

# 菊科植物中 5-甲基-4-羟基香豆素聚酮杂萆化合物的研究进展

杨勇勋<sup>1\*</sup>, 颜 瑜<sup>2</sup>

<sup>1</sup>西昌学院 动物科学学院 攀西特色作物研究与利用四川省重点实验室; <sup>2</sup>西昌学院图书馆, 西昌 615000

**摘要:** 5-甲基-4-羟基香豆素聚酮杂萆化合物(5-methyl-4-hydroxycoumarin polyketide meroterpenes, MPMs) 特征地分布于菊科帚菊木族 Mutisieae 与斑鸠菊族 Vernoniae 的部分植物之中, 因此, 具有较高的分类学意义。同时, 本类化合物还因双齿型的稠合方式、复杂的立体构型, 以及多样的生物活性, 尤其是显著的杀虫活性, 而越来越受到药学家的关注, 因此, 本文对菊科植物中的 MPMs 的生源合成途径、结构分类、植物分布、分类学意义及生物活性进行一次全面的总结, 以期为本类化合物的深入研究与开发奠定基础。

**关键词:** 5-甲基-4-羟基香豆素; 聚酮; 杂萆; 菊科

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022) Suppl-0147-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.S.022

## Research progress on 5-methyl-4-hydroxycoumarin polyketide meroterpenes from Compositae plants

YANG Yong-xun<sup>1\*</sup>, YAN Yu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Panxi Crops Research and Utilization Key Laboratory of Sichuan Province, School of Animal Sciences, Xichang University; <sup>2</sup>Xichang University Library, Xichang 615000, China

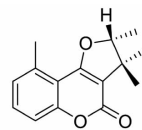
**Abstract:** 5-Methyl-4-hydroxycoumarin polyketide meroterpenes (MPMs) are scattered in some genus, belonging to the tribes Mutisieae and Vernoniae of Compositae family, and was also considered as a chemotaxonomic marker. Meanwhile, their bidentate-type linkages, complex stereochemistry, and diverse bioactivities, especially, their insecticidal activity, have drawn the attention of the pharmacologists. Thus, this paper covers the biosynthetic pathway, structural classification, plants occurrence, taxonomic significance, and bioactivities of the MPMs that derives from a complex pathway involving an acetate-malonate pathway and a MVA and/or DXP pathway, providing a solid basis for the further research and development of these natural compounds.

**Key words:** 5-methyl-4-hydroxycoumarin; polyketide; meroterpenes; Compositae

5-甲基-4-羟基香豆素聚酮杂萆化合物(5-methyl-4-hydroxycoumarin polyketide meroterpenes, MPMs)是指生源起源于乙酸-丙二酸途径的 5-甲基-4-羟基香豆素聚酮化合物在 C-3 位与萆类(半萆、单萆或倍半萆)化合物杂聚合而成的一类天然产物。

自 20 世纪 70 年代, 菊科中的第一个 MPMs 成分 isogerberacumarin(**1**, 见图 1)<sup>[1]</sup> 从大丁草属 *Gerbera crocea* 植物分得以来, 至今已从菊科植物中分得数十个本类成分。由于菊科 MPMs 仅分布于帚菊木族 Mutisieae 与斑鸠菊族 Vernoniae 的部分植物

之中, 因此, 本类化合物成为一个研究菊科起源、进化与分类的重要成分。除此之外, 本类化合物还以双齿的稠合环化方式、复杂的立体构型及显著的杀虫活性而越来越受到药学家的广泛关注。因此, 本文对此类成分的生源合成途径、结构分类、菊科植物分布、及其生物活性进行一次全面的综述, 以期为它们的深度研究与开发奠定基础。



1

图 1 Isogerberacumarin 的结构

Fig. 1 Structure of isogerberacumarin

收稿日期: 2022-04-11

接受日期: 2022-05-05

基金项目: 国家自然科学基金(81860758)

\* 通讯作者 Tel: 86-013518429871; E-mail: xcc03100032@xcc.edu.cn

## 1 生源合成途径与结构分类

现代研究认为,MPMs 的生源合成途径为复合途径,即 5-甲基-4-羟基香豆素聚酮化合物(片段 A)起源于乙酸-丙二酸途径,而萜类化合物(片段 B)起源于生源异戊二烯途径。而且,不难分析,片段 A 与片段 B 的连接位点统一位于聚酮香豆素的 C-3 位的原因是聚酮香豆素可通过烯醇式-酮式互变而形成  $\beta$ -二羰基化合物,故其 C-3 负离子具有相当大的稳定性与亲核性,因而能与萜类阳碳离子(正离子)发生 C-烃基化反应而成。聚合后,又因聚酮香豆素的 C-4 羟基和 C-2 羰基具有双齿稠合能力,故使本类的大多数化合物又可进一步衍化成为角型或线型呋喃或吡喃亚型化合物。

