

## 莪术醇的结构修饰研究进展

王文倩<sup>1</sup>, 路宝庭<sup>1</sup>, 崔艳丽<sup>1</sup>, 王 义<sup>2</sup>, 田 瑜<sup>2</sup>, 陈常青<sup>1\*</sup>

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京药用植物研究所, 北京 100193

**摘 要:** 莪术醇是莪术挥发油中的重要活性成分, 属于倍半萜类化合物, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗早孕等广泛的生物活性, 尤其以抗肿瘤作用表现突出, 临床应用广泛。但由于其独特的五元并七元环化学结构, 药物溶解性较差, 生物利用度不高, 为了改善其物理性质, 提高作用强度, 通过化学合成和微生物合成途径, 广泛的对其开展结构修饰与衍生物合成研究。对莪术醇的结构修饰研究情况进行综述, 以期新的抗肿瘤药物的研发提供参考。

**关键词:** 莪术醇; 抗肿瘤; 结构修饰; 倍半萜类

**中图分类号:** R913      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 5515(2018)09 - 2461 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.066

## Research progress on structural modification of curcumol

WANG Wen-qian<sup>1</sup>, LU Bao-ting<sup>1</sup>, CUI Yan-li<sup>1</sup>, WANG Yi<sup>2</sup>, TIAN Yu<sup>2</sup>, CHEN Chang-qing<sup>1</sup>

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

**Abstract:** Curcumol is an important active ingredients in the volatile oil of *Curcumae Rhizoma*. Curcumol is a compound of sesquiterpenes, which has a wide range of biological activities such as anti-tumor, anti-virus, anti-inflammation, and anti-early pregnancy. Especially in antitumor action, it has been widely applied in clinic. However, due to its unique five-element and seven-element ring chemical structure, drug solubility is poor and bioavailability is not high. In order to improve the physical properties and enhance the strength of action, the structural modification and derivative synthesis have been extensively studied through chemical synthesis and microbial synthesis. The structure modification research of curcumol is summarized, in order to provide reference for research and development of new antitumor drugs

**Key words:** curcumol; antitumor; structural modification; sesquiterpenes

莪术醇作为莪术挥发油的主要活性成分之一, 含量较高, 并被用作莪术药材质量评价的重要指标成分。莪术醇又名姜黄醇、莪黄醇、姜黄环氧醇, 结构见图 1。其分子式为  $C_{15}H_{24}O_2$ , 相对分子质量 236.24。莪术醇易溶于氯仿和乙醚, 脂溶性较强, 而常温下在水中几乎不溶。药理研究显示其具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤、抗早孕等广泛的生物活性<sup>[1]</sup>, 临床上用于治疗胃癌、宫颈癌、食管癌、乳腺癌、

甲状腺瘤等<sup>[2]</sup>。在抗肿瘤方面, 莪术醇相比于其他抗肿瘤药物具有一定的优势, 临床应用广泛, 可以治疗多种肿瘤, 具有疗效显著、无突变现象及不良反应小等特点, 具有良好的开发前景<sup>[3-4]</sup>。但是, 由于其独特的化学结构, 莪术醇的水溶性较低, 这也影响了其在体内的作用强度和药动学过程<sup>[5]</sup>。因此, 科研工作者选择采用化学合成和微生物合成两种方法对其进行结构修饰, 以改善其药动学性

