

· 综述 ·

青藤碱结构改造的研究进展

李修政¹, 赵庆杰², 董家潇¹, 姜云云³, 叶光明³ (1.安徽医科大学解放军 98 临床学院, 浙江 湖州 230032; 2.第二军医大学药学院, 上海 200433; 3.解放军 101 医院, 江苏 无锡 214044)

[摘要] 青藤碱是一种来源于防己科植物青风藤中的生物碱, 在结构上属于异喹啉类, 具有多种生物活性。在临床上主要用于治疗风湿性及类风湿性关节炎和心律失常等疾病。但由于其用药剂量大、对光/热不稳定、体内代谢快、易引起过敏反应, 科研人员一直致力于对青藤碱进行结构修饰, 以期开发出高效、低毒的青藤碱衍生物。对近年来青藤碱的结构修饰研究进展做一综述。

[关键词] 青藤碱; 结构修饰; 衍生物

[中图分类号] R916

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2018)03-0204-07

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.003

Research progress in sinomenine structural modification

LI Xiuzheng¹, ZHAO Qingjie², DONG Jiachao¹, JIANG Yunyun³, YE Guangming³ (1. PLA 98th Clinical College of Anhui Medical University, Huzhou 230032, China; 2. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. No.101 Hospital of PLA, Wuxi 214044, China)

[Abstract] Sinomenine is an alkaloid found in the climbing plant *Sinomenium acutum*. Structurally, it belongs to the isoquinoline derivatives, which have various bioactivities. Clinically, it is used in the treatment for rheumatism, rheumatoid arthritis and arrhythmia, etc. Nevertheless, due to the need of large dose, photo and thermal instability, quick metabolism *in vivo* and highly allergic for some patients, scientists have committed to modify its structure to develop the highly effective and low toxic derivatives. In this paper, the recent advances in structural modification of sinomenine are reviewed.

[Key words] sinomenine; structural modification; derivatives

青藤碱(sinomenine)又名(9 α ,13 α ,14 α)-7,8-二脱氢-4-羟基-3,7-二甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮(图1),是一种吗啡烷类生物碱,主要来源于防己科植物青风藤 *Sinomenium acutum* (Thunb.) Rehd. et Wils 的根和茎。青风藤在我国沿用多年,在《图经本草》和《本草纲目》等书中均有记载,而青藤碱最初是 Ishiwari 等从日本青风藤中提取得到的,我国发现青藤碱是在 20 世纪 60 年代,由朱任宏学者研究发现。青藤碱具有抗炎^[1]、镇痛、免疫和抗心律失常^[2,3]等药理作用。近年来,随着研究的不断深入,人们还发现其具有抗氧化、抗肿瘤^[4]、戒毒^[5]等作用。鉴于青藤碱存在用药剂量大、对光/热不稳定、体内代谢快等诸多缺点,为克服上述问题,研究人员对青藤碱进行结构改造具有重要意义。本文主要从

青藤碱 A、B、C、D 4 个环的结构修饰出发,概述近几年青藤碱及其衍生物的研究进展。

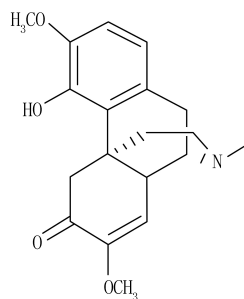


图1 青藤碱化学结构

1 A 环的结构修饰

青藤碱的 A 环是一个苯环,3,4 位上分别连有 1 个甲氧基和羟基。对于 A 环的修饰大多集中在较活泼的 1,4 位上,也有部分修饰发生在 2,3 位,但比较少见。2015 年,邓艾平等^[6]以青藤碱为原料,通过化学方法合成了 4-甲氧基青藤碱(产率 90%)、1-溴青藤碱(产率 84%)、10-去氢-3-酮-青藤碱(产率 70%)3 种青藤碱衍生物(图 2A-C),并以此为底物

[作者简介] 李修政,硕士研究生,研究方向:药物化学,Email:1826881912@qq.com

[通讯作者] 叶光明,副主任药师,副教授,Tel:18921150010,Email:shygm98@163.com

进行微生物转化筛选。2013年,林红卫等^[7]在对甲苯磺酸作催化剂的条件下,使青藤碱与四氢吡咯在甲苯中反应,生成5-(N-吡咯烷基)青藤碱,然后在低温条件下对其进行酰基化、酸性水解,最后合成了4-乙酰氧基-5-乙酰基青藤碱衍生物(图2E),后期未

见其活性报道。同年,林红卫等^[8]在低温下,以苯胺为原料进行重氮化反应,所得产物与青藤碱发生偶联反应,最后在A环1位上合成了6个新的化合物(图2F)。但遗憾的是,亦未见其活性报道。

