

合成与工艺技术

活性化合物泽兰素的合成研究进展

陈振羽¹,王金强¹,徐文静¹,郭骥¹,邹坤¹,曹燕来^{*2},黄年玉^{*1}

(1.三峡大学 生物与制药学院 天然产物研究与利用湖北省重点实验室 中国轻工业功能酵母重点实验室,湖北 宜昌 443002;2.湖北广辰药业有限公司,湖北 宜昌 443000)

摘要:泽兰素是来源于泽兰属植物的苯并呋喃活性成分,具有抗肿瘤、抗炎、杀菌、降糖、抗抑郁和抗氧化等多种生物活性,具有进一步开发利用的前景。由于泽兰素的获取主要从泽兰属植物中提取分离,为快速获取泽兰素,目前文献中主要有酰基苯并呋喃衍生法、水杨醛环化法、烯炔偶联环化法和炔醇偶联环化法等 4 种方法可用于泽兰素的全合成;在泽兰素的结构衍生方面,主要有泽兰素类似物和多聚体两类活性成分报道。系统综述了近 50 年来关于泽兰素的生物活性、合成方法和结构修饰的文献研究进展,以期为泽兰素的进一步开发利用提供参考。

关键词:泽兰素;全合成;结构修饰;生物活性;研究进展

中图分类号: O626.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)06-0131-08

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0015

Synthetic Research Progress on the Active Structure of Euparin CHEN Zhen-yu¹, WANG Jin-qiang¹, XU Wen-jing¹, GUO Ji¹, ZOU Kun¹, CAO Yan-lai^{*2}, HUANG Nian-yu^{*1} (1. Key Laboratory of Functional Yeast (China National Light Industry), Key Laboratory of Natural Products Research and Development, College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002; 2. Hubei Guangchen Pharmaceutical Co., Ltd., Yichang 443000, China)

Abstract: Euparin is an active benzofuran component from *Eupatorium chinense*. Literature research shows that euparin has a variety of biological activities including anti-tumor, anti-inflammatory, bactericidal, hypoglycemic, antidepressant and antioxidant effects, which has a prospect of further development and utilization. Currently the acquisition of euparin is mainly extracted from *Eupatorium* plants. In order to quickly obtain abundant euparin for further activity evaluation, there are four methods of total synthesis of euparin, including the derivation reaction of acyl benzofuran, cyclization of salicylaldehyde, coupling cyclization enyne and aryl halide, and coupling cyclization of alkynol. Two kinds of active euparin derivatives (euparin analogues and polymers) were also reported. In this paper, the research progress of biological activity, synthetic methods and structure modification of euparin in the past 50 years was reviewed systematically, in order to provide reference for further development and utilization of euparin.

Key words: euparin; total synthesis; structural modification; biological activity; research progress

华泽兰 (*Eupatorium Chinense* L.) 系菊科 (Compositae) 泽兰属 (*Eupatorium* L.) 植物的全草,为林缘、山谷、灌木丛或草地中的多年生草本或半灌木,是我国土家族和苗族等少数民族的一味传统中药,具有清热解毒、凉血利咽、疏肝活血之功效,主要用于咽喉炎、感冒发热、麻疹、肺炎、支气管炎、疮痍肿毒、毒蛇咬伤、胸胁胀痛和脘满腹胀等疾病的治疗,素有喉科圣药之称,具有极高的研究价值及开发潜能^[1-3]。华泽兰的化学成分主要包括黄酮类、萜类、苯并呋喃类、酚类及有机酸、香豆素和生物碱等化学成分,其活性的报道主要集中在抗炎^[4,5]、抗肿瘤^[6]、抗菌^[7-11]、降糖^[12]、抗病毒^[13]、杀虫、镇痛、抗抑郁^[14]等方面。华泽

兰根部的生物活性极好,其中的苯并呋喃及其多聚体类活性物质,具有抗糖尿病、抗炎、镇痛,抗病毒等活性;泽兰素(1)是华泽兰中苯并呋喃类化

收稿日期:2023-01-09;网络首发日期:2023-02-13

基金项目:国家自然科学基金项目(22207063);高等学校学科创新引智计划项目(111计划,D20015);湖北省自然科学基金项目(2022CFB838);湖北省教育厅项目(D20221204, Q20221212)。

作者简介:陈振羽(1999-),女,湖北襄阳人,硕士生,主要从事天然产物化学方面的研究。

通讯作者:黄年玉, E-mail: huangny@ctgu.edu.cn;曹燕来, E-mail: cyl4408_cn@hbgyy.cn。

引用本文:陈振羽,王金强,徐文静,等.活性化合物泽兰素的合成研究进展[J].化学试剂,2023,45(6):131-138。

合物的代表,其化学结构如图 1 所示。近年来泽兰素及其衍生物在临床应用、新药研发等方面获得广泛关注,但目前泽兰素的获取多来源于泽兰属植物的化学提取,提取率不高。本文旨在对泽兰素的化学合成方法及其生物活性进行调研总结,以期为药用植物华泽兰活性成分泽兰素的进一步开发利用提供参考。

