

## 综述与专论

## 淫羊藿素的化学合成和结构修饰研究进展

韦纯永<sup>a</sup>, 王艳平<sup>b</sup>, 王京<sup>\*a</sup>, 张磊<sup>\*a</sup>

(遵义医科大学 a.药学院, b.第一临床学院, 贵州 遵义 563000)

**摘要:**淫羊藿素是天然淫羊藿属植物主要活性成分淫羊藿苷的苷元,是淫羊藿苷在体内发挥疗效的主要形式,具有多种药理活性。目前,淫羊藿素在中国已上市,主要用于不适合或患者拒绝接受标准治疗,且既往未接受过全身系统性治疗、不可切除的肝细胞癌的治疗。由于天然来源的淫羊藿素含量低,限制了对淫羊藿素的研究。因此,研究人员发展了多种淫羊藿素的化学合成方法。此外,人们还针对淫羊藿素的低生物活性、低水溶性等缺点进行结构修饰,得到了多种活性较好的淫羊藿素衍生物。总结了关于淫羊藿素的化学合成方法及结构修饰的文献报道,期望对淫羊藿素的后续研究提供帮助。

**关键词:**淫羊藿素;化学合成;结构修饰;衍生物;研究进展

**中图分类号:**R284 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)12-0001-08

**DOI:**10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0478

**Advance in Chemical Synthesis and Structural Modification of Icaritin** WEI Chun-yong<sup>a</sup>, WANG Yan-ping<sup>b</sup>, WANG Jing<sup>\*a</sup>, ZHANG Lei<sup>\*a</sup> (a.School of Pharmacy, b.The First Medicine College, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

**Abstract:** Icaritin, an aglycone of icariin, is the main active component of the genus *Epimedium* and the main active form of icariin *in vivo*, which has lots of pharmacological activities. Icaritin has been approved to enter the Chinese market for patients with unresectable hepatocellular carcinoma unsuitable or unwilling to receive standard therapy, and have not previously undergone systemic therapy. Due to the low concentration from natural sources, research on icaritin remains constrained. Therefore, a variety of chemical synthetic methods of icaritin have been developed. In addition, many efforts have been made to address the shortcomings of low biological activity and water solubility of icaritin by structural modifications. Various derivatives of icaritin with better activities have been obtained. This paper provides a comprehensive summary of the literature on chemical synthesis and structural modification of icaritin, with the aim of facilitating further research in this area.

**Key words:** icaritin; chemical synthesis; structural modification; derivative; research progress

淫羊藿是隶属于小檗科的一种多年生草本植物,约有 52 种,其中有超过 15 种在中医史册中有使用记载<sup>[1]</sup>,根据现行的 2020 版《中国药典》,其药用部分为淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿或朝鲜淫羊藿的干燥叶,主要功效为补肾阳、强筋骨、祛风湿。随着对淫羊藿属植物研究的不断深入,人们发现其还具有神经保护<sup>[2]</sup>、免疫调节<sup>[3]</sup>、抗炎<sup>[4]</sup>、抗骨质疏松<sup>[5]</sup>、抗病毒<sup>[6]</sup>、抗衰老<sup>[7]</sup>、抗肿瘤<sup>[8]</sup>、抗氧化<sup>[9]</sup>等药理作用。目前,从淫羊藿属植物中已经分离出黄酮、木脂素、多糖、生物碱、植物甾醇和酚酸等 260 多种成分,其中,黄酮类化合物主要包含淫羊藿苷类、宝藿苷类、朝藿苷类等活性成分<sup>[10,11]</sup>。

淫羊藿素(Icaritin, 1, 图 1)是淫羊藿属植物活性成分淫羊藿苷(Icariin, 2, 图 1)的糖水水解产

物,是一种异戊烯基取代的黄酮醇,具有多种药理活性,如抗肿瘤<sup>[12]</sup>、神经保护<sup>[13]</sup>、免疫调节<sup>[14]</sup>、调节骨代谢<sup>[15]</sup>、体内外抗炎<sup>[16]</sup>、抗氧化<sup>[17]</sup>和选择性雌激素受体的调节活性<sup>[18]</sup>等。其中,淫羊藿素的抗肿瘤活性引起了人们的广泛关注。研究表明,淫羊藿素对原发性肝癌有较好抗增殖作用<sup>[19]</sup>。淫羊藿素已于 2022 年 1 月由国家药品监督管理

