

文章编号: 1005-0108(2003)03-0125-06

# $\alpha$ -沉香呔喃衍生物的合成及中枢神经系统活性

刘倩, 王东辉, 李春, 吕岱, 王维君, 郭积玉

(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:**目的 以沉香精油成分  $\alpha$ -沉香呔喃为先导化合物, 寻找具有神经系统作用的新化合物。方法 从天然 (一) 香芹酮出发, 经 7 步反应设计合成目标化合物, 并经光谱方法确证结构。用 4 种小鼠行为学药理模型对目标物进行了活性测定。结果 合成了 12 个 4 位取代的  $\alpha$ -沉香呔喃衍生物, 其中 10 个为新化合物。药理试验结果表明: 部分该类化合物具有抗焦虑作用和轻度的中枢神经抑制作用。结论 4 位烷基碳为 4~6 个时, 抗焦虑作用和中枢镇静、催眠作用明显, 其抗焦虑的有效剂量为 0.5~2 mg/kg, 小于中枢镇静、催眠的有效剂量 5~20 mg/kg。

**关键词:** 药物化学; 制备; 化学合成;  $\alpha$ -沉香呔喃衍生物; 中枢神经系统作用

中图分类号: R 914 文献标识码: A

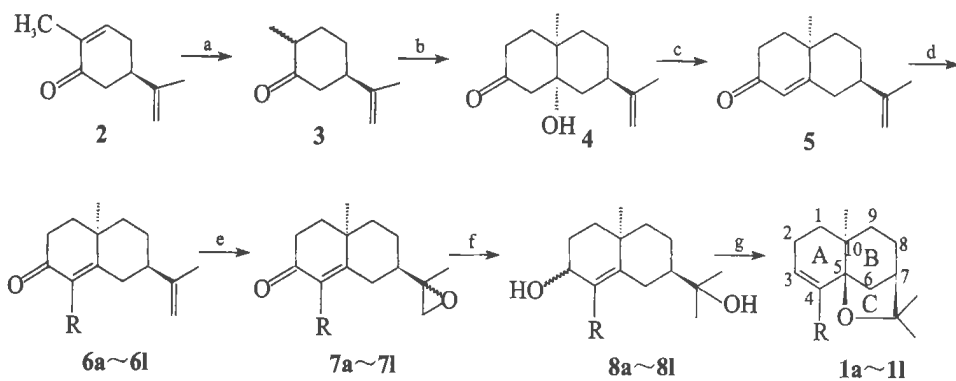
沉香 (*Aquillaria agallocha* Roxb.) 为名贵中药, 国产沉香也称白木香, 具有益气和神等功效, 在中医临床上用于主治气逆喘息、呕吐呃逆。沉香精油成分的研究报道较多<sup>1~9</sup>, 其中含有多种倍半萜类化合物, 已分离得到沉香螺环 (agarospi-ran) 和沉香呔喃 (agarofuran) 两类主要的化学成分, 这些报道中涉及有关结构确证和化学合成研究的内容。还有文献报道沉香呔喃化合物可能具有一定的抗菌活性<sup>9, 10</sup>, 迄今未见有关沉香精油成分对神经系统药理活性的研究报道。

初步的药理试验发现: 天然的沉香呔喃化合物 4-甲基取代物  $\alpha$ -沉香呔喃有轻度的中枢镇静

与催眠活性<sup>11</sup>。本文据此先导化合物设计合成了 4 位烷基或芳烷基取代的衍生物, 继续探讨这类化合物对中枢神经系统的药理活性。

## 1 合成路线

已报道的沉香呔喃化合物的合成方法, 主要是以 (一) 二氢香芹酮为起始原料, 或先形成 A/B 环, 然后合成 C 环<sup>3</sup>; 或先形成 B/C 环, 再生成 A 环<sup>9</sup>。上述方法均是以天然的沉香呔喃为目标产物, 即 A 环 4 位取代为甲基。在参照有关文献合成方法的基础上, 设计了一条简便通用的合成方法, 合成 4 位不同取代基的沉香呔喃衍生物。合成路线见图 1。



a) Zn, KOH; b) MVK, KOH, Et OH, -10~-5°C; c) KOH, Me OH reflux; d) RX, t-BuOK / t-Bu OH reflux;  
e) m-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rt; f) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O rt; g) HCl / MeOH rt.

