研究简报

二茂铁基三烯酮类姜黄素类似物的合成、晶体结构及电化学性质

卢 博[1#] 陈芳圆[1,2#] 任淑慧[1] 万屏南[1] 李靖聪[1] 欧阳雯婷[1] 林 艳[1*] 崔汉峰[1*]

([1]江西中医药大学药学院 南昌 330004; [2]江西省医药学校中医药系 南昌 330200)

摘 要 以不同取代基的肉桂醛和二茂铁为起始原料,经 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应、Claisen-Schmidt 等反应合成 5 种新型二茂铁基三烯酮类姜黄素类似物,其结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS(ESI-TOF)表征,并用 X-ray 单晶衍射确定了 **5d** 的晶体结构,其构型为反式构型,电化学研究表明化合物 **5a** 具有较高氧化还原活性。

关键词 二茂铁 三烯酮 合成 晶体结构 电化学性质

Syntheses, Crystal Structure and Electrochemical Properties of Ferrocene-Based Trienone Curcumin Analogues

Lu Bo[1#], Chen Fangyuan[1,2#], Ren Shuhui[1], Wan Pingnan[1], Li Jingcong[1], Ouyang Wenting[1], Lin Yan[1*], Cui Hanfeng[1*]

([1] School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, 330004; [2] Department of Chinese Medicine, Jiangxi Pharmaceutical School, Nanchang, 330200)

Abstract Five new ferrocene-based trienone curcumin analogues were synthesized in three steps by Vilsmeier-Haack formylation and Claisen-Schmidt reactions using ferrocene as starting material. Their structures were characterized by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and HRMS (ESI-TOF), and the crystal structure of **5d** was determined by X-ray single-crystal diffraction, and the conformation was *trans*. Electrochemical studies showed that compound **5a** has high redox activity.

Keywords Ferrocene, Trienone, Synthesis, Crystal structure, Electrochemical property

自 20 世纪 50 年代初以来,二茂铁(Fc)的发现引起了人们的关注,其中 Fe(II)和环戊二烯之间的强相互作用使得 Fc 具有良好的热稳定性和对氧的耐受性,从而促进了各种二茂铁衍生物的合成[1]。二茂铁及其衍生物在诸多领域发挥着重要的作用,如药物[2,3]、不对称催化[4,5]、电化学生物传感器[6,7]、半导体[8]和非线性光学[9]等。以药物化学研究为例,二茂铁因其无毒和亲脂性常作为苯环的生物电子等排体与多种生物活性药效团拼接,改善其生物活性和理化性质[10]。此外其良好的可逆氧化还原活性,可介导细胞内的芬顿反应从 H_2O_2 原位生成羟基自由基诱导细胞凋亡或损伤 DNA[11,12]。

姜黄素(图式 1)是从姜黄的根茎中发现的天然产物的化学成分,近年来因其药用特性引起了人们极大的兴趣。姜黄素已被证明具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗菌、免疫调节和抗肿瘤等生物活性[13~17]。已有报道通过替换或删减姜黄素部分基团可以改善其理化性质和生物活性[18],其中三烯酮类姜黄素类似物在口腔癌细胞[19,20]和 HbE 红系祖细胞(β-地中海贫血)[21]等细胞的体外实验中均表现出良好的生物活性。

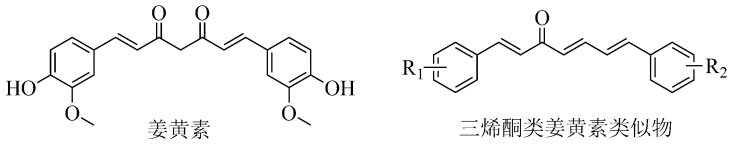
本课题组以三烯酮(图式 1)为母核进行化学修饰,利用生物电子等排体原理将苯环替换

#共同第一作者;* 联系人,**林艳** 女,博士,副教授,E-mail: linyan9945@sina.com;**崔汉峰** 男,博士,副教授,E-mail: cuihanfeng@126.com

国家自然科学基金项目(82160729)、江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ201226,GJJ190668,GJJ211234)和江西省中医药管理局科技计划项目(2022A379)资助

