

具有酪氨酸酶抑制活性的 Broussonin C 全合成及其结构简化

陈慧娟¹, 张兴平¹, 李明明^{2*}, 王扣^{1*}

¹昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室; ²云南中医药大学民族医药学院, 昆明 650500

摘要: Broussonin C 是从构树 (*Broussonetia papyrifera*) 中分离得到的一种 1,3-二芳基丙烷类化合物, 具有较好的酪氨酸酶抑制活性。本文以 2,4-二羟基苯甲醛为起始原料, 经 6 步反应得到 broussonin C, 实现其首次全合成。该法操作简单、收率高。同时, 在类似物研究中发现, broussonin C 无异戊烯基片段的结构类似物酪氨酸酶抑制活性更好, 实现了对其结构的有效简化。

关键词: broussonin C; 酪氨酸酶抑制活性; 全合成; 结构简化

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

Total synthesis of broussonin C with tyrosinase inhibitory activity and its structural simplification

CHEN Hui-juan¹, ZHANG Xing-ping¹, LI Ming-ming^{2*}, WANG Kou^{1*}

¹School of Pharmaceutical Science and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University; ²College of Chinese National Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Abstract: Broussonin C is a 1,3-diarylpropane compound isolated from *Broussonetia papyrifera*, which has good tyrosinase inhibitory activity. Using 2,4-dihydroxybenzaldehyde as the starting material, broussonin C has been successfully synthesized in six steps, which achieves the first total synthesis of broussonin C. The method is easy to operate with high yield. Meanwhile, it was found that the compound with non-isopentenyl fragment has better activities, which effectively simplified its structure.

Key words: broussonin C; tyrosinase inhibitory activity; total synthesis; structure simplification

酪氨酸酶是 L-酪氨酸转化为黑色素的催化剂, 是黑色素生物合成的重要限速酶^[1]。黑色素的合成对于皮肤、头发和眼睛的着色等都具有相当重要的意义。然而, 黑色素过度产生会导致黄褐斑、雀斑和其他皮肤病^[2-5]。此外, 黑色素与昆虫蜕皮过程、水果的不良褐变等也有重要关系^[6,7]。抑制酪氨酸酶活性可以调节黑色素的生物合成。因此, 为了克服黑色素过度产生带来的不利影响, 近年来酪氨酸酶抑制剂的研究成为研究者们关注的热点^[8-12]。

Broussonin C (见图 1) 是从构树 (*Broussonetia papyrifera*) 中分离得到的一种 1,3-二芳基丙烷多酚类化合物^[13]。活性研究表明, 其对酪氨酸酶有较强的抑制活性, 是很好的酪氨酸酶抑制剂^[14]。考虑到 broussonin C 在植物中含量很少, 很难以提取分离的方式大量获得, 深入研究受到限制, 因此对其进行全合成很有意义。虽然 broussonin C 的结构并不复杂, 但目前尚无其全合成的研究报告, 仅有一些类似物的合成报道^[15]。本文以 broussonin C 为目标分子, 以简单易得的 2,4-二羟基苯甲醛为起始原料, 经缩合、还原、Claisen 重排引入异

戊烯基和脱保护等反应，以 17.6% 的总收率首次完成 broussonin C 的全合成。同时，通过对类似物的合成和活性测定，考察了异戊烯基片段对酪氨酸酶抑制活性的影响。

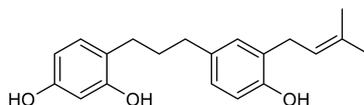


图 1 Broussonin C 的结构

Fig. 1 Structure of broussonin C

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

AM-400 MHz 和 600 MHz 核磁共振仪 (TMS 为内标) (瑞士 Bruker 公司); Finnigan-LCQ^{DECA} 液质联用仪 (美国 Thermo 公司); Daltonics Bio-TOF-Q 质谱仪 (瑞士 Bruker 公司); 柱色谱硅胶 (200~300 目) 和薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂)。

2,4-二羟基苯甲醛 (纯度 98%, 批号 D807023)、对羟基苯乙酮 (纯度 98%, 批号 H810852)、四 (三苯基膦) 钯 (纯度 99.9%, 批号 T799152) (上海麦克林科技有限公司); 钯碳 (含钯量 10%, 批号 GF60369228, 上海康创美达生物医药有限公司); 氢氧化钾 (纯度 98%, 批号 P431766, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 4-二甲氨基吡啶 (纯度 98.0%, 批号 39405, 上海 Sigma-Aldrich 贸易有限公司); 氯甲基乙醚 (纯度 95%, 批号 C831045)、*N,N*-二异丙基乙胺 (纯度 99%, 批号 N807281) (上海麦克林科技有限公司); 其他所有试剂为市售分析纯, 不经处理直接使用。

