新型咖啡酸五环三萜酯的合成与保肝活性

贾炯^{*,a} 孙学华^b 邵腾飞^a 金树根^b 高月求^b 王建武^{*,a}^(a) 山东大学化学与化工学院 济南 250100)^(b) 上海中医药大学附属曙光医院 上海 201210)

摘要 以天然的咖啡酸、甘草次酸和齐墩果酸为原料,采用侧基保护、还原、酰化与去保护等步骤,将咖啡酰基及氢化咖啡酰基引入到甘草次酸和齐墩果酸的 3-位羟基上,以较高收率合成了 4 个新的咖啡酸及氢化咖啡酸五环三萜酯类化合物,通过 IR, ¹H NMR, HRMS 等方法确定了化合物的结构。

Synthesis of Novel Caffeyl Triterpenic Esters and Their Hepatic Protective Effect

Jia, Jiong^{*,a} Sun, Xuehua^b Shao, Tengfei^a Jin, Shugen^b Gao, Yueqiu^b
Wang, Jianwu^{*,a}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100)^(b) Shanghai Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201210)

Abstract Four new caffeyl triterpenic esters were synthesized from natural caffeic acid, glycyrrhetic acid and oleanolic acid. The structures of all products were characterized by IR, ¹H NMR and HRMS techniques. The activities of the compounds to protect liver was tested and compound **9c** showed good hepatic protective effect.

Keywords caffeyl glycyrrhetinate; caffeyl oleanolic ester; synthesis; hepatic protection

甘草次酸具有抗炎^[1]、保肝^[2]、抗溃疡^[3]、抗肿瘤、抗艾滋病毒等功效^[4],本课题组曾对甘草次酸衍生物的合成与活性做过一些研究工作^[5],并发现了具有较好活性的新化合物。齐墩果酸与甘草次酸有相似结构,具有保肝^[6]、抗炎^[7]等生物活性。咖啡酸是一种天然的双羟基苯丙烯酸,广泛存在于多种植物中,具有抗菌抗病毒、抗氧化等多种生物活性^[8]。咖啡酸齐墩果酸酯在植物成份中已被发现,并具有抗肿瘤等生物活性^[9,10]。

由于甘草次酸与齐墩果酸均具有一定的保肝活性,为了探索咖啡酸酰化的五环三萜酯的合成及其生物活性,寻找高效低毒的新型保肝药物分子,我们采用拼合法,将咖啡酰基及氢化咖啡酰基引入到甘草次酸和齐墩果酸的 3-位羟基上,设计了 4 个新型咖啡酸及氢化咖啡酸五环三萜酯类化合物,并采用侧基保护、酰化与去保护等步骤,完成了化合物的合成,用红外、核磁及质谱等方法,确定了它们的化学结构,并初步测定了它们的

保肝活性。结果发现,引入咖啡酰基及氢化咖啡酰基的五环三萜酯改变了其本身的生物活性,氢化咖啡酸甘草次酸酯 **9c** 表现出较好的保肝活性。该结果为进一步开发新的保肝药物建立了基础。化合物 **9** 的合成路线见 Scheme 1。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司生产),熔点未加校正;Bruker AV DPX300 核磁共振仪, TMS 为内标;Shimadzu FTIR28400S 红外光谱仪;Q-TOF6510 质谱仪(Agilent);甘草次酸(GA)、齐墩果酸(OA)、咖啡酸均为 98% 纯度,购自山东曙光植物制品有限公司;柱层析硅胶(200~300 目)购自烟台海洋化工厂;其他试剂均为市售分析纯;所用的无水溶剂均经过严格处理,在使用前蒸出。

* E-mail: jwwang@sdu.edu.cn; jiongjia@sdu.edu.cn

Received August 29, 2011; revised November 3, 2011; accepted December 31, 2011.

Scheme 1

1.2 合成

1.2.1 二乙酰基咖啡酸(2)的合成

将咖啡酸 **1** (18.01 g, 0.1 mol) 溶于 200 mL 醋酸酐中, 加入无水醋酸钠 (1.66 g, 0.02 mol), 加热回流 1 h, 冷却至室温后, 剧烈搅拌下将反应液倾入 2 L 冰水中, 充分搅拌 3 h. 混合液抽滤, 固体水洗三次, 烘干后得浅黄色固体 **2**^[11,12] (23.50 g, 产率 89%. 熔点与文献相同).

1.2.2 氢化二乙酰基咖啡酸(3)的合成

将化合物 **2** (2.64 g, 10 mmol) 溶于 50 mL 甲醇中, 加入 5% $\text{Pd}-\text{C}$ 催化剂 (0.10 g), 在氢气气氛中常温常压搅拌 2 h, TLC 检测无原料. 滤去 $\text{Pd}-\text{C}$ 后滤液脱溶剂得白色固体 **3** (2.50 g, 产率 94%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 2.29 (s, 3H, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 2.68 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.96 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH_2), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.10 (s, 2H, ArH).

1.2.3 甘草次酸甲酯(6)的合成

将甘草次酸 (4.70 g, 10 mmol) 溶于 50 mL 甲醇中, 加入 2 mL 浓硫酸, 加热回流 3 h. 冷却至室温后, 将反应液倾入 150 mL 水中, 充分搅拌, 用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压脱

溶剂后得白色固体 **6**^[13] 4.21 g, 产率 87%. m.p. 256.0~258.0 $^\circ\text{C}$ (文献值: 254~258 $^\circ\text{C}$).

1.2.4 齐墩果酸乙酯(7)的合成

在 250 mL 的圆底烧瓶中将齐墩果酸 (4.56 g, 10 mmol) 溶于干燥的丙酮 (120 mL) 中, 加入碳酸钾 (5.53 g, 40 mmol)、碘化钾 (0.33 g, 2 mmol)、溴乙烷 (4.36 g, 40 mmol), 加热回流反应 4 h. 冷却至室温后, 将反应液倾入 200 mL 水中, 搅拌, 二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3), 有机相水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压脱溶剂后得到白色固体 **7**^[14] 4.55 g, 产率 94% (熔点与文献相同).

1.2.5 化合物 8 的合成

3-*O*-二乙酰基咖啡酰甘草次酸甲酯 (**8a**): 将化合物 **2** (1.6 g, 6 mmol) 溶于 20 mL 二氯亚砷中, 加热回流 2 h. 减压蒸去剩余的二氯亚砷得到二乙酰基咖啡酰氯粗产品. 在 N_2 保护下将化合物 **4** 粗产品溶于 30 mL 干燥的二氯甲烷中, 加入化合物 **6** (0.96 g, 2 mmol)、吡啶 (0.5 g, 6 mmol), 室温搅拌反应 4 h. 反应液浓缩后直接用柱色谱分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 3:1], 得到 3-*O*-二乙酰基咖啡酰甘草次酸甲酯 (**8a**) 1.12 g, 产率 72%. 浅黄色固体, m.p. 267.0~268.5 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 7.40 (d, $J=15.8$ Hz,

2H, ArH), 7.13~7.31 (m, 1H, ArH), 6.39 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, =CH), 5.68 (s, 1H, H-12), 4.65 (dd, $J=4.8, 11.4$ Hz, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, O=COCH₃), 2.80~2.88 (m, 1H, H-18), 2.39 (s, 1H, H-9), 2.31 (s, 3H, O=CCH₃), 2.30 (s, 3H, O=CCH₃), 1.81~2.06 (m, 4H), 1.57~1.66 (m, 6H), 1.29~1.42 (m, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); IR (KBr) ν : 2935, 2864, 1770, 1723, 1630 cm⁻¹.

3-*O*-二乙酰基咖啡酰齐墩果酸乙酯(**8b**): 与化合物**8a**的合成相同, 由化合物**2**和化合物**7**制得, 产率75%. m.p. 206.0~208.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.59 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, =CH), 7.39 (d, $J=15.8$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (s, 1H, ArH), 6.38 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, =CH), 5.29 (s, 1H, H-12), 4.63 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H-3), 4.00~4.20 (m, 2H, O=COCH₂), 2.87 (dd, $J=4.5, 14.4$ Hz, 1H, H-18), 2.31 (s, 3H, O=CCH₃), 2.30 (s, 3H, O=CCH₃), 1.80~1.88 (m, 2H), 1.51~1.67 (m, 10H), 1.30~1.46 (m, 2H), 1.16~1.30 (m, 4H), 1.23 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.13 (s, 3H), 0.96~1.10 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.73 (s, 3H); IR (KBr) ν : 2935, 2852, 1769, 1728, 1654 cm⁻¹.

3-*O*-氢化二乙酰基咖啡酰甘草次酸甲酯(**8c**): 与化合物**8a**的合成相同, 由化合物**3**和化合物**6**制得, 产率68%. m.p. 186.0~188.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.09 (s, 2H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 5.67 (s, 1H, H-12), 4.52 (dd, $J=4.8, 11.4$ Hz, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, O=COCH₃), 2.95 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.71~2.88 (m, 1H, H-18), 2.63 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.35 (s, 1H, H-9), 2.28 (s, 2×3H, 2×O=CCH₃), 1.81~2.04 (m, 4H), 1.58~1.66 (m, 6H), 1.29~1.41 (m, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); IR (KBr) ν : 2929, 2843, 1778, 1710, 1632 cm⁻¹.

3-*O*-氢化二乙酰基咖啡酰齐墩果酸乙酯(**8d**): 与化合物**8a**的合成相同, 由化合物**3**和化合物**7**制得, 产率70%. m.p. 192.5~194.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.09 (s, 2H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 5.28 (s, 1H, H-12), 4.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H-3), 4.02~4.16 (m, 2H, O=COCH₂), 2.95 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.86 (dd, $J=4.5, 14.4$ Hz, 1H, H-18), 2.63 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.28 (s, 3H, O=CCH₃), 1.74~1.98 (m, 2H), 1.52~1.68 (m, 10H), 1.30~1.46 (m, 2H), 1.16~1.32 (m, 4H), 1.22 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.15 (s, 3H), 0.94~1.12 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); IR (KBr) ν : 2947, 2866, 1776, 1727,

1636 cm⁻¹.

1.2.6 化合物 9 的合成

将催化量的金属钠溶于甲醇中, 加入化合物**8**, 室温搅拌反应 0.5 h, TLC 检测无原料. 加入强酸性阳离子交换树脂搅拌 2 h 后, 滤去树脂, 滤液脱溶剂, 用柱色谱分离[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=3:1], 即得化合物**9**.

3-*O*-咖啡酰甘草次酸甲酯(**9a**): 浅黄色固体, 产率93%. m.p. 286.0~288.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.59 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, =CH), 7.47 (s, 1H, ArH), 6.89 (m, 2H, ArH), 6.25 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, =CH), 5.75 (s, 1H, H-12), 4.71 (dd, $J=4.5, 11.7$ Hz, 1H, H-3), 3.73 (s, 3H, O=COCH₃), 2.76~2.89 (m, 1H, H-18), 2.49 (s, 1H, H-9), 1.81~2.03 (m, 4H), 1.59~1.66 (m, 6H), 1.29~1.43 (m, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3542, 3412, 3243, 2951, 2860, 1704, 1634 cm⁻¹; HRMS calcd for C₄₀H₅₅O₇ [M+H]⁺: 647.3948, found 647.3942.

3-*O*-咖啡酰齐墩果酸乙酯(**9b**): 淡黄色固体, 产率90%. m.p. 228.0~230.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, =CH), 7.13 (s, 1H, ArH), 6.95~7.06 (m, 1H, ArH), 6.84~6.93 (m, 1H, ArH), 6.27 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, =CH), 5.27 (s, 1H, H-12), 4.61 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, H-3), 4.00~4.18 (m, 2H, O=COCH₂), 2.86 (dd, $J=4.5, 14.4$ Hz, 1H, H-18), 1.78~1.94 (m, 2H), 1.54~1.69 (m, 10H), 1.30~1.44 (m, 2H), 1.05~1.33 (m, 4H), 1.23 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.13 (s, 3H), 0.94~1.20 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.73 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3542, 3393, 2947, 2873, 1706, 1632 cm⁻¹; HRMS calcd for C₄₁H₅₉O₆ [M+H]⁺: 647.4312, found 647.4308.

3-*O*-氢化咖啡酰甘草次酸甲酯(**9c**): 白色固体, 产率95%. m.p. 150.0~152.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.76 (d, $J=15.8$ Hz, 2H, ArH), 6.63 (s, 1H, ArH), 5.68 (s, 1H, H-12), 4.51 (dd, $J=4.8, 11.2$ Hz, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, O=COCH₃), 2.85 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.70~2.85 (m, 1H, H-18), 2.58 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.37 (s, 1H, H-9), 1.79~2.04 (m, 4H), 1.59~1.67 (m, 6H), 1.31~1.44 (m, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3422, 2949, 2871, 1730, 1641 cm⁻¹; HRMS calcd for C₄₀H₅₇O₇ [M+H]⁺: 649.4104, found 649.4109.

3-*O*-氢化咖啡酰齐墩果酸乙酯(**9d**): 白色固体, 产率91%. m.p. 202.0~203.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.61~6.80 (m, 3H, ArH), 5.27 (s, 1H, H-12),

4.49 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, H-3), 4.00~4.18 (m, 2H, O=COCH₂), 2.88 (dd, $J=4.5, 14.4$ Hz, 1H, H-18), 2.84 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.58 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, CH₂), 1.76~1.92 (m, 2H), 1.50~1.65 (m, 10H), 1.30~1.45 (m, 2H), 1.17~1.29 (m, 4H), 1.23 (t, $J=7.8$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.12 (s, 3H), 0.97~1.09 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3557, 3381, 3250, 2944, 2874, 1709, 1662 cm⁻¹; HRMS calcd for C₄₁H₆₁O₆ [M+H]⁺: 649.4468, found 649.4471.

1.3 保肝活性测试

采用抗异硫氰酸萘酯所致肝损伤实验测试。

1.3.1 材料

健康雄性昆明小鼠 160 只, 体重(20±2) g, 由上海中医药大学附属曙光医院实验动物房提供。将小鼠按随机数字表法分为 11 组, 即正常组 10 只、病理模型组(15 只)、咖啡酸组(15 只)、甘草次酸组(15 只)、齐墩果酸组(15 只)、咖啡酸+甘草次酸组(15 只)、咖啡酸+齐墩果酸组(15 只)、3-*O*-咖啡酸甘草次酸甲酯(**9a**, 15 只)、3-*O*-咖啡酸齐墩果酸乙酯(**9b**, 15 只)、3-*O*-二氢咖啡酸甘草次酸甲酯(**9c**, 15 只)、3-*O*-二氢咖啡酸齐墩果酸乙酯(**9d**, 15 只)。所有小鼠于试验前 12 h 禁食, 但自由饮水。

咖啡酸、甘草次酸、齐墩果酸市售产品。3-*O*-咖啡酸甘草次酸甲酯(**9a**), 3-*O*-咖啡酸齐墩果酸乙酯(**9b**), 3-*O*-二氢咖啡酸甘草次酸甲酯(**9c**), 3-*O*-二氢咖啡酸齐墩果酸乙酯(**9d**)自制, 纯度>99% (HPLC)。

异硫氰酸萘酯(α -Naphthyl isothiocyanate, ANIT), CP(化学纯), 北京通县育才精细化工厂, NO 911209; 谷丙转氨酶(ALT, IU/L)、谷草转氨酶(AST, IU/L)、直接胆红素(DB, μ mol/L)、总胆汁酸(BA, μ mol/L)、尿素氮(BUN, mmol/L)、肌酐(CR, μ mol/L)测定试剂盒, 贝克曼库尔特公司 DXC800 全自动生化分析仪专用试剂盒。

DXC800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)。

1.3.2 方法

除正常组外, 其它小鼠采用 ANIT 溶于适量植物油中配制成 14 mg/mL 浓度, 在实验第 1 d 以 ANIT 70 mg/kg 剂量以 0.1 mL/20 g 经口灌胃造模, 实验第 2, 3 d 分别采用咖啡酸, 甘草次酸, 齐墩果酸, 咖啡酸+甘草次酸, 咖啡酸+齐墩果酸, 3-*O*-咖啡酸甘草次酸甲酯(**9a**), 3-*O*-咖啡酸齐墩果酸乙酯(**9b**), 3-*O*-二氢咖啡酸甘草次酸甲酯(**9c**), 3-*O*-二氢咖啡酸齐墩果酸乙酯(**9d**)各 50 μ mol/kg 以 0.1 mL/20 g 经口给药, 病理对照组采用等体积蒸馏水经口给药, 未次给药 24 h(染毒 72 h)后处死收集样本供检测。

血清肝肾功能指标检测参照试剂盒说明书上机进行检测。实验结果见表 1 所示

2 结果与讨论

2.1 合成

在合成齐墩果酸乙酯(**7**)的过程中, 由于齐墩果酸 28-位羧基空间位阻较大, 采用酸催化与醇直接酯化法不能实现^[15], 而采用丙酮作溶剂, 碳酸钾作除酸剂, 在碘化钾催化下用溴乙烷与齐墩果酸反应, 成功地以较高收率制得化合物 **7**。

在咖啡酸与萜类酯化合物对接的合成过程中, 由于萜类酯化合物 **6** 和 **7** 的极性与相应的对接产物 **8** 极为接近, 因而使柱色谱分离二者变得相当困难。在实验操作中, 我们使用过量的酰化试剂, 即化合物 **2** 和 **3**, 促使化合物 **6** 和 **7** 完全反应, 不仅提高了化合物 **8** 的产率, 也使分离提纯过程得到简化。化合物 **8** 在催化量的甲醇钠甲醇溶液中, 脱去乙酰基后, 加入强酸性阳离子交换树脂, 以中和体系中的碱并除去钠离子, 使目标化合物 **9** 的分离变得简单, 省去了水洗萃取过程中带来的不必要

表 1 血清肝肾功能指标实验数据^a

Table 1 Laboratory index of serum liver and renal functions

化合物	ALT	AST	DB	BA	BUN	CR
咖啡酸	1153.36	1225.38	1248.50	204.57	49.20	28.07
甘草次酸	1406.56	1053.13	1245.78	214.06	54.17	31.86
齐墩果酸	1142.81	1280.47	941.44	203.56	50.69	30.62
咖啡酸+甘草次酸	911.41	972.53	1119.47	193.00	51.18	28.15
咖啡酸+齐墩果酸	955.19	1097.20	967.13	196.44	60.94	33.82
9a	740.79	1074.86	653.80	224.25	60.60	38.17
9b	832.44	1133.21	878.84	196.42	57.79	30.82
9c	726.00	840.35	645.65	224.60	59.55	26.33
9d	993.27	1011.60	1091.71	357.53	57.27	29.73
模型	926.63	1196.50	1116.33	364.67	86.22	36.00
正常	41.00	132.86	38.00	5.57	85.71	15.67

^a ALT(谷丙转氨酶)、AST(谷草转氨酶)、DB(直接胆红素)、BA(胆汁酸)均为反应肝细胞损伤的指标, 而 BUN(尿素氮)和 CR(肌酐)则为反应肾功能的指标。

损失.

2.2 保肝活性

血清肝肾功能指标见表 1. 由表中数据可以看出, 经过化合物 **9c** 给药的小白鼠各项指标与模型相比均有明显改善, 可见该化合物具有降酶(谷丙转氨酶, 谷草转氨酶)和退黄(直接胆红素)的双重效果, 同时对肾功能也有保护作用.

3 结论

综上所述, 采用侧基保护、酰化与去保护等步骤, 将咖啡酰基及氢化咖啡酰引入到甘草次酸和齐墩果酸的 3-位羟基上, 以较高收率合成了 4 个天然的咖啡酸、氢化咖啡酸与甘草次酸和齐墩果酸对接的新化合物, 初步药物活性测定显示, 化合物 **9c** 保护肝功能的最好, 有降酶(谷丙转氨酶, 谷草转氨酶)和退黄(直接胆红素)的双重效果, 同时对肾功能也有保护作用.

References

- [1] Finney, R. S. H.; Tarknoy, A. L. *J. Pharm.* **1996**, *12*, 49.
- [2] Huang, W.; Huang, J.-Q.; Zhang, D.-F.; Liao, Z.-Q. *Chin. J. Integrated Trad. Western Med. Liver Diseases* **2003**, *13*(3), 148 (in Chinese).
(黄炜, 黄济群, 张东方, 廖兆全, 中西医结合肝病杂志, **2003**, *13*(3), 148.)
- [3] Farina, C.; Pinza, M.; Pifferi, G. *Farmaco* **1998**, *53*, 22.
- [4] Hu, Z.-H. *Acta Pharm. Sinica* **1998**, *23*, 553.
- [5] Liu, L.-J.; Yong, J.-P.; Wang, J.-W. *Chem. J. Chin. Univ.* **2006**, *27*, 1669 (in Chinese).
(刘利平, 雍建平, 王建武, 高等学校化学学报, **2006**, *27*, 1669.)
- [6] Zhong, C.-Y. *Trad. Med.* **1975**, *6*, 47.
- [7] Gupta, M. B. *Eur. J. Pharm.* **1969**, *6*, 67.
- [8] Iwai, K.; Kishimoto, N.; Kakino, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 4893.
- [9] Chen, B.; Duan, H.; Takaishi, Y. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 683.
- [10] Yang, Z.-G.; Li, H.-R.; Wang, L.-Y.; Li, Y.-H.; Lu, A.-G.; Wen, X.-F.; Wang, J.; Daikonya, A.; Kitanaka, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*(1), 15.
- [11] Haslam, E.; Makinson, G. K.; Naumann, M. O.; Jill, C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2137.
- [12] Li, Z.-J.; Huang, H.-Q.; Cai, M.-S. *Chemistry* **1993**, *56*(1), 49 (in Chinese).
(李中军, 黄河清, 蔡孟深, 化学通报, **1993**, *56*(1), 49.)
- [13] Liu, W.-C.; Luo, Y.-Q.; Zhang, Y.-L.; Zhang, C.-X. *J. Northeast Normal Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2007**, *39*(4), 154 (in Chinese).
(刘文丛, 罗云清, 郑友兰, 张崇禧, 东北师大学报(自然科学版), **2007**, *39*(4), 154.)
- [14] Chen, J.; Liu, J.; Zhang, L.-Y.; Wu, G.-Z.; Hua, W.-Y.; Wua, X.-M.; Suna, H.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2915.
- [15] Chen, L.; Kong, X.-W.; Zhang, Y.-H. *Chin. Trad. Herb. Drugs* **2003**, *34*(12), 1080 (in Chinese).
(陈莉, 孔祥文, 张奕华, 中草药, **2003**, *34*(12), 1080.)

(Lu, Y.; Lu, Z.)