

· 综合评述 ·

榄香烯合成研究进展

陈伟^{1,2}, 王建斌², 冯准^{2*}, 刘强^{1*}

(1. 南方医科大学 中医药学院, 广东 广州 510515; 2. 粤澳中医药科技产业园开发有限公司, 广东 珠海 519031)

摘要: 中药作为我国传统医药的重要组成部分, 被认为是未来新一代高效低毒抗肿瘤天然小分子药物开发的理想方向之一。其中, 完全拥有我国自主知识产权的抗肿瘤国家二类新药榄香烯便是从传统中药莪术(郁金)中提取分离得到的抗肿瘤有效成分, 具有广谱、高效、低毒等特点。近些年来对榄香烯的合成研究也在不断深入, 因此对榄香烯的合成研究进展进行了综述, 为榄香烯类抗肿瘤中药的开发提供理论参考。

关键词: 榄香烯; 生物合成; 全合成; 抗肿瘤; 中药; 综述

中图分类号: O621.3; O624

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.21149

Research Advances in Synthesis of Elemenes

CHEN Wei^{1,2}, WANG Jian-bin², FENG Zhun^{2*}, LIU Qiang^{1*}

(1. School of Chinese Medicine, Southern Medicinal University, Guangzhou 510515, China;

2. Guangdong-Macau Traditional Chinese Medicine Technology Industrial Park Development Co., Ltd., Zhuhai 519031, China)

Abstract: As an important part of Chinese medicinal system, the traditional Chinese medicine is considered as one of the ideal directions for the development of new anticancer natural small-molecule drugs. Elemenes are the major effective anticancer components extracted from curcuma wenyujin, which have been granted as class II new drug with totally independent intellectual property rights of China. Compared with other traditional anticancer drugs, elemenes are characterized by their wide spectrum, high efficiency and low toxicity. Great achievement in synthesis of elemenes has been made in the past decades. Consequently, the advances in synthesis of elemenes were reviewed, which is expected to provide reference for the development of elemene-type anticancer agents from the traditional Chinese medicine.

Keywords: elemenes; biosynthesis; total synthesis; anticancer; traditional Chinese medicine; review

随着现代生活环境和饮食习惯的变化, 恶性肿瘤已发展成为严重威胁人类生命和健康的重大疾病之一。根据世界卫生组织(WHO)发布的最新报告, 2020 年全球就有 1929 万人成为新发癌症患者, 同时有 996 万人死于癌症, 成为仅次于心血管疾病的第二大“健康杀手”^[1]。作为癌症的

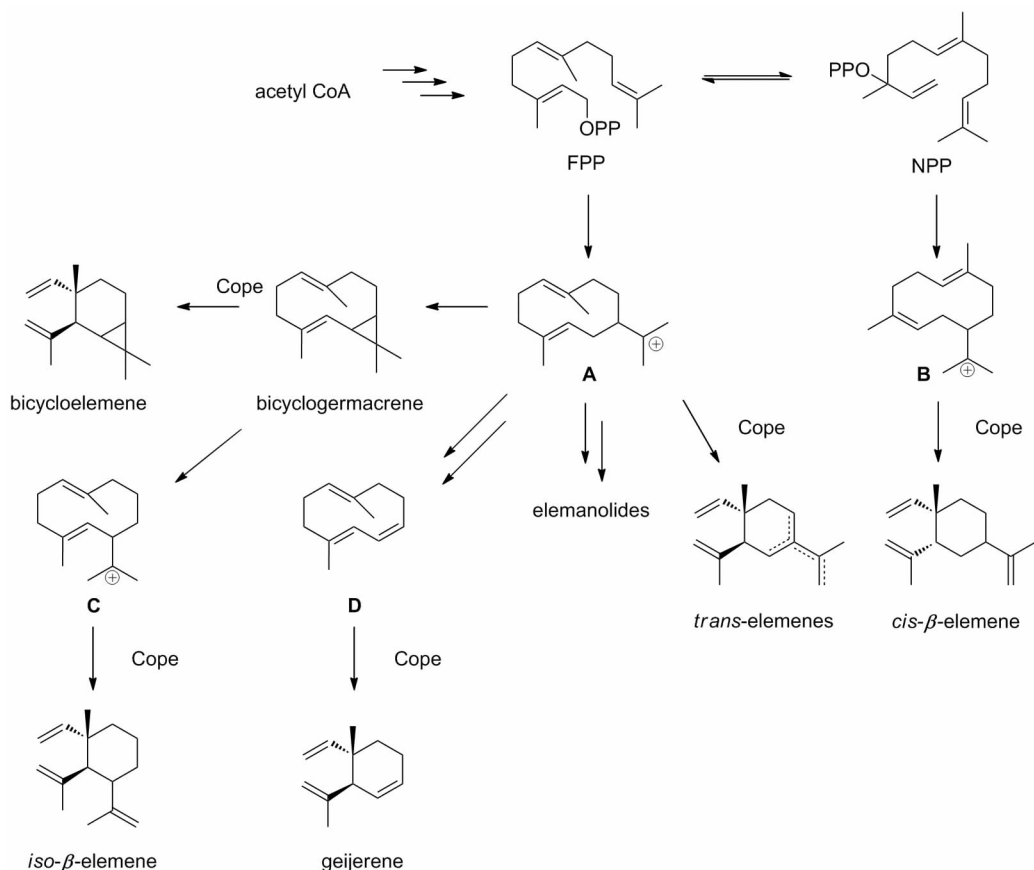
多发国家之一, 我国癌症的防控形势同样十分严峻。根据国家癌症中心发布的数据, 我国平均每天有超过一万人被确诊为癌症患者, 肿瘤发病率为 278.07/10 万、死亡率为 167.89/10 万^[2]。手术、化疗、放疗、靶向药物治疗、免疫治疗等是癌症常见的治疗方法。其中, 传统的化疗和放疗方法

收稿日期: 2021-05-11; 修订日期: 2021-05-30

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(2020M682925)

第一作者简介: 陈伟(1990–), 男, 汉族, 广东茂名, 博士, 主要从事榄香烯类抗肿瘤药物的合成研究。E-mail: smuchenwei@foxmail.com

通信联系人: 刘强, 教授, E-mail: gzlq2002@163.com; 冯准, 高级工程师, E-mail: zhun.feng@gmtcpark.com



Scheme 1

由于很大程度上无法识别癌症细胞与正常细胞,容易导致无差别的细胞死亡,毒副作用较大,同时容易产生耐药性问题^[3]。此外,目前临床中使用的分子靶向药物以及最新发展的免疫疗法(如PD-1/PD-L1、CAR-T)的治疗效果也有限,主要是由于耐药性、基因组不稳定性、肿瘤异质性以及某些癌症未知驱动基因等原因^[4-5]。此外,由于生物靶向药物的分子量通常较大,导致其无法通过血脑屏障,因此对脑转移肿瘤以及神经胶质瘤往往“束手无策”,而天然小分子药物则有望填补这一领域的空缺^[6]。

