冬凌草甲素的结构修饰与生物活性研究进展

戴 一^{*,a,c} 仲 飞^b(^a 安徽新华学院药学院 合肥 230088)(^b 安徽医科大学第一附属医院肿瘤科 合肥 230022)(^c 中国科学技术大学化学系 合肥 230026)

摘要 冬凌草甲素为对映贝壳杉烷类二萜化合物, 主要分布在中草药冬凌草及相关植物中, 具有多种生物活性如抗肿瘤、抗菌、抗炎等. 主要综述了 2000 年以来冬凌草甲素的多功能结构修饰, 表明冬凌草甲素结构修饰是提高冬凌草甲素药理活性的一种有效途径.

关键词 冬凌草甲素; 结构修饰; 抗肿瘤活性; 抗分枝杆菌活性

Advances in the Study of Structural Modification and Biological Activities of Oridonin

Dai, Yi^{*,a,c} Zhong, Fei^b(^a Pharmacology College, Anhui Xinhua University, Hefei 230088)(^b Department of Oncology, First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022)(^c Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract Oridonin, an ent-kaurane diterpenoid, is found in the Chinese herb *Rabdosia rubescens* and some related species, and has various biological activities such as anti-tumor, anti-microbial, anti-inflammatory, and so on. This review provides an overview of the multifunctional effects of the structural modification of oridonin since 2000, suggesting that it may be effective choice for improving pharmacological activities.

Keywords oridonin; structural modification; anti-cancer activity; anti-mycobacterial activity

冬凌草甲素(**1**)为对映贝壳杉烷类二萜, 来源于中草药冬凌草(*Rabdosia rubescens*)及相关植物. 冬凌草甲素具有多种药理活性如抗炎、抗微生物和抗肿瘤等作用, 尤其是抗肿瘤作用受到极大的关注^[1], 如由冬凌草等 8 种中草药组成的 PC-SPES 复方临床有效治疗前列腺癌, 其中冬凌草甲素起着非常关键的作用^[2]. 冬凌草甲素的抗肿瘤机制复杂, 涉及细胞周期阻滞、凋亡、自噬、癌蛋白调节、ROS 聚集、MAPKs 和 PI3K/Akt 信号通路调节及 MicroRNAs 正常表达改变等^[3]. 另外, 冬凌草甲素在非癌症疾病治疗方面也具有一定的潜力^[4]. 鉴于冬凌草甲素多样的药理作用, 其应用性开发值得深入研究, 但冬凌草甲素也存在不足, 如水溶性差、药理作用温和及没有靶向性等, 针对上述不足, 对冬凌草甲素进行结构修饰是有效的改善方法. 结构修饰对于优化药物结

构、改善药物体内过程及提高活性等也起到积极作用^[5], 多年来冬凌草甲素结构修饰国内外研究活跃, 取得了一定成果, 本文通过检索 web of science 和 SciFinder 对冬凌草甲素结构修饰进行综述, 以期对冬凌草甲素的进一步开发提供参考.

1 冬凌草甲素结构修饰与抗肿瘤活性

1.1 C(1)位或(和)C(14)位修饰

冬凌草甲素的结构修饰位点较多, 其中对 C(1)-OH 和 C(14)-OH 修饰是常采用的修饰方式之一. 最简单的 C(1)-OH 和 C(14)-OH 修饰是利用这两个位点羟基活性的差异, 通过氧化或与酰氯、酸酐等一步反应进行修饰 (Scheme 1), 如冬凌草甲素直接 C(14)位羟基乙酰化, 获

* Corresponding author. E-mail: daiyi@mail.ustc.edu.cn

Received February 9, 2017; revised March 7, 2017; published online March 17, 2017.

Project supported by the Key National Natural Science Foundation of Department of Education of Anhui Province (No. KJ2016A301).

安徽省教育厅重点自然科学基金(No. KJ2016A301)资助项目.

化合物 13a~13i、14a~14i 的制备即是通过路线 A

Route A

$R = \text{any group}$
 $R^1 = H, Ac, n\text{-PrSO}_2$

Route B

$n = 2, 3$
 $R = \text{any group}$
 $R^1 = H, Ac, \text{or } n\text{-PrSO}_2$
 $X = O, NH$

Chin. J. Org. Chem. 2017, 37, 1701~1713

方式实现, 体外实验显示冬凌草甲素衍生物 **13c~13i**、**14c~14i** 对 BGC-7901、SW-480、HL-60、BEL-7402、A549 和 B16 等 6 种癌细胞的抑制活性强于冬凌草甲素. 其中部分衍生物 **13h**、**13i**、**14e** 对 H22 荷瘤小鼠活性也强于冬凌草甲素和环磷酰胺. 化合物 **13i** 和 **14e** 活性最强, 对 HL-60 细胞化合物 **14e** 的 IC_{50} 值为 $0.84 \mu\text{mol/L}$, 对 BEL-7402 细胞化合物 **13i** 的 IC_{50} 值为 $1.00 \mu\text{mol/L}$ ^[8].