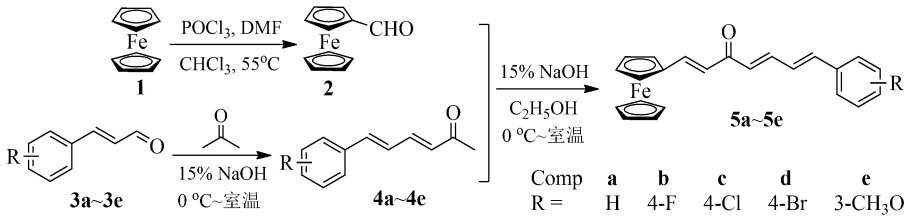
2022-09-14 收稿,2022-10-22 接受

成具有氧化还原活性的二茂铁,设计合成了 5 个二茂铁基三烯酮类姜黄素类似物,以不同取代基的肉桂醛和二茂铁为起始原料,经 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应、Claisen-Schmidt 反应合成了 5 种新型二茂铁基三烯酮类衍生物(图式 2),测试了化合物的电化学性质,探究其氧化还原活性,并通过 X-ray 单晶衍射确定了 **5d** 的晶体结构。



图式 1 姜黄素与三烯酮类姜黄素衍生物

Scheme 1 Curcumin and trienone curcumin acnalogues



图式 2 合成路线

Scheme 2 Synthesis route

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

二茂铁(分析纯,西亚试剂);三氯氧磷(分析纯,北京伊诺凯科技有限公司);肉桂醛、对氟肉桂醛、对氯肉桂醛、对溴肉桂醛(分析纯,湖北远成有限公司);其余所用试剂均为分析纯级。

ZF-2 型三用紫外分析仪;Bruker AVANCE III HD 600MHz 型核磁共振谱仪($CDCl_3$ 或 DMSO-d_6 为溶剂,TMS 为内标);Thermo LTQ Orbitrap 高分辨液质联用仪;Rigaku XtaLAB X-ray 单晶衍射仪;CHI660E 型电化学工作站。

1.2 合成方法

二茂铁甲醛(**2**)的合成[22]:在 100mL 三口烧瓶中加入 5.58g(30mmol)二茂铁、4.6mL(60mmol)DMF 和 40mL 三氯甲烷,搅拌使其完全溶解,冰水浴冷却,缓慢滴加 5.5mL(60mmol)$POCl_3$,约 30min 滴完。体系升温至 55℃ 反应 24h,反应结束后,减压蒸馏除去三氯甲烷和未反应的 $POCl_3$,剩余物倒入冰水中不断搅拌,抽滤除去未反应完的二茂铁,滤液用 Na_2CO_3 中和至 pH = 7,CH_2Cl_2(3×100mL)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(3×100mL)洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,硅胶柱层析[洗脱剂:V(乙酸乙酯)/V(石油醚) = 1/3]纯化得 4.82g 红色固体 **2**,产率 75%,熔点 117~119 ℃。

化合物 **4a ~ 4e** 的合成(以化合物 **4a** 为例)[23]:在 100mL 单口烧瓶中加入 6.32g(50mmol)肉桂醛(**3a**)和 40mL 丙酮,搅拌使其完全溶解,冰浴下缓慢滴加 15% NaOH 20mL,约 10min 滴完,体系升温至室温,继续搅拌 6h(TLC 检测),反应完全后,加水猝灭反应。抽滤得黄色固体,大量水洗涤至滤液 pH = 7,避光真空干燥得黄色化合物 **4a**,无需纯化,直接用于下一步反应。

二茂铁基三烯酮类姜黄素类似物 **5a ~ 5e** 的合成(以化合物 **5a** 为例):在 100mL 单口烧瓶中加入 214mg(1mmol)化合物 **2**、189mg(1.1mmol)化合物 **4a** 和 30mL 乙醇,搅拌使其完全溶解,冰浴下缓慢滴加 15% NaOH 20mL,约 10min 滴完,体系升温至室温,继续搅拌 6h(TLC 检测)。加水猝灭反应,CH_2Cl_2(3×50mL)萃取,合并有机相,饱和食盐水(3×50mL)洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,硅胶柱层析[洗脱剂:V(乙酸乙酯)/V(二氯甲烷) = 1/10]纯化得目标化合物 **5a**。

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-二茂铁基-7-苯基-1,4,6-庚三烯-3-酮(**5a**):261mg,暗紫色固体,产率 71%。^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.52 ~ 7.47 (m, 3H), 7.39 ~ 7.36 (m, 2H), 7.34 ~ 7.31 (m, 1H), 7.01 ~ 6.94 (m, 2H), 6.62 (d, J = 16.2Hz, 1H), 6.59 (d, J = 15.0Hz, 1H),