收稿日期:2023-07-15;网络首发日期:2023-10-12

基金项目:黔科合基金项目(ZK[2023]499)。

作者简介:韦纯永(1997-),女,贵州遵义人,硕士生,主要研究方向为药物化学。

通讯作者:王京, E-mail: wangjing@zmu.edu.cn; 张磊, E-mail: lei\_chang@yeah.net。

引用本文:韦纯永,王艳平,王京,等.淫羊藿素的化学合成和结构修饰研究进展[J].化学试剂,2023,45(12):1-8。

局批准上市,主要用于晚期肝癌的治疗。

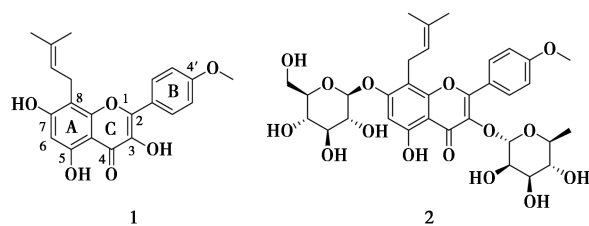


图 1 化合物 1,2 的化学结构

Fig.1 Chemical structures of compounds 1 and 2

淫羊藿素可以通过水解淫羊藿苷得到,但淫羊藿苷在淫羊藿属植物中含量低,且提取过程繁琐,不利于工业化生产。因此,对淫羊藿素的化学合成及结构修饰改造研究具有重要价值。

### 1 淫羊藿素的半合成方法

淫羊藿素的半合成主要以易得的山奈酚或山奈酚-4'-甲醚为原料。2015 年,Mei 等<sup>[20]</sup>以山奈酚为原料,经乙酰化、苄基化、脱乙酰基、甲基醚化、*O*-戊烯化、Claisen 重排和脱保护基合成淫羊藿素,总产率为 25.5%(图 2)。山奈酚的 4'-OH 甲基化、在 NaHCO<sub>3</sub> 存在下由 Eu(fod)<sub>3</sub> 催化的 Para-Claisen-Cope 重排是合成的关键步骤。

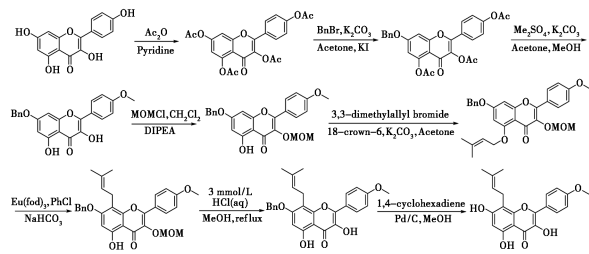


图 2 山奈酚为原料的淫羊藿素合成

Fig.2 Synthesis of icaritin using kaempferol as material

2017 年,孟坤等<sup>[21]</sup>以山奈酚-4'-甲醚为原料,利用半合成方法得到淫羊藿素,其特别之处在于利用镧系金属路易斯酸 Eu(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 催化重排反应,减少了副产物的产生,得到的淫羊藿素纯度可达 98%,产率超过 30%(图 3)。

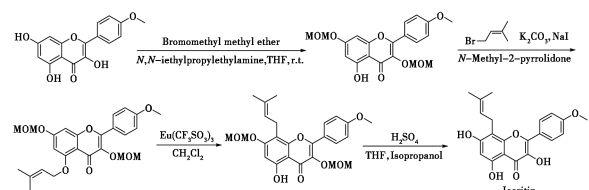


图 3 山奈酚-4'-甲醚为原料的淫羊藿素合成

Fig.3 Synthesis of icaritin using kaempferol 4'-methoxymethyl ether as material

### 2 淫羊藿素的全合成方法

淫羊藿素是一种异戊烯基取代的黄酮醇,核心结构是黄酮醇骨架及其 8 位取代的异戊烯基,其全合成的关键步骤在于黄酮醇骨架的构建以及将异戊烯基选择性引入到 8 位。

2008 年,李毅林等<sup>[22]</sup>以苯甲醇为原料,经过 12 步反应全合成得到淫羊藿素,合成的关键步骤是微波促 Claisen 重排,将黄酮环上的异戊烯基高选择性地引入到 8 位(图 4)。

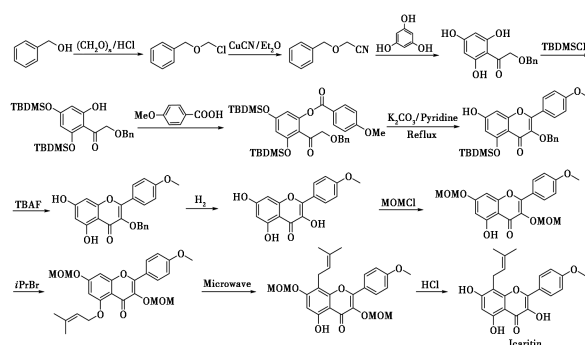


图 4 苯甲醇为起始原料的淫羊藿素全合成

Fig.4 Total synthesis of icaritin using benzyl alcohol as material

采用微波加热可以促进异戊烯基的重排,但在大规模制备中会增加生产成本,不利于工业化生产。2013 年,牟关敏等<sup>[23]</sup>以易得的间苯三酚为原料,经过 Houben-Hoesch 反应、一锅法 Algar-Flynn-Oyamada(AFO)反应和钨促异戊烯基重排等 8 步反应实现了淫羊藿素的合成,总产率 4.2%(图 5)。该路线采用一锅法 AFO 反应,避免使用微波促进重排,减少了反应步骤。

