

3,4-二氢-海南新碱类似物的合成及抗溃疡作用*

刘瑞武 高由松 张守仁 梁晓天

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要 为考察 3,4-二氢-海南新碱类似物 C₁ 取代基对化合物抗溃疡活性的影响, 设计并合成了 13 对共 26 个新的 3,4-二氢-海南新碱类似物, A,B 互为非对映异构体, 大部分化合物在大鼠冷应激溃疡模型中有一定的抗溃疡活性, 其中 IX₃A, IX₇A, IX₈A, IX₁₂A, IX₁₂B, IX₁₃A 6 个化合物表现较强活性, 超过西咪替丁。对构效关系进行了初步分析。

关键词 3,4-二氢-海南新碱类似物; 抗溃疡活性; 构效关系

消化性溃疡是一种多发病、常见病, 目前临床治疗以 H₂ 受体拮抗剂为主, 但这类药对有些溃疡无效、复发率高, 长期使用造成胃酸缺乏, 有利于细菌生长, 使机体内环境失调。

海南新碱(I)是海南粗榧中的一种微量生

物碱^[1], 在筛选中发现, 其氢化物 IIA 和 IIB 有较强的抗溃疡作用, 并且作用特点与 H₂ 受体拮抗剂有所不同^[2]。初步研究表明, C₁ 取代基侧链及其立体构型(非对映异构体 A,B)对化合物的生物活性影响较大, 因此设想在 C₁ 引入