4.57(t, J = 1.8Hz, 2H), 4.48(t, J = 1.8Hz, 2H), 4.18(s, 5H); ^{13}C NMR(151MHz, $CDCl_3$) δ: 188.2, 144.9, 142.4, 141.0, 136.2, 129.1, 129.0, 128.8, 127.2, 127.1, 123.1, 79.1, 71.3, 69.8, 68.9; HRMS (ESI-TOF) m/z: $C_{23}H_{20}FeO$, $[M+H]^+$理论值 369.09363,测试值 369.09244。

(1E,4E,6E)-1-二茂铁基-7-(4-氟苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮(**5b**):328mg,暗紫色固体,产率 85%。^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.49 ~ 7.45 (m, 3H), 7.06 (t, J = 8.4Hz, 2H), 6.96 ~ 6.85 (m, 2H), 6.59 (t, J = 15.8Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 4.48(s, 2H), 4.18(s, 5H); ^{13}C NMR (151MHz, $CDCl_3$) δ: 188.1, 163.1 (d, J = 249.0Hz), 145.0, 142.2, 139.6, 132.5(d, J = 4.5Hz), 129.2, 128.9 (d, J = 7.5Hz), 126.9 (d, J = 3.0Hz), 123.1, 115.9 (d, J = 22.5Hz), 79.1, 71.4, 69.8, 68.9; HRMS (ESI-TOF) m/z: $C_{23}H_{19}FFeO$, $[M+H]^+$ 理论值 387.08286, 测试值 387.08421。

(1E,4E,6E)-1-二茂铁基-7-(4-氯苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮(**5c**):333mg,暗紫色固体,产率 83%。^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.47 ~ 7.44 (m, 1H), 7.42 ~ 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.92 (d, J = 5.4Hz, 2H), 6.59 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.56 (t, J = 1.8Hz, 2H), 4.48 (t, J = 1.8Hz, 2H), 4.18 (s, 5H); ^{13}C NMR (151MHz, $CDCl_3$) δ: 188.0, 145.1, 142.0, 139.4, 134.8, 134.7, 129.6, 129.1, 128.3, 127.7, 123.1, 79.1, 71.4, 69.8, 68.9; HRMS (ESI-TOF) m/z: $C_{23}H_{19}ClFeO$, $[M+H]^+$ 理论值 403.05466, 测试值 403.05389。

(1E,4E,6E)-1-二茂铁基-7-(4-溴苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮(**5d**):366mg,暗紫色固体,产率 82%。^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.51 ~ 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.97 ~ 6.88 (m, 2H), 6.60 (d, J = 15.6Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 4.48(s, 2H), 4.17(s, 5H); ^{13}C NMR (151MHz, $CDCl_3$) δ: 188.1, 145.2, 142.0, 139.4, 135.2, 132.0, 129.6, 128.6, 127.8, 123.1, 123.0, 79.1, 71.4, 69.8, 68.9; HRMS (ESI-TOF) m/z: $C_{23}H_{19}BrFeO$, $[M+H]^+$ 理论值 447.00415, 理论值 447.00253。

(1E, 4E, 6E)-1-二茂铁基-7-(3-甲氧基苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮(**5e**):302mg,暗紫色固体,产率 77%。^{1}H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (d, J = 15.0Hz, 1H), 7.46 ~ 7.42 (m, 1H), 7.32 ~ 7.27 (m, 1H), 7.09 ~ 6.87 (m, 5H), 6.59 (t, J = 13.2Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 4.47(s, 2H), 4.17(s, 5H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (151MHz, $CDCl_3$) δ: 188.3, 145.1, 142.5, 141.0, 137.8, 130.0, 129.4, 127.6, 123.4, 123.3, 120.1, 79.3, 71.5, 70.0, 69.1, 55.4; HRMS (ESI-TOF) m/z: $C_{24}H_{22}FeO_2$, $[M+H]^+$理论值 399.10420, 测试值 399.10297。

1.3 晶体结构的测定

化合物 **5d** 溶于二氯甲烷和乙酸乙酯的混合溶液中,在室温下缓慢挥发得到暗红色针状晶体,在 293(2)K 下用 Cu Kα(λ = 1.54184)射线收集衍射数据,晶体结构通过 Olex-2 程序直接法求解,ORETP3 作图[24]。该化合物为单斜晶系,空间群为 $P2_1/c$,晶胞参数为 a = 5.88650(10)Å, b = 12.1339(2)Å, c = 26.2070(6)Å, α = 90°, β = 91.681(2)°, γ = 90°。化合物 **5d** 的晶体数据已存于剑桥晶体数据库,CCDC 号:2190827。