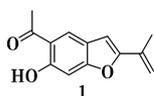


图 1 泽兰素的化学结构

Fig.1 Chemical structure of euparin

1 泽兰素的生物活性研究进展

1.1 细胞毒活性

Khaleghi 等^[6]将 *Petasites hybridus* 的根切成小块,经甲醇和四氢呋喃混合液浸提 5 h,浓缩结晶后得到黄色的泽兰素,采用磺酰罗丹明 B (SRB) 法测定了泽兰素对人乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞毒性,发现泽兰素对 MCF-7 细胞的增殖抑制作用具有浓度和时间的依赖性,且随着泽兰素的浓度增加,活力降低(48 $\mu\text{mol/L}$ 时为 50%,80 $\mu\text{mol/L}$ 时为 18%,100 $\mu\text{mol/L}$ 时为 15%)。通过 SRB 检测,泽兰素在 96 h 时对细胞的半数抑制浓度(IC_{50})为 48 $\mu\text{mol/L}$,此抗增殖作用可能与细胞凋亡和细胞周期阻滞有关,有待进一步研究。

Yán 等^[15]从对 *Ligularia stenocephala* 根部位分离得到泽兰素。采用 SRB 方法检测了泽兰素对人卵巢癌(HO-8910)细胞系的细胞毒活性,其半抑制浓度值 IC_{50} 为(10.2 \pm 3.8) $\mu\text{g/mL}$,有显著抑制作用,与阳性对照硫酸长春新碱相当。甘礼社等^[16]从华泽兰根中,经水/醇溶剂系统提取一系列苯并呋喃化合物,发现泽兰素能促进人肌肉细胞 C2C12 对葡萄糖的转运作用。

1.2 抗炎活性

炎症是由致炎因子引起的机体组织损伤,目前基于炎症介质的化学结构和生物功能的了解,抗炎药物的设计研发已获得了进步。李德港等^[4]采用 MTT 法检测了从华泽兰根茎中石油醚部位分的化合物对脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞体外抗炎活性。结果表明,华泽兰根茎中石油醚部位化学成分具有较好的抗炎作用,其中以泽兰素的作用效果最为显著,且其作用机制与抑制 NLRP3 激活及炎症因子生成有关。

1.3 抗病毒活性

Visintini 等^[17]和张清清等^[18]将 *Eupatorium buniifolium* 经由甲醇和二氯甲烷混合液浸泡提取分离后得到泽兰素,采用 Vero 细胞斑块减少试验泽兰素对 3 种脊髓灰质炎病毒的抗病毒活性,实验数据结果显示, EC_{50} 值分别为 0.47、0.12 和 0.15 $\mu\text{g/mL}$,选择性指数分别高达 284.9、1 068.0 和 854.7。这是关于 *Eupatorium buniifolium* 中泽兰素的存在及其抗病毒活性的首次报道。

Wang 等^[13]从毛竹根中分离到 11 种苯并呋喃二聚体和三聚体 triepachinin A、(+)-dieupachinins A-E、(-)-dieupachinins A-E、dieupachinin F,以及 7 种已知化合物。采用细胞病变效应(CPE)还原试验对 RSV LONG 和 A2 菌株的免疫活性,结果表明,其主要成分化合物泽兰素对 RSV LONG 和 A2 具有抗病毒作用,其 IC_{50} 分别为 2.3、2.8 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.4 抗菌活性

泽兰素是华泽兰根主要抑菌活性成分之一。刘梦元等^[7]用硅胶、Sephadex LH-20、HPLC 等各种色谱分离技术,从华泽兰根的 90% 乙醇提取物中分离得到泽兰素,采用牛津杯法评价病原菌的抑菌活性并用肉汤稀释法测定 MIC 值,发现泽兰素对肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌均有较强抑菌活性, MIC 值分别为 0.98、7.81 $\mu\text{g/mL}$ 。同时 Plaza-Cazon 等^[19]也证明了泽兰素可抑制 *A. ferrooxidans* 氧化亚铁硫杆菌的生长,具有抗菌活性。Zarrinzadeh 等^[20]通过对白色念珠菌标准菌种 ATCC10231 的抗真菌活性物质的筛选,发现泽兰素的效果最佳, MIC 为 7.81 mg/mL , MFC 为 15.62 mg/mL ,比市售抗真菌药物氟康唑更有效。Elso 等^[21]从 *Urolepis hecatantha* 的二氯甲烷提取物分离得到泽兰素,体外活性试验发现泽兰素对上鞭毛体(epimastigotes)具有中等的活性,半抑制浓度值为约 25 $\mu\text{mol/L}$ 。对婴儿乳杆菌 *L. infantum* 最有效,半抑制浓度值为(18 \pm 4) $\mu\text{mol/L}$ 。Nascimento 等^[22]报道了泽兰素对白色念珠菌的抗真菌作用,与酮康唑作的抗真菌药物相当。根据所获得的结果,泽兰素亦可作为一种有前途的抗真菌活性分子进一步开发。

1.5 抗抑郁活性

目前,抑郁症是自杀的重要危险因素,但抑郁症的发病机制尚未完全清楚,并且发病率和致残率很高,一些传统的抗抑郁药不完全令人满意。

近年研究发现苯并呋喃具有抗氧化和抗单胺氧化酶的特性,而这都与抑郁有关。2018年,赵正杭^[23]公开了泽兰素在制备治疗抑郁症药物中的应用,发现泽兰素在体内能增加抑郁小鼠旷场实验时的平行移动格数和直立次数,增加抑郁小鼠的享乐行为指数,具有明显的抗抑郁作用。

