

糖基化三氮唑白杨素衍生物的合成与抗缺氧活性研究

范小飞^{1,2}, 景临林¹, 马慧萍¹, 樊鹏程¹, 高荣敏^{1,2}, 贾正平^{1*}¹兰州军区兰州总医院药剂科, 兰州 730050; ²兰州大学药学院, 兰州 730000

摘要:以叠氮糖、炔丙基溴和白杨素为原料,利用“Click chemistry”将糖基化三氮唑药效基团巧妙的引入白杨素分子结构中得到4种糖基化三氮唑白杨素衍生物,产物结构经¹H NMR、IR、ESI-MS和元素分析确认。并通过小鼠常压密闭缺氧模型对4个目标化合物的药理活性进行评价,均能不同程度的延长小鼠的存活时间,其中化合物1b和4b的活性优于乙酰唑胺。

关键词:白杨素;点击化学;糖基化三唑;抗缺氧活性

中图分类号:O629.9

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2015.03.011

Synthesis and Anti-hypoxic Activity of Glycosyltriazole Chrysin Derivatives

FAN Xiao-fei^{1,2}, JING Lin-lin¹, MA Hui-ping¹, FAN Peng-cheng¹, GAO Rong-ming^{1,2}, JIA Zheng-ping^{1*}¹Department of Pharmacy, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of CPLA, GansuLanzhou 730050, China; ²Department of Medicinal Chemistry, Lanzhou University, Gansu Lanzhou, 730000, China

Abstract: Four glycosyltriazole chrysin derivatives were synthesized using glucose, propargyl bromide and chrysin as starting material via “click chemistry”. The structures of the synthesized derivatives were characterized by ¹H NMR, IR, ESI-MS and elemental analysis. The anti-hypoxic activities of the 4 synthesized compounds were examined using normobaric hypoxia model of mice. Compared to the model group, 4 chrysin derivatives enhanced the survival time of mice under hypoxic environment. The anti-hypoxic activity of compound 1b and 4b was better than that of acetazolamide.

Key words: chrysin; click chemistry; glycosyltriazole; anti-hypoxic activity

白杨素(5,7-二羟基黄酮)是一种在自然界广泛存在的黄酮化合物,具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗糖尿病、抗焦虑等广泛的药理活性^[1-4],最近的研究表明其还可以预防顺铂引起的器官毒性^[5]和改善间歇性缺氧引起的认知缺陷和脑损伤^[6]。然而,由于其水溶性较差,肠道吸收少,在体内容易代谢失活^[7]。为了提高其药理活性,对其进行结构修饰与改造,对于获得高效低毒的新型候选药物具有重要意义。

1,2,3-三氮唑是药物合成重要链接单元,许多含有三氮唑的化合物具有抗真菌、抗细菌、抗结核、抗癌、抗病毒、抗炎镇痛、抗惊厥等多种的生物活性^[8]。糖苷类化合物是在生物体内广泛存在,担负着诸多重要生物功能的物质,近期研究表明:利用Cu催化的“Click chemistry”合成的糖基三氮唑化合物具有多种生物活性^[9],可用于潜在药物的开发研

究。

为了获得活性更加优异白杨素衍生物,本文以叠氮糖、炔丙基溴和白杨素为原料,将具有生物活性的糖苷和1,2,3-三氮唑药效结构单元巧妙的引入到白杨素分子中,合成了一系列糖基化三氮唑白杨素衍生物(图1),产物结构经¹H NMR、IR、ESI-MS和元素分析确认。通过小鼠常压密闭缺氧模型对化合物抗缺氧活性进行评价,结果表明:4个目标化合物均不同程度的延长小鼠的存活时间,其中化合物1b和4b的活性优于乙酰唑胺。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂

X-4B 显微熔点仪(温度计未校正); NEXUS 670 红外光谱仪(KBr压片,美国 Thermo Nicolet 公司); Bruker AVANCE III 400 核磁共振波谱仪(以 CDCl₃ 或者 DMSO-*d*₆ 为溶剂, Sigma 公司, TMS 为内标); Vario EL cube 型元素分析仪(德国 Elementar 公司); LCMS-API 3200 质谱仪(美国 Applied Biosystems 公司)。

收稿日期:2013-03-10 接受日期:2014-01-21

基金项目:国家自然科学基金(81202458)

