

丹参脂溶性成分结构优化研究进展

李兴军^{a,b} 王江^{a,c} 柳红^{*,a,b}^(a) 中国科学院上海药物研究所 新药研究国家重点实验室 上海 201203)^(b) 中国药科大学药学院 南京 211198)^(c) 临港实验室 上海 200031)

摘要 丹参作为一种传统中药在临床上广泛应用于心脑血管疾病的治疗, 对其有效成分及衍生物的研究一直是国内外的研究热点. 丹参的有效成分主要分为脂溶性成分和水溶性成分, 其脂溶性成分具有多种药理活性, 但因其水溶性不足、生物利用度低的缺点限制了临床应用. 为了能够推进丹参脂溶性成分的临床应用, 研究人员以丹参脂溶性成分为先导化合物进行结构优化, 以期能够提高其类药性. 综述了近年来丹参主要脂溶性成分的结构优化及相关药理活性的研究进展, 总结了主要脂溶性成分的成药性结构优化策略以及该类衍生物的合成方法, 阐述了不同位置结构优化对药理活性的影响, 旨在为丹参脂溶性成分创新药物的研发提供新的研究思路.

关键词 丹参; 脂溶性成分; 结构优化

Research Progress on Structural Optimization on the Lipid-Soluble Ingredients of *Salvia miltiorrhiza*Li, Xingjun^{a,b} Wang, Jiang^{a,c} Liu, Hong^{*,a,b}^(a) State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203)^(b) School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198)^(c) Lingang Laboratory, Shanghai 200031)

Abstract As a traditional Chinese medicine, *Salvia miltiorrhiza* has been widely applied in the treatment of cardiovascular diseases in clinical. Research on its active components and derivatives has become an issue of great focus both domestically and internationally. The active ingredients of *Salvia miltiorrhiza* are mainly divided into lipid-soluble and water-soluble ingredients with the lipid-soluble ones performing various pharmacological properties. However, their poor solubility and bioavailability have limited their clinical applications. In order to promote the clinical application of lipid-soluble ingredients of *Salvia miltiorrhiza*, these components are used as lead compounds to perform structural optimization to improve drug-like properties. In order to generate novel research ideas for the development of novel drugs based on lipid-soluble ingredients of *Salvia miltiorrhiza*, the research progress of structural optimization and related biological activities of the major lipid-soluble ingredients of *Salvia miltiorrhiza* in recent years is reviewed, the structural optimization strategy of the drug-like properties of these compounds and the synthetic approaches of their derivatives are summarized, and the effects of different structure modifications on pharmacological activities are described.

Keywords *Salvia miltiorrhiza*; lipid-soluble ingredients; structural optimization

丹参是唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza*)的干燥根和根茎, 作为传统中药, 其入药历史悠久, 始载于《神农本草经》. 在现代临床上丹参主要用于心脑血管系统疾病的治疗, 此外, 还具有抗肿瘤、抗菌、抗炎以及保护器官等广泛的药理活性^[1-3], 属于大宗中药材. 自 20

世纪 30 年代以来, 研究人员对其有效成分及相关药理活性进行了深入的研究. 丹参的有效成分按照溶解性可以分为脂溶性成分和水溶性成分. 水溶性成分主要为多聚酚酸类化合物, 多具有抗心肌缺血活性, 主要包括丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 A (salvianolic acid A)、丹酚酸

* Corresponding author. E-mail: hliu@simm.ac.cn

Received June 29, 2022; revised September 14, 2022; published online October 31, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82130105).

国家自然科学基金(No. 82130105)资助项目.

B (salvianolic acid B)等(图 1)^[3].

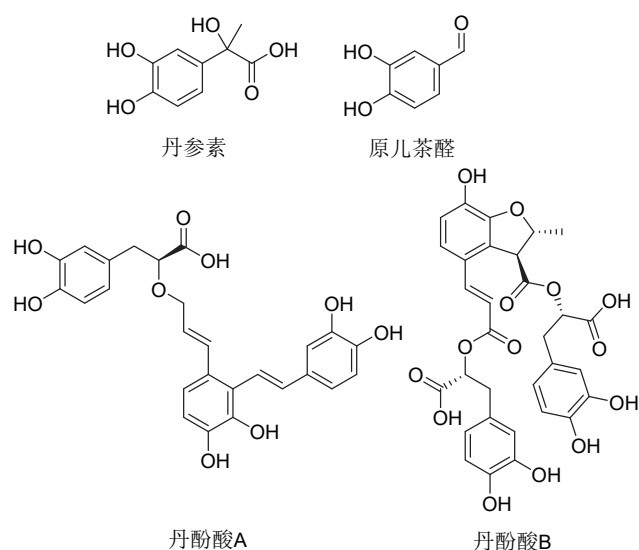


图 1 丹参主要水溶性成分

Figure 1 Main water-soluble ingredients of *Salvia miltiorrhiza*

脂溶性成分是以丹参酮为代表的脂溶性松香烷二萜类化合物, 具有抗癌、抗炎、抗菌、抗病毒以及抗心血管疾病等临床药理作用^[3-4]. 按照结构可以分为丹参酮 I、丹参酮 IIA、丹参酮 IIB、隐丹参酮、二氢丹参酮等. 丹参酮类化合物均具有 A、B、C、D 四个环, C 环含有醌类结构, 容易被还原为二酚类衍生物, 二酚氧化后又可转化为醌类结构, 此过程在生物体内可起到传递电子的作用; 而且丹参酮的体内代谢产物也能够促进或干扰机体的多种反应. 丹参脂溶性成分除了丹参酮类化合物之外, 2004 年首次分离得到的新丹参内酯由于其可特异性作用于乳腺癌细胞引起了研究人员的广泛关注^[5](图 2).

虽然丹参脂溶性成分具有多种药理活性, 但其存在溶解度极低、半衰期短以及生物利用度低等成药性缺陷, 大大限制了其临床使用. 多年来, 针对丹参脂溶性有效成分成药性不足的缺点进行结构优化一直是丹参有效成分研究领域的热点. 本文针对丹参脂溶性有效成分的结构优化研究进展进行归纳与总结, 旨在为相关药物的研究提供新的研究依据和研发思路.

1 丹参酮 IIA 结构优化

丹参酮 IIA 是丹参脂溶性成分中含量最高的化合物 ($2.7 \sim 7.2 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$), 也是人们研究最多的丹参脂溶性成分^[6]. 丹参酮 IIA 的结构特点为: A 环为 4-C 位角甲基取代环己烷、B 环为苯环、C 环为邻醌结构、D 环为甲基取代的呋喃环(图 3). 其药理活性广泛, 具有抗动脉粥样

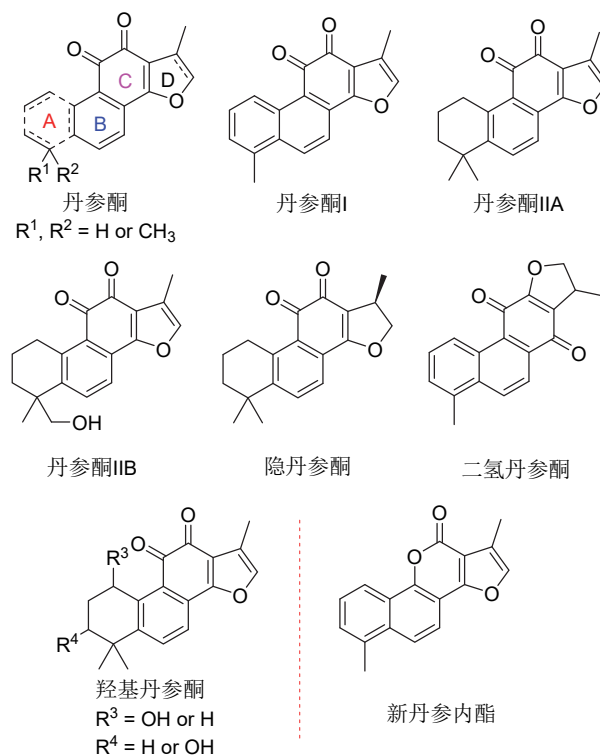


图 2 丹参主要脂溶性成分

Figure 2 Main lipid-soluble ingredients of *Salvia miltiorrhiza*

硬化、抗菌、抗肿瘤、保护内皮细胞、改善记忆以及抗炎等多种作用^[7]. 其复方制剂及结构改造药物在临床上用于心脑血管类疾病的治疗. 同时, 丹参酮 IIA 的结构修饰化合物——丹参酮 IIA 磺酸钠也是目前为止丹参脂溶性成分中唯一一个通过结构改造而成功上市的药物.

1.1 A 环结构优化

丹参酮 IIA 的 A 环为饱和脂肪环, 直接以丹参酮 IIA 为底物对 A 环进行结构优化较为困难, 1-C 位为苄位, 在该位置直接进行结构修饰相对简单. 若对 A 环进行其他位置的结构修饰或者改变环的类型, 则需通过从头合成来进行衍生物的制备.

雄激素受体(androgen receptor, AR)介导的信号传导在前列腺癌发生发展过程中至关重要; Maspin 在前列腺癌中是一种重要的肿瘤抑制因子和转移抑制因子. Wu 等^[8]发现 $1.0 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 丹参酮 IIA 可显著上调前列腺癌细胞中 Maspin 的表达, $2.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 丹参酮 IIA 可显著抑制雄激素受体的表达. 为研究丹参酮 IIA 抗前列腺癌活性的构效关系, 他们通过超声辅助的 Diels-Alder 反应及 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(DDQ)脱氢芳构化反应实现了对丹参酮 IIA 的 A 环骨架改造(图 4), 主要对 A 环的大小、取代基的数量及位置以及引入杂原子等几个方面进行考察.

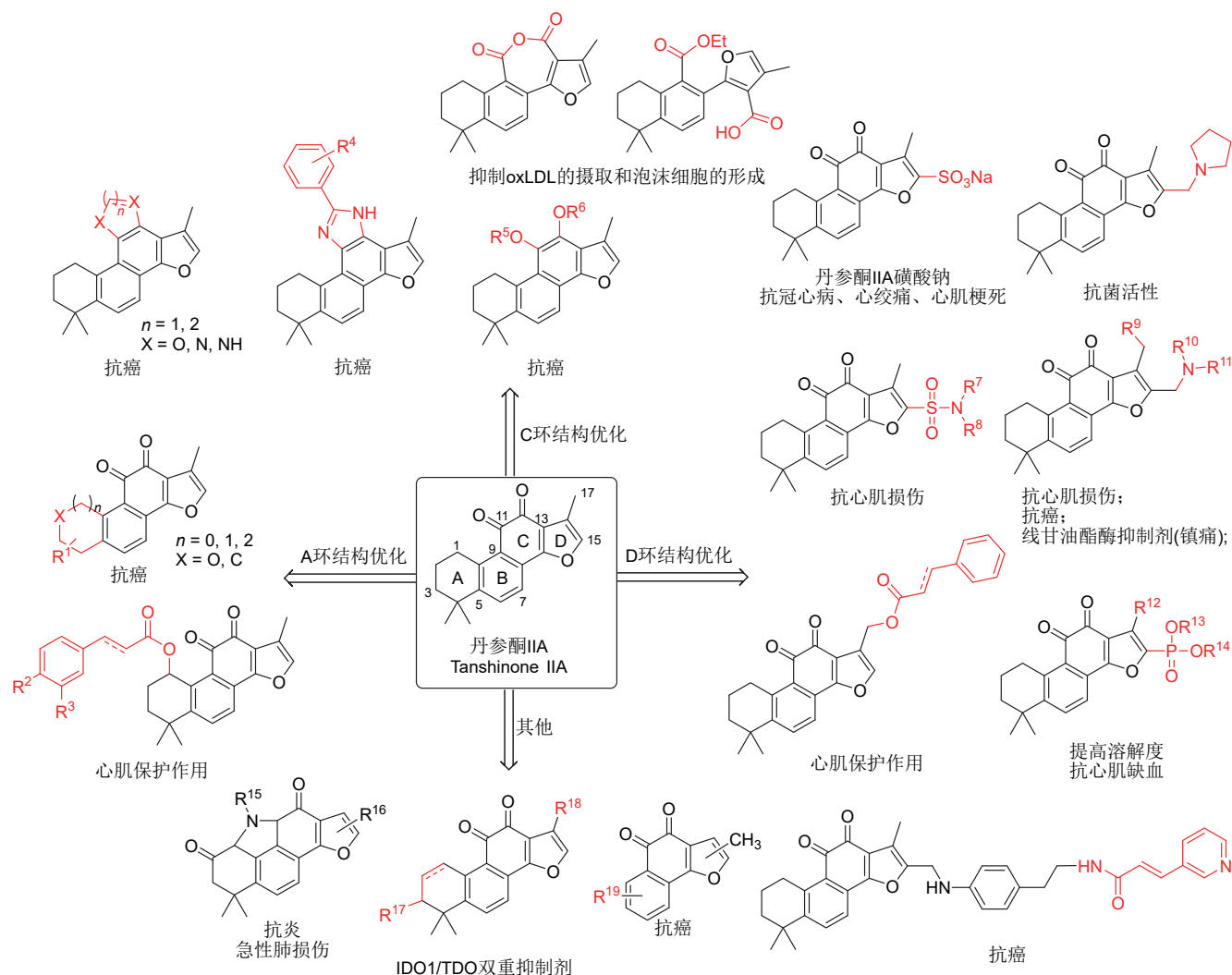


图3 丹参酮 IIA 的结构优化
Figure 3 Structural optimization of tanshinone IIA

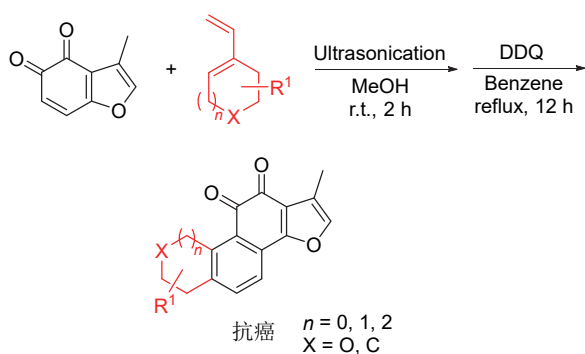


图4 A 环骨架改造
Figure 4 Modification of A ring skeleton

体外生物活性测试结果显示, 丹参酮 IIA 中 A 环 4-C 位角甲基对其前列腺癌细胞增殖抑制活性至关重要, A 环甲基取代的数量和位置以及 A 环大小的变化均使其雄激素受体拮抗活性下降(表 1)。

表1 丹参酮 IIA 的 A 环骨架优化对其体外前列腺癌细胞增殖抑制活性的影响

Table 1 Effect of A ring skeleton optimization of tanshinone IIA on its inhibitory activity of prostate cancer cell proliferation *in vitro*

Compd.	Structure	LNCaP IC ₅₀ /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
TS-IIA		0.5
1		0.7

续表

Compd.	Structure	LNCaP IC ₅₀ /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
2		3.2
3		0.6
4		1.0
5		1.2
6		3.5
7		1.7
8		2.4
9		3.6

