

植物中联苳类化合物研究进展

戴 一, 孙隆儒

(山东大学药学院, 山东 济南 250012)

摘 要: 联苳类化合物广泛存在于多种植物中, 尤其是苔藓植物。此类化合物结构新颖且具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌及昆虫拒食等多样性的生物活性。从联苳、双联苳类化合物的植物来源、化学成分、生物活性、筛选方法、构效关系及其全合成等方面对近年来的研究报道进行综述, 为联苳类化合物的开发利用提供参考。

关键词: 联苳; 双联苳; 筛选方法; 构效关系

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)11-1753-05

Advances in studies on bibenzyls naturally occurred in plant

DAI Yi, SUN Long-ru

(School of Pharmaceutical Sciences of Shandong University, Jinan 250012, China)

Key words: bibenzyls; bis(bibenzyls); screening technique; structure-activity relationship

联苳类化合物主要来源于苔藓植物, 此外在蕨类植物、被子植物, 如兰科植物、百部科植物、使君子科植物和紫菀科植物中也常可得到联苳类化合物。双联苳化合物是联苳化合物的二聚体, 由于苯环间连接方式(C-C或C-O)和连接位置的不同, 结构类型多样。联苳类化合物具有多种生物活性, 如植物生长调节活性、抗菌活性、抗病毒活性、抗氧化活性及细胞毒活性等。

利用天然产物和衍生于天然产物的合成物信息能在多方面开发具有治疗潜力和新颖结构的药物^[1]。联苳类化合物结构独特, 从中寻找具有潜在药用价值的信息实际意义很大。本文从新获得的联苳类化合物及其活性、筛选方法、构效关系、全合成等方面就2005年至今联苳、双联苳化合物的研究进行综述, 具体结构及来源见表1和图1。

表1 2005年至今新得联苳类化合物

Table 1 Natural bibenzyls in plants from 2005 to nowadays

植物种类	联 苳	植物来源	参考文献
苔藓植物	2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基联苳(I)	多枝片叶苔 <i>Riccardia polyclada</i>	2
	2,6,3'-三氯-3-羟基-4'-甲氧基联苳(II)		
	2,4,6,3'-四氯-3-羟基-4'-甲氧基联苳(III)		
	2,4,6,2'-四氯-3,4'-二羟基联苳(IV)	狭叶花萼苔 <i>Asterella angusta</i>	3
	花萼苔素 asterelin A, B(V, VI)		
	11-O-demethyl marchantin I(VII)		
	dihydroptychantol A(VIII)	地钱 <i>Marchantia polymorpha</i>	4
	polymorphatin A(IX)		
	isorricardin D(X)		
	2-[3-(hydroxymethyl)phenoxy]-3-[2-(4-hydroxyphenyl)phenol](XI)		5
	α,β -dihydrostilbene-2,4,5-triol-2,5-di(β -D-glucopyranoside)(XII)		
	羽苔素 E(plagiocchin E)(XIII)		6
蕨类植物	13,13'-O-异丙叉基片叶苔素 D(XIV)	片叶苔素(riccardin H)(XV)	7
	3,5,4'-trihydroxy-4-(3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienyl)bibenzyl(XVI)		
	书带蕨素(vittarin)A, B, C, D, E, F(XVII~XX)		
被子植物		蛇书带蕨 <i>Vittaria anguste-elongata</i>	8
	stilbostemins M, N, O(XXXI~XXXV)	直立百部 <i>Stemona sessilifolia</i>	9
	stilbostemins J, K, L(XXXVI~XXXVIII)		
	stilbostemin B 3'- β -D-glucopyranoside(XXXIX)		
豆科植物	stilbostemin H 3'- β -D-glucopyranoside(XXX)	蔓生百部 <i>S. japonica</i>	10
	stilbostemin I 2"-beta-D-glucopyranoside(XXXI)		
	bauhinol E(XXXII)	对叶百部 <i>S. tuberosa</i>	11
	bauhinols A, B, C, D(XXXIII~XXXVI)		
	nobilin D, E(XXXVII, XXXVIII)		
兰科植物	dendronphenol A, B(XXXIX, XL)	羊蹄甲 <i>Bauhinia purpurea</i>	12
	nobilin A, B, C(XLI~XLIII)		
	blestritins A, B, C(XLIV~XLVI)		
	5,4'-dihydroxy-3- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xylopyranosyloxybibenzyl(XLVI)	白芨 <i>Bletilla striata</i>	13
紫菀科植物	2-carboxyl-3,4'-dihydroxy-5- β -D-xylopyranosyloxybibenzyl(XLVII)		
	tragopogonic acid(XLVIII)		
		蒜叶波罗门参 <i>Tragopogon porrifolius</i>	14
			15
			16
			17
			18

