

# 姜黄素的药理作用与载体研究进展

张英<sup>1\*</sup>, 李冬梅<sup>2#</sup>, 邢颖<sup>2</sup>(1.青岛大学医学院, 山东青岛 266071; 2.青岛大学附属医院, 山东青岛 266071)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1850-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.38

**摘要** 目的:综述姜黄素的药理作用与载体的研究进展。方法:以“姜黄素”“药理作用”“剂型”“临床应用”“Curcumin”“Pharmacological action”“Dosage form”“Clinical application”等为关键词,组合查询2006年1月至2013年12月维普中文期刊数据库、PubMed中有关姜黄素药理作用与剂型的相关文献,对有关姜黄素基础研究的资料进行汇总分析。结果与结论:姜黄素具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗纤维化、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)、降血脂、改善肾损伤等作用,并已开发出纳米粒、固体分散体、环糊精包合物、靶向脂质体、微球、微囊、自微乳、纳米胶束等多种载体与不同前体药物,具有较好的开发应用前景。

**关键词** 姜黄素;药理作用;载体;临床应用

姜黄素(Curcumin)是从中药姜黄、莪术、郁金等植物块茎中提取的一种天然活性物质。近年来研究表明,姜黄素具有多种药理作用,如抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗纤维化等,非常具有开发前景<sup>[1]</sup>。但姜黄素由于水溶性差、口服生物利用度低、代谢和排泄快等缺点,限制了其在临床上的应用。近年来,姜黄素新载体的研发方兴未艾,为其临床应用开辟了广阔的前景。因此,笔者以“姜黄素”“药理作用”“剂型”“临床应用”“Curcumin”“Pharmacological action”“Dosage form”“Clinical application”等为关键词,组合查询2006年1月至2013年12月维普中文检索数据库、PubMed,将近年来国内外对姜黄素的药理作用与载体的研究作一综述,以为其研发与应用提供依据。

## 1 姜黄素的药理作用

### 1.1 抗肿瘤作用

据文献报道,姜黄素可以抑制多种肿瘤细胞生长,预防由化学性和放射性因素导致的多种癌症(肝癌、肺癌、大肠癌、乳

腺癌等)的发生<sup>[2-5]</sup>。目前揭示出的作用机制主要是调控癌基因和抑癌基因,抑制环氧酶2(COX-2)与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性,下调核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活性,影响蛋白激酶C信号转导通路,诱导细胞凋亡或细胞周期停滞,抑制尿激酶的活性和基质金属蛋白酶9(MMP-9)的分泌,抑制血管生成。

### 1.2 抗氧化作用

目前认为姜黄素实现抗氧化作用的主要机制为清除自由基和增强抗氧化酶活性。由于其分子结构中含有酚羟基,有很强的捕获或清除氧自由基的能力,因此被认为是一种天然的抗氧化剂<sup>[6]</sup>。不仅如此,另有研究表明姜黄素还能抑制自由基介导的脂质过氧化反应,增强机体多种抗氧化酶[如谷胱甘肽还原酶(GR)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等]的活性,抑制溶酶体酶的释放等,使自由基的生成减少。

### 1.3 抗炎作用

and nanotechnology for selective and efficient therapeutic outcomes[J]. *J Control Release*, 2012, 161(1):50.

[20] Cuestas ML, Castillo AI, Sosnik A, *et al.* Downregulation of *mdr1* and *abcg2* genes is a mechanism of inhibition of efflux pumps mediated by polymeric amphiphiles[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(21):6 577.

[21] Wang F, Zhang D, Zhang Q, *et al.* Synergistic effect of folate-mediated targeting and verapamil-mediated P-gp inhibition with paclitaxel-polymer micelles to overcome multi-drug resistance[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(35):9 444.

[22] Nøhr MK, Hansen SH, Brodin B, *et al.* The absorptive flux of the anti-epileptic drug substance vigabatrin is carrier-mediated across Caco-2 cell monolayers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 51(23):1.

[23] Yao HJ, Ju RJ, Wang XX, *et al.* The antitumor efficacy of functional paclitaxel nanomicelles in treating resistant breast cancers by oral delivery[J]. *Biomaterials*, 2011, 32

(12):3 285.

[24] Krassimira Y, Patricia C, Maite A, *et al.* Stabilized micelles as delivery vehicles for paclitaxel[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2):258.

[25] Zhang Z, Tan S, Feng SS. Vitamin E TPGS as a molecular biomaterial for drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(19):4 889.

