

## 丹皮酚衍生物及其药理活性研究进展

吴桂莹<sup>1,2</sup>, 亓玉玲<sup>3</sup>, 郝宝燕<sup>3</sup>, 王积磊<sup>1,2</sup>, 孙敬勇<sup>2\*</sup>

1. 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250200

2. 山东省医学科学院药物研究所 国家卫生部生物技术药物重点实验室 山东省罕见病重点实验室, 山东 济南 250062

3. 山东省济南市天桥人民医院, 山东 济南 250031

**摘要:** 丹皮酚具有广泛的药理活性, 主要具有保护心脑血管系统、促进微循环、抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗变态反应、增强免疫力以及治疗糖尿病、骨质疏松症等作用。近年来, 为了提高丹皮酚生物利用度, 不仅改进其人工合成的方法, 还对丹皮酚进行了大量的结构修饰及改造, 包括羰基、酚羟基、羰基  $\alpha$ -氢、甲氧基以及苯环, 生成了羧酸酯类、磺酸酯类、磷酸酯类、醚类、NO 供体类、糖苷化类、丹皮酚钠盐、Schiff 碱类、噻唑类、脲类、羟烷基化类、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酮类、胺甲基化类、 $\alpha$ -氢卤代类、去甲基化类、苯环卤代类 16 种丹皮酚衍生物。结合国内外有关丹皮酚衍生物的文獻, 对丹皮酚衍生物及其药理活性方面进行综述, 为此类化合物的进一步研究提供参考。

**关键词:** 丹皮酚; 衍生物; 结构修饰; 结构改造; 保护心脑血管系统; 促进微循环; 抗菌; 抗炎; 抗肿瘤

**中图分类号:** R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)04-1001-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.031

## Paeonol derivatives and their pharmacological activities

WU Gui-ying<sup>1,2</sup>, QI Yu-ling<sup>3</sup>, HAO Bao-yan<sup>3</sup>, WANG Ji-lei<sup>1,2</sup>, SUN Jing-yong<sup>2</sup>

1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250200, China

2. Key Laboratory for Biotech-Drugs of Ministry of Health, Key Laboratory for Rare & Uncommon Diseases of Shandong Province, Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

3. Jinan Tianqiao Hospital, Jinan 250031, China

**Abstract:** Paeonol has a wide range of pharmacological activities. It is mainly used to protect cardiovascular and cerebrovascular system, promote microcirculation, antibacterial and anti-inflammatory, antitumor, anti-oxidation, anti-allergic reaction, enhance immunity, and treat diabetic osteoporosis, etc. In recent years, it not only improves the method of artificially synthesizing paeonol, but also carries out a large number of structural modification and transformation of paeonol. Five major parts, carbonyl, phenolic hydroxyl, carbonyl  $\alpha$ -H, methoxy, and benzene rings, have been mainly modified. About 16 kinds of paeonol derivatives were produced including carboxylic acid esters, sulfonates esters, phosphates esters, ethers, NO donors, glycosidation, paeonol sodium, Schiff bases, thiazoles, oximes, hydroxyalkylation,  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones, aminomethylation,  $\alpha$ -H halogenation, demethylation, and benzene ring halogenation. In this paper, the derivatives of paeonol and their pharmacological activities were reviewed in combination with the literatures on paeonol derivatives at home and abroad. This article may provide basis for further study of this type of compound.

**Key words:** paeonol; derivatives; structural modification; structural transformation; protecting cardiovascular and cerebrovascular system; promoting microcirculation; antibacterial activity; anti-inflammatory activity; antitumor activity

丹皮酚 (paeonol) 又称牡丹酚, 是牡丹皮的主要活性成分之一。牡丹皮为毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮, 具有凉血清热、活血化瘀的功效<sup>[1]</sup>。丹皮酚具有多种药理活性, 如抗

肿瘤<sup>[2-3]</sup>、抗菌、抗炎<sup>[4]</sup>、抗氧化<sup>[5]</sup>、抗心律失常<sup>[6]</sup>、抗动脉硬化<sup>[7]</sup>、抗抑郁<sup>[8]</sup>、抗过敏<sup>[9]</sup>、降血糖<sup>[10]</sup>等。近年来, 关于丹皮酚衍生物的研究逐渐增多, 本文就丹皮酚衍生物的种类及生物活性进行综述。

收稿日期: 2018-11-13

基金项目: 山东省高等学校科技计划项目 (J15LM07); 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程

作者简介: 吴桂莹 (1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物化学。Tel: 13853172896 E-mail: 1301086070@qq.com

\*通信作者 孙敬勇 (1970—), 男, 副研究员, 研究方向为药物化学。Tel: (0531)82919963 E-mail: sunjingyong08@hotmail.com