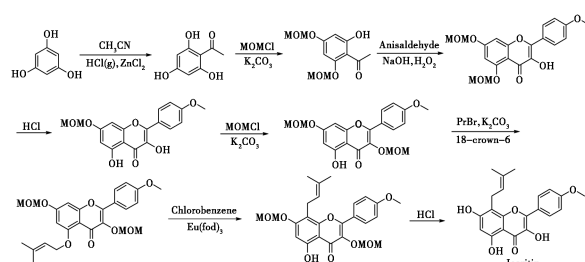


图 5 间苯三酚为起始原料的淫羊藿素全合成

Fig.5 Total synthesis of icaritin using phloroglucinol as material

2014 年,Nguyen 等<sup>[24]</sup>以 2,4,6-三羟基苯乙酮和 4-羟基苯甲酸为起始原料,经 Baker-Venkataraman 反应、氧化、氢解、*O*-戊烯化和 Claisen 重排和脱保护基等步骤合成了淫羊藿素,总产率为 23%,微波促 Claisen 重排是合成关键步骤

(图 6)。该方法虽延用了微波促 Claisen 重排策略,但其避免使用钨化合物促异戊烯基重排造成的耗时长、产率低等问题。

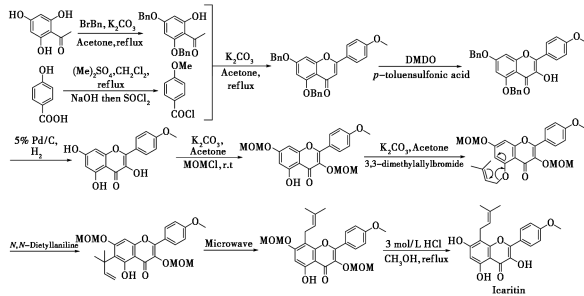


图 6 2,4,6-三羟基苯乙酮为起始原料的淫羊藿素全合成

Fig.6 Total synthesis of icaritin using 2,4,6-trihydroxyacetophenone as material

2019 年, Tong 等<sup>[25]</sup>以间苯三酚为原料,采用改进的 Algar-Flynn-Oyamada 环化和接力 Claisen-Cope 重排,经多步高效合成具有 *p*-糖蛋白抑制活性的淫羊藿素和  $\beta$ -脱水淫羊藿素,该方法为制备淫羊藿素类似物提供了新的思路(图 7)。

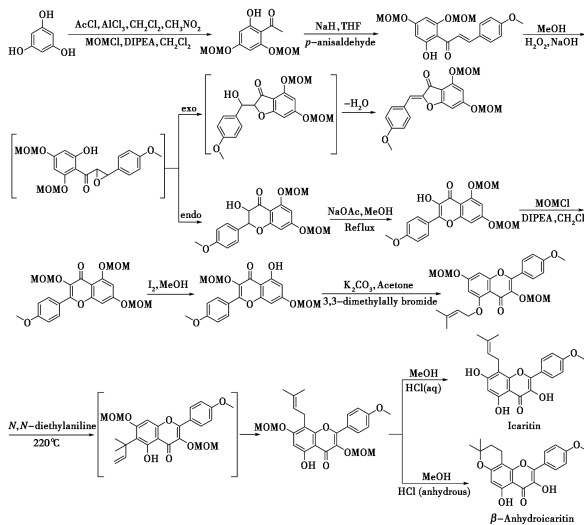


图 7 间苯三酚为起始原料的淫羊藿素和  $\beta$ -脱水淫羊藿素全合成

Fig.7 Total synthesis of icaritin and  $\beta$ -anhydroicaritin using phloroglucinol as material

以往合成淫羊藿素的主要策略是先构建黄酮醇骨架,再引入异戊烯基。然而,后引进促异戊烯基重排的反应会导致重排副产物的产生,增加分离难度且影响产物纯度。2020 年,张国林等<sup>[26]</sup>开发了一种新的淫羊藿素合成策略,该方法以 2',4',6'-三羟基苯乙酮为原料,经过 4 步反应合成得到淫羊藿素。该方法主要采用先引入异戊烯基、后构建黄酮醇骨架的合成策略。在有机多元

