

苦参碱及其类似物的结构修饰研究进展

张晓雯^{1,2}, 李凌宇², 尚海^{2,3*}, 邹忠梅^{2*}

1. 哈尔滨商业大学药学院 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

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

摘要: 苦参碱来源于豆科植物苦参 *Sophora flavescens*、苦豆子 *Sophora alopecuroides* 等中药, 具有多种药理作用, 资源丰富。槐果碱是苦参碱 D 环 C-13,14 位脱氢的结构类似物, 由于其结构的高度相似性, 槐果碱同样表现出广泛的药理活性。但苦参碱和槐果碱的药理活性不强, 对此开展了大量的结构改造工作。以修饰位点分类, 就苦参碱及槐果碱的结构改造及衍生物活性研究进展进行综述, 并对其今后发展趋势进行展望。

关键词: 苦参碱; 槐果碱; 衍生物; 结构改造; 生物活性

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)23-5892-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.034

Advances in structural modification of matrine and its analogues

ZHANG Xiao-wen^{1,2}, LI Ling-yu², SHANG Hai^{2,3}, ZOU Zhong-mei²

1. Center of Pharmaceutical Engineering Technology Research, College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

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

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

Abstract: Matrine is pyrrolizidine alkaloid derived from Chinese materia medica such as *Sophora flavescens* and *Sophora alopecuroides*. It has a wide range of pharmacological effects and abundant resources. Sophocarpine is a D ring 13,14-position dehydrogenation analogue of matrine. Due to the high similarity in structure, sophocarpine also exhibits a wide range of pharmacological activities. However, the pharmacological activities of matrine and sophocarpine are not strong, so a great scale of structural modification were carried out. In this paper, the structural modification and derivative activity of matrine and sophoridine were reviewed according to the modification sites classification, and the future development trend was prospected.

Key words: matrine; sophocarpine; derivative; structural modification; biological activity

苦参碱(1)属于四环喹诺里西啉类生物碱, 由 2 个喹啉啉环稠合而成, 化学式为 $C_{12}H_{24}N_2O$ 。苦参碱具有 4 个手性中心, 构型分别为 5*S*、6*S*、7*R* 和 11*R*。大量研究表明^[1-3], 苦参碱具有多种药理活性, 包括抗肿瘤、抗病毒、抗炎、保肝、抗心律失常、镇痛、解热等, 尤其是抗肿瘤活性研究, 近年来已成为其研究热点之一。除苦参碱外, 该家

族生物碱还包括了槐果碱(2)、槐定碱(3)、氧化苦参碱(4)、槐醇碱(5)、槐胺碱(6)和莱曼宁(7)等, Liu 等^[4]还从苦参 *Sophora flavescens* Ait. 中分离得到 2 种新型苦参类生物碱 9*α*-hydroxy-7,11-dehydromatrine (8) 和 1,4-iazaindan-type alkaloid flavascensine (9), 化学结构见图 1。这些生物碱同样表现出广泛的药理活性。其中, 作为该

收稿日期: 2019-07-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81502929); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助(2016-I2M-3-015)

作者简介: 张晓雯(1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然产物结构修饰与活性研究。E-mail: zxxw630978745@163.com

*通信作者 尚海, 男, 博士, 副研究员, 研究方向为天然产物结构修饰与活性研究。Tel: (010)57838281 E-mail: hshang@implad.ac.cn
邹忠梅, 女, 博士, 研究员, 研究方向为天然产物化学研究。Tel: (010)57833290 E-mail: zmzou@implad.ac.cn

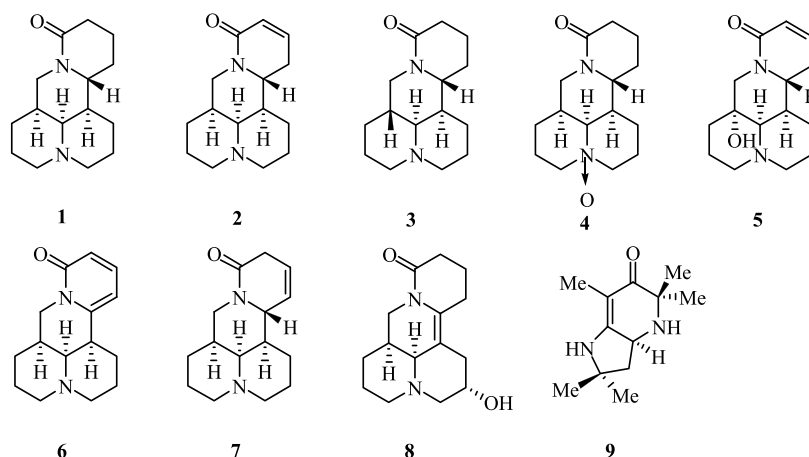


图 1 苦参碱类生物碱结构

Fig. 1 Structures of matrine alkaloids

家族的另一代表性化合物，槐果碱（苦参碱 D 环 C-13,14 位脱氢的结构类似物）在抗肿瘤、抗病毒等方面同样表现出良好作用。此外，作为苦参碱的结构类似物，槐果碱常作为合成苦参碱 C-13 位衍生物的重要原料，为丰富苦参碱的构效关系研究提供了坚实的物质基础。虽然苦参碱和槐果碱具有广泛的药理活性，但其药理活性相对较弱，且具有一定毒性，如苦参碱注射液能引起中枢神经麻痹和痉挛^[5]。因此，为改善上述缺点，药物化学家开展了大量的结构修饰与构效关系研究。本文以修饰位点分类，对苦参碱及槐果碱的结构修饰及衍生物活性研究进展进行综述。

1 15、16 位内酰胺开环衍生物

1.1 抗肿瘤活性

研究表明，苦参碱虽然对多种肿瘤细胞表现出一定的抗肿瘤作用，但其抗肿瘤活性相对较弱，为改善苦参碱的抗肿瘤活性，研究者们多采用药物设计的拼合原理，将具有抗肿瘤活性的分子片段或优势结构拼合到苦参碱结构中，以期获得活性更强的苦参碱衍生物。

