

Coumestan类天然产物合成及其生物活性研究进展

马钰栋, 张丽琼

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年1月17日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

Coumestans是一类以四环内酯为核心骨架的天然产物, 主要存在于蝶形花科(*Papilionaceae*), 豆科(*Leguminosae*), 菊科(*Compositae*)等植物中, 具有广泛的药理作用和生理活性, 如抗肿瘤、抗菌、抗病毒、止血、治疗骨质疏松、雌激素样作用等。近年来, 随着化学合成和生物技术的发展, 人们对Coumestan类天然产物的骨架构筑及其生物活性进行了深入研究。本文将全面梳理Coumestan类天然产物的结构特征、骨架构筑方法以及其生物活性方面的最新研究进展。

关键词

Coumestan类天然产物, 香豆素, 四环内酯, 骨架构筑, 生物活性

Research Progress on the Synthesis and Biological Activity of Coumestan Natural Products

Yudong Ma, Liqiong Zhang

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Jan. 17th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Coumestans are a class of natural compounds characterized by a four-ring lactone as their core structure. They are predominantly found in plants of the Fabaceae (*Papilionaceae*), *Leguminosae*, *Compositae*, and other botanical families, exhibiting diverse pharmacological and physiological

activities such as anti-tumor, antimicrobial, antiviral, hemostatic, treatment of osteoporosis, and estrogenic effects. In recent years, with advancements in chemical synthesis and biotechnology, there has been a profound exploration of the scaffold construction and biological activities of coumestan-type natural products. This article aims to comprehensively review the structural features, methods of scaffold construction, and the latest research developments in the biological activities of coumestan-type natural products.

Keywords

Coumestan Natural Products, Coumarin, Tetracyclic Lactone, Skeleton Construction, Biological Activity

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 引言

香豆素(coumarin)是广泛存在于自然界中的一种内酯类化合物。其独特的含氧杂环的骨架结构使其成为药物化学和材料科学领域中备受青睐的支架材料之一[1]。许多香豆素衍生物已从天然来源中提取、设计、合成,并在不同的药理靶点上进行了评价[2],表现出多样的生物活性。如抗菌[3] [4]、抗 HIV [5]、抗氧化[6]、抗癌[7] [8] [9]、抗炎[10]、抗凝[11]、丝氨酸蛋白酶抑制[12]、类固醇 5 α 还原酶抑制[13]等。其中,苯并呋喃香豆素衍生物作为植物生产中的一类重要化合物,在植物的生命活动中发挥着独特的作用[14]。如图 1,许多天然产生的具有生物活性香豆素,作为雌激素受体拮抗剂的 coumestrol、IKB 激酶抑制剂 wedelolactone、denthyrsin 和 fluorophore 等,已经被开发应用在医药、科研等多个领域[15]。

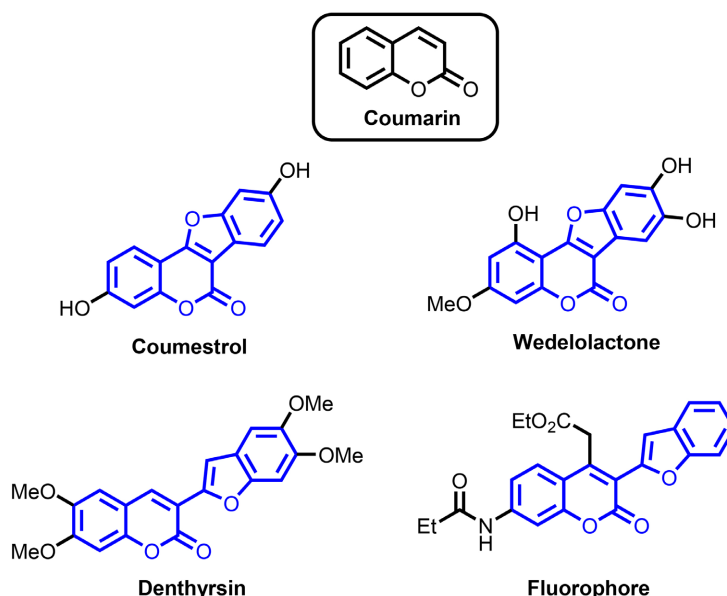


Figure 1. Some representative active benzofuranocoumarin compounds

图 1. 一些具有代表性的活性苯并呋喃香豆素化合物

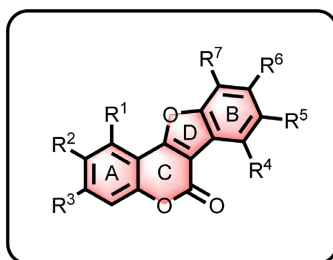
2. Coumestan 类天然产物分离及其重要的生理活性和药理活性

Coumestans 是一类含有香豆素骨架的多环芳香族植物次生代谢产物, 是天然存在的香豆素类化合物的一个特殊亚类[16]。作为香豆素家族的一员广泛分布于各种植物中, 尤其是豆科(*Leguminosae*)和菊科(*Compositae*) [17]。其母核结构如图 2 所示, 可被称为苯并呋喃[3,2-c]香豆素, 其系统名称为 6H-苯并呋喃[3,2-c]苯并吡喃-6-酮[18]。

1956 年, Govindachari 等[19]首次从金盏虻蜚菊(*Wedelia Calendulacea*)的叶子中分离得到了第一个 Coumestan 化合物-虻蜚菊内酯(Wedelolactone)。Bickoff 等[20]于 1957 年再次从拉迪诺三叶草(*Landinoclover*)中分离并确定了其结构。Dhar [21]和 Jongheon Shin [22]课题组分别于 1990 年和 2014 年从中药补骨脂种子中分离得到了 3 个新型的 Coumestan 类天然产物, 并将其命名为 bavacoumestan A、B、C。2006 年, Wang 等从红花岩黄耆(*Hedysarum multijugum*)的根中分离得到了 10 个 Coumestan 化合物[23]。Chai 和 Zhu 等在 2019 年分别从补骨脂种子中分离得到了化合物 bavacoumestan D [24]和 bavacoumestan E [25]。2022 年, 杨秀伟课题组[26]继续从该植物中分离、鉴定得到了 6 个新的 bavacoumestan 类天然产物, 分别是 bavacoumestan F-K。

根据我们对 Coumestan 的文献调研表明, 自 1956 年生物学家在金盏虻蜚菊中首次发现 Coumestan 化合物以来, 在不同的植物来源中已鉴定出超过数百种结构各异的 Coumestans [27]。Coumestans 作为豆科植物的特征性次生代谢产物, 在豆科植物中被广泛分离和鉴定[28]。

最初的药理学实验显示出 Coumestans 良好的药理作用, 因此随着人们一直在天然产物中不断提取得到 Coumestan 化合物。并通过大量的生物实验, 显示出这类化合物都表现出良好、广泛的生物活性。