酸金属离子配合物的催化下先引入异戊烯基,再构建黄酮醇骨架,经过 4 步反应得到淫羊藿素,该路线具有简单、高效等特点(图 8)。

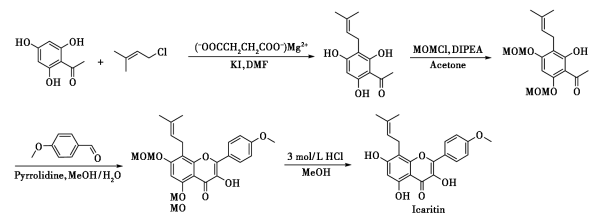


图 8 2',4',6'-三羟基苯乙酮为原料的淫羊藿素全合成

Fig.8 Total synthesis of icaritin using 2',4',6'-trihydroxyacetophenone monohydrate as material

在淫羊藿素的全合成过程中,保护基的选择也至关重要,以往使用的保护试剂主要是 MOMCl,该保护基在反应过程中不易除去。2022 年,隋月波等<sup>[27]</sup>报道了一种淫羊藿素合成方法,以 2-(苄氧基)-1-(2,4-双(苄氧基)-6-羟基苯基)乙-1-酮为原料,经过 5 步合成得到淫羊藿素。该方法也是在合成黄酮醇骨架前,先引入异戊烯基,避免重排副产物的产生。此外,该方法还采用易于脱除的苄基作为保护基,有利于淫羊藿素的纯化和工业化生产(图 9)。

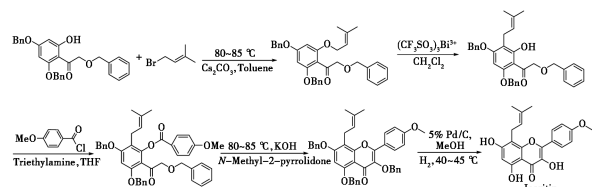


图 9 2-(苄氧基)-1-(2,4-双(苄氧基)-6-羟基苯基)乙-1-酮为原料的淫羊藿素全合成

Fig.9 Total synthesis of icaritin using 2-(benzyloxy)-1-(2,4-bis(benzyloxy)-6-hydroxyphenyl)ethanone as material

淫羊藿素具有广泛的药理活性,特别是抗肿瘤活性引起了人们的极大关注,但淫羊藿素深入的药理活性以及作用机制还有待进一步研究。基于基础研究和临床应用的迫切需要,开发高效合成淫羊藿素的工业化方法具有重要意义。目前,针对淫羊藿素的化学合成方法有半合成和全合成两种策略,但离工业化制备还有一定的差距,仍需要进一步探索。

### 3 淫羊藿素的结构修饰

淫羊藿素具有多种药理活性,在临床上具有

较好的应用,但其存在水溶性差、生物活性不强等缺点,降低了淫羊藿素的使用价值。因此,人们基于结构修饰和药效团拼合等原理,对淫羊藿素多个位点进行结构修饰改造,得到多种活性较好的淫羊藿素衍生物。本部分系统地介绍关于淫羊藿素结构修饰的研究进展。

### 3.1 3 位修饰

淫羊藿素具有治疗骨质疏松和调节骨代谢的作用,2010 年,李毅林等<sup>[28]</sup>将左旋精氨酸衍生物引入淫羊藿素的 3 位-OH,合成得到淫羊藿素左旋精氨酸衍生物 3(图 10)。小鼠实验证实,淫羊藿素左旋精氨酸衍生物可以增加切除卵巢模型小鼠的骨密度,且作用效果强于单独使用淫羊藿素和左旋精氨酸,表明二者协同效应增强了衍生物抗骨质疏松以及调节骨代谢的功效。

2019 年,龚琳慧等<sup>[29]</sup>通过点击化学将葡萄糖引入淫羊藿素 3 位-OH,得到了淫羊藿素葡萄糖衍生物 4(图 10)。葡萄糖基团的引入提升了淫羊藿素在水、生理盐水和 0.1%吐温-80 中的溶解度。此外,衍生物 4 对 HepG2、SMMC7721 细胞都较淫羊藿素表现出更强的抑制活性,并且正常肝细胞 LO2 在衍生物 4(100  $\mu\text{mol/L}$ )作用下有较高的存活率,表明衍生物 4 对正常肝细胞的毒性小。

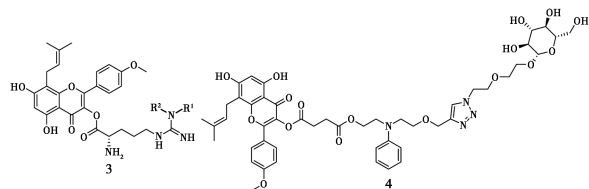


图 10 3 位修饰衍生物化学结构

Fig.10 Chemical structures of derivatives in 3-position

### 3.2 7 位修饰

2010 年,李毅林等<sup>[30]</sup>将具有不同调节骨代谢作用机制的淫羊藿素和 RGD 肽(含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸的短肽)结合,得到了淫羊藿素 RGD 肽衍生物 5(图 11),衍生物同时具备两个结构片段的结合位点。药理实验证明,RGD 肽的引入显著提高了淫羊藿素增强骨密度的作用。