1.2 合成方法与化学表征

1.2.1 (*E*)-3-(2',4'-二(乙氧基甲氧基)苯基)-1-(4"-羟基苯基)丙烷-2-烯-1-酮 (2) 的合成

将 2,4-二羟基苯甲醛 (1.4 g, 10 mmol) 加入反应瓶, 依次加入 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (122 mg, 1.0 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 [EtN(iPr)₂] (5.2 g, 40 mmol), 再加二氯甲烷 (DCM) (50 mL), 最后加氯甲基乙醚 (EOMCl) (3.8 g, 40 mmol), 反应瓶接上干燥管, 室温条件下反应。7 h 后, 薄层色谱 (TLC) 监测 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 原料基本反应完全, 停止反应。先旋干大部分二氯甲烷, 加乙酸乙酯 50 mL, 盐酸调 pH 至中性, 水洗 2 次, 饱和食盐水洗 1 次, 得有机层, 浓缩、纯化得 2.3 g (91%) 无色油状物。

将无色油状物 (2.3 g, 9.1 mmol) 和对羟基苯乙酮 (1.2 g, 9.1 mmol) 加入到干燥反应瓶中, 乙醇 (EtOH) (10 mL) 作溶剂, 待溶解后加入氢氧化钾 (KOH), 氩气保护下室温反应。12 h 后, TLC 监测 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 对羟基苯乙酮仅剩余少量, 停止

反应。加少量水，水相乙酸乙酯萃取四次，合并乙酸乙酯层，用无水硫酸钠干燥，旋干浓缩，经柱层析纯化，梯度洗脱（石油醚：乙酸乙酯 5：1→3：1），最终得 2.4 g（72%）黄色固体。

化合物 2 ESI-MS: m/z 395.1 $[M+Na]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.12 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.62.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 1.24 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 189.9, 60.5, 158.0, 139.8, 131.1, 129.8, 120.4, 118.6, 115.5, 109.4, 103.5, 93.4, 93.0, 64.7, 64.5, 15.11, 15.10。

1.2.2.4- (3'- (2",4"-二 (乙氧基甲氧基) 苯基) 丙基) 苯酚 (3) 的合成

于反应瓶中加入化合物 2 (2.2 g, 5.9 mmol), 加 EtOH (40 mL) 溶解后, 加入钯碳 (Pd/C) (270 mg, 钯含量 10%), 充入氢气, 室温反应。反应 30 h, TLC 监测 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1), 原料无剩余, 停止反应。反应液浓缩旋干, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 4:1~3:1), 得 2.0 g 无色油状物, 收率 94%。

化合物 3 HR-ESI-MS: m/z 383.183 0 $[M+Na]^+$ (calcd for $C_{21}H_{28}O_5Na$, 383.183 4); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.76 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.238 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 156.6, 156.0, 153.5, 134.8, 130.1, 129.4, 124.9, 115.1, 108.7, 103.7, 93.5, 93.3, 64.3, 64.2, 34.8, 31.9, 29.3, 15.10, 15.09。

1.2.3 2,4-二 (乙氧基甲氧基) -1- (3'- (4"- (2'''-甲基丁基-3'''-烯基-2'''-氧代) 苯基) 丙基) 苯 (4) 的合成

向干燥的反应瓶中依次加入化合物 3 (100 mg, 0.28 mmol)、碳酸酯 A (217 mg, 0.60 mmol)、DCM (3 mL), 在氮气 (N_2) 保护下加入四 (三苯基膦) 钯 $[Pd(Ph_3P)_4]$ (6.5 mg, 0.02 eq), 室温反应。12 h 后, TLC 监测 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 化合物 3 已反应完, 反应停止。柱层析纯化, 反应液直接上柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 6:1), 以 80% 收率得到 96 mg 油状物 4。

化合物 4 HR-ESI-MS: m/z 451.245 4 $[M+Na]^+$ (calcd for $C_{26}H_{36}O_5Na$, 451.246 0); 1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.04 (overlap, 3H), 6.91 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J =2.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J =8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, J =17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.17 (dd, J =17.6, 0.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J =10.8, 0.8 Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.72 (q, J =7.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J =7.3 Hz, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.25 (t, J =7.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.7, 156.0, 153.8, 144.6, 136.5, 130.1, 128.6, 124.9, 121.9, 113.2, 108.7, 103.7, 93.5, 93.3, 79.2, 77.4, 77.1, 76.7, 64.2, 64.1, 34.9, 31.8, 29.4, 27.0, 15.13, 15.11.