冬凌草甲素较高级的 C(14)位修饰则是在 C(14)-OH 以路线 A 的方式引入具有不同功能的基团或药物, 以形成杂合体, 通过协同作用发挥抗肿瘤. 呋咱氮氧化物为 NO 供体, 通过巯基还原释放气体信使分子 NO^[9]. NO 在生理病理方面具有多种功能, 如抗肿瘤、抗炎、血管舒张等^[10]. 对类巨噬细胞 U937, NO 通过调节自噬和激活 NF- κ B-COX-2-IL-1 β 途径进一步促进冬凌草甲素诱导自噬所增强的胞葬作用^[11]. 因此, 把冬凌草甲素和 NO 供体拼合形成杂合体是一种新颖的抗肿瘤候选化合物. 基于这种策略, Li 等以路线 A 方式在冬凌草甲素或其衍生物的 C(14)位引入呋咱氮氧化物, 得化合物 **15a~15i**、**16a~16i** 和 **17a~17i**. 所合成的冬凌草甲素呋咱氮氧化物杂合体在体外 60 min 都能释放较高水平的 NO, 化合

物 **15a~15i**、**16a~16i** 和 **17a~17i** 相比于冬凌草甲素(**1**)及 1-氧代-冬凌草甲素(**5**), 对 4 种肿瘤细胞(K562、Bel-7402、MGC-803、CaEs-17)都显示了有效的抗增殖活性, 它们的抗增殖活性与 NO 释放相关, NO 释放越多, 抗增殖活性越强. 其中化合物 **15h** 抗癌活性最强, 对 K562 细胞 IC_{50} 值为 $1.82 \mu\text{mol/L}$, 对 MGC-803 细胞 IC_{50} 为 $1.81 \mu\text{mol/L}$, 对 Bel-7402 细胞 IC_{50} 为 $0.86 \mu\text{mol/L}$ ^[12].

基于同样的策略, Xu 等^[13]以路线 B 方式在冬凌草甲素或其衍生物的 C(14)位引入另一种 NO 供体(diazeniumdiolates), 形成杂合体(**18a~18d**、**19a~19d**、**20**). 所有的杂合体都显示了有效的抗增殖作用, IC_{50} 值在 $1.84\sim17.01 \mu\text{mol/L}$ 之间, 且抗增殖作用与细胞内 NO

释放密切相关, 其中化合物 **19d** 活性最强, 对 Bel-7402 细胞其诱导凋亡能力比冬凌草甲素还强, 且随着给药剂量的增加 **19d** 能增加 S 期细胞的比例而降低 G1 期细胞的比例, 与冬凌草甲素不同, 冬凌草甲素主要阻滞细胞于 G1 期. 可见冬凌草甲素/NO 供体杂合体是有效的抗癌候选药物.

氮芥是一类强烷化剂类抗癌药物, 通过影响 DNA 的合成来抑制癌细胞的增殖, 但氮芥类药物选择性差, 常伴随严重的毒副作用, 易出现耐药性. 把氮芥类药物与其他类药物组合是提高抗癌活性降低毒副作用的有效选择. 在冬凌草甲素的 C(14)-OH 除了引入 NO 供体外, 还可以与氮芥相连. Xu 等^[14]以路线 A 方式在 C(14) 位引入 6 种不同氮芥化合物, 合成了冬凌草甲素-氮芥杂合体(**21a**~**21f**, **22a**~**22c**, **23a**~**23c**). 对 K562、MCF-7、Bel-7402 和 MGC-803 细胞, 大部分杂合体都比其母体化合物冬凌草甲素或临床应用的氮芥类药物活性强. 而且代表化合物 **21a**~**21c** 对多药耐药细胞株 SW620/AD300 和 NCI-H460/MX20 具有抗增殖活性. 对 MCF-7 细胞, 化合物 **21b** 具有很强抑制活性, 其 IC_{50} 值比冬凌草甲素低 21 倍, 且对癌细胞具有选择性. 对 Bel-7402 细胞, 化合物 **21b** 诱导细胞凋亡, 影响其细胞周期进程. 这样的合成设计对于改善氮芥的选择性具有重要意义.