1.4 电化学测试

三电极体系测定电化学性质,以金电极为工作电极、铂电极为对电极、Ag^+/Ag(饱和 KCl)为参比电极,以 1×10^{-3}mol/L PBS 溶液为电解液。首次测试前金电极表面依次用 0.3 和 0.05 μm Al_2O_3 抛光,然后用超纯水超声洗涤,测定前通 N_2 10min 除氧后测试。

2 结果与讨论

2.1 晶体结构分析

从图 1 可知,化合物 **5d** 以反式构型存在,其中含有一个二茂铁基和对溴苯基,它们通过 C11—C12、C14—C15 和 C16—C17 桥相连接,二茂铁中的取代环戊二烯环与对溴苯基之间的二面角为 11.404°,这表明晶体结构是非完全共平面的。从表 1 可以看出,苯环的平均键长为 1.38(7)Å,比正常的苯环键长稍短,这表明化合物中的电子离域程度较高,虽然二茂铁中的环戊二烯环与对溴苯环不完全共平面,但其共轭性依然较好。化合物 **5d** 的堆积图(图 2)显示,分子在晶胞中相互纵横,相邻分子之间具有相当大重叠的结构,相邻的对溴苯环之间的垂直距离为 4.038Å,表明该化合物的两个分子间存在弱分子间 π−π 堆积。

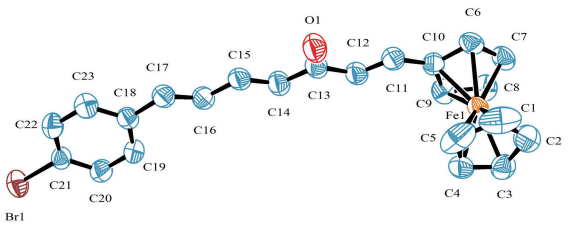


图 1 化合物 5d 的单晶结构 ORTEP(50%)

Fig. 1 Molecular structure of compound 5d ORTEP (50%)

表 1 化合物 5d 的键长

Tab. 1 Bond lengths of compound 5d

化学键	键长/Å	化学键	键长/Å
Br(1)-C(21)	1.896(4)	C(18)-C(19)	1.388(7)
Fe(1)-C(10)	2.028(5)	C(18)-C(23)	1.391(7)
Fe(1)-C(6)	2.023(5)	C(16)-C(15)	1.438(7)
Fe(1)-C(8)	2.042(5)	C(16)-C(17)	1.330(7)
Fe(1)-C(7)	2.039(5)	C(11)-C(12)	1.308(7)
Fe(1)-C(9)	2.022(5)	C(22)-C(23)	1.383(6)
Fe(1)-C(3)	2.042(5)	C(15)-C(14)	1.335(7)
Fe(1)-C(2)	2.030(6)	C(6)-C(7)	1.406(7)
Fe(1)-C(4)	2.033(5)	C(8)-C(7)	1.424(7)
Fe(1)-C(1)	2.023(6)	C(8)-C(9)	1.406(7)
Fe(1)-C(5)	2.016(5)	C(13)-C(14)	1.464(7)
O(1)-C(13)	1.228(6)	C(13)-C(12)	1.492(7)
C(21)-C(22)	1.378(7)	C(20)-C(19)	1.375(7)
C(21)-C(20)	1.373(7)	C(3)-C(2)	1.383(7)
C(10)-C(11)	1.450(7)	C(3)-C(4)	1.376(8)
C(10)-C(6)	1.412(6)	C(2)-C(1)	1.370(10)
C(10)-C(9)	1.430(7)	C(4)-C(5)	1.413(10)
C(18)-C(17)	1.468(6)	C(1)-C(5)	1.398(10)