收稿日期: 2018-06-22

作者简介: 王文倩, 助理研究员。E-mail: wangwq@tjipr.com

\*通信作者 陈常青, 研究员。E-mail: chencq@tjipr.com

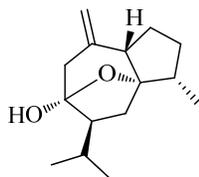


图1 莪术醇的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of curcumol

质, 制备活性更高、临床应用更广的莪术醇衍生物。本文主要对莪术醇的结构改造及其衍生物合成情况进行综述, 以期对莪术醇的进一步开发利用提供参考依据。

### 1 化学合成方法对莪术醇的结构修饰

化学合成是天然产物结构修饰最为常见的方法, 通常根据其结构特点, 对结构中某些重要官能团或活性相关的片段进行改造, 以达到提高生物活性或改善生物体用度的效果。莪术醇属于倍半萜类化合物, 化学结构稳定性较好, 由五元环和七元环骈合而成, 而七元环又通过半缩酮的氧桥形成了五元环和六元环, 使得3个环的张力变小。由于其结构的刚性, 可变化位点较少, 再考虑到其光学性质, 对其进行化学合成的选择方向也比较局限, 因此, 莪术醇的结构改造通常集中在羟基、氧桥环以及环外双键等位置。

### 1.1 羟基结构改造

为了改善莪术醇的溶解性, 许多研究针对羟基位置进行结构改造。孙汉杰等<sup>[6]</sup>根据莪术醇结构的特点, 对其羟基位置进行修饰, 将羟基转化为磷酸酯, 进而形成钠盐(1), 这样的结构可以透过肿瘤细胞的细胞膜, 并且磷酸酯酶还可以将其水解, 释放出较多的莪术醇, 以发挥更好的抗肿瘤活性和作用选择性, 同时莪术醇的水溶性也提高了。药理实验结果显示, 对于艾氏腹水癌小鼠延长生命时间的作用效果, 化合物1明显优于莪术醇, 而且副作用少。化合物1的合成路线见图2。

于润海等<sup>[7]</sup>尝试将莪术醇8位的羟基与各种类型的酸酐在一定条件下发生酯化反应, 均未成功, 最后采用 Fessler 法对莪术醇进行修饰, 成功合成了目标化合物2, 从而也证明了莪术醇结构中羟基的反应活性较低<sup>[8]</sup>。化合物2的合成路线见图3。

赵伟杰等<sup>[9]</sup>通过 Ritter 反应对莪术醇进行结构改造, 由于莪术醇结构的特殊性容易发生重排而产生其他的副产物, 首先对莪术醇8位上羟基修饰得到乙酰莪术醇, 进一步在浓硫酸的作用下, 乙酰莪术醇与乙腈发生反应, 生成产物为含氮的化合物(3), 其收率仅为3%, 药理研究表明, 化合物3在抗乙酰胆碱生物活性方面具有较好的作用。见图4。

