

原小檗碱骨架的合成及其抗炎活性研究进展

刘兴周^a 于明加^{*,a} 梁建华^{*,a,b}^(a) 北京理工大学化学与化工学院 医药分子科学与制剂工程工信部重点实验室 北京 102488)^(b) 北京理工大学长三角研究院(嘉兴) 浙江嘉兴 314019)

摘要 以小檗碱为典型代表的原小檗碱类生物碱具有丰富的生物活性, 在癫痫、心脑血管等多种炎症性疾病中均表现出了优良的抗炎效果. 鉴于其存在从自然界分离提纯难以及生物利用度较低等问题, 众多研究人员将研究重心放在了原小檗碱的全合成及结构改造上. 对原小檗碱骨架的全合成、抗炎通路及抗炎构效关系进行了综述, 以期为全新原小檗碱骨架类抗炎新药的研发和临床应用提供参考.

关键词 原小檗碱类生物碱; 小檗碱; 全合成; 抗炎通路; 构效关系

Research Progress on the Synthesis of Protoberberine Skeleton and Its Anti-inflammatory Activity

Liu, Xingzhou^a Yu, Mingjia^{*,a} Liang, Jianhua^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Medical Molecule Science and Pharmaceuticals Engineering, Ministry of Industry and Information Technology, School of Chemistry and Chemical Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 102488)^(b) Yangtze Delta Region Academy of Beijing Institute of Technology, Jiaxing, Zhejiang 314019)

Abstract The protoberberine alkaloids, exemplified by berberine, have abundant biological activities, which show excellent anti-inflammatory effects in a variety of inflammatory diseases such as epilepsy and cardiovascular and cerebrovascular diseases. Due to the challenge in separation and purification of protoberberines from natural resource and intrinsic low bioavailability, many researchers have devoted to the discovery of new total synthesis methods or structural modification. The total synthesis, anti-inflammatory pathway and anti-inflammatory structure-activity relationships of protoberberine skeleton are summarized for the discovery of de novo protoberberine chemotypes with anti-inflammatory activity.

Keywords protoberberine alkaloids; berberine; total synthesis; anti-inflammatory pathway; structure-activity relationships

原小檗碱类生物碱(protoberberine alkaloids)是异喹啉类生物碱最大的分类之一, 在植物中以酪氨酸为底物, 经一系列复杂酶促反应而合成^[1]. 其虽结构各异但却具有相同的骨架, 结构的三个主要特征为: A 环和 D 环的取代基位置、C 环的氧化态、C 环的 13 位有无甲基(图 1)^[2]. 代表性化合物有小檗碱(Berberine, BBR, **1**)、黄连碱(Coptisine, **2**)和巴马汀(Palmatine, **3**)等, 原小檗碱骨架上一般为 2、3、9、10 或 2、3、10、11 四取代, 为了加以区分, 后者通常以前缀“假”(pseudo-)命名(表 1).

炎症是免疫系统进化上保守的防御反应, 以保护宿主免受有害刺激. 临床上常见的心脑血管疾病^[3]、神经退行性疾病^[4]、肠胃疾病^[5]、糖尿病^[6]等常由感染和局部组织损伤等因素诱导, 并伴随着局部炎症以及促炎细胞

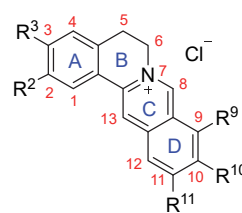


图 1 原小檗碱骨架的结构

Figure 1 Structure of the protoberberine skeleton

因子水平的上升等反应, 这种复杂多样的炎症发展模式及其在各种疾病中的作用引起了研究人员广泛的关注. 因而, 通过靶向炎症相关通路来辅助治疗众多炎症性疾病也成为了可能^[7].

* Corresponding authors. E-mail: ljhbit@bit.edu.cn; 6120210204@bit.edu.cn

Received September 29, 2022; revised October 27, 2022; published online November 21, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21878022).

国家自然科学基金(No. 21878022)资助项目.

表 1 代表性原小檗碱生物碱的结构
Table 1 Structures of representative protoberberine alkaloids

Compound	R ²	R ³	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
Berberine (1)	OCH ₂ O	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
Coptisine (2)	OCH ₂ O		OCH ₂ O		H
Palmitine (3)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
Jatrorrhizine (4)	OCH ₃	OH	OCH ₃	OCH ₃	H
Pseudoberberine (5)	OCH ₂ O		H	OCH ₃	OCH ₃
Pseudocoptisine (6)	OCH ₂ O		H	OCH ₂ O	
Pseudopalmitine (7)	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃

小檗碱(BBR)又称黄连素,是目前研究中比较典型、药理活性较丰富的原小檗碱生物碱,在国内有很长的药用历史,具有抗炎、抗菌、抗病毒等多种药理活性.越来越多的体外和体内实验模型表明,BBR 还能在免疫系统中发挥调节作用.因而可以认为 BBR 是一种多效分子,可同时靶向多种炎症相关信号分子^[8].但由于其存在抗炎活性较低、生物利用度低等问题,严重限制了它的使用,因而关于原小檗碱类生物碱的全合成、抗炎机制与抗炎构效关系的分析成为了研究重点.

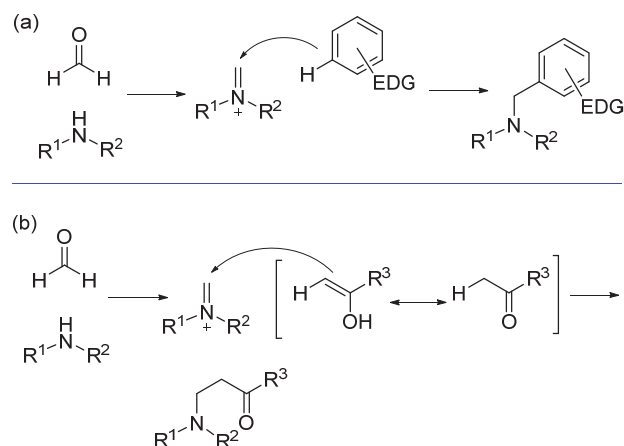
1 原小檗碱骨架合成

原小檗碱类生物碱的生物合成路径较为复杂,通常以 *L*-酪氨酸和 4-羟基-苯丙酮酸为底物,经 13 步酶促反应可得到 BBR^[9],而其余此类化合物的天然合成途径仍未明确.众多未知的酶促反应给此类物质的微生物合成带来了巨大的挑战,目前仅有 BBR 实现了 39 μg/L 的微生物合成^[10].当前原小檗碱骨架的合成主要采用化学方法:经典的 Mannich 反应原料易得、操作简单、合成成本低且较为环保,非常适合于药物发现中的多样性导向合成^[11];另一类反应为过渡金属催化的芳香环 C—H 键活化反应或偶联反应,具有较高原子经济性的同时避免了反应中心的过度预官能团化,但是 C—H 键固有的低反应性使其需要较为苛刻的反应条件^[12],偶联反应则因催化剂与配体导致成本较高.

1.1 Mannich 反应

1912 年发现的 Mannich 反应是一种典型的三组分反应,由共振稳定的碳亲核试剂、醛(或酮)和胺快速组装得到烷基胺,在药物和农用化学品合成中得到了广泛应用^[13].在原小檗碱骨架合成中,Mannich 反应的亲核试剂多为富电子芳烃的 C—H 键(sp² 杂化),另一种为活化的 C—H 键(sp³ 杂化),两种均涉及亚胺离子的形成以使亲核试剂能够连续进攻(Scheme 1)^[11].

1911 年, Pictet 等^[14a]宣布完成了 BBR 的化学全合成,但后来被指出其产物为假小檗碱^[14b],原因在于 Mannich 反应过程中因区域选择性控制更易生成 10,11 二取代化合物.1969 年, Kametani 等^[15]引入 Br 以控制甲



图式 1 Mannich 反应的两种典型机理

Scheme 1 Two typical mechanisms of the Mannich reaction

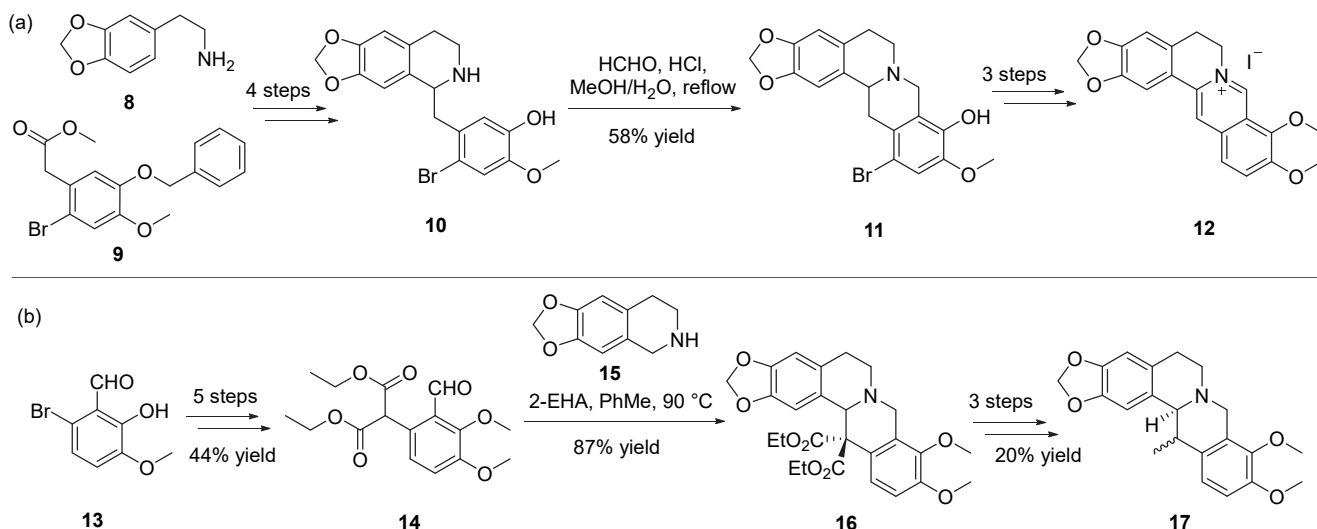
醛的连接位点,8 步反应率先完成碘化小檗碱的化学全合成,以氨基与酯缩合得到苄基四氢异喹啉 10,进而与甲醛发生 Mannich 反应完成原小檗碱骨架的关环,最终得到了碘化小檗碱 12 (Scheme 2a).2015 年, Seidel 团队^[16]以仲胺 15 为原料,采用新型分子内氧化还原-Mannich 反应构建四氢原小檗碱骨架(Scheme 2b).该团队以丙二醛 14 与 15 发生氧化还原-Mannich 反应,得到四氢原小檗碱骨架,随后经水解、脱羧等反应可进一步合成小檗碱天然类似物 17,总产率为 10%~20%左右.

Pictet-Spengler (P-S)反应是 Mannich 反应的特例,该反应于 1911 年被发现,由 β-芳基乙胺在酸性条件下与羰基化合物缩合环化为四氢异喹啉,是不对称合成四氢异喹啉生物碱骨架的有效手段^[17].2018 年, Michael 团队^[18]未使用过渡金属催化剂和预功能化中间体,应用 P-S 反应合成四氢异喹啉 19,随后经还原胺化、Friedel-Crafts 烷基化等 4 步,分别以 20%~54%的收率合成了小檗碱 1、黄连碱 2 和药根碱 4,这是药根碱的首次全合成(Scheme 3a).2021 年,唐培团队^[19]在原小檗碱骨架合成中使用了全混流反应器,使其反应高效进行:以二取代苯乙胺 8、二取代苯甲醛 20 在全混流反应器中缩合生成仲胺盐酸盐 22,再经 P-S 反应、Friedel-Crafts 羟烷基化/消除级联反应合成二氢原小檗碱骨架,最后通过 Ir 催化对映选择性氢化合成左旋四氢原小檗碱 24 (Scheme 3b),终产物 ee 值均在 90%以上,收率 65%左右.