- a: $R^1-R^7 = H$, **coumestan**. b: $R^3 = R^6 = OH$, **coumestrol**.
 c: $R^2 = \text{isoprenyl}$, $R^3 = R^6 = OH$, **psoralidine**.
 d: $R^2 = R^7 = \text{isoprenyl}$, $R^3 = R^6 = OH$, **sigmoidine K**.
 e: $R^1 = R^5 = R^6 = OH$, $R^3 = OMe$, **wedelolactone**.
 f: $R^1 = R^3 = R^5 = R^6 = OH$, **dewedelolactone**.
 g: $R^2 = R^3 = R^6 = OH$, **lucernol**.
 h: $R^1 = R^3 = R^6 = OH$, **aureol**.
 i: $R^2 = OMe$, $R^3 = R^4 = R^6 = OH$, **PCALC-36**.
 j: $R^3 = R^6 = OH$, **Bavacoumestan D**.
 K: $R^3 = OH$, $R^6 = OMe$, **Bavacoumestan D**.
 未作注明, $R=H$

Figure 2. Representative coumestans

图 2. 具有代表性的 coumestans

2.1. 抗炎活性

类风湿性关节炎(RA)是一种常见的炎症性自身免疫性疾病[29], 全球患病率逐年增加, 对患者生活质量造成严重影响。RA 治疗具有挑战性, 病因和发病机制复杂。现有治疗方法主要旨在延缓疾病进展,

缓解症状, 通过药物 administration, 包括疾病修饰抗风湿药物(DMARDs)、非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素和生物制剂, 患者生活质量得到显著改善[30]。然而, 尽管近年来 RA 治疗取得了巨大进展, 但这些药物的长期干预仍伴有疗效有限、成本高昂和治疗相关副作用的问题, 因此迫切需要开发新型、更安全的 RA 治疗药物。

大豆的根在民间医学中用于治疗类风湿性关节炎(RA)和关节感染。如图 3, Glytabastan B (GlyB)是一种新报道的从该物种中分离的 coumestan 类化合物[31]。Tu 等通过细胞实验和动物实验的方法, 探究了 GlyB 对关节炎炎症、骨质破坏和疾病进展的影响[32]。研究表明, GlyB 能够抑制炎症因子和基质金属蛋白酶(MMPs)的产生, 减轻炎症反应; 同时, 它还能抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成, 减少破骨细胞相关标志物的表达和骨吸收。此外, GlyB 在小鼠模型中也显示出抑制炎症、破骨细胞形成和疾病进展的效果。通过网络药理学、定量磷酸蛋白组学和实验药理学的综合分析, 研究人员发现 GlyB 通过抑制 MAPK 和 PI3K/AKT 途径的激活, 以及它们的下游信号通路(包括 NF- κ B 和 GSK3 β /NFATc1)来发挥其治疗作用。此外, 药物亲和性响应靶标稳定性(DARTS)实验、细胞热稳定(CETSA)实验和分子对接分析证实了 GlyB 与其靶蛋白 ERK 2、JNK 1 和 PI3K 催化亚基 p110 (α 、 β 、 δ 和 γ)之间的直接相互作用, 这对于抑制 MAPK 和 PI3K/AKT 途径的激活起到了重要作用。综上所述, 这些研究结果表明 GlyB 是一种有潜力的多靶点候选物, 可用于预防和治疗 RA。

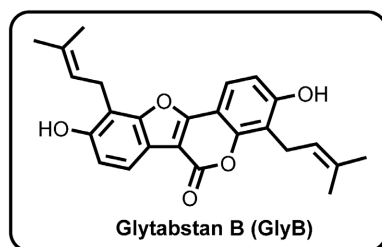


Figure 3. Structure of compound Glytabastan B
图 3. 化合物 Glytabastan B 结构

2.2. 抗结核活性

结核病(TB)作为一种传染病, 对全球公共卫生构成威胁。目前, 该病已成为单一感染原导致死亡的主要原因[33], 仅 2018 一年就有 1000 万人感染此病, 超过了艾滋病。组合化疗是控制结核病的主要手段, 但多药耐药(MDR)和广泛耐药结核病(XDR-TB)的出现威胁到一线药物的效果。在第一线抗结核药物和方案确立的四十年后, 仅有两种新抗结核药物贝达喹啉(bedaquiline)和普托马尼迪(pretomanid)获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 用于治疗耐药性结核病。毫无疑问, 新型抗结核药物和新靶点对于实现世界卫生组织(WHO)采纳的终结结核病策略至关重要。

Bishai 课题组探索了关于 coumestan 的化合物在结核病治疗中的潜在疗效[33]。研究人员发现 coumestan 化合物可以通过抑制 *Mycobacterium tuberculosis* 中的 Pks13 酶来发挥抗结核作用。Pks13 酶是一种重要的酶, 它能将两个脂肪酰链合成 α -烷基 β -酮酸酯, 进而作为合成结核分枝杆菌细胞壁必需的组成部分—肉豆蔻酸的前体。研究发现 coumestan 化合物对药物敏感和耐药株的结核分枝杆菌均具有活性, 并且对健康细胞的毒性较低, 具有良好的选择性。此外, coumestan 化合物与一线结核药物之间没有交叉耐药性。实验结果显示, 使用图 4 中所示化合物 1 的 15 倍最小抑菌浓度(MIC)处理结核分枝杆菌, 可以将细菌数量从 6.0 log₁₀ 单位减少到检测限以下(1.0 log₁₀ 单位)。药代动力学研究表明, 化合物 1 具有良好的相对生物利用度(19.4%)。在小鼠感染和化疗模型中, 化合物 1 的治疗表现出剂量依赖的单药疗效,

而与利福平的联合治疗则显示出明显的协同效应。综上所述, 这些数据表明 Coumestan 化合物是进一步开发结核病药物的有希望的候选物。

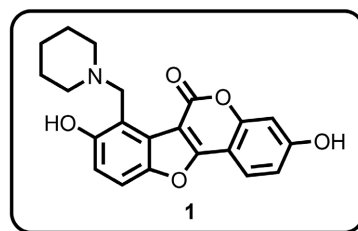


Figure 4. Compound 1 with antituberculosis effect

图 4. 具有抗结核作用的化合物 1

2.3. 抗癌活性

如图 5 所示, 是一些有代表性的具有抗癌活性的 coumestan 类天然产物。其中, Wedelolactone 是分离得到的第一个 coumestan 类化合物。通过文献调研, 我们发现 Wedelolactone 及其 Demethylwedelolactone 衍生物表现出对 VEGFR-2 的显著抑制活性[34]。在浓度为 0.1 mg/ml 的条件下, 两个化合物的抑制率分别为 93.32% 和 78.66%。值得注意的是, 对 Demethylwedelolactone 进行磺酸酯化后, 其水溶性得到显著提高, 同时活性也增加, 使得在相同的浓度下(0.1 mg/ml), 抑制率达到 100%。这与阳性对照药舒尼替尼相当, 后者的抑制率为 101.08%。

Wedelolactone (2) 已被发现是一种有效且选择性的 5-脂氧合酶抑制剂($IC_{50} = 2.5 \text{ mM}$), 其效力是 coumestrol (5) 的 40 倍[35]。该抑制作用通过氧自由基清除机制实现[36]。此外, 有报道指出, Wedelolactone (2) 在体外通过下调蛋白激酶 C 的方式触发人前列腺癌细胞凋亡。有关其衍生物 Demethylwedelolactone (3), 已证实其具有抑制乳腺癌异种移植物侵袭性生长和转移的效果。同样, Psoralidin (4) 的研究表明其能够诱导乳腺癌、结肠癌、胃癌和前列腺癌细胞凋亡[37]。此外, 高剂量的 coumestrol (5) 也已被发现能够诱导乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌细胞凋亡。