## 1 丹皮酚的结构与来源

丹皮酚 (paeonol) 是一种小分子酚类化合物, 其化学名称为 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮, 相对分子质量为 166, 分子式为  $C_9H_{10}O_3$ , 为白色或微黄色有光泽的针状结晶, 熔点  $49\sim 51\text{ }^\circ\text{C}$ , 气味特殊, 味微辣, 易溶于乙醇和甲醇, 在热水中溶解, 不溶于冷水, 化学结构见图 1<sup>[11]</sup>。丹皮酚的制备方法可以分为提取纯化和人工合成。丹皮酚传统的提取方法主要是浸出法、醇提法<sup>[12]</sup>、蒸馏法等; 而目前从芍药的根皮中提取丹皮酚主要采用的方法有  $\text{CO}_2$  超临界流体萃取法<sup>[13]</sup>、有机溶剂浸出法、水蒸气蒸馏法<sup>[14]</sup>、直接蒸馏法、大孔树脂法等。为了满足需求同时也减少对天然药物的利用, 出现了许多人工合成丹皮酚的方法。人工合成丹皮酚的方法: (1) 以间苯二酚为起始原料, 经过 Friedel-Crafts 酰化, 与硫酸二甲酯反应, 将 4-位酚羟基进行醚化, 合成了丹皮酚<sup>[15-16]</sup>。该方法后处理相对复杂, 同时使用了硫酸二甲酯等剧毒物质。(2) 以 2,4-二甲氧基苯乙酮为原料, 以高岭石作催化剂, 通过微波辐射和催化反应等合成丹皮酚<sup>[17]</sup>。(3) 以 3-乙酰氧基苯甲醚为原料, 通过催化和分离等得到丹皮酚<sup>[17]</sup>。(4) 以间甲氧基苯酚为原料, 在氯化锌催化下与醋酸反应一步制备丹皮酚, 条件温和、试剂易得、提纯方便、产率较高<sup>[18]</sup>。丹皮酚的人工合成工艺使其大规模化生产成为可能。

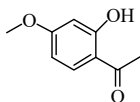


图 1 丹皮酚的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of paeonol

## 2 丹皮酚衍生物的种类及活性

丹皮酚本身具有很好的药理活性, 如抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化、抗心律失常、抗动脉硬化、抗抑郁、抗过敏、降血糖等。近年来, 人们对丹皮酚进行了大量的结构修饰及改造, 研制具有更好疗效的药物, 提高其生物利用度。目前有关丹皮酚衍生物文献主要是对酚羟基、羰基、羰基  $\alpha$ -H、甲基以及苯环等部位进行结构修饰。

### 2.1 对酚羟基进行修饰的丹皮酚衍生物

**2.1.1 丹皮酚羧酸酯类衍生物** 徐鸣夏等<sup>[19]</sup>合成了 2-(乙酰氧基)苯甲酸-2-乙酰基-5-甲氧基苯酯, 可以抗血栓形成。潘显道等<sup>[20]</sup>通过酯化反应合成的 5-

硝基-2-呋喃甲酸的丹皮酚酯对人肿瘤细胞有抑制作用。崔京浩等<sup>[21]</sup>将丹皮酚及去甲丹皮酚与非甾体抗炎药拼合成了多个酯化合物, 表现出很强的抗炎活性。彭永练等<sup>[22]</sup>以丹皮酚为原料, 经修饰后与非甾体抗炎药缩合, 合成酯类双缩合化合物, 抗炎活性均明显强于布洛芬, 且胃肠道不良反应明显降低。酪氨酸酶是黑色素生物合成酶, 虽然皮肤产生黑色素是抵御紫外线辐射的主要防御机制, 但表皮色素的过度积累可引起各种色素沉着障碍, 如黄褐斑、雀斑和黑变病。因此, 酪氨酸酶抑制剂日益受到重视。Sheng 等<sup>[23]</sup>以丹皮酚为原料, 通过肉桂酸衍生物的酯化反应, 设计合成了新型酪氨酸酶抑制剂。大多数化合物 ( $\text{IC}_{50}$  为  $2.0\sim 163.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ ) 比其母体化合物 ( $\text{IC}_{50}$  为  $121.4\sim 5\ 925.0\text{ }\mu\text{mol/L}$ ) 具有更好的酪氨酸酶抑制作用。其中 (E)-2-乙酰基-5-甲氧基苯基-3-(4-羟基苯基)丙烯酸酯、(E)-2-乙酰基-5-甲氧基苯基-3-(4-甲氧基苯基)丙烯酸酯和 (E)-2-异丙基-5-甲基苯基-3-(4-羟基苯基)丙烯酸酯具有较强的酪氨酸酶抑制活性,  $\text{IC}_{50}$  分别为  $2.0$ 、 $8.3$ 、 $10.6\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。并且它们对酪氨酸酶的抑制作用是可逆的。