1.2 过渡金属催化

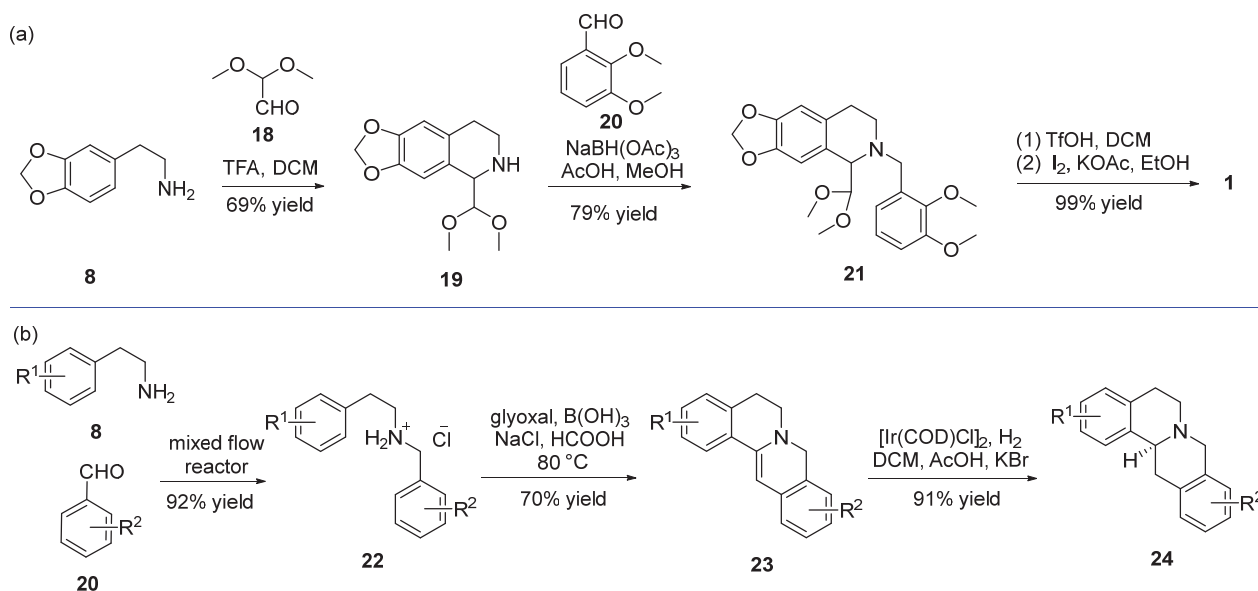
1.2.1 C—H 键活化反应

过渡金属催化的 C—H 键活化反应为从无卤的原材料合成复杂分子提供了巨大的机会,可进一步与引入的其他官能团偶联或环化形成各种环状化合物,甚至某些情况下可以替代经典的 C—C 键形成反应,近年来越来越



图式 2 Mannich 反应构建原小檗碱骨架的合成路线

Scheme 2 Synthetic routes of constructing protoberberine skeleton by Mannich reaction



图式 3 P-S 反应构建原小檗碱骨架的合成路线

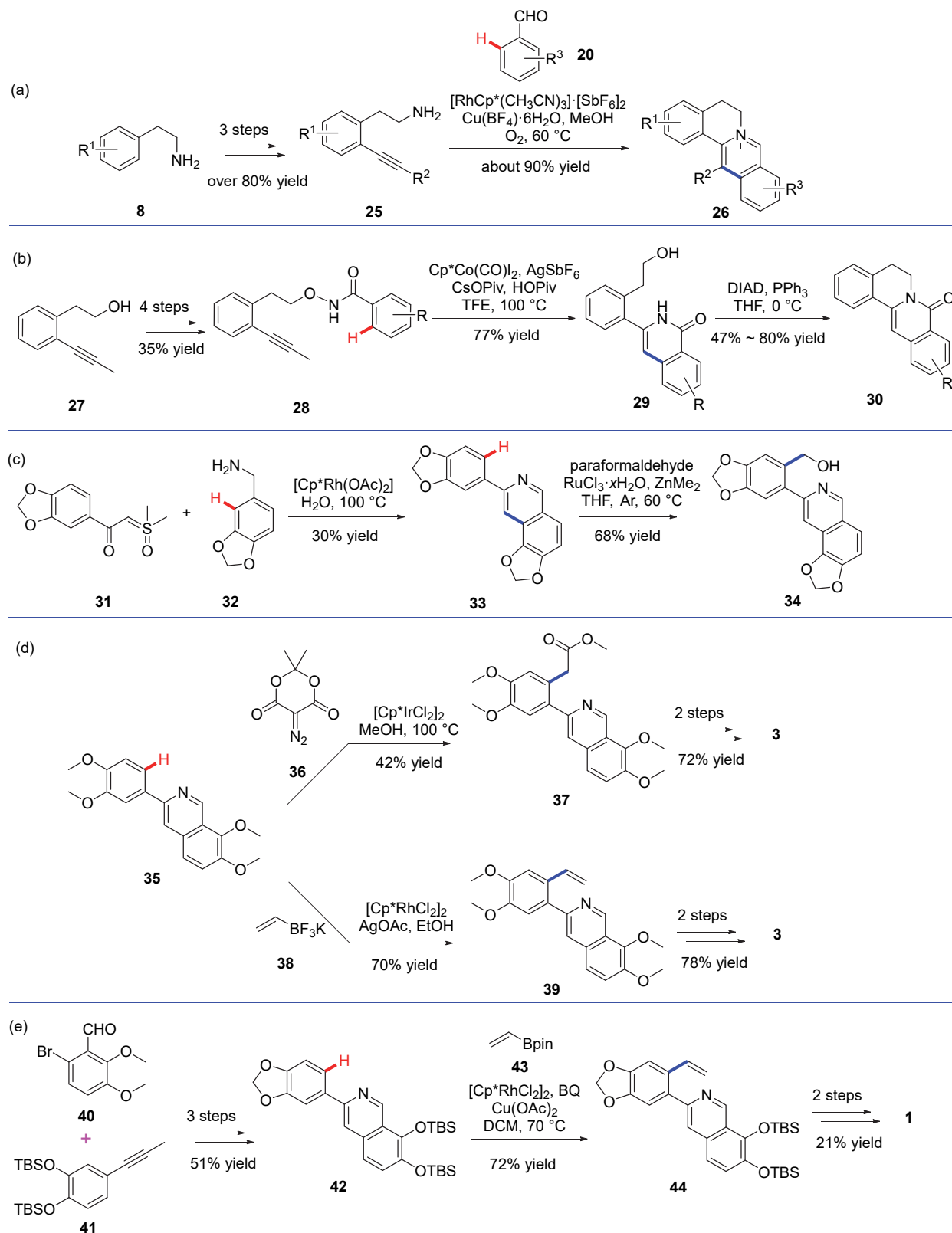
Scheme 3 Synthetic routes of constructing protoberberine skeleton by P-S reaction

越多地被应用于天然产物和药物合成^[20]。C—H 键活化能减少有毒副产物的产生,从而扩大其应用领域,降低环境影响。

2016年,郑建鸿小组^[21]在四步内将苯乙胺 **8** 合成炔胺 **25**,再以 Rh 催化苯甲醛与 **25** 发生 C—H 键活化、环化反应,一锅法合成 **13** 取代原小檗碱骨架(Scheme 4a)。通过该方法合成了包括 5 种天然产物在内的大量含有甲基、苯基等取代基的原小檗碱衍生物,收率为 65%~75%左右,是合成高度取代的原小檗碱骨架极为有效的方法。2017年,Glorius 团队^[22]使用 Cp*Co^{III} 催化的分子内 C—H 键活化方法,合成高度区域选择性异喹

诺酮 **29**,进而得到原小檗碱骨架(Scheme 4b)。以连接炔烃的异羟肟酸酯 **28** 为底物, Cp*Co^{III} 催化 C—H 键活化得到异喹诺酮 **29**,且此步适用于苯环上的多种官能团,有利于原小檗碱的结构改造,随后经环化可以 6 步、62%左右的收率得到二氢原小檗碱骨架。

吴勇团队^[23]开发了以水为溶剂的 C—H 键活化反应,通过连续两次 C—H 键活化成小檗碱类似物。首先以水为溶剂, [Cp*Rh(OAc)₂] 催化底物与氧化鎓叶立德 **31** 发生 C—H 键活化/环化反应,得到芳基异喹啉 **33**,含有不同取代基的底物在此步收率约为 40%~80%,第二步 C—H 键活化反应^[24]可采用多聚甲醛亲电取代得到



图式 4 C—H 键活化构建原小檗碱骨架的合成路线

Scheme 4 Synthetic routes of constructing protoberberine skeleton by activation of C—H bonds

天然生物碱夏无碱 **B 34** (Scheme 4c). 该团队还采用同样的思路用两种方式合成了巴马汀 **3**: 选择合适的底物后, 以上述条件合成芳基异喹啉 **35**, 然后通过 5-重氮麦

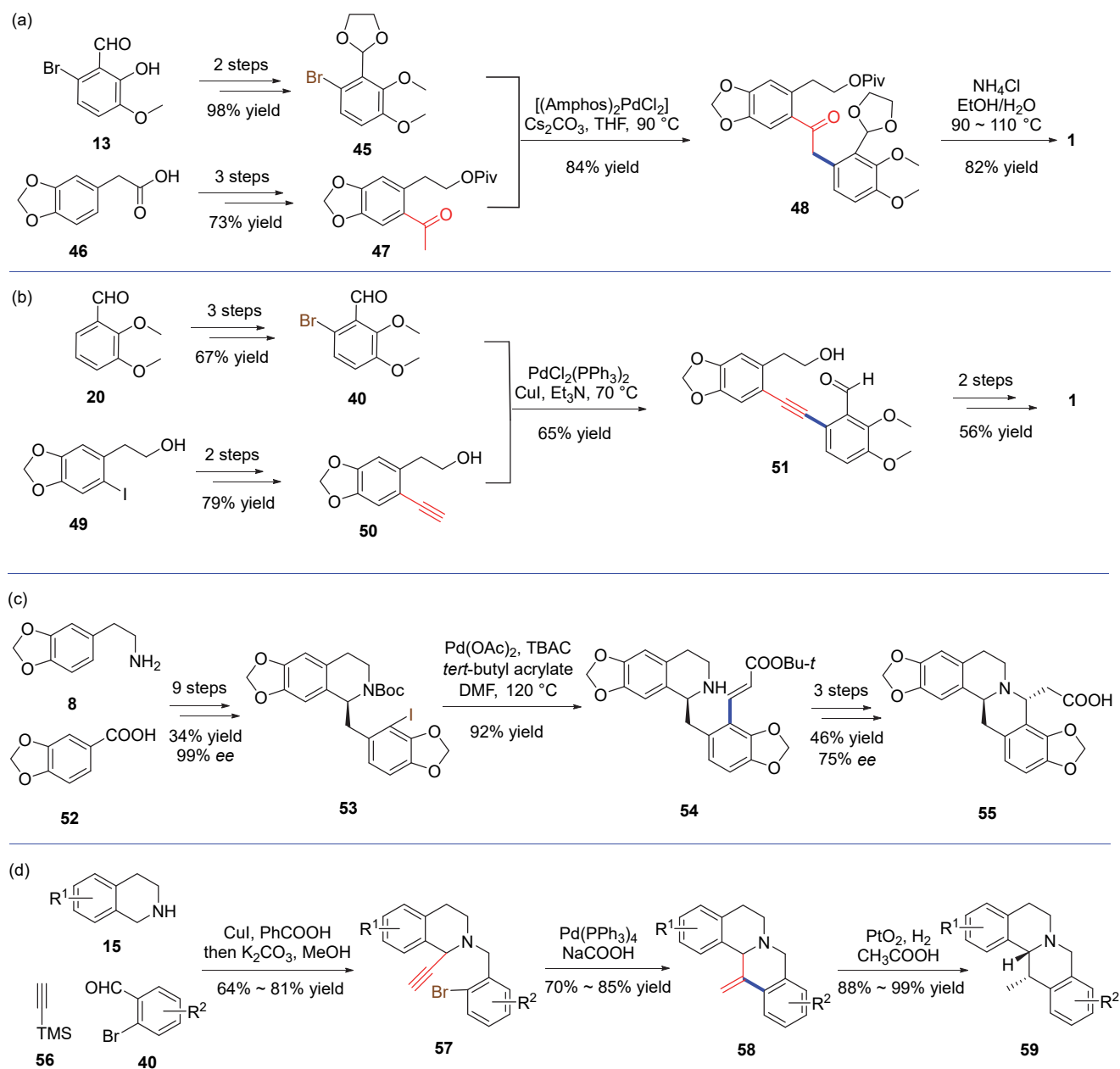
德鲁姆酸 **36**^[23]或铑催化的乙烯基三氟硼酸钾 **38**^[25]亲电取代活化 C—H 键(Scheme 4d), 四步即可以 23% 的总收率合成巴马汀. 类似的, 胡天惠等^[26]在 2020 年用频哪

