

## · 综述 ·

## 冬凌草甲素的结构修饰研究进展

刘洪川<sup>1</sup>, 金永生<sup>2a</sup>, 陈海生<sup>2b</sup> (1. 首都医科大学附属北京朝阳医院药事部, 北京 100020; 2. 第二军医大学药学院, a. 有机化学教研室, b. 天然药物化学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 冬凌草甲素为贝壳杉烯型二萜类化合物, 具有良好的体外抗肿瘤活性, 虽然体外活性强, 但由于水溶性差、生物利用度低、口服难以吸收等缺点, 极大地限制了其临床应用。为了寻找具有更高活性和更好生物利用度的化合物, 以开发新的抗肿瘤药物, 综述研究者对冬凌草甲素进行的结构改造和修饰的进展。

**[关键词]** 冬凌草甲素; 唇形科; 结构修饰; 二萜

**[中图分类号]** R284.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2016)02-0114-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.02.005

## Research progress of structural modification of oridonin

LIU Hongchuan<sup>1</sup>, JIN Yongsheng<sup>2a</sup>, CHEN Haisheng<sup>2b</sup> (1. Department of Pharmacy, Beijing ChaoYang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2a. Department of Organic Chemistry, 2b. Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Oridonin is an en-kaurene diterpenoids compound which was found to have effect on tumor *in vitro*. But the clinical application has been limited because of poor water solubility, low bioavailability and oral absorption. Many scholars conducted a large number of structure modification researches of oridonin to search for new diterpenes with higher bio-activities and better bio-availabilities, and to develop new antitumor drugs. In this paper, studies on this aspect of oridonin were reviewed.

**[Key words]** oridonin; *Labtea*; structure modification; diterpene

冬凌草 (*Rubescens*) 为唇形科 *Labtea* 香茶菜属 *Rabdosia* 植物碎米桤 [*Rabdosia Rubescens* (Hemsl.) Hara] 的干燥地上部分<sup>[1]</sup>, 其性微寒, 味苦、甘, 具有清热、解毒、活血止痛等功用, 用于咽喉肿痛、扁桃体炎、蛇虫咬伤、风湿骨痛等, 在民间主要用于防治食管癌。其主要成分有挥发油和二萜类等。冬凌草甲素 (oridonin) 为冬凌草的主要有效成分, 系对映贝壳杉烯型二萜类化合物 (en-kaurene diterpenoid)。除冬凌草外, 从同属植物毛叶香茶菜 (*Isodon japonica*)、蓝萼香茶菜 (*Rabdosia japonica*) 等中亦可分离得到冬凌草甲素。大量研究表明, 冬凌草甲素具有较强的抗肿瘤活性, 临床上用于治疗食管癌、肝癌已有多年历史。体外抗肿瘤实验提示, 冬凌草甲素对人食管癌、肝癌、白血病、鼻咽癌、

结肠癌、肾癌、人黑色素瘤等 20 多种癌细胞株有显著的抑制作用<sup>[2-4]</sup>。因此, 它是一个非常好的抗肿瘤先导化合物。虽然冬凌草甲素体外抗癌活性强, 但由于水溶性差、生物利用度低<sup>[5]</sup>、口服难以吸收等缺点, 极大地限制了其临床应用。为了寻找具有更高活性和更好生物利用度的冬凌草甲素类化合物, 以开发新的抗肿瘤药物, 研究者对冬凌草甲素进行了大量的结构改造和修饰。本文对这方面的研究现状做一综述。

冬凌草甲素 (图 1) 的结构中存在 4 个羟基: 1-OH, 6-OH, 7-OH 和 14-OH; 以及 1 个  $\alpha, \beta$ -不饱和酮的结构。文献[6]报道, 可以选择性地酰化冬凌草甲素的 1 位和 14 位羟基, 对 6 位和 7 位羟基无影响。因此, 许多研究利用此方法, 主要对 1 位和 14 位羟基进行结构修饰, 并选择性修饰 6 位羟基。

