



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108003083 A

(43)申请公布日 2018.05.08

(21)申请号 201711192654.9

(22)申请日 2017.11.24

(71)申请人 厦门医学院

地址 361000 福建省厦门市集美区灌口中
路1999号

(72)发明人 张岗 罗联忠 向冰冰 许莉
廖源浩 陈丹 秦飞

(74)专利代理机构 厦门市首创君合专利事务所
有限公司 35204

代理人 张松亭 秦彦苏

(51)Int.Cl.

C07D 207/333(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页 附图4页

(54)发明名称

一种从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法及其吡咯醛类化合物

(57)摘要

本发明公开了一种从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法及其吡咯醛类化合物,将叶片山海绵破碎后,乙醇浸提,除盐,得到海绵总提取物;海绵总提取物用石油醚及二氯甲烷萃取得到吡咯醛类总提取物;吡咯醛类总提取物用硅胶色谱柱分离后,再进行反相色谱分离,再依次用制备高效液相法和半制备高效液相法进行单体纯化,得到8个高纯度的吡咯醛类化合物,其中两个为首次报道的新化合物。本发明的方法能够快速富集和分离吡咯醛类物质,且分离速度快、效率高。

1. 一种从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:包括:

1) 将叶片山海绵破碎后,加入1~2倍量无水乙醇,在8000~12000r/min转速下湿法粉碎;粉碎后海绵加入4.5~5.5倍量无水乙醇浸泡6~8d,且每天超声振动辅助提取0.5~1.5h,然后固液分离,固体部分重复上述加入无水乙醇浸泡→超声振动辅助提取→固液分离的步骤若干次,合并得到的液体部分,得到海绵粗浸提液;

2) 取步骤1)得到的海绵粗浸提液,回收溶剂至干,得到乙醇粗提物;向该乙醇粗提物中加入0.8~1.2倍量甲醇,产生的沉淀通过固液分离除去,液体部分回收溶剂至干,得到海绵总提取物;

3) 向步骤2)得到的海绵总提取物中加入0.8~1.2倍量的水,制成混悬液;混悬液加入2.5~3.5倍量石油醚萃取,分出石油醚层,剩余部分重复上述石油醚萃取步骤若干次,合并得到的石油醚层,回收溶剂至干,得到石油醚提取物;最后一次石油醚萃取并分出石油醚层后的剩余部分加入2.5~3.5倍量二氯甲烷萃取,分出二氯甲烷层,剩余部分重复上述二氯甲烷萃取步骤若干次,合并得到的二氯甲烷层,回收溶剂至干,得到二氯甲烷提取物;合并石油醚提取物与二氯甲烷提取物,得到吡咯醛类总提取物;

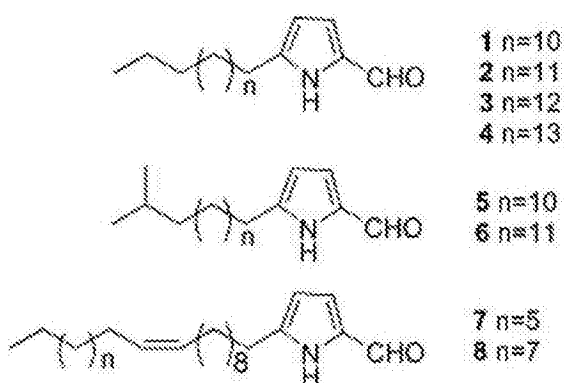
4) 取步骤3)得到的吡咯醛类总提取物,加入0.3~0.5倍量的二氯甲烷溶解后,按照上样量与硅胶的质量比为1:4~6的比例取100~200目色谱用硅胶,湿法装柱,色谱柱规格45cm×10cm;湿法上样后,进行柱色谱分离:以二氯甲烷-甲醇混合液及甲醇为洗脱液,依次按照93~97%二氯甲烷→78~82%二氯甲烷→58~62%二氯甲烷→38~42%二氯甲烷→18~22%二氯甲烷→0%二氯甲烷进行梯度洗脱,每一梯度洗脱1~12个柱体积,分别收集各梯度的洗脱液,浓缩至干,通过薄层色谱分离、检识并合并碘化铋钾阳性的洗脱部分;

5) 取步骤4)得到的碘化铋钾阳性的洗脱部分进行反相色谱分离:色谱填料为YMC ODS-A,粒径50μm;湿法上样;以甲醇-水混合液及甲醇为洗脱液,依次按照58~62%甲醇→68~72%甲醇→78~82%甲醇→88~92%甲醇→98~100%甲醇进行梯度洗脱,每一梯度洗脱4~8个柱体积,分别收集各梯度的洗脱液,得到58~62%甲醇组分、68~72%甲醇组分、78~82%甲醇组分、88~92%甲醇组分、98~100%甲醇组分;

6) 取步骤5)中得到的68~72%甲醇组分,加入甲醇溶解并制成0.75~0.85mg/ml的溶液,采用制备高效液相法进行纯化:HPLC条件为:固定相:HPLC制备柱YMC ODS-A,250×20mm,粒径5μm;流动相:88~92%甲醇;流速:7.5~8.5ml/min;进样量:0.4~0.6ml;检测波长:210nm和300nm;收集吡咯醛类化合物特征吸收峰洗脱液,浓缩,得到含有一系列吡咯醛类化合物的粗品;