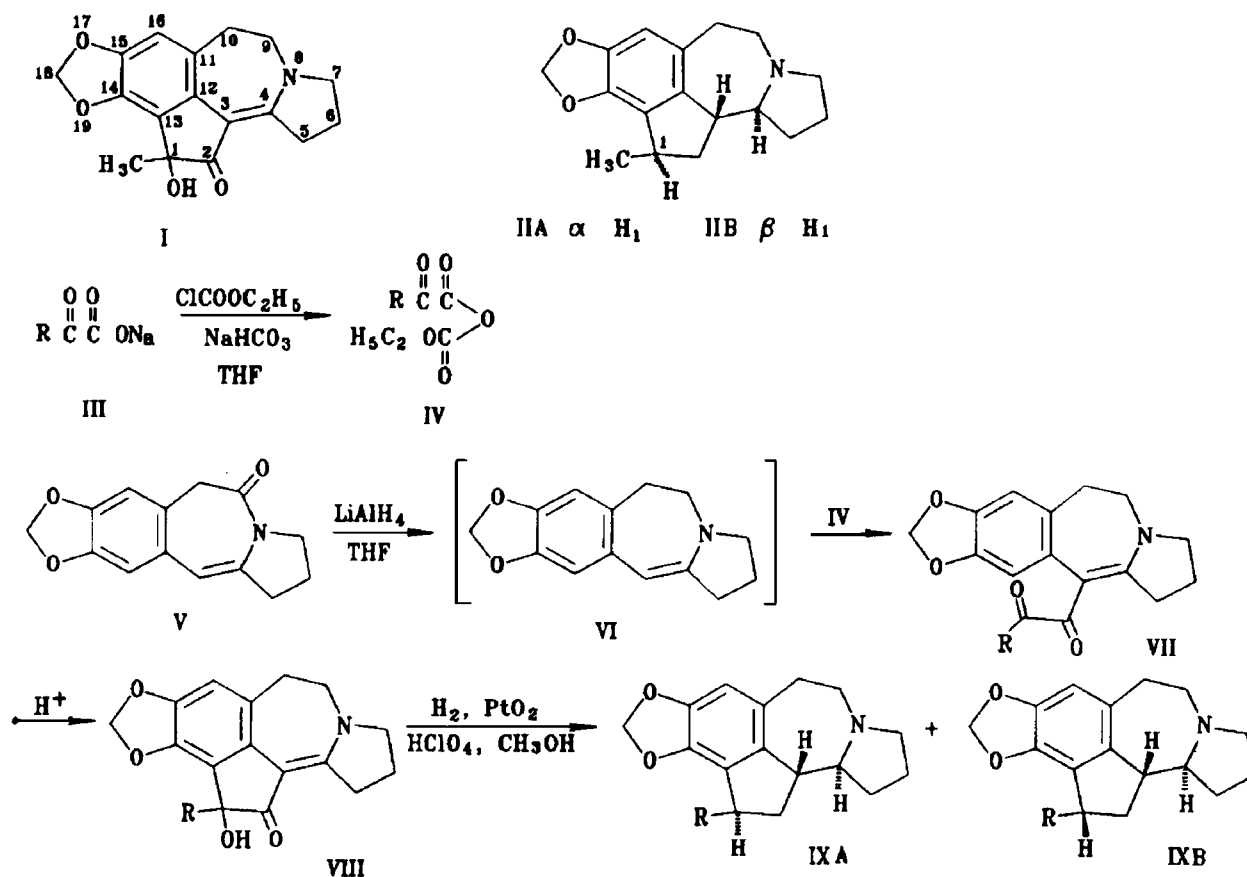


Fig 1 Synthesis of 3,4-dihydro-hainanensine analogs IXA and IXB.

不同的取代基来考察取代基的极性变化、空间排列、亲脂性的变化、电性效应等对活性的影响,以期找到抗溃疡谱广、复发率低、毒副作用小的新型抗溃疡药。

因此,本文以海南新碱氢化物 IIA 及 IIB 为先导物设计并合成了一系列新的 3,4-二氢-海南新碱类似物 IXA 和 IXB,合成路线见图 1,即 α -酮酸钠 III(由相应的 α -酮酸^[3]在乙醇溶液中与氢氧化钠的乙醇溶液冰浴下成盐)与氯甲酸乙酯生成混合酸酐 IV 后,与由酰胺 V^[4]经

四氢铝锂还原得到的中间体烯胺 VI 反应生成双酮 VII, VII 在酸性条件下环合为酮醇 VIII, VIII 经催化氢化得到一对消旋的非对映异构体 A, B。共合成了 13 对 26 个目标化合物,所合成的化合物均未见文献报道,结构经 MS, ¹HNMR 证实,非对映异构体 A, B 的相对立体构型参照本所以前的工作确定^[5],其中 3,4-位上的氢呈反式关系。其理化及分析数据见表 1。