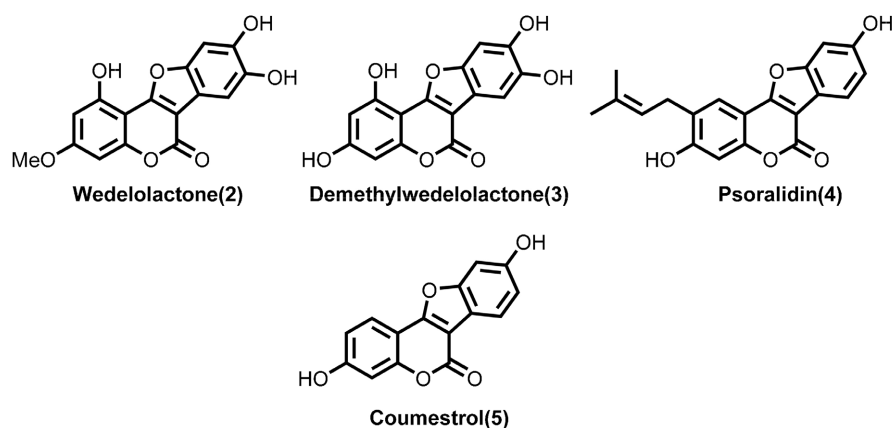


Figure 5. Coumestan natural products with anticancer activity

图 5. 具有抗癌活性的 coumestan 类天然产物

2016 年, Wellington 课题组[38]以商业上可获得的儿茶酚和香豆素作为反应底物, 通过使用一种名为

漆酶(Laccase EC 1.10.3.2)的真菌酶催化合成了一系列 coumestan 衍生物(见图 6), 并评估它们的抗癌活性。研究人员使用了三种人类癌细胞系(TK10, UACC62 和 MCF7)进行实验, 并使用了细胞生长抑制的指标来评估化合物的活性。我们计算了每个化合物在不同细胞系中的 GI_{50} (50%生长抑制浓度)、TGI (完全生长抑制浓度)和 LC_{50} (50%致死浓度)。实验结果显示, 其中一种衍生物(化合物 7)对黑色素瘤细胞株 UACC62 和乳腺癌细胞株 MCF7 表现出强效的抗癌活性, 而另一种衍生物(化合物 8)对这两种细胞株表现出中等活性, 还有一种衍生物(化合物 6)对这两种细胞株表现出较弱的活性。研究还发现, 含有氯或氟取代基的 coumestan 衍生物没有显著的抗癌活性, 而甲基基团是获得抗癌活性的首选取代基。此外, 研究还发现, 这些 coumestan 的抗癌活性与其脂溶性之间没有线性相关性。总体而言, 该研究为 coumestan 衍生物的合成和抗癌活性提供了有价值的信息, 并为进一步改进这些化合物的生物活性和确定其作用机制提供了基础。

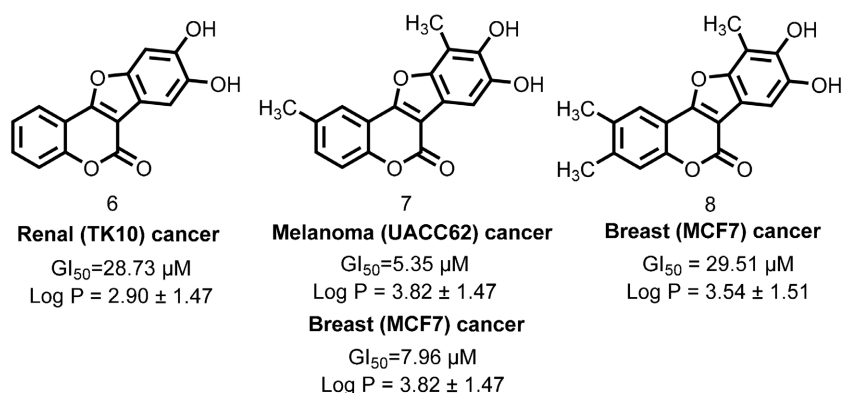


Figure 6. Coumestan derivatives 6, 7, 8 with anticancer activity

图 6. 具有抗癌活性的 coumestan 衍生物 6、7、8

2.4. 植物雌激素作用[39]

Ben 课题组在研究中发现了 wedelolactone 的全新生物活性, 即使在小剂量(nM)下, 它也能发挥功效。wedelolactone 被证实是雌激素受体(ER)a 和 b 的激动剂, 这一特性通过转染瞬时表达 ERa 或 ERb 的细胞中的雌激素反应元件(ERE)的转激活和分子对接实验得以证实。在乳腺癌细胞中, wedelolactone 能刺激雌激素受体阳性细胞的生长, 上调雌激素响应基因的表达, 并激活快速非基因组雌激素信号传导。这些效应可被纯 ER 拮抗剂 ICI 182、780 预处理所抑制, 而在 ER 阴性乳腺癌细胞中则未观察到这些效应。因此, wedelolactone 在乳腺癌细胞中作为植物雌激素发挥作用, 通过刺激 ER 基因组和非基因组信号通路起到效应。

近二十年, 在香豆素的提取和分离、结构鉴定、生物评价、药代动力学和化学合成等方面进行了大量的研究, 表明香豆素可作为开发新型药物先导物的重要化学骨架。

3. Coumestan 类天然产物的合成方法

3.1. Coumestan 类天然产物结构特征及骨架构筑策略

Coumestans 是一类含有四个环的内酯类化合物, 作为各种天然产物和生物活性分子的关键结构被广泛存在, 因其生物学特性和合成方面的挑战而引起了研究者的广泛关注。该类化合物主要特征包括独特的香豆素苯并呋喃结构作为分子的基本骨架, 它们共享一个 $C=C$ 键。具有一个 6/6/5/6 的四元并环结

构和一个内酯环。如图 7 所示, 目前, 构筑 coumestan 骨架的方法主要可分为三类: 第一类是通过紫檀烷(pterocarpan)氧化脱氢来构筑 coumestan 骨架; 第二类是在苯并吡喃环的基础上构建苯并呋喃环; 第三类是在苯并呋喃环的基础上构建苯并吡喃环(图 7)。

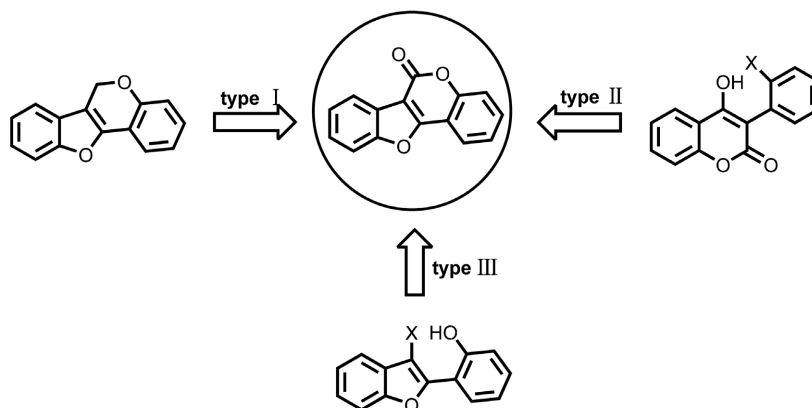


Figure 7. Framework construction strategy of Coumestan natural products
图 7. Coumestan 类天然产物骨架构筑策略

