

• 研究论文 •

## 5-氟尿嘧啶光敏性偶联衍生物的合成、表征及抗癌活性研究

李美容 蔡晓庆\* 朱易峰 刘宽冠 胡茂林\*

(温州大学化学与材料工程学院 温州 325035)

**摘要** 设计合成了六种新型的适用于新一代肿瘤治疗法——光动力学疗法研究的 5-氟尿嘧啶(5-Fu)光敏性偶联衍生物. 目标化合物的结构经过  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR 和元素分析确证, 并通过 HPLC 法测定了它们及 5-Fu 的表观油水分配系数. 其中四种化合物 **2a**, **3a**, **1b** 和 **4b** 分别采用四氮唑盐法(MTT 法)对白血病细胞株 HL-60 和磺酰罗丹明 B 蛋白染色法(SRB 法)对肝癌细胞株 BEL-7402 进行了体外抗癌活性测试. 结果表明, 噻吩一取代产物 **2a** 的表观油水分配系数大于二取代产物 **3a**, 与生物活性测试结果表明的 **2a** 和 **3a** 对 HL-60 和 BEL-7402 的抑制率呈正相关性; 而由于 N—C 键过于稳定不易断裂, 导致两种硝基苄基衍生物 **1b** 和 **4b** 对 HL-60 和 BEL-7402 的抑制率都较低.

**关键词** 5-氟尿嘧啶衍生物; 光敏剂; 光敏疗法; 油水分配系数; 抗癌活性

## Synthesis and Biological Evaluation of Novel Coupling Derivatives of Photosensitizer and 5-fluorouracil as Antineoplastic Agents

Li, Meirong Cai, Xiaoqing\* Zhu, Yifeng Liu, Kuanguan Hu, Maolin\*

(College of Chemistry and Materials Engineering, Wenzhou University, Wenzhou 325035)

**Abstract** Six novel conjugates of 5-fluorouracil photosensitizer for the photodynamic therapy research (PDT) were designed and synthesized. Their structures were characterized by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR and elemental analysis, 5-Fu and their octanol-water partition coefficients (lg P) were calculated by HPLC. Compounds **2a**, **3a**, **1b** and **4b** were evaluated by microculture tetrazolium assay (MTT) method for HL-60 cells and sulforhodamine B (SRB) method for BEL-7402 cells. The antitumor activities *in vitro* show that the compound **2a** has a better inhibitory rate than **3a** for both HL-60 and BEL-7402, as the octanol solubility of **2a** is better than **3a**. The compounds of **1b** and **4b** both show a moderate inhibiting effect, for the linkages of N—C is too stable to release 5-Fu.

**Keywords** 5-fluorouracil derivatives; photosensitizer agents; photodynamic therapy; octanol-water partition coefficients; anticarcinogenic activity

光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT), 又称光敏疗法, 是近二十年发展起来的一种新型的治疗恶性肿瘤的方法. 是指利用光敏剂选择吸收并滞留于肿瘤组织, 分别选用特定波长激光照射发出特征荧光用于诊断和诱发光化学反应以杀灭肿瘤细胞的一种新医疗技术. 目前主要用于实体恶性肿瘤的治疗, 同时也用于某些癌前病变和良性病变的治疗<sup>[1]</sup>. 这种方法对肿瘤有相对的

选择特异性, 能定向地消灭原发和复发肿瘤, 很少损伤正常组织, 毒副作用小, 可与化疗同时进行, 且具有一定的协同作用. 在光动力学疗法杀伤肿瘤细胞的过程中, 光敏剂作为能量的载体和反应的桥梁起着决定性的作用<sup>[2]</sup>.

另一方面, 5-氟尿嘧啶(5-Fu)是目前研究较多的抗癌药物之一, 已成功应用于肠癌、胰腺癌、乳腺癌等实

\* E-mail: cxq@mwzu.edu.cn; hu403cn@yahoo.com.cn

Received August 31, 2010; revised September 26, 2010; accepted October 11, 2010.

