

天然间苯三酚的化学结构和药理活性研究进展

杨雷敏, 张敏, 黄雪峰*

中国药科大学中药学院天然药物化学系, 南京 210009

摘要:天然间苯三酚类化合物来源广泛、结构新颖, 具有多种药理活性, 是目前天然药物化学的研究热点之一。本文对近十年发现的天然间苯三酚类化合物的化学结构和药理活性的研究进展做了调研和综述, 以期对该类化合物进一步的研究提供参考。

关键词:间苯三酚类; 化学结构; 药理活性

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)9-1656-12

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.9.025

Research progress on chemical structures and pharmacological activities of natural phloroglucinols

YANG Lei-min, ZHANG Min, HUANG Xue-feng*

Department of Natural Medicinal Chemistry, College of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Natural phloroglucinols have a wide range of sources, novel structures and a variety of pharmacological activities, and are one of the research hotspots of natural medicinal chemistry. In this paper, the research progress on the chemical structures and pharmacological activities of natural phloroglucinol compounds discovered in the past decade have been investigated, which may provide reference for further research on this kind of compounds.

Key words: phloroglucinols; chemical structures; pharmacological activities

天然间苯三酚广泛存在于植物、海洋生物中, 拥有丰富的化学结构和生物活性。在藤黄科、桃金娘科、大戟科、鳞毛蕨科、菊科、豆科和芸香科等植物中均有发现, 其中不乏结构新颖的间苯三酚。褐藻多酚则主要来源于褐藻属植物, 多以酚类聚合而成。现代药理研究表明, 间苯三酚类化合物有抗肿瘤、抗菌、抗炎等多种活性。目前对于该类化合物的综述多为特定种属的间苯三酚或特定药理活性的间苯三酚, Pal 等^[1]于2006年发表了较全面的综述, 本文对近十年报道的284个天然间苯三酚的化学成分和药理活性研究进展进行了整理, 以期对间苯三酚类化合物的进一步研究和开发提供参考。

1 结构分类

根据间苯三酚的苯环取代和聚合情况^[1,2], 可将其分为五大类, 即间苯三酚单聚体、间苯三酚二聚

体、间苯三酚三聚体、间苯三酚四聚体和多聚体、以及褐藻多酚。本文主要对研究较多的间苯三酚单聚体、二聚体、三聚体做介绍。

1.1 间苯三酚单聚体

据报道, 天然来源的单体间苯三酚有着大量不同的取代和结构, 可被进一步细分为简单间苯三酚、间苯三酚-萜加合物、间苯三酚苷、异戊烯基间苯三酚、 β -三酮类、卤代间苯三酚。其中卤代间苯三酚主要来源于海洋生物, 近十年未见新颖化合物的报道, 因此本文不做具体介绍。

1.1.1 酰基间苯三酚

酰基间苯三酚为天然间苯三酚中含量最多的一类, 简单酰基间苯三酚的区别主要在于侧链酰基取代的不同, 主要有异戊酰基、甲基丁酰基、异丁酰基、乙酰基和苯甲酰基取代。

Shiu 等^[3]从 *Hypericum olympicum* 中分离鉴定了5个化合物(1~5)。Wang 等^[4]从 *Hypericum chinense* 中分离鉴定了4个化合物(6~9)。Schmidt 等^[5]从 *Hypericum empetrifolium* 石油醚提取物中分

收稿日期: 2019-01-08 接受日期: 2019-05-28

基金项目: 国家自然科学基金(81573560)

* 通信作者 Tel: 86-25-86185292; E-mail: hxf99s@sohu.com

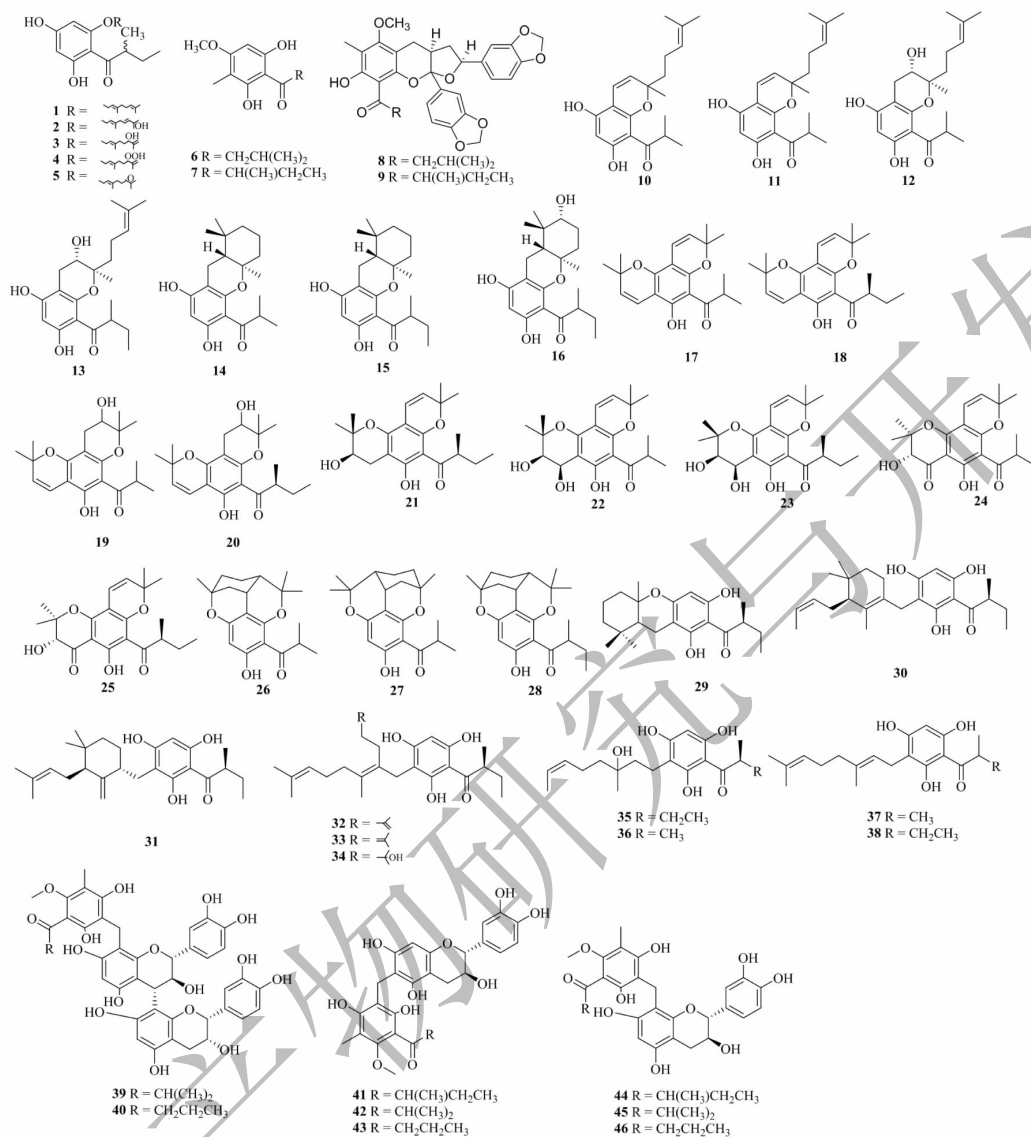


图1 酰基间苯三酚类化合物

Fig. 1 Acyl phloroglucinol compounds

离鉴定了10个化合物(10~16, 26~28)。Fobofou等^[6]从*Hypericum lanceolatum*叶的氯仿提取部位中分离鉴定出9个化合物(17~25)。Fuentes等^[7]首次对马达加斯加特有植物*Garcinia dauphinensis*根茎的化学成分进行了报道,并从其乙醇提取物中分离得到10个化合物(29~38)。Kim等^[8]从龙牙草(*Agrimonia pilosa*)全草的乙酸乙酯部位中分离鉴定了8个化合物(39~46),其中化合物39和40是首次从自然界中发现的原花青素与间苯三酚加合物。化合物结构见图1。

