

## 2-位取代苯并呋喃类化合物的生物活性及合成研究进展

陈 焕,李 科(第二军医大学药学院药物化学教研室,上海 200433)

**[摘要]** 苯并呋喃衍生物是当前研究杂环芳香族化合物的热点之一。据文献报道该类化合物具有抗肿瘤、抗氧化、钙内流阻滞、血管紧张素 II 受体拮抗、腺苷 A1 受体拮抗、抗真菌、抗菌活性和血小板聚集拮抗等药理作用。由于苯并呋喃具有广泛活性,因此吸引很多学者对其进行研究。为了更好地研究该类化合物的合成和生物活性,本文对近几年来文献报道的具有良好生物活性的 2-位取代苯并呋喃衍生物进行综述,并对它们的合成方法进行概括,为开发新型 2-取代苯并呋喃类化合物提供参考。

**[关键词]** 2-取代苯并呋喃;生物活性;合成方法

**[中图分类号]** R914 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)01-0005-07

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.002

## Recent progress on biological activity and synthesis of 2-substituted Benzofuran derivatives

CHEN Huan, LI Ke (Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Benzofuran derivatives were a series of attracting heterocyclic compounds with a variety of biological activity. Based on the recently published literatures, these derivatives had shown antitumor, antioxidant, calcium influx blockade, angiotensin II receptor antagonistic, adenosine A1 receptor antagonistic, antifungal, antibacterial and platelet aggregation antagonistic activities. As Benzofuran derivatives had broad activity, which had attracted many research interests. In order to better study of these compounds both in synthesis and biological activity, the review focused on the biological activity and synthetic methods of 2-substituted Benzofuran derivatives in recent years, which would provide valuable information for the development of 2-substituted benzofuran compounds.

**[Key words]** 2-substituted Benzofuran; biological activity; synthetic methods

### 1 前言

苯并呋喃类化合物在很多天然植物中存在,并且具有多种生物活性。据文献报道,该类化合物具有抗肿瘤、抗氧化、钙内流阻滞、血管紧张素 II 受体拮抗、腺苷 A1 受体拮抗、抗真菌、抗菌活性和血小板聚集拮抗<sup>[1~5]</sup>等药理作用。正因为苯并呋喃类化合物具有如此广谱的药理活性,科学家们对该类化合物进行了深入的研究,经过结构修饰而得到具有更优药理活性的化合物。其中从非洲柳树(*Combretum caffrum*)中分离出来的微管蛋白抑制剂 CA-4 是近几年进行结构修饰的热门分子。本文希望通过对 2-位取代苯并呋喃类化合物的生物活性及苯并呋喃环的构建方法进行总结,以期促进对该类化合物的研究。