高浓度的 NO 可产生细胞毒性、阻止肿瘤细胞的扩散和转移，并诱导肿瘤细胞的凋亡，因此 NO 供体已成为抗肿瘤化合物常引入的活性片段。何黎琴等^[6]采用上述策略，将苦参碱内酰胺环水解，在 12 位氮原子引入苄基的基础上，将硝酸酯类 NO 供体引到 11 位侧链上，合成了一系列 12-*N*-苄基取代的硝酸酯类苦参碱衍生物。体外抗肿瘤活性筛选表明，在 0.1 mmol/L 的浓度下，该类化合物对人肝癌细胞 HepG2 均具有一定的抗增殖活性。其中，化合

物 10a、10b 和 11a~11c 的抑制率达 80% 以上，明显高于苦参碱（抑制率 0.67%）。

除硝酸酯类 NO 供体外，呋咱氮氧化物作为另一类优良的 NO 供体也已广泛应用于抗肿瘤化合物的设计中^[7]。何黎琴等^[8]同样以呋咱氮氧化物作为 NO 供体，合成了 14 个 12-*N*-苄基取代的呋咱氮氧化物类苦参碱衍生物，并测试了该类化合物对 4 种人肝癌细胞（Bel-7402、SMMC-7721、HepG2 和 Bel-7404）的体外抗增殖活性。测试结果表明，大部分化合物表现出比阳性对照药 5-氟尿嘧啶更强的抑制肝癌细胞增殖活性，且远优于母体化合物苦参碱。其中，在测试的 4 种肿瘤细胞中，该类化合物对 HepG2 肿瘤细胞表现出更好的抑制作用，如化合物 12a~12i 的 IC₅₀ 为 0.12~0.93 μmol/L，具有明显的抗增殖作用。

孙云龙^[9]同样采用拼合原理将对部分肿瘤有一定疗效的水杨酸与苦参碱进行拼合，分别合成了水杨酸酯类和水杨酰胺类苦参碱衍生物。活性结果表明，在 50 μmol/L 浓度下，化合物 13a~13d 对肝癌细胞 7402 和结肠癌细胞 RKO 的抗肿瘤活性（细胞存活率为 44.36%~55.44%）高于苦参碱（细胞存活率 84.35%），并且优于阳性对照药顺铂（细胞存活率 92.54%）。进一步构效关系研究表明，芳环上连有强吸电子基团有利于增强抗肿瘤活性。

Chao 等^[10]将苦参碱水解得到苦参酸，并在其 12 位引入苄基基团的基础上对其 11 位侧链进行酯化与酰胺化，分别合成了 12-*N*-苄基苦参酯衍生物与 12-*N*-苄基苦参酰胺衍生物。研究发现，苦参碱水解开环后得到的苦参酸的抗增殖活性丧失，但将

侧链酯化或酰胺化后所得的衍生物对 A375、A549、HeLa 和 HepG2 4 种肿瘤细胞表现出抗增殖活性。其中, 苦参酰胺类衍生物的抗增殖活性优于苦参酯类衍生物, 并且比母体化合物苦参碱高 2~20 倍。其中化合物 **14** 对 HepG2 细胞 ($IC_{50}=61.0 \mu\text{g/mL}$) 的抗增殖活性甚至略高于紫杉醇 ($IC_{50}=85.1 \mu\text{g/mL}$)。上述结果表明, 酰胺键对衍生物发挥抗肿瘤活性起到关键作用。此外, 构效关系研究表明, 11 位侧链为环状酰胺的衍生物活性优于链状脂肪酰胺的衍生物。

Wu 等^[11]在苦参碱水解开环的基础上通过混合酸酐法将水杨醛片段引入到苦参碱的侧链上, 接着经分子内 aldol 反应合成了 17 个 11 位侧链连有苯并- α -吡喃酮结构的苦参碱衍生物。抗肿瘤活性测试结果显示, 部分化合物对 A549、MCF-7、SGC-7901 和 Bel-7402 4 种肿瘤细胞显现出良好的抗增殖活性, 比母体化合物苦参碱强 15~484 倍。其中, 11 位侧链上苯并- α -吡喃酮基团的 6'、8'位为二叔丁基的衍生物 (**15**, $IC_{50}=7.3\sim 9.4 \mu\text{mol/L}$) 表现出最强的活性。进一步作用机制研究发现, 化合物 **15** 可通过增加 p27 蛋白表达, 下调细胞周期素依赖激酶 4 (CDK4) 和细胞周期素 (cyclinD1) 蛋白, 抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) /雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 从而诱导肺癌细胞 H460 和 A549 的 G₁ 期发生阻滞和自噬, 引起细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用。

1.2 抗病毒活性

1.2.1 抗柯萨奇病毒活性 近年来, 苦参碱类化合物抗柯萨奇病毒活性研究逐渐成为该领域研究的另一热点。目前, 该方向的衍生物结构改造多集中在苦参碱及槐果碱水解开环后对其 12 位氮原子以及 11 位侧链的修饰。Gao 等^[12]在槐果碱水解开环的基础上, 合成了一系列 12-*N*-取代的槐果酸衍生物 (包括 12-*N*-苯甲酰基槐果酸衍生物、12-*N*-苄基槐果酸衍生物和 12-*N*-苯磺酰基槐果酸衍生物), 并评价了其在 Vero 细胞中抗柯萨奇病毒 B3 型 (CVB3) 和柯萨奇病毒 B6 型 (CVB6) 的活性。结果表明, 在 12 位 *N* 上引入苯磺酰基有助于衍生物抗病毒活性的提高, 其中衍生物 **16** 不仅表现出良好的抗病毒活性, 还显示出高选择性 [选择性指数 (SI) = 106.9]。此外, 衍生物 **16** 还具有良好的口服药动学性质 [药时曲线下面积 (AUC) = $7.29 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$] 和高安全性 [半数致死量 (LD_{50}) > 1 000 mg/kg],

