行政院國家科學委員會專題研究計劃成果報告
BDTI 衍生物之構造與藥效關係研究
SAR Studies on BDTI Analogues

計畫編號：NCS 89-2314-B-038-016
執行期限：88 年 8 月 1 日至 89 年 7 月 31 日

主持人：陳繼明　台北醫學大學 藥學系
參與人員：柯文昌、張燕卿　台北醫學大學

一、中文摘要

BDTI(**1**)為苄基異奎琳化合物而具有選擇性之交感β_2受體興奮作用。今以BDTI 為先導化合物進行化學構造修飾並合成一系列類似物，研討其構造對藥效之影響。經一般常用 Bischler - Napieralski 反應可得具BDTI 類似物 **2** ~ **13**。 經氣管平滑肌測試鬆弛作用顯示 **6**、**8** 與 **9** 皆比BDTI 為佳；其中 **6** 與 **8** 經心肌實驗對心肌收縮力並無明顯增強，故 BDTI 類似物對氣管平滑肌之鬆弛作用具有選擇性。

關鍵字：
苄基異奎琳物，類似物化學合成，支氣平滑肌鬆弛作用，構造與藥效關係。

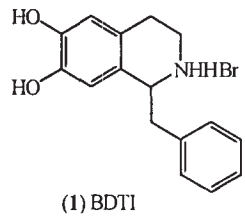
Abstract

BDTI (**1**) is a selective adrenergic β_2 agonist to relax the trachial spasm. Modification of BDTI by chemical synthesis generated twelve BDTI analogues (**2~13**). Compound **6**, **8** and **9** showed more potent than that of BDTI to relax the trachea smooth muscle. Furthermore, **6** and **8** were found to be selective relaxation effect in trachea without significant stimulation of heart.

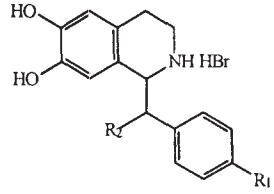
Keywords :
Isoquinolines; Synthesis of BDTI analogues; Bronchodilator; SAR studies.

二、前言

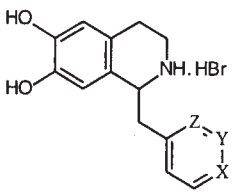
BDTI(**1**)為是本研究室合成之苄基異奎琳化合物而有選擇性之交感β_2受體興奮作用[1]，具有鬆弛支氣管平滑肌之效，比現今臨床氣喘用藥-- salbutamol 作用更強。前次[2,3] 研究發現 BDTI (**1**) isoquinoline 構造上除 catechol-OH 外，C_1 之 benzyl 取代基對其藥效性具有決定之影響，另(-)-比(+)BDTI 光學異構物作用強 168 倍，今欲探討 BDTI 之化學構造對交感神經受體β_1, β_2 興奮作用之關係，進行 BDTI(11)化學構造之修飾，製備多種類似物(**2~13**)並測試其藥理活性後，可進一步獲得其作用藥效集團，做為設計支氣管擴張劑重要之依據。



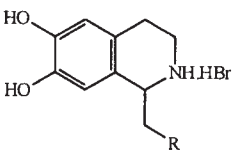
(1) BDTI

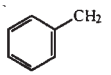


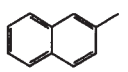
(2) R_1=F ; R_2=H　**(5)** R_1=CH_3 ; R_2=H
(3) R_1=Cl ; R_2=H　**(6)** R_1=NO_2 ; R_2=H
(4) R_1=Br ; R_2=H　**(7)** R_1=H ; R_2=CH_3



(8) X=N ; Y=C ; Z=C
(9) X=C ; Y=N ; Z=C
(10) X=C ; Y=C ; Z=N



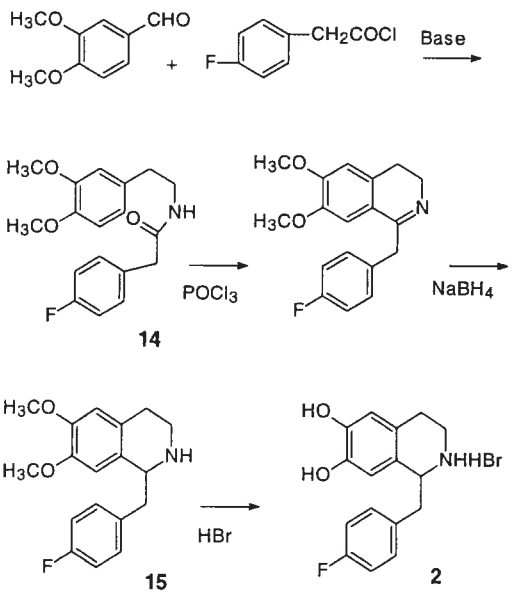
(11) R= 

(12) R= 

(13) R=

三、結果及討論

BDTI 類似物 **2** ~ **13** 之製備係依一般苄基異奎琳化合物之合成方法進行之；運用 Bichler-Napieraski 反應完成分子內 amide 親電子環化反應可得 1-benzyl-dihydroisoquinolines，經還原及去甲基反應可得目的物 **2** ~ **13**。以化合物 **2** 為例，簡略以下列反應方程式表示之。



各類似物之化學構造係依據其融點、IR、PMR、CMR、Mass 及元素分析等光譜數據確認之。

合成之化合物經天竺鼠離體氣管平滑肌測試，發現對 carbachol 引起之痙攣具鬆弛作用，其有效濃度 IC_{50}(uM)各為 19.4 ±1.6 (**1**); 67.4±12.8 (**2**); 80.1±35.2 (**3**); 67.7±53.9 (**4**); 118±46.3 (**5**); 9.2±5.4 (**6**); >300 (**7**); 1.9±0.7 (**8**); 12.6±5.1 (**9**); >1000 (**10**), >1000 (**11**); > 1000 (**12**); >1000 (**13**)，其中以 **8** 之作用最強, **6, 9** 次之，三種化合物作用均比 BDTI(**1**)更強。為顯示其對交感 β_2 受體興奮作用之選擇性，化合物 **8** 及 **6** 更以天竺鼠離體心肌測試對心臟交感 β_1 受體興奮作用，其有效濃度 IC_{50}(uM)各為 58.01±3.86 (**6**); 30.79±0.40 (**8**)。該兩化合物(**6, 8**)對於交感 β 受體具有選擇性氣管平滑肌鬆弛之效。由本研究初步 SAR 分析發現 isoquinoline 之 C-1 benzyl 之對位有取代拉電子基(-NO2 或 –N+=)時，可增加對氣管平滑肌之交感 β_2 受體興奮因而有鬆弛作用。

三、實驗部份

(一) 化學合成

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)-4-fluorophenylacetamide (14)

取 4-fluorophenylacetic acid (5.0 g，32 mmole)溶於 80 ml 無水苯，加入新鮮蒸餾之 $SOCl_2$ (20 ml)，共置於 250 ml 梨形瓶。於油浴下，加熱一個半小時後，減壓濃縮得黃色澄明油狀之 4-fluorophenylacetyl chloride，將此化合物溶於二氯甲烷(80 ml)，置於滴管漏斗中，立即使用。另取 Homoveratylamine (5.32 ml，32 mmole) 溶於二氯甲烷 (50 ml)與 5% NaOH 溶液 (35 ml)，置於 250 ml 梨形瓶。於冰浴下攪拌，並緩慢滴加入剛置備的化合物 4-fluorophenylacetyl chloride，滴完後，於室溫下繼續攪拌一小時。移置分液漏斗，取