**2.1.2 丹皮酚磺酸酯类衍生物** 乙型肝炎病毒 (HBV) 感染会引起严重的肝脏疾病, 导致急性和慢性肝炎、肝硬化, 最终发展为肝癌。研究治疗慢性乙型肝炎的有效药物仍然是全世界消灭 HBV 的重要步骤。Huang 等<sup>[24]</sup>研究合成了新的丹皮酚苯磺酰基衍生物, 这些化合物具有抑制病毒抗原表达和分泌、抑制乙型肝炎病毒 DNA 复制等作用。在研究合成的化合物中, 在分子中引入苯磺酰基部分可以提高分子的溶解度并触发抗肿瘤活性。其中, 2-乙酰基-5-甲氧基苯基-4-甲氧基苯磺酸盐具有最强的抑制活性,  $\text{IC}_{50}$  值为  $0.36\text{ }\mu\text{mol/L}$ , 选择性指数 [SI, 半数中毒浓度 ( $\text{TC}_{50}$ ) /  $\text{IC}_{50}$ ] 为 47.75, 对病毒基因表达有明显的抑制作用。此外, Pao 等<sup>[25]</sup>合成了 8 个具有苯磺酰基的丹皮酚衍生物, 如 4-甲氧基-2-[(苯磺酰基)氧基]苯乙酮在低剂量 ( $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ ) 下可以明显减少胆固醇的积累。

**2.1.3 丹皮酚磷酸酯类衍生物** 阿瑟顿-托德反应是引入磷酸基官能团的化学修饰的重要方法。为了寻找具有较高抗肿瘤活性和较低毒性的新化合物, Ju 等<sup>[26]</sup>合成了 4-O-磷酸基丹皮酚类似物, 具有较好的抗肿瘤活性, 其机制和结构活性关系有待进一步研究。Li 等<sup>[27]</sup>利用简单的磷酸化反应, 合成了一系列高收率的丹皮酚磷酸酰胺哌嗪类化合物, 其中哌嗪

药物组分与丹皮酚偶联, 以提高其生物活性。

**2.1.4 丹皮酚醚类衍生物** Pao 等<sup>[25]</sup>合成了 3 个具有杂环的丹皮酚醚类衍生物, 分析结果表明, 含杂环的化合物在水中的溶解度增加, 1-[4-甲氧基-2-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯基]乙醇在低剂量下可以明显地减少胆固醇的积累。因此, 推测该类化合物具有可开发为抗动脉粥样硬化药物的潜在价值。楚小晶等<sup>[28]</sup>根据活性拼接原理, 将丹皮酚通过连接臂  $[(CH_2)_n$  或  $NCH_2CH_2]$  与酮洛芬、双氯芬酸和布洛芬偶联, 合成了 6 个丹皮酚衍生物, 且抗菌、抗炎活性强, 半衰期较长。李如法等<sup>[29]</sup>将丹皮酚与丙醇胺类化合物以醚键相结合, 合成了丙醇胺类丹皮酚衍生物 1-特丁胺基 3-(2-乙酰基-5-甲氧基-苯氧基)-2-丙醇。此合成方法简便, 既含有天然产物活性分子, 又有丙醇胺醚键, 增强了其心脑血管疾病的防治作用, 且毒副作用小, 得到了一类新的防治心脑血管疾病的药物。

**2.1.5 丹皮酚 NO 供体衍生物** NO 可通过多途径发挥抗动脉粥样硬化作用, 具有扩张血管、抑制心肌收缩、抗血细胞黏附、抗血栓形成和抗血管平滑肌细胞增殖等心血管活性<sup>[30]</sup>。李芳耀等<sup>[31]</sup>以丹皮酚为先导物, 在丹皮酚分子中引入 NO 释放基团, 设计合成具有 NO 释放作用的 3 种新型丹皮酚衍生物。

**2.1.6 丹皮酚糖苷化衍生物** Li 等<sup>[32]</sup>用生物发酵法合成了丹皮酚的一系列糖苷化衍生物。程杰等<sup>[18]</sup>以化学法对丹皮酚进行糖苷化结构修饰, 并合成了葡萄糖和半乳糖的 4 个糖苷化衍生物, 即以相应的全乙酰化糖为原料制成  $\alpha$ -溴代糖以后, 在碱催化下与丹皮酚进行糖苷化反应, 最后脱乙酰基保护游离出糖羟基合成出糖苷化产物。糖苷化结构修饰可以提高天然产物的水溶性、提高生物活性及降低毒性。

**2.1.7 丹皮酚钠盐衍生物** Han 等<sup>[33]</sup>发现神经元组织的形态变化与行为变化密切相关。丹皮酚衍生物丹皮酚钠 (Pa), 可增加树突的复杂性和树突棘的密度, 抑制海马神经元棒状结构的形成, Pa 可以减轻 D-半乳糖和  $AlCl_3$  诱导的大鼠行为损伤。Pa 可能代表了一种新的治疗剂, 用于改善认知和情绪行为。