Tab 1 Properties and analytical data of target compounds

Compd No	R	MW	MP / ^o C	Yield /% ^a	MS	¹ HNMR / δ
IX ₁ A	n-C ₆ H ₁₃ -	341	51~53	25.2	341(M ⁺)	6.24(s, 1H, 16-H), 5.86(q, 2H, 2 \times 18-H), 3.50~2.96(m, 6H), 2.70(d, 1H), 2.60~2.26(m, 2H), 2.26~1.52(m, 8H), 1.24(brs, 8H), 1.00~0.76(m, 3H)
IX ₁ B	n-C ₆ H ₁₃ -	341	67~68	44.6	341(M ⁺)	6.24(s, 1H, 16-H), 5.84(q, 2H, 2 \times 18-H), 3.40~2.80(m, 6H), 2.72(d, 1H), 2.60~1.56(m, 10H), 1.56~1.0(brs, 8H), 1.00~0.76(m, 3H)
IX ₂ A	n-C ₁₀ H ₂₁ -	397	42~44	16.1	397(M ⁺)	6.40(s, 1H, 16-H), 5.82(q, 2H, 2 \times 18-H), 3.40~2.88(m, 6H), 2.68(d, 1H), 2.62~1.20(m, 27H), 1.00~0.70(m, 2H)
IX ₂ B	n-C ₁₀ H ₂₁ -	397	52~54	30.1	397(M ⁺)	6.46(s, 1H, 16-H), 5.86(q, 2H, 2 \times 18-H), 3.40~1.10(m, 34H), 1.00~0.76(m, 2H)
IX ₃ A	C ₅ H ₉ -	325	84.5~86.5	17.4	325(M ⁺)	6.46(s, 1H, 16-H), 5.86(s, 2 \times 18-H), 3.40~2.80(m, 4H), 2.80~1.10(m, 20H)
IX ₃ B	C ₅ H ₉ -	325	107~109	18.5	325(M ⁺)	6.44(s, 1H, 16-H), 5.84(s, 2 \times 18-H), 3.46~2.90(m, 4H), 2.90~1.00(m, 20H)
IX ₄ A	C ₆ H ₁₁ -	339	73~75	21.8	339(M ⁺)	6.35(s, 1H, 16-H), 5.84(brd, 2H, 2 \times 18-H), 3.36~2.76(m, 6H), 2.78~0.90(m, 20H)
IX ₄ B	C ₆ H ₁₁ -	339	133~135	32.2	339(M ⁺)	6.44(s, 1H, 16-H), 5.86(q, 2H, 2 \times 18-H), 3.40~2.84(m, 6H), 2.70(brd, 1H), 2.60~0.80(m, 19H)
IX ₅ A	-Ph-OMe-p	363	111~113	12.3	363(M ⁺)	6.98(dt, J = 9 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.74(dt, J = 9 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.78(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.40(t, 1H, 1-H), 3.74(s, 3H, Ar-OCH ₃), 3.40~2.90(m, 4H), 2.76(d, 1H), 2.64~2.00(m, 5H), 2.00~1.52(m, 4H)
IX ₅ B	-Ph-OCH ₃ -p	363	146~147	19.7	363(M ⁺)	7.13(dt, J = 9 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.80(dt, J = 9 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.70(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.26(t, 1H, 1-H), 3.78(s, 3H, Ar-OCH ₃), 3.40~2.86(m, 4H), 2.86~2.12(m, 4H), 2.12~1.50(m, 6H)
IX ₆ A	-Ph-Cl-p	367	125~128	10.3	367(M ⁺)	7.30~6.84(m, 4H, 4 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.78(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.40(t, 1H, 1-H), 3.40~2.88(m, 4H), 2.80~2.45(m, 2H), 2.45~1.40(m, 8H)
IX ₆ B	-Ph-Cl-p	367	141~143	27.9	367(M ⁺)	7.35~7.13(m, 4H, 4 \times Ar-H), 6.55(s, 1H, 16-H), 5.74(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.29(t, 1H, 1-H), 3.36~2.80(m, 4H), 2.72~2.58(m, 2H), 2.41~2.17(m, 2H), 1.98~1.56(m, 6H)
IX ₇ A	-Ph-(CH ₃) ₃ C-p	389	146~148	21.7	389(M ⁺)	7.24(d, J = 7 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.98(d, J = 7 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.82(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.44(q, 1H, 1-H), 3.52~2.96(m, 4H), 2.92~1.60(m, 10H), 1.28(s, 9H, (CH ₃) ₃ C)