1.1.2 间苯三酚-萜加合物

间苯三酚-萜加合物主要来源于桉属(*Eucalyp-*

tus),从结构上被分为两类:含有苯并二氢吡喃环结构的称为 euglobals,是二甲酰基或甲酰基-异戊酰基间苯三酚单萜烯或间苯三酚-倍半萜烯加合物;而不含苯并二氢吡喃环的则称为 macrocarpals。化合物47~63为 euglobals,化合物64~76均含呋喃环,化合物77~94为 macrocarpals。

Su等^[9]从水翁(*Cleistocalyx operculatus*)叶的95%乙醇提取物中首次分离鉴定了2个含2,4-二甲基-肉桂基-间苯三酚骨架的萜类(47和48)。Qin等^[10]从桉树(*Eucalyptus robusta*)果实中分离鉴定了3个间苯三酚-水烯芹混源萜(49~51)。Chen等^[11]从阔鳞鳞毛蕨(*Dryopteris championii*)中分离

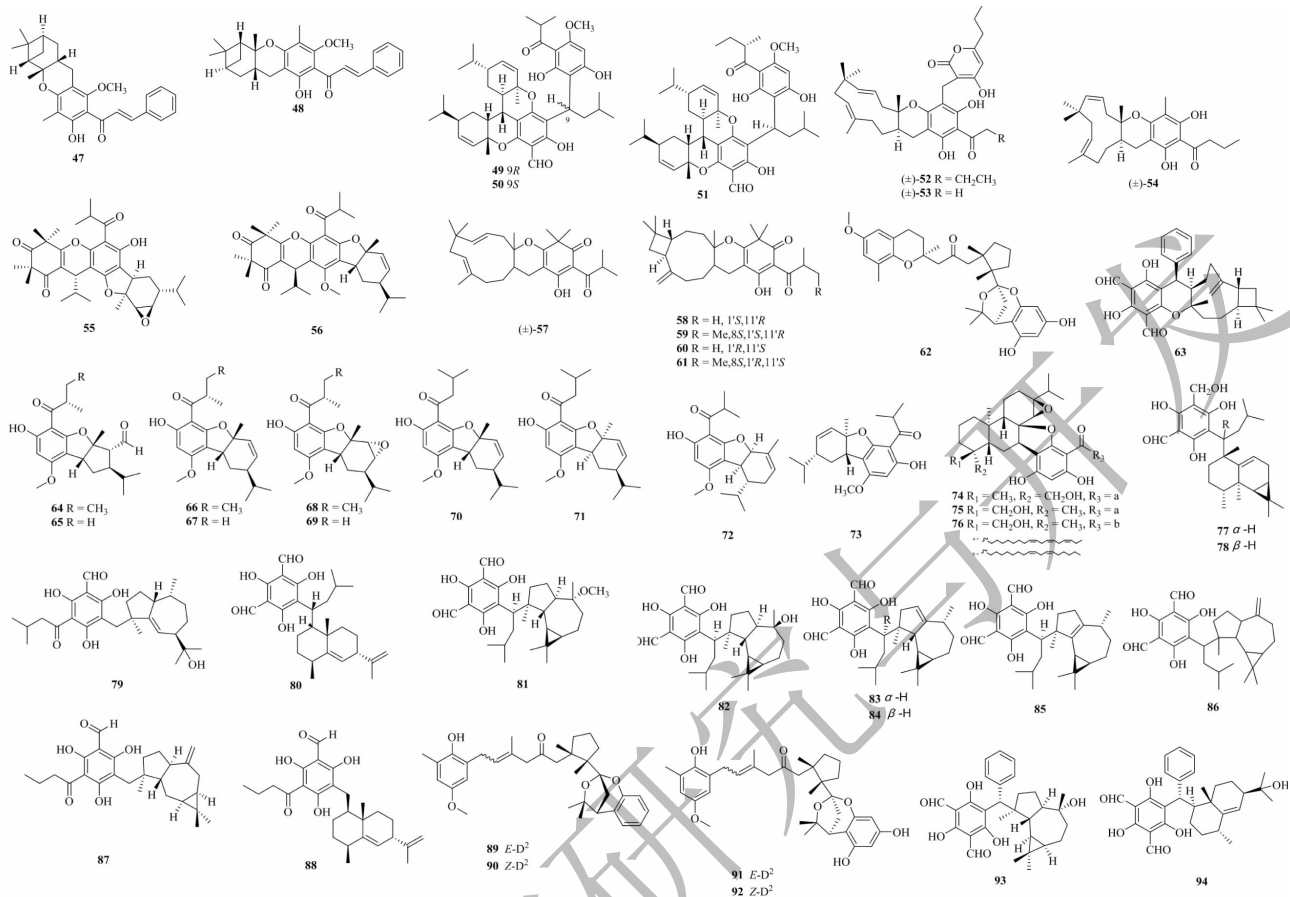


图2 间苯三酚-萜加合物

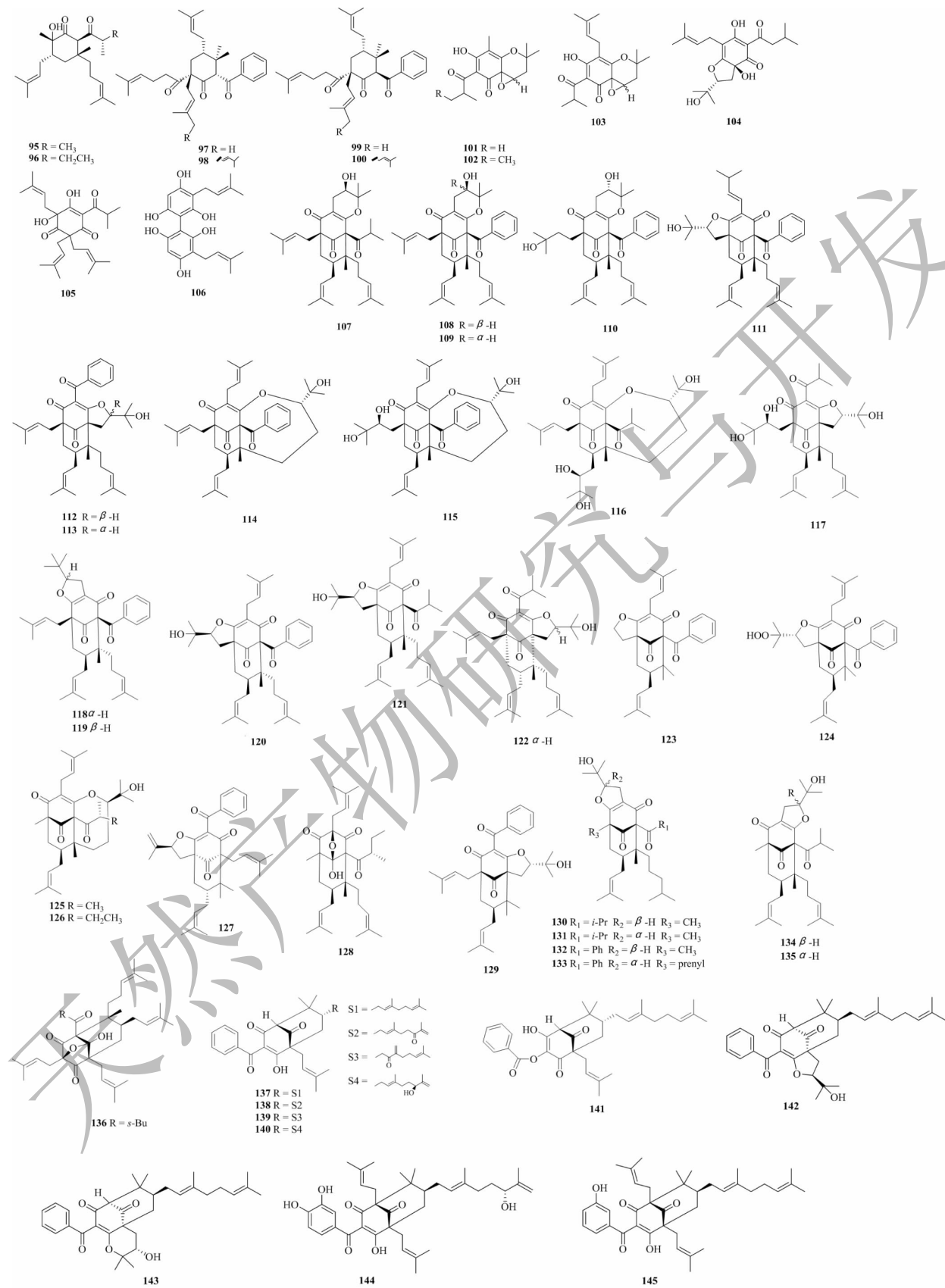
Fig. 2 Phloroglucinol-terpene adducts

鉴定了3个外消旋混源萜(52~54)。Cao等^[12]从红千层(*Callistemon rigidus*)叶的提取物中分离鉴定了2个含三酮-间苯三酚-单萜结构的新骨架(55和56)及1个其生物合成前体(73)。Yang等^[13]从地耳草(*Hypericum japonicum*)中首次分离鉴定了4个TPAPs(Terpenoid Polymethylated Acylphloroglucinols)型间苯三酚(58~61),这类成分是由与PPAPs(polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols)有着共同前体的多甲基酰化间苯三酚和一个倍半萜经过杂Diels-Alder反应而成,这是首次对金丝桃属中TPAPs型天然产物的报道。