姜黄素 Mannich 碱的合成及抑菌活性

刘志昌* 王应红 曾鸿耀 聂万丽 向清祥

(乐山师范学院化学学院 乐山 614000)

摘要 为了寻求杀菌剂的新的先导化合物,用姜黄素、甲醛和仲胺发生 Mannich 反应得到 8 个新的姜黄素 Mannich 碱衍生物,其结构经 IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 和元素分析所表征。初步抑菌实验结果表明,所有姜黄素 Mannich 碱衍生物与姜黄素对比,对枯草杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、青霉、黑霉有更好的抑菌效果。这些结果表明含有哌嗪环的姜黄素 Mannich 碱抑制霉菌的活性明显(16.88~21.34 mm)。

关键词 姜黄素; Mannich 反应; Mannich 碱; 合成; 抑菌活性

Synthesis and Antibacterial Activities of Mannich Bases of Curcumin Derivatives

Liu, Zhichang* Wang, Yinghong Zeng, Hongyao Nie, Wanli Xiang, Qingxiang

(Department of Chemistry, Leshan Normal University, Leshan 614000)

Abstract In order to find new lead compounds for the design of new antibacterial drugs, eight novel Mannich bases of the curcumin were synthesized for the first time by Mannich reaction of curcumin, formaldehyde and various secondary amines. All the new synthesized curcumin Mannich base compounds were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS and elemental analysis. These curcumin Mannich bases were tested *in vitro* against different germ and mildew, and all of them have shown better activities than curcumin against *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *A. niger*, and *Penicillium ch*. The results showed that the curcumin Mannich bases containing piperazine ring have obvious mildew resistance (with inhibition zone of up 16.88 mm to 21.34 mm).

Keywords curcumin; Mannich reaction; Mannich base; synthesis; antimicrobial activity

姜黄素 **1** 具有抗菌、抗癌、抗炎、抗氧化等多种药理作用。姜黄素的低分子量、毒性小,被认为是一种很有开发前景的天然化合物,由于姜黄素水溶性差,在体外容易被氧化,体内的生物利用度低,所以对姜黄素进行结构修饰,引入药效基团合成姜黄素衍生物,增加其抗炎^[1,2]、抗氧化^[3~5]、抗菌^[6,7]、抗疟疾^[8]、抗病毒^[9,10]、抗肿瘤^[11~16],作为多肽配体^[17]等活性,进行大量评估和筛选研究,正成为当前新药研究的热点之一^[18,19]。

目前研究发现某些不饱和醛酮 Mannich 碱类化合物具有抗菌、抗炎、抗癌、抗病毒、抗结核、镇静、止痛、碳酸酐酶抑制活性等多种生理活性^[20~26]。利用 Mannich 反应可以将不饱和醛酮、甲醛和仲胺三组分直接连结而构筑有机分子骨架,同时将氮元素引入化合物中,从而

实现合成结构复杂多样的化合物,在医药和生物碱的合成中具有广泛的应用价值^[27~29]。

为了寻求杀菌剂的新先导化合物,最近,我们课题组报道了用姜黄素与取代酰胺反应得到新的姜黄素-N-取代吡唑类衍生物,初步抑菌实验结果表明,所有衍生物与姜黄素对比,都有较好的抑菌效果^[30]。本文报道按拼合原理,以姜黄素 **1** 作为不饱和酮 Mannich 碱类化合物组分,与甲醛 **2** 和仲胺 **3a~3h** 发生 Mannich 反应,向姜黄素的 4-位引入 Mannich 碱结构片段——取代氮甲基,合成了 8 个新颖结构的姜黄素 Mannich 碱 **4a~4h**。初步抑菌结果表明,它们比姜黄素具有更好的抑菌活性。其中 **4f**, **4g** 抑制黑霉菌和青霉菌的活性高于对照剂三氯生。姜黄素与甲醛和仲胺发生 Mannich 反应合成姜

* E-mail: liu_zhichang04@163.com

Received May 16, 2014; revised June 22, 2014; published online July 15, 2014.