醇乙烯基硼酸酯 **43** 以 72% 收率完成了定向的 C—H 乙烯基化(Scheme 4e), 以五步 8% 的收率合成了小檗碱。

1.2.2 偶联反应

2014 年, Donohoe 等^[27]通过钯催化烯醇芳基化合成异喹啉为关键步骤, 以 7 步合成了 BBR (Scheme 5a). 以芳基溴化物 **13** 和酸为起点构成模块化路线, PdCl₂ 催化的溴 **45** 与酮 **47** 偶联为关键步骤, 利用 NH₄Cl 为氮源发生环化反应, 以约 36%~62% 的收率合成了原小檗碱骨架. 2015 年, Anand 团队^[28]在室温条件下完成了异喹啉类生物碱的合成(Scheme 5b). 采用 PdCl₂ 催化的 Sonagashira 偶联反应得到邻-(1-炔基)芳基醛 **51**, 并在

AgNO₃ 室温催化下环化合成异喹啉骨架, 最终以 8 步 19%~21% 的收率合成小檗碱和巴马汀. 2022 年, 秦海林团队^[29]通过 Pd 催化的芳基化和 Noyori 不对称氢化策略来获得手性 1-苄基异喹啉 **53**, 从而合成原小檗碱骨架(Scheme 5c). 利用胡椒酸和胡椒乙胺为原料, 经修饰后通过 Noyori 不对称氢化反应可得 *ee* 值为 99% 的 **53**, 经 Pd(OAc)₂ 催化偶联最终得到 8 位单取代的天然黄连碱衍生物 **55**, 并可采用类似方法合成阿扑吗啡类生物碱. 此方法虽然合成步骤较多、产率偏低, 但是首次不对称合成了四氢黄连碱衍生物, 为相关构效关系的研究提供了思路.



图式 5 偶联反应构建原小檗碱骨架的合成路线

Scheme 5 Synthetic routes of constructing protoberberine skeleton by coupling reaction

考虑到 13 位甲基的存在对于小檗碱的生物活性有一定的积极影响^[30], 2016 年, 童荣标团队^[2]开发了一种在 4~8 步内合成大量天然原小檗碱的通用合成策略 (Scheme 5d). 通过 3 步过渡金属催化反应: CuI 催化的三分子(炔烃 **56**、醛 **40** 和胺 **15**)氧化还原反应、钯催化的还原性碳环化、PtO₂ 催化的加氢可得到 20 余种 13-甲基原小檗碱 **59**. 经后续的骨架改造得到了 30 余种季铵盐原小檗碱和外消旋四氢原小檗碱, 这是迄今为止采用单一策略通过化学全合成制备的最大的天然产物集合. 结合其后续开发的方法^[31]可将季铵盐不对称还原为单一构型四氢原小檗碱, *ee* 值可达 78%~99%.

2 原小檗碱作用的抗炎通路

BBR 作为原小檗碱类生物碱中最具代表性的天然产物, 研究最为广泛. 已有多项研究证实 BBR 在多种抗炎通路中都能发挥一定作用, 有着显著的炎症性疾病治疗效果. 某些具有原小檗碱骨架的天然类似物与人工修饰的衍生物在某些抗炎通路中同样能发挥作用, 甚至能同时作用于多种通路^[32]. 但目前 BBR 在多种炎症性疾病中的具体作用机制和药物作用靶点尚不明确. 本节以较为典型的几种炎症通路为例, 简单介绍 BBR 的炎症相关的靶蛋白及其抗炎机理, 总结于图 2 中.

2.1 NF- κ B 信号通路

NF- κ B (nuclear factor-kappaB) 由 Sen^[33] 于 1986 年发现, 是调节小鼠 B 淋巴细胞中 κ 轻链表达的转录因子, 已被发现可以调控大量基因的表达, 有 5 个成员: NF- κ B1(p50)、NF- κ B2(p52)、RelA(p65)、RelB 和 c-Rel. NF- κ B 蛋白存在于细胞的胞质溶胶中, 且会受到 I κ B α (一种 NF- κ B 抑制剂) 的抑制. 在细胞受到驱动炎症的多种细胞因子和 toll 样受体 (TLR) 刺激时, I κ B α 被活跃的 I κ B 激酶 (IKK) 复合体磷酸化, 进而泛素化, 从而允许 NF- κ B 蛋白迁移到细胞核中, 与核内 DNA 上的特异序列相结合, 促进相关基因的转录^[8,34].

目前已有多项独立研究^[35]表明, BBR 的抗炎作用至少部分是由下调 I κ B α 的降解、NF- κ B 的表达及其磷酸化, 进而抑制下游 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子 mRNA 的表达而发挥作用的 (图 2). BBR 及其衍生物能通过多种复杂途径影响 NF- κ B 通路, 例如阻断 PI3K/Akt 通路 (激活 I κ B α 激酶和 I κ B α 磷酸化来介导 I κ B α 降解) 以减少 I κ B α 的磷酸化^[35c]; 上调 G 蛋白偶联受体 30 (GRP30) 蛋白水平, 从而显著降低 NF- κ B p65 和 MAPK p38 的磷酸化水平^[36], 阻碍 NF- κ B 蛋白进入细胞核, 进而抑制促炎因子的产生.

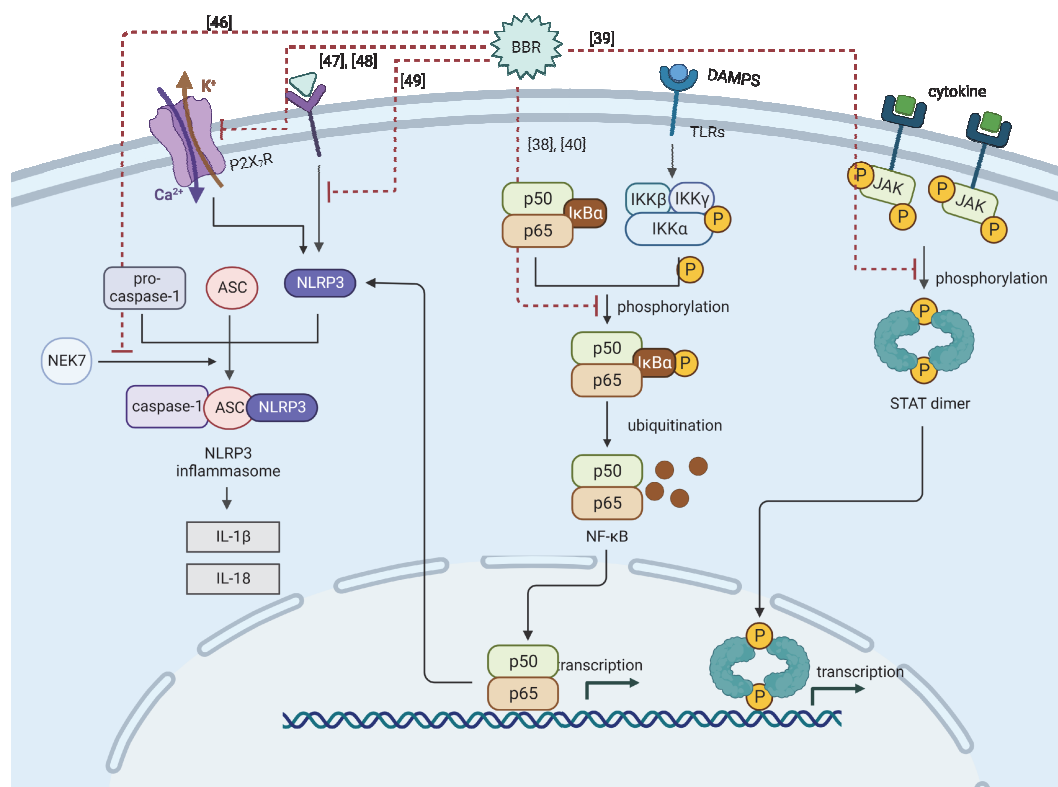


图 2 小檗碱对典型炎症通路的抑制作用
Figure 2 Inhibitory effect of berberine on canonical inflammatory pathways

2.2 NLRP3 炎性小体

NLRP3 (NOD-, LRR-, and pyrin-domain containing protein 3)是一种多蛋白复合物^[37]: 分子中段为 NLR 各成员共有的特征性结构域(NACHT), N 端为亮氨酸重复序列(LRR), C 端为包含蛋白 3 的热蛋白结构域(PYD), 并以 NLRP3 作为受体蛋白(receptor)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)作为接头蛋白、胱冬肽酶-1 (caspase-1)作为效应蛋白(effector)组成了 NLRP3 炎性小体. NLRP3 炎性小体受多种分子信号通路(K^+ 外排、 Ca^{2+} 内流等)调节, 它的激活会调节 caspase-1 的活化, 进而激活 IL(白细胞介素)-18 和 IL-1 β 在内的促炎细胞因子, 最终导致炎症细胞死亡. 不过 NLRP3 的过度激活会造成不利影响, 过多的促炎细胞因子会导致身体出现炎症反应, 从而产生相关炎症性疾病^[38]. NLRP3 作为目前研究最为广泛的炎性小体, 其确切的下游抗炎机制尚未完全发掘, 其抑制剂仍处于临床, 有待进一步探索^[39].

永离有丝分裂基因 A 相关激酶 7 (NEK7)能与 NLRP3 炎性小体直接特异性结合, 进而参与其与 ASC 的结合以及寡聚化过程^[40]. 2021 年 Zeng 等^[41]发现 BBR 通过亚甲基二氧基和 121-精氨酸(R121)残基之间的氢键直接靶向 NEK7, 并特异性阻断 NEK7 蛋白与 NLRP3 炎性小体的结合, 从而抑制 IL-1 β 和 IL-18 的释放, 而不是依赖于 NF- κ B 信号通路. P2X₇受体(P2X₇R)是嘌呤能受体家族的一员, 在三磷酸腺苷(ATP)的参与下, P2X₇R 的激活导致细胞内离子浓度的变化(即 K^+ 外流与 Ca^{2+} 内流), 进而诱导 NLRP3 炎性小体的形成^[42]. BBR 能抑制 P2X₇R, 以阻碍细胞摄取 Ca^{2+} ^[38b,43]或外排 K^+ ^[42], 从而抑制其通过相关途径激活 NLRP3 炎性小体的形成. 此外, 还有研究表明 BBR 可通过氢键、 π - π 相互作用直接与 NLRP3 蛋白结合, 或通过抑制 NF- κ B 磷酸化进而抑制 NLRP3 的表达, 从而以两种途径同时下调 IL-1 β 和 IL-18 的表达, 发挥抗炎作用^[44](图 2).

2.3 JAK/STAT 信号通路

Janus 激酶(JAK)是一类非受体酪氨酸激酶家族, 信号传导及转录激活蛋白(STAT)是一类信号传导和转录激活因子, 是 JAK 的底物. 在 IL-6 等促炎细胞因子的刺激下, JAK 会被活化, 从而使 STAT 磷酸化聚合为二聚体形式, 进入细胞核内与靶基因启动子序列的特定位点结合, 促进其转录^[45], 进而影响许多与炎症和淋巴细胞发育相关基因的表达.

在硫酸葡聚糖钠盐(DSS)诱导的溃疡性结肠炎大鼠模型中, BBR 可以抑制结肠组织中 STAT3 磷酸化和 NF- κ B p65 磷酸化, 进而缓解相关炎症反应^[46]. 类似地, 在心肌炎^[47]、眼白塞病^[48]和关节炎^[49]等动物模型中, BBR 均能通过抑制 STAT 磷酸化显著降低病理程度, 减

轻炎症程度并降低相关促炎因子的产生. 另有研究表明, 巴马汀衍生物 **6c**^[50]对 JAK1 磷酸化有剂量依赖性抑制作用, 被认为是 STAT3 磷酸化的上游调节剂, 并在一定程度上改善其炎症(图 2).