从我国传统中草药莪术(又称“郁金”)中提取分离得到的抗肿瘤有效成分榄香烯便是其中的代表^[7]。研究表明榄香烯能通过血脑屏障,毒副作用小且能提高机体的免疫力,更重要的是还能够逆转对其它抗癌药的耐药性,现临床上已有榄香烯注射液和口服乳两种剂型用于各类型肿瘤的治疗^[8-9]。总的来看,目前国内对于榄香烯的研究以及开发大多集中于提取分离工艺、制剂开发以及临床药理学研究等方面,相关综述也较多^[10-13],但对于榄香烯的合成研究则相对较

少^[14]。因此,本文对榄香烯的合成研究进展进行了较为系统和全面的综述,以期对榄香烯类抗肿瘤中药的进一步开发提供理论参考。

1 榄香烯的来源、结构以及活性

榄香烯(elemenes)是一类具有郁金香味的挥发性倍半萜类天然产物,目前已报道50多种植物的挥发油中含有榄香烯成分,其中又以 β -榄香烯为主(含量在1%~5%)^[15]。1954年,Šorm等^[16]首次从水菖蒲(*sweet flag*)中分离得到 β -榄香烯。1983年,郭永洙等^[17]从传统中药温郁金(*curcuma wenyujin*)中分离得到 β -榄香烯,随后董金华等^[18]又从中分离得到另一异构体 α -榄香烯,为我国榄香烯药物的开发奠定了坚实的基础。在自然界中,法尼基焦磷酸(FPP)是倍半萜生源合成的共同前体,其中环状倍半萜通常有以下两种环化方式^[15,19](Scheme 1)。第一种途径属于离子-环化反应过程:FPP脱掉磷酸基团形成一级碳正离子,然后通过亲电进攻末端双键形成十元环三级碳正离子中间体A,之后经过几种不同途径并以Cope

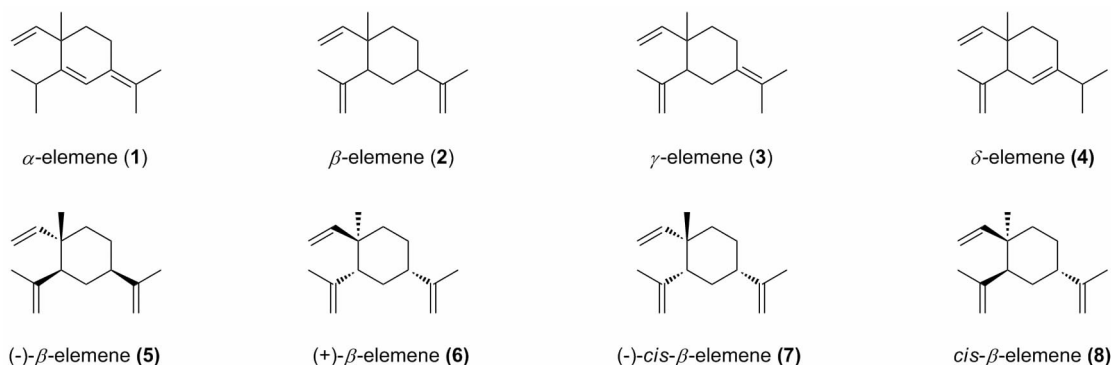


Chart 1

重排反应为最终的关键步骤可以得到各种榄香烯类天然产物。第二种途径则属于离子化-异构化-离子化-环化反应过程：FPP 在离子化后首先进行异构化得到橙花叔醇二磷酸 (NPP)，然后再通过与途径一类似的转化过程得到碳正离子中间体 **B**，最后经 Cope 重排反应得到 *cis*- β -榄香烯。

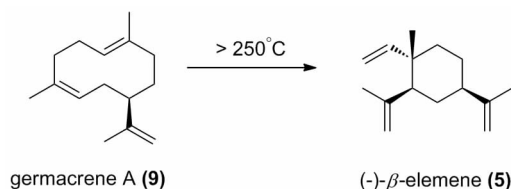
榄香烯的分子结构中含有 3 个不饱和双键，根据双键所处位置的差异，可分为 α -榄香烯(**1**)、 β -榄香烯(**2**)、 γ -榄香烯(**3**)和 δ -榄香烯(**4**)。虽然研究表明这 4 种榄香烯均具有一定的抗肿瘤活性，但 β -榄香烯的活性最强，是目前临床使用的榄香烯类药物中最主要的抗肿瘤活性成分^[20]。 β -榄香烯的分子结构中含 3 个手性碳原子，理论上应该有 8 种立体异构体，不过迄今为止文献只报道了 4 种立体异构体，其中(-)- β -榄香烯(**5**)的分子能量最低，为 β -榄香烯的最优化结构^[21] (Chart 1)。

榄香烯作为一种广谱、高效、低毒的天然抗肿瘤有效成分，与紫杉醇、喜树碱、长春碱、鬼臼毒素、靛玉红、三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱等一起被列为重要的植物源抗癌药物^[22]。与传统的抗癌药相比，榄香烯最大的特点是能透过血脑屏障，毒副作用小且能提高机体的免疫力，更重要的是其还能够逆转对其它抗癌药的耐药性^[23]。目前研究认为榄香烯可能的抗癌机制包括抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、逆转耐药性及增敏作用、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、抑制肿瘤血管生成、调节免疫功能等^[24]。不过，目前临床中使用的榄香烯均为从植物提取分离得到的 α -、 β -和 γ -榄香烯混合物(其中国家规定 β -榄香烯的含量不得低于 55%)^[25]。因此，如何通过生物合成或者化学合成手段获得光学纯的榄香烯可能是未来研究的关键所在。

2 β -榄香烯的合成

2.1 生物合成策略

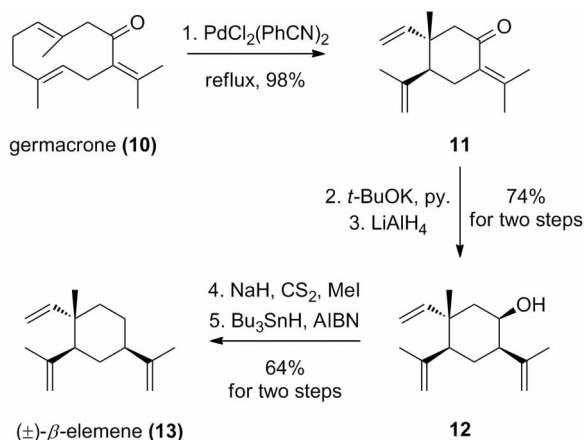
利用合成生物学的原理，设计和改造微生物菌株来获得天然产物被认为是一种富有潜力的方法。比如，在大肠杆菌中生产紫杉醇 (taxol) 的前体紫杉二烯 (taxadiene) 已达 1.0 g/L^[26]；银杏内酯类 (ginkgolides) 前体左旋海松二烯 (levopimaradiene) 在改造后的大肠杆菌工程菌中的产量可达到 0.7 g/L^[27]；在酵母工程菌中生产青蒿素 (artemisinin) 的前体青蒿酸 (artemisinic acid) 最高可达 25 g/L^[28]。在自然界中，倍半萜生物合成的共同前体 FPP 能被吉玛烯 A 合成酶 (GMAS) 催化合成吉玛烯 A (**9**, germacrene A)。由于吉玛烯 A 具有热不稳定性，在高温条件下容易发生分子内 Cope 重排即可生成 (-)- β -榄香烯^[29] (Scheme 2)。目前已有利用重组菌生产 β -榄香烯前体吉玛烯 A 的研究和专利报道，但产量均较低，还达不到工业应用的要求^[30-31]。