Project supported by the Key Foundation of Science and Technology Bureau of Leshan City in Sichuan Province (No. 08SZD092), the Application of Basic Project of Science and Technology Agency of Sichuan Province (No. 2010JY0148), and the Project of Leshan Normal University (No. Z1321).

四川省乐山市科技局重点(No. 08SZD092)、四川省科技厅应用基础(No. 2010JY0148)和乐山师范学院(No. Z1321)资助项目。

姜黄素 Mannich 碱的反应为(Scheme 1).

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 光谱分析

波谱数据与化合物 **4a~4h** 的结构相一致. 在红外谱图中, 目标化合物的特征基团都具有典型吸收峰.

在 3510~3440 cm⁻¹ 有 O—H 键的伸缩振动吸收峰, 吸收峰较宽, 说明化合物中的 OH 是以氢键缔合形式存在的; 在 1660~1620 cm⁻¹ 有 C=O 键的伸缩振动吸收峰, 表明化合物中含有 C=O 基团. 在 3020~3060 cm⁻¹ 有 =C—H 的特征峰, 同时在 1610, 1560, 1460 cm⁻¹ 有芳环特征吸收峰. 在 ¹H NMR 谱图中, 化合物中 C=O 之间的 C—H 峰 δ 3.65~3.76, CH₂N 峰 δ 3.45~3.57, 可能是受到 R₂N 基和两个羰基的强吸电子效应影响, 化学位移偏向低场. 质谱图中, 由于曼尼希碱化合物的 C—N 键在质谱测定中容易断裂, 导致分子离子峰很弱. 这些光谱数据表征了化合物 **4a~4h** 的结构.

1.2 抑菌活性

采用抑菌圈测定法, 分别将姜黄素 Mannich 碱化合物 **4a~4h** 进行了初步体外抑菌活性研究, 它们的抑菌测定数据见表 1. 实验结果表明: 10⁻⁴ mol/L 浓度时, Mannich 碱衍生物 **4a~4h** 对枯草杆菌、金色葡萄球菌、大肠杆菌、青霉、黑霉的抑菌圈直径几乎都达到 12~21 mm, 说明姜黄素 Mannich 碱具有比姜黄素更好的抑菌效果, 并且对青霉、黑霉的抑菌效果更明显. 其中, **4b** 对大肠杆菌的抑菌圈直径达到了 16.78 mm; 比姜黄素对大肠杆菌的抑菌圈直径 11.59 mm 增大了 31%, 大于三氯生对大肠杆菌的抑菌圈直径 16.42 mm; 其中, **4c**,

4f, **4g**, **4h** 对黑霉的抑菌圈直径都达到了 16.08~20.88 mm; **4a**, **4e**, **4f**, **4g** 对青霉的抑菌圈直径都达到了 16.24~21.34 mm, 具有较好的抑制霉菌效果. 其中 **4f** 对黑霉菌的抑菌圈直径为 20.88 mm, 对青霉菌的抑菌圈直径为 21.34 mm, 高于对照剂三氯生, 尤为出色. 由此可见, 含有哌嗪环的姜黄素 Mannich 碱分子具有显著的抑制霉菌(青霉菌、黑霉菌)的活性, 这些实验结果为进一步研究提供有价值的构效关系方面的参考.

表 1 姜黄素 Mannich 衍生物 **4a~4h** 的抑菌活性测试结果 (mm)^a

Table 1 Results of antibacterial activities (mm) of curcumin Mannich compounds **4a~4h**

Compd.	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. niger</i>	<i>Penicillium ch.</i>
4a	14.44	12.40	14.38	15.30	16.64
4b	13.84	12.90	16.78	12.92	14.14
4c	11.50	12.10	13.60	16.08	13.24
4d	12.27	13.22	14.38	13.12	14.82
4e	12.40	14.36	14.52	13.14	16.24
4f	12.36	15.66	14.26	20.88	21.34
4g	11.40	13.04	13.82	16.88	20.10
4h	13.30	14.64	13.20	17.10	15.36
Curcumin	12.10	11.32	11.59	12.34	12.89
Triclosan	16.78	16.36	16.42	15.20	14.64

^aConcentration: 10⁻⁴ mol/L; inhibition zone: mm.