1.2.4 4-(3'-(2'',4''-二(乙氧基甲氧基)苯基)丙基-2-(3'''-甲基丁基-2'''-烯基)苯酚 (**5**) 的合成

于反应瓶中加入化合物 **4** (50 mg, 0.12 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (DMF) (1 mL), 微波 150°C 加热 1 h。直接上样, 硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=6:1), 得到 35 mg 油状物 **5**, 收率 69.2%。

化合物 5 HR-ESI-MS: m/z 451.245 3 [M+Na]⁺ (calcd for C₂₆H₃₆O₅Na, 451.246 0); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.03 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.92 (overlap, 2H), 6.82 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J =8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (tt, J =7.1, 1.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.01 (s, OH, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.33 (d, J =7.2 Hz, 2H), 2.59 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.24 (t, J =7.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.6, 156.0, 152.2, 134.8, 134.4, 130.1, 129.9, 127.2, 126.5, 125.0, 122.1, 115.5, 108.6, 103.7, 93.5, 93.3, 77.3, 77.0, 76.7, 64.2, 64.1, 34.9, 32.0, 29.9, 29.4, 25.8, 17.9, 15.13, 15.10。

1.2.5 Broussonin C 的合成

于反应瓶中依次加入化合物 **5** (15 mg, 0.035 mmol), 甲醇 (1 mL), 3 M 盐酸 (0.3 mL, 0.9 mmol), 60 °C 回流反应, 1.5 h, TLC 监测 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 原料反应完全, 加饱和碳酸氢钠淬灭, 停止反应。反应液用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 旋干。柱层析, 石油醚: 乙酸乙酯=3:1 洗脱, 得无色油状物 8.6 mg, 产率 80%。

Broussonin C HR-ESI-MS: m/z 311.165 5 [M-H]⁻ (calcd for C₂₀H₂₃O₃, 311.164 7); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.94 (overlap, 3H), 6.73 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J =8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J =2.4 Hz, 1H), 5.32 (tt, J =7.2, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.88 (s, OH, 1H), 3.33 (d, J =7.2 Hz, 2H), 2.56 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.78 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 154.7, 154.3,

152.3, 134.6, 134.5, 130.7, 130.0, 127.3, 126.7, 122.0, 120.5, 115.7, 107.6, 102.9, 34.6, 31.7, 29.9, 28.7, 25.8, 17.9。

1.2.6 4-(3'-(4"-羟基苯基)丙基)苯-1,3-二酚 (**6**) 的合成

取 50 mg broussonin C 合成过程中得到的中间体 **3** 在 3M HCl : 甲醇反应体系中水解, 得到无色油状物即为化合物 **6** (28.2 mg, 收率 86%)。

化合物 6 HR-ESI-MS: m/z 243.102 6 [M-H]⁻ (calcd for C₁₆H₁₅O₃, 243.102 1); ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.50 (m, 4H), 1.78 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 157.1, 156.9, 156.0, 135.0, 131.4, 130.3, 121.3, 115.9, 107.3, 103.4, 35.8, 33.5, 30.2。

1.2.7 3-(2',4'-二羟基苯基)-1-(4"-羟基苯基)丙烷-1-酮 (**8**) 的合成

向反应瓶中加入化合物 **2** (100 mg, 0.27 mmol), 用乙酸乙酯溶解, 再加入 Pd/C (5.0 mg), 充氢气反应, TLC 监测, 待化合物 **2** 全部反应完全, 将反应液过滤除去 Pd/C, 用高效液相色谱乙腈-水 (90%) 分离得到中间体 **7**, 中间体 **7** 经过 3M HCl 在甲醇溶剂中水解得到 56 mg 无色油状物, 两步收率 81%。

化合物 8 ESI-MS: m/z 257.1[M-H]⁻; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 200.6, 162.6, 156.4, 155.8, 130.6, 130.1, 128.5, 118.6, 114.9, 106.0, 102.2, 38.6, 25.3。