3.2. 通过 Pterocarpan 的氧化脱氢构筑 coumestan 骨架

Pterocarpan 的氧化脱氢方案是一种模拟 coumestan 类化合物仿生合成的方法。

2001 年, Costa 教授课题组[40]报道了通过 Pterocarpan 的氧化为关键反应, 合成了 5 个 A 环和 B 环具有不同氧合模式的 coumestan 类化合物(见图 8)。研究人员以芳香醛 9 为起始原料, 通过 Baeyer-Villiger Oxidation 反应得到酚中间体 10, 然后分别与 3-碘丙烷二甲基缩醛环化和与 $(\text{AcO})_2\text{Hg}$ 反应生成苯并吡喃化合物 11 和相应的有机汞化合物 12。再在 PdCl_2 催化作用下发生了 Heck 偶联反应得到了关键反应前体 Pterocarpan 13, 最后 Pterocarpan 13 与 DDQ 在 THF 中于室温下氧化脱氢得到一系列不同取代的 coumestan 类化合物 14a-d。

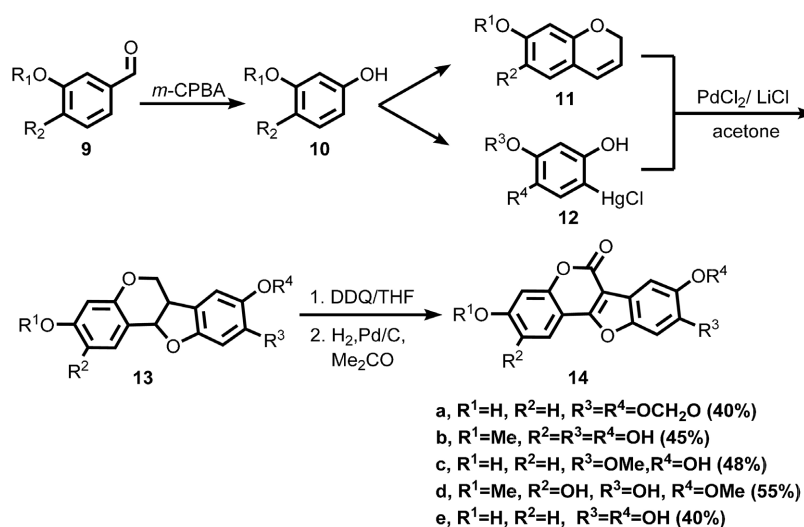
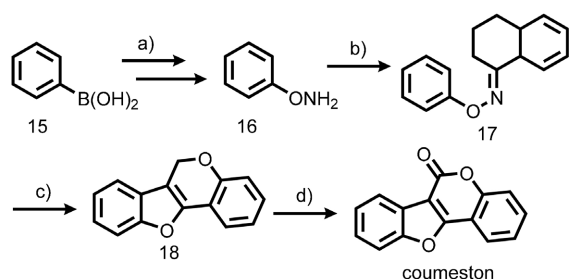


Figure 8. Professor Costa's project
图 8. Costa 教授课题组的方案

2007年, Naito 课题组[41]通过对氧脲醚进行酰化、重排和环化反应, 实现了对二氢苯并呋喃和苯并呋喃的高效合成(见图 9)。研究人员将一种普通的 O-苯基羟胺 **16** 与 4-铬酮缩合, 然后对得到的脲醚 **17** 进行乙酰化和重排, 通过两步得到所需的三环苯并呋喃 **18**。最后, 通过 PCC 处理三环苯并呋喃 **18**, 引入碳基, 得到天然产物 coumestan, 产率为 76%。研究发现, 在三氟乙酰基化反应过程中, 通过三氟乙酰基基团促进的[3,3]-Sigmatropic 重排反应可以顺利进行, 从而实现了苯并呋喃的合成。此外, 研究人员还发现这种重排反应可以应用于合成更复杂的杂环化合物。通过这种方法, 研究人员成功地合成了几种天然产物, 包括 Stemofuran A、Eupomatenoid 6 和 Coumestan。这种合成方法具有高效、通用的特点, 并且无需对酚羟基进行保护。



Condition: a) 2 steps, 83%, ref ; b) 4-chromanone, concd. aqueous HCl, EtOH, room temp. 2 h, 93%; c) TFAT, DMAP, CH₂Cl₂, room temp., 4 h, 78%; d) PCC, CH₂Cl₂, 40 °C, 4 h, 76%.

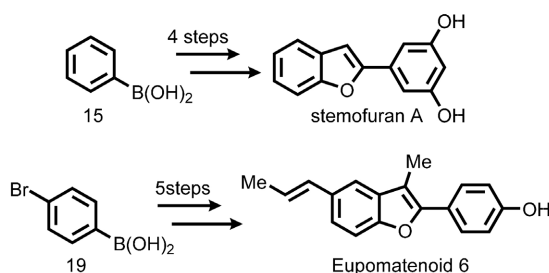


Figure 9. The project of Naito

图 9. Naito 课题组的方案

3.3. 在苯并吡喃环的基础上构筑 coumestan 骨架

3.3.1. FeCl₃ 介导的氧化闭环[42]

2011年, Zhao 及其同事报道的一种合成方法, 该方法利用 FeCl₃ 介导分子内环化, 通过直接氧化芳香 C-O 键成功构建了苯并呋喃结构, 从而得到了 coumestan 骨架(见图 10)。在这个反应过程中, 通过改变反应条件, 例如使用不同取代基的 4-羟基-3-苯基-2H-茚酮衍生物作为反应底物, 调节 FeCl₃ 的用量和反应温度等因素, 成功合成了 30 多种不同取代基的 coumestan 衍生物。总体而言, 这一方法具有反应条件温和、产率高的特点, 为有机合成化学领域提供了一种有效的合成策略, 尤其适用于合成具有不同取代基的 coumestan 类化合物。这项研究为开发新的合成路线以及合成多样性的 coumestan 类化合物提供了有力的工具, 并有望在药物合成等领域产生广泛的应用。

3.3.2. Pd(OAc)₂ 催化的偶联反应构筑 coumestan 骨架

2016年, McGlacken 和 Xu 课题组分别独立地报道了通过 Pd(OAc)₂/Ag₂O 和 Pd(OAc)₂/AgOAc 共催化分子内的环化反应合成 coumestan 类化合物。