二氯甲烷層，並以 H_2O 及 1N 鹽酸洗淨應。二氯甲烷層以無水硫酸鎂脫水，過濾後減壓濃縮得白色沈澱，以甲醇作再結晶，得化合物 **14**，(8.3g，81%)； m.p.：102-103 ℃；IR (KBr) cm^{-1}：3343 (NH)，1640 (Amide-I)，1515 (Amide-II)，1461 and 1438 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：2.65 (2H，*t*， *J* = 6.9 Hz，H-α')，3.31-3.44 (4H，*m*，H-β'& H-α)，3.80 (3H，*s*，OMe)，3.82(3H，*s*，OMe)，5.39 (1H，*br*，-NH)，6.51 (1H，*d*，*J* = 7.9 Hz，H-6')，6.68 (1H，*s*，H-2')，6.69 (1H，*d*，*J* = 8.1Hz，H-5')，6.95 (2H，*t*，*J*=8.6Hz，H-3& H-5)，7.10 (2H，*dd*，J_1 = 8.4 Hz *J2* = 5.5 Hz，H-2&H-6)。EIMS *m/z* (rel.int.)(%)：317 $[M]^{+\cdot}$ (6)，164 (100)，151 (30)，109 (47)。

1-(4'-Fluorobenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (15)HCl

取化合物 **14** (2.0 g，6.31 mmole)溶於甲苯(25 ml)，加入新鮮蒸餾之 $POCl_3$ (2.4 ml，25.2 mmole) 共置於 100 ml 梨形瓶中。整個系統以氯化鈣管與外界隔離，於油浴中加熱，迴流一個小時。反應結束減壓濃縮得黃褐色油狀物。將其溶於甲醇，於冰浴下，一面攪拌一面加入 $NaBH_4$ (2.4 g，63.0 mol)；少量多次加入，加完後於室溫繼續攪拌 30 分鐘，減壓濃縮，有白色沈澱析出，加水溶解，並以二氯甲烷充分萃取，合併二氯甲烷層，加無水硫酸鎂脫水，過濾後減壓濃縮可得淡黃色油狀物，加 10 % HCl / MeOH 溶液做成鹽酸鹽，再加少許乙醚則有白色沈澱析出，以甲醇及少許丙酮作再結晶，得化合物 **15**·HCl ， (1.0 g，47%)； m.p.：114-115℃；IR (KBr) cm^{-1}：3379 (NH)， 1636 and 1516(C=C)； ^{1}H-NMR (500MHz ， CD_3OD) δ ： 3.08-3.12 (2H，*m*，H-4)，3.20-3.22 (1H，*m*，H-3)，3.30-3.37 (2H，*m*，H-α)，3.54-3.56 (1H，*m*，(2H，*m*，H-α)，3.54-3.56 (1H，*m*，H-3)，3.64 (3H，*s*，OMe)，3.81 (3H，*s*，OMe)，4.73 (1H，*t*，*J* = 6.4 Hz，H-1)，6.49(1H，*s*，H-8)，6.80 (1H，*s*，H-5)，7.12 (2H，*t*，*J* = 8.8 Hz ，H-3'&H-5')，7.33 and 7.36 (2H ， *m* ， H-2'&H-6') 。EIMS *m/z* (rel.int.)(%)：192 (100)，176 (19)，109 (43) 。

1-(4'-Fluorobenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-trahydroisoquinoline (2) HBr

取化合物 **15**.HCl (0.84 g，2.5 mmol) 與 47% 濃氫溴酸 (5 ml)共置於 25 ml 之梨形瓶中，於油浴中加熱迴流一小時；反應結束後靜置，有沈澱產生，過濾後以甲醇作再結晶，即得白色結晶化合物 **2**·HBr (0.71 g，80%) ；m.p.：232-233℃；IR (KBr) cm^{-1}：3474 (NH)， 1626 and 1511 (C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：2.93-3.07 (2H，*m*，H-4)，3.20-3.24 (1H，*m*，H-3)，3.30-3.38 (2H，*m*，H-α)，3.43-3.48 (1H，*m*，H-3)，4.57 (1H，*t*，*J* = 6.4 Hz，H-1)，6.54 (1H，*s*，H-8)，6.63 (1H，*s*，H-5)，7.12 (2H，*t*，*J* = 8.7 Hz，H-3'& H-5') ，7.34 (2H，*dd*，J_1= 8.5 Hz *J2*= 5.5Hz，H-2'&H-6')；^{13}C-NMR (500MHz，CD_3OD) δ ：25.7 (C_4)，40.4(C_α)，40.9(C_3)，57.7(C_1)，114.3 (C_8)，116.3(C_5)，116.8 ($C_{5'}$)，117.0($C_{3'}$)，123.5 ($C_{6'}$)，123.7 ($C_{2'}$)，132.5($C_{1'}$)， 132.7 ($C_{4'}$)，145.7 (C_{8a})，147.0(C_{4a})， 162.8(C_6)，164.8(C_7)。EIMS *m/z* (rel.int.)(%)：272 (<1)， 164 (100)，109(33)。Electrospray *m/z*：274 $[M+1]^{+\cdot}$ 。Anal.Calcd for $C_{16}H_{17}BrFNO_2 \cdot CH_3OH$：C, 52.85；H, 5.44；N, 3.63。Found ：C, 52.35；H, 5.40；N, 3.57。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)-4-

chlorophenylacetamide (16)

白色化合物 **16**;m.p.：124-125℃；IR (KBr) cm^{-1}：3288 (NH)，1644 (Amide-I)，1517 (Amide-II)，1493 and 1461 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：2.67 (2H，*t*，*J* = 6.70 Hz，H-α')，3.43-3.49 (4H，*m*，H-β' & H-α)，3.82 (3H，*s*，OMe)，3.84(3H，*s*，OMe)，5.60 (1H，*br*，exchangeable，NH)，6.50 (1H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-6')，6.61 (1H，*s*，H-2')，6.70 (1H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-5')，7.10 (2H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-3&H-5)，7.25 (2H，*t*，*J* = 8.2 Hz，H-2&H-6)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：335 $[M+2]^{+\cdot}$ (1)，333 $[M]^{+\cdot}$ (4)，164 (100)，151 (31)，125 (28)。

1-(4'-Chlorobenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(17)HCl

化合物 **17·HCl** (1.0 g，47%)；m.p.：244-246 ℃ (dec)；IR(KBr) cm^{-1}：3287 (NH)，1647，1517(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：3.05-3.10 (2H，*m*，H-4)，3.20-3.23 (1H，*m*，H-3)，3.30-3.31 (2H，*m*，H-α)，3.35-3.43 (1H，*m*，H-3)，3.63 (3H，*s*，OMe)，3.81 (3H，*s*，OMe)，4.83 (1H，*t*，*J* = 7.4 Hz，H-1)，6.48(1H，*s*，H-8)，6.81 (1H，*s*，H-5)，7.33 (2H，*d*，*J* = 8.4 Hz，H-3'&H-5')，7.39 (2H，*d*，*J* = 8.5 Hz，H-2'&H-6')。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：316 $[M]^{+\cdot}$ (<1)，192 (100)，176 (18)，125 (19)。