Scheme 2

2.2 半合成策略

2011 年，Barrero 等^[32]报道了一种(±)- β -榄香烯高效的半合成路线 (Scheme 3)。从巨根老鹳草 (geranium macrorrhizum) 提取分离得到的天然产物吉马酮 (**10**, germacrone) 出发，利用钼物种催



Scheme 3

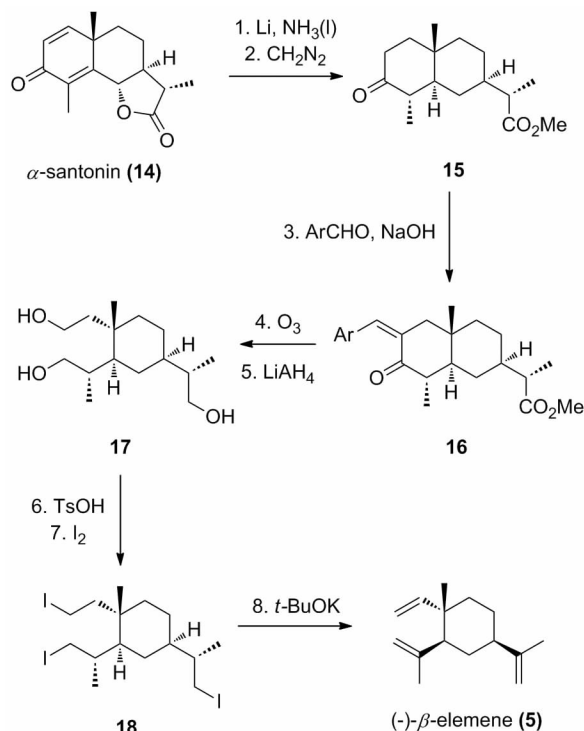
化下的 Cope 重排反应^[33]几乎可以定量地得到榄香烯酮产物 11, 之后在叔丁醇钾/吡啶加热回流的条件下进行双键移位, 并通过“一锅法”进行羰基的还原得到醇产物 12, 最后利用 Barton - Mc-Combie 去氧反应便可以得到目标产物 (±)-β-榄香烯 13。

2.3 全合成策略

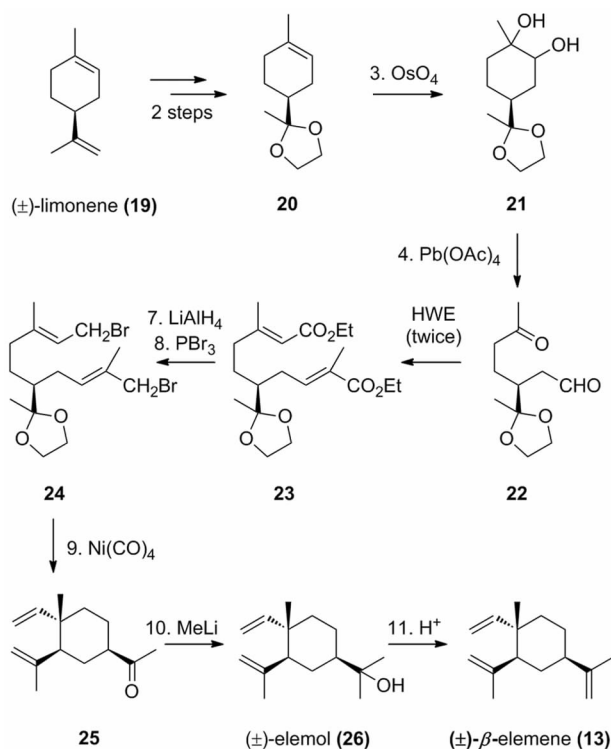
1967 年, Rao 等^[34]首次以 8 步反应完成了 (-)-β-榄香烯的不对称全合成 (Scheme 4)。从商业可得的手性起始原料 α-山道年 (14, α-santonin) 出发, 在锂/液氨的条件下还原环系烯酮的碳碳双键, 并以重氮甲烷作为甲酯化试剂得到酮酯化合物 15。在氢氧化钠作碱的条件下, 15 与芳香醛进行亚甲基化反应得到 α,β-不饱和酮 16, 接着利用臭氧对 16 进行氧化碎裂化得到羧酸中间体^[35], 并用四氢锂铝还原羧基和酯基生成三醇产物 17。在合成中间体 17 后, 通过两步简单的取代反应便可以得到碘化物 18。最后, 18 在叔丁醇钾作碱的条件下进行消除反应完成天然产物 (-)-β-榄香烯 (5) 的全合成。

1975 年, Bari 等^[36]以 11 步反应完成了 (±)-β-榄香烯的全合成研究 (Scheme 5)。其合成路线从商业可得的柠檬烯 (19, limonene) 出发, 经过两步简单转化可以得到化合物 20, 接着在四氧化锇的作用下进行双氢化反应生成邻二醇 21, 随后通过 Criegee 邻二醇裂解反应得到醛酮化合物 22。中间体 22 经过两次 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应、还原反应、溴代反应可以得到关键中间体 24, 接着 24 在四羰基镍的诱导作用下进行环化反应构建环状产物 25, 之后与甲基

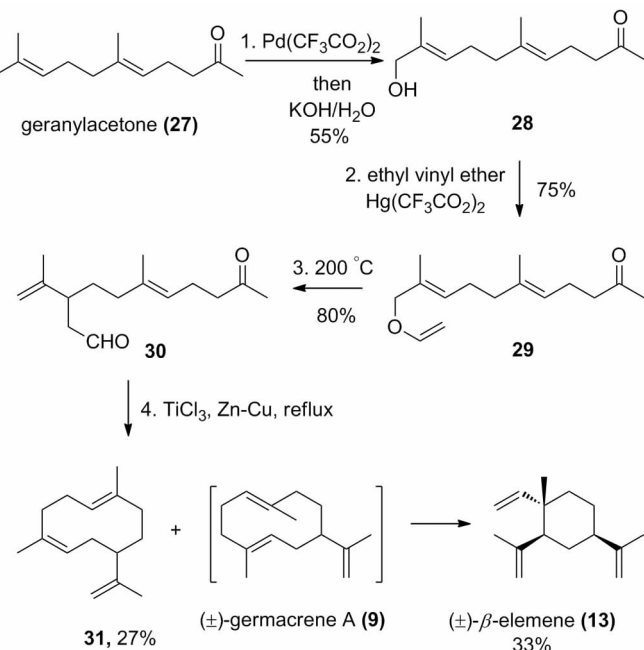
锂进行 1,2-加成反应便可以得到消旋形式的天然产物榄香醇 (26, elemol), 这样, 榄香醇在酸存在的条件下脱水便可以完成 (±)-β-榄香烯 (13) 的全合成。