丹参酮类化合物脂溶性强、水溶性差是导致其药代性质不佳的主要原因。因此,在丹参酮类化合物结构中引入水溶性基团以改善化合物的水溶性是改善其类药性的重要方法之一。

毕跃峰等^[9]为改善丹参酮 IIA 的水溶性,运用李药设计原理,将丹参水溶性酚酸类结构通过酯键引入 A 环。他们先在丹参酮 IIA 的 A 环 1-C 位引入溴原子,生

成 1-溴代丹参酮 IIA,然后使用取代苯丙酸或取代苯丙烯酸对 1-溴原子进行亲核取代,生成 1-苯丙酸/苯丙烯酸丹参酮 IIA 酯类衍生物,其中 R²/R³ 为羟基、氢或羟甲基(图 5)。通过大鼠动脉环实验及心肌细胞实验,发现该系列化合物具有较好的保护心肌细胞和舒张血管的药理活性。实验结果显示,丹参酮 IIA 给药组的血管舒张率为 2.7 (100.0 $\mu\text{mol/L}$),化合物 10 给药组的血管舒张率为 25.4 (100.0 $\mu\text{mol/L}$),与丹参酮 IIA 相比,化合物 10 给药组小鼠的血管舒张率明显增加。

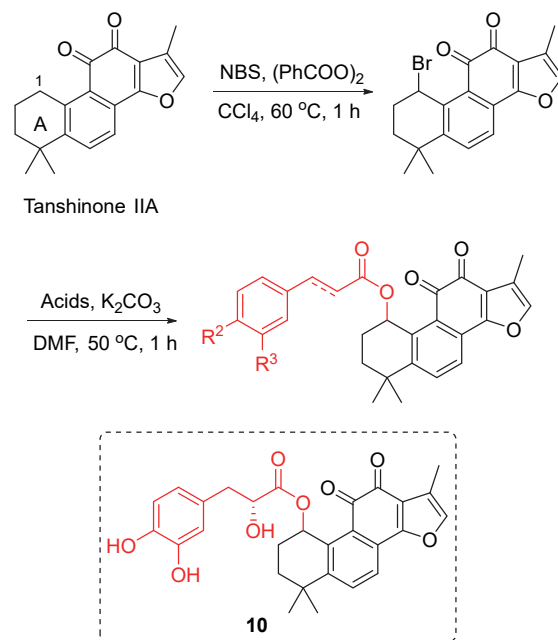


图 5 运用李药原理在 A 环引入水溶性基团
Figure 5 According to twin-principle to introduce hydrophilic groups at the A-ring

1.2 C 环结构优化

丹参酮独特的双羰基结构是其发挥药理活性的关键药效团,对该位置的结构优化相对较少。双羰基结构容易发生亲电反应成环,但不对称底物对双羰基的反应选择性较差;双羰基易被还原成邻酚结构,所得还原产物极易被氧化为原型化合物,接触空气即会被氧化,对反应的无氧环境要求极高。

秦洪波等^[10]利用丹参酮 C 环的双羰基结构容易发生亲电反应成环的特点,通过简单的合成方法将 C 环的双羰基进行成环反应: (a) C 环单羰基和胺反应生成亚胺 **a-1**, **a-1** 发生芳构化得到的酚羟基对亚胺进行亲核进攻,形成更稳定的苯并噻唑类芳香结构; (b) 此反应为 Debus-Radziszewski 咪唑合成反应,分为两个进程进行: 首先 C 环双羰基先和氨反应形成双亚胺化合物 **b-1**,接着双亚胺化合物再和醛缩合,经芳构化得到苯并咪唑类衍生物; (c) 此反应进程与 Debus-Radziszewski 咪唑合成反应

类似, 先生成双亚胺化合物 **c-1**, **c-1** 发生芳构化得到苯并吡嗪类衍生物(图 6)。然后对所得衍生物的抗肿瘤活性进行了体外评价, 实验结果显示部分化合物具有一定的抗肿瘤活性, 与噁唑环和吡嗪环类衍生物相比, 咪唑环类衍生物的细胞活性更优。其中, 化合物 **11** 的抗肿瘤细胞增殖活性最优(Hela, $IC_{50} = 17.1 \mu\text{mol/L}$; K562, $IC_{50} = 3.9 \mu\text{mol/L}$; MCF-7, $IC_{50} = 13.6 \mu\text{mol/L}$; PC3, $IC_{50} = 20.6 \mu\text{mol/L}$; CNE, $IC_{50} = 23.8 \mu\text{mol/L}$), 与丹参酮 IIA 相比, 其对实体瘤细胞(Hela、MCF-7、PC3、CNE)的增殖抑制活性下降, 但对血液瘤细胞 K562 的增殖抑制活性提高(表 2)。

雄激素和雄激素受体对前列腺癌和正常前列腺细

表 2 丹参酮 IIA 和化合物 **11** 的抗肿瘤活性

Table 2 Antitumor activity of tanshinone IIA and compound **11**

化合物	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$				
	K562	Hela	MCF-7	PC3	CNE
丹参酮 IIA	6.9	7.1	6.1	21.1	5.8
11	3.9	17.1	13.6	20.6	23.8

胞的生长起着重要作用, 雄激素受体是治疗前列腺癌的主要靶点。徐德峰等^[11]以丹参酮 IIA 为原料, 在乙酸/乙酸铵反应体系中与取代苯甲醛进行 Debus-Radziszewski 反应, 使丹参酮 IIA 的 C 环发生环合, 得到 2'-苯基苯并咪唑类丹参酮 IIA 衍生物(图 7)。该系列化合物表现出一定的抗前列腺癌活性, 其中化合物 **12** 对 LNCaP 细胞的

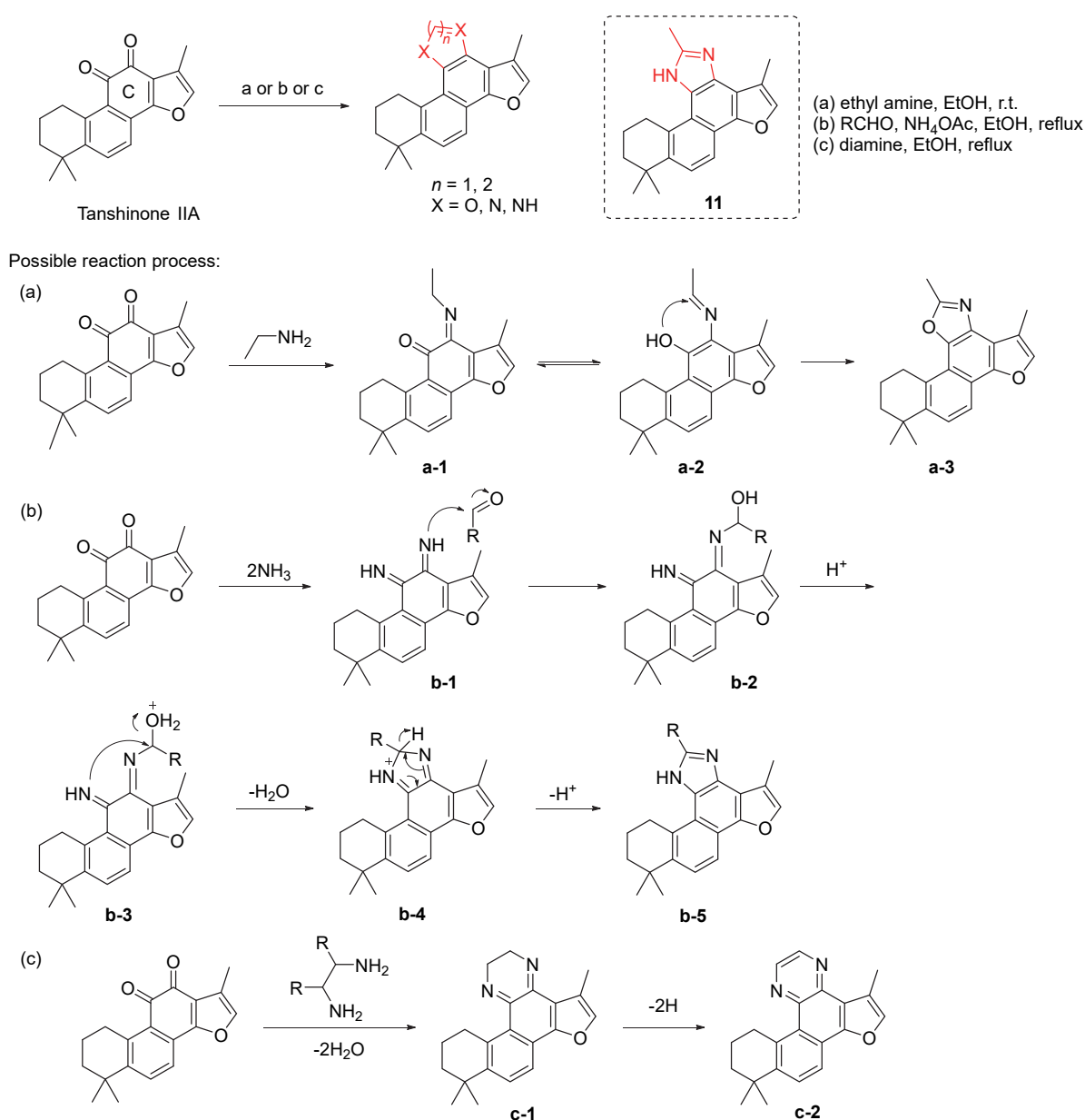


图 6 丹参酮 IIA 的 C 环结构修饰

Figure 6 C-ring structural modification of tanshinone IIA

抑制活性($IC_{50}=0.4 \mu\text{mol/L}$)优于丹参酮 IIA ($IC_{50}=8.3 \mu\text{mol/L}$)及阳性对照恩杂鲁胺($IC_{50}=0.7 \mu\text{mol/L}$)。

多种致癌基因(如 c-myc、K-ras、Bcl-2 等)在转移性三阴乳腺癌(TNBC)中过表达, 致癌基因启动子中存在大量富含鸟嘌呤的序列, 在生理条件下可形成 G-四联体(G4)结构, 使其成为潜在的癌症治疗靶点^[12a-12b]。Vilar 等^[12c]的研究表明, 具有平面杂环结构和平面芳香族支架的小分子可以通过 π - π 堆叠或沟槽结合相互作用识别 G-四联体 DNA 和 G-四联体结构, 具有较强的抗癌活性。梅文杰等^[12d-12f]采用微波辅助的合成方法, 合成了一系列的 2'-苯基苯并咪唑类丹参酮 IIA 衍生物(图 7), 该类化合物可抑制斑马鱼体内乳腺癌细胞(MDA-MB-231 细胞)的转移和侵袭。其中化合物 **13** 的抑制活性最优($IC_{50}=12.8 \mu\text{mol/L}$), 优于丹参酮 IIA($IC_{50}=115.9 \mu\text{mol/L}$), 与阳性对照盐酸多柔比星($IC_{50}=8.5 \mu\text{mol/L}$)活性相当, 化合物 **13** 对正常细胞 MCF-10A 的损伤($IC_{50}=95.7 \mu\text{mol/L}$)弱于阳性对照盐酸多柔比星($IC_{50}=13.2 \mu\text{mol/L}$)。

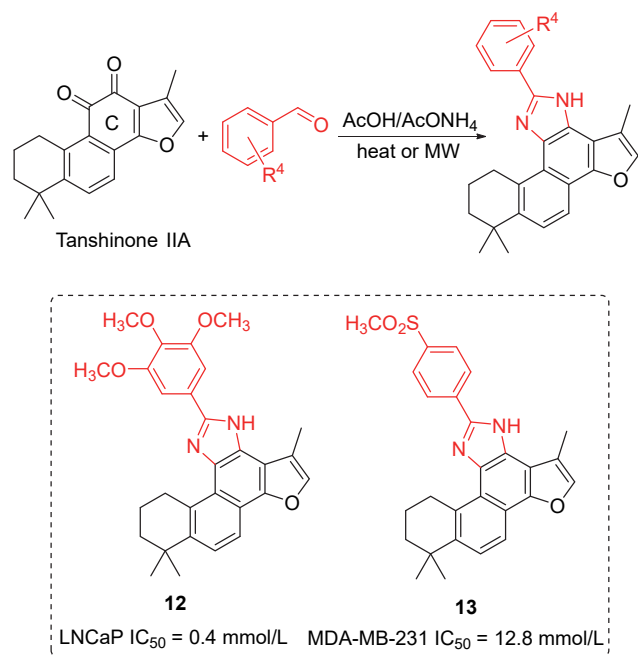


图 7 2'-苯基苯并咪唑类丹参酮 IIA 衍生物的合成

Figure 7 Synthesis of 2'-phenyl benzimidazoles tanshinone IIA derivatives

对丹参酮类化合物进行结构改造, 既保持原有的活性, 又能将其改造成具有一定水溶性的化合物是进行新药创制的关键, 周长新等^[13]利用前药原理, 将 C 环的双羰基还原, 然后与氨基酸缩合得到丹参酮 IIA 的 C 环氨基酸酯类水溶性“前药”类衍生物(图 8)。其中, 化合物 **14** 对 A549 细胞的抑制活性优于丹参酮 IIA, 相同剂量(20 $\mu\text{mol/L}$)下化合物 **14** 对 A549 细胞的抑制率为 48.9%,

IC_{50} 为 23.5 $\mu\text{mol/L}$, 丹参酮 IIA 在 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的抑制率为 35.9%; 同时, 羰基结构转变为氨基酸酯类的前药结构使该系列化合物的水溶性有所改善。

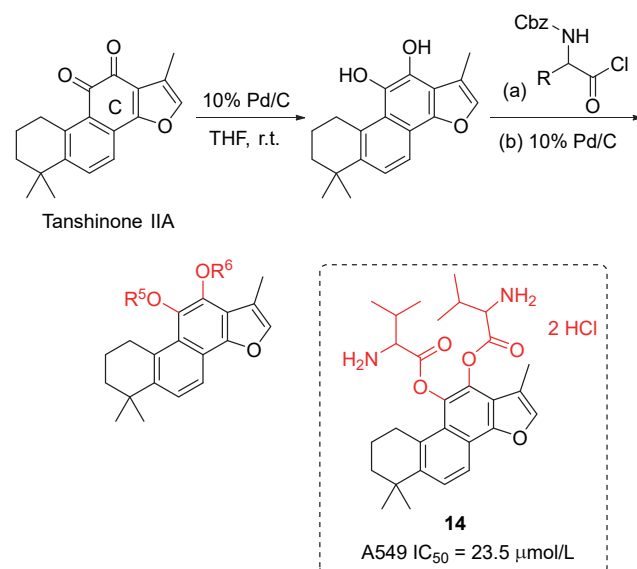


图 8 丹参酮 IIA 的 C 环氨基酸酯前药修饰

Figure 8 C-ring amino acid ester prodrug modification of tanshinone IIA

巨噬细胞中脂蛋白(包括氧化低密度脂蛋白 oxLDL)的累积导致泡沫细胞的形成, 进而发展为动脉粥样硬化。早在 1976 年, Kusumi 等^[14a]就从丹参中分离得到了丹参酮酸酐类化合物, 可能是因为在丹参中含量较低, 一直没有开展相关的药理活性研究。安林坤等^[14b]以丹参酮 IIA 为原料, 在钯碳/氢气的作用下, 还原双羰基为邻酚, 然后通过自由基反应得到内酸酐类化合物 **15**(图 9), 或进一步反应得到 11-C/12-C 中间碳-碳键断裂产物 **16**, 研究发现化合物 **15** 可显著抑制巨噬细胞中 oxLDL 的摄取(oxLDL 可使 RAW264.7 细胞的存活率降到 32%, 同等浓度下同时给予 10 $\mu\text{mol/L}$ 的化合物 **15** 可以使 RAW264.7 细胞的存活率达到 97%)和泡沫细胞的形成。