### 1.1 片段 A

通过同位素标记法,最先确认真菌 *Aspergillus*

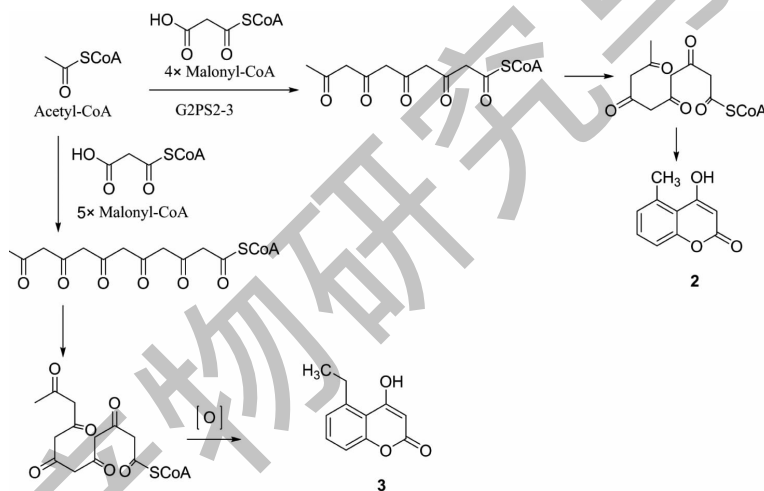


图2 菊科 MPMs 的 5-甲基-4-羟基香豆素片段(片段 A)的生源合成途径

Fig. 2 The biosynthesis pathway of 5-methyl-4-hydroxycoumarin unit (Unit A) of MPMs

### 1.2 片段 B

现代研究发现菊科 MPMs 的萜类片段 B 不仅有半萜、单萜与倍半萜之别,而且现代研究也证实它们在生源合成途径上也有差别,即:菊科植物中的单萜是由 MEP (methylerythritol phosphate pathway, 2-C-methyl-D-erythritol-4-phosphate) 途径生成的焦磷酸异戊烯酯( $C_5$ 单元, isopentenyl diphosphate, IDP, 4)在连接酶的作用下聚合而成 5 与 6 结构(链状),而倍半萜是由 MVA (mevalonate, 甲戊二羟酸)或/与 MEP 途径生成的 IDP 在连接酶的作用下聚合而成 7 结构(链状)(见图 3)<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.1 单萜(片段 B)

全面分析菊科香豆素聚酮杂萜的萜类片段,发

*varicolor* 及高等植物,如菊科大丁草属非洲菊 *Gerbera jamesonii* 植物中代谢产生的 5-甲基-4-羟基香豆素(2)的合成途径是乙酸-丙二酸聚酮合成途径<sup>[2,3]</sup>。近期,从非洲菊 *Gerbera hybrida* 中又分离鉴定了两个合成 5-甲基-4-羟基香豆素的关键酶,一个是存在于叶片与花序中的酶 G2PS2,另一个是存在于根中的酶 G2PS3,又进一步证实了 5-甲基-4-羟基香豆素天然产物的合成途径是乙酸-丙二酸聚酮途径<sup>[4]</sup>。另外,在斑鸠菊族 *Bothriocline* 属<sup>[5,6]</sup>的多种植物中还含有类似结构的 5-乙基-4-羟基香豆素聚酮(3)化合物,故推测其生源合成途径也是乙酸-丙二酸途径,但不同的是,它应该是起源于 1 个乙酰辅酶与 5 个丙二酰辅酶而生成 4-羟基-5-(2-丙酰基)香豆素,再氧化降碳而得(见图 2)。

现单萜结构有两类,即“头-头”连接(5)与“头-尾”连接(6)的链状结构。即:分别由 2 分子二甲烯丙基焦磷酸酯( $\gamma$ ,  $\gamma$ -dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP, IDP 的结构互变异构体)、或 1 分子 IDP 与 1 分子 DMAPP 聚合而生成(见图 3)。

