

·论 文·

# 血小板激活因子拮抗剂的研究 I. 2,5-二取代四氢呋喃衍生物的合成

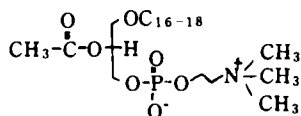
邵 颖<sup>1</sup> 曹观坤 彭司勋

(制药化学教研室)

**摘 要** 根据血小板激活因子(PAF)拮抗剂的结构特点和受体的模拟构象,设计并合成了8个以四氢呋喃为母核,在2,5位有不同取代基的化合物。初步药理实验显示,这些化合物对 PAF 诱导的兔血小板聚集(体外)均有不同程度的拮抗作用。其中化合物 V<sub>3</sub>、V<sub>7</sub>在浓度为 $3 \times 10^{-5}$  mol/L 的抗凝作用(PAF:  $10^{-9}$  mol/L)分别为100.0%和90.9%。

**关键词** 血小板激活因子拮抗剂;四氢呋喃衍生物;抗血小板聚集

血小板激活因子(PAF)是迄今所发现的脂质介质中唯一的一种磷脂化合物。其化学结构为1-烷基-2(R)-乙酰基-甘油-3-磷酸胆碱。

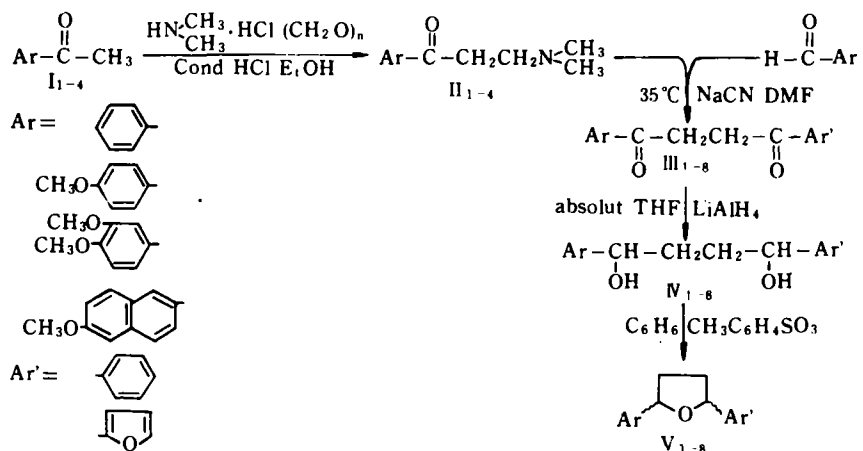


大量的实验数据表明,PAF 是人类疾病的一种重要介质。PAF 与血栓的形成、哮喘、过敏反应、移植排斥等病理过程都密切相关,它是通

过其特异性受体而起作用的<sup>[1]</sup>。自第一个 PAF 受体拮抗剂 CV-3988被报道以来,相继发现了多种结构类型的 PAF 拮抗剂<sup>[2,3]</sup>。

在 Ponpipom<sup>[4,5]</sup>等对天然 PAF 拮抗剂所进行的构效关系研究的基础上,为了探索化合物分子中亲脂性基团的数目、电荷分布情况、空间体积和几何异构与分子拮抗活性的关系,我们设计并合成了以四氢呋喃为母核,在2,5位接有不同取代基的系列化合物,以期获得较强活性的 PAF 拮抗剂。

合成路线如下:



收稿日期 1992-01-13 <sup>1</sup>本校1991届硕士研究生

中间体 I 是以芳烃或取代芳烃为原料经 Friedel-Crafts 酰化反应制得。其中在制备 I<sub>4</sub> 时, 按文献操作, 发现目的物与异构体的比例同滴加酰氯时的温度有关。当温度较低时, 两种酰化产物的比例几乎相等, 而当温度提高到 13~14℃ 时, I' 酰化物的生成量极少, 提高了收率。