* 通讯作者 E-mail: zhengping_jia@163.com

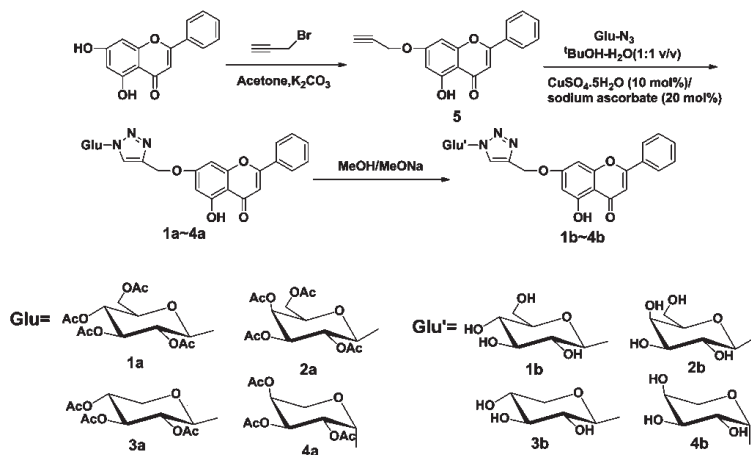


图1 糖基化三氮唑白杨素衍生物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of 4 glycosyltriazole chrysin derivatives

白杨素(含量 >98%, 陕西慈缘生物技术有限公司)。SPF 级 BABL/C 小鼠(雌雄各半, 体重 18 ~ 22 g; 由兰州生物制品研究所实验动物中心提供, 动物合格证号: 14-002)。其他均为市售分析纯试剂。反应溶剂经过干燥处理。乙酰叠氮糖按照文献^[8]方法制备。

1.2 合成

1.2.1 5-羟基-7-炔丙氧基黄酮(5)的合成

参考文献^[10]方法, 将白杨素 2.5 g (10 mmol)、 K_2CO_3 3.36 g (20 mmol) 加入单口瓶中, 加入 100 mL 无水丙酮, 剧烈搅拌下缓慢加入溴丙炔 (2 mL), 回流反应 3 h。待毕(TLC 监测), 加入 50 mL 水, 减压除去丙酮, 过滤, 滤饼依次用水、1M HCl 溶液和水洗涤, 空气中干燥后得黄色固体, 为目标化合物 5, 产率 95%。mp: 153.4 ~ 154.6 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.75 (1H, s, 5-OH), 7.89 (2H, d, J = 4 Hz, H-2', H-6'), 7.53 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6.68 (1H, s, H-3), 6.59 (1H, d, J = 1.6 Hz, H-8), 6.45 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-6), 4.77 (2H, d, J = 2.0 Hz, H-11), 2.61 (1H, s, H-13); ESI-MS (m/z): 293 [$M + H$]⁺。

1.2.2 1a~4a 的合成

参考文献^[10]方法, 将乙酰叠氮糖 (12 mmol)、化合物 1 2.93 g (10 mmol) 加入单口瓶中, 加入 100 mL 叔丁醇和水 (1:1) 的混合溶剂, 搅拌下依次加入抗坏血酸钠 (0.2 mmol) 和 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.1 mmol), 50 °C 剧烈搅拌下反应 5 h。待毕(TLC 监测), 将反应体系降至室温, 加入 CH_2Cl_2 (100 mL) 和 2M HCl (20 mL), 分液, 有机相用水洗涤两次, 无水硫酸钠

干燥过夜, 抽滤, 减压出去溶剂得粗品。经柱层析分离, 得化合物 1a~4a。

化合物 1a 淡黄色固体, 产率 80%。mp. 234.8 ~ 235.9 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.74 (1H, s, 5-OH), 7.91 (1H, s, H-13), 7.89 (2H, m, H-2', H-6'), 7.56 (3H, t, J = 6.4 Hz, H-3', H-4', H-5'), 6.87 (1H, s, H-3), 6.62 (1H, s, H-8), 6.45 (1H, s, H-6), 5.90 (1H, t, J = 4.4 Hz, H-1''), 5.43 (2H, m, H-2'', H-5''), 5.26 (3H, m, H-11, H-3''), 4.32 (1H, dd, J = 13.2, 3.2 Hz, H-6''), 4.16 (1H, d, J = 12.4 Hz, H-4''), 4.02 (1H, dd, J = 13.2, 3.6 Hz, H-6''), 2.09 (3H, s, -CH₃CO), 2.08 (3H, s, -CH₃CO), 2.05 (3H, s, -CH₃CO), 1.87 (3H, s, -CH₃CO); IR (KBr): 3440, 1753, 1727, 1660, 1616, 1504, 1453, 1377, 1239, 1226, 1170, 1104, 1037, 770 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 666 [$M + H$]⁺; Anal. calcd. for $C_{32}H_{31}N_3O_{13}$: C 57.74, H 4.69, N 6.31; found C 57.89, H 4.71, N 6.30。