## 2.2 对羰基进行修饰的丹皮酚衍生物

**2.2.1 丹皮酚 Schiff 碱衍生物** Schiff 碱衍生物总共有 3 类: (1) 丹皮酚缩单胺 Schiff 碱类衍生物, 如丹皮酚缩 1,3-丙二胺、丹皮酚缩 2-羟基-1,3-丙二胺、丹皮酚缩糠胺, 抑菌性能明显提高<sup>[34]</sup>; 还能合成丹皮酚缩 2-氨基酚、丹皮酚缩硫脲、丹皮酚缩盐

酸氨基脲、丹皮酚缩硫代氨基脲等丹皮酚衍生物<sup>[35]</sup>。(2) 丹皮酚缩双胺 Schiff 碱类衍生物, 如 1,3-丙二胺缩合物, 均具有抗氧化活性<sup>[36]</sup>。丹皮酚缩羟基胺 Schiff 碱铜配合物清除自由基的能力要比丹皮酚缩二胺 Schiff 碱铜配合物清除能力要强<sup>[37]</sup>。(3) 丹皮酚 Schiff 碱类配位化合物, 如丹皮酚缩乙醇胺 Schiff 碱及镍 (II) 配合物, 对革兰阴性菌、阳性菌 (大肠杆菌、短小芽孢杆菌和枯草杆菌) 具有抑制作用<sup>[38]</sup>。Tsai 等<sup>[39]</sup>发现丹皮酚是通过抑制细胞外信号调节激酶 (ERK)、p38 和核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 途径抑制破骨细胞分化因子 (RANKL) 诱导的破骨细胞生成。以丹皮酚为原料, 合成一种新化合物 5-甲氧基-2-[1-(2-(哌啶-1-基)乙基亚胺)乙基] (YPH-PA3), 该化合物可以促进人单核细胞分化成破骨细胞, 通过 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路促进破骨细胞生成, 与丹皮酚抑制破骨细胞生成的机制不同。

**2.2.2 丹皮酚噻唑类衍生物** Tsai 等<sup>[40]</sup>合成了新型氨基噻唑-丹皮酚衍生物, 这些化合物对人胃腺癌和人结直肠腺癌具有很高的抗癌活性。在这些化合物中, N-[4-(2-羟基-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基]-4-甲氧基苯磺酰胺具有最强的抑制活性, 该化合物对人胃腺癌的  $IC_{50}$  值为  $4.0 \mu\text{mol/L}$ , 对人结直肠腺癌的  $IC_{50}$  值为  $4.4 \mu\text{mol/L}$ , 对人宫颈腺癌的  $IC_{50}$  值为  $5.8 \mu\text{mol/L}$ ; 4-氟-N-[4-(2-羟基-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基]苯磺酰胺的抗癌活性次之, 对人胃腺癌、人结直肠腺癌和人宫颈腺癌细胞的  $IC_{50}$  值分别为 7.2、11.2 和  $13.8 \mu\text{mol/L}$ , 同时对成纤维细胞的细胞毒性也较低。新型氨基噻唑-丹皮酚衍生物可能成为治疗胃肠道腺癌的抗癌药物。Fu 等<sup>[41]</sup>为了治疗急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征, 将 2-氨基噻唑部分与丹皮酚偶联制备氨基噻唑-丹皮酚衍生物。在这些化合物中, 2-(2-氨基噻唑-4-基)-5-甲氧基苯酚具有最强的活性, 与其他化合物及地塞米松相比, 该化合物通过综合抑制趋化因子/细胞因子、减轻中性粒细胞浸润、消除肺泡腔蛋白渗出等作用, 可有效减轻急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的症状。

**2.2.3 丹皮酚脲类衍生物** Lee 等<sup>[42]</sup>以丹皮酚为原料合成丹皮酚脲 [1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙脲], 丹皮酚脲可抑制碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 生成, 比丹皮酚抑制细胞增殖作用更有效, 并降低纤维肉瘤细胞 (HT-1080) 中磷脂酰肌醇 3-激酶

(PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B (AKT) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的水平。

