

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03133061.4

[51] Int. Cl.

C07D 209/36 (2006.01)

A61K 31/409 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年5月10日

[11] 授权公告号 CN 1255381C

[22] 申请日 2003.7.23 [21] 申请号 03133061.4

[71] 专利权人 香港浸会大学

地址 香港九龙塘香港浸会大学

共同专利权人 中国科学院华南植物研究所

[72] 发明人 麦乃岐 黄岳顺 魏孝义

审查员 周子文

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 汪惠民

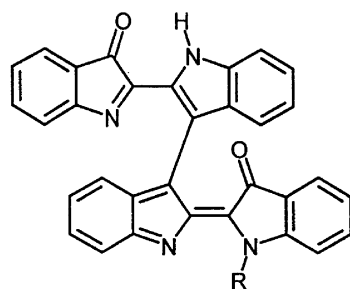
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

[54] 发明名称

一种靛蓝衍生物及其制备方法和用途

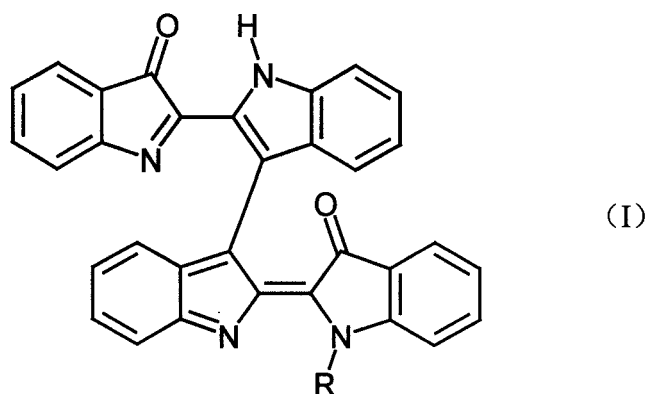
[57] 摘要

本发明涉及一种新颖的通式(I)的靛蓝衍生物,其中R表示氢或C₁~C₅的酰基或C₁~C₅的烷基。本发明还涉及这种化合物的制备方法,以及本发明的化合物作为二噁英拮抗剂在制备预防肿瘤的食品及药物中的应用。



(I)

1. 下述通式 (I) 化合物:



其中 R 表示氢或 $C_1 \sim C_5$ 的酰基或 $C_1 \sim C_5$ 的烷基。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R 为氢。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R 为乙酰基或乙基。

4. 权利要求 2 的化合物的制备方法, 该方法包括以下步骤:

a. 将菘蓝 (*Isatis indigotica*) 的叶子用有机溶剂浸泡提取;

b. 上述提取物用有机溶剂脱酯;

c. 提取物脱脂后采用下述 (1) 或 (2) 的处理方法:

(1) 用氯仿萃取, 氯仿萃取物在硅胶柱进行色谱分离, 用体积比 5 : 4 : 1 的石油醚-氯仿-乙酸乙酯洗脱, 得到 R 为氢的通式 (I) 化合物即双靛蓝;

(2) 用甲醇或乙醇反复溶解, 不溶于甲醇或乙醇的部分与盐酸羟氨反应, 反应产物用碱溶液溶解, 不溶于碱溶液的部分经水洗、干燥得到双靛蓝。

5. 权利要求 1~3 中任意一项的化合物作为二噁英拮抗剂在制备预防肿瘤的药物中的应用。

6. 权利要求 1~3 中任意一项的化合物作为二噁英拮抗剂在制备预防肿瘤的食物中的应用。

一种靛蓝衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一种新颖靛蓝衍生物及其制备方法，以及其作为二噁英拮抗剂在肿瘤预防中的应用。