Fig. 1 The synthetic route of target compounds

收稿日期: 2002-11-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (39370809, 39670851); 国家新药基金项目 (92-08-N)

作者简介: 刘倩 (1966-), 女 (汉族), 北京人, 药物化学硕士, 现在美国相关公司从事药物化学工作; 李春 (1972-), 男 (汉族), 湖南长沙人, 助理研究员, 药物化学硕士, 从事抗癌药和精神神经系统药物的药化研究, Tel: (010) 63165248, E-mail lichun@mm.ac.cn.

以我国盛产的天然(一)香芹酮(**2**)为起始原料,经7步反应合成4位取代沉香呋喃化合物;将(一)香芹酮用锌粉和氢氧化钾在回流的质量分数为95%乙醇中还原得到二氢香芹酮(**3**);经过与甲基乙烯基酮(methyl vinyl ketone, MVK)在氢氧化钾-乙醇存在下的Robinson环合,经高真空蒸馏得到光学活性化合物**4**<sup>[1]</sup>; **4**在碱性条件下回流脱水得到化合物**5**;在强碱(叔丁醇钾-叔丁醇)中对4位进行烷基化得到化合物**6**,烷基化试剂为卤代烷烃;将**6**的末端双键用间氯过氧苯甲酸进行环氧化得到化合物**7**;将**7**用氢化铝锂还原得到化合物**8**; **8**在盐酸-甲醇溶液中环合生成目的产物**1**,为光活产物<sup>[3]</sup>。关键中间体及最终产物的结构均经光谱确证。合成的上述化合物在睡眠时间、光电自主活动、悬尾试验和爬梯试验等4个动物模型上进行了镇静作用和抗焦虑作用试验。

## 2 合成实验部分

试剂及溶剂均为市售分析纯。熔点仪温度未经校正。反应用质量分数为5%香草醛-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>监测。<sup>1</sup>H-NMR谱用WYS-300型仪器测定,CDCl<sub>3</sub>为溶剂,以四甲基硅为内标。质谱分析(EI)用VGZAB-2F仪测定。

### 2.1 二氢香芹酮(**3**)的制备

将锌粉250 g(3.85 mol)、氢氧化钾121 g(1.78 mol)、1 L质量分数为95%乙醇和400 mL水加至三口瓶中,机械搅拌,加热回流后滴加(一)香芹酮203 g(1.35 mol)的400 mL乙醇溶液,8 h滴完,再回流1.5 h。自然冷却后抽滤除去沉淀物。滤液减压蒸除乙醇后,用石油醚(100 mL×3)萃取有机物。合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗,无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠后,蒸除溶剂,残余物减压蒸馏,收集87~88°C(1 064 Pa)馏分,得160 g,收率77.9%。

### 2.2 (1R,6R,9R)-1-羟基-6-甲基-9-(1-甲基乙烯基)二环[4.4.0]癸-3-酮(**4**)的制备

将氢氧化钾22.4 g(0.4 mol)溶于100 mL质量分数为95%乙醇中,外用冰盐浴冷却至内温在-10~-5°C,加入含有152 g(1.0 mol)化合物**3**的500 mL乙醇溶液,激烈搅拌下滴加甲基乙烯基酮84 g(1.2 mmol),维持内温在-10~-5°C。滴加1.5 h后再反应15 min,TLC监测反应完全。冰水浴下用6 mol/L盐酸中和后,水层用乙醚(50 mL×3)提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶

液洗,无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠后,蒸除溶剂,残余物减压蒸馏,收集100~120°C(13.3~93 Pa)馏分,得53.2 g,为光活产物,收率26.1%。