收稿日期: 2008-05-09

作者简介: 戴 一(1979—), 男, 安徽省亳州市人, 硕士, 研究方向为生理活性天然产物。

Tel: (0531)88380553 E-mail: daiyiii@yahoo.cn

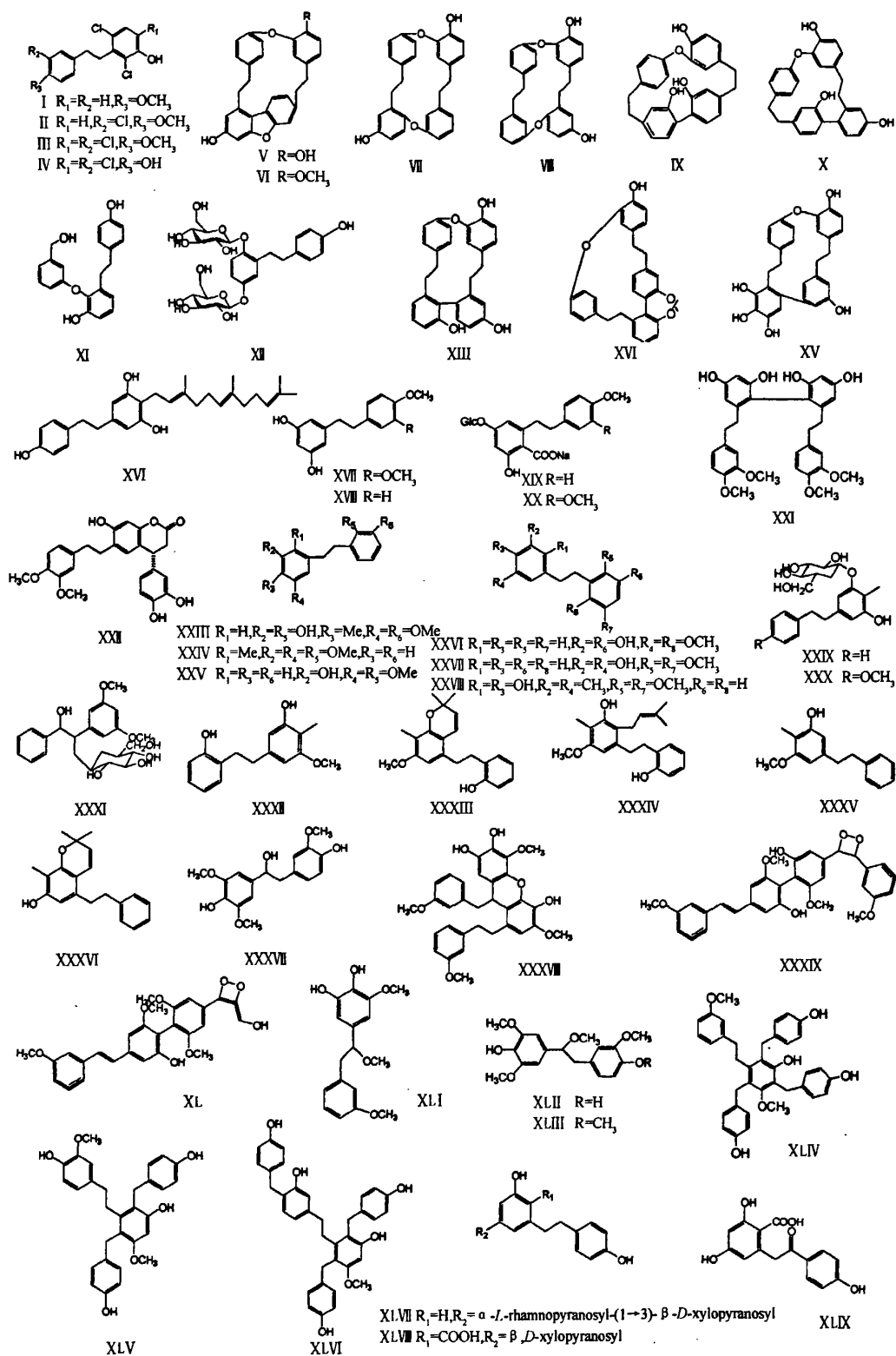


图1 联苯、双联苯结构式

Fig. 1 Structures of bibenzyls and bis (bibenzyls)