7) 取步骤6)得到的粗品,加入甲醇溶解并制成0.9~1.1mg/ml的溶液,采用半制备高效液相法进行纯化:HPLC条件为:固定相:HPLC半制备柱YMC ODS-A,250×10mm,粒径5μm;流动相:88~92%甲醇;流速:1.4~1.6ml/min;进样量:48~52μl;检测波长:210nm和300nm;收集吡咯醛类化合物特征吸收峰洗脱液,浓缩,得到含有一系列吡咯醛类化合物的纯品。

2. 根据权利要求1所述的从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:所述步骤7)中,得到的一系列吡咯醛类化合物的结构式如下式所示:



3. 根据权利要求1所述的从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:所述步骤4)中,采用BUCHI中低压制备液相分离系统Sepacore进行柱色谱分离。

4. 根据权利要求1所述的从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:所述步骤4)中,薄层色谱的条件为:硅胶G₂₅₄薄层板,展开剂为体积比9~11:1的二氯甲烷-甲醇混合液,显色剂为9~11%硫酸-乙醇溶液和碘化铊钾显色剂。

5. 根据权利要求1所述的从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:所述步骤6)中,制备高效液相法采用的色谱仪为Agilent 1260 infinity制备系统。

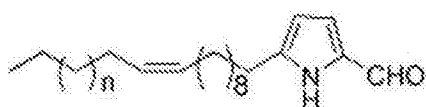
6. 根据权利要求1所述的从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:所述步骤6)中,检测器为光电二极管阵列检测器。

7. 根据权利要求1所述的从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:所述步骤7)中,半制备高效液相法采用的色谱仪为岛津LC-6AD制备系统。

8. 根据权利要求1所述的从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:所述步骤7)中,检测器为光电二极管阵列检测器。

9. 根据权利要求1所述的从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,其特征在于:所述步骤3)中,采用高效液相色谱法对石油醚提取物和二氯甲烷提取物中的吡咯醛类化合物进行分析:Agilent 1260 infinity分析系统;色谱柱:YMC ODS-A, 250×4.6mm, 粒径5 μ m;流动相:88~92%甲醇;流速:0.9~1.1ml/min;进样量:9~11 μ l;检测器:光电二极管阵列检测器;检测波长:210nm和300nm。

10. 一种吡咯醛类化合物,其特征在于:所述吡咯醛类化合物的结构式如下式所示:



其中, $n=5$ 或 7 。

一种从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法及其吡咯醛类化合物

技术领域

[0001] 本发明属于药物分离工艺领域,具体涉及一种从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法及其吡咯醛类化合物。

背景技术

[0002] 海绵是最简单的多细胞动物,种类繁多,分为790属80科,超过8000个物种。海绵含有丰富的活性物质,是最重要的海洋活性物质资源之一。许多海绵来源的化合物具有特异性的抗肿瘤、抗微生物、抗病毒以及抑制各种生物酶等生理活性。海绵化学成分及生物活性研究一直是海洋天然产物研究的热门领域。

[0003] 山海绵属(*Mycale*)是寻常海绵纲(*Demospongiae*),繁骨海绵目(*Poecilosclerida*),山海绵科(*Mycalidae*)的重要种类,约有640多种。在福建东南沿岸广泛分布有叶片山海绵(*Mycale phyllophila*),自然资源丰富。研究表明,叶片山海绵中含有吡咯醛类化合物,是该种海绵的特征性成分之一。据报道,吡咯醛类化合物对前列腺癌细胞DU-145、前列腺癌细胞LN-caP、卵巢腺癌细胞IGROV、黑素瘤细胞SK-MEL-28、肺腺癌细胞A-549、慢性粒细胞性白血病细胞K562、胰腺癌细胞PANC-1、结肠癌细胞HT-29、结肠癌细胞LOVO、结肠腺癌耐阿霉素细胞LOVO-DOX、子宫颈上皮腺癌HELA等均具有细胞毒性,部分化合物还能抑制人乳腺癌细胞的低氧诱导因子-1(HIF-1 α)的表达,在抗肿瘤药物开发中具有重要价值。

[0004] 吡咯醛类化合物种类多,结构相似度高,获得纯品天然物的难度极大。目前,尚未有从叶片山海绵中分离纯化系列吡咯醛类化合物的工艺报道。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于克服现有技术的不足之处,提供了一种从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法及其吡咯醛类化合物。本发明的方法能够快速富集和分离吡咯醛类物质,首次从该种海绵中得到了8个高纯度的吡咯醛类化合物,其中两个为首次报道的新结构化合物。

[0006] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案之一是:

[0007] 一种从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,包括:

[0008] 1) 将叶片山海绵破碎后,加入1~2倍量无水乙醇,在8000~12000r/min转速下湿法粉碎;粉碎后海绵加入4.5~5.5倍量无水乙醇浸泡6~8d,且每天超声振动辅助提取0.5~1.5h,然后固液分离,固体部分重复上述加入无水乙醇浸泡→超声振动辅助提取→固液分离的步骤若干次,合并得到的液体部分,得到海绵粗浸提液;

[0009] 2) 取步骤1)得到的海绵粗浸提液,回收溶剂至干,得到乙醇粗提物;向该乙醇粗提物中加入0.8~1.2倍量甲醇,产生的沉淀通过固液分离除去,液体部分回收溶剂至干,得到海绵总提取物;