### 2.3 (6R,9R)-6-甲基-9-(1-甲基乙烯基)二环[4.4.0]癸-1-烯-3-酮(**5**)的制备

氮气保护下,将30 g(0.135 mol)化合物**4**溶于90 mL甲醇中,滴加2.5 mol/L氢氧化钠水溶液,搅拌回流1 h后,自然冷却至室温,用3 mol/L盐酸中和,减压蒸除溶剂,用乙酸乙酯提取残余液,水层用乙酸乙酯提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液洗,无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠后,蒸除溶剂,残余物用VLC柱分离,用石油醚-乙酸乙酯(V:V=40:1→10:1)洗脱,得产物,收率100%,为粘稠状液体。MS(EI) *m/z*: 204(M<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H-NMR δ: 1.30(s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.74(s, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 4.76(br s, 1H, 10-CH<sub>2</sub>), 4.86(br s, 1H, 10-CH<sub>2</sub>), 5.77(d, J=3.6 Hz, 1H, 2-H)。

### 2.4 (6R,9R)-2,6-二甲基-9-(1-甲基乙烯基)二环[4.4.0]癸-1-烯-3-酮(**6**)的制备

氮气保护下,将新鲜切取的金属钾0.382 g(9.8 mmol)加入80 mL叔丁醇中,加热至40°C使钾反应完全。升温至回流,滴加1.22 g(6 mmol)化合物**5**的15 mL叔丁醇溶液,几分钟后慢慢滴加碘甲烷0.48 mL(7.7 mmol)的15 mL叔丁醇溶液,于30 min内滴完,继续回流30 min,体系自然冷却至室温后用3 mol/L盐酸中和,减压除去叔丁醇,用乙醚(20 mL×4)提取残余水层。合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠后,蒸除溶剂,粗品经柱色谱分离,用石油醚-乙醚(V:V=4:1)洗脱,得化合物**6**,收率37%。GC-MS *m/z*: 218(M<sup>+</sup>)。IR(液膜)  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1605, 1450, 1315, 1200, 890。<sup>1</sup>H-NMR δ: 1.22(s, 3H, 10-CH<sub>3</sub>), 1.70(s, 3H, 11-CH<sub>3</sub>), 4.58(br s, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.76(br s, 1H, CH<sub>2</sub>)。

按照**6**的制备方法,分别用碘丙烷、碘丁烷、溴戊烷、1-溴异戊烷、溴己烷、1-溴癸烷、溴苄、4-氯溴苄、4-氟溴苄、4-甲氧基溴苄代替碘甲烷进行反应,制得10个相应的烷基化产物**6**~**6**。

### 2.5 (6R,9R)-2,6-二甲基-9-(1-甲基环氧乙基)二环[4.4.0]癸-1-烯-3-酮(**7a**)的制备

将2.04 g(10 mmol)化合物**5**溶于20 mL二氯甲烷中,加入固体间氯过氧苯甲酸2.53 g(10.3 mmol,含量>70%),室温搅拌4 h,过滤,有机相用2.5 mol/L氢氧化钠水溶液洗,饱和氯

化钠洗,无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠后,蒸除溶剂,得环氧产物 **7a**。未经纯化,直接进行下一步反应。

按照 **7a** 的制备方法,分别用 **6b~6f** 代替化合物 **5** 进行反应,得相应的环氧化产物 **7a~7f**。

## 2.6 (6R, 9R)-2, 6-二甲基-9-(1-甲基-1-羟乙基)二氢-4, 4-氧-1-烯-3-醇 (**8a**) 的制备

氮气保护下,将四氢铝锂 1.51 g (40 mmol) 加入到 40 mL 无水乙醚中,冰水冷却下,滴加化合物 **7a** (2.13 g, 粗品) 的 12 mL 无水乙醚溶液,室温搅拌 4 h 后,滴加用水饱和的乙醚和计算量的水破坏四氢铝锂。过滤除去产生的沉淀,滤液用无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠后,蒸除溶剂,得还原产物 **8a**。未经纯化,直接进行下一步反应。