3 原小檗碱抗炎构效关系

目前关于原小檗碱类生物碱的抗炎构效关系的研究日益深入, 由浅入深可分为分子水平、细胞水平、动物水平和临床水平的研究. 分子水平主要为以某些蛋白质为靶点设计开发抗炎先导化合物, 实现明显抑制或促进靶标的表达, 进而干预炎症的发生或者发展; 细胞水平主要为使用某些合适的细胞系, 观察抗炎先导化合物对于促炎细胞因子表达水平的影响; 动物水平是对经过前期筛选得到的抗炎活性较优的化合物进行动物模型体内实验, 研究其对相关炎症模型的治疗效果以及药代动力学特征等; 临床水平则是选取候选抗炎药物对志愿者进行临床医学实验, 以观察药物分子的疗效和不良反应等情况. 本节分别在多维水平上介绍原小檗碱类天然产物及人工合成的衍生物抗炎活性的构效关系.

3.1 分子水平研究

3.1.1 X 盒结合蛋白 1 (XBP1)

XBP1 是一种转录因子, 是内质网应激反应的关键组成部分. XBP1 指导一组核心基因的转录, 这些基因涉及一组非常多样化的组织和条件特异性靶标. 肠上皮细胞中的 XBP1 缺失会导致自发性肠炎和对 TNF- α 过度反应的上皮引起的诱导性结肠炎^[51].

溃疡性结肠炎(UC)的发病机制在很大程度上与下游关键转录因子 XBP1 有关, 因此秦海林团队开发了黄连碱 **2** 的一系列衍生物(图 3), 并以 XBP1 为靶点治疗 UC. 2014 年, 该团队^[52]发现首个 XBP1 活化剂: 8-氧代二氢黄连碱 **60**, 其在 IEC-6 细胞系的体外实验中 EC₅₀ 值为 81.2 nmol/L, 但在体内实验中失去了抗 UC 活性^[53]. 随后以 **2** 为先导化合物, 合成了二氢黄连碱 **61** 和一系列 13 位取代黄连碱衍生物 **62**, 基本无细胞毒性, 为后续的研究提供了理论基础^[54]. 考虑到季铵盐较差的脂溶性, 该团队^[55]合成了黄连碱和小檗碱的一系列有机酸盐以增强脂溶性, XBP1 相对活化率为季铵盐的 0.9~1.2 倍左右, **63** 有着 1.2 倍的最佳活化效果, 且在醇等多种溶剂中脂溶性显著提高.

该团队^[53]还研究了黄连碱不同还原态及其在 8 和 13 位连接不同取代基时对 XBP1 活化效果的影响. 在合成的一系列衍生物中, 二氢黄连碱叔胺衍生物(±)**64**、8-(1 酰基乙烯基)-13-甲基季铵盐黄连碱 **65** 均具有 XBP1 活化效果. 以 **60** 为阳性对照, 效果最好的 **61** 和(±)**64** 的 XBP1 相对活化率分别为 1.41 和 0.97 倍. 构效关系表

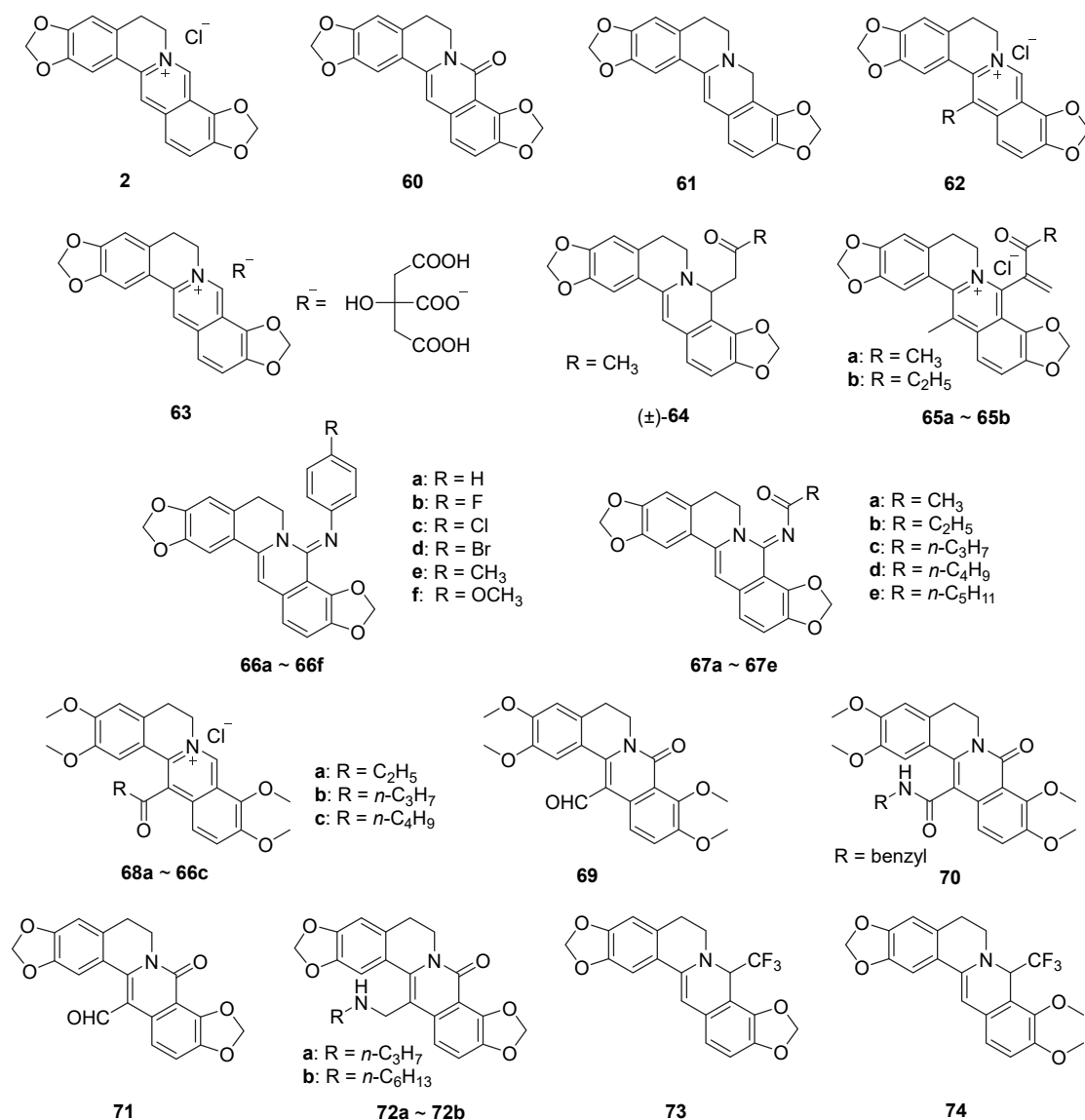


图3 靶向 XBP1 原小檗碱类化合物结构

Figure 3 Structures of protoberberine-alkaloid compounds targeting XBP1

明: 二氢黄连碱比季铵盐、四氢黄连碱具有更高的活性; **61** 的体内抗 UC 功效比 8 位或 13 位单取代更显著; 不同取代基对生物活性的影响无关紧要; (±)-**64** 酰基碳链的长度或支链增加时, 生物活性降低。因此二氢黄连碱骨架被证实对 XBP1 活化效果至关重要, 并且 **61** 和 (±)-**64** 在体内实验中有较好的治疗效果, 尤其是 **61** 的疗效比阳性对照组(柳氮磺胺吡啶, SASP)显著得多。考虑到 8 位单取代活性较好^[53]的构效关系, 该团队后续合成了 *N*-二氢黄连碱-8-亚基芳香胺 **66** 和 *N*-二氢黄连碱-8-亚基脂肪族酰胺 **67** 衍生物^[56]。构效关系表明, **66** 引入吸电子或弱供电子基团时活性较好, **67** 则在碳链长度为 5 时达到最佳。66e 和 67d 同时有着优秀的 XBP1 活化效果和剂量-效应关系, 体内实验中在体重变化、疾病活动指数(DAI)和结肠黏膜损伤指数(CMDI)评分、结肠挛缩

率以及结肠组织病理变化等方面均表现出比 SASP 更显著的抗 UC 活性。2018 年该团队还合成了一系列 13-取代巴马汀衍生物 **68** 和 8-氧-13-取代二氢巴马汀衍生物 **70**, 在几种目标化合物上证实了靶向 XBP1 的抗 UC 活性, 这也是首次发现巴马汀衍生物表现出抗 UC 活性^[57]。**68**~**70** 在体外 XBP1 活化实验中具有一定的活化效果, **68b**、**69** 和阳性对照 **2** 为空白组的 1.59、1.41 和 1.87 倍, 证明了二氢黄连碱的两个五元环结构的重要性。在 **68b** 和 **69** 后续的体内实验中, **69** 能较好地改善 UC 实验动物结肠的病理状态, 是开发治疗 UC 的创新药物的候选化合物。相关化合物的 EC₅₀ 值见表 2。

为提高季铵盐结构的脂溶性和二氢黄连碱结构的化学稳定性(易在消化道环境下芳香化), 2020 年, 该团队^[58]合成了 **71** 和一系列 13-(*N*-烷基)-氨基甲基-8-氧代

表2 靶向 XBP1 原小檗碱类化合物 EC₅₀ 数据表Table 2 EC₅₀ data sheet of protoberberine-alkaloid compounds targeting XBP1

Compound	EC ₅₀ /(nmol/L)	Compound	EC ₅₀ /(nmol/L)
2	79.8	66f	184
60	81.2	67a	283
61	2.25	67b	289
(±)- 64	220	67c	119
65a	210	67d	32.5
65b	230	67e	70.8
66a	113	68a	301
66b	346	68b	338
66c	174	68c	340
66d	48.9	69	135
66e	13.2	70	834

二氢黄连碱衍生物 **72**, **61**(阳性对照)、**72a** 和 **72b** 的 XBP1 活化效果约为空白对照的 1.2、1.2 和 1.3 倍, 佐证了 **60** 或 **61** 含有的适宜氧化态骨架对 XBP1 活化起着至关重要的作用. 构效关系表明 XBP1 活化效果随烷烃链增长而先增后降, 6 个碳原子时最佳; 在替换为环烷烃后则几乎丧失活化效果. 此外还能选择性地对艰难梭状芽胞杆菌(常见于炎症性肠病患者^[59])产生抑制效果, 在 3 到 10 个碳链长度内抗菌活性随碳链增长而增强, 环烷烃同样会导致抗菌活性丧失. 考虑到三氟甲基可以增强药物分子的代谢稳定性, 并与氨基酸中的羰基产生多级相互作用, 从而增强药效^[60], 该团队^[61]还在 8 位引入了三氟甲基, **61**(阳性对照)、**73**、**74** 的活化效果分别为空白对照的 1.44、1.85 和 2.40 倍, 引入三氟甲基后的活性显著提高, 且在醇和酸性高温等条件下, 稳定性远优于 **61**.

3.1.2 环氧合酶 2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)

COX-1 属于组成型同工酶, 广泛存在于血管、胃、肾等组织中, 其催化产生的前列腺素对胃肠道有保护作

用; COX-2 是一种主要在白细胞和脑中表达的诱导性酶, 在参与炎症反应的前列腺素和血栓素的产生中起主要作用. 鉴于同时抑制 COX-1 和 COX-2 的非选择性非甾体抗炎药, 会引起消化道损伤、血小板功能紊乱等严重不良反应^[62], 选择性 COX-2 抑制剂的发现引起了研究人员极大的兴趣. 2014 年, 杜力军等^[63]研究了小檗碱 **1** 及其 5 种天然类似物 **2**、**3**、**75**~**77** 对 COX-2 的抑制效果(图 4), 体外实验表明其均能下调 COX-2 的 mRNA 及蛋白水平. 2 和 3 位的亚甲基二氧基对于 COX-2 抑制效果是必要的; 甲氧基替换为裸露羟基后, 抑制活性会降低.

另外, 牛晓峰等^[64]也发现卡维丁(Cavidine, **78**)能以剂量依赖性方式抑制巨噬细胞释放炎症因子 TNF- α 、IL-6、NO 以及 COX-2 蛋白的表达, 后续体内实验中能选择性抑制 COX-2 的表达, 抑制效力与 NS-398(一种特定的 COX-2 抑制剂)相当, 并且不会影响 COX-1 的表达.