芳酮经 Mannich 反应得到 II 类中间体。经摸索按下述条件反应, 收率均超过文献值: 酮: 盐酸二甲胺: 多聚甲醛 = 1: 1.25: 2, pH = 1~2, 反应 6~12 h。

以 Mannich 碱和芳醛为原料, 在 CN<sup>-</sup> 存在下, 以无水 DMF 为溶剂合成不对称的 1,4-丁二酮, 是行之有效的方法<sup>[6]</sup>。用此法合成了中间体 III。实验发现含有不同取代基的 Mannich 碱, 在不同的 pH 条件下, 脱胺的能力不一样。当 pH < 10 时, 芳醛自身加成缩合, 生成副产物乙醇酮。另外适当增加醛和 NaCN 的摩尔比, 提高 pH 值, 调节滴加速度, 延长反应时间, 结果减少甚至避免了乙醇酮的生成。

同时还发现, 不同结构的芳醛极性翻转的能力不一样。在相同条件下, β-二甲胺基丙苯酮分别与糠醛、苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、3,4-二甲氧基苯甲醛、3-甲氧基-4-苄基苯甲醛、胡椒醛反应, 结果只有前面二种醛生成预期产物, 其它几种醛的反应活性极小。由此说明, 芳醛分子中的供电子基团是降低极性翻转能力的重要因素。

在酸、盐、氨、二甲亚砷等催化剂存在下, 1,4-丁二醇(IV)脱水环合成环醚, 即得四氢呋喃衍生物(V)<sup>[7]</sup>。参考有关文献, 我们用 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 三氟乙酸等为催化剂, 在多种温度和浓度条件下, 以 IV 为原料进行反应, 发现副产物很多。根据原料 IV 的结构特点, 以无水苯为溶剂, 用对甲苯磺酸为催化剂, 在一定的摩尔比条件下进行反应, 发现生成两种产物。结构鉴定为脱去二分子水的共轭二烯和环合的目的物。另外, 我们从二甲亚砷催化 1,4-丁二醇脱水环合的机理中得启示, 向反应液中加入一定量的辅助催化剂, 以阻止分子中二个羟基同时发生消

除反应, 结果减少甚至避免了二烯副产物的生成。

所合成的 8 个 2,5-二取代四氢呋喃类化合物, 经气-质联谱证明, 其顺反异构体的比例与反应时间有关。

有关化合物的理化常数和实验结果见表 1、表 2。

所合成的 8 个化合物(V<sub>1-8</sub>), 按照文献<sup>[8]</sup>方法进行了药理实验。结果表明, 在不同浓度下, 化合物 V<sub>1-8</sub> 对 PAF 标准品诱导的兔血小板聚集均有不同程度的拮抗作用。其中化合物 V<sub>3</sub> 和 V<sub>7</sub> 在 3 × 10<sup>-5</sup> mol/L 浓度的抑制率分别为 100.0% 和 90.9%。药理结果见表 3。

## 实验部分

熔点未经校正, 红外光谱用 IR-400 型光谱仪, 溴化钾压片法测定; 核磁共振仪为 JEOL-FX-90Q, TMS 内标; 质谱仪为 HP5988A GC/MS 系统; 折光率用阿贝氏折光仪测定, 元素分析仪为 240C 元素分析仪。

### 邻二甲氧基苯的制备

按文献<sup>[9]</sup>方法制备。收集 80~90℃/1.33 kPa 馏份。收率 85.2%。红外光谱与文献一致。

### 2-萘甲醚的制备

按文献<sup>[10]</sup>方法制备。mp 73~74℃ (EtOH/H<sub>2</sub>O) (文献<sup>[10]</sup> 72~74℃)。收率 82%。