前额皮质和海马是抑郁的重要靶器官。Han等^[14]的研究主要是利用额叶皮层和海马来研究泽兰素的抗抑郁作用及其机制。结果表明,CUMS小鼠模型额叶皮质、海马皮质和海马中 SAT1、NMDAR2B 和 BDNF mRNA 和蛋白的表达显著降低,而泽兰素逆转了这种作用,其作用强度与抗抑郁药物氟西汀相当。泽兰素的抗抑郁作用可能与其调节 SAT1/NMDAR2B/BDNF 信号通路中 MAO-ROS 有关。此外,大剂量泽兰素在增加 5-羟色胺、多巴胺含量和降低单胺氧化酶活性方面优于氟西汀,其他作用与氟西汀基本相当。上述研究也将泽兰素作为抗抑郁药物开发提供了理论参考。

1.6 抗氧化活性

Mohammadi 等^[24]水蒸馏法提取 *Petasites albus* 的精油,经乙醇重结晶后得到泽兰素,用 DPPH 溶液测定泽兰素的清除活性,评价其对自由基的清除活性,结果显示其具有中等的抗氧化活性。

2 泽兰素的化学合成及结构修饰研究进展

2.1 泽兰素的化学合成研究

泽兰素是基于苯并呋喃结构的活性化合物,于 1875 年被命名^[25],1890 年首次定其结构^[26],1963 年被首次合成^[27],因其抗肿瘤、抗抑郁、抗炎和抗病毒等多样的活性而备受关注。但由于其在天然产物中的含量低,其全合成方法成为相关研究的重点,近年来国内外主要有酰基苯并呋喃衍生化法、水杨醛环化法、烯炔偶联环化法和炔醇偶联环化法等 4 种合成路线。

2.1.1 酰基苯并呋喃衍生化法合成泽兰素

Ramachandran 等^[27]以 5-乙酰-6-羟基苯并呋喃甲酯(2)为原料,经酚羟基酯化、羰基保护、与甲基碘化镁的格氏加成得到叔醇支链(5),经缩酮水解和羟基消除得到泽兰素(1),反应路线如图 2 所示。该方法路线不长,总产率可达到 32%,但原料结构较为复杂,需要多步反应方可获取。

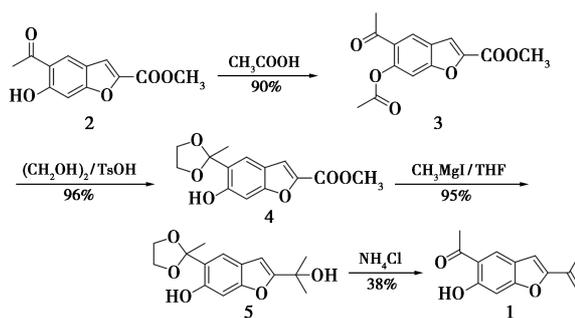


图 2 5-乙酰基苯并呋喃衍生化法合成泽兰素

Fig.2 Synthesis of euparin by derivatization of 5-acetyl benzofuran reaction

Epstein 等^[28]以 2-乙酰基-6-苄氧基苯并呋喃(6)为原料,通过格氏试剂的亲核加成、羟基去保护和乙酰化、傅克酰基化反应引入乙酰基、羟基去保护和消去反应等 7 步合成化合物 1,反应路线如图 3 所示。同图 2 的方法比较,该方法的原料结构同样较为复杂,合成路线较长,总产率 34%,合成步骤繁琐,泽兰素的合成总体效率不高。

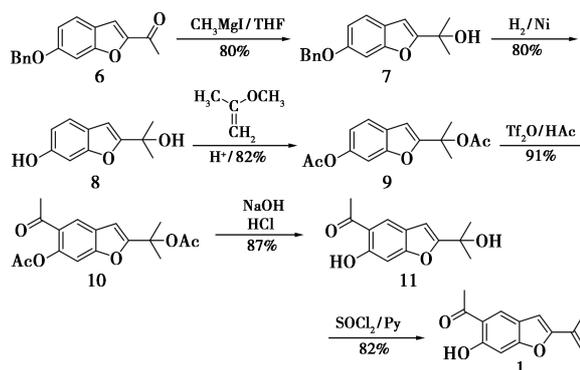


图 3 2-乙酰基苯并呋喃衍生化法合成泽兰素

Fig.3 Synthesis of euparin by derivatization of 2-acetyl benzofuran reaction

2.1.2 水杨醛环化法合成泽兰素

1971 年, Elix 等^[29]以 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛(12)为原料,首先与氯丙酮在碱性条件下环化得到 2-乙酰基-6-甲氧基苯并呋喃(13),再与乙酰氯和三氯化铝的酰化反应得到关键中间体二乙酰

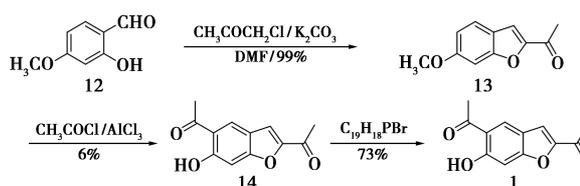


图 4 水杨醛环化法合成泽兰素

Fig.4 Synthesis of euparin by the cyclization of salicylaldehyde

苯并呋喃(14),最后在过量碱存在下,与甲基三苯基磷的 Wittig 反应合成泽兰素。该法原料简单,路线短,3 步产率分别是 99%、6% 和 73%,第二步主产物为 7 号位乙酰化的异构体,总产率低至 4.4%,反应路线如图 4 所示。