1 化学成分和生物活性

联苯类化合物植物来源丰富,从苔藓植物到较高等植物中均已获得大量此类化合物。随着分离手段的不断提高,陆续从植物中获得新的联苯类化合物。根据新获得联苯化合物的结构特点,分类介绍近年来得到的联苯类化合物及其生物活性。

1.1 简单联苯:简单联苯大多是苯环和(或)连接苯环的链桥上有简单的取代基,如甲基、甲氧基、羟基、氯等。从百部科植物直立百部 *Stemona sessilifolia* (Miq.) Miq. 和百部 *S. japonica* (Blume) Miq. 分别分离得到 stilbestemins M、N、O (XX~XXV) 和 stilbestemins J、K、L (XXVI~XXVIII), 它们都是新的简单联苯化合物,其中化合物 stilbestemins L 对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌具有很强的抗菌活性^[9,10]。Bauhinol E (XXXI) 是从紫羊蹄甲 *Bauhinia purpurea* L. 分出的新简单联苯化合物,具有抗分支杆菌活性^[12]。此外, Zhang 等^[16]从石斛 *Dendrobium nobile* Lindl. 茎的 60% 乙醇提取物中分离出 3 个新的简单联苯 nobilin A、B、C (XL~XLII)。Wu 等^[8]从台湾的一种蕨类植物姬书带蕨 *Vittaria anguste-elongata* Hay. 中分离出两种新的简单联苯化合物 vittarin A (XVI) 和 vittarin B (XVII)。Apisantiyakom 等^[13]从 *Bauhinia saccocalyx* Pierre 分得到新简单联苯化合物 bauhinols C (XXXV), 为棕色黏稠液体。Tragopogonic acid (XLIX) 是从蕨叶波罗参 *Tragopogon porrifolius* L. 得到的新的简单联苯化合物,在苯基上含有羰基。以抗坏血酸、咖啡酸和绿原酸为对照, DPPH 法测定 tragopogonic acid 的自由基清除活性,显示了中等强度的自由基清除活性,但活性比对照物低^[18]。Nobilin D、E (XXXVI、XXXVII) 是两个新的联苯类化合物,分别以两种方法测定它们的抗氧化活性,在 DPPH 法中它们具有与维生素 C 近似强度的抗氧化活性,在 ORAC 法中 nobilin D 显示出了比维生素 C 更强的抗氧化活性;而且二者具有比白藜芦醇更强地抑制 NO 产生的作用^[14]。2,6-Dichloro-3-hydroxy-4'-methoxybiphenyl (I)、2,6,3'-trichloro-3-hydroxy-4'-methoxybiphenyl (II)、2,4,6,3'-tetrachloro-3-hydroxy-4'-methoxybiphenyl (III)、2,4,6,3'-tetrachloro-3,4'-dihydroxybiphenyl (IV) 在一个苯环上有两个氯原子间位取代,是从多枝片叶苔 *Riccardia polyclada* (Mitt.) Hassel 中得到的新化合物,化合物 I~N 对害虫显示了很好的活性。此外化合物 I、N 对海灰翅夜蛾幼虫有中等强度的拒食作用,抑制草本支孢菌的生长^[2]。

1.2 含异戊二烯单位联苯:此类化合物是联苯苯环上有异戊二烯单位取代,异戊二烯单位或成支链或成环。bauhinols A、B、D (XXXIII、XXXIV、XXXV) 是从 *Bauhinia saccocalyx* 分得的 3 个新联苯化合物,结构中都含异戊二烯单位,且 bauhinols A、D 的异戊二烯与苯环形成苯并吡喃单位。Bauhinol B 是 bauhinol A 的一个衍生物,是 3-甲-2-丁烯基取代了二甲基-2H-1-吡喃环。Bauhinol D 为黄色黏稠液体,在溶液中非常不稳定。Bauhinol A 对小细胞肺癌 NCI-H187 细胞、乳腺癌 BC 细胞和口腔癌 KB 细胞具有显著的细胞毒性,