李建新等^[9]在A环1位上以一种碳碳方式再

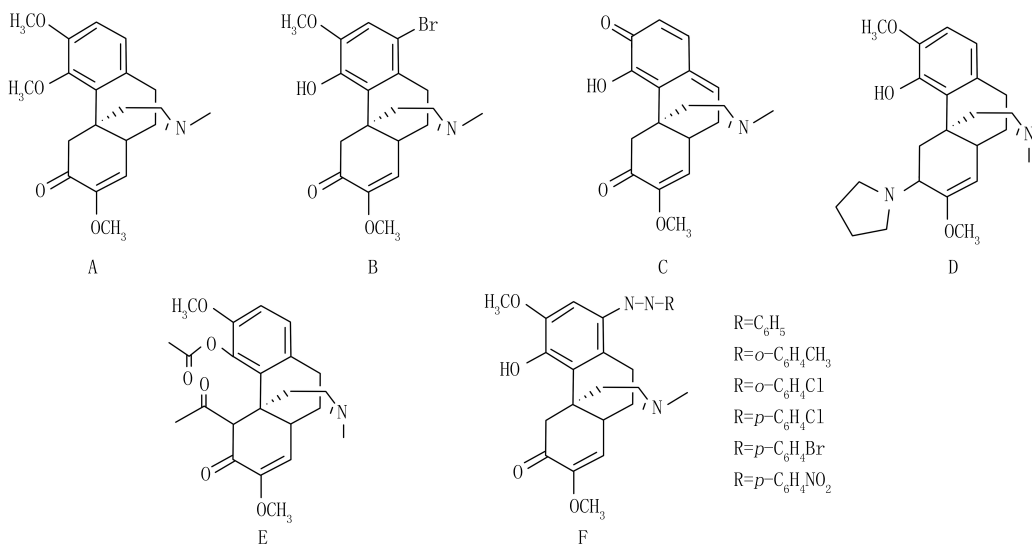


图2 青藤碱衍生物结构

A. 4-甲氧基青藤碱; B. 1-溴青藤碱; C. 10-去氢-3-酮-青藤碱; D. 5-(N-吡咯烷基)青藤碱;
E. 4-乙酰氧基-5-乙酰基青藤碱; F. 1位偶联青藤碱衍生物

连接一个青藤碱。该方法是以青藤碱或去氮甲基青藤碱为原料(图3A、图3B),利用生物转化技术或者常规的化学合成方法得到双青藤碱衍生物。该衍生物在后期的药效学试验中表现出较好的生物活性。该课题组^[10]进一步对青藤碱进行研究发现,同样在

A环1位上引入卤素、碳碳双键取代基、异唑啉杂环都可以合成相应的衍生物。该类衍生物是以青藤碱为原料,在1位上发生Heck反应和1,3偶极环加成反应,得到的这些衍生物(图3C)都具有较好的抗炎活性。

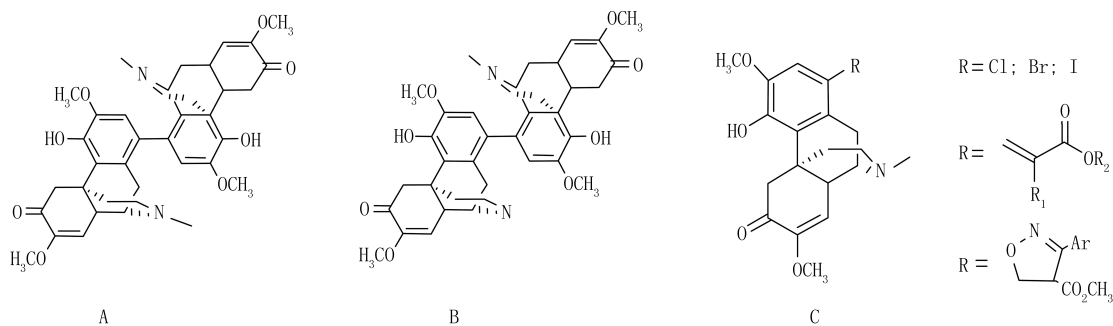


图3 A环1位修饰的青藤碱衍生物结构

A. 双青藤碱; B. 去甲基双青藤碱; C. 1位取代的青藤碱

2016年,Zhao等^[11]同时对青藤碱的1,4位进行修饰,在A环1位引入1个羟甲基,4位上引入酰基成酯或引入一个烷基使其成醚,以此为基础合成了3类新型的青藤碱衍生物。它们分别是1,4-二酯青藤碱类衍生物、1-羟甲基-4-烷氧基青藤碱衍生物,最后一种是在A环1位上连接酰甲基,4位接烷氧

基的衍生物,见图4A-C,图中R选自C_{1~10}烷基的一种,R₁选自C_{1~10}烷基或酰基的一种,R₂选自C_{1~10}酰基的一种或氢原子。经过一系列的药理活性测试证明,第一、三类有较好的抗炎镇痛活性。同样对1,4位进行修饰的还有安德烈团队^[12],他们先是以青藤碱为原料,与多聚甲醛反应,得到一个中间体,该中