具有进一步研究价值。

Tang 等^[13]在上述研究基础上合成了一系列 12-*N*-苯磺酰基槐果酸衍生物, 并考察了侧链上不同取代基对抗 CVB3 活性的影响。构效关系研究表明, 11 位侧链上双键的构型和位置对活性影响较小; 侧链上羧酸基团酯化或还原为醇羟基均可提高抗 CVB3 的活性。其中, 苦参醇衍生物 **17** 不仅表现出良好的抗 CVB3 作用 ($IC_{50}=2.31 \mu\text{mol/L}$), 还对 CVB1、CVB2、CVB5 和 CVB6 4 种病毒也有作用 ($IC_{50}=0.62\sim 3.63 \mu\text{mol/L}$), 表现出广谱的抗病毒活性。Wang 等^[14]同样以 12-*N*-苯磺酰基槐果酸为先导化合物, 通过对侧链改造和在苯磺酰基上引入不同的吸电子基团, 更加详细地考察了侧链类型和苯磺酰基上取代基类型对抗病毒活性的影响。实验结果表明, 苦参酰胺类衍生物 **18~20** ($IC_{50}=2.5\sim 2.7 \mu\text{mol/L}$) 具有最好的抗 CVB3 活性, 而苦参胺类衍生物抗 CVB3 活性显著降低。此外, 苯磺酰基上取代基的不同对活性也具有显著影响, 三氟甲基和三氟甲氧基取代的衍生物表现出最好的活性。Cheng 等^[15]同样合成了 12-*N*-苯磺酰基取代的苦参碱和槐果碱衍生物, 并考察了其体外抗 CVB3 活性。活性测试结果表明, 在苯磺酰基上引入吸电子取代基有利于活性的提高 (如氰基、三氟甲基), 这一结果也与 Wang 等^[14]研究结果一致。在对侧链的考察中发现, 侧链 1'位氟原子的引入有助于抗 CVB3 活性的保持。其中, 化合物 **21** 不仅具有很好的抗 CVB3 活性, 还表现出抗 CVB1、CVB2、CVB4、CVB5 和 CVB6 活性 ($IC_{50}=0.69\sim 5.14 \mu\text{mol/L}$), 具有广谱的特点。此外, 化合物 **21** 还表现出了优良的药动学性质和良好的安全性。Li 等^[16]将苦参碱水解, 在保持 11 位侧链为更加稳定的丁烷基基础上, 考察了 12 位不同取代基对抗 CVB3 活性的影响。实验结果显示, 苯磺酰基取代的衍生物优于苄基和苯甲酰基取代的衍生物。并且, 苯磺酰基的苯环换成芳杂环仍表现出很好的活性。其中, 对 CVB3 具有很好抑制活性的化合物 **22** 同样也表现出了广谱的抗病毒活性, 抗 CVB 病毒 (CVB1、CVB2、CVB4、CVB5、CVB6) 和 CVA16 病毒的 IC_{50} 值为 $2.02\sim 7.41 \mu\text{mol/L}$, 并表现出很好的安全性 ($LD_{50}=330 \text{ mg/kg}$)。

上述研究表明, 12 位氮原子引入苯磺酰基对该类化合物发挥抗病毒活性具有重要作用, 侧链为丁烷或者氟原子取代的丁烷可提高化合物代谢稳定性。

1.2.2 抗 HCV 病毒活性 Li 等^[17]以槐果碱作为原料合成一系列 12 位苄基取代和苯磺酰基取代的 (*E*)- $\Delta^{\beta\gamma}/\Delta^{\alpha\beta}$ -槐果酸衍生物, 并评价了衍生物在 Huh7.5 细胞中抗 HCV 活性和细胞毒活性。其中化合物 **23a** 和 **23b** 的半数有效浓度(EC_{50})分别为 7.54 和 3.98 $\mu\text{g/mL}$, SI 为 70.3 和 30.9, 表现出良好的抗 HCV 活性和选择性。此外, 构效关系研究表明, 三环结构的槐果酸活性优于四环结构的苦参碱。而对于三环结构的槐果酸, 其侧链双键位置对活性也具有一定影响, 双键为 $\Delta^{\beta\gamma}$ 的异构体比 $\Delta^{\alpha\beta}$ 的异构体表现出更好的抗 HCV 活性。

Tang 等^[18]以具有中等抗病毒活性的 12-*N*-对甲氧基苄基苦参酸为先导化合物, 通过改造其 11 位侧链的长度和侧链 4'位羧基基团, 合成了多个系列的 12-*N*-苄基苦参酰胺衍生物。体外抗 HCV 活性测试结果表明, 11 位侧链的长度对活性影响较小。其中, **24** 和 **25a~25d** 表现出良好抗 HCV 活性 ($EC_{50}=1.03\sim 7.54\ \mu\text{mol/L}$) 和更好的选择性 (SI=66~132), 说明在 11 位侧链酰胺的 N'端引入大体积环状取代基可以增强抗 HCV 的活性。Li 等^[19]也同样以 12-*N*-对甲氧基苄基苦参酸为先导化合物, 合成了 12-*N*-苄基取代槐果酸/槐果酯/槐果醇 3 个系列衍生物。与 Tang 等^[18]的工作相比, 其主要考察了短侧链对抗 HCV 活性的影响。结果二者得到的结论一致, 11 位丁基侧链缩短为乙基侧链对活性并无明显影响。其中, 侧链为槐果醇的衍生物 **26** 表现出良好的抗 HCV 活性 [$EC_{50}=(3.20\pm 0.21)\ \mu\text{mol/L}$] 和选择性 (SI=96.6)。由于其侧链为游离羟基, 这也为其制备成前药提供了修饰位点。此外, 12 位上用烷基替代苄基不但没有导致活性降低, 还表现出很好的选择性, 如化合物 **27** 的 $EC_{50}=(2.58\pm 0.82)\ \mu\text{mol/L}$, SI=193。