[26] Guo Y, Luo J, Tan S, *et al.* The applications of Vitamin E TPGS in drug delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(2):175.

[27] Dabholkar RD, Sawant RM, Mongayt DA, *et al.* Polyethylene glycol-phosphatidylethanolamine conjugate (PEG-PE)-based mixed micelles: some properties, loading with paclitaxel, and modulation of P-glycoprotein-mediated efflux[J]. *Int J Pharm*, 2006, 315(1/2):148.

[28] Collnot EM, Baldes C, Wempe MF, *et al.* Mechanism of inhibition of P-glycoprotein mediated efflux by vitamin E TPGS: influence on ATPase activity and membrane fluidity[J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(3):465.

(收稿日期:2014-06-28 修回日期:2014-11-27)

(编辑:杨小军)

\* 硕士研究生。研究方向:靶向制剂。E-mail:1028885249@qq.com

# 通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学、药剂学。E-mail:ldmdrug@163.com

姜黄素具有抑制多种炎症因子的作用,能够与炎症相关的大量分子靶向相互作用。目前揭示,姜黄素调控炎症反应主要通过下调 COX-2、iNOS、脂肪氧化酶的活性,下调 Janus 激酶和丝裂原活化蛋白激酶的表达,抑制炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6、单核细胞趋化蛋白等]的产生<sup>[7]</sup>。近年来的研究发现,姜黄素能改善胰腺炎、心肌炎、风湿性关节炎等疾病的症状<sup>[8-9]</sup>。另有研究表明,姜黄素抗炎处理可减轻各种微生物引起的全身性脓毒反应症状。

#### 1.4 抗纤维化(肝、肺)作用

姜黄素的抗纤维化作用主要表现在抗肝纤维化和肺纤维化。目前研究结果表明,姜黄素抗肝纤维化作用的机制主要表现在两方面:(1)抗脂质过氧化作用,保护肝细胞。脂质过氧化主要是指机体通过酶系统或非酶系统产生的氧自由基攻击体内不饱和脂肪酸而产生的脂质过氧化物。有研究表明姜黄素能通过抑制单核细胞趋化蛋白-1、NF- $\kappa$ B 依赖型 TNF、二氧化碳(CO<sub>2</sub>)等的表达,发挥姜黄素清除氧自由基的功能,从而减轻肝细胞损伤,阻止肝纤维化的过程<sup>[9-10]</sup>。(2)抑制肝星状细胞(Hsc)增殖和活化,诱导其凋亡。肝纤维化的实质是肝内细胞外基质过度沉积所致,而活化后的 Hsc 是细胞外基质的主要来源<sup>[11]</sup>。有研究表明,姜黄素可以通过促进过氧化物酶体增殖因子活化受体- $\gamma$ 介导的信号转导途径抑制 Hsc 的活化,诱导 Hsc 凋亡。其机制可能是使细胞外基质的合成小于降解,避免过度沉积,从而抑制肝纤维化过程。

肺纤维化是一种呼吸系统疾病,大多是由肺泡间质炎症细胞(单核/巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞)浸润、肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤、细胞因子释放等引起的肺损害<sup>[10]</sup>。体外研究表明,姜黄素通过抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1B 和 IL-8 等前炎症细胞因子的产生,从而在细胞因子水平上发挥抑制肺纤维化的作用。

#### 1.5 抗人类免疫缺陷病毒(HIV)作用

20 世纪 90 年代,体外研究发现姜黄素有抗 HIV 活性。其主要通过抑制病毒复制的相关酶、抑制 HIV 长末端重复序列活性而发挥作用。近年研究认为,姜黄素可抑制 HIV 患者 B 细胞淋巴瘤的增殖、下调 HIV 相关细胞因子的表达<sup>[12]</sup>。临床上已将姜黄素用于 HIV 患者的试验性治疗。

#### 1.6 降血脂作用

血脂异常是冠心病发生的主要危险因素。研究表明,姜黄素能明显降低血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量,增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的含量。其机制主要包括加速胆固醇的代谢、影响脂蛋白相关代谢酶的活性、促进胆固醇的逆向转运<sup>[13]</sup>。此外,还有研究发现,姜黄素可上调人肝 HepG2 细胞内源性低密度脂蛋白受体(LDLR)的表达,增加肝脏对 LDL-C 的摄取,发挥抗动脉粥样硬化与降血脂作用<sup>[14]</sup>。