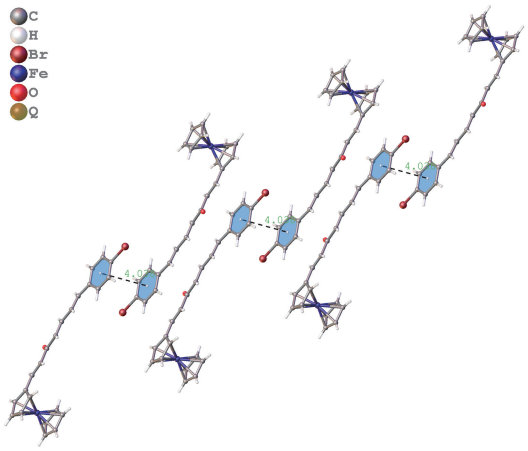


图 2 化合物 5d 的堆积图

Fig. 2 Packing diagram of compound 5d

2.2 电化学性质

图 3 为化合物 **5a~5e** 的循环伏安曲线,化合物 **5a~5e** 在-0.2~0.6 V 均只出现一对可逆的氧化还原峰,表明化合物 **5a~5e** 发生了单电子氧化还原。表 2 为化合物 **5a~5e** 的电化学数据,化合物 **5a** 相较于化合物 **5b~5e** 有着较低 $E_{1/2}$($E_{1/2}$ = 0.26V),其中化合物 **5e** 的 $E_{1/2}$ 最高,为 2.97V,这表明化合物 **5a** 中的铁原子易被氧化,具有较高氧化还原活性,而化合物 **5e** 更难氧化。由表 2 可知,化合物 **5b~5e** 的 $E_{1/2}$ 值没有显著的差异,表明苯基上不同电子效应的取代基对二茂铁氧化还原活性影响较小。

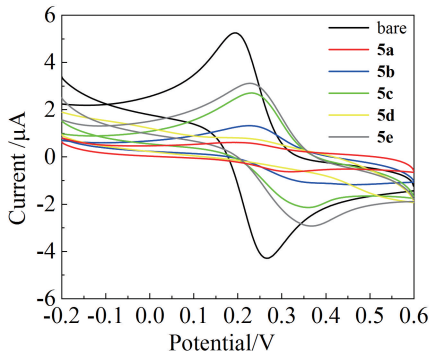


图 3 化合物 5a~5e 的循环伏安曲线

Fig. 3 Cyclic voltammograms of compound 5a~5e

表 2 化合物 5a~5e 的电化学数据

Tab. 2 Electrochemical data of compound 5a~5e

化合物	E_{pa}/V	E_{pc}/V	$E_{1/2}$/V
5a	0.197	0.323	0.260
5b	0.225	0.356	0.290
5c	0.231	0.360	0.295
5d	0.231	0.341	0.286
5e	0.228	0.367	0.297

3 结论

以不同取代基的肉桂醛和二茂铁为起始原料,经 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应、Claisen-Schmidt 反应成功合成 5 个新型的二茂铁基三烯酮类衍生物。通过 X-ray 单晶衍射确定了 **5d** 的晶体结构,其构型为反式构型,该化合物的两个分子之间存在弱分子间 π-π 堆积。电化学研究表明这 5 个化合物中 **5a** 更易氧化,具有较高氧化还原活性,苯基上不同电子效应的取代基对二茂铁氧化还原活性影响较小。该类化合物底物的扩展和生物活性评价将进一步展开。

参 考 文 献

[1] Togni A, Hayashi, T. Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science. VCH: New York. 1994, 433~469.

[2] Mufula A I, Aderibigbe B A, Neuse E W, et al. J. Inorg. Organomet. P, 2012, 22(2): 423~428.

[3] Snegur L V, Simenel A A, Rodionov A N, et al. Russ. Chem. Bull., 2014, 63(1): 26~36.

(下转第 504 页)