Scheme 4



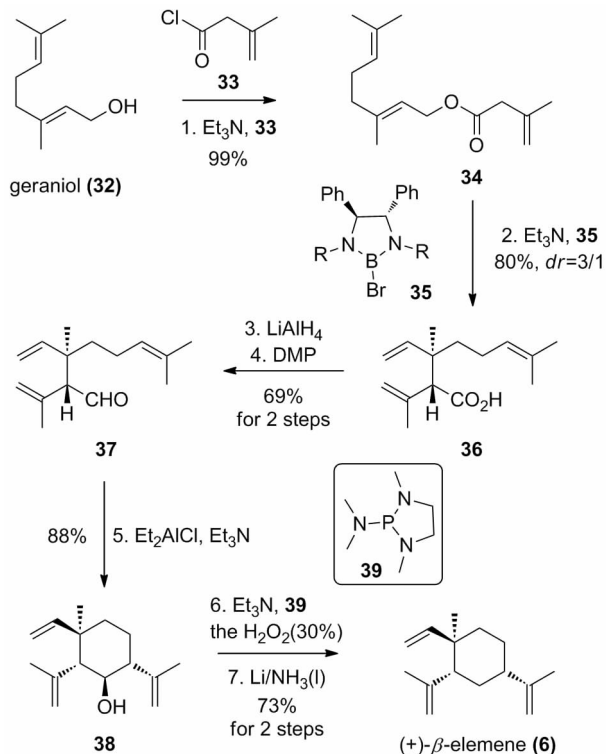
Scheme 5



Scheme 6

1985 年, McMurry 等^[37]报道了迄今为止对于 β-榄香烯最为简短的全合成路线, 以商业易得的香叶基丙酮 (27, geranylacetone) 为起始原料, 仅用 4 步反应便完成 (±)-β-榄香烯的全合成, 十分高效 (Scheme 6)。他们利用自己课题组发展的方法学即钯催化的烯丙基氧化反应^[38], 将起始原料 27 顺利转化为醇化合物 28, 之后通过常规的醚化反应得到乙烯基醚产物 29, 接着经过 200 °C 热裂解重排反应生成关键前体 30。关键中间体 30 在三氯化钛/锌-铜加热回流条件下进行环化反应可以得到消旋形式的吉马烯 A (9) 及其异构体 31 (9/31 = 55/45)。

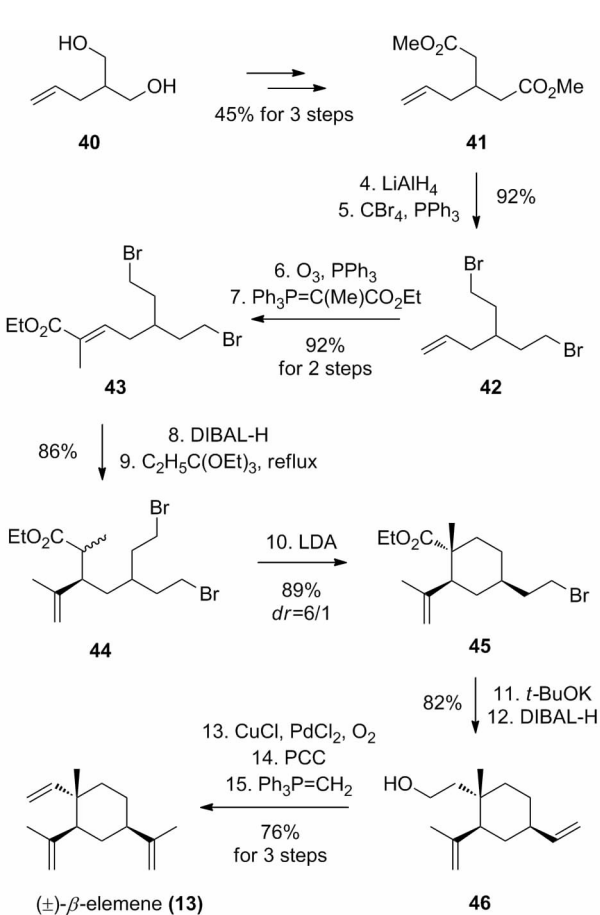
1995 年, Corey 等^[39]首次报道了 (+)-β-榄香烯的对映选择性全合成 (Scheme 7)。从便宜易得的起始原料香叶醇 (32, geraniol) 出发, 以三乙胺为碱, 与酰氯 33 反应生成关键反应前体 β, γ-不饱和酯 34。之后利用其课题组发展的方法学^[40], 在 1.1 eq. 的手性硼试剂 35 以及三乙胺的作用下进行不对称的 Ireland-Claisen 重排反应, 以 80% 的优异收率得到产物 36 (dr = 3/1)。然后, 羧酸产物 36 经过四氢铝锂还原反应、Dess-Martin 氧化反应可以顺利得到醛化合物 37, 之后 37 在二乙基氯化铝作为路易斯酸的条件下进行环化反应生醇 38, 最后经过两步脱氧反应完成 (+)-β-榄香烯 (6) 的不对称全合成。



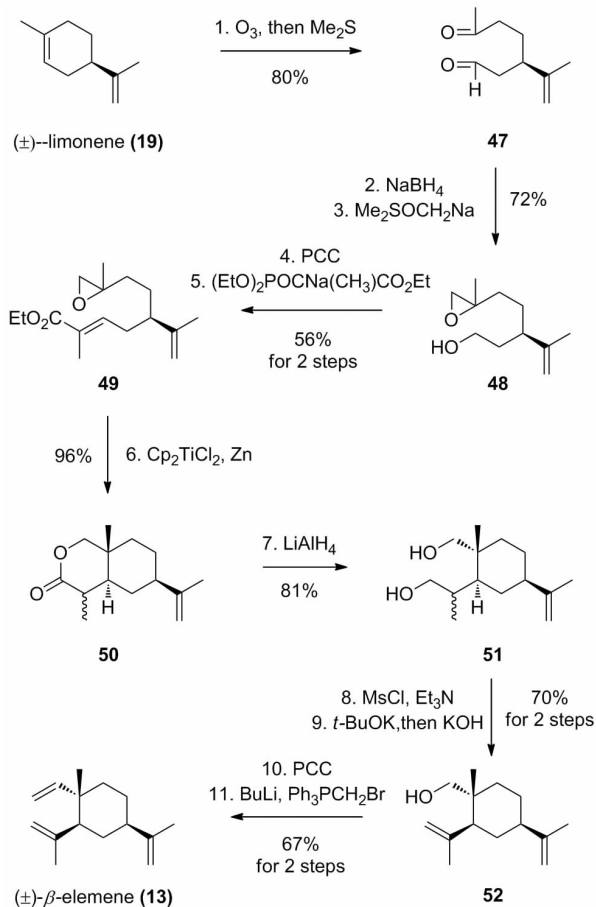
Scheme 7

2001 年, Kim 等^[41]报道了 (±)-β-榄香烯立体选择性的合成 (Scheme 8)。从已知的链状化合物二醇 40 出发, 首先通过 3 步简单的官能团转化得到二酯 41, 之后经过四氢铝锂还原反应和溴代反应顺利得到溴代产物 42。中间体 42 进行碳碳双键的臭氧氧化切断, 随后利用 HWE 反应生成不饱和酯化合物 43; 43 在还原剂 DIBAL-H 的作用下转化为烯丙基醇化合物, 并与原丙酸三乙酯在热条件下进行 Johnson orthoester Claisen 重排反应^[42]得到链延长的不饱和酯产物 44。关键中间体 44 经过分子内的烯醇烷基化反应可以非对映选择性地生成环化产物 45 (dr = 6/1), 之后通过常规的消除反应和 DIBAL-H 还原反应得到高级中间体 46, 最后经过区域选择性的 Wacker 氧化反应、PCC 氧化反应以及 Wittig 反应完成 (±)-β-榄香烯 (13) 的全合成, 整个合成路线的总步数为 15 步。

