

四氢异喹啉类生物碱的生物活性多样性及其作用机制

刘册家, 刘佃雨, 向 兰*

(山东大学药学院, 山东 济南 250012)

摘要: 四氢异喹啉类生物碱在自然界中分布广泛, 有些药物在临床上已广泛应用。随着对四氢异喹啉类生物碱研究的深入, 越来越多新的生物活性、新的作用机制和靶点被发现和揭示, 此类生物碱生物活性的多样性受到人们广泛关注。本文综述了近五年来四氢异喹啉类化合物在抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、抗凝血、支气管扩张及中枢神经系统作用等方面的活性及机制研究的新进展, 旨在为四氢异喹啉类生物碱的活性研究提供思路和启示, 为寻找先导化合物、合理设计药物分子提供依据。

关键词: 四氢异喹啉类生物碱; 生物活性多样性; 作用机制

中图分类号: R916

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 01-0009-08

Bioactivity diversity and functional mechanism of tetrahydroisoquinoline alkaloids

LIU Ce-jia, LIU Dian-yu, XIANG Lan*

(School of Pharmacy, Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: Tetrahydroisoquinoline alkaloids distributed widely in the nature and some have a broad application in clinic. More attention has been paid in recent years on this type of alkaloid, owing to the diverse range of biological activities exhibited by these alkaloids and the discovery of new functional mechanisms and molecular targets underlying these activities. This article summarized the recent advances in the biological activities and functional mechanism of tetrahydroisoquinoline, which included the activities such as antitumor, antibiotic, antiviral, anti-inflammatory, anticoagulation, bronchodilation, and the action on central nervous system, with the purpose of providing some ideas in the study of biological activity of this type of alkaloid and in the search for lead-compound and rational drug design.

Key words: tetrahydroisoquinoline alkaloids; bioactivity diversity; functional mechanism

四氢异喹啉类生物碱在自然界中分布广泛, 在木兰科、樟科、马兜铃科、毛茛科、小檗科、防己科、罂粟科等许多科的植物中都有分布。某些四氢异喹啉类生物碱如盐酸小檗碱、延胡索乙素等已经在临床上广泛应用。随着对植物化学成分研究的深入, 越来越多的四氢异喹啉类化合物被分离出来; 更有学者通过经典的化学合成方法如 Pictet-Spengler 合成法、Bischler-Napieralski 合成法、Pomazansky-Fischer 合成法

以及仿生合成法^[1]等进行修饰和改造, 丰富了四氢异喹啉类生物碱的结构多样性。随着对四氢异喹啉类生物碱研究的深入, 越来越多新的生物活性、新的作用机制和靶点被发现和揭示, 四氢异喹啉类生物碱生物活性的多样性已引起人们的广泛关注, 2002 年 Scott 等^[2]曾对四氢异喹啉类生物碱及其抗肿瘤活性进行过系统综述。2004 年本课题组和国内其他两个课题小组分别从马齿苋、金莲花和猪毛菜中发现了四氢异喹啉生物碱: 马齿苋酰胺 E (oleracein E)^[3]、金莲花碱 (trolline)^[4]或猪毛菜碱 A (salsoline A)^[5], 其在活性初筛中显示出抗菌、抗病毒^[4]及很强的抗氧化活性^[6], 在思考如何对此化合物的生物活性进行深入研

收稿日期: 2009-07-07.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30500651).

*通讯作者 Tel: 86-531-88382028, Fax: 86-531-88382548,

E-mail: xianglan02@sdu.edu.cn

究的过程中也引发了对四氢异喹啉生物碱活性多样性的关注。本文对最近五年来天然及合成的四氢异喹啉类生物碱在抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、抗凝血、支气管扩张及中枢神经系统作用等多方面的生物活性及其作用机制研究进展进行了综述,旨在为四氢异喹啉类生物碱的活性研究提供思路和启示,为寻找先导化合物、合理设计药物分子提供依据。