Faqueti等^[14]从*Eugenia umbelliflora*中分离鉴定了3个间苯三酚-萜(86~88)。Hattab等^[15]从*Cystoseira tamariscifolia*中分离鉴定了5个间苯三酚-混源二萜(62, 89~92)。Fu等^[16]从番石榴(*Psidium guajava*)中分离鉴定了3个类倍半萜(63, 93, 94)。Cao等^[17]从红千层(*Callistemon rigidus*)叶中分离鉴定了9个单萜(64~72)。Xiong等^[18]从台湾金粟兰(*Chloranthus old-*

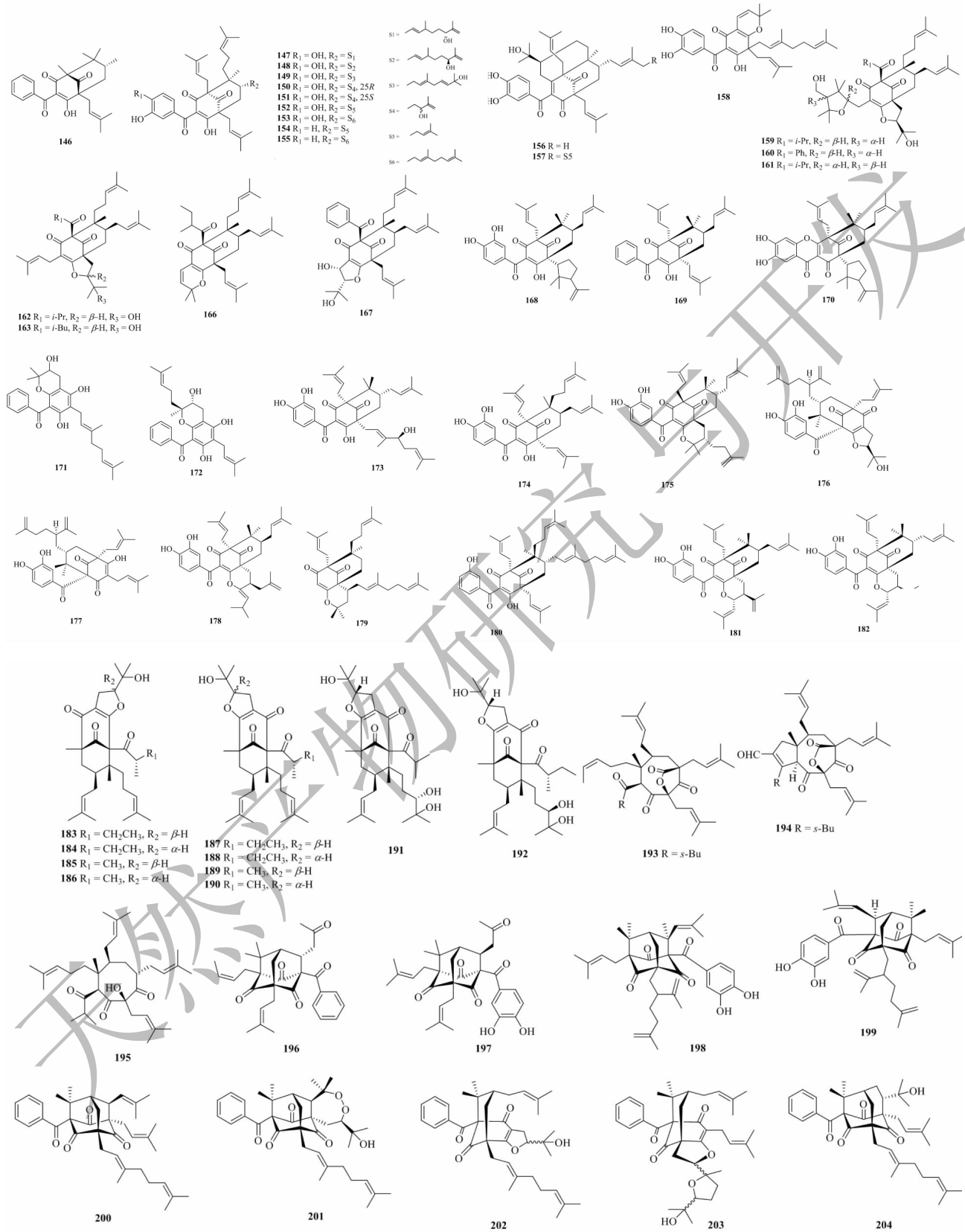
hamii)根中分离鉴定了3个间苯三酚-萜(74~76)。Yu等^[19]从桉树(*Eucalyptus robusta*)叶中分离鉴定了9个间苯三酚-倍半萜及其衍生物(77~85),首次报道了土青木香烷型倍半萜-间苯三酚加合物(77和78)。化合物结构见图2。

1.1.3 异戊烯基间苯三酚

异戊烯基间苯三酚在植物中含量丰富,来源广泛,种类多达50余种,包括了单体、二聚、含异戊烯基或香叶基、多聚的间苯三酚。目前研究最广的多环多异戊烯基间苯三酚(PPAPs)主要来源于藤黄属和金丝桃属,传统的分类是根据酰基在间苯三酚上的相对位置而将其分为三类,即A型PPAPs、B型PPAPs、C型PPAPs。C型PPAPs迄今为止只报道了3个化合物,即nemorosone, hydroxynemorosone, 7-epi-nemorosone^[20]。Yang等^[20]对3个PPAPs类化合物(garcinielliptones K-M)的结构进行了校正,发现藤黄科(*Clusiaceae*)中只可能存在A型和B型PPAPs。根据PPAPs类的生源合成途径和基本骨架



续图 3(Continued Fig.3)



续图 3(Continued Fig.3)