3.1.3 P2X₇R (P2X₇ 受体)

P2X₇R 是一种主要在炎症细胞表达的胞外 ATP 受体, 对于 IL-1 的成熟和外化起着关键作用, 在炎症性肠病、心血管疾病等不同的疾病模型中发挥着重要作用. 小檗碱可以通过阻断 P2X₇R 诱导的 Ca²⁺ 内流和 K⁺ 外流以抑制 NLRP3 的激活而治疗心脑血管疾病^[38b]、肝炎^[43]等疾病引发的炎症反应.

小檗碱和巴马汀对 P2X₇R 仅有非常弱的拮抗作用, 2009 年, Kim 团队^[65]进行了小檗碱和巴马汀在 9 和 13 位的结构修饰工作(图 5), 以增强其 P2X₇R 拮抗作用. 在 8 μ mol/L 浓度下体外 P2X₇R 拮抗作用的构效关系如下: 四氢生物碱的活性与相应的季胺盐 **79a** [IC₅₀=(0.35 $\pm$ 0.04) μ mol/L] 相比降低了约 1.6 倍; 13 位连接芳香环结构 **79b** [IC₅₀=(0.26 $\pm$ 0.09) μ mol/L] 的拮抗活性优于脂肪族基团, 优于六元脂肪环; 在 9 位引入不同取代的苄基

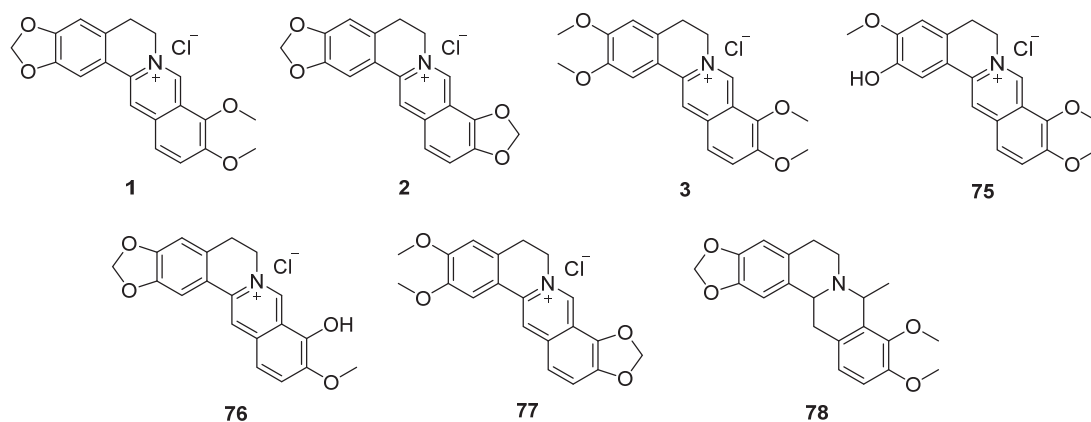
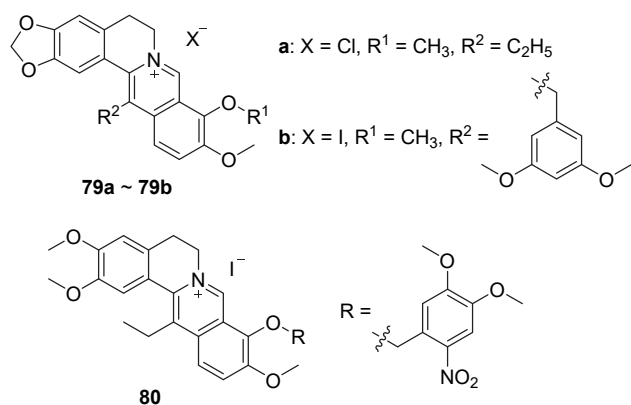


图4 靶向 COX-2 原小檗碱类化合物结构
Figure 4 Structures of protoberberine-alkaloid compounds targeting COX-2

图5 靶向 P2X₇R 原小檗碱类化合物结构Figure 5 Structures of protoberberine-alkaloid compounds targeting P2X₇R

时: 2 位吸电子基团单取代苄基优于给电子基团, 2,4-和 2,5-取代苄基比 2,3-取代活性更高, 苄基的 3、4 位连接卤原子或大体积基团时拮抗活性较差; 三取代类似物 **80** 有最佳的 IC₅₀ 值(0.17 ± 0.07) μmol/L, 是阳性对照 KN-62 的两倍. 其在 1 μmol/L 浓度下对人 THP-1 细胞 IL-1β 抑制率的构效关系如下: 季铵盐 **79a** 的抑制率(73%)约为四氢衍生物的两倍; 9 位含脂肪族基团的化合物以及含有 2-、4-和 5-取代苄基的化合物能有效抑制 IL-1β 释放, 抑制率为 54%~83%; 仅 **80** 对 IL-1β 抑制率[83%, IC₅₀ = (175 ± 51) nmol/L]略微强于 KN-62 (79%). 后续的体外机制研究表明, **79a**~**79b** 和 **80** 有效地抑制了包括 IL-1β 释放在内的 P2X₇R 的下游信号传导, 且能非竞争性抑制 Ca²⁺ 内流, 可能通过对受体的变构抑制来调节 P2X₇R 介导的免疫应答^[66].

3.2 细胞水平研究

原小檗碱类生物碱家族具有数量庞大的 BBR 天然类似物, 许多类似物在某些方面具有比 BBR 更佳的药理活性, 这也丰富了相关结构的构效关系. 在细胞水平测试的化合物可大致分为三类: 从自然界分离提取的具

有类似结构的天然类似物; 以现存化合物为先导化合物进行人工改造, 经结构修饰所得的全新化合物; 与具有某些生理活性的其他分子相连接, 获得兼具其它活性的杂合物分子结构.

3.2.1 天然类似物

2022 年, 商洪才团队^[67]从延胡索块茎中提取了一系列原小檗碱天然类似物, 且首次发现具有罕见的 13,13a-seco 骨架(原小檗碱骨架 C 环断裂)类似物(±)-**82**、**83** 和 **84** (图 6), 并评估了 40 μmol/L 浓度时对 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 NO 产生的抑制作用. 结果表明 **81** 和(±)-**82** 不具有抑制作用, 而 **83**、**84** 均强于吲哚美辛[IC₅₀ = (34.91 ± 3.04) μmol/L]的抑制效果, 尤其是 **84** 的 IC₅₀ 值为(2.25 ± 1.32) μmol/L. 构效关系表明, 13,13a-seco 骨架在抑制 NO 的产生中起重要作用, 内酯化以及原小檗碱骨架均会导致抑制活性丧失; 且 5 和 6 位的双键能极大地增强抑制活性. 5 μmol/L 的 **84** 还能分别使 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 下降 30%、90%、70%. 初步体外机制研究表明, **84** 参与抑制 iNOS 的表达和下调 NF-κB 信号通路的激活, 从而降低 p-IκBα、p-IκK、p-p65 NF-κB 的表达.

3.2.2 人工改造衍生物

小檗碱在细胞色素和 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的参与下, 主要代谢产物为小檗红碱(berberrubine, **76**), 即在其 9 位的去甲基化过程^[68]. 基于此, 研究人员猜测 9 位是小檗碱的活性位点, 并在此进行了较多的结构修饰, 例如以酯等不同的连接子连接不同基团. 此外, 在其骨架上的结构改造主要还有 8、10、13 位.

陈卫民等^[68]在 9 位引入疏水基团以提高 BBR 的脂溶性和生物利用度, 设计并合成了一系列 9-O 取代 BBR 衍生物(图 7), 均无明显细胞毒性. 除 **85** 和 **86a** 外, 其余化合物均失去了对自由基 NO 释放的抑制作用. **85** 的 NO、TNF-α、IL-6 抑制率分别约为 BBR 的 1.5、2.5、2

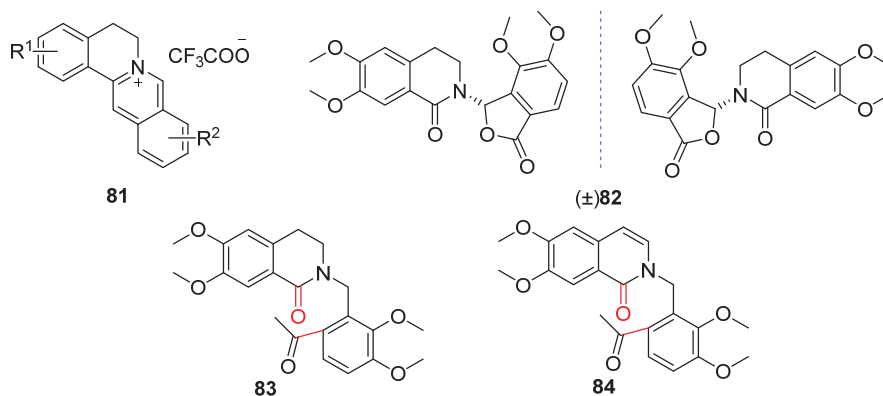


图6 含 13,13a-seco 骨架原小檗碱类天然类似物

Figure 6 Protoberberine-alkaloid natural analogues containing 13,13a-seco skeleton

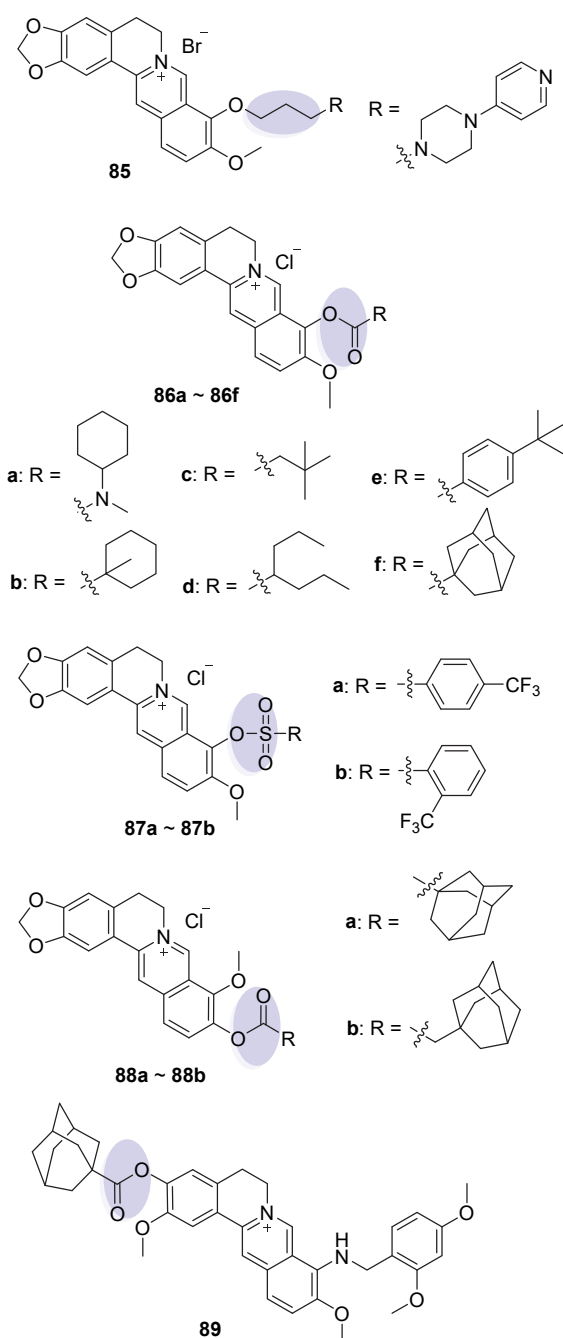


图7 人工改造原小檗碱类衍生物结构

Figure 7 Structures of artificially modified protoberberine-alkaloid derivatives

倍, **86a** 分别约为 BBR 的 3.5、2、1.2 倍。在斑马鱼体内模型中均能比 BBR 更有效地抑制中性粒细胞和原始巨噬细胞的迁移, 并且证明了 **85** 和 **86a** 的抗炎机制至少部分与 NF- κ B 通路的抑制有关。邓洪斌等^[69]合成了一系列小檗碱 9、10 位的酯类 **86b**~**86e** 和 **88**、磺酸盐类 **87** 衍生物(图 7), 并测定其在 5 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化的抑制率。 **86b**~**86e**、**87a**~**87b**、**88a**~**88b** 抗炎活性较好, 其对应的抑制率分别为 96%、92%、