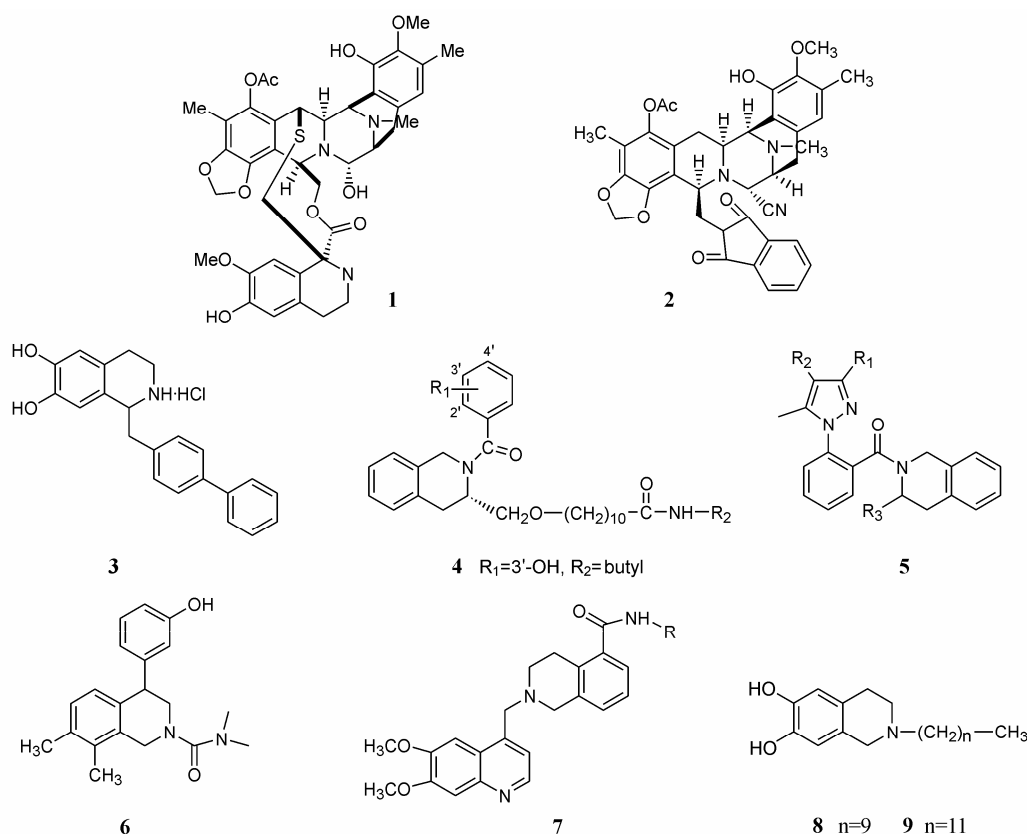
1 抗肿瘤活性

从加勒比海背囊动物红树海鞘 (*Ecteinascidia turbinata*) 中提取得到的含有 3 个四氢异喹啉环结构的 Ecteinascidin743 (海鞘素, 化合物 **1**), 在体内有良好的抗肿瘤活性, 近来西班牙 Pharmamar 公司将其开发为新药 Yondelis, 已经在英国、瑞士和菲律宾等许多国家上市, 用于治疗软组织肉瘤^[7], 另外还与强生公司合作研究其在子宫内肌瘤^[8]和乳腺癌^[9]治疗方面的应用。目前其全合成和类似物的合成已成为研究热点。Ecteinascidin743 抗癌的作用机制主要是通过 DNA 双链螺旋表面小沟里鸟嘌呤的 2-氨基共价结合, 其中 A 环和 B 环在结合中起主要作用, C 环的作用还不清楚, C-21 位的羟基对抗癌活性影响明显, 含有此羟基的类似物比不含的活性强^[10]。由于 Ecteinascidin743 在剂量范围内可造成碱性磷酸酶、胆红素及转氨酶类升高的肝毒性^[11], 对其类似物的构效关系进行深入研究并开发出抗癌活性高和肝毒性小的药物具有重大意义。具有哌嗪结构和 (1, 3')-双-四氢异喹啉骨架的 Phthalascidin650 (**2**) 是海鞘素类似物, 它对人的 K562 骨髓瘤细胞、A549 肺癌细胞、MCF-7 乳腺癌细胞及小鼠的 P388 白血病细胞和淋巴性白血病 L-1210 细胞都有较强的抑制活性, 它是通过 C-21 位上的含 N 基团形成的亲电亚胺阳离子与细胞中的 DNA 烷基化而抑制肿瘤细胞增殖^[12]。Mohler 等^[13]发现化合物 **3** 对鼠 C6 神经胶质瘤细胞 ($IC_{50} = 2.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的选择性远高于正常星形细胞 ($IC_{50} = 29.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 对其类似物进一步研究发现联苯结构是产生细胞毒的原因之一, 叔胺结构的存在可以增强细胞毒性, 但会使其选择性下降。Lin 等^[14]发现化合物 **4** 可选择性地抗乳腺癌细胞增殖, 它通过拮抗雌激素受体发挥作用, 且对雌激素受体的亲和力 (relative binding affinity, RBA = 5) 远大于目前临床治疗乳腺癌常用的药物他莫昔芬 (RBA = 1), 以此类母核结构为先导化合物, 对雌激素受体调节剂设计具有重要意义。抗凋亡基因 Bcl-2 在人血癌和实体瘤中高表达, 其高同源性家族成员 Bcl-xL 在肺癌和卵巢癌中高表达, Porter 等^[15]发现的一系列四氢异喹啉

化合物可以通过抑制 Bcl-2 和 Bcl-xL 蛋白的表达来加速细胞凋亡, 以 **5** 为母核结构, 在 R_2 上以 Br、Cl 取代时活性增强。驱动蛋白 Eg5 能促进细胞有丝分裂中微管形成纺锤体, Tarby 等^[16]发现化合物 **6** 通过抑制驱动蛋白 Eg5 (ATPase, $IC_{50} = 104 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 发挥抑制细胞增殖的作用。血管内皮生长因子对新生微细毛细血管的形成有促进作用, 含激酶域插入片段受体 (kinase insert domain containing receptor, KDR) 是血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR2), Choquette 等^[17]发现以 **7** 为骨架的四氢异喹啉类化合物能够选择性抑制 KDR, 从而抑制新生微细毛细血管的形成, 阻止对肿瘤细胞的营养供应而“饿死”肿瘤细胞。四氢异喹啉类生物碱可以分别从烷基化、受体调节、抑制抗凋亡基因、抑制新生血管生成等不同机制来发挥抗肿瘤作用, 通过构效关系研究, 设计同时具有几个或全部作用机制的多途径多靶点的四氢异喹啉结构化合物是开发抗癌新药的又一途径。