#### 1.2.2 倍半萜(片段 B)

菊科 MPMs 中的倍半萜片段仅有一种连接方式,即“尾-头-头”方式连接(7)的链状结构(见图 3)。

### 1.3 片段 A 与 B 的连接与稠合

由于 5-甲基-4-羟基香豆素的 4-位烯醇式羟基具有一定的酸性,而使其在碱性催化条件下形成具有很强亲核性的负离子结构(8)。同时,按共振理

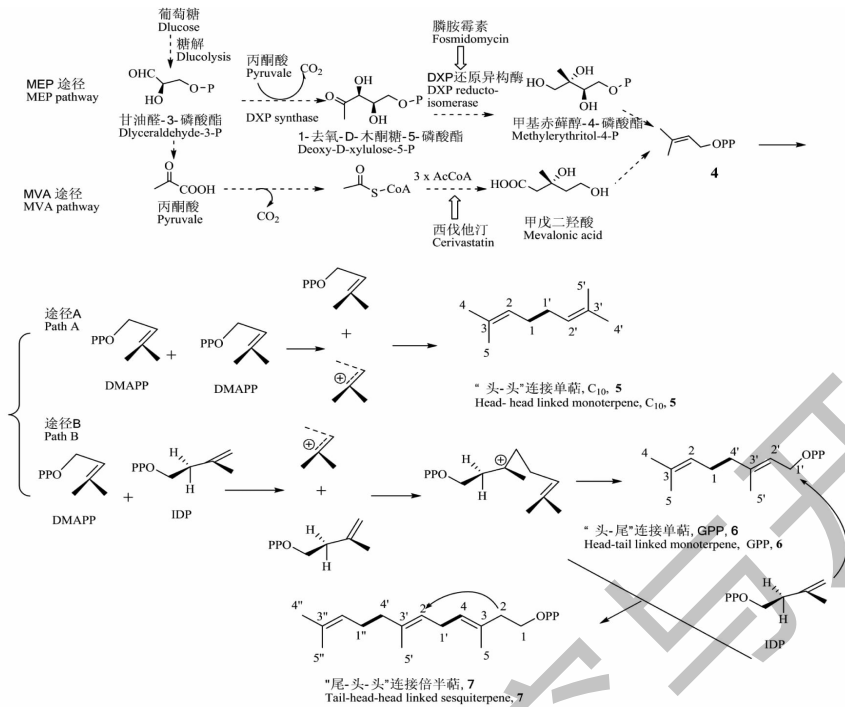


图3 菊科 MPMs 中的萜类片段结构及其生源合成途径

Fig. 3 The structures of terpenes units in MPMs from Compositae and their biosynthesis pathways

论,该负离子还具有两个共振式(9 和 10),且其中的 C-3 位负离子共振结构(9)因可得到 C-2 与 C-4 羰基的吸电子作用而得到稳定,因此,不难理解,本类杂萜化合物的结合位点在聚酮香豆素的 C-3 位。或者说,5-甲基-4-羟基香豆素聚酮成分不可能单独存在于自然界,它必然要与萜类片段聚合、或昔化、或醚化后,才能稳定存在。

同时,因萜类(半萜、单萜、倍半萜)分子中 C-1 因受到焦磷酸基的吸电子诱导作用而具正电(阳碳离子),以及它们结构中还具有多种不同位置的双键,故在酸的催化下,也可形成多个不同位置的碳正离子,因此,能与带负电的香豆素聚酮 C-3 负离子发生离子型 C-烃基化反应,生成多种具不同萜类连接位点的香豆素聚酮杂萜化合物(见图 4)。

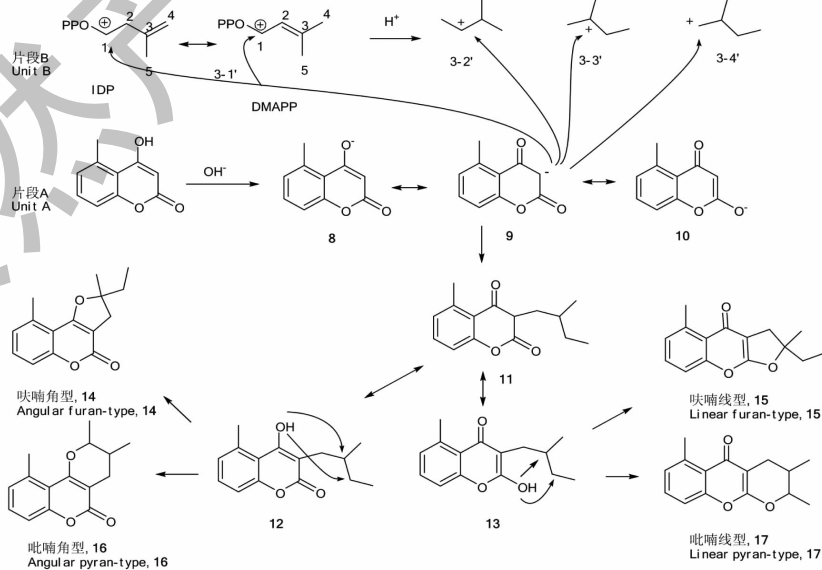


图4 菊科 MPMs 的生源合成途径(以 3,4'-杂聚为例)

Fig. 4 The biosynthetic pathway of MPMs in Compositae (exemplified by the 3,4'-linked type)

如 5-甲基-4-羟基香豆素与半萜,以 3,4'-连接形式聚合,生成化合物 **11** 后,又再因 C-2 和 C-4 的酮式-烯醇式互变,可形成 C-4 或 C-2 双齿的烯醇式羟基化合物 **12** 和 **13**,它们可再继续与萜类侧链环合,形成五元角型与线型的呋喃化合物(**14** 和 **15**)或六元的角型和线型吡喃化合物(**16** 和 **17**),发生的合成途径可推导(见图 4)。