物的研究。

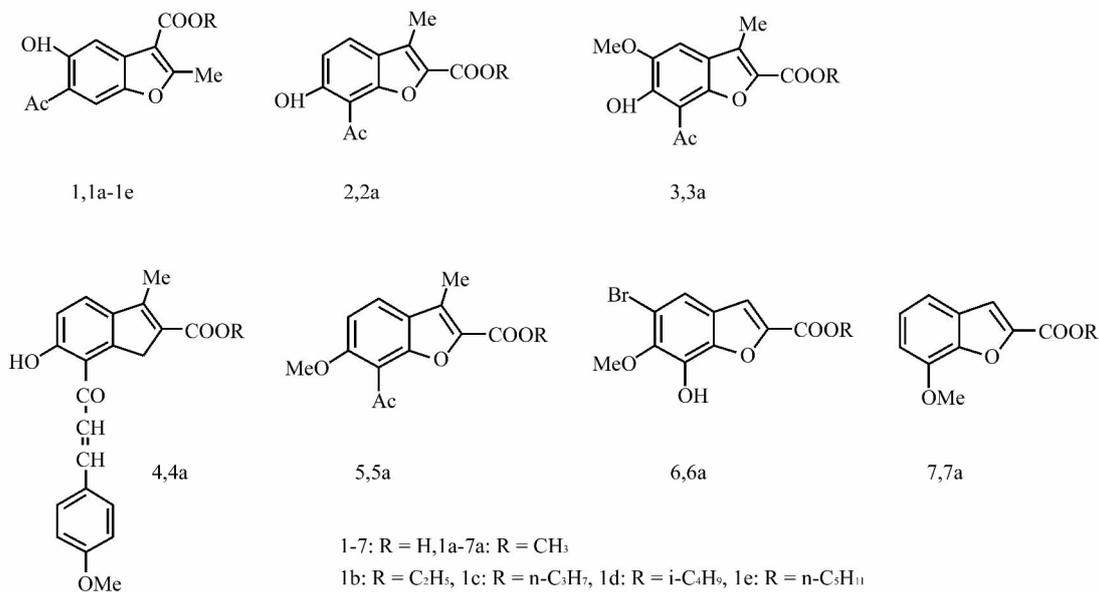
### 2 2-位取代苯并呋喃类化合物的生物活性

**2.1 抗肿瘤活性** 肿瘤已成为危害人类健康的首要疾病。因而,寻找良好的抗肿瘤药一直是药物学家们努力的方向。Kossakowski 等<sup>[6]</sup>研究发现 2-取代的苯并呋喃羧酸类衍生物对肿瘤细胞显示了较强的抑制作用。化合物 2 对肺癌细胞(Lung NCI-H226)的细胞毒性 GI<sub>50</sub> 值为 0.018 8 μM。化合物 4a 对白血病细胞(Leukemia SR、Leukemia MOLT-4)和肾细胞(Renal SN12C)的细胞毒性 GI<sub>50</sub> 值分别为 0.18、0.78、0.012 μM。化合物 6 对 Leukemia SR 的细胞毒性 GI<sub>50</sub> 值为 0.35 μM;化合物 6a 对 Leukemia SR、Leukemia MOLT-4、乳腺癌细胞 Breast T-47/D 细胞毒性 GI<sub>50</sub> 值分别为 0.54、0.37、0.19 μM。

微管蛋白抑制剂一直是抗肿瘤药的研究热点之一。CA-4 是从一种非洲柳树(*Combretum caffrum*)分离出来的具有基于抑制微蛋白聚合作用而达到

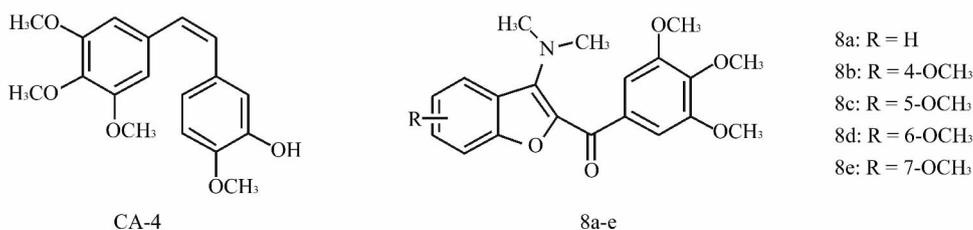
**[作者简介]** 陈 焕(1985-)男,硕士研究生。E-mail: disco7685@163.com.

**[通讯作者]** 李 科. Tel/Fax: (021) 81871232, E-mail: proflike@sina.com.



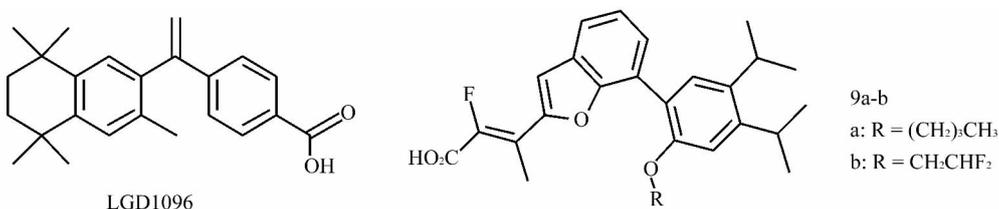
抗肿瘤效果的一种化合物。Romagnoli 等<sup>[7]</sup>根据 CA-4 的结构特点及作用机制而以香豆醛为原料经 3 步反应合成了一系列 CA-4 衍生物,并对其抗肿瘤活性进行了筛选,研究发现以 2-(3',4',5'-三甲氧基苯甲酰)-3-二甲氨基苯并呋喃为母核的一系列化合物(8a-e)具有较好的活性。其中 2-(3',4',5'-三甲氧基苯甲酰)-3-二甲氨基-6-甲氧基苯并呋喃(8d)的活性最好,对白血病细胞(L1210)、乳腺癌细胞(Fm3A)、急性淋巴母细胞白血(Molt-4)、T 淋巴细胞白血病细胞(CEM)的 IC<sub>50</sub> 值分别为 65、59、48、78 nM;抑制微管蛋白聚合的 IC<sub>50</sub> 为 0.90 μM;竞争性拮抗秋水仙碱结合的百分比为 76%。经构效关系对比发现 6 位甲氧基取代较 4、5、7 位甲氧基取代好。