氨基酸是另一类重要的物质, 具有多种生物学功能

如参与蛋白质合成等生物合成途径, 与正常细胞相比在癌细胞中某些氨基酸发生了改变^[15]. 药物通过氨基酸修饰可以提高药物水溶性、细胞渗透性、靶向性及缓释等^[16]. 冬凌草甲素另外一种 C(14)-OH 修饰是通过路线 B 方式在冬凌草甲素的 C(14) 位引入不同的氨基酸酯, 得到化合物 **24a**~**24d**, **25a**~**25f**, 化合物 **24c**, **24d** 和 **25e** 对 BGC-7901、SW-480、HL-60、BEL-7402、A549

和 B16 等 6 种肿瘤细胞具有有效活性, 其中化合物 **24c**、**24d** 比冬凌草甲素和环磷酰胺的活性更强. 因此这三个化合物具有的抗肿瘤潜力, 值得进一步深入研究^[17], 也说明合成冬凌草甲素和氨基酸的杂合体是抗癌药物开发的方向之一.

针对冬凌草甲素作用机制不明确的问题, 还可以在 C(14) 位引入荧光基团制备冬凌草甲素的荧光探针进行冬凌草甲素作用机制的研究. 如 Xu 等^[18]采用路线 A 的方式设计合成了一系列该类型化合物 **26a**~**26e**、**27a**~**27c**, 其中化合物 **26d** 效果最佳, 该化合物能被肿瘤细胞快速摄取且主要定位于线粒体. 通过该法证实细胞色素 c 在冬凌草甲素诱导的线粒体介导凋亡中起着重要作用; α,β -不饱和酮是冬凌草甲素保持活性的种重要基团, 关乎冬凌草甲素的摄取、定位及细胞毒性等. 通过这种化合物设计, 对于冬凌草甲素分子作用机制的揭示具有重要的价值.

1.2 C(1)、C(2)位[或 C(1)、C(2)、C(3)位]修饰

冬凌草甲素的 C(1)、C(2)位[或 C(1)、C(2)、C(3)位]修饰不同于单纯的 C(1)位的简单氧化或酰化修饰, 修饰的策略主要是在 C(1)、C(2)位[或 C(1)、C(2)、C(3)位]引入杂环结构或官能团等. 通过这样的修饰可以提高药物的活性及改善冬凌草甲素的水溶性. 对许多药物, 噻唑环是一个重要的结构片段. 冬凌草甲素 C(1)、C(2)位修饰的研究是在冬凌草甲素 A 环 C(1)、C(2)位通

过 1-羰基-2-溴冬凌草甲素衍生物与硫代乙酰胺或 *N*-取代硫脲在无保护基条件下的韩奇反应融合一个噻唑环, 这样可制得化合物 **33a**~**33h**. 这种修饰能把更多氮原子插入冬凌草甲素的核心骨架, 并在酸性条件下生成盐 (Scheme 3). 其中化合物 **33a**~**33e**、**33g**~**33h** 等对乳腺癌细胞, 胰腺癌细胞和前列腺癌细胞表现出有效的活性的抗增殖作用, IC_{50} 值在 $0.1 \sim 1 \mu\text{mol/L}$ 之间, 且水溶性显著提高. 这些新的化合物不仅诱导细胞凋亡, 抑制三阴-MDA-MB-231 乳腺癌细胞的生长, 而且也有效对抗耐药性 ER(+)-MCF-7 细胞^[19].

另外一种 C(1)、C(2)位修饰则是通过一个温和且精确的方法构建了一个 3,4-二氢吡喃环插入冬凌草甲素 A 环的衍生物, 该反应通过反电子需求狄尔斯阿尔德 (HAD) 反应获得. 具体过程为通过在 1-氧代-冬凌草甲素(**5**) A 环引入环外烯酮结构, 得化合物 **34**, 两分子化合物 **34** 通过烯酮发生自身-HAD 二聚化得到二聚体化合物 **35**, 同理也可用化合物 **34** 与乙烯基醚或二乙烯基硫发生交叉-HAD 制得 (Scheme 4), 该反应具有区域选择性和立体选择性, 提供了一种制备融合二氢吡喃二萜化合物的方法, 所得产物对于克服耐药性具有潜力^[20].

三氮唑类化合物可提高药物的靶向性及细胞穿透性, 对于 C(1)、C(2)、C(3)位的修饰, Ding 等^[21]通过 Cu(I) 催化的叠氮-炔环化反应 (CuAAC) 在温和的条件下合成了一系列冬凌草甲素融合三氮唑的化合物. 合成过程较为复杂, 首先对冬凌草甲素 C(7)、C(14)位羟基进行保护, 在此基础上在 C(1)位引入甲磺酸酯后消除获得关键中间体 C(1)、C(2)位为双键的化合物 **37**, 以化合物 **37** 为起点分两条路线引入叠氮基, 所得的叠氮衍生物在 CuI 催化下再分别与苯乙炔(4-叔丁基苯乙炔)反应及 5% HCl 条件下脱去 C(7)、C(14)位保护基, 得到 1,2,3-三氮唑衍生物 **43a**、**43b**、**45a**、**45b**、**49a**、**49b** 及相关中间体 (Scheme 5). 合成过程立体可控, 收率良好, 且由于在 A 环引入了三氮唑化合物 **43a**、**44a**、**45a**、**48b**、**49b** 对乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 抗增殖活性比冬凌草甲素强.