按照 **8a** 的制备方法,分别用 **7b~7f** 代替 **7a** 进行反应,得相应的还原产物 **8b~8f**。

## 2.7 $\alpha$ -沉香呔喃 (**1a**) 的合成

将化合物 **8a** (2.44 g, 粗品) 加入到稀盐酸甲醇 0.6 mL 浓盐酸加至 20 mL 甲醇) 溶液中,室温反应 5 min,用 2.5 mol/L 氢氧化钠水溶液中和,减压除去甲醇后,用乙酸乙酯提取残余液,有机相用饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥。过滤除去硫酸钠后,蒸除溶剂,粗品经柱色谱分离,用石油醚-乙醚 (V:V=20:1) 洗脱,得化合物 **1a**, 收率 43% (三步反应)。

按照 **1a** 的制备方法,分别用 **8b~8f** 代替化合物 **8a** 进行反应,得到相应的 11 个目标化合物。

## 3 药理试验部分

所用动物为昆明种雄性小鼠(18~23 g 体

重)。4 种试验中,前两项为镇静作用模型,后两项为抗焦虑作用模型。对照组动物腹腔注射质量分数为 2% 卵磷脂乳悬液。

### 3.1 小鼠睡眠时间试验

分别给小鼠腹腔注射 (*ip*) 戊巴比妥钠 50 mg/kg (0.1 mL/10 g 给药容积) 和受试化合物,以翻正消失及恢复作为每个动物的“睡眠时间”指标,每剂量组 10~12 只小鼠。睡眠小室温度为  $(30 \pm 0.2) ^\circ\text{C}$ 。

### 3.2 小鼠光电自主活动试验

分别给小鼠腹腔注射 (*ip*) 受试化合物,每个剂量组 6~8 只动物,每次用一只小鼠进行实验。以遮断圆形活动场地光线次数的增减分别代表药物的中枢兴奋与镇静作用指标,观察自主活动 5 min,由计算机自动记录小鼠活动频率。实验室温度为  $(22 \pm 2) ^\circ\text{C}$  (下同)。

### 3.3 小鼠悬尾试验

分别给小鼠腹腔注射 (*ip*) 受试化合物,每个剂量组 5~10 只动物。观察试验期 (5 min) 内悬挂小鼠静相延长 (代表抗焦虑效应<sup>[13]</sup>) 或缩短 (代表抗抑郁效应<sup>[14]</sup>) 情况。

### 3.4 小鼠爬梯试验

分别给小鼠腹腔注射 (*ip*) 受试化合物,每个剂量组 10 只动物。观察试验期 (3 min) 动物独立性后肢站立 (rearing) 次数的变化 (减少代表抗焦虑作用<sup>[13]</sup>)。

## 4 结果与讨论

所合成的 12 个目标化合物的理化常数及波谱数据见表 1。

Table 1 Structures and spectra data of 4-substituted  $\alpha$ -agarofurans

Compound	R	mp / $^\circ\text{C}$	Yield / % <sup>①</sup>	$[\eta]$ , dl / g, c solvent	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$	MS $m/z$
<b>1a</b>	H	oil	41.6	+55.6 $^\circ$ , 20, 1.5 acetone	0.94(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 1.22(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.34(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 5.38(d, $J=10$ Hz, 1H, 3-H), 5.80(m, 1H, 3-H)	206
<b>1b</b>	CH <sub>3</sub>	oil	17.1	+40.1 $^\circ$ , 28, 1.51 acetone	0.91(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 1.24(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.36(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.70(s, 3H, 4-CH <sub>3</sub> ), 5.85(br s, 1H, 3-H)	220
<b>1c</b>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	oil	17.7	+17.4 $^\circ$ , 17, 0.73 ethanol	0.90(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 0.90(t, 3H, 14-CH <sub>3</sub> ), 1.24(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.36(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 5.56(br s, 1H, 3-H)	248
<b>1d</b>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	25	18.9	+16.8 $^\circ$ , 20, 1.3 acetone	0.90(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 0.90(t, 3H, 14-CH <sub>3</sub> ), 1.23(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.35(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 5.73(br s, 1H, 3-H)	262