[0010] 3) 向步骤2)得到的海绵总提取物中加入0.8~1.2倍量的水,制成混悬液;混悬液加入2.5~3.5倍量石油醚萃取,分出石油醚层,剩余部分重复上述石油醚萃取步骤若干次,合并得到的石油醚层,回收溶剂至干,得到石油醚提取物;最后一次石油醚萃取并分出石油醚层后的剩余部分加入2.5~3.5倍量二氯甲烷萃取,分出二氯甲烷层,剩余部分重复上述二氯甲烷萃取步骤若干次,合并得到的二氯甲烷层,回收溶剂至干,得到二氯甲烷提取物;合并石油醚提取物与二氯甲烷提取物,得到吡咯醛类总提取物;

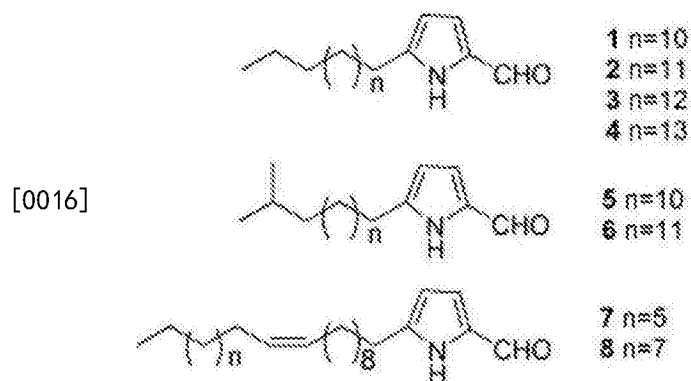
[0011] 4) 取步骤3)得到的吡咯醛类总提取物,加入0.3~0.5倍量的二氯甲烷溶解后,按照上样量与硅胶的质量比为1:4~6的比例取100~200目色谱用硅胶,湿法装柱,色谱柱规格45cm×10cm;湿法上样后,进行柱色谱分离:以二氯甲烷-甲醇混合液及甲醇为洗脱液,依次按照93~97%二氯甲烷→78~82%二氯甲烷→58~62%二氯甲烷→38~42%二氯甲烷→18~22%二氯甲烷→0%二氯甲烷进行梯度洗脱,每一梯度洗脱1~12个柱体积,分别收集各梯度的洗脱液,浓缩至干,通过薄层色谱分离、检识并合并碘化铋钾阳性的洗脱部分;

[0012] 5) 取步骤4)得到的碘化铋钾阳性的洗脱部分进行反相色谱分离:色谱填料为YMC ODS-A,粒径50μm;湿法上样;以甲醇-水混合液及甲醇为洗脱液,依次按照58~62%甲醇→68~72%甲醇→78~82%甲醇→88~92%甲醇→98~100%甲醇进行梯度洗脱,每一梯度洗脱4~8个柱体积,分别收集各梯度的洗脱液,得到58~62%甲醇组分、68~72%甲醇组分、78~82%甲醇组分、88~92%甲醇组分、98~100%甲醇组分;

[0013] 6) 取步骤5)中得到的68~72%甲醇组分,加入甲醇溶解并制成0.75~0.85mg/ml的溶液,采用制备高效液相法进行纯化:HPLC条件为:固定相:HPLC制备柱YMC ODS-A,250×20mm,粒径5μm;流动相:88~92%甲醇;流速:7.5~8.5ml/min;进样量:0.4~0.6ml;检测波长:210nm和300nm;收集吡咯醛类化合物特征吸收峰洗脱液,浓缩,得到含有一系列吡咯醛类化合物的粗品;

[0014] 7) 取步骤6)得到的粗品,加入甲醇溶解并制成0.9~1.1mg/ml的溶液,采用半制备高效液相法进行纯化:HPLC条件为:固定相:HPLC半制备柱YMC ODS-A,250×10mm,粒径5μm;流动相:88~92%甲醇;流速:1.4~1.6ml/min;进样量:48~52μl;检测波长:210nm和300nm;收集吡咯醛类化合物特征吸收峰洗脱液,浓缩,得到含有一系列吡咯醛类化合物的纯品。

[0015] 一实施例中:所述步骤7)中,得到的一系列吡咯醛类化合物的结构式如下式所示:



[0017] 一实施例中:所述步骤4)中,采用BUCHI中低压制备液相分离系统Sepacore进行柱色谱分离。

[0018] 一实施例中:所述步骤4)中,薄层色谱的条件为:硅胶G₂₅₄薄层板,展开剂为体积比

9~11:1的二氯甲烷-甲醇混合液,显色剂为9~11%硫酸-乙醇溶液和碘化铊钾显色剂。

[0019] 一实施例中:所述步骤6)中,制备高效液相法采用的色谱仪为Agilent 1260 infinity制备系统。

[0020] 一实施例中:所述步骤6)中,检测器为光电二极管阵列检测器。

[0021] 一实施例中:所述步骤7)中,半制备高效液相法采用的色谱仪为岛津LC-6AD制备系统。

[0022] 一实施例中:所述步骤7)中,检测器为光电二极管阵列检测器。

[0023] 一实施例中:所述步骤3)中,采用高效液相色谱法对石油醚提取物和二氯甲烷提取物中的吡咯醛类化合物进行分析:Agilent 1260 infinity分析系统;色谱柱:YMC ODS-A, 250×4.6mm,粒径5μm;流动相:88~92%甲醇;流速:0.9~1.1ml/min;进样量:9~11μl;检测器:光电二极管阵列检测器;检测波长:210nm和300nm。