1.3 D 环结构优化

改善水溶性是丹参脂溶性成分结构修饰的主要关注点之一, 其中最为成功的案例是在丹参酮 IIA 的 D 环引入磺酸钠基团所得到的丹参酮 IIA 磺酸钠, 大大提高了其水溶性, 并成功上市, 主要用于冠心病、心绞痛、心肌梗死的治疗。丹参酮 IIA 的 D 环为 16-C 位被甲基取代的呋喃环, 呋喃环的 15-C 位电子云密度较高, 同时不存在其他反应位点的竞争, 是丹参酮 IIA 结构优化的主要位点, 主要的结构优化策略是借鉴丹参酮 IIA 磺酸钠的改造思路, 在呋喃环的 15-C 位引入极性基团, 改善化合物的溶解性。

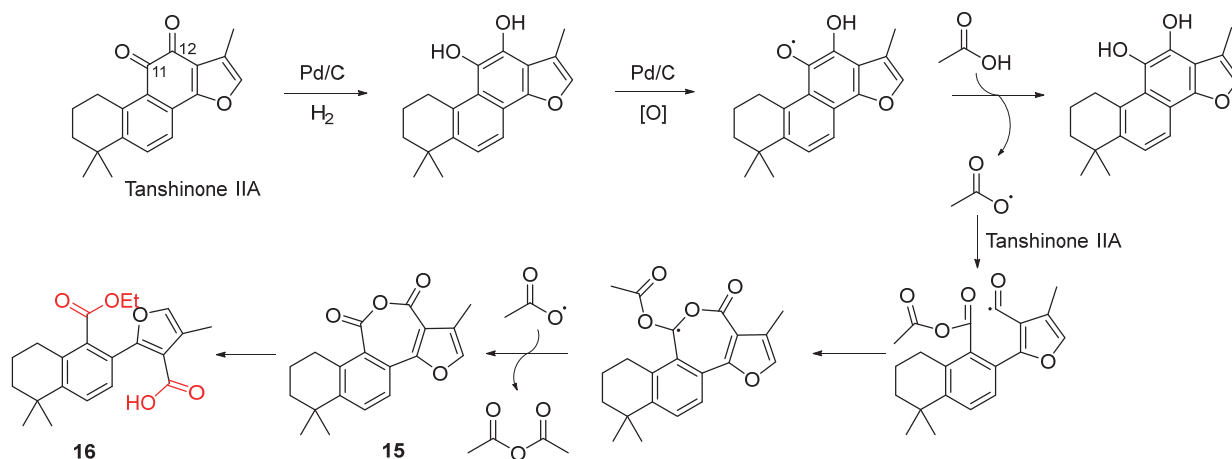


图9 化合物15和16的合成
Figure 9 Synthesis of compounds 15 and 16

研究表明, 烷基化吡咯烷修饰可以提高醌类结构的半衰期及对革兰氏阳性菌的抗菌活性^[15a-15b]。段金友等^[15c]通过曼尼希反应, 在丹参酮 IIA 的 D 环引入亚甲基四氢吡咯基团取代, 得到化合物 17(图 10), 该化合物具有对革兰氏阳性菌(G^+)的抑制活性, 优于丹参酮 IIA(表 3)。

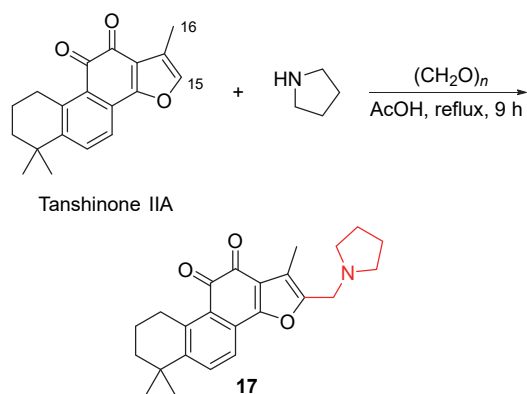


图10 化合物17的合成
Figure 10 Synthesis of compound 17

表3 丹参酮 IIA 和化合物 17 对多种革兰氏阴性菌(G^-)及革兰氏阳性菌(G^+)的最小抑菌浓度(MIC)

Table 3 Minimum inhibitory concentration (MIC) of tanshinone IIA and compound 17 against Gram-negative bacteria (G^-) and Gram-positive bacteria (G^+)

Bacterial species		LNCaP IC ₅₀ /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		Tanshinone IIA	17
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	> 128.0	> 64.0
	<i>P. aeruginosa</i>	> 128.0	> 64.0
	<i>S. typhimurium</i>	> 128.0	> 64.0
Gram-positive bacteria	<i>L. monocytogenes</i>	> 128.0	16.0
	<i>S. aureus</i>	> 128.0	16.0

秦引林等^[16]根据文献报道的方法合成了丹参酮 IIA 磺酸钠, 在三氯氧磷/加热反应条件下得到丹参酮 IIA 磺酰氯, 后经缩合反应得到丹参酮 IIA 磺酰胺类衍生物(图 11), 并发现该类化合物具有抗心肌损伤活性, 其中化合物 18 半数抗损伤恢复浓度 EC₅₀ 可达到 5.8 $\mu\text{mol/L}$, 活性相比阳性对照艾司洛尔(EC₅₀=8.1 $\mu\text{mol/L}$)和丹参酮 IIA 磺酸钠(EC₅₀=15.0 $\mu\text{mol/L}$)有一定提升。

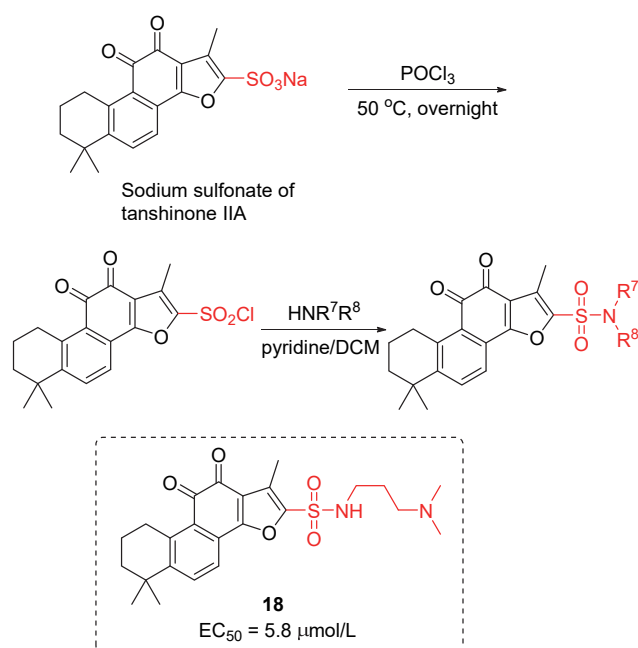


图11 丹参酮 IIA 磺酰胺类衍生物的合成
Figure 11 Synthesis of sulfonamide derivatives of tanshinone IIA

苏梅等^[17]为了改善丹参酮 IIA 水溶性, 在丹参酮 IIA 的 D 环 15-C 位引入水溶性基团, 得到一类羧酸钠盐类衍生物(图 12). 其中化合物 19 抗心肌损伤活性

($EC_{50}=9.6 \mu\text{mol/L}$)与艾司洛尔($EC_{50}=8.1 \mu\text{mol/L}$)相当; 由于羧酸钠结构的存在, 该类化合物在水中的溶解度大大提高, 其中化合物 **20** 水溶性可达到 $21.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 优于丹参酮 IIA ($8.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). 该结构优化策略为改善丹参酮类化合物的水溶性提供了新的研究思路.

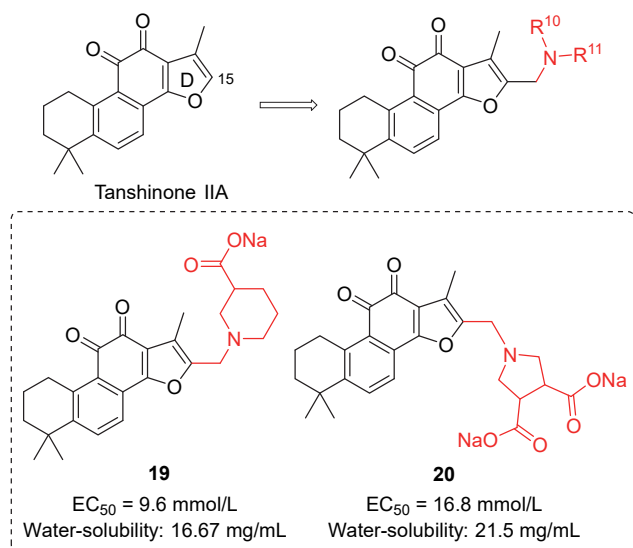


图 12 丹参酮 IIA D 环水溶性改造

Figure 12 Water-solubility structural optimization of D ring of tanshinone IIA

王进欣等^[18]针对丹参酮 IIA 的 D 环进行结构修饰,

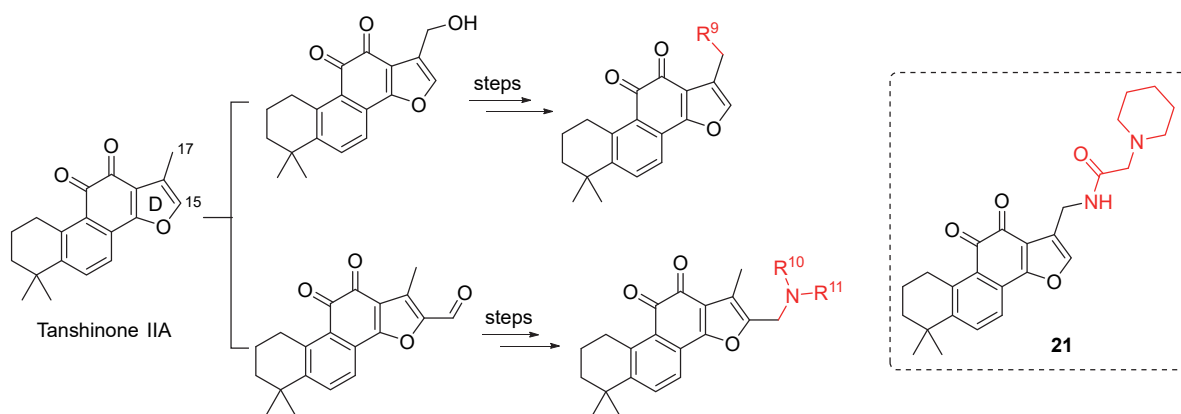


图 13 丹参酮 IIA D 环结构修饰

Figure 13 Structural optimization of D ring of tanshinone IIA

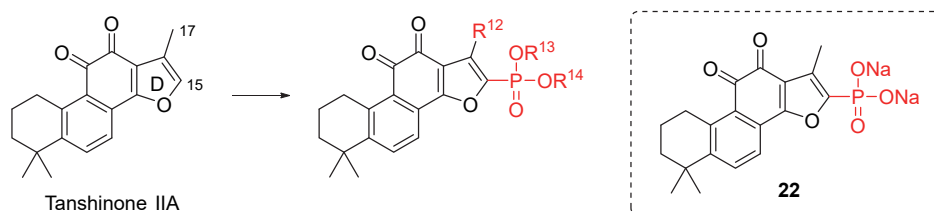


图 14 丹参酮 IIA D 环引入磷酸酯基团

Figure 14 Phosphate ester group is added to the D ring of tanshinone IIA

一方面将丹参酮 IIA 的 D 环甲基氧化成苄醇, 以此为原料在该位置引入酯类或者酰胺侧链, 得到 D 环 17-C 修饰衍生物; 另一方面, 在 D 环 15-C 位引入酰胺侧链得到 D 环 15-C 修饰衍生物(图 13), 并发现所得到的化合物具有一定的单酰甘油酯酶抑制活性和镇痛活性, 其中, 化合物 **21** 活性最优($IC_{50}=0.1 \mu\text{mol/L}$, 小鼠醋酸扭体实验, 5.0 mg/kg 剂量, 扭体抑制率 72.5%).

孙青葵等^[19]为了提高丹参酮 IIA 的水溶性, 在丹参酮 IIA 的 D 环 15-C 位引入磷酸基团, 进行成盐或者进一步衍生化得到磷酸胺或者磷酸酯类衍生物(图 14), 该类衍生物的水溶性相对于丹参酮 IIA 有明显的改善, 其中化合物 **22** 具有一定的抗心肌缺血作用.

靶向烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)代谢是一种有效的抗癌策略. 醌氧化还原酶 1(NQO1)的底物会增加 NAD^+ 的消耗, 同时, 烟酰胺磷酸核糖基转移酶(HAMPT)抑制剂可抑制 NAD^+ 合成, 蒋晟等^[20]利用药效团拼接原理, 将烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)抑制剂 FK866 的关键药效团引入丹参酮 IIA 的 D 环, 得到了具有激动醌氧化还原酶 1 和抑制烟酰胺磷酸核糖转移酶双重作用的系列化合物, 其中化合物 **23** 表现最优, 对人肺腺癌紫杉醇耐药性细胞具有较好的抑制活性($IC_{50}=4.1 \mu\text{mol/L}$), 同时具有较好的体内抗癌活性(20 mg/kg , 肿瘤抑制率 52.47%)(图 15).