2018 年, Fernández-Mateos 等^[43]以总共 11 步反应完成了 (±)-β-榄香烯的全合成研究 (Scheme 9)。以商业可得的柠檬烯 (19, limonene) 为起始原料, 经过臭氧碎裂化反应得到醛酮化合物 47, 接着使用硼氢化钠选择性还原醛基成醇, 并进行 Corey-Chaykovsky 反应顺利得到环氧化合物 48。在得到中间体 48 后, 通过 PCC 氧化反应以及 HW



Scheme 8



Scheme 9

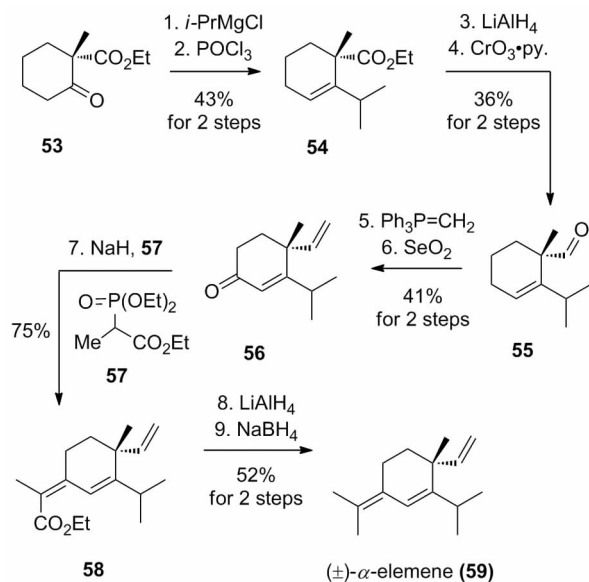
E 反应便可以得到关键反应前体 **49**。高级中间体 **49** 在 3.3 eq. 的 Cp_2TiCl_2 作用下进行自由基环化反应^[44], 以优异的收率得到环化产物 **50**, 随后利用四氢锂铝还原 **50** 结构中的内酯环得到二醇产物 **51**。化合物 **51** 经过羟基保护、碱性条件下的消除反应可以得到双烯产物 **52**。最后, 利用 PCC 氧化反应和 Wittig 反应实现 (±)-β-榄香烯 (**13**) 的全合成。

3 β-榄香烯的合成

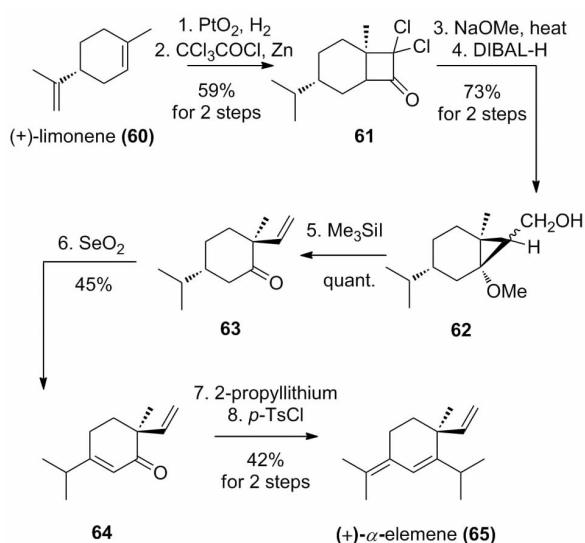
3.1 α-榄香烯的合成

1977 年, Sharma 等^[45] 以 9 步反应完成了 (±)-α-榄香烯的全合成研究 (Scheme 10)。从已知的环己酮化合物 **53** 出发, 经过异丙基格氏试剂的 1,2-加成反应和三氯氧磷条件下的脱水反应得到不饱和酯产物 **54**, 接着在四氢铝锂的作用下还原酯基成醇并使用 Collins 试剂氧化羟基生成醛 **55**。中间体 **55** 通过 Wittig 反应、Riley 氧化反

应等可以顺利得到 α,β-不饱和酮 **56**, 之后与 **57** 进行 HWE 反应生成高级中间体 **58**, 最后通过两步还原反应完成 (±)-α-榄香烯 (**59**) 的全合成。



Scheme 10

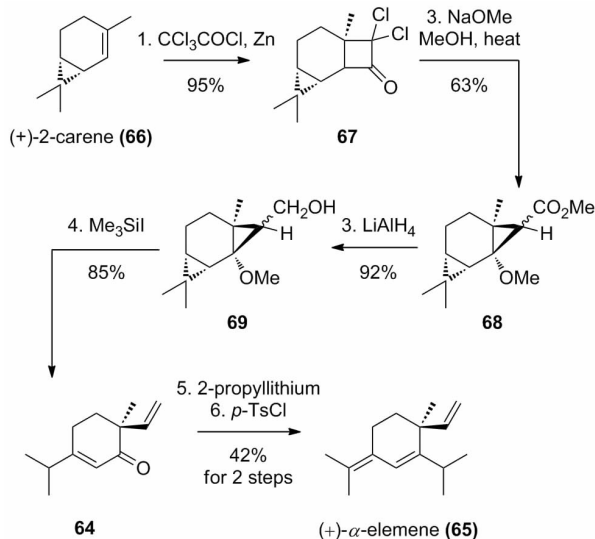


Scheme 11

1994年, Mehta等^[46-47]报道了(+)-α-榄香烯的不对称全合成研究。第一种策略是从光学纯的(+)-柠檬烯(60, limonene)出发,通过8步化学转化完成(+)-α-榄香烯的全合成(Scheme 11);另一种策略则是以光学纯的(+)-2-萆烯(66, carene)为起始原料,经过6步反应完成(+)-α-榄香烯的全合成(Scheme 12)。

在第一种合成策略中(Scheme 11), (+)-柠檬烯(60)首先经过氢化反应进行末端双键的还原,之后与二氯乙烯酮进行立体选择性的[2+2]环加成反应^[48]生成并环产物61,随后61在甲醇钠作碱的条件下进行缩环反应以及在DIBAL-H的作用下得到环丙烷醇化合物62(*endo*和*exo*的混合物)。中间体62在三甲基碘硅烷的作用下顺利实现三元环的碎裂化反应,以定量的收率生成烯基酮化合物63,随后利用二氧化硒促进的Riley氧化反应便可以得到α,β-不饱和酮64,最后经过异丙基锂试剂1,2-加成反应和脱水反应完成(+)-α-榄香烯(65)的全合成。

