

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เตตระไฮโดรไอโซควิโนลีน



นายทวีศักดิ์ ธรรมราช

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชเคมี ภาควิชาเภสัชเคมี

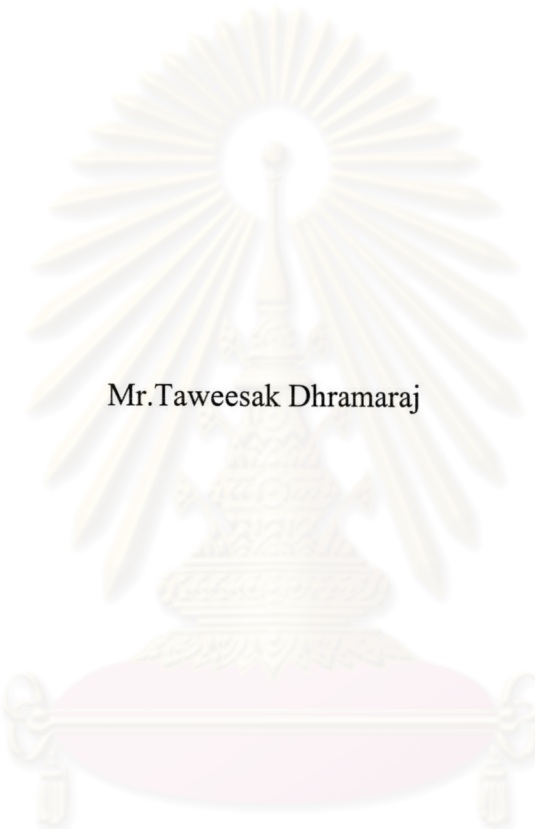
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5152-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SYNTHESIS OF *N*-(*p*-AMINO BENZOYL)-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE  
DERIVATIVES



Mr. Taweesak Dhramaraj

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmaceutical Chemistry

Department of Pharmaceutical Chemistry

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-5152-4

Thesis Title                      Synthesis of *N*-(*p*-aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives

By                                      Mr. Taweesak Dhramaraj


Field of study                      Pharmaceutical Chemistry

Thesis Advisor                      Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.

Thesis Co-Advisor                      Associate Professor Sunibhon Pummangura, Ph.D.

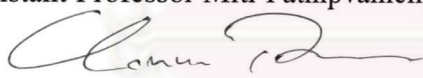
---


Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in  
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

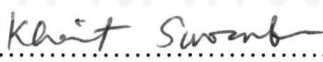
  
..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences  
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

#### THESIS COMMITTEE

  
..... Chairman  
(Assistant Professor Mittr Pathipvanich, Ph.D.)

  
..... Thesis Advisor  
(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

  
..... Thesis Co-Advisor  
(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

  
..... Member  
(Mr. Khanit Suwanborirux, Ph.D.)

นายทวิชศักดิ์ ธรรมราช : การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-  
 เทตระไฮโดรไอโซควิโนลีน (SYNTHESIS OF *N*-(*p*-AMINOBENZOYL)-1,2,3,4-  
 TETRAHYDROISOQUINOLINE) อ. ที่ปรึกษา: ผศ.ดร.ชำนาญ ภัทรพานิช, อ. ที่ปรึกษา  
 ร่วม: รศ. ดร. สุนิพนธ์ ภูมมางกูร, 198 หน้า. ISBN 974-17-5152-4

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาปฏิกิริยาเคมีที่ใช้ในกระบวนการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ เอ็น-(พารา-  
 อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เทตระไฮโดรไอโซควิโนลีน ซึ่งเป็นสารประกอบอินทรีย์กลุ่มใหม่ที่คาดว่าจะ  
 มีฤทธิ์ต้านอาการชัก สารประกอบกลุ่มนี้ถูกออกแบบขึ้นมาโดยใช้ เอ็น-(อัลฟา-เมธิลเบนซิล)เบนซาไมด์  
 เป็นสารต้นแบบ