McGlacken 课题组[43]通过双 C-H 活化反应实现 4-苯氧基-2-香豆素和 2-吡喃酮 **24** 的环化(见图 11)。

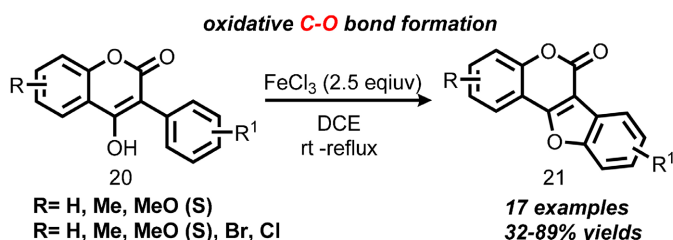


Figure 10. FeCl₃-mediated oxidation loop of 4-hydroxycoumarin

图 10. FeCl₃ 介导的 4-羟基香豆素的氧化闭环

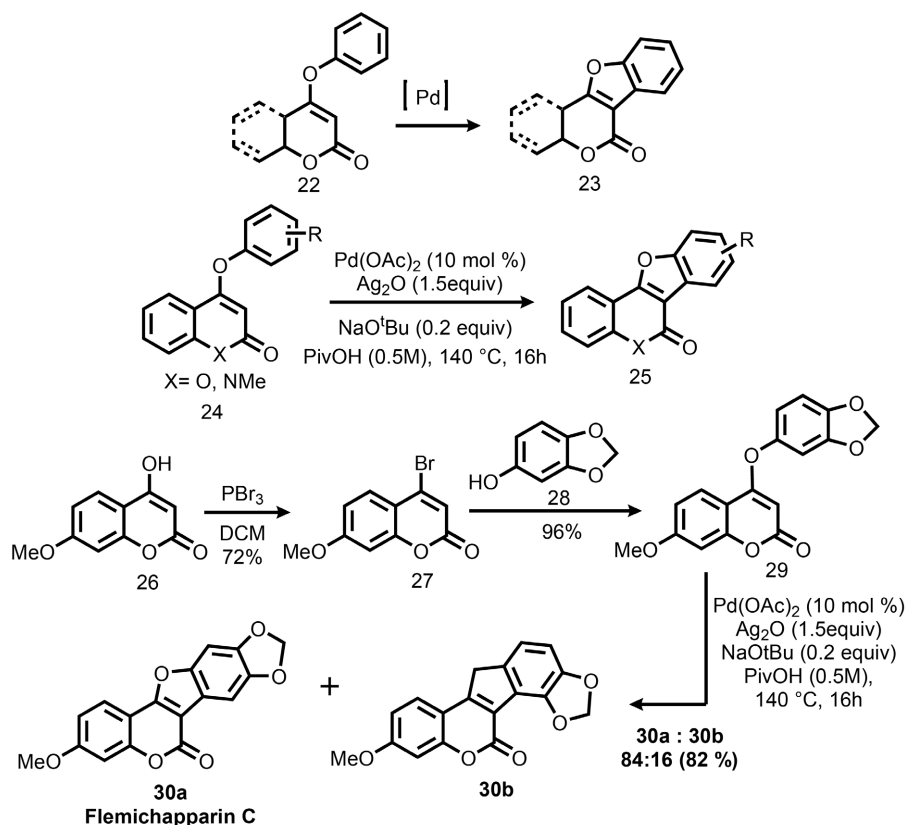


Figure 11. Double C-H activation under Pd(OAc)₂/Ag₂O cocatalysis

图 11. Pd(OAc)₂/Ag₂O 共催化下双 C-H 活化

研究团队首先优化了反应条件,发现使用 Pd(OAc)₂ 作为催化剂、Ag₂O 作为氧化剂、NaOtBu 作为碱以及 PivOH 作为溶剂时,反应效果最佳。然后,他们对反应底物范围进行了研究,发现在不同的底物结构下,反应仍然能够高效进行。此外,研究团队还对反应机理进行了探究,发现 C-3-H 键的活化在反应中起到了重要的作用。通过测量同位素效应,他们确定了 C-3-H 键的活化是可逆的,并且对反应的速率没有显著影响。值得注意的是,研究人员利用该方法三步合成了天然产物 flavichapparin C (产率 48%)。

Xu 课题组[44]通过 Pd(OAc)₂/AgOAc 共催化发展了一种高效、原子经济的分子内交叉偶联(CDC)反应来合成含 coumestan 结构的稠合多杂环化合物,如 coumestans 和 [3,2-c]coumarins (见图 12)。该方法具有高度原子经济性和步骤经济性,并且可以在良好至优异的产率(高达 99%)下合成多种生物活性分子。通过优化反应条件,可以实现对不同电子性质的 4-芳氧基香豆素 **31** 的选择性活化,从而实现了多样化底

物的反应。这种方法为合成香豆素类化合物提供了一种快速、高效的途径。

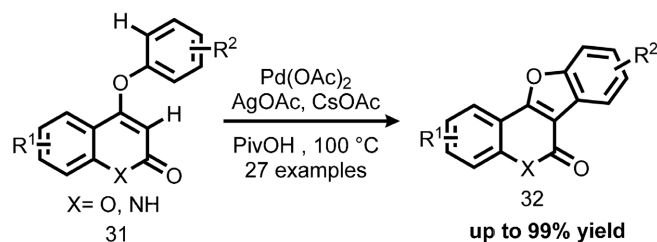


Figure 12. Pd(OAc)₂/AgOAc cocatalyze intramolecular cross-coupling reactions

图 12. Pd(OAc)₂/AgOAc 共催化分子内交叉偶联反应

3.3.3. 邹永教授课题组对 coumestan 类天然产物的合成策略

2019 年, 中山大学药学院邹永教授课题组[45]报道了一种简单、高效、无贵金属催化剂、对多酚基底物具有很好官能团相容性的合成策略, 用于合成 coumestan 类化合物(见图 13)。研究人员通过 Cu(OAc)₂ 和 1,10-菲罗啉共催化 2'-羟基-3-芳基香豆素 33 分子内交叉脱氢 C-O 偶联反应, 以中等至优异的产率构建了 coumestan 骨架并得到了一系列 coumestan 衍生物。该方法具有重要的合成应用潜力, 并为合成 coumestan 类天然产物和其他复杂有机分子提供了新的策略。

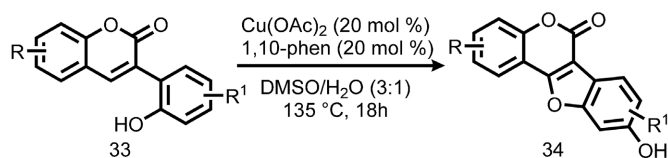


Figure 13. Cu(OAc)₂ catalyzes intramolecular cross dehydrogenation C-O coupling

图 13. Cu(OAc)₂ 催化分子内交叉脱氢 C-O 偶联反应

然而, 对金属催化剂和配体的要求以及相对较高的反应温度仍将限制其应用。因此, 开发一种简单、无金属和配体、更良性的香豆素合成策略是非常需要的。在过去的几十年里, oxa-Michael 反应已经成为 C-O 键构建的强大工具, 并在仿生学中得到了广泛的应用。

在 2022 年, 该小组对过往金属催化的合成方法进行了改进, 研究人员通过串联的脱氢反应和 oxa-Michael 反应, 成功地将 2',4'-二羟基-3-芳基香豆素 35 转化为酚类 coumestan 类化合物[46] (见图 14)。该方法以 2',4'-二羟基-3-芳基香豆素 35 为原料, 在 40 °C 无金属和配体的条件下由 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)有效促进的连续分子内脱氢/oxa-Michael 反应。该方法具有以下几个显著特点: 反应条件简单, 无需金属催化剂、配体或保护基; 底物范围广泛, 对多羟基官能团具有良好的兼容性; 此外, 研究者还利用该方法成功地合成了天然产物 4'-甲氧基 coumestrol、coumestrol 和 plicadin。通过这项研究, 研究者解决了合成酚类 coumestan 化合物的方法不够高效、环境友好的问题, 并为合成天然产物提供了新的策略。

