

文章编号:1674-2869(2018)01-0001-07

# 小檗碱结构修饰的研究进展

韩 谢<sup>1,2</sup>,邵开元<sup>2</sup>,胡文祥<sup>\*1,2,3</sup>

1. 武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205;
2. 北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室,北京 101601;
3. 中国人民解放军战略支援部队航天系统部,北京 100101

**摘 要:**小檗碱作为一种生物碱具有重要的医用价值,已广泛的应用于消炎、降血脂、降血糖、抗癌等诸多方面,而大量药理研究进一步表明:对其结构进行修饰改造可以提高其生物活性,使其具有更加优秀的药用功效,更加易于临床使用。同时,大量小檗碱衍生物的合成可望进一步深入了解小檗碱作用于人体的生物机制,以便进一步扩展其应用范围。介绍了近年小檗碱结构修饰研究进展,重点介绍在其分子结构中N(7)、C(8)、C(9)、C(12)和C(13)位点的结构修饰方法。此外,还介绍了修饰后生物活性的变化,以及一些具有较好生物活性的小檗碱衍生物,旨在为进一步深入开展以药效机制为基础的小檗碱结构改造和创新药物研究提供重要的参考信息。

**关键词:** 小檗碱; 结构修饰; 药理作用

**中图分类号:** O625.6    **文献标识码:** A    **doi:** 10.3969/j.issn.1674-2869.2018.01.001

## Advances in Structural Modification of Berberine

HAN Xie<sup>1,2</sup>, SHAO Kaiyuan<sup>2</sup>, HU Wenxiang<sup>\*1,2,3</sup>

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;
2. Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing 101601, China;
3. Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing 100101, China

**Abstract:** Berberine as an alkaloid has been widely applied in fields of anti-inflammatory anti-hyperlipidemia, anti-hypoglycemia and anti-cancer. A large number of pharmacological studies demonstrated that the structural modification of berberine could improve its biological activity with excellent medicinal efficacy in clinical applications. Meanwhile, the numerous syntheses of berberine derivatives are expected to help people further understand the biological mechanism of berberine on the human body, and extend the application ranges of berberine. By reviewing the research progress of structural modification of berberine, this paper focuses on the structural modification method for N(7), C(8), C(9), C(12) and C(13) sites in the molecular structures. Besides, the modified biological activity and the berberine derivatives with better bioactivity are introduced, providing systematic information for further studies on structural modification of berberine for developing new drug based on its pharmacodynamic mechanisms.

**Keywords:** berberine; structural modification; pharmacological effects

小檗碱(berberine, BBR)结构如图1, 俗称黄连素, 是从中药黄连中分离的一种季铵型异喹啉生物碱, 主要存在于檉栝、罂粟裂、毛茛菪、芸香秘、

罂己科、鼠李科等6科植物中。黄连入药始载于《神农本草经》:“主热气, 目痛, 眦伤, 泣出, 明目, 肠游, 腹痛, 下利, 妇人阴中肿痛”;《本草纲目》记

收稿日期:2017-10-12

作者简介:韩 谢, 硕士研究生。E-mail:642697718@qq.com

\*通讯作者:胡文祥, 博士, 教授。E-mail:huwx66@163.com

引文格式:韩谢, 邵开元, 胡文祥. 小檗碱结构修饰的研究进展[J]. 武汉工程大学学报, 2018, 40(1):1-7.

载了黄连治疗“伏暑发热、作渴、呕吐及赤白痢；消渴尿多；痢疾腹痛，里急后重”等功效。小檗碱作为黄连中的主要活性成分，最初在临床应用中多用于清热解毒和抗菌药物，尤其是在治疗急性肠胃炎方面具有良好功效<sup>[1]</sup>。近年来，随着对于其研究的不断深入，人们发现小檗碱及其衍生物对于肿瘤、糖尿病、心血管疾病、高血脂、炎症、细菌和病毒感染、脑缺血性损伤、阿尔茨海默病(Alzheimer disease)、骨质疏松等疾病具有重要的药理作用效能<sup>[2]</sup>。

Amin等<sup>[3]</sup>对小檗碱硫酸盐的抗菌活性做了研究，结果表明其对各种微生物(包括革兰氏阴性菌，真菌和原生动物)具有较好的抗微生物活性，且在金黄色葡萄球菌和霍乱弧菌培养基中加入35  $\mu\text{g/mL}$ 和50  $\mu\text{g/mL}$ 药物浓度的小檗碱后，会立刻抑制RNA和蛋白质的合成，但对于DNA的合成却几乎没有影响。张灿<sup>[4]</sup>通过在其9位进行结构修饰，引入一系列酯基，再进行还原和季胺化，得到了12个小檗碱衍生物；通过对所合成化合物进行抗心律活性初步药理实验，发现其中5个化合物对于乌头碱诱发的心律失常有一定的预防作用。Lin<sup>[5]</sup>通过对不同细胞的研究发现小檗碱可显著抑制人体肝癌细胞株HepG2, Hep3B, SK-Hep1, PLC/PRF/5以及白血病细胞株K562, U937, P3H1, Raji等的增殖，抑制作用呈时间和剂量依赖性。2002年，Yin等<sup>[6]</sup>对小檗碱与二甲双胍以及曲格列酮在体外降糖方面的作用功效进行了比较，证实了小檗碱在肝细胞中也能发挥降低葡萄糖浓度的作用。而在2004年，Kong等<sup>[7]</sup>通过实验证明BBR还具有降低血清中甘油三酯、胆固醇和低密度蛋白胆固醇的功效，且其作用机理与目前常用的降

脂药物他汀类不同。2005年，胡文祥等<sup>[8]</sup>发现，黄连素有减轻胰岛素抵抗的生理作用。

关于小檗碱药理作用的研究较多，已经发现了其具有多种生理功能药用潜质，但由于小檗碱的溶解性较差，限制了其生物利用度，为提高其药效功能并扩大其应用范围，许多研究人员在小檗碱药理作用基础上对其结构进行了修饰改造，本文就目前主要修饰位点N(7)、C(8)、C(9)、C(12)和C(13)五个位点以及修饰后的药理作用效果进行了介绍。

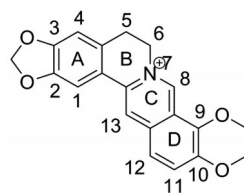


图1 小檗碱化学结构

Fig. 1 Chemical structure of berberine

## 1 五个位点的结构修饰

### 1.1 N(7)位结构修饰

小檗碱N(7)号位点上的结构修饰主要是将其还原为二氢或四氢小檗碱，再与卤化物进行季胺化反应得到目标产物<sup>[9-10]</sup>(见图2)。其中还原小檗碱时多采用 $\text{NaBH}_4$ 作为还原剂，在甲醇回流中即可。王冬梅等<sup>[10]</sup>应用此方法合成一系列N(7)位修饰的小檗碱衍生物，并将合成出的所有化合物进行体外HepG2细胞葡萄糖消耗实验，结果表明，部分化合物表现出较好的体外促进葡萄糖消耗作用，但作用都不及阳性药物罗格列酮明显。

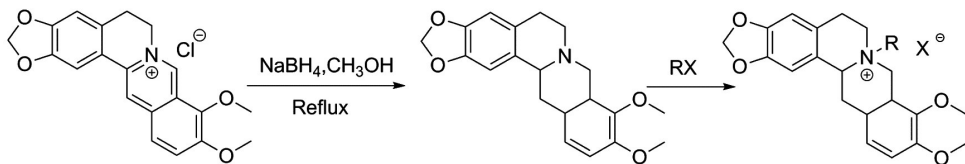


图2 N(7)位点的结构修饰

Fig. 2 Structural modification on N(7) position

### 1.2 C(8)位结构修饰

小檗碱C(8)位点的结构修饰主要是为了增强溶解度，杨勇等<sup>[11]</sup>直接采用格式试剂对小檗碱进

行烷基化，再氧化后得到一系列烷基小檗碱(见图3)，其中8-辛基小檗碱的抗菌活性最强，相比小檗碱，对于枯草杆菌的抗菌活性提高了125倍。

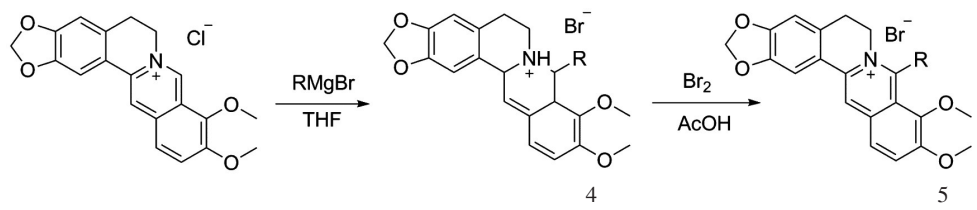


图3 烷基小檗碱的合成  
Fig. 3 Synthesis of alkyl-berberine

在此基础上,胡宇莉<sup>[12]</sup>对小檗碱C(8)号位点进行亲脂性取代,得到了8-十六烷基小檗碱。相比于小檗碱和8-辛基小檗碱,其生物利用度分别提高1 298%和735%;药物消除更慢,半衰期为11.90 h,高于小檗碱的3.61 h和8-辛基小檗碱的5.10 h。分析结果认为:烷基链长度会影响其先导药物的脂溶性,长烷基链小檗碱更加容易通过生物膜的磷脂双分子层,具有更好的药效作用。这

为未来进一步提高其利用率奠定了一定的理论基础。

1.3 C(9)位结构修饰

由于小檗碱C(9)位甲氧基可以脱甲基化形成小檗红碱(见图4),小檗红碱具有更加易于修饰的结构基团(—OH),故在不改变其小檗碱总体结构的条件下对其C(9)位进行结构修饰是研究最为广泛的一点。

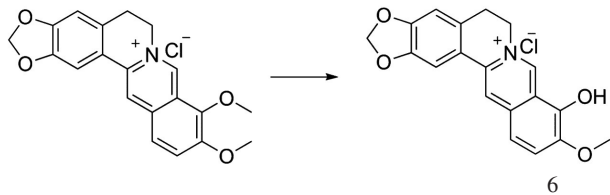


图4 小檗红碱的合成  
Fig. 4 Synthesis of berberrubine

图4的合成方法主要有2类,一类通过高温裂解法,Iwasa等<sup>[13]</sup>在190℃,2.666 kPa~3.998 kPa下加热小檗碱15 min,即可得到小檗红碱粗品;一类通过微波辐射合成法,韩谢等<sup>[14]</sup>采用DMF为溶剂,氯化锂催化下,微波辐射选择性脱甲基合成了小檗红碱,并且通过量子化学计算验证了脱甲基化反应发生的位点,探究了微波辐射加速反应的机理,此方法相比常规高温裂解法,产率更高,后处理更简便。

第一类,直接与卤代物进行成醚反应(见图5)。Chen等<sup>[15]</sup>将糖基卤代物与小檗红碱直接反应,生成一系列9-O-糖基小檗碱,并评估了这些合成化合物的药代动力学,体内检测结果表明合成的9-O-糖基小檗碱最高的浓度-时间下的最大化血浆浓度和面积曲线相比小檗碱提高9.3和11.1倍,这表明糖基化修饰将增强化合物的亲水性,从而提高化合物在血浆中的溶解速率,这是导致生物利用度增加的因素之一。

小檗红碱的后续改造主要有以下几类:

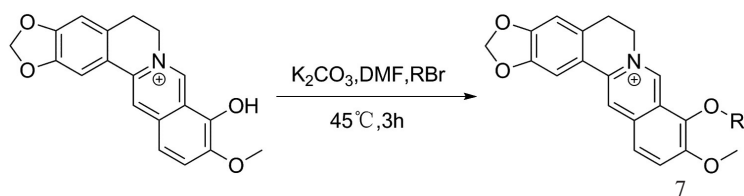


图5 成醚反应  
Fig. 5 Etherification reaction

第二类,与带有酰卤类基团的化合物成酯(见图6)。Kim等<sup>[16]</sup>首次采用小檗红碱与酰卤类化合物反应,以乙腈作为溶剂,室温下反应1 h即可得所要产物。将合成的化合物进行抗菌活性实验,

最终实验结果表明,相比小檗碱,这些合成的化合物对革兰氏阳性菌的活性都有所增强,且取代基链长度越长,活性越高。

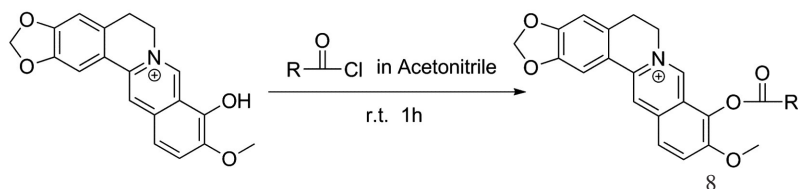


图6 酯化反应

Fig. 6 Esterification reaction

在此基础上,Zhang等<sup>[17]</sup>合成了一系列9-O-亲脂基取代小檗碱衍生物,并评价了其HepG2细胞的细胞毒性和降血糖活性。实验结果表明,大多数合成的化合物显示较低的细胞毒性和一定程度的降血糖活性。其中化合物9和化合物10(图7)与小檗碱相比,显著提高了降血糖活性,并且细胞毒性维持甚至低于小檗碱,表明它们是新

的抗2型糖尿病药物的潜在候选者。笔者还推测降血糖活性与酯基的电子云密度有关:由于吸电子基的诱导效应,电子云密度最小的具有较弱的活性,反之,由于乙烯基和苯环之间的共轭效应较大,具有最大电子云密度的化合物9和化合物10则表现出最高的活性。

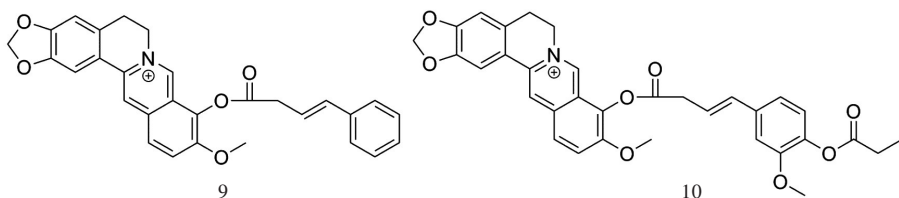


图7 化合物9和10

Fig. 7 Compounds 9 and 10

第三类,首先与二卤代烷烃反应形成9位卤代烷基链取代小檗碱化合物11(图8),再充分利用卤原子的易于取代性与其它基团取代反应生成一系列9位取代物。此方法的优势在于可供进行链

接的基团更广泛,且实验难度更低,其中由于溴化物的稳定性和取代容易性较为适中,因此二卤代烷烃一般选用二溴烷烃。

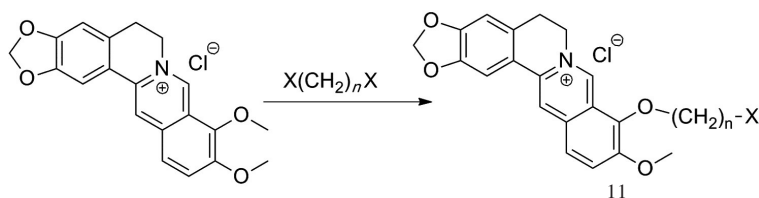


图8 化合物11的合成

Fig. 8 Synthesis of compound 11

Mistry等<sup>[18]</sup>将具有二取代的N-芳基的哌嗪部分通过戊氧基侧链与小檗碱连接,代替其9-甲氧基(见图9),并评价了所合成化合物的抗氧化能力与抗癌活性,结果显示:与小檗碱相比,部分化合物显示出明显的抗氧化性能,并且大多数化合物表现出等效或更好的抗癌活性,其中具有二氯取

代基的所有类似物显示显著水平的自由基清除功效,特别是3,4-二氯和3,5-二氯化合物,可作为抗氧化物进一步发展;此外,二氯化合物还对宫颈癌细胞系Hela和Caski显示出优异的抗癌作用,证明了二氯取代对于哌嗪环系统的重要性。

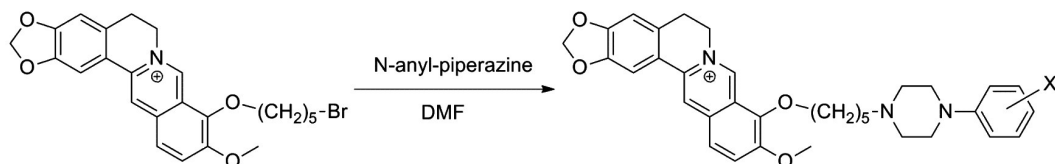


图9 9-哌嗪类小檗碱衍生物的合成

Fig. 9 Synthesis of 9-piperazine-berberine derivatives

Shi等<sup>[19]</sup>通过叠氮炔-环加成反应合成了一系列新型含唑小檗碱衍生物(见图10),并评估了其作为乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BuChE)抑制剂的生物活性,此外乙酰胆碱酯酶抑制剂复

合物的分子模拟显示,小檗碱衍生物中的三唑部分能通过乙酰胆碱酯酶催化位点的相互作用来抑制其活性,动力学研究表明,此类化合物对于催化活性位点和外周阴离子位点都表现出混合型抑制。

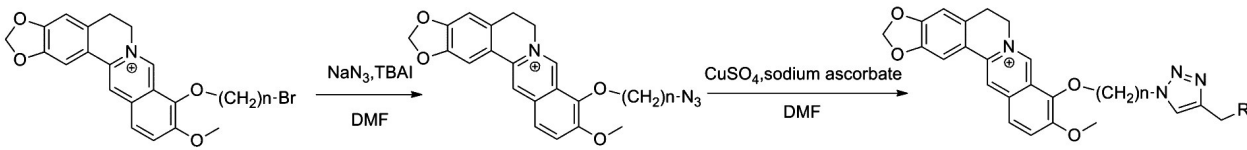


图10 含唑类小檗碱衍生物的合成  
Fig. 10 Synthesis of azole-berberine derivatives

Huang等<sup>[20]</sup>合成了一系列C(9)位氮杂环取代物,实验结果显示,这种修饰方法改善了其溶解度,药理评价显示出所合成化合物对小鼠腹腔巨噬细胞系具有一定的抗炎活性。Huang等<sup>[21]</sup>在C(9)位采用不同取代氨基取代合成小檗碱衍生物,其中环己基氨基的取代化合物是最为有效的乙酰胆碱酯酶抑制剂。

1.4 C(12)位结构修饰

小檗碱C(12)位修饰改造较少,最早由Frerichs<sup>[22]</sup>合成12-溴代小檗碱。在此基础上Zhou等<sup>[23]</sup>合成了18种新型12-芳基小檗碱类似物(见图11),首先通过小檗碱与二恶烷中的液溴反应生成化合物12(12-溴代小檗碱),随后,在室温条件下,钯作催化剂,将化合物12与各种芳基硼酸Suzuki交叉偶联反应制备一系列12-芳基小檗碱类似物。

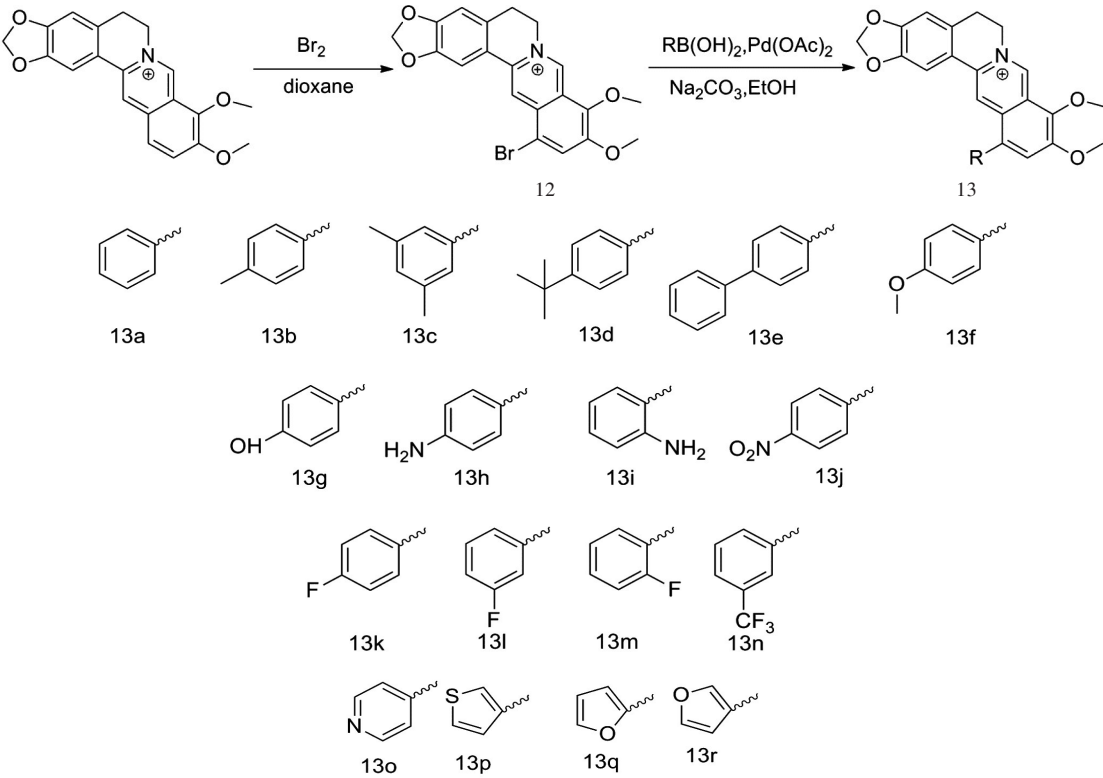


图11 12-芳基类小檗碱的合成  
Fig. 11 Synthesis of 12-aryl-berberine

作者成功应用了多种芳基硼酸,从富电子到缺电子,得到四组12-芳基小檗碱类似物,包括含有疏水基团的苯基小檗碱(13b-13f),含有亲水基团的苯基小檗碱(13g-13j),氟取代基小檗碱

(13k-13n)和杂芳环取代小檗碱(13o-13r)。作者还首次评价了小檗碱及其衍生物对于一种抗癌剂潜在靶标——缺氧诱导因子-1转录的抑制作用,实验结果显示,7种12-芳基小檗碱类似物



(13a–13f, 13k)都具有比母体小檗碱更强的抑制作用,构效关系表明,含有疏水基团部分的苯基有利于提高其抑制效果,且对氟苯基的抑制作用也强于对氟苯基和间氟苯基。

### 1.5 C(13)位结构修饰

由于小檗碱具有带正电荷的异喹啉环,直接在C(13)位进行取代非常困难,因此在合成该类衍生物时,应用较多的是利用曼尼希反应使小檗碱在碱性条件下与丙酮等发生加成反应生成 $\alpha$ -取代

烯胺中间体,中间体再与亲电卤代试剂反应生成C(13)取代小檗碱衍生物<sup>[24]</sup>(见图12)。Park等<sup>[25]</sup>采用此方法合成了一系列9-烷基-13-(4-异丙基苄基)小檗碱衍生物,并探究引入不同烷基对于其抗菌活性的影响,除了酰基的活性降低以外,其他烷基都有着明显的增强抗菌活性能力,其中9-O-丁基-13-(4-异丙基苄基)小檗碱对于新型隐球菌,假丝酵母菌和曲霉菌种的抗菌效果最为可观。

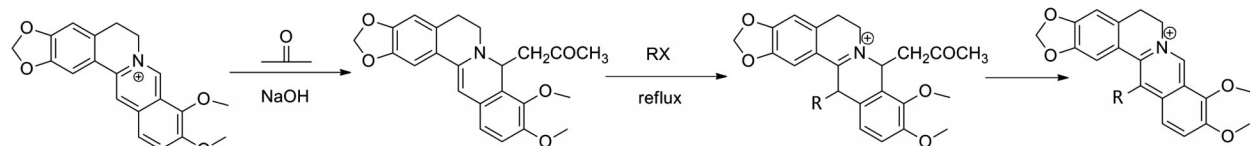


图12 13-取代小檗碱衍生物的合成

Fig. 12 Synthesis of 13-substituted berberine derivatives

Ding等<sup>[26]</sup>直接采用卤素单质与小檗碱反应,合成了13-氯代小檗碱、13-溴代小檗碱以及13-碘代小檗碱。其中氯代和溴代都采用乙酸做溶剂,而碘代则引入了 $\text{HNO}_3/\text{I}_2/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ 做为氧化体系,这可以作为一种新的13位取代小檗碱合成路线的研究思路。

Burov等<sup>[27]</sup>首先采用硼氢化钠将小檗碱还原为二氢小檗碱,再与芳香族亲电试剂(苦基氯,4-氯-7-硝基苯并呋喃,4-氯-5,7-二硝基苯并呋喃以及7-氯-4,6-二硝基苯并呋喃)反应,得到4个13取代二氢小檗碱衍生物,其都具有分子内电荷转移结构,根据分子对接结果分析,这些合成出来的小檗碱衍生物都可以有效地与端粒DNA片段的G-四链体结合。

赵午莉等<sup>[28]</sup>以小檗碱为原料,首先将其还原为二氢小檗碱,再与脂肪醛反应制备出7个13烷基小檗碱;以小檗碱为原料,在碱性条件下与丙酮加成得到丙酮小檗碱,再与溴苄反应得到7个13-取代苄基小檗碱。将所获得的14个小檗碱衍生物通过磺酰罗丹明B法和流式细胞仪分别检测化合物的肿瘤细胞活性及周期的影响,结果表明,所有小檗碱衍生物的抗肿瘤活性均高于小檗碱,但13位烷基取代衍生物活性明显高于13位苄基取代衍生物。

## 2 结 语

随着我国对中草药研究的逐渐深入,以小檗碱为代表的天然产物,作为先导化合物的结构修饰以及药理探究越来越重要,无论是从生物资源

开发还是发展民族经济等方面来看,这都是一条前景十分广阔的道路。目前,小檗碱临床上主要用于治疗急性胃肠炎、细菌性痢疾等肠道感染,但其降血糖、降血脂、抗癌和抗心律失常等药理功效已被人们所发现。小檗碱由于分布广泛,易得,价格便宜,且药理活性多样,已成为天然产物结构修饰改造重要的研究目标,我们应更多更深入挖掘其诸多药理生理活性,以便充分合理利用这一药物资源,造福人类健康。

### 参考文献:

- [1] 郑洪艳,徐为人. 小檗碱药理作用研究进展[J]. 中草药, 2004, 35(6):708–711.
- [2] 李波,朱维良,陈凯先. 小檗碱及其衍生物的研究进展[J]. 药学报, 2008, 43(8):773–787.
- [3] AMIN A H, SUBBAIAH T V, ABBASI K M. Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay, and mode of action[J]. Canadian Journal of Microbiology, 1969, 15(9):1067–1076.
- [4] 张灿,黄文龙. 原小檗碱季铵类化合物的合成及抗心律失常活性研究[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(1):7–12.
- [5] LIN C C, NG L T, HSU F F, et al. Cytotoxic effects of Coptis chinensis and Epimedium sagittatum extracts and their major constituents (berberine, coptisine and icariin) on hepatoma and leukaemia cell growth[J]. Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology, 2004, 31(1/2):65–69.
- [6] YIN J, HU R, CHEN M, et al. Effects of berberine on glucose metabolism in vitro. [J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 2002, 51(11):1439–1443.

[7] KONG W, WEI J, ABIDI P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. *Nature Medicine*, 2004, 10(12):1344-1451.