2 抗病原微生物活性

2.1 抗病毒活性 近年来从植物中提取到的很多四氢异喹啉类生物碱具有抗 HIV 作用, 并且发现四氢异喹啉结构母核对发挥抗病毒活性至关重要。Kashiwada 等^[18]发现从莲花 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 叶片中分离得到的苜基四氢异喹啉类生物碱 (+)-1-(R)-乌药碱和 (-)-1-(S)-去甲基乌药碱能够抑制人 T 淋巴细胞 H9 中 HIV 病毒复制 [EC_{50} 分别为 $2.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和小于 $3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 治疗指数 TI (treatment index, TI) 分别大于 125 和 25]。Iwasa 等^[19]发现在 10 余种结构简单的四氢异喹啉生物碱中, 1-甲基-6, 7-二羟基四氢异喹啉在 H9 淋巴细胞中抑制 HIV 复制活性较强, 其 $EC_{50} = 0.65 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, TI = 181。6, 7-二羟基四氢异喹啉类生物碱的抗 HIV 活性随着 C-1 位上烷基链的加长而降低; 其异构体 7, 8-二羟基四氢异喹啉的活性则比较低, 在浓度为 $1.17 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对 HIV-1 逆转录酶的抑制率只有 48%。此外, Cheng 等^[20, 21]在研究 1-芳基-6, 7-二羟基 (甲氧基)-四氢异喹啉类对 C8166 细胞中 HIV-1III_B 的抑制活性构效关系中发现, 6, 7-二羟基四氢异喹啉类 6, 7-二甲氧基四氢异喹啉类生物碱细胞毒性低, 有较高的治疗指数; 当用 4-甲基苯基、2-萘基和 3-氯苯基代替 C-1 位的甲基时仍有较强的抗 HIV 活性, EC_{50} 分别为 8.24 、 6 和 $5.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, TI 分别为 95、159 和 130。由此可见, 四氢异喹啉抗 HIV 的活性与 C1 位取代基的类型、羟基的位置等密



切相关。

2.2 抗真菌活性 羊毛甾醇 14- α -去甲基化酶 (sterol 14- α -demethylase, CYP51) 是真菌甾醇生物合成中的关键酶, 是开发抗真菌药物的重要靶点。Zhu 等^[22]通过构建白色念珠菌 CYP51 的三维模型以及研究 CYP51 的活性位点, 首次发现 6, 7-二羟基-四氢异喹啉-2-烷基类衍生物具有抗真菌活性; 这些先导化合物与 CYP51 主要是通过与脂蛋白的非共价结合而抑制 CYP51 的酶活性, 与临床常用的唑类抗真菌药物的作用机制明显不同; 其中 **8** 和 **9** 在抗新型隐球菌、近平滑念珠菌、烟曲霉、红色毛癣菌、大小孢子菌方面要等于或强于氟康唑; 结构上与 2 位 N 相连的碳原子数目以 7~13 个为宜, 碳链太长则亲脂性太强, 与 CYP51 的 S3 位点结合不好, 太短虽然能进入活性位点但不能与疏水区域紧密结合而发挥作用。

3 抗炎作用

Tsoyi 等^[23]研究发现四氢异喹啉类化合物 CKD712 [即化合物 **10**, (S)-YS49] 在脂多糖诱导 RAW264.7 小鼠产生的炎症模型中具有较好抗炎作用, 在 10~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内呈剂量依赖性抑制诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和 NO 的生成, 但对 COX-2 和 PGE2 的抑制

作用却较弱, 初步表明它是通过抑制 JAK-2/STAT-1 两条通路来发挥抗炎作用的; 其 S 型异构体对 iNOS 的抑制作用强于 R 型异构体。Seo 等^[24]以 N-乙酰基-7-羟基-6-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉先导化合物 **11** 为基础合成的 17 个四氢异喹啉衍生物, 可抑制脂多糖激活的 BV-2 胶质细胞产生 NO, 其中 N-丙酰基-7-羟基-6-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉的作用最强, 在 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可使脂多糖激活 BV-2 胶质细胞产生的 NO 降低 64%, 而且使四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 的量减少 49%, 而 BH4 在一氧化氮合成酶的二聚化和催化中起重要作用; 若在 C-1 和 N-2 位引入较长的脂肪链可减弱这种抑制作用, 而使抗炎作用降低。此类化合物在体内是否具有活性还有待深入研究。

4 支气管扩张作用

瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1), 广泛分布于哺乳动物气道的感觉神经, 是辣椒素特异性受体, 与配体结合后被激活, 若与 TRPV1 拮抗剂结合可以使小气管舒张, 改善呼吸。Dalence-Guzmán 等^[25-27]以先导化合物 **12** (RESPIR 4-95) 为基础合成了系列 B 区域含 N 的杂环化合物, 对 TRPV1 受体有抑制作用, 在体外