抗肿瘤效果的一种化合物。Romagnoli 等<sup>[7]</sup>根据 CA-4 的结构特点及作用机制而以香豆醛为原料经 3 步反应合成了一系列 CA-4 衍生物,并对其抗肿瘤活性进行了筛选,研究发现以 2-(3',4',5'-三甲氧基苯甲酰)-3-二甲氨基苯并呋喃为母核的一系列化合物(8a-e)具有较好的活性。其中 2-(3',4',5'-三甲氧基苯甲酰)-3-二甲氨基-6-甲氧基苯并呋喃(8d)的活性最好,对白血病细胞(L1210)、乳腺癌细胞(Fm3A)、急性淋巴母细胞白血(Molt-4)、T 淋巴细胞白血病细胞(CEM)的 IC<sub>50</sub> 值分别为 65、59、48、78 nM;抑制微管蛋白聚合的 IC<sub>50</sub> 为 0.90 μM;竞争性拮抗秋水仙碱结合的百分比为 76%。经构效关系对比发现 6 位甲氧基取代较 4、5、7 位甲氧基取代好。

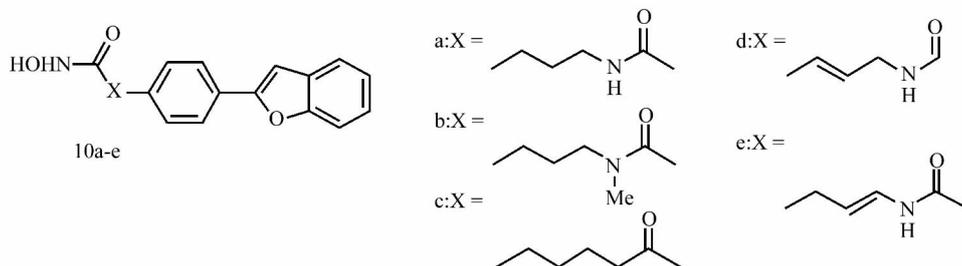


维生素 A 类在多种药理活性中扮演重要角色,它的其中一个受体是视黄醇类 X 受体(RXR),RXR 能选择性地与化合物 LGD10696 相结合,能有效治疗诸如银屑病、粉刺和皮肤 T 细胞淋巴瘤等皮肤病。有资料显示,维生素 A 类能有效预防各种恶性肿瘤。如果能找到一种选择性 RXR 抑制剂,就可以达到治疗目的,因此寻找 RXR 为靶点的化合物成了药物化学家的努力方向。Michellys 等<sup>[8]</sup>合成了一系列选择性抑制 RXR 的苯并呋喃类化合物。构效关系发现,此类化合物侧链上的烷氧基对 RXR 的活性起到决定性作用,9a-b 就是此类化合物中最好的 RXR 抑制剂。9a 对 RXR<sub>α</sub>、RXR<sub>β</sub>、RXR<sub>γ</sub> 的 K<sub>i</sub> 值分别为 16、64.5、28 nM,9b 的 K<sub>i</sub> 值则分别为 101、4、49 nM。

维生素 A 类在多种药理活性中扮演重要角色,它的其中一个受体是视黄醇类 X 受体(RXR),RXR 能选择性地与化合物 LGD10696 相结合,能有效治疗诸如银屑病、粉刺和皮肤 T 细胞淋巴瘤等皮肤病。有资料显示,维生素 A 类能有效预防各种恶性肿瘤。如果能找到一种选择性 RXR 抑制剂,就可以达到治疗目的,因此寻找 RXR 为靶点的化合物成了药物化学家的努力方向。Michellys 等<sup>[8]</sup>合成了一系列选择性抑制 RXR 的苯并呋喃类化合物。构效关系发现,此类化合物侧链上的烷氧基对 RXR 的活性起到决定性作用,9a-b 就是此类化合物中最好的 RXR 抑制剂。9a 对 RXR<sub>α</sub>、RXR<sub>β</sub>、RXR<sub>γ</sub> 的 K<sub>i</sub> 值分别为 16、64.5、28 nM,9b 的 K<sub>i</sub> 值则分别为 101、4、49 nM。