1.2.3 抗埃博拉病毒活性 Zhang 等^[20]在以舍曲林为阳性对照的假型 EBOV 病毒模型筛中发现三环槐定碱甲酯的 12 位氮原子上连有对氯苄基的衍生物表现出良好的抗 EBOV 活性。与舍曲林结构相比, 两者均具有氯代苄基结构片段, 故推测氯代苄基片段可能有助于抗 EBOV 活性。基于这一推测, Zhang 等^[20]以苦参碱和槐定碱为起始原料, 合成了一系列 12 位氯原子取代的苄基、苯磺酰基和苯甲酰基苦参碱和槐定碱衍生物。体外抗 EBOV 的构效关系研究结果显示: ① 5 位碳原子的手性对活性影响较小; ② 12 位引入二氯苄基有利于抗 EBOV 活性; ③ 11

位侧链丁酸酯衍生物活性优于丁酸衍生物; ④ 11 位侧链长度缩短为乙基对活性无影响; ⑤ 12 位为 3',4'-二氯苄基和对氯苯磺酰基比对氯苄基和对氯苯甲酰基更有利于抗 EBOV 活性。其中, 化合物 **28** 表现出最好的抗 EBOV 活性 ($IC_{50}=5.29\ \mu\text{mol/L}$)。

1.3 抗结核菌活性

付海根等^[21]发现 12-*N*-苄基苦参酸对结核杆菌具有一定的抑制活性, 因此以 12-*N*-苄基苦参酸为先导化合物, 将 11 位侧链酯化和还原成醇, 并在其 12 位引入烷基和取代烷基, 合成了 10 个 12-*N*-取代苦参碱衍生物。初步的体外活性测试结果表明, 化合物 **29** 具有较佳的抗结核菌活性, 对敏感结核菌株 H37Rv 的最小抑菌浓度 (MIC) 为 8.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

苦参碱 15、16 位内酰胺开环衍生物 (**10~29**) 的结构见图 2。

2 13 位改造

2.1 抗肿瘤活性

研究表明, 苦参碱水溶性强, 如能改善其脂水分配系数, 提高脂溶性将有利于增加其生物学活性。付奔^[22]就基于上述策略在槐果碱的 13 位引入一系列疏水性基团分别合成了 13 位硫代、二硫代、二硫代甲酸酯等苦参碱衍生物, 希望通过调节脂水分配系数, 提高生物利用度。对肝癌细胞 HCC-LM3 的抗增殖活性实验结果显示, 该类化合物的生物活性大部分优于苦参碱和槐果碱, 表明疏水性基团的引入提高了苦参碱的脂溶性, 进而增强了抗肿瘤活性。其中化合物 **30** ($IC_{50}=1.76\ \mu\text{mol/L}$) 对 HCC-LM3 表现出最强的抗增殖作用, 这可能与苦参碱结构中引入哌嗪基团更易于与抗肿瘤活性靶点结合有关。此外, 付奔等^[23]还合成了一系列苯环上由疏水性基团取代的 13-苯甲酰胺苦参碱衍生物, 该类化合物对人肝癌细胞 BEL-7404 和小鼠黑色素瘤细胞 K111 表现出一定的抑制增殖作用。其中化合物 **31a** 和 **31b** 对 BEL-7404 有较强的抑制增殖活性。

氮芥类化合物是一类临床上常用的抗肿瘤药物, 但由于其结构非专一性, 在治疗肿瘤的同时对正常细胞也具有很强毒性。王鹏等^[24]运用拼合原理, 将氮芥类化合物与苦参碱进行拼合, 合成了 2 类氮芥类苦参碱衍生物, 希望既可以增强苦参碱的抗肿瘤作用, 又能减小氮芥类药物的毒性。活性测试结果表明, 化合物 **32** ($IC_{50}=181\ \mu\text{mol/L}$) 对肝癌细胞 HepG2 表现出一定的抗增殖作用, 活性略强于阳性对照药美法仑 ($IC_{50}=199\ \mu\text{mol/L}$)。崔晓燕