2022 年,Dong 等<sup>[31]</sup>对淫羊藿素 7 位-OH 进行结构修饰,基于药效团拼合原理引入抗肿瘤药物去甲斑蝥素结构片段,得到了在体外对 HepG2 和 MCF-7 细胞有较好抑制活性的淫羊藿素去甲斑蝥素衍生物 6(HepG2:  $\text{IC}_{50} = 9.72 \mu\text{mol/L}$ ; MCF-7:  $\text{IC}_{50} = 2.68 \mu\text{mol/L}$ )(图 11),表明化合物

6 可以作为潜在的抗肿瘤先导物进行研究。

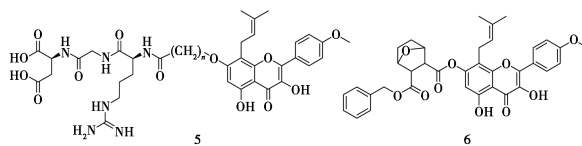


图 11 7 位修饰衍生物化学结构

Fig.11 Chemical structures of derivatives in 7-position

### 3.3 3,7 位的修饰

2015 年,Wang 等<sup>[32]</sup>将羧酸或羧酸酯基团引入淫羊藿素 3 位或 7 位-OH,其中,化合物 7、8(图 12)对 MCF-7、MDA-MB-435s 和 A549 这 3 种癌细胞的体外细胞毒活性高于淫羊藿素。构效关系分析表示,在淫羊藿素的 3、7 位-OH 分别引入极性基团,可以提高细胞毒活性,其中,3 位的修饰具有较好的活性。

2015 年,王晓军等<sup>[33]</sup>对淫羊藿素的 3、7 位-OH 进行结构修饰,得到了淫羊藿素衍生物 9、10(图 12)。通过 HPLC 法测定,相较于淫羊藿素,化合物 9、10 在生理盐水中具有较高溶解性。此外,基于大鼠模型的药代动力学测试表明,合成得到的化合物经口服给药后大鼠体内血药浓度及暴露量水平平均提高,半衰期较长,比淫羊藿素具有更好的药代动力学特性。

2017 年,Lin 等<sup>[34]</sup>首次报道了淫羊藿素类衍生物的抗菌活性,将抗菌肽小分子片段引入淫羊藿素的 3、7 位-OH,得到含有两个精氨酸基团的化合物 11(图 12)。化合物 11 通过破坏细胞膜,在体内外都对耐药革兰氏阳性菌表现出强大的抑菌活性,作用效果与万古霉素相当。

2019 年,王进欣等<sup>[35]</sup>对淫羊藿素的 3、7 位-OH 进行结构修饰,得到了化合物 12(图 12),通过小鼠模型发现衍生物具有缓解抗肿瘤药物环磷酰胺产生的骨髓抑制。

2022 年,刘接卿等<sup>[36]</sup>以两种淫羊藿素衍生物作为靶标蛋白配体(POI 配体),以来那度胺和 VHL 型配体(V0)作为 E3 配体,通过脂肪链或 PEG 链将两个配体结合,合成得到了淫羊藿素 PROTACs 分子。通过 CCK-8 法发现,合成的化合物对 CA46 细胞的抗肿瘤活性强于淫羊藿素。然后,对化合物 13(图 12)做了进一步的蛋白质组学分析,确定了 GRIA3 基因位点为淫羊藿素抗肿瘤的潜在靶标。

2023 年,Li 等<sup>[37]</sup>以淫羊藿苷为原料,通过选择性水解 3 位或 7 位的糖基,并将含 N 基团引入

水解得到的化合物,合成了 46 个含 N 的淫羊藿素衍生物并评价其对 HCC 细胞的细胞毒活性,其中,化合物 14(图 12)对 Hep3B( $IC_{50} = 3.9 \mu\text{mol/L}$ )、HepG2( $IC_{50} = 7.6 \mu\text{mol/L}$ )和 SMMC-7721( $IC_{50} = 3.1 \mu\text{mol/L}$ )这 3 种细胞都有较强的抑制活性,强于淫羊藿素和索拉菲尼。分子作用机制研究表明,化合物 14 通过阻滞细胞周期在 G0/G1 期并诱导细胞发生凋亡。构效关系研究发现,淫羊藿素 8 位的异戊烯基是抗原发性肝癌的必需基团,7 位-OH 的甲基化或者糖基化都会降低其抗肿瘤活性,3 位-OH 的鼠李糖基化则会提高淫羊藿素的抗肿瘤活性。