国家自然科学基金(Nos. 20571057, 21071111)和浙江省教育厅自然科学基金(No. Y200907137)资助项目.

体癌的治疗<sup>[3]</sup>, 得益于它的代谢产物可以在细胞分裂时抑制胸苷酸合成酶, 影响 DNA 和 RNA 的代谢, 从而引发肿瘤细胞死亡<sup>[4]</sup>. 但由于代谢显著及亲脂性低, 生物利用率低, 对肿瘤的选择性低, 影响抗肿瘤疗效. 为克服 5-Fu 临床应用时存在的恶心、呕吐、腹泻、脱发、体重减轻、白细胞与血小板下降等副作用<sup>[5]</sup>, 提高其对肿瘤的选择性, 寻求 5-Fu 的前体药物, 国内外对 5-Fu 进行了各种各样的修饰工作, 并取得一定的成果<sup>[6~9]</sup>, 如在 5-Fu 上引入光敏性化合物、氨基酸、短肽、稳定氮氧自由基、葡萄糖、糖苷、天然或合成的高分子化合物, 合成了多种多样的 5-Fu 衍生物, 并对其药理、毒理、代谢等进行了大量的研究. 结果表明, 将 5-Fu 适当衍生化可克服其吸收差的缺点, 同时可提高选择性, 降低毒副作用. 其中对 5-Fu 进行光敏性修饰引起越来越多的关注, 成为研究的热点<sup>[10~13]</sup>. 为拓宽这一领域的研究, 以光敏疗法的靶向性为指导, 我们选取了两种既具有光敏性又同时具有一定药效的化合物: 含有噻吩环的化合物<sup>[14~16]</sup>和含有硝基苄基发色基团的化合物<sup>[17~19]</sup>来对 5-Fu 进行修饰, 设计合成了六种 5-Fu 光敏性偶联衍生物, 期望这两种光敏剂起载体作用, 选择性滞留于肿瘤组织, 杀伤癌细胞, 减少对正常细胞的损伤<sup>[20]</sup>, 降低 5-Fu 的毒副作用.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

X-4 型熔点测定仪, Perkin Elmer 2000 傅立叶变换红外光谱仪, Carlo-Erba 1112 型元素分析仪, AVANCE-300 型核磁共振仪, Agilent1100 型高效液相色谱仪.

试剂均为市售分析纯, 按需要进行纯化.

### 1.2 化合物的制备

#### 1.2.1 (5-氟-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)基)噻吩-2-甲酸甲酯(**2a**)的合成

取 5-Fu 0.195 g (1.5 mmol), 36% 甲醛水溶液 0.36 mL (4 mmol), 用 5 mL 水溶解, 加热 60 °C 反应 4 h 结束反应, 减压蒸去溶剂, 得到无色粘稠状的液体 1,3-二羟甲基-5-氟尿嘧啶(**1a**)备用.

25 mL 的单口烧瓶中加入 0.128 g (1 mmol) 2-噻吩甲酸、0.309 g (1.5 mmol) 二环己基碳二亚胺(DCC)和 5 mL 干燥的 DMF, 反应 2 h. 将化合物 **1a** 用 2.5 mL 干燥的 DMF 溶解, 加入到反应混合物中, 常温反应 48 h. 结束反应后过滤, 减压蒸去 DMF, 固体残留物加入 5 mL 5% 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液和 5 mL 的乙酸乙酯溶解. 过滤、分液, 有机层用 2.5 mL 5% 的碳酸钠水溶液洗, 合并水层, 调节 pH 到 5 有白色固体析出, 过滤水洗得白色固体