在第二种合成策略中(Scheme 12), (+)-2-萆烯(66)直接与二氯乙烯酮进行立体选择性的[2+2]环加成反应生成并环产物67,接着在甲醇钠作用下进行缩环反应得到环丙烷化合物68,随后用四氢铝锂还原酯基可以顺利得到醇中间体69,最后采用与第一种策略相同的加成和脱水反应条件即可完成天然产物(+)-α-榄香烯(65)的全合成。

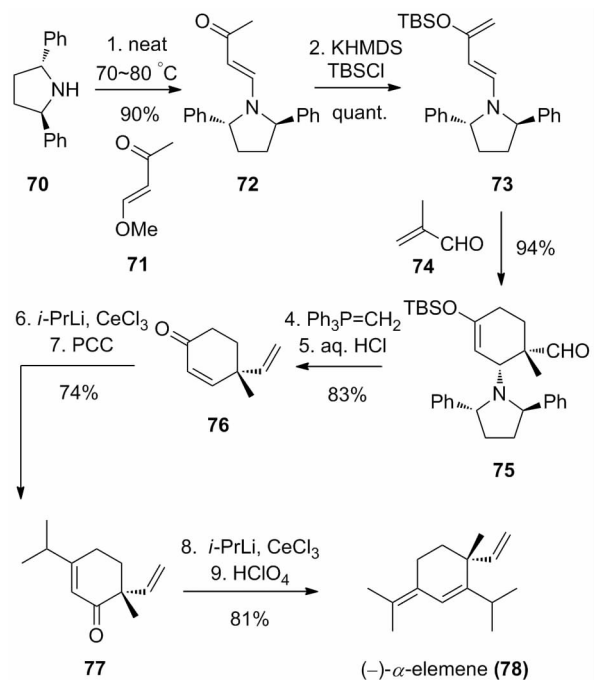


Scheme 12

1997年, Rawal等^[49]报道了(-)-α-榄香烯对映选择性的全合成研究,所采用的关键策略为其课题组发展的不对称Diels-Alder反应^[50](Scheme 13)。首先,关键的手性Rawal双烯体73可以由手性胺70和4-甲氧基-3-丁烯-2-酮71在加热条件下进行反应得到烯酮化合物72,之后进行烯醇化并捕获硅保护基即可得到。然后,双烯体73与亲双烯体74进行不对称的Diels-Alder反应,以94%的收率得到六元环产物75,随后通过Wittig反应以及酸条件下脱除硅保护基得到环状烯酮产物76。中间体76经过异丙基锂试剂1,2-加成反应以及PCC氧化反应可以得到高级中间体77,之后进行第二次1,2-加成反应,最后通过脱水反应完成(-)-α-榄香烯(78)的全合成。

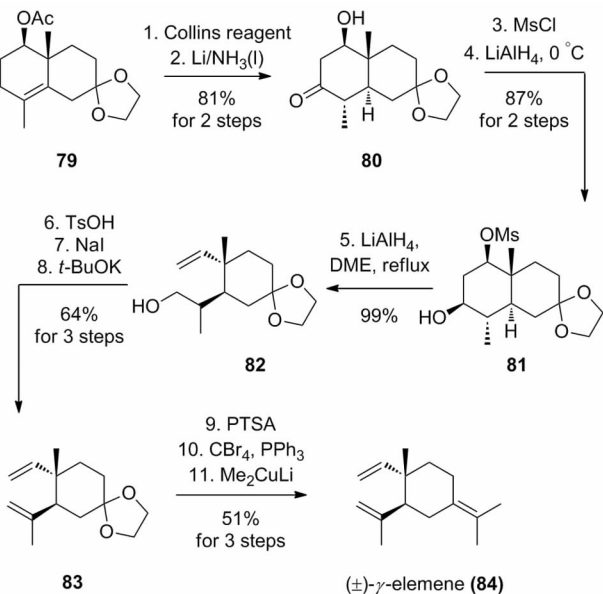
3.2 γ-榄香烯的合成

1979年, Yoshikoshi课题组^[51]通过11步反应完成了(±)-γ-榄香烯的全合成研究(Scheme 14)。从已知化合物79出发,利用Collins试剂进行烯丙位的氧化,同时在锂/液氨的条件下立体选择性还原烯酮中的双键以及进行酯基水解得到化合物80。中间体80经过常规的羟基保护以及羰基还原反应可以得到81,之后在四氢铝锂/二氯甲烷加热回流的条件下进行碳碳键的断裂得到产物82。化合物82在经过磺酸基保护反应、碘取代反应、碱条件下的消除反应以良好的收率生成高级中间体83。最后,使用PTSA脱除羰基的保护基并进行异亚丙基化得到(±)-γ-榄香烯(84)。

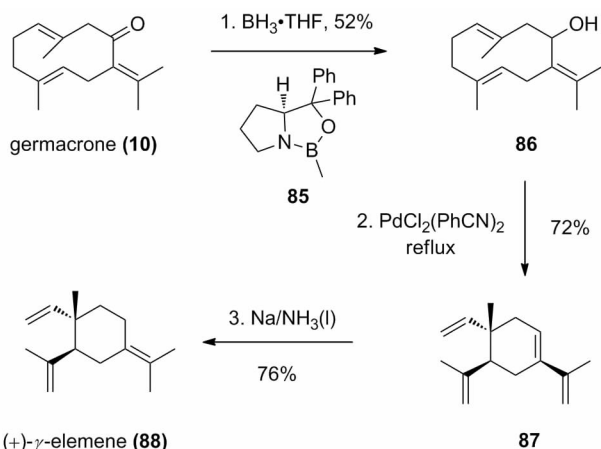


Scheme 13

2011年, Barrero等^[32]报道了(+)-γ-榄香烯的不对称半合成路线(Scheme 15)。从巨根老鹳草(*geranium macrorrhizum*)提取分离得到的天然产物吉马酮(**10**, germacrone)出发, 利用3.0 eq.的(S)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷**85**实现羰基对映选择性的还原得到中间体**86**, 之后在钨物种的作用下进行Cope重排反应^[33]得到产物**87**, 最后采用金属钠/液氨的还原条件完成天然产物(+)-γ-榄香烯(**88**)的半合成。



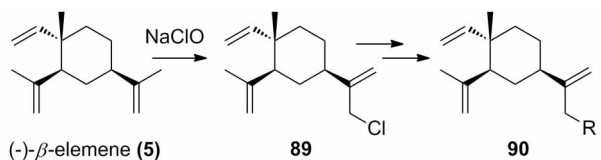
Scheme 14



Scheme 15

3.3 榄香烯衍生物的合成

由于榄香烯是不含氧的倍半萜类化合物, 分子中只有C和H元素, 造成其水溶性差, 不利于跨膜转运, 在一定程度上限制了榄香烯类抗癌药的临床应用范围。因此, 通过简单的化学转化在榄香烯结构中引入亲水性基团(如羟基、氨基等), 以增加生物利用度、提高抗肿瘤活性和降低毒副作用(Scheme 16)。目前(-)-β-榄香烯衍生物大致分为胺类、酯类、氨基酸类、醚类、醇类、糖苷类及有机金属化合物等几大类^[24,52]。