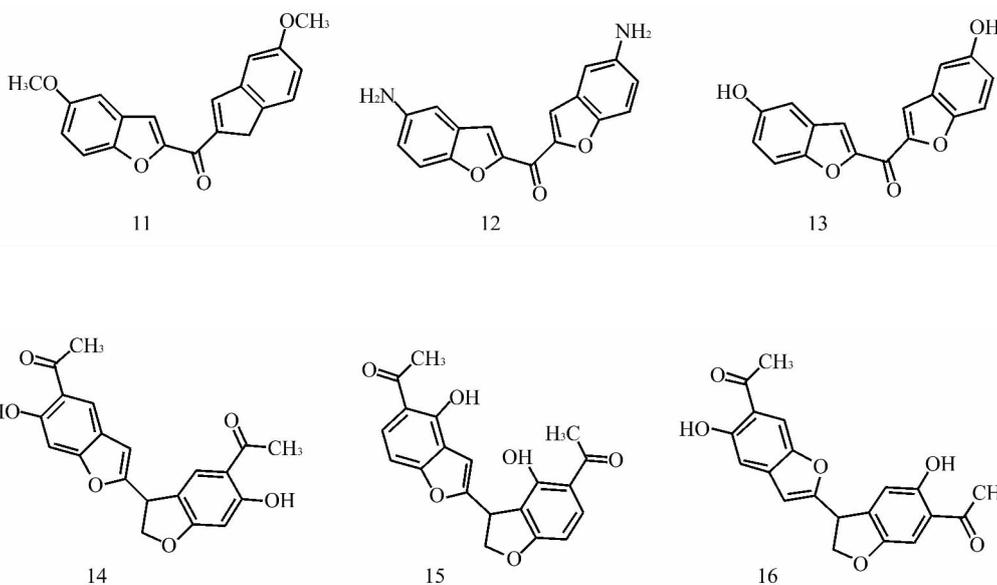


金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是由纤维细胞、中性白细胞、巨噬细胞、肿瘤细胞引起的, 这些酶是在各种金属蛋白酶组织抑制剂控制下而达到自我平衡。如果能研制出很好的 MMPs 的抑制剂, 那么由这些相应细胞缺陷所引起的疾病就能得到很好的解决。Ikura 等<sup>[9]</sup>合成一系列 (10a-e)



N-苯甲酰 C-氨基丁酸异羟肟酸类化合物时, 研究发现它们具有较好的抑制人体胶原酶 (MMP-2) 和重组人基因分解素 (MMP-3) 活性。此 5 种化合物对 MMP-2 的选择性均高于 MMP-3。其中最好的为 10a 对 MMP-2 的  $IC_{50}$  值为  $0.0029 \mu\text{M}$ , 对 MMP-3 的  $IC_{50}$  值为  $1.8 \mu\text{M}$ 。

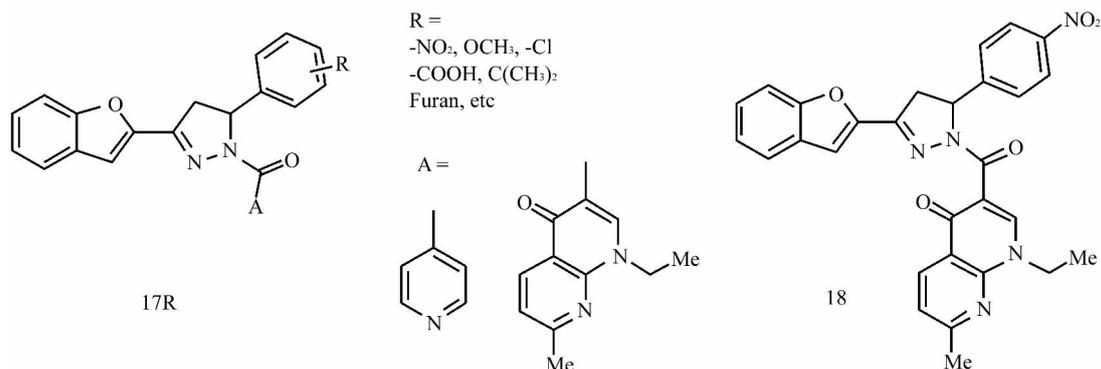
**2.2 治疗糖尿病活性** 德国学者 Mahboobi<sup>[10]</sup> 发现, 苯并双咪唑甲酮类对 3'-氟胸苷和血小板衍生生长因子酪氨酸激酶有较好的抑制作用, 并且两个苯环上不同取代基、不同的取代位置对这两种激酶的抑制作用有明显的区别。当为 5,5'-二甲氧基 (11) 取代时对血小板衍生生长因子 (PDGFR) D 抑制性最好 ( $IC_{50} = 1.0 \mu\text{M}$ ), 而 5,5'-二氨基 (12) 与 6,6'-二羟基 (13) 取代时, 则对 3'-氟胸苷更具选择性 ( $IC_{50}$  分别为  $0.6 \mu\text{M}$  与  $1.8 \mu\text{M}$ )。



如果有一种酶能够使胰岛素感受器去磷酸化, 从而达到降低胰岛素信号, 这将有助于糖尿病。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B) 正是在这过程中起到关键作用的酶。研究表明, 它是治疗 2 型糖尿病的有效靶点。印度学者 Dixit 等<sup>[11]</sup> 合成了一系列羟基苯并咪唑甲基酮类化合物 (14~16) 并发现对 PTP-1B 有抑制作用。其中, 化合物 14、15、16 对 PTP-1B 的  $IC_{50}$  分别为  $80.0$ 、 $87.0$ 、 $75.0 \mu\text{M}$  而  $K_i$  值则分别为  $37$ 、 $35.0$ 、 $64.0 \mu\text{M}$ 。