2.1.3 烯炔偶联环化法合成泽兰素

Schreiber 等^[30]以 2,4-二羟基苯乙酮(15)为原料,经羟基保护、溴代、羟基去保护、与异丙炔基乙炔亚铜偶联环化等 5 步反应合成泽兰素,反应路线如图 5 所示。该法原料简单易得,但合成条件较为苛刻,最后一步得到泽兰素的步骤是瓶颈反应(产率仅 37%),总产率较低,仅 6.6%。

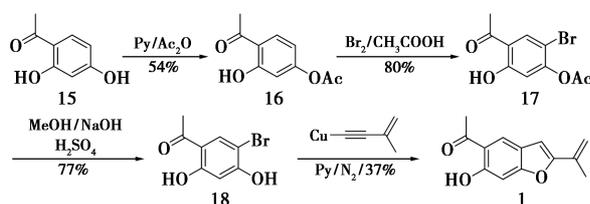


图 5 溴代芳烃和烯炔偶联环化法合成泽兰素

Fig.5 Synthesis of euparin by the coupling cyclization of enyne and aryl bromide

Scannell 等^[31]以 2,4-二羟基苯乙酮(15)为原料,设计出 3 步合成泽兰素的方法(二碘代、还原脱碘、烯炔偶联环化),产率分别为 93%、40% 和 32%,反应路线如图 6 所示。该方法路线较短,原料简单易得,操作简单,但 3 步的总产率仍较低(11.9%),最后一步关键反应仍然是瓶颈,泽兰素的合成效率较文献[30]的方法提升不大。

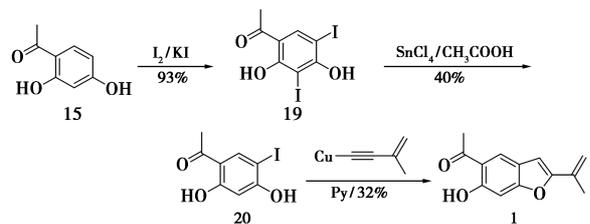


图 6 碘代芳烃和烯炔偶联环化法合成泽兰素

Fig.6 Synthesis of euparin by the coupling cyclization of enyne and aryl iodide

2.1.4 炔醇偶联环化法合成泽兰素

Sogawa 等^[32]以 2,4-二苄氧基苯乙酮(21)为原料,经碘代、羟基的保护和去保护、Sonogashia 偶联、环化和消去反应,得到了一种较高收率制备泽兰素的合成路线,总产率高达 51.4%,反应路线如图 7 所示。该方法的总体路线长达 6 步,部分步骤的反应条件较为苛刻和复杂,但可为泽兰

素的高效合成路线设计提供参考。

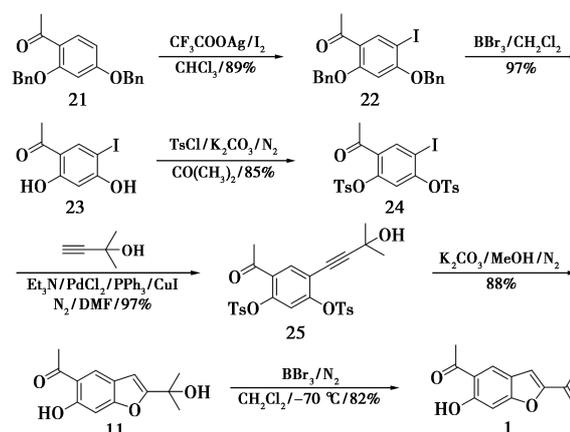


图 7 炔醇偶联环化法合成泽兰素

Fig.7 Synthesis of euparin by coupling cyclization of alkynol

2.2 泽兰素的结构修饰及其生物活性研究

泽兰素是具有多个位点的天然产物,具有多种生物活性,如细胞毒活性、抗炎、抗菌和降糖活性、抗抑郁等,有很高的药用价值和开发潜能,是国内天然药物开发利用研究的重点之一。目前泽兰素主要来源于泽兰属植物的化学提取,来源较为有限,并且结构的多样性不够广泛,限制了该活性成分的进一步开发与利用。因此,需要利用多学科交叉的优势,从自然界中不断寻求新结构类型或探索新作用机制的先导化合物,加强其构效关系的研究。以泽兰素为先导化合物进行结构改造和优化,使其具有高效性和针对性,成为了开发出新药物的途径,并且可加快和提高创新药物的研发速度和质量^[33]。通过文献查阅^[34-43],在泽兰素母核结构的基础上,已有添加取代基、开链、环合多聚等泽兰素衍生物的活性物质报道,主要包括泽兰素的结构类似物和泽兰素多聚体两类。

2.2.1 泽兰素的不同位点结构修饰

Ke 等^[34]和 Xu 等^[35]从华泽兰根中,经水/醇溶剂系统提取一系列苯并呋喃化合物。其中化合物 14 既能促进人肌肉细胞 C2C12 对葡萄糖的转运作用,也可在 RAW264.7 细胞模型上具有抑制 LPS 诱导的 NO 生成作用。此化合物文献[29]经两步由 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛可合成,如图 4 所示;同时分得新化合物 26,如图 8 所示,具有促进人肌肉细胞 C2C12 对葡萄糖的转运作用。化合物 14 和 26 均是在泽兰素本体上进行简单的官能团转化。