背景技术

人们整天暴露在形形色色、不同浓度的环境污染物之中，其中无处不在、恶名远扬的是二噁英（dioxins）。二噁英是一类氯代含氧三环芳烃化合物，包括多氯代二苯并二噁英（polychlorinated dibenzodioxins, PCDDs）和多氯代二苯并呋喃（polychlorinated dibenzofurnas, PCDFs），共有 210 种同系物（75 种 PCDDs 和 135 种 PCDFs），是剧毒环境污染物，其中 2,3,7,8-四氯二苯并-对-二噁英（2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, TCDD）被认为是毒性最强的人工产物。二噁英主要来源于与氯有关的农药及其它工业品的加工生产及城市垃圾焚烧、汽车尾气的排放等。与其它有机污染物一样，二噁英也具有环境滞留性，能在生物体内蓄积并随食物链的传递而不断富集放大，最终进入人体，威胁人类健康。大量的动物试验及流行病学调查证明二噁英有致癌、致畸、生殖毒性、皮肤毒性、肝毒性、免疫毒性、发育毒性等多种毒性，其中主要毒性是致癌作用。目前，最毒的 TCDD 已被 EPA 和 IARC（国际癌症研究所）认定为致癌物。

二噁英的致毒机制是：首先与细胞浆中的芳烃受体（AhR）结合，激活芳烃受体，配体-受体复合物转入细胞核，与细胞核中的芳烃受体核转位子蛋白（ARNT）结合，AhR/ARNT 复合物然后与特异基因上游部位的增强子即二噁英反应原件（dioxin responsive element, DRE）结合激活基因的转录。二噁英通过芳烃受体激活的基因表达包括细胞色素 P4501A1 和 1A2，谷胱甘肽 S 转移酶、甲基醌氧化还原酶、醛脱羟酶等，其中最主要的是细胞色素 P4501A1 和 1A2。细胞色素 P4501A1 和 1A2 的表达产物可将前致癌物转化为致癌物，从而促进机体癌症的发生。

环境污染治理是防止二噁英危害的一个有效手段，同时，寻找二噁英的拮抗物质用于预防二噁英中毒，亦是减轻甚至消除二噁英对人体健康危害的有效途径。由于 7-乙氧基异吩噁嗪 *O*-去乙基酶（7-ethoxyresorufin *O*-deethylase, EROD）是细胞色素 P4501A1 同功酶的标志酶，因此 EROD 活性抑制剂将能成为二噁英拮抗剂。国内有研究发现茶多酚对 EROD 活性有抑制作用，将可能预防二噁英的致癌毒性，国际上已发现了许多能抑制 EROD 活性的天然产物，例如：*Thonningia sanguinea* 的水提物、蛇麻草（*Humulus lupulus*）中的异戊基黄酮、

β -紫罗兰酮、1,8-桉树脑(1,8-cineole)、(-)-薄荷醇[(-)-menthol]及松油醇(terpineol)、原儿茶酸、氯原酸、丹宁酸、没食子酸盐及水飞蓟素(silybin)等酚类化合物、天然香豆素、丹叶大黄素(rhapontigenin)等。这些化合物大多为常见的已知结构的天然产物,寻找具有新颖分子结构的活性天然产物仍是当前本领域的研究重点。

发明内容

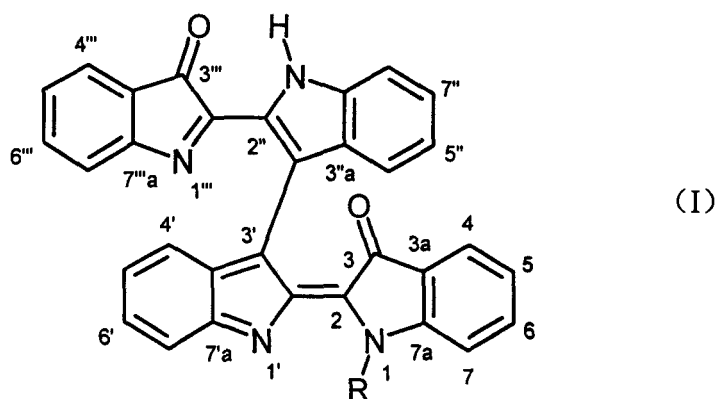
本发明的目的在于提供一种新颖的能抑制 EROD 活性的靛蓝衍生物。

本发明的另一目的是提供一种制备靛蓝衍生物的方法。

本发明进一步的目的是提供上述衍生物在预防癌症的食品和药物中的应用

本发明以菘蓝叶为原料,提取分离得到的一种新颖的靛蓝衍生物,对二噁英有拮抗作用,可用于癌症的预防,从而实现了本发明的目的。

本发明新的靛蓝衍生物用下述通式(I)表示:



其中 R 表示氢或 $C_1 \sim C_5$ 的酰基或 $C_1 \sim C_5$ 的烷基。

上述的结构通式(I)由4个吲哚环连结而成,其中第1和第2个吲哚环通过C-2和C-2'间的双键相连,第3与第4个吲哚环以C-2''与C-2'''间的单键相连,而第2与第3个吲哚环以C-3'与C-3''间的单键相连,C-3和C-3''为酮基,C-2和C-2'间双键的构型为顺式(Z型)。N-1上连接的不同取代基构成了该结构模式中的不同衍生物。

上述 $C_1 \sim C_5$ 的酰基是指具有1~5个碳原子的直链或支链的酰基,例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、异丁酰基、叔丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等。上述的 $C_1 \sim C_5$ 的烷基是指具有1~5个碳原子的直链或支链的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基等。优选的本发明化合物是其中R为氢的化合物称为双靛蓝(bisindigotin)或R为乙酰基的化合物称为1-乙酰双靛蓝(1-acetyl-bisindigotin)或R为乙基的化合物称为1-乙基双靛蓝(1-ethyl-bisindigotin)。

本发明其中R为氢的化合物是从植物菘蓝(*Isatis indigotica*)叶中提取而得到的,

制备方法包括以下步骤:

a. 将菘蓝 (*Isatis indigotica*) 的叶子用有机溶剂浸泡, 所述的有机溶剂, 例如醇类, 如乙醇; 酮类, 如丙酮; 醚类, 如乙醚; 卤代烃, 如氯仿或二氯甲烷; 乙酸酯, 如乙酸乙酯; 烷烃类, 如正己烷; 环烷类, 如环己烷, 所述的菘蓝叶是常用中药材, 又称大青叶;

b. 上述提取物用有机溶剂脱脂, 所述的有机溶剂可以选用石油醚、正己烷、环己烷;

c. 提取物脱脂后可以采用下述 (1) 或 (2) 的处理方法:

(1) 脱脂后的提取物用氯仿萃取, 将氯仿萃取物进行色谱分离, 得到 R 为氢的本发明化合物即双靛蓝 (bisindigotin), 所述的色谱分离技术是本领域通常所采用的技术, 常用的分离柱是硅胶柱、氧化铝柱等, 洗脱剂可以选用石油醚、氯仿、乙酸乙酯、正己烷、环己烷、苯等或它们的混合物, 比如石油醚 - 氯仿 - 乙酸乙酯, 可选择任意的配比配制洗脱剂;

(2) 脱脂后的提取物用甲醇或乙醇反复溶解, 不溶于甲醇或乙醇的部分与盐酸羟氨反应, 反应产物用碱溶液溶解, 不溶于碱溶液的部分经水洗、干燥得到双靛蓝 (bisindigotin), 所述的碱溶液可以优选氢氧化钠;

R 为 $C_1 \sim C_5$ 的酰基的本发明化合物可以上述 R 为氢的产品为原料, 按照常规的化学方法酰化而制得, 例如在溶剂如吡啶中用酸酐进行酰化。

R 表示 $C_1 \sim C_5$ 的烷基的本发明化合物可以上述 R 为氢的产品为原料, 按照常规的化学方法烷基化而制得。

对上述的靛蓝衍生物的结构进行测定, 紫外光谱用 Perkin-Elmer Lambda 35 紫外 - 可见分光光度仪以 THF 为溶剂测定; 红外光谱用 WQF-410 FT-IR 以 KBr 压片测定; 核磁共振氢谱 (^1H NMR, 400 MHz)、核磁共振碳谱 (^{13}C NMR, 100 MHz) 及二维核磁共振谱 (2D NMR) 包括 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY、 $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ COSY、HMBC、NOESY 等用 Bruker DRX-400 核磁共振仪以 TMS 为内标在 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CDCl_3 及 $\text{THF}-d_6$ 混合溶剂中测定; 高分辨电喷雾质谱 (HRESIMS) 用 API-Q-STAR Pulsari Q-TOF 质谱仪在正离子模式下测定; 电喷雾质谱 (ESI-MS) 用 API 2000 LC/MS/MS 液质联用仪直接进样在正离子模式下测定。测定结果见实施例。