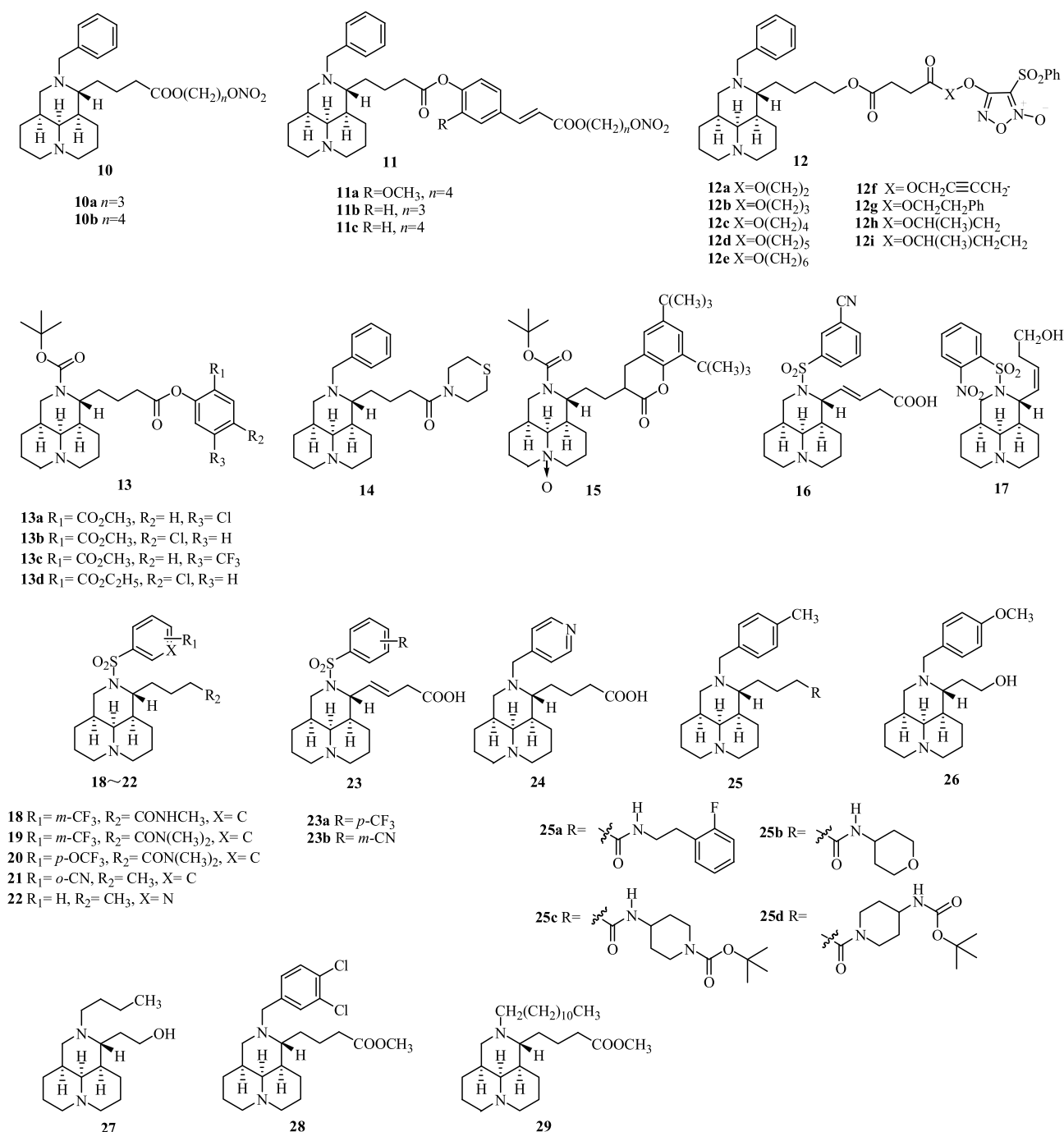


图 2 苦参碱类衍生物 10~29 的结构

Fig. 2 Structures of matrine derivatives 10—29

等^[25]同样运用上述策略,以槐果碱为原料,分别与氮芥类抗肿瘤药物美法仑、苯达莫司汀及环磷酰胺的活性代谢物磷氮芥二氯成酯拼合,得到 3 个 13 位取代的氮芥类苦参碱衍生物。对肝癌细胞 SMMC-7721 的活性测试结果显示,化合物 **33** ($IC_{50}=0.0548 \mu\text{mol/mL}$) 和 **34** ($IC_{50}=0.342 \mu\text{mol/mL}$) 的抗肿瘤活性优于阳性对照药美法仑 ($IC_{50}=0.657 \mu\text{mol/mL}$)

和苯达莫司汀 ($IC_{50}=1.49 \mu\text{mol/mL}$)。此外,赵秀梅等^[26]也合成了苦参碱-美法仑复合物,体内抗肿瘤实验表明,高剂量苦参碱-美法仑复合物对小鼠的 S_{180} 肿瘤的抑瘤效果显著优于美法仑。

肝细胞膜上存在大量甘草次酸的特异性结合位点,因此甘草次酸具有较强的肝分布特征和肝细胞靶向性。张娜等^[27]利用甘草次酸的这一特点,设计

合成了甘草次酸-苦参碱复合物 (**35a**、**35b**), 并考察了其对人肝癌细胞 SMMC-7721 和人乳腺癌细胞 MCF-7 的抗增殖作用。结果表明, **35a** ($IC_{50}=86.1 \mu\text{mol/L}$) 和 **35b** ($IC_{50}=94.2 \mu\text{mol/L}$) 在 SMMC-7721 细胞中活性优于 2 个母体化合物 18 α -甘草次酸 ($IC_{50}=126.1 \mu\text{mol/L}$) 和 18 β -甘草次酸 ($IC_{50}=211.2 \mu\text{mol/L}$), 并强于阳性对照药美法仑 ($IC_{50}=657.0 \mu\text{mol/L}$)。

查耳酮类化合物具有广泛的生物活性, 其中就包括了抗肿瘤活性。Zhao 等^[28]运用拼合原理, 通过 click 反应将苦参碱与查耳酮类化合物相连接, 合成了一系列苦参碱-1*H*-1,2,3-三唑-查耳酮偶联物。该类化合物对 A549、Bel-7402、HeLa 和 MCF-7 4 种肿瘤细胞表现出中等强度的抗肿瘤活性, 其中化合物 **36a** ($IC_{50}=5.01\sim 7.31 \mu\text{mol/L}$) 和 **36b** ($IC_{50}=6.63\sim 12.44 \mu\text{mol/L}$) 表现出最好的活性, 优于阳性对照药 5-氟尿嘧啶 ($IC_{50}=8.93\sim 40.38 \mu\text{mol/L}$)。构效关系研究表明: ①查耳酮 α,β -不饱和双键部分对化合物的抗肿瘤活性起到重要作用; ②在查耳酮 A 环的 2'位引入 OH 或在 B 环引入吸电子基团可增加抗肿瘤活性; ③在查耳酮 B 环 4 位引入氟原子或硝基可增强选择性。

2.2 抗炎活性

苦参碱能够抑制脂多糖 (LPS) 刺激的小鼠腹腔巨噬细胞中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 或 IL-6 的产生。进一步研究发现, 其抗炎作用与抑制核因子- κ B 的激活有关。Hu 等^[29]在上述研究基础上, 以槐果碱为原料, 将其 15 位羰基硫代, 并在 13 位引入不同胺类取代基, 合成了一系列 13-氨基硫代苦参碱衍生物, 以期获得更好的具有抗炎活性的化合物。活性测试结果显示, 该类衍生物对 LPS 刺激的巨噬细胞产生的 TNF- α 具有抑制作用, 其中 **37** ($IC_{50}=9.4 \mu\text{mol/L}$) 表现出最好的活性, 明显优于苦参碱。