以白三烯 D4 诱导的小气管收缩为模型,发现苯并(五、六、七、八)元氮脂肪杂环衍生物均有不同程度的抑制收缩作用,其中以 B 区域为六元环时的四氢异喹啉衍生物活性最明显,但在含 N 的哌啶环上有其他取代基时会导致活性下降,可能是因为取代基造成的立体位阻产生较大影响。A 区域儿茶酚是必须的结构,用氨基、氰基、甲氧羰基代替儿茶酚结构中的羟基,会导致活性降低;在 A 环上双氯取代可以增强活性,而单氯取代则使活性降低。B 区域和 C 区域间以硫脲基或酰胺基相连时活性要强于以脲基相连的化合物, C 区域以辛基替代时舒张活性下降^[28]。此类化合物以取代的儿茶酚 A 环和哌啶稠和,再与取代芳基相连为基本母核,对于平喘新药的开发将有借鉴意义。

5 抗凝血作用

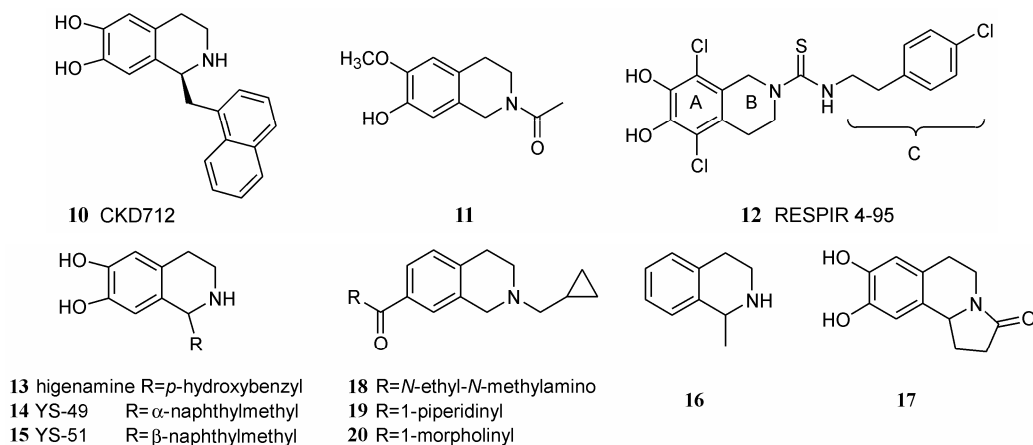
Zheng 等^[29]发现在 3-(S)-四氢异喹啉-3-羧酸上的 N 用氨基酸修饰后提高了其水溶性和生物活性,体内外测试显示后者提高了对 ADP、花生四烯酸 (AA)、血小板活化因子、凝血酶诱导的血小板聚集的抑制作用,其中用丝氨酸修饰的化合物最具有开发为新药的潜力。Malovichko 等^[30]发现 7-氨基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉类化合物为新型纤维蛋白原受体拮抗剂,在体外显示出较强的抑制血小板聚集的活性。苄基四氢异喹啉生物碱去甲乌药碱 13 (higenamine) 及其类似物 1-(α -萘甲基)-6, 7-二羟基四氢异喹啉 (YS-49, 14) 和 1-(β -萘甲基)-6, 7-二羟基四氢异喹啉 (YS-51, 15) 可通过抑制 AA 合成血栓素 A2 (TXA2), 从而抑制血小板聚集^[31]; YS-49 和 YS-51 的 S-异构体对脂多糖 (20 mg·kg⁻¹) 诱导鼠的弥散性血管内凝血 (DIC) 比 R-异构体更有效;在由 AA 诱导的血小板聚集中, YS-49 (IC₅₀ = 32.8 μ mol·L⁻¹) 和 YS-51 (IC₅₀ = 39.4 μ mol·L⁻¹) 表现出比去甲乌药碱 (IC₅₀ = 2.99 mmol·L⁻¹)

更好的抑制活性,原因是 YS-49 和 YS-51 的 1-位上是 α -萘基和 β -萘基,其亲脂性更强,因此 1-位上取代基对活性影响较大^[32]。另外 Sun 等^[33]发现 S-型的 YS-49 的氢溴酸盐能够增强血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达,而 HO-1 的表达增加可以降低机体对血管紧张素受体 II (Ang II) 的敏感性,即减弱了 Ang II 对血管平滑肌细胞 (VSMCs) 增殖的诱导作用, S-型 YS-49 可能会对高血压和动脉粥样硬化有很好的疗效。

6 中枢神经系统作用

6.1 神经毒性和神经保护作用 多巴胺的内源性代谢产物如 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉、1-苄基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉、1-甲基-6, 7-二羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (去甲猪毛菜碱, salsolinol) 等四氢异喹啉生物碱对多巴胺能神经元有毒性,是引起帕金森病的潜在因素之一^[34]。此外,儿茶酚类四氢异喹啉比不含儿茶酚结构的四氢异喹啉类化合物毒性更强;在 C-1 和 N-1 位连有甲基的四氢异喹啉的氧化产物比简单的四氢异喹啉的毒性更强,其中 1 (R), 2 (N)-二甲基-6, 7-二羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉的氧化产物 1, 2-二甲基-6, 7-二羟基异喹啉氮鎓离子 [1, 2-DMDHIQ⁺] 对 SH-SY5Y 人多巴胺能神经母细胞瘤细胞的毒性最强^[35]。Kotake 等^[36]研究发现在芳香取代基的 3 和 (或) 4 位有羟基或甲氧基的 1-苄基四氢异喹啉化合物和 1, 3-二甲基四氢异喹啉对 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤有细胞毒作用 (IC₅₀ $\leq$ 200 mmol·L⁻¹), 并且对线粒体 NADH 辅酶 Q 氧化还原酶有抑制作用 (IC₅₀ $\leq$ 100 μ mol·L⁻¹), 这些化合物的毒性作用机制可能与对该酶的抑制有关。