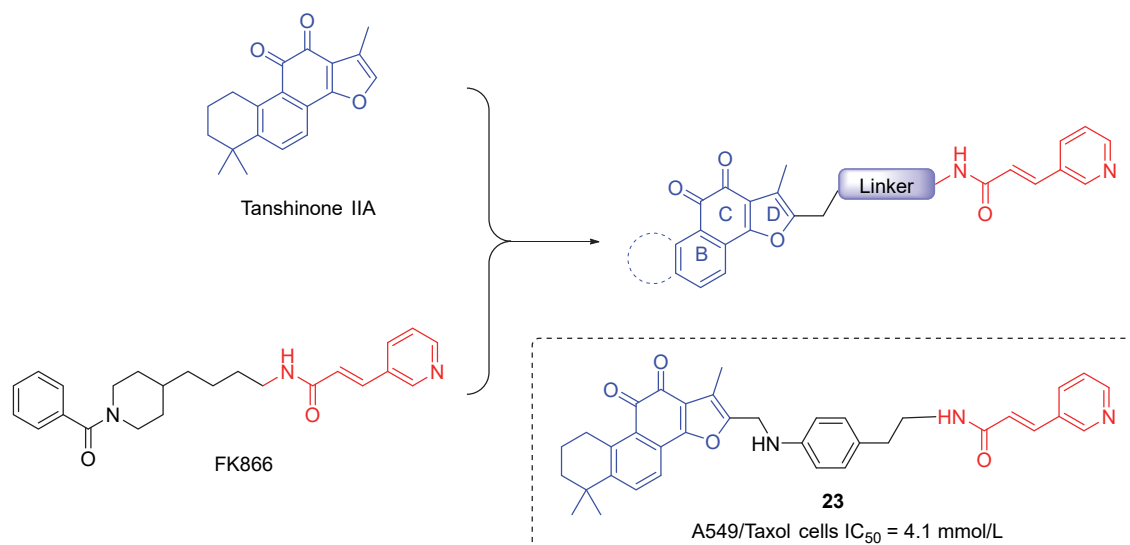


图 15 化合物 23 的设计原理
Figure 15 Design principle of compound 23

1.4 其他

急性肺损伤(Acute lung injury, ALI)是一种与炎症密切相关的疾病,目前临床上尚未出现有效的药物治疗方法.天然产物是药物发现的重要源泉,天然产物丹参酮 IIA 具有良好的抗炎活性,但其成药性较差.张翱等^[21]将丹参另一脂溶性成分沙尔威酮(salviadione)和丹参酮 IIA 结构拼合,利用仿生合成的策略,设计并合成沙尔威酮类衍生物(图 16),该系列化合物具有较好的抗炎活性、肺靶向性以及良好的药代性质,其中化合物 24 抗炎活性最优($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IC}_{50} = 6.4 \mu\text{mol/L}$; IL-6, $\text{IC}_{50} = 1.6 \mu\text{mol/L}$),相比于丹参酮 IIA,化合物 24 在人和大鼠微粒体中的稳定性提高了约 4~7 倍(人:丹参酮 IIA, $T_{1/2} = 7.58 \text{ min}$, 化合物 24, $T_{1/2} = 34.09 \text{ min}$; 鼠:丹参酮 IIA, $T_{1/2} = 3.15 \text{ min}$, 化合物 24, $T_{1/2} = 23.48 \text{ min}$),生物利用度达到 30.2%,同时具有较好的体内抗肺损伤活性,口服给予小鼠 5.0 mg/kg,可有效治疗 LPS 诱导的小鼠的急性肺损伤.

通过对天然产物库的筛选,赵勤实等^[22]发现部分丹参酮类化合物具有 IDO1 和 TDO 的双重抑制活性,同时经过结构对比发现 3-C 位和 17-C 位的结构修饰对其双重抑制活性至关重要,他们对丹参酮 IIA 的 A 环和 D 环同时进行结构修饰,得到了 3-C 和 17-C 同时修饰的衍生物,该系列化合物表现出了对 IDO1/TDO 的双重抑制活性,其中化合物 25 表现最优(图 17, 酶抑制活性: IDO1, $\text{IC}_{50} = 0.1 \mu\text{mol/L}$; TDO, $\text{IC}_{50} = 0.2 \mu\text{mol/L}$; 细胞抑制活性: IDO1, $\text{IC}_{50} = 0.3 \mu\text{mol/L}$; TDO, $\text{IC}_{50} = 1.9 \mu\text{mol/L}$).

常俊标等^[23]为寻找抗癌活性和药代动力学(PK)性

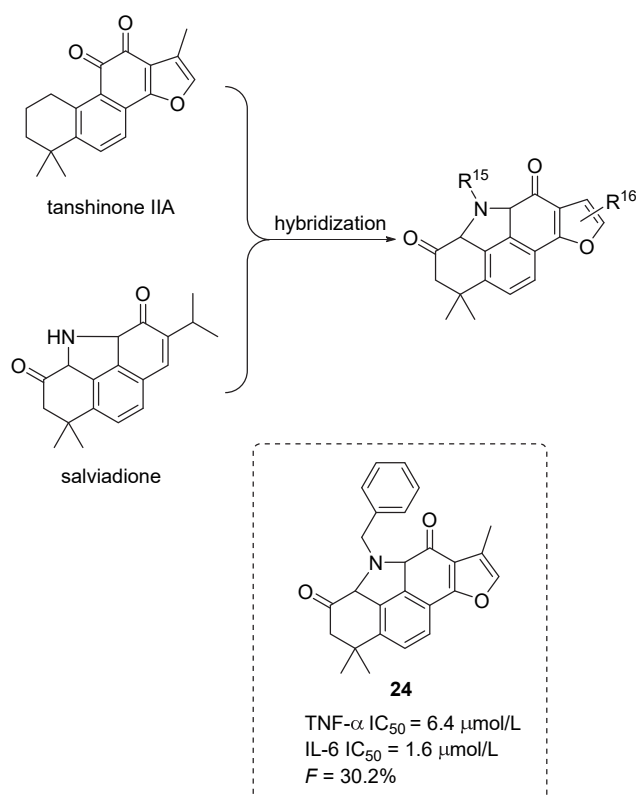


图 16 化合物 24 的设计原理
Figure 16 Design principle of compound 24

质更好的丹参酮 IIA 类似物,通过从头合成的方法,对丹参酮 IIA 进行了系统的结构修饰,得到了三种不同类型的丹参酮 IIA 类似物,发现去掉 A 环的类似物表现出了一定的抗癌活性(图 18),其中化合物 26 表现最优,优于丹参酮 IIA(表 4),同时因 A 环的去除,化合物 26 的

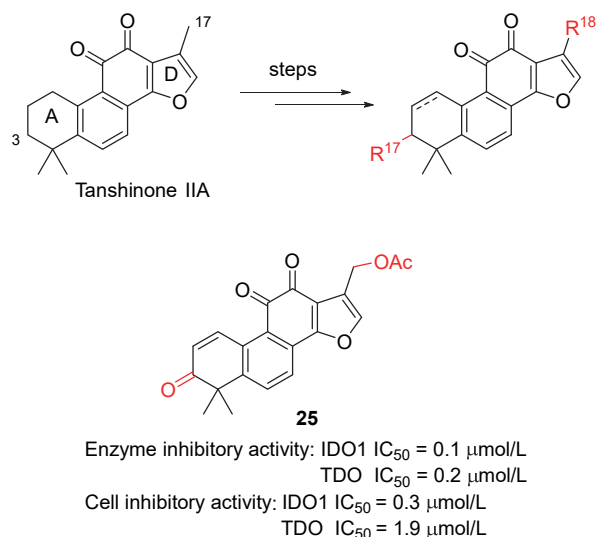


图 17 丹参酮 IIA A/D 环同时改造

Figure 17 A/D ring of tanshinone IIA was modified simultaneously

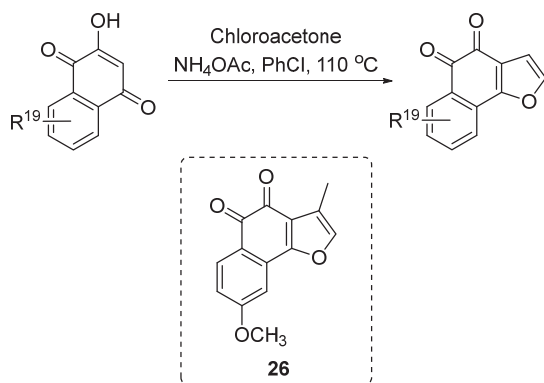


图 18 丹参酮 IIA 去环衍生物

Figure 18 Decyclized derivatives of tanshinone IIA

表 4 丹参酮 IIA 和化合物 26 的抗癌活性

Table 4 Antitumor activity of tanshinone IIA and compound 26

Compd.	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$					
	HepG2	Hela	MCF-7	MGC	A549	U937
26	2.0	0.3	3.2	0.8	0.3	2.8
Tanshinone IIA	4.9	3.5	>5.0	>5.0	2.2	>5.0

PK 性质有所改善, 水溶性提高(pH 6.5: 化合物 26, 405~810 $\mu\text{g/mL}$; 丹参酮 IIA, <5 $\mu\text{g/mL}$), 肝微粒体稳定性提高($T_{1/2}$: 化合物 26, 108 min; 丹参酮 IIA, 10 min).

在丹参酮 IIA 的 B 环直接进行选择性的官能团化在化学合成上难度较大, 因此大部分对丹参酮 IIA 的结构修饰主要集中在 A/C/D 环. 在丹参酮 IIA 结构中引入极性基团可改善丹参酮类化合物水溶性差的缺点. A 环的结构修饰主要是通过引入极性基团, 以期能够改善化合物水溶性的同时提高药效(化合物 10); C 环的结构修饰主要是利用 C 环双羰基结构形成杂环(化合物

11~13)或者做成氨基酸酯类前药(化合物 14), 达到改善水溶性的目的, C 环结构修饰所得化合物的药理活性研究主要集中在抗肿瘤活性, 说明双羰基结构并不是其所有药理活性必需的药效团, 对其进行结构改造可以仅保留抗肿瘤活性, 改变丹参酮 IIA 的代谢途径, 进而改善其成药性; D 环结构改造最成功的案例是丹参酮 IIA 磺酸钠, 提高了药物溶解性能, 目前已成功上市, 主要用于冠心病、心绞痛、心肌梗死的治疗, 但该药物在长期放置过程中, 会产生丹参酮 IIA 磺酸沉淀, 在临床使用过程中存在安全隐患, 引起不良反应. 说明在丹参酮结构中引入极性基团可以改善其成药性, 但引入离子型基团可能会导致药物在存储和使用过程中变得不稳定, 导致不良反应, 提示引入更稳定性的离子型基团或非离子型极性基团来改善丹参酮 IIA 的溶解性可能是更有效的结构修饰策略.

2 丹参酮 I 结构优化

丹参酮 I 是丹参脂溶性有效成分之一, 有研究表明丹参酮 I 具有抗菌、抗炎、抗癌以及增强学习和记忆的药理活性^[24]. 丹参酮 I 的结构特点为: A 环为 4-C 位甲基取代苯环、B 环为苯环、C 环为邻醌结构、D 环为甲基取代的呋喃环(图 19).

2.1 A 环结构优化

与丹参酮 IIA 的 A 环不同, 丹参酮 I 的 A 环为 4-位甲基取代的苯环, 因此, 以丹参酮 I 为原料直接进行 A 环的结构优化难以实现选择性修饰, 目前针对丹参酮 I 的 A 环的结构优化一般是通过 Diels-Alder 反应从头合成来实现 A 环的定点修饰.

金辉等^[25]为了实现对丹参酮 I 的 A 环选择性修饰, 通过 Diels-Alder 反应从头合成丹参酮 I 母核结构, 得到了 A 环定点修饰衍生物(图 20), 初步药理实验结果表明, 该类化合物具有抑制肿瘤生长的药理作用($IC_{50} = 0.4 \sim 15.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$).

2.2 C 环结构优化

丹参酮类化合物 C 环为醌类结构, 其中邻醌类结构居多, 针对丹参酮 C 环的结构优化, 除了 C 环双羰基结构与亲核试剂反应成环以及前药的策略之外, 还有单羰基取代、开环以及双羰基结构转化为酸酐等(图 19).

刘雄利等^[26]开发了一种高效的丹参酮 C 环单羰基双取代衍生物的合成方法. 首先, 丹参酮 I 在对甲苯磺酸催化下, 吡啶电子云密度最高的 3-C 位对丹参酮 I 的 12-C 位羰基进行亲核进攻, 得到中间体 I, 然后中间体 I 脱除一分子 H_2O 得到中间体 II, 另一分子的吡啶对中间体 II 的 12-C 位进行亲核进攻, 得到 C 环单羰基双芳基

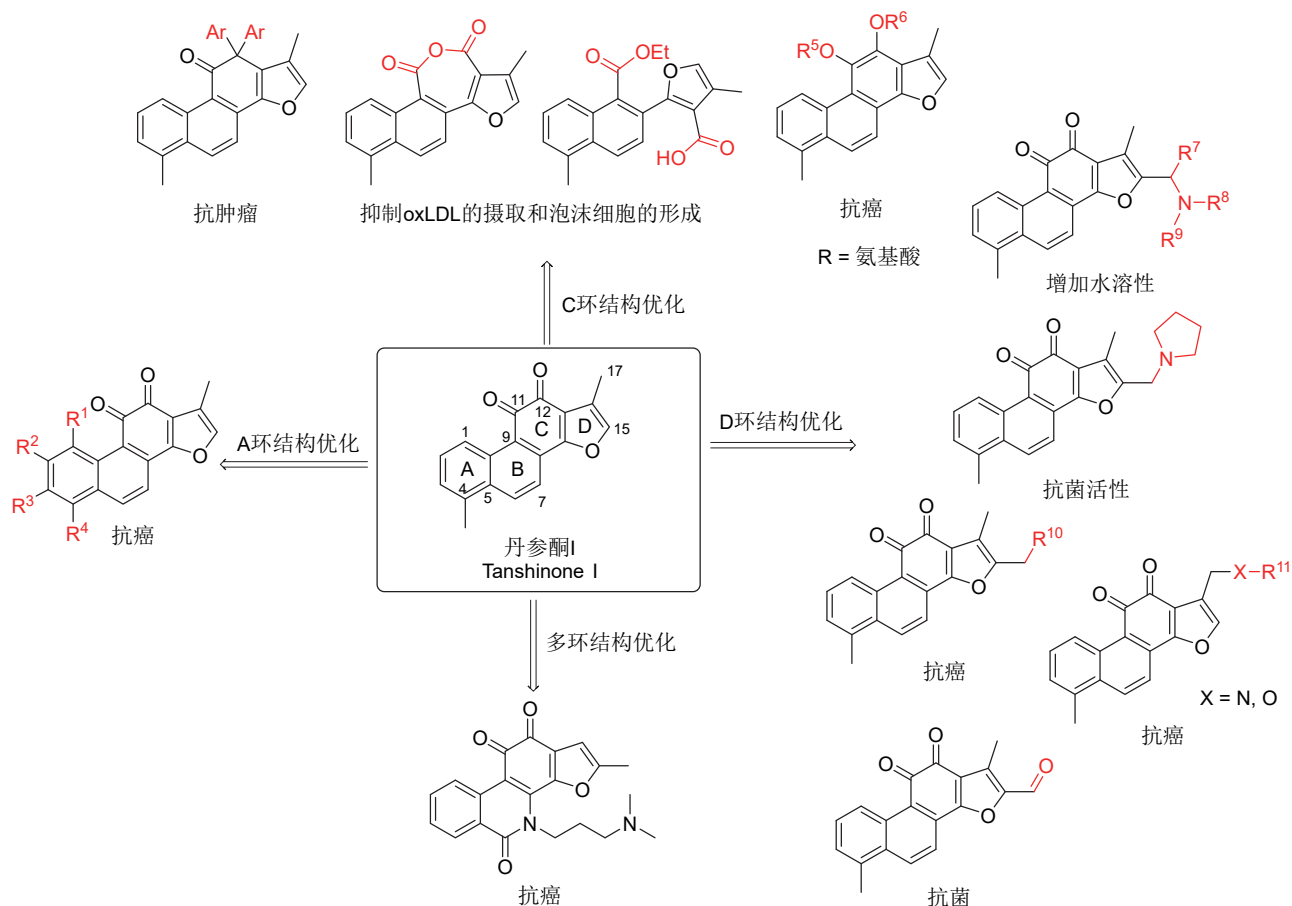


图 19 丹参酮 I 的结构优化

Figure 19 Structural optimization of tanshinone I

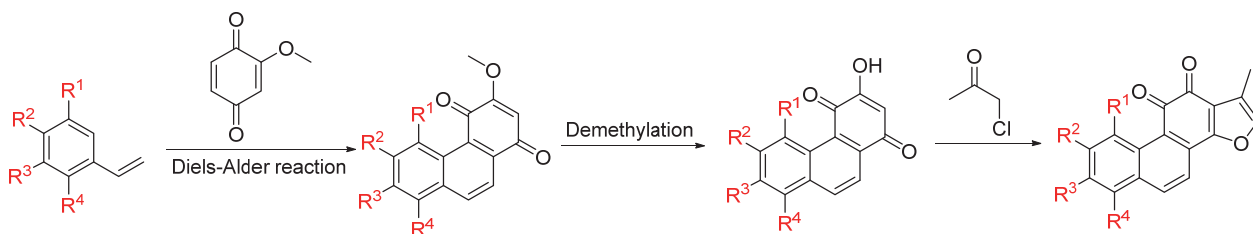


图 20 丹参酮 I 的 A 环结构修饰

Figure 20 Structural modification of A ring of tanshinone I

取代衍生物(图 21). 发现该系列化合物具有抗肿瘤活性, 其中化合物 **27** (K562, $IC_{50}=21.3 \mu\text{mol/L}$; A549, $IC_{50}=19.1 \mu\text{mol/L}$) 表现最优, 与阳性对照顺铂的活性(K562, $IC_{50}=22.4 \mu\text{mol/L}$; A549, $IC_{50}=20.5 \mu\text{mol/L}$) 相当. 同时, 该方法提供了一种新的丹参酮 C 环亲核反应, 提示丹参酮除了 11-C/12-C 同时被取代之外还可以进行 12-C 单取代修饰.