1-(4'-Chlorobenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (3)HBr

白色結晶化合物 **3**.HBr；m.p.：233-235 ℃(dec.)；IR (KBr) cm^{-1}：3417 (NH)，3200(OH)，1618，1531 (C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：2.94-3.10 (2H，*m*，H-4)，3.10-3.11 (1H，*m*，H-3)，3.28-3.31 (2H，*m*，H-α)，3.41-3.47 (1H，*m*，H-3)，4.66 (1H，*t*，*J* = 6.6 Hz，H-1)，6.53 (1H，*s*，H-8)，6.63 (1H，*s*，H-5)，7.32 (2H，*d*，*J* = 8.5 Hz，H-2'&H-6')，7.38 (2H，*d*，*J* = 8.5Hz，H-3'H-5')；^{13}C-NMR (CD_3OD) δ：25.6 (C_4)，40.5(C_α)，40.9(C_3)，57.5(C_1)，114.3 (C_8)，116.3(C_5)，123.4 ($C_{1'}$)，123.7 ($C_{4'}$)，130.2 ($C_{3'}$、$C_{5'}$)，132.3 ($C_{2'}$、$C_{6'}$)，134.6(C_{8a})，135.5(C_{4a})，145.7(C_6)，147.0(C_7)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：164 (100)，125 (11)。Electrospray *m/z*：290 $[M]^{+\cdot}$ (100)，291$[M+1]^{+\cdot}$，292$[M+1]^{+\cdot}$。Anal.Calcd for $C_{16}H_{17}BrClNO_2 \cdot H_2O$：C, 49.42；H, 4.89；N, 3.60。Found：C, 50.58；H, 5.18；N, 3.35。

N-(3'4'-Dimethoxyphenylethyl)-4-bromophenylacetamide (18)

化合物 **18**;m.p.：127-128 ℃；IR (KBr)cm-1：3289 (NH)，1642 (Amide-I)，1517 (Amide-II)，1461 and 1418 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：2.65 (2H，*t*，*J* = 7.2 Hz，H-α')，3.38-3.45 (4H，*m*，H-β' & H-α)，3.79 (3H，*s*，OMe)，3.83(3H，*s*，OMe)，6.49 (1H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-6')，6.59 (1H，*s*，H-2')，6.69 (1H，*d*，*J* = 8.0Hz，H-5')，7.02 (2H，*dd*，J_1 = 13.3 Hz *J2* = 8.4Hz，H-3&H-5)，7.39 (2H，*d*，*J* = 6.6 Hz，H-2&H-6)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：379$[M+2]^{+\cdot}$ (3)，377 $[M]^{+\cdot}$ (4)，171 (6)，164 (100)，151 (20)。

1-(4'-Bromobenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (19)HCl

化合物 **19·HCl**;m.p.：148-149 ℃；IR (KBr) cm^{-1}：3432 (NH)，1639，1519(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：3.05-3.18 (2H，*m*，H-4)，3.19-3.21 (1H，*m*，H-3)，3.34-3.39 (2H，*m*，H-α)，3.41-3.47 (1H，*m*，H-3)，3.63 (3H，*s*，OMe)，3.81 (3H，*s*，OMe)，4.74 (1H，*t*，

s，OMe)，4.74 (1H，*t*，J = 7.4 Hz，H-1)，6.45(H，*s*，H-8)，6.81 (1H，*s*，H-5)，7.26 (2H，*d*，*J* = 8.3 Hz，H-3'&H-5')，7.54 (2H，*d*，*J* = 8.3 Hz，H-2'&H-6')。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：192 (100)，176 (17)，170 (10)。

1-(4'-Bromobenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (4)HBr

白色結晶化合物 **4·HBr**; m.p.：244-245℃(dec.)；IR (KBr) cm^{-1}：3502 (NH)，3212(OH)，1621 and 1520 (C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：2.93-2.99 (2H，*m*，H-4)，3.08-3.11 (1H，*m*，H-3)，3.29-3.30 (2H，*m*，H-α)，3.39-3.41 (1H，*m*，H-3)，4.67 (1H，*t*，*J* = 7.5 Hz，H-1)，6.43 (1H，*s*，H-8)，6.63 (1H，*s*，H-5)，7.26 (2H，*d*，*J* = 8.3 Hz，H-3'&H-5')，7.54 (2H，*d*，*J* = 8.3 Hz，H-2'&H-6')；^{13}C-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：25.7 (C_4)，40.6(C_α)，40.9(C_3)，57.5(C_1)，114.3(C_8)，116.3(C_5)，122.6 ($C_{4'}$)，123.4 (C_{4a})，123.8(C_{8a})，132.6 ($C_{2'}$、$C_{6'}$)，133.2 ($C_{3'}$、$C_{5'}$)，136.0($C_{1'}$)，145.7(C_6)，147.0(C_7)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：164 (100), 171 (4)。Electrospray *m/z*：335 $[M+1]^{+\cdot}$，336 $[M+2]^{+\cdot}$ (100)，337 $[M+3]^{+\cdot}$。Anal.Calcd for $C_{16}H_{17}Br_2NO_2 \cdot H_2O$：C, 44.34；H, 4.39；N, 3.23。Found：C, 44.38；H, 4.44；N, 3.10。

N-(3'4'-Dimethoxyphenylethyl)-4-tolylacetamide (20)

化合物 **20**；m.p.：119-121℃；IR (KBr) cm^{-1}：3412 (NH)，1680 (Amide-I)，1540 (Amide-II)，1460 and 1470 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：2.31(3H，*s*，CH_3)，2.65 (2H，*t*，*J* = 7.2 Hz，H-α')，3.39-3.42 (4H，*m*，H-β'&H-α)，3.80 (3H，*s*，OMe)，3.83(3H，*s*，OMe)，5.37(1H，*br*，NH)，6.53 (1H，*d*，*J* = 8.1Hz，H-6')，6.58 (1H，*s*，H-2')，6.70 (1H，*d*，*J* = 8.1Hz，H-5')，7.02 (2H，*d*，*J* = 7.9Hz，H-3&H-5)，7.09 (2H，*d*，*J* = 7.9 Hz，H-2&H-6)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：313$[M]^{+\cdot}$ (6)，164 (100)，151 (27.5)，105 (64)。

1-(4'-Tolylmethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (21) HCl

化合物 **21·HCl**; m.p.：254-256℃；IR (KBr) cm^{-1}：3020 (NH)，1638，1540(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：2.34(3H，*s*，CH_3)，3.04-3.07 (2H，*t*，*J* = 6.5 Hz，H-4)，3.15-3.18 (1H，*m*，H-3)，3.30-3.31 (1，*m*，H-3)，3.33-3.36 (2H，*m*，H-α)，3.60 (3H，*s*，OMe)，3.81 (3H，*s*，OMe)，4.70 (1H，*t*，*J* = 7.4Hz，H-1)，6.45 (1H，*s*，H-8)，6.80 (1H，*s*，H-5)，7.19 (4H，*t*，*J* = 9.0 Hz，H-3'&H-5'7H-2'&H-6')。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：192 (100)，176 (17)，105 (18)。