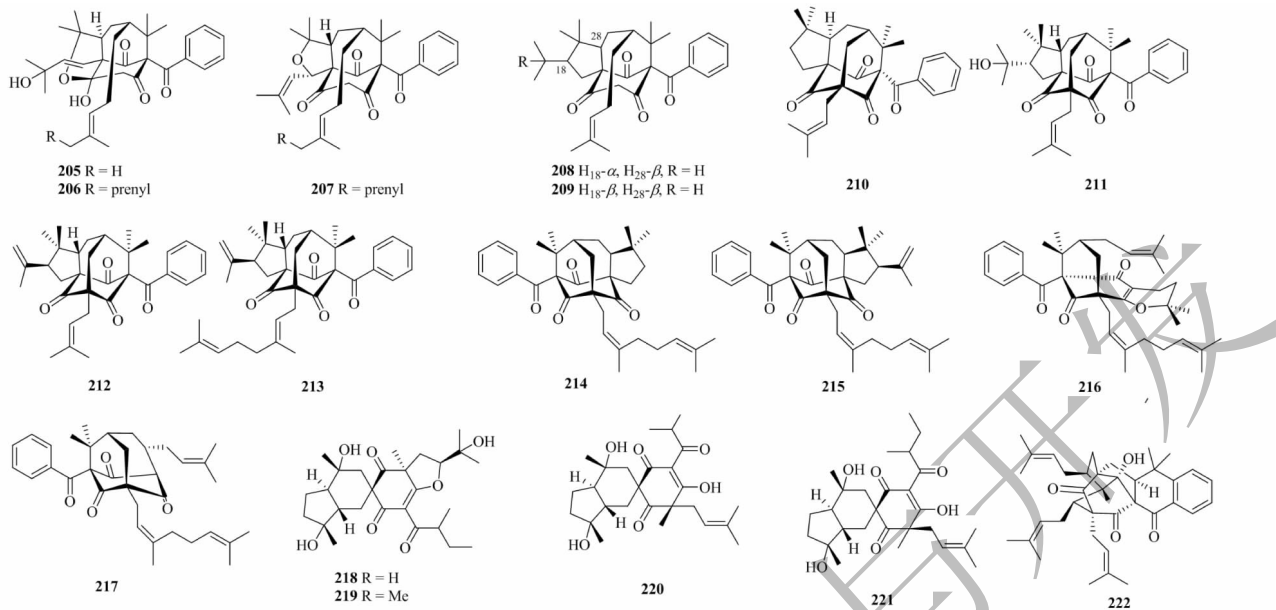


图3 异戊烯基间苯三酚类化合物

Fig. 3 Prenylated phloroglucinols

分类,则可分为 A 型 BPAPs (bicyclic polyprenylated acylphloroglucinols)、B 型 BPAPs、*seco*-BPAPs、金刚烷型 PPAPs、高金刚烷型 PPAPs 等^[21]。

Gao 等^[22]从糙枝金丝桃 (*Hypericum scabrum*) 中分离鉴定了 15 个 PPAPs 类化合物 (95, 96, 123 ~ 135)。Tian 等^[23]从元宝草 (*Hypericum sampsonii*) 中分离鉴定了 4 个 C-2 羰基缺失的 PPAPs 类化合物 (97 ~ 100), 以及 1 个生源合成衍生物 (210)。Yu 等^[24]从 *Psoralea fremontii* 中分离鉴定了 3 个化合物 (101 ~ 103)。Forino 等^[25]从啤酒花 (*Humulus lupulus*) 花序中分离鉴定了 3 个化合物 (104 ~ 106), 其中 humudifucol (106) 为首次从自然界发现。Zhou 等^[26]从匙萼金丝桃 (*Hypericum uralum*) 中分离鉴定了 16 个 PPAPs 类间苯三酚 (107 ~ 122)。Yang 等^[27]从金丝梅 (*Hypericum henryi*) 中分离鉴定了 10 个 PPAPs 类化合物 (136, 193 ~ 195, 205 ~ 209, 222)。Zhang 等^[28]从岭南山竹子 (*Garcinia oblongifolia*) 叶中分离鉴定了 11 个化合物 (137 ~ 146, 196, 197)。Le 等^[29]从 *Garcinia schomburgkiana* 果实中分离鉴定了 12 个化合物 (147 ~ 158)。Liu 等^[30]从连柱金丝桃 (*Hypericum cohaerens*) 中分离鉴定了 9 个 PPAPs 类化合物 (159 ~ 167)。Nguyen 等^[31]从 *Calophyllum thorelii* 根的石油醚提取物中分离鉴定了 3 个 PPAPs 类化合物 (168 ~ 170)。Ishida 等^[32]从小连翘 (*Hypericum erectum*) 中分离鉴定了 7

个化合物 (171, 172, 200 ~ 204)。Acuña 等^[33]从 *Rheedia edulis* 种子和果皮中分离鉴定了 2 个化合物 (173 和 174)。Zhang 等^[34]从菲岛福木 (*Garcinia subelliptica*) 果实的丙酮提取物中分离鉴定了 4 个异戊烯基间苯三酚 (175 和 178) 和 2 个金刚烷型 PPAPs (198 和 199)。Xu 等^[35]从云树 (*Garcinia cowa*) 树枝丙酮提取物中分离鉴定了 4 个化合物 (179 ~ 182)。Magadula 等^[36]从 *Garcinia semsei* 根茎中分离鉴定了 3 个 PPAPs 类化合物 (277 ~ 279)。Xu 等^[37]从金丝桃 (*Hypericum monogynum*) 花中分离鉴定了 10 个 [3.3.1] 型 PPAPs (183 ~ 192)。Liu 等^[38]从连柱金丝桃 (*Hypericum cohaerens*) 中分离鉴定了 3 个高金刚烷型 PPAPs (211 ~ 213)。Zeng 等^[39]从元宝草 (*Hypericum sampsonii*) 果实中分离鉴定了 4 个高金刚烷型 PPAPs (214 ~ 217)。Abe 等^[40]从 *Hypericum chinense* 中分离鉴定了 4 个螺环型 PPAPs (218 ~ 221)。化合物结构见图 3。

1.1.4 β -三酮类

β -三酮类化合物是由间苯三酚母核上的 C 原子被氧化成羰基 (C = O), 苯环上的其他 C 或 O 被不同的取代基取代而形成的。当 β -三酮类化合物六元环上有羟基取代时, 易发生烯醇互变, 多出现以异构体的形势存在的化合物。 β -三酮类的合成中, 关键步骤聚甲基化一般是用烷基卤化物在 NaOMe 的甲醇溶液或 KOH 水溶液中完成^[41]。 β -三酮类化合

物主要分布于桉属 (*Eucalyptus*), 它们的区别在于侧链基团、甲基数和氧合程度的不同。

Carroll 等^[42,43] 从 *Corymbia peltata* 和 *Corymbia scabrida* 中分离鉴定了 6 个 β -三酮类化合物 (225、226、232 ~ 235)。Cottiglia 等^[44] 从香桃木 (*Myrtus communis*) 叶的二氯甲烷提取物中分离鉴定了 3 个

β -三酮类化合物 (223、224、231)。Zhang 等^[45] 从桃金娘 (*Rhodomyrtus tomentosa*) 干燥叶的提取物中分离鉴定了 2 个 β -三酮类化合物 (227 和 228)。Wu 等^[46] 从双花金丝桃 (*Hypericum geminiflorum*) 心材的氯仿提取物中分离鉴定了 2 对互变异构的 β -三酮类化合物 (229 和 230)。化合物结构见图 4。