安林坤等^[14]以丹参酮 I 为原料, 在 Pd/C 的作用下, 使 C 环双羰基结构发生自由基反应, 得到内酯酐类化合物 **28** 或 11-C/12-C 中间碳键断裂产物 **29**(图 22), 但是相比于化合物 **15**, 并未表现出较明显的抑制巨噬细胞中 oxLDL 摄取活性以及对泡沫细胞形成的抑制作用.

2.3 D 环结构优化

丹参酮 I 的 D 环结构和丹参酮 IIA 的 D 环结构均为 16 位甲基取代的呋喃, 因此, 很多修饰方法相同, 且多和丹参酮 IIA 的 D 环结构修饰工作在同一文章中报道, 在此不再进行重述(图 19)^[15,27].

药物分子中的醛基易与蛋白质中的半胱氨酸的巯基或苏氨酸中的羟基发生反应, 形成共价键, 进而产生生物活性, 耿会玲等^[28]以丹参酮 I 为原料, 通过 Vilsmeier-Haack 反应, 在丹参酮 I 的 D 环引入醛基, 得到化合物 **30** (图 23), 发现化合物 **30** 具有一定的抗菌活性, 明显优于丹参酮 I(表 5), 与抗生素(链霉素/卡那霉

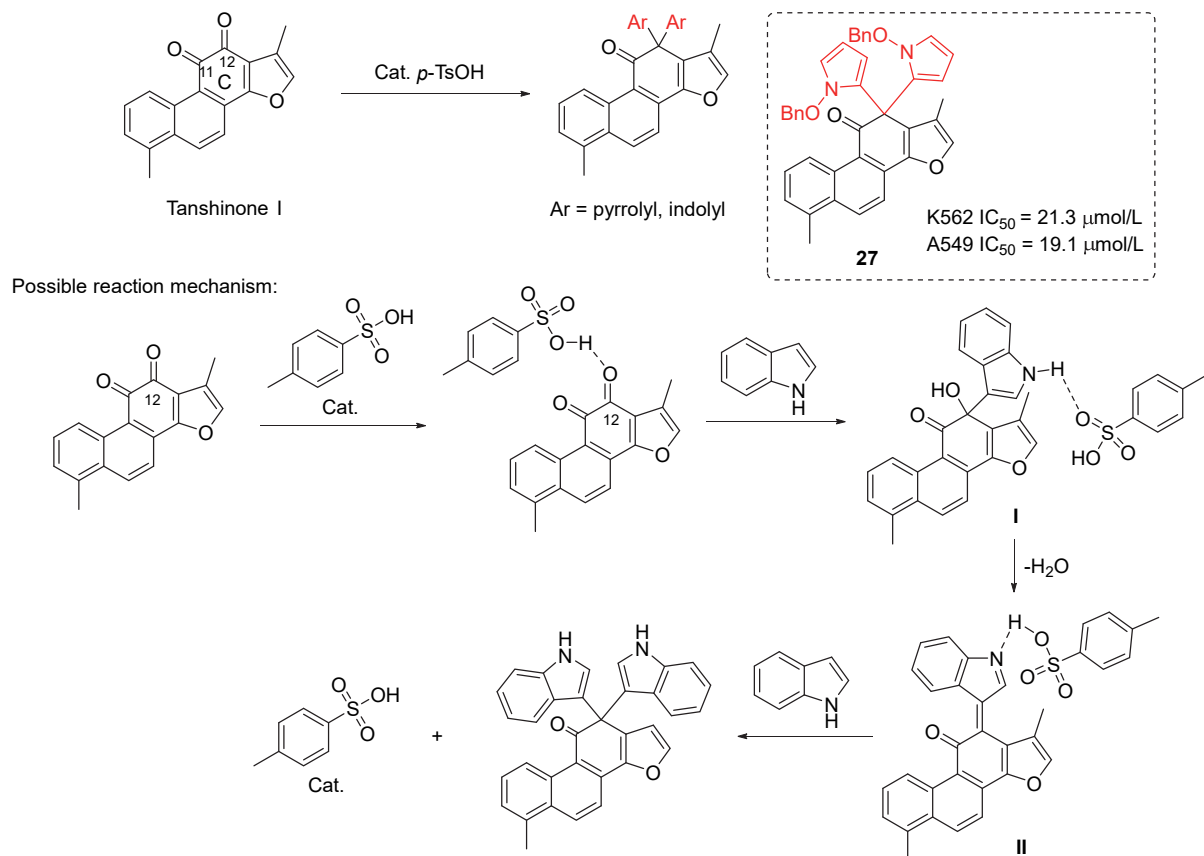


图 21 丹参酮 I 的 C 环单羰基双取代衍生物

Figure 21 Monocarbonyl disubstituted derivatives of the C ring of tanshinone I

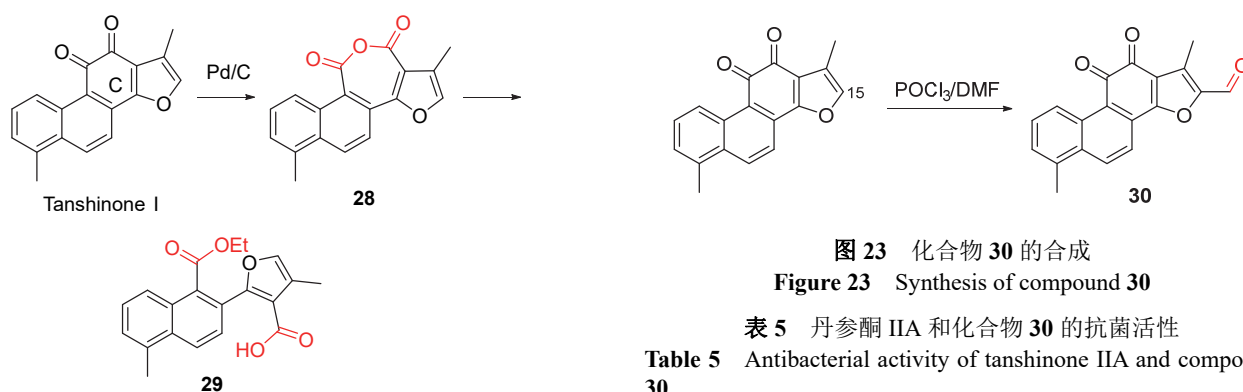


图 22 化合物 28/29 的合成

Figure 22 Synthesis of compounds 28 and 29

素/氨苄青霉素/青霉素/环丙沙星)联用时可以提高其抗菌效果。

2.4 多环结构修饰

丹参酮类化合物普遍存在溶解性差以及生物利用度低的缺点, 仅对丹参酮母核进行简单的结构修饰往往无法实现丹参酮类化合物成药性多方面的改善, 通过全合成的方法来对母核结构进行优化, 降低母核结构的平面性往往可以取得较好的结果。

图 23 化合物 30 的合成

Figure 23 Synthesis of compound 30

表 5 丹参酮 IIA 和化合物 30 的抗菌活性

Table 5 Antibacterial activity of tanshinone IIA and compound 30

Bacterial species	LNCaP IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)	
	Tanshinone I	30
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	>128.0
	<i>P. aeruginosa</i>	>128.0
	<i>S. typhimurium</i>	>128.0
Gram-positive bacteria	<i>L. monocytogenes</i>	>128.0
	<i>S. aureus</i> 29213	>128.0
	<i>S. aureus</i> 25923	>128.0

张翱等^[29]针对丹参酮 I 存在的溶解性差以及生物利用度低的缺点, 设计并合成了四个系列的丹参酮 I 衍生物, 并对化合物的抗肿瘤活性、溶解度以及生物利用度进行了考察, 其中, 将丹参酮 I 的 A 环上甲基去除, 并改

变 D 环甲基的位置, 同时用吡啶酮替代丹参酮 I 的 B 环得到的化合物 **31** 表现最优(图 24), 类药性大大提升(溶解度: $15.7 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$; 半衰期 $T_{1/2}=2.58 \text{ h}$; 生物利用度 $F=21\%$), 同时对多种肿瘤细胞具有较好的抑制活性($\text{IC}_{50}=0.12\sim0.33 \mu\text{mol/L}$).

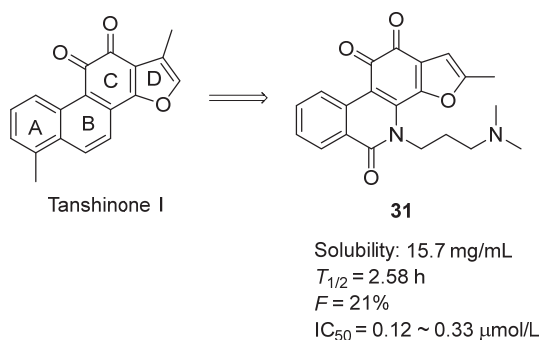


图 24 丹参酮 I 的多环修饰策略

Figure 24 Polycyclic modification strategy of tanshinone I

丹参酮 I 的 A/B 环均为苯环, 相比于其他丹参酮类化合物, 在其 A/B 环直接进行选择修饰更加难以实现, 一般需通过从头合成的方法对丹参酮 I 的 A/B 环进行选择修饰, 合成难度较高且对底物适用范围较窄,

现有合成方法往往无法满足药物开发的需求. 丹参酮 I 的 C 环结构修饰除了丹参酮类常见的与亲核试剂反应成环以及前药修饰策略之外, 还有单羰基取代等. Liu 等^[26]通过开发新的合成方法实现了丹参酮 I 的单羰基双取代修饰(图 21). 同时, 通过全合成的方法对母核结构进行优化, 降低母核结构的平面性(化合物 **31**)对丹参酮 I 的类药性提升具有较大的意义. 因丹参酮 I 的 A/B 环均为苯环, 直接进行官能团化的选择性较低, 其结构修饰对于合成方法的依赖要高于其他丹参酮类化合物, 因此开发更加高效的全合成方法对于丹参酮 I 的结构修饰具有重要意义.

3 隐丹参酮结构优化

隐丹参酮是丹参代表性脂溶性成分之一, 具有抗炎、保护神经、保护心脏以及抗代谢紊乱的药理活性^[28-29]. 隐丹参酮的结构特点为: A 环为 4 位角甲基取代环己烷、B 环为苯环、C 环为邻醌结构、D 环为甲基取代的二氢呋喃环(图 25).

3.1 A 环结构优化

隐丹参酮 A 环结构与丹参酮 IIA 结构相同, 为饱和

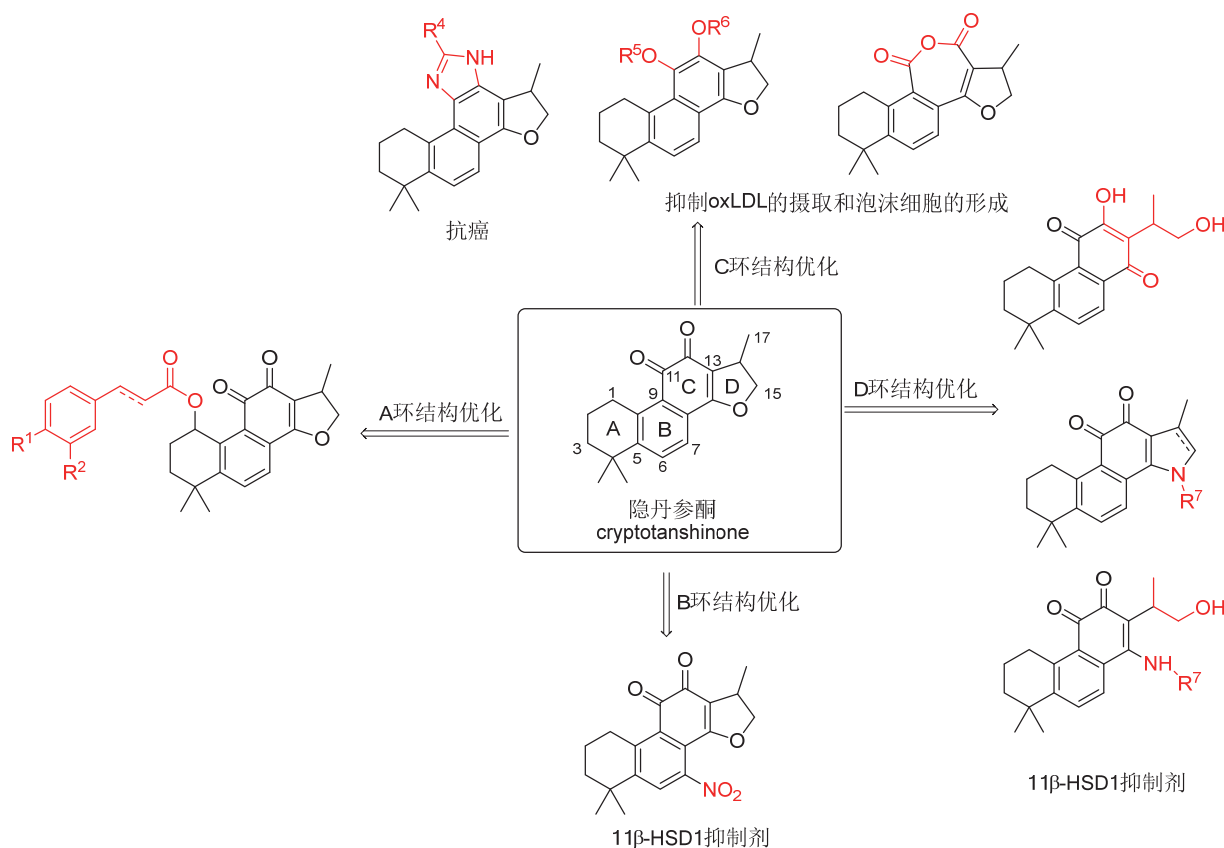


图 25 隐丹参酮结构优化

Figure 25 Structural optimization of cryptotanshinone

的环己烷,难以直接进行结构优化,修饰较多的为 1-C 位,针对隐丹参酮 A 环的结构优化报道较少,大多和丹参酮 IIA 的 A 环结构修饰相同(图 25)^[9a].