## 1.4 结构衍化

### 1.4.1 聚酮片段的结构衍化

进一步的结构衍化还可发生于片段 A 与 B,其

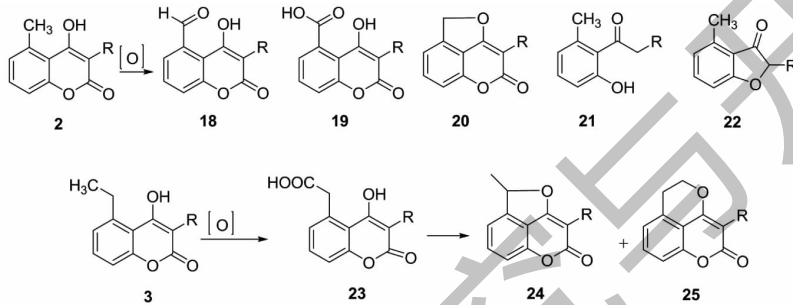


图 5 香豆素聚酮片段的结构衍化

Fig. 5 The structural modification of the coumarin polyketides in MPMs

### 1.4.2 萜类片段的结构衍化

在菊科大丁草属植物中还含有单环单萜香豆素聚酮衍生物,如从 *Gerbera saxatilis* 中分得的 gerberlin A<sup>[8]</sup> (**26**)。另外,由于从 *Cerbera piloselloides* 中分

得本类成分的前体成分 piloselloidal<sup>[9]</sup> (**27**),因此,可认为萜类侧链的环合反应应发生于片段 A 与链状单萜片段 B 聚合之后(见图 6)。

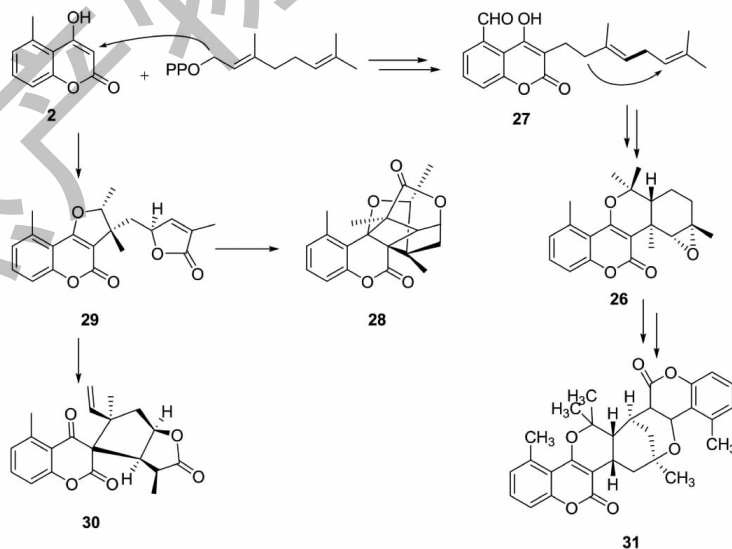


图 6 单萜片段的结构衍化

Fig. 6 The structural modification of the monoterpenes in MPMs

另外,在都丽菊属 *Ethulia* 植物中还分得香豆素聚酮  $\Delta^{3,4}$  与单萜侧链双键环合成四元环的单萜香豆

素聚酮化合物,如从 *Ethulia vernonioides* 中分得的 cyclohoehnelia coumarin (**28**)。但因同时从本植物中

分得其前体成分,呋喃角型香豆素聚酮单萜化合物 *hoehnelia coumarin* (**29**),因此,可认为它们的环合反应也应是在香豆素聚酮与链状单萜聚合后,再发生分子内[2+2]环加成反应而成的<sup>[10]</sup>(见图6)。同时,从 *Ethulia conyzoides* 中分得的新颖骨架 C-3 螺单萜香豆素聚酮化合物 *spiro-monoterpene-5-methylcoumarin*<sup>[11]</sup> (**30**),其也应是其前体化合物 **29** 的重排产物(见图6)。

在大丁草属植物中还发现稀有的 MPMs 的萜类片段再与香豆素聚酮聚合环化的二聚化产物,如从大丁草属毛大丁草 *Gerbera piloselloides* 中分离得到的香豆素聚酮单萜-香豆素聚酮产物 *dibothrioclinin I*<sup>[12]</sup> (**31**),其合成途径如图6。