96%、88%、86%、87%、96%和 84%, 远优于 BBR 的 36%。构效关系分析表明, 在 9 位引入一个叔碳/季碳取代的酯基有利于活性的提高, 酯基和季碳取代基之间插入苯环或不饱和杂环时活性不变; 含有取代苯磺酸盐的衍生物具有较稳定的抑制作用; 9 位苯环直接与胺或酰胺连接几乎丧失抑制活性; 10 位引入金刚烷有极高的抑制活性。另外, 初步机制研究表明, 这些衍生物均可以通过破坏 IKK 磷酸化和 I κ B α 泛素化来抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 的激活和细胞因子 IL-6、IL-8 的表达。

IL-6 可以活化细胞膜表面的糖蛋白 130 (gp130), 进而诱导下游信号转导和转录激活因子(STAT)活化, 引发炎症反应(IL-6/STAT 信号通路)^[70]。2017 年, 汪燕翔等^[71]在小檗碱 3、9 位引入不同的侧链基团, 合成了一系列衍生物(图 7), 并测量了其体外 IL-6 诱导的 STAT 磷酸化效果, 最佳的化合物为 **86f** 和 **89**。构效关系表明, 9 位以酯基连接刚性结构金刚烷有着最佳的 STAT 磷酸化抑制效果, 替换为酰胺连接子或者连接芳香环、杂环时则活性下降; 同时在 3 位引入刚性结构、9 位引入芳香环, 同样能极大地增强抑制效果。初步机制研究表明 **86f** 和 **89** 可以通过激活腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)抑制 IL-6 诱导的 STAT1 和 STAT3 磷酸化, 进而抑制 IL-6/STAT 信号通路介导的炎症反应。

3.2.3 杂合物

除了人工改造以获取全新分子结构以外, 原小檗碱的另外一种结构修饰策略是, 通过合适的连接子连接其他具有一定生物活性的小分子, 以获得“1+1>2”的抗炎效果, 或者兼具其他生理活性的杂合分子。

考虑到一些羧酸类药物的酰胺类和酯类衍生物显示出强大的生物活性和有益的药理特性, 刘珍宝等^[72]在小檗碱 9 位分别连接布洛芬、萘普生、阿司匹林、烟酸, 得到 **90** 以增强其类药性(图 8)。在二甲苯诱导的小鼠耳肿胀模型中, **90a**~**90b** 缓解小鼠耳朵肿胀程度优于小檗碱, 优于 **90c**~**90d**。0.42 mmol/kg 的给药量下, **90a**~**90b** 对于 IL-6 和 TNF- α 的抑制率均约为 20%和 40%, 耳肿胀抑制率约为 35%。基于此, 猜测 9 位上苯基和羧基之间存在一个碳原子时抗炎活性较好。马民等^[73]设计并合成了小檗碱与黄芩苷(常用于肠道疾病治疗)杂合物 **91**(图 8), **91** 具有广谱抗菌活性, 且在体内实验中可预防、改善结肠炎症状, 其降低促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的 mRNA 和蛋白表达分别约为小檗碱的 1.2、1.6、1.3 倍。Li 等^[74]利用小檗碱与二甲双胍合成了 9 位具有三嗪环结构的小檗碱衍生物 **92**(图 8)。在体外实验中, 25 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的 **92** 使 COX-2、PEG-2 的含量分别下降了 25.41%和 36.41%, 同时还具有一定的抗糖尿病活性。吴建辉等^[75]在 BBR 的 13 位用半胱氨

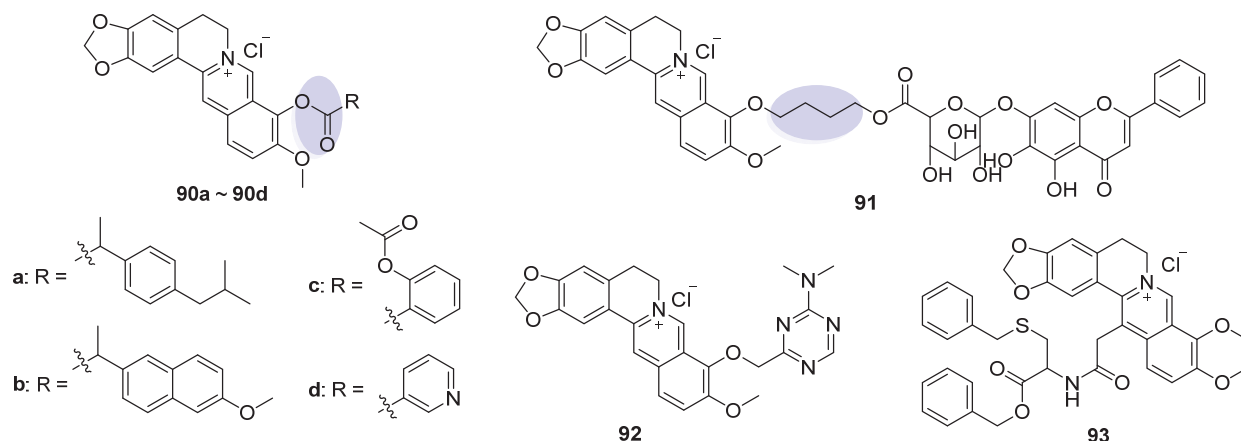


图8 原小檗碱类杂合物结构
Figure 8 Structures of protoberberine-alkaloid hybrid compounds

酸连接两个苯基后得到了同时具有抗炎、抗血栓作用的衍生物**93**(图8)。在二甲苯诱导小鼠耳水肿模型中,**93**对耳肿胀、TNF- α 的抑制效果约为阿司匹林的550倍,均优于BBR,且同时具有抗动脉血栓和靶向于P-选择素的抗静脉血栓活性。

3.3 动物水平研究

目前常规非甾体抗炎药存在耐药性、成瘾和胃肠道出血等不良副反应,源自药材的天然产品也成为了治疗包括炎症在内的慢性疾病的替代选择^[76]。正因如此,除了前文提及人工合成的高活性衍生物进入动物水平实验外,还有许多具有原小檗碱骨架的天然类似物在动物水平上的药效学评价研究。

小檗红碱**76**作为BBR,在人体内的主要代谢物也具有丰富的生物活性,甚至在某些方面超越了BBR。在DSS诱导结肠炎小鼠模型中能显著降低TNF- α 、IL-6、IL-4和IL-10等炎症因子含量^[77],且20 mg/kg **76**具有与50 mg/kg BBR相当的治疗效果;在高尿酸血症小鼠模型中^[78],25 mg/kg的**76**能使肾脏IL-6、IL-1 β 和TNF- α

水平下降52.1%、53.2%和54.1%,均明显优于BBR。南丁宁碱(nandinine, **94**)(图9)在体外有着略强于BBR的IL-6、TNF- α 抑制效果和AMPK活化效果;且在小鼠体内模型中以AMPK依赖性方式抑制炎症来减轻胰岛素抵抗^[79]。

陈建南等^[32]分离了小檗碱的还原衍生物二氢小檗碱**95**和氧化衍生物8-氧代二氢小檗碱**96**^[35b](图9),体外实验表明,**95**和**96**(1.25、2.5和5 $\mu\text{mol/L}$)预处理能显著降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和NO,并以剂量依赖性方式抑制COX-2和iNOS的mRNA表达,在三种动物模型中可分别有效减轻乙酸引起的血管通透性、二甲苯引起的耳水肿和角叉菜胶引起的爪水肿,整体抗炎效果为**96**优于小檗碱优于**95**;初步机制研究表明**96**与抑制NF- κB 通路的激活密切相关,**95**则可能与NF- κB 和MAPK通路的双重调节有关。此外**95**的脂溶性大大提高,肠道吸收率为小檗碱的5倍^[80]。在UC小鼠模型中,**95**有与小檗碱类似的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-17抑制效果,通过阻断TLR4/MyD88/NF- κB 通路改善相关

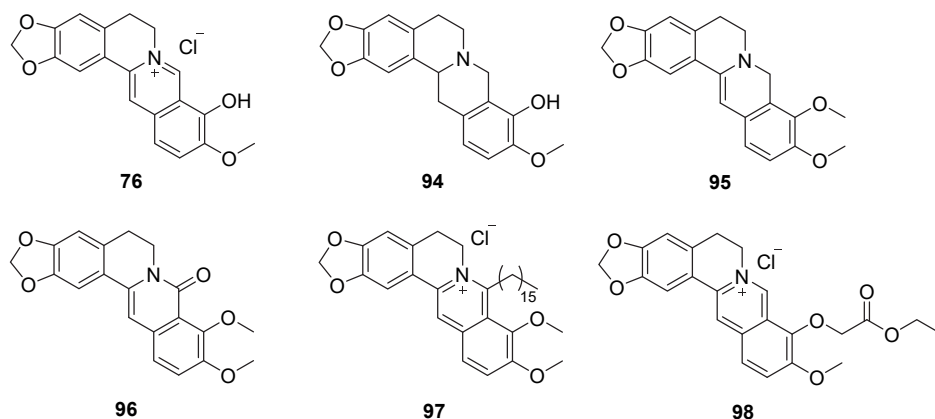


图9 与药效学评价研究相关的原小檗碱类化合物结构
Figure 9 Structures of protoberberine-alkaloid compounds relevant to pharmacodynamic evaluation studies

病理症状^[81], 对结肠炎的整体疗效与硫唑嘌呤(AZA)相似, 且优于 BBR.

动脉粥样硬化(AS)是一种由于动脉血管壁的慢性炎症而导致动脉壁增厚, 影响动脉血管的疾病. 研究表明许多促炎细胞因子(如 IL-6^[82]、IL-1 β ^[83]、TNF- α ^[84])都与动脉粥样硬化有一定的联系. 李学刚等^[85]合成了 8-十六烷基小檗碱 **97**(图 9), 在载脂蛋白 E 缺陷小鼠(ApoE^{-/-})建立的动脉粥样硬化模型中, **97** (15 mg/kg/d)使血清中 TNF- α 和 IL-1 β 水平下降了 30.3%和 47.4%, 优于小檗碱(150 mg/kg/d)的 21.3%和 37%, 且降低了 NF- κ Bp65、i-NOS、IL-6 的 mRNA 水平. 初步机制研究表明 **97** 的保护作用部分归因于其对 NF- κ B 信号通路的抑制以及其抗高血脂作用.

Jin 等^[86]合成了亲水性衍生物小檗红碱 **76** 和 **98**(图 9), 在戊四唑诱导的斑马鱼癫痫模型中, **76**、**98** 具有与小檗碱相似的对 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的抑制效果, 均能抑制巨噬细胞和中性粒细胞向脑部的迁移, 且 **76** 有

着优于小檗碱的癫痫治疗效果. 初步的机制研究表明其可以抑制促炎细胞因子表达和逆转免疫细胞募集, 有助于抑制癫痫发作.

本文中涉及到的在动物实验中有较好效果的原小檗碱衍生物及天然类似物总结如表 3.

3.4 临床水平研究

2020 年, 吴开春等^[87]以小檗碱进行了为期 3 个月的双盲临床 I 期实验, 分别有 12 和 4 名患者分三次服用 900 mg/d 小檗碱或安慰剂, 主要研究溃疡性结肠炎患者在小檗碱与美沙拉嗪联合用药时的安全性问题(NCT02365480). 仅有一例患者出现了可能与小檗碱用药相关的不良反应, 小檗碱能显著降低结肠组织中的 Geboes 分级, 但对其他与细胞生长和炎症相关的组织或血液生物标志物无显著影响. 患者对 BBR 和美沙拉明联合用药耐受性良好, 并可能增强美沙拉明在结肠组织中的抗炎作用.