2 结论

为了寻求抑菌剂的新的先导化合物, 用姜黄素与甲醛和仲胺反应得到 8 个新的姜黄素 Mannich 碱衍生物, 其结构经 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ESI-MS 和元素分析所表征. 初步抑菌实验结果表明, 在 1×10⁻⁴ mol/L 浓度下, 所有衍生物与姜黄素对比, 对细菌(枯草杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌)、霉菌(青霉、黑霉)有较好的抑菌效果. 其中, **4f**和**4g**对霉菌有明显的抑制霉菌效果(抑菌圈 16.88~21.34 mm). 这些实验结果表明: 含有哌嗪环的姜黄素 Mannich 碱分子有显著的抑制霉菌的活性, 是一类具有可进一步结构优化和深入研究的化合物, 这为进一步寻找更加理想的抑菌剂提供有益的帮助.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

XRC-1 型显微熔点测定仪, 温度计未经校正; 红外光谱: Nicolet-IR170SX 红外分光光度计, KBr 压片; 核磁共振谱: Bruker AV III 400MHZ 核磁共振仪, CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 质谱: LCMS-8030 液质联用质谱仪(日本岛津); 元素分析用 Carlo Erba 1106 型元素分析仪.

三氯生(纯度符合 USP30, 武汉驰飞化工有限公司)

和其他药品均为试剂公司购买, 使用前未经纯化. 无水四氢呋喃等溶剂经常规处理, 再经蒸馏.

3.2 目标化合物 4a~4h 的合成

姜黄素 Mannich 碱化合物 4a~4h (Scheme 1) 的通用合成方法: 二级胺 3a~3h (2.5 mmol) 的 4 mL 无水乙醇溶液中, 在冰浴下搅拌数分钟, 氮气保护下加入甲醛溶液 2 (2.5 mmol) 搅拌 30 min, 加入几滴浓盐酸, 然后向反应物中加入姜黄素 (2.5 mmol) 的 10 mL 四氢呋喃溶液, 继续在冰浴下搅拌 10~18 h (TLC 检测), 反应结束后, 减压蒸除大部分溶剂, 用冷的 10% NaHCO₃ 溶液调至微碱性, 然后过滤, 硅胶柱层析[洗脱剂: *V*(甲醇): *V*(氯仿)=1:12~6]分离纯化得到化合物 4a~4h.

1,7-二(4-羟基-3-甲氧基)苯基-4-(二甲氨基甲基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(4a): 土黄色粉末; 产率 44%. m.p. 167~169 °C; UV $\lambda_{\max}$ (EtOH): 375.0 nm; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.72 (s, 2H, ArOH), 7.58 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₁-H, C₇-H), 7.37~6.64 (m, 6H), 6.84 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₂-H, C₆-H), 3.86 (s, 6H, OCH₃), 3.75 (t, *J*=6.4 Hz, 1H, C₄-H), 3.49 (d, *J*=6.4 Hz, 2H, CH₂N), 3.34 (s, 6H, NCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 183.5, 149.8, 148.4, 142.2, 127.2, 126.1, 122.9, 116.1, 111.9, 68.1, 56.1, 52.8, 43.7; IR (KBr) ν : 1627 (C=O), 1035 (C—O), 1124 (C—N) cm⁻¹; ESI-MS *m/z* (%): 424 ([*M*-1]⁺, 15). Anal. calcd for C₂₄H₂₇NO₆: C 67.75, H 6.40, N 3.29; found C 67.84, H 6.26, N 3.13.