continued

Compd No	R	MW	MP / $^{\circ}$ C	Yield /% ^a	MS	¹ HNMR / δ
IX ₇ B	-Ph-(CH ₃) ₃ C-p	389	224~226	40.4	389(M ⁺)	7.32(d, J = 7 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 7.12(d, J = 7 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.52(s, 1H, 16-H), 5.74(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.30(t, 1H, 1-H), 3.60~3.08(m, 4H), 3.00~2.20(m, 6H), 2.10~1.40(m, 4H), 1.34(s, 9H, (CH ₃) ₃ C)
IX ₈ A	-Ph-CH ₃ -p	347	102~104	17.8	347(M ⁺)	6.98(m, 4H, 4 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.80(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.40(t, 1H, 1-H), 3.56~2.92(m, 4H), 2.84~2.48(m, 2H), 2.48~1.40(m, 8H), 2.30(s, 3H, Ar-CH ₃)
IX ₈ B	-Ph-CH ₃ -p	347	136~138	20.0	347(M ⁺)	7.08(m, 4H, 4 \times Ar-H), 6.48(s, 1H, 16-H), 5.66(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.22(t, 1H, 1-H), 3.40~2.84(m, 4H), 2.84~2.06(m, 4H), 2.30(s, 3H, Ar-CH ₃), 2.06~1.32(m, 6H)
IX ₉ A	-Ph-(CH ₃) ₂ -o. p	361	174.5~176	23.6	361(M ⁺)	6.96(s, 1H, Ar-H), 6.80(d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.52(s, 1H, 16-H), 6.48(d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 5.79(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.60(q, 1H, 1-H), 3.40~3.00(m, 4H), 2.42(s, 3H, Ar-CH ₃), 2.28(s, 3H, Ar-CH ₃), 2.00~1.40(m, 10H)
IX ₉ B	-Ph-(CH ₃) ₂ -o. p	361	117.5~119	18.5	361(M ⁺)	6.96(s, 3H, 3 \times Ar-H), 6.52(s, 1H, 16-H), 5.72(q, 2H, 2 \times 18-H), 4.50(t, 1H, 1-H), 3.38~3.00(m, 4H), 3.00~2.50(m, 4H), 2.38(s, 3H, Ar-CH ₃), 2.30(s, 3H, Ar-CH ₃), 2.50~2.10(m, 1H), 2.10~1.30(m, 5H)
IX ₁₀ A	-Ph-OCH ₃ -p-Cl-m	397	172~174	11.6	397(M ⁺)	7.06(d, 1H, Ar-H), 6.88(dd, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 6.78(d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 6.48(s, 1H, 16-H), 5.78(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.34(t, 1H, 1-H), 3.80(s, 3H, Ar-CH ₃), 3.50~2.88(m, 4H), 2.80~2.64(d, 1H), 2.64~2.46(d, 1H), 2.46~1.40(m, 8H)
IX ₁₀ B	-Ph-OCH ₃ -p-Cl-m	397	185~187	19.9	397(M ⁺)	7.18(d, 1H, Ar-H), 7.05(dd, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 6.81(d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.70(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.20(t, 1H, 1-H), 3.86(s, 3H, Ar-CH ₃), 3.40~2.86(m, 4H), 2.86~1.36(m, 10H)
IX ₁₁ A	-Ph-Br-p	411	130~132	10.0	411(M ⁺)	7.32(d, J = 9 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.92(d, J = 9 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.78(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.38(t, 1H, 1H), 3.44~2.88(m, 4H), 2.88~1.40(m, 10H)
IX ₁₁ B	-Ph-Br-p	411	118~120	15.6	411(M ⁺)	7.30(d, J = 9 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 7.05(d, J = 9 Hz, 2H, 2 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.70(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.22(t, 1H, 1H), 3.40~2.86(m, 4H), 2.86~1.32(m, 10H)
IX ₁₂ A	-Ph-(OCH ₃) ₂ -o. m	393	161~163	9.8	393(M ⁺)	6.79(d, J = 9 Hz, 1H, Ar-H), 6.63(dd, J = 9.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.52(s, 1H, 16-H), 6.18(d, J = 3 Hz, 1H, Ar-H), 5.78(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.38(q, 1H, 1-H), 3.82(s, 3H, Ar-OCH ₃), 3.62(s, 3H, Ar-OCH ₃), 3.16~2.86(m, 4H), 2.76(d, 1H), 2.58(d, 1H), 2.48~1.32(m, 8H)
IX ₁₂ B	-Ph-(OCH ₃) ₂ -o. m	393	168~170	16.1	393(M ⁺)	6.88~6.60(m, 3H, 3 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.74(q, 2H, 2 \times 18-H), 4.70(t, 1H, 1-H), 3.80(s, 3H, Ar-OCH ₃), 3.70(s, 3H, Ar-OCH ₃), 3.40~2.86(m, 4H), 2.86~2.52(m, 2H), 2.52~2.12(m, 2H), 2.12~1.40(m, 6H)
IX ₁₃ A	-Ph-F-p	351	118~120	24.2	351(M ⁺)	7.04~6.80(m, 4H, 4 \times Ar-H), 6.50(s, 1H, 16-H), 5.68(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.26(t, 1H, 1-H), 3.40~2.86(m, 4H), 2.86~1.36(m, 10H)
IX ₁₃ B	-Ph-F-p	351	178~180	32.9	351(M ⁺)	7.28~6.80(m, 4H, 4 \times Ar-H), 6.48(s, 1H, 16-H), 5.76(s, 2H, 2 \times 18-H), 4.40(t, 1H, 1-H), 3.40~2.88(m, 4H), 2.80~1.40(m, 10H)

a. Isolated yield of diastereomer of the hydrogenation step.