除了在 A 环插入杂环之外, 还可在 A 环再引入一个烯酮的结构, 这样同时在冬凌草甲素的母环结构上具有了两个烯酮结构, 丰富了功能基及立体化学. 可采用了两种方法引入烯酮, 一种通过消除反应在 C(1)、C(2)位引入双键, 在此基础上在 C(3)位烯丙基位氧化得到酮, 所得产物为 **51**; 另一种则通过 3,7 位重排获得一个新颖的烯酮, 得化合物 **58** (Scheme 6). 化合物 **50**~**53**、**56** 对乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 具有显著诱导细胞凋亡抑制细胞克隆形成的作用, 相反对人正常乳腺上皮细胞与冬凌草甲素相比, 毒性相当或略低^[22].

图式 3 A 环融合 2-氨基噻唑的冬凌草甲素衍生物合成

Scheme 3 Synthesis of 2-amino thiazole-fused oridonin derivatives

图式 4 化合物 35 的合成路线

Scheme 4 Synthetic route of compound 35

2.3 C(6), C(7)位[或 C(15), C(16)位]开环修饰

冬凌草甲素 C(6)、C(7)位连二醇通过 NaIO_4 氧化开环反应视 C(1)位取代基的不同可得到两种类型的衍生, 当冬凌草甲素 C(1)为羟基时, 主要得延命素型衍生物 **59**, 并可进一步通过琼斯试剂氧化得延命素型衍生物 **60**; 当冬凌草甲素 C(1)-OH 氧化为羰基或乙酰化后再被 NaIO_4 氧化开环, 则得到螺内酯型衍生物 **61**、**62** (Scheme 7). 所有合成衍生物能显著抑制肿瘤细胞的增殖. 细胞毒活性最强的化合物 **61**, 对 A549 细胞与紫杉醇活性相当, 对 Bel-7402 活性稍弱于紫杉醇. 对胃癌 MGC-803 荷瘤小鼠, 化合物 **61** 活性比其母体化合物冬凌草甲素活性还强^[23].

化合物 **59**、**61**、**62** 还可以进一步通过相当于冬凌草甲素的 C(14)-OH 与不同的含羧基结构片段相连. 以化合物 **59** 为原料进行的修饰得到化合物 **63a~63j**. 对 4 种癌细胞(K562、MGC-803、CaEs-17、Bel-7402)的增殖抑制活性, 所得目标化合物比冬凌草甲素及中间体化合物 **59** 都强. 有些化合物如 **63d**、**63f**、**63h** 等在 K562、Bel-7402、MGC-803 细胞中比阳性药物紫杉醇活性还强. 化合物 **63g** 对肝癌 Bel-7402 细胞在很低的微摩尔浓度水平就可影响细胞周期, 诱导细胞凋亡, 其作用机制研究显示是通过线粒体相关的 caspase 依赖性途径激发氧化应激实现^[24]; 以化合物 **61** 为原料修饰得到产物 (**64a~64k**)活性均比化合物 **61** 活性强, 与紫杉醇活性相当^[23]; 以化合物 **62** 为原料修饰得到化合物 **65a~65j**,

图式 5 A 环插入三唑的冬凌草甲素衍生物合成

Scheme 5 Synthesis of 1,2,3-triazoles-installed oridonin derivatives

图式 6 冬凌草甲素双烯酮衍生物合成

Scheme 6 Synthesis of dienone oridonin derivatives

图式 7 化合物 59~62 合成路线
Scheme 7 Synthetic route of compounds 59~62

相比起始物 **62** 都有增强, 其中最有效的化合物 **65j** 比阳性对照紫杉醇活性还强, 对 K562 的 IC_{50} 为 $0.39 \mu\text{mol/L}$, 对肝癌 Bel-7402 的 IC_{50} 为 $1.39 \mu\text{mol/L}$. 细胞内机制显示 **65j** 在低的微摩尔浓度即可诱导肝癌 Bel-7402 细胞凋亡. 可见, 冬凌草甲素螺内酯型的衍生物对肿瘤细胞有显著的抑制活性及凋亡诱导能力^[25].

另外化合物 **61**、**62** 可以分别和 NO 供体结合, 进一步在 C(14)位进行修饰制得可释放 NO 的不同冬凌草甲素螺内酯型衍生物 **66a~66f** 和 **67a~67f**. 所有制备的衍生物对人肿瘤细胞 Bel-7402、K562、MGC-803 和 CaEs-17 的活性均比母体化合物冬凌草甲素及化合物 **61**、**62** 强, 其中化合物 **67d** 抗增殖作用最强, 对 4 种肿瘤细胞的 IC_{50} 值分别为 0.86 、 1.74 、 1.16 和 $3.75 \mu\text{mol/L}$, 且在 60 min 内是所有衍生物中 NO 释放水平最高的衍生物,

60 min 释放超过 $25 \mu\text{mol/L}$. 进一步的机制研究表明化合物 **67d** 在微摩尔浓度即可阻滞 S 期 Bel-7402 细胞, 通过线粒体介导途径诱导细胞凋亡^[26].