表 3 涉及体内实验的原小檗碱类化合物汇总表
Table 3 Summary table of protoberberine-alkaloid compounds involved in vivo experiments

化合物	动物模型	体内效果	文献
61, (±)-64	DSS 诱导急性 UC 小鼠模型	剂量依赖性方式改善结肠炎症状; 61 的疗效明显优于阳性对照 SASP	[53]
66e, 67d	DSS 诱导急性 UC 小鼠模型	基于体重变化、DAI 和 CMDI 评分、结肠挛缩率以及结肠组织病理变化, 整体疗效 66e 优于 67d 优于 SASP	[56]
68b, 69	DSS 诱导急性 UC 小鼠模型	69 整体疗效与 SASP 相似, 优于 68b	[57]
78	二甲苯诱导耳水肿小鼠模型、甲醛诱导关节炎小鼠模型、乙酸诱导腹膜炎小鼠模型	显著降低小鼠腹腔 PGE2 和 TNF- α 的表达和 NO 的释放; 选择性抑制 COX-2 的表达, 抑制效力与 NS398 相当	[64]
85, 86	剪尾诱导损伤炎症斑马鱼模型	在抑制原始巨噬细胞和中性粒细胞的表达和迁移方面比小檗碱更有效; 与 NF- κ B 通路的有关	[68]
90a~90d	二甲苯诱导耳水肿小鼠模型	剂量依赖性方式改善相关症状和降低降低血清中的 TNF- α 和 IL-6 水平; 92a 和 92b 优于小檗碱优于 92c 和 92d	[72]
91	DSS 诱导结肠炎小鼠模型	结肠 SOD 水平显著上升, MPO 水平下降; 显著降低结肠 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 和蛋白水平; 整体效果优于小檗碱	[73]
93	二甲苯诱导耳水肿小鼠模型	耳肿胀、TNF- α 的抑制效果约为阿司匹林的 550 倍, 优于小檗碱	[75]
76	DSS 诱导结肠炎小鼠模型 PO/HX 诱导高尿酸血症小鼠模型	显著降低 TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-4 和 IL-10 肾脏 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 下降 52.10%、53.25%和 54.09%	[77] [78]
95, 96	二甲苯诱导耳水肿小鼠模型、乙酸诱导血管通透性小鼠模型、角叉菜胶诱导爪水肿小鼠模型	剂量依赖性方式改善相关症状; 98 优于小檗碱优于 97	[35b]
95	DSS 诱导结肠炎小鼠模型	有与小檗碱类似的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 IFN- γ 抑制效果; 整体疗效与 AZA 相似, 且优于 BBR	[81]
97	载脂蛋白 E 缺陷小鼠(ApoE ^{-/-})	下调 TNF- α 和 IL-1 β 水平, 优于小檗碱	[85]
76, 98	戊四唑诱导癫痫斑马鱼模型	显著抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的上调; 抑制巨噬细胞和中性粒细胞向脑部的迁移	[86]

2021年Harrison等^[88]以HTD1801(小檗碱和熊去氧胆酸的离子盐, **99**)(图10)进行了18周的随机双盲临床II期实验(NCT03656744). 将患有脂肪肝和糖尿病的患者随机分为3组, 分两次服用1000、500 mg/d的HTD1801或安慰剂, 以研究其对非酒精性脂肪性肝炎(NASH, 常见于糖尿病患者中)的治疗效果. 其不良反应主要为腹泻和腹部不适; 高剂量组肝脏脂肪含量的降低明显高于安慰剂组, 血糖状况也有显著改善.

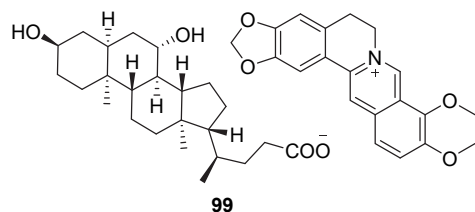


图10 HTD1801 化合物结构

Figure 10 Structure of compound HTD1801

HTD1801在NASH和糖尿病患者中具有广泛的代谢活性, 鉴于其较好的耐受性, 开发其作为NASH合并糖尿病的治疗用药意义重大.

4 总结与展望

鉴于原小檗碱类生物碱优异的抗炎活性, 其化学全合成、抗炎机制与抗炎构效关系的研究引起了研究人员极大的关注: 在全合成方面, 无论是缩减合成步骤、提高总收率还是类似物的合成都取得了一定的突破, 甚至已经应用了反应器进行半连续化生产. 以小檗碱为代表, 其抗炎机制更是得到了极为广泛的研究, 已经被证实能在多种炎症相关模型、多种炎症通路中发挥作用, 并能作用于多种炎症相关靶标. 原小檗碱骨架的修饰目前主要在A、C和D环上: A和D环的修饰思路较为统一, 即破坏其亚甲基二氧基或甲氧基后, 以不同的连接子连接不同基团, 以寻求更高的生物利用度和抗炎活性; C环的修饰较为复杂, 在反应上也存在一定难度, 一方面是研究其在不同氧化态(季铵盐、二氢、四氢)及卤原子的情况下的构效关系, 另一方面是在8、13位连接不同基团以增强其稳定性和抗炎活性.

原小檗碱虽在炎症领域得到了广泛的研究, 但是由于其口服生物利用度和血浆暴露量较低, 一直难以进入临床实验, 这更加需要药物化学家的不懈努力. 因此, 在全合成方面, 目前亟需更具普适性的合成方法, 以求仅需更换不同的原料即可获得具有不同取代基的原小檗碱骨架, 这对于其后续的结构改造意义重大; 在构效关系方面, 季铵盐由于脂溶性差导致生物利用度低, 二氢衍生物则因具有烯胺骨架导致结构不稳定, 四氢衍生物则存在难以解决又无法避开的手性拆分或不对称合

成问题, 因此设计开发针对三种不同的氧化态结构的优化策略是解决上述问题的有效手段.

原小檗碱是一类有代表性的天然骨架, 在未来的工作中将需要探索新型的全合成方法, 结合炎症靶标的特点来开发多靶标或者新靶标的高活性化合物, 将高抗炎活性的原小檗碱类生物碱及其衍生物推向临床实验阶段, 并成功实现商业化应用, 进而应用于炎症类疾病的有效治疗.

致谢 图文摘要和图3由biorender网站(BioRender.com)提供的画图技术支持.

References

- [1] (a) Gaba, S.; Saini, A.; Singh, G.; Monga, V. *Biorg. Med. Chem.* **2021**, *38*, 116.
(b) Grycova, L.; Dostal, J.; Marek, R. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 150.
- [2] Zhou, S.-Q.; Tong, R.-B. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 7084.
- [3] Soehnlein, O.; Libby, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2021**, *20*, 589.
- [4] Xanthos, D. N.; Sandkuhler, J. *Nat. Rev. Neurosci.* **2014**, *15*, 43.
- [5] Leite, C. D. S.; Bonafe, G. A.; Santos, J. C.; Real Martinez, C. A.; Ortega, M. M.; Ribeiro, M. L. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 4121.
- [6] Rohm, T. V.; Meier, D. T.; Olefsky, J. M.; Donath, M. Y. *Immunity* **2022**, *55*, 31.
- [7] Lu, Q.-K.; Fu, Y.-F.; Li, H. *Pharmacol. Rep.* **2022**, *74*, 297.
- [8] Haftcheshmeh, S. M.; Abedi, M.; Mashayekhi, K.; Mousavi, M. J.; Navashenaq, J. G.; Mohammadi, A.; Momtazi-Borojeni, A. A. *Phytother. Res.* **2022**, *36*, 1216.
- [9] (a) Lin, Z.; Hu, Z.-W.; Qu, X.-D.; Lin, S.-J. *Synth. Biol. J.* **2021**, *2*, 716 (in Chinese).
(林芝, 胡致伟, 瞿旭东, 林双君, 合成生物学, **2021**, *2*, 716.)
(b) Singh, S.; Pathak, N.; Fatima, E.; Negi, A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *226*, 113839.
- [10] Galanie, S.; Smolke, C. D. *Microb. Cell Fact.* **2015**, *14*, 144.
- [11] Lai, Z.-C.; Wu, R.-K.; Li, J.-M.; Chen, X.; Zeng, L.-W.; Wang, X.; Guo, J.-J.; Zhao, Z.-J.; Sajiki, H.; Cui, S.-L. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 435.
- [12] Duarah, G.; Kaishap, P. P.; Begum, T.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 654.
- [13] Chrzanowska, M.; Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12369.
- [14] (a) Pictet, M.; Gams, A. C. R. *Hebdom. Seances Acad. Sci.* **1911**, *153*, 386.
(b) Buck, J. S.; Davis, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 660.
- [15] Kametani, T.; Noguchi, I.; Saito, K.; Kaneda, S. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2036.
- [16] Ma, L.-L.; Seidel, D. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 12908.
- [17] Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Malmir, M. *Molecules* **2018**, *23*, 943.
- [18] Mori-Quiroz, L. M.; Hedrick, S. L.; De Los Santos, A. R.; Clift, M. D. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4281.
- [19] Li, W.-J.; Jiang, M.-F.; Chen, W.-C.; Chen, Y.; Yang, Z.; Tang, P.; Chen, F.-E. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8143.
- [20] Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624.
- [21] Jayakumar, J.; Cheng, C.-H. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 1800.
- [22] Lerchen, A.; Knecht, T.; Koy, M.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 12149.