(5-氟-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)基)噻吩-2-甲酸甲酯(**2a**). 产率 0.116 g (43%), m.p. 210 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.04 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 8.03 (q, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.87 (q, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.24 (q, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 160.9 (酯基上的 C=O), 157.5 (d, *J*=26.0 Hz, 5-氟尿嘧啶环上 4 位碳原子), 149.3 (5-氟尿嘧啶环上 2 位碳原子), 139.5 (d, *J*=230.0 Hz, 5-氟尿嘧啶环上 5 位碳原子), 135.1 (噻吩环 2 位上碳原子), 134.8 (噻吩环 5 位上碳原子), 131.7 (噻吩环 3 位上碳原子), 129.5 (d, *J*=34.1 Hz, 5-氟尿嘧啶环上 6 位碳原子), 128.6 (噻吩环 4 位上碳原子), 71.3 (CH<sub>2</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3456、3187 (N-H 的伸缩振动), 3065 (=C-H 的伸缩振动), 2900、2846 (-CH<sub>2</sub>-的伸缩振动), 1726 (C=O 的伸缩振动), 1607 (C=C 的伸缩振动), 1518, 1470, 1354 (噻吩环骨架振动), 1420 (-CH<sub>2</sub>-的剪式振动), 1244 (C-O-C 反对称伸缩振动), 1041 (C-F 伸缩振动), 753 (C-H 的面外弯曲振动) cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C 44.45, H 2.61, N 10.37; found C 44.67, H 2.58, N 10.25.

#### 1.2.2 二((5-氟-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)基))噻吩-2,5-二甲酸甲酯(**3a**)的合成

用噻吩-2,5-二甲酸替代噻吩-2-甲酸, 以制备 **2a** 同样的方法制备化合物二((5-氟-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)基))噻吩-2,5-二甲酸甲酯(**3a**). 产率 0.205 g (45%), m.p. 243~245 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 12.02 (s, 1H), 8.21 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.91~7.84 (m, 1H), 5.83 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 160.1 (酯基上的 C=O 碳原子), 157.5 (d, *J*=26.0 Hz, 5-氟尿嘧啶环上 4 位碳原子), 149.3 (5-氟尿嘧啶环上 2 位碳原子), 139.6 (d, *J*=229.6 Hz, 5-氟尿嘧啶环上 5 位碳原子), 137.8 (噻吩环上 2,5 位碳原子), 134.7 (噻吩环上 3,4 位碳原子), 129.3 (d, *J*=34.8 Hz, 5-氟尿嘧啶环上 6 位碳原子), 71.8 (CH<sub>2</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3420, 3240 (N-H 的伸缩振动), 3080 (=C-H 的伸缩振动), 2839 (-CH<sub>2</sub>-的伸缩振动), 1721 (C=O 的伸缩振动), 1526, 1461, 1374 (噻吩环骨架振动), 1408 (-CH<sub>2</sub>-的剪式振动), 1242 (C-O-C 反对称伸缩振动), 1081 (C-F 伸缩振动), 751 (C-H 的面外弯曲振动) cm<sup>-1</sup>. Anal. calcd for C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S: C 42.11, H 2.21, N 12.28; found C 42.44, H 2.10, N 12.37.

#### 1.2.3 1-(邻硝基苄基)-5-氟尿嘧啶(**1b**)和 1,3-二(邻硝基苄基)-5-氟尿嘧啶(**2b**)的合成

5-Fu (0.195 g, 1.5 mmol)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.207 g, 1.5 mmol)溶解于 5 mL 水中, 在室温下搅拌滴加溶解有邻硝基苄基溴(0.216 g, 1 mmol)的 5 mL 体积比为 1:1 的甲醇与丙酮的混合溶液. 常温反应 8 h, 过滤, 白色固体用



Hz, 5-氟尿嘧啶环上5位碳原子), 129.4 (d,  $J=33.0$  Hz, 5-氟尿嘧啶环上6位碳原子), 128.50 (苯环上碳原子), 123.6 (苯环上碳原子), 123.5 (苯环上碳原子), 51.5 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ); IR (KBr)  $\nu$ : 3430 (C-H的伸缩振动), 3083 (=C-H的伸缩振动), 1662, 1570, 1469 (苯环骨架振动), 1108 (C—F 伸缩振动)  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_6$ : C 54.01, H 3.27, N 14.00; found C 54.19, H 3.28, N 13.99.