[0024] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案之二是:

[0025] 一种吡咯醛类化合物,所述吡咯醛类化合物的结构式如下式所示:



[0027] 其中,n=5或7。

[0028] 本发明中,所涉及的“倍量”为质量-体积倍数或体积倍数,当被稀释的对象为固体时,所述“倍量”为质量-体积倍数,例如“5倍量”即指1g被稀释的对象加入5ml的液体;当被稀释的对象为液体时,所述“倍量”为体积倍数,例如“5倍量”即指1ml被稀释的对象加入5ml的液体。此为本领域常用表达方式,本领域技术人员根据本发明的记载和公知常识可以毫无疑问地判断所述“倍量”的含义。

[0029] 本技术方案与背景技术相比,它具有如下优点:

[0030] 本申请提出了一种从叶片山海绵中分离吡咯醛类化合物的方法,能够快速富集一类的吡咯醛类物质,同时使用制备高效液相色谱技术对该类物质进行高效快速分离,分离速度快、效率高;首次从该种海绵中得到了8个高纯度的吡咯醛类化合物,其中两个为首次报到的新结构化合物。

附图说明

[0031] 下面结合附图和实施例对本发明作进一步说明。

[0032] 图1为本发明实施例得到的化合物7的核磁共振氢谱图。

[0033] 图2为本发明实施例得到的化合物7的核磁共振碳谱图。

[0034] 图3为本发明实施例得到的化合物8的核磁共振氢谱图。

[0035] 图4为本发明实施例得到的化合物8的核磁共振碳谱图。

具体实施方式

[0036] 下面通过实施例具体说明本发明的内容:

[0037] 1) 将采集的养殖叶片山海绵(10.5kg,湿重)剪碎后,分次放入组织捣碎机并加入1.5倍量无水乙醇,在10000r/min转速下湿法粉碎;合并粉碎后海绵,置于多功能超声波提取仪(EX-TE-10,顺仪设备)中,加入5倍量无水乙醇浸泡7d,期间间隔性超声振动辅助提取,

每天1h,然后过滤,滤液备用;固体部分重复加入5倍量无水乙醇浸泡7d,期间间隔性超声振动辅助提取,每天1h,然后过滤,滤液备用;固体部分再次加入5倍量无水乙醇浸泡7d,期间间隔性超声振动辅助提取,每天1h,然后过滤,滤液备用;合并三次的滤液,得到海绵粗浸提液;

[0038] 2) 取步骤1)得到的海绵粗浸提液,在大容量旋转蒸发仪(Hei-Vap industrial 14GYY74NF38)上于40℃下回收溶剂至干,得到乙醇粗提物4300g;向该乙醇粗提物中加入1倍量甲醇,产生大量白色沉淀,脱盐,过滤,除去无机盐类等不溶性杂质,滤液用旋转蒸发仪在40℃下回收溶剂并浓缩至干,得到海绵总提取物1050g;

[0039] 3) 向步骤1)得到的海绵总提取物中加入1倍量的水,超声波辅助溶解至混合物呈混悬状态,制成混悬液;将此混悬液转移至5000ml分液漏斗中,加入3倍量石油醚,振摇萃取,待分层清晰后,分出石油醚层备用,下层的混悬液重复加入3倍量石油醚,振摇萃取,待分层清晰后,分出石油醚层备用,下层的混悬液再次加入3倍量石油醚,振摇萃取,待分层清晰后,分出石油醚层备用;合并三次的石油醚层,转移至旋转蒸发仪中,40℃下减压回收石油醚,得到石油醚提取物124g,备用;最后一次石油醚萃取并分出石油醚层后的剩余混悬液加入3倍量二氯甲烷萃取,振摇萃取,待分层清晰后,分出二氯甲烷层备用,剩余部分重复加入3倍量二氯甲烷萃取,振摇萃取,待分层清晰后,分出二氯甲烷层备用,剩余部分再次加入3倍量二氯甲烷萃取,振摇萃取,待分层清晰后,分出二氯甲烷层备用;合并三次的二氯甲烷层,转移至旋转蒸发仪中,40℃下减压回收溶剂,得到二氯甲烷提取物54g;

[0040] 经高效液相色谱法(HPLC)分析,上述石油醚提取物和二氯甲烷提取物中均含有吡咯醛类化合物,故合并石油醚提取物与二氯甲烷提取物并冷冻干燥除去水分,最终得到吡咯醛类总提取物175g。

[0041] 上述高效液相色谱法的分析条件为:Agilent 1260 infinity分析系统;色谱柱:YMC ODS-A,250×4.6mm,粒径5μm;流动相:90%甲醇;流速:1.0ml/min;进样量:10μl;检测器:光电二极管阵列检测器;检测波长:210nm和300nm。