#### 1.7 抗肾损伤作用

姜黄素具有抗肾损伤以保护肾功能的作用,其具体机制尚处于研究阶段。刘毅等<sup>[15]</sup>采用慢性不可预知性刺激以复制小鼠肾损伤模型,结果显示姜黄素可明显降低模型小鼠肾组织损伤,其作用机制可能部分来源于清除自由基和抑制脂质过氧化过程。

#### 1.8 其他药理作用

除上述药理作用外,姜黄素还具有抗抑郁、抗凝血、抗溃疡、抗胆结石、抗血管生成、抗真菌、抗微生物、抗热休克与治疗癫痫持续状态、抗糖尿病、抗老年痴呆等作用。

## 2 姜黄素的载体研究概况

姜黄素由于溶解度小、机体吸收差、生物利用度低,其临床应用受限。因此,通过姜黄素各种新载体的开发,从而提高其溶解性和生物利用度,促进药物疗效的发挥,是目前研究的热点<sup>[16-17]</sup>。姜黄素新载体的研究主要集中在以下几个方面。

### 2.1 姜黄素纳米粒

纳米粒(Nanoparticle)是一种固态胶体粒子,粒径在 10~1 000 nm 之间,药物被吸附于聚合物材料上或被包裹于纳米粒内部。目前制备的纳米粒多选用生物可降解的聚合物,在体内具有生物相容性好、循环时间长、靶向性好等优点。对于疏水性强的药物而言,制备成纳米粒可提高药物的溶解度、保护药物、增强药物的疗效等。有学者研究了连接抗 P 糖蛋白的姜黄素聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒对耐药肿瘤细胞的细胞摄取和细胞毒性,结果显示经抗 P 糖蛋白修饰的纳米粒能增加肿瘤细胞对姜黄素的摄取<sup>[18]</sup>。邵君飞等<sup>[19]</sup>合成二嵌段聚合物聚乙烯吡咯烷酮-*b*-聚己内酯(PVP-*b*-PCL)作为载体材料,并制备姜黄素纳米粒,经体外释放试验发现,24 h 内姜黄素突释现象,120 h 后可释放姜黄素达 80%,具有一定的缓释特性。甘良春<sup>[20]</sup>制备的姜黄素 PLGA 纳米粒,具有明显的缓释作用。姜黄素纳米粒在水介质中易溶,从而解决了姜黄素不溶于水的问题。

### 2.2 姜黄素固体分散体

固体分散体(Solid dispersion)是指药物以分子、微晶或不定形态分散于高分子载体中形成的以固体形式存在的分散系统,是提高难溶性药物的溶出度和口服生物利用度的最常用方法之一。韩刚等<sup>[21]</sup>以聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇为载体将其制备成固体分散体,极大地提高了姜黄素的溶解度。

### 2.3 姜黄素环糊精包合物

包合物(Inclusion complexes)系指一种药物分子结构被全部或部分包裹入另一种物质的分子腔中而形成独特形式的络合物。环糊精是水溶性较好的新型材料,可将姜黄素包于其内,增加其溶解度和生物利用度。高振坤等<sup>[22]</sup>选用羟丙基- $\beta$ -环糊精制备了姜黄素-羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物,结果显示包合后姜黄素的水溶性与稳定性提高,同时可降低其刺激性,具有较好的临床应用前景。

### 2.4 姜黄素脂质体

脂质体(Liposome)是将药物包封于类脂双分子层形成的一种超微型球状载体,可使脂溶性药物易分散于水中,具有生物相容性好、延长药物作用时间、提高治疗指数、减少服药剂量、避免引起免疫反应以及降低毒性等作用。林巧平等<sup>[23]</sup>成功制备了注射用姜黄素脂质体,可明显改善姜黄素水溶性、增强其靶向性,提高了药物的稳定性和抑瘤率,更好地发挥其抗癌作用。

### 2.5 姜黄素微球、微囊

微球(Microsphere)是将药物分子溶解、分散或吸附在聚合物载体材料中而形成的球状实体微粒,粒径在 1~250  $\mu$ m 之间。微球制剂能提高药物稳定性、控制药物释放,具有靶向作用等优点。曹丰亮等<sup>[24]</sup>制备姜黄素明胶微球,体外释放试验发现早期有突释现象,22~48 h 药物释放率由 50%增至 77%,由此可见微球缓释效果较好。微球制剂药物可以固体微粒或分子的形式存在于微球中。但是微球存在着难以克服的缺点,即药物的突释现象,大量药物在短时间内突然释放会使血药浓度过高从而产生毒副作用。