2.3 抗肝纤维化活性

近年来研究发现, 苦参碱能够抑制大鼠肝星状细胞增殖并诱导其凋亡, 从而起到治疗肝纤维化的作用。M19 (**38**) 是苦参碱 15 位羰基硫代, 同时 13 位引入甲胺基的苦参碱衍生物, 具有良好的抗肝纤维化作用, 吴茂诚^[1]以 M19 为先导化合物, 合成了一系列二硫代甲氨基取代的苦参碱衍生物。抗肝纤维化活性结果显示, 该类化合物对大鼠肝星状细胞 T6 及人肝星状细胞 LX-2 有抗增殖作用, 其中化

合物 **39a** 和 **39b** 活性优于先导化合物 M19。

付奔等^[30]也以 M19 为先导化合物, 通过酰化和烷基化反应, 合成了 6 个 13-乙酰甲氨基取代苦参碱衍生物, 以期改善化合物的稳定性及脂水分配系数。初步的体外抗肝纤维化活性筛选表明, 所合成的化合物对 T6 和 LX-2 细胞均有一定的抗增殖作用。其中化合物 **40** 表现出最好的活性。

3 14 位改造

3.1 抗肿瘤活性

含氮杂环、含氧杂环和含萘环结构的化合物大都具有较好的活性, 尤其在抗肿瘤方面表现出显著的抗增殖活性。杨方方^[31]利用拼合原理将具有含氮杂环、含氧杂环和含萘环结构的化合物引入到苦参碱的 14 位, 合成了 19 个含上述结构片段的苦参碱衍生物。体外抗肿瘤实验表明, 大部分化合物对 A549、BT-20、MCF-7 和 U2OS 4 种肿瘤细胞显示出较好的抗增殖活性, 其中化合物 **41** 对 4 种肿瘤细胞的 IC_{50} 为 $0.015\sim 0.016 \text{ mmol/L}$, 相比于苦参碱活性提高了近 1 000 倍。进一步作用机制研究表明, **41** 能够造成 A549 细胞阻滞于 G_1 期, 并剂量依赖性地产生活性氧 (ROS), 从而诱导 A549 细胞凋亡。

韦星船等^[32]通过 Claisen-Schmidt 缩合反应分别将茴香醛、黎芦醛、3,4,5-三甲氧基苯甲醛和 2,3,4-三甲氧基苯甲醛引入到苦参碱的 14 位, 合成了 4 个芳香基苦参碱衍生物。体外对人结肠癌细胞 HT-29 和人胰腺癌细胞 PANC-1 的抗增殖活性结果显示, 衍生物中芳香环上甲氧基数量越多, 抗肿瘤活性越强。其中, 连有 3 个甲氧基的衍生物 (**42**, $IC_{50}=8.63\sim 9.05 \mu\text{mol/L}$) 表现出最好的活性。

Wu 等^[33]在苦参碱的 14 位引入取代苯甲酰基, 接着与 15 位羰基经环合反应合成了苯并吡喃酮类苦参碱衍生物。体外抗肿瘤活性评价表明, 大部分衍生物对 MCF-7、SGC-7901、A549 和 Bel-7402 4 种肿瘤细胞表现出一定的抗增殖活性, 比苦参碱强 17~109 倍。其中化合物 **43** ($IC_{50}=25.23\sim 36.03 \mu\text{mol/L}$) 表现出最好的活性。进一步作用机制研究发现, 在 Bel-7402 和 HepG2 细胞中, **43** 可以上调 p21、p27、钙黏附蛋白 E 的含量以及下调钙黏附蛋白 N 的含量, 从而阻滞细胞周期于 G_1 期, 并抑制肿瘤细胞的迁移。

3.2 抗炎活性

刘旭等^[34]利用 TNF- α 作为受体靶标, 苦参碱为配体, 利用计算机辅助药物设计技术最终筛选并合

成了 19 个 14 位苯甲叉基取代的苦参碱衍生物。抗炎活性研究表明, 衍生物 **44** 对小鼠耳廓肿胀和脚趾肿胀的抑制率分别为 83.4% 和 50.51%, 优于母体化合物苦参碱。进一步的分子对接实验发现, **44** 中苯甲叉基的苯环部分可与 TNF- α 的残基 Tyr887 形成 π - π 共轭, 并且 2 个苯环可同时与 Arg842 以静电作用和范德华力形成阳离子- π 相互作用。甲氧基通过溶剂作用与 Ser95 之间形成分子氢键, 羧基作为氢键供体, 与周边的氨基酸形成氢键。化合物 **44** 与 TNF- α 的这些相互作用可以使其与靶标紧密的结合, 从而产生抑制作用, 产生药效。

4 15 位改造

苦参碱的 15 位羰基的改造主要包括了 2 种方式, 一种是前面已提到的根据生物电子等排原理将羰基氧原子替换成硫原子, 该结构修饰多会保留或增强苦参碱的生物活性^[30]。另一种则是将羰基还原为烷基, Wang 等^[35]使用氢化铝锂将苦参碱还原为去氧苦参碱(**45**)。抗肿瘤活性显示, **45** 对 Hep7402、B16-F10、A549 和 TW03 4 种肿瘤细胞均无抑制作用, 说明羰基对苦参碱发挥抗肿瘤活性具有重要作用。