### 4-甲氧基苯乙酮(I<sub>2</sub>)的制备

































苯甲醚 21.6 g, 醋酐 22.5 g 和碘 1.0 g 的混合物, 搅拌并加热回流 5 h, 倒入 100 ml 水中, 乙醚抽提, 依次用碳酸钠、亚硫酸钠的稀溶液和水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸去乙醚减压蒸馏, 收集 120~124℃/0.667 kPa 馏份, 甲醇水溶液重结晶, 得无色片状晶体 19 g, mp 38~39℃ (文献<sup>[11]</sup> mp 37~38℃)。收率 63%。

化合物 I<sub>3</sub> 用相似方法制备。mp 51~52℃ (文献<sup>[11]</sup> mp 50~51℃)。

### 2-乙酰-6-甲氧基萘(I<sub>4</sub>)的制备

将无水三氯化铝 43 g、干燥硝基苯 200 ml 置于 500 ml 三颈瓶中, 搅拌溶解, 加入 2-萘甲醚 39.5 g, 冰浴冷至 5℃ 左右, 滴加乙酰氯 25 g, 调节滴加速度, 控温在 13~14℃, 加毕, 在冰浴中继续搅拌 2 h, 室温反应 18 h, 将反应混合物倒入 200 g 碎冰和 100 ml 浓盐酸液中, 加氯仿

Tab 1. Physical contents and spectral data of compounds III<sub>1-8</sub>, IV<sub>1-8</sub>