冬凌草甲素的 C(15)、C(16)位开环反应则需先通过在臭氧氧化 C(16)、C(17)位双键形成 C(16)位羰基, 再在过氧化氢的条件下氧化生成 C(15)、C(16)位开环产物 **69**, 通过化合物 **69** 上的羧基与胺反应, 得化合物 **70**. 化合物 **70** 通过两种途径最终合成了化合物 **72** (Scheme 8)^[27]. 但化合物 **72** 活性未做研究, 早前报道冬凌草甲素 D 环上的 α,β -不饱和羰基结构在衍生物中保存, 研究显示该

图式 8 化合物 72 合成路线
Scheme 8 Synthetic route of compound 72

结构片段对于冬凌草甲素的抗癌活性至关重要,破坏该结构有损其生物活性^[28],因此这种结构修饰是否影响活性,需进一步研究。

2.4 C(17)位或 C(6)位修饰

糖基化衍生物参与多种重要的生理、病理过程,具有巨大的医药开发价值,同时糖基化对于改善药物的水溶性、靶向性也起到重要作用^[29]。因此天然产物的糖基化是结构修饰的一个重要方向。Yan 等^[30]通过对冬凌草甲素 C(7), C(14)位保护, C(1)位乙酰化后与保护的葡萄糖溴化物发生 Koenigs-Knorr 反应,再进一步脱保护制得冬凌草甲素 C(6)位为葡萄糖基化的衍生物 **75**,总收率为 23.0% (Scheme 9)。然而该文献没有进行活性及作用机制研究。众所周知,癌细胞需要摄取更多的葡萄糖以维持细胞的稳态、生长和增殖,存在瓦博格效应。葡萄糖转运体 GLUT1 在某些肿瘤细胞中过表达^[31]。因此冬凌草甲素 C(6)位引入葡萄糖是否可以增加细胞摄取,提高抗癌活性值得进一步研究。

图式 9 化合物 **75** 合成路线

Scheme 9 Synthetic route of compound **75**

冬凌草甲素 D 环上的 α,β -不饱和羰基结构片段对于冬凌草甲素的抗癌活性至关重要,破坏该结构有损其生

物活性^[28]。冬凌草甲素 D 环上的 α,β -不饱和羰基结构真的不能改变吗? Yan 等实验结果得出与上述矛盾的结果。他们通过在 α,β -不饱和酮发生迈克尔加成反应在 C(17)位引入苯胺衍生物,得到没有保留 D 环 α,β -不饱和羰基结构的衍生物 **76a~76d** (Scheme 10)。这些冬凌草甲素衍生物对 KB 细胞的抑制活性与冬凌草甲素相当,当 R 为吸电子基时活性则高于冬凌草甲素^[32]。

图式 10 冬凌草甲素 C(16)和 C(17)位结构修饰

Scheme 10 Structure modification on C(16) and C(17) position of oridonin

2 冬凌草甲素结构修饰与抗分枝杆菌活性

2.1 冬凌草甲素的 1 位或(和)14 位修饰

冬凌草甲素除了具有抗肿瘤活性外,还具有抗分枝杆菌的活性。以冬凌草甲素(**1**)、1-氧代-冬凌草甲素(**5**)和 1-乙酰冬凌草甲素(**10**)为原料,与不同羧酸反应,在 C(14)位通过酯键引入不同结构片段,所得产物 **77a~77d**、**78a~78c**、**79a~79l** 体外筛选了对 *Mycobacterium phlei*、*Mycobacterium smegmatis* 和 *Mycobacterium marinum* 的活性,5 个化合物(**79c**、**79i**、**79j**、**79k**、**79l**)对 *M. phlei* 显示了显著的抑制活性,最小抑菌浓度(MIC)均小于 2 $\mu\text{g/mL}$ 。结构中包含反式肉桂酸单元的化合物 **79k** 活性最强, MIC=0.5 $\mu\text{g/mL}$,相当于抗结核药链霉素^[33]。化合物 **77d** 对 *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 则显示了很强的活性,其 IC₅₀ 值为 17.1 $\mu\text{g/mL}$,可作为先导化合物进一步研究^[34]。

