

小白菊内酯的结构修饰、生物活性及构效关系研究进展

张磊, 陈凡, 王京*

遵义医学院药学院, 遵义 563003

摘要: 小白菊内酯是一种来源于天然植物的倍半萜烯内酯, 具有广泛的药理活性。近年来, 为了增强小白菊内酯的溶解性及生物活性, 人们对其结构开展了大量的修饰与改造研究, 发现了一些更具研究价值的小白菊内酯衍生物。本文综述了小白菊内酯结构修饰、生物活性及构效关系的相关研究进展。

关键词: 小白菊内酯; 结构修饰; 生物活性; 构效关系

中图分类号: R284.3

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.9.027

Review on Structural Modifications, Biological Activities and Structure-Activity Relationships of Parthenolide

ZHANG Lei, CHEN Fan, WANG Jing*

School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

Abstract: Parthenolide is a sesquiterpene lactone isolated from various natural plants and has lots of biological activities. In recent years, a wide range of parthenolide derivatives have been synthesized by structural modifications with valuable activities. In this review, we will highlight the advances in structural modifications, biological activities and structure-activity relationships of parthenolide.

Key words: parthenolide; structural modification; biological activity; structure-activity relationship

小白菊内酯(I, 图1)是一种倍半萜烯内酯类天然产物^[1], 分离自艾菊、观光木等药用植物, 这些植物广泛应用于发热、驱虫和抗炎等。近年来的研究证实小白菊内酯具有多种重要的药理活性, 如抗肿瘤^[2]、抗病毒^[3]、抗炎^[4]和抗动脉粥样硬化^[5]等, 作用机制主要为抑制核转录因子 kappa B (NF- κ B)^[6]、组蛋白去乙酰化酶^[7]和白细胞介素-12^[8]等。但是, 小白菊内酯的水溶性较差, 这也限制了它的临床研究和应用。为了提高小白菊内酯的水溶性和生物活性, 人们对其结构进行了大量的修饰与改造工作, 发现了一些具有优异生物活性的小白菊内酯衍生物。前期研究显示, 小白菊内酯结构中 α -亚甲基- γ -丁内酯的 Micheal 加成产物能够增加分子的水溶性, 并保持或提高生物活性^[9]。二甲胺衍生物 LC-1 (II, 图1) 是其中的一个成功实例, 其具有显著的抗肿瘤和良好的理化参数, 目前已进入临床研究^[10]。鉴于

国内外还未见小白菊内酯结构修饰及衍生物的生物活性研究进展报道, 本文综述了近年来小白菊内酯的结构修饰改造、衍生物的生物活性、构效关系和作用机制等, 旨在为小白菊内酯的进一步研究提供有益的参考。

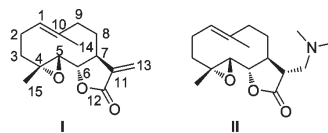


图1 小白菊内酯和 LC-1 结构

Fig. 1 Chemical structures of parthenolide and LC-1

1 C13 位衍生物

1.1 C13 位 Micheal 加成产物

研究表明, 小白菊内酯能够抑制丙肝病毒 (HCV) 的复制, EC_{50} 值为 $2.21 \pm 0.15 \mu\text{M}$, 与干扰素- α 具有协同的抗 HCV 作用。基于小白菊内酯结构, Hsieh 等人通过 Micheal 加成的方法, 合成了一系列小白菊内酯-13-胺衍生物^[11]。活性显示, 加成产物抗 HCV 活性与小白菊内酯相当, 其中哌啶衍生物 1 (图2) 的活性较强, EC_{50} 值为 $1.64 \pm 0.01 \mu\text{M}$,

收稿日期: 2016-07-05 接受日期: 2016-08-09

基金项目: 贵州省科技厅资助项目 (LH-2014-7565; LH-2014-7557); 遵义医学院博士科研启动基金 (F-631); 大学生创新创业项目 (201510661009; 2014-5811; 2014-2918)

* 通信作者 E-mail: wangjing0642320@126.com

稍强于小白菊内酯。同时,硫醇加成产物的活性较低。此外, α -亚甲基- γ -丁内酯的双键被还原成甲基后,分子失去抗 HCV 的活性。

为了增加小白菊内酯的水溶性,Crooks 等人合成了多种小白菊内酯-13-胺衍生物^[12]。对 60 种肿瘤细胞株进行体外筛选时发现,该系列衍生物的抗肿瘤活性都较弱,除了衍生物 **2** 和 **3**(图 2),二者对白血病细胞均有较强的抑制活性。4-羟基苯乙胺衍生物 **3** 对 CCRF-CEM 细胞的 GI_{50} 值小于 10 nM,而 **3** 的类似物 3-甲氧基苯乙胺和 4-羟基-3-甲氧基苯乙胺衍生物的抗肿瘤活性较弱。此外,R-1,2,3,4-四氢-1-萘胺衍生物 **2** 能够选择性地抑制 SR-60 细胞, GI_{50} 值小于 10 nM,但对其它细胞株的细胞毒活性较差。该课题组又进一步扩大了小白菊内酯-13 胺衍生物库^[13],活性显示,衍生物 **4**、**5** 和 **6**(图 2)能够显著抑制 AML 细胞的活性, LD_{50} 值分别为 1.7、1.8 和 1.6 μ M。构效关系显示,脂肪族仲胺衍生物的活性强于伯胺;仲胺碳链延长对活性不利;至少含有一个 N-CH₃ 的衍生物活性较强;环状胺衍生物中,5/6 元环对活性最有利。通过 Micheal 加成反应,Crooks 等人将小白菊内酯与多种类型的芳香杂环胺进行连接,制备了新颖的小白菊内酯衍生物,并测试其对爪蟾卵母细胞的影响^[14]。研究显示,在缺少孕酮的条件下,衍生物 **7**(图 2)能够诱导爪蟾卵母细胞成熟,这与 **7** 刺激依赖孕酮激活的内生 MAPK、MPF 和 cyclin B/CDK1 信号通路,并促进 G2-M 期转化有关。此外,在高浓度下(100 μ M),衍生物 **8**(图 2)能够抑制孕酮刺激的细胞成熟;而在低浓度下(5 ~ 50 μ M),其加速孕酮刺激的细胞成熟,但在缺少孕酮的情况下,**8** 的加速成熟作用消失。

Colby 等人合成了一系列氟取代胺的小白菊内酯 Micheal 加成产物^[15]。活性显示,氟代胺衍生物的抗肿瘤活性与小白菊内酯相当。其中,4-三氟甲

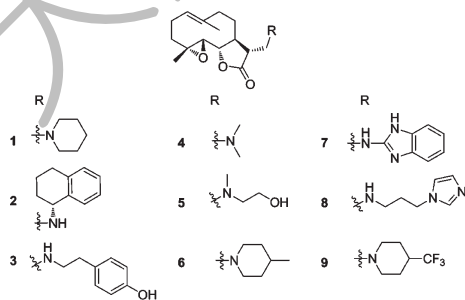


图 2 衍生物 1~9 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of derivatives 1-9

基哌啶衍生物 **9**(图 2)对 HL-60 细胞的 GI_{50} 为 1.00 μ M。通过¹⁹F-NMR 研究发现,在谷胱甘肽存在下,**9**能够快速消除胺片段,72 h 后几乎完全转化为小白菊内酯单体。而在缺少谷胱甘肽的条件下,**9**只有少量转化。上述研究首次证实,小白菊内酯-13 胺衍生物在富含谷胱甘肽的肿瘤细胞中,能够转化为小白菊内酯单体而发挥抗肿瘤作用。

Akssira 等人从北非植物 *Anvillea radiata* 中分离得到了两个小白菊内酯的类似物,9- α -羟基小白菊内酯 **10** 和 9- β -羟基小白菊内酯 **11**(图 3)。基于二者结构,该团队合成了一系列仲胺的 Micheal 加成产物,此外,还对 C1-C10 双键进行了环氧化^[16]。体外抗肿瘤实验显示,**10** 对 7 种肿瘤细胞的平均 IC_{50} 值小于 10 μ M,而异构体 **11** 的活性较弱,平均 IC_{50} 值为 23 μ M。在 **10** 的衍生物中,**12**(图 3)的细胞毒活性与其相当,平均 IC_{50} 值为 11 μ M;在 **11** 的衍生物中,**13**(图 3)的活性显著强于 **11**,平均 IC_{50} 值为 9 μ M。构效关系显示,4-甲基哌嗪或吗啉片段不利于抗肿瘤活性。此外,C1-C10 双键的存在对活性非常重要,环氧化不利于活性。基于 **10** 的结构,该课题组首先通过 Micheal 加成反应,在 13 位引入叠氮基团,再通过铜催化的点击化学方法,制备了一系列 9- α -取代-小白菊内酯-13-三氮唑衍生物^[17]。**10** 对四种肿瘤细胞均有显著的抑制活性($IC_{50} < 10 \mu$ M),而 **10** 衍生物的抗肿瘤活性显著降低。其中,**14**(图 3)对 A549 细胞的抑制作用较强, IC_{50} 值为 $46 \pm 8 \mu$ M;**15**(图 3)选择性抑制 MCF-7 细胞的增殖, IC_{50} 值为 $26 \pm 5 \mu$ M。构效关系,9- α -羟基的硅基保护有利于抗肿瘤活性,而乙酰化对活性影响不大。

Harki 等人的研究表明^[18],前药 LC-1 能够抑制神经胶质瘤的增殖,对 U-87 MG、GBM6 和 GL261-GFP-Luc 三种细胞的 IC_{50} 值分别为 8.8 ± 1.9 、 3.5 ± 1.1 和 $6.9 \pm 1.7 \mu$ M,与小白菊内酯相当。研究还显示,LC-1 能够有效透过血脑屏障,且没有显示出毒副作用。体内实验表明,LC-1 能够显著延长 GL261-GFP-Luc 异物移植瘤小鼠的存活期。

1.2 C13 位 Heck 偶联衍生物

利用 Heck 偶联反应,Crooks 等人合成了一系列(E)-13-(芳香基/杂环)小白菊内酯衍生物^[19]。其中,**16**(图 3)能够抑制 MAPK 激酶信号通路、上调 CDK 激酶(cdc2)表达。在 10 μ M 浓度下,**16** 能够抑制多种肿瘤细胞的增殖。

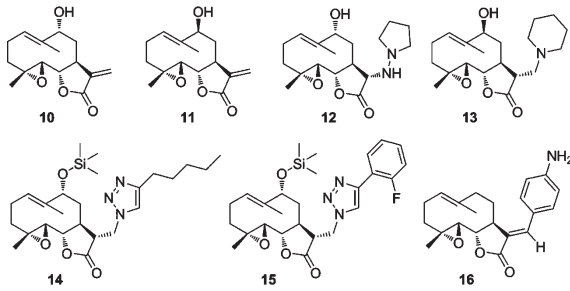


图3 衍生物10~16的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of derivatives 10-16

2 C1-C10 双键修饰物

通过光催化等反应, Ambrosio 团队合成了一系列小白菊内酯的光学异构体衍生物^[20]。体外抗炎实验显示, **17** (图4) 失去抗炎活性, 而双环衍生物 **18** 和 **19** (图4) 的抗炎活性与小白菊内酯相当。2009年, 该团队又报道了上述异构体衍生物对 NF- κ B 和 MMP-9 的抑制活性^[21]。研究显示, 小白菊内酯对 NF- κ B 的 IC₅₀ 值为 $9.76 \pm 0.83 \mu\text{M}$, **17**、**18** 和 **19** 的 IC₅₀ 值分别为 7.4 ± 0.85 、 6.0 ± 1.31 和 $2.04 \pm 0.36 \mu\text{M}$, 抑制作用进一步增强。此外, 对 MMP-9 的抑制结果显示, **17** 和 **18** 的作用与小白菊内酯相当, **19** 对 MMP-9 的抑制作用强于小白菊内酯, IC₅₀ 值为 $3.2 \pm 0.5 \mu\text{M}$ 。

2014年, Chen 等人首次报道了小白菊内酯的全合成研究^[22], 同时还通过化学合成的方法得到了三个立体异构体衍生物 **17**、**20** 和 **21** (图4)。体外抗增殖活性显示, **17**、**20** 和 **21** 对 HL-60 细胞的抑制活性与小白菊内酯相当, IC₅₀ 值分别为 1.2 ± 0.3 、 2.9 ± 0.5 和 $4.2 \pm 2.3 \mu\text{M}$ 。其中, **17** 对 C6 细胞的抑制作用较强, IC₅₀ 值为 $3.9 \pm 0.3 \mu\text{M}$, 强于小白菊内酯、**20** 和 **21**, 而 **21** 则对 SUM159 细胞显示出较强的细胞毒活性, IC₅₀ 值为 $3.5 \pm 0.5 \mu\text{M}$ 。上述研究结果表明, C1-C10 双键构型对活性影响不显著; C6 和 C7 构型对抗肿瘤活性影响较大。为了增强小白菊内酯的抗肿瘤活性, Chen 等人将含 F 基团引入到了小白菊内酯结构中^[23]。衍生物中, C1-C10 双键连接含 F 基团的抗肿瘤活性与小白菊内酯相当。例如, 三氟甲基衍生物 **22** (图4) 对 KG1a、C6、HL-60 和 HL-60/A 细胞的 IC₅₀ 值分别为 2.0 ± 0.3 、 3.0 ± 0.8 、 2.1 ± 0.3 和 $2.0 \pm 0.4 \mu\text{M}$ 。活性显示, 4,5-环氧片段对抗肿瘤活性具有较强的影响, 而 C1-C10 双键对活性重要。含 F 基团引入到双键位置能够

增强双键的稳定性, 并提高分子对酸的耐受性。此外, **22** 在小鼠血浆和人肝细胞微粒中的代谢稳定性与小白菊内酯相当, 半衰期 $t_{1/2} = 20.3 \text{ min}$ 。

Harki 等人对小白菊内酯的 C1-C10 和 C13 两个双键进行了还原和环丙基化等修饰^[24]。衍生物中, C1-C10 环丙基衍生物 **23** (图4) 与小白菊内酯具有相似的抗肿瘤活性, 对 CCRF-CEM 和 GBM6 细胞的 IC₅₀ 值分别为 2.0 ± 0.6 和 $2.3 \pm 0.5 \mu\text{M}$ 。此外, **23** 对骨细胞的毒性较低, 同时, **23** 还能增强 TEX 细胞中 ROS 的产生, 具有深入研究的价值。

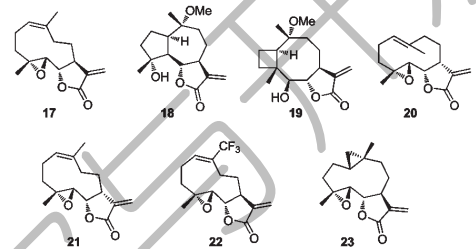


图4 衍生物17~23的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of derivatives 17-23

3 其它结构位点衍生物

3.1 P450 酶代谢产物衍生物

为了进一步丰富小白菊内酯的结构多样性, 基于 P450 酶催化的 C-H 官能团化, Fasan 团队报道了小白菊内酯 C9 和 C14 位的羟基化反应^[25], 合成了两个结构新颖的先导化合物 **24** 和 **25** (图5)。以二者为原料, 他们进行了酰化处理, 得到了一系列新颖的小白菊内酯衍生物。活性显示, **24** 和 **25** 对两种白血病细胞 (AML123009 和 AML100510) 的抑制作用较小白菊内酯显著降低。但是, **24** 和 **25** 的酰化产物 **26** 及 **27** (图5) 的细胞毒活性显著增强, IC₅₀ 值在 $2.3 \sim 3.7 \mu\text{M}$ 之间, 表明体积较大的芳香基团引入到 C9 或 C14 位能够提高分子的抗肿瘤活性。此外, 该系列衍生物对正常骨细胞的毒副作用较弱, 与小白菊内酯相当。2016年, 通过铑催化的金属卡宾 O-H 键插入反应, 该团队合成了新颖的 **24** 和 **25** 衍生物, 将多种体积较大的芳香、芳杂环连接到 C9 或 C14 位^[26]。该系列衍生物均有一定的抗肿瘤活性, 其中 **28** (图5) 的活性显著, 两个异构体 28-epi1 和 28-epi2 对 AML01 细胞的 LC₅₀ 值分别为 3.4 ± 0.3 和 $2.6 \pm 0.2 \mu\text{M}$, 较小白菊内酯有一定的增强。但是, **28** 的两个异构体构型还有待进一步确证。

3.2 环丙基衍生物

以木香烯内酯为原料,Chen 等人通过半合成的方法合成了小白菊内酯及其环丙基衍生物 **29** (图 5)^[27]。与小白菊内酯相比,**29** 在小鼠血浆中的半衰期显著延长, $t_{1/2}$ 为 13.9 h,而小白菊内酯的半衰期 $t_{1/2}$ 为 1.6 h,表明 **29** 的化学稳定性强于小白菊内酯。此外,**29** 对三种白血病细胞的抗增殖活性与小白菊内酯相当,说明小白菊内酯结构中的环氧结构并不是活性必需基团,将其转化为环丙基能够增加分子的代谢稳定性。此外,**29** 还能抑制白血病干细胞的增殖。2016 年,该研究团队进一步研究了 **29** 结构中的 14 位甲基以及内酯结构的作用^[28]。通过不对称合成等方法,他们合成了 **29** 的结构类似物 **30** 和 **31** (图 5)。内酰胺衍生物 **30** 的抗肿瘤活性较 **29** 显著降低,对所测试的细胞均没有细胞毒活性。7- α -异构体 **31** 的抗肿瘤活性也弱于 **29**。上述研究表明,将内酯环改造为内酰胺结构将降低分子的抗肿瘤活性,7 位的构型对活性很重要。此外,C-14 甲基对抗肿瘤活性的保持也起到重要作用。

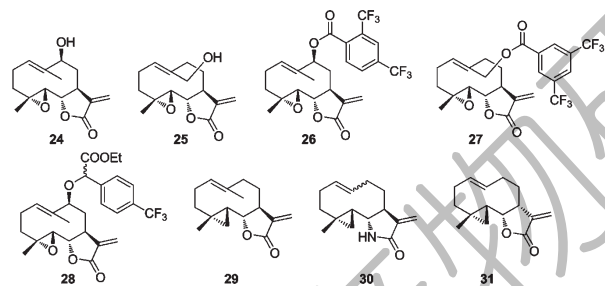


图 5 衍生物 **24** ~ **31** 的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of derivatives **24-31**

4 展望

综上所述,小白菊内酯及其衍生物具有多种重要的药理活性,但较低的溶解度使其临床应用受到了很大的限制。此外,小白菊内酯的作用靶点至今尚未研究清楚,这也对其结构合理的修饰改造产生了困扰。目前,将水溶性胺片段通过 Micheal 加成反应连接到小白菊内酯的 C13 位,是一种有效提高水溶性的方法。此外,对环氧结构以及 C1-C10 双键的改造也得到了一些有益的结果。对小白菊内酯及其衍生物作用机制和靶点的深入研究,将更加有利于小白菊内酯的合理修饰和改造。

参考文献

1 Ghantous A, *et al.* Parthenolide; from plant shoots to cancer

roots. *Drug Discovery Today*, 2013, 18:894-905.

- 2 Carlisi D, *et al.* Parthenolide and DMAPT exert cytotoxic effects on breast cancer stem-like cells by inducing oxidative stress, mitochondrial dysfunction and necrosis. *Cell Death Dis*, 2016, 7:e2194.
- 3 Onozato T, *et al.* Tanacetumvulgare; antiherpes virus activity of crude extract and the purified compound parthenolide. *Phytother Res*, 2009, 23:791-796.
- 4 Mathema VB, *et al.* Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities. *Inflammation*, 2012, 35:560-565.
- 5 López-Franco O, *et al.* Parthenolide Modulates the NF- κ B - Mediated Inflammatory Responses in Experimental Atherosclerosis. *Arterioscl Throm Vas*, 2006, 26:1864-1870.
- 6 Kim SL, *et al.* Parthenolide induces apoptosis in colitis-associated colon cancer, inhibiting NF- κ B signaling. *Oncol Lett*, 2015, 9:2135-2142.
- 7 Gopal YNV, *et al.* Parthenolide specifically depletes histone deacetylase 1 protein and induces cell death through ataxia telangiectasia mutated. *Chem Biol*, 2007, 14:813-823.
- 8 Kang BY, *et al.* Inhibition of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages by parthenolide, a predominant sesquiterpene lactone in Tanacetum parthenium; involvement of nuclear factor- κ B. *Immunol Lett*, 2001, 77:159-163.
- 9 Woods JR, *et al.* Amino-derivatives of the sesquiterpene lactone class of natural products as prodrugs. *Med Chem Comm*, 2013, 4:27-33.
- 10 M Song J, *et al.* Dimethylaminoparthenolide, a water soluble parthenolide, suppresses lung tumorigenesis through down-regulating the STAT3 signaling pathway. *Curr Cancer Drug Targets*, 2014, 14:59-69.
- 11 Hwang DR, *et al.* Synthesis and anti-viral activity of a series of sesquiterpene lactones and analogues in the subgenomic HCV replicon system. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14:83-91.
- 12 Nasim S, *et al.* Antileukemic activity of aminoparthenolide analogs. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18:3870-3873.
- 13 Neelakantan S, *et al.* Aminoparthenolides as novel anti-leukemic agents: Discovery of the NF- κ B inhibitor, DMAPT (LC-1). *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19:4346-4349.
- 14 Jangananati V, *et al.* Heterocyclic aminoparthenolide derivatives modulate G 2-M cell cycle progression during *Xenopus* oocyte maturation. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24:1963-1967.
- 15 Woods JR, *et al.* Fluorinated amino-derivatives of the sesquiterpene lactone, parthenolide, as 19 F NMR probes in deuterium-free environments. *J Med Chem*, 2011, 54:7934-7941.

(下转第 1557 页)