新型熊果酸苯并咪(噻)唑连苯酯合成及抗炎活性测定

李财虎^a 杨聪玲^b 张 宽^a 石万棋^c
李剑忠^b 李 颖^{*,a} 尹述凡^{*,a}^(a) 四川大学化学学院 成都 610064^(b) 四川师范大学化学与材料科学学院 成都 610066^(c) 四川国康药业有限公司 成都 610041

摘要 以熊果酸、取代苯甲醛和邻苯二胺或邻氨基苯硫酚为原料, 合成了一系列熊果酸苯并咪(噻)唑连苯酯衍生物 **4a~4h**, 8 个新化合物均未见文献报道, 其结构经 ¹H NMR, IR 和 HRMS 加以确认, 并对 **4a~4h** 进行药理活性筛选, 结果表明, 化合物 **4d** (150 mg·kg⁻¹), **4g** (150 mg·kg⁻¹) 等具有良好抗炎活性。

关键词 熊果酸; 苯并咪唑; 苯并噻唑; 抗炎

Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Novel Benzimidazole (Benzothiazole) Phenylursolate

Li, Caihu^a Yang, Congling^b Zhang, Kuan^a Shi, Wanqi^c
Li, Jianzhong^b Li, Ying^{*,a} Yin, Shufan^{*,a}^(a) Faculty of Chemistry Sichuan University, Chengdu 610064^(b) College of Chemical and Material Science, Sichuan Normal University, Chengdu 610066^(c) Sichuan Guokang Pharmaceutical Co., Ltd, Chengdu 610041

Abstract A novel series of the benzimidazole or benzothiazole phenyl ester derivatives of ursolic acid **4a~4h** were prepared via ursolic acid, substituted benzaldehyde, and *o*-phenyldiamine or 2-aminothiophenol. The compounds were structurally confirmed by ¹H NMR, IR and HRMS techniques. The preliminary bioassay test demonstrated that compounds **4d** and **4g** had potent anti-inflammatory activity.

Keywords ursolic acid; benzimidazole; benzothiazole; anti-inflammatory

熊果酸即 3β-羟基-熊果-12-烯-28-酸(3β-hydroxy-urs-12-en-28-oic acid, UA, **1**)属于 α-香树脂醇(α-amyrin)型五环三萜类化合物, 具有抗炎^[1,2]、抗癌^[3,4]、抗菌^[5]等生物活性, 且毒副作用较小。但其脂溶性和水溶性均比较差, 不易透过生物膜, 故与同类临床药物相比其药效明显偏低^[6]。鉴于此, 本文以熊果酸为先导物, 进行结构修饰, 将具有良好抗炎、抗癌、抗菌等药理活性^[7~10]的苯并咪(噻)唑杂环结构引入其母体, 合成了一系列熊果酸苯并咪(噻)唑连苯酯衍生物 **4a~4h**, 期望通过有效分子片段的引入来调整熊果酸的亲水性等理化特性, 从而改善或提高熊果酸的药理活性, 得到高活性的新熊果酸衍生物。

本文以熊果酸为原料, 在三氟乙酸酐的活化作用下

与取代苯甲醛成酯后, 再与邻苯二胺或邻氨基苯硫酚生成熊果酸-2'-甲氧基-4'(5')-[2-苯并咪(噻)唑]-1'-苯酯(**4a~4h**), 合成路线见 Scheme 1。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

核磁共振(NMR): ¹H NMR (Varian INOVA-400), 以 CDCl₃, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 作内标; 高分辨质谱(HRMS): TOF-MS (Waters Q-TOF-Premier instrument); 红外光谱(IR): Perkin-Elmer 16PC-FT (KBr 压片); 熔点用 XI-4 显微熔点测定仪测定(温度计未经校正); 电子天平: 美国双杰兄弟有限公司, 型号为 T-1000 型; 分析天平: 北京赛多利斯天平有限公司, 型号为 BS210S。薄层

* E-mail: chuandayouji217@163.com

Received April 1, 2011; revised August 3, 2011; accepted September 9, 2011.