1,7-二(4-羟基-3-甲氧基)苯基-4-(二乙氨基甲基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(4b): 橙黄色粉末; 产率 55%. m.p. 158~159 °C; UV $\lambda_{\max}$ (EtOH): 377.0 nm; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.72 (s, 2H, ArOH), 7.63 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₁-H, C₇-H), 7.38~6.54 (m, 6H), 6.99 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₂-H, C₆-H), 3.85 (s, 6H, OCH₃), 3.66 (t, *J*=6.7 Hz, 1H, C₄-H), 3.50 (d, *J*=6.7 Hz, 2H, CH₂N), 2.66~2.58 (m, 2H, CH₂), 1.11~1.07 (m, 6H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 183.8, 149.2, 148.6, 142.3, 127.5, 126.3, 123.0, 116.2, 111.6, 66.1, 56.1, 53.2, 44.7, 13.5; IR (KBr) ν : 1626 (C=O), 1035 (C—O), 1124 (C—N) cm⁻¹; ESI-MS *m/z* (%): 453(10). Anal. calcd for C₂₆H₃₁NO₆: C 68.86, H 6.89, N 3.09; found C 68.73, H 6.74, N 2.97.

1,7-二(4-羟基-3-甲氧基)苯基-4-[二(2-羟基乙基)氨基甲基]-1,6-庚二烯-3,5-二酮(4c): 橙黄色粉末; 产率 41%. m.p. 204~206 °C; UV $\lambda_{\max}$ (EtOH): 369.0 nm; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.07 (s, 2H, ArOH), 7.52 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₁-H, C₇-H), 7.33~6.15 (m, 6H), 6.84 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₂-H, C₆-H), 4.02 (s, 2H, OH), 3.83 (s,

6H, OCH₃), 3.73 (t, *J*=6.7 Hz, 1H, C₄-H), 3.57 (t, *J*=6.4 Hz, 2H, CH₂), 3.49 (d, *J*=6.7 Hz, 2H, CH₂N), 2.61 (t, *J*=6.2 Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 182.1, 150.6, 148.8, 144.8, 127.5, 126.0, 124.1, 116.2, 111.2, 68.4, 60.3, 58.6, 56.1, 51.7; IR (KBr) ν : 1620 (C=O), 1036 (C—O), 1122 (C—N) cm⁻¹; ESI-MS *m/z* (%): 484 ([*M*+1]⁺, 13). Anal. calcd for C₂₆H₃₁NO₈: C 64.32, H 6.44, N 2.88; found C 64.16, H 6.26, N 2.73.

1,7-二(4-羟基-3-甲氧基)苯基-4-(*N*-哌啶基甲基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(4d): 橙黄色粉末; 产率 52%. m.p. 185~187 °C; UV $\lambda_{\max}$ (EtOH): 430.0 nm; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.67 (s, 2H, ArOH), 7.52 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₁-H, C₇-H), 7.32~7.14 (m, 6H), 6.84 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₂-H, C₆-H), 3.83 (s, 6H, OCH₃), 3.73 (t, *J*=6.1 Hz, 1H, C₄-H), 3.49 (d, *J*=6.1 Hz, 2H, CH₂N), 2.31 [t, *J*=6.1 Hz, 4H, C₂-H, C₆-H (piperidyl)], 1.58~1.46 [m, 6H, C₃-H, C₄-H, C₅-H (piperidyl)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 186.6, 148.5, 141.3, 132.2, 127.8, 121.5, 120.3, 116.1, 111.2, 63.1, 55.7, 50.8, 44.0, 25.6, 24.3; IR (KBr) ν : 1627 (C=O), 1028 (C—O), 1131 (C—N) cm⁻¹; ESI-MS *m/z* (%): 466 ([*M*+1]⁺, 12). Anal. calcd for C₂₇H₃₁NO₆: C 69.66, H 6.71, N 3.01; found C 69.76, H 6.56, N 2.84.