将所合成的目标化合物 $\text{IX}_{1\sim 13}\text{A, B}$ 进行药理抗溃疡筛选, 以西咪替丁(cimetidine)为对照, 实验模型为大鼠冷应激溃疡模型, 实验结果见表 2。从表 2 可以看出, 化合物大多数有一定的抗溃疡活性, 其中 IX_3A , IX_7A , IX_8A , IX_{12}A , IX_{12}B , IX_{13}A 6 个化合物有强的抗溃疡活性, 给药剂量为 $0.1 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 溃疡抑制率分别为 90.8%, 89.5%, 90.3%, 97.9%, 96.1%, 86.3%, 作用强于 cimetidine (给药剂量为 $0.16 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 溃疡抑制率为 75%)。但 IX_{10}A 没有抗溃疡活性, IX_5A 反

而增大溃疡面积。药理结果初步显示, 当 C_1 取代基为脂肪链时, 随着碳链的延长, 脂环的扩大, 脂溶性增加, 抗溃疡活性减弱; 非对映异构 A 的抗溃疡活性普遍好于或相当于 B ($\text{IX}_{5,9,10}$ 例外); 取代苯环的活性优于苯环 (IX_5A , IX_{10}A 例外), 但由于化合物的数目有限, 结构和活性之间的规律难以归纳总结, 尚需合成更多的化合物或用抗溃疡其它模型进行进一步研究。药理结果进一步证明 C_1 取代基及其立体构型对抗溃疡活性有明显影响, 取代基的细微改变可导致活性的增强或减弱, 甚至消失。

Tab 2 Effect of $\text{IX}_{1\sim 13}\text{A}$ and B given orally on gastric ulcer induced by cold-immersion stress in rats and on M_1 receptor binding *in vitro* in concentration of $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

Compds No	Dose / $\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$	Ulcer inhibition/%	M_1 -receptor inhibition/%	Compds No	Dose / $\text{mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$	Ulcer inhibition/%	M_1 -receptor inhibition/%
IX_1A	0.15	77.9	75.1	IX_8B	0.10	50.2	93.1
IX_1B	0.15	62.3	58.3	IX_9A	0.10	23.2	85.7
IX_2A	0.15	37.7	39.2	IX_9B	0.10	38.4	78.6
IX_2B	0.15	36.4	15.5	IX_{10}A	0.10	0	61.7
IX_3A	0.10	90.8*	97.8	IX_{10}B	0.10	40.8	62.4
IX_3B	0.10	69.4	97.1	IX_{11}A	0.10	70.9	84.9
IX_4A	0.10	50.0	63.2	IX_{11}B	0.10	26.7	69.5
IX_4B	0.10	37.0	95.2	IX_{12}A	0.10	97.9*	77.0
IX_5A	0.10	-39.1	20.0	IX_{12}B	0.10	96.1*	72.5
IX_5B	0.10	3.1	83.3	IX_{13}A	0.10	86.3	66.6
IX_6A	0.10	51.4	88.9	IX_{13}B	0.10	53.1	72.7
IX_6B	0.10	25.6	88.4	IIA	0.22	100 ^[2]	
IX_7A	0.10	89.5**	29.4	IIB	0.22	100 ^[2]	
IX_7B	0.10	52.5	24.3	R = C_6H_5 A	0.08	0 ^a	
IX_8A	0.10	90.3*	92.6	Cimetidine	0.16	75	

$n = 5$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.025$ compared with control; a. unpublished result.