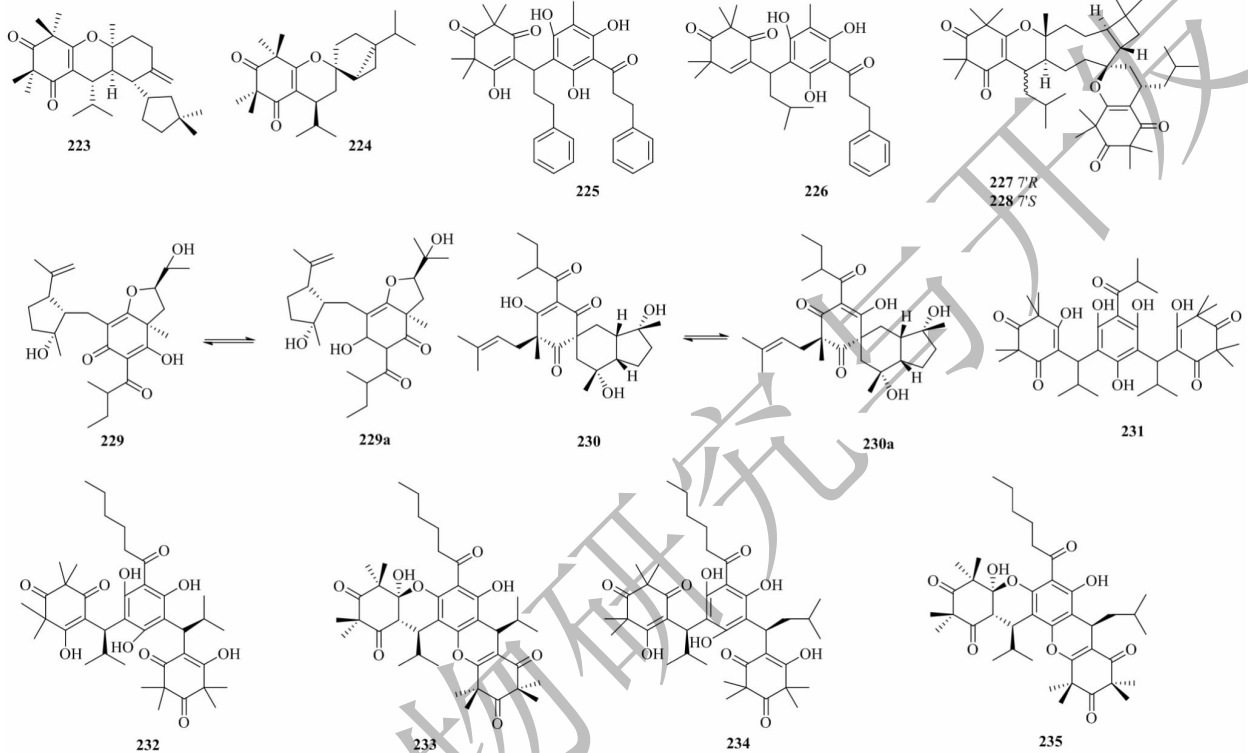


图 4 β -三酮类化合物

Fig. 4 β -Triketone

1.1.5 间苯三酚苷

目前已报道的间苯三酚苷主要分为碳苷和氧苷。Tian 等^[47] 从直杆蓝桉 (*Eucalyptus maideni*) 80

% 丙酮提取物中分离鉴定了 5 个间苯三酚苷 (236 ~ 240)。化合物结构见图 5。

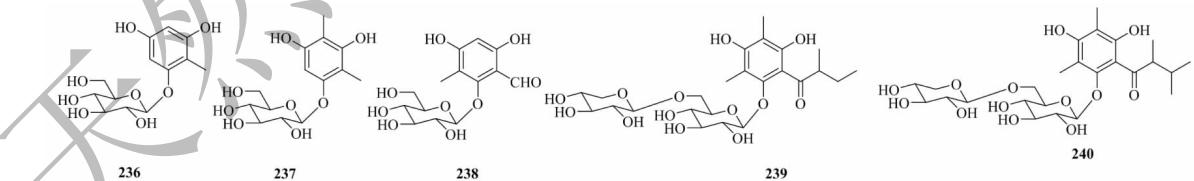


图 5 间苯三酚苷类化合物

Fig. 5 Phloroglucinol glycosides

1.2 间苯三酚二聚体和三聚体

该类化合物是由亚甲基或苯并二氢呋喃环连接的 2 个间苯三酚单位而构成。目前从鳞毛蕨属 (*Dryopteris*) 和舌蕨属 (*Elaphoglossum*) 中分离和鉴定了大量由亚甲基连接的二聚间苯三酚。从生物合成的角度考虑, 由苯并二氢呋喃环连接的二聚体是

由 Diels-Alder 反应环合形成的, Tatsuta 等^[48] 根据仿生途径合成了 sideroxylonal B。

Li 等^[49] 从地耳草 (*Hypericum japonicum*) 中分离鉴定了 9 个二聚间苯三酚 (241 ~ 249)。Socolsky 等^[50-53] 从 *Elaphoglossum lindbergii*、*Elaphoglossum gayanum*、*Elaphoglossum piloselloides*、*Elaphoglossum*