<div><math display="block">\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{  }}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{  }}{\text{C}}}-\text{Ar}'</math></div>						<div><math display="block">\text{Ar}-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{Ar}'</math></div>	
III						IV	
Compd.	Ar	Ar'	Formula	Yield, %	mp, °C	IR (KBr), ν, cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> HNMR, (CDCl <sub>3</sub> )(TMS), δ, ppm
III <sub>1</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	56	142~143 <sup>a</sup>	1680	3.45(s, 4H), 7.30~7.65(m, 6H), 8.03(dd, 4H, J=7.2, 1.8Hz)
III <sub>2</sub>			C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	62	99~101 <sup>a</sup>	1680 1240	3.42(s, 4H), 3.86(s, 3H), 6.94(d, 2H, J=9.0 Hz), 7.44~7.58(m, 3H), 7.92~8.25(m, 4H)
III <sub>3</sub>			C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	42	103~104 <sup>a</sup>	1680 1660 1265	3.44(s, 4H), 3.93(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.91(d, 1H, J=8.6Hz), 7.40~7.60(m, 4H), 7.71(dd, 1H, J=8.6, 1.8Hz), 8.04(dd, 2H, J=7.2, 1.8Hz)
III <sub>4</sub>			C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	48.2	156~157 <sup>a</sup>	1680 1260	3.54(t, 4H, J=3.6Hz), 3.95(s, 3H), 7.15(s, 1H), 7.20(d, 1H, J=7.2Hz), 7.45~7.60(m, 3H), 7.72~8.03(m, 3H), 8.06(dd, 2H, J=7.2, 1.8 Hz), 8.50(d, 1H, J=2.0Hz)
III <sub>5</sub>			C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	39	87~88 <sup>a</sup>	1665 1240 1010	3.18~3.65(m, 4H), 6.54(dd, 1H, J=3.6Hz, 1.8 Hz), 7.23~7.27(m, 1H), 7.35~7.56(m, 3H), 7.58~7.60(m, 1H), 8.02(dd, 2H, J=7.2, 1.8Hz)
III <sub>6</sub>			C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	27	99~100 <sup>b</sup>	1685 1260 1005	3.22~3.55(m, 4H), 3.86(s, 3H), 6.54(dd, 1H, J=3.6, 1.8Hz), 6.93(d, 2H, J=9.0Hz), 7.22~7.24(m, 1H), 7.58(dd, 1H, J=1.8, 0.90Hz), 7.99(d, 2H, J=9.0Hz)
III <sub>7</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	64	128~129 <sup>b</sup>	1660 1260 1010	3.25~3.52(m, 4H), 3.92(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.54(dd, 1H, J=3.6Hz, 1.8Hz), 6.90(d, 1H, J=9.0Hz), 7.22~7.28(m, 1H), 7.48~7.80(m, 3H)
III <sub>8</sub>			C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	75	138~140 <sup>a</sup>	1665 1265 1015	3.12~3.58(m, 4H), 3.93(s, 3H), 6.54(dd, 1H, J=3.6, 1.8Hz), 7.31(s, 1H), 7.22~7.30(m, 2H), 7.58(d, 1H, J=3.6Hz), 7.67~8.10(m, 3H), 8.46(s, 1H)
IV <sub>1</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	98.4	95~97 <sup>c</sup>	3285 1025	1.82(t, 4H, J=2.7Hz), 2.51(s, 2H), 4.52~4.80(m, 2H), Ca. 7.28(m, 10H)
IV <sub>2</sub>			C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	92	103~104 <sup>c</sup>	3275 1260 1028	1.83(t, 4H, J=1.8Hz), 1.97(s, 2H), 3.79(s, 3H), 4.52~4.76(m, 2H), 6.85(d, 2H, J=9.0Hz), 6.98~7.45(m, 7H)
IV <sub>3</sub>			C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	98.7	125~127 <sup>c</sup>	3385 1260 1010	1.84(t, 4H, J=2.7Hz), 2.05(br, s, 2H), 3.86(s, 6H), 4.67~4.74(m, 2H), 6.78~6.90(m, 3H), Ca. 7.30(m, 5H)
IV <sub>4</sub>			C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	94	159~160 <sup>c</sup>	3315 1265 1025	1.91(t, 4H, J=3.6Hz), 2.14(br, s, 2H), 3.91(s, 3H), 4.74~4.86(m, 2H), 7.00~7.78(m, 11H)
IV <sub>5</sub>			C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	93.1	liquid n <sub>D</sub> <sup>20</sup> =1.538	3325 1005	1.78~1.96(m, 4H), 2.45(s, 2H), 4.55~4.77(m, 2H), 6.18(d, 1H, J=3.6Hz), 6.29(dd, 1H, J=3.6Hz, 1.8Hz), Ca. 7.30(m, 6H)
IV <sub>6</sub>			C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	97.9	66~67 <sup>c</sup>	3350 1225 1015	1.60~2.15(m, 4H), 2.70(br, s, 2H), 3.77(s, 3H), 4.60~4.71(m, 2H), 6.18(d, 1H, J=3.6 Hz), 6.30(dd, 1H, J=3.6Hz, 1.8Hz), 6.83(d, 2H, J=9.0Hz), 7.22(d, 2H, J=9.0Hz), 7.31(dd, 1H, J=1.8, 0.9Hz)
IV <sub>7</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	95.5	87~88 <sup>c</sup>	3400 1280 1018	1.65~2.05(m, 4H), 2.15(br, s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.55~4.77(m, 2H), 6.21(d, 1H, J=3.6Hz), 6.32(dd, 1H, J=3.6Hz, 1.8Hz), 6.75~6.92(m, 3H), 7.34(dd, 1H, J=1.8, 0.9Hz)
IV <sub>8</sub>			C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	92	88~89 <sup>c</sup>	3325 1260 1015	1.88~2.00(m, 4H), 2.45(br, s, 2H), 3.90(s, 3H), 4.71~4.86(m, 2H), 6.19(d, 1H, J=3.6 Hz), 6.28~6.32(m, 1H), 7.09~7.74(m, 7H)

<sup>a</sup> isopropanol, <sup>b</sup> ethanol, <sup>c</sup> methylene dichloride-cyclohexane