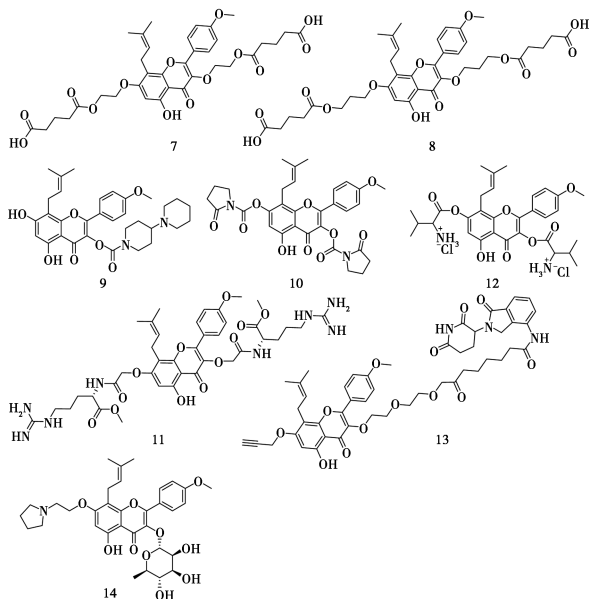


图 12 3、7 位修饰衍生物化学结构

Fig.12 Chemical structures of derivatives in 3,7-positions

### 3.4 3、5、7 位的修饰

2021 年,石富国等<sup>[38]</sup>报道了淫羊藿素甲基化衍生物的合成,在淫羊藿素的 3、5、7 位-OH 引入甲基,得到了衍生物 15~17(图 13),具有更加稳定的药代动力学性质,有望用于阿尔兹海默症的治疗。

2021 年,崔晗琦等<sup>[39]</sup>在淫羊藿素 3、7 位-OH 引入甲氧基,随后与不同的烷基化试剂反应,合成

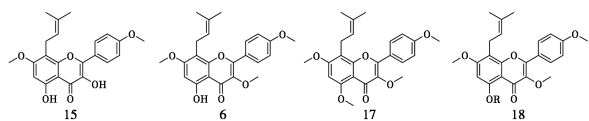


图 13 3、5、7 位修饰衍生物化学结构

Fig.13 Chemical structures of derivatives in 3,5,7-positions

得到了一系列 5-取代淫羊藿素烷基化产物 18(图 13),期望发现具有较好生物活性的淫羊藿素衍生物。

### 3.5 3、7、8 位的修饰

2008 年, Mario 等<sup>[40]</sup>对淫羊藿素的 3、7 位-OH,以及 8 位异戊烯基进行结构修饰,得到了化合物 19 和 20(图 14)。其中,淫羊藿素 3、7 位羟乙基双取代化合物 19 对磷酸二酯酶-5a1 的抑制活性( $IC_{50} = 0.074 \mu\text{mol/L}$ )与阳性药西地那非( $IC_{50} = 0.075 \mu\text{mol/L}$ )相当,且对人正常成纤维细胞无细胞毒性。淫羊藿素 8 位异戊烯基与 7 位-OH 环化衍生物 20( $IC_{50} = 45.5 \mu\text{mol/L}$ )活性显著降低,表明淫羊藿素 8 位异戊烯基片段对磷酸二酯酶-5a1 的抑制活性至关重要。

2009 年, Liu 等<sup>[41]</sup>合成一系列淫羊藿素 3、7 和 8 位结构修饰衍生物 21、22(图 14)。机制研究表明,该系列衍生物可以有效地抑制 P-gp 蛋白对抗肿瘤药物的外排功能,增加药物在肿瘤细胞中的积累量,提高抗肿瘤药物治疗效果。构效关系分析发现,淫羊藿素 8 位的异戊烯基和环醚结构是逆转肿瘤多药耐药的关键基团。

2009 年,李祎亮等<sup>[42]</sup>对淫羊藿素的 3、7 位-OH 进行烷基化修饰,而后对 8 位的异戊烯基进行水合修饰,得到系列淫羊藿素衍生物(图 14),代表化合物有 23 和 24。药理实验结果表明,衍生物 23( $IC_{50} = 1.47 \mu\text{g/mL}$ )和 24( $IC_{50} = 0.356 \mu\text{g/mL}$ )对 A549 细胞的抑制活性与阳性药阿霉素( $IC_{50} = 0.79 \mu\text{g/mL}$ )相当,但 8 位异戊烯基水合产物没有明显的抗肿瘤活性。

2012 年,蔡志明等<sup>[43]</sup>将硫化氢供体与淫羊藿素结合得到了淫羊藿素衍生物 25(图 14)。衍生物可在酶的作用下分解为淫羊藿素以及硫化氢,对治疗勃起功能障碍具有双重治疗作用。