[8] 胡文祥,徐楠楠,王卓,等. 一种降糖及降脂药物组合物及其制备方法:中国,200710179390.3 [P]. 2007-12-12.

[9] 张磊,王京,聂晶,等. 四氢小檗碱衍生物的合成与表征[J]. *广东化工*, 2014, 41(15):36-37.

[10] 王冬梅,魏金钊,范宝妍,等. 四氢黄连碱型季铵化合物的合成及生物活性研究[J]. *药学报*, 2012 (12):1640-1645.

[11] 杨勇. 8-烷基小檗碱同系物的合成与药理活性[D]. 重庆:西南大学, 2008.

[12] 胡宇莉. 8-十六烷基小檗碱的合成和药代动力学研究[D]. 重庆:西南大学, 2015.

[13] IWASSA K, KAMIGAUCHI M. 13-hydroxylation of tetrahydroberberine in cell suspension cultures of some *Corydalis*, species [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41 (6):1511-1515.

[14] 韩谢,邵开元,胡文祥. 微波辐射合成9-氧-2-溴乙基小檗碱工艺研究[J]. *微波化学*, 2017, 1(1): 8-14.

[15] CHEN Z, YE X, YI J, et al. Synthesis of 9-O-glycosyl-berberine derivatives and bioavailability evaluation[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2012, 21(8):1641-1646.

[16] KIM S H, LEE S J, LEE J H, et al. Antimicrobial activity of 9-O-acyl- and 9-O-alkylberberrubine derivatives. [J]. *Planta Medica*, 2002, 68 (3) : 277-281.

[17] ZHANG S, WANG X, YIN W, et al. Synthesis and hypoglycemic activity of 9-O- (lipophilic group substituted) berberine derivatives [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016, 26 (19) : 4799-4803.

[18] MISTRY B, KEUM Y S, KIM D H. Synthesis and biological evaluation of berberine derivatives bearing 4-aryl-1-piperazine moieties [J]. *Journal of Chemical Research*, 2015, 39(8):470-474.

[19] SHI A, HUANG L, LU C, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel triazole-containing berberine derivatives as acetylcholinesterase and  $\beta$ -amyloid aggregation inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(7):2298-2305.

[20] HUANG M Y, LIN J, HUANG Z J, et al. Design, synthesis and anti-inflammatory effects of novel 9-O-substituted-berberine derivatives [J]. *Medicinal Chemistry Communicaiton*, 2016, 7(4):730-731.

[21] HUANG L, LUO Z, HE F, et al. Berberine derivatives, with substituted amino groups linked at the 9-position, as inhibitors of acetylcholinesterase/ butyrylcholinesterase [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(22):6649-6652.

[22] FRERICHS G. Beiträge zur kenntnis des berberins. ueber berberrubin [J]. *Archiv Der Pharmazie*, 2010, 251(5):321-339.

[23] ZHOU X, CHEN M, ZHENG Z, et al. Synthesis and evaluation of novel 12-aryl berberine analogues with hypoxia-inducible factor-1 inhibitory activity [J]. *RSC Advances*, 2017, 43(7):26921-26929.

[24] 丁阳平,叶小利,周洁,等. 小檗碱衍生物合成及生理活性研究进展[J]. *有机化学*, 2012, 32(4): 677-685.

[25] PARK K D, CHO S J, MOON J S, et al. Synthesis and antifungal activity of a novel series of 13-(4-isopropylbenzyl) berberine derivatives [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20 (22):6551-6554.

[26] DING Y, YE X, ZHU J, et al. Structural modification of berberine alkaloid and their hypoglycemic activity [J]. *Journal of Functional Foods*, 2014, 7 (1) : 229-237.

[27] BUROV O N, KURBATOV S V, KLETSKII M E, et al. Synthesis and structure of dihydroberberine nitroaryl derivatives-potential ligands for G-quadruplexes [J]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2017, 53(3): 335-340.

[28] 赵午莉,李阳彪,李迎红,等. 13-取代小檗碱衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(18):17-20.

本文编辑:张 瑞