สารประกอบที่เป็นเป้าหมายในการสังเคราะห์สี่ตัวได้แก่ เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-  
 เทตระไฮโดรไอโซควิโนลีน, เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เทตระไฮโดร-1-เมธิลไอโซควิโน  
 ลีน, เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เทตระไฮโดร-3-เมธิลไอโซควิโนลีน และ เอ็น-(พารา-อะมิโน  
 เบนโซอิล)-1,2,3,4-เทตระไฮโดร-1,3-ไดเมธิลไอโซควิโนลีน การสังเคราะห์สารเหล่านี้มีสามขั้นตอน  
 หลักได้แก่ (1) การสังเคราะห์สารประกอบ เทตระไฮโดรไอโซควิโนลีน โดยปฏิกิริยา บิชเลอร์-แนพพิเออ  
 ราสกี หรือ พิคเตต-สเปงเกลอร์ ซึ่งสารเทตระไฮโดรไอโซควิโนลีนที่มีหมู่เมธิลแทนที่ในตำแหน่งที่หนึ่ง  
 หรือ หนึ่งและสาม ใช้ปฏิกิริยาของ บิชเลอร์-แนพพิเออราสกี ในการสังเคราะห์ โดยที่สาร เอ็น-อะซิล-2-  
 เฟนิลเอธิลลามีน ทำปฏิกิริยากับสารควบแน่นได้แก่ ฟอสฟอรัส อ็อกซีคลอไรด์ และ/หรือ ฟอสฟอรัส  
 เพนทอกไซด์ ในโทลูอีนหรือไซลีนได้สารประกอบ 3,4-ไดไฮโดรไอโซควิโนลีน ซึ่งจะทำปฏิกิริยา  
 รีดักชันโดยใช้ โซเดียม โบโรไฮไดรด์ ได้สารประกอบ 1,2,3,4-เทตระไฮโดรไอโซควิโนลีน สารที่มีหมู่  
 เมธิลแทนที่ในตำแหน่งที่สามใช้ปฏิกิริยาของ พิคเตต-สเปงเกลอร์ ในการสังเคราะห์โดยที่สารแอมเฟตา  
 มีนทำปฏิกิริยาควบแน่นกับฟอร์มัลดีไฮด์ได้สารอิมิน ซึ่งจะถูกทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้นเพื่อ  
 ปิดวงแหวนได้เป็นสารประกอบ 1,2,3,4-เทตระไฮโดรไอโซควิโนลีน แต่การสังเคราะห์สารตัวนี้ไม่เป็น  
 ผลสำเร็จ (2) การสังเคราะห์สารประกอบ เอ็น-(พารา-ไนโตรเบนโซอิล)-1,2,3,4-เทตระไฮโดรไอโซควิโน  
 ลีน โดยสาร 1,2,3,4-เทตระไฮโดรไอโซควิโนลีน ทำปฏิกิริยากับ พารา-ไนโตรเบนโซอิลคลอไรด์ และ  
 โพแทสเซียม คาร์บอเนต ใน เทตระไฮโดรฟูราน (3) การสังเคราะห์สารประกอบ เอ็น-(พารา-อะมิโนเบน  
 โซอิล)-1,2,3,4-เทตระไฮโดรไอโซควิโนลีน โดยสาร เอ็น-(พารา-ไนโตรเบนโซอิล)-1,2,3,4-เทตระไฮโดร  
 ไอโซควิโนลีน ทำปฏิกิริยาไฮโดรเจนชันที่มี (10%)พาลลาเดียม/คาร์บอนกัมมันต์ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้  
 ทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้โดยเทคนิคทาง อินฟราเรดสเปกโตรเมทรี, นิวเคลียร์แมก  
 เนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรเมทรี และ การวิเคราะห์องค์ประกอบธาตุ

ภาควิชา .....	เกสัชเคมี .....	ลายมือชื่อนิสิต .....	
สาขาวิชา .....	เกสัชเคมี .....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....	
ปีการศึกษา .....	2546 .....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....	

437 65749 33: MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORD: SYNTHESIS / *N*-(*p*-AMINOBENZOYL)-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINETAWEESAK DHRAMARAJ: SYNTHESIS OF *N*-(*p*-AMINOBENZOYL)-1,2,3,4-TETRAHYDRO  
ISOQUINOLINE DERIVATIVES

THESIS ADVISOR: ASSIS. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D.; THESIS CO-ADVISOR:

ASSOC. PROF. SUNIBHOND PUMMANGURA, Ph.D., 198 pp. ISBN 974-17-5152-4

The present investigation was to study the synthetic routes of *N*-(*p*-aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, the new series of organic compounds, designed by using *N*-( $\alpha$ -methylbenzyl)benzamide as the lead compound. These rigid analogues of *N*-( $\alpha$ -methylbenzyl)-benzamide were expected to possess anticonvulsant activity.