Scheme 1

板: 硅胶 GF₂₅₄(青岛海洋化工厂生产), 0.6%的羧甲基纤维素钠铺板, 110 °C活化 1 h; 柱层析用 300~400 目试剂级硅胶(青岛海洋化工厂). 熊果酸: 西安江兴生物科技有限公司提供, 纯度为 95%或以上; 所用试剂均为分析纯或化学纯.

HepG2, A549 和 SKOV3 细胞: ATCC; DEME 培养液: Gibco 公司(USA); 10%牛血清: 兰州民海生物生物工程有限公司. 动物: 昆明种小鼠, 体重 18~23 g, 雌雄各半, 由四川大学实验动物中心提供, 动物使用许可证号: 第 10 号; 动物级别: 一级.

1.2 合成

1.2.1 3-三氟乙酰氧基熊果酸-2'-甲氧基-4'(5')-甲酰基-1'-苯酯(**2**)和 3-三氟乙酰氧基熊果酸-4'(5')-甲酰基-1'-苯酯(**2'**)的合成

将 2.28 g (5 mmol)熊果酸溶于 30 mL 甲苯中, 加入

4.2 mL 三氟醋酸酐, 室温搅拌 0.5 h, 加入 0.79 g (5.2 mmol)香草醛, 80 °C搅拌 4 h. 旋干溶剂后再加乙酸乙酯溶解, 用 10% NaOH 调至中性. 有机层用水、饱和 NaCl 溶液洗 2~3 次, 用无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩. 再用硅胶柱层析, 用 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$ 洗脱, 得到白色絮状物 **2**, 同法可得 **2'**.

1.2.2 3-三氟乙酰氧基熊果酸-2'-甲氧基-4'(5')-(2-苯并咪唑)-1'-苯酯 **3a**, **3c**, **3e**, **3g** 的合成

将 10 mmol 熊果酸衍生物 **2** 溶解在 5 mL 乙醇溶液中, 并向此溶液中加入 5 d 冰乙酸, 然后将此混合液缓慢滴加到溶有 10 mmol 邻苯二胺的 15 mL 乙醇溶液中, 进行回流反应, 用 TLC 跟踪至反应完全, 减压浓缩, 用 $V(\text{石油醚}):V(\text{丙酮})=5:1$ 柱层析即得到 **3a**, 同法可得 **3c**, **3e**, **3g**.

1.2.3 3-三氟乙酰氧基熊果酸-2'-甲氧基-4'(5')-(2-苯并噻唑)-1'-苯酯 **3b**, **3d**, **3f**, **3h** 的合成

将 10 mmol 的邻氨基苯硫酚和熊果酸衍生物 **2** 依次加入到 10 mL 的乙酸溶液中, 然后加热回流, 用 TLC 跟踪至反应完全, 混合物冷却至室温并倒入到冰水中, 析出的固体过滤、干燥后用 *V*(石油醚): *V*(丙酮)=5:1 柱层析, 即得到 **3b**, 同法可得 **3d**, **3f**, **3h**。

1.2.4 熊果酸-2'-甲氧基-4'(5')-[2-苯并咪(噻)唑]-1'-苯酯(**4a**~**4h**)的合成

取 50 mg 的 **3a** 纯品, 溶于 5 mL 丙酮, 加入含 101 mg 的 KHCO_3 水溶液 6 mL, 室温搅拌反应 1 d, 反应完全后, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩得 **4a**, 同法可得 **4b**~**4h**。

4a: 白色粉末, 产率 88%. m.p. 310~312 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.04 (brs, 1H, NH), 8.20 (d, $J=8.52$ Hz, 2H, ArH), 7.60 (s, 2H, ArH), 7.18~7.23 (m, 4H, ArH), 5.27 (s, 1H, CH-12), 3.01 (brs, 1H, CH-3), 2.28 (d, $J=11.34$ Hz, 1H, CH-18), 1.24 (s, 3H, CH_3), 1.12 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 3H, CH_3), 0.89 (s, 3H, CH_3), 0.86 (d, $J=6.80$ Hz, 3H, CH_3), 0.82 (s, 3H, CH_3), 0.68 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3202, 2924, 2868, 1749, 1618, 1497, 1451, 1379, 1274, 1208, 1166, 1134, 1092, 1028, 967, 859, 807, 739 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 649.4369, found 649.4376.