有趣的是,另一些四氢异喹啉化合物却具有神经保护作用,如 1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (1MeTIQ) 16 可抑制神经毒剂 MPP⁺, 6-羟基多巴胺、鱼藤酮和 1-苄基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉对体外培养大鼠中脑神



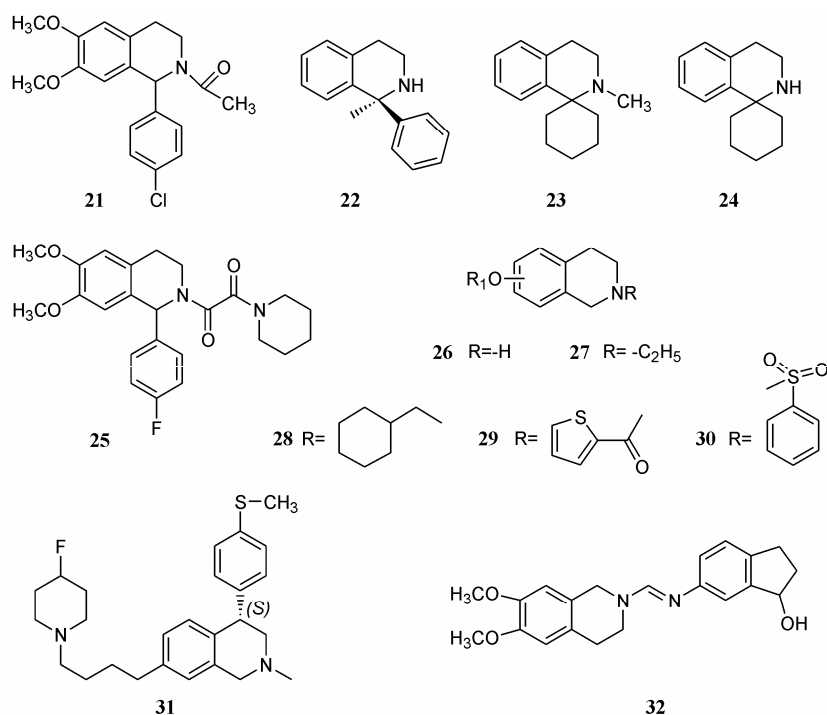
经细胞的毒性作用,特别是酪氨酸羟化酶呈阳性的神经细胞;进一步研究发现只有 (*R*)-1MeTIQ 具有神经保护作用,而 (*S*)-1MeTIQ 作用很弱,所以这种神经保护作用具有立体选择性;由于 1MeTIQ 与多巴胺受体没有亲合性,而且对这 4 种神经毒剂造成的线粒体复合物 I 的抑制并没有影响,这种神经保护作用可能是通过间接提高抗氧化活性而达到的^[37]。此外,1MeTIQ 及其 5-, 6-, 和 7-羟基衍生物对 1-甲基-6, 7-二羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉诱导的 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞的毒性具有保护作用,并可抑制神经毒剂 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导 C57BL 小鼠产生的帕金森症状及脑内多巴胺含量的减少,可能对帕金森病具有潜在治疗作用^[38]。此类化合物中 C-1 位取代基的类型、羟基的有无和多少对多巴胺能神经元的作用迥然不同,其确切的作用机制还不清楚,仍有待深入研究。

作者课题小组从中药马齿苋中得到的马齿苋酰胺 E 为儿茶酚结构的四氢异喹啉类生物碱 (17)^[3],具有体外抗氧化作用,可清除 DPPH 自由基,抑制双氧水诱导的大鼠脑匀浆内丙二醛的产生^[6];其对缺糖缺氧引起的新生小鼠大脑皮层神经细胞损伤具有保护作用,机制主要是通过抑制凋亡途径,促进 Bcl-2 的表达,抑制 Bax 的表达^[39]。由于其结构与 1-甲基-6, 7-二羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉类似,此化合物及其衍生物对多巴胺能神经元是毒剂还是具有保护作用值得进一步研究。

此外,四氢异喹啉衍生物对 AD 也有潜在的治疗作用。生理情况下脑内神经细胞分泌的 β 淀粉样前体蛋白 (APP) 由 α 、 β 和 γ 分泌酶使其裂解, α 分泌酶裂解产物为具有神经元保护作用的 sAPP α ,而 β 和 γ 分泌酶协同裂解则产生 A β 1-40 和 A β 1-42; A β 1-42 是 AD 致病核心,容易聚集、凝集成斑块,具有很强的神经毒性,A β 1-42 在凝集过程中可激活小胶质细胞和补体,释放细胞因子、自由基、NO 和大量毒素,诱导炎症反应,影响微管的稳定性,促使微管相关蛋白 Tau 蛋白异常磷酸化,激活凋亡信号传导通路,导致神经元凋亡和坏死^[40]。Hu 等^[41]模拟单胺氧化酶 B 抑制剂雷沙吉兰,合成了新型的含有环丙甲基的 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉类化合物,并发现其具有协同神经保护作用:化合物 18、19、20 在 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时能够使 γ 分泌酶活性降低 35%~72%,从而抑制 A β 1-42 的释放,同时 18、19、20 对细胞外信号调节激酶 (ERK) 有激活作用,明显促进 sAPP α 分泌的生成量,这类化合物对 AD 可能具有潜在治疗作用。