微囊(Micro-capsule)是指用天然的或合成的高分子材料

作为囊膜壁壳,将固态或液态药物包裹而成的药库型微型胶囊。将姜黄素制成微囊后,姜黄素的有效期延长,可能是因为姜黄素包成微囊后可避免光照,以及隔绝了空气中氧对其的分解氧化作用所致<sup>[25]</sup>。

## 2.6 姜黄素自微乳

自微乳化给药系统(Self-microemulsion drug delivery system)是一种新型给药系统,常作为难溶性药物的载体,以提高其口服吸收,因此研究姜黄素自微乳化给药系统有着广阔的前景。张林等<sup>[26]</sup>将姜黄素制成自微乳化剂,研究显示可明显增加姜黄素在水中的溶解度。

## 2.7 姜黄素纳米胶束

聚合物胶束(Polymeric micelle)是两亲性聚合物在选择性溶剂中,由分子间氢键、范德华力驱动形成的具有特定结构和功能的一种热力学稳定体系,其中以嵌段共聚物胶束应用较多<sup>[27]</sup>。聚合物胶束粒径小且外壳亲水,临界胶束浓度低,可减少网状内皮系统的吞噬作用<sup>[28]</sup>,从而延长药物在血液中的循环时间,并使其滞留于炎症组织或肿瘤中,实现被动靶向<sup>[29-30]</sup>;聚合物与具有靶向性的配体结合,可以将药物运送至特定部位,达到主动靶向的目的,可显著降低药物的毒性。赵丽艳等<sup>[18]</sup>研究了整合素介导的姜黄素纳米胶束,采用聚乙二醇-聚乳酸为载体,构建了载姜黄素的靶向自组装纳米胶束,明显提高了姜黄素的溶解度,具有一定的体外靶向性。宋智梅等<sup>[16]</sup>研究了聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)-聚乙二醇(PEG)-PLGA三嵌段共聚物纳米材料,构建了载姜黄素的自组装纳米胶束,明显提高了姜黄素的溶解度。

## 2.8 前体药物

前体药物(Prodrug),简称前药,是活性药物与其他化合物进行交联修饰后形成无活性的衍生物,其在体内可通过酶解或水解又转化为原来的活性药物而发挥作用。此修饰有利于药物在体内的吸收、分布和代谢,是常用的药物剂型设计方法之一<sup>[30]</sup>。陆鹏等<sup>[31]</sup>成功制备了N-马来酰-L-缬氨酸酯姜黄素和N-马来酰-甘氨酸酯姜黄素两种前药,结果发现姜黄素的两种前体药物对人膀胱癌EJ细胞的增殖均具有抑制作用。前体药物能优化药物传输,提高靶向作用,提高生物利用度。

## 3 结语

综上所述,姜黄素具有广泛的药理作用,其作用机制的研究已延伸至细胞和分子生物学水平。其制剂学的研究也日趋广泛,基于多种载体类型的靶向剂型的研发可明显提高姜黄素的疗效和生物利用度,因此,该药具有较好的开发应用前景。

## 参考文献

[1] 龙明智.姜黄素的药理作用[J].国外医学中医中药分册,2007,25(2):325.  
[2] Zhu R, Wu X, Xiao Y, et al. Synergetic effect of SLN-curcumin and LDH-5-FU on SMMC-7721 liver cancer cell line[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(8): 579.  
[3] Dai XZ, Yin HT, Sun LF, et al. Potential therapeutic efficacy of curcumin in liver cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3 855.  
[4] Kim HJ, Park SY, Park OJ, et al. Curcumin suppresses migration and proliferation of Hep3B hepatocarcinoma cells through inhibition of the Wnt signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(1):282.