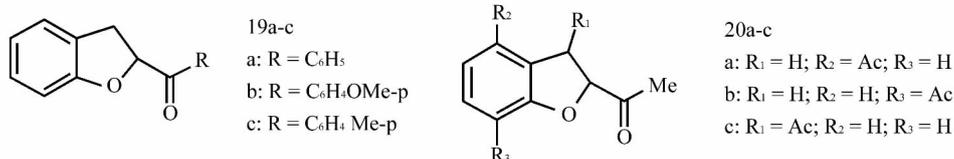
**2.3 抗结核活性** 一直以来, 异烟肼和利福平是多药耐药型结核分支杆菌 (*M. tuberculosis*) 所致的肺结核病的首选药。近来研究发现, 2 位为吡唑取代

类 (17R) 在体外和体内活性试验中显示很好的活性。对位为硝基 (18) 取代时药效最佳 ( $IC_{50} = 85.0 \mu\text{M}$ ), 优于常规用药<sup>[12]</sup>。



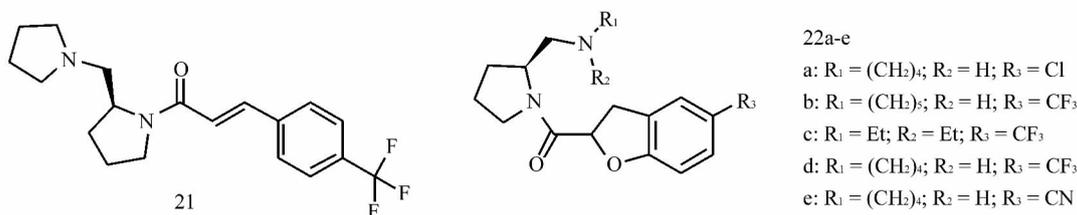
**2.4 抗菌活性** Khan 等<sup>[13]</sup>研究发现: 具有 2 位取代的羧酸苯并咪唑类化合物具有抗菌作用。化合物 19a-c 抗菌直径分别为 22、10、15 mm; 抗真菌直径分别为 21、11、17 mm。值得关注的是在 C-3 上有乙

酰取代 20c 的脂水分配系数 (C Log P) 为 1.89, 在 30 μg/Disc 浓度下的抑菌直径为 11 ~ 36 mm, 具有和标准抗生素同样的效果。



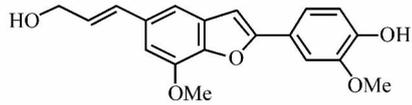
**2.5 组胺拮抗剂** 组胺-3 拮抗剂有治疗多动、癫痫、肥胖和阿尔茨海默症的功能。近年来一系列非咪唑组胺-3 拮抗剂被广泛研究, 其中一个药物是 NNC 0038-0000-1202 (21), 其  $K_i = (4.7 \pm 0.4)$  nM。Peschke 等<sup>[14]</sup>根据这个结构, 假设肉桂酸双键环合

而成苯并咪唑类有潜在的组胺-3 拮抗作用, 而合成了一系列在 2 取代咪唑羧酰胺的衍生物 (22a-e)。构效关系显示 N 上连的一个长链和一个短链为佳, 长链中以 4 个 C 最好。R<sub>3</sub> 为 CF<sub>3</sub> 最佳, 化合物 22 d 显示最好活性,  $K_i$  值为 4 nM。

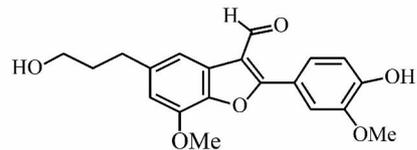


**2.6 抗炎活性** 韩国学者 Hwang 等<sup>[15]</sup>从 *Styrax japonicum* 种子油中提取到 egono (齐墩果醇), 发现 egono 显示了良好的抗炎活性。而丹参中的 XH-14 不仅是一种治疗心血管疾病、心绞痛药物, 也具有抗炎活性。3 位有甲酰基取代的化合物抑制作用明显优于未取代的该类化合物。从花椒中分离得到的化合物 ailanthoidol 结构与 XH-14 结构相类似, 此种化合物的药理作用还

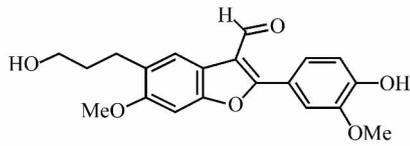
未见报道。在民间用树皮与树叶入药, Hwang 等参照了 XH-14 的合成方法, 利用 Sonogashira 偶联反应对其进行合成。通过用脂多糖 (LPS) 受激 RAW 264-7 巨噬细胞产生 NO 的方法测试了 ailanthoidol、XH-14 及其 3 个衍生物 (23a b c) 的抗炎活性, 发现这些化合物活性较好且没有任何细胞毒性, XH-14 在 10 μM 能 100% 抑制, 在 1 μM 时能 35% 抑制。