苦参碱 13、14、15 位改造衍生物 (**30~45**) 的结构见图 3。

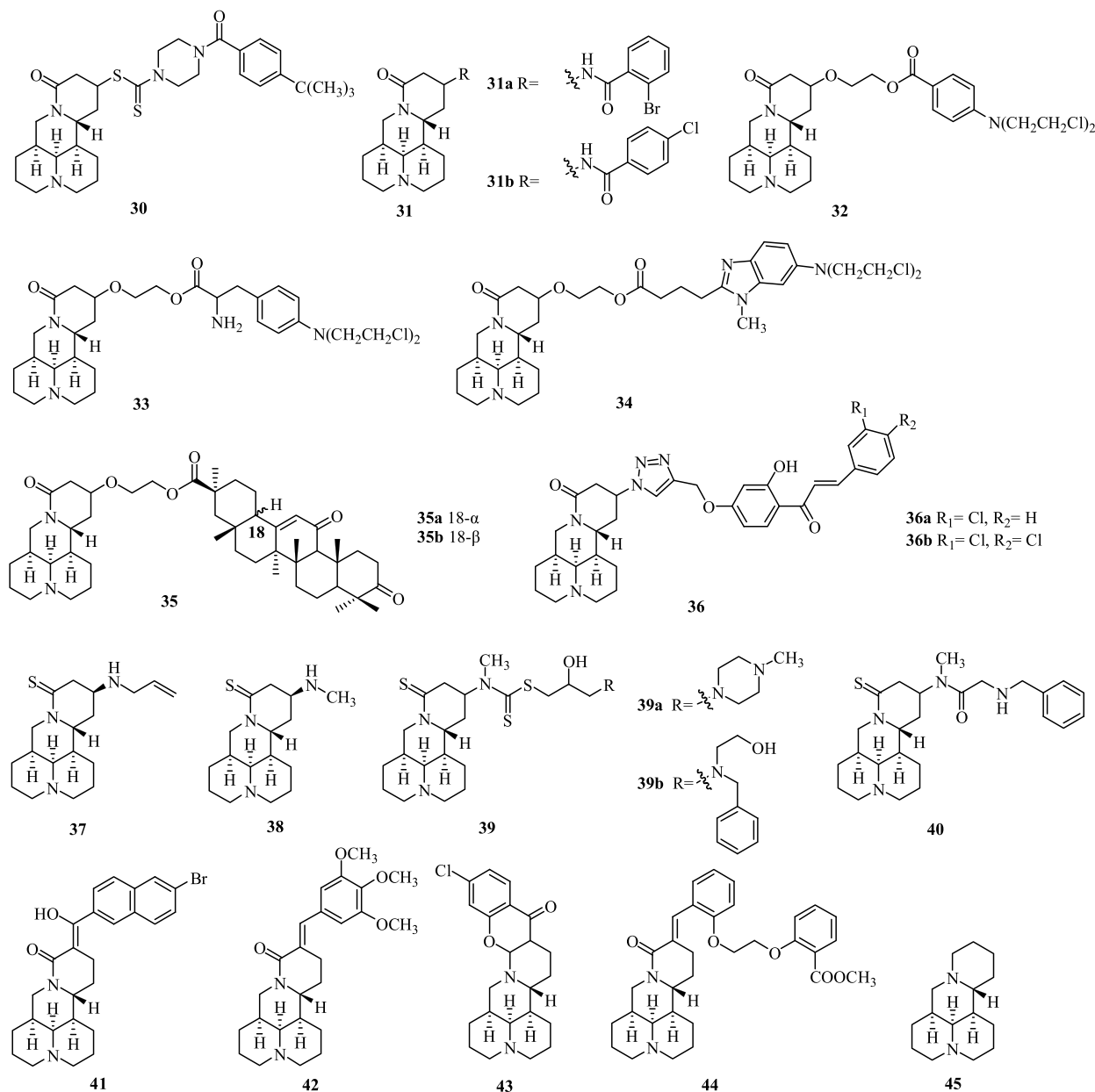


图 3 苦参碱类衍生物 **30~45** 的结构

Fig. 3 Structures of matrine derivatives **30~45**

5 结语

药物化学家围绕着苦参碱及其衍生物在抗肿瘤、抗病毒、抗纤维化等方面展开了广泛的研究。其中,在抗肿瘤活性方面,由于苦参碱的活性较弱,其修饰策略多采用药物设计的拼合原理,在苦参碱 13、14 位及其 15、16 位水解开环后的产物中引入具有抗肿瘤活性的分子或优势片段,以增强苦参碱的抗肿瘤作用。另一方面,由于苦参碱水溶性强,不利于透膜吸收,因此改善其脂水分分配系数也成为该类化合物的优化策略之一。此外,苦参碱及其衍生物的抗病毒活性研究也成为近年来研究的热点之一。目前,具有抗病毒活性的苦参碱衍生物主要为苦参碱水解开环后的三环衍生物,并且通过对 11 位侧链和 12 位氮原子的结构修饰和构效关系研究,基本明确了 12 位引入带有吸电子取代基的苯磺酰基有利于抗病毒活性的提高,并且侧链的长短和侧链上双键的有无对活性并无明显影响。

尽管药物化学家对苦参碱及其结构类似物开展了大量的结构修饰与生物活性研究工作,但目前药理研究多停留在体外活性评价,深入的体内研究以及临床前研究则相对较少。相信随着具有良好体外活性的苦参碱衍生物的不断涌现,深入的药效学、药动学、毒理学等研究将会逐渐展开。为基于苦参碱结构的药物开发提供更多的理论依据与数据支持。

参考文献

- [1] 吴茂诚. 新型苦参碱类及三唑类衍生物的合成及生物活性研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2014.
- [2] 刘晶晶, 牟艳玲. 苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(19): 2707-2710.
- [3] Prashant J, Ram A V, Sandip B B. Natural alkaloids as P-gp inhibitors for multidrug resistance reversal in cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 138: 273-276.
- [4] Liu X J, Cao M A, Li W H, *et al.* Alkaloids from *Sophora flavescens* Aiton [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(6): 524-526.
- [5] He X R, Fang J C, Huang L H, *et al.* *Sophora flavescens* Ait.: Traditional usage, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 10-29.
- [6] 何黎琴, 杨琦, 顾宏霞, 等. 新型苦参碱衍生物杂合体的合成及抗肿瘤活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(6): 476-481.
- [7] 孟飞, 汤佳, 陈莉. 呋喃氮氧化物类一氧化氮供体型药物的研究进展 [J]. 药学进展, 2012, 36(3): 97-103.
- [8] 何黎琴, 杨琦, 吴亚先, 等. *N*-苄基苦参醇-苯磺酰呋

咱杂合物的合成及其抗肝癌活性 [J]. 药学学报, 2015, 50(5): 574-578.