IC₅₀ 值 2.7~4.5 mg/mL。Bauhinol B 对 NCI-H187 细胞、BC 细胞有细胞毒作用,IC₅₀ 分别为 1.1、9.7 mg/mL,而对 KB 细胞无活性。同时化合物 bauhinols A、B 具有中等强度的抗分枝杆菌活性,但 20 μg/mL 时对 K1 型疟原虫株没有活性,前者对 COX-1 和 COX-2 无活性,而后者对 COX-1 和 COX-2 有抑制活性, Bauhinol D 不稳定没有测定活性^[12]。另外 Nagashima 等^[7]从采自新西兰杰克森河的一个未被鉴定的扁萼苔属 (*Radula* Dum.) 种中分离得到的新联苯化合物 (XVI), 含有 3 个异戊二烯基单位,化学结构鉴定为 3,5,4-trihydroxy-4-(3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienyl) biphenyl。

1.3 糖苷类联苯:糖苷类联苯是指在联苯的苯环或桥键有糖基取代。5,4'-Dihydroxy-3- α -1-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xylopyranosyloxybiphenyl (XVI) 2-carboxyl-3,4'-dihydroxy-5- β -D-xylopyranosyloxybiphenyl (XVII) 是从蕨叶波罗参得到的新的化合物,以苷的形式存在。以抗坏血酸、咖啡酸和绿原酸为对照, DPPH 法测定化合物 XVI、XVII 的自由基清除活性,结果化合物 XVI 显示了中等强度的自由基清除活性,但活性都比对照物低^[18]。Lee 等^[11] 对叶百部 *Stemona tuberosa* Lour. 的根部分离出 3 个新联苯糖苷类化合物 stilbestemin B 3'- β -D-glucopyranoside (XXX)、stilbestemin H 3'- β -D-glucopyranoside (XXXI)、stilbestemin I 2"- β -D-glucopyranoside (XXXI), 通过 MTT 实验发现这 3 个化合物都能显著保护神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞免受 6-羟基多巴胺诱导的神经毒性。Qu 等^[5]从地钱 *Marchantia polymorpha* L. 乙醇提取物的水溶性部分分离得到一个新的糖苷类联苯 α , β -dihydrostilbene-2,4',5-triol 2,5-di (β -D-glucopyranoside) (XI)。Vittarin C (XIX) 和 vittarin D (XX) 是从台湾蕨类植物姬书带蕨分得的两个新的糖苷类联苯,分子中含一个羧基,以钠盐的形式存在^[3]。

1.4 双联苯:双联苯化合物是两分子联苯通过 C-C 或 C-O 连接组合而成。苔是双联苯的主要植物资源。花萼苔素 A、B (asterelin A、B, V、VI), 11-O-demethyl marchantin I (VI)、dihydroptychantol A (VII) 是从狭叶花萼苔 *Asterella angusta* (Steph.) Pande, Srivastava et Khan 得到的 4 个新的双联苯化合物。Asterelin A、B 含有二苯并呋喃结构,是双联苯中首例含有这样结构的化合物。活性实验显示 4 个化合物对临床上常见的致病真菌白色念珠菌显示了中等强度的抗菌活性^[3]。Niu 等^[6]从四川乐山的地钱得到 3 个新的双联苯化合物 plagiochin E (XIII)、13,13'-O-isopropylidenericcardin D (XIV)、片叶苔素 H (riccardin H, XV)。通过生物自显影技术,以咪康唑作阳性对照测定其抗真菌活性,相对于 0.01 μg 咪康唑,其 MID 分别是 0.2、0.4 和 4.0 μg。可见化合物 XIII、XV 的抗真菌活性较显著。Polymorphatin A (V) 和 isoriccardin D (X) 是 Fang 等^[4]从地钱中分离出来的两个新的双联苯化合物,其中前者代表一种新类型的双联苯骨架。书带蕨素 E (vittarin E, XXI) 是从姬书带蕨分离出一种新的双联苯化合物^[8]。