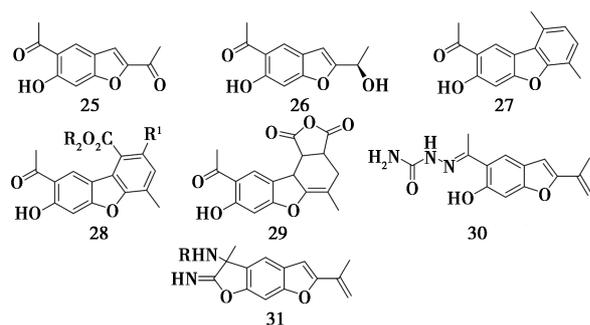


图 8 泽兰素取代基修饰的化合物

Fig.8 Compounds modified by euparin substituents

刘梦元等^[7]从华泽兰根的 90% 乙醇提取物中分离得到 ruscodibenzofuran (27), 如图 8 所示, 采用牛津杯法评价其对病原菌的抑菌活性并用肉汤稀释法测定 MIC 值。结果表明, 化合物 27 对肺炎克雷伯菌有较强抑菌活性, MIC 值为 0.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 是华泽兰根主要抑菌活性成分之一。Dastoorani 等^[36]在三苯基膦的催化条件下, 将泽兰素与活化炔二酯发生 Diels-Alder 反应, 可以高效合成此类新型二苯并呋喃衍生物 (28), 如图 9 所示, 产率高, 操作简单。

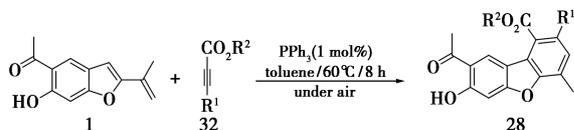


图 9 化合物 28 的合成

Fig.9 Synthesis of compound 28

天然产物的结构修饰对于设计和开发具有多种生物、药理活性的新药至关重要。半合成衍生物作为高效的生物活性化合物, 有机化学家和生物界更详细地将探索半合成衍生物应用视为重要任务^[37,38]。据报道, 含有马来酸酐的天然产物显示出独特的生物学特性, 如抗真菌和抗癌活性^[39]。同样, 氨基脲基团与天然产物结合时, 可以增强其生物活性^[40]。

Zarrinzadeh 等^[20]分别将泽兰素与马来酸酐和氨基脲化合物反应, 得到化合物 29 和 30, 如图 10 所示。将化合物 1、29 和 30 分别对革兰氏阳性(金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌)和革兰氏阴性(大肠杆菌和铜绿假单胞菌)细菌的体外抗菌活性进行评价, 发现化合物 29 对革兰氏阳性菌具有温和的抑菌活性, 对金黄色葡萄球菌生长抑制区为 (9.5 ± 0.7) mm; 对枯草芽孢杆菌生长抑制区为 (10 ± 1.4) mm; 泽兰素的氨基脲衍生物 30 仅对枯草芽孢杆菌表现出选择性活性(抑菌圈直径

为 (13.5 ± 0.7) mm)。

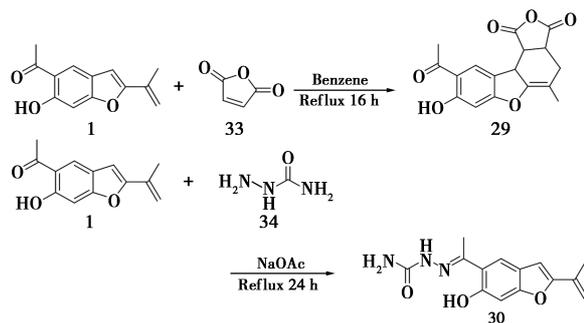


图 10 化合物 29 和 30 的合成

Fig.10 Synthesis of compounds 29 and 30

近年研究发现, 新型抗氧化剂可作为治疗如心血管、炎症性肠综合征、癌症、衰老、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病等疾病的药物。合成的各种苯并呋喃衍生物均具有抗氧化活性。Ezzatzadeh 等^[41]在室温下通过采用一锅法将泽兰素、伯胺和三甲硅基氰化物(TMSCN)在催化量下的哌啶和 ZnO 纳米棒作用下合成苯并呋喃衍生物 31, 如图 11 所示。该方法合成简单, 条件温和、催化剂负载量低且产率高、反应时间短等优点。此外, 利用 2,2-二苯基-1-吡基肼(DPPH)自由基清除和铁离子还原电位试验检测了化合物的抗氧化活性^[42], 并与合成抗氧化剂羟基甲苯(BHT)和叔丁基对苯二酚(TBHQ)进行比较, 发现这些化合物均具有良好的清除 DPPH 自由基的能力, 比标准物(BHT、TBHQ 和 TBHQ)更好。

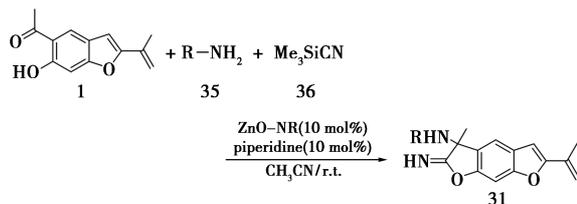


图 11 化合物 31 的合成

Fig.11 Synthesis of compound 31

2.2.2 泽兰素多聚体的研究

Ke 等^[34]和 Xu 等^[35]从中国紫茎泽兰分离得到的一系列泽兰素苯并呋喃及其二聚体(37~39), 如图 12 所示, 通过脂多糖处理的 RAW264.7 巨噬细胞进行一氧化氮(NO)抑制作用检测, 发现此系列化合物对 NO 的产生有显著的抑制作用, 半抑制浓度值 IC_{50} 分别为 (6.29 ± 1.94) 、 (16.03 ± 2.07) 、 (6.42 ± 1.85) $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。Simon 等^[43]也报道从 *Laetiporus sulphureus* 中分离得到的泽兰素四聚体 Laetirobin (40), 如图 12 所示。化合物 38~