化合物 2a 淡黄色固体, 产率 83%。mp. 108.9 ~ 110.7 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.75 (1H, s, 5-OH), 7.97 (1H, s, H-13), 7.90 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-2', H-6'), 7.55 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-3', H-4', H-5'), 6.69 (1H, s, H-3), 6.64 (1H, s, H-8), 6.46 (1H, s, H-6), 5.86 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1''), 5.56 (2H, m, H-2'', H-5''), 5.30 (2H, s, H-11), 5.25 (1H, m, H-3''), 4.20 (3H, m, H-6'', H-4''), 2.23 (3H, s, -CH₃CO), 2.05 (3H, s, -CH₃CO), 2.01 (3H, s, -CH₃CO), 1.88 (3H, s, -CH₃CO); IR (KBr): 3445, 1754, 1658, 1617, 1502, 1452, 1370, 1221,

1161, 1099, 1064, 1045, 769 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 666 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Anal. calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{13}$: C 57.74, H 4.69, N 6.31; found C 57.86, H 4.73, N 6.28。

化合物 3a 淡黄色固体, 产率 84%。mp. 204.1 ~ 205.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.74 (1H, s, 5-OH), 7.90 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-2', H-6'), 7.87 (1H, s, H-13), 7.54 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6.69 (1H, s, H-3), 6.61 (1H, s, H-8), 6.44 (1H, s, H-6), 5.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-1''), 5.43 (2H, m, H-2'', H-4''), 5.33 (2H, s, H-11), 5.15 (1H, m, H-3''), 4.35 (1H, m, H-C5''), 3.60 (1H, m, H-C5''), 2.13 (3H, s, $-\text{CH}_3\text{CO}$), 2.11 (3H, s, $-\text{CH}_3\text{CO}$), 1.93 (3H, s, $-\text{CH}_3\text{CO}$); IR (KBr): 3446, 1763, 1745, 1662, 1611, 1504, 1453, 1358, 1243, 1217, 1175, 1089, 1041, 771 cm^{-1} 。ESI-MS (m/z): 594 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Anal. calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{11}$: C 58.68, H 4.59, N 7.08; found C 58.76, H 4.61, N 7.03。

化合物 4a 淡黄色固体, 产率 81%。mp. 208.1 ~ 209.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.76 (1H, s, 5-OH), 7.96 (1H, s, H-13), 7.89 (2H, m, H-2', H-6'), 7.55 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 6.68 (1H, s, H-3), 6.62 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-8), 6.45 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-6), 5.78 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1''), 5.60 (1H, t, $J = 9.6$ Hz, H-4''), 5.45 (1H, s, H-2''), 5.30 (2H, s, H-11), 5.25 (1H, dd, $J = 6.0, 3.4$ Hz, H-3''), 4.21 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-5''), 3.96 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-C5''), 2.22 (3H, s, $-\text{CH}_3\text{CO}$), 2.04 (3H, s, $-\text{CH}_3\text{CO}$), 1.89 (3H, s, $-\text{CH}_3\text{CO}$); IR (KBr): 3456, 1769, 1751, 1659, 1614, 1503, 1449, 1355, 1246, 1226, 1164, 1065, 1032, 772 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 594 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Anal. calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{11}$: C 58.68, H 4.59, N 7.08; found C 58.75, H 4.55, N 7.13。

1.2.3 1b~4b 的合成

参考文献^[10]方法, 将化合物 1a~4a (10 mmol) 加入三口瓶中, 加放 50 mL 甲醇, 冰水浴冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 氮气保护下缓慢滴加甲醇钠的甲醇溶液 (1.2 mL, 1.0 mol/L)。加毕, 升至室温继续反应 3~4 h。待毕 (TLC 监测), 用 732 强酸苯乙烯阳离子交换树脂调节体系至中性, 此时有白色不溶物析出, 过滤, 用甲醇洗涤离子交换树脂数次, 滤液减压除去甲醇后得化合物 1b~4b。