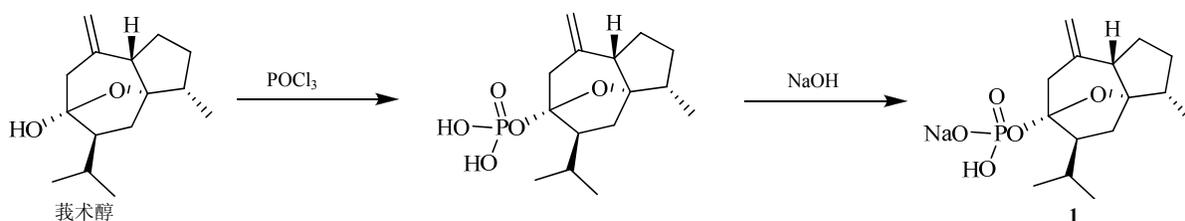


图2 化合物1的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of compound 1

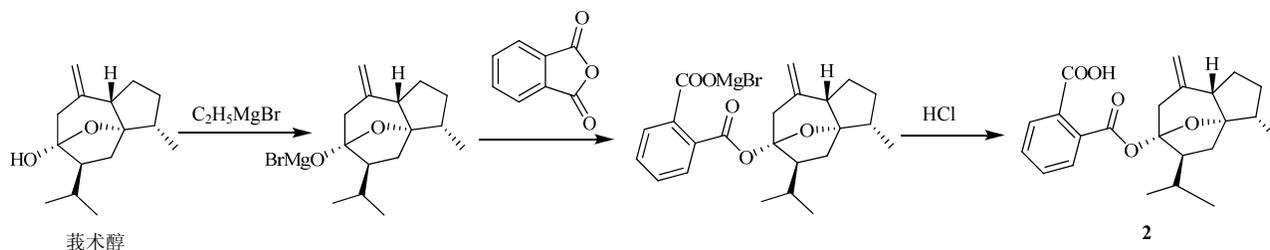


图3 化合物2的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of compound 2

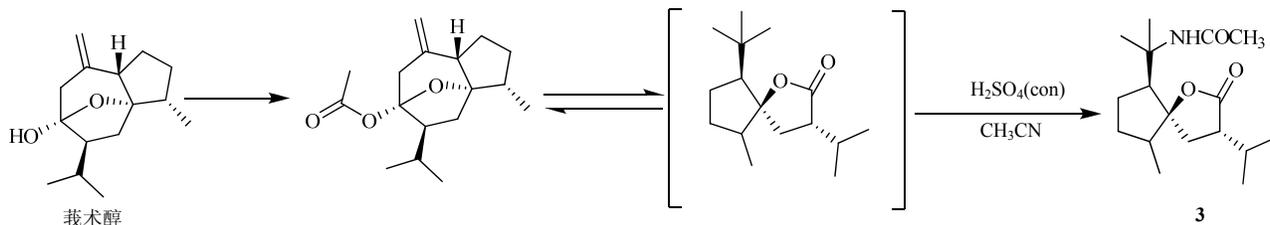


图4 化合物3的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of compound 3

梁广等<sup>[10]</sup>为了提高莪术醇的稳定性、水溶性、生物利用度和降低药物的毒副作用等，也对莪术醇结构中的羟基进行了结构改造，修饰片段以单糖、寡糖、及多糖衍生物为主。药理实验结果显示，莪术醇-6-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷对人胰腺癌细胞 PC-3 的抑制率明显优于莪术醇；莪术醇-6-*O*-β-*D*-吡喃阿拉伯糖苷对宫颈癌细胞 HeLa 与人肺癌细胞 A549 的抑制率优于莪术醇，对其他肿瘤细胞或病原体的靶向性也显示出更高的生物活性。莪术醇糖衍生物的化学结构见图5。

赵京华<sup>[11]</sup>以莪术醇为先导化合物，引入含氮杂环的酰胺片段或芳杂环，通过成醚反应对其羟基位置进行修饰，设计并合成了5个以芳杂环为侧链的莪术醇衍生物(4~8)、14个以含氮杂环的酰胺片段为侧链的莪术醇衍生物、12个以糠胺与氮胺链接片段为侧链的莪术醇衍生物。采用MTT法测试目标化合物对3种人癌细胞株(HepG2、HeLa和A549)的抑制活性，结果表明大部分衍生物对一种或多种测试细胞株的抑制活性优于5-氟尿嘧啶和莪术醇，或与其相当。选择化合物8作为模型药物制备纳米混悬剂，对其体外溶出性质进行，结果发现与莪术醇相比，其体外溶出速率明显加快。以芳杂环为侧链的莪术醇衍生物的化学结构见图6。