细胞生物学实验发现本发明化合物对由 TCDD 诱导的人肝癌细胞 (HepG2) EROD 活性有较强的抑制作用, 其抑制作用与靛玉红肟 (indirubin-3'-monoxime) 相当 (见图 1), 是一类新的二噁英拮抗剂, 可用于癌症的预防。

本发明的靛蓝衍生物中的一个或多个, 可作为有效成分或添加剂添加到食品、饮品、药品、健康食品、食品补给剂以及食品组合物、饮品组合物、药品组合物、健康食品组合物、食品补给剂组合物中, 用于预防癌变。本发明的靛蓝衍生物中的每个化合物可单独使用亦

用亦可随意组合使用，亦可使用含有本发明靛蓝衍生物的植物提取物、分部提取物和分离部位。

附图说明

图 1: 靛蓝衍生物对 TCDD 诱导的人肝癌 HepG2 细胞 EROD 活性的抑制作用

具体实施方式

实施例 1: 双靛蓝的提取和分离之一

把 2 kg 菘蓝叶干粉用 95% 乙醇反复浸泡直至浸出液几无红色为止，乙醇浸提液减压浓缩至约 1 L，将该浓缩液与 1 Kg 粒径 0.074~0.147 mm 的硅胶混合均匀，减压干燥得深棕色干粉，将该干粉装入色谱分离柱中，先用石油醚洗脱至流出液呈淡黄色，然后换用氯仿洗脱，收集紫红色的氯仿流出液，浓缩至干，得到 40 g 粘稠状深紫色氯仿溶解部分。将氯仿溶解部分多次上硅胶柱，用体积比 5 : 4 : 1 的石油醚-氯仿-乙酸乙酯洗脱，得到 100 mg 双靛蓝。双靛蓝的分子式为 $C_{32}H_{18}N_4O_2$ ；UV (THF) λ_{max} ($\log \epsilon$): 227 (4.94), 261 (4.78), 352 (4.62), 568 (4.38) nm; IR (KBr) ν_{max} : 3390 (NH), 1716 (C=O), 1614, 1591, 1574, 1560, 1549, 1521, 1481 和 1469 (苯环) cm^{-1} ; ESIMS (正离子模式) m/z : 491[M + H]⁺, 462[M - CO]⁺, 434 [M - CO - CO]⁺; HRESIMS (正离子模式) m/z 491.1516 [M + H]⁺ (计算值 $C_{32}H_{19}N_4O_2$, 491.1508); ¹H NMR (400 MHz)、¹³C NMR (100 MHz)、HMBC 及 NOESY 见表 1。

实施例 2: 双靛蓝的提取和分离之二

把 4 kg 菘蓝叶干粉用丙酮反复浸泡直至浸出液几无红色为止，丙酮浸提液减压浓缩除去丙酮得深棕色糖浆状物，将该糖浆状物用石油醚反复溶解，石油醚不溶物再用甲醇反复溶解，直至甲醇溶出液近于无色为止，将甲醇不溶物干燥得 1.2 g 黑色粉末状粗双靛蓝。将 1.2 g 粗双靛蓝置于一圆底烧瓶中，加入 60 mL 吡啶、1 g 盐酸羟氨，充分振荡使溶解，加热回流 4 小时，放凉，将反应液倒入 500 mL 1 mol/L 盐酸水中，过滤收集沉淀，将沉淀用 200 mL 1 mol/L 氢氧化钠水溶解，过滤收集不溶物，用水洗至中性，干燥，得到 450 mg 双靛蓝。测定结果同实施例 1。

实施例 3: 1-乙酰双靛蓝的制备

取 30 mg 双靛蓝置于一 10 mL 具盖的试管中，加入 5 mL 吡啶 (或二甲基甲酰胺)、2 mL 乙酸酐、200 mg 对甲基苯磺酸 (TsOH)，盖紧试管盖，置于 90°C 水浴锅上加热 6 小时，取下，冷却至室温，将反应液倾入 50 mL 水中，形成沉淀，过滤收集沉淀，水洗、干燥，得黑色固体。将该黑色固体上 ODS 反相低压柱，用体积比为 9 : 1 甲醇-水洗脱，收集紫红色流出液，浓缩至干，得 13 mg 黑色粉末状 1-乙酰双靛蓝。1-乙酰双靛蓝的分子式为 $C_{34}H_{20}N_4O_3$ ；UV (THF) λ_{max} ($\log \epsilon$): 261 (4.73), 346 (4.60), 561 (4.28) nm; ESIMS (正离子模式) m/z : 533[M + H]⁺, 518 [M + H - Me]⁺, 462 [M + H - Ac - CO]⁺; ¹H NMR (400 MHz)、¹³C NMR (100 MHz)、