Tab 2. Physical contents and spectral data of compounds V<sub>1-8</sub>

Compd.	Ar	Ar'	Formula	Yield, %	$n_D^{25}$	IR (KBr), $\nu$ , cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> ) (TMS), $\delta$ , ppm	MS, $m/z$	Anal., %	
									Calcd	Found
V <sub>1</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O	95.7	1.5609	1022	1.85~2.15(m, 2H), 2.20~2.55(m, 2H), 4.95~5.31(m, 2H), 7.20~7.45(m, 10H)	224(M <sup>+</sup> ), 117(100), 106, 91, 77	C 85.68 H 7.19	85.97 7.33
V <sub>2</sub>			C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	93.7	1.5748	1215 1008	1.85~2.10(m, 2H), 2.15~2.45(m, 2H), 3.74(s, 3H), 4.91~5.25(m, 2H), 6.85(d, 2H, J=9.0 Hz), 7.20(d, 2H, J=9.0 Hz), 7.21~7.41(m, 5H)	254(M <sup>+</sup> ), 136, 117(100)	C 80.28 H 7.13	80.47 7.08
V <sub>3</sub>			C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	89.4	1.5749	1225 1010	1.90~2.10(m, 2H), 2.20~2.50(m, 2H), 3.34(s, 3H), 3.88(s, 3H), 4.90~5.35(m, 2H), 6.75~7.02(m, 3H), 7.25~7.45(m, 5H)	284(M <sup>+</sup> ), 166(100), 138, 117	C 76.03 H 7.09	75.87 7.08
V <sub>4</sub>			C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	95.5	mp 74~75	1260 1020	1.95~2.20(m, 2H), 2.30~2.60(m, 2H), 3.90(s, 3H), 5.09~5.45(m, 2H), 7.09~7.78(m, 11H)	304(M <sup>+</sup> ), 186(100), 158, 117	C 82.86 H 6.62	82.79 6.84
V <sub>5</sub>			C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	94.8	1.5448	1015	1.70~2.45(m, 4H), 4.75~5.20(m, 2H), 6.19(s, 2H), 7.05~7.78(m, 6H)	214(M <sup>+</sup> ), 117(100), 105, 177	C 78.48 H 6.59	78.33 6.39
V <sub>6</sub>			C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	91.2	1.5442	1225 1020	1.95~2.60(m, 4H), 3.77(s, 3H), 4.85~5.28(m, 2H), 6.29(s, 2H), 6.85(d, 2H, J=9.0 Hz), 7.09~7.39(m, 3H)	244(M <sup>+</sup> ), 135, 108(100)	C 73.75 H 6.60	74.22 6.63
V <sub>7</sub>			C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	87.9	1.5381	1260 1015	1.98~2.55(m, 4H), 3.82(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.90~5.30(m, 2H), 6.30(s, 2H), 6.70~6.90(m, 2H), 7.22~7.40(m, 2H)	274(M <sup>+</sup> ), 166, 138, 108(100)	C 70.05 H 6.61	69.85 6.33
V <sub>8</sub>			C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	95.7	mp 86~87	1260 1012	2.15~2.65(m, 4H), 3.90(s, 3H), 5.08~5.45(m, 2H), 6.35(s, 2H), 7.05~7.80(m, 7H)	294(M <sup>+</sup> ), 186(100), 158, 108	C 77.53 H 6.16	77.27 6.52

50 ml, 分出有机层, 水洗, 水蒸汽蒸馏, 自然冷却, 倾出上层液体; 用100 ml 氯仿溶解 固体, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂得粗品。加环己烷300 ml, 加热回流分层, 趁热倾出上层, 冷却得固体, 甲醇重结晶, 得白色针状晶体28 g, mp 105~106°C (文献<sup>[12]</sup> mp 106.5~108°C), 收率56%。