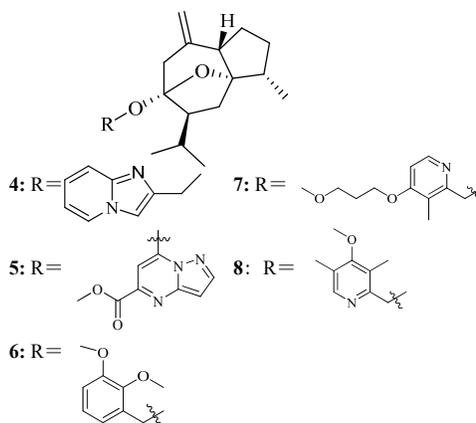


图6 化合物4~8的化学结构

Fig. 6 Chemical structure of compounds 4 — 8

梁大伟<sup>[12]</sup>根据莪术醇的结构特征，采用成醚、成酯等反应对羟基位置进行改造，引入活性的含氮胺类片段和肉桂酰基片段，含氮片段可以改善分子的水溶性，肉桂酰基中的不饱和双键能够改变分子的构型及电子效应，最终合成一系列未见报道的衍生物。对其体外抗肿瘤活性进行考察，其中化合物9、10、11分别对HT-1080、HL60、HCT116细胞的抑制活性明显提高，其中化合物9对细胞HL60的抑制活性明显提高，IC<sub>50</sub>为10.46 μmol/L。化合物12、13对人肝癌细胞HepG2的抑制活性明显提高，IC<sub>50</sub>分别为9.85、6.17 μmol/L。化合物9~13的化学结构见图7。

### 1.2 桥环结构的修饰改造

桥环是莪术醇的特征结构，这一结构的改变会直接影响分子结构骨架的变化，进而引起生物活性的改变。曾有研究利用溴化氢将莪术醇半缩酮氧桥环裂开得到一种5-7环的卓酮结构，由于结构和莪术醇差异较大，其活性差异也非常明显，相关衍生物经研究表明具有抗胆碱、抗炎等活性而不具有明显抗肿瘤活性。而梁大伟<sup>[12]</sup>通过将结构中分子内半缩酮开环、还原得到桥环裂解产物，其中化合物14对细胞A375-S2、细胞HT-1080的抑制活性增强。化合物14的化学结构见图8。

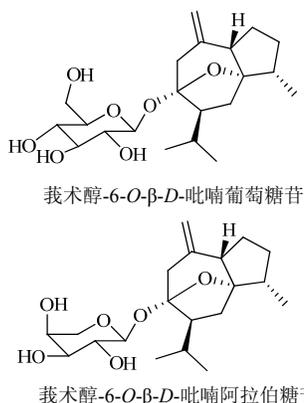


图5 莪术醇糖衍生物的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of curcumenol glycoside derivatives