1.3 酪氨酸酶抑制活性测定方法

将待测化合物与左旋多巴 (*L*-Dopa) (终浓度 1.25 mmol/L) 混合, 加入酪氨酸酶 (终浓度 25 U/mL) 开始反应, 设定 3 个重复孔, 同时设置不含药物的空白对照和曲酸 (Kojic Acid) 阳性对照, 室温, 5 min, 酶标仪测定吸光度值 (A), 检测波长为 490 nm。根据公式 (1) 计算得到酪氨酸酶活性抑制率 (I), IC₅₀ (50% inhibitory concentration) 按 Reed & Muench 法计算。

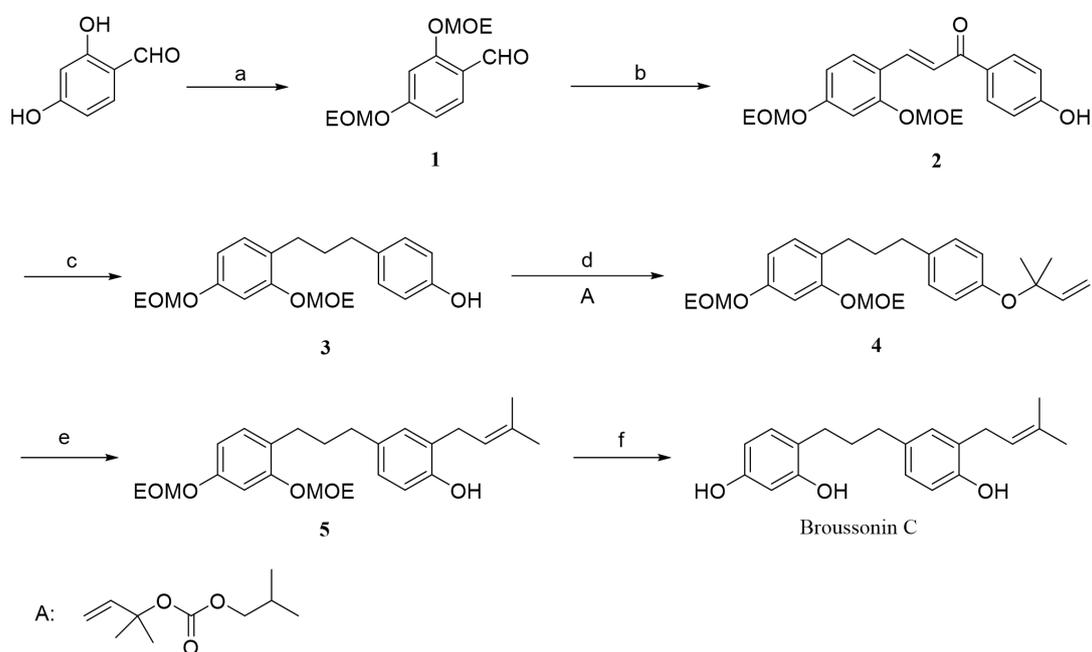
$$I = (1 - A_1/A_2) \times 100\% \quad (1)$$

式中, A_1 : 表示样品组在 490 nm 处的吸光度值; A_2 : 表示对照组在 490 nm 处的吸光度值。

2 结果与讨论

2.1 Broussonin C 的合成

Broussonin C 含有 1,3-二芳基丙烷的基本骨架，可通过 Aldol 缩合反应再经还原反应方便构建，异戊烯基的引入通过 Claisen 重排得到。合成过程中首先用氯甲基乙醚保护起始原料 2,4-二羟基苯甲醛的酚羟基得到化合物 **1**，在氢氧化钾催化下将 **1** 与对羟基苯乙酮缩合来合成查尔酮 **2**，构建基本骨架，如图 2 所示。化合物 **2** 经反应条件优化后发现，在 Pd/C 催化下条件下，以 EtOH 为溶剂，延长反应时间可一步还原为 1,3-二芳基丙烷类化合物 **3**。按文献报道^[16]，通过氯甲酸异丁酯和 2-甲基-3-丁烯-2-醇制备碳酸 2-甲基-3-丁烯-2-醇异丁酯 (A)，化合物 **3** 与 A 在 Pd(Ph₃P)₄ 催化下得到 **4**^[17]。化合物 **4** 经 Claisen 重排反应得到在芳环上引入异戊烯基的化合物 **5**。化合物 **5** 水解脱去保护基即可得到 broussonin C。



a. EtN(iPr)₂, DMAP, EOMCl, DCM, rt; b. p-hydroxyacetophenone, KOH, 25°C, EtOH; c. H₂, Pd/C, EtOH; d. Pd(Ph₃P)₄, DCM, rt; e. DMF, 130°C; f. 3 M HCl, MeOH, rt.