2019 年,刘接卿等<sup>[44]</sup>对淫羊藿素进行结构修饰得到了化合物 26(图 14),经药理学实验证明,在相同的浓度下,化合物 26 对脂肪干细胞激活率是淫羊藿素的两倍,表明其促进干细胞的自我更新能力更强,更利于损伤组织的修复。

2019 年,张贵民等<sup>[45]</sup>合成了系列新型的淫羊藿素衍生物(图 14),其中衍生物 27 和 28 在小鼠模型表现出可以缓解环磷酸胺产生的骨髓抑制,两个衍生物增加白细胞和血小板总数的作用均强于淫羊藿素。

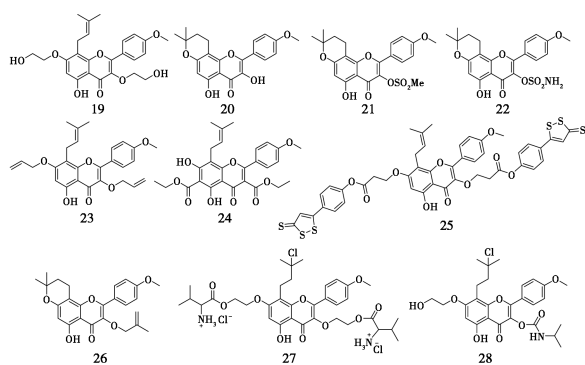


图 14 3、7、8 位修饰衍生物化学结构

Fig.14 Chemical structures of derivatives in 3, 7, 8-positions

### 3.6 其他位点的修饰

2008 年,李靖等<sup>[46]</sup>报道了一种水合淫羊藿素的制备方法,淫羊藿苷在 3 mol/L 盐酸和纤维素酶的水解作用下得到淫羊藿素,并且,在盐酸水解 3 位的鼠李糖过程中,伴随着 8 位异戊烯基双键的水合作用,即得衍生物 29(图 15)。

2017 年,Nguyen 等<sup>[47]</sup>在酸性条件、微波辅助下,以淫羊藿素为原料合成了  $\beta$ -脱水淫羊藿素,随后,将 Mannich 碱基引入淫羊藿素以及  $\beta$ -脱水淫羊藿素的 6 位,得到一系列新型淫羊藿素曼尼希碱衍生物,该系列化合物对 Hela、HCC1954 和 SK-OV-3 这 3 种癌细胞的细胞毒活性与阳性药顺铂相当或更强。其中,化合物 30、31(图 15)分别对 HCC1954 和 Hela 细胞具有选择性抑制作用。

2017 年,孟坤等<sup>[48]</sup>报道了氟可拉定的合成方法,包括以 2-(4-三氟甲基苯基)-3,5,7-三羟基-4H-苯并吡喃-4-酮为原料,以及由  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  催化的关键重排,制备得到淫羊藿素 4' 位三氟甲基修饰产物氟可拉定(32,图 15)。

2022 年,Cui 等<sup>[49]</sup>开发了一种简单、具有选择性的淫羊藿素烷基化反应,首先对淫羊藿素 7 和 8 位进行环化,3 位-OH 进行甲基化,而后将烷基引入 5 位-OH,得到了一系列  $\beta$ -脱水淫羊藿素烷基化产物。在体外实验中,化合物 33(图 15)对 HepG2、SW480、A549 和 MCF-7 的细胞增殖抑制效果最好,与阳性药他莫西芬相比,对 MCF-7 细胞具有选择性抑制作用。

2021 年,Hou 等<sup>[50]</sup>对淫羊藿素 A 环和 B 环结构进行修饰,引入活性基团,得到了一系列新颖的淫羊藿素衍生物。其中,化合物 34(图 15)对 RPMI 8226 细胞具有显著的细胞毒活性 ( $\text{IC}_{50} = 1.09 \mu\text{mol/L}$ ),且无明显的副作用,是治疗多发

性骨髓瘤的潜在先导化合物。构效关系分析发现,淫羊藿素 2 位苯环基团被取代苯环基团取代时,氯取代基的活性强于甲氧基。此外,氯取代基的位置和个数也会影响抗肿瘤活性。

近期,Cui 等<sup>[51]</sup>利用 NBS 催化  $\beta$ -脱水淫羊藿素和醇的级联反应,以中等产率合成了色酮-3,4-二酮系列淫羊藿素衍生物 35(图 15),衍生物对 HepG2 和 MCF-7 细胞在体外都表现出较好的细胞毒活性,有望成为治疗肝癌和乳腺癌的先导化合物。

