

香豆素衍生物合成及生物活性研究进展

李月 徐英黔*

辽宁科技大学 化学工程学院

DOI:10.12238/pe.v3i4.15069

[摘要] 香豆素属于自然界中存在着的天然有机化合物,它是合成杂环化合物的关键中间体。香豆素的应用范围相当广泛,这使得它在医药、农业以及生物技术等诸多行业中,成为了重要的研究对象。目前,已经有不少药物进入到临床试验阶段,那么以香豆素作为主要成分,它的生物活性逐渐变成了研究的焦点所在。本文对香豆素的种类、生物合成还有生物活性的最新研究情况进行了总结,也给香豆素在今后的研究方面提供了新的思路。

[关键词] 香豆素; 生物合成; 生物活性

中图分类号: G633.91 **文献标识码:** A

Research progress on synthesis and biological activity of coumarin derivatives

Yue Li Yingqian Xu*

School of Chemical Engineering, Liaoning University of Science and Technology

[Abstract] Coumarin belongs to the category of natural organic compounds that exist in nature and serves as a key intermediate in the synthesis of heterocyclic compounds. Coumarin, as a compound with rich biological activity, has shown its importance in multiple fields. Coumarin is widely used, making it an important research object in multiple industries such as medicine, agriculture, and biotechnology. At present, many drugs have entered the clinical trial stage, so coumarin as the main component, its biological activity is becoming the focus of research. This article summarizes the latest research on the types, biosynthesis, and biological activity of coumarins, providing new ideas for future research on coumarins.

[Key words] coumarin; Biosynthesis; biological activity

香豆素(邻氧萘酮),它是一种源自苯基丙烷的衍生物,广泛的存在于多种植物中。作为一种天然的产物,香豆素不仅仅具有丰富的结构,还展现出了多种生物活性。香豆素首次是1820年在零陵香豆的霜状分泌物中被发现的。零陵香豆是一种生长在热带雨林中的植物,其分泌物中含有香豆素成分,使得这种植物具有独特的香气。基于香豆素本身通过不同的合成方法合成了香豆素衍生物,例如Perkin合成法、Pechmann缩合法等,独特的化学结构为其在医药、农药等领域的应用提供了广阔的前景。近年来,随着组合化学和计算机辅助药物设计的发展,香豆素衍生物的研究取得了新的突破,特别是在靶向抗肿瘤和荧光探针识别药物开发方面表现显著。本文依据香豆素的母核结构进行了分类,并总结了香豆素衍生物的生物合成途径以及抗癌等生物活性,为接下来香豆素探索与应用提供参考。

1 香豆素衍生物的结构分类

香豆素衍生物可以根据其母核上的取代基以及取代基的位置差异,将其分为四类,分别是基础型香豆素、呋喃型香豆素、吡喃型香豆素和异香豆素。由于四类香豆素衍生物在结构和生物

活性上的差异而使其各具特色。对于基础型香豆素,其结构简单,但却因取代基的不同而赋予了其多样的生物活性。呋喃型香豆素和吡喃型香豆素则因为引入了新颖的杂环结构,而使它们在分子识别和生物相互作用方面表现出独特的性质。异香豆素则因其所特有的结构特点而使其在某些生物过程中具有特殊的反应性和选择性。随着合成技术的不断创新,新型的香豆素衍生物接踵而来,为今后的香豆素衍生物研究和应用开辟了新的方向,例如在医药、农药、功能材料等领域展现广阔前景。

2 香豆素衍生物的生物合成

香豆素衍生物的合成乃是一个颇为复杂且呈现出多样特性的过程,在此过程当中,会牵涉到各式各样的化学反应,同时也会涉及不少酶促反应。香豆素衍生物在合成之时,所涉及的化学反应多种多样,像Perkin法、Pechmann缩合法、Knoevenagel缩合法等均包含在内。伴随合成技术不断取得发展,新的研究成果以及相关技术接连不断地涌现出来。这些全新的方法具备效率颇高的特点,而且成本相对较低,还能够对环境起到保护作用,进而为香豆素衍生物在今后的生产以及应用方面开辟了崭新的思路。