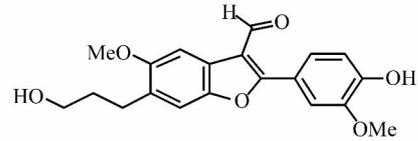
Ailanthoidol



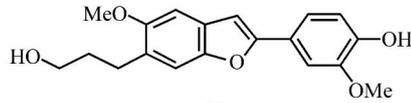
XH-14



23a



23b

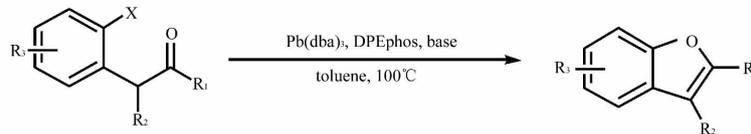


24c

### 3 2-位取代苯并呋喃结构的构建

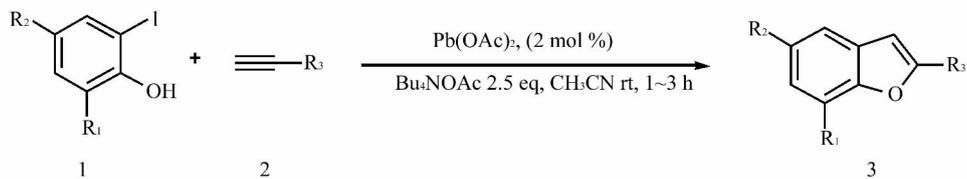
2-取代苯并呋喃类化合物具有多种合成方法，

下面对这些方法进行总结。钯催化在很多反应中用到，在这类化合物中科学家们做出了很有益的尝试，Willis 等<sup>[16]</sup>通过钯催化分子内邻芳基烯醇搭建苯并呋喃环。



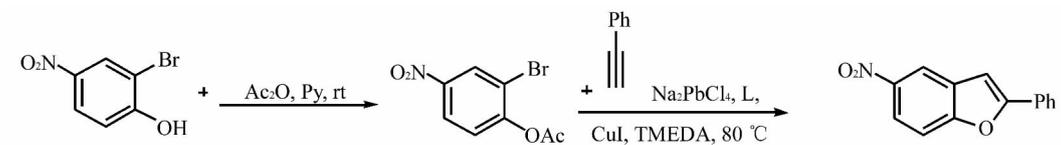
在此类邻位有卤素取代底物中，碘代物最为常见，Palimkar<sup>[17]</sup>在超声波、室温条件下，利用 Sono-

gashira 偶联环化反应探讨了构建苯并呋喃环的方法。



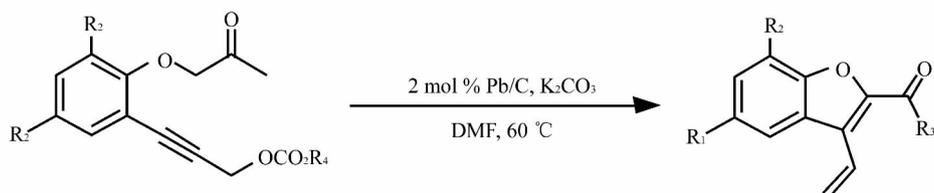
R<sub>1</sub> = H, I, OMe, CHO  
R<sub>2</sub> = H, CHO, NO<sub>2</sub>, I, Cl, Me  
R<sub>3</sub> = Ph, p-tolyl, 4-methoxyphenyl, 3-Fluoro phenyl

Bochicchio<sup>[18]</sup>则尝试了邻位溴代化合物，收率较高。



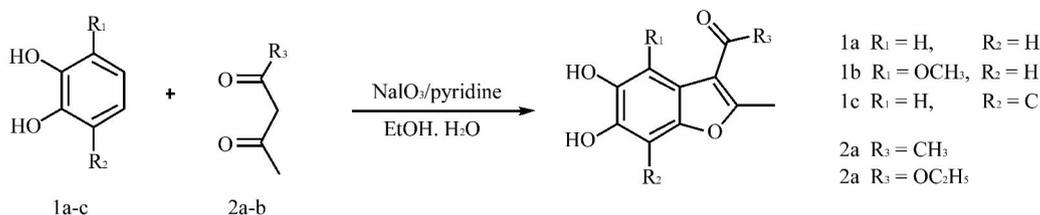
除了这种利用卤素取代作为底物外，学者尝试了利用 C-C 偶联方法构建呋喃环。Hu<sup>[19]</sup>利用 C-C