间体与 C₂-C₄ 的酸酐发生酯化反应或与溴代烷烃发生取代反应,最后得到产物(图 4D, R₁ 选自 C₁~₁₀ 烷基或酰基的一种, R₂ 选自 C₁~₁₀ 酰基的一种或氢原子)。该产物的透皮吸收效果比青藤碱强,同时还具有较好的抗炎活性。

2014年,田莎莎等^[13]以青藤碱为原料,依次加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDC)、棕榈酸酯(PA)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP),室温反应至完全。最终得到 4-羟基-棕榈酸酯青藤碱化合物(图 5A),经脂多糖诱导的内毒血症小鼠体内注射同等浓度剂量的青藤碱和青藤碱 4-羟基-棕榈酸酯实验比较,发现注射青藤碱 4-羟

基-棕榈酸酯的小鼠生存状态有所改善。罗烈^[14]采用较为常见的酰化和醚化对 4 位酚羟基进行修饰,成功合成了 7 种衍生物(图 5C),并通过小鼠扭体和大鼠足跖肿胀模型对这 7 种衍生物进行活性检测,结果发现部分衍生物的活性较好,但合成的产率较低且游离的酚羟基易被氧化,进入体内更易被分解,势必需要加大给药剂量。郑兴良等^[15]在总结前人成果的基础上,想通过酚羟基酰化或醚化来延缓酚羟基氧化的速度。该研究团队对 4 位的醚化进行了改进,以 Mitsunobu 方法作为参照,采用 Williamson 合成方法,结果发现所得产率只有 4%~9%(图 5B),猜测可能是卤代烃与 17 位的氮反应,生成了盐。

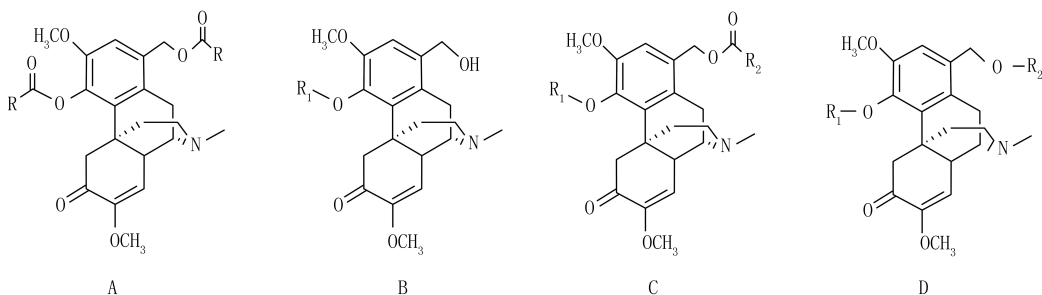


图 4 A 环 1,4 位修饰的青藤碱衍生物结构

A. 1,4-二酯青藤碱; B. 1-羟甲基-4-烷氧基青藤碱; C. 1-酰甲基-4-烷氧基青藤碱; D. 1,4-二取代青藤碱衍生物

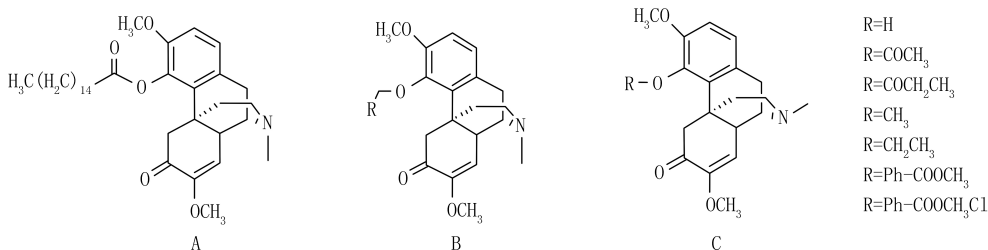


图 5 A 环 4 位修饰的青藤碱衍生物结构

A. 4-羟基-棕榈酸酯青藤碱; B. 4 位酰化青藤碱; C. 4 位醚化青藤碱

Chai 等^[16]在对青藤碱及其衍生物的天然结构及其以前的修饰进行综合分析后,将含氮杂环引入青藤碱中,通过 4 位上引入 1,2,3-三氮唑或取代的苄基(图 6A、图 6B)等方法,合成了一系列的衍生物,并对其进行脂多糖诱导的 NF- κ B 活性测试,发现部分活性优于青藤碱。罗娟^[17]根据 Mannich 碱化合物的性质特点,以盐酸青藤碱、醛、胺为原料进行 Mannich 反应。合成了 2 个 1 位取代的新衍生物(图 6C、图 6D),再进一步与芳胺及吗啉的胺交换,得到 1 个新化合物及 8 个衍生物(图 6E、图 6F),并利用二甲苯致小鼠耳郭炎症的小鼠进行抗炎活性筛选,发现部分衍生物有较好的药理作用。