药理结果还表明, 这类化合物与 M_1 受体有一定的亲和力, 但抗溃疡活性的强弱与 M_1 受体抑制率不完全成正比, 如 IX_3A 和 IX_8A 的溃疡抑制率高, M_1 受体抑制率也高, 分别为 97.8% 和 92.6%, 但 IX_4B 和 IX_8B 的 M_1 受体抑制率达到 95.2% 和 93.1%, 溃疡抑制率却仅为 37.0% 和 50.2%, “化学结构-受体结合力-抗溃疡作用”三者之间的相关性有待于进一步研究。

实 验 部 分

熔点用 Boetius 显微熔点测定仪测定, 温度未校正。IR 用 Perkin-Elmer-683 型红外光谱仪测定, KBr 压片。MS 用 ZAB-2F 型质谱仪测定。¹HNMR 用 Jeol FX-90Q 型核磁共振仪测定, TMS 为内标, 所用溶剂均为 CDCl_3 (无水 K_2CO_3 处理)。无水溶剂用金属钠回流处理。

1 烯胺 VI

将酰胺 **V** 1.05 g (4.32 mmol) 溶于无水四氢呋喃 40 ml, 加入四氢铝锂 0.66 g (17.28 mmol), 回流反应 75 min, 冰水冷却下慢慢滴加水 0.5 ml 和四氢呋喃 6 ml 的混合液, 然后滴加 15% 氢氧化钠水溶液 0.6 ml, 搅拌 30 min, 过滤, 四氢呋喃洗涤滤渣, 滤液中加入适量 4 Å 分子筛, 室温迅速减压浓缩, 得白色固体烯胺 **VI**, 备用。

2 混合酸酐 **IV**₁

α -酮酸钠盐 **III**₁ 1.4 g (7.77 mmol)、碳酸氢钠 0.65 g (7.77 mmol) 与四氢呋喃 40 ml 混合, -8°C 加入氯甲酸乙酯 0.92 ml (9.67 mmol), 维持 -8°C 反应 4 h, 得混合酸酐 **IV**₂ 粗产物。

混合酸酐 **IV**_{2~13} 参照上述相同方法合成。

3 双酮 **VII**₁

将上面制备的烯胺 **VI** 溶于四氢呋喃 15 ml, 连同分子筛一起加到混合酸酐 **IV**₂ 粗产物中, -5°C 反应 4 h, 过滤, 滤液浓缩得棕红色粘稠物双酮 **VII**₂ 粗品, 不经分离直接用于下一步反应。

双酮 **VII**_{2~13} 参照上述相同方法合成。

4 酮醇 **VIII**₁

VII₁ 粗品溶于甲醇 15 ml, 盐酸酸化至 pH 2, 室温反应 1 h, 冰浴冷却下氨水碱化, 减压浓缩得棕红固体, 固体在乙酸乙酯中研细, 过滤, 适量乙酸乙酯洗涤, 经甲醇重结晶, 得黄色结晶 **VIII**₁ 0.67 g, 收率 42.1%, mp 177~179°C, 元素分析 C₂₂H₂₇NO₄, 计算值%: C 71.52, H 7.36, N 3.79; 实验值%: C 71.55, H 7.50, N 3.93。IR(KBr)cm⁻¹: 3300(OH), 1655(C=O); EI-MS m/z: 370(M⁺+1)。¹HNMR δ ppm: 6.42(s, 1H, 16-H), 5.88(s, 2H, 2×18-H), 3.64~3.22(m, 6H), 3.04~2.90(m, 2H), 2.64(s, 1H, 1-OH), 2.20~1.80(m, 5H), 1.18(brs, 7H), 0.80(brt, 3H)。

化合物 **VIII**_{2~4} 参照上述相同方法合成。**VIII**_{5~13} 与上述方法相似, 仅将溶剂改为丙酮。**VIII**_{2~13} 的收率、mp 分别为 **VIII**₂: 53.0%, 172~173°C; **VIII**₃: 50.9%, 165~167°C;

VIII₄: 55.7%, 253~255°C(dec); **VIII**₅: 87.2%, 135~137°C(dec); **VIII**₆: 58.1%, 254~256°C(dec); **VIII**₇: 44.5%, 190~192°C; **VIII**₈: 26.8%, 240~242°C; **VIII**₉: 57.6%, 166~167°C; **VIII**₁₀: 31.6%, 236~238°C; **VIII**₁₁: 44.7%, 246~248°C; **VIII**₁₂: 48.3%, 265~267°C; **VIII**₁₃: 53.4%, 250~252°C。