键偶联构建 2-芳香基-3-乙烯基苯并呋喃。



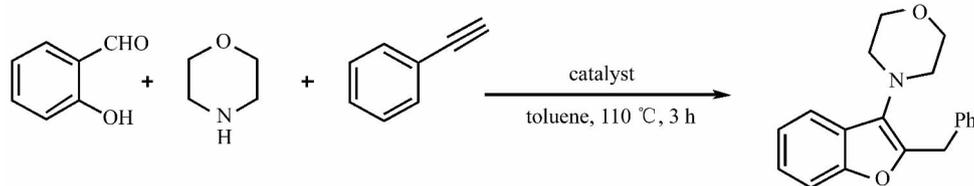
上面的构建方法都用到了金属催化剂,而 Pei 等<sup>[20]</sup>用乙醇做溶剂在室温条件下利用碘酸钠和吡

啉,一步合成了 5,6-二羟基苯并呋喃衍生物。



啉,一步合成了 5,6-二羟基苯并呋喃衍生物。

Li 等<sup>[21]</sup>利用 CuI 做催化剂来构建苯并呋喃环。



#### 4 展望

随着科学家对苯并呋喃类的更深入研究,以及分离分析技术的进步,不断发现结构新颖的化合物,并对其生理活性及构效关系进行研究,更多的具有高效、低毒优点的 2-取代苯并呋喃类化合物被人们所发现和合成。

#### 【参考文献】

- [1] Katritzky AR, Rees CW, Scriven EF, *et al.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry II [M]. Oxford: Pergamon Press, 1996: 167.
- [2] Fikret K, Murat K, Haki K, *et al.* Synthesis and oxidant properties of novel (5-bromobenzofuran-2-yl) (3-methyl-3-mesitylcyclobutyl) ketonethiosemicarbazone [J]. *Eur J Med Chem*, 2006, 41(5): 664.
- [3] Cumhur K, Misir A, Murat K. Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: Part 2. The synthesis and antimicrobial activity of some novel 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-mesitylethanone derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43(8): 300.
- [4] Bakr F, Abdel W, Hatem A, *et al.* Synthesis and antimicrobial e-

valuation of 1-(benzofuran-2-yl)-4-nitro-3-arylbutan-1-ones and 3-(benzofuran-2-yl)-4,5-dihydro-5-aryl-1-[4-(aryl)-1,3-thiazol-2-yl]-1H-pyrazoles [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(16): 2632.

- [5] Stephane P, Sook WY, Martyn J, *et al.* Synthesis and CYP26A1 inhibitory activity of 1-[benzofuran-2-yl]-[4-(alkyl/aryl-phenyl)-methyl]-1H-triazoles [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(11): 3643.
- [6] Jerzy K, Kinga O, Irena W, *et al.* Synthesis and structural characterization of derivatives of 2-and 3-benzo [b] furan carboxylic acids with potential cytotoxic activity [J]. *IL FARMACO*, 2005, 60(6-7): 519.
- [7] Romeo R, Pier G, Taradas S, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 2-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-3-N,N-dimethylamino benzo [b] furan derivatives as inhibitors of tubulin polymerization [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(18): 8419.
- [8] Pierre YM, Jennifer DA, Timothy AG, *et al.* Design, synthesis and structure-activity relationship of novel RXR-selective modulators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(6): 1593.
- [9] Masahiro I, Shingo N, Shingo Y, *et al.* Discovery of a new chemical lead for a matrix metalloproteinase inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(12): 4241.

(下转第 71 页)

及日常运作制定 SOP 规范,所有操作摆药机的人应严格执行,保证机器的规范化使用。曾经有药师为了方便,寻找药盒时直接用手推动转筒,导致再次用控制面板查找药盒时出现转筒转不到位的情况。现在所有操作必须严格按照 SOP 规范,查找药盒只能通过控制面板,从而避免了人为因素造成的机器故障。

**3.3 实行双人核对** 添加完 DTA 药品,必须再次核对,确保无误。当完成摆药后,有专门的药师再对各个科室的药袋逐个核对。平时添加药品,必须双人核对药名、厂家、规格、数量、药盒,并检查是否有异物,确认无误后方可加入药盒。

**3.4 定期检查药品** 每月定期检查药盒,查看药品质量,清点数量,确保账物相符。对于易潮解变质的药品,应密切关注,及时更换干燥剂。利用摆药机助手的用药统计,对近期不用或少用的药品,进行效期跟踪,确保用药安全。

**3.5 进行差错分享** 制定专门的表格,主要由负责核对的药师进行错误登记,详细记录发生错误的药品信息,比如多摆、少摆、漏摆,或者异类药品摆错,并分析原因,及时处理。每月定期将发生错误的药品及原因进行总结分析,在周会上进行讲评,让每个药师都知悉情况,提高警惕,从而使差错发生率大大降低。