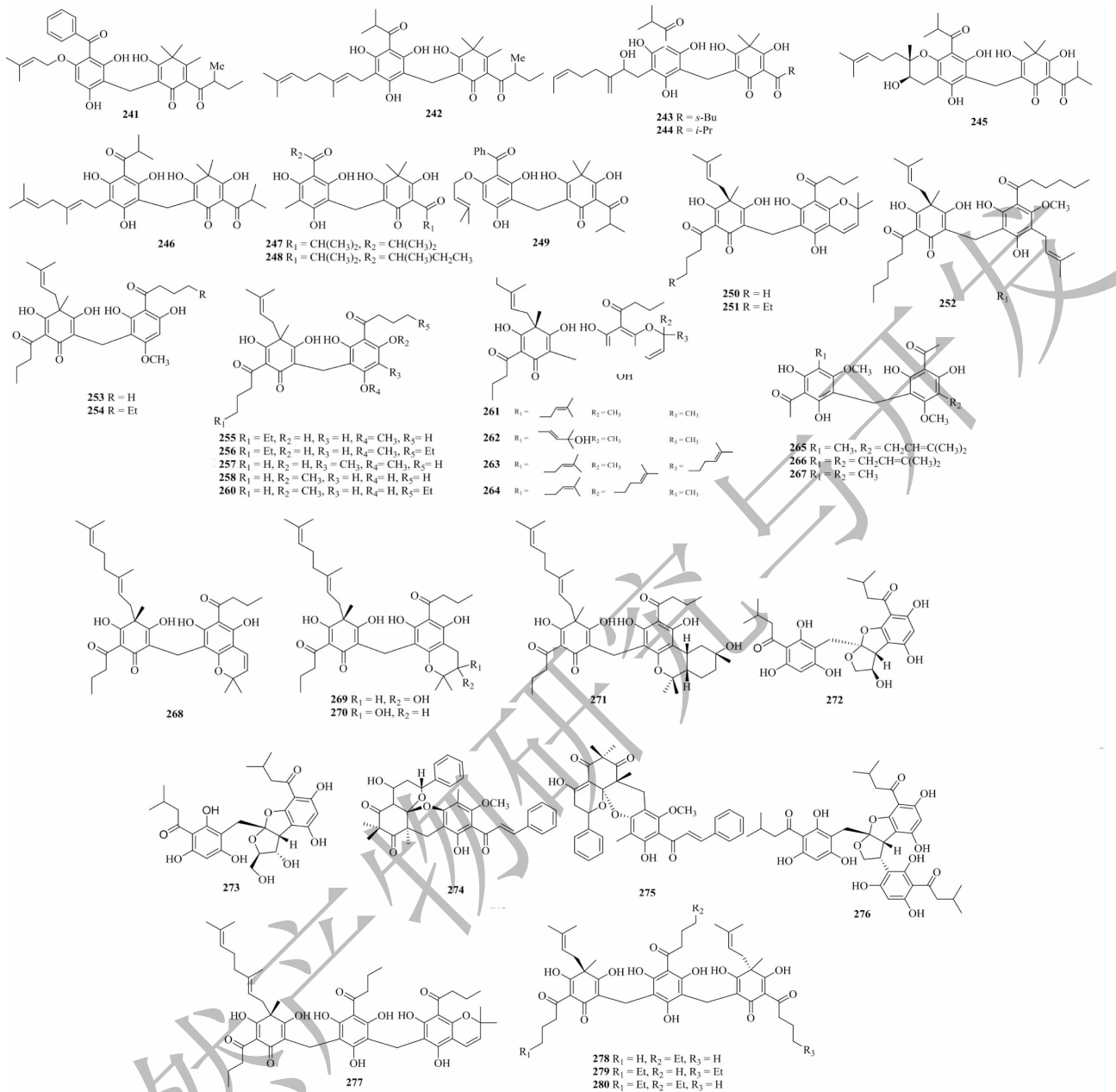


图6 间苯三酚二聚体和三聚体

Fig. 6 Dimeric and trimeric phloroglucinols

crassipes 中分离鉴定了 18 个异戊烯基型的二聚间苯三酚和 4 个三聚间苯三酚 (250 ~ 264, 268 ~ 271, 277 ~ 280)。Harinantenaina 等^[54] 从 *Mallotus oppositifolius* 叶和花序中分离鉴定了 3 个二聚间苯三酚 (265 ~ 267)。Wu 等^[55] 从仪花 (*Lysidice rhodostegia*) 中分离鉴定了 3 个聚合间苯三酚 (272、273、276)。Su 等^[9] 从水翁 (*Cleistocalyx operculatus*) 干燥叶中分离鉴定了 2 个二聚间苯三酚 (274 和 275)。化合物结构见图 6。

1.3 褐藻多酚

褐藻多酚主要来源来褐藻属植物,是一类分子量最大的间苯三酚化合物,以间苯三酚为基础通过芳基、醚键联接而形成,有抗氧化、抗菌等活性。Li 等^[56] 从 *Eckolonia cava* 中分离鉴定了 3 个褐藻多酚 (281 和 282)。Zou 等^[57] 从铁钉菜 (*Ishige okamurae*) 中分离鉴定了 2 个褐藻多酚 (283 和 284)。化合物结构见图 7。

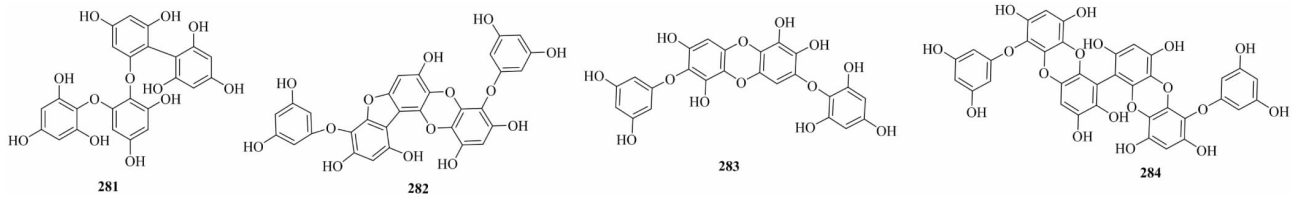


图7 褐藻多酚类化合物

Fig. 7 Phlorotannins

2 药理活性

2.1 抗肿瘤活性

Fan 等^[58]对分离得到的 5 个 PPAPs 类间苯三酚进行了细胞毒活性筛选,发现均含 2 个邻位酚羟基的化合物 garciowin C、isogarcinol、garcinalone 有较好的细胞毒活性,其 IC_{50} 在 2.23 ~ 26.1 μM 。Le 等^[29]测试了 schomburgkianones A-F (147 ~ 152)、schomburgkianones H (153)、guttiferone K (154)、oblongifolin C (155)、garcyunnanin A (156) 对哺乳动物 DNA 聚合酶(pols α 和 λ) 及 HeLa 细胞的抑制活性,结果显示这些化合物对 HeLa 细胞和 pol α 的抑制趋势相同,表明该类化合物的细胞毒性可能与其对 DNA 聚合酶的抑制有关。Zhang 等^[34]对从菲岛福木 (*Garcinia subelliptica*) 中分离鉴定的化合物进行了细胞毒性评测,发现化合物 175 ~ 178 均有显著活性,而 garsubellin A 则无活性,进一步验证了苯甲酰基对间苯三酚类的体外活性起着关键的作用。Cottiglia 等^[44]对从香桃木 (*Myrtus communis*) 中分离得到的 3 个化合物 (223、224、231) 进行了细胞毒性测试,结果显示 myrtucommulone A (231) 对 MT-4、HepG2、CRL7065 均有显著活性,而 myrtucommulones K 和 L (223 和 224) 则无活性,这提示化合物 223 和 224 缺失的间苯三酚中心可能对其细胞毒性起着重要作用。

2.2 抗菌活性

Olympicins A-E (1 ~ 5) 对金黄色葡萄球菌均表现出抑菌活性,其中 olympicin A (1) 的 MICs 达 0.5 ~ 1.0 mg/L ^[3]。Li 等^[49]选用大肠杆菌 ATCC 11775、鼠伤寒沙门氏杆菌 ATCC 6539、金黄色葡萄球菌 ATCC 25922、粪肠杆菌 ATCC 10541 对地耳草 (*Hypericum japonicum*) 中分离得到的二聚间苯三酚进行了抗菌活性评测,发现化合物 hyperjaponicols A-D (241 ~ 244)、japonicin C (246)、sarothralen A (247) 表现出显著的抗菌活性, MICs 在 0.8 ~ 3.4 μM ,而 sarothralen C (245) 活性较弱,推测 4'-OH 或

C-5' 的长脂肪链可能对该类化合物的活性有影响。相对于阳性对照品苯唑西林, callistrilone A (55) 对多重耐药菌株 *Staphylococcus aureus* ATCC33591、*S. aureus* Mu50 和 *Enterococcus faecium* 13-01 有更强的抗菌活性, MICs 在 256-512 $\mu\text{g/mL}$ ^[12]。Eugenials C 和 D (86 和 87) 对 *Bacillus subtilis*、*Staphylococcus aureus* 以及不同菌株的 MRSA 均显示有效的抑制活性^[14]。Socolsky 等^[50]对从 *Elaphoglossum lindbergii* 中分离鉴定的化合物进行了抗菌活性测试,发现 lindbergins E 和 F (250 和 251) 对 *Leishmania. braziliensis* 有明显的抑制活性,而其乙酰化衍生物 lindbergins G 和 H (252 和 277) 的抑菌活性则较弱,表明疏水性的增加导致了活性的降低。

2.3 抗氧化活性

32-hydroxy-ent-guttiferone M (173) 对 DPPH 和 ABTS 均有显著的清除活性^[33]。Wu 等^[46]对双花金丝桃 (*Hypericum geminiflorum*) 分离得到的化合物生物活性测试,结果 hyperielliptone HB (230) 显示出抑制氧化性 DNA 损伤和抑制黄嘌呤氧化酶的作用。Lysidicins F-H (272、273、276) 以维生素 E 为对照,在浓度为 0.1 $\mu\text{M/mL}$ 时抗氧化活性的抑制率为 81.54%^[55]。Diphlorethohydroxycarmalol (283) 和 6,6'-bieckol (284) 对 DPPH、羟基、烷基、超氧自由基有一定的清除活性^[57]。

2.4 抗炎活性

Isopilosanols A-C (41 ~ 43)、pilosanidins A 和 B (39 和 40)、pilosanols A-C (44 ~ 46) 均有一定的抑制 BV2 小胶质细胞产生 NO 活性^[8]。Cao 等^[17]对从红千层 (*Callistemon rigidus*) 中分离得到的 9 个间苯三酚-单萜进行了抑制 NO 活性测试,结果显示 callisretones A 和 B (64 和 65) 有显著活性,而 callisalignene B (66)、2-methyl-1-[(5aR,8R,9aR)-5a,8,9,9a-tetrahydro-3-hydroxy-1-methoxy-5a-methyl-8-(1-methylethyl)-4-dibenzofuran-yl]-1-propanone (67)、viminalins B 和 C (68 和 69)、viminalins H, L, N (70 ~