2.1 Perkin合成法

Perkin法是合成香豆素最经典的一种方法,该方法主要是以水杨醛和乙酸酐为原料,在碱性条件下,利用乙酸钠作为催化剂,经过缩合和环化反应而生成。该方法反应条件温和,操作简单,因此被广泛应用于香豆素的合成中,通过该方法,调节反应物的种类和比例,可以合成具有不同结构和性质的香豆素衍生物,但此法存在诸多问题,反应时间长、副反应多等,进而会导致产率较低。为了克服这些缺陷,研究人员致力于在催化条件上进行深入探索,从而达到提升反应的效率和产率的目标。

2.2 Knoevenagel合成法

Perkin法和Knoevenagel合成法在实验操作流程上展示出了显著的相似性,它们都以水杨醛作为反应的起始原料,在弱碱性条件下,生成不饱和羧基化合物,再经过环化反应得到香豆素衍生物。以有机碱如吡啶、哌啶、胺类作为催化剂,合成香豆素类化合物。此方法在较低温度下进行,反应条件温和,操作简单,节省能源且提高实验效率,从而提高了整个合成过程的经济效益。但是,该方法存在反应时间长等问题,为了提高反应效率和产率,还需要进一步对此方法进行优化。

2.3 Pechmann缩合法

Pechmann缩合法是合成香豆素衍生物的一种重要方法,该反应主要使用了取代苯酚作为反应的起始物料,这一改变替代了传统的水杨醛。显著地扩展了香豆素这一化合物家族的品种范围。在特定的Lewis酸催化剂的作用下,生成了香豆素。这种方法原材料易于得到,操作过程简单,反应过程中无需严格的无水无氧条件,且产率令人满意,适合应用于大规模生产。但该方法也存在一些不足之处,例如反应时间较长,产物纯度需要提高等,因此还需要对该合成方法进行相关方面的优化。

2.4香豆素的一锅合成法

Chandra等人^[1]经过研究设计开发了一种新的合成技术,该技术使用 α - β -萘酚作为原料,并且高效制备出多种4-酯基苯并香豆素,其产率在31%~75%之间。这种方法的优点在于操作过程简便,反应条件温和,因此在多种不同的底物类型下均能够正常应用。

2.5其他合成方法

除了上述几种香豆素衍生物的合成途径外,通过金属配合物催化^[2]等方法的引入,这些新引进的创新技术使得香豆素类化合物的合成变得迥然不同。其中,微波辐射合成法在近几年受到了广泛的关注,该方法能够缩短反应时间,从而提高合成的效率;超声波合成法也是一种新型的合成方法,该方法能够实现香豆素衍生物的高效合成,这些方法不仅仅只是提高了合成的效率,而且还为学者们的探索提供了更多的选择,同时还丰富了对香豆素结构的精细调控和功能化。

3 香豆素衍生物的生物活性

3.1抗肿瘤活性

诸多研究已经表明,许多新合成的香豆素衍生物都具有颇为明显的抗癌效果。Radwan等人^[3]研究合成了新型香豆素衍生物,

其中一个能够充当膜受体酪氨酸激酶以及细胞色素P450二者的双重抑制剂,而且经过深入研究还发现它针对肝细胞癌可以呈现出较为显著的抑制效果。另外,这些衍生物能够凭借通过抑制肿瘤细胞的增殖或者诱导细胞凋亡的方式,进而对各种癌细胞的生长起到抑制作用。比如一些新合成的香豆素衍生物可以抑制乳腺癌、肺癌和结肠癌等恶性肿瘤细胞的增殖,并且相关研究也显示其作用机制或许和抑制肿瘤血管生成、对细胞周期加以调节以及影响细胞信号传导等途径存在关联。且经过研究分析,一部分香豆素衍生物在和其他抗癌药物一同使用的时候,是能够提升药物的治疗效果的,同时还可以减少副作用的出现,这无疑为癌症治疗开拓了新的思路。