欧阳玲玲等^[18]通过 Mitsunobu 反应对青藤碱

修饰,先以盐酸青藤碱、苄醇为原料,在冰浴下反应,得到 5 个新型衍生物 4-X 苄基青藤碱化合物(图 7A),然后再进一步由 4-X 苄基青藤碱和四氢铝锂发生还原反应,得到 5 个还原后的 4-X 苄基青藤碱(图 7B),最后通过 ACE-Cl 脱甲基,得到 1 个 4-X 苄基青藤碱脱甲基化合物(图 7C),并对其中的 10 个进行药效学实验,发现 1b 和 2b 在毒性和活性方面均优于青藤碱。

2 B 环的结构修饰

通过青藤碱的化学结构可以看出,B 环是与 A 环相连的半椅式六元环。B 环的结构改造多集中于 10 位和 14 位。Lou 等^[19]以青藤碱为原料,甲醇为

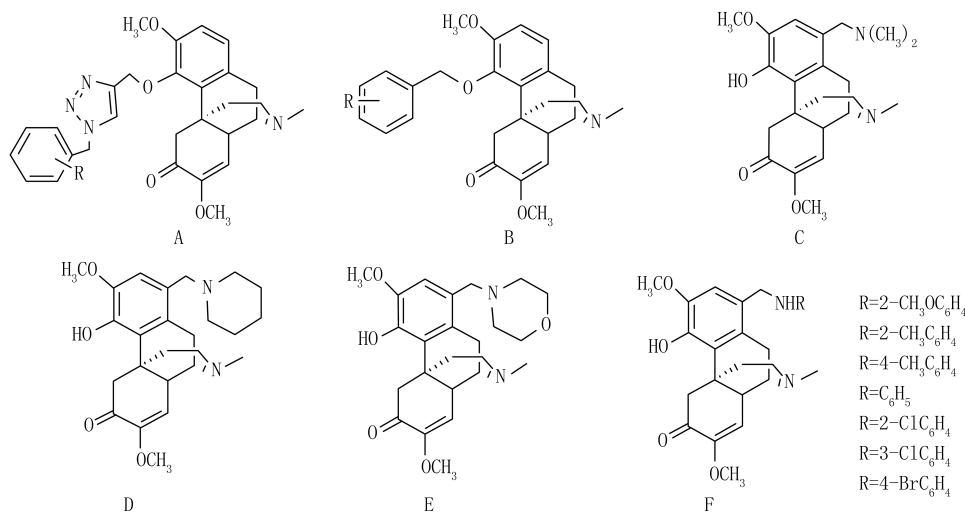


图6 1,4位取代的系列衍生物结构

A.三氮唑青藤碱;B.4位苯基取代青藤碱;C.1位苯胺取代青藤碱;
D.1位乙基哌啶取代青藤碱;E.1位乙基吗啉取代青藤碱;F.1位取代胺甲基青藤碱

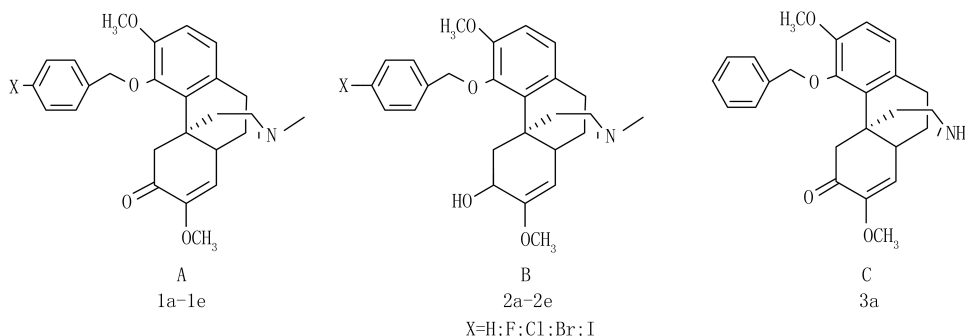


图7 A环4位修饰的系列衍生物结构

A.6位羰基-4-X苯基青藤碱;B.6位羟基-4-X苯基青藤碱;C.4-X苯基青藤碱脱甲基

溶剂,加入二乙酰氧基碘苯(DIB),室温下反应至完全,得到10 β -乙酰氧基青藤碱(产率10%)和10 β -甲氧基青藤碱(产率53%)2个衍生物(图8A、图8B)。李玉峰等^[20]对青藤碱14位进行结构修饰,先将O-羟基或O-酰基青藤碱进行氧化,得到14-羟基-O-甲基青藤碱衍生物,然后再对14位羟基进行酰化,最后还原得到产物14-乙酰氧基-O-甲基青藤碱(产率78%,图8C)。姚祝军等^[21]同时对A、B环进行结构