- [9] 孙云龙. 水杨酸类苦参碱衍生物的合成及其抗炎和抗肿瘤活性研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2014.
- [10] Chao F, Wang D E, Liu R, *et al.* Synthesis, characterization and activity evaluation of matrinic acid derivatives as potential antiproliferative agents [J]. *Molecules*, 2013, 18(5): 5420-5431.
- [11] Wu L C, Wang G Z, Liu S B, *et al.* Synthesis and biological evaluation of matrine derivatives containing benzo- α -pyrone structure as potent anti-lung cancer agents [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 1-6.
- [12] Gao L M, Tang S, Wang Y X, *et al.* Synthesis and biological evaluation of *N*-substituted sophocarpinic acid derivatives as coxsackievirus B3 inhibitors [J]. *Chem Med Chem*, 2013, 8(9): 1545-1553.
- [13] Tang S, Kong L Y, Li Y H, *et al.* Novel *N*-benzenesulfonyl sophocarpinol derivatives as coxsackie B virus inhibitors [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(2): 183-186.
- [14] Wang S G, Kong L Y, Li Y H, *et al.* Structure-activity relationship of *N*-benzenesulfonyl matrinic acid derivatives as a novel class of coxsackievirus B3 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(17): 3690-3693.
- [15] Cheng X Y, Li Y H, Tang S, *et al.* Synthesis and evaluation of halogenated 12*N*-sulfonyl matrinic butanes as potential anti-coxsackievirus agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 126: 133-142.
- [16] Li Y H, Tang S, Li Y H, *et al.* Novel 12*N*-substituted matrinanes as potential anti-coxsackievirus agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(4): 829-833.
- [17] Li Y H, Peng Z G, Gao L M, *et al.* Synthesis and biological evaluation of sophocarpinic acid derivatives as anti-HCV agents [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2014, 4(4): 307-312.
- [18] Tang S, Peng Z G, Zhang X, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 12-benzyl matrinic amide derivatives as a novel family of anti-HCV agents [J]. *Chin Chem Lett*, 2016, 27(7): 1052-1057.
- [19] Li Y H, Wu Z Y, Tang S, *et al.* Evolution of matrinic ethanol derivatives as anti-HCV agents from matrine skeleton [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(9): 1962-1966.
- [20] Zhang X, Liu Q, Li Q Q, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel tricyclic matrinic derivatives as potential anti-filovirus agents [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 629-638.

- [21] 付海根, 唐 胜, 李迎红, 等. 新型 12-*N*-取代苦参酸衍生物的合成及其抗结核活性 [J]. 合成化学, 2014, 22(6): 739-743.
- [22] 付 奔. 新型苦参碱类衍生物的设计、合成及抗肿瘤活性研究 [D]. 广州: 第一军医大学, 2017.
- [23] 付 奔, 田云桃, 丁 力, 等. 13-酰胺基取代苦参碱衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 [J]. 药学实践杂志, 2017, 35(1): 12-16.
- [24] 王 鹏, 陶遵威, 郑晓辉, 等. 新型酯类苦参碱衍生物的合成与体外抗肿瘤活性 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(21): 2547-2511.
- [25] 崔晓燕, 张 娜, 陶遵威, 等. 苦参碱-氮芥复合物的合成及抗肿瘤活性研究 [J]. 化学试剂, 2015, 37(4): 309-312.
- [26] 赵秀梅, 张 娜, 张桂贤, 等. 苦参碱-美法仑复合物 MAT-MEL 的合成及其体内外抗肿瘤活性的研究 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(4): 229-341.
- [27] 张 娜, 崔晓燕, 赵秀梅, 等. 甘草次酸-苦参碱复合物的合成及其抗肿瘤活性研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1199-1202.
- [28] Zhao L H, Mao L N, Hong G, *et al.* Design, synthesis and anticancer activity of matrine-1*H*-1,2,3-triazole-chalcone conjugates [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(12): 1-4.
- [29] Hu H G, Wang S Z, Zhang C M, *et al.* Synthesis and *in vitro* inhibitory activity of matrine derivatives towards pro-inflammatory cytokines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(24): 7537-7539.
- [30] 付 奔, 吴茂诚, 丁 力, 等. 13-乙酰氨基取代苦参碱衍生物的合成及其体外抗肝纤维化活性 [J]. 药学服务与研究, 2017, 17(2): 102-104.
- [31] 杨方方. 苦参碱 14 位取代衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2015.
- [32] 韦星船, 郑 成, 何 雄, 等. 芳香基苦参碱衍生物的合成及抗肿瘤活性 [J]. 精细化工, 2013, 30(8): 936-939.
- [33] Wu L C, Liu S B, Wei J R, *et al.* Synthesis and biological evaluation of matrine derivatives as anti-hepatocellular cancer agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(17): 4267-4271.
- [34] 刘 旭, 梁跃辉, 赵晓秋, 等. 苦参碱类 TNF- α 抑制剂的合成、抗炎活性评价和分子对接研究 [J]. 计算机与应用化学, 2016, 33(5): 521-524.
- [35] Wang L S, You Y J, Wang S Q, *et al.* Synthesis, characterization and *in vitro* anti-tumor activities of matrine derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(12): 4100-4102.