1,7-二(4-羟基-3-甲氧基)苯基-4-(*N*-吗啉基甲基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(4e): 橙红色粉末; 产率 49%. m.p. 146~148 °C; UV $\lambda_{\max}$ (EtOH): 376.0 nm; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.77 (s, 2H, ArOH), 7.59 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₁-H, C₇-H), 7.53~6.96 (m, 6H), 6.79 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₂-H, C₆-H), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 3.73 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, C₄-H), 3.53 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, NCH₂), 3.57~3.56 (m, 4H, O-CH₂), 2.38~2.36 (m, 4H, NCH₂); ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 183.0, 150.5, 148.6, 144.2, 127.4, 126.1, 124.2, 116.2, 111.5, 68.1, 60.2, 58.6, 56.1, 50.5; IR (KBr) ν : 1628 (C=O), 1035 (C—O), 1124 (C—N) cm⁻¹; ESI-MS *m/z* (%): 468 ([*M*+1]⁺, 8), 437 (19). Anal. calcd for C₂₆H₂₉NO₇: C 66.79, H 6.25, N 3.00; found C 66.94, H 6.21, N 2.85.

1,7-二(4-羟基-3-甲氧基)苯基-4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(4f): 橙黄色粉末; 产率 45%. m.p. 173~175 °C; UV $\lambda_{\max}$ (EtOH): 430.0 nm; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.67 (s, 2H, ArOH), 7.58 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₁-H, C₇-H), 7.33~6.74 (m, 6H), 6.84 (d, *J*=15.6 Hz, 2H, C₂-H, C₆-H), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 3.73 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, C₄-H), 3.49 (d, *J*=7.3 Hz, 2H, CH₂N), 3.37~3.13 (m, 8H, CH₂CH₂), 3.15 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR

(100 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.3, 147.8, 146.8, 140.6, 127.7, 126.2, 121.8, 114.8, 109.6, 68.1, 60.3, 56.0, 54.0, 46.8, 42.3; IR (KBr) ν : 1629 (C=O), 1030 (C—O), 1128 (C—N) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 503 ($[M+Na]^+$, 63), 479 (19). Anal. calcd for $C_{27}H_{32}N_2O_6$: C 67.48, H 6.71, N 5.83; found C 67.33, H 6.59, N 5.76.

1,7-二(4-羟基-3-甲氧基)苯基-4-(4-苯基哌嗪-1-基甲基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(**4g**): 黄色粉末, 产率 45%. m.p. 150~152 °C; UV λ_{max} (EtOH): 372.0 nm; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.74 (s, 2H, ArOH), 7.59 (d, $J=15.6$ Hz, 2H, C_1 -H, C_7 -H), 7.31~6.75 (m, 11H, Ar-H), 6.81 (d, $J=15.6$ Hz, 2H, C_2 -H, C_6 -H), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 3.73 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, C_4 -H), 3.57 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, CH₂N), 3.36~3.29 (m, 8H, NCH₂CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.2, 149.4, 147.8, 146.5, 141.0, 129.2, 127.9, 126.0, 121.8, 120.4, 114.6, 113.6, 109.6, 68.1, 59.1, 56.0, 54.1, 46.9; IR (KBr) ν : 1652 (C=O), 1159 (C—O), 1120 (C—N) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 565 ($[M+Na]^+$, 45). Anal. calcd for $C_{32}H_{34}N_2O_6$: C 70.83, H 6.30, N 5.16; found C 70.96, H 6.24, N 5.21.