3.4. 在苯并呋喃环的基础上构筑 coumestan 骨架

3.4.1. 碘环化和钼催化的内分子内酯化反应

2005 年, Larock 课题组[47]报道了通过碘环化和钼催化的内分子内酯化反应高效的合成 Coumestrol

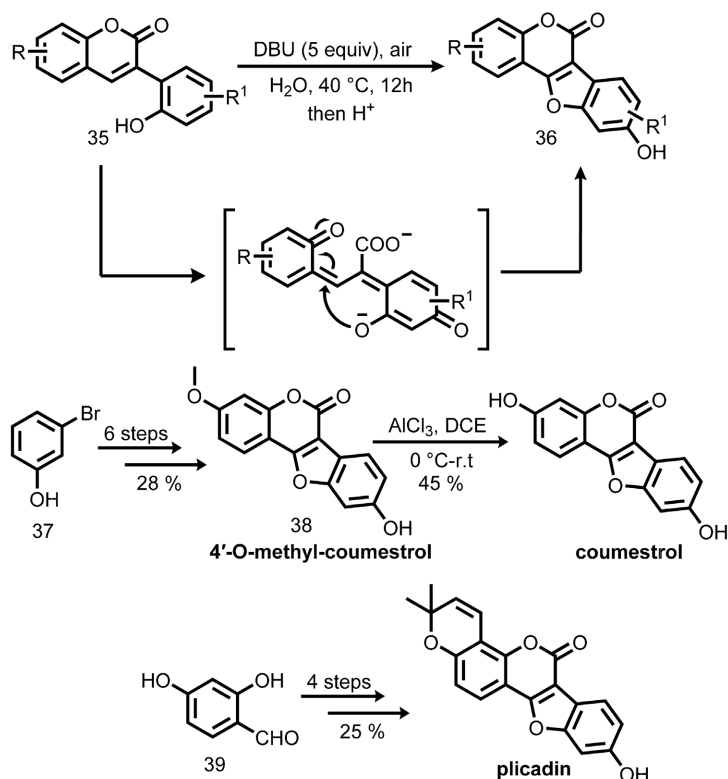


Figure 14. Tandem dehydrogenation and oxa-Michael reaction

图 14. 串联的脱氢反应和 oxa-Michael 反应

和 Coumestan 类化合物的方法(见图 15)。研究人员发现, 在内酯化过程中使用乙酰氧基团作为亲核试剂, 可以作为一个潜在的羟基保护基团。这种方法不需要对羟基进行去保护, 可以在一锅法的羰基化反应中完成。通过对适当的炔烃进行碘环化反应, 可以高效制备所需的起始材料。这些起始材料易于获取, 使得整个合成过程特别具有吸引力。通过对苯并呋喃化合物进行钯催化和 CO 反应, 可以在单步反应中实现羰基化和内酯化。研究人员还通过对反应条件的优化, 实现了高产率的合成。总的来说, 这项研究提供了一种高效合成 Coumestrol 和 Coumestan 类化合物的方法, 并且避免了羟基保护和去保护的步骤。

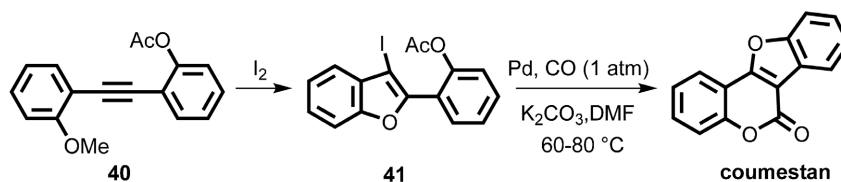


Figure 15. Intramolecular esterification catalyzed by iodine cyclization and palladium

图 15. 碘环化和钯催化的内分子内酯化反应

3.4.2. 新型[3 + 3]环化策略用于高效合成 coumestan 类化合物

2013 年, Wang 课题组[48]成功应用 Pd 催化的 C-S 活化反应, 将(2-甲硫基-3-酯基)苯并呋喃 **42** 与 2-羟基苯硼酸 **43** 进行交叉偶联, 并在 Liebeskind-Srogl 条件下进行顺序分子内酯交换反应。从易得的起始物质中开发出了一种高效合成香豆素衍生物的新型[3 + 3]环化策略(见图 16)。这种方法为合成香豆素类化合物提供了一种新颖且高效的途径。

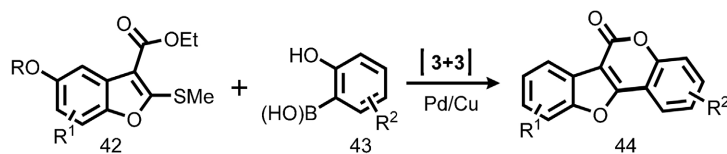


Figure 16. Novel [3 + 3] cyclization strategy

图 16. 新型[3 + 3]环化策略

3.5. 直接构筑 coumestan 骨架

2016年, Tang 课题组[49]开发了一种合成 coumestan 的新方法(见图 17)。研究人员通过一步串联反应, 将易得的 2,3-双(2-甲氧基苯基)-3-氧代丙醛 45 作为起始底物, 经过去甲基化、环化和氧化反应, 成功地合成了 coumestan。这种方法简便实用, 反应条件温和, 产率良好。研究人员还通过引入卤素取代基, 利用钯催化的 Suzuki 偶联反应, 进一步合成了更复杂的 coumestan 衍生物, 产率良好。同时这种方法具有良好的官能团兼容性, 对苯环 A 和 B 上的取代基(无论是富电子还是亏电子)都不影响底物的反应性。

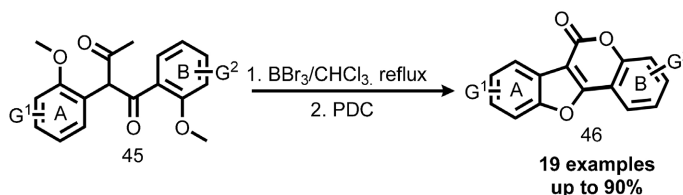


Figure 17. The one-pot tandem demethylation/cyclization/oxidation synthesis of coumestan

图 17. 一锅法串联去甲基化/环化/氧化合成 coumestan

4. 结论

本文全面综述了 Coumestan 类天然产物的合成方法及其生物活性的研究进展。通过对近年来相关研究的分析, 我们得出以下结论:

首先, 已有的合成方法在实现 Coumesta 类化合物的高效合成方面取得了显著进展。其中, FeCl_3 介导的分子内环化方法因其温和条件和高产率而备受关注, 为合成具有广泛生物活性的 Coumestan 衍生物提供了一种简便而有效的途径。

其次, 通过合成得到的 Coumesta 类天然产物的结构与天然产物的相似性, 初步证明了这些合成产物具有潜在的生物活性。这为进一步深入研究这些化合物在医药领域的应用奠定了基础。