[0042] 4) 取步骤3)得到的吡咯醛类总提取物85g,加入0.4倍量的二氯甲烷溶解后,备用;按照上样量与硅胶的质量比为1:5的比例取色谱用硅胶(100~200目,青岛海洋化工有限公司),湿法装柱,色谱柱规格45cm×10cm;湿法上样后,利用BUCHI中低压制备液相分离系统(Sepacore)进行快速柱色谱分离:以二氯甲烷-甲醇混合液及甲醇为洗脱液,依次按照95%二氯甲烷(即二氯甲烷-甲醇混合液中二氯甲烷的体积分数为95%,下同)→80%二氯甲烷→60%二氯甲烷→40%二氯甲烷→20%二氯甲烷→0%二氯甲烷(即甲醇)进行梯度洗脱,视洗脱组分情况每一梯度洗脱2~10个柱体积,分别收集各梯度的洗脱液,每份收集500ml,40℃下减压浓缩至干,通过薄层色谱(TLC)分离、检识并合并碘化铋钾阳性的洗脱部分;所述TLC条件为:硅胶G₂₅₄薄层板,展开剂为体积比10:1的二氯甲烷-甲醇混合液,显色剂为10%硫酸-乙醇溶液和碘化铋钾显色剂;

[0043] 5) 取步骤4)得到的碘化铋钾阳性的洗脱部分(8.7g)进行反相色谱分离:色谱填料为YMC ODS-A,粒径50μm;湿法上样;以甲醇-水混合液及甲醇为洗脱液,依次按照60%甲醇→70%甲醇→80%甲醇→90%甲醇→100%甲醇进行梯度洗脱,每一梯度洗脱5~7个柱体积,分别收集各梯度的洗脱液,得到60%甲醇组分(0.9g)、70%甲醇组分(1.2g)、80%甲醇组分(1.5g)、90%甲醇组分(1.3g)、100%甲醇组分(2.9g);经HPLC分析,吡咯醛类化合物主要存在于70%甲醇组分当中;

[0044] 6) 取步骤5)中得到的70%甲醇组分1g,加入甲醇溶解并制成0.8mg/ml的溶液,采用制备高效液相法进行单体纯化:HPLC条件为:色谱仪:Agilent 1260 infinity制备系统;固定相:HPLC制备柱YMC ODS-A,250×20mm,粒径5μm;流动相:90%甲醇;流速:8ml/min;进样量:0.5ml;检测器:光电二极管阵列检测器;检测波长:210nm和300nm;收集吡咯醛类化合物特征吸收峰洗脱液,浓缩,得到含有一系列吡咯醛类化合物的粗品0.5g;

[0045] 7) 取步骤6)得到的粗品,加入甲醇溶解并制成1mg/ml的溶液,继续采用半制备高效液相法进行单体纯化:HPLC条件为:色谱仪:岛津LC-6AD制备系统;固定相:HPLC半制备柱YMC ODS-A,250×10mm,粒径5μm;流动相:90%甲醇;流速:1.5ml/min;进样量:50μl;检测器:光电二极管阵列检测器;检测波长:210nm和300nm;收集吡咯醛类化合物特征吸收峰洗脱液,浓缩,得到含有一系列吡咯醛类化合物的纯品,分别为以下化合物1~8:

[0046] 5-Tetradecyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (化合物1) 5mg

[0047] 5-Pentadecyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (化合物2) 3.4mg

[0048] 5-Hexadecyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (化合物3) 3.6mg

[0049] 5-Heptadecyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (化合物4) 6.1mg

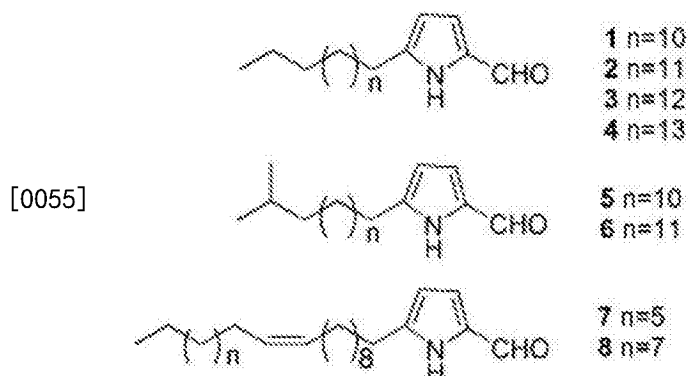
[0050] 5-(13-Methyl-tetradecyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (化合物5) 4.5mg

[0051] 5-(14-Methyl-pentadecyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (化合物6) 5.2mg

[0052] (E)-5-(nonadec-10-en-1-yl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (化合物7) 3.2mg

[0053] (E)-5-(henicos-10-en-1-yl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (化合物8) 6.0mg

[0054] 其中化合物7和8为新化合物,化合物1~6为首次从该种海绵中分得,化合物1~8的化学结构如下式所示:



[0056] 化合物纯度分析:HPLC条件为:色谱仪:Agilent 1260infinity分析系统;色谱柱:YMC ODS-A,250×4.6mm,粒径5μm;流动相:90%甲醇;流速:1.0ml/min;进样量:10μl;检测器:光电二极管阵列检测器;检测波长:300nm;经检测,本实施例所得到的吡咯醛类化合物纯度均在95%以上。

[0057] 本实施例所得到的一系列吡咯醛类化合物的NMR数据如表1所示。化合物7和8的核磁共振氢谱和碳谱如图1和图2所示。

[0058] 表1 本实施例得到的化合物1~8的NMR数据

[0059]