In this research, there were four synthesized target compounds such as *N*-(*p*-aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, *N*-(*p*-aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline, *N*-(*p*-aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-3-methylisoquinoline, and *N*-(*p*-aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline. The synthetic pathway can be divided into 3 major steps; (1) The synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline by Bischler-Napieralski or Pictet-Spengler reactions. For 1-methyl and 1,3dimethyl substituted compounds, the Bischler-Napieralski reaction was used, *N*-acyl-2-phenylethylamine was cyclized by reflux with P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and/or POCl<sub>3</sub>, as condensing agent in toluene or xylene to form 3,4-dihydroisoquinoline, then it was reduced by sodium borohydride reduction to give 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. For 3-methyl analogue, the Pictet-Spengler reaction was used without success, amphetamine was condensed with formaldehyde to form imine, then it was cyclized by reflux with concentrated hydrochloric acid. (2) The synthesis of *N*-(*p*-nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. Tetrahydroisoquinoline was refluxed in tetrahydrofuran with *p*-nitrobenzoylchloride in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. (3) The synthesis of *N*-(*p*-aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. The starting nitro compounds were reduced by hydrogenation in the presence of (10%) Pd/C. The structures of the synthesized compounds were confirmed by infrared spectrometry, nuclear magnetic resonance spectrometry and elemental analysis techniques.

Department ..... Pharmaceutical Chemistry ..... Student's signature

Field of study ..... Pharmaceutical Chemistry ..... Advisor's signature

Academic year ..... 2009 ..... Co-Thesis Advisor's signature

*Taweesak Dhramaraj*  
*Chamnana Patrapanich*  
*Sunibhond Pummangura*

## ACKNOWLEDGEMENTS

First, I am deeply indebted to my thesis advisor, Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich, for his invaluable advice, continual guidance, kindness, and understanding.

I am deeply beholden to my thesis co-advisor, Associate Professor Sunibhond Pummangura, for his guidance, and invaluable advice.

I would like to express my sincere thanks to Assistant Professor Dr. Mitr Pathipvanich, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, for his hospitality, and providing facilities. I also thank the members of thesis committee for their valuable suggestion and discussion.

It is a pleasure to acknowledge Dr. Khanit Suwanburirux for his assistance in the NMR experiments.

I would like to thank all staff members of the Department of Pharmaceutical Chemistry and the scientists of the Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University. My thanks go to the Graduate School of Chulalongkorn University for granting a partial financial support.

In addition, I am grateful to all my friends for their encouragement.

Finally, I wish to express my gratitude to my parents and my brothers for their love and understanding that enabled me to have the energy, stamina, and inspiration to finish this work.

## LIST OF CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xix
CHAPTER	
I.    INTRODUCTION.....	1
II.   HISTORY.....	23
III.  EXPERIMENTS.....	50
IV.  RESULTS AND DISCUSSION.....	156
V.   CONCLUSION.....	190
REFERENCES.....	193
VITA.....	198

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF TABLES

	Page
Table 1. International Classification of Epileptic Seizures.....	3
Table2. International Classification of Epilepsies and Epilepsy Syndromes.....	5-6
Table3. AEDs for different seizure types.....	8
Table4. Details of reagents used in the synthesis of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives.....	66
Table5. <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C spectral assignments of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline and H,C long-range correlations.....	182
Table6. <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C spectral assignments of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1- methylisoquinoline and H,C long-range correlations.....	183
Table7. <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C spectral assignments of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3- dimethylisoquinoline of and H,C long-range correlations.....	184
Table8. <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C spectral assignments of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline hydrochloride.....	188
Table9. <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C spectral assignments of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4- tetrahydro-1-methylisoquinoline hydrochloride.....	189



## LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1. The chemical structures of some antiepileptic drugs (I-XV).....	9
Figure 2. The chemical structures of some anticonvulsants (XVI-XXI).....	10
Figure 3. Antiseizure drug-enhanced Na <sup>+</sup> channel inactivation.....	13
Figure 4. Antiseizure drug-induced reduction of current through T-type Ca <sup>2+</sup> channels.....	13
Figure 5. Proposed mechanisms of action of some AEDs mediated by glutamate at the excitatory synapse.....	15
Figure 6. Proposed mechanisms of action of some AEDs at the GABA <sub>A</sub> inhibitory synapse.....	16
Figure 7. The chemical structure of potent anticonvulsant 4-aminobenzamides derivatives (XXII and XXIII).....	18
Figure 8. The design of rigid analogues ( XXIV-XXVI) by ring closure of their parent compounds.....	20
Figure 9. The chemical structure of target derivatives of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.....	21
Figure 10. The synthesis approach of the target derivatives of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.....	22
Figure 11. The chemical structures of 4-amino- <i>N</i> -substitutedbenzamide.....	25
Figure 12. The chemical structures of substituted 4-aminobenzanilide.....	26
Figure 13. The chemical structures of 4-amino- <i>N</i> -substitutedbenzamide ( <b>61</b> ) and 4-amino- <i>N</i> -substitutedphenylacetamide ( <b>62</b> ).....	27
Figure 14. The chemical structures of aminobenzanilide derivatives.....	28

	Page
Figure 15. The chemical structures of 4-aminobenzamides with/without substituent(s) on the aminobenzoyl moiety.....	29
Figure 16. The chemical structure of 4-amino- <i>N</i> -(4'-amino-2',3'-dimethylphenyl)benzamide.....	30
Figure 17. The chemical structures of the most active compound in 4-amino- <i>N</i> -substitutedbenzamide series.....	31
Figure 18. The three planar region of the 4-amino- <i>N</i> -substitutedphenylbenzamide.....	32
Figure 19. Metabolic pathway of ameltolide.....	37
Figure 20. The design of the rigid analogue from ameltolide.....	39
Figure 21. The representation of intermediates in the synthesis of tetrahydroisoquinoline.....	40
Figure 22. Synthesis of 3,4-dihydroisoquinoline by Bischler-Napieralski reaction.....	41
Figure 23. The synthesis of isoquinoline by Pictet-Gams reaction.....	42
Figure 24. The reduction of isoquinoline compound by using sodium borohydride and nickelous chloride to form 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.....	42
Figure 25. The synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline by Pictet-Spengler reaction.....	42
Figure 26. The synthesis of isoquinoline by Pomeranz-Fritsch reaction through aldimine intermediate.....	43
Figure 27. The synthesis of isoquinoline by Pomeranz-Fritsch reaction through ketimine intermediate.....	44

	Page
Figure 28. The synthesis of isoquinoline via the Beckmann rearrangement.....	44
Figure 29. The reduction of 3,4-dihydroisoquinoline by using sodium borohydride.....	45
Figure 30. The reduction of 3,4-dihydroisoquinoline compound by using sodium cyanoborohydride.....	46
Figure 31. The formation of amides compounds by N-acylation of amine.....	46
Figure 32. The IR spectrum (KBr) of $\beta$ -nitrostyrene.....	77
Figure 33. The 300 MHz spectrum of $^1\text{H-NMR}$ spectrum of $\beta$ -nitrostyrene.....	78
Figure 34. The IR spectrum (KBr) of $\beta$ -methyl- $\beta$ -nitrostyrene.....	79
Figure 35. The 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of $\beta$ -methyl- $\beta$ -nitrostyrene.....	80
Figure 36. The IR spectrum (Neat) of 1-nitro-2-phenylethane.....	81
Figure 37. The 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 1-nitro-2-phenylethane in $\text{CDCl}_3$ .....	82
Figure 38. The IR spectrum (neat) of 2-nitro-1-phenylpropane.....	83
Figure 39. The 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-nitro-1-phenylpropane in $\text{CDCl}_3$ .....	84
Figure 40. The 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-nitro-1-phenylpropane in $\text{CDCl}_3$ .....	85
Figure 41. The IR spectrum (Neat) of 1-amino-2-phenylethane (2-phenylethylamine).....	86
Figure 42. The 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 1-amino-2-phenylethane (2-phenylethylamine) in $\text{CDCl}_3$ .....	87
Figure 43. The 300MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 1-amino-2-phenylethane (2-phenylethylamine) in $\text{CDCl}_3$ .....	88