修饰,由于青藤碱中存在易被氧化的酚羟基,通过一系列的氧化、共轭加成反应等,在B环10位引入1个C-10取代基进行修饰(图8D),并对该衍生物进行TNF- α 抑制试验,结果显示,当取代基为AcO、H₃CO时,该衍生物的抗炎活性较好。

3 C环的结构修饰

对于青藤碱C环的结构修饰主要集中于6位、

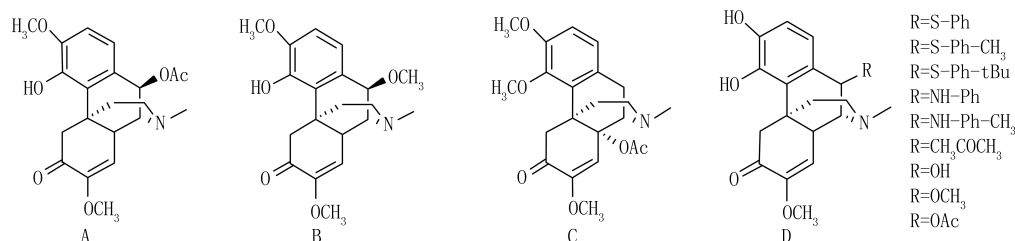


图8 青藤碱B环修饰的系列化合物结构

A.10 β -乙酰氧基青藤碱;B.10 β -甲氧基青藤碱;C.14-乙酰氧基-O-甲基青藤碱;D.C-10取代的青藤碱衍生物

7 位和 7,8 双键上,姚祝军等^[22,23]发现了两类新型青藤碱衍生物,它们分别是在 C 环上连接 1 个吡嗪环和 1 个咪唑(图 9A、图 9B)。连有吡嗪环的青藤碱衍生物是以青藤碱的水解产物和 1,2-二氨基化合物反应得到,并通过细胞实验发现该类衍生物有较好的免疫调节功能。而另一种方法是把青藤碱的水解产物和醛、醋酸铵溶于乙醇中,室温反应,该方法的收率较高,可应用于工业生产。Lou 等^[24]也做了类似的研究,不同的是,他们是以含邻位二酮的青藤碱为原料进行合成,并通过一系列的活性实验证明,将

刚性亲脂性药物样的单体部分嵌入青藤碱的 C 环改善了它的免疫抑制活性。李玉峰等^[25]通过缩环的方法对 C 环进行结构改造,从而得到具有(+)-C-normorphinan 骨架的青藤碱衍生物。首先对青藤碱采用 Mitsunobu 甲基化反应,先对 A 环的羟基进行修饰,得到 4 位 O-甲基青藤碱,紧接着通过酸水解(C 环二酮衍生物)、硼氢化反应氧化开环(O-甲基青藤碱二醛衍生物)、羟醛缩合[(+)-C-normorphinan]等步骤,最终得到一系列的青藤碱衍生物(图 9C-G)。

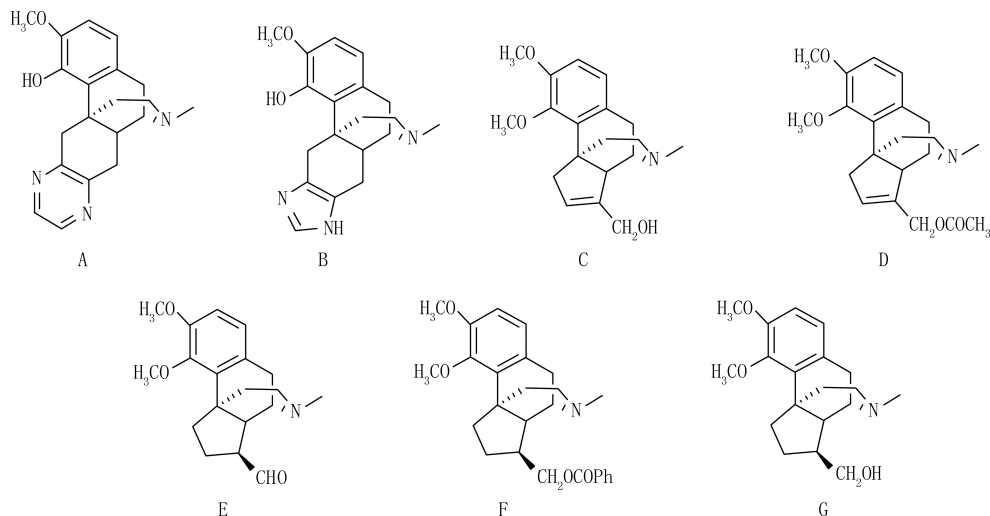


图 9 青藤碱 A 环 4 位和 C 环修饰的系列衍生物结构

A. 吡嗪青藤碱; B. 咪唑青藤碱; C-G. 具有(+)-C-normorphinan 骨架的青藤碱衍生物

叶仙蓉等^[26]对 C 环 6 位羰基,7 位烯甲醚和 7,8 位双键进行结构修饰,并得到 7 个衍生物(图 10A-G),通过巴豆油小鼠耳肿胀法活性测试,发现衍生物(图 10B、图 10E)具有良好的抗炎镇痛活性。刘珺等^[27]发现了一种既可以在 A 环 4 位羟基上反应,又可以在 C 环 6 位羰基上反应的化学合成方法。通过 1 个 X 键(醚、酯、酰胺、磺酰胺、胺)连接 linker(脂肪族、芳香族、聚乙二醇等)后,可以生成一类青藤碱衍生物单体或二聚体(图 10H、图 10I)。经过活性测试发现其抗炎活性较好,具有比较广泛的用途,用于抗风湿、免疫抑制和保健等。