	1		2		3		4	
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H
1	178	9.35 (s)	178.1	9.35 (s)	178.1	9.36 (s)	178.1	9.35 (s)
2	131.7	—	131.8	—	131.8	—	131.8	—
3	122.6	6.87(m)	122.6	6.89 (m)	122.5	6.89 (m)	122.3	6.89 (m)
4	109.5	6.09 (m)	109.5	6.07 (m)	109.5	6.08(m)	109.4	6.08 (m)
5	143	—	143.1	—	142.9	—	142.8	—
6	27.9	2.66 (t, 7.8)	27.9	2.65 (t, 7.8)	27.9	2.65 (t, 7.8)	28	2.66 (t, 7.8)
7	28.9	1.66	28.9	1.65	28.9	1.65	28.9	1.66
8-13	29.7-29.2	1.27	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26
14	29.7-29.2	1.27	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26
15	29.7-29.2	1.27	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26
16	29.7-29.2	1.27	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26
17	29.7-29.2	1.27	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26
18	29.7-29.2	1.27	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26
19	14.0	0.89 (t, 7.8)	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26
20			14.0	0.88 (t, 7.8)	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26
21					14.1	0.88 (t, 7.8)	29.7-29.2	1.26
22							14.1	0.88 (t, 7.8)
23								
24								
25								
26								

[0060]

[0061]

(续表)

	5		6		7		8	
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H
1	177.8	9.29 (s)	178.1 (s)	9.36 (s)	178.1 (s)	9.31 (s)	178.1	9.39 (s)
2	131.6	—	131.8	—	130.0	—	131.8	—
3	122.9	6.92 (m)	122.6	6.89 (m)	122.5	6.91 (m)	122.5	6.89 (m)
4	109.7	6.10 (m)	109.4	6.08 (m)	109.4	6.09 (m)	109.5	6.08 (m)
5	143.4	—	143.2	—	142.9	—	142.9	—
6	27.9	2.65 (t, 7.8)	27.9	2.65 (t, 7.8)	27.9	2.64 (t, 7.8)	27.9	2.64 (t, 7.8)
7	28.9	1.68	28.9	1.65	28.9	1.64	28.9	1.64
8-13	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.26	29.6-28.9	1.25
14	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	27.2	2.02	27.2	2.02
15	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	129.9	5.35 (m)	129.9	5.35 (m)
16	29.7-29.2	1.25	29.7-29.2	1.25	129.9	5.35 (m)	129.9	5.35 (m)
17	39.1	1.13	29.7-29.2	1.25	22.7	2.02	22.7	2.02
18	28.0	1.51	39.1	1.13	29.7-29.2	1.26	29.6-28.9	1.25
19	14.1	0.87 (t, 7.8)	28.0	1.51	29.7-29.2	1.26	29.6-28.9	1.25
20	14.1	0.86 (t, 7.8)	14.1	0.87 (t, 7.8)	29.7-29.2	1.26	29.6-28.9	1.25
21			14.1	0.86 (t, 7.8)	29.7-29.3	1.26	29.6-28.9	1.25
22					29.7-29.2	1.26	29.6-28.9	1.25
23					29.7-29.2	1.26	29.6-28.9	1.25
24					14.1	0.88 (t, 7.8)	29.6-28.9	1.25
25							29.6-28.9	1.25
26							14.1	0.88 (t, 7.8)

[0062]

[0063] 以上所述,仅为本发明较佳实施例而已,故不能依此限定本发明实施的范围,即依本发明专利范围及说明书内容所作的等效变化与修饰,皆应仍属本发明涵盖的范围内。