	Page
Figure 44. The IR spectrum (Neat) of 2-amino-1-phenylpropane (amphetamine).....	89
Figure45. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 2-amino-1-phenylpropane (amphetamine) in CDCl <sub>3</sub> .....	90
Figure46. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 2-amino-1-phenylpropane (amphetamine) in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	91
Figure47. The IR spectrum (Neat) of <i>N</i> -acetyl-2-phenylethylamine.....	92
Figure48. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -acetyl-2-phenylethylamine in CDCl <sub>3</sub> .....	93
Figure49. The 300 <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -acetyl-2-phenylethylamine in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	94
Figure50. The IR spectrum (Neat) of <i>N</i> -acetylamphetamine.....	95
Figure51. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -acetylamphetamine in CDCl <sub>3</sub> .....	96
Figure52. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -acetylamphetamine in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	97
Figure53. The IR spectrum (Neat) of 3,4-dihydro-1-methylisoquinoline.....	98
Figure54. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 3,4-dihydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	99
Figure55. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 3,4-dihydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	100
Figure56. The IR spectrum (Neat) of 3,4-dimethyl-1,3-dimethylisoquinoline.....	101
Figure57. The 300 <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 3,4-dihydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	102

	Page
Figure58. The 300 <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 3,4-dihydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	103
Figure59. The IR spectrum (Neat) of 1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline.....	104
Figure60. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	105
Figure61. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-isoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	106
Figure62. The IR spectrum (Neat) of 1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline.....	107
Figure63. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-isoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	108
Figure64. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethyl-isoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale)..	109
Figure65. The IR spectrum (Neat) of <i>N</i> -methylamphetamine in CDCl <sub>3</sub> .....	110
Figure66. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -methylamphetamine in CDCl <sub>3</sub> .....	111
Figure67. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -methylamphetamine in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	112
Figure68. The IR spectrum (KBr) of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.....	113
Figure69. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	114

Figure70. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectra of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in $\text{CDCl}_3$ , at room temperature (RT), 15 °C, 10 °C, 0 °C and -10 °C.....	115
Figure71. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in $\text{CDCl}_3$ at -10 °C.....	116
Figure72. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in $\text{CDCl}_3$ at -10 °C. (Enlarged- scale).....	117
Figure73. The 125 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in $\text{CDCl}_3$ .....	118
Figure74. The 125 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in $\text{CDCl}_3$ (Enlarged-scale in 123-170 ppm region).....	119
Figure75. The 125 MHz $^{13}\text{C}$ -NMR, DEPT90 and DEPT135 spectra of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in $\text{CDCl}_3$ .....	120
Figure76. The 500 MHz HH COSY spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in $\text{CDCl}_3$ at -10 °C.....	121
Figure77. The 500 MHz HMQC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in $\text{CDCl}_3$ .....	122
Figure78. The 500 MHz HMBC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.....	123
Figure79. The 500 MHz HMBC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (Enlarged-scale1).....	124

	Page
Figure80. The 500 MHz HMBC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (Enlarged-scale2).....	125
Figure81. The 500 MHz HMBC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (Enlarged-scale3).....	126
Figure82. The IR spectrum (KBr) of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline.....	127
Figure83. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> ....	128
Figure84. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	129
Figure85. The 75 MHz <sup>13</sup> C-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> ...	130
Figure86. The 75 MHz <sup>13</sup> C-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale in 120-170 ppm region ).....	131
Figure87. The 75 MHz DEPT 135 spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	132
Figure88. The 300 MHz HH COSY spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> ...	133
Figure89. The 300 MHz HMQC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> ...	134
Figure90. The 300 MHz HMBC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> ...	135

	Page
Figure91. The 300 MHz HMBC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale1).....	136
Figure92. The 300 MHz HMBC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale2).....	137
Figure93. The IR spectrum (KBr) of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline.....	138
Figure94. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	139
Figure95. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	140
Figure96. The 75 MHz <sup>13</sup> C-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	141
Figure97. The 75 MHz <sup>13</sup> C-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> (Enlarged-scale).....	142
Figure98. The 75 MHz DEPT 135 spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	143



	Page
Figure99. The 300 MHz HH COSY spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	144
Figure100. The 300 MHz HMQC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	145
Figure101. The 300 MHz HMBC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dimethylisoquinoline in CDCl <sub>3</sub> .....	146
Figure102. The IR spectrum (KBr) of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride.....	147
Figure103. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride in DMSO-d <sub>6</sub> .....	148
Figure104. The 75 MHz <sup>13</sup> C-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride in DMSO-d <sub>6</sub> .....	149
Figure105. The 75 MHz DEPT 135 spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride in DMSO-d <sub>6</sub> .....	150
Figure106. The 300 MHz HH COSY spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride in DMSO-d <sub>6</sub> .....	151