4659~4664.
[38] 崔雪, 郑重飞, 李莹, 等. 食品与药品, 2020, 22(03): 226~232.
[39] Xiao S M, Wang Z Q, Zhang H L, et al. Mar. Drugs, 2022, 20(6): 21.
[40] Luesch H, Yoshida W Y, Moore R E, et al. J. Nat. Prod., 2000, 63(5): 611~615.
[41] Luesch H, Williams P G, Yoshida W Y, et al. J. Nat. Prod., 2002, 65(7): 996~1000.
[42] Sweeney-Jones A M, Gagaring K, Antonova-Koch J, et al. Mar. Drugs, 2020, 18(3): 167.
[43] Nakao Y, Yoshida S, Matsunaga S, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45(45): 7553~7557.
[44] Jiao J, Wang Q, Zhu H W, et al. Chin. Chem. Lett., 2008, 19(6): 673~675.
[45] Reardon D A, Neyns B, Weller M, et al. Future Oncol., 2011, 7(3): 339~354.
[46] Gause G F, Brazhnokova M G. Nature, 1944, 154(3918): 703~703.
[47] Baltz R H, Miao V, Wrigley S K. Nat. Prod. Rep., 2005, 22: 717~741.
[48] Klein V G, Bray W M, Wang H Y, et al. ACS Chem. Biol., 2021, 16(8): 1354~1364.
[49] 张驰. 环八肽 Samoamide A 及其衍生物的合成与抗肿瘤活性研究. 安徽工程大学硕士学位论文, 2019.
[50] He T, Qu R, Zhang J Q. J. Pept. Sci., 2022, 28(6): e3387.
[51] 胡成飞. 基于天然环肽 Tyrocidine A 骨架的低毒广谱抗菌肽研究. 江西中医药大学硕士学位论文, 2021.
[52] 程志刚, 李凌木, 吕雅楠, 等. 药物生物技术, 2021, 28(6): 641~647.
[53] Sarojini V, Cameron A J, Varnava K G, et al. Chem. Rev., 2019, 119(17): 10318~10359.
[54] Dahiya R, Dahiya S, Fuloria N K, et al. Curr. Med. Chem., 2021, 28(38): 7887~7909.
[55] Davis M R, Singh E K, Wahyudi H, et al. Tetrahedron, 2012, 68(4): 1029~1051.
[56] Turner R A, Oliver A G, Lokey R S. Org. Lett., 2007, 9(24): 5011~5014.
[57] 赵相允. 含噻唑海洋环肽 Microcyclamides MZ602、MZ568 和 Balgacyclamide C 的全合成. 烟台大学硕士学位论文, 2021.
[58] Jusot M, Stratmann D, Vaisset M, et al. J. Chem. Inf. Model., 2018, 58(11): 2355~2368.
[59] Li Y, Li W, Xu Z S. Mar. Drugs, 2021, 19(6): 311.

(上接第 494 页)

[4] Wang H M, Lu W K, Zhang J L. Chem. Eur. J, 2017, 23(55): 13587~13590.
[5] Xiao X, Shao B X, Li J Y, et al. Chem. Commun., 2021, 57(38): 4690~4693.
[6] Li L, Zhang J Y, Yang C Y, et al. Small, 2021, 17(46): 2103125.
[7] Pal A, Bhatta S R, Thakur A. Coord. Chem. Rev., 2021, 431: 213685.
[8] Vergara M E S, Hamui L, Hernandez M F B, et al. J. Mol. Struct., 2022, 1262: 132998.
[9] Prabu S, Palanisami N. J. Mol. Struct., 2022, 1264: 133137.
[10] Sharma B, Kumar V. J. Med. Chem., 2021, 64(23): 16865~16921.
[11] Wlassoff W A, Albright C D, Sivashinski M S, et al. J. Pharm. Pharmacol., 2007, 59(11): 1549~1553.
[12] Vessieres A, Wang Y, Mcglinchey M J, et al. Coord. Chem. Rev., 2021, 430: 213658.
[13] Fu Y-S, Chen T-H, Weng L, et al. Biomed. Pharmacother., 2021, 141: 111888.
[14] Abadi A J, Mirzaei S, Mahabady M K, et al. Phytother. Res., 2022, 36(1): 189~213.
[15] Hossain D M S, Bhattacharyya S, Das T, et al. Front. Biosci-Scholar, 2012, 4(1): 335~355.
[16] Dhasmana A, Uniyal S, Anukriti, et al. Sci. Rep., 2020, 10: 12045.
[17] Hassanalilou T, Ghavamzadeh S, Khalili L. J. Gastrointest. Canc., 2019, 50(2): 185~192.
[18] Khor P Y, Aluwi M F F M, Rullah K, et al. Eur. J. Med. Chem., 2019, 183: 111704.
[19] Chuprajob T, Changtam C, Chokchaisiri R, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24(13): 2839~2844.
[20] Utaipan T, Boonyanuphong P, Chuprajob T, et al. Appl. Biol. Chem., 2020, 63: 7.
[21] Nuamsee K, Chuprajob T, Pabuprapap W, et al. Sci. Rep., 2021, 11: 8552.
[22] Sato M, Kono H, Shiga M, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn, 1968, 41(1): 252.
[23] 林艳, 刘文琴, 马广强, 等. 化学试剂, 2016, 38(12): 1202~1204.
[24] Farrugia L J. J. Appl. Crystallogr., 2012, 45(4): 849~854.