5 化合物 **IX**₂

酮醇 **VIII**₂ 1.0 g (2.35 mmol) 溶于甲醇 120 ml, 加入 70% 高氯酸 0.28 ml (3.45 mmol) 和二氧化铂(含 1 分子水) 0.08 g, 室温 2.5 kg·cm⁻² 压力下氢化 52 h。滤去催化剂, 滤液用氨水碱化, 减压浓缩, 残余物用二氯甲烷提取, 水洗 1 次, 无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液浓缩得粗品。粗品经 VLC 分离(4% NaOH 碱化硅胶 GF₂₅₄ 13 g, 洗脱剂为石油醚—乙醚 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1), 得到含 **IX**_{2A} 和 **IX**_{2B} 的混合部分。混合部分经 PTLC 分离(4% NaOH 碱化硅胶 GF₂₅₄ 板, 展开剂为乙醚—氨水 30:1) 得到 **IX**_{2A} 0.15 g, 收率 16.1%, mp 52~54°C。另得 **IX**_{2B} 0.28 g, 收率 30.1%, mp 52~54°C。两部分总收率 46.2%。

化合物 **IX**_{1A, B} 和 **IX**_{3~13A, B} 参照上述相同方法合成。

参 考 文 献

- 1 a. 中国医学科学院. 海南粗榧抗肿瘤有效成分的化学、药理及临床研究. 中华肿瘤杂志, 1979, **1**:17
b. 孙南君, 梁晓天. 抗癌有效成分海南粗榧新碱的研究. 药理学报, 1981, **16**:24
- 2 张守仁, 崔光建, 徐瑞明, 等. 多环胺化合物 HH01 抗实验性大鼠胃溃疡作用. 药理学报, 1995, **30**:103
- 3 a. Schreiber J. Preparation of aliphatic α -oxo acids. *Chem Abstr*, 1957, **51**:3457e
b. Fissekis JD, Skinner CG, Shive W. Synthesis and biological activity of some cycloalkaneglyoxylic acids. *J Am Chem Soc*, 1959, **81**:2715
c. Boekelheide V, Schramm LM. Use of ketones in the Erlenmeyer azlactone synthesis. *J Org Chem*, 1949, **14**:298

d. Barnish IT, Cross PE, Danilewicz JC, *et al.* Promotion of carbohydrate oxidation in the heart by some phenylglyoxylic acids. *J Med Chem*, 1981, **24**: 399

e. Oehme G, Fischer G, Schellenberger. Zur Theorie der α -Ketosauren, XV IR-spektroskopische Untersuchungen der Stereochemie und Energieübertragung in Intramolekularen Wasserstoffbrücken Substituierter Phenylglyoxylsauren. *Chem Ber*, 1967, **100**:425

f. Gupta VN, Seshadri TR. Synthesis of angolensin. *Chem Abstr*, 1957, **51**:7335g

4 Weinreb SM, Auerbach J. Total synthesis of the cephalotaxus alkaloids. Cephalotaxine, cephalotaxinone, and demethylcephalotaxinone. *J Am Chem Soc*, 1975, **97**:2503

5 Yin DL, Wang YH, Guo JY, *et al.* Structures of hainanensine derivatives. *Chin Chem Lett*, 1993, **4**: 23

SYNTHESIS AND ANTIULCER ACTIVITY OF 3,4-DIHYDRO-HAINANENSINE ANALOGS

Liu Ruiwu(Liu RW), Gao Yousong(Gao YS),
Zhang Shouren(Zhang SR) and Liang Xiaotian(Liang XT)

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and
Peking Union Medical College, Beijing 100050*)

ABSTRACT In order to search for new compounds with new mode of action, high antiulcer activity and lower toxicity, 26(13 pairs of diastereoisomer A and B) 3,4-dihydro-hananensine analogs were synthesized. All compounds were tested in M_1 receptor combined assay and gastric ulcer induced by cold-immersion stress in rats. Most compounds showed antiulcer activity, among them IX₃A, IX₇A, IX₈A, IX₁₂A, IX₁₂B and IX₁₃A exhibited more potent antiulcer activity than the control compound cimetidine. Meanwhile, the relationship between their structures and activity was discussed.

KEY WORDS 3,4-Dihydro-hainanensine analogs; Antiulcer activity; SAR studies