[5] Heger M, van Golen RF, Broekgaarden M, et al. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 66(1):222.  
[6] 赵鹏,蔡辉.姜黄素药理作用研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2012, 24(4):380.  
[7] Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin. A major constituent of curcuma longa: a review of preclinical and clinical research[J]. *Altern Med Rev*, 2009, 14(2): 141.  
[8] 王建军,王三萍,熊海金,等.姜黄素对哮喘大鼠气道炎症与核因子-1cB表达的影响[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(11):102.  
[9] 杨彩虹,吴正祥,吴强,等.姜黄素通过过氧化物酶体增生物激活受体-Y在大鼠实验性结肠炎中发挥抗炎作用[J]. *胃肠病学*, 2008, 13(3):149.  
[10] 邓俊刚,邓航.姜黄素药理作用研究及其制剂研究概况[J]. *华夏医学*, 2013, 26(1):221.  
[11] 吴文娟,综述,杨妙芳,等.肝星状细胞活化的分子生物学机制研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12(4):308.  
[12] 叶翩,张淑玲.姜黄素抗HIV的分子机制研究进展[J]. *国际中医中药杂志*, 2006, 28(4):199.  
[13] Arafah HM. Curcumin attenuates diet-induced hypercholesterolemia in rats[J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(7):BR228.  
[14] 汪海慧,成扬.姜黄素药理作用的研究进展[J]. *上海中医药大学学报*, 2007, 21(6):73.  
[15] 刘毅,付小彬.姜黄素对慢性不可预知性刺激诱发小鼠的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(2):365.  
[16] 宋智梅.姜黄素PLGA-PEG-PLGA载药胶束的研究[D]. 济南:山东大学,2011.  
[17] 潘艺茗,黄岳山.聚乳酸/聚乙二醇琥珀酸酯-姜黄素纳米粒的制备及体外评价[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2012, 16(3):421.  
[18] 赵丽艳.整合素介导的姜黄素纳米胶束研究[D]. 济南:山东大学,2012.  
[19] 邵君飞,姜志峰.姜黄素载药纳米微球的制备、表征及性质[J]. *江苏医药*, 2010, 36(20):2 435.  
[20] 甘良春.载带不同性质药物的PLGA纳米粒成型质量与规律的探讨[D]. 成都:四川大学,2007.  
[21] 韩刚,翟丽,赵琳琳,等.姜黄素固体分散体在大鼠体内的药动学研究[J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(9):698.  
[22] 高振坤,王兰.姜黄素-羟丙基-β-环糊精包合物的制备及其理化性质研究[J]. *中国药房*, 2007, 18(13):999.  
[23] 林巧平,郭仁平,许向阳,等.注射用姜黄素脂质体的制备及其质量评价[J]. *中国天然药物*, 2007, 5(3):207.  
[24] 曹丰亮,席延伟,唐琳,等.姜黄素肺靶向明胶微球的制备及性质研究[J]. *中药材*, 2009, 32(3):423.  
[25] 韩媛媛,姜伟.聚合物囊泡及其形成机制[J]. *科学通报*, 2012, 57(13):1 081.  
[26] 张林.叶酸修饰姜黄素结肠靶向自微乳给药系统的研究[D]. 济南:山东大学,2012.  
[27] 陆彬.新型给药系统聚合物泡囊及其研究进展:上[J]. *中国药师*, 2009, 12(4):439.  
[28] Sanson C, Diou O, Thevenot J, et al. Doxorubicin load-

# 1,3,4-噁二唑衍生物的合成方法及其抗菌活性研究进展

陈静\*, 姜华(淄博市药品不良反应监测中心, 山东淄博 255086)

中图分类号 R914.5;O626.24 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1853-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.39

**摘要** 目的:综述1,3,4-噁二唑衍生物的合成方法及其抗菌活性的研究进展,为开发高效低毒药物提供参考。方法:以“1,3,4-噁二唑”“抗菌活性”“1,3,4-oxadiazole derivatives”“Antimicrobial bioactivity”等为关键词,组合查询1990—2014年中国知网、万方、PubMed、ScienceDirect等数据库中有关1,3,4-噁二唑衍生物方面的文献,就其合成方法及抗菌活性等方面的内容进行归纳与总结。结果:共查询到相关文献80余篇,有效文献35篇。目前,除传统合成方法外,还可采用催化法、无溶剂法、聚合物载体法和微波辐射法等新的合成方法制备1,3,4-噁二唑衍生物。经过不同结构改造的含金刚烷基、脂肪酸、磺酰、氨基、吡啶基、苯唑啉类的1,3,4-噁二唑衍生物对革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌等均具有一定的抗菌活性。结论:1,3,4-噁二唑是药物化学发展至关重要的先导化合物,其衍生物对致病微生物具有良好的抑制和杀灭作用。分析不同结构改造的1,3,4-噁二唑衍生物的抗菌活性,有助于寻找更加高效、新颖的抗菌药物。

