and synthesized. Radioreceptor binding assay showed that these compounds exhibited varied degree of affinity to α -adrenoceptor and some of them possessed calcium antagonistic activity as well. The HPLC retention factor ($\log K'$) of these 41 compounds were determined as hydrophobic parameter. Octanol/water partition coefficient ($\log P$) of some compounds were also determined by shake flask method. QSAR analysis showed that the α_1 -adrenoceptor affinity of these compounds increased significantly with the enhancement of π (hydrophobic character of substituents) and R (resonance effect), but reduced with the increase of MR (Molar Refractivity).

Key words Benzyloquinoline; Affinity to α -adrenoceptor; HPLC parameter $\log K'$; QSAR

更 正

中国药科大学学报 1993 年第 1 期第 11 页《含芳氧乙胺结构异喹啉衍生物的合成及降压活性》一文系本人的硕士研究生毕业论文, 导师为倪沛洲、夏霖副教授, 发表时因作者的疏忽, 署名有误, 正确的署名应为: 孙宏斌, 倪沛洲, 夏霖。特此更正, 并向导师和读者致歉。

作者 孙宏斌