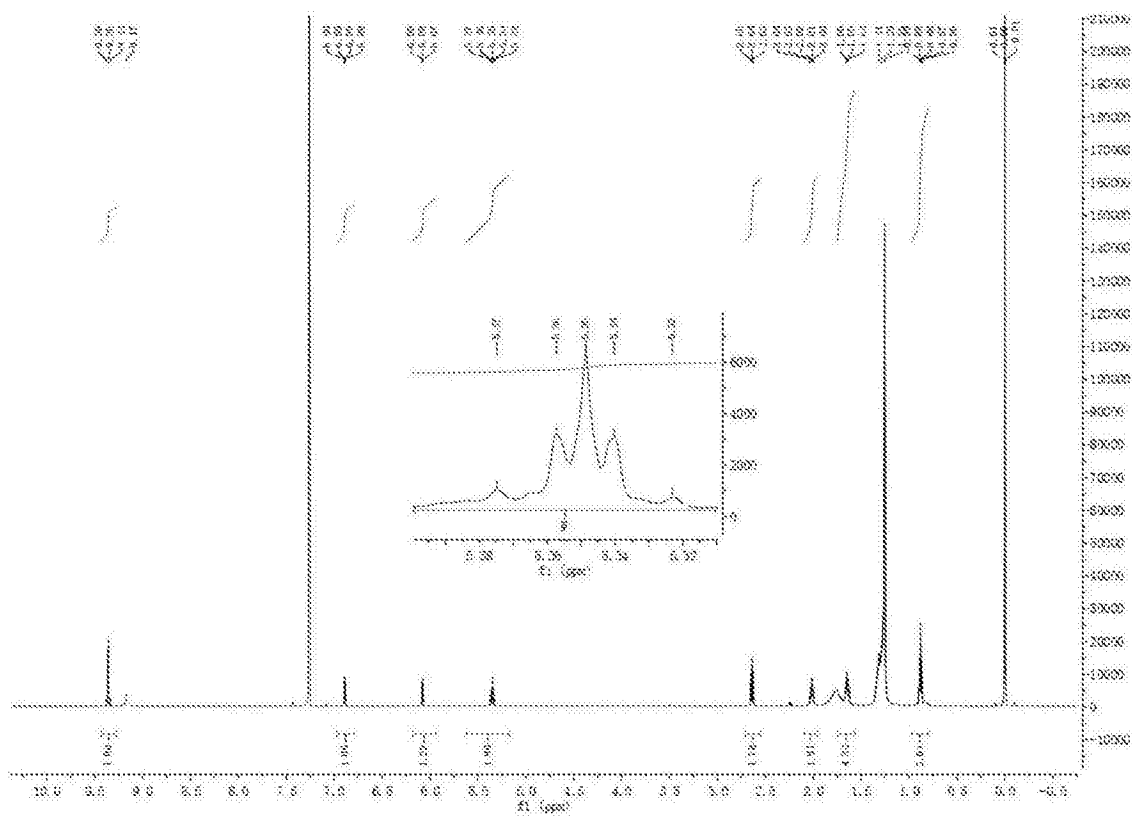


图1

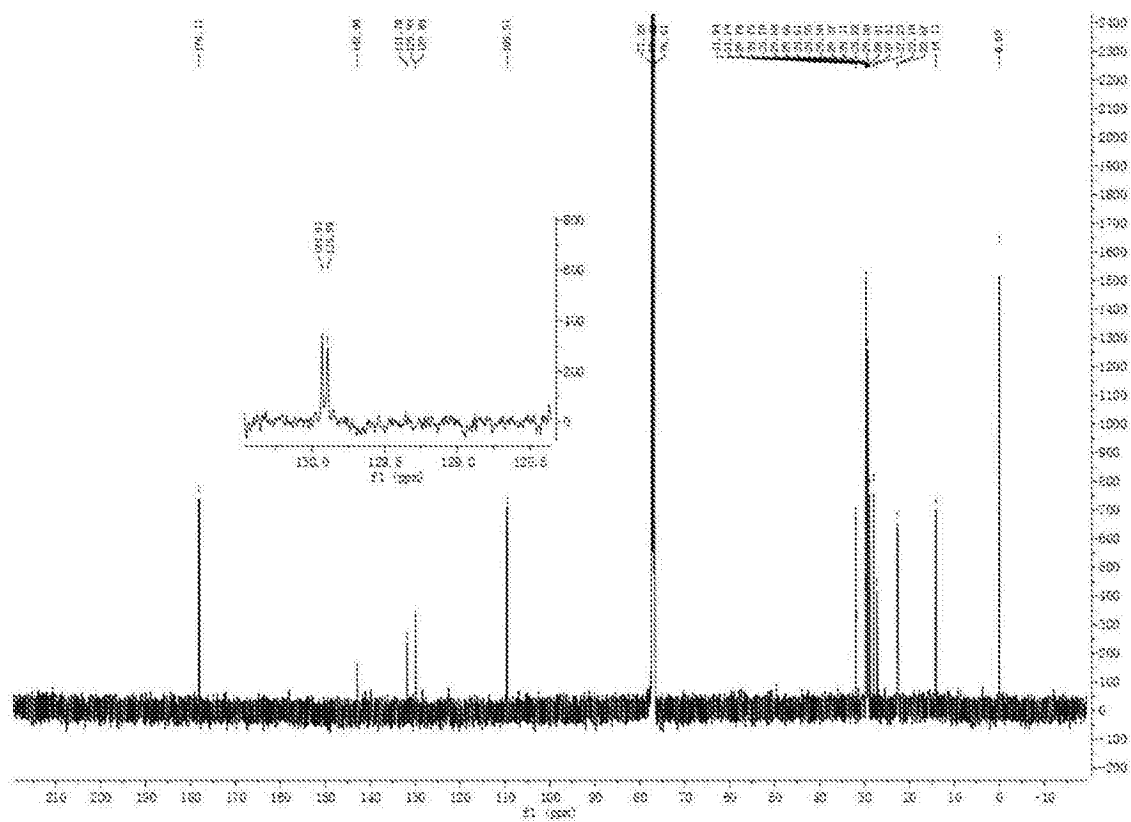


图2