### 2.3 对羰基 $\alpha$ -氢进行修饰的衍生物

**2.3.1 丹皮酚羟烷基化类衍生物** 由于丹皮酚分子中含有比较特殊的  $\alpha$ -甲基羰基结构, 它可以在碱催化下生成碳负离子, 碳负离子可以作为亲核试剂, 对芳香醛进行亲核加成反应, 生成  $\beta$ -羟基羰基芳香化合物。也就是说, 常温下以丹皮酚为原料, 用碱催化, 使丹皮酚和 4-硝基苯甲醛发生 Aldol 缩合反应, 生成新的碳-碳键, 增长了碳链, 产生丹皮酚衍生物  $\beta$ -羟基-1-(2'-羟基-4'-甲氧基苯基)- $\beta$ -(4-硝基苯基)-1-丙酮<sup>[43]</sup>。刘存芳<sup>[44]</sup>将丹皮酚与 2-溴苯甲醛在室温条件下, 用碱催化发生亲核加成反应, 生成一种丹皮酚衍生物 3-羟基-1-(2-羟基-4-甲氧基苯)-3-(2'-溴苯)-1-丙酮。该化合物对福氏志贺菌 51065 株和金黄色葡萄球菌株 ATCC25925 具有极高的抑菌活性, 最小抑菌浓度分别为 0.02、0.06 g/L。此外, 赖普辉等<sup>[45]</sup>还可以通过丹皮酚和间硝基苯甲醛羟醛缩合生成 3-羟基-1-(2-羟基-4-甲氧基苯)-3-(4'-硝基苯)-1-丙酮, 其对细菌的抑制和灭活作用均强于丹皮酚。

**2.3.2 丹皮酚  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酮类衍生物** 黄酮类化合物具有广泛的药理活性, 如抗菌、抗氧化、抗炎、调血脂等, 近年来, 以丹皮酚为原料合成的黄酮类化合物的研究逐渐增多<sup>[46]</sup>。Kaneko 等<sup>[47]</sup>利用丹皮酚与取代的苯甲醛为原料合成查耳酮衍生物, 抗菌活性明显增强。Juvalle 等<sup>[48]</sup>以丹皮酚为先导化合物, 合成了 7 个丹皮酚查耳酮的衍生物。Kachadourian 等<sup>[49]</sup>以丹皮酚为原料合成了 6 个查耳酮类衍生物, 不仅具有良好的抗氧化活性, 同时还具有抗炎和抗肿瘤活性。袁金伟等<sup>[50]</sup>合成得到了 5-取代吡啶-2-(1H)-酮类衍生物, 具有很好的抗乙型肝炎病毒的活性。王俊宏等<sup>[51]</sup>常温超声波辅助下用碱催化使丹皮酚和 4-甲基苯甲醛发生克莱森-斯密特反应, 生成一种含有 1,3-二苯基丙烯酮结构的丹皮酚衍生物 4-甲基-2'-羟基-4'-甲氧基查耳酮。赖普辉等<sup>[45]</sup>以丹皮酚为原料, 与对甲基苯甲醛发生克莱森-斯密特反应, 生成了丹皮酚的查耳酮衍生物 2-羟基-4-甲氧基-4'-甲基查耳酮。

**2.3.3 胺甲基化衍生物** 丹皮酚与吗啉盐酸盐和甲醛反应生成 2-羟基-4-甲氧基- $\beta$ -吗啉基苯丙酮<sup>[52]</sup>。Reddy 等<sup>[53]</sup>合成了一系列的查耳酮的胺甲基化衍生物, 它们均显示出细胞毒活性。

**2.3.4 卤代衍生物** 早期 Doifode 等<sup>[54]</sup>就合成了  $\alpha$ -

溴代的丹皮酚。 $\alpha$ -卤代酮是有机合成的中间体, 用溴化铜作为羟基苯乙酮的  $\alpha$ -溴化剂有较高的选择性, 溴代只发生在侧链羰基的  $\alpha$ -氢上。祁俊生等<sup>[55]</sup>用此法合成了 2-羟基-4-甲氧基- $\omega$ -溴代苯乙酮。

### 2.4 对酚羟基和羰基同时进行修饰的衍生物

为了寻找具有更强抗肿瘤活性的化合物, 董环文等<sup>[56]</sup>设计合成了一系列 3-氨基取代苯并吡喃酮类化合物, 该类化合物对人结肠癌细胞和人肝癌细胞具有很好的抑制活性; Anh 等<sup>[57]</sup>成功合成了 9 个新的噻唑烷类丹皮酚衍生物。其中 5-[(7-甲氧基-4-氧代-4H-铬代-3-基)亚甲基]噻唑烷-2,4-二酮和 5-[(7-甲氧基-4-氧代-4H-铬代-3-基)亚甲基]-3-甲基噻唑烷-2,4-二酮对人表皮样癌和乳腺癌细胞株具有较强的选择性杀伤作用。结果表明, 该类化合物成本低、疗效好, 是潜在的选择性抗癌药物。Huang 等<sup>[58]</sup>合成了具有 4-甲氧基苯基磺酰侧链的 2-氨基噻唑核丹皮酚衍生物, 并进一步用对位取代的苯甲酰氯和酰氯取代了氨基。2-(2-苯甲酰胺基噻唑-4-基)-5-甲氧基苯基-4-甲氧基苯磺酸盐在 HepG2 中具有显著的抗 HBV 的活性, IC<sub>50</sub> 值为 6.32  $\mu$ mol/L, SI 为 59.14, 超过了先前合成的化合物; 为了克服环磷氮芥治疗效率低、选择性差、毒副作用大等缺点, 研究者<sup>[59]</sup>先后合成了许多环磷酰胺衍生物, 希望能得到有价值的抗肿瘤的先导化合物。