#### $\beta$ -二甲氨基丙苯酮(Ⅱ<sub>1</sub>)的制备

于50 ml 三颈瓶中依次加入苯乙酮24.8 g、盐酸二甲胺20.5 g、多聚甲醛12.3 g 和无水乙醇30 ml, 滴浓盐酸调 pH=1-2, 搅拌加热回流6 h, 自然冷却, 加丙酮80 ml, 放置冰箱过夜, 过滤得无色针状晶体, mp 154-156°C (文献<sup>[13]</sup> mp 155~156°C)。将固体盐酸盐溶于250 ml 水中, 用氢氧化钠稀溶液碱化, 乙醚抽提, 无水硫酸钠干燥, 蒸去乙醚, 得无色透明液体32 g, 收率88%。

化合物Ⅱ<sub>2</sub>、Ⅱ<sub>3</sub>按同样方法制备。红外光谱与文献一致。

化合物Ⅲ, 按类似方法制备。蒸去乙醚, 得淡黄色固体, 用二氯甲烷-正己烷重结晶, 得无色针状晶体, mp 78-79°C (文献<sup>[14]</sup> mp 72-74°C), 收率73%。

#### 1,4-二苯基-丁二酮(Ⅲ<sub>1</sub>)的制备

氯化钠0.2 g (3.4 mmol) 溶于20 ml 无水 DMF 中, 在 N<sub>2</sub> 气流中, 搅拌升温至35°C, 在1 h 内滴加含新蒸苯甲醛3.6 g (0.034 mol) 的 DMF 溶液 (10 ml DMF), 反应30 min, 在2 h 内滴加含  $\beta$ -二甲氨基丙苯酮6.0 g (0.034 mol) 的 DMF 溶液 (10 ml DMF) 35°C 搅拌反应2 h, 倒入400 ml 水中, 稀盐酸酸化, 得固体, 水洗, 异丙醇重结晶, 得无色针状晶体4.5 g, mp 142-143°C (文献<sup>[15]</sup> mp 144~146°C), 收率56%。IR (KBr)  $\nu$  1680 (C=O); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.45 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 7.30-7.65 (m, 6H), 8.03 (dd, 4H, J=7.2, 1.8 Hz, )

化合物Ⅲ<sub>2,3</sub>按类似方法合成。

#### 1,4-二苯基-1,4-丁二醇(Ⅳ<sub>1</sub>)的制备

Tab 3. Inhibition of PAF ( $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$  mol/L) induced gel-filtered rabbit platelet aggregation by the compounds at  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$  and  $10^{-4}$  mol/L concentration





Compd.	Conc. of PAF, mol/L	Conc. of compd., mol/L	Inhibition, %
V <sub>1</sub>	$10^{-9}$	$10^{-6}$	3.85
	$10^{-9}$	$10^{-5}$	14.3
	$10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	45.5
	$10^{-8}$	$10^{-4}$	52.0
V <sub>2</sub>	$10^{-9}$	$10^{-6}$	19.2
	$10^{-9}$	$10^{-5}$	4.8
	$10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	54.5
	$10^{-8}$	$10^{-4}$	48.0
V <sub>3</sub>	$10^{-9}$	$10^{-6}$	7.7
	$10^{-9}$	$10^{-5}$	9.5
	$10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	100.0
	$10^{-8}$	$10^{-4}$	36.4
V <sub>4</sub>	$10^{-9}$	$10^{-6}$	7.7
	$10^{-9}$	$10^{-5}$	28.6
	$10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	100.0
	$10^{-8}$	$10^{-4}$	78.0
V <sub>5</sub>	$10^{-9}$	$10^{-6}$	3.85
	$10^{-9}$	$10^{-5}$	9.5
	$10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	1.8
	$10^{-8}$	$10^{-4}$	80.0
V <sub>6</sub>	$10^{-9}$	$10^{-6}$	25.4
	$10^{-9}$	$10^{-5}$	19.0
	$10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	41.8
	$10^{-8}$	$10^{-4}$	59.3
V <sub>7</sub>	$10^{-9}$	$10^{-6}$	16.9
	$10^{-9}$	$10^{-5}$	12.4
	$10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	90.9
	$10^{-8}$	$10^{-4}$	85.2
V <sub>8</sub>	$10^{-9}$	$10^{-6}$	13.9
	$10^{-9}$	$10^{-5}$	14.3
	$10^{-9}$	$3 \times 10^{-5}$	64.0
	$10^{-8}$	$10^{-4}$	94.0