### 1.3 表观油水分配系数的测定

药物在体内的溶解、吸收、分布、转运与药物的水溶性和脂溶性有关, 即与油水分配系数有关. 研究化合物的油水分配系数, 有助于预测其在体内动力学性质, 为其吸收代谢及其他药理学研究提供参考<sup>[21]</sup>. 在本次研究中, 我们选用可以比较好地模拟动物和人体的类脂膜体系, 正辛醇-水为分配体系进行测定<sup>[22]</sup>. 对 5-Fu 及化合物 **2a**, **3a**, **1b**, **2b**, **3b**, **4b** 以高效液相色谱法测定浓度作标准曲线, 振荡-超声法测定表观油水分配系数<sup>[23]</sup>. HPLC 的色谱条件为: 色谱柱 Exlipse Plus C18 柱(4.6 mm $\times$ 250 mm); 流动相 甲醇-水(不同的化合物所用的体积比不同); 检测波长 254 nm; 流速 1 mL/min; 柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ ; 进样量 20  $\mu\text{L}$ .

#### 1.3.1 标准曲线的制备

分别精密称取各化合物(约 0.0180 g)置 100 mL 容量瓶中, 加溶剂(高纯水或色谱纯甲醇)溶解并至刻度, 摇匀, 得浓度一定的贮备液. 精密量取贮备液适量, 并以流动相稀释配成 5 个系列溶液, 分别精密吸取各系列标准溶液 20  $\mu\text{L}$  注入高效液相色谱仪, 测定并记录峰面积. 以各化合物质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标进行线性回归, 得各化合物线性回归方程.

#### 1.3.2 表观油水分配系数的测定

精密称取各化合物适量置于 100 mL 容量瓶中, 加正辛醇饱和的水(或水饱和的正辛醇)溶解并至刻度, 取该溶液 3 mL 于 10 mL 具塞试管中, 再加入 3 mL 水饱和的正辛醇(或正辛醇饱和的水). 室温下振荡 24 h 后, 超声 4 h, 离心 30 min, 取下层或上层溶液 20  $\mu\text{L}$  注入高效液相色谱仪, 记录峰面积, 代入各标准曲线计算各化合物在水中或在正辛醇中的浓度. 按照公式  $P = \rho_o/\rho_w$  计算表观油水分配系数, 其中  $\rho_o$  为化合物在油相中的质量浓度,  $\rho_w$  为化合物在水相中的质量浓度.

### 1.4 体外抗癌活性的测定

化合物 **2a**, **3a**, **1b** 和 **4b** 的体外抗癌活性由国家新药筛选中心完成, 选取白血病细胞株 HL-60 和肝癌细胞株 BEL-7402, 分别采用四氮唑盐法(MTT法)和磺酰罗丹明 B 蛋白染色法(sulforhodamine B, SRB 法)进行测试.

**表 1** 5-Fu 及化合物 **2a**, **3a**, **1b**, **2b**, **3b**, **4b** 表观油水分配系数  
**Table 1** The octanol-water partition coefficients of 5-Fu and **2a**, **3a**, **1b**, **2b**, **3b**, **4b**

Compds.	5-Fu	<b>2a</b>	<b>3a</b>	<b>1b</b>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	<b>4b</b>
$V_{\text{甲醇}}:V_{\text{水}}$	2:8	5:5	9:1	35:65	6:4	35:65	6:4
$P$	0.34	1.35	0.08	4.24	5.53	3.56	57.49
$\lg P$	-0.47	0.13	-1.11	0.63	0.74	0.55	1.76

**表 2** 化合物 **2a**, **3a**, **1b**, **4b** 对 HL-60 肿瘤细胞的抑制率  
**Table 2** Inhibition rates of two pairs of enantiomers **2a**, **3a**, **1b** and **4b** to HL-60