Scheme 16

4 结论与展望

榄香烯作为从我国传统中药中提取分离得到的广谱、高效、低毒的天然抗肿瘤有效成分, 因其可以通过血脑屏障、提高机体的免疫力以及逆转对其他传统抗癌药物的耐药性等独特优势, 是国内外研究关注的焦点。然而, 目前我国已被批准上市用于癌症临床治疗的榄香烯注射剂和口服乳为从植物中提取分离得到的混合物, 主要成分包括α-榄香烯、β-榄香烯和γ-榄香烯等, 同时由于其提取分离工艺较为复杂, 在一定程度上限制了榄香烯类抗癌药物在国际上的推广和应用。

对于榄香烯的生物合成策略, 目前还存在实验操作步骤复杂、产品收率过低、难以实现工业化等问题。半合成策略则面临起始原料来源不足的

主要问题,因此其工业化应用同样受到很大的限制。此外,虽然目前对于榄香烯的全合成研究已经比较多,而且也取得了不少令人振奋的研究成果,但关于榄香烯不对称全合成的报道依然很少。

最后,目前关于榄香烯的合成研究报道大多来自于美国、印度、日本、韩国和西班牙等国家,国内对于榄香烯的研究几乎都集中在榄香烯的提取分离工艺、剂型开发及其临床药理学研究等领域,而对于榄香烯的合成研究尤其是不对称全合成研究几乎还处于空白状态。因此,未来如何进一步加强对完全具有我国自主知识产权的榄香烯类抗癌中药的进一步开发,可能是中医药现代化和国际化重要的发展方向之一。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: Cancer J Clin, 2021, **71**(3): 209 – 249.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA: Cancer J Clin, 2016, **66**(2): 115 – 132.
- [3] CUI Q B, WANG J Q, ASSARAF Y G, *et al.* Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer [J]. Drug Resist Updat, 2018, **41**: 1 – 25.
- [4] HAYS E, BONAVIDA B. YY1 regulates cancer cell immune resistance by modulating PD-L1 expression [J]. Drug Resist Updat, 2019, **43**: 10 – 28.
- [5] SANSREGRET L, VANHAESEBROECK B, SWANTON C. Determinants and clinical implications of chromosomal instability in cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, **15**: 139 – 150.
- [6] LI W B, JI M, XUE N N, *et al.* First in human phase I study of chlorogenic acid injection in recurrent high grade glioma [J]. J Clin Oncol, 2018, **36**(15): e14081.
- [7] ZHOU Y, XIE M, SONG Y, *et al.* Two traditional chinese medicines curcuma radix and curcuma rhizoma: An ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology review [J]. Evid Complement Alternat Med, 2016, 4973128.
- [8] 花文峰, 蔡绍晖. β -榄香烯抗肿瘤作用的基础与临床研究 [J]. 中药材, 2006, **29**(1): 93 – 97.
(HUA W F, CAI S H. Basic and clinical study on the antitumor effect of β -elemene [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2006, **29**(1): 93 – 97.
- [9] 汤秀红, 秦叔逵, 谢恬. 榄香烯注射液抗肿瘤作用基础研究的现状和进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, **15**(3): 266 – 273.
(TANG X H, QIN S K, XIE T. Status and progress of basic researches of elemene injection for antitumor [J]. Chin Clin Oncol, 2010, **15**(3): 266 – 273.
- [10] ZHAI B T, ZHANG N N, HAN X M, *et al.* Molecular targets of β -elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: A review [J]. Biomed Pharmacother, 2019, **114**: 108812.
- [11] ZHAI B T, ZENG Y, ZENG Z W, *et al.* Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient β -elemene, and its derivatives in cancer therapy [J]. Int J Nanomed, 2018, **13**: 6279 – 6296.
- [12] JIANG Z Y, JACOB J A, LOGANATHACHETTI D S, *et al.* β -Elemene: Mechanistic studies on cancer cell interaction and its chemosensitization effect [J]. Front Pharmacol, 2017, **8**: 105.
- [13] JIANG S Y, LING C H, LI W, *et al.* Molecular mechanisms of anti-cancer activities of β -elemene: Targeting hallmarks of cancer [J]. Anti-Cancer Agents Med Chem, 2016, **16**(11): 1426 – 1434.
- [14] 杨兰义, 张殊佳, 郑学仿, 等. 系列 β -榄香烯糖苷衍生物的合成 [J]. 有机化学, 2008, **28**(10): 1797 – 1802.
(YANG L Y, ZHANG S J, ZHENG X F, *et al.* Synthesis of β -elemene glycoside derivatives [J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2008, **28**(10): 1797 – 1802.)
- [15] ADIO M. (–)-trans-*b*-Elemene and related compounds: Occurrence, synthesis, and anticancer activity [J]. Tetrahedron, 2009, **65**: 5145 – 5159.
- [16] HEROUT V, MOTL O, ŠORM F. On terpenes. LX. composition of juniper oil [J]. Collect Czech Chem Commun, 1954, **19**(5): 990 – 1002.
- [17] 郭永泖, 吴秀英, 陈玉仁. 温莪术挥发油中榄香烯的分离与鉴定 [J]. 中药通报, 1983, **8**(3): 31 – 33.
(GUO Y T, WU X Y, CHEN Y R, *et al.* Isolation and identification of elemene from volatile oil of zedoary turmeric [J]. Bulletin of Chinese Materia Medica, 1983, **8**(3): 31 – 33.)
- [18] 董金华. 榄香烯系列抗癌化合物的研究 [D]. 大连: 中国科学院大连化学物理研究所, 1995.
(DONG J H. Study on the anticancer compounds of elemene [D]. Dalian: Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, 1995.)