	Page
Figure107. The 300 MHz HMQC spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride in DMSO-d <sub>6</sub> .....	152
Figure108. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline hydrochloride in DMSO-d <sub>6</sub> .....	153
Figure109. The 300 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline hydrochloride in DMSO-d <sub>6</sub> (Enlarged-scale).....	154
Figure110. The 75 MHz <sup>13</sup> C-NMR spectrum of <i>N</i> -( <i>p</i> -aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-methylisoquinoline hydrochloride in DMSO-d <sub>6</sub> .....	155

## LIST OF ABBREVIATIONS

%	percentage
V	stretching vibration (for IR spectra)
V <sub>as</sub>	asymmetrical stretching (for IR spectra)
V <sub>s</sub>	symmetrical stretching (for IR spectra)
δ	in-plane bending (for IR spectra); chemical shift (for NMR spectra)
AEDs	antiepileptic drugs
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid
aq.	aqueous
ATPase	adenosine triphosphatase
Bic	bicuculline
br	board (for NMR spectra)
BZD	benzodiazepine
°C	degree Celsius
<sup>13</sup> C-NMR	carbon-13 nuclear magnetic resonance
CBZ	carbamazepine
CHN analysis	elemental analysis
cm <sup>-1</sup>	reciprocal centimeter (for IR spectra)
CNS	central nervous system
conc.	concentrated
d	doublet (for NMR spectra)
dd	doublet of doublets (for NMR spectra)
ddd	doublet of doublets of doublets (for NMR spectra)
dt	doublet of triplets (for NMR spectra)
DEPT 135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

EAAs	excitatory amino acids
ED <sub>50</sub>	dose required to produce the desired endpoint in 50 % of animals
ED <sub>97</sub>	dose required to produce anti-MES activity in 97 % of animals
ESM	ethosuximide
ev	electron volt
FBM	felbamate
g	gram
GABA	$\gamma$ -aminobutyric acid
GABA-T	GABA aminotransferase
GBP	gabapentin
Glu	glutamate
Gly	glycine
<sup>1</sup> H-NMR	proton nuclear magnetic resonance
HD <sub>50</sub>	dose at which 50% of animals lost righting reflex
HH COSY	Correlated Spectroscopy: HH coupling
HH NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
HMBC	<sup>1</sup> H-detected Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation Spectroscopy
hr	hour
Hz	hertz
ILAE	the International League Against Epilepsy
i.p.	intraperitoneal administration
IR	infrared spectrometry
iv.	intravenous administration
J	coupling constant (for NMR spectra)
<sup>2</sup> J	<i>geminal</i> coupling constant

$^3J$	<i>vicinal</i> coupling constant
kg	kilogram
LD <sub>50</sub>	dose that caused death in 50 % of animals
LTG	lamotrigine
m	multiplet (for NMR spectra)
MES	maximal electroshock seizure
mg	milligram
MHz	megahertz
min	minute
ml	milliliter
mmol	millimole
m.p.	melting point
NA	not applicable
NIH	the Epilepsy Branch of the National Institutes of Health
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate
NMR	nuclear magnetic resonance
oop	out-of-plane vibration (for IR spectra)
PB	phenobarbital
Pd/C	palladium on activated charcoal
PHT	phenytoin
PI	protective index (TD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> )
Pic	picrotoxin
pKa	ionization constant
ppm	part (s) per million
Ptz	pentylene-tetrazol
q	quartet (for NMR spectra)
RT	room temperature

s	singlet (for NMR spectra)
sc.	subcutaneous administration
SSA	succinic acid semialdehyde
Strych	strychnine
t	triplet (for NMR spectra)
td	triplet of doublets (for NMR spectra)
TD <sub>3</sub>	dose eliciting evidence of minimal neurologic toxicity in 3 % of animals
TD <sub>50</sub>	dose eliciting evidence of minimal neurotoxicity in 50 % of animals
TGB	tiagabine
TPM	topiramate
VGB	vigabatrine
VGSC	voltage-dependent Na <sup>+</sup> channel
VPA	valproate
w/v	weight by volume

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย