1-(香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘的合成及其抗菌活性

王道林^{*,a} 董哲^a 徐姣^{*,b} 李帝^a^(a) 辽宁省功能化合物合成与应用重点实验室 渤海大学化学化工与食品安全学院 锦州 121003^(b) 黑龙江中医药大学佳木斯学院美容系 佳木斯 154007

摘要 在醋酸铵作用下, 通过 1-氰乙酰基愈创兰烃萘与 2-羟基苯甲醛类化合物的缩合反应, 合成了一系列 1-(香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘衍生物. 该反应操作简单、条件温和、收率良好. 产物结构经 NMR, IR, MS 及元素分析数据得以证实. 对所得化合物进行了抗菌活性测试, 初步表明它们具有一定的活性.

关键词 萘; 愈创兰烃萘; 香豆素; 合成; 抗菌活性

Synthesis and Antibacterial Activity of 1-(Coumarin-3-carbonyl)guaiazulene Derivatives

Wang, Daolin^{*,a} Dong, Zhe^a Xu, Jiao^{*,b} Li, Di^a^(a) Key Laboratory of Synthesis & Application of Functional Compound, College of Chemistry, Chemical Engineering & Food Safety, Bohai University, Jinzhou 121003^(b) Cosmetology Department, Jiamusi Institute, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi 154007

Abstract An efficient and easy method for the synthesis of 1-(coumarin-3-carbonyl)guaiazulene derivatives by the condensation of 1-cyanoacetylguaiacazulene and 2-hydroxyaldehydes in the presence of ammonium acetate has been described. The structures of all target compounds have been confirmed by NMR, IR, MS spectra and elemental analysis, and the bioassay result indicated that some of the title compounds had relatively antibacterial activity.

Keywords azulene; guaiazulene; coumarin; synthesis; antibacterial activity

众所周知, 香豆素类化合物是一类重要的含氧杂环化合物^[1], 表现出多种生物活性和药理活性^[2]. 尤其是一些 3-位取代香豆素表现出较强的杀菌、抗病毒^[3]、抗凝血^[4]及抗 HIV 等作用^[5]. 近年来, 对具有新颖结构香豆素类化合物的合成已成为有机合成的热点之一^[6].

萘类衍生物具有广泛的生物活性, 表现出良好的抗溃疡^[7]、抗癌^[8]、抗氧化^[9], 以及除草、杀虫、杀菌^[10]等活性, 在医药和农药领域中得到广泛应用.

在萘类化学的研究中, 我们曾以 2-甲基萘^[11]、1-乙酰基萘^[12]、1-氯乙酰基萘^[13]和 1-甲酰基萘^[14]等作为合成子合成了新型萘类缩杂环化合物. 为进一步研究杂环修饰的萘类衍生物的合成及其生物活性, 本工作以具有较高生物活性的愈创兰烃萘^[15](1,4-二甲基-7-异丙基萘, Guaiazulene)为基础物质, 进行氰乙酰化产物与 2-羟基

苯甲醛的缩合反应研究, 并对产物的抗菌活性进行测试.

本文对含有香豆素结构的愈创兰烃萘类衍生物的合成进行探讨, 合成路线如 Eq. 1 所示. 有关香豆素取代的愈创兰烃萘衍生物的合成尚无文献报道.

* E-mail: wangdaolin@sina.com.cn

Received January 17 2013; revised February 25 2013; published online March 7 2013.

Project supported by the Science and Technology Department of Liaoning Province (No. 2011220022), and the Innovation Talent Program of Heilongjiang University of Chinese Medicine.

辽宁省科技厅(No. 2011220022)和黑龙江中医药大学优秀创新人才支持计划资助项目.

1 结果与讨论

1.1 合成

合成反应过程中基础原料 1-氰乙酰基愈创兰烃萘(1), 通过我们前期工作方法^[16], 以氰乙酸和乙酸酐为氰乙酰化试剂, 可高收率制得(Eq. 2).

近年来, 通过氰乙酰基类化合物的高反应性能合成具有新颖结构的杂环衍生物, 收到关注^[17], 其中通过与水杨醛类化合物的缩合反应制备具有香豆素结构单元的方法, 得到很好应用^[18].

接下来, 考察氰乙酰基愈创兰烃萘(1)同水杨醛(2a)的反应性能. 以乙醇为反应溶剂, 回流条件下, 对影响该反应的催化剂(TsOH, NH₂SO₃H, CF₃CO₂H, Et₃N, 哌啶, 醋酸铵)考察, 结果见表 1. 当以 TsOH, NH₂SO₃H, CF₃CO₂H 为反应催化剂时, 没有目标产物生成, 原料得到回收(Entries 1~3); 当以 Et₃N, 哌啶, 醋酸铵作为催化剂时反应得以顺利进行(Entries 4~8), 收率 54%~87%; 且当醋酸铵的用量为 15 mol%时(Entry 7), 目标产物收率达到最高(87%). 因此选择醋酸铵为该反应的催化剂, 使用量为 15 mol%.

表 1 氰乙酰基愈创兰烃萘与 2-羟基苯甲醛的缩合反应
Table 1 Condensation of 1-cyanoacetylguaiaculene with 2-hydroxybenzaldehyde^a

Entry	Catalyst	Amount of catalyst/mol%	Time/h	Yield/%
1	TsOH	15	5	0
2	NH ₂ SO ₃ H	15	5	0
3	CF ₃ CO ₂ H	15	5	0
4	Et ₃ N	20	3	57
5	Piperidine	15	2	69
6	NH ₄ OAc	10	2	76
7	NH ₄ OAc	15	2	87
8	NH ₄ OAc	20	2	85

^a Reaction conditions: 1-cyanoacetylguaiaculene (1, 1 mmol), 2-hydroxybenzaldehyde (2a, 1.2 mmol), EtOH (25 mL), at reflux.

在以上优化的反应条件下, 对 1-(香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘衍生物(3a~3h)的合成进行扩展实验(表 2).

最后, 在上述优化的反应条件下, 用 2-羟基苯甲醛(2i)代替 2-羟基苯甲醛与氰乙酰基愈创兰烃萘(1)反应(Scheme 3), 以较好收率(77%)成功地得到了 1-(苯并[f]香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(3i).

从反应结果(表 2)中可以看出, 该类反应在醋酸铵作用下, 2-羟基苯甲醛类化合物表现出较高的反应活性:

表 2 化合物 3 的反应时间及产率

Table 2 Reaction times and yields of the products 3

Entry	R	Time/h	Product	Yield/%
1	H	2	3a	87
2	5-Me	2	3b	90
3	5-MeO	1	3c	93
4	5- <i>t</i> -Bu	3	3d	85
5	4-NEt ₂	1	3e	87
6	5-Cl	3	3f	76
7	5-Br	4	3g	69
8	5-NO ₂	7	3h	54

当苯环上含有供电子取代基(Me, OMe, *t*-Bu, NEt₂)时, 表现出良好的选择性和高的收率(87%~93%); 含有吸电子取代基(Cl, Br, NO₂)时, 也得到良好收率(54%~76%), 但强吸电子基团(NO₂)存在时需要较长反应时间(7 h). 所制备产物的结构经 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 及元素分析数据得以确认. 在 IR 谱图中, 目标化合物 3 的共同特征为在 1690~1724 cm⁻¹ 范围内表现出羰基的伸缩振动吸收峰, 在 1625~1648 cm⁻¹ 范围内出现的吸收峰为吡喃酮羰基的伸缩振动吸收峰; 在 ¹H NMR 谱图中, 目标产物 3, δ 8.25~8.35 为吡喃酮环 4-位质子的特征单峰吸收. 由于受到萘环偶极结构及吡喃酮环的影响向低场移动; δ 7.64~7.78 和 8.07~8.26 为萘环 2-位和 4-位质子的特征吸收单峰. 在 ¹³C NMR 谱图中, 目标产物 3, δ 179.2~181.3 为萘环 1-位羰基碳的特征吸收峰; δ 160.0~161.7 为吡喃酮羰基碳的特征吸收峰.

根据目标产物 3 的结构特征, 我们认为该产物的形成, 可经过 Knoevenagel 缩合、分子内环化以及水解等过程实现, 具体过程如 Scheme 1 所示.

1.2 抗菌活性

用杯盘培养法^[19]测定了化合物 3 在质量浓度为 100 μg/mL 时对大肠杆菌(*E. coli*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和枯草杆菌(*B. subtilis*)的抑菌活性. 结果(表 3)表

表 3 化合物 3 的抗菌活性^a

Table 3 Antibacterial activity of compounds 3

Compd.	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>
3a	+	+	+
3b	++	+	+
3c	++	+	+
3d	+++	++	+++
3e	++	—	+
3f	++	+	++
3g	++	++	+
3h	++	++	++
3i	++	+	+
Chloromycetin	+++	+++	+++

^a Zone diameter of growth inhibition: <10 mm (—), 10~12 mm (+), 13~15 mm (++) and 16~20 mm (+++); Diameter of the cup=8 mm.

Scheme 1

明部分化合物对以上三种细菌表现出一定程度的抑制作用。分析发现：此类化合物对大肠杆菌有较好的抑制活性，尤其是产物中含有叔丁基的化合物 **3d** 对大肠杆菌的抑制活性和相同浓度下用作参比的氯霉素 (*chloromycetin*) 的抑制活性相当。

2 结论

在醋酸铵作用下，通过氰乙酰基愈创兰烃萘与 2-羟基芳香醛的缩合反应，成功地合成了一系列 1-(香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘类化合物，为构建杂环修饰萘类衍生物提供了有效的合成策略。该方法具有反应条件温和、产率较高、后处理方便的优点。对该类产物的抗菌活性进行了初步试验，为进一步研究含萘环结构的香豆素类化合物药理活性提供了基础数据。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 WRS-1B 数字熔点仪测定，熔点未校正；NMR 用 Bruker DPX-400 MHz 核磁共振仪测定，四甲基硅烷为内标；IR 用 BIO-RAD FTS-40 型傅立叶变换红外

分光光度计测定，KBr 压片；MS 采用 ZAB-HS 型质谱仪测定；元素分析用 Vario EL 元素分析仪测定。所用试剂均为分析纯试剂或按照文献方法合成。

3.2 实验方法

3.2.1 1-氰乙酰基愈创兰烃萘(**1**)的制备

按照文献方法制备，收率 82%，m.p. 107~109 °C (文献值^[16]: m.p. 107~109 °C)。

3.2.3 1-(香豆素-3-基)愈创兰烃萘(**3**)的合成

将醋酸铵(0.15 mmol)加入到 1-氰乙酰基愈创兰烃萘(**1**) (265 mg, 1 mmol)，2-羟基芳香醛(**2**) (1.2 mmol) 的乙醇(25 mL)溶液中，加热回流。用硅胶层析板(TLC)监控反应。反应完毕后，将混合物转入水中(30 mL)，过滤，水洗涤，干燥，粗产物通过硅胶柱分离纯化[硅胶：160~200 目；正己烷-乙酸乙酯(*V*:*V*=4:1)为洗脱剂]，得到相应的目标化合物 **3a~3i**。

1-(香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(**3a**): 蓝色固体。m.p. 200~202 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.46 [d, *J*=6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2.62 (s, 3H, CH₃), 3.05 (s, 3H, CH₃), 3.20~3.25 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 7.38~7.42 (m, 1H, ArH), 7.48~7.51 (m, 2H, ArH), 7.66~7.72 (m, 3H, ArH), 7.78 (s, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.2, 24.8, 25.5, 29.4, 37.6, 97.2, 106.2, 114.4, 115.1, 116.1, 121.2, 124.3, 127.4, 127.8, 130.7, 134.6, 135.7, 137.8, 139.2, 142.1, 148.4, 149.8, 150.5, 160.2, 179.1; IR (KBr) ν : 1718 (C=O), 1635 (C=O) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 371 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₂O₃: C 81.06, H 5.99; found C 79.13, H 6.49.

1-(6-甲基香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(**3b**): 蓝色固体。m.p. 196~197 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.40 [d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.97 (s, 3H, CH₃), 3.13~3.20 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 7.30 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, ArH), 7.36 (s, 1H, ArH), 7.40~7.43 (m, 2H, ArH), 7.62 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, ArH), 7.69 (s, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 15.4, 21.2, 24.9, 25.6, 29.4, 37.7, 97.4, 106.2, 114.3, 115.1, 116.4, 121.3, 124.3, 127.5, 127.9, 130.9, 134.5, 135.7, 137.7, 139.1, 142.1, 148.7, 149.5, 150.6, 160.6, 179.8; IR (KBr) ν : 1713 (C=O), 1634 (C=O) cm⁻¹. MS (ESI) *m/z*: 385 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₆H₂₄O₃: C 81.22, H 6.29; found C 81.35, H 6.41.

1-(6-甲氧基香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(**3c**): 蓝色固体。m.p. 213~214 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.42 [d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 3.92 (s, 3H, OCH₃),

2.50 (s, 3H, CH₃), 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.10~3.23 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 7.31 (d, *J*=10.6 Hz, 1H, ArH), 7.34 (s, 1H, ArH), 7.51~7.59 (m, 2H, ArH), 7.65 (d, *J*=10.4 Hz, 1H, ArH), 7.64 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.29 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.3, 25.0, 25.5, 29.6, 37.6, 53.7, 97.5, 107.3, 114.9, 115.4, 116.4, 121.4, 124.3, 127.4, 127.9, 130.6, 134.5, 135.6, 137.8, 139.8, 142.5, 148.6, 149.0, 150.9, 161.7, 180.4; IR (KBr) ν : 1710 (C=O), 1643 (C=O) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 401 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₆H₂₄O₄: C 77.98, H 6.04; found C 80.13, H 6.15.

1-(6-叔丁基香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(3d): 蓝色固体. m.p. 206~208 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.32 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.38 [d, *J*=6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2.55 (s, 3H, CH₃), 2.97 (s, 3H, CH₃), 3.10~3.19 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, ArH), 7.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.65~7.68 (m, 2H, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 8.18 (s, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.3, 24.4, 25.6, 29.0, 31.1, 35.2, 37.4, 99.2, 106.6, 114.4, 115.2, 116.6, 121.9, 124.8, 127.6, 127.9, 131.8, 134.9, 135.8, 137.7, 139.1, 142.7, 148.6, 149.3, 150.6, 160.0, 179.5; IR (KBr) ν : 1710 (C=O), 1629 (C=O) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 427 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₉H₃₀O₃: C 81.66, H 7.09; found C 81.74, H 7.23.

1-(7-*N,N*-二乙基香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(3e): 蓝色固体. m.p. 55~57 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.22 [t, *J*=5.4 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂], 1.36 [d, *J*=6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2.57 (s, 3H, CH₃), 2.88 (s, 3H, CH₃), 3.11~3.19 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 3.45 [q, *J*=5.4 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂], 6.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.31~7.33 (m, 2H, ArH), 7.63 (s, 1H, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 8.16 (s, 1H, ArH), 8.25 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 13.7, 21.1, 24.4, 25.2, 29.3, 37.5, 41.5, 45.7, 99.0, 106.2, 114.5, 115.2, 116.8, 121.9, 124.6, 127.8, 127.9, 131.6, 134.7, 135.9, 137.5, 139.6, 142.8, 148.4, 149.6, 150.7, 160.2, 180.4; IR (KBr) ν : 1713 (C=O), 1625 (C=O) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 442 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₉H₃₁NO₃: C 78.88, H 7.08, N 3.17; found C 78.97, H 7.30, N 3.28.

1-(6-氯香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(3f): 蓝色固体. m.p. 191~193 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.38 [d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.98 (s, 3H, CH₃), 3.11~3.20 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, ArH), 7.55~7.57 (m,

2H, ArH), 7.64 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, ArH), 7.67 (s, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, ArH), 8.28 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.3, 24.6, 25.5, 29.6, 37.9, 98.3, 106.4, 114.5, 115.1, 116.8, 121.6, 124.5, 127.7, 127.9, 131.8, 134.7, 135.8, 137.7, 139.2, 142.5, 148.7, 149.6, 150.7, 160.2, 179.2; IR (KBr) ν : 1713 (C=O), 1632 (C=O) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 405 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₁ClO₃: C 74.16, H 5.23; found C 74.25, H 5.36.

1-(6-溴香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(3g): 蓝色固体. m.p. 187~189 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.39 [d, *J*=6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.98 (s, 3H, CH₃), 3.13~3.20 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 7.28 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, *J*=8.2 Hz, 1H, ArH), 7.63~7.71 (m, 4H, ArH), 8.07 (s, 1H, ArH), 8.29 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.1, 24.7, 25.5, 29.3, 37.2, 99.1, 106.3, 114.5, 115.2, 116.9, 121.7, 124.6, 127.4, 127.9, 131.6, 134.5, 135.9, 137.8, 139.1, 142.5, 148.5, 149.3, 150.5, 160.7, 179.6; IR (KBr) ν : 1714 (C=O), 1627 (C=O) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 450 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₁BrO₃: C 66.82, H 4.71; found C 66.93, H 4.88.

1-(6-硝基香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(3h): 蓝色固体. m.p. 256~258 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.44 [d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.15 (s, 3H, CH₃), 3.14~3.22 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 7.33 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, ArH), 7.41 (s, 1H, ArH), 7.67 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH), 8.34 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.2, 24.9, 25.6, 29.4, 37.7, 97.9, 108.3, 114.9, 115.6, 116.8, 122.6, 124.3, 127.4, 128.1, 130.9, 134.3, 135.4, 137.5, 139.3, 142.6, 148.8, 150.9, 155.2, 161.3, 181.3; IR (KBr) ν : 1724 (C=O), 1648 (C=O) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 416 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₂₁NO₅: C 72.28, H 5.10, N 3.37; found C 72.39, H 5.24, N 3.45.

1-(苯并[*f*]香豆素-3-酰基)愈创兰烃萘(3i): 蓝色固体. m.p. 176~177 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.39 [d, *J*=6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.00 (s, 3H, CH₃), 3.14~3.18 [m, 1H, CH(CH₃)₂], 7.43 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, ArH), 7.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 7.57~7.71 (m, 3H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, ArH), 8.28~8.30 (m, 3H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.2, 24.6, 25.8, 29.7, 37.8, 96.8, 106.1, 114.5, 115.0, 116.1, 120.0, 121.1, 121.2, 124.0, 124.2, 126.6, 127.5, 127.9, 130.6, 134.7, 135.9, 137.9, 139.2, 142.2, 148.7, 149.7, 150.4, 160.8,

179.4; IR (KBr) ν : 1690 (C=O), 1625 (C=O) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C 82.83, H 5.75; found C 82.95, H 5.91.