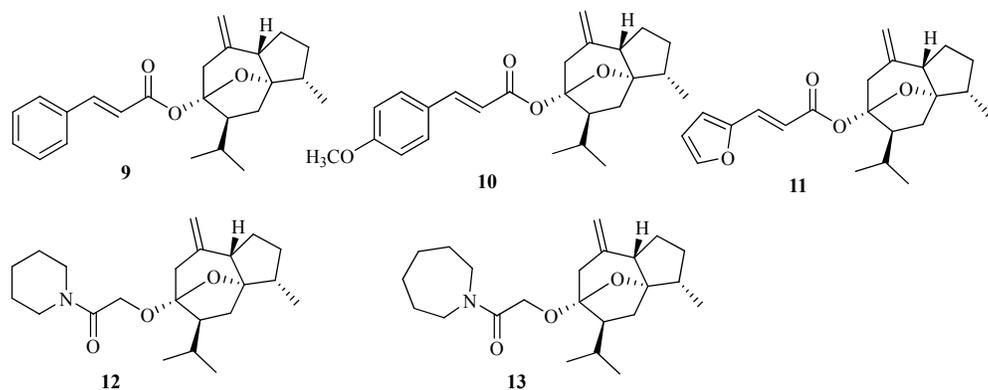


图7 化合物9~13的化学结构

Fig. 7 Chemical structure of compounds 9 — 13

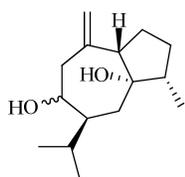


图8 化合物14的化学结构

Fig. 8 Chemical structure of compound 14

### 1.3 环外双键及7,8位结构的修饰改造

莜术醇结构中的环外双键属于活泼位点, 比较容易发生化学反应, 7位属于烯丙位, 反应性能也较高。针对这一区域的结构, 有较好的改造空间。研究报道, 以莜术醇为底物, 利用衍生化、Aldol 缩合、贝克曼重排等反应得到 C7、C8 及环外双键结构改造的衍生物<sup>[12]</sup>; 活性测试结果表明, 其中化合物 15、16 对细胞 HCT116 的抑制活性增强, IC<sub>50</sub> 分别为 22.42、16.35 μmol/L。曾有学者<sup>[13]</sup>在对莜术醇双键位置进行结构修饰时, 在碱性条件下进行氧化, 形成三元氧环产物, 该产物在体系中水分子进攻下又形成开环再脱水的重要中间体 17, 进一步通过 12 位羟基修饰的合成了一系列保留莜术醇主体结构衍生物。化合物 15~17 的化学结构见图 9。

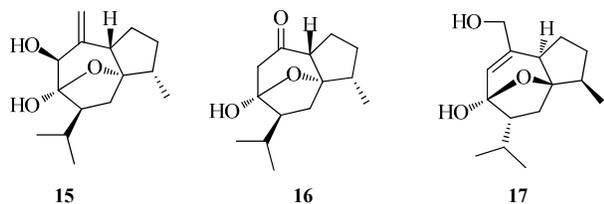


图9 化合物15~17的化学结构

Fig. 9 Chemical structure of compounds 15 — 17

## 2 微生物合成方法对莜术醇的结构修饰

微生物转化是一种绿色、温和的生物反应, 具有较强的专一性、条件温和、高选择性、副产物少、环保等特点。在天然产物的结构改造和手性药物的开发中, 是化学合成方法的一种有益补充。主要的反应类型包括羟基化、脱氢、水解、环氧化等<sup>[14]</sup>。

有文献报道<sup>[15]</sup>, 以莜术醇为底物, 使用总状共头霉 *Syncephalastrum racemsum* AS3.264、碳黑曲霉 *Aspergillus carbonaris* IFFI 02087 和荨麻青霉 *Penicillium urticae* IFFI 04015 进行微生物转化, 分别从发酵液中提取分离得到 10 种生物转化产物。

孙敏鸽等<sup>[16]</sup>使用黑曲霉 (AS3.739) 对莜术醇进行生物转化, 得到转化产物 3α-羟基莜术醇, 结构见图 10。在酵母膏 1.8 g/L, 接菌量 3%, 种子培养时间 24 h, 投料时间为转种后 12 h 的优化条件下, 3α-羟基莜术醇的转化率及效果明显提高。

张卉等<sup>[17]</sup>以莜术醇为底物, 用微紫青霉对莜术醇进行生物转化, 得到的发酵液用醋酸乙酯萃取, 有机相利用硅胶柱色谱法进行分离纯化, 得到莜术醇的羟基化产物 (18), 结构见图 10。药理研究结果表明, 此转化产物能够明显地抑制单纯疱疹病毒 I 型、副流感病毒和呼吸道合胞病毒。实验表明, 通过该条件进行莜术醇的生物转化, 收率达到 24%, 且能够实现微紫青霉对莜术醇的定向生物转化。

## 3 结语

天然产物结构修饰一直以来都是新药开发的一个重要途径。以活性明确的天然产物作为母体进行结构改造通常是有的放矢, 得到的系列衍生物常具有各种生物活性, 只是根据结构官能团差异, 活性强弱不同。同时, 结构修饰中又可以针对天然产物