3.2 B 环结构优化

由于隐丹参酮 A 环为环己烷、D 环为二氢呋喃环,可以实现 B 环芳香氢的选择性官能团化.

赵勤实等^[30]使用 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 硝基化反应体系实现了隐丹参酮 B 环 7-C 位选择性硝基化,得到 7-C 位硝基取代隐丹参酮 **32**(图 26),并发现该化合物具有较好的鼠源 1 型 11β -羟化类固醇脱氢酶(11β -HSD1)抑制活性($\text{IC}_{50} = 104.9 \text{ nmol/L}$),但是该化合物对人源的 11β -HSD1 抑制活性较差($\text{IC}_{50} > 1.0 \text{ }\mu\text{mol/L}$).

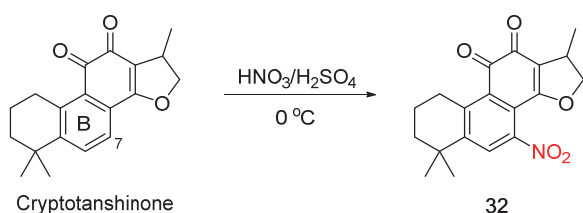


图 26 隐丹参酮 B 环选择性硝基化修饰

Figure 26 Selective nitrylation of the B ring of cryptotanshinone

3.3 C 环结构优化

隐丹参酮 C 环结构优化与其他丹参酮类化合物优化策略类似,包括含氮杂环、还原酯化以及成内酸酐等.

徐德峰等^[31]发现丹参酮类化合物具有良好的抗雄激素受体活性,为提高丹参酮类化合物的抗雄激素受体活性,用于治疗与雄性激素相关疾病,他们对隐丹参酮进行了进一步的结构修饰.他们以隐丹参酮为原料,在乙酸/乙酸铵/苯甲醛体系中,一步合成 2'-苯基苯并咪唑类隐丹参酮衍生物(Debus-Radziszewski 反应)(图 27),并发现该系列化合物对人前列腺癌细胞(LNCaP 细胞)具有较好的抑制活性($\text{IC}_{50} = 0.4 \sim 16.1 \text{ }\mu\text{mol/L}$),其中化合物 **33** 表现最优($\text{IC}_{50} = 0.4 \text{ }\mu\text{mol/L}$),抑制活性高于阳性药比卡鲁胺($\text{IC}_{50} = 41.3 \text{ }\mu\text{mol/L}$).

3.4 D 环结构优化

隐丹参酮 D 环为二氢呋喃环,易发生碱水解和氨解反应开环(图 28),利用此反应可以在化合物 **37** 的基础上进一步将丹参酮 IIA 的呋喃环替换成吡咯环(图 29).

赵勤实等^[30]利用隐丹参酮 D 环易发生碱水解和氨解的特点,合成了一系列 D 环开环的隐丹参酮衍生物(图 29),并以化合物 **37** 为原料,得到呋喃环被吡咯环替代的丹参酮类衍生物(图 29),体外实验发现所得化合物具有较好的鼠源 1 型 11β -羟化类固醇脱氢酶(11β -HSD1)

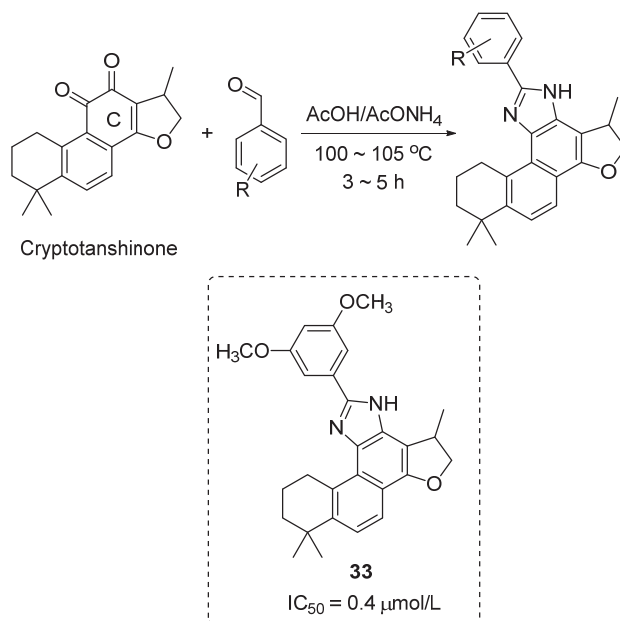
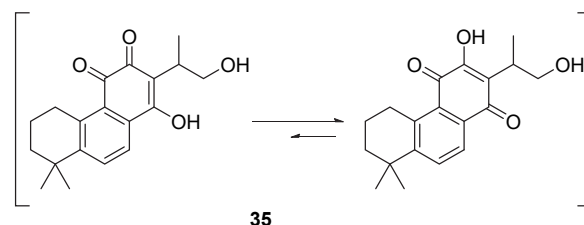
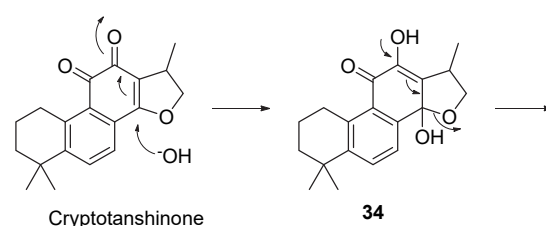


图 27 2'-苯基苯并咪唑类隐丹参酮衍生物的合成

Figure 27 Synthesis of 2'-phenyl benzimidazole derivatives of cryptotanshinone

Alkali-hydrolysis:



Ammonolysis:

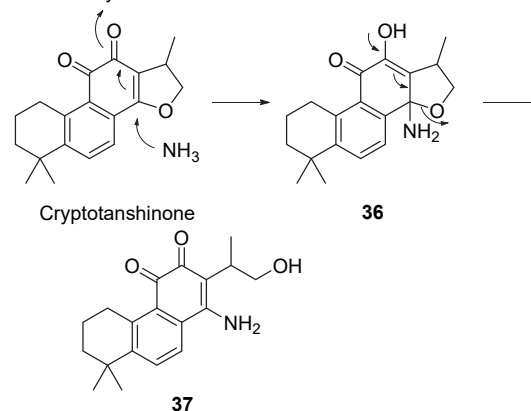


图 28 隐丹参酮的碱解与氨解

Figure 28 Alkali-hydrolysis and ammonolysis of cryptotanshinone

抑制活性($IC_{50}=95.0\sim 172.7\text{ nmol/L}$), 其中化合物 **37** ($IC_{50}=95.0\text{ nmol/L}$)及 **38** ($IC_{50}=109.1\text{ nmol/L}$)表现较优.

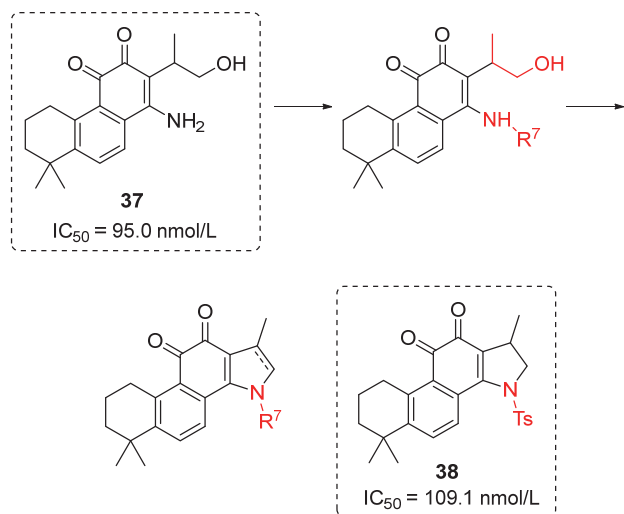


图 29 隐丹参酮 D 环氨解衍生物

Figure 29 Aminolysis derivatives of cryptotanshinone D ring

隐丹参酮的 A/B/C 环与丹参酮 IIA 相同, 其特有的二氢呋喃 D 环结构使其对亲核试剂的稳定性低于其他丹参酮类化合物, 在氢氧根离子或者氨基存在的条件下

发生 D 环的碱解或氨解, 实现 D 环的开环或者进一步将丹参酮类化合物的 D 环呋喃结构替换为吡咯或二氢吡咯结构, 在丹参酮类化合物的 D 环结构修饰中具有较大的应用潜力.

4 新丹参内酯结构优化

全世界每年新增接近 120 万乳腺癌病例, 尽管在治疗和早期诊断方面取得了进展, 但仍是女性癌症死亡的主要原因之一. 新丹参内酯是 2004 年首次从丹参中分离得到的丹参脂溶性有效成分, 具有较好的抗肿瘤活性, 主要作用于乳腺癌细胞系^[5]. 新丹参内酯的结构特点为: A 环为 4-位甲基取代苯环、B 环为苯环、C 环为内酯结构、D 环为甲基取代的呋喃环(图 30). 与丹参酮类天然产物相比, 新丹参内酯的从头合成相对简单, 针对新丹参内酯的结构优化大多数通过从头合成的方法进行.

4.1 A 环结构优化

新丹参内酯 A 环结构与丹参酮 I 结构相同, 为苯环结构. 结构优化策略包括去除 A 环以及通过全合成的方法进行选择性官能团化.

新丹参内酯可选择性抑制乳腺癌, 对 ER^{+} 和 $HER2^{++}$ 乳腺癌细胞的抑制作用是他莫昔芬的 10 倍, 选择性

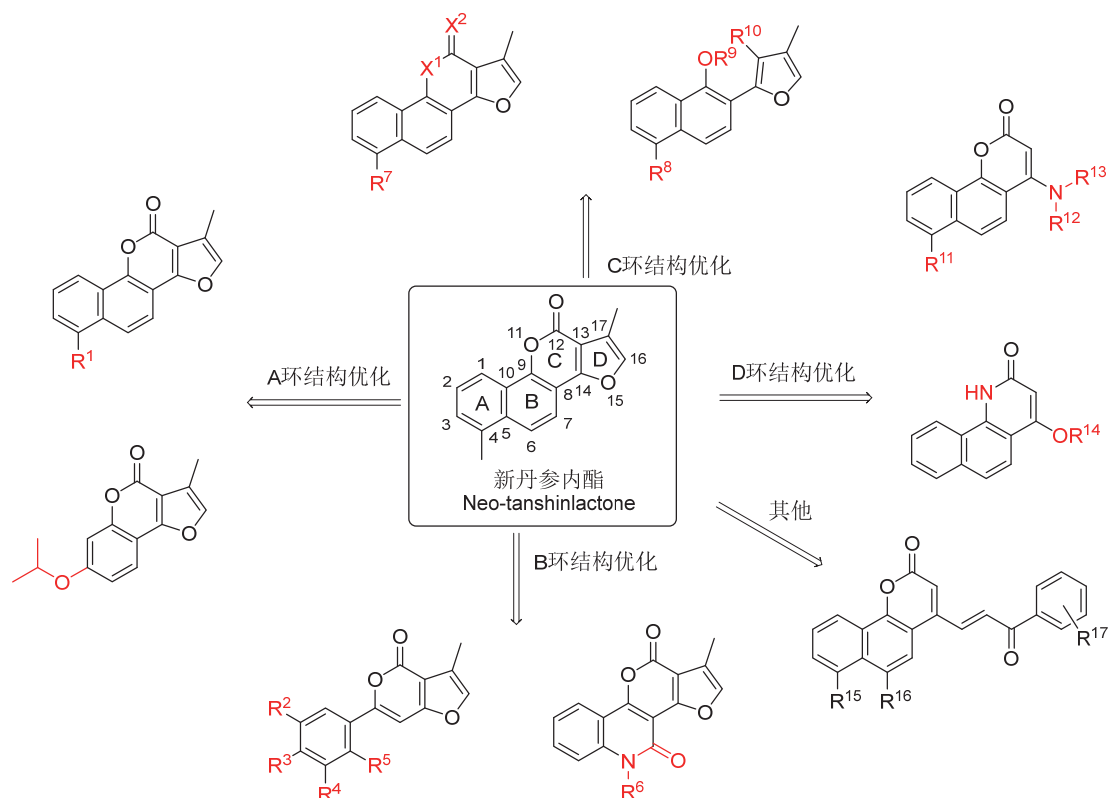


图 30 新丹参内酯的结构优化

Figure 30 Structural optimization of neo-tanshinlactone

是他莫昔芬的 20 倍. 基于此发现, Lee 课题组等^[32]为开发新的抗癌候选药物, 对新丹参内酯开展了系列结构优化研究. Lee 等^[32]以 5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-萘酮 **39-1** 为起始原料, 用不同的亲核试剂与其羰基反应, 然后脱羟基芳构化, 脱甲基得到关键中间体 **39-4**, 通过对酚羟基的官能团化实现对新丹参内酯 A 环 4-C 位的定点修饰, 在 4-C 位(R¹)分别引入乙基、异丙基、二甲氨基、羟基、乙酰氧基、甲氧基、乙氧基、氢原子以及氟原子(图 31), 体外细胞实验结果表明, 化合物 **39** (SK-BR-3, ED₅₀=0.1 μmol/L; MCF-7, ED₅₀=0.2 μmol/L; ZR-75-1, ED₅₀=0.1 μmol/L), 体外活性优于新丹参内酯(SK-BR-3, ED₅₀=0.2 μmol/L; MCF-7, ED₅₀=0.6 μmol/L; ZR-75-1, ED₅₀=0.3 μmol/L), R¹ 为上述其他取代基时, 活性大幅下降. 提示 A 环 4-C 位引入体积较小的烷基对活性最为有利.

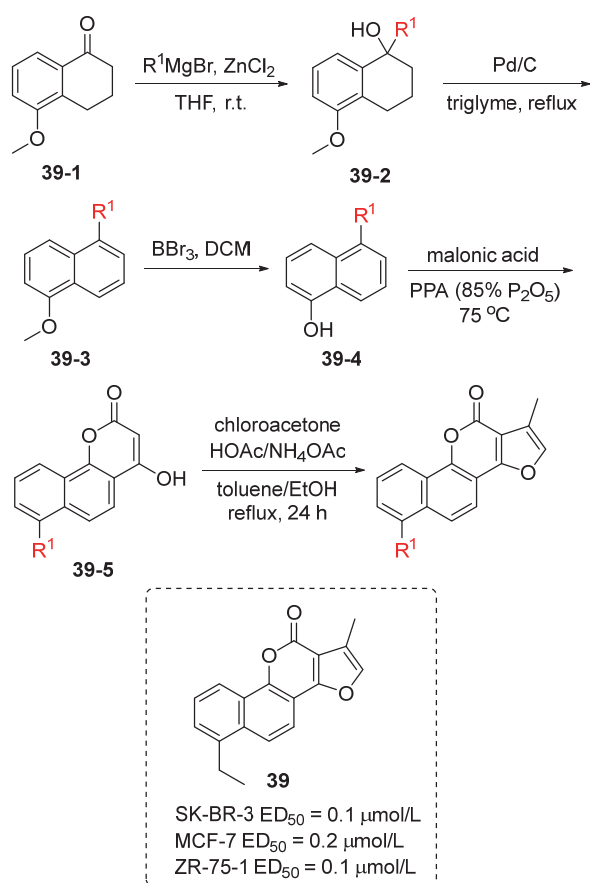


图 31 化合物 **39** 的合成
Figure 31 Synthesis of compound **39**

Lee 等^[33]出于简化新丹参内酯结构的目的, 考察了新丹参内酯 A、B、C、D 四个环对其抗癌活性的影响. 首先, 他们对 A 环进行考察, 去除 A 环, 并在新丹参内酯 B 环引入异丙氧基, 得到化合物 **40**(图 32), 发现其抗肿瘤活性大幅下降(SK-BR-3, ED₅₀=46.3 μmol/L; MCF-7,

ED₅₀=41.7 μmol/L), 表明新丹参内酯的 A 环结构对其抗乳腺癌活性较为重要.