2.2 6,7 位开环修饰

冬凌草甲素的延命素型衍生物 C(14)位修饰产物也具有抗分枝杆菌的作用。对化合物 **59**、**60** 分别与不同羧酸反应得化合物 **80a~80m** 及化合物 **81a~81k**。其中化合物 **80c~80e**、**80g**、**80j**、**80l**、**81a~81g**、**81i~81k** 对 *M. phlei* 具有显著抑制活性, MIC 值均小于 2 $\mu\text{g/mL}$ 。其中结构中包含反式-肉桂酸片段的化合物 **80d**、**81c**、**81d**、**81j** 活性最强, MIC=0.5 $\mu\text{g/mL}$,与链霉素相当^[33,34]。

3 冬凌草甲素的修饰其他作用

3.1 冬凌草甲素修饰与体内过程

对冬凌草甲素 C(14)位进行修饰除了可以改善药理活性外, 还可以改善药物的体内过程如在冬凌草甲素的 C(14)位引入二硫键的衍生物(82~84), 可通过两条路线合成: 一条是首先把冬凌草甲素与 3-(2-吡啶二硫基)丙酸在二环己基碳二亚胺(DCC)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)条件下反应, 所得产物 82 再与 3-巯基-1,2-丙二醇发生巯基-二硫键交换得终产物 84; 另外一条路线为冬凌草甲素与另一个含羧基的二硫化物反应, 再脱去缩酮制得

化合物 84 (Scheme 11). 所得产物具有生物还原响应的二硫键, 当用谷胱甘肽还原可释放出冬凌草甲素, 已通过高效液相色谱(HPLC)证明^[35]. 但该研究没有研究其活性, 尤其是具有二硫键的化合物在谷胱甘肽(GSH)条件下可释放出硫化氢, 为 H_2S 供体, 硫化氢为一种信使分子, 具有多种生物活性^[36], 因此该课题值得在硫化氢供体的角度进一步探索.

聚乙二醇(PEG)化广泛地应用于药物的结构修饰, 通过 PEG 化修饰可改善药物的水溶性及延长药物的体内循环时间^[37]. Shen 等^[38]通过在冬凌草甲素 C(14)位与丁二酸酐反应引入一个羧基, 在此基础上与不同分子量

图式 11 化合物 84 合成路线
Scheme 11 Synthetic route of compound 84

的 MeO-PEG-NH₂ 反应, 间接在冬凌草甲素的 C(14) 位进行了 MeO-PEG 的修饰 (Scheme 12), 所得产物 86 水溶性提高, 其水溶性及药物释放与 PEG 分子量相关, PEG 分子量越低, 产物水溶性越高, 高分子量的 PEG 修饰, 产物具有缓释作用, 而且释放具有 pH 响应的特点. 药代动力学显示, 相比于冬凌草甲素, 产物的清除半衰期延长. 可见 PEG 化是一个有前景的药物运输方式. 对于合成的产物是否具有两亲性, 是否可自组装成纳米粒值得进一步探讨.

3.2 转化为其他天然产物

以冬凌草甲素为起始原料合成其他天然产物是冬凌草甲素结构修饰的进一步延伸, 早期研究报道了以冬凌草甲素为原料合成了 ericalyxin B、dehydroericalyxin A、14-hydroxyericalyxin B 和 14-hydroxudehydroericalyxin A^[39] 及 (16*R*)-dihydrolongikaurin A^[40]. 近期则报道了以冬凌草甲素为原料 19 步合成了 semiaquilegin A (100) 及其中间体 87~99 (Scheme 13)^[41], 可见冬凌草甲素是一个多用途的天然产物.

4 前景与展望

冬凌草甲素在自然界中主要分布在香茶菜属植物,

具有抗肿瘤、抗炎和抗菌等多种生物活性, 具有潜在药用价值, 但以冬凌草甲素单体作为药物并未在临床应用, 在临床上多以其所在植物冬凌草提取物用于治疗咽炎及抗癌等. 冬凌草甲素通过结构修饰可达到多种功能如提高其生物活性、改善其水溶性、改变其体内药动学过程等, 因此对冬凌草甲素的结构修饰越来越受到重视, 其结构修饰主要在 C(1) 位、C(14)、C(6) 和 C(7) 位等, 所获得衍生物大都表现出优良的活性. 尽管冬凌草甲素的结构修饰取得了积极进展, 但也面临着一些问题: (1) 冬凌草甲素水溶性差, 但其结构修饰后有的衍生物水溶性依然没有得到改善, 对生物利用度可能具有一定影响; (2) 冬凌草甲素部分衍生物生物活性有了较大的提高, 但大都处于实验室阶段, 需要进一步药理验证走向临床; (3) 目前冬凌草甲素具体作用靶点还不十分具体, 设计的冬凌草甲素衍生作用靶点不明确. 鉴于以上问题, 结合冬凌草甲素结构修饰已经取得的成就, 为今后设计出活性更佳的衍生物提供了参照. 随着冬凌草甲素结构修饰的活跃, 进一步深入开展冬凌草甲素结构修饰, 尤其是设计能追踪冬凌草甲素体内过程、细胞内过程, 甚至是具体作用靶点的衍生物更具有价值, 对于打开冬凌草甲素临床应用大门具有重要意义.