3.2抗氧化及抗炎作用

香豆素衍生物在抗氧化以及抗炎这两方面同样展现出显著的活性,如Li等人^[4]研究发现,香豆素和呋喃香豆素这两种物质,其作为重要成分在体外所表现出的抗氧化活性有着很大的贡献。除此之外,这些成分还能够对与炎症相关的信号路径做出相应的调整,从而促使炎症介质的释放有所下降,进而展现出抗炎效果。这些研究结果为新型抗氧化剂以及抗炎药物的开发提供了具有潜在可能性的化合物选择方向。

3.3抗菌活性

香豆素衍生物在抗菌方面展现出了巨大的潜力,这为它们进一步被开发成为高效抗菌药物埋下伏笔。这些香豆素衍生物在治疗普通的感染性疾病,和在面对由抗药性细菌所引发的感染时均有望成为良药,在该方面展现了一定的治疗前景。经研究发现,在香豆素的母核结构上通过引入或添加各种不同的功能团,能够成功地实现这些衍生物抗菌效力的显著提升。这种方法不仅提高了药物的效能,还能帮助克服细菌的抗药性问题,为今后开发新型抗菌药物提供了新的思路。Yu等人^[5]研究合成了11种新型的噻唑基香豆素衍生物,并对其作为抗菌及抗结核药物的潜力进行了评估。研究结果表明,进一步对合成化合物进行结构改造,所得到的双香豆素噻唑展现出了显著的抗菌效果。Hu等人^[6]设计合成了具有出色抗菌潜力的新型香豆素-共轭、多柔性末端香豆素杂化物。并经过生物活性筛选显示,杂化物经甲氧基苯修饰后对MRSA具有显著的抑制活性,比参考药物诺氟沙星的抗MRSA活性好了6倍。还开发了分子静电势表面来解释目标化合物的高抗菌活性。

3.4神经保护作用

近些年来,香豆素衍生物在神经保护研究领域也受到了一定程度的关注。相关研究显示,部分香豆素衍生物具备颇为显著的神经保护活性,能够在缓解神经细胞损伤以及促进神经功能恢复方面发挥有效作用。这类化合物在诸如抑制神经退行性疾病相关酶的活性、对神经递质释放加以调节以及抵御抗氧化应激等多种机制当中,都展现出了在神经保护方面的极大潜能。Shaik等人^[7]合成了一系列带有咪唑并吡喃环结构的并三环香豆素衍生物,这些化合物呈现出了胆碱酯酶抑制以及自由基清除的活性,这给抗阿尔茨海默病的药物研究给予了极大的帮

助。从体外实验所获结果来看, 这些化合物对于AChE有着很高的抑制作用。而且这类化合物还表现出了较强的自由基清除活性, 这也表明其抗氧化的特性是比较良好的。这些研究成果为香豆素衍生物开辟了一条新的研究路径, 同时也给神经退行性疾病的治疗增添了新的希望。

3.5 抗抑郁作用

抑郁症属于在全球范围内普遍存在的心理健康方面的问题, 其关键的病理机制通常被视作和单胺类神经递质失衡、氧化应激加剧以及神经炎症反应存在极为紧密的关联。香豆素衍生物作为潜在的抗抑郁药物, 已然引发了普遍的关注。通过相关研究能够发现, 某些特定的香豆素衍生物可以凭借对神经递质水平加以调节的方式来促使抑郁症状得以改善。而且, 部分香豆素衍生物还能够对丘脑-垂体-肾上腺轴进行调节, 如此一来使得这类化合物在抑郁症治疗领域展现出相当大的潜力, 能够为抑郁症患者的治疗给予新的可选途径。

3.6 抗凝作用

香豆素及其衍生物是主要的口服抗凝剂, 因其明确的抗凝血机制和多样的结构特点, 在抗凝血药物研发中具有重要地位。血栓的形成是心血管疾病的重要病理过程, 而抗凝药物是预防和治疗血栓性疾病的重要手段。近年来, 香豆素衍生物在抗凝作用这一方面的研究也取得了一些进展, 研究表明, 部分香豆素衍生物具有抑制血小板聚集和血栓形成的能力, 机制可能与抑制凝血酶的活性、调节血小板功能等有关, 且经过对荧光、细胞毒性等特性的研究分析, 可知合成的香豆素衍生物具有作为抗血栓药物的潜力, 并在进一步研究后可能成为抗凝血药物的候选者, 能够为血栓性疾病的治疗提供更多的选择。