4b: 白色粉末, 产率 52%. m.p. 212~214 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06~8.11 (m, 3H, ArH), 7.90 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (t, $J=8.00$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, $J=7.60$ Hz, 1H, ArH), 7.16 (d, $J=8.40$ Hz, 2H, ArH), 5.35 (s, 1H, CH-12), 3.23 (dd, $J=5.20, 11.80$ Hz, 1H, CH-3), 2.32 (d, $J=11.20$ Hz, 1H, CH-18), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 0.94 (s, 3H, CH_3), 0.90 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H, CH_3), 0.79 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3440, 2926, 2862, 1751, 1606, 1482, 1456, 1381, 1205, 1162, 1132, 1092, 1029, 967, 857, 761, 728, 622 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 666.3981, found 666.3937.

4c: 白色粉末, 产率 86%. m.p. 305~307 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.92 (br, NH, 1H), 7.88 (d, $J=1.38$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (dd, $J=1.60, 8.40$ Hz, 1H, ArH), 7.55~7.66 (m, 2H, ArH), 7.21 (d, $J=4.40$ Hz, 2H, ArH), 7.06 (d, $J=8.40$ Hz, 1H, ArH), 5.23 (s, 1H, CH-12), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.01 (brs, 1H, CH-3), 2.26 (d, $J=11.42$ Hz, 1H, CH-18), 1.11 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 3H, CH_3), 0.89 (s, 3H, CH_3), 0.86 (d, $J=6.80$ Hz, 2H, CH_3), 0.83 (s, 3H, CH_3), 0.69 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3398,

2926, 2871, 1753, 1602, 1499, 1457, 1380, 1266, 1168, 1128, 1033, 1002, 805, 742 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 679.4475, found 679.4420.

4d: 白色粉末, 产率 55%. m.p. 239~241 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J=8.40$ Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, ArH), 7.78~7.79 (m, 1H, ArH), 7.57 (dd, $J=1.60, 8.00$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (t, $J=7.60$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, $J=7.60$ Hz, 1H, ArH), 7.04 (d, $J=8.40$ Hz, 1H, ArH), 5.33 (s, 1H, CH-12), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.23 (dd, $J=5.20, 11.80$ Hz, 1H, CH-3), 2.38 (d, $J=11.20$ Hz, 1H, CH-18), 1.15 (s, 3H, CH_3), 1.01 (s, 3H, CH_3), 0.95 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.89 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 0.80 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3434, 2925, 2859, 1752, 1603, 1517, 1460, 1414, 1382, 1267, 1162, 1128, 1093, 1034, 886, 762, 729, 658 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{NO}_4\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 696.4087, found 696.4004.

4e: 白色粉末, 产率 85%. m.p. 208~210 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.99 (br, 1H, NH), 8.04 (d, $J=7.65$ Hz, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, ArH), 7.60 (t, $J=8.00$ Hz, 3H, ArH), 7.23 (s, 2H, ArH), 7.10 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, ArH), 5.28 (s, 1H, CH-12), 3.01 (brs, 1H, CH-3), 2.30 (d, $J=11.42$ Hz, 1H, CH-18), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.88 (s, 3H, CH_3), 0.86 (d, $J=6.80$ Hz, 3H), 0.82 (s, 3H, CH_3), 0.68 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3391, 2925, 2855, 1750, 1616, 1586, 1540, 1455, 1379, 1268, 1188, 1135, 1096, 1031, 1001, 893, 741, 686 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 649.4369, found 649.4380.

