

N-酰化苄基四氢异喹啉类化合物的合成 及其抗血小板聚集活性

高林东 孔荣祖¹

(华东理工大学药物化工研究所, 上海 200237; ¹中国药科大学药物化学教研室, 南京 210009)

摘 要 合成了 14 个 *N*-酰化苄基四氢异喹啉化合物, 并选择其中 10 个化合物做了抗血小板聚集作用的体外试验, 结果发现多数均具有一定的活性, 为今后该类化合物的研究提供了参考数据。

关键词 *N*-酰化四氢异喹啉; 抗血小板聚集; 合成

抗血小板聚集药物在国内广泛应用于某些心血管疾病和其它一些疾病如抗炎、抗过敏、抗哮喘等。研究、开发高效低毒的抗血小板聚集药物具有重要意义。罂粟碱、小檗碱、蝙蝠葛碱等均具有抑制血小板聚集作用^[1~3], 以该类天然产物为先导化合物合成的 6, 7-羟基取代的或 1-芳烷基取代的异喹啉衍生物, 具有较好的活性^[4, 5]。Cibastazol

为一具有酰胺结构的 2-氧喹啉衍生物, 该药已作为强效抗聚药在日本上市^[6]。本文选取异喹啉为母核, 依据已有的抗血小板聚集药物的构效关系^[7, 8], 合成了 14 个 *N*-酰化的苄基四氢异喹啉衍生物, 并选取 10 个进行 ADP 诱导的体外抗血小板聚集活性试验, 合成的 14 个化合物的结构和理化数据见表 1。

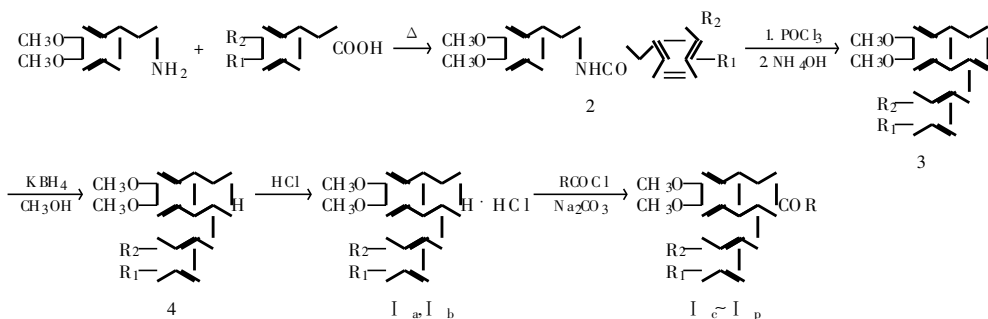


Fig. 1 Route of synthesis of compounds Ia~Ip

四氢异喹啉类化合物的合成方法很多, 考虑到原料和化合物的结构特点, 我们采用 Bischler-Napieraski 反应制备了 3, 4-二氢异喹啉化合物 (3), 再在甲醇中以硼氢化钾还原得到相应的四氢异喹啉化合物 (Ia, Ib)。在制备酰胺化合物 (2) 时, 用取代苯乙酸与取代苯乙胺

一起加热熔融直接反应, 以反应中是否有水汽生成作为终点指标, 这样减少了制备酯或酰氯一步反应, 并避免了使用高温溶剂^[9]。制备目的物 Ia~Ip 的酰化剂可以是酸酐、酰氯等, 或是用相应的羧酸与 SOCl₂、PCl₅ 等反应后不经分离直接用于 *N*-酰化反应。

初步药理实验表明,多数化合物具有不同程度的体外抗 ADP 诱导的血小板聚集活性(见表 2)。其中 **1** ($R = \text{p-CH}_2\text{O}$, $R' = \text{H}$) 活性最好,而 **1** ($R = \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}$) 活性最差,推测活性不仅与 *N*-酰化基团相关,而且与 1 位取代基性质相关,这可能与化合物和底物结合位点的间距及电子云分布密度有关