HMBC 及 NOESY 见表 2。

实施例 4: 1-乙基双靛蓝的制备

取 100 mg 1-乙基双靛蓝, 加 20 mL 四氢呋喃 (THF) 使其溶解, 于该 THF 溶液中, 加入 15% NaOH 溶液 15 mL、十六烷基三甲基溴化铵 (HTAB) 100 mg、溴乙烷 0.2 mL, 该混合液在室温下搅拌反应直至在 HPTLC 上双靛蓝的紫色斑点几近消失 (约需 72 小时), 于一分液漏斗中分出 THF 层, 用饱和 NaCl 水溶液洗 6 次, 用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩至干, 得到黑色粉末。将该黑色粉末上 ODS 反相低压柱, 用体积比 9 : 1 甲醇-水洗脱, 收集紫红色流出液, 浓缩至干, 得 10mg 黑色粉末状 1-乙基双靛蓝。1-乙基双靛蓝的分子式为 $C_{34}H_{22}N_4O_2$; UV (THF) λ_{max} ($\log \epsilon$): 261 (4.77), 346 (4.63), 563 (4.31) nm; ESIMS (正离子模式): m/z 557 [M + K]⁺, 541 [M + Na]⁺, 519 [M + H]⁺, 461 [M - Et - CO]⁺; ¹H NMR (400 MHz)、¹³C NMR (100 MHz)、HMBC 及 NOESY 见表 3。

实施例 5: 靛蓝衍生物对 TCDD 诱导的 EROD 活性抑制作用的测定

将人肝癌 HepG2 细胞株生长在 DMEM 培养基上, 该培养基上另添加有 10% 小牛血清、50 U/mL 青霉素和 50 μ g/mL 链霉素。将细胞接种到 96 孔细胞培养板上 (2×10^4 /孔), 用不同浓度的各种本发明的靛蓝衍生物 (双靛蓝、1-乙酰双靛蓝和 1-乙基双靛蓝)、靛玉红脒及 TCDD (0.5 nmol/L) 处理 24 小时, 保温培养之后, 取除培养基, 换含 8 μ mol/L 的 7-乙氧基异吩噁唑 (7-ethoxyresorufin, Sigma) 和 10 μ mol/L 血液凝固防止剂 (dicumarol, Sigma) 的新培养基, 在 37 °C 下再培养 60 分钟, 将培养基转入一新 96 孔板上, 每孔加入 130 μ L 无水乙醇, 用多孔荧光测定仪在激发光/发射光 (excitation/emission) 波长为 530/590 nm 下测定试卤灵关联 (resorufin-associated) 的荧光。结果如图 1。

表 1 双靛蓝的 ^1H 和 ^{13}C NMR 及 HMBC、NOESY 数据*

Position	^1H [m, J(Hz)]	^{13}C	HMBC	NOESY
1	8.68 br s		C-3, C-3a, C-7a	H-7
2		127.8		
3		198.2		
3a		117.3		
4	7.72 br d (8.0)	124.4	C-3, C-6, C-7a	H-5
5	7.11 br t (8.0)	120.3	C-3a, C-7	H-4, H-6
6	7.78 br t (8.0)	139.4	C-4, C-7a	H-5, H-7
7	7.04 br d (8.0)	112.1	C-3a, C-5	H-6
7a		160.1		
2'		138.4		
3'		151.3		
3'a		125.8		
4'	8.28 br d (8.0)	122.6	C-3', C-6', C-7'a	H-5'
5'	7.31 br t (7.6)	122.6	C-3'a, C-7'	H-4', H-6'
6'	7.43 br t (8.0)	132.2	C-4', C-7'a	H-5', H-7'
7'	6.96 br d (8.0)	111.8	C-3'a, C-5'	H-6'
7'a		144.3		
1''	12.09 br s		C-3'', C-3''a, C-7''a, C-2'''	H-7''
2''		114.1		
3''		108.5		
3''a		122.3		
4''	6.68 br d (8.0)	118.5	C-3'', C-6'', C-7''a	H-5''
5''	6.79 br t (8.0)	120.0	C-3''a, C-7''	H-6'', H-4''
6''	7.13 br t (8.0)	123.4	C-4'', C-7''a	H-5'', H-7''
7''	7.74 br d (8.0)	113.1	C-3''a, C-5''	H-6''
7''a		138.6		
2'''		131.0		
3'''		180.0		
3'''a		133.5		
4'''	8.90 br d (8.0)	130.6	C-3''', C-6''', C-7'''a	H-5'''
5'''	7.78 br t (8.0)	129.6	C-3'''a, C-7'''	H-4''', H-6'''
6'''	7.96 br t (8.0)	132.6	C-4''', C-7'''a	H-5''', H-7'''
7'''	8.26 br d (8.0)	135.6	C-3'''a, C-5'''	H-6''', H-5'
7'''a		145.0		