40 能促进 RAW264.7 细胞的葡萄糖摄入,增强 C2C12 肌管中胰岛素刺激的葡萄糖摄取。其促进效果显著优于阳性对照药物 5-氨基咪唑-4-甲酰胺 1- β -D-呋喃核糖苷 (AICAR),并且无明显细胞毒性,可以作为糖尿病治疗的潜在先导化合物^[11]。

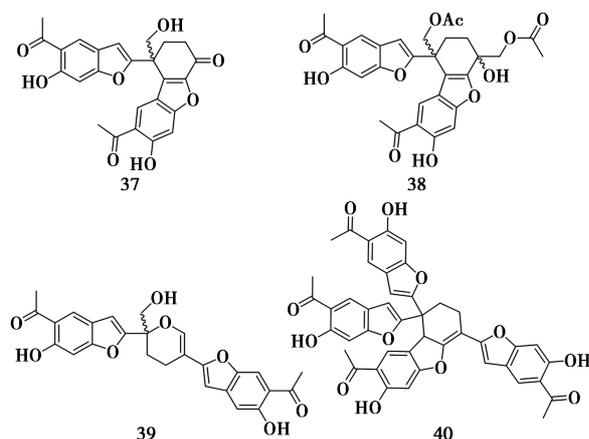


图 12 泽兰素多聚体

Fig.12 Polymers of euparin

泽兰素四聚体 Laetirobin 还能有效抑制 HCT116、Neuro-2a 和 HeLa 肿瘤细胞系的细胞分裂, IC_{50} 为 (0.54 ± 0.09) 、 (0.092 ± 0.031) 、 (0.12 ± 0.05) nmol/L, 具有非常大的潜在抗肿瘤活性前景; Laetirobin 也是一种新型抗有丝分裂药物, 具有中等的细胞毒性 ($GI_{50} = (0.16 \pm 0.03)$ μ mol/L), 可引起程序性细胞死亡 (凋亡)。

Simon 等^[43]通过 Diels-Alder [4+2] 环加成反

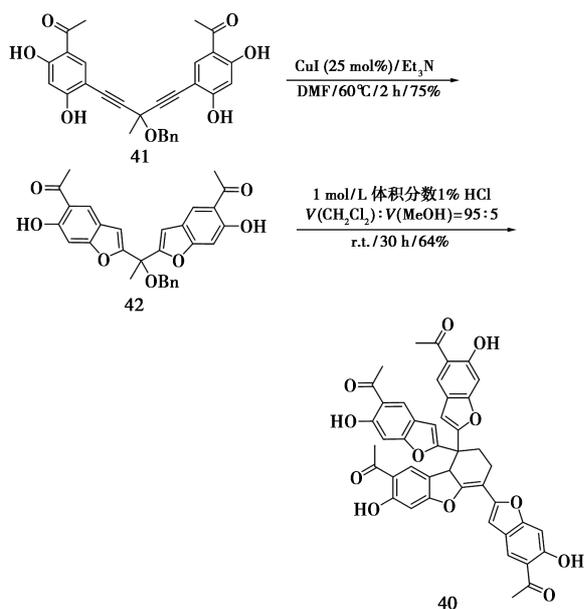


图 13 化合物 40 的合成路线

Fig.13 Synthetic route of compound 40

应合成得到化合物 40, 总产率为 48%, 反应路线如图 13 所示。该合成方法为后续化合物 40 以及泽兰素环合多聚体的开发利用提供了研究路线。

3 结论

泽兰素作为泽兰属植物苯并呋喃类化合物的代表, 近年来在新药研发等方面获得了广泛关注。文献调研表明, 泽兰素表现出多种生物活性, 如抗肿瘤、抗炎、杀菌、降糖和抗抑郁等; 另外, 泽兰素的多聚体比单体化合物具有更好的生物活性。因此, 泽兰素及其多聚体具有很高的药用价值和极大的开发潜力。

鉴于目前泽兰素及其多聚体大多来源于泽兰属植物的天然提取, 且由于含量和提取率等问题导致效率不高, 限制了该活性结构的进一步开发与利用。为快速获取泽兰素用于进一步的药效评价, 本文总结了目前用于制备泽兰素的合成方法, 主要是酰基苯并呋喃衍生化法、水杨醛环化法、烯炔偶联环化法和炔醇偶联环化法 4 种方法。但上述方法的泽兰素合成效率均不高。苯并呋喃衍生化法合成泽兰素的合成步骤较为繁琐, 通常是 4~7 步反应, 产率在 32%~34% 之间; 水杨醛环化法合成泽兰素原料简单, 路线短, 但总产率低至 4.4%; 烯炔偶联环化法合成泽兰素原料简单易得, 通常三四步, 但合成条件较为苛刻, 总产率较低, 仅 6.6%~11.9%; 炔醇偶联环化法合成泽兰素虽然总体路线较为繁琐且部分步骤的反应条件较为苛刻复杂, 但总产率高达 51.4%, 可为泽兰素的高效合成路线设计提供参考。后续研究可借鉴已有路线的优势, 产物泽兰素可由化合物 11 通过高产率的消去反应得到, 原料可聚焦于卤代 2,4-二羟基苯乙酮, 具体实验路线需后续继续探索。