6.2 抗惊厥作用 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体为离子型谷氨酸受体,在中枢神经系统中神经递质传递以及学习与记忆密切相关的突触可塑性方面发挥着重要作用,该受体的过度刺激还与中风以及亨廷顿病、癫痫等神经退行性疾病中的神经细胞死亡有关,非竞争性的 AMPA 受体拮抗剂已成为开发治疗神经系统疾病药物的方向之一。Gitto 等^[42]开发出的非竞争性的 AMPA 受体拮抗剂 *N*-乙酰基-1-(对氯苯基)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (化合物 21) 具有抗癫痫作用,其 *R* 型异构体比 *S* 型活性更高。该化合物能通过血脑屏障,有良好的代谢动力学参数,在各种动物模型中对全身的强大阵挛性癫痫发作均有效。此外,将其注射于失神性癫痫转基因大鼠模型的初级躯体感觉皮质的口周区时,它能减少棘波放电 (spike-wave discharge, SWD) 次数和持续时间,对失神性癫痫发作可能有疗效^[43]。*N*-甲基-*D*-门冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA) 受体是另一种离子型谷氨酸受体,与学习、记忆、突触可塑性、神经发育、缺血性脑损伤、神经退行性病变、癫痫等许多生理病理过程密切相关,化合物 22、23、24 都是非竞争性的 NMDA 受体拮抗剂,其中 23 具有很强的抗痉挛作用。在发生听源性癫痫的 DBA/2 老鼠体内,化合物 25 对阵挛 ($\text{ED}_{50} = 44.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) 和强直性痉挛 ($\text{ED}_{50} = 33.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) 表现出良好的抗惊厥活性,而且 25 也是 AMPAR 的非竞争性拮抗剂^[44]。

6.3 改善认知作用 H_3 受体是组胺受体中的一类亚型结构,此受体与多动症、认知障碍、精神分裂症以及肥胖等有关。利用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 治疗抑郁症时有较为明显的副作用,如认知损害和疲劳等症^[45],而 H_3 受体抑制剂能够改善这些负面效应。Jesudason 等^[46]合成一系列四氢异喹啉类化合物: R 可分别为氢 (26)、乙基 (27)、环己基甲基 (28)、2-噻吩甲酰基 (29) 和苯磺酰基 (30); 当取代基 R_1O -在四氢异喹啉环的 6 位或 7 位时,各化合物对 H_3 受体的亲和力较好,抑制常数 K_i 较小,产生拮抗 H_3 受体的活性,而 R_1O -位于四氢异喹啉环的其他位置如 5-位或 8-位时,抑制常数 K_i 较大。Deng 等^[47]则利用拼合原理合成了具有氟西汀结构母核和四氢异喹啉类结构的化合物 31,对 H_3 受体和 5-羟色胺再摄取转运蛋白都有抑制作用,对治疗抑郁和认知改善可能具有一定作用。



6.4 抗精神病作用 传统的抗精神失常药物多为多巴胺 D2 受体拮抗剂, 其副作用较大。Suckling 等^[48] 在研究同时具有拮抗 5-羟色胺 7 受体 (5-HT₇)、激动毒蕈碱胆碱受体 (M4) 和与多巴胺 D2 受体具有低亲和性的新型抗精神失常药物中, 通过对 2 000 多种植物提取成分的筛选, 发现了 5-HT₇ 受体拮抗剂和 M4 毒蕈碱胆碱受体激动剂的结构特点, 并在此基础上合成了一系列四氢异喹啉类化合物, 其中化合物 **32** 在配体结合试验中对 5-HT₇ 的 K_i 为 $0.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对 M4 受体的 K_i 为 $0.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 与 D2 受体的 K_i 大于 $300 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 体内实验表明该化合物可剂量依赖性地抑制由安非他明 ($1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 诱导的大鼠过度活动, ED_{50} 值为 $8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 有望成为抗精神分裂症的新型药物。

7 结语

四氢异喹啉类生物碱的生物活性多样性与其结构多样性密切相关, 丰富的自然分布提供了其结构的多样性和广阔的物质基础, 通过对天然来源的四氢异喹啉生物碱进行体内活性筛选, 发现优良的先导化合物, 经过化学合成对其结构进行改造、修饰和优化是丰富四氢异喹啉生物碱结构多样性的重要途径。对四氢异喹啉为结构母核的生物碱在抗肿瘤、抗病原微生物、抗炎症及中枢神经系统调节等方面生物活性多样性的认识 and 了解, 将为研究中药药效物质基础中四氢异喹啉类化合物的生物活性、作用机制及

发现新药物提供思路和借鉴; 四氢异喹啉生物活性的多样性也反映这类化合物作用的多途径和多靶点, 这为药物化学家寻找先导化合物、从多途径多靶点的角度合理设计药物分子提供了广阔思路。