*测定所用溶剂为 DMSO- d_6 、 CDCl_3 和 THF- d_8 (体积比 1:1:1) 的混合物

表 2 1 - 乙酰双靛蓝的 ^1H 和 ^{13}C NMR 及 HMBC、NOESY 数据*

Position	^1H [m, J (Hz)]	^{13}C	HMBC	NOESY
2		136.1		
3		195.0		
3a		120.0		
4	7.98 br d (8.0)	125.2	C-3, C-6, C-7a	H-5
5	7.64 br t (8.0)	127.2	C-3a, C-7	H-4, H-6
6	8.17 br t (8.0)	141.1	C-4, C-7a	H-5, H-7
7	8.68 br d (8.0)	118.5	C-3a, C-5	H-6
7a		152.9		
2'		139.6		
3'		151.2		
3'a		126.6		
4'	8.32 br d (8.0)	124.1	C-3', C-6', C-7'a	H-5'
5'	7.39 br t (7.6)	124.6	C-3'a, C-7'	H-4', H-6'
6'	7.48 br t (8.0)	134.0	C-4', C-7'a	H-5', H-7'
7'	6.65 br d (8.0)	111.2	C-3'a, C-5'	H-6'
7'a		143.4		
1''	12.42 br s		C-3'', C-3''a, C-7''a, C-2''	H-7''
2''		115.4		
3''		106.6		
3''a		122.1		
4''	6.40 br d (8.0)	118.0	C-3'', C-6'', C-7''a	H-5''
5''	6.80 br t (8.0)	121.7	C-3''a, C-7''	H-6'', H-4''
6''	7.16 br t (8.0)	124.8	C-4'', C-7''a	H-5'', H-7''
7''	7.81 br d (8.0)	114.6	C-3''a, C-5''	H-6''
7''a		139.8		
2'''		131.9		
3'''		180.8		
3'''a		133.6		
4'''	8.86 br d (8.0)	131.4	C-3''', C-6''', C-7'''a	H-5'''
5'''	7.87 br t (8.0)	131.2	C-3'''a, C-7'''	H-4''', H-6'''
6'''	8.04 br t (8.0)	134.2	C-4''', C-7'''a	H-5''', H-7'''
7'''	8.27 br d (8.0)	136.4	C-3'''a, C-5'''	H-6''', H-5'
7'''a		145.7		
CH ₃ -Ac	1.76 s	22.8		
CO-Ac		169.8		