1,7-二(4-羟基-3-甲氧基)苯基-4-(*N*-甲基-*N*-苯基氨基甲基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮(**4h**): 土黄色粉末; 产率 46%. m.p. 134~136 °C; UV λ_{max} (EtOH): 375.0 nm; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.37 (s, 2H, ArOH), 7.36 (d, $J=15.6$ Hz, 2H, C_1 -H, C_7 -H), 7.27~6.45 (m, 6H), 6.78 (d, $J=15.6$ Hz, 2H, C_2 -H, C_6 -H), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 3.73 (t, $J=6.9$ Hz, 1H, C_4 -H), 3.49 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, CH₂N), 2.62 (s, 3H, NCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 190.6, 149.0, 148.8, 146.9, 143.3, 132.6, 129.5, 127.7, 124.4, 121.2, 116.4, 114.7, 111.6, 69.0, 56.2, 55.7, 41.1; IR (KBr) ν : 1620 (C=O), 1030 (C—O), 1128 (C—N) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 510 ($[M+Na]^+$, 80), 484 (12). Anal. calcd for $C_{29}H_{29}NO_6$: C 71.44, H 6.00, N 2.87; found C 71.32, H 5.88, N 2.77.

3.3 抑菌活性测定

采用抑菌圈测定法^[31], 二甲亚砜作溶剂, 分别将姜黄素 Mannich 碱化合物 **4a**~**4h**、姜黄素和三氯生 (Triclosan) 配制成浓度为 1×10^{-4} mol/L 的溶液, 供测试的细菌有枯草杆菌 (*Bacillus subtilis*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*) (四川大学生命科学学院提供)、供测试的霉菌选用黑曲霉菌 (*Aspergillus niger*) 和青霉菌 (*Penicillium chrysogenum*) (四川大学轻纺与食品学院提供), 试菌培养液中含细菌 1.0×10^7 cfu/mL, 试真菌培养液中含霉菌的孢子个数为 5.5×10^6 个/mL, 分别取试菌培养液 50 μL , 观察并测量

抑菌圈直径, 每个实验平行 3 次, 抑菌数据取 3 次平均值列于表 1 中.

References

- [1] Rao, T. S.; Basu, N.; Siddiqui, H. H. *Indian J. Med. Res.* **1982**, *75*, 574.
- [2] Claramunt, R. M.; Bouissane, L.; Cabildo, M. P.; Cornago, M. P.; Elguero, J.; Radziwon, A.; Medina, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1290.
- [3] Sun, Y. M.; Zhang, H. Y.; Chen, D. Z.; Liu, C. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2909.
- [4] Masuda, T.; Toi, Y.; Bando, H.; Maekawa, T.; Takeda, Y.; Yamaguchi, H. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 2524.
- [5] Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793.
- [6] Zhong, Y. N.; Zhen, H. S.; Teng, J. B.; Meng, B. H. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formulae* **2008**, *14*, 46 (in Chinese). (钟益宁, 甄汉深, 滕建北, 孟保华, 中国实验方剂学杂志, **2008**, *14*, 46.)
- [7] Mishra, S.; Narain, U.; Mishra, R.; Misra, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1477.
- [8] Mishra, S.; Karmodoya, K.; Suroolia, N.; Suroolia, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2894.
- [9] Mazumder, A.; Neamati, N.; Sunder, S.; Schulz, J.; Pertz, H.; Eich, E.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3057.
- [10] Mazumder, A.; Raghavan, K.; Weinstein, J.; Kohn, K. W.; Pommier, Y. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *49*, 1165.
- [11] Ireson, C. R.; Jones, D. J. L.; Samantha, O. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* **2002**, *11*, 105.
- [12] Shim, J. S.; Kim, D. H.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lim, D.; Lee, S. K.; Kim, K. W.; Ahn, J. W.; Yoo, J. S.; Rho, J. R.; Shin, J.; Kwon, H. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2987.
- [13] Lin, L.; Shi, Q.; Alexander, K.; Nyarko, A. K.; Bastow, K. F.; Wu, C. C.; Su, C. Y.; Shih, C. C.-Y.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3963.
- [14] Simoni, D.; Rizzi, M.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Marchetti, P.; Invidiata, F. P.; Labbozzetta, M.; Poma, P.; Carina, V.; Notarbartolo, M.; Alaimo, A.; D'Alessandro, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 845.
- [15] Labbozzetta, M.; Baruchello, R.; Marchetti, P.; Gueli, M. C.; Poma, P.; Notarbartolo, M.; Simoni, D.; D'Alessandro, N. *Chem. Biol. Interact.* **2009**, *181*, 29.
- [16] Zhou, S. S.; Xue, X.; Jiang, B.; Lu, C. H.; Tian, Y. P.; Jiang, M. H. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2335 (in Chinese). (周双生, 薛璇, 姜波, 鲁传华, 田玉鹏, 蒋明华, 化学学报, **2011**, *69*, 2335.)
- [17] Airolidi, C.; Zona, C.; Sironi, E.; Colombo, L.; Messa, M.; Aurilia, D.; Gregori, M.; Masserini, M.; Salmona, M.; Nicotra, F.; Ferla, B. *J. Biotechnol.* **2011**, *156*, 317.
- [18] Tu, Y. Y.; Xu, X. X.; Qiu, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 852 (in Chinese). (涂永元, 徐先祥, 邱飞, 有机化学, **2012**, *32*, 852.)
- [19] Wei, X. C.; Du, Z. Y.; Tu, Z. Q.; Zhang, K.; Xu, X. T. *Chem. Res. Appl.* **2010**, *22*, 527 (in Chinese). (韦星船, 杜志云, 涂增清, 张焜, 徐学涛, 化学研究与应用, **2010**, *22*, 527.)
- [20] Joshi, S.; Khosla, N.; Khare, D.; Sharda, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 221.
- [21] Hall, I. H.; Lee, K.-H.; Mar, E. C.; Starnes, C. O.; Waddell, T. G. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 333.