(to be continued)

Continued Table 1

Compd.	R	mp/°C	Yield/% <sup>①</sup>	$[\eta]$ , dl/g, $t$ /°C, solvent	<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$	MS $m/z$
<b>l</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	29	15.9	+19.2°, 17, 0.53, et hand	0.92(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 0.92(t, 3H, 15-CH <sub>3</sub> ), 1.26(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.38(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 5.56(br s, 1H, 3-H)	276
<b>f</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	38~39	16.0	+19.8°, 20, 0.66, et hand	0.88(s, 3H, 14-CH <sub>3</sub> ), 0.92(s, 3H, 14-CH <sub>3</sub> ), 0.94(t, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 1.25(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.38(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 5.56(br s, 1H, 3-H)	276
<b>g</b>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	oil	18.2	+15.6°, 20, 0.64, et hand	0.92(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 0.92(t, 3H, 16-CH <sub>3</sub> ), 1.26(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.37(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 5.56(br s, 1H, 3-H)	290
<b>h</b>	<i>n</i> -C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	—	19.6	—	0.94(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 0.94(t, 3H, 20-CH <sub>3</sub> ), 1.26(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.38(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 5.58(br s, 1H, 3-H)	346
<b>i</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	49~50	21.3	+64.9°, 20, 0.45, et hand	0.98(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 1.30(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.40(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 3.44(s, 2H, 4-CH <sub>2</sub> -), 5.54(br s, 1H, 3-H), 7.22(s, 5H, Ph-H)	296
<b>j</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	87~88	18.2	—	0.92(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 1.24(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.37(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 3.79(s, 2H, 4-CH <sub>2</sub> -), 5.50(br s, 1H, 3-H), 7.22~6.84(m, 4H, Ar-H)	332
<b>k</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	131~133	23.1	—	0.96(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 1.28(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.40(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 3.36(s, 2H, 4-CH <sub>2</sub> -), 5.48(br s, 1H, 3-H), 7.03~6.26(m, 4H, Ar-H)	314
<b>l</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	—	17.5	+55.9°, 29, 0.41, et hand	0.96(s, 3H, 10-CH <sub>3</sub> ), 1.28(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 1.40(s, 3H, 11-CH <sub>3</sub> ), 3.36(s, 2H, 4-CH <sub>2</sub> -), 3.80(s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.50(br s, 1H, 3-H), 6.80(d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.10(d, $J=8.5$ Hz, 2H, Ar-H)	326

<sup>①</sup>based on compound 4

目标化合物在睡眠时间、光电自主活动、悬尾试验和爬梯试验等 4 种行为药理模型的试验结果见表 2。给药组均数与相应对照组的结果进行“*t*”值比较。为便于统一观察,给药组均数转换为相应对照组的百分指数(%)数值,即给药组均数与对照组均数的百分比值,以对照组为 100%,数值大于 100%在 4 种药理模型中分别表示睡眠时间延长(代表镇静、催眠作用)、自由活动时间延长、静相时间延长(代表抗焦虑效应)和独立性后肢站立次数的增加。数值小于 100%在 4 种药理模型中分别表示睡眠时间缩短、自由活动时间缩短(代表镇静、催眠作用)、静相时间缩短和独立性

后肢站立次数的减少(代表抗焦虑效应)。部分化合物仅进行了一批试验,对有显著性差异的化合物和剂量组进行了两批和第三批试验进行验证。由表 2 的数据可知,部分化合物显示出显著的抗焦虑活性和中枢镇静、催眠活性。当 R 为 C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub>烷基取代时,抗焦虑作用和中枢镇静、催眠作用明显,其抗焦虑的有效剂量为 0.5~2 mg/kg,小于中枢镇静、催眠的有效剂量 5~20 mg/kg。其中尤以 **l** 的抗焦虑、镇静效应最强。当碳链继续延长至 C<sub>10</sub>时,中枢镇静、催眠作用和抗焦虑活性消失。与前述烷基取代的衍生物比较,芳环取代的衍生物的镇静作用和抗焦虑作用较弱。