**关键词** 1,3,4-噁二唑衍生物;合成;抗菌活性

噁二唑衍生物作为一类重要的杂环化合物,在化学和制药领域扮演着重要角色<sup>[1-3]</sup>。很多抗菌药物的结构中均包含有噁二唑分子<sup>[4]</sup>,目前更多关注的是这类化合物在药物化学方面的生物活性,如抗菌、抗癌、抗真菌、抗病毒和抗高血压等。1,3,4-噁二唑衍生物在一定剂量下对病原微生物具有较强的抗菌活性,并具有良好的抗代谢能力。笔者以“1,3,4-噁二唑”“抗菌活性”“1,3,4-oxadiazole derivatives”“Antimicrobial bioactivity”等为关键词,组合查询1990—2014年中国知网、万方、PubMed、ScienceDirect等数据库,结果共得到有关1,3,4-噁二唑衍生物的相关文献80余篇,其中有效文献35篇。现就其合成方法及抗菌活性等方面的内容进行归纳与总结。

## 1 1,3,4-噁二唑的合成

### 1.1 传统的合成方法

1962年,Gibson MS合成了1,3,4-噁二唑,但反应是多步的,要求苛刻的反应条件,涉及环化过程时需要酸酐胍类如氯化亚砷、三氯化磷等各种试剂<sup>[5]</sup>。伴随杂环化合物的广泛应用,越来越多的新合成方法见诸报道。目前,常用的传统合成方法是在氢氧化钾和95%乙醇中酰胍与二硫化碳反应生成1,3,4-噁二唑<sup>[6-9]</sup>。通过这种方式,Li Y等<sup>[10]</sup>在氢氧化钾和95%乙醇回流8 h的条件下得到了1,3,4-噁二唑产物(见图1A);Sahin G等<sup>[11]</sup>在酰胍反应的阶段中得到了3个不同的1,3,4-噁二唑的替代物(见图1B)。

### 1.2 新的合成方法

与传统的合成方法相比,新的合成方法具有许多优势,如反应时间缩短、产量提高、选择性增强和对实验条件的依赖性降低等。在近十几年的研究中出现了许多新方法,大致可概

括为催化合成法、无溶剂合成法、聚合物载体法和微波辅助合成法等。

1.2.1 催化合成法 Liras S等<sup>[12]</sup>使用二氯甲烷作催化剂,将酰胍和三氯醋酐发生反应合成了高产率(70%~95%)的1,3,4-噁二唑衍生物(见图1C)。在三氟化硼乙醚溶液的催化作用下,Tandon VK等<sup>[13]</sup>从乙酰氯和水合胍反应中得到了对称的1,3,4-噁二唑衍生物(见图1D)。三氟化硼乙醚溶液对许多取代的双环芳香烃、未被取代的脂肪族化合物有一定的耐受性,因此很容易得到高纯度(91%~98%)的产品。为了避免反应过程中的水解作用,Lutun S等<sup>[14]</sup>以苯甲酸酐作为介质,在三苯基磷或三苯基磷钼的作用下,通过酰胍发生反应得到高产率的1,3,4-噁二唑衍生物(见图1E)。

1.2.2 无溶剂合成法 无溶剂合成法因避免了大量有机溶剂的使用,节约了资源、减少了环境污染且产物易处理而受到广泛重视。2001年,Mogilaiah K等<sup>[15]</sup>通过采用脲和醋酸碘苯在室温下发生直接反应合成了1,3,4-噁二唑衍生物(见图1F)。

1.2.3 聚合物载体法 聚合物有机反应广泛应用于有机合成中,为化合物的合成提供了一种有效的方法。聚合物合成技术已越来越广泛地应用于医药研究与组合化学技术的发展中,此方法合成的产物易分离和纯化。黄文强等<sup>[16]</sup>以二乙烯基苯交联的聚乙烯苯和1%磺酸钠作为载体,通过6步反应体系得到了12个2,5取代基的1,3,4-噁二唑的化合物(见图1G);Liu ZX等<sup>[17]</sup>用氯甲基聚苯乙烯作为载体,合成了1,3,4-噁二唑衍生物,达到了78%~88%的高产率和优良的纯度(见图1H)。

ed magnetic polymersomes: theranostic nanocarriers for MR imaging and magneto-chemotherapy[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(2):1 122.

[29] O'Neil CP, Suzuki T, Demurtas D, et al. A novel method for the encapsulation of biomolecules into polymer-

somes via direct hydration[J]. *Langmuir*, 2009, 25(16): 9 025.

[30] 郑虎. 药物化学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003: 419.

[31] 陆鹏,童强松,姜凤超,等.姜黄素前体药物的合成及其体外抗肿瘤活性研究[J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(3):321.

(收稿日期:2014-08-21 修回日期:2014-12-03)

(编辑:张静)

\*主管药师,硕士研究生。研究方向:微生物分子生物学。电话:0533-2186359。E-mail:chenjing772@126.com