3.7 其他作用

研究在木奶果的果实里, 科学家们新发现了三种戊烯基香豆素, 同时确认了七种已知的戊烯基香豆素, 并对提取的香豆素化合物进行了抗-HIV活性测试, 结果表明异戊二烯基香豆素展现了显著的抗HIV-1逆转录酶活性, 该类香豆素衍生物在抗HIV研究领域具有广阔的应用潜力。研究表明, 一些新型的香豆素衍生物可以通过改善胰岛素敏感性、降低血糖水平等途径, 从而达到对糖尿病的治疗, 并有效缓解。这使得新型抗糖尿病药物拥有了新的候选者, 同时也为糖尿病患者的治疗带来了新希望。由此可知香豆素衍生物在农药领域也展现出了巨大的应用潜力。

4 结语

在药物化学、医药及其他许多研究领域中, 杂环化合物一直是人们关注的重点。这类化合物在生物活性、药理作用等方面都显示出其独特的性质。而香豆素及其衍生物较一般杂环化合物, 在低细胞毒性方面优势显著, 且所采用的合成方法经改良和革新更是使合成效率和产率得到显著提高。然而, 目前关于香豆素

衍生物的生物活性研究仍然是在不断发展中, 还有很多潜在的生物活性需要进一步的研究和探讨。今后的研究重点应放在以下几方面, 其中包括发展更绿色有效的合成方法以减少对环境的影响及生产成本; 对香豆素衍生物的结构和活性之间的关系进行深入研究, 以设计并合成活性更高的化合物; 临床研究较多, 这样可以检验香豆素衍生物治疗疾病的具体用途, 并且对相关知识与技术有较为深入的了解。

[参考文献]

[1]Chandra A,Jana K. One-pot synthesis of 4-carboalkoxy-substituted benzo[h]coumarins from α - and β -naphthols and their excited-state properties[J].ACS Omega,2020,5(1):207-218.

[2]Wang Y J,Wang T T,et al.Access to 4-alkenylated coumarins via Ruthenium-catalyzed olefinic C-H alkenylation of coumarins with modifiable and removable directing groups [J].J Org Chem,2020,85(15):9514-9524.

[3]Radwan E M,Abo-Elabass E,et al.Unveiling the antitumor potential of novel N-(substituted-phenyl)-8-methoxycoumarin-3-carboxamides as dual inhibitors of VEGFR2 kinase and cytochrome P450 for targeted treatment of hepatocellular carcinoma[J].Frontiers in Chemistry,2023,11(1):14.

[4]Li G J,Cheng Y J,et al.Characterization of oxygenated heterocyclic compounds and in vitro antioxidant activity of pomelo essential oil[J].Drug Design,Development and Therapy, 2021,15:937-947.

[5]Yu S K,Ozman H,et al.Design,characterization,in vitro antibacterial,antitubercular evaluation and structure-activity relationships of new hydrazinyl thiazolyl coumarin derivatives[J].Med.Chem.Res.,2017,26:1139-1148.

[6]Hu Y Y,Hu C F,et al.Novel chalcone-conjugated,multiflexible end-group coumarin thiazole hybrids as potential antibacterial repressors against methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J].Eur.J.Med.Chem.,2021,222:113-628.

[7]Shaik J B,Palaka B K,et al.Synthesis,pharmacological assessment,molecular modeling and in silico studies of fused tricyclic coumarin derivatives as a new family of multifunctional anti-Alzheimer agents[J].European Journal of Medicinal Chemistry,2016,107:219-232.

作者简介:

李月(2000—),汉族,辽宁省朝阳市朝阳县人,研究生,研究方向: 化学工程与技术。