Entry	Compound	Concentration/(mol $\cdot\text{L}^{-1}$ )				
		$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$
1	<b>2a</b>	63.6	31.2	8.6	0	0
2	<b>3a</b>	53.5	10.7	35.7	0	28.6
3	<b>1b</b>	36.2	14.7	6.6	7.5	0
4	<b>4b</b>	45.9	4.9	0	2.9	0

**表 3** 化合物 **2a**, **3a**, **1b**, **4b** 对 BEL-7402 肿瘤细胞的抑制率  
**Table 3** Inhibition rates of two pairs of enantiomers **2a**, **3a**, **1b** and **4b** to BEL-7402

Entry	Compound	Concentration/(mol $\cdot\text{L}^{-1}$ )				
		$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$
1	<b>2a</b>	81.3	64.5	42.9	0	6.2
2	<b>3a</b>	50.4	28.5	7.1	2.5	0
3	<b>1b</b>	30.5	0	0	0.3	0
4	<b>4b</b>	63.9	6.1	0	0	0

## 2 结果与讨论

### 2.1 5-Fu $\text{N}_1$ 位取代 $\text{N}_3$ -H 的 $^1\text{H}$ NMR 谱图行为

5-Fu  $\text{N}_1$ -H 的化学位移为 10.77,  $\text{N}_3$ -H 由于受相邻两羰基的影响, 化学位移为 11.5. 本文中所合成的四种 5-Fu  $\text{N}_1$  位取代产物, 核磁共振分析显示,  $\text{N}_1$  位取代基电负性越强,  $\text{N}_3$ -H 的共振峰越移向低场<sup>[24]</sup>, 与化合物 **2a** 和 **3a** 的  $\text{N}_3$ -H 的化学位移为 12.0、化合物 **1b** 和 **3b** 的约为 11.9 表现相符.

### 2.2 化合物的抗癌活性

化合物 **2a**, **3a**, **1b** 和 **4b** 对 HL-60 和 BEL-7402 细胞的抑制率见表 2 和表 3, 结果表明, 化合物 **2a**, **3a**, **1b** 和 **4b** 对白血病细胞株 HL-60 和对肝癌细胞株 BEL-7402 的抑制活性不同, 说明这几种化合物对不同的肿瘤细胞的作用机理可能不一样<sup>[25]</sup>. 其中噻吩单取代化合物 **2a** 对肝癌细胞株(BEL-7402)的抑制率在浓度为  $10^{-5}$  mol/L 时

为 64.5%, 达到国家有效标准, 且活性要高于之前我们实验室合成的噻吩磺酰胺类化合物, 可以看出以酯键为偶联方式的化合物在细胞中比磺酰胺键更容易释放出 5-Fu<sup>[26]</sup>. 对比 **2a** 与 **3a** 的抗癌活性与结构, 我可以发现在同一个分子中引入两个 5-Fu 分子后反而降低了其抗癌活性, 说明两个 5-氟尿嘧啶基的引入不但没有在癌细胞中增加 5-Fu 的浓度, 反而抑制了药物分子释放 5-Fu<sup>[27]</sup>; 从所测定的油水分配系数来看(见表 1), 化合物 **3a** 的表观油水分配系数  $\lg P = -1.11$ , 小于化合物 **2a** 的表观油水分配系数( $\lg P = 0.13$ ), 或可由于 **3a** 的亲脂性低于 **2a**, 导致其活性偏低<sup>[28]</sup>. 四种硝基苄基 5-Fu 衍生物, 我们对其中两种化合物 **1b** 和 **4b** 测试了抗癌活性, 从结果可以看出, 这两种化合物的活性普遍不高, 其原因可能是由于 N—C 键过于稳定, 在生物体中不易释放 5-Fu 有关<sup>[29]</sup>, 另外, 虽然硝基苄基类 5-Fu 衍生物的亲脂性明显高于噻吩类 5-Fu 衍生物, 但抗癌活性相对较低, 而不是呈正相关性, 这说明有比亲脂性更重要的因素在制约着某一化合物体外抗癌活性的高低, 如衍生化过程中偶联键的强弱等<sup>[30]</sup>.