- [19] 薛娇,赵明侠,李微,等. 细菌中倍半萜生物合成的研究进展[J]. 微生物学通报,2016,**43**(8):1800–1813.
(XUE J, ZHAO M X, LI W, *et al.* Research progress of bacterial sesquiterpenoid biosynthesis[J]. Microbiology China,2016,**43**(8):1800–1813.)
- [20] 吴稚冰,马胜林. β -榄香烯抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2011,**29**(10):2255–2257.
(WU Z B, MA S L. Progress of study on anti-tumor effect of elemene[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2011,**29**(10):2255–2257.)
- [21] 徐莉英. β -榄香烯衍生物的合成及抗癌活性研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2006.
(XU L Y. The synthesis and antitumor activity of β -elemene derivatives [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University,2006.)
- [22] 张倪. 已批准上市的抗肿瘤天然小分子药物概述[J]. 中国药师,2019,**22**(9):1702–1705.
(ZHANG N. Summary of the approved natural small molecule antitumor compounds [J]. China Pharm, 2019,**22**(9):1702–1705.)
- [23] 许可,谢恬. 榄香烯抗肿瘤机制的研究进展[J]. 中国地方病防治杂志,2017,**32**(2):139–142.
(XU K, XIE T. Research progress on the anti-tumor molecular mechanism of elemene[J]. Chin J Ctrl Endem Dis,2017,**32**(2):139–142.)
- [24] 麻杰,陈娟,赵冰洁,等. 抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展[J]. 中草药,2018,**49**(5):1184–1191.
(MA J, CHEN J, ZHAO B J, *et al.* Advance in research on anticancer drug β -elemene and its derivatives[J]. Chin Tradit Herb Drugs,2018,**49**(5):1184–1191.)
- [25] 周雪松. 从植物精油中分离提纯榄香烯的实验研究[D]. 天津:天津大学,2005.
(ZHOU X S. Study on separation of elemene from the essential oil of plants [D]. Tianjin:Tianjin University,2005)
- [26] AJIKUMAR P K, XIAO W H, TYO K E J, *et al.* Isoprenoid pathway optimization for taxol precursor overproduction in *Escherichia coli*[J]. Science,2010,**330**(6000):70–74.
- [27] LEONARD E, AJIKUMAR P K, THAYER K, *et al.* Combining metabolic and protein engineering of a terpenoid biosynthetic pathway for overproduction and selectivity control[J]. PNAS,2010,**107**(31):13654–13659.
- [28] PADDON C J, WESTFALL P J, NEWMAN J D, *et al.* High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin [J]. Nature, 2013, **496**(7446):528–531.
- [29] ADIO A M, PAUL C, KLOTH P, *et al.* Sesquiterpenes of the liverwort *Scapania undulata* [J]. Phytochemistry, 2004,**65**(2):199–206.
- [30] 开国银,黄超,冯岳,等. 一种产 β -榄香烯工程菌株及应用:CN 108060092 A[P]. 2020.
(KAI G Y, HUANG C, FENG Y, *et al.* An engineering strain for producing β -elemene and its application:CN 108060092 A[P]. 2020.)
- [31] 高允允. 微生物生物合成 β -榄香烯前体-吉马烯A研究[D]. 杭州:杭州师范大学,2012.
(GAO Y Y. The study of microbial synthesis of germacrene A the precursor of β -elemene[D]. Hangzhou: Hangzhou Normal University,2012.)
- [32] BARRERO A F, HERRADOR M M, QUILEZ DEL MORAL J F, *et al.* Efficient synthesis of the anticancer β -elemene and other bioactive elemanes from sustainable germacrone[J]. Org Biomol Chem,2011,**9**:1118–1125.
- [33] MAJETICH G, GRIECO P A, NISHIZAWA M. Total synthesis of β -elemenone[J]. J Org Chem,1977,**42**(13):2327–2329.
- [34] PATIL L J, RAO A S. Synthesis of β -elemene and elemol[J]. Tetrahedron Lett,1967,**24**:2273–2275.
- [35] KULKARNI K S, RAO A S. Terpenoids LXVII: Synthesis of a ketodicarboxylic acid related to elemol and epidihiroelemol[J]. Tetrahedron, 1965, **21**:1167–1173.
- [36] VIG O P, RAM B, ATWAL K S, *et al.* Terpenoids. Part 84. Synthesis of β -elemene and elemol[J]. J Indian Chem Soc,1975,**52**(3):257–260.
- [37] MCMURRY J E, KO ČOVSKÝP. Synthesis of Helminthogermacrene and β -elemene [J]. Tetrahedron Lett,1985,**26**:2171–2172.
- [38] MCMURRY J E, KEES K L. Synthesis of cycloalkenes by intramolecular titanium-induced dicarbonyl coupling[J]. J Org Chem, 1977, **42**(15):2655–2656.
- [39] COREY E J, ROBERTS B E, DIXON B R. Enantioselective total synthesis of β -elemene and fuscoc based on enantiocontrolled Ireland–Claisen rearrangement[J]. J Am Chem Soc,1995,**117**(1):190–196.
- [40] COREY E J, LEE D H. Highly enantioselective and diastereoselective Ireland–Claisen rearrangement of achiral allylic esters[J]. J Am Chem Soc,1991,**113**

- (10):4026 – 4028.
- [41] KIM D K, LEE J, CHANG J Y, *et al.* Stereoselective synthesis of ($\pm$)- β -elemene by a doubly diastereodifferentiating internal alkylation; A remarkable difference in the rate of enolization between syn and anti esters [J]. *Tetrahedron*, 2001, **57**: 1247 – 1252.
- [42] DAUB G W, EDWARDS J P, OKADA C R, *et al.* Acyclic stereoselection in the ortho ester Claisen rearrangement [J]. *J Org Chem*, 1997, **62** (7): 1976 – 1985.
- [43] IGLESIAS D B, TEIJON H P, GONZALEZ R R, *et al.* Synthesis of trans- β -elemene [J]. *Eur J Org Chem*, 2018, **35**: 4926 – 4932.
- [44] GANSÄUER A, LAUTERBACH T, GEICH-GIMBEL D. Polarity matching of radical trapping; High yielding 3-exo and 4-exo cyclizations [J]. *Chem Eur J*, 2004, **10** (20): 4983 – 4990.
- [45] VIG O P, SHARMA M L, SETHI A S, *et al.* Terpenoids. Part 127. Synthesis of 2-isopropyl-6-isopropylidene-3-methyl-3-vinyl-cyclohexene [J]. *Indian J Chem Sect B*, 1977, **15** (1): 27 – 29.
- [46] MEHTA G, ACHARYULU P V R. Terpenes to terpenes. Stereo- and enantio-selective short route to a versatile diquinane chiron [J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1994, 2759 – 2760.
- [47] MEHTA G, ACHARYULU P V R. A new strategy for the α -vinylation of ketones; Application to an enantioselective synthesis of sesquiterpene (+)- α -elemene [J]. *J Indian Chem Soc*, 1998, **75** (10): 601 – 612.
- [48] FLETCHER V R, HASSNER A. A new rearrangement in the reaction of α , α -dihalocyclobutanones with base [J]. *Tetrahedron Lett*, 1970, **11**: 1071 – 1074.
- [49] KOZMIN S A, RAWAL V H. Asymmetric Diels – Alder reactions of chiral 1-amino-3-siloxy-1, 3-butadiene; Application to the enantioselective synthesis of (–)- α -elemene [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, **119** (30): 7165 – 7166.
- [50] KOZMIN S A, RAWAL V H. Chiral amino siloxy dienes in the Diels – Alder reaction; Applications to the asymmetric synthesis of 4-substituted and 4, 5-disubstituted cyclohexenones and the total synthesis of (–)- α -elemene [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, **121** (41): 9562 – 9573.
- [51] KATO M, KURIHARA H, YOSHIKOSHI A. Total synthesis of racemic geijerone and γ -elemene [J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1979, 2740 – 2743.
- [52] 张殊佳, 周鹏, 段华鑫, 等. β -榄香烯衍生物的合成进展 [J]. *化学通报*, 2010, **6**: 499 – 505.
(ZHANG S J, ZHOU P, DUAN H X, *et al.* Progress of β -elemene and its derivatives [J]. *Chem Bull*, 2010, **6**: 499 – 505.)