为了泽兰素的进一步探索, 本文也罗列一些具有生物活性的以泽兰素为先导化合物进行结构修饰的化合物, 主要包括泽兰素结构类似物和泽兰素多聚体两类。目前泽兰素结构类似物和泽兰素多聚体首次大都来源于天然产物。泽兰素结构类似物 14、26、27 从华泽兰根的水/醇溶剂中提取得到。其中化合物 14、26 均可促进人肌肉细胞 C2C12 对葡萄糖的转运作用。化合物 27 对肺炎克雷伯菌有较强抑菌活性, 是华泽兰根主要抑菌活性成分之一。后续实验, 可分析不同疾病治疗药结构的共同点, 以泽兰素为先导化合物, 通过合

成手段添加药效基团,可针对性开发药物。像化合物 29 引入含有抗生素、抗真菌和抗癌活性的马来酸酐,化合物 30 添加具有抗惊厥活性的氨基脒基团。添加新的药效基团后可增强其自身。化合物 29 对革兰氏阳性菌具有温和的抑菌活性,化合物 30 仅对枯草芽孢杆菌表现出选择性活性,而泽兰素对这些细菌都没有明显的活性。

泽兰素的二聚体化合物 37~39 从中国紫茎泽兰分离得到,对 NO 具有明显的抑制作用以及良好的降糖作用。从 *Laetiporus sulphureus* 中分离得到的泽兰素多聚体也具有明显的抗肿瘤活性;多聚体 37~40 可经由环加成反应获得。为拓展泽兰素多聚体的多样性,后期可通过苯并呋喃衍生物合成开链、环状的多聚体,丰富泽兰素多聚体的种类,为以后的药物研发奠定基础。目前已有的泽兰素合成方法普遍存在产率低的问题,后期可借鉴已有方法思路,设计出合成路线短、产率高的合成路线。另外,目前文献报道的泽兰素衍生物的生物活性普遍不高,种类也偏少,尚无泽兰素构效关系的文献报道。因此,在后期关于泽兰素的结构优化可以针对不同疾病受体或靶点添加合适的药效团,通过适当的结构改造获得高活性的先导化合物,为后续新药研发奠定基础。

参考文献:

- [1] 石孟琼,何毓敏,刘呈雄,等.华泽兰质量标准的研究[J].中成药,2019,41(12):2 997-3 000.
- [2] 梅全喜,吴惠妃.广东土牛膝的药用历史及现代研究概况[J].中医药学刊,2005,23(11):69-71.
- [3] YANG S P, HUO J, WANG Y, et al. Cytotoxic sesquiterpenoids from *Eupatorium chinense* [J]. *J. Nat. Prod.*, 2004, 67(4):638-643.
- [4] 李德港,柯银铅,邹坤,等.华泽兰根茎石油醚部位化学成分的抗炎活性研究[J].中药药理与临床,2022,38(3):106-110.
- [5] 蒋毅萍.清热药物的清热、解毒、抗炎作用的研究[D].广州:南方医科大学,2012.
- [6] KHALEGI F, DIN L B, CHARAT I F R, et al. A new bioactive compound from the roots of *Petasites Hybridus* [J]. *Phytochem. Lett.*, 2011, 4(3):254-258.
- [7] 刘梦元,虞丽娟,李燕慈,等.华泽兰根的化学成分及其体外抑菌活性研究[J].天然产物研究与开发,2015,27(11):1 905-1 909;1 949.
- [8] 虞丽娟.华泽兰根化学成分及抑菌活性研究[D].武汉:湖北大学,2015.
- [9] 陈禹,孙志滢,杨宇纯,等.华泽兰花部位化学成分及其抑菌活性研究[J].天然产物研究与开发,2020,32(1):57-62.
- [10] 张建芬,林璟,徐好仪,等.华泽兰内生真菌的分离及其抑菌、抗肿瘤活性[J].中成药,2020,42(1):133-138.
- [11] 陈子昂.菊科植物华泽兰的化学成分研究[D].上海:中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所),2022.
- [12] 张丽莎.郁金和华泽兰的抗糖尿病化学成分研究[D].杭州:浙江大学,2018.
- [13] WANG W J, WANG L, LIU Z, et al. Antiviral benzofurans from *Eupatorium Chinese* [J]. *Phytochemistry*, 2016, 122:238-245.
- [14] HAN X M, HUANG F, JIAO M L, et al. Antidepressant activity of euparin: Involvement of monoaminergic neurotransmitters and SAT1/NMDAR2B/BDNF signal pathway [J]. *Biol. Pharm. Bull.*, 2020, 43:1 490-1 500.
- [15] YAN F L, WANG A X, JIA Z J. Three new polymeric isopropenyl benzofurans from *Ligularia stenocephala* [J]. *Pharmazie*, 2005, 60(2):155-159.
- [16] 周长新,甘礼社,张丽莎,等.一种华泽兰中苯并呋喃类化合物的制备方法及用途:CN109232491A [P]. 2019-01-18.
- [17] VISINTINI J M, CAMPOS R H, MARTINO V, et al. Antipoliiovirus activity of the organic extract of *Eupatorium buniifolium*: Isolation of euparin as an active compound [J]. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2013, 2013(1):402-364.
- [18] 张清清,陈静文,马一婷,等.华泽兰根部化学成分研究[J].中草药,2018,49(20):4 798-4 802.
- [19] PLAZA-CAZON J, GONZALEZ E, DONATI E R. *Parastrephia quadrangularis*: A possible alternative to inhibit the microbial effect on the generation of acid mine drainage [J]. *Mine. Water. Environ.*, 2021, 40(4):994-1 002.
- [20] ZARRINZADEH G, TAIBAKHSH M, HOSSEINZADEH R, et al. Biological evaluation and molecular docking study of euparin and its maleic anhydride and semicarbazide derivatives [J]. *Polycycl. Aromat. Comp.*, 2021, 43(1):1-12.
- [21] ELSO O G, CLAVIN M, HERNANDEZ N, et al. Antiprotozoal compounds from *urolepis hecatantha* (Asteraceae) [J]. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2021, 2021:1-7.
- [22] NASCIMENTO A M, SALVADOR M J, CANDIDO R C, et al. Antimicrobial activity of extracts and some compounds from *Calea platylepis* [J]. *Fitoterapia*, 2004, 75(5):514-519.