### 3 结论

以光敏疗法的靶向性为指导, 将 5-Fu 与噻吩类及硝基苄基生色基团通过不同的键联方式进行偶联, 合成了六种新型的适用于新一代肿瘤治疗法——光动力学疗法研究的 5-氟尿嘧啶光敏性偶联衍生物. 对化合物 **2a**, **3a**, **1b** 和 **4b** 选取白血病细胞株 HL-60 和肝癌细胞株 BEL-7402 进行了体外抗癌活性测试, 并从化合物的键联方式及脂溶性分析它们对化合物抗癌活性的影响. 不同于以酯键相键联的噻吩类 5-Fu 衍生物, 虽然以 C—N 为键联方式的硝基苄基类 5-Fu 衍生物具有较好的脂溶性, 但由于它们的偶联键不易断裂, 导致抗癌活性相对较低, 因此对 5-Fu 修饰所合成的前药, 应具有适当的脂溶性, 同时更要有合适的键联方式.

### References

- (a) Ménard, F.; Sol, V.; Ringot, C.; Granet, R.; Alves, S.; Morvan, C. L.; Queneau, Y.; Ono, N.; Krausz, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7647.  
(b) Ren, L. L. *M.S. Thesis*, Hebei Normal University, Shijiazhuang, **2007** (in Chinese).  
(任丽磊, 硕士论文, 河北师范大学, 石家庄, **2007**.)
- Li, B.-H.; Xie, S.-S.; Lu, Z.-K. *Spectrosc. Spect. Anal.* **2002**, *22*, 902 (in Chinese).  
(李步洪, 谢树森, 陆祖康, 光谱学与光谱分析, **2002**, *22*, 902.)
- Yang, Y. W.; Lee, J. S.; Kim, I.; Jung, Y. J.; Kim, Y. M. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, *66*, 260.
- Hulme, A. T.; Price, S. L.; Tocher, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1116.
- (a) Yin, P.; Hu, M.-L.; Yan, X.-W.; Wang, S.; Miao, Q.; Chang, X.-Q.; Zhao, K.-J. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 1693 (in Chinese).  
(尹萍, 胡茂林, 严小威, 王舜, 缪谦, 常雪琴, 赵克俭, 化学学报, **2008**, *66*, 1693.)  
(b) Chakravarty, P. K.; Carl, P. L.; Weber, M. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 633.  
(c) Hu, Y.-J.; Liu, Y.; Shen, X.-S. *J. Mol. Struct.* **2005**, *738*, 143.  
(d) Bill-Cai, T.; Tang, X. P.; Nagorski, J.; Brauschweiger, P. G.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4971.
- MacNaughton, J. B.; Wilks, R. G.; Lee, J. S. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 18180.
- Shi, D.-Q.; Chen, Q.; Li, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 549 (in Chinese).  
(石德清, 陈琦, 李中华, 有机化学, **2005**, *25*, 549.)
- Zhuo, R.-X.; Liu, G.-W.; Peng, P.-P. *Chem. J. Chin. Univ.* **1991**, *12*, 555 (in Chinese).  
(卓仁禧, 刘高伟, 彭普平, 高等学校化学学报, **1991**, *12*, 555.)
- Kodama, T.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10011.
- Perrett, C. M.; McGregor, J. M.; Warwick, J.; Karran, P.; Leigh, I. M.; Proby, C. M.; Harwood, C. A. *Br. J. Dermatol.* **2007**, *156*, 320.
- Kurwa, H. A.; Yong-Gee, S. A.; Seed, P. T.; Markey, A. C.; Barlow, R. J. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1999**, *41*, 414.
- Shi, W.-M.; Zhang, G.; Dai, G.-F.; Zhang, Y.-X.; Zhao, J.; Tao, J.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5665.
- Ruiz-Rodriguez, R.; Sanz-Sánchez, T.; Córdoba, S. *Dermatol. Surg.* **2002**, *28*, 742.
- Solc, R.; Lukes, V.; Klein, E.; Griesser, M.; Kelterer, A. M. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 10931.
- Wang, J.; Wu, A.-B.; Xu, Y.-F.; Liu, J.-W.; Qian, X.-H. *Cancer Lett.* **2009**, *283*, 193.
- Chobot, V.; Vytlačilová, J.; Kubicová, L.; Opletal, L.; Jahodář, L.; Laakso, I.; Vuorela, P. *Fitoterapia* **2006**, *77*, 194.
- Zhang, Z.; Hatta, H.; Ito, T.; Nishimoto, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 592.
- Gupte, A.; Buolamwini, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7726.
- Li, N.; Cook, L.; Santos, C.; Cass, C. E.; Mackey, J. R.; Dovichi, N. J. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 2573.
- (a) Weyergang, A.; Selbo, P. K.; Berg, K. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 226.  
(b) Xie, Q.; Jia, L.; Liu, Y.-H.; Wei, C.-G. *World J. Gastroenterol.* **2009**, *15*, 737.  
(c) Gravier, J.; Schneider, R.; Frochot, C.; Bastogne, T.; Schmitt, F.; Didelon, J.; Guillemin, F.; Barberi-Heyob, M. J. *Med. Chem.* **2008**, *51*, 3867.