### 2.5 去甲丹皮酚衍生物

候丙波等<sup>[60]</sup>用去甲丹皮酚为原料, 与非甾体抗炎药阿司匹林、布洛芬和双氯芬酸偶联, 合成了 3 个新的去甲丹皮酚衍生物, 均具有较强的抗炎活性。楚小晶等<sup>[61]</sup>将酮洛芬通过碳二甲胺法或酰氯法分别与去甲丹皮酚偶联, 合成了酮洛芬衍生物, 发现酮洛芬与去甲丹皮酚偶联物抗炎活性比酮洛芬与丹皮酚的偶联物的活性要好。

### 2.6 卤代丹皮酚衍生物

许同桃等<sup>[62]</sup>合成了丹皮酚 5 位卤代衍生物, 并且具有良好的抗真菌活性。祁俊生等<sup>[55]</sup>系统地研究了丹皮酚卤代衍生物, 发现在溴素、无水乙醚和无水三氯化铝存在的条件下, 得到丹皮酚卤代衍生物 5-溴-4-甲氧基-2-羟基苯乙酮。

## 3 展望

丹皮酚作为天然药用植物中的单体活性成分, 具有保护心脑血管系统、促进微循环、抗菌消炎、抗肿瘤、抗氧化、抗变态反应、增强免疫力以及治疗糖尿病、骨质疏松症等作用<sup>[63]</sup>。但是其分子中含

有酚羟基, 具有水溶性差、易挥发、溶出度低、室温放置不稳定等特性, 使其应用受到限制, 为了改进丹皮酚药用价值, 对丹皮酚的结构进行化学修饰, 合成了一系列的丹皮酚衍生物, 部分丹皮酚衍生物具有较好的生物活性, 如丹皮酚磺酸类衍生物具有很好的抗乙型肝炎病毒活性、丹皮酚噻唑类衍生物具有很高的抗癌活性、去甲丹皮酚衍生物具有很强的抗炎活性等。因此, 探索丹皮酚衍生物具有重要的理论研究及实际价值。