图式 12 化合物 86 合成路线
Scheme 12 Synthetic route of compound 86

图式 13 Semiaquilegin A 合成路线
Scheme 13 Synthetic route of semiaquilegin A

References

- [1] Ding, Y.; Ding, C. Y.; Ye, N.; Liu, Z. Q.; Wold, E. A.; Chen, H. Y.; Wild, C.; Shen, Q.; Zhou, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 102.
- [2] Marks, L. S.; Dipaola, R. S.; Nelson, P.; Chen, S.; Heber, D.; Belldgrun, A. S.; Lowe, F. C.; Fan, J.; Leaders, F. E.; Pantuck, A. J.; Tyler, V. E. *Urology* **2002**, *60*, 369.
- [3] (a) Li, C. Y.; Wang, E. Q.; Cheng, Y.; Bao, J. K. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2011**, *43*, 701.
(b) Tian, W.; Chen, S. Y. *Chin. J. Integr. Med.* **2013**, *19*, 315.
(c) Liu, Z.; Ou, Y. L.; Peng, H.; Zhang, W. Z. *Cell Proliferation* **2012**, *45*, 499.
(d) Zhao, Z.; Chen, Y. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2014**, *15*, 1083.
- [4] Owona, B. A.; Schluesener, H. J. *Drugs R & D* **2015**, *15*, 233.
- [5] Chen, J. C.; Li, W. L.; Yao, H. Q.; Xu, J. Y. *Fitoterapia* **2015**, *103*, 231.
- [6] Wu, X.; Zhao, F.; Liu, K. *Chin. Tradit. Herbal. Drugs* **2009**, *40*, 348 (in Chinese).
(伍旭, 赵烽, 刘珂, 中草药, **2009**, *40*, 348.)
- [7] Yan, X. B.; Li, W.; Liu, H. M. *J. Zhengzhou Univ. (Eng. Sci.)* **2006**, *27*, 113 (in Chinese).
(闫学斌, 李雯, 刘宏民, 郑州大学学报(工学版), **2006**, *27*, 113.)
- [8] Xu, J. Y.; Yang, J. Y.; Ran, Q.; Wang, L.; Liu, J.; Wang, Z. X.; Wu, X. M.; Hua, W. Y.; Yuan, S. T.; Zhang, L. Y.; Shen, M. Q.; Ding, Y. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4741.
- [9] Ferioli, R.; Folco, G. C.; Ferretti, C.; Gasco, A. M.; Medana, C.; Fruttero, R.; Civelli, M.; Gasco, A. *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *114*, 816.
- [10] Carpenter, A. W.; Schoenfish, M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3742.
- [11] Zhang, L.; He, H.; Ye, Y.; Liu, W.; Fan, S.; Tashiro, S.; Onodera, S.; Ikejima, T. *Free Radical Res.* **2012**, *46*, 1207.
- [12] (a) Li, D. H.; Wang, L.; Cai, H.; Jiang, B. W.; Zhang, Y. H.; Sun, Y. J.; Xu, J. Y. *Chin. J. Nat. Med.* **2012**, *10*, 471.
(b) Li, D. H.; Wang, L.; Cai, H.; Zhang, Y. H.; Xu, J. Y. *Molecules* **2012**, *17*, 7556.
- [13] Xu, S. T.; Wang, G. Y.; Lin, Y.; Zhang, Y. J.; Pei, L. L.; Yao, H.; Hu, M.; Qiu, Y. Y.; Huang, Z. J.; Zhang, Y. H.; Xu, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2795.
- [14] Xu, S. T.; Pei, L. L.; Wang, C. Q.; Zhang, Y. K.; Li, D. H.; Yao, H. Q.; Wu, X. M.; Chen, Z. S.; Sun, Y. J.; Xu, J. Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 797.
- [15] Tsun, Z. Y.; Possemato, R. S. *Cell Dev. Biol.* **2015**, *43*, 22.
- [16] Vig, B. S.; Huttunen, K. M.; Laine, K.; Rautio, J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2013**, *65*, 1370.
- [17] Wang, L.; Ran, Q.; Li, D. H.; Yao, H. Q.; Zhang, Y. H.; Yuan, S. T.; Zhang, L. Y.; Shen, M. Q.; Xu, J. Y. *Chin. J. Nat. Med.* **2011**, *9*, 194.
- [18] Xu, S. T.; Luo, S. S.; Yao, H.; Cai, H.; Miao, X. M.; Wu, F.; Yang, D. H.; Wu, X. M.; Xie, W. J.; Yao, H. Q.; Chen, Z. S.; Xu, J. Y. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5022.
- [19] Ding, C. Y.; Zhang, Y. S.; Chen, H. J.; Yang, Z. D.; Wild, C.; Chu, L. L.; Liu, H. L.; Shen, Q.; Zhou, J. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5048.
- [20] Ding, C. Y.; Wang, L. L.; Chen, H. J.; Wild, C.; Ye, N.; Ding, Y.