References

- [1] Gu H. Biomimetic Synthesis of Mannich Alkali, Tetrahydroisoquinoline and Tetrahydro- β -Carboline (Mannich 碱、四氢异喹啉及四氢- β -咔啉的仿生合成) [D]. Xi'an: Northwest University, 2007.
- [2] Scott JD, Williams RM. Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics [J]. Chem Rev, 2002, 102: 1669-1730.
- [3] Xiang L, Xing DM, Wang W, et al. Alkaloids from *Portulaca oleracea* L. [J]. Phytochemistry, 2005, 66: 2595-2601.
- [4] Wang RF, Yang XW, Ma CM, et al. A bioactive alkaloid from the flowers of *Trollius chinensis* [J]. Heterocycles, 2004, 63: 1443-1448.
- [5] Zhao YX, Ding XB. Studies on the alkaloids from *Salsola collina* Pall [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2004, 39: 598-600.
- [6] Yang ZJ, Liu CJ, Xiang L, et al. Phenolic alkaloids as a new class of antioxidants in *Portulaca oleracea* [J]. Phytother Res, 2009, 23: 1032-1035.
- [7] Tewari D, Saffari B, Cowan C, et al. Activity of trabectedin (ET-743, Yondelis) in metastatic uterine leiomyosarcoma [J]. Gynecol Oncol, 2006, 102: 421-424.

- [8] Sessa C, Perotti A, Noberasco C, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of trabectedin and doxorubicin in advanced soft tissue sarcoma and breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45: 1153–1161.
- [9] McMeekin DS, Lisyanskaya A, Crispens M, et al. Single-agent trabectedin as second-line therapy of persistent or recurrent endometrial cancer: results of a multicenter phase II study [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114: 288–292.
- [10] David-Cordonnier MH, Gajate C, Olmea O, et al. DNA and non-DNA targets in the mechanism of action of the antitumor drug trabectedin [J]. *Chem Biol*, 2005, 12: 1201–1210.
- [11] Lee JK, Leslie EM, Zamek-Gliszczynski MJ, et al. Modulation of trabectedin (ET-743) hepatobiliary disposition by multidrug resistance-associated proteins (Mrps) may prevent hepatotoxicity [J]. *Toxicol Appl*, 2008, 228: 17–23.
- [12] Aubry S, Pellet-Rostaing S, dit Chabert JF, et al. Synthesis and inhibition of cancer cell proliferation of (1,3)-bis-tetrahydroisoquinolines and piperazine systems [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 2598–2602.
- [13] Mohler ML, Kang GS, Hong SS, et al. Discovery of antiangioma activity of biaryl 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline derivatives and conformationally flexible analogues [J]. *J Med Chem*, 2006, 49: 5845–5848.
- [14] Lin HR, Safo MK, Abraham DJ. Identification of a series of tetrahydroisoquinoline derivatives as potential therapeutic agents for breast cancer [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 2581–2589.
- [15] Porter J, Payne A, de Candole B, et al. Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective Bcl-2 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 230–233.
- [16] Tarby CM, Kaltenbach RF 3rd, Huynh T, et al. Inhibitors of human mitotic kinesin Eg5: characterization of the 4-phenyl-tetrahydroisoquinoline lead series [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 2095–2100.
- [17] Choquette D, Teffera Y, Polverino A, et al. Discovery of novel 1, 2, 3, 4-tetrahydro-isoquinolines and 3, 4-dihydroisoquinoline-1 (2*H*)-ones as potent and selective inhibitors of KDR: synthesis, SAR, and pharmacokinetic properties [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 4054–4058.
- [18] Kashiwada Y, Aoshima A, Ikeshiro Y, et al. Anti-HIV benzyloisoquinoline alkaloids and flavonoids from the leaves of *Nelumbo nucifera*, and structure-activity correlations with related alkaloids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 443–448.
- [19] Iwasa K, Moriyasu M, Tachibana Y, et al. Simple isoquinoline and benzyloisoquinoline alkaloids as potential antimicrobial, antimalarial, cytotoxic, and anti-HIV agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9: 2871–2884.
- [20] Cheng P, Huang N, Jiang ZY, et al. 1-Aryl-tetrahydroisoquinoline analogs as active anti-HIV agent *in vitro* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 2475–2478.
- [21] Chen KX, Xie HY, Li ZG, et al. Quantitative structure-activity relationship studies on 1-aryl-tetrahydroisoquinoline analogs as active anti-HIV agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 5381–5386.
- [22] Zhu J, Lu J, Zhou Y, et al. Design, synthesis, and antifungal activities *in vitro* of novel tetrahydroisoquinoline compounds based on the structure of lanosterol 14 α -demethylase (CYP51) of fungi [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 5285–5289.
- [23] Tsoyi K, Kim HJ, Shin JS, et al. HO-1 and JAK-2/STAT-1 signals are involved in preferential inhibition of iNOS over COX-2 gene expression by newly synthesized tetrahydroisoquinoline alkaloid, CKD712, in cells activated with lipopolysaccharide [J]. *Cell Signal*, 2008, 20: 1839–1847.
- [24] Seo JW, Srisook E, Son HJ, et al. Syntheses of tetrahydroisoquinoline derivatives that inhibit NO production in activated BV-2 microglial cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43: 1160–1170.
- [25] Dalence-Guzmán MF, Berglund M, Skogvall S, et al. SAR studies of capsazepinoid bronchodilators. Part 1. The importance of the catechol moiety and aspects of the B-ring structure [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 16: 2499–2512.
- [26] Skogvall S, Dalence-Guzmán MF, Berglund M, et al. Discovery of a potent and long-acting bronchorelaxing capsazepinoid, RESPIR 4-95 [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21: 125–133.
- [27] Berglund M, Dalence-Guzmán MF, Skogvall S, et al. SAR studies of capsazepinoid bronchodilators. Part 2. Chlorination and catechol replacement in the A-ring [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 2513–2528.
- [28] Berglund M, Dalence-Guzmán MF, Skogvall S, et al. SAR studies of capsazepinoid bronchodilators 3: the thiourea part (coupling region) and the 2-(4-chlorophenyl) ethyl moiety (C-region) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 2529–2540.
- [29] Zheng MQ, Zhang XY, Zhao M, et al. (3*S*)-*N*-(*L*-aminoacyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines, a class of novel antithrombotic agents: synthesis, bioassay, 3D-QSAR, and ADME analysis [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 9574–9587.
- [30] Malovichko OL, Petrus AS, Krysko AA, et al. Derivatives of 7-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline and isophthalic acids as novel fibrinogen receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 5294–5297.
- [31] Pyo MK, Lee DH, Kim DH, et al. Enantioselective synthesis of (*R*)-(+)- and (*S*)-(–)-higenamine and their analogues with effects on platelet aggregation and experimental animal model