化合物 1b 橙黄色固体, 产率 95%。mp. 145.5 ~ 146.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.85 (1H, s, 5-OH), 8.53 (1H, s, H-13), 8.12 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-2', H-6'), 7.62 (3H, m, H-3', H-4', H-C5'), 7.09 (1H, s, H-3), 7.00 (1H, s, H-8), 6.54 (1H, s, H-6), 5.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1''), 5.31 (3H, m, H-11, 2''-OH), 3.79 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.41 (5H, m), 3.26 (1H, m); IR (KBr): 3433, 2882, 1660, 1611, 1584, 1501, 1451, 1348, 1167, 1097, 1036, 765 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 498 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Anal. calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9$: C 57.95, H 4.66, N 8.45; found C 58.12, H 4.73, N 8.37。

化合物 2b 白色固体, 产率 94%。mp. 143.1 ~ 145.7 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.85 (1H, s, 5-OH), 8.47 (1H, s, H-13), 8.12 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-2', H-6'), 7.62 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 7.08 (1H, s, H-3), 7.01 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-8), 6.55 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-6), 5.53 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-1''), 5.31 (3H, m, C11-H, 2''-OH), 4.05 (1H, m), 3.74 (2H, m), 3.47 (6H, m); IR (KBr): 3430, 2888, 1659, 1610, 1584, 1496, 1451, 1351, 1173, 1096, 1037, 767 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 498 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Anal. calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9$: C 57.95, H 4.66, N 8.45; found C 58.14, H 4.60, N 8.51。

化合物 3b 白色固体, 产率 96%。mp. 127.8 ~ 129.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.84 (1H, s, 5-OH), 8.51 (1H, s, H-13), 8.11 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-2', H-6'), 7.62 (3H, m, H-3'-H, H-4', H-5'), 7.07 (1H, s, H-3), 6.98 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-8), 6.53 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6), 5.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-1''), 5.48 (1H, s, 4''-OH), 5.31 (3H, m, C11-H, 2''-OH), 5.21 (1H, s, 3''-OH), 3.83 (2H, m, H-2'', H-5''), 3.49 (1H, m, H-4''), 3.36 (2H, m, H-3'', H-5''); IR (KBr): 3423, 2919, 1660, 1612, 1587, 1502, 1452, 1352, 1167, 1099, 1049, 1040, 767 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 468 $[\text{M} + \text{H}]^+$; Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8$: C 59.10, H 4.53, N 8.99; found C 59.21, H 4.49, N 8.94。

化合物 4b 白色固体, 产率 93%。mp. 152.4 ~ 154.3 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 12.84 (1H, s, 5-OH), 8.44 (1H, s, H-13), 8.12 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, H-2', H-6'), 7.61 (3H, m,

H-3', H-4', H-5'), 7.08 (1H, s, H-3), 7.00 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-8), 6.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6), 5.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-1''), 5.34 (3H, m, H-11, 2''-OH), 5.08 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, 4''-OH), 4.84 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, 3''-OH), 4.06 (1H, m, H-5''), 3.78 (3H, m, H-2'', H-3'', H-4''), 3.56 (1H, m, H-5''); IR (KBr): 3426, 2913, 1661, 1611, 1586, 1500, 1451, 1350, 1174, 1162, 1099, 1054, 1038, 767 cm^{-1} ; ESI-MS (m/z): 468 $[M + H]^+$; Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8$: C 59.10, H 4.53, N 8.99; found C 59.19, H 4.50, N 8.91。

1.3 抗缺氧活性研究

取 SPF 级 BABL/C 小鼠 60 只, 雌雄各半, 随机分成 6 组, 每组 10 只。分为空白对照组、阳性对照组、4 组给药组。分单次腹腔注射给药, 缺氧模型组注射等容积生理盐水加上适量吐温-80。给药组分别腹腔注射化合物 1b ~ 4b 200 mg/kg; 阳性对照组腹腔注射乙酰唑胺 200 mg/kg。给药 30 min 后, 将小鼠放入 250 mL 广口瓶中, 每瓶放 1 只小鼠, 加盖密封(瓶内放碱石灰 15 g 以吸收 CO_2 和 H_2O , 垫滤纸以吸收尿液, 广口瓶用前均盛水校正容量), 以呼吸停止为指征, 记录小鼠的存活时间。