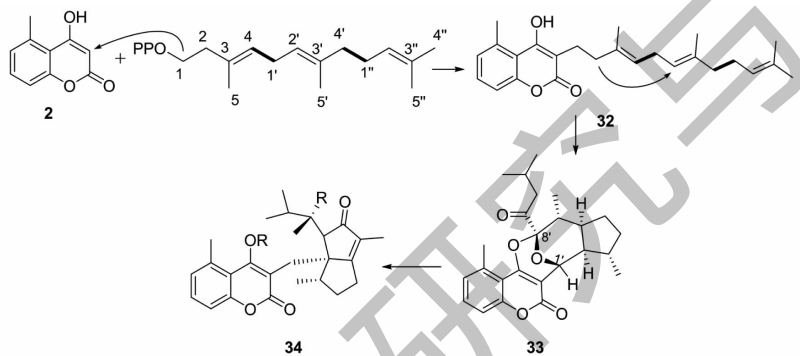


图7 倍半萜片段的结构衍化

Fig. 7 The structural modification of the sesquiterpenes in MPMs

## 2 MPMs 化合物在菊科植物中的分布与分类学意义

现代分子分类法确认,菊科帚菊木族 Mutisieae 植物为菊科基部族,即为菊科最原始的族。而且,又根据“在除帚菊木族中的刺菊木亚族 Barnadesiinae 之外的菊科植物均存在一段叶绿体倒位 DNA 基因,而在其他被子植物科中都没有这段基因”的基因研究证据,确认帚菊木族中的刺菊木亚族 Barnadesiinae 植物为菊科最原始的植物,而将其提升为亚科级别的地位,即刺菊木亚科 Barnadesioideae<sup>[15]</sup>。同时,由于刺菊木亚科 Barnadesioideae 植物中不含 MPMs<sup>[16]</sup>,而本类成分却分布于部分帚菊木族 Mutisieae 与斑鸠菊族 Vernonieae 植物中,具体的分布情况见表1。因此,MPMs 成为了研究菊科起源、进化与分类的一个重要标志物。

从聚酮片段来看,绝大多数的菊科 MPMs 的聚酮片段均为 5-甲基-4-羟基香豆素结构,然而,在斑鸠菊族 Vernonieae 下的 *Bothriocline* 属<sup>[5,6]</sup> 植物之中

还有,菊科 *Lycoseris*<sup>[13]</sup>、*Aphyllocladus*<sup>[14]</sup> 等属植物中还含单环倍半萜与双环倍半萜结构的 MPMs,因此,从在菊科其他植物中都不具有此类骨架的倍半萜的情况来看,可认为它们的环合反应也应发生于片段 A 与链状倍半萜类片段 B 聚合之后,才再环合而成的,如从 *Gypothamnium pinifolium* 中分得的本类成分的前体 4-hydroxy-5-methyl-3-[8'-oxo-farnesyl]-coumarin (**32**),随后环化形成它的单环与双环衍生物,即从 *Lycoseris latifolia* 中分得的单环倍半萜香豆素聚酮化合物 *cyclolycosearon* (**33**)<sup>[13]</sup> 和从 *Aphyllocladus denticulatus* var. *denticulatus* 植物全草中分得的双环倍半萜香豆素聚酮化合物 *isolycosearone* (**34**)<sup>[14]</sup>,其生源合成途径推测如图7。

却含有 5-乙基-4-羟基聚酮杂萜,但它们的萜类片段为较原始的半萜或单萜链状结构。

从萜类片段来看,菊科斑鸠菊族植物与帚菊木族植物中分布的 MPMs 大多为聚酮香豆素-半萜或单萜杂萜化合物,而香豆素聚酮倍半萜杂萜类成分则分布较为狭窄,即只分布于帚菊木族的一些属植物之中,如 *Aphyllocladus*<sup>[14]</sup>、*Lycoseris*<sup>[13]</sup>、*Gypothamnium*<sup>[17]</sup>、*Plazia*<sup>[17]</sup>、*Mutisia*<sup>[18]</sup>、*Nassauvia*<sup>[19]</sup>、*Triptilion*<sup>[20]</sup> 属。

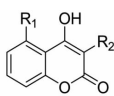
正如上文所述,MPMs 中的萜类片段不仅有半萜、单萜与倍半萜之别,而且它们的生源合成途径也不相同,因此,结合倍半萜类成分是菊科植物最典型、也是最具分类学意义的成分来分析<sup>[21]</sup>,含有 MPMs 的菊科植物只能说明它们之间所具有的亲缘关系,以及它们的原始性。或者说,若要比较分析它们之间的进化性,则应从植物中所含的倍半萜类成分的进化性来比较,如:虽然帚菊木族中的兔儿风属 *Ainsliaea*<sup>[22]</sup> 与大丁草属 *Gerbera*<sup>[1]</sup> 植物中都含有

MPMs,但兔儿风属 *Ainsliaea* 植物中含有丰富的倍半萜内酯类成分<sup>[23]</sup>,而大丁草属植物中稀含倍半萜类成分<sup>[24]</sup>,因此,可确认本两属植物所具有的亲缘关

系,但兔儿风属 *Ainsliaea* 植物比大丁草属 *Gerbera* 植物更为进化。

表 1 MPMs 在菊科植物中的分布和它们的结构特征

Table 1 The distribution of MPMs in Compositae and their structural characteristics