在应用方面, 这些合成方法在药物合成、医药化学和其他领域展现出广阔的应用前景。这不仅促进了天然产物的合成, 也为新型药物的研发提供了新思路。

然而, 我们也意识到当前研究中仍存在一些挑战和未解之谜。例如, 一些合成产物的具体生物活性仍需要更深入的研究和验证。此外, 有必要进一步改进合成方法, 以提高合成的效率和可操作性。

综上所述, Coumesta 类天然产物的合成及其生物活性研究取得了显著的进展, 为该领域的发展提供了坚实的基础。未来的研究应重点关注解决当前面临的挑战, 并不断拓展这一领域的深度和广度。这将有助于揭示 Coumesta 类天然产物的更多生物学功能, 并推动其在医药和相关领域的应用。

参考文献

- [1] Borges, F., Roleira, F., Milhazes, N., Santana, L. and Uriarte, E. (2005) Simple Coumarins and Analogues in Medicinal

- Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity. *Current Medicinal Chemistry*, **12**, 887-916. <https://doi.org/10.2174/0929867053507315>
- [2] Stefanachi, A., Leonetti, F., Pisani, L., *et al.* (2018) Coumarin: A Natural, Privileged and Versatile Scaffold for Bioactive Compounds. *Molecules*, **23**, Article No. 250. <https://doi.org/10.3390/molecules23020250>
- [3] Hoult, J. and Paya, M. (1996) Pharmacological and Biochemical Actions of Simple Coumarins: Natural Products with Therapeutic Potential. *General Pharmacology*, **27**, 713-722. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)02112-4](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)02112-4)
- [4] Creaven, B.S., Czeglédi, E., Devereux, M., Enyedy, É.A., Foltyn-Arfa Kia, A., Karcz, D., Kellett, A., McClean, S., Nagy, N.V., Noble, A., Rockenbauer, A., Szabó-Plánka, T. and Walsh, M. (2010) Biological Activity and Coordination Modes of Copper(II) Complexes of Schiff Base-Derived Coumarin Ligands. *Dalton Transactions*, **39**, 10854-10865. <https://doi.org/10.1039/c0dt00068j>
- [5] Bhavsar, D., Trivedi, J., Parekh, S., *et al.* (2011) Synthesis and *in Vitro* Anti-HIV Activity of N-1,3-Benzo[D]Thiazol-2-Yl-2-(2-Oxo-2H-Chromen-4-Yl)acetamide Derivatives Using MTT Method. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**, 3443-3446. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.105>
- [6] Vazquez-Rodriguez, S., Figueroa-Guñez, R., Matos, M.J., Santana, L., Uriarte, E., Lapier, M., Maya, J.D. and Olea-Azar, C. (2013) Synthesis of Coumarin-Chalcone Hybrids and Evaluation of Their antioxidant and Trypanocidal Properties. *Medicinal Chemistry Communication*, **4**, 993-1000. <https://doi.org/10.1039/c3md00025g>
- [7] Zwergel, C., *et al.* (2013) Novel Benzofuran-Chromone and -Coumarin Derivatives: Synthesis and Biological Activity in K562 Human Leukemia Cells. *Medicinal Chemistry Communication*, **4**, 1571-1579. <https://doi.org/10.1039/c3md00241a>
- [8] Qiang, Z.D., Shi, B.J., Song, A.B., *et al.* (2014) Novel 2H-Chromen Derivatives: Design, Synthesis and Anticancer Activity. *RSC Advance*, **45**, 5607-5617. <https://doi.org/10.1002/chin.201440154>
- [9] Wu, X., Huang, C., Jia, Y., *et al.* (2014) Novel Coumarin-Dihydropyrazole Thio-Ethanone Derivatives: Design, Synthesis and Anticancer Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **74**, 717-725. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.014>
- [10] Timonen, J.M., *et al.* (2011) Synthesis and Anti-Inflammatory Effects of a Series of Novel 7-Hydroxycoumarin Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**, 3845-3850. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.052>
- [11] Van Schie, R.M.F., *et al.* (2009) Genotype-Guided Dosing of Coumarin Derivatives: The European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy (EU-PACT) Trial Design. *Pharmacogenomics*, **10**, 1687-1695. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.125>
- [12] Whittaker, M., Floyd, C.D., Brown, P., *et al.* (2001) Design and Therapeutic Application of Matrix Metalloproteinase Inhibitors. *Chemical Reviews*, **101**, 2205-2206. <https://doi.org/10.1021/cr0100345>
- [13] Fan, G.-J., *et al.* (2001) A Novel Class of Inhibitors for Steroid 5 α -Reductase: Synthesis and Evaluation of Umbelliferone Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**, 2361-2363. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)00429-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00429-2)
- [14] Traven, F.V. (2004) New Synthetic Routes to Furocoumarins and Their Analogs: A Review. *Molecules*, **9**, Article No. 50. <https://doi.org/10.3390/90300050>
- [15] Devulapally, S., Chandraiah, G. and Kumar, P.D. (2018) A Review on Pharmacological Properties of Coumarins. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **18**, 113-141.
- [16] Tereza, N., Jan, Š. and Petr, B. (2014) Plant Coumestans: Recent Advances and Future Perspectives in Cancer Therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **14**, 1351-1362. <https://doi.org/10.2174/1871520614666140713172949>
- [17] 李明汉. 天然产物 Bavacoumestan A-C 的全合成研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州交通大学, 2022.
- [18] 邹建平, 陆忠娥. Coumestane 化学[J]. 淮海工学院学报(自然科学版), 1997(4): 63-72.
- [19] Gvindachari, T.R., Nagarajan, K. and Pai, B.R. (1956) 126. Chemical Examination of *Wedelia calendulacea*. Part I. Structure of Wedelolactone. *Journal of the Chemical Society*, 629-632. <https://doi.org/10.1039/jr9560000629>
- [20] Bickoff, E.M., Booth, A.N., Lyman, R.L., *et al.* (1957) Coumestrol, a New Estrogen Isolated from Forage Crops. *Science*, **126**, 969-970. <https://doi.org/10.1126/science.126.3280.969.b>
- [21] Bickoff, E.M., Booth, A.N., Lyman, R.L., *et al.* (1957) Coumestrol, a New Estrogen Isolated from Forage Crops. *Science*, **126**, 969-970. <https://doi.org/10.1126/science.126.3280.969.b>
- [22] Gupta, S., Jha, B., Gupta, G.K., Gupta, B.K. and Dhar, K.L. (1990) Coumestans from Seeds of *Psoralea-corylifolia*. *Phytochemistry*, **29**, 2371-2373. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)83082-C](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)83082-C)
- [23] Won, T.H., Song, I., Kim, K., Yang, W., Lee, S.K., Oh, D., Oh, W.K., Oh, K. and Shin, J. (2015) Bioactive Metabolites from the Fruits of *Psoralea corylifolia*. *Journal of Nature Products*, **78**, 666-673. <https://doi.org/10.1021/np500834d>