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 高立民, 满其倩. 丹皮酚抗肿瘤作用及作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 296-299.
- [3] 张燕丽, 孟凡佳, 付起凤, 等. 牡丹皮中有效成分丹皮酚的抗癌作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2016, 33(1): 117-119.
- [4] Liao W Y, Tsai T H, Ho T Y, *et al.* Neuroprotective effect of paeonol mediates anti-inflammation via suppressing Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 signaling pathways in cerebral ischemia-reperfusion injured rats [J]. *Evidence-Based Compl Altern Med*, 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/3704647.
- [5] 蒋丽丽, 张彦龙, 王春杰, 等. 牡丹皮中有效成分丹皮酚的药理活性研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(22): 4223-4224.
- [6] 张金艳, 赵乐, 李贻奎, 等. 丹皮酚心血管活性的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(1): 148-150.
- [7] 李前宽. 丹皮酚对动脉粥样硬化炎症损伤的保护作用 [D]. 承德: 承德医学院, 2017.
- [8] Zhu X L, Chen J J, Han F, *et al.* Novel antidepressant effects of paeonol alleviate neuronal injury with concomitant alterations in BDNF, Rac1 and RhoA levels in chronic unpredictable mild stress rats [J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(2): 1-15.
- [9] Kim S H, Kim S A, Park M K, *et al.* Paeonol inhibits anaphylactic reaction by regulating histamine and TNF-alpha [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(2): 279-287.
- [10] Liu J, Feng L, Ma D, *et al.* Neuroprotective effect of paeonol on cognition deficits of diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetic rat [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 371-381.
- [11] 袁金伟, 屈凌波, 白云亮, 等. 丹皮酚结构改造研究进展 [J]. 河南工业大学学报: 自然科学版, 2011, 32(3): 88-94.
- [12] 明东升, 漆小梅, 谢茵, 等. 提高丹皮酚提取液中丹皮酚含量的方法研究 [J]. 山西医科大学学报, 1994(3): 291-293.
- [13] 林英光, 姚煜东. 牡丹皮超临界萃取及其萃取物的应用研究 [J]. 日用化学工业, 2002, 4(5): 33-36.
- [14] 杨海丽, 曲德利, 王建华. 徐长卿化学成份的提取分离与含量测定 [J]. 黑龙江医学, 1996, 9(3): 139-140.
- [15] 汪显阳, 朱贞石, 胡瑞芳. 正交设计法优选丹皮酚的合成工艺 [J]. 中国药物化学杂志, 1993, 3(3): 187-190.
- [16] 王学军, 刘建利, 王江凯. 丹皮酚衍生物的合成及其抗肿瘤细胞增殖研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(1): 72-76.
- [17] 陈广萍, 曾凡菊. 丹皮酚及其衍生物的研究概述 [J]. 科技展望, 2017, 27(10): 79-80.
- [18] 程杰, 方志杰, 姜宇华, 等. 丹皮酚的新法制备及其糖苷化衍生物的合成 [J]. 化学研究与应用, 2009, 21(10): 1469-1472.
- [19] 徐鸣夏, 陈芬儿. 新乙酰水杨酸酯衍生物: 中国, CN1106790 A [P]. 1995-08-16.
- [20] 潘显道, 费勤志, 朱承根, 等. 5 个丹皮酚酯的合成和体外抗肿瘤活性研究 [J]. 安徽医药, 2004, 8(1): 16-18.
- [21] 崔京浩, 敖桂珍. 一种新型非甾体抗炎药制备方法及其抗炎镇痛作用: 中国, CN102079703A [P]. 2011-06-01.
- [22] 彭永练, 胡丁旺, 姜玉才, 等. 酯类双缩合化合物的合成及抗炎活性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(8): 625-629.
- [23] Sheng Z, Ge S, Xu X, *et al.* Correction: Design, synthesis and evaluation of cinnamic acid ester derivatives as mushroom tyrosinase inhibitors [J]. *Med Chem Commun*, 2018, 9(5): 853-861.
- [24] Huang T J, Chuang H, Liang Y C, *et al.* Design, synthesis, and bioevaluation of paeonol derivatives as potential anti-HBV agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 90(90C): 428-435.
- [25] Pao K C, Zhao J F, Lee T S, *et al.* Low-dose paeonol derivatives alleviate lipid accumulation [J]. *RSC Adv*, 2014, 5(8): 5652-5656.
- [26] Ju Z, Li G, Wang J, *et al.* Highly regioselective synthesis of novel 4-O-phosphorylated paeonol analogs [J]. *Phosphorus Sulfur Silicon Related Elements*, 2012, 187(7): 859-863.
- [27] Li X, Chen X, Yuan J, *et al.* Synthesis and characterization of phosphoramidate piperazine analogs of paeonol [J]. *Phosphorus Sulfur Silicon Related Elements*, 2015, 190(4): 404-410.
- [28] 楚小晶, 朱莹莹, 敖桂珍. 新型丹皮酚衍生物的合成 [J]. 合成化学, 2013, 21(5): 554-557.
- [29] 李如法, 温旭辉, 窦后松. 以丹皮酚为母体合成的丙醇胺类醚化合物及其衍生物: 中国, CN1513832A [P]. 2004-07-21.
- [30] 吴丽君, 刘存芳. 丹皮酚衍生物的合成及其生物活性研究进展 [J]. 江苏调味副食品, 2017, 2(2): 10-11.
- [31] 李芳耀, 杨新平, 林家逊. 丹皮酚衍生物的合成及其生物活性研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 641-642.
- [32] Li W, Koike K, Asada Y, *et al.* Biotransformation of paeonol by *Panax ginseng*, root and cell cultures [J]. *J*