1.4 统计方法

采用统计软件 SPSS 13.0 处理, 实验数据以均

表 1 化合物对常压密闭缺氧小鼠存活时间的影响 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of the synthesized compounds on the normobaric hypoxia model of mice ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dosage (mg/kg)	存活时间 Survival time (min)	延长率 Extension rate (%)
生理盐水 Normal saline	-	31.09 \pm 2.56	-
乙酰唑胺 Acetazolamide	200	36.60 \pm 3.84 ^{**}	17.2
1b	200	42.71 \pm 4.89 ^{**##}	37.4
2b	200	36.48 \pm 6.52 [*]	17.3
3b	200	37.73 \pm 4.46 ^{**}	21.4
4b	200	40.49 \pm 3.59 ^{**##}	30.2

注: 与生理盐水组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与乙酰唑胺组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 延长率 (%) = $(T/T_0 - 1) \times 100\%$, T_0 为生理盐水组小鼠存活的平均时间, T 为阳性药物组或受试药物组小鼠存活时间。

Note: compared with normal saline group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; compared with acetazolamide group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; Extension rate (%) = $(T/T_0 - 1) \times 100\%$, T_0 represented average survival time of mice in normal saline group, T represented average survival time of mice in acetazolamide or sample group.

3 结论

通过将糖基化三氮唑单元的引入对白杨素进行结构修饰和改造, 得到了 4 个糖基化三氮唑白杨素衍生物。经过常压密闭耐缺氧模型对 4 个目标化合

数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 合成

本文以叠氮糖, 炔丙基溴和白杨素为原料, 根据药物拼合原理, 利用“Click chemistry”反应将具有生物活性的糖苷和 1,2,3-三氮唑药效结构与白杨素分子巧妙结合, 合成了一系列糖基化三氮唑白杨素衍生物, 经 ^1H NMR、IR、ESI-MS 和元素分析与目标化合物一致。

该合成路线中“click”反应是关键步骤, 通过查阅大量文献, 本文对其反应条件进行了优化, 最终确定: 以 $\text{tBuOH}:\text{H}_2\text{O}(1:1, \text{v/v})$ 为溶剂、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /抗坏血酸钠为催化剂, 50°C 反应时间为 5 h 为其最佳的反应条件。

2.2 抗缺氧活性研究

通过小鼠常压密闭缺氧模型对所合成的 4 个目标化合物进行抗缺氧活性评价, 受试药物对常压耐缺氧试验小鼠存活时间的影响如表 1 所示。结果显示表明: 与对照组相比, 化合物 1b ~ 4b 均能延长常压密闭小鼠的存活时间, 其中化合物 1b 和 4b 的活性优于乙酰唑胺组。

物的药理活性进行评价, 其中 2 个衍生物效果优于乙酰唑胺; 成功地利用“Click chemistry”反应对白杨素进行结构修饰与改造, 为今后获得生物活性高、药物代谢动力学更好白杨素衍生物及改造黄酮类药物提供了新的思路。