- [24] Chai, M.-Y. (2020) A New Bioactive Coumestan from the Seeds of *Psoralea corylifolia*. *Journal of Asian Natural Product Research*, **22**, 295-301. <https://doi.org/10.1080/10286020.2018.1563073>
- [25] Zhu, G., Luo, Y., Xu, X., *et al.* (2019) Anti-Diabetic Compounds from the Seeds of *Psoralea corylifolia*. *Fitoterapia*, **139**, Article ID: 104373. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104373>
- [26] Xu, Q.X., Zhang, Y., He, Z.C., Liu, Z.Y., Zhang, Y.-T., Xu, W.-R. and Yang, X.W. (2022) Constituents Promoting Osteogenesis from the Fruits of *Psoralea corylifolia* and Their Structure-Activity Relationship Study. *Phytochemistry*, **19**, Article ID: 113085. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113085>
- [27] Tu, Y.B., Yang, Y., Li, Y.F., He, C.W., *et al.* (2021) Naturally Occurring Coumestans from Plants, Their Biological Activities and Therapeutic Effects on Human Diseases. *Pharmacological Research*, **16**, Article ID: 105615. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105615>
- [28] Zhang, C., Sun, Z., Zhang, D., *et al.* (2010) Sulphur Compounds from the Aerial Parts of *Eclipta prostrata*. *Biochemical Systematics and Ecology*, **38**, 1253-1256. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2010.12.024>
- [29] McInnes, I.B. and Schett, G. (2011) The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2205-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1004965>
- [30] Abbasi, M., Mousavi, M.J., Jamalzehi, S., Alimohammadi, R., Bezvan, M.H., Mohammadi, H. and Aslani, S. (2019) Strategies toward Rheumatoid Arthritis Therapy; the Old and the New. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 10018-10031. <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>
- [31] Tu, Y., Wang, K., Jia, X., Tan, L., Han, B., Zhang, Q., Li, Y. and He, C. (2020) Isolation and Identification of Anti-arthritis Constituents from *Glycine tabacina* and Network Pharmacology-Based Prediction of Their Protective Mechanisms against Rheumatoid Arthritis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **68**, 10664-10677. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00878>
- [32] Tu, Y., Tan, L., Lu, T., *et al.* (2022) Glytabastan B, A Coumestan Isolated from *Glycine tabacina*, Alleviated Synovial Inflammation, Osteoclastogenesis and Collagen-Induced Arthritis through Inhibiting MAPK and PI3K/AKT Pathways. *Biochemical Pharmacology*, **197**, Article ID: 114912. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.114912>
- [33] Lun, S.C., Xiao, S.Q., Zhang, W., *et al.* (2021) Therapeutic Potential of Coumestan Pks13 Inhibitors for Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **65**, e02190-20.
- [34] Ha, N.M., Hop, N.Q. and Son, N.T. (2022) Wedelolactone: A Molecule of Interests. *Fitoterapia*, **164**, Article ID: 105355. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2022.105355>
- [35] Wagner, H. and Fessler, B. (1986) *In-Vitro*-5-Lipoxygenasehemmung Durch Eclipta Alba Extrakte Und Das Coumestan-Derivat Wedelolacton. *Planta Medica*, **52**, 374-377. <https://doi.org/10.1055/s-2007-969189>
- [36] Werz, O. (2007) Inhibition of 5-Lipoxygenase Product Synthesis by Natural Compounds of Plant Origin. *Planta Medica*, **73**, 1331-1357. <https://doi.org/10.1055/s-2007-990242>
- [37] Javad, S., Senem, K., Balakyz, Y., *et al.* (2020) Pharmacological Activities of Psoralidin: A Comprehensive Review of the Molecular Mechanisms of Action. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 571459. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571459>
- [38] Qwebani-Ogunleye, T., Kolesnikova, I.N., Steenkamp, P., *et al.* (2016) A One-Pot Laccase-Catalysed Synthesis of Coumestan Derivatives and Their Anticancer Activity. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **25**, 1172-1182. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.12.025>
- [39] Nehybova, T., *et al.* (2015) Wedelolactone Induces Growth of Breast Cancer Cells by Stimulation of Estrogen Receptor Signalling. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **152**, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.04.019>
- [40] Silva, D.J.A., Melo, A.P., Silva, M.N., *et al.* (2001) Synthesis and Preliminary Pharmacological Evaluation of Coumestans with Different Patterns of Oxygenation. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **11**, 283-286. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00621-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00621-1)
- [41] Takeda, N., *et al.* (2007) Efficient Synthesis of Benzofurans Utilizing [3,3]-Sigmatropic Rearrangement Triggered by N-Trifluoroacetylation of Oxime Ethers: Short Synthesis of Natural 2-Arylbzofurans. *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 1491-1509. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200601001>
- [42] Tang, L.N., Pang, Y., Yan, Q., *et al.* (2011) Synthesis of Coumestan Derivatives via FeCl₃-Mediated Oxidative Ring Closure of 4-Hydroxy Coumarins. *The Journal of Organic Chemistry*, **76**, 2744-2752. <https://doi.org/10.1021/jo2000644>
- [43] Mackey, K., *et al.* (2016) Cyclization of 4-Phenoxy-2-Coumarins and 2-Pyrones via a Double C-H Activation. *Organic Letters*, **18**, 2540-2543. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00751>
- [44] Cheng, C., Chen, W. and Xu, B. (2016) Intramolecular Cross Dehydrogenative Coupling of 4-Substituted Coumarins: Rapid and Efficient Access to Coumestans and Indole[3,2-C]Coumarins. *Organic Chemistry Frontiers*, **3**, 1111-1115. <https://doi.org/10.1039/C6QO00270F>

- [45] Song, X., Luo, X., Sheng, J., Li, J., Zhu, Z., Du, Z., Miao, H., Yan, M., Li, M. and Zou, Y. (2019) Copper-Catalyzed Intramolecular Cross Dehydrogenative Coupling Approach to Coumestans from 2'-Hydroxyl-3-Arylcoumarins. *RSC Advances*, **9**, 17391-17398. <https://doi.org/10.1039/C9RA01909J>
- [46] Yan, Q., Jiang, Y., Song, X., Lu, G., Zhang, Q., Du, Z., Chan, A.S. and Zou, Y. (2022) Synthesis of Phenolic Coumestans via a Sequential Dehydrogenation/Oxa-Michael Addition Reaction of 2',4'-Dihydroxyl-3-Arylcoumarins. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 5785-5794. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00120>
- [47] Yao, T.L., Yue, D.W. and Larock, R.C. (2005) An Efficient Synthesis of Coumestrol and Coumestans by Iodocyclization and Pd-Catalyzed Intramolecular Lactonization. *The Journal of Organic Chemistry*, **70**, 9985-9989. <https://doi.org/10.1021/jo0517038>
- [48] Liu, J.X., Liu, Y.J., Du, W.T., *et al.* (2013) Pd-Catalyzed C-S Activation for [3+3] Annulation of 2-(Methylthio)benzofuran-3-Carboxylates and 2-Hydroxyphenylboronic Acids: Synthesis of Coumestan Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **78**, 7293-7297. <https://doi.org/10.1021/jo400984h>
- [49] Zhang, J., Qiu, J., Xiao, C., Yu, L., Yang, F. and Tang, J. (2016) Tandem Demethylation/Annulation/Oxidation of 2,3-Bis(2-Methoxyphenyl)-3-Oxopropanals for One-Pot Construction of Coumestans. *European Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 3380-3385. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600122>