1 实验部分

熔点未经校正。薄层层析用青岛海洋化工厂生产的硅胶 GF₂₅₄与 CM C-Na(0.8%)水溶液铺板,110℃活化 1 h 后置干燥器中备用;254 nm 紫外显色;碘化铋钾显色剂显色。柱层析用青岛海洋化工厂生产的硅胶干法装柱。元素分析仪:CARLOERBA STRUMENTAZIONE ELEMENTAL ANALYZER MOD: 1106 红外光谱仪:PERKIN-ELMER 983 infrared spectrophotometer;核磁共振仪:JEOL-FX90Q 型, Bruker SF300Q 型, TMS 内标;质谱仪:ZAB-HS 型, HP5989A 型, NICOLET FTMS2000 型 *N*-3', 4'-二甲氧基苯乙基-4-苄氧基苯乙酰胺 (**2b**)

4-苄氧基苯乙酸 23.5 g 和 3,4-二甲氧基苯乙胺 17.3 g 加入反应瓶中,氮气流保护下加热,维持油浴温度 190~200℃反应 15~20 min,稍冷,加氯仿溶解,氯仿层依次用 3% 盐酸,饱和碳酸氢钠,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂,残留固体用 95% 乙醇重结晶,得白色针状结晶 (**2b**) 31.2 g, mp: 114~116℃ (Lit^[10]: 115~117℃)。

1-(4'-苄氧基)苄基-6,7-二甲氧基-3,4-二氢异喹林 (**3b**)

将化合物 (**2b**) 15 g 无水甲苯 80 ml 和三氯氧磷 8 ml 加入反应瓶,氮气流下回流 30 min,稍冷,将反应液慢慢倒入石油醚 (60~90℃) 400 ml 中,析出浅黄色固体,固体用石油醚洗 2~3 次,氯仿溶解,浓氨水碱化至

pH 8~9 水洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸去氯仿,得黄色固体 (**3b**) 16 g 直接用于下步反应。

1-(4'-苄氧基)苄基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (**1b**)

将化合物 (**3b**) 6 g 悬浮于甲醇 60 ml 中,分次加入硼氢化钾 2 g 室温搅拌反应 5 h,黄色固体消失,减压蒸去溶剂,固体加水溶解,氯仿提取三次。合并氯仿层,水洗至近中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂,得淡棕红色浆状物,丙酮溶解,冷却下滴加浓盐酸至 pH 1~2 研磨析出固体,过滤得白色固体,无水乙醇重结晶,得白色针状结晶 (**1b**) 3.5 g, mp: 198~199.5℃。

化合物 **1a** 同法制备。mp: 216~218℃ (Lit^[10]: 216~216.5℃)。

1-(4'-苄氧基)苄基-2-(4''-甲基)苯甲酰基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (**1d**)

将 (**1b**) 1 g 悬浮于无水苯 10 ml 中,室温搅拌下滴加对甲苯甲酰氯 0.75 g, 0.5 h 后分批加入无水碳酸钠粉末 0.7 g 搅拌 2 h,缓慢滴加 10% 氢氧化钠溶液 1 ml 搅拌 2 h,减压蒸去溶剂,残余固体用氯仿溶解,3% 盐酸洗涤,水洗至中性。无水硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂,无水乙醇重结晶,得白色颗粒状结晶 0.8 g 收率 67.1%, mp: 144~146℃, 元素分析 (%): C₃₃H₃₃NO₄, 计算值: C 78.08, H 6.55, N 2.76 实测值: C 77.84, H 6.52, N 3.12 IR (cm⁻¹): 3420, 3050, 2950, 1630, 1610, 1510 ¹H NMR (CDCl₃, δppm): 2.31 (s, 3H, CH₃); 3.60 (s, 3H, C₇-OCH₃); 3.80 (s, 3H, C₆-OCH₃); 5.01 (s, 2H, CH₂O); 6.10 (m, 1H, C₁-H); 6.57~7.34 (m, 15H, ArH); EIMS (*m/z*, %): 416, 310 (100), 192