4f: 白色粉末, 产率 52%, m.p. 122~124 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, ArH), 7.91~7.93 (m, 2H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 7.49 (q, $J=8.40$ Hz, 2H, ArH), 7.40 (t, $J=7.60$ Hz, 1H, ArH), 7.16~7.18 (m, 1H, ArH), 5.37 (s, 1H, CH-12), 3.23 (dd, $J=5.20, 11.80$ Hz, 1H, CH-3), 2.39 (d, $J=11.20$ Hz, 1H, CH-18), 1.15 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 0.91 (d, $J=6.80$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3442, 2925, 2868, 1748, 1586, 1509, 1442, 1381, 1311, 1216, 1163, 1112, 1091, 1030, 998, 890, 826, 759, 728, 686 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 666.3981, found 666.3943.

4g: 白色粉末, 产率 87%. m.p. 245~247 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.94 (br, 1H, NH), 8.16~8.19 (m, 1H, ArH), 7.90~7.91 (m, 1H, ArH), 7.77 (dd, $J=3.2, 6.40$ Hz, 2H, ArH), 7.44~7.51 (m, 3H, ArH), 5.23

(s, 1H, CH-12), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.01 (brs, 1H, CH-3), 2.24 (d, $J=11.20$ Hz, 1H, CH-18), 1.11 (s, 3H, CH₃), 0.91 (s, 3H, CH₃), 0.88 (s, 3H, CH₃), 0.86 (d, $J=6.60$ Hz, 2H, CH₃), 0.80 (s, 3H, CH₃), 0.67 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3392, 2925, 2858, 1737, 1621, 1498, 1449, 1380, 1270, 1136, 1094, 1028, 813, 743 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₄₄H₅₉N₂O₄ [M+H]⁺ 679.4475, found 679.4412.

4h: 白色粉末, 产率 50%. m.p. 148~150 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, ArH), 7.93 (dd, $J=2.00, 8.40$ Hz, 1H, ArH), 7.87 (d, $J=8.00$ Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, $J=2.00$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (t, $J=7.60$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (t, $J=7.60$ Hz, 1H, ArH), 7.02 (d, $J=8.40$ Hz, 1H, ArH), 5.36 (s, 1H, CH-12), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (dd, $J=5.20, 11.80$ Hz, 1H, CH-3), 2.39 (d, $J=11.20$ Hz, 1H, CH-18), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃), 0.90 (d, $J=6.40$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3407, 2927, 2867, 1751, 1614, 1525, 1484, 1436, 1383, 1312, 1277, 1215, 1163, 1129, 1029, 1001, 899, 807, 756, 725, 696 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₄₄H₅₈NO₄S [M+H]⁺ 696.4087, found 696.4096.

1.3 抗炎活性实验

将化合物 **4a~4h** 和 UA 用 0.5%羧甲基纤维素钠 (CMC)配制成浓度为 7.5 mg/mL 混悬液, 阿司匹林片研磨后用 0.5% CMC 配制成浓度为 16.5 mg/mL 混悬液. 取昆明种小鼠 66 只, 按体重随机分为 11 组, 每组 6 只, 雌雄各半. 即阴性对照组灌服(0.5% CMC 液) 0.4 mL/20 g; 阿司匹林组灌服(1.65%阿司匹林)0.4 mL/20 g; 各化合物组分别灌服(0.75%混悬液)0.4 mL/20 g. 以上各组小鼠, 每日给药 1 次, 连续给药 4 d, 于末次给药后 0.5 h, 用二甲苯 0.05 mL/鼠涂抹每鼠右耳致炎, 左耳作对照, 致炎后 30 min 脱颈椎处死小鼠, 以 9 mm 直径打孔器取下耳缘左、右耳片, 分别用电子天平称重, 以右、左耳片重量差表示肿胀度, 进行组间显著差比较.

2 结果与讨论

2.1 合成

熊果酸的结构中同时含有羧基和羟基, 其中 28 位的羧基空间位阻较大, 较难发生酯化反应. 倘若采用活性较高的酰氯法成酯, A 环 3 位羟基的影响不可忽略. 因此, 本文采用在室温的条件下, 将定量的熊果酸与三氟乙酸酐直接进行反应, 使其先转化为 3-三氟乙酰氧基熊果酸三氟乙酸酐^[11,12]. 这样不仅可以保护 A 环 3 位的羟基, 而且还使熊果酸 28 位的羧基酰化能力得到增强,

易与取代苯甲醛成酯得 **2** 或 **2'**. 该方法操作简便, 反应时间短, 条件比较温和, 是熊果酸与酚羟基化合物直接进行酯化反应的一种较便利的方法.