1-(4'-Tolylmethyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (5) HBr

白色化合物 **5·HBr**；m.p.：156-158℃ (dec.)；IR (KBr) cm^{-1}：3477 (NH)，3420(OH)，1586 and 1528(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：2.34(3H，*s*，CH_3)，2.92-3.07 (3H，*m*，H-4&H-3)，3.30-3.31 (2H，*m*，H-α)，3.39-3.46(1H，*m*，H-3)，4.63 (1H，*t*，*J* = 8.4 Hz，H-1)，6.60 (1H，*s*，H-8)，6.62 (1H，*s*，H-5)，7.20 (4H，*s*，H-3'&H-5'&H-2'&H-6'；^{13}C-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：19.8($C_{7'}$)，24.3 (C_4)，39.5(C_α)，39.6(C_3)，56.4(C_1)，112.9 (C_8)，114.8(C_5)，122.3 ($C_{2'}$)，129.1($C_{6'}$)，129.5 ($C_{3'}$)，130.2($C_{5'}$)，131.2 (C_{4a})，137.2 (C_{8a})，137.2 ($C_{1'}$)，139.0($C_{4'}$)，144.4(C_6)，

147.5(C_7)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：270 (<1)，164 (100)，105 (20)。Electrospray *m/z*：270 $[M+1]^{+\cdot}$ (100)。Anal.Calcd for $C_{17}H_{20}BrNO_2 \cdot H_2O$：C, 55.43；H, 5.81；N, 3.80。Found：C, 55.37；H, 5.88；N, 3.95。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)-4-nitrophenylacetamide (22)

化合物 **22**；m.p.：122-124℃；IR (KBr) cm^{-1}：3313 (NH)，1656 (Amide-I)，1520 (Amide-II)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：2.70 (2H，*t*，*J* = 7.2 Hz，H-α')，3.46-3.58 (4H，*m*，H-β'&H-α)，3.81 (3H，*s*，OMe)，3.83(3H，*s*，OMe)，5.42(1H，*br*，NH)，6.56 (1H，*d*，*J* = 7.3 Hz，H-6')，6.62 (1H，*s*，H-2')，6.71 (1H，*d*，*J* = 8.0 Hz，H-5')，7.35 (2H，*t*，*J* = 8.4Hz，H-3&H-5)，8.13 (2H，*d*，*J* = 8.2Hz，H-2&H-6)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：344 $[M]^{+\cdot}$ (4)，164 (100)，151 (36)，137 (3)。

1-(4'-Nitrobenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (23)HCl

化合物 **23·HCl**；m.p.：214-215℃；IR (KBr) cm^{-1}：3280 (NH)，1638，1500(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：2.09-2.11 (2H，*m*，H-4)，2.85-2.91 (2H，*m*，H-α)，3.27-3.48 (2H，*m*，H-3)，3.75 (3H，*s*，OMe)，3.83 (3H，*s*，OMe)，4.36 (1H，*t*，*J* = 7.4Hz，H-1)，6.49 (1H，*s*，H-8)，6.57 (1H，*s*，H-5)，7.21 (2H，*t*，*J* = 7.8Hz，H-3'&H5')，7.30 (2H，*t*，*J* = 7.9Hz，H-2'&H-6')。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：192 (100)，176 (16)，137 (1)。

1-(4'-Nitrobenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(6) HBr

化合物 **6·HBr** (0.75 g，63%)；m.p.：233-235℃；IR (KBr) cm^{-1}：3474 (NH)，3332(OH)，1603 and 1514(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：2.94-2.99 (2H，*m*，H-4)，3.08-3.12 (1H，*m*，H-3)，3.29-3.31 (2H，*m*，H-α)，3.32-3.48 (1H，*m*，H-3)，4.64 (1H，*t*，*J* = 6.3Hz，H-1)，6.54 (1H，*s*，H-8)，6.63 (1H，*s*，H-5)，7.11 (2H，*t*，*J* = 8.7Hz，H-3'&H-5')，7.34 (2H，*dd*，J_1 =13.8Hz J_2 =5.5Hz，H-2'&H-6')；^{13}C-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：25.7 (C_4)，40.4(C_α)，40.9(C_3)，57.7(C_1)，114.3(C_8)，116.3(C_5)，116.8 ($C_{3'}$)，117.0 ($C_{5'}$)，132.5($C_{2'}$)，123.7 ($C_{6'}$)，123.5 (C_{4a})，132.6(C_{8a})，145.7(C_6)，147.0(C_7)，162.8($C_{1'}$)，164.8 ($C_{4'}$)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：164 (100)，149(6)，109 (30)。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl) α-methylphenacetamide (24)

化合物 **24**；(10.8 g，52%)；m.p.：81-83℃；IR (KBr) cm^{-1}：3349 (NH)，1640 (Amide-I)，1520 (Amide-II)，1447 and 1420 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：1.48 (3H，*d*，*J* = 7.2 Hz，CH_3)，3.02 (2H，*t*，*J* = 6.9 Hz，H-α')，3.38-3.55 (4H，*m*，H-β'&H-α)，3.75 (3H，*s*，OMe)，3.83(3H，*s*，OMe)，5.40(1H，*br*，NH)，6.50 (1H，*t*，*J* = 8. 1Hz，H-6')，6.57 (1H，*s*，H-2')，6.68 (1H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-5')，7.19 (2H，*d*，*J*=7.1Hz，H-3&H-5)，7.24 (1H，*m*，H-4)，7.29 (2H，*t*，*J*=7.2Hz，H-2&H-6)。EI mass *m/z* (rel. int.)(%)：313$[M]^{+\cdot}$ (5)，164 (100)，51(19)，105 (45)。

1-(α-Methylbenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(25) HCl

化合物 **25·HCl**；m.p.：234-235℃；IR (KBr) cm^{-1}：3447 (NH)，1613 and 1520(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD)

δ：1.38 (3H，*d*，*J*=7.1Hz，CH_3)，3.02 (2H，*t*，*J* = 6.7 Hz，H-4)，3.23-3.34(1H，*m*，H-3)，3.39-3.51(2H，*m*，H-α)，3.79 (3H，*s*，OMe)，3.83(3H，*s*，OMe)，4.74(1H，*d*，*J* = 8.2 Hz，H-1)，6.82 (1H，*s*，H-8)，6.84 (1H，*s*，H-5)，7.35-7.36 (1H，*m*，H-4')，7.40-7.44 (4H，*m*，H-2'&H-6'&H-3'&H-5')。EI mass *m/z* (rel. int.) (%)： 192 (100) ，176(20) ，105 (27)。