图 2 Broussonin C 的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of broussonin C

2.2 Broussonin C 类似物的合成

以反应中间体 **2** 和 **3** 为原料进行 broussonin C 类似物的合成 (见图 3)。化合物 **3** 直接脱保护基得到 **6**，与 broussonin C 相比，结构中少了一个异戊烯基。将反应溶剂改为乙酸乙酯，化合物 **2** 可被钨碳催化还原得到化合物 **7**，**7** 脱保护得到化合物 **8**。

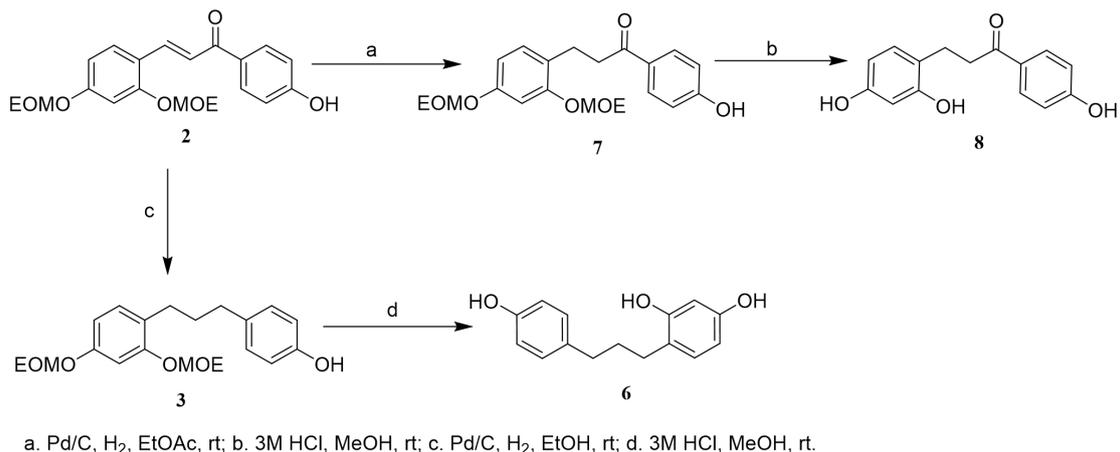


图 3 Broussonin C 类似物的合成

Fig. 3 Synthesis of broussonin C analogues

2.3 酪氨酸酶抑制活性

以 *L*-Dopa 为底物，测定了化合物 **6**、**8** 和 broussonin C 对蘑菇酪氨酸酶的抑制活性，三个化合物的酪氨酸酶抑制活性均明显优于阳性对照曲酸（见表 1），化合物 **6** 与 broussonin C 活性相当，化合物 **8** 对酪氨酸酶表现出最好的抑制活性。

表 1 化合物 **6**、**8** 和 broussonin C 的酪氨酸酶抑制活性

Table 1 Tyrosinase inhibitory activities of **6**, **8** and broussonin C

样品 Sample	IC ₅₀ (g/mL)
曲酸 Kojic acid	4.702±0.004
6	0.158±0.007
8	0.069±0.003
Broussonin C	0.145±0.008

3 结论与讨论

基于 broussonin C 显著的酪氨酸酶抑制作用，我们对该化合物开展了全合成研究。通过 Aldol 缩合再还原构建 1,3-二芳基丙烷、Claisen 重排引入异戊烯基等，经 6 步反应，以 17.6% 的总产率，首次实现高效合成 broussonin C，并对其进行了结构改造获得化合物 **6** 和 **8**，借助 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HR-MS 进行结构验证。酪氨酸酶抑制活性实验结果显示，合成所得的不含异戊烯基的结构类似物与 broussonin C 活性相当，说明结构中的异戊烯基对活性影响不大，不是 broussonin C 抑制酪氨酸酶活性的关键药效团，但在苯位引入羰基可以增强活性，这一结果为后续进一步结构修饰指明了方向。

由于酪氨酸酶在黑色素的生成和褐变过程中起到关键作用，因此通过筛选酪氨酸酶抑制剂，抑制酪氨酸酶的活性来调节黑色素合成，已成为预防和治疗皮肤色素沉着过度性疾病（如雀斑、黄褐斑、老年斑、炎症后色素沉着等）、研制美白化妆品、防止果蔬及甲壳类水产品