References

- [1] Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- [2] (a) Geen, G. R.; Evans, J. M.; Vong, A. K. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 5, Pergamon, Oxford, **1984**, p. 469.
(b) Sardari, S.; Mori, Y.; Horita, K.; Micetich, R.; Nishibe, G.; Daneshmandi, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1933.
- [3] Sreenivasulu, B.; Sundaramurthy, V.; Rao, N. V. S. *Proc. Ind. Acad. Sci., Sec. A* **1974**, *79*, 41.
- [4] Hermadosn, H.; Barker, W. *Med. Chem.* **1971**, *14*, 167.
- [5] Romine, K. R.; Morris, J. K.; Howe, W. J.; Tomich, P. K.; Horng, M. M.; Chong, K. T.; Hinshaw, R. R.; Anderson, D. J.; Strohbach, J. W.; Turner, S. R.; Mizsak, S. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4125.
- [6] (a) Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1046.
(b) Khan, A. T.; Das, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2345.
- [7] Yanagisawa, T.; Wakabayashi, S.; Tomiyama, T.; Yasunami, M.; Takase, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 641.
- [8] (a) Asato, A. E.; Peng, A.; Hossain, M. Z.; Mirzadegan, T.; Bertram, J. J. *Med. Chem.* **1993**, *36*, 3137.
(b) Hong, B. C.; Jiang, Y. F.; Kumar, E. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1981.
- [9] Becker, D. A.; Ley, J. J.; Echegoyen, L.; Alvarado, R. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678.
- [10] (a) Fisher, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, *64*, 81.
(b) Fisher, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, *66*, 285.
- [11] (a) Wang, D.-L.; Xu, J.; Han, S.; Gu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1305 (in Chinese).
(王道林, 徐姣, 韩珊, 谷峥, 有机化学, **2007**, *27*, 1305.)
(b) Imafuku, K.; Wang, D.-L. *Heterocycles* **2002**, *58*, 405.
(c) Wang, D.-L.; Imafuku, K. *Heterocycles* **2001**, *54*, 647.
- [12] (a) Wang, D.-L.; Xu, J.; Gu, Z.; Han, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1404 (in Chinese).
(王道林, 徐姣, 谷峥, 韩珊, 有机化学, **2007**, *27*, 1404.)
(b) Wang, D.-L.; Den, J. J.; Xu, J.; Gu, Z.; Han, S.; Imafuku, K. *Heterocycles* **2007**, *71*, 2237.
(c) Wang, D.-L.; Imafuku, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 723.
- [13] Wang, D.-L.; Han, S.; Gu, Z.; Xu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1641 (in Chinese).
(王道林, 韩珊, 谷峥, 徐姣, 有机化学, **2008**, *28*, 1641.)
- [14] (a) Sun, S.-G.; Gu, Z.; Wang, D.-L.; Han, S.; Huang, X.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 2012 (in Chinese).
(孙曙光, 谷峥, 王道林, 韩珊, 黄孝东, 有机化学, **2009**, *29*, 2012.)
(b) Wang, D.-L.; Lin, L.-N.; Li, S.-F.; Li, W.; Li, Y.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1774 (in Chinese).
(王道林, 林力男, 李少飞, 李伟, 李元峰, 有机化学, **2010**, *30*, 1774.)
- [15] (a) Janistyn, H. *Deut. Apoth. Ztg.* **1951**, *91*, 319.
(b) Wolfaramm, C. *Pharmazie* **1952**, *7*, 604.
(c) Asato, A. E.; Li, X. Y.; Mead, D.; Patterson, G. M. L.; Liu, R. S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7398.
- [16] Wang, D.-L.; Li, D.; Cao, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1741 (in Chinese).
(王道林, 李帝, 曹亮, 有机化学, **2012**, *32*, 1741.)
- [17] (a) Al-Matar, H. M.; Adam, A. Y.; Khalil, K. D.; Elnagd, M. H. *ARKIVON* **2012**, (vi), 1.
(b) Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Pirveysian, M.; Ayazi-Nasrabadi, R.; Kruger, H. G.; Naicker, T.; Mohammadpoor-Baltork, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6059.
(c) Huang, Z.-B.; Hu, Y.; Zhou, Y.; Shi, D.-Q. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 45.
- [18] (a) Areias, F.; Costa, M.; Casteo, M.; Brea, J.; Gregori-Puigjane, E.; Proenca, M. F.; Mestres, J.; Loza, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 303.
(b) Shams, H. Z.; Mohareb, R. M.; Helal, M. H.; Mahmoud, A. E. *Molecules* **2011**, *16*, 52.
- [19] Xu, S.-Y.; Bian, R.-L.; Chen, X. *Methodology of Pharmacology Experiments*, People's Medical Publishing House, Beijing, **1994**, p. 1356 (in Chinese).
(许淑云, 卞如濂, 陈修, 药理实验方法学, 人民卫生出版社, 北京, **1994**, p. 1356.)

(Li, L.; Fan, Y.)