- Mol Catal B Enzym*, 2005, 35(4): 117-121.
- [33] Han F, Zhuang T T, Chen J J, *et al.* Novel derivative of paeonol, paeonolsilatic sodium, alleviates behavioral damage and hippocampal dendritic injury in Alzheimer's disease concurrent with cofilin1/phosphorylated-cofilin1 and RAC1/CDC42 alterations in rats [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185102.
- [34] 高 健, 相海鹰, 许同桃, 等. 丹皮酚及其席夫碱衍生物的抑菌性研究 [J]. 化学试剂, 2007, 29(1): 59-60.
- [35] 解方元, 马 勇, 丁二雄, 等. 丹皮酚 Schiff 碱的合成及结构表征 [J]. 渭南师范学院学报, 2013, 28(2): 143-144.
- [36] 康建军, 陈丽敏, 林友文. 丹皮酚双席夫碱的合成及其抗氧化活性研究 [J]. 福建医科大学学报, 2011, 45(1): 26-28.
- [37] 许同桃. 丹皮酚衍生物抗氧化活性研究 [J]. 天津化工, 2012, 26(4): 20-22.
- [38] 吝 敏, 刘晓丹, 操照伟. 丹皮酚缩乙醇胺及其镍 (II) 配合物的合成与抑菌性研究 [J]. 广东化工, 2013, 40(244): 24-26.
- [39] Tsai C H, Hsu M H, Huang P H, *et al.* A paeonol derivative, YPH-PA3 promotes the differentiation of monocyte/macrophage lineage precursor cells into osteoblasts and enhances their autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 832(91): 104-113.
- [40] Tsai C Y, Kapoor M, Huang Y P, *et al.* Synthesis and evaluation of aminothiazole-paeonol derivatives as potential anticancer agents [J]. *Molecules*, 2016, 21(2): 145.
- [41] Fu P K, Yang C Y, Huang S C, *et al.* Evaluation of LPS-induced acute lung injury attenuation in rats by aminothiazole-paeonol derivatives [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22101605.
- [42] Lee H J, Kim S A, Lee H J, *et al.* Paeonol oxime inhibits bFGF-induced angiogenesis and reduces VEGF levels in fibrosarcoma cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12358.
- [43] 刘存芳, 王俊宏, 邵先钊, 等. 碱催化 Aldol 缩合反应制备丹皮酚衍生物及其晶体结构 [J]. 科学技术与工程, 2017, 17(30): 155-160.
- [44] 刘存芳. 丹皮酚衍生物—3-羟基-1-(2-羟基-4-甲氧基苯)-3-(2'-溴苯)-1-丙酮的合成及其抗菌活性 [J]. 农药学报, 2016, 18(1): 119-123.
- [45] 赖普辉, 田光辉, 赵 桦. 一种丹皮酚衍生物的合成及其抗菌活性 [J]. 武汉大学学报: 理学版, 2010, 56(5): 523-526.
- [46] 袁 明, 许勤龙, 李家明, 等. 丹皮酚衍生物的研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(9): 194-199.
- [47] Kaneko S, Cooper C B, Nishioka N, *et al.* Synthesis and antibacterial activity of chalcones bearing prenyl or geranyl groups from *Angelica keiskei* [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(29): 5346-5359.
- [48] Juvalé K, Pape V F, Wiese M. Investigation of chalcones and benzochalcones as inhibitors of breast cancer resistance protein [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(1): 346-355.
- [49] Kachadourian R, Day B J, Pugazhenti S, *et al.* A synthetic chalcone as a potent inducer of glutathione biosynthesis [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(3): 1382-1388.
- [50] 袁金伟, 屈凌波, 白云亮, 等. 丹皮酚结构改造研究进展 [J]. 河南工业大学学报: 自然科学版, 2011, 32(3): 88-94.
- [51] 王俊宏, 刘存芳, 邵先钊, 等. 碱催化合成 4-甲基-2'-羟基-4'-甲氧基查尔酮及其晶体结构 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(9): 1573-1579.
- [52] 於秀芝, 徐秀娟. 2-羧基苯基烷基酮与芳香胺的 Mannich 反应 [J]. 北京师范大学学报: 自然科学版, 1992, (2): 211-214.
- [53] Reddy M V, Su C R, Chiou W F, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of Mannich bases of heterocyclic chalcone analogs as cytotoxic agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(15): 7358-7370.
- [54] Doifode K B, Marathe M G. Reactions of cupric bromide in dioxane. Formation of *o*-bromo-*o*-hydroxyacetophenone [J]. *J Org Chem*, 2002, 29(7): 2025-2026.
- [55] 祁俊生, 付 川, 王远亮. 芍药酮的溴化反应 [J]. 化学研究与应用, 2003, 15(4): 577-578.
- [56] 董环文, 李 科, 郑灿辉, 等. 3-胺基取代苯并吡喃酮类化合物的设计合成及抗肿瘤活性 [J]. 化学学报, 2009, 67(8): 819-824.
- [57] Anh H T, Cuc N T, Tai B H, *et al.* Synthesis of chromonylthiazolidines and their cytotoxicity to human cancer cell lines [J]. *Molecules*, 2015, 20(1): 1151-60.
- [58] Huang Y P, Shih H P, Liang Y C, *et al.* Advanced generation of paeonol-phenylsulfonyl derivatives as potential anti-HBV agents [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(49): 43556-43562.
- [59] Zhang L, Qu L, Zhang B, *et al.* A convenient method for the synthesis of cyclophosphamide analogues [J]. *Phosphorus Sulfur Silicon Related Elements*, 2008, 183(2/3): 799-803.
- [60] 侯丙波, 郑丽玲, 绪广林, 等. 去甲丹皮酚衍生物的合成及其抗炎活性 [J]. 合成化学, 2011, 19(1): 28-31.
- [61] 楚小晶, 刘金宜, 绪广林, 等. 酮洛芬衍生物的合成及其抗炎活性 [J]. 抗感染药学, 2013, 10(2): 95-97.
- [62] 许同桃, 高 健, 许兴友, 等. 丹皮酚及其衍生物的研究进展 [J]. 中国药业, 2008, 17(3): 3-5.
- [63] 刘本臣. 丹皮酚的研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(11): 附 4-附 6.