化合物 **1k** 依此法制备。

其他化合物如 **1c**~**1j**, **1l**~**1o** 采用以氯仿作溶剂,冷却下以 PCl₅ 制备相应的酰氯,或者如 **1p** 采用无水苯作溶剂,以 SOCl₂ 制备相应的酰氯,不经分离,然后同法制备。

2 药理实验

2.1 体外抑制血小板聚集作用^[11]

取健康成年大鼠,按 0.4 ml/100 g 剂量用 3% 戊巴比妥麻醉,腹动脉取血,3.8% 枸橼酸钾抗凝,1100 r/min 离心 8 min,取富血小板血浆 (PRP),3000 r/min 再离心 5 min,取贫血小板血浆 (PPP);以 PPP 稀释 PRP 至血小板数 25 万 μL 取 300 μL 加样品溶液 5 μL 37℃ 恒温孵育 5 min,加 ADP 溶液 5 μL 诱导聚集 (ADP 终浓度 1.6 $\mu\text{mol/L}$),记录 5 min 内最大血小板聚集率。同时做空白对照。计算给药后的血小板聚集抑制率,作曲线求得 IC_{50}

Tab 2 Data of effects of some compounds in antiplatelet aggregation *in vitro*

Compound	IC_{50} $\mu\text{mol/L}$	Compound	IC_{50} $\mu\text{mol/L}$
I _f	165	I _d	540
I _p	200	I _k	850
I _j	305	I _m	860
I _o	425	I _e	> 1000
I _c	470	I _n	N

^a IC_{50} is 50 percent inhibition concentration N= not effect

致谢 药理实验承中国药科大学新药研究中心朱东亚老师指导。元素分析、红外光谱、核磁共振谱和质谱由中国药科大学理化测试中心、上海有机所、南京大学协助完成。

参考文献

1 储仲禄,黄才国,徐志平.小檗碱的抗血小板作用和机制.中国中西医结合杂志,1994 14(8): 510
2 佟丽,岳天立.蝙蝠葛碱对血小板聚集及花生四烯酸代谢的影响.药学报,1989 24(2): 85
3 Vignard LRL, Mongin JJ, Marquis NR. Platelet Aggregation IV. Platelet phosphodiesterase and its inhibition by vasodilators. *Biochem Biophys Res Commun*. 1971; 42: 1088
4 US 4 956 371
5 张慧斌,冯玫华,彭司勋.取代异喹啉与喹啉衍生物的合成及其生物活性.中国药科大学学报,1991, 22(6): 326
6 Meanwell NA, Seiler SM. Inhibitors of platelet cAMP phosphodiesterase. *Drugs Fut*. 1990 15(4): 369
7 Kato K, Ohkawa S, Terao S, et al. Thromboxane synthetase inhibitors (TXST). Design, synthesis and Evaluation of a novel series of ω -pyridylalkenoic acids. *J Med Chem*. 1985 28: 287
8 Nishi T, Tabusa F, Tanaka T, et al. Studies on 2-oxoquinoline derivatives as blood platelet aggregation inhibitors. III. *N*-cyclohexyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-(1,2-dihydro-2-oxo-6-quinolylloxy)-butylamide and related compounds. *Chem Pharm Bull*. 1983 31(3): 852
9 CA 53 17162i
10 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(3): 161
11 Nishi T, Yamamoto K, Shimizu T, et al. Studies on 2-oxoquinoline derivative blood platelet aggregation inhibitors I. *N*-alkyl-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolylloxy) butyrate and Related Compounds. *Chem Pharm Bull*. 1983 31(3): 798

Synthesis and Antiplatelet Aggregation of *N*-Acylated Tetrahydrobenzylisoquinoline

Gao Lindong, Kong Rongzu¹

Institute of Pharmaceuticals and Pesticides, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237; Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Fourteen *N*-acylated tetrahydrobenzylisoquinoline derivatives were designed and synthesized of which 13 were not reported previously. The preliminary pharmacological tests showed that most compounds exhibited various degrees of antiplatelet aggregation *in vitro*.

Key words *N*-Acyltetrahydroisoquinoline, Antiplatelet aggregation, Synthesis