72) 则无活性,提示重排的萜烯部分可能对此类化合物的 NO 抑制活性起着重要作用。Xu 等^[37]通过测定化合物对小鼠 RAW264.7 细胞上由 LPS 刺激的 NO 产生过程的抑制作用,发现 hypermongone G (189) 有显著的活性,其 IC_{50} 为 $9.5 \mu\text{M}$,而 hypermongones A-C (183 ~ 185)、hypermongones E 和 F (186 和 187)、hypermongone H (189) 活性稍弱, IC_{50} 在 $14.5 \sim 27.3 \mu\text{M}$,这表明金丝桃 (*Hypericum monogynum*) 的抗炎活性可能与其主含的贯叶金丝桃素类似物有关。

2.5 抗病毒活性

Su 等^[9]分别采用细胞病理效应 (Cytopathic Effect, CPE) 和荧光法对从中水翁 (*Cleistocalyx operculatus*) 分离得到的化合物进行了体外抗病毒活性评价,结果显示 cleistoperlone A (274) 对 HSV-1 的抑制活性呈剂量依赖性 ($IC_{50} = 7.50 \pm 1.25 \mu\text{M}$),而 operculatol A (47)、operculatol B (48)、cleistoperlone B (275) 及它们的生物合成前体 thoxychalcone 和 champanone B 均无抗病毒活性,表明 2,4-二甲基-肉桂基-间苯三酚结构部分对抗病毒活性不是必须的。Oblongifolin J (196)、oblongifolin M (141) 对非洲绿猴肾细胞中 EV71 诱导的 CPE 有显著的抑制作用, IC_{50} 分别为 31.3 和 $16.1 \mu\text{M}$ ^[28]。

2.6 抗疟活性

Dauphinol B (31) 对恶性疟原虫 Dd2 耐药菌株有较好的抑制活性,其 $IC_{50} = 0.8 \pm 0.1 \mu\text{M}$ ^[7]。Harinantenaina 等^[54]对从 *Mallotus oppositifolius* 中分离得到的 3 个化合物进行了生物活性测试,发现 mallotojaponins B 和 C (265 和 266) 对有氯喹抗性的疟原虫有抑制活性, IC_{50} 分别为 0.75 ± 0.30 和 $0.14 \pm 0.04 \mu\text{M}$,而 mallotophenone (267) 则无明显活性,提示 3,3-二甲基烯丙基结构可能起着增强活性的作用。

2.7 其他活性

Hypercabrones D-G (126 ~ 129)、hypermongone G (133)、hyperibone A (135)、hypermongone D (138) 在浓度为 $10 \mu\text{M}$ 时均有一定的神经保护活性^[22]。Zhou 等^[26]对从匙萼金丝桃 (*Hypericum uralum*) 中分离得到的 16 个化合物 (107 ~ 122) 的神经保护作用进行了评测,除了 uralone I (115) 外,所有化合物均有神经保护活性。Crassipin A (261) 在口服给药为 15 mg/kg 的小鼠强迫游泳实验中显示抗抑郁样活性^[53]。Eucarobustols A-I (77 ~ 85) 均有抗

PTP1B 活性, IC_{50} 在 $1.3 \sim 5.6 \mu\text{M}$ ^[19]。Psidials B 和 C (93 和 94) 有抑制 PTP1B 的活性,在浓度为 $10 \mu\text{M}$ 时,抑制率分别为 61.7% 、 38.8% ^[16]。Qin 等^[10]对从桉树 (*Eucalyptus robusta*) 分离得到的 3 个化合物 (49 ~ 51) 及它们的生物合成前体的 eucalyprobosone A 的抗炎活性、抑制乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和 PTP1B 活性进行了评测,结果显示仅 (\pm)-eucalyprobosone A 和 (+)-eucalyprobosone A 有一定的抗炎活性。此外,eucalyptusdimer A (49)、eucalyprobosone A、(+)-eucalyprobosone A、(-)-eucalyprobosone A 均显示一定的抑制 AChE 活性^[10]。Li 等^[56]对从 *Ecklonia cava* 中分离鉴定的褐藻多酚进行了一系列药理活性测试,发现 fucodiphloroethol G (281) 和 phlorofucofuroeckol A (283) 有显著的抗组胺活性。

3 展望

天然间苯三酚类化合物来源广泛,化学结构多样,酰基类、萜类、异戊烯基类占较大比例,其中多环多异戊烯基间苯三酚类因其特殊的生物合成途径和药理活性而备受关注,近十年不断有新化合物被发现和报道。间苯三酚类有抗肿瘤、抗菌、抗抑郁等药理活性,是一类很好的合成前体和药物研发候选物,如 hyperforin 已广泛用于临床;也有化学工作者以 3'-甲基丁酰基-间苯三酚为前体合成了一类具有强抗神经炎症活性的化合物;间苯三酚二聚体则具有多种活性,如有抗疟和抗肿瘤活性的 mallotojaponin C。但目前对天然间苯三酚类化合物的研究也存在一些问题,部分活性明显的化合物则只报道了初步的药理活性测试结果,应对它们的药理活性和作用机制进行深入的研究,以对化学合成和修饰、药物研发提供更多的依据,进一步更好的开发和应用间苯三酚类化合物。

参考文献

- 1 Pal SI, et al. Phloroglucinol compounds of natural origin [J]. Nat Prod Rep, 2006, 23: 558-591.
- 2 Zhang DP. Phenolic acid chemistry (酚酸化学) [M]. Beijing: Chemical Industry Publishing House, 2008.
- 3 Shiu WKP, et al. Antibacterial acylphloroglucinols from *Hypericum olympicum* [J]. J Nat Prod, 2012, 75: 336-343.
- 4 Wang W, et al. Norlignans, acylphloroglucinols, and a dimeric xanthone from *Hypericum chinense* [J]. J Nat Prod, 2010, 73: 1815-1820.
- 5 Schmidt S, et al. Bi-, tri-, and polycyclic acylphloroglucinols