族 Tribe	属 Genus	MPMs 的结构骨架 Structural skeleton of MPMs	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
				半萜 Hemiterpene (C <sub>5</sub> )	单萜 Monoterpene (C <sub>10</sub> )	倍半萜 Sesquiterpene (C <sub>15</sub> )
帚菊木族 Mutisieae	<i>Aphyllocladus</i> <sup>[14]</sup>		甲基	-	-	+
	<i>Lycoseris</i> <sup>[13]</sup>		甲基	-	-	+
	<i>Chaptalia</i> <sup>[25]</sup>		甲基	-	+	-
	<i>Gyphothamnium</i> <sup>[17]</sup>		甲基	-	-	+
	<i>Plazia</i> <sup>[17]</sup>		甲基	-	-	+
	<i>Onoseris</i> <sup>[26]</sup>		甲基	-	+	-
	<i>Mutisia</i> <sup>[27,28]</sup>		甲基	-	+	+
	<i>Jungia</i> <sup>[29]</sup>		甲基	-	+	-
	<i>Nassauvia</i> <sup>[19,30]</sup>		甲基	+	-	+
	<i>Trichoclin</i> <sup>[31,32]</sup>		甲基	+	-	-
	<i>Triptilion</i> <sup>[20]</sup>		甲基	+	-	+
	<i>Gerbera</i> <sup>[1,33,34]</sup>		甲基	+	+	-
	<i>Trixis</i> <sup>[35]</sup>		甲基	-	+	-
	<i>Ainsliaea</i> <sup>[22]</sup>		甲基	+	+	-
斑鸠菊族 Vernonieae	<i>Bothriocline</i> <sup>[5,6,36]</sup>	甲基和乙基	+	+	-	
	<i>Erlangea</i> <sup>[37]</sup>	甲基	+	+	-	
	<i>Vernonia</i> <sup>[38]</sup>	甲基	-	+	-	
	<i>Ethulia</i> <sup>[39]</sup>	甲基	-	+	-	

### 3 生物活性

#### 3.1 抗菌活性

从 *Chaptalia nutans* 的根中分得一个角型呋喃香豆素聚酮单萜苷化合物,即 7-O-β-D-glucopyranosyl-nutanocoumarin(**33**,见图 8),其具有抑制 *Bacillus subtilis* 和 *Staphylococcus aureus* 微生物的作用,而对 *Escherichia coli* 和 *Pseudomonas aeruginosa* 无作用,显示出对革兰氏阳性菌的选择性作用。另外,研究还显示本化合物对耐青霉素 *S. aureus* 的作用比对青霉素敏感的 *S. aureus* 作用强<sup>[40]</sup>。

从 *Mutisia friesiana* 中分得的 4 个 coumaranone 型香豆素聚酮杂萜化合物,mutisicoumaranones A ~ D(**34** ~ **37**,见图 8),它们都具有抑制植物病原真菌 *Cladosporium cucumerinum* 和细菌 *Staphylococcus aureus* 的作用,但对 *Escherichia coli* 和 *Candida albicans*

无活性<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 细胞毒性

从 *Gyphothamnium pinifolium* 地上部分分得的化合物 2-nor-1,2-secolycoserone (**38**,见图 8)具有对 MCF-7 细胞系的细胞毒性 (IC<sub>50</sub> = 15.12 μmol/L)<sup>[41]</sup>。

*Trichocline macrocephala* 中含有的聚酮香豆素呋喃角型半萜化合物 glaupalol (**39**,见图 8)具有对 KB 细胞中等的细胞毒活性 (IC<sub>50</sub> = 1.5 μg/mL),而且研究发现 glaupalol 的抗肿瘤作用机制与紫杉醇相似,即具有加强微管蛋白聚合的作用,以及本品(在 0.5 μmol/L 浓度下)与紫杉醇有协同增效作用<sup>[42]</sup>。

#### 3.3 抗炎活性

从 *Trichocline macrocephala* 中分得的聚酮香豆素呋喃角型半萜化合物 **39** 具有抗炎作用,即通过化

学趋化评价研究发现本化合物在 0.01、0.1 和 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下,具有有效的对中性粒细胞的抑制作用( $P < 0.05$ )<sup>[32]</sup>。

### 3.4 抗原虫活性

从 *Vernonia brachycalyx* 根中分得的 2 个聚酮香豆素呋喃角型单萜化合物 2'-epicycloisobrachycoumarinone epoxide (**40**, 见图 8) 和 cycloisobrachycoumarinone epoxide (**41**, 见图 8) 具有抗原虫增殖的作用,如 **40** 和 **41** 分别对氯喹敏感的 *Plasmodium falciparum* 的 3D7 系 ( $\text{IC}_{50} = 160$  和  $111 \mu\text{mol}/\text{L}$ )、Dd2 系 ( $\text{IC}_{50} = 54$  和  $54 \mu\text{mol}/\text{L}$ ), 以及对 *Leishmania major* 的前鞭毛体的作用 ( $\text{IC}_{50} = 37$  和  $13.4 \mu\text{mol}/\text{L}$ )。