4 D 环的结构修饰

青藤碱的 D 环是一个在 B 环下方的含氮杂环,结构不稳定。对该环的修饰多集中于 17 位 N 上。最初,Goto 等^[28]使用强碱回流的方法,使 17 位 N 发生开环,然后合成了 N 甲基取代的青藤碱衍生物(图 11A)。潘毅等^[29-31]先将青藤碱中的酚羟基通过一个苄基保护起来,然后再将 17 位 N 进行去甲基

化,紧接着在 N 上连接不同的官能团(羟基、磺酰基等),合成了一系列 17 位取代的青藤碱衍生物(图 11B、图 11C)。但后期未见活性报道。杨帆等^[32]以青藤碱为先导化合物,首先用溴化氰脱去 N 上的甲基,然后经过亲和反应和 Click 反应在 N 上引入各种苄基取代的三氮唑,从而合成了一系列青藤碱衍生物(图 11D)。该合成方法产率较高,且环保易处理,但遗憾的是,经过活性测试,发现体外对 NF- κ B 的抑制作用较青藤碱差。

5 结语

青藤碱及其衍生物对风湿性及类风湿性关节炎等疾病表现出良好的抑制作用,是近年药学领域的研究热点,但其存在体内代谢快、用药剂量大、易引起过敏反应等缺点,限制了人们对它的进一步开发利用。前人通过对青藤碱 A、B、C、D 4 个环的结构修饰,发现了多种活性较好的青藤碱衍生物。因此,在总结前人经验的基础上,为后来研究者发现高效、低毒的青藤碱衍生物创造了条件。