- Wang, T. Z.; White, M. A.; Shen, Q.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8442.
- [21] Ding, C. Y.; Zhang, Y. S.; Chen, H. J.; Wild, C.; Wang, T. Z.; White, M. A.; Shen, Q.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3718.
- [22] Ding, C. Y.; Zhang, Y. S.; Chen, H. J.; Yang, Z. D.; Wild, C.; Ye, N.; Ester, C. D.; Xiong, A.; White, M. A.; Shen, Q.; Zhou, J. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8814.
- [23] Wang, L.; Li, D. H.; Xu, S. T.; Cai, H.; Yao, H. Q.; Zhang, Y. H.; Jiang, J. Y.; Xu, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 242.
- [24] Li, D. H.; Xu, S. T.; Cai, H.; Pei, L. L.; Zhang, H. Y.; Wang, L.; Yao, H. Q.; Wu, X. M.; Jiang, J. J.; Sun, Y. J.; Xu, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 215.
- [25] Li, D. H.; Cai, H.; Jiang, B. W.; Liu, G. Y.; Wang, Y. T.; Wang, L.; Yao, H. Q.; Wu, X. M.; Sun, Y. J.; Xu, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 322.
- [26] Li, D. H.; Han, T.; Tian, K. T.; Tang, S.; Xu, S. T.; Hu, X.; Wang, L.; Li, Z. L.; Hua, H. M.; Xu, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4191.
- [27] Zhang, M.; Zhang, Y. M.; Lu, W.; Nan, F. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4436.
- [28] Huang, S. X.; Zhou, Y.; Pu, J. X.; Lia, R. T.; Lia, X.; Xiao, W. L.; Lou, L. G.; Han, Q. B.; Ding, L. S.; Peng, S. L.; Sun, H. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4941.
- [29] Dalziel, M.; Crispin, M.; Scanlan, C. N.; Zitzmann, N.; Dwek, R. A. *Science* **2014**, *343*, 1235681.
- [30] Yan, X. B.; Lei, M.; Zhang, J. Y.; Liu, H. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 222 (in Chinese).
(闫学斌, 雷萌, 张建业, 刘宏民, 有机化学, **2005**, *25*, 222.)
- [31] Szablewski, L. *Biachim. Biophys. Acta* **2013**, *1835*, 164.
- [32] Yan, X. B.; Zhang, J. Y.; Yu, K.; Zhou, X.; Liu, H. M. *J. Zhengzhou Univ. (Med. Sci.)* **2007**, *42*, 39 (in Chinese).
(闫学斌, 张建业, 可钰, 周霞, 刘宏民, 郑州大学学报(医学版), **2007**, *42*, 39.)
- [33] Xu, S. T.; Li, D. H.; Pei, L. L.; Yao, H.; Wang, C.; Cai, H. Q.; Yao, H.; Wu, X. M.; Xu, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2811.
- [34] Xu, S. T.; Pei, L. L.; Li, D. H.; Yao, H.; Cai, H.; Yao, H. Q.; Wu, X. M.; Xu, J. Y. *Fitoterapia* **2014**, *99*, 300.
- [35] Du, M.; Guo, Q. S.; Feng, H.; Lu, G. L.; Huang, X. Y. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 448.
- [36] Song, Z. J.; Ying, M.; Lee, Z. W.; Dai, W. L.; Hagen, T.; Moore, P. K.; Huang, D. J.; Deng, L. W.; Tan, C. H. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 557.
- [37] Veronese, F.; Mero, A. *Biodrugs* **2008**, *22*, 315.
- [38] Shen, J. Y.; Zhang, D. R.; Zhao, Z. X.; Jia, L. J.; Zheng, D. D.; Liu, G. P.; Hao, L. L.; Zhang, Q. Q.; Tian, X. N.; Li, C. Y.; Guo, H. J. *Int. J. Pharm.* **2013**, *456*, 80.
- [39] Zhou, W. S.; Chen, Y. X. *Acta Chim. Sinica* **1990**, *48*, 1185 (in Chinese).
(周维善, 程云行, 化学学报, **1990**, *48*, 1185.)
- [40] Takeda, Y.; Fujita, T. *Chem. Inform.* **1988**, *2*, 379.
- [41] Li, J.; Jiang, Y.; Li, Q. J.; Jia, Y. X.; Tu, P. F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1121.

(Lu, Y.)