Xu 等<sup>[7]</sup>通过对 1 位和 14 位羟基的修饰, 合成了系列化合物。其中, 通过选择性地与 14-OH 反应, 将 Boc 保护的丙氨酸引入到 14 位, 脱保护后与一系列的酸酐反应, 得到水溶性较高的冬凌草甲素衍生物 1 (图 2)。除此之外, Xu 等还采用 Jones 试

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (No. 21272269)

**[作者简介]** 刘洪川, 硕士, 药师, 研究方向: 天然药物化学. Tel: (010)85231786; E-mail: xiyou16ff@163.com

**[通讯作者]** 金永生, 博士, 副教授, 研究方向: 药物化学. Tel: (021) 81871227; E-mail: ysjinmmu@163.com, ysjin@smmu.edu.cn

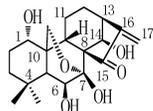


图1 冬凌草甲素结构图

剂选择性地氧化 1-OH, 得到氧化冬凌草甲素(1-羰基冬凌草甲素), 然后再修饰 14 位羟基, 引入 Boc 保护的  $\alpha$ -氨基酸, 进行脱保护后与一系列的酸酐反应, 得到水溶性提高的冬凌草甲素衍生物 2、3(图 2)。对合成的化合物进行体外抗 BGC-7901、SW-480、HL-60、BEL-7402、A549 和 B16 肿瘤细胞株的活性测试, 结果显示, 活性均优于冬凌草甲素。其中, 化合物 1 对 HL-60 细胞的  $IC_{50}$  值为  $0.84 \mu\text{mol/L}$ ; 化合物 3 对 BEL-7402 细胞的  $IC_{50}$  值为  $1.00 \mu\text{mol/L}$ 。并且化合物 1、2 和 3 的小鼠体内抗肿瘤活性均优于环磷酰胺和冬凌草甲素。

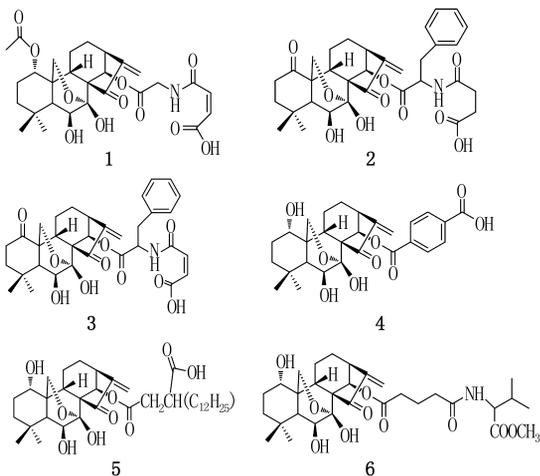


图2 冬凌草甲素衍生物 1~6

Wang 等<sup>[8]</sup>采用各种酸酐在吡啶存在下与冬凌草甲素反应, 得到了 14-OH 修饰的冬凌草甲素衍生物。体外对 BGC-7901、SW-480、HL-60、BEL-7402、A549 和 B16 肿瘤细胞的抑制实验结果表明, 合成的化合物活性均优于冬凌草甲素, 其中化合物 4、5、6(图 2)对 6 种细胞株均有较强的抑制活性。并且化合物 4 和 5 的小鼠体内抗肿瘤活性也优于冬凌草甲素和环磷酰胺。

徐星<sup>[9]</sup>等通过对 1 位和 14 位羟基引入不同基团, 合成了 15 个羟基酰化修饰的衍生物。并对合成的化合物进行抗白血病细胞系 Kasumi-1 的抑制活性测试, 结果显示, 化合物 7  $IC_{50}$  值为  $0.18 \mu\text{mol/L}$ 、化合物 8  $IC_{50}$  值为  $0.23 \mu\text{mol/L}$ 、化合物 9  $IC_{50}$  值为  $0.23 \mu\text{mol/L}$ , 见图 3。它们对 Kasumi-1 细胞的抑制活性均显著强于冬凌草甲素

( $IC_{50}$  值为  $3.04 \mu\text{mol/L}$ )。

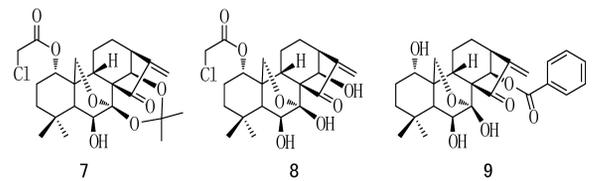


图3 冬凌草甲素衍生物 7~9

除了以上一些对羟基的修饰之外, 阎学斌等<sup>[10]</sup>还通过对其选择性保护后再进行糖苷化, 最后脱保护等五步反应, 合成了冬凌草甲素-6-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷 10(图 4), 总收率为 23%。但是未见其关于抗肿瘤活性方面的报道。

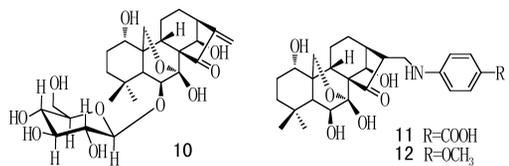


图4 冬凌草甲素衍生物 10~12

冬凌草甲素的结构除了羟基之外, 还具有  $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和酮的结构, 其一直被认为是抗肿瘤活性所必须保留的结构, 因此对这部分结构的修饰相对较少。但仍有少数学者对这部分结构进行了研究。

阎学斌等<sup>[11]</sup>将冬凌草甲素与芳胺类化合物反应, 制备 Mannich 碱类型的冬凌草甲素衍生物, 结果发现在 20 和 100 mg/L 时, 4 个衍生物对 KB 细胞株增殖的抑制率与冬凌草甲素大致相当, 都约为 95%; 在 0.8 mg/L 时带有吸电基团的化合物 12(图 4)具有较强的抑制活性, 为 4.0%, 稍高于冬凌草甲素(27.3%), 而带有供电基团的化合物 11(图 4)的抑制活性最差。由于其合成的化合物数量较少, 因此无法推论这种方式对  $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和酮的结构修饰是否有利于提高抗肿瘤活性。但从报道的抗肿瘤谱来看, 仅见其报道了对 KB 的活性, 因此可以初步推断这种方式可能是不利于抗肿瘤活性的。

另外, 南发俊等<sup>[12]</sup>在其公开的专利中报道合成了一类将  $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和酮结构转变为环丁二酮结构的衍生物。并进一步采用该结构为原料, 与含氮基团反应, 缩合得到含有 2 个 N 的五元或六元杂环, 以及与胍反应的产物。但关于活性, 仅见其公开了化合物 13(为一对异构体, 图 5), 当浓度同样为  $1 \times 10^{-5} \text{mol/L}$  时, 化合物 13 对 HL-60 的体外抑制率为 52.8%, 优于冬凌草甲素(40.2%)。

冬凌草甲素的结构中存在一个 6,7 邻二羟基结

(下转第 134 页)

(6); 2638-2643.

[13] Cappelletty DM, Rybak MJ. Comparison of methodologies for synergism testing of drug combinations against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(3): 677-683.

[14] Segatore B, Bellio P, Setacci D, et al. *In vitro* interaction of usnic acid in combination with antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates

determined by FICI and  $\Delta E$  model methods [J]. Phytomedicine, 2012, 19(3-4): 341-347.

[15] Hung CC, Tsai WJ, Kuo LMY, et al. Evaluation of caffeic acid amide analogues as anti-platelet aggregation and anti-oxidative agents [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(5): 1791-1797.

[收稿日期] 2016-01-04 [修回日期] 2016-01-25  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 115 页)

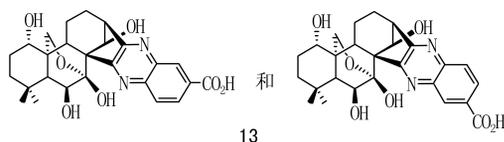


图 5 冬凌草甲素衍生物 13

构,徐进宜等<sup>[13,14]</sup>在其公开的专利中采用 HIO<sub>4</sub> 将其氧化开环后得到一类 6,7 开环的冬凌草甲素衍生物(图 6),并做进一步修饰,公开了 3 类化合物,其中第Ⅲ类化合物是将第Ⅰ和Ⅱ类化合物的羟基进行酯化反应得到的。专利中还公开了其中少数化合物对 K562、MCF-7、CaEs-17、BEL7402、HeLa 和 A549 细胞株的抑制活性,结果表明,不同化合物对不同肿瘤细胞株的活性不尽相同,但均优于冬凌草甲素。

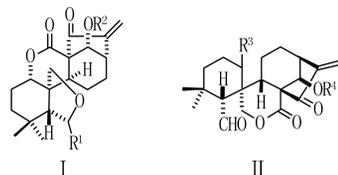


图 6 6,7 开环的冬凌草甲素衍生物

综述以上研究表明,对冬凌草甲素的羟基进行修饰,引入不同的基团或侧链,可以提高其抗肿瘤活性,而且可以改善生物利用度,是一种有效的修饰方法。对冬凌草甲素的  $\alpha, \beta$ -不饱和酮结构修饰的研究较少,无法从目前的文献中得出结论。另外,对于开环的冬凌草甲素的研究,可以作为一种新的研究策略,做进一步深入研究。总之,作为一种疗效确切的抗肿瘤化合物冬凌草甲素,对其进行适当的结构修饰,可提高其活性,扩大抗癌谱,并改善其物理性质,提高成药性,值得进一步的深入研究。

【参考文献】

[1] 中国科学院.中国植物志[M].北京:科学出版社,2005,66: 457-458.

[2] Zhu Y, Xie L, Chen G, et al. Effects of oridonin on proliferation of HT29 human colon carcinoma cell lines both *in vitro* and *in vivo* in mice [J]. Pharmazie, 2007, 62(6): 439-444.

[3] Guo Y, Shan Q, Gong Y P, et al. Anti-leukemia effect of oridonin on Ph+ acute lymphoblastic leukemia cell SUP-B15 [J]. Zhonghua Xueyexue Zazhi, 2012, 33(6): 439-443.

[4] Li X, Guo J M, Xu K, et al. Inhibitory mechanism of down-regulation expression of pp-GalNAc-T14 by oridonin on human renal carcinoma cells *in vitro* [J]. Fudan Xuebao, Yixueban, 2012, 39(3): 273-276, 292.

[5] Xu W, Sun J Z, et al. Pharmacokinetic behaviors and oral bio-availability of oridonin in rat plasma [J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(12): 1642-1646.

[6] Nagao Y, Fujita E, Kohno T, et al. An efficient method for selective acetylation of alcoholic hydroxyl groups. Chem Pharm Bull [J]. 1981, 29: 3202-3207.

[7] Xu J Y, Yang J Y, Ran Q, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 1-O- and 14-O-derivatives of oridonin as potential anticancer drug candidates [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18: 4741-4744.

[8] Wang L, Ran Q, Li D H, et al. Synthesis and anti-tumor activity of 14-O-Derivatives of natural oridonin [J]. Chin J Nat Med, 2011, 9(3): 194-198.

[9] 徐星星,刘舒畅,王琴荣,等.冬凌草甲素衍生物的合成及其抗白血病活性研究[J].中国药物化学杂志,2011,21(1): 1-6.

[10] 阎学斌,雷萌,张建业,等.冬凌草甲素葡萄糖苷的合成[J].有机化学,2005,25(2): 222-224.

[11] 阎学斌,张建业,可钰,等.冬凌草甲素芳胺类衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J].郑州大学学报(医学版),2007,42(1): 39-41.

[12] 南发俊,张仰明,刘桦南,等.一种对映-贝壳杉烷型二萜及其衍生物和制备方法:中国,102584760[P].2012-07-18.

[13] 徐进宜,王磊,张奕华,等.具有抗肿瘤活性的 ent-6,7-开环贝壳杉烯型冬凌草甲素衍生物、其制备方法及应用:中国,102002051B[P].2013-06-19.

[14] 徐进宜,李达翔,蔡浩,等.具有抗肿瘤活性的冬凌草甲素及 6,7-开环冬凌草甲素含氟衍生物、制备方法及应用:中国,102295649A[P].2011-12-28.

[收稿日期] 2014-07-24 [修回日期] 2014-12-09  
[本文编辑] 李睿旻