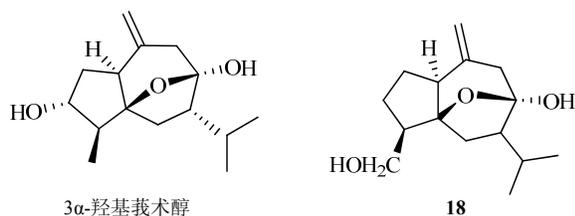


图 10 莪术醇微生物转化得到的化合物

Fig. 10 Compounds by microbial transformation of curcumenol

存在的性质缺陷展开设计合成的新化合物往往成药性较好。

莪术醇作为莪术油中的特征化学成分，表现出抗肿瘤、抗炎、抗菌等生物活性，临床上具有良好的应用前景和开发空间。目前已经开发了莪术醇脂质体<sup>[18]</sup>、莪术醇固体分散体<sup>[19]</sup>、莪术醇软膏<sup>[20]</sup>等剂型用于临床及临床前研究。另一方面，基于莪术醇化学结构的修饰和改造，采用化学合成与微生物合成两种途径，主要针对羟基、桥环及双键位置展开，也得到了一系列药理作用更强、物理性质更好的莪术醇衍生物，也进一步为新的抗肿瘤药物的开发提供了参考和思路。

参考文献

[1] 秦铁城, 文海斌, 陈 珮, 等. 莪术醇抗肿瘤研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(18): 2043-2045.  
 [2] 周丽娜. 两类天然活性产物的转化与降解研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.  
 [3] 姜建萍. 莪术抗肿瘤研究概况 [J]. 吉林中医药, 2000(2): 62-64.  
 [4] 李文杰. 莪术醇肝靶向脂质体的制备及其抗肿瘤研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.  
 [5] 黄桂华, 赵全芹, 席延伟, 等. 增加莪术醇溶解度的新方法 [J]. 山东医药工业, 1997, 16(3): 27-28.  
 [6] 孙汉杰, 邹亚平, 聂秀范, 等. 温莪术抗肿瘤作用研究—

莪术醇磷酸单酯钠的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 1983, 14: 12-13.  
 [7] 于润海, 程 衡, 张普明, 等. 温莪术抗肿瘤的研究 6. 莪术醇的结构改造(I)莪术醇邻苯二甲酸酸性酯的合成 [J]. 沈阳药科大学学报, 1978(10): 25-27.  
 [8] Fessler, W A, Shriner R L. Derivatives of tertiary alcohols. Acid phthalic esters [J]. *J Am Chem Soc*, 1936, 58(8): 1384-1386.  
 [9] 赵伟杰, 王世盛, 陈 均, 等. 新化合物 3-异丙基-6-(1-甲基-1-乙酰氨基乙基)-9-甲基-2-氧代-1-氧杂螺[4.4]-壬烷化学结构的研究 [J]. 中国药物化学杂志, 1995, 5(1), 40-43.  
 [10] 梁 广, 李校堃, 姚崇舜, 等. 新的莪术醇糖苷类化合物及其制备与应用 [P]. 中国: 7995056, 2007-07-11.  
 [11] 赵京华. 莪术醇衍生物的合成、生物活性及纳米给药系统的研究 [D]. 沈阳: 辽宁大学, 2017.  
 [12] 梁大伟. 榄香烯型分子母核的构建与莪术醇的结构修饰及活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.  
 [13] 郭 平. 温莪术活性成分莪术醇的结构修饰及其活性研究 [D]. 南京: 南京理工大学, 2015.  
 [14] 王 旭, 徐 威, 游 松. 微生物转化在药学中的应用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(7): 477-482.  
 [15] 孙敏鸽. 三种真菌对莪术醇微生物转化的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.  
 [16] 孙敏鸽, 赵 倩, 陈丽霞, 等. 黑曲霉(AS3.739)对莪术醇的生物转化及条件优化 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(3): 226-231.  
 [17] 张 卉, 邱 峰, 曲戈霞, 等. 微紫青霉对莪术醇的定向转化 [J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15(5): 305-306.  
 [18] 刘 宇, 肖 晗, 金 鑫, 等. 莪术醇脂质体的制备及表征 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(15): 1819-1824.  
 [19] 王朝勃, 赵京华, 张金凤, 等. 莪术醇固体分散体的制备及体外评价 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4655-4660.  
 [20] 周 洁, 朱雁林, 董建勇, 等. 莪术醇软膏对糖尿病溃疡创面愈合的作用 [J]. 温州医科大学学报, 2014, 44(6): 411-416.