6 种中草药中生物活性成分的研究

倪 刚 于德泉*

(中国医学科学院&北京协和医学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 北京 100050)

摘要 综述了近年来我们研究小组在天然产物研究方面的进展. 以发现药物先导结构为目标, 我们研究了 6 种中草药的化学成分, 并对新化合物进行了体外活性筛选, 其中部分化合物显示出优良生物活性. 此外, 此综述也包括了 lysilactone A 和(一)-藁本酚的全合成研究.

关键词 中草药; 生物活性; 全合成

Study on Bioactive Natural Products from Six Species of Chinese Herbs

Ni, Gang Yu, Dequan*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050)

Abstract This review covers the structures and biological activities of natural products studied in our laboratory in recent years. The natural products mentioned in this review were isolated from six species of Chinese herbs, with intent of providing novel structures for the development of new drugs. Parts of these compounds exhibited significant biological activities *in vitro*. The total syntheses of lysilactone A and (–)-ligustiphenol are also included.

Keywords Chinese herbal medicine; biological activity; total synthesis

以发现药物先导结构为目标, 我们研究了石菖蒲(*Acorus tatarinowii* Schott.)、水菖蒲(*A. calamus* Linn.)、珍珠菜(*Lysimachia clethroides* Duby.)、地黄(*Rehmannia glutinosa*)、华桑(*Morus cathayana*)和鸡桑(*Morus australis*)等 6 种中草药的化学成分. 从以上 6 种中草药中分离鉴定了 50 多个新化合物, 并对新化合物进行了体外活性筛选, 其中一些化合物表现出优良生物活性. 此外, 我们研究小组还对天然产物 lysilactone A 和(一)-藁本酚的全合成开展了深入的研究. 我们对上述研究进行简要的概括与讨论.

菖蒲属 *Acorus* 系天南星科 Araceae 植物, 在我国资源丰富, 到目前为止我国已有 7 个品种和 2 个变种. 菖蒲始载于《神农本草经》, 列为上品. 中药菖蒲的来源主要为石菖蒲和水菖蒲的根茎. 石菖蒲为较常用中药, 主产于长江以南诸省区, 以干燥根茎入药, 功能主治是

化湿开胃, 开窍豁痰、醒神益智. 在我国, 水菖蒲的性能与功用同石菖蒲; 而在美国及印度尼西亚民间药物中, 水菖蒲被用作降糖药物.

从石菖蒲(*Acorus tatarinowii* Schott.)中分离得到了 3 个新骨架的化合物 tatanans A~C (1~3, Chart 1), 它们的结构最终由 X 射线单晶衍射确证^[1]. 我们对 3 个新骨架的化合物进行了降糖活性筛选. 在体外活性筛选中, 它们对葡萄糖激酶(GK)表现出优良的激活作用, 其 $EC_{1.5}$ 值为 $0.16 \sim 0.85 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 优于阳性对照 GKA22. 目前, 我们研究小组正在对 tatanans A~C (1~3) 进行更为深入的化学和药理学研究.

此外, 我们还对水菖蒲(*A. calamus* Linn.)进行了较为深入的化学成分研究, 从其乙醇提取物中分离得到 9 个新的倍半萜(4~12, Chart 2), 化合物 6, 7, 10, 12 对 APAP 诱发的药物性肝损伤有一定的保护作用^[2].

* E-mail: dqyu@imm.ac.cn

Received April 10, 2013; revised June 8, 2013; published online June 9, 2013.

Project supported by the State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines and the National Mega-project for Innovative Drugs (No. 2012ZX09301002-002).

天然药物活性物质与功能国家重点实验室和重大新药创制专项(No. 2012ZX09301002-002)资助项目.

Chart 1

Chart 2

珍珠菜(*Lysimachia clethroides* Duby)在民间用途广泛,具有活血化瘀、清热解毒、止咳平喘、除湿利尿等功效。从其乙醇提取物的极性部位分离得到7个新的齐墩果烷型五环三萜皂苷**13~19** (Chart 3)和1个新的乌苏

烷型三萜皂苷**20** (Chart 3)^[3]。化合物**15**, **16**, **18**对 HT-29, HePG2, BGC-823, A549 和 A375 细胞株的 IC_{50} 值在 $0.75\sim 2.62\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物**17**对 HT-29, HePG2 和 BGC-823 细胞株的 IC_{50} 值在 $1.40\sim 8.05\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

从珍珠菜乙醇提取物的中等极性部位分离得到6个新的化合物**21~26** (Chart 4)^[4,5], 化合物**24**具有一定的醛糖还原酶抑制活性, 其 IC_{50} 值为 $3.4\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

Chart 3

Chart 4

此外,从珍珠菜乙醇提取物中分离还得到3个新的

二苯并- α -吡喃酮类化合物 lysilactones A~C (**27**~**29**)^[6]. 从化合物 **30** 和 **36** 出发, 通过 Suzuki 偶联反应构建关键中间体 **38**, 然后经相转移糖基化及去乙酰化等反应首次完成了化合物 **27** 的全合成工作(Scheme 1).

地黄(*Rehmannia glutinosa* Libosch)是重要药材, 在

中药复方领域有着极广应用, 值得深入挖掘. 由于加工炮制方式的不同, 药材可分鲜地黄、生地黄、熟地黄. 我们研究小组从鲜地黄中分离得到了 11 个新的环烯醚萜苷类化合物(**40**~**50**, Chart 5)^[7], 化合物 **42**, **46**, **48**~**50** 对 *D*-半乳糖肝诱导的 HL-7702 细胞损伤具有保护作用.