参考文献

- Liu H(刘好), Mou Y(牟燕), Zhao JL(赵江林), *et al.* Flavonoids from *Halostachys caspica* and their antimicrobial and antioxidant activities. *Molecules*, 2000, 15:7933-7945.
- Cardenas M, Marder M, Blang VC, *et al.* Antitumor activity of some natural flavonoids and synthetic derivatives on various human and murine cancer cell lines. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14:2966-2971.
- Cho H, Yun CW, Park WK, *et al.* Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes, COX-2 and iNos, by chrysin derivatives. *Pharmacol Res*, 2004, 49:37-43.
- Wolfman C, Viola H, Paladini A, *et al.* Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacol Biochem*, 1994, 47:1-4.
- Sultana S, Verma K, Khan R. Nephroprotective efficacy of chrysin against cisplatin-induced toxicity via attenuation of oxidative stress. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64:872-881.
- He XL(贺小丽), Wang YH(王月华), Bi MG(毕明刚), *et al.* Chrysin improves cognitive deficits and brain damage induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Eur J Pharmacol*, 2012, 680(1-3):41-48.
- Tsujip A, Winn RN, Walle T. Accumulation and metabolism of the anticancer flavonoid 5,7-dimethoxyflavone compared to its unmethylated analog chrysin in the Atlantic killifish. *Chem Biol Interact*, 2006, 164(1/2):85-92.
- Li YM(李一鸣). 以叠氮糖为中间体设计合成具有生物活性的杂环化合物. 2010, 38.
- Chinthakindi PK, Sangwan PL, Farooq S, *et al.* Diminutive effect on T and B-cell proliferation of non-cytotoxic alpha-santonin derived 1,2,3-triazoles: A report. *Eur J Med Chem*, 2013, 60:365-375.
- Jing LL(景临林), Fan XF(范小飞), Ma HP(马慧萍), *et al.* Synthesis of chrysin derivatives linked with glycosyltriazole. *Fine Chemical Intermediates*, 2013, 43(2):29-32.
- (上接第 410 页)
- Yu D(于东), Ye XQ(叶兴乾), Fang ZX(方忠祥), *et al.* Identification of anthocyanins in purple yam by HPLC-DAD-ESIMS. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2010, 10:213-218.
- Li SX(李四秀). Pollution-free cultivation techniques of *Dioscorea batatas* Decne. *Rural Baishitong*, 2009, 21(6):9-10.
- Zhou XY(周新勇), Song SH(宋曙辉), Luo H(罗辉), *et al.* Determination of dioscin in purple *Dioscorea alata* Linn. by RP-HPLC. *Food Sci Technol*, 2011, 32:420-422.
- Pan XH(潘锡和), Zhang JF(章近富). Planted yam and its cultivation techniques. *Jiangxi Horticulture* (江西园艺), 2001, 1:30-31.
- Zeng ZL(曾哲灵), Fu J(傅婧), Peng C(彭超). Extraction and purification of pigment from the peels of common yam rhizome. *Sci Technol Food Ind* (食品工业科技), 2011, 32:229-231.
- Lu GQ(陆国权), Tang ZH(唐忠厚). Study on extracting and purifying anthocyanins from yam. *Sci Technol Cereal Oil Food* (粮油食品科技), 2006, 14:34-35.
- Wang R(王蕊). Nutrition health care and storage processing technology of yam. *Jiangsu Food Ferment* (江苏食品与发酵), 2006, 28(7):34-36.
- Cai JH(蔡金辉), Yan JZ(严渐子), Huang XH(黄晓辉), *et al.* A taxonomical study on varital resource of *Dioscorea* species. *Acta Agric Universitatis Jiangxiensis* (江西农业大学学报), 1999, 21:44-45.
- Knoczak I, Zhang W. Anthocyanins more than nature colours. *J Biotechnol*, 2004, 18:239-240.
- Claudine M, Andrzej M, Augustin S. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16(3):77-84.
- Prior RL, Wu XL. Anthocyanins: structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. *Free Radical Res*, 2006, 34:1014-1028.
- Zhao DL(赵冬兰), Tang J(唐君), Liu J(刘靖), *et al.* Introduction and standardized cultivation techniques of purple yam in xuzhou area. *Acta Agric Jiangxi* (江西农业学报), 2009, 21(2):78-79.
- Liu Y(刘影), Shi SS(史珊珊), Wang CS(汪财生). Determination of nutritious composition and diosgenin contents of purple yam (*Dioscorea batatas* Decne). *J Anhui Agric Sci* (安徽农业科学), 2010, 38:4563-4564.
- Ni QX(倪勤学), Gao QX(高前欣), Huo YR(霍艳荣), *et al.* Extraction and antioxidant activity of pigment from purple yam. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2012, 24:229-233.
- Yoshida K, Kondo T, Kameda K, *et al.* Structures of alatanin A, B and C isolated from purple yam *Dioscorea alata*. *Tetrahedr Lett*, 1991, 32:5575-5578.
- Ozo ON, Caygil JC, Coursey DG. Phenolics of five yam (*Dioscorea*) species. *Phytochemistry*, 1984, 23:329-331.
- Giusti MM, Rodriguez-Saona LE, Wrolstad RE. Molar absorptivity and color characteristics of acylated and non-acylated pelargonidin-based anthocyanins. *J Agric Food Chem*, 1999, 47:4631-4637.