- (d) Duijnhoven, F. H. V.; Aalbers, R. I. J. M.; Rovers, J. P.; Terpstra, O. T.; Kuppen, P. J. K. *Immunobiology* **2003**, 207, 105.
- 21 Liu, X. L.; Hefesha, H.; Tanaka, H.; Scriba, G.; Fahr, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 1417.
- 22 Wang, Q.-W.; Mei, Q.-B.; Liu, X.-Y.; Zhou, S.-Y.; Wang, S.-W.; Wang, Z.-L. *J. Chin. Hosp. Pharm.* **2003**, 23, 729 (in Chinese).  
(王庆伟, 梅其炳, 刘雪英, 周四元, 王四旺, 王增录, 中国医院药学杂志, **2003**, 23, 729.)
- 23 Xu, W.; Sun, J.; Zhang, T.-T.; Ma, B.; Chen, D.-W.; He, Z.-G. *J. Shengyang Pharm. Univ.* **2007**, 24, 220 (in Chinese).  
(徐文, 孙进, 张婷婷, 马博, 陈大为, 何仲贵, 沈阳药科大学学报, **2007**, 24, 220.)
- 24 Ning, Y.-C. *Structural Identification of Organic Compounds and Organic Spectroscopy*, Science Press, Beijing, **2000**, p. 29 (in Chinese).  
(宁永成, 有机化合物结构鉴定与有机波谱学, 科学出版社, 北京, **2000**, p. 29.)
- 25 Rao, G.-W.; Hu, W.-X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3702.
- 26 Yan, X.-W. *M.S. Thesis*, Wenzhou University, Wenzhou, **2009** (in Chinese).  
(严小威, 硕士论文, 温州大学, 温州, **2009**.)
- 27 Domínguez, J. F.; Marchal, J. A.; Correa, A.; Carrillo, E.; Boulaiz, H.; Aránega, A.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 315.
- 28 Robillard, M. S.; Galanski, M.; Zimmermann, W.; Keppler, B. K.; Reedijk, J. J. *Inorg. Biochem.* **2002**, 88, 254.
- 29 Shibamoto, Y.; Tachi, Y.; Tanabe, K.; Hatta, H.; Nishimoto, S. I. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2004**, 58, 397.
- 30 Kratz, F.; Müller, I. A.; Ryppa, C.; Warnecke, A. *ChemMedChem* **2008**, 3, 20.

(A1008312 Cheng, F.)