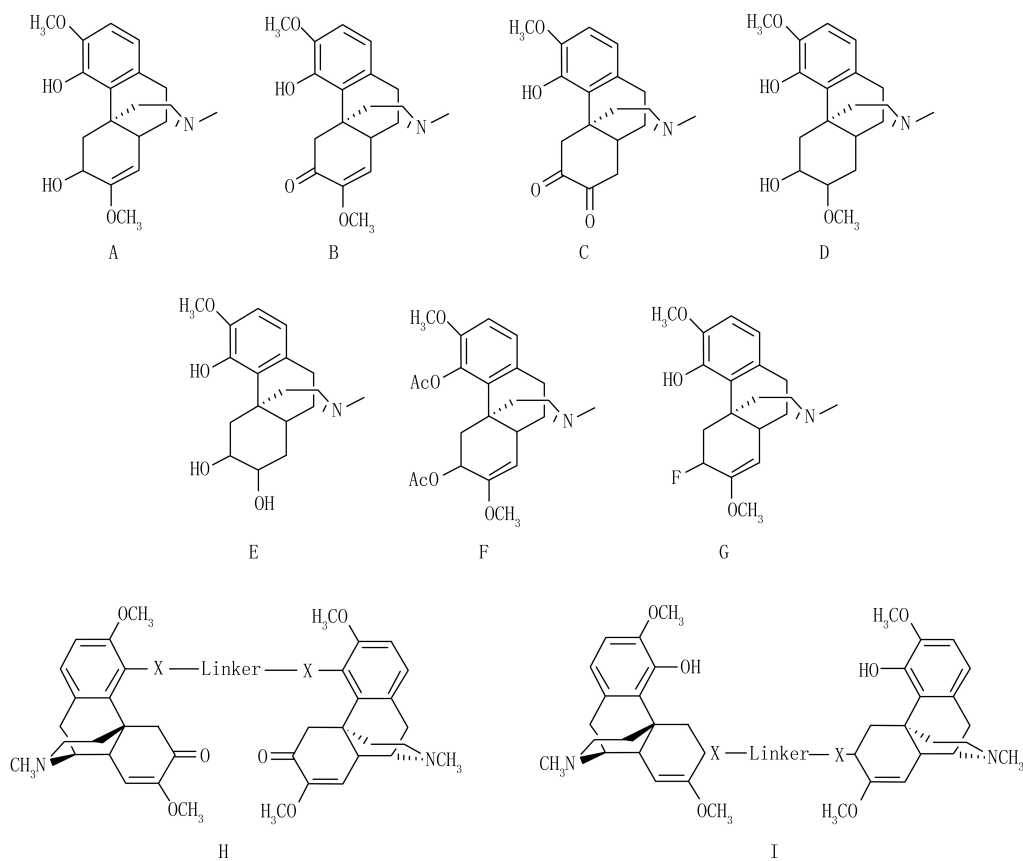


图 10 青藤碱 C 环修饰的系列化合物结构

A-G. 6,7 位青藤碱修饰得到的系列衍生物; H-I. 二聚体青藤碱衍生物

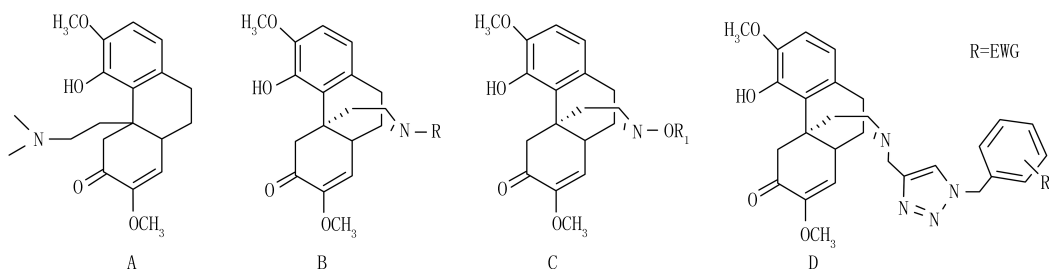


图 11 青藤碱 D 环修饰的系列化合物结构

A. N 甲基青藤碱; B. 17 位烷基青藤碱; C. 17 位磺酰基青藤碱; D. 三氮唑青藤碱

【参考文献】

[1] 高晨鑫,张湛明,陈继红,等.青藤碱对类风湿关节炎细胞因子影响的研究进展[J].风湿病与关节炎,2017,6(2):72-75.
[2] Zhao XX, Peng C, Zhang H, et al. *Sinomenium acutum*: A review of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use[J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(8):1053-1061.
[3] Wu J, Li YH. The side effects and prevention of drug treatment by Zhengqing Fengtongning [J]. *Chin J Med Guid*, 2012, 14:250-252.
[4] 游素芬,戈 萌.青藤碱新用途:1679574[P].2005-10-12.
[5] Chen C, Xu HQ, Zhong J. New use of sinomenine:1149456 [P].1997-05-14.

[6] 邓艾平,周金山,李雪霜,等.青藤碱衍生物的合成及微生物转化[J].三峡大学学报(自然科学版),2015,37(4):107-109.
[7] 林红卫,李 勇,朱士龙,等.4-乙酰氧基-5-乙酰基-青藤碱的合成与表征[J].怀化学院学报,2013,32(11):31-33.
[8] 林红卫,李 勇,朱士龙,等.取代苯偶氮基-青藤碱衍生物的合成与表征[J].化学研究与应用,2013,25(11):1575-1579.
[9] 李建新,邓张双.碳碳方式连接的双青藤碱衍生物、制备方法及其应用:101148437 A[P].2008-03-26.
[10] Jin J, Teng P, Liu H L, et al. Microfluidics assisted synthesis and bioevaluation of sinomenine derivatives as anti-inflammatory agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 62:280-288.

(下转第 214 页)

- lenges, regulatory infrastructures and the prevalence of counterfeit medicines in Tanzania [J]. *Trend Anal Chem*, 2016, 76: 60-70.
- [2] Valverde JL. Illegal medicines as threats to public health [J]. *Pharm Polic Law*, 2017, 19(1): 1-16.
- [3] Loethen YL, Kauffman JF, Buhse LF, *et al.* Rapid screening of anti-infective drug products for counterfeits using Raman spectral library-based correlation methods [J]. *Analyst*, 2015, 140(21): 7225-7233.
- [4] Lawson LS, Rodriguez JD. Raman barcode for counterfeit drug product detection [J]. *Anal Chem*, 2016, 88(9): 4706-4713.
- [5] de Veij M, Deneckere A, Vandenaebale P, *et al.* Detection of counterfeit Viagra[®] with Raman spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(2): 303-309.
- [6] Roggo Y, Degardin K, Margot P. Identification of pharmaceutical tablets by Raman spectroscopy and chemometrics [J]. *Talanta*, 2010, 81(3): 988-995.
- [7] Li X, Chen H, Zhu Q, *et al.* Analysis of low active-pharmaceutical-ingredient signal drugs based on thin layer chromatography and surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 131: 410-419.
- [8] Litti L, Amendola V, Toffoli G, *et al.* Detection of low-quantity anticancer drugs by surface-enhanced Raman scattering [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(8): 2123-2131.
- [9] Zhang ZM, Chen S, Liang YZ. Baseline correction using adaptive iteratively reweighted penalized least squares [J]. *Analyst*, 2010, 135(5): 1138-1146.
- [10] Steiner J, Termonia Y, Deltour J. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedure [J]. *Anal Chem*, 1972, 44(11): 1906-1909.
- [11] 陶思嘉, 李梦华, 李景明, 等. 红外光谱及 Bayes 信息融合技术的葡萄酒鉴别研究 [J]. *分析化学*, 2014, 42(2): 215-220.
- [12] 周扬, 吕进, 戴曙光, 等. 基于贝叶斯决策的近红外光谱药片分类方法 [J]. *分析化学*, 2013, 41(2): 293-296.
- [13] 张微. 朴素贝叶斯分类模型在中红外光谱测原料奶掺假中的应用研究 [J]. *食品工程*, 2011(1): 49-53.
- [14] Cebeci Maltas D, Kwok K, Wang P, *et al.* Rapid classification of pharmaceutical ingredients with Raman spectroscopy using compressive detection strategy with PLS-DA multivariate filters [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 80: 63-68.
- [收稿日期] 2018-02-01 [修回日期] 2018-03-26
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 209 页)