褐变、研制低毒杀虫剂等的重要途径。但由于疗效和安全性问题，很少有酪氨酸酶抑制剂能够适合临床使用，因此，寻找具有高效和低副作用的新型抑制剂在预防和治疗色素沉着过度性疾病方面具有实用价值^[18]。本研究发现了结构更简单活性更好的 broussoin C 结构类似物，具有作为新型酪氨酸酶抑制剂开发研究的潜力。

参考文献

- 1 Chen J,Wei JT,Pei D,et al.Study on the inhibitory effect of oleuropein on tyrosinase[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2021,33:1998-2003.
- 2 Raza H,Abbasi MA,Aziz-Ur-Rehman,et al.Synthesis,molecular docking,dynamic simulations,kinetic mechanism,cytotoxicity evaluation of *N*-(substituted-phenyl)-4-{{(4-[(*E*)-3-phenyl-2-propenyl]-1-piperazinyl}butanamides as tyrosinase and melanin inhibitors:*in vitro*,*in vivo* and *in silico* approaches[J].Bioorg Chem,2020,94:103445.
- 3 Pillaiyar T,Manickam M,Namasivayam V.Skin whitening agents:medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors[J].J Enzyme Inhib Med Chem,2017,32:403-425.
- 4 Ho YS,Wu JY,Chang CY.A new natural antioxidant biomaterial from *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira leaves represses melanogenesis and protects against DNA damage[J].Antioxidants(Basel),2019,8:474.
- 5 Chang TS.An updated review of tyrosinase inhibitors[J].Int J Mol Sci,2009,10:2440-2475.
- 6 Lin,ZQ,Xia WL,Liu RY,et al.Synthesis of cinnamic acid-coumarin ester analogs and inhibition of tyrosinase activity[J].Chin J Org Chem(有机化学),2020,40:2980-2987.
- 7 Zhang L,Zhao X,Tao GJ,et al.Investigating the inhibitory activity and mechanism differences between norartocarpetin and luteolin for tyrosinase:A combinatory kinetic study and computational simulation analysis[J].Food Chem,2017,223:40-48.
- 8 Ferro S,Deri B,Germanò MP,et al.Targeting tyrosinase:development and structural insights of novel inhibitors bearing arylpiperidine and arylpiperazine fragments[J].J Med Chem,2018,61:3908-3917.
- 9 Bazl R,Ganjali MR,Derakhshankhah H,et al.Prediction of tyrosinase inhibition for drug design using the genetic algorithm–multiple linear regressions[J].Med Chem Res,2013,22:5453-5465.
- 10 Kostopoulou I,Detsi A,et al.Recent developments on tyrosinase inhibitors based on the chalcone and aurone scaffolds[J].Curr Enzyme Inhib,2018,14:3-17.
- 11 Gao H.Predicting tyrosinase inhibition by 3D QSAR pharmacophore models and designing potential tyrosinase inhibitors from traditional Chinese medicine database[J].Phytomedicine,2018,38:145-157.

- 12 Dong H,Liu J,Liu X,et al.Molecular docking and QSAR analyses of aromatic heterocycle thiosemicarbazone analogues for finding novel tyrosinase inhibitors[J].Bioorg Chem,2017,75:106-117.
- 13 Takasugi M,Kumagai Y,Nagao S,et al.The co-occurrence of flavan and 1,3-diphenylpropane derivatives in wounded paper mulberry[J].Chem Lett,1980,9:1459-1460.
- 14 Baek YS,Ryu YB,Curtis-Long MJ,et al.Tyrosinase inhibitory effects of 1,3-diphenylpropanes from *Broussonetia kazinoki*[J].Bioorg Med Chem,2009,17:35-41.
- 15 Almeida PAD,Fraiz SV,Braz-Filho R.Synthesis and structural confirmation of natural 1,3-diarylpropanes[J].J Brazil Chem Soc,1999,10:347-353.
- 16 Kawamura T,Hayashi M,Mukai R,et al.An efficient method for C8-Prenylation of flavonols and flavanones[J].Synthesis-Stuttgart,2012,44:1308-1314.
- 17 Xie J,Guo W,Cai A,et al.Pd-catalyzed enantio- and regioselective formation of allylic aryl ethers[J].Org Lett,2017,19:6388-6391.
- 18 Zolghadri S,Beygi M,Mohammad TF,et al.Targeting tyrosinase in hyperpigmentation:current status,limitations and future promises[J].Biochem Pharmacol,2023,212:115574.

收稿日期: 2023-10-07

接受日期:

基金项目: 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202205AC160073); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2019FB001-029)

*通信作者 E-mail: lmm_xiaobai@126.com; wangkou@kmmu.edu.cn