四氢呋喃 0.16 g (4.2 mmol) 溶于无水 THF 15 ml 中, 通 N<sub>2</sub>, 搅拌, 冰盐浴至  $-10^{\circ}\text{C}$  左右, 滴加含 1,4-二苯基丁二酮 0.5 g (2.1 mmol) 的无水 THF 溶液 (10 ml THF), 调节滴加速度, 使体系温度在  $0^{\circ}\text{C}$  以下, 室温反应 4 h, 加乙醚 25 ml, 搅拌, 缓慢滴加饱和硫酸钠溶液, 直到上层为澄清透明液体, 下层为白色乳状固体为止。倾出上层, 蒸去溶剂, 加乙醚 30 ml 溶解剩余物, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 得无色固体, 二氯甲烷-环己烷重结晶, 得白色絮状晶体 0.5 g, mp  $95 \sim 97^{\circ}\text{C}$ , 收率 98.4%。IR (KBr)  $\nu$  3285 (O-H), 1025 (C-O); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.82 (t, 4H, J = 2.7 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.51 (s, 2H, -OH), 4.52-4.80 (m, 2H, -CH=), Ca, 7.28 (m, 10H, Ar-H)。

化合物 IV<sub>2.8</sub> 按同样方法制备。

2,5-二苯基四氢呋喃(V<sub>1</sub>)的制备

1,4-二苯基-1,4-丁二醇 0.5 g (2.1 mmol)、无水苯

100 ml, 搅拌加热至  $50^{\circ}\text{C}$ , 加适量无水三氯化铝, 10 min 后, 加对甲苯磺酸 44.5 mg (0.26 mmol), 搅拌加热回流 3 h, 自然冷却, 依次用碳酸氢钠稀溶液和水洗, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂, 柱分离得亮黄色透明液体 450 mg。n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1.5609, 收率 95.7%。IR (liquid)  $\nu$  1022 (C=O); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.85-2.15 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 2H), 4.95~5.31 (m, 2H, =CH), 7.20-7.45 (m, 10H, Ar-H); MS (m/z) (%) 224 (M<sup>+</sup>), 117 (  -CH=CH=CH) (100), 106 (  -C-H), 91 (  + ), 77 (  + )。元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O 计算值 % C 85.68, H 7.19; 实测值 % C 85.97, H 7.33。

化合物 V<sub>2</sub>、V<sub>3</sub> 按同样方法制备。

化合物 V<sub>4</sub>、V<sub>5</sub>、V<sub>6</sub>、V<sub>7</sub>、V<sub>8</sub> 均按类似方法制备, 其反应投料比(二醇: 对甲苯磺酸)分别为 4:1、10:1、10:1、8:1、8:1。