- [11] Zhao ZJ, Zhao C, Xiao J, *et al.* Transdermal permeation and anti-inflammation activities of novel sinomenine derivatives [J]. *Molecules*, 2016, 21(11): 1520.
- [12] 安德烈, 赵子剑, 肖竟, 等. 一种青藤碱衍生物及其制备方法和应用: 102964303 A [P]. 2013-03-13.
- [13] 田莎莎, 张蓉, 杨凤英, 等. 青藤碱-4-羟基-棕榈酸酯的合成及其抗炎作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(3): 262-265.
- [14] 罗烈. 青藤碱衍生物的合成及镇痛抗炎作用的定量构效关系研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2005.
- [15] 郑兴良, 张宏志, 蒋宁飞, 等. 青藤碱 A 衍生物的合成 [J]. *湖南师范大学自然科学学报*, 2011, 34(4): 59-63.
- [16] Chai X, Guan Z, Yu S, *et al.* Design, synthesis and molecular docking studies of sinomenine derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(18): 5849-5852.
- [17] 罗娟. 青藤碱的结构修饰及其抗炎活性研究 [D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [18] 欧阳玲玲. 基于青藤碱的结构修饰与药学初步研究 [D]. 长沙: 长沙理工大学, 2010.
- [19] Lou YT, Ma LY, Wang M, *et al.* Regio- and stereoselective C10 β -H functionalization of sinomenine: an access to more potent immunomodulating derivatives [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68(9): 2172-2178.
- [20] 李玉峰, 朱红军, 钱溢, 等. 一类 14-羟基青藤碱衍生物、合成方法及其用途: 101628893 A [P]. 2010-01-20.
- [21] 姚祝军, 孙兵, 楼杨通, 等. 一种青藤碱衍生物、合成方法及其用途: 101798285 A [P]. 2010-08-11.
- [22] 姚祝军, 周海滨. C 环连接有吡嗪环的青藤碱衍生物、合成方法及其用途: 1687065 A [P]. 2005-10-26.
- [23] 姚祝军, 周海滨. C 环连接有五元杂环的青藤碱衍生物和合成方法: 1687070 A [P]. 2007-10-26.
- [24] Lou YT, Zhou HB, Zou J, *et al.* Modification of poorly bioactive sinomenine into more potent immunosuppressive agents by embedding of drug-like fragments [J]. *Tetrahedron Letters*, 2010, 51(3): 485-488.
- [25] 李玉峰, 卜清明, 潘毅, 等. 从青藤碱制备具有 (+)-C-Nor-morphinan 骨架的化合物 [J]. *有机化学*, 2009, 29(2): 259-264.
- [26] 叶仙蓉, 颜克序, 吴克美, 等. 青藤碱衍生物的合成及其抗炎镇痛活性 [J]. *药学报*, 2004, 39(3): 180-183.
- [27] 刘珺, 李建新, 邓张双. 青藤碱衍生物及其制备方法和应用. Sinomenine derivative and its preparation method and application: 101265266 B [P]. 2008-09-17.
- [28] Goto K, Shishido H. Sinomenine and disinomenine XXV. on three different sinomenine γ -methines [J]. *Bullet Chem Soc Jap*, 1931, 6(3): 79-87.
- [29] 潘毅, 李玉峰. 一类 N-烃基青藤碱及其制备方法: 1785976 [P]. 2006-06-14.
- [30] 潘毅, 李玉峰. 一类 17-磺酰基青藤碱及其制备方法: 1785977 A [P]. 2006-06-14.
- [31] 潘毅, 李玉峰. 一类 17-酰基青藤碱衍生物及其制备方法: 1821244 [P]. 2006-08-23.
- [32] 杨帆, 管忠俊, 柴晓云, 等. 青藤碱 N-取代衍生物的合成及抑制 NF- κ B 转录活性作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36(4): 413-417.
- [收稿日期] 2017-10-09 [修回日期] 2017-12-29
[本文编辑] 李睿旻