1.5 其他:近年来除了得到上述4种类型联苳外,还分到了一些结构新颖的化合物。Feng等^[17]从白芨 *Bletilla striata* (Thunb.) Rchb. f. 的根茎分离出3个结构新颖的联苳化合物白芨亭 A、B、C (blestitins A、B、C, XLV ~ XLVII)。Dendronophenol A (XXXIX) 和 dendronophenol B (XL) 是 Liu 等^[18]从 *Dendrobium nobile* 的茎分离出来的两个新的联苳化合物,前者是两个联苳通过 C-C 键连接,后者是一个联苳和苯丙基通过 C-C 键连接,这在天然产物是非常罕见的。2-[3-(Hydroxymethyl) phenoxy]-3-[2-(4-hydroxyphenyl) ethyl] phenol (XI) 是得到的首例由一个联苳通过氧和一个苯甲醇相连,此化合物是从地钱分得的一个新化合物^[4]。Vittarin F (XXI) 分子中的一个苯环以二氢香豆素形式存在,此化合物是分自于姬书带蕨^[8]。

2 筛分联苳类化合物的方法

联苳类化合物大多具有很好的生物活性,开发潜力有很大,研究从植物中快速准确地筛分联苳类化合物的方法具有重要意义。Xing 等^[19]采用 LC-DAD/MS/MS 的方法快速从苔藓粗提物中筛分双联苳化合物取得很好的效果,在 50 min 的时间内粗提物中的双联苳化合物得到基线分离。此方法定性精度较高,不但可以辨别不同类型的双联苳(如 A、B、C 型),而且烷氧基取代数目也能被鉴定。通过对几种苔藓的实验表明这是一种简单方便的确定天然产物结构家族的方法。Yang 等^[20]用高效液相色谱联合质谱及二极管阵列检测器对叠鞘石斛中的联苳化合物同时进行定性、定量分析取得很好的效果。Guo 等^[21]用 EI-TOF 和 ESI-TQ 质谱对苔藓中的 A、B、C 型双联苳化合物进行研究,结果 3 种类型的双联苳 EI-MS 和 ESI-MS/MS 图谱表现出差异,通过这种差异可以鉴定双联苳的类型及烷氧基取代的数目,有利于高通量筛分苔藓中新奇的双联苳化合物。

3 联苳类化合物的构效关系研究

为了更好地开发利用联苳类化合物,对其构效关系研究是必要的。Roldos 等^[22]通过体内外实验研究了 14-hydroxylunularin (苔藓中一种天然羟基联苳) 的抗原虫活性,实验结果显示活性高且对哺乳动物细胞没有细胞毒作用,初步的构效关系表明联苳的抗寄生虫活性依赖于芳环上羟基的位置和数目,另外连接芳环的碳桥键是饱和碳对生物活性非常重要,这与用 Tomocomb 软件计算机分析的结果一致。Harinantenaina 等^[23]研究了从苔藓中分离出的地钱素 (marchantin) A、marchantin D、perrotein F 等 19 个双联苳化合物对 RAW264.7 巨噬细胞脂多糖诱导的一氧化氮合酶 (NOS) 抑制作用,发现 7、8 位和 (或) 7' / 8' 位饱和键和酚羟基是抑制 NO 产生必需的;1-2' 和 14-11' 二芳基醚键对具有强的抑制作用非常重要;13' 位羟基,14-12' 二芳基醚键和 11 或 1' 位甲氧基的存在具有更高水平抑制 NO 的产生,在这 19 个化合物中, marchantin A 活性最强。

4 全合成

Barrero 等^[24]以 Cp_2TiCl_2 催化溴苳 5-(bromomethyl)-1,2,3-trimethoxybenzene 进行碳碳键偶联反应合成了 1,2-bis-

(3,4,5-trimethoxyphenyl) ethane, 此化合物是从 *Frullania brittoniae* spp. *truncatifolia* 分离出来的一个二聚体(图 2)。

(-)-Perrottetinene 是从宁扁蓐苔 *Radula perrottetii* Gott. ex Steph. 中分得的,以前对它的合成由于立体选择性差,合成受阻。Song 等^[25]以 9 步反应 15% 的总收率首次成功全合成了宁扁蓐苔烯 [(-)-perrottetinene], 并指定了其绝对构型(图 3)。

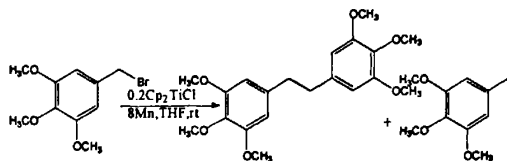


图 2 1,2-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane 的合成

Fig. 2 Synthesis of 1,2-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethane

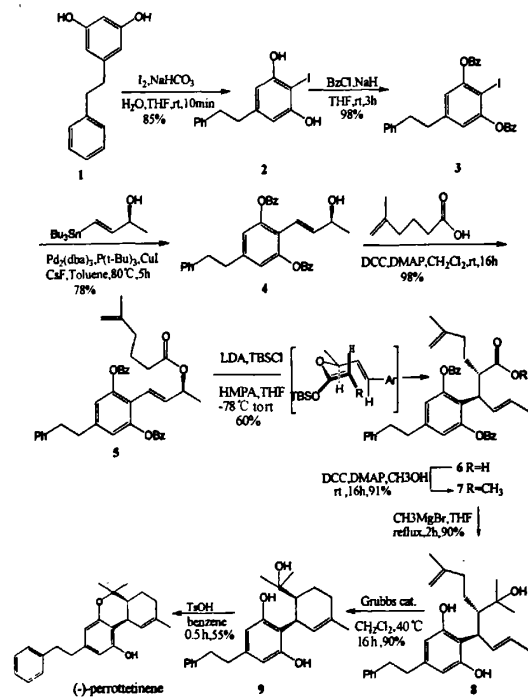


图 3 (-)-perrottetinene 的合成

Fig. 3 Synthesis of (-)-perrottetinene

此外, Harrowven 等^[26]首次成功合成了分自苔 *Cavicularia densa* 中的大环联苳 cavicularin, 此化合物是二苯基和二氢菲通过一个二芳基键和一个醚键连接, 环张力大, A 环为船式构象, 扭转和大环平面呈 15°, 合成的关键步骤采用了自由基诱导的跨环缩合反应, 克服了关闭张力大环动力学障碍和扭曲 A 环的热力学限制。Speiche 等^[27]采用 TentaGel® 树脂作为固相载体, 通过 Suzuki、Wittig 和氢化等一系列反应成功合成了大环联苳 isoplagiochin C 和 D, 这两个化合物分自于多枝羽苔 *Plagiochila fruticosa* Mitt.、*P. deflexa* Mont. & Gottsche 和櫻耳剪叶苔 *Herberta sakuraii*

(Warnst.) Hatt.。连接着中间体的多聚物特性可以通过HR-MAS、NMR 图谱展现。这个合成路线可扩展用于合成小部

5 结语

联苳类化合物母核结构虽然简单,但芳环及连接芳环的桥链取代基多样使其具有多样的结构类型,表现出多种生物活性,在医药、农药等方面具有广泛的开发前景。联苳类化合物来源物种虽多,但植物资源分布于多个种属,值得注意的是许多物种对环境要求较高,植物资源稀少,尤其是苔藓植物虽然分布面积较广,但密度较小,种间杂生,不易区别和分离,难以大量采集。因此要想深入开发联苳类化合物,首先要深入研究含联苳物种的化学成分,寻找各物种之间的联系和成分的互补,取长补短,综合利用;其次对于那些含联苳稀缺物种考虑人工栽培、组织培养等;再次部分联苳化合物可以采取结构修饰及半合成、全合成的途径。如今科技发展日新月异,基因工程的出现也给联苳物种的开发注入新的活力,相关报道也陆续出现。总之,要综合利用有限的植物资源和科技开发联苳资源。

参考文献:

- [1] Newman D J. Natural products as leads to potential drugs: an old process of the new hope for drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(9): 2589-2599.
- [2] Labbé C, Faini F, Villagrán C, et al. Bioactive polychlorinated bibenzyls from the liverwort *Riccardia polyclada* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(12): 2019-2021.
- [3] Qu J B, Xie C F, Guo H, et al. Antifungal dibenzofuran bis (bibenzyl)s from the liverwort *Asterella angusta* [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(13): 1767-1774.
- [4] Fang L, Guo H F, Lou H X. Three new bibenzyl derivatives from the Chinese liverwort *Marchantia polymorpha* L. [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90: 748-752.
- [5] Qu J B, Xie C F, Ji M, et al. Water-soluble constituents from the Liverwort *Marchantia polymorpha* [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90: 2109-2115.
- [6] Niu C, Qu J B, Lou H X. Antifungal bis [bibenzyls] from the Chinese liverwort *Marchantia polymorpha* L. [J]. *Chem Biodivers*, 2006, 3(1): 34-40.
- [7] Nagashima F, Kuba Y, Asakawa Y. Diterpenoids and aromatic compounds from the three New Zealand liverworts *Jamesoniella kirkii*, *Balantiopsis rosea*, and *Radula* species [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(6): 902-906.
- [8] Wu P L, Hsu Y L, Zao C W, et al. Constituents of *Vittaria anguste-elongata* and their biological activities [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(8): 1180-1184.
- [9] Zhang T, Zhang Y Z, Tao J S. Antibacterial constituents from *Stemona sessilifolia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(5): 479-485.
- [10] Yang X Z, Tang C P, Ye Y. Stilbenoids from *Stemona japonica* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(1-2): 47-53.
- [11] Lee K Y, Sung S H, Kim Y C. Neuroprotective bibenzyl glycosides of *Stemona tuberosa* roots [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(4): 679-681.
- [12] Boonphong S, P uangsombat P, Baramée A, et al. Bioactive compounds from *Bauhinia purpurea* possessing antimalarial, antimycobacterial, antifungal, anti-inflammatory, and cytotoxic activities [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(5): 795-801.
- [13] Apisantiyakom S, Kittakoop P, Manyum T, et al. Novel biologically active bibenzyls from *Bauhinia saccocalyx* Pierre [J]. *Chem Biodivers*, 2004, 1(11): 1694-1701.
- [14] Zhang X, Xu J K, Wang J, et al. Bioactive bibenzyl derivatives and fluorenones from *Dendrobium nobile* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(1): 24-28.
- [15] Liu Q F, Chen W L, Tang J, et al. Novel bis (bibenzyl) and (propylphenyl) bibenzyl derivatives from *Dendrobium nobile* [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90: 1745-1750.
- [16] Zhang X, Gao H, Wang N L, et al. Three new bibenzyl derivatives from *Dendrobium nobile* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(1-2): 113-118.
- [17] Feng J Q, Zhang R J, Zhao W M. Novel bibenzyl derivatives from the tubers of *Bletilla striata* [J]. *Helv Chim Acta*, 2008, 91: 520-525.
- [18] Zidorn C, Lohwasser U, Pschorr S, et al. Bibenzyls and dihydroisocoumarins from white salsify (*Tragopogon porrifolius* subsp. *porrifolius*) [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(14): 1691-1697.
- [19] Xing J, Xie C F, Qu J B, et al. Rapid screening for bis-bibenzyls in bryophyte crude extracts using liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(15): 2467-2476.
- [20] Yang L, Wang Y, Zhang G N, et al. Simultaneous quantitative and qualitative analysis of bioactive phenols in *Dendrobium aurantiacum* var. *denneanum* by high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry and diode array detection [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(7): 687-694.
- [21] Guo H F, Xing J, Xie C F, et al. Study of bis (bibenzyls) in bryophytes using electron ionization time-of-flight and electrospray ionization triple-quadrupole mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(8): 1367-1374.
- [22] Roldos V, Nakayama H, Rolo' n M, et al. Activity of a hydroxybibenzyl bryophyte constituent against *leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi*: In silico, in vitro and in vivo activity studies [J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 11: 1-11.
- [23] Harinantenaina L, Quang D N, Takeshi N, et al. Bis (bibenzyls) from liverworts inhibit lipopolysaccharide-induced inducible NOS in RAW 264.6 cells: a study of structure-activity relationships and molecular mechanism [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(12): 1779-1781.
- [24] Barrero A F, Herrador M M, del Moral J F, et al. Couplings of benzylic halides mediated by titanocene chloride: synthesis of bibenzyl derivatives [J]. *J Org Chem*, 2007, 72(6): 2251-2254.
- [25] Song Y, Hwang S, Gong P, et al. Stereoselective total synthesis of (-)-perrottetinene and assignment of its absolute configuration [J]. *Org Lett*, 2008, 10(2): 269-271.
- [26] Harrowven D C, Woodcock T, Howes P D. Total synthesis of cavicularin and riccardin C: addressing the synthesis of an arene that adopts a boat configuration [J]. *Angew Chem Int*, 2005, 44: 3899-3901.
- [27] Speicher A, Backes T, Grosse S. Syntheses of macrocyclic bisbibenzyls on solid support [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61: 11692-11696.

日本汉方药注册介绍

宋立平¹,金兆祥¹,徐晓阳¹,马 军²

(1. 天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂,天津 300457;

2. 莱生(天津)天然保健品开发有限公司,天津 301700)

摘 要:介绍了日本汉方药注册依据、申报资料要求、审查方针、审批流程等,以加深我国对日本汉方药注册的了解并能有所借鉴。

收稿日期:2008-05-20