在冰乙酸作催化剂的条件下, 邻苯二胺和芳醛经缩合、脱水环化、空气直接氧化可生成苯并咪唑环^[13]. 本文以上述合成方法为依据, 在冰乙酸催化下, 成功地合成了 3-三氟乙酰氧基熊果酸 2'-甲氧基-4'(5')-(2-苯并咪唑)-1'-苯酯 **3a, 3c, 3e, 3g**. 为避免副产物双 Schiff 碱含量的增多, 在操作过程中, 滴加速度一定要缓慢, 并严格控制反应温度在 5 °C 左右.

苯并咪唑环的合成^[14]是在乙酸作催化剂及溶剂的条件下, 直接对芳醛 **2** 或 **2'**与邻氨基苯硫酚的混合物进行回流反应. 反应机理是邻氨基苯硫酚首先与芳醛形成 Schiff 中间体, 然后在加热的条件下会进一步环合生成 3-三氟乙酰氧基熊果酸 2'-甲氧基-4'(5')-(2-苯并咪唑)-1'-苯酯(**3b, 3d, 3f, 3h**).

由于熊果酸 28 位羧基的高位阻使其成酯后, 较 A 环 3 位三氟乙酸酯难发生水解反应, 因此, 熊果酸-2'-甲氧基-4'(5')-[2-苯并咪(噻)唑]-1'-苯酯(**4a~4h**)的合成, 则是以 3-三氟乙酰氧基熊果酸衍生物 **3a~3h** 为原料, 参照文献的处理方法^[15], 以毒性较小的丙酮为溶剂, 在 KHCO₃ 的弱碱性条件下, 将三氟乙酰基成功脱掉, 得最终目标产物 **4a~4h**.

2.2 波谱解析

2.2.1 ¹H NMR 谱图

所合成的化合物 **4a~4h** 中, 熊果酸 28 位羧基的质子吸收峰消失, 熊果酸 C-12 的吸收峰出现在 δ 5.28 左右; 熊果酸 C-18 的吸收峰出现在 δ 2.30 左右, 熊果酸多个甲基的特征吸收峰出现在 δ 0.67~1.25 范围内; 在 δ 7.02~8.20 范围内出现苯环的质子吸收峰, 其个数与目标化合物苯环上的氢个数相符, 在 δ 12.94 左右是苯并咪唑 N—H 的质子吸收峰. 在化合物 **4a~4h** 中, 熊果酸母体环上的 H 的化学位移基本不变, 说明连接苯并咪唑和苯并噻唑对其母环影响不大.

2.2.2 IR 谱图

所合成的化合物 **4a~4h** 中, 3440 cm⁻¹ 附近出现宽而强的 O—H 伸缩振动吸收峰, 3202 cm⁻¹ 附近出现了 N—H 伸缩振动吸收峰, 一些化合物的 N—H 伸缩振动吸收峰与 O—H 伸缩振动吸收峰重叠在一起; 2925 cm⁻¹ 左右区域系甲基、亚甲基、次甲基碳氢键伸缩振动吸收峰, 在化合物 **4a~4h** 中, 1737~1752 cm⁻¹ 范围内出现 C=O 的吸收峰, 在 1602~1621 cm⁻¹ 范围内出现 C=N 的中等强度吸收峰, 在 1205~1277 cm⁻¹ 范围内出现 N—C=N 和 S—C=N 的中等强度吸收峰.

2.2.3 MS 谱图

目标化合物 **4a**~**4h** 质子峰都以所预想的准分子离子峰 $[M+H]^+$ 的形式出现, 说明该类化合物均比较稳定. HRMS 检测与目标化合物的分子组成完全一致.