Table 2 Summary of sedative and anxiolytic effects<sup>①</sup> of agarofuran derivatives (*ip.*, 5 min) on four behavioral models in mice

Compd.	Sleeping time/min		Spontaneous activity (times/5 min)		Tail-suspension (prolonging of immobility phase/5 min)		Rearing on staircase (increase times/3 min)	
	dose/(mg·kg <sup>-1</sup> )	% (drug/control)	dose/(mg·kg <sup>-1</sup> )	% (drug/control)	dose/(mg·kg <sup>-1</sup> )	% (drug/control)	dose/(mg·kg <sup>-1</sup> )	% (drug/control)
<b>1a</b>	10	(1)126, (2)138	10	(1)86	-	-	-	-
	50	(1)198*, (2)160*	50	(1)71	-	-	-	-
<b>1b</b>	10	(1)128, (2)145*	10	(1)91, (2)92	-	-	-	-
	50	(1)211**, (2)195**	50	(1)64*, (2)66*	-	-	-	-
<b>1c</b>	5	(1)174*	5	(1)71, (2)88	2.0	(1)128	-	-
	10	(1)200**	10	(1)85, (2)57*	5.0	(1)170*	-	-
<b>1d</b>	5	(1)139*, (2)121	5	(1)52**, (2)58**	0.5	(1)212**, (2)157*	1.0	(1)48**, (2)61*
	10	(1)201**, (2)162*	10	(1)30**, (2)37**	1.0	(1)265**, (2)162*	2.0	(1)58**
<b>1e</b>	5	(1)81	5	(1)76, (2)69*	1.0	(1)89	-	-
	10	(1)186**	10	(1)65*, (2)49*	2.0	(1)135*	-	-
<b>1f</b>	5	(1)97	5	(1)50*, (2)74	1.0	(1)80, (2)120	1.0	(1)48*
	10	(1)145*	10	(1)61*, (2)73	2.0	(1)61*	2.0	(1)28**
<b>1g</b>	5	(1)128	5	(1)58*, (2)67, (3)44*	1.0	(1)110, (2)110	1.0	(1)130, (2)74, (3)95
	10	(1)163*	10	(1)31**, (2)46**	2.0	(1)90, (2)90	2.0	(1)120, (2)59*, (3)41**
<b>1h</b>	20	(1)107	10	(1)104	1.0	(1)120	0.5	(1)88, (2)69
	10	(1)111	20	(1)52*	2.0	(1)131	1.0	(1)69, (2)74
<b>1i</b>	10	(1)111	5	(1)69, (2)87	1.0	(1)63, (2)186*	-	-
	20	(1)141*	10	(1)47**, (2)73*	2.0	(1)143*	-	-
<b>1j</b>	-	-	10	(1)92	1.0	(1)134	0.5	(1)73, (2)82
	10	(1)147	20	(1)100, (2)80	2.0	(1)152*	1.0	(1)64, (2)63*
<b>1k</b>	20	(1)129	5	(1)90	2.0	(1)119	2.0	(1)94, (2)91
	5	(1)122	10	(1)79	-	-	-	-
<b>1l</b>	10	(1)139*	5	(1)84, (2)81	1.0	(1)65, (2)137	-	-
	10	(1)139*	10	(1)66*	2.0	(1)37**, (2)63	-	-

①effects of sedative or anxiolytic expressed in % of the control(mean value)respectively, for the control animals, 2% lethicin was received, *ip.* 5 min before testing

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**致谢:** 本文得到梁晓天教授和陈先瑜教授的指导, 在此表示感谢。