1-(α -Methylbenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(7) HBr

化合物 **7·HBr**；m.p. ： 226-227 ℃ ；IR (KBr) cm^{-1}：3441 (NH)，3228(OH) ，1616 and 1525(C=C) ； ^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：1.37 (3H，*d*，*J*=7.1Hz，CH_3)，2.93 (2H，*t*，*J* = 6.8 Hz，H-4)，3.19 (1H，*t*，*J* = 6.5 Hz，H-3)，3.29-3.25(2H，*m*，H-α)，3.41-3.46 (1H，*m*，H-3)，4.60(1H，*t*，*J* = 8.7 Hz，H-1)，6.65 (1H，s，H-8)，6.78 (1H，*s*，H-5)，7.33 (1H，*m*，H-4')，7.41 (4H，*m* ，H-2'&H-6'&H-3'&H-5') ； ^{13}C-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：19.8 (CH_3) ，24.8 (C_4)，38.9(C_α)，43.6(C_3)，61.3(C_1)，116.3 (C_8)，116.4(C_5)，122.8 ($C_{4'}$)，124.1 ($C_{2'}$、$C_{6'}$) ，139.0 ($C_{3'}$、$C_{5'}$) ，128.8 (C_{4a})，130.6(C_{8a}) ，142.1($C_{1'}$) ，145.2(C_6) ，147.3(C_7)。EI mass *m/z* (rel.int.)(%)：164 (100)，105 (16)。Electrospray *m/z*：270[M+1] $^{+.}$。Anal.Calcd for $C_{17}H_{20}BrNO_2$ ： C, 58.30； H, 5.83；N, 4.00。Found： C, 57.29； H, 5.70 ； N, 4.03。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)-4-pyridylacetamide (26)

取 4-Pyridylacetic acid hydrochloride (5.0 g，29 mmol) 懸浮於二氯甲烷(200 ml) ，加入三乙胺 (4.0 ml) 、N,N'-Dicyclohexyl carbodiimide(DCC) (7.2 g)以及 Homoveratrylamine (4.8 ml ，29 mmole)，共置於 250 ml 梨形瓶。將整個系統以氯化鈣與外界隔離，以磁石攪拌並於室溫下反應隔夜。顏色由深黃色變成淺黃色，過濾後減壓濃縮，以 silica gel (70-230 mesh) 之層析管柱 (2 × 50 ㎝) 以 n-Hexane：ethyl acetate＝ 50：1 為沖提液，純化得黃色粉末，以甲醇再結晶，得黃白色粉末，即為化合物 **38** (3.1 g；34 %)；m.p.：99-100℃；IR (KBr) cm^{-1}：3352 (NH)，1643 (Amide-I)，1515 (Amide-II)，1436,1415 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：2.74 (2H，*t*，*J* = 7.3 Hz，H-α')，3.46-3.50 (2H，*m*，H-β')，3.65 (2H，*t*，*J* = 7.0 Hz，H-α)，3.81 (3H，*s*，OMe) ，3.83 (3H，*s*，OMe) ，6.36 (1H，*br*，NH)，6.62 (1H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-6')，6.66 (1H，*s*，H-2')，6.73 (1H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-5')，7.50 (2H，*d*，*J* = 3.7 Hz，H-2&H-6)，8.53 (2H，*d*，*J* = 5.6 Hz，H-3&H-5)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：300 [M] $^{+.}$ (6), 164 (100), 151 (35), 92 (27) 。

1-(4'-Pyridylmethyl)-6,7–dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(27) HCl

化合物 **27·HCl**；m.p.：204-205 ℃；IR(KBr) cm^{-1}：3333 (NH)，1642 and 1504 (C=C) ； ^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：3.06-3.09 (2H，*m*，H-4)，3.37-3.39(1H，*m*，H-3)，3.58-3.63(2H，*m*，H-α)，3.82-3.97 (1H，*m*，H-3)，3.75 (3H，*s*，OMe)，3.82 (3H，s，OMe)，5.09 (1H，*t*，*J* = 8.9 Hz，H-1)，6.83(1H，*s*，H-8) ，6.85 (1H，*s*，H-5)，8.25 (2H，*d*，*J* = 6.5 Hz，H-2'&H-6')，8.88 (2H，*d*，*J* = 6.5Hz，H-3'&H-5')。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：192 (67)，191 (78)，176 (77)，161(4)，93 (100)，92 (37)

1-(4'-Pyridylmethyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (8) HBr

化合物 **8·HBr**。;m.p.：207℃；IR (KBr) cm^{-1}：3367(NH)，3254(OH)，1642 and 1509 (C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，D_2O) δ：2.96-3.01 (2H，*m*，H-4)，3.05-3.43(1H，*m*，H-3)，3.51-3.64(2H，*m*，H-α)，3.64-3.69 (1H，*m*，H-3)，4.90 (1H，*t*，*J*= 7.1Hz，H-1)，6.31 (1H，*s*，H-8)，6.77 (1H，*s*，H-5)，7.89 (2H，*d*，*J*=6.4Hz，H-2'&H-6')，8.70 (2H，*d*，*J* = 6.6 Hz，H-3'H-5')；^{13}C-NMR (500MHz，D_2O) δ：25.7 (C_4)，40.9(C_α)，41.4(C_3)，56.4(C_1)，116.2 (C_8)，118.2(C_5)，123.6 ($C_{2'}$)，126.1 ($C_{6'}$)，130.6(C_{4a}，C_{8a})，143.6 ($C_{3'}$，$C_{5'}$)，144.8(C_7)，146.7(C_6)，159.1($C_{4'}$) ；EIMS *m/z* (rel.int.)(%)：163 (38), 162 (34), 93 (100), 92 (31) 。Electrospray *m/z*：257[M+1] $^{+\cdot}$ ；Anal.Calcd for $C_{15}H_{17}Br_2N_2O_2\cdot H_20$：C, 41.29；H, 4.61；N, 6.15。Found ：C, 41.37；H, 4.37；N, 6.44。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)-3-pyridylacetamide (28)

白色結晶化合物 **28**；m.p.：109-110℃；IR (KBr) cm^{-1}：3329 (NH)，1642(Amide-I)，1516 (Amide-II)，1462 and 1426 (OMe) ；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3Cl_3) δ：2.69 (2H，*t*，*J*= 7.0 Hz，H-α')，3.44-3.49 (4H，*m*，H-β' &H-α)，3.80 (3H，*s*，OMe)，3.82(3H，*s*，OMe)，5.64 (1H，*br*，-NH)，6.59 (1H，*d*，*J*= 8.1 Hz，H-6')，6.62 (1H，*s*，H-2')，6.63 (1H，*d*，*J*= 8. 1Hz，H-5')，7.25 (1H，*q*，J_1 = 7.9 Hz，*J2*=4.9 Hz，H-5)，7.59 (1H，*d*，*J*= 7.8 Hz，H-4)，8.46 (1H，*s*，H-2)，8.49 (1H，*d*，*J*= 4.1 Hz，H-6)。EI mass *m/z*(rel.int.) (%)：300[M]$^{+\cdot}$ (12)，165 ()，164 (100) ，92 (21)。

1-(3'-Pyridylmethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(29) HCl

白色結晶化合物 **29·HCl**；m.p.：207-208℃；IR (KBr) cm^{-1}：3408(NH)，1615 and 1522 (C=C) ；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：3.05-3.08 (2H，*m*，H-4)，3.45-3.62(4H，*m*，H-3&H-α)，3.56 (3H，*s*，OMe)，3.81 (3H，*s*，OMe)，4.86(1H，*t*，*J*= 7.3 Hz，H-1)，6.30 (1H，*s*，H-8)，6.93 (1H，*s*，H-5)，8.01 (1H，*q*，*J*= 6.0Hz，H-5')，8.40 (1H，*d*，*J*= 8.1 Hz，H-6')，8.56 (1H，s，Ar-H at $C_{2'}$) ，8.73 (1H，*d*，*J* = 5.7 Hz，H-4')。EI mass *m/z* (rel.int.)(%)：283 (<1)，192 (100)，176(15)，92 (10) 。

1-(3'-Pyridylmethyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(9) HBr

化合物 **9·HBr** ;m.p.：216-217℃；IR (KBr) cm^{-1}：3517(NH)，3284(OH) ，1614 and 1530 (C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，D_2O) δ：2.98-3.00 (2H，*m*，H-4)，3.39-3.60(4H，*m*，H-3&H-α)，4.81 (1H，*t*，*J*= 7.1 Hz，H-1)，6.26 (1H，*s*，H-8)，6.78 (1H，*s*，H-5)，8.02 (1H，*q*，J_1 =7.8 Hz J_2= 5.9 Hz，H-5)，8.40 (1H，*d*，*J*= 8.2 Hz，H-4)，8.56 (1H，*s*，H-2')，8.73 (1H，*d*，*J*= 5.7 Hz，H-6')；^{13}C-NMR (500MHz，D_2O) δ：21.5 (C_4)，33.9(C_α)，36.6(C_3)，52.5(C_1)，112.2 (C_8)，114.2(C_5)，122.0 (C_{4a})，125.3(C_{8a})，133.9($C_{3'}$)，138.4 ($C_{4'}$)，140.0 (C_6)，140.6(C_7)，142.5($C_{2'}$)，146.0 ($C_{6'}$)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：164 (100)，93 (10)，92 (10)。Electrospray *m/z*：257[M +1] $^{+\cdot}$ (100)。Anal.Calcd for $C_{15}H_{17}$ $Br_2N_2O_2\cdot H_2O$：C, 41.37；H, 4.37；N, 6.44。Found：C, 41.25；H, 4.55；N, 6.24。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)-2-

pyridyalcetamide (30)

白色結晶化合物 **30**；m.p.：99-101℃；IR (KBr) cm^{-1}：3249 (NH)，1640 (Amide-I)，1515 (Amide-II)，1464 and 1430 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：2.73 (2H，*t*，*J* = 7.1 Hz，H-α')，3.46-3.49 (2H，*m*，H-β')，3.80-3.81 (2H，*m*，H-α)，3.80 (3H，*s*，OMe)，3.84(3H，*s*，OMe)，5.40 (1H，*br*，-NH)，6.64 (1H，*d*，*J* = 8.0 Hz，H-6')，6.65 (1H，*s*，H-2')，6.71 (1H，*d*，*J* = 7.8 Hz，H-5')，7.32 (1H，*t*，*J* = 6.0 Hz，H-5)，7.40 (1H，*d*，*J* = 7.8 Hz，H-3)，7.81 (1H，*t*，*J* = 7.7 Hz，H-4) ，8.41 (1H，*d* ，*J*=4.6Hz ，H-6)。EI mass *m/z* (rel.int.)(%)：301 (1)，300[M]$^{+\cdot}$ (4) ，165 (11)，164 (100)，92 (80)。

1-(2'-Pyridylmethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(31) HCl

白色結晶化合物 **31·HCl**；m.p.：209-210℃；IR (KBr) cm^{-1}：3333 (NH)，1617 and 1523 (C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：3.16-3.17 (2H，*m*，H-4)，3.29-3.34(2H，*m* ，H-α)，3.45-3.92 (2H，*m* ，H-3)，3.69 (3H ，*s* ，OMe)，3.82 (3H ，*s* ，OMe)，5.12(1H，*t*， *J* = 8.2 Hz，H-1) ，6.60 (1H，*s* ，H-8)，6.86 (1H，*s* ，H-5)，8.03 (1H，*t* ，*J* = 7.0 Hz，H-5')，8.15 (1H，*d*，*J* = 8.0 Hz ，H-3')，8.59 (1H ，*t* ，*J* = 8.1 Hz ，H-4') ，8.86 (1H，*d*，*J* = 5.5 Hz，H-6')。EI mass *m/z* (rel.int.)(%)：284[$M^{+\cdot}$] (2)，192 (100)，92 (18) 。

1-(2'-Pyridymethyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (10)HBr

白色結晶化合物 **10·HBr** ；m.p.：173-174℃；IR (KBr) cm^{-1}：3318 (-NH)，1616 and 1526 (C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：3.01-3.10 (2H，*m*，H-4)，3.34-3.48 (2H，*m*，H-α)，3.66-3.82 (2H，*m*，H-3)，5.06 (1H，*t* ，*J* = 7.4 Hz ，H-1)，6.24 (1H ，*s* ，H-8)，6.68 (1H，*s* ，H-5)，8.08 (1H，*t* ，*J*=6.6Hz ，H-5')，8.21 (1H ，*d* ，*J*=8.0Hz ，H-3')，8.65 (1H ，*t* ，*J*=8.1Hz ，H-4')，8.86 (1H ，*d* ，*J*=5.7Hz ，H-6')；^{13}C-NMR (500MHz ，CD_3OD) δ ：25.3 (C_4) ，38.7(C_α) ，40.2(C_3)，55.3(C_1)，113.9 (C_8)，116.7(C_5)，121.2 ($C_{4'}$)，124.0 ($C_{6'}$)，127.7 (C_{4a})，130.4 (C_{8a})，143.5($C_{5'}$)，146.0($C_{3'}$)，147.6 (C_6)，148.5(C_7) ，152.2($C_{6'}$)。EI mass *m/z*(rel.int.)(%)：164 (8)，163 (38)，93 (100)，92 (25) 。Electrospray *m/z*：257 [M +1]$^{+\cdot}$。Anal.Calcd for $C_{15}H_{17}Br_2N_2O_2 \cdot H_2O$ ：C, 41.37 ； H, 4.37；N, 6.44。Found： C, 41.57； H, 4.60 ；N, 6.28。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)phenyl-propionamide (32)

化合物 **32**；m.p.：124-125℃；IR (KBr) cm^{-1}：3303 (NH)，1640 (Amide-I)，1518 (Amide-II)，1459 and 1422 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ ：2.46-2.51 (2H，*m* ，H-α')，2.68 (2H，*t* ，*J* = 7.0 Hz ，H-β')，2.93 (2H，*t*，*J* = 7.7 Hz，H-β') ， 3.44 (2H ，*s* ，H-β)， 3.81 (3H，*s* ，OMe)，3.82(3H ，*s* ，OMe)，6.00(1H，*br* ，NH)，6.60 (1H，*d* ，*J* = 8.1 Hz ，H-6')，6.64 (1H，*s* ，H-2')，6.75 (1H ，*d* ，*J* = 8.1 Hz ，H-5')，7.16 (3H，*t* ，*J* = 7.5 Hz，H-2&H-3&H-4)，7.24 (2H，*t* ，*J* = 7.2 Hz，H-5&H-6)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：313 [$M^{+\cdot}$] (5)，164 (100)，151 (27)，105 (27)，91(52) 。

1-Phenylethyl-6,7-dimethoxyphenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(33) HCl

化合物 **33·HCl** (2.72 g，56%)；m.p.：177-178℃；IR (KBr) cm^{-1} ：3489 (NH)，

178℃ ; IR (KBr) cm^{-1} : 3489 (NH) , 1611 and 1520(C=C) ; ^{1}H-NMR (500MHz , CD_3OD) δ : 2.26-2.36 (2H , *m* , H-4) , 2.81-2.86 (2H , *m* , H-3) , 3.29-3.31 (2H , *m* , H-α) , 3.40-3.78 (2H , *m* , H-β) , 3.79 (3H , *s* , OMe) , 3.81(3H , *s* , OMe) , 4.51(1H , *t* , *J* = 7.8 Hz , H-1) , 6.76 (1H , *s* , H-8) , 6.80 (1H , *s* , H-5) , 7.19-7.31(5H , *m* , H-2'&H-3'&H-4'&H-5') 。EIMS *m/z* (rel.int.) (%) : 297[M] $^{+\cdot}$ (<1) , 192 (100) , 176 (12) , 105 (7) , 91(16) 。

1-Phenylethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (11) HBr

白色結晶化合物 **11·HBr**; m.p. : 193-194 ℃ ; IR (KBr) cm^{-1} : 3514 (NH) , 3201(OH) , 1606 and 1525(C=C) ; ^{1}H-NMR (500MHz , CD_3OD) δ : 2.21-2.30 (2H , *m* , H-4) , 2.79-2.83 (2H , *m* , H-3) , 3.29-3.00 (2H , *m* , H-α) , 3.36-3.57 (2H , *m* , H-β) , 4.40(1H , *t* , *J* = 7.1 Hz , H-1) , 6.62 (1H , *s* , H-8) , 6.66 (1H , *s* , H-5) , 7.19-7.31 (5H , *m* , H-2'&H-3'&H-4'&H-5'&H-6) ; ^{13}C-NMR (500MHz , CD_3OD) δ : 25.7(C_β) , 32.5 (C_4) , 37.2 (C_α) , 41.0(C_3) , 56.2(C_1) , 113.9(C_8) , 116.3(C_5) , 123.8 ($C_{4'}$) , 124.0 ($C_{2'}$ 、 $C_{3'}$ 、 $C_{5'}$ 、$C_{6'}$) , 129.4 (C_{4a}) , 129.7(C_{8a}) , 141.7($C_{1'}$) , 145.9(C_6) , 146.8(C_7)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%) : 269[M+1] $^{+\cdot}$ (<1) , 164 (100) , 105 (4) , 91(20) 。Electrospray *m/z* : 270[M+1] $^{+\cdot}$ (100) 。Anal.Calcd for $C_{17}H_{20}BrNO_2$: C, 58.30 ; H, 5.71 ; N, 4.00 。Found : C, 58.29 ; H, 5.73 ; N, 4.12 。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)-2-naphthylacetamide (34)

化合物 **34** 。(6.5 g , 70%) ; m.p. : 115-116℃ ; IR (KBr) cm^{-1} : 3301 (NH) , 1650 (Amide-I) , 1517 (Amide-II) , 1446 and 1419 (OMe) ; ^{1}H-NMR (500MHz , $CDCl_3$) δ : 2.52 (2H , *t* , *J* = 6.8 Hz , H-α') , 3.34-3.38 (2H , *m* , H-β') , 3.99 (2H , *s* , H-α) , 3.73 (3H , *s* , OMe) , 3.80(3H , *s* , OMe) , 6.17 (1H , *d* , *J* = 8.1 Hz , H-6') , 6.43 (1H , *s* , H-2') , 6.48 (1H , *d* , *J* = 8.1 Hz , H-5') , 7.29 (1H , *d* , *J* = 6.9 Hz , H-4) , 7.38 (1H , *d* , *J* = 8.2 Hz , H-5) , 7.47-7.52 (2H , *m* , H-6&H-7) , 7.78 (1H , *d* , *J* = 8.2 Hz , H-5) , 7.85-7.88 (2H , *m* , H-1&H-8) 。EIMS *m/z* (rel.int.) (%) : 349 [M] $^{+\cdot}$ (8) , 164 (100) , 151 (25) , 141(42) , 115 (30) 。

1-(2'-Naphthylmethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (35) HCl

化合物 **35·HCl** (1.3 g , 61%); m.p. : 248-249℃ ; IR (KBr) cm^{-1} : 3305 (NH) , 1448 and 1463 (OMe) ; ^{1}H-NMR (500MHz , CD_3OD) δ : 3.07-3.19 (2H , *m* , H-4) , 3.20-3.36 (2H , *m* , H-α) , 3.67-3.90 (2H , *m* , H-3) , 4.82 (3H , *s* , OMe , 4.83 (3H , *s* , OMe) , 5.93 (1H , *s* , H-8) , 6.81(1H , *s* , H-5) , 7.37 (1H , *d* , *J* = 6.9 Hz , H-4') , 7.46 (1H , *t* , *J* = 8.0 Hz , H-3') , 7.51-7.58 (2H , *m* , H-6'&H-7') , 7.89 (1H , *d* , *J* = 8.2 Hz , H-5') , 7.94 (1H , *d* , *J* = 7.8 Hz , H-8') , 8.09 (1H , *d* , *J* = 8.2Hz , H-1') 。EIMS *m/z* (rel.int.) (%) : 332[M +1] $^{+\cdot}$ (<1) , 192 (100) , 176 (14) , 141(24) , 115 (2) 。

1-(2'-Naphthylmethyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline (12) HBr

白色結晶化合物 **12·HBr** (1.14 g , 73 %); m.p. : 278-280℃(dec.) ; IR (KBr) cm^{-1} : 3402 (NH) , 1631 and 1523 (C=C) ; ^{1}H-NMR (500MHz , CD_3OD) δ : 2.92-3.13 (2H , *m* , H-4) , 3.26-3.34(1H , *m* , H-3) , 3.55-3.62 (2H , *m* , H-α) , 3.94-3.98 (1H , *m* ,

(2H，*m*，H-α)，3.94-3.98 (1H，*m*，H-3)，4.80 (1H，*t*，*J* = 7.0Hz，H-1)，6.47 (1H，*s*，H-8)，6.67 (1H，*s*，H-5)，7.42 (1H，*d*，*J* = 6.2 Hz，H-4')，7.47 (1H，*t*，*J* = 7.1Hz，H-3')，7.55 (1H，*t*，*J* = 7.9 Hz，H-6')，7.63 (1H，*t*，*J* = 8.0 Hz，H-7')，7.89 (1H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-5')，7.95 (1H，*d*，*J* = 8.0Hz，H-8')，8.15 (1H，*d*，*J* = 8.6 Hz，H-1')；^{13}C-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：52.6 (C_4)，38.5(C_α)，40.9(C_3)，56.7(C_1)，114.4 (C_8)，116.4(C_5)，123.6($C_{4'}$)，123.7 ($C_{3'}$)，124.2($C_{6'}$)，126.7 ($C_{7'}$)，127.1($C_{5'}$)，127.8($C_{8'}$),129.7($C_{1'}$)，129.8($C_{4a'}$)，130.2($C_{8a'}$)，132.3(C_{4a})，133.1(C_{8a})，135.8($C_{2'}$)，145.6(C_6)，147.0(C_7)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：164 (100)，141 (32)，115(36)。Electrospray *m/z*：306.4[M+1]$^{+\cdot}$。Anal.Calcd for $C_{20}H_{20}BrNO_2 \cdot H_2O$：C, 59.4；H, 5.49；N, 3.50。Found ：C, 59.91；H, 5.48；N, 3.46。

N-(3',4'-Dimethoxyphenylethyl)-cyclohexylacetamide (36)

化合物 **36**；;m.p.：107℃；IR (KBr) cm^{-1}：3301 (NH)，1638 (Amide-I)，1518 (Amide-II)，1444 and 1423 (OMe)；^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：0.88-1.68 (11H，*m*，methylenes-H and methine-H)，2.73 (2H，*t*，*J* = 7.2 Hz，H-4)，3.31 (2H，*t*，*J* = 1.6 Hz，H-α)，3.39 (2H，*t*，*J* = 7.2 Hz，H-3)，3.80 (3H，*s*，OMe)，3.81(3H，*s*，OMe)，6.74 (1H，*d*，*J* = 8.1 Hz，H-6')，6.82 (1H，*s*，H-2')，6.85 (1H，*d*，*J* = 8.2 Hz，H-5')。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：305 [M]$^{+\cdot}$ (4)，164 (100)，151 (22)，97 (6)，91(6)。

1-Cyclohexylmethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (37) HCl

化合物 **37·HCl**;m.p.：192-193℃；IR (KBr) cm^{-1}：3424 (NH)，1616，1540(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：1.06-1.79(11H，*m*，cyclohexyl)，1.80-1.82(2H，*m*，H-4)，2.99-3.09 (2H，*m*，H-α)，2.30-2.56(2H，*m*，H-3)，3.80 (3H，*s*，OMe)，3.81(3H，*s*，OMe)，4.54(1H，*dd*，J_1= 9.3 Hz J_2=4.7Hz，H-1)，6.73 (1H，*s*，H-8)，6.80 (1H，*s*，H-5)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：289[M]$^{+\cdot}$ (<1)，192 (100)，176 (17)，93 (4)。

1-Cyclohexylmethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(13) HBr

白色結晶化合物 **13·HBr**;m.p.：119℃;IR (KBr) cm^{-1}：3429 (NH)，1625 and 1531(C=C)；^{1}H-NMR (500MHz，CD_3OD) δ：1.05-1.79 (11H，*m*，cyclohexyl)，2.87-3.02 (2H，*m*，H-4)，3.29-3.51 (4H，*m*，H-α&H-3)，4.43(1H，*q*，J_1 = 8.6 J_2 = 4.9 Hz，H-1)，6.60 (1H，*s*，H-8)，6.61 (1H，*s*，H-5)；^{13}C-NMR ((500MHz，CD_3OD) δ：25.7 ($C_{3'}$)，27.0($C_{5'}$)，27.2($C_{1'}$)，27.4($C_{4'}$)，30.7 ($C_{2'}$)，33.5 ($C_{6'}$)，34.9 (C_4)，40.7 (C_α)，43.4(C_3)，53.8 (C_1)，113.9(C_8)，116.2(C_5)，123.6 (C_{4a})，124.8(C_{8a})，145.9(C_6)，146.7(C_7)。EIMS *m/z* (rel.int.) (%)：260[M+1]$^{+\cdot}$ (<1)，164 (100)，89 (2)。Electrospray *m/z*：262.4[M +1]$^{+\cdot}$。Anal.Calcd for $C_{16}H_{24}BrNO_2$：C, 56.14；H, 7.07；N, 4.09。Found ：C, 56.45；H, 7.07；N, 4.00。

(二) 藥理活性試驗[3]

(a) 離體平滑肌鬆弛作用測定

將天竺鼠(450-610 g) 敲昏，以頸椎分離 (cervical dislocation) 方式將其犧牲；迅速取出氣管放入 Krebs 溶液中[組成如下：NaCl (6.9)，KCl (0.35)，$MgSO_4 \cdot 7H_20$ (0.145)，KH_2PO_4 (0.163)，$NaHCO_3$ (2.1)，$CaCl_2 \cdot 2H_20$ (0.2775) 及 Dextrose (1.82) (g / L)]，將附著在氣管的脂肪和結締組織小

L)]，將附著在氣管的脂肪和結締組織小心去除乾淨後，將氣管剪成 6-8 段軟骨環的小環，於平滑肌的對側將軟骨環剪開，再將軟骨環一端梆在 L 型的固定架上，另一端接到 force displacement transducer，然後將其固定於含有 5 ml Kreb 溶液的浴器，溫度維持在 37 ℃，給予 1.5g 的張力，並通以 95 % O_2 和 5 % CO_2 混合氣體。至少平衡 60 分鐘，其間並更換 3 次 Kreb 溶液後才進行實驗，加入 carbachol (10 μM)引起持續性收縮 10 分鐘後，再加入 BDTI **(1)** (1×10^{-2} - 3×10^{2} μM)及 **2** ~ **13** 衍生物(1×10^{-2} - 3×10^{2} μM)、Salbutamol (1×10^{-2} - 3×10^{2} μM) 或 Isoprenaline (1×10^{-2} - 3×10^{2} μM)觀察其鬆弛反應，其鬆弛強度是以 Isoprenaline (10 μM) 所引發之最大鬆弛反應的百分比表示之，以觀察不同化合物之累積性濃度對離體天竺鼠氣管鬆弛變化曲線，反應皆呈 dose-dependent effect 的變化。張力的變化是以 Grass polygraph 記錄，為防止天竺鼠前列腺素引發自發性收縮，實驗均在 indomethacin (2.8 μM) 存在下進行，且為了增加安定性加入 Vitamine C 溶液(0.2% 0.5ml)，當作抗氧化劑，以防止化合物氧化而失效。

(b) 離體心肌收縮作用之測定：

將天竺鼠(450-610 g) 敲昏，以頸椎分離 (cervical dislocation) 方式將其犧牲; 迅速取出心臟置於 Tyrode 溶液中，之後將左、右心房分離。右心房組織之一端以細線固定於電極底部，另一端則連接到 force displacement transducer 經由記錄器記錄右心房的自發性頻率和收縮張力，置入Tyrode 溶液 5ml 溫度維持在 37℃的浴器中，並通以 95 % O_2 和 5 % CO_2 混合氣體。右心房內含有竇房結 (SA node)節律，連接記錄器可記錄右心房的自發性頻率和收縮張力。心臟組織至少維持跳動 60 分鐘，加入 Vitamine C 溶液(0.2% 5ml) 當作抗氧化劑，再加入化合物 **6** 和 **8**，以觀察各物累積之性濃度對離體天竺鼠心肌收縮強度變化曲線，反應皆呈 dose-dependent effect 的變化。

五、參考文獻

1. C.H. Lin, C.M. Yang, C.M. Chen, C.M. Teng, Pharmacological characteristics of BDTI, a new isoquinoline derived β_2 adrenoceptor agonist in caine trachea and rat heart. Pharmacology **1996** 53 19-27.
2. C.M.Chen; C.M.Chen, Studies on the synthesis of isoquinolines as potential β –adrenergic blocking agents. Chin. Pharm. J. **1992** 44 61-73.
3. C.M. Chen; C.F. Lo. Synthesis of isoquinoline analogues modeled after higenamine. Chin. Pharm. J. **1990** 42 31-43.