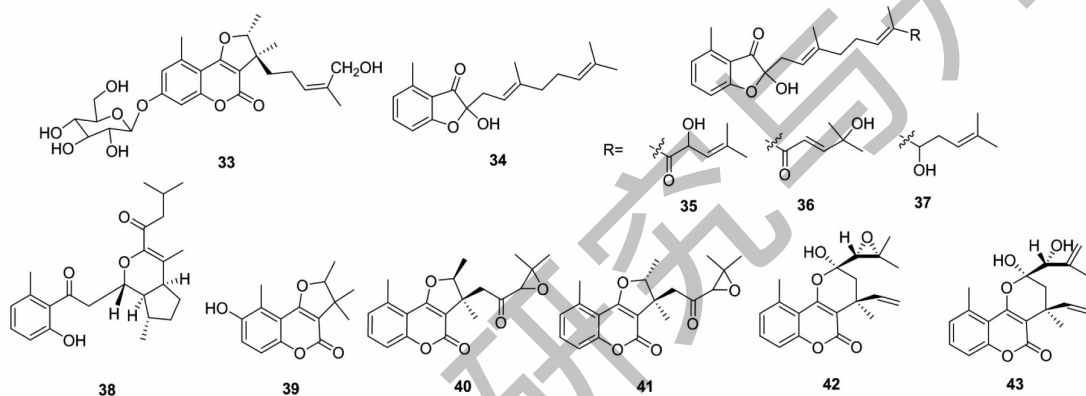


图 8 菊科植物中生物活性的 MPMs 的结构

Fig. 8 Structures of the bioactive MPMs in Compositae

## 4 结语

至今,从菊科植物中分得的 MPMs 达数十个之多,但在它们的分离、结构鉴定、生物活性及分类学意义方面仍有较大的研究余地,即:(1) 由于它们含有立体结构复杂的萜类结构片段,因此,在本类成分的光学纯有效成分的分离及其立体构型的研究上还是一个难点,值得进一步深入研究;(2) 本类成分是最早从菊科最基部地位的刺菊木亚科 Barnadesioideae 植物中分化出来的成分,其代表了植物的原始性。但为何本类成分在除菊科帚菊木族与斑鸠菊族的部分属植物中含有之外,在其他菊科族属植物中却都消失不见,这其中的分类学意义值得进一步研究;(3) 本类成分在杀虫、灭螺等方面具有非常显著的作用,因此,对它们此方面的活性也值得研究与开发。

### 参考文献

1 Bohlmann F, et al. Naturally occurring coumarin derivatives.

同时,研究还显示,它们还不抑制人类淋巴细胞的增殖,因此,揭示它们具有对原虫的选择性抑制作用<sup>[38]</sup>。

### 3.5 灭螺活性

从 *Ethulia conyzoides* 中分得的两个主要的 MPMs 成分 ethuliacoumarin A (**42**, 见图 8) 和 isoethuliacoumarin A (**43**, 见图 8) 具有对 *Biomphalaria glabrata* ( $\text{LC}_{90}$  值在 19 ~ 23.5 ppm 之间) 和 *Bulinus truncatus* ( $\text{LC}_{90}$  值在 12 ~ 15 ppm 之间) 的灭螺活性。而且, ethuliacoumarin A 还具有杀尾蚴 (25 ppm 浓度下) 和杀虫卵的作用<sup>[43]</sup>。

IX. The constituents of the genus *Gerbera* [J]. Chem Ber, 1973, 106:382-387.

2 Chexal KK, et al. The biosynthesis of fungal metabolites. Part III. Structure of shamixanthone and tajixanthone, metabolites of *Aspergillus varicolor* [J]. J Chem Soc Perk T 1, 1974 (13):1584-1593.

3 Inoue T, et al. Biosynthesis of 4-hydroxy-5-methylcoumarin in a *Gerbera jamesonii* hybrid [J]. Phytochemistry, 1989, 28: 2329-2330.

4 Pietiainen M, et al. Two polyketide synthases are necessary for 4-hydroxy-5-methylcoumarin biosynthesis in *Gerbera hybrida* [J]. Plant J, 2016, 87:548-558.

5 Jakupovi J, et al. Further guaianolides and 5-alkylcoumarins from *Gutenbergia* and *Bothriocline* species [J]. Phytochemistry, 1987, 26:1069-1075.

6 Bohlmann F, et al. Neue 5-alkylcoumarine und chromone aus *Bothriocline laxa* [J]. Phytochemistry, 1977, 16:1261-1263.

7 Jux A, et al. Classification of terpenoids according to the methylerythritolphosphate or the mevalonate pathway with natural  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  isotope ratios: dynamic allocation of re-