致谢 苏州医学院药理学教研室王道生教授、陆志强老师等协助完成药理实验。

## 参考文献

- Braquet P, Touqui L, Shen TY, et al. Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol Rev*, 1987; **39**(2):98
- Rolfen WNA. PAF antagonists from Natural products. *Drugs of the future*, 1990; **15**(6):597
- Handley DA. Preclinical and clinical pharmacology of platelet-activating factor receptor antagonists. *Med Res Rev*, 1990; **10**(3):351
- Ponpipom MM, Bugianesi RL, Brocker DR, et al. Structure-activity relationship of hadsurenone analogues. *J Med Chem*, 1987; **30**:136
- Biftu T, Gamble NF, Doebber T. Conformation and activity of tetrahydrofuran lignans and analogues as specific platelet-activating factor antagonists. *J Med Chem*, 1986; **29**:1917
- Phillips RB, Herbert SA, Robichaud AJ. Synthesis of unsymmetrical 4-diketones via the michael-stetter reaction. *Synth Commun*, 1986; **16**(4):411
- Jacobus J. Mechanism and stereochemistry of 1,4-diol ring closure to tetrahydrofuran. *J Org Chem*, 1973; **38**(2):402
- Terashita ZI, Tsushima S, Yoshioka Y, et al. CV-3988 A specific antagonist of platelet activating factor (PAF). *Life Sci*, 1983; **32**(17):1975
- King H, Wright EV. Phthalic esters as alkylating agents. *J Chem Soc*, 1939:1168
- Furniss BS, Hannaford AJ, Rogers V, et al. A textbook of practical organic chemistry including qualitative analysis. 4th London and New York: Longman PP755
- Dominguez XA, Gomez B, Slim J, et al. Acylation of alkyl ethes with iodine as catalyst. *J Am Chem Soc*, 1954; **76**:5150
- Arsenijevic L, Arsenijevic V, Horeau A, et al. 2-Acetyl-6-methoxynaphthalene. *Org Syn*, 53:5
- Maxwell CE.  $\beta$ -Dimethylaminopropiophenone hydrochloride. *Org Syn Coll*, 3:305

14 Nasipuri D, Roy J. Polycyclic systems Part VI: Synthesis of hydrochrysene and hydrophenanthrene derivatives. *J Chem Soc*, 1960;1571

15 Stetter H, Schmitz PH, Schreckenber M. Vber die katalysierte reaktion von aldchyden mit mannich-basen. *Chem Ber*, 1977; 110:1971

## Studies on Platelet-activating Factor Antagonists I. Synthesis of 2,5-Disubstituted Tetrahydrofuran Derivatives

ShaoYing, Cao Guankun and Peng Sixun

*Department of Pharmaceutical Chemistry*

Platelet-activating factor (PAF) has been established as an important mediator of pathophysiological reactions in human disease. On the basis of the structural features of known PAF antagonists and the putative conformation of PAF receptor, a series of 2,5-disubstituted tetrahydrofuran derivatives were synthesized from aryl oxides and aryl aldehydes by acetylation, Mannich reaction, Michael-stetter reaction, reduction and cyclization. *In vitro*, rabbit platelet aggregation induced by PAF was antagonized by the compounds at different degree, and two of them,  $V_3$ ,  $V_7$  were the most active (100%, 90.9% inhibition respectively) at  $3 \times 10^{-5}$  mol/L concentration (PAF;  $10^{-9}$  mol/L). Thus, we summarized the initial structure-activity relationship in this series.

**Key words** PAF; PAF antagonists; Tetrahydrofuran derivatives; Inhibition of platelet aggregation

### 本校1992年1~2月国际(地区)学术交流活动

△1月3日 胡廷熹教授应美国费城药理学和理学院的邀请,赴该校进修。内容为国际药法规、社会药理学和国际药品商业信息学。时间半年。

△2月18~19日 台北正氏制药工业股份有限公司总经理周大为先生来校访问考察,就合作开发和经营管理方面的有关内容与校领导以及校药厂等有关部门的负责同志进行了磋商。

△2月19~20日 瑞典 Ferring 制药公司董事长 Fredrik Paulsen、经理 Timm Diestel 和国际开拓部副总经理 Hans

Schram 一行3人在本校校友、台湾吉如有限公司董事长顾吉恒女士陪同下来校访问考察。客人们参观了校办制药厂、分析测试中心和分部新校园。就联合建厂和合作开发新产品等有关内容与校领导进行了广泛的交谈。

△2月19日 台湾中国医药学院教授甘伟松先生将他本人编著的、最近出版的《台湾药用植物志》、《药用植物学》、《台湾有毒植物志》和《台湾植物药材志》第一、二、三辑,共6本新书赠送给我校图书馆。

(徐青)