- from *Hypericum empetrifolium* [J]. J Nat Prod, 2012, 75: 1697-1705.
- 6 Fobofou SAT, et al. Tricyclic acylphloroglucinols from *Hypericum lanceolatum* and regioselective synthesis of selancins A and B [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 743-753.
- 7 Fuentes RG, et al. Phloroglucinols from the roots of *Garcinia dauphinensis* and their antiproliferative and antiplasmodial Activities [J]. J Nat Prod, 2019, 82: 431-439.
- 8 Kim HW, et al. Acylphloroglucinolated catechin and phenylethyl isocoumarin derivatives from *Agrimonia pilosa* [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 2376-2383.
- 9 Su J, et al. Phloroglucinol derivatives with unusual skeletons from *Cleistocalyx operculatus* and their *in vitro* antiviral activity [J]. J Org Chem, 2018, 83: 8522-8532.
- 10 Qin X, et al. Eucalyptusdimers A-C, dimeric phloroglucinol-phellandrene meroterpenoids from *Eucalyptus robusta* [J]. Org Lett, 2018, 20: 5066-5070.
- 11 Chen N, et al. Drychampones A-C; three meroterpenoids from *Dryopteris champonii* [J]. J Org Chem, 2016, 81: 9443-9448.
- 12 Cao J, et al. Callistrilones A and B, triketone-phloroglucinol-monoterpene hybrids with a new skeleton from *Callistemon rigidus* [J]. Org Lett, 2016, 18: 120-123.
- 13 Yang X, et al. Hyperjapones A-E, terpenoid polymethylated acylphloroglucinols from *Hypericum japonicum* [J]. Org Lett, 2016, 18: 1876-1879.
- 14 Faqueti LG, et al. Macrocarpal-like compounds from *Eugenia umbelliflora* fruits and their antibacterial activity [J]. J Agric Food Chem, 2015, 63: 8151-8155.
- 15 El HM, et al. Cystophloroketals A-E, unusual phloroglucinol-meroterpenoid hybrids from the brown alga *Cystoseira tamariscifolia* [J]. J Nat Prod, 2015, 78: 1663-1670.
- 16 Fu H, et al. Psidials A-C, three unusual meroterpenoids from the leaves of *Psidium guajava* L. [J]. Org Lett, 2010, 12: 656-659.
- 17 Cao J, et al. Rearranged phloroglucinol-monoterpene adducts from *Callistemon rigidus* [J]. J Nat Prod, 2017, 81(1): 57-62.
- 18 Xiong J, et al. Chlorabietols A-C, phloroglucinol-diterpene adducts from the ahloranthaceae plant *Chloranthus oldhamii* [J]. J Org Chem, 2015, 80: 11080-11085.
- 19 Yu Y, et al. Eucarobustols A-I, conjugates of sesquiterpenoids and acylphloroglucinols from *Eucalyptus robusta* [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 1365-1372.
- 20 Yang X, et al. Skeleton reassignment of type C polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols [J]. J Nat Prod, 2016, 80: 108-113.
- 21 Yang X, et al. Research progress of polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols [J]. Chem Rev, 2018, 118: 3508-3558.
- 22 Gao W, et al. Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol congeners from *Hypericum scabrum* [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 1538-1547.
- 23 Tian W, et al. Norsampsones A-D, four new decarbonyl polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum sampsonii* [J]. Org Lett, 2014, 16: 3448-3451.
- 24 Yu Q, et al. Antibacterial prenylated acylphloroglucinols from *Psoralea fremontii* [J]. J Nat Prod, 2015, 78: 2748-2753.
- 25 Forino M, et al. Humudifucol and bioactive prenylated polyphenols from hops (*Humulus lupulus* cv. "cascade") [J]. J Nat Prod, 2015, 79: 590-597.
- 26 Zhou Z, et al. Polycyclic polyprenylated derivatives from *Hypericum uralum*; neuroprotective effects and antidepressant-like activity of uralodin A [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 1231-1240.
- 27 Yang X, et al. Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol congeners possessing diverse structures from *Hypericum henryi* [J]. J Nat Prod, 2015, 78: 885-895.
- 28 Zhang H, et al. Prenylated benzoylphloroglucinols and xanthenes from the leaves of *Garcinia oblongifolia* with antienteroviral activity [J]. J Nat Prod, 2014, 77: 1037-1046.
- 29 Le DH, et al. Polyprenylated benzoylphloroglucinols with DNA polymerase inhibitory activity from the fruits of *Garcinia schomburgkiana* [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 1798-1807.
- 30 Liu X, et al. Bioactive polyprenylated acylphloroglucinol derivatives from *Hypericum cohaerens* [J]. J Nat Prod, 2013, 76: 1612-1618.
- 31 Nguyen LT, et al. Polyisoprenylated acylphloroglucinols and a polyisoprenylated tetracyclic xanthone from the bark of *Calophyllum thorelii* [J]. Tetrahedron Lett, 2012, 53: 4487-4493.
- 32 Ishida Y, et al. Polyprenylated benzoylphloroglucinol-type derivatives including novel cage compounds from *Hypericum erectum* [J]. Chem Pharm Bull, 2010, 58: 336-343.
- 33 Acuña UM, Figueroa M, Kavalier A, et al. Benzophenones and biflavonoids from *Rhedia edulis* [J]. J Nat Prod, 2010, 73: 1775-1779.
- 34 Zhang L, et al. Cytotoxic polyisoprenyl benzophenonoids from *Garcinia subelliptica* [J]. J Nat Prod, 2010, 73: 557-562.
- 35 Xu G, et al. Cytotoxic acylphloroglucinol derivatives from the twigs of *Garcinia cowa* [J]. J Nat Prod, 2010, 73: 104-108.
- 36 Magadula JJ, et al. Polyisoprenylated benzophenones from *Garcinia semsei* (Clusiaceae) [J]. Phytochem Lett, 2008, 1: 215-218.
- 37 Xu W, et al. Hypermongones A-J, rare methylated polycyclic

- polyprenylated acylphloroglucinols from the flowers of *Hypericum monogynum* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78:1093-1100.
- 38 Liu X, et al. Hypercohenes A-C, acylphloroglucinol derivatives with homo-adamantane cores from *Hypericum cohaerens* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2013, 3:233-237.
- 39 Zeng Y, et al. Four geranyl-bearing polyisoprenylated benzoylphloroglucinol derivatives from *Hypericum sampsonii* [J]. *Phytochem Lett*, 2012, 5:200-205.
- 40 Abe S, et al. Prenylated acylphloroglucinols, chipericumins A-D, from *Hypericum chinense* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75:484-488.
- 41 Singh IP, et al. Phloroglucinol compounds of natural origin; synthetic aspects [J]. *Nat Prod Rep*, 2010, 27(3):393.
- 42 Carroll AR, et al. Corymbones A and B, phloroglucinols with thyrotropin releasing hormone receptor 2 binding affinity from the flowers of *Corymbia peltata* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71:881-883.
- 43 Carroll AR, et al. Myrtucommulones F-I, phloroglucinols with thyrotropin-releasing hormone receptor-2 binding affinity from the seeds of *Corymbia scabrida* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71:1564-1568.
- 44 Cottiglia F, et al. Cytotoxic phloroglucinols from the leaves of *Myrtus communis* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75:225-229.
- 45 Zhang Y, et al. Rhodomyrals A and B, two meroterpenoids with a triketone-sesquiterpene-triketone skeleton from *Rhodomyrtus tomentosa*; structural elucidation and biomimetic synthesis [J]. *Org Lett*, 2016, 18:4068-4071.
- 46 Wu C, et al. Phloroglucinols with antioxidant activity and xanthonolignoids from the heartwood of *Hypericum geminiflorum* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71:1027-1031.
- 47 Tian L, et al. Phloroglucinol glycosides from the fresh fruits of *Eucalyptus maideni* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73:160-163.
- 48 Tatsuta K, et al. The first total synthesis of sideroxylonal B [J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40:1925-1928.
- 49 Li Y, et al. Antibacterial dimeric acylphloroglucinols from *Hypericum japonicum* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81:1098-1102.
- 50 Socolsky C, et al. Prenylated acylphloroglucinols with leishmanicidal activity from the fern *Elaphoglossum lindbergii* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79:98-105.
- 51 Socolsky C, et al. Phloroglucinols from the argentine ferns *Elaphoglossum gayanum* and *E. piloselloides* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73:901-904.
- 52 Socolsky C, et al. Molluscicidal phloroglucinols from the fern *Elaphoglossum piloselloides* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72:787-790.
- 53 Socolsky C, et al. Acylphloroglucinols from *Elaphoglossum crassipes*; antidepressant-like activity of crassipin A [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75:1007-1017.
- 54 Harinantenaina L, et al. Antiproliferative and antiplasmodial dimeric phloroglucinols from *Mallotus oppositifolius* from the madagascar dry forest [J]. *J Nat Prod*, 2012, 76:388-393.
- 55 Wu X, et al. Lysidicins F-H, three new phloroglucinols from *Lysidice rhodostegia* [J]. *Org Lett*, 2010, 12:2390-2393.
- 56 Li Y, et al. Anti-allergic effects of phlorotannins on histamine release via binding inhibition between IgE and FcεRI [J]. *J Agr Food Chem*, 2008, 56:12073-12080.
- 57 Zou Y, et al. Antioxidant effects of phlorotannins isolated from *Ishige okamurae* in free radical mediated oxidative systems [J]. *J Agr Food Chem*, 2008, 56:7001-7009.
- 58 Fan YM, et al. Chemical constituents from the leaves and twigs of *Garcinia multiflora* and their cytotoxic as well as anti-inflammatory activity [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2016, 28:222-227.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

广西壮族自治区药用植物园

昆明医科大学药学院

西南交通大学生命科学与工程学院

西南交通大学期刊社