*测定所用溶剂为 DMSO-d₆ 和 THF-d₆ (体积比 1:1) 的混合物

表 3 1 - 乙基双靛蓝的 ^1H 和 ^{13}C NMR 及 HMBC、NOESY 数据*

Position	^1H [m, J (Hz)]	^{13}C	HMBC	NOESY
2		136.5		
3		198.3		
3a		117.1		
4	7.75 br d (8.0)	125.2	C-3, C-6, C-7a	H-5
5	7.10 br t (8.0)	120.7	C-3a, C-7	H-4, H-6
6	7.89 br t (8.0)	141.4	C-4, C-7a	H-5, H-7
7	7.14 br d (8.0)	109.7	C-3a, C-5	H-6
7a		159.6		
2'		139.3		
3'		151.8		
3'a		126.3		
4'	8.28 br d (8.0)	123.7	C-3', C-6', C-7'a	H-5'
5'	7.36 br t (7.6)	124.2	C-3'a, C-7'	H-4', H-6'
6'	7.50 br t (8.0)	133.7	C-4', C-7'a	H-5', H-7'
7'	6.86 br d (8.0)	112.3	C-3'a, C-5'	H-6'
7'a		144.6		
1''	12.42 br s		C-3'', C-3''a, C-7''a, C-2'''	H-7''
2''		114.8		
3''		107.1		
3''a		122.7		
4''	6.51 br d (8.0)	118.9	C-3'', C-6'', C-7''a, C-3''a	H-5''
5''	6.82 br t (8.0)	121.4	C-3''a, C-7''	H-6'', H-4''
6''	7.15 br t (8.0)	124.6	C-4'', C-7''a	H-5'', H-7''
7''	7.77 br d (8.0)	114.4	C-3''a, C-5''	H-6''
7''a		139.5		
2'''		132.6		
3'''		180.8		
3'''a		132.7		
4'''	8.84 br d (8.0)	131.3	C-6''', C-7'''a, C-3'''	H-5'''
5'''	7.87 br t (8.0)	131.0	C-3'''a, C-7'''	H-4''', H-6'''
6'''	8.02 br t (8.0)	134.2	C-4''', C-7'''a	H-5''', H-7'''
7'''	8.26 br d (8.0)	136.4	C-3'''a, C-5'''	H-6''', H-5'
7'''a		145.6		
CH ₂ -Et	3.12, 3.28 m	37.8		H-7
CH ₃ -Et	0.65 t	13.8		H-7, H-7'

*测定所用溶剂为 DMSO-d₆ 和 THF-d₈ (体积比 1:1) 的混合物

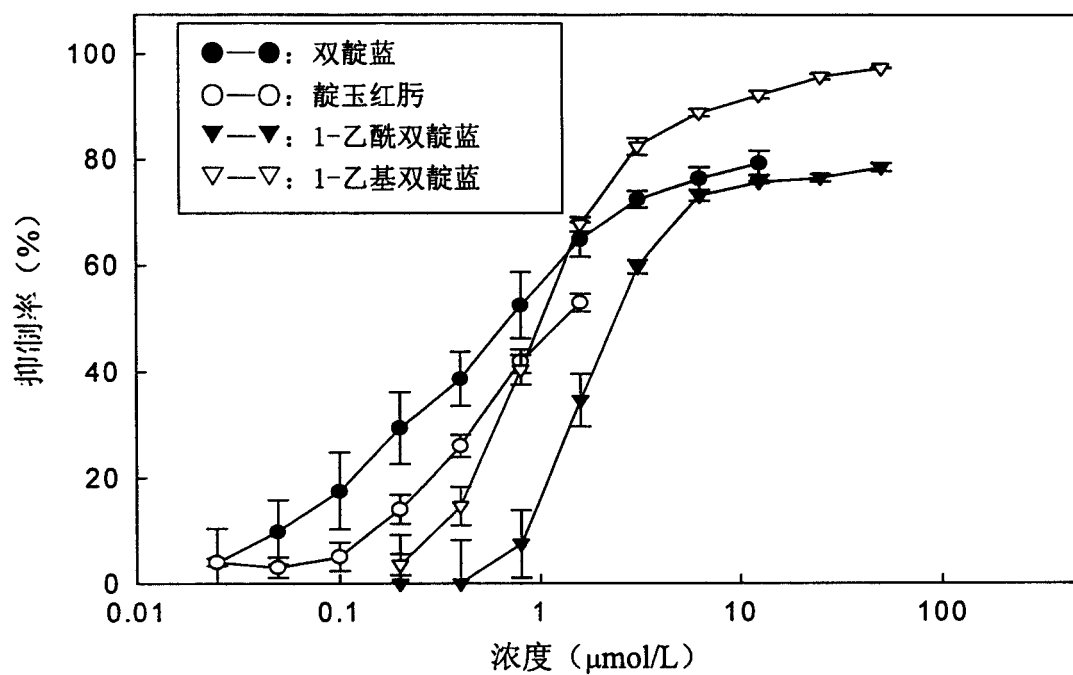


图 1