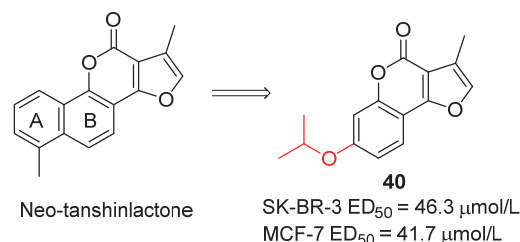


图 32 新丹参内酯 A 环的简化
Figure 32 Simplification of A ring of neo-tanshinlactone

4.2 B 环结构优化

新丹参内酯 B 环为苯环结构, 由于其 A 环同样为苯环结构, 无法直接定点修饰, 针对 B 环的结构优化均通过全合成完成, 主要包括 B 环开环和替换为吡啶酮环(图 30).

为研究新丹参内酯分子骨架的平面性对其抗癌活性的影响, Lee 等^[34]以多取代的苯甲酸甲酯 **41-1** 为原料, 在二异丙基氨基锂(LDA)的催化下得到三酮酯 **41-2**, 然后减压加热至 170 °C 反应, 得到吡喃酮 **41-3**, 进一步环合得到终产物(图 33). 化合物 **41** 对 SK-BR-3 细胞具有较好的抑制活性(ED₅₀=0.3 μmol/L), 相比于新丹参内酯(ED₅₀=0.9 μmol/L)有较大提升. 该研究工作说明新丹参内酯 B 环的平面性并不是其抗癌活性所必需的.

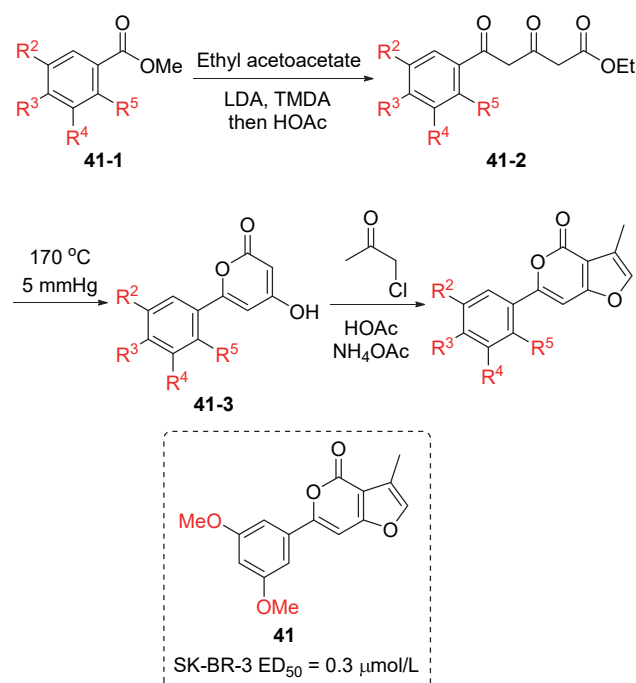


图 33 化合物 **41** 的合成
Figure 33 Synthesis of compound **41**

Lee 等^[32]将新丹参内酯 B 环苯环结构替换为 *N*-烷基

取代吡啶酮, 得到 B 环改造产物, 发现对乳腺癌细胞系抑制活性明显降低, 如化合物 **42** (SK-BR-3, $ED_{50}=12.0 \mu\text{mol/L}$; MCF-7, $ED_{50}=11.0 \mu\text{mol/L}$)、**43** (SK-BR-3, $ED_{50}=15.0 \mu\text{mol/L}$; MCF-7, $ED_{50}>20.0 \mu\text{mol/L}$) (图 34)。

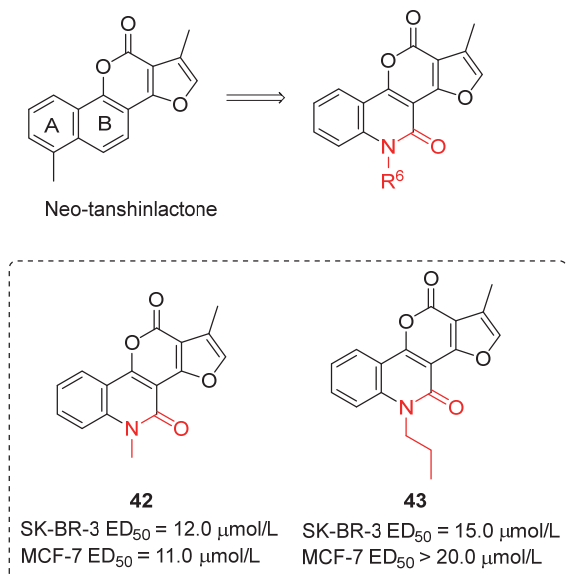


图 34 新丹参内酯 B 环内酰胺衍生物

Figure 34 B-ring lactam derivatives of neo-tanshinlactone

4.3 C 环结构优化

新丹参内酯 C 环为内酯结构, 相比于丹参酮类化合物 C 环的邻醌类结构, 在合成上相对简单. C 环的结构优化策略主要包括内酯的水解开环以及将内酯中的氧原子用其他杂原子替代。

Lee 等^[32]用不同的杂原子替换新丹参内酯 C 环中的氧原子, 得到 A/C 环同时修饰的衍生物, 其中 R^7 为乙基或氢原子, X^1 为氧原子、氮原子或硫原子, X^2 为氧原子、硫原子或羟基亚胺 (图 35). 发现抗癌活性明显下降或丧失 (SK-BR-3, $ED_{50}=4.4 \sim >20.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; MCF-7, $ED_{50}>20.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). 说明 C 环内酯结构对活性至关重要。

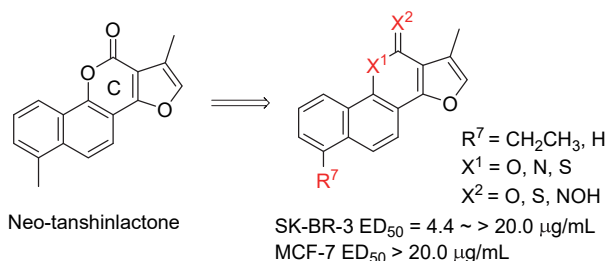


图 35 新丹参内酯 C 环杂原子的替代

Figure 35 Substitution of heteroatoms in C ring of neo-tanshinlactone

为考察 C 环对新丹参内酯抗癌活性的影响, Lee

等^[35]以新丹参内酯类衍生物为原料, 使 C 环内酯结构水解, 然后对水解得到的酚羟基以及羧酸基团进行官能团化, 得到 C 环开环衍生物 (图 36). 以他莫昔芬为阳性对照, 考察该类衍生物在体外对乳腺癌细胞系 (SK-BR-3 细胞系和 MCF-7 细胞系) 的抑制效果, 发现化合物 **44** (SK-BR-3, $ED_{50}=1.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; MCF-7, $ED_{50}=3.3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 及化合物 **45** (SK-BR-3, $ED_{50}=1.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; MCF-7, $ED_{50}=2.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 对乳腺癌细胞系的抑制活性优于阳性对照他莫昔芬 (SK-BR-3, $ED_{50}=5.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; MCF-7, $ED_{50}=5.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). 但是相比于新丹参内酯, 活性有所下降, 说明 C 环的刚性结构对其抗乳腺癌活性至关重要。

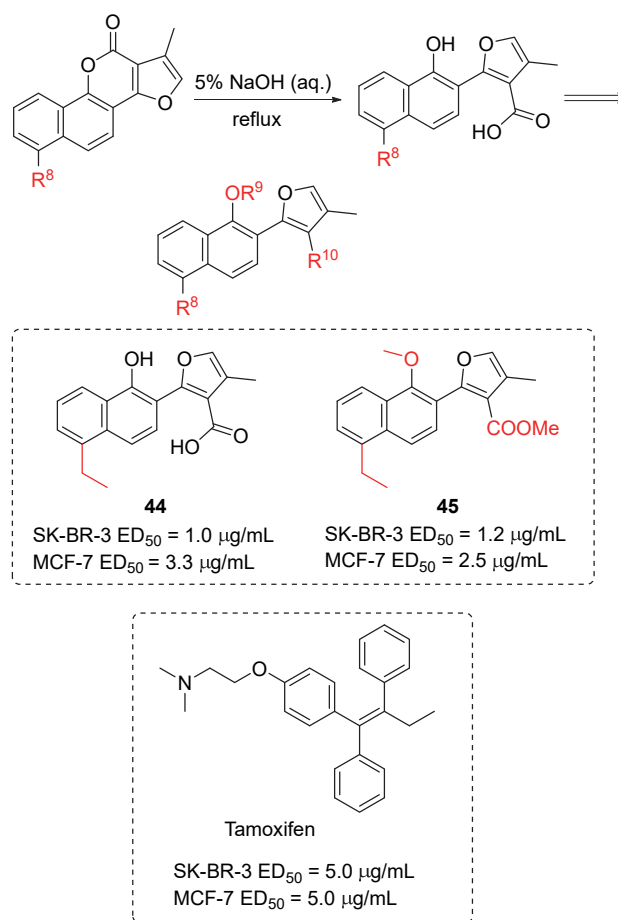


图 36 新丹参内酯 C 环开环衍生物

Figure 36 Ring-opening derivatives of C ring of neo-tanshinlactone

4.4 D 环结构优化

新丹参内酯 D 环为甲基取代的呋喃环, 针对 D 环的结构优化主要为简化 D 环结构, 如去除 D 环, 并在新丹参内酯 14-C 位引入烷氧基或烷氨基侧链结构。

结构简化和生物电子等排是药物设计中的重要结构优化策略, Lee 等^[35]结合这两种药物设计策略, 对新

丹参内酯的 D 环进行结构修饰研究. 他们去除 D 环结构后在丹参内酯 14-C 位引入了烷氨基侧链结构, 得到 D 环简化衍生物, 其中化合物 **46**(图 37)表现最优(SK-BR-3, $ED_{50}=0.1 \mu\text{mol/L}$; ZR-75-1, $ED_{50}=0.01 \mu\text{mol/L}$), 相比于新丹参内酯(SK-BR-3, $ED_{50}=0.9 \mu\text{mol/L}$; ZR-75-1, $ED_{50}=0.9 \mu\text{mol/L}$)有明显提升, 但多数化合物丧失了对乳腺癌细胞系的选择性, 对其他癌细胞(KB 细胞、KB-vin 细胞、DU145 细胞以及 A549 细胞)也有较好的抑制效果($ED_{50}=0.1 \sim >30.0 \mu\text{mol/L}$). 表明新丹参内酯 D 环结构与其选择性抑制乳腺癌的活性密切相关.

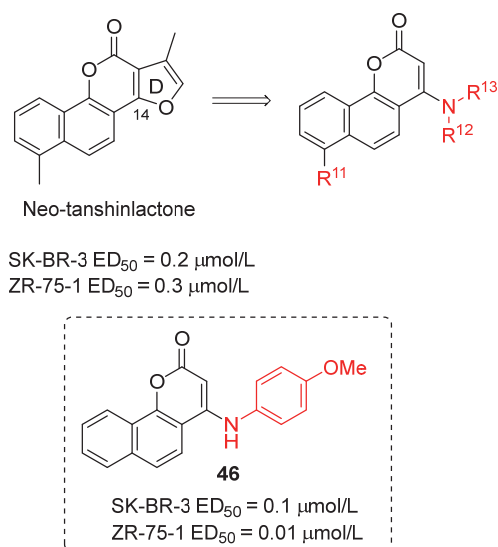


图 37 新丹参内酯烷氨基侧链替代 D 环类衍生物

Figure 37 Alkane amino side-chain replacement derivatives of the D ring of neo-tanshinlactone

Chaudhuri 等^[36]运用生物电子等排原理将新丹参内酯 C 环替换为吡啶酮结构后主要对 D 环进行了结构简化, 并在新丹参内酯 14-C 位引入烷氧基侧链, 得到 D 环简化衍生物, 其中 R^{14} 为酰基、磺酰基或烷基(图 38). 体外实验结果表明当 R^{14} 为芳基亚甲基时, 该系列衍生物的体外抗肿瘤活性优于新丹参内酯, 部分化合物对乳腺癌细胞系选择性下降, 其中化合物 **47** 表现最优, 活性提升的同时可以保持对乳腺癌细胞系的选择性(SK-BR-3, $ED_{50} = 23.7 \text{ nmol/L}$; MCF-7, $ED_{50} = 12.0 \text{ nmol/L}$; HCT116, $ED_{50}=44.1 \text{ nmol/L}$). 与其他化合物相比, 化合物 **47** 具有更高的 DNA 解螺旋能力, 且呈剂量依赖性. 此实验结果说明化合物 **47** 可能是通过 DNA 损伤途径来产生抗癌活性. 通常化合物与 DNA 的结合是 DNA 损伤途径的关键步骤. 为了研究化合物 **47** 与 DNA 结合的相互作用, 研究人员进行了紫外-可见光吸收实验、荧光发射光谱滴定实验、圆二色谱实验以及分子对接研究. 紫外-可见光吸收光谱显示当增加 CT-DNA 中化合物 **47**

的浓度时, 在 260 nm 处出现显著的增色效应; 当 CT-DNA ($10 \sim 50 \mu\text{mol/L}$)浓度增加时, 化合物 **47** ($50 \mu\text{mol/L}$)在 260 nm 激发波长下激发的 380 nm 荧光发射光谱的荧光强度逐渐降低; 随着化合物 **47** 的浓度增加, CT-DNA 在 275 nm 的圆二色谱强度下降. 这些数据说明化合物 **47** 会引起 CT-DNA 构象的变化. 为了进一步研究化合物与 DNA 结合的性质, 研究人员进行了 DAPI (DNA 小沟粘结剂)位移实验, 发现随着化合物 **47** 浓度的增加, 荧光光谱在 460 nm 处的荧光强度逐渐降低, 证明化合物 **47** 和 DNA 的结合模式与 DAPI 类似. 上述实验结果得到了分子对接研究的支持, 与 DAPI 类似, 化合物 **47** 可与 DNA (PDB ID: 1D30)小沟紧密结合.