- [23] 赵正杭. 泽兰素在制备治疗抑郁症药物中的应用[D]. 西安: 西安交通大学, 2018.
- [24] MOHAMMADI M, YOUSEFI M, HABIBI Z, et al. Chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of aerial parts of *Petasites albus* from Iran: A good natural source of euparin [J]. *Nat. Prod. Res.*, 2012, **26**(4): 291-297.
- [25] KAMTHONG B, ROBERTSON A. 196. Furanocompounds. Part III. Euparin [J]. *J. Chem. Soc.*, 1939, **1**: 925-930.
- [26] TRIMBLE H. *Eupatorium purpureum* [J]. *Am. J. Pharm.*, 1890, **1**: 73.
- [27] RAMACHANDRAN P K, CHENG T, HORTON W J, et al. The synthesis of euparin and dehydrotremetone [J]. *J. Org. Chem.*, 1963, **28**(10): 2 744-2 746.
- [28] EPSTEIN W W, GERIKE P, HORTON W J, et al. The synthesis of racemic hydroxytremetone [J]. *Tetrahedron. Lett.*, 1965, **6**(45): 3 991-3 994.
- [29] ELIX J A. Selective wittig synthesis of euparin and dehydremetone [J]. *Aust. J. Chem.*, 1971, **24**(1): 93-97.
- [30] SCHREIBER F G, STEVENSON R. Synthesis of naturally occurring 5-acetyl-2-isopropenylbenzofurans [J]. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, **1**: 90-92.
- [31] SCANNELL R T, STEVENSON R. Syntheses of the natural dibenzofuran, ruscodibenzofuran [J]. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, **1**: 2 927-2 931.
- [32] SOGAWA A, TSUKAYAMA M, NOZAKI H, et al. A short synthetic route to benzofurans syntheses of naturally occurring euparin and related compounds [J]. *Heterocycles*, 1996, **43**(1): 101-111.
- [33] 刘瑞. 三种天然黄酮结构修饰及其生物活性研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2013.
- [34] KE J H, ZHANG L S, CHEN S X, et al. Benzofurans from *eupatorium chinense* enhance insulin-stimulated glucose uptake in C2C12 myotubes and suppress inflammatory response in RAW264. 7 macrophages [J]. *Fitoterapia*, 2019, **134**: 346-354.
- [35] XU F, ZHANG L, ZHOU C, et al. Alkyl-benzofuran dimers from *eupatorium chinense* with insulin-sensitizing and anti-inflammatory activities [J]. *Bioorg. Chem.*, 2021, **113**: 105 030.
- [36] DASTOORANI P, MAGHSOODLOU M T, KHALILZADEH M A, et al. Synthesis of new dibenzofuran derivatives via Diels-Alder reaction of euparin with activated acetylenic esters [J]. *Tetrahedron. Lett.*, 2016, **57**(3): 314-316.
- [37] MAJHI S, DAS D. Chemical derivatization of natural products: Semisynthesis and pharmacological aspects-A decade update [J]. *Tetrahedron*, 2021, **78**: 131 801.
- [38] 段丛雪, 王彬, 王珊珊, 等. 抗菌肽的结构修饰及活性研究进展 [J]. *化学试剂*, 2022, **44**(10): 1 411-1 420.
- [39] CHEN X, ZHENG Y, SHEN Y. Natural products with maleic anhydride structure: Nonadrides, tautomycin, chaetomelic anhydride, and other compounds [J]. *Chem. Rev.*, 2007, **107**(5): 1 777-1 830.
- [40] RAIK H, THAKUR B S, SINGH A, et al. Novel limonene and citral based 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles: A natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**(3): 864-868.
- [41] EZZATZADEH E, HOSSAINI Z. A novel one-pot three-component synthesis of benzofuran derivatives via Strecker reaction: Study of antioxidant activity [J]. *Nat. Prod. Res.*, 2020, **34**(7): 923-929.
- [42] 林莉, 石庆楠, 周敏, 等. 脱脂油茶籽粕多糖的提取及抗氧化活性研究 [J]. *化学试剂*, 2022, **44**(9): 1 299-1 305.
- [43] SIMON O, REUX B, LA C J, et al. Total synthesis confirms laetirobin as a formal Diels-Alder adduct [J]. *Chem-Asian. J.*, 2010, **5**(2): 342-351.