- [22] Gevorgyan, G. A.; Agababyan, A. G.; Mndzhoyan, O. L. *Russ. Chem. Rev.* **1984**, 53, 561.
- [23] Xu, Q. G.; Liu, T.; Tian, R.; Ma, D. Y.; Li, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 234 (in Chinese).
(徐启贵, 刘天渝, 田睿, 马德银, 李勤耕, 有机化学, **2008**, 28, 234.)
- [24] Zhou, Z. W.; Yan, J. F.; Tang, X. M.; Zhang, W. Y.; Zhang, Y. X.; Chen, X.; Su, X. Y.; Yang, D. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 582 (in Chinese).
(周祖文, 晏菊芳, 唐雪梅, 张蔚瑜, 张映霞, 陈欣, 苏小燕, 杨大成, 有机化学, **2010**, 30, 582.)
- [25] Wang, B.; Zhao, L. X.; Ji, Z. Z. *Chin. Med. Chem.* **2000**, 10, 26 (in Chinese).
(王飏, 赵临襄, 计志忠, 中国药物化学杂志, **2000**, 10, 26.)
- [26] Zhang, W. G.; Zhang, Hong. W.; Zheng, Z.; Liu, Bai. L.; Ji, Z. Z. *J. Shenyang Pharm. Univ.* **2000**, 17, 30 (in Chinese).
(张为革, 张宏伟, 郑直, 刘百里, 计志忠, 沈阳药科大学学报, **2000**, 17, 30.)
- [27] Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703.
- [28] Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1044.
- [29] Jin, W. H. *J. Zhejiang Ocean Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2003**, 22, 52 (in Chinese).
(金卫红, 浙江海洋学院学报(自然科学版), **2003**, 22, 52.)
- [30] Liu, Z. C.; Wang, Y. H.; Zhang, Y. Q.; Xiang, Q. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1487 (in Chinese).
(刘志昌, 王应红, 张元勤, 向清祥, 有机化学, **2012**, 32, 1487.)
- [31] Li, Y.-L. *Clinical Microbiology and Inspection*, People's Health Press, Beijing, **1995**, p. 77 (in Chinese).
(李影林, 临床微生物学及检验, 人民卫生出版社, 北京, **1995**, p. 77.)

(Li, L.; Fan, Y.)