- of disseminated intravascular coagulation [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 4110–4114.
- [32] Pyo MK, Kim JM, Jin JL, et al. Effects of higenamine and its 1-naphthyl analogs, YS-49 and YS-51, on platelet TXA2 synthesis and aggregation [J]. *Thromb Res*, 2007, 120: 81–86.
- [33] Sun JJ, Kim HJ, Seo HG, et al. YS49, 1-naphthylmethyl-6, 7-dihydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline, regulates angiotensin II-stimulated ROS production, JNK phosphorylation and vascular smooth muscle cell proliferation via the induction of hemeoxygenase-1 [J]. *Life Sci*, 2008, 82: 600–607.
- [34] Kang JH. Salsolinol, a tetrahydroisoquinoline catechol neurotoxin induces human Cu, Zn-superoxidie dismutase modification [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2007, 40: 684–689.
- [35] Takahashi T, Maruyama W, Deng Y, et al. Cytotoxicity of endogenous isoquinolines to human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *J Neural Transm*, 1997, 104: 59–66.
- [36] Kotake Y, Sekiya Y, Okuda K, et al. Cytotoxicity of 17 tetrahydroisoquinoline derivatives in SH-SY5Y human neuroblastoma cells is related to mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase inhibition [J]. *Neurotoxicol*, 2007, 28: 27–32.
- [37] Kotake Y, Taguchi R, Okuda K, et al. Neuroprotective effect of 1-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline on cultured rat mesencephalic neurons in the presence or absence of various neurotoxins [J]. *Brain Res*, 2005, 1033: 143–150.
- [38] Okuda K, Kotake Y, Ohta S. Parkinsonism-preventing activity of 1-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline derivatives in C57BL mouse *in vivo* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29: 1401–1403.
- [39] Xiang L, Yang ZJ. Application of amide alkaloids from *Portulaca oleracea* L. in the preparation of antioxidants and neuron protecting agents: CN, 200810014427.1 [P]. 2008-03-05.
- [40] Standridge JB. Vicious cycles within the neuropathophysiologic mechanisms of Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2006, 3: 95–108.
- [41] Hu MK, Liao YF, Chen JF, et al. New 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline derivatives as modulators of proteolytic cleavage of amyloid precursor proteins [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 1957–1965.
- [42] Gitto R, Ficarra R, Stancanelli R, et al. Synthesis, resolution, stereochemistry, and molecular modeling of (*R*)- and (*S*)-2-acetyl-1-(4-chlorophenyl)-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline AMPAR antagonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 5417–5423.
- [43] Citraro R, Russo E, Gratterer S, et al. Effects of non-competitive AMPA receptor antagonists injected into some brain areas of WAG/Rij rats, an animal model of generalized absence epilepsy [J]. *Neuropharmacol*, 2006, 51: 1058–1067.
- [44] Gitto R, De Luca L, Pagano B, et al. Synthesis and anticonvulsant evaluation of *N*-substituted isoquinoline AMPA receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 2379–2384.
- [45] Fava GA, Fabbri S. Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic target [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 2002, 26: 1019–1027.
- [46] Jesudason CD, Beavers LS, Cramer JW, et al. Synthesis and SAR of novel histamine H3 receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 3415–3418.
- [47] Deng XH, Jimmy TL, Liu J, et al. A practical synthesis of enantiopure 7-alkoxy-4-aryl-tetrahydroisoquinoline, a dual serotonin reuptake inhibitor/histamine H3 antagonist [J]. *Org Process Res Dev*, 2007, 11: 1043–1050.
- [48] Suckling CJ, Murphy JA, Khalaf AI, et al. M4 agonists/5HT₇ antagonists with potential as antischizophrenic drugs: serominic compounds [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 2649–2655.