Scheme 1

Chart 5

从华桑(*Morus cathayana*)茎皮中分离得到 5 个新的 2-苯基苯并呋喃类衍生物 **51**~**55** 和 5 个新的黄酮类化合物 **56**~**60** (Chart 6)^[8,9]. 化合物 **52**, **53**, **56**, **57**, **59**, **60** 对 A549, Be-17402, BGC-823, HCT-8, A2780 细胞株的 IC_{50} 值在 4.70~9.80 $\mu\text{g/mL}$. 从鸡桑(*Morus australis*)茎皮中分离得到 4 个新的黄酮类化合物 **61**~**64** (Chart 6)^[10].

从藁本(*Ligusticum sinense* Olive)中分到的(一)-藁本酚(**65**)具有显著的免疫抑制活性, 其 IC_{50} 值为 $2.4 \times 10^{-8} \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[11]. 1996 年, 我们研究小组^[12]首次报道了消旋藁本酚的全合成路线. 最近, 我们研究小组^[13]首次报道了其不对称全合成的研究(Scheme 2). 以间甲酚和(一)-

丙酮酸薄荷醇酯为起始原料, 经不对称 Friedel-Crafts 反应、羟基保护、酯加成、脱保护及 Aldol 缩合等 7 步反应制得(一)-藁本酚, 总收率 24.3%.

本文简要介绍了近年来我们研究小组在天然产物分离和合成方面的工作. 从 6 种中草药中分离鉴定了 50 余个新化合物, 其中一些化合物表现出优良的生物活性. 从中草药中发现结构新颖的活性先导物进而研发创新药物是行之有效的的重要途径. 我国药用植物资源丰富, 对中草药进行深入的化学和药理学研究, 将具有重要的学术意义和实际应用前景.

Chart 6

Scheme 2

作者简介

倪刚博士, 2007年毕业于山东大学, 获理学硕士学位。2010年于中国医学科学院药物研究所获理学博士学位。2010年~2012年中国科学院上海药物研究所从事博士后研究。2012年至今任中国医学科学院药物研究所助理研究员。研究方向为天然活性化合物的发现与结构优化, 以及抗糖尿病、抗肿瘤和治疗肝脏疾病药物的发现与研究。

于德泉院士, 1956年毕业于北京医学院药学院药学专业, 同年分配至中国医学科学院药物研究所天然产物化学研究室工作, 历任实习研究员、助理研究员、副研究员、研究员。1999年入选中国工程院院士。国家教委药物化学重点学科学术带头人, 先后兼任中国药学会《药学报》编委, 中国化学会理事兼天然有机专业委员会副主任等职, 现任《亚洲天然产物化学研究》(英

文版)主编, 《Planta Medica》(药用植物) 顾问编委。

于德泉院士是我国著名的天然药物化学专家, 从事天然药物化学研究工作 40 余年, 完成了 50 余种中草药化学成分研究, 发现 200 余种新成分, 完成结构测定, 首次发现过氧键为抗癌有效基团。参与主持了国家攻关项目“人工麝香”研究, 该项目的投产创造了可观的经济效益, 部分缓解了天然麝香紧缺问题, 获国家中医药局科技进步一等奖。完成了秦艽、灵芝、连翘等常用中药化学成分基础研究, 获得卫生部科技进步二等奖。在番荔枝科植物抗癌有效成分的研究中, 发现 70 多种结构新颖的化合物, 其中 50 多种具抗癌活性, 该研究获卫生部科技进步二等奖。

References

- [1] Ni, G.; Shen, Z. F.; Lu, Y.; Wang, Y. H.; Tang, Y. B.; Chen, R. Y.; Hao, Z. Y.; Yu, D. Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2056.
- [2] Hao, Z. Y.; Liang, D.; Luo, H.; Liu, Y. F.; Ni, G.; Zhang, Q. J.; Li, L.; Si, Y. K.; Sun, H.; Chen, R. Y.; Yu, D. Y. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1083.
- [3] Liang, D.; Hao, Z. Y.; Zhang, G. J.; Zhang, Q. J.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2128.
- [4] Liang, D.; Hao, Z. Y.; Liu, Y. F.; Luo, H.; Wang, Y.; Zhang, C. L.; Zhang, Q. J.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2013**, *15*, 59.
- [5] Liang, D.; Liu, Y. F.; Hao, Z. Y.; Zhang, Q. J.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1269.
- [6] Liang, D.; Luo, H.; Liu, Y. F.; Hao, Z. Y.; Wang, Y.; Zhang, C. L.; Zhang, Q. J.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2093.
- [7] Liu, Y. F.; Liang, D.; Luo, H.; Hao, Z. Y.; Wang, Y.; Zhang, C. L.; Zhang, Q. J.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1625.
- [8] Ni, G.; Zhang, Q. J.; Zheng, Z. F.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 966.
- [9] Ni, G.; Zhang, Q. J.; Wang, Y. H.; Chen, R. Y.; Zheng, Z. F.; Yu, D. Q. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, *12*, 505.
- [10] Zheng, Z. F.; Zhang, Q. J.; Chen, R. Y.; Yu, D. Q. *J. Asian Nat.*

- Prod. Res.* **2012**, *14*, 263.
- [11] Yu, D. Q.; Xie, F. Z.; Chen, R. Y.; Huang, Y. H. *Chin. Chem. Lett.* **1996**, *7*, 721.
- [12] Huang, Y. H.; Yu, D. Q. *Chin. Chem. Lett.* **1996**, *7*, 896.
- [13] Luo, H.; Liu, Y. F.; Liang, D.; Hao, Z. Y.; Wang, Y. Zhang, C. L.; Zhang, Q. J.; Yu, D. Q. *Helv. Chim. Acta* **2013**, accepted.
- (Zhao, C.)