- sources in induced plants [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40:2091-2094.
- 8 Qiang Y, et al. Coumarin derivatives from *Gerbera saxatilis* [J]. *Planta Med*, 2011, 77(2):175-178.
- 9 Bohlmann F, et al. Naturally occurring coumarin derivatives. XI. On the constituents of *Gerbera piloselloides* Cass. [J]. *Chem Ber*, 1975, 108(1):26-30.
- 10 Schuster N, et al. An unusual [2 + 2] cycloadduct of terpenoid coumarin from *Ethulia vernonioides* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 34:1179-1181.
- 11 Mahmou AA, et al. Structure of a novel spiro-monoterpene-coumarin in *Ethulia conyzoides* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35:6517-6520.
- 12 Wang C, et al. Dibothrioclinin I and II, epimers from *Gerbera piloselloides* (L.) Cass [J]. *Acta Crystallogr C*, 2003, 59(10):0593-0595.
- 13 Bohlmann F, et al. 5-Methylcoumarin-derivate aus *Lycoseris latifolia* [J]. *Eur J Org Chem*, 1985(7):1367-1376.
- 14 Zdero C, et al. 5-Methylcoumarin derivatives from *Aphyllocladus denticulatus* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27:1821-1825.
- 15 Jansen RK, et al. A chloroplast DNA inversion marks an ancient evolutionary split in the sunflower family (Asteraceae) [J]. *PNAS*, 1987, 84:5818-5822.
- 16 Ccana-Capatinta GV, et al. Chemistry and medicinal uses of the subfamily Barnadesioideae (Asteraceae) [J]. *Phytochem Rev*, 2018, 17:471-489.
- 17 Zdero C, et al. Diterpenes and 5-methylcoumarin derivatives from *Gypothamnium pinifolium* and *Plazia daphnoides* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27:2953-2959.
- 18 Viturro C I, et al. 5-Methylcoumaranones from *Mutisia friesiana* and their bioactivity [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67:778-782.
- 19 Bittner M, et al. 5-methylcoumarins from *Nassauvia* species [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27:3845-3847.
- 20 Bittner M, et al. 5-Methyl coumarins and chromones from *Triptilion* species [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27:3263-3266.
- 21 Shulha O, et al. Sesquiterpene lactones and their precursors as chemosystematic markers in the tribe Cichorieae of the Asteraceae revisited: an update (2008-2017) [J]. *Phytochemistry*, 2019, 163:149-177.
- 22 Lei L, et al. Coumarin derivatives from *Ainsliaea fragrans* and their anticoagulant activity [J]. *Sci rep*, 2015, 5:13544.
- 23 Fang X, et al. Sesquiterpenoids from *Ainsliaea yunnanensis* and their cytotoxic activities (Article) [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 26:25-29.
- 24 Yang YX, et al. Research progress on 4-hydroxy-5-methylcoumarin derivatives from *Gerbera* plants and their bioactivities [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2021, 33(S1):144-150.
- 25 Truiti M, et al. Three 5-methylcoumarins from *Chaptalia nutans* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 47(1):97-99.
- 26 Bohlmann F, et al. Onognaphalin, a further 5-methylcoumarin from *Onoseris gnaphalioides* [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24:1392-1393.
- 27 Viturro CI, et al. Antifungal methylphenone derivatives and 5-methylcoumarins from *Mutisia friesiana* [J]. *Z Naturforsch C*, 2003, 58(7-8):533-540.
- 28 Zdero C, et al. Further 5-methyl coumarins and other constituents from the subtribe Mutisiinae [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25:509-516.
- 29 Bohlmann F, et al. Neue geranyl-coumarin-derivate und weitere inhaltsstoffe aus der tribus Mutisieae [J]. *Phytochemistry*, 1979, 18:99-102.
- 30 Hoeneisen M, et al. Coumarins from *Nassauvia cumingii* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 46:1393-1395.
- 31 Bittner M, et al. Coumarins and guaianolides from further chilean representatives of the subtribe Nassauviinae [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28:2867-2868.
- 32 de Borja ICG, et al. New natural coumarins from *Trichocline macrocephala* (Asteraceae) [J]. *Phytochemistry Lett*, 2019, 32:129-133.
- 33 Bohlmann F, et al. Naturally occurring coumarin derivatives. XI. Constituents of *Gerbera piloselloides* Cass [J]. *Chem Ber*, 1975, 108(1):26-30.
- 34 Liu S, et al. A New monoterpene-coumarin and a new monoterpene-chromone from *Gerbera delavayi* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93:2026-2029.
- 35 Bohlmann F, et al. Naturally occurring terpene derivatives. Part 346. Trixikingolides and germacrene derivatives from *Trixis* species. [J]. *Phytochemistry*, 1981, 20:1649-1655.
- 36 Ahm M, et al. A 5-methylcoumarin and glaucolides from *Bothriocline amplifolia* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30:2807-2808.
- 37 Bohlmann F, et al. Naturally occurring coumarin derivatives, XIV. New 5 methyl coumarins and chromones from *Erlangea rogersii* S. Moore [J]. *Chem Ber*, 1977, 110:1755-1758.
- 38 Oketch-Rabah HA, et al. Two new antiprotozoal 5-methylcoumarins from *Vernonia brachycalyx* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60:458-461.
- 39 Bohlmann F, et al. Neuartige coumarin-derivate aus *Ethulia conyzoides* [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16:1092-1095.
- 40 Truiti MDCT, et al. *In vitro* antibacterial activity of a 7-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-nutanocoumarin from *Chaptalia nutans* (Asteraceae) [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2003, 98:283-286.