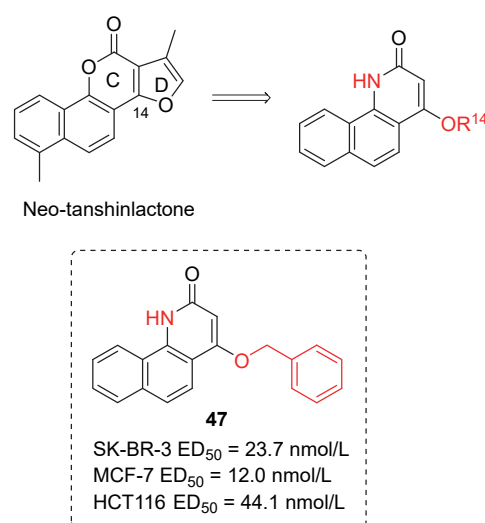


图 38 新丹参内酯烷氧基侧链替代 D 环类衍生物

Figure 38 Alkoxy side-chain replacement derivatives of the D ring of neo-tanshinlactone

4.5 其他

生物指向型合成是指利用天然产物的核心结构作为骨架, 引入其他分子的活性基团来拓展分子多样性和增强生物活性, 是药物研究的重要策略之一. Hussain 等^[37]利用此策略, 将新丹参内酯核心结构与查尔酮主要药效团进行拼接, 得到拼接衍生物(图 39), 其中化合物 **48** 表现最优(MDA-MB-231, $IC_{50} = 12.6 \mu\text{mol/L}$; MCF-7, $IC_{50}=7.2 \mu\text{mol/L}$), 活性与阳性对照他莫昔芬(MDA-MB-231, $IC_{50} = 9.8 \mu\text{mol/L}$; MCF-7, $IC_{50} = 8.7 \mu\text{mol/L}$)及雷洛昔芬(MDA-MB-231, $IC_{50} = 12.6 \mu\text{mol/L}$; MCF-7, $IC_{50}=7.2 \mu\text{mol/L}$)相当, 同时, 对人胚胎肾细胞 293 (HEK-293)的安全性优于他莫昔芬.

新丹参内酯可选择性抑制乳腺癌细胞, 引起了研究人员的广泛关注, 与丹参酮类化合物不同, 其 C 环为内酯类结构, 合成该骨架相对容易, 研究人员考察了新丹参内酯的每个环对其活性的贡献, 发现新丹参内酯的

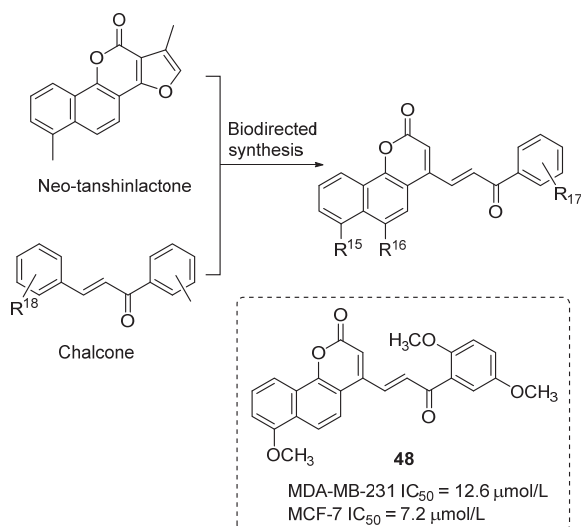


图 39 新丹参内酯与查尔酮的杂合衍生物

Figure 39 Heterozygous derivatives of neosalvianolide and chalcone

A/C/D 环的结构对其选择性抗乳腺癌活性至关重要, 同时 B 环的刚性结构并不是其活性所必需的, 因此, 在尽量保留其 A/C/D 环的结构的前提下, 将其 B 环打开, 进行相应的结构修饰以降低化合物的刚性, 对新丹参内酯类药物的开发可能具有重要的研究意义。

5 总结与展望

以天然产物为先导化合物, 结合其活性和结构进行结构优化, 以提高其成药性, 是药物创制的重要途径之一。以丹参酮类化合物为代表的丹参脂溶性成分药理活性广泛, 具有重要的研究意义和临床应用潜力, 但是存在脂溶性过高、半衰期短以及生物利用度低等缺点, 限制了其药物开发和临床应用。目前, 对丹参脂溶性有效成分的结构优化策略主要包括: (1) 直接在脂溶性成分母核结构上引入极性基团, 以改善其溶解性不足, 比如在丹参酮 IIA 的呋喃环上引入磺酸钠盐基团(丹参酮 IIA 磺酸钠)或者利用前药的原理在 C 环引入氨基酸酯结构; (2) 降低脂溶性成分的平面刚性, 以改善其类药性, 如丹参酮类化合物 C 环内酸酐化和开环, 新丹参内酯的 B/C 环开环; (3) 在不影响活性的前提下避开丹参酮 C 环双羰基结构, 如利用仿生合成进行化合物的设计, 取代或者封闭双羰基结构等。目前对丹参脂溶性成分的结构优化大多停留在对其母核结构进行简单修饰的阶段, 往往无法有效解决其水溶性差, 药代性质不佳等成药性缺陷。虽然研究人员开发了多种丹参脂溶性成分的合成方法, 但在衍生物的快速合成和结构修饰方面还存在很多问题。因此, 为了满足药物研究的需求, 开发高效合成新方法, 对丹参脂溶性成分的结构优化显得尤为重要。

References

- [1] Wu, Y.-B.; Ni, Z.-Y.; Shi, Q.-W.; Dong, M.; Kiyota, H.; Gu, Y.-C.; Cong, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5967.
- [2] (a) Yan, S.-C.; Liang, M.-Q.; Khalid, R.; Ting, H.; Ping, Q.-L. *Chin. J. Nat. Med.* **2015**, *13*, 0163.
(b) Guo, Y.-B.; Li, Y.; Xue, L.-M.; Severino, P. R.; Gao, S.-H.; Niu, J.-Z.; Qin, L.-P.; Zhang, D.-W.; Bromme, D. *J. Ethnopharmacol.* **2014**, *155*, 1401.
- [3] Li, Z.-M.; Xu, S.-W.; Liu, P.-Q. *Acta Pharmacol. Sin.* **2018**, *39*, 802.
- [4] (a) Fang, J.; Little, P. J.; Xu, S.-W. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 201.
(b) Chen, X.-P.; Guo, J.-J.; Bao, J.-L.; Lu, J.-J.; Wang, Y.-T. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 768.
- [5] (a) Wang, X.-H.; Bastow, K.F.; Sun, C.-M.; Lin, Y.-L.; Yu, H.-J.; Don, M.-J.; Wu, T.-S.; Nakamura, S.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5816.
(b) Lin, W.-J.; Huang, J.-J.; Liao, X.-L.; Yuan, Z.-W.; Feng, S.-L.; Xie, Y.; Ma, W.-Z. *Pharmacol. Res.* **2016**, *111*, 849.
- [6] Zhou, L.-M.; Zuo, Z.; Chow, M. S. S. *J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *45*, 1345.
- [7] (a) Yuan, L.-M.; Li, Q.-H.; Zhang, Z.-G.; Liu, Q.-L.; Wang, X.-C.; Fan, L.-H. *J. Cell. Biochem.* **2019**, *121*, 1400.
(b) Shang, Q.-H.; Xu, H.; Huang, L. *Evidence-Based Complementary Altern. Med.* **2012**, *2012*, 716459.
(c) Gao, S.; Liu, Z.-P.; Li, H.; Little, P.-J.; Liu, P.-Q.; Xu, S.-W. *Atherosclerosis* **2012**, *220*, 3.
- [8] Liu, W.-G.; Zhou, J.-M.; Geng, G.-Y.; Shi, Q.-W.; Sauriol, F.; Wu, J.-H. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 971.
- [9] Bi, Y.-F.; Wang, Y.-Y.; Wu, Z.; Yang, X.-M. *CN 106800582*, **2017**.
- [10] Li, M.-M.; Xia, F.; Li, C.-J.; Xu, G.; Qin, H.-B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 46.
- [11] Xu, D.-F.; Hu, H.; Guan, J.; Da, J.; Xie, Y.-P.; Liu, Y.-L.; Kong, R.; Song, G.-Q.; Zhou, H. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, *94*, 1656.
- [12] (a) Bianchini, G.; Balko, J.-M.; Mayer, I.-A.; Sanders, M.-E.; Gianni, L. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2016**, *13*, 674.
(b) Biffi, G.; Tannahill, D.; McCafferty, J.; Balasubramanian, S. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 182.
(c) Reed, J.-E.; Arnal, A.-A.; Neidle, S.; Vilar, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5992.
(d) Wang, T.; Zou, J.; Wu, Q.; Wang, R.; Yuan, C.-L.; Shun, J.; Zhai, B.-B.; Huang, X.-T.; Liu, N.-Z.; Hua, F.-Y.; Wang, X.-C.; Mei, W.-J. *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, *912*, 174586.
(e) Wu, Q.; Zheng, K.-D.; Huang, X.-T.; Li, L.; Mei, W.-J. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10488.
(f) Zeng, L.; Wu, Q.; Wang, T.; Li, L.-P.; Zhao, X.-H.; Chen, K.; Qian, J.-Y.; Yuan, L.; Xu, H.; Mei, W.-J. *Bioorg. Chem.* **2021**, *106*, 104433.
- [13] Zhou, C.-X.; Gan, L.-D.; Zeng, L.-W.; Zhu, Z.-B. *CN 103980341*, **2014**.
- [14] (a) Kusumi, T.; Kishi, T.; Kakisawa, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1716.
(b) Li, X.-B.; Cheng, X.; Zhang, D.-L.; Wu, H.-Q.; Ye, J.-T.; Du, J.; Huang, Z.-S.; Gu, L.-Q.; An, L.-K. *Pharmazie* **2014**, *69*, 163.
- [15] (a) Domagala, J.-M. *J. Antimicrob. Chemother.* **1994**, *33*, 685.
(b) Chen, Y.-L.; Fang, K.-C.; Sheu, J.-Y.; Hsu, S.-L.; Tzeng, C.-C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2374.
(c) Wang, D.-D.; Zhang, W.-X.; Wang, T.-T.; Li, N. Mu, H.-B.; Zhang, J.-W.; Duan, J.-Y. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 17668.
- [16] Qin, Y.-L.; Jin, Q.; Wu, X.-Z.; Wang, W. *CN 106905408*, **2017**.
- [17] Su, M.; Wang, W. *CN 107663224*, **2017**.
- [18] (a) Li, Q.-N.; Huang, Z.-P.; Gu, Q.-L.; Zhi, Z.-E.; Yang, Y.-H.; He, L.; Chen, K.-L.; Wang, J.-X. *Chin. J. Nat. Med.* **2018**, *16*, 113.
(b) Wang, J.-X.; Huang, Z.-P.; He, L.; He, L.; You, Q.-D.; Li, X.-N. *CN 107118254*, **2017**.
- [19] Sun, Q.-Y.; Zhang, W.-D.; Yuan, H. *CN 107540725*, **2018**.
- [20] Zhang, K.-J.; Wang, K.-Z.; Zhang, X.-Y.; Qian, Z.-L.; Zhang, W.-B.; Zheng, X.; Wang, J.-Y.; Jiang, Y.; Zhang, W.-H.; Lu, Z.-Y.; Hao, H.-P.; Jiang, S. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 7746.

- [21] Ding, C.-Y.; Chen, H.-J.; Liang, B.; Jiao, M.-K.; Liang, G.; Zhang, A. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4667.
- [22] Liu, J.-X.; Ren, J.; Yang, K.; Chen, S.; Yang, X.-N.; Zhao, Q.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *235*, 114294.
- [23] Huang, H.; Yao, Y.-F.; Hou, G.-D.; Zhao, C.; Qin, J.-L.; Zhang, Y.-X.; Duan, Y.-T.; Song, C.-J.; Chang, J.-B. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *224*, 113708.
- [24] Zheng, L.-H.; Zhang, Y.; Liu, G.-J.; Cheng, S.; Zhang, G.; An, C.; Sun, S.-P.; Wang, J.; Pang, B.; Li, S.-H. *Anticancer Drugs* **2020**, *31*, 601.
- [25] Jin, H.; Li, H.; Mao, S.-J.; Ma, W.-C.; Chen, Y.-T.; Liu, S.-Y. *CN 102702302*, **2012**.
- [26] Liu, X.-W.; Chen, Z.-Y.; Wang, G.-L.; Ma, X.-T.; Gong, Y.; Liu, X.-L.; Feng, T.-T.; Zhou, Y. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 2378.
- [27] (a) Ding, C.-Y.; Song, S.-S.; Jiao, M.-K.; Wang, Y.-Q.; Liao, Z.-H.; Zhang, A. *CN 105622709*, **2016**.
(b) Xu, W.-Q.; Jiang, C.-F.; Yang, F.-J.; Shen, X.; Li, R.-F.; Xue, D. *CN 103288916*, **2013**.
- [28] Wang, D.-D.; Lu, C.-B.; Sun, F.-F.; Cui, M.-X.; Mu, H.-B.; Duan, J.-Y.; Geng, H.-L. *Res. Microbiol.* **2017**, *168*, 46.
- [29] Ding, C.-Y.; Tian, Q.-T.; Li, J.; Jiao, M.-K.; Song, S.-S.; Wang, Y.-Q.; Miao, Z.-M.; Zhang, A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 760.
- [30] Zhao, Q.-S.; Leng, Y.; Deng, X.; Zhao, Y.; Shen, Y.; Luo, X.-X. *CN 102603861*, **2012**.
- [31] (a) Xu, D.-F.; Zhang, C.-X.; Ji, Y.-J. *CN 102127037*, **2011**.
(b) Xu, D.-F. *CN 106699771*, **2017**.
- [32] (a) Dong, Y.-Z.; Shi, Q.; Pai, H.-C.; Peng, C.-Y.; Pan, S.-L.; Teng, C.-M.; Nakagawa-Goto, N.; Yu, D.-L.; Liu, Y.-N.; Wu, P.-C.; Bastow, K.-F.; Morris-Natschke, S. L.; Brossi, A.; Lang, J.-Y.; Hsu, J. L.; Huang, M.-C.; Lee, E. Y. H. P.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2299.
(b) Wang, X.; Bastow, K.-F.; Sun, C.-M.; Lin, Y.-L.; Yu, H.-J.; Don, M.-J.; Wu, T.-S.; Nakamura, S.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5816.
- [33] Dong, Y.-Z.; Shi, Q.; Liu, Y.-N.; Wang, X.; Bastow, K.-F.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3586.
- [34] Dong, Y.-Z.; Shi, Q.; Nakagawa-Goto, K.; Wu, P.-C.; Morris-Natschke, S. L.; Brossi, A.; Bastow, K.-F.; Lang, J.-Y.; Huang, M.-C.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 803.
- [35] Dong, Y.-Z.; Shi, Q.; Nakagawa-Goto, K.; Lai, C.-Y.; Morris-Natschke, S. L.; Bastow, K.-F.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4085.
- [36] Banerji, B.; Killi, S. K.; Katarkar, A.; Chatterjee, S.; Tangella, Y.; Prodhon, C.; Chaudhuri, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 202.
- [37] Saquib, M.; Baig, M. H.; Khan, M. F.; Azmi, S.; Khatoon, S.; Rawat, A. K.; Dong, J. J.; Asad, M.; Arshad, M.; Hussain, M. K. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 8754.

(Cheng, F.)