### 参考文献:

- [ 1 ] Maheshwari ML, Jain TC, Bates RB, *et al*. Terpenoids XLI. Structure and absolute configuration of  $\alpha$ agarofuran,  $\beta$ agarofuran, and dihydroagarofuran [J]. *Tetrahedron*, 1963, 19( 7 ): 1079—1090.
- [ 2 ] Maheshwari ML, Varma KR, Bhattacharyya SC. Terpenoids XLVII. Structure and absolute configuration of noroxoagarofuran, 4-hydroxydihydroagarofuran, 3, 4-dihydroxydihydroagarofuran, and conversion of  $\beta$ agarofuran to  $\alpha$ agarofuran [J]. *Tetrahedron*, 1963, 19( 10 ): 1519—1525.
- [ 3 ] Barrett HC, Böhli G. Stereochemistry and synthesis of  $\alpha$ agarofuran [J]. *J Am Chem Soc*, 1967, 89( 22 ): 5665—5667.
- [ 4 ] Marshall JA, Pike MT. A stereoselective synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ agarofuran [J]. *J Org Chem*, 1968, 33( 1 ): 435—437.
- [ 5 ] Huffman JW, Desai RC. Synthesis of agarofurans by cyclization of 10-epi- $\epsilon$ -clausen-3, 11-diol [J]. *J Org Chem*, 1982, 47( 17 ): 3254—3258.
- [ 6 ] Böhli G, Wüest H. New synthesis of  $\beta$ agarofuran and of dihydroagarofuran [J]. *J Org Chem*, 1979, 44( 4 ): 546—549.
- [ 7 ] 杨峻山, 陈玉武. 国产沉香化学成分的研究 II. 白木香醇和去氢白木香醇的分离和结构 [J]. *药学报*, 1986, 21( 7 ): 516—520.
- [ 8 ] 杨峻山, 王玉兰, 苏亚伦, 等. 国产沉香化学成分的研究 III. 异白木香醇的结构测定和低沸点成分的分离与鉴定 [J]. *药学报*, 1989, 24( 4 ): 264—268.
- [ 9 ] Marshall JA, Brady St F, Andersen NH. Chemistry of spiro[ 4, 5] decane sesquiterpenes [J]. *Fortschr Chem Org Naurst*, 1974, 31( 3 ): 283—291.
- [ 10 ] Brindle PA, Kuhn PJ, Threlfall DR. Accumulation of phytoalexins in potato cell suspension cultures [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22( 12 ): 2719—2721.
- [ 11 ] 宋振玉. 中草药现代研究 (第三卷) [M]. 北京: 北京医科大学、北京协和医科大学联合出版社, 1997. 1—30.
- [ 12 ] Tenius BSM, de Oliveira ER, Ferraz HMC. An improved synthesis of homochiral octalones from (—)-carvone [J]. *Tetrahedron: asymmetry*, 1993, 4( 4 ): 633.
- [ 13 ] Haarer F. Psychotropic screening procedure: tail suspension test for anxiolytics in methods in behavioral pharmacology [M]. Paris: Elsevier Science, 1993. 23—51.
- [ 14 ] Vogel HG, Vogel WH. Drug discovery and evaluation pharmacological assays [M]. New York: Springer, 1997. 304—305.
- [ 15 ] Steru B, Thievery B, Chemat R, *et al*. Comparing benzodiazepines using the staircase test in mice [J]. *Psychopharmacology*, 1987, 92( 1 ): 106—109.

## Synthesis and CNS activities of $\alpha$ agarofuran derivatives

LIU Qian, WANG Donghui, LI Chun, LU Dai, WANG Weijun, GUO Jiyu

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

**Abstract:** Aim To develop CNS drugs based on  $\alpha$ agarofuran as a lead compound. **Methods** Target molecules were synthesized in seven steps from (—)-carvone and their structures were confirmed by spectra. **Biological activities** of the target compounds were determined on spontaneous activity, sleeping time, tail suspension and rearing on staircase models. **Results** Totally twelve 4-substituted  $\alpha$ agarofuran derivatives were synthesized and it was found that this kind of compounds had anxiolytic and sedative effects. **Conclusion** The compounds have anxiolytic and sedative hypnotic effects with side chains of 4~6 carbons. The doses in anxiolytic models are 0.5~2 mg/kg and in sedative hypnotic models are 5~20 mg/kg.

**Key words:** medicinal chemistry; preparation; chemical synthesis;  $\alpha$ agarofuran derivatives; CNS activity