2.3 抗炎活性实验

抗炎活性实验结果如表 1 所示. 与阴性对照组比较, 绝大部分目标化合物具有一定的抗炎活性. 其中, **4d** ($150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 和 **4g** ($150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 能明显减轻二甲苯致小鼠耳廓炎症反应, 具有良好的抗炎活性. 与原料组熊果酸比较, 目标化合物的抗炎活性有所减弱. 从目标化合物的结构上看苯环上以甲氧基取代可能对抗炎活性具有潜在的影响, 进一步深入研究正在进行中.

表 1 目标化合物的抗炎活性^a

Table 2 Anti-inflammatory activities for target compounds

组别	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	动物数/只	肿胀度/(mg , $\bar{x}\pm\text{SD}$)
阴性组	—	6	23.88 ± 4.74
阿司匹林组	0.33	6	$11.45\pm 3.33^{**}$
4a	150	6	21.55 ± 3.80
4b	150	6	20.51 ± 6.73
4c	150	6	19.13 ± 2.81
4d	150	6	$16.87\pm 5.35^*$
4e	150	6	21.46 ± 2.49
4f	150	6	20.88 ± 2.31
4g	150	6	$15.62\pm 7.83^*$
4h	150	6	19.88 ± 6.11
UA	150	6	$14.21\pm 5.48^*$

^a 与阴性组比: * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

致谢 本论文的抗炎活性实验由四川大学华西药学院药理教研室包旭老师等完成, 谱图数据由四川大学分析测试中心提供, 在此表示衷心的感谢.

References

- [1] (a) Baricevic, D.; Sosa, S.; Della, R.; Tubaro, A.; Simonovska, B.; Krosna, A. *J. Ethnopharmacol.* **2001**, 75, 125.
(b) Liu, J. *J. Ethnopharmacol.* **1995**, 49, 57.
- [2] Yang, D.-J.; Li, Y.; Yin, S.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1055 (in Chinese).
(杨定菊, 李颖, 尹述凡, 有机化学, **2008**, 28, 1055.)
- [3] Ma, C.-M.; Cai, S.-Q.; Cui, J.-R.; Wang, R.-Q.; Tu, P.-F.; Hattori, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 582.
- [4] Tatsuzaki, J.; Taniguchi, M.; Bastow, K. F.; Nakagawa-Goto, K.; Morris-Natschke, S. L.; Itokawa, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6193.
- [5] Huang, M. T.; Ho, C. T.; Wang, Z. Y.; Ferraro, T.; Lou, Y. R.; Stauber, K. *Cancer Res.* **1994**, 54, 701.
- [6] Saraswat, B.; Vises, P. K.; Agarwa, D. P. *Phytother. Res.* **2000**, 14, 163.
- [7] Gromovaya, V. F.; Shapoval, G. S.; Luik, A. I.; Averkov, A. I.; Lozinskii, M. O. *Russ. J. Gen. Chem.* **1997**, 67(6), 942.
- [8] Craigo, W. A.; Lesueur, B. W.; Skibo, E. B. *J. Med. Chem.* **1999**, 42(17), 3324.
- [9] Wells, G.; Bradshaw, T. D.; Diana, P.; Seaton, A.; Shi, D.-F.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 513.
- [10] Rana, A.; Siddiqui, N.; Khan, S. A. *Indian J. Pharm. Sci.* **2007**, 69, 10.
- [11] Chen, L.; Zhang, Y.-H.; Bi, X.-L.; Luo, Y.-Q. *Central South Pharm.* **2006**, 12, 416 (in Chinese).
(陈莉, 奕华, 毕小玲, 罗叶青, 中南药学, **2006**, 12, 416.)
- [12] Parish, R. C.; Stock, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5(20), 1285.
- [13] Yang, H.-J.; Hu, C.; Li, Y.; Yin, S.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 899 (in Chinese).
(杨鸿均, 胡翠, 李颖, 尹述凡, 有机化学, **2008**, 28, 899.)
- [14] Kenny, R. S.; Mashelkar, U. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1367.
- [15] Cramer, F.; Bär, H. P.; Rhaese, H. J.; Sängner, W.; Scheit, K. H.; Schneider, G.; Tennigkeit, J. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4(16), 1039.

(Qin, X.; Li, L.)