#### 4 结语

经过不断的学习和改进,药师的操作越来越规范,出现问题能迅速处理,摆药机的运行也比较稳定。我院现有 40 个病区,2 000 个床位,手工摆药需要 7 个人,并且无法做到双人核对,只能由护士核对。使用摆药机后,只需要 5 人,节省的人力用于专门进行药品复核和合理用药方面的工作,有效地减少了差错,保证了病人的用药安全。摆药机高效、准确、智能、自动化、规范化的特点使全院药学服务水平实现了质的飞跃<sup>[2]</sup>,受到了患者、护士及药师的广泛好评,提高了医院的整体形象<sup>[3]</sup>。在今后的实践中,将继续摸索,总结经验,使摆药机最大限度地发挥其优势。

#### 【参考文献】

- [1] 谭玲,孙春华. 有助于提高医院药学服务水平的全自动口服药品摆药机[J]. 中国药房, 2006, 17(3): 228.
- [2] 郭翠霞,苏爱国. 全自动口服药品摆药机的应用体会[J]. 首都医药, 2009, 6(下): 18.
- [3] 季波,谢又佳,金环,等. 应用全自动口服药品摆药机的利弊分析[J]. 医药导报, 2010, 29(3): 402.

[收稿日期]2012-05-28

[修回日期]2012-07-10

(上接第 10 页)

- [10] Siavosh M, Andrea U, Christophe C, *et al.* Inhibition of FLT3 and PDGFR tyrosine kinase activity by bis( benzo[b]furan-2-yl) methanones[J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(5): 187.
- [11] Manish D, Brajendra K, Akhilesh K, *et al.* Synthesis of benzofuran scaffold-based potential PTP-1B inhibitors[J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(2): 727.
- [12] Kuntal M, Yadendra K, Agrawa D, *et al.* Synthesis, and antitubercular evaluation of novel series benzofuran-5-aryl-1-pyrazolyl-pyridylmethanone and 3-benzofuran-5-aryl-1-pyrazolylcarbonyl-4-oxo-naphthyridin analogs[J]. Eur J Med Chem, 2010, 10(9): 1016.
- [13] Kham MW, Alam MJ, Rashid MA, *et al.* A new structural alternative in benzo[b]furans for antimicrobial activity[J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(16): 4796.
- [14] Bernd P, Sonja B, Rolf H, *et al.* Benzo[b]thiophene-2-carboxamides and benzo[b]furan-2-carboxamides are potent antagonists of the human H3-receptor[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(12): 3162.
- [15] Jung WH, Da HC, Jae H, *et al.* Facile Preparation of 2-Aryl-benzo[b]furan Molecules and Their Antiinflammatory Effects[J]. Bull Korean Chem Soc, 2010, 31(4): 4965.
- [16] Michael CW, Dawn T, Adam TG, *et al.* Palladium-catalysed in-

tramolecular enolate O-arylation and thio-enolate S-arylation: synthesis of benzo[b]furans and benzo[b]thiophenes[J]. Tetrahedron, 2006, 62(49): 11513.

- [17] Sanjay SP, Vijaykumar S, More KV, *et al.* Ultrasound promoted copper-, ligand- and amine-free synthesis of benzo[b]furans/nitro benzo[b]furans via Sonogashira coupling-5-endo-dig-cyclization[J]. Ultrason Sonochem, 2008, 15(5): 853.
- [18] Antonella B, Lucia C, Maria F, *et al.* Efficient synthesis of 5-nitro-benzo[b]furans via 2-bromo-4-nitro-phenyl acetates[J]. Tetrahedron Lett, 2010, 51(21): 2824.
- [19] Hu J, Wang XC, Guo LN, *et al.* Pd/C-catalyzed cyclization/isomerization: A new route to 2-aryl-3-vinyl benzo[b]furans via carbon-carbon bond formation[J]. Catal Commun, 2010, 11(5): 346.
- [20] Pei LX, Li YM, Bu XI, *et al.* One-pot synthesis of 5,6-dihydroxylated benzo[b]furan derivatives[J]. Tetrahedron Lett, 2006, 47(15): 2615.
- [21] Li HF, Liu J, Yan B, *et al.* New domino approach for the synthesis of 2,3-disubstituted benzo[b]furans via copper-catalyzed multi-component coupling reactions followed by cyclization[J]. Tetrahedron Lett, 2009, 50(20): 2353.

[收稿日期]2011-03-14

[修回日期]2012-06-10