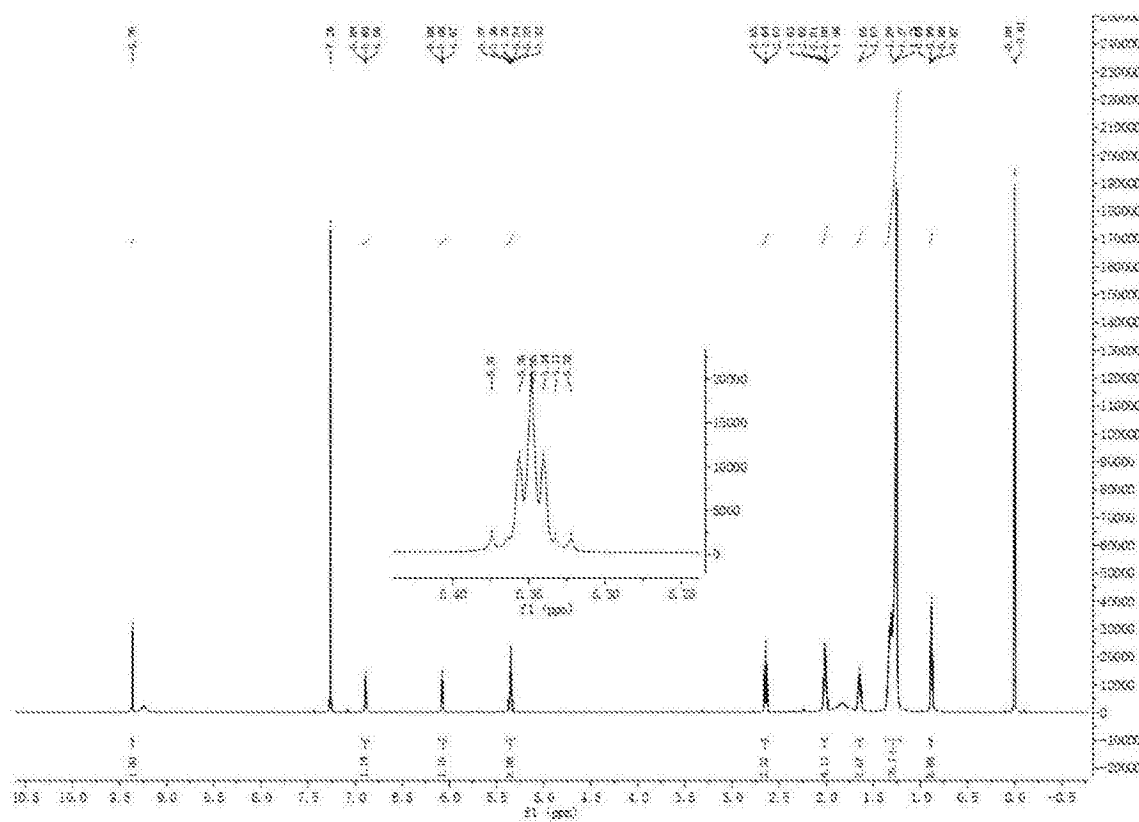


图3

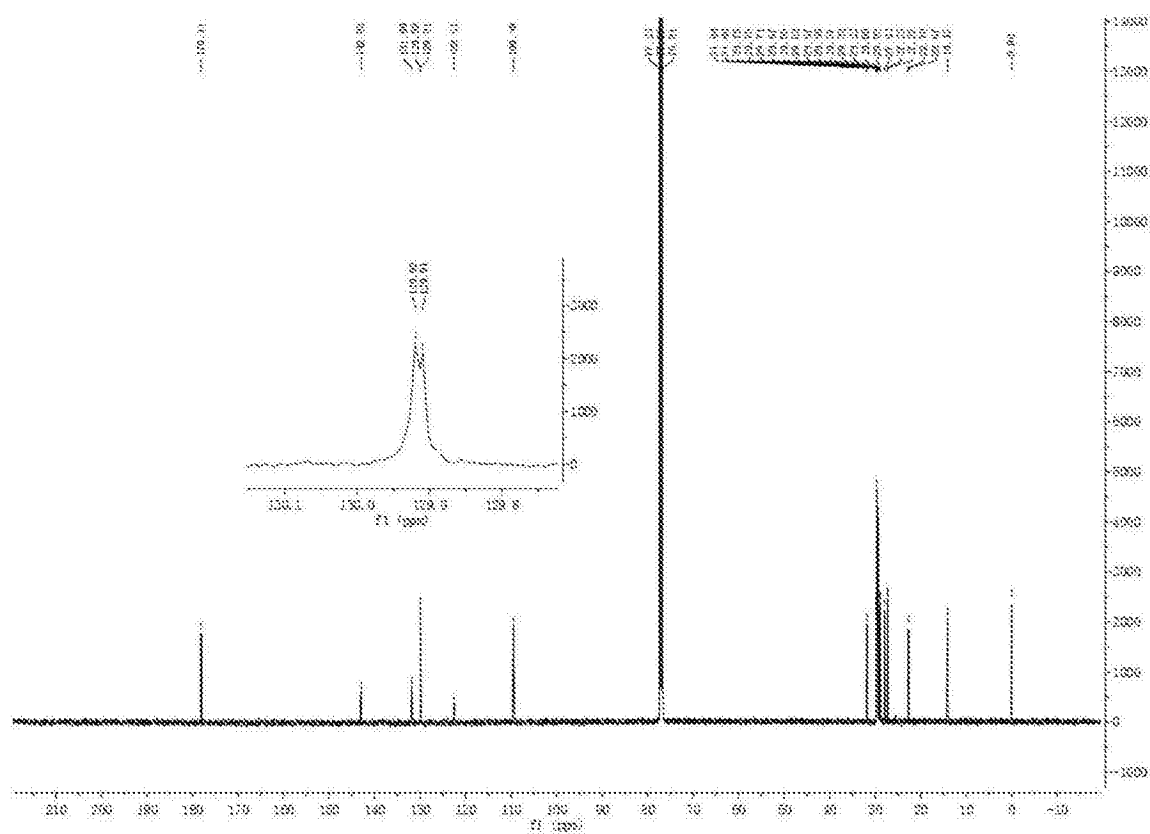


图4