- [23] Nie, R.-F.; Lai, R.-Z.; Lv, S.-Y.; Xu, Y.-Y.; Guo, L.; Wang, Q.-T.; Wu, Y. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11418.
- [24] Zhang, Y.; Yang, Z.-Z.; Guo, L.-M.; Li, W.-J.; Cheng, X.; Wang, X.-L.; Wang, Q.-T.; Hai, L.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1604.
- [25] Lv, S.; Nie, R.-F.; Guo, L.-M.; Zheng, Y.; Liu, Y.-Z.; Guo, L.; Wu, Y. *Pharmaceutical Fronts* **2020**, 2, 94.
- [26] Jiang, X.-J.; Zeng, Z.-X.; Hua, Y.-H.; Xu, B.-B.; Shen, Y.; Xiong, J.; Qiu, H.-J.; Wu, Y.-F.; Hu, T.-H.; Zhang, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 15585.
- [27] Gatland, A. E.; Pilgrim, B. S.; Procopiou, P. A.; Donohoe, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 14555.
- [28] Reddy, V.; Jadhav, A. S.; Anand, R. V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3732.
- [29] Lv, J.; Li, Z.-H.; Deng, A.-J.; Qin, H.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 658.
- [30] Shi, J.; Zhang, X.-Y.; Ma, Z.-J.; Zhang, M.; Sun, F. *Molecules* **2010**, 15, 3556.
- [31] Yu, J.-X.; Zhang, Z.-H.; Zhou, S.-Q.; Zhang, W.; Tong, R.-B. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 242.
- [32] Tan, L.-H.; Wang, Y.-F.; Ai, G.-X.; Luo, C.-D.; Chen, H.-B.; Li, C.-L.; Zeng, H.-F.; Xie, J.-H.; Chen, J.-N.; Su, Z.-R. *Immunopharmacol.* **2019**, 75, 105802.
- [33] Sen, R.; Baltimore, D. *Cell* **1986**, 47, 921.
- [34] Songkatisak, P.; Rahman, S. M. T.; Aqdas, M.; Sung, M.-H. *Immun. Ageing* **2022**, 19, 20.
- [35] (a) Sharma, A.; Sharma, R.; Kumar, D.; Padwad, Y. *Inflammopharmacology* **2020**, 28, 1053.
(b) Li, C.-L.; Tan, L.-H.; Wang, Y.-F.; Luo, C.-D.; Chen, H.-B.; Lu, Q.; Li, Y.-C.; Yang, X.-B.; Chen, J.-N.; Liu, Y.-H.; Xie, J.-H.; Su, Z.-R. *Phytomedicine* **2019**, 52, 272.
(c) Yu, X.; Yu, S.-L.; Chen, L.; Liu, H.; Zhang, J.; Ge, H.-X.; Zhang, Y.-Y.; Yu, B.-Y.; Kou, J.-P. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, 82, 489.
- [36] Gu, L.-P.; Ke, Y.-Y.; Gan, J.-C.; Li, X.-J. *Arch. Oral Biol.* **2021**, 122, 104992.
- [37] Toldo, S.; Mezzaroma, E.; Buckley, L. F.; Potere, N.; Di Nisio, M.; Biondi-Zoccai, G.; Van Tassell, B. W.; Abbate, A. *Pharmacol. Ther.* **2022**, 236, 108053.
- [38] (a) He, Y.; Zeng, M. Y.; Yang, D.-H.; Metro, B.; Nunez, G. *Nature* **2016**, 530, 354.
(b) Dai, L.-F.; Zhu, L.; Ma, S.-Y.; Liu, J.-Y.; Zhang, M.-Y.; Li, J.-Y.; Luo, Y.; Zhou, X.; Chen, Q.-X.; Wang, L.; Huang, Y.; Chen, Y. *Phytomedicine* **2022**, 101, 154131.
- [39] Sarbadhikary, P.; George, B. P.; Abrahamse, H. *Molecules* **2021**, 26, 6238.
- [40] He, Y.; Zeng, M. Y.; Yang, D.-H.; Metro, B.; Nunez, G. *Nature* **2016**, 530, 354.
- [41] Zeng, Q.-X.; Deng, H.-B.; Li, Y.-H.; Fan, T.-Y.; Liu, Y.; Tang, S.; Wei, W.; Liu, X.-J.; Guo, X.-X.; Jiang, J.-D.; Wang, Y.-X.; Song, D.-Q. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 768.
- [42] Mishra, A.; Behura, A.; Kumar, A.; Naik, L.; Swain, A.; Das, M.; Sarangi, S. S.; Dokania, P.; Dirisala, V. R.; Bhutia, S. K.; Mishra, A.; Singh, R.; Dhiman, R. *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, 906, 174235.
- [43] Vivoli, E.; Cappon, A.; Milani, S.; Piombanti, B.; Provenzano, A.; Novo, E.; Masi, A.; Navari, N.; Narducci, R.; Mannaioni, G.; Moneti, G.; Oliveira, C. P.; Parola, M.; Marra, F. *Clin. Sci.* **2016**, 130, 1793.
- [44] Chen, J.-Y.; Huang, Y.-L.; Bian, X.-H.; He, Y. *Front. Nutr.* **2022**, 9, 851255.
- [45] Leonard, W. J.; O'shea, J. J. *Annu. Rev. Immunol.* **1998**, 16, 293.
- [46] Zhu, L.; Gu, P.-Q.; Shen, H. *Int. Immunopharmacol.* **2019**, 68, 242.
- [47] Liu, X.-F.; Zhang, X.-H.; Ye, L.; Yuan, H.-T. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, 79, 222.
- [48] Yang, Y.; Wang, Q.; Xie, M.-Y.; Liu, P.; Qi, X.; Liu, X.; Li, Z. *Mol. Med. Rep.* **2017**, 15, 97.
- [49] Yue, M.-F.; Xia, Y.-F.; Shi, C.; Guan, C.-G.; Li, Y.-F.; Liu, R.; Wei, Z.-F.; Dai, Y. *FEBS J.* **2017**, 284, 2786.
- [50] Fan, T.-Y.; Ge, M.-X.; Guo, Z.-H.; He, H.-W.; Zhang, N.; Li, Y.-H.; Song, D.-Q. *Molecules* **2020**, 25, 773.
- [51] Kaser, A.; Lee, A. H.; Franke, A.; Glickman, J. N.; Zeissig, S.; Tilg, H.; Nieuwenhuis, E. E. S.; Higgins, D. E.; Schreiber, S.; Glimcher, L. H.; Blumberg, R. S. *Cell* **2008**, 134, 743.
- [52] Zhang, Z.-H.; Wu, L.-Q.; Deng, A.-J.; Yu, J.-Q.; Li, Z.-H.; Zhang, H.-J.; Wang, W.-J.; Qin, H.-L. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2014**, 16, 841.
- [53] Zhang, Z.-H.; Zhang, H.-J.; Deng, A.-J.; Wang, B.; Li, Z.-H.; Liu, Y.; Wu, L.-Q.; Wang, W.-J.; Qin, H.-L. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7557.
- [54] Zhang, Z.-H.; Deng, A.-J.; Wu, L.-Q.; Fang, L.-H.; Yu, J.-Q.; Li, Z.-H.; Yuan, T.-Y.; Wang, W.-J.; Du, G.-H.; Qin, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 542.
- [55] Zhang, Z.-H.; Li, J.; Zhang, H.-J.; Deng, A.-J.; Wu, L.-Q.; Li, Z.-H.; Song, H.-R.; Wang, W.-J.; Qin, H.-L. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2016**, 18, 576.
- [56] Xie, M.; Zhang, H.-J.; Deng, A.-J.; Wu, L.-Q.; Zhang, Z.-H.; Li, Z.-H.; Wang, W.-J.; Qin, H.-L. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 775.
- [57] Song, L.; Zhang, H.-J.; Deng, A.-J.; Li, J.; Li, X.; Li, Z.-H.; Zhang, Z.-H.; Wu, L.-Q.; Wang, S.-Q.; Qin, H.-L. *Biorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 2586.
- [58] Li, J.; Zhang, H.-J.; Deng, A.-J.; Li, Z.-H.; Xing, Y.-L.; Wu, L.-Q.; Qin, H.-L. *Chem. Biodiversity* **2020**, 17, e2000265.
- [59] Musa, S.; Thomson, S.; Cowan, M.; Rahman, T. *Scand. J. Gastroenterol.* **2010**, 45, 261.
- [60] Schiesser, S.; Chepliak, H.; Kollback, J.; Quennesson, T.; Czechizky, W.; Cox, R. J. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 13076.
- [61] Li, X.; Zhang, H.-J.; Li, Z.-H.; Wu, L.-Q.; Deng, A.-J.; Qin, H.-L. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2021**, 24, 388.
- [62] Ju, Z. R.; Li, M. L.; Xu, J. D.; Howell, D. C.; Li, Z. Y.; Chen, F. E. *Acta Pharm. Sin. B* **2022**, 12, 7909.
- [63] Pang, Y. N.; Hu, J.; Chai, Y. S.; Wu, H.; Wang, Y. G.; Lei, F.; Xing, D. M.; Du, L. J. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2014**, 23, 617.
- [64] Niu, X. F.; Zhang, H. L.; Li, W. F.; Mu, Q. L.; Yao, H.; Wang, Y. *Inflammation* **2015**, 38, 923.
- [65] Lee, G. E.; Lee, H.-S.; Lee, S. D.; Kim, J.-H.; Kim, W.-K.; Kim, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 954.
- [66] Lee, G. E.; Lee, W.-G.; Lee, S.-Y.; Lee, C.-R.; Park, C.-S.; Chang, S.; Park, S.-G.; Song, M.-R.; Kim, Y.-C. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2011**, 252, 192.
- [67] Xia, G.-Y.; Fang, D.-J.; Wang, L.-Y.; Xia, H.; Wang, Y.-N.; Shang, H.-C.; Lin, S. *Phytochemistry* **2022**, 194, 113023.
- [68] Huang, M.-Y.; Lin, J.; Huang, Z.-J.; Xu, H.-G.; Hong, J.; Sun, P.-H.; Guo, J.-L.; Chen, W.-M. *MedChemComm* **2016**, 7, 658.
- [69] Wang, Y.-X.; Liu, L.; Zeng, Q.-X.; Fan, T.-Y.; Jiang, J.-D.; Deng, H.-B.; Song, D.-Q. *Molecules* **2017**, 22, 1257.
- [70] Rutherford, C.; Speirs, C.; Williams, J. J. L.; Ewart, M.-A.; Mancini, S. J.; Hawley, S. A.; Delles, C.; Viollet, B.; Costa-Pereira, A. P.; Baillie, G. S.; Salt, I. P.; Palmer, T. M. *Sci. Signaling* **2016**, 9, 109.
- [71] Zeng, Q.-X.; Zhang, N.; Deng, H.-B.; Song, D.-Q.; Jiang, J.-D.; Wang, Y.-X. *Acta Pharm. Sin.* **2017**, 52, 1895 (in Chinese). (曾庆轩, 张娜, 邓洪斌, 宋丹青, 蒋建东, 汪燕翔, 药学报, **2017**, 52, 1895.)
- [72] Liu, Z.-B.; Wang, X.-H.; Zhang, H.; Zhang, S.-S.; Li, Y.-F.; Liu, Y.-F.; Peng, D.-M. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 672.
- [73] Jia, D.; Dou, Y.-H.; Li, Z.-W.; Zhou, X.-X.; Gao, Y.; Chen, K.-J.;

- Cong, W.-H.; Ma, M.; Wu, Z.-Z.; Li, W.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115697.
- [74] Cao, H.; Liao, S.-L.; Zhong, W.-J.; Xiao, X.-R.; Zhu, J.-C.; Li, W.-M.; Wu, X.; Feng, Y.-F. *Molecules* **2017**, *22*, 1752.
- [75] Li, G.-Y.; Wang, T.; Zhang, X.-Y.; Zhao, S.-R.; Wang, Y.-N.; Wu, J.-H.; Peng, S.-Q.; Zhao, M. *Drug Des., Dev. Ther.* **2020**, *14*, 2187.
- [76] Xin, Q.; Bai, B.; Liu, W. Y. *Neurochem. Int.* **2017**, *103*, 57.
- [77] Yu, X.-T.; Xu, Y.-F.; Huang, Y.-F.; Qu, C.; Xu, L.-Q.; Su, Z.-R.; Zeng, H.-F.; Zheng, L.; Yi, T.-G.; Li, H.-L.; Chen, J.-P.; Zhang, X.-J. *PLoS One* **2018**, *13*, 0194069.
- [78] Lin, G.-S.; Yu, Q.-X.; Xu, L.-Q.; Huang, Z.-W.; Mai, L.-T.; Jiang, L.-Y.; Su, Z.-R.; Xie, J.-H.; Li, Y.-C.; Liu, Y.-H.; Lin, Z.-X.; Chen, J.-N. *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, *912*, 174592.
- [79] Zhao, W.-W.; Ge, H.-X.; Liu, K.; Chen, X.-P.; Zhang, J.; Liu, B.-L. *Planta Med.* **2017**, *83*, 203.
- [80] Feng, R.; Shou, J.-W.; Zhao, Z.-X.; He, C.-Y.; Ma, C.; Huang, M.; Fu, J.; Tan, X.-S.; Li, X.-Y.; Wen, B.-Y.; Chen, X.; Yang, X.-Y.; Ren, G.; Lin, Y.; Chen, Y.; You, X.-F.; Wang, Y.; Jiang, J.-D. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 12155.
- [81] Li, C.-L.; Dong, N.; Wu, B.-W.; Mo, Z.-M.; Xie, J.-H.; Lu, Q. *Phytomedicine* **2021**, *90*, 153631.
- [82] Ridker, P. M.; Rifai, N.; Stampfer, M. J.; Hennekens, C. H. *Circulation* **2000**, *101*, 1767.
- [83] Sheedy, F. J.; Moore, K. *J. Nat. Immunol.* **2013**, *14*, 1030.
- [84] Ridker, P. M.; Rifai, N.; Pfeffer, M.; Sacks, F.; Lepage, S.; Braunwald, E. *Circulation* **2000**, *101*, 2149.
- [85] Feng, M.; Zou, Z.-Y.; Zhou, X.; Hu, Y.-R.; Ma, H.; Xiao, Y.-B.; Li, X.-G.; Ye, X.-L. *Int. Immunopharmacol.* **2017**, *43*, 195.
- [86] Zhang, B.-Y.; Wang, L.-Z.; Ji, X.-N.; Zhang, S.-S.; Sik, A.; Liu, K.-C.; Jin, M. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **2020**, *15*, 309.
- [87] Xu, L.; Zhang, Y.-J.; Xue, X.-M.; Liu, J.; Li, Z.-S.; Yang, G.-Y.; Song, Y.; Pan, Y.; Ma, Y.-Y.; Hu, S.-J.; Wen, A.-D.; Jia, Y.-Y.; Rodriguez, L. M.; Tull, M. B.; Benante, K.; Khan, S. A.; Cao, Y.; Jovanovic, B.; Richmond, E.; Umar, A.; Bergan, R.; Wu, K.-C. *Cancer Prev. Res.* **2020**, *13*, 117.
- [88] Di Bisceglie, A. M.; Watts, G. F.; Lavin, P.; Yu, M.; Bai, R.; Liu, L. *P. Lipids Health Dis.* **2020**, *19*, 239.

(Cheng, F.)