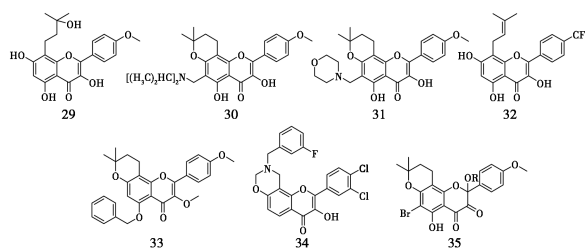


图 15 其他位修饰衍生物化学结构

Fig.15 Chemical structures of derivatives in other positions

## 4 结论与展望

淫羊藿素具有多种药理活性,如免疫调节、神经保护、骨保护、抗炎和拟雌激素样作用等。然而,淫羊藿素母体结构还存在生物活性弱、水溶性差、生物利用度低等问题。人们通过结构修饰改造,改善其水溶性,提高淫羊藿素的生物活性。淫羊藿素的结构修饰主要集中在 3、5、7 位-OH 以及 8 位异戊烯基,构效关系表明:(1) 3、7 位-OH 引入羧酸、糖基等极性基团,可增加水溶性及生物活性;(2) 引入活性功能基团有利于提高生物活性;(3) 8 位异戊烯基对大多生物活性来说是非必需结构,可进行多种修饰改造。目前,通过结构修饰获得一些具有较好活性的淫羊藿素衍生物,但也面临着一些问题:(1) 大部分淫羊藿素衍生物停留在实验室研究阶段,开展临床试验的化合物较少;(2) 淫羊藿素药理活性作用机制以及靶点不够明确,对结构修饰改造的指导不够精准。本文总结了关于淫羊藿素结构修饰的进展,并进行初步的构效关系分析,期望可以对淫羊藿素后续的结构修饰改造以及活性研究起到积极的作用。

### 参考文献:

- [1] MA H P, HE X R, YANG Y, et al. The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review

- [J]. *J. Ethnopharmacol.*, 2011, **134**(3): 519-541.
- [2] CHEN Y C, ZHENG Q, LU H, et al. Neuroprotective flavonoids from *Epimedium brevicornu* by inhibition of ferroptosis[J]. *Phytochem. Lett.*, 2023, **55**: 80-87.
- [3] 杨艳君, 李畅, 陈菲菲, 等. 淫羊藿多糖组成分析及其免疫调节作用研究[J]. 中国中药杂志, 2022, **47**(16): 4 358-4 364.
- [4] GAO Y, SHI W, TU C, et al. Immunostimulatory activity and structure-activity relationship of epimedin B from *Epimedium brevicornu* Maxim [J]. *Front. Pharmacol.*, 2022, **13**: 1 015 846.
- [5] ZHAO Y D, ZHANG X, YANG W Y, et al. New anti-pulmonary fibrosis prenylflavonoid glycosides from *Epimedium koreanum* [J]. *Chin. J. Nat. Med.*, 2022, **20**(3): 221-228.
- [6] CHO W K, MA J Y. Antiviral activity of *Epimedium koreanum* Nakai water extract against influenza viruses [J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, **146**: 112 581.
- [7] WU B, XIAO X, LI S S, et al. Transcriptomics and metabolomics of the anti-aging properties of total flavones of *Epimedium* in relation to lipid metabolism [J]. *J. Ethnopharmacol.*, 2019, **229**: 73-80.
- [8] CHENG P, YUKIO F, HASITA H, et al. Flavonoid compounds contained in *Epimedium herba* inhibit tumor progression by suppressing STAT3 activation in the tumor microenvironment [J]. *Front. Pharmacol.*, 2020, **11**: 262.
- [9] 李波, 李珺铭, 刘富饶, 等. 朝鲜淫羊藿中性多糖与酸性多糖的理化特征及抗氧化活性的比较 [J]. 化学试剂, 2022, **44**(3): 369-375.
- [10] WU H, LIEN E J, LIEN L L, et al. Chemical and pharmacological investigations of *Epimedium* species: A survey [J]. *Prog. Drug Res.*, 2003, **60**: 1-57.
- [11] ZHANG H M, WANG H, WEI J, et al. Comparison of the active compositions between raw and processed *epimedium* from different species [J]. *Molecules*, 2018, **23**(7): 1 656.
- [12] RONG Y, TU Y F, YIN T J, et al. Rapid intestinal glucuronidation and hepatic glucuronide recycling contributes significantly to the enterohepatic circulation of icaritin and its glucuronides *in vivo* [J]. *Arch. Toxicol.*, 2020, **94**(11): 3 737-3 749.
- [13] XU Y Y, LU X Y, ZHANG L, et al. Icaritin activates Nrf2/Keap1 signaling to protect neuronal cells from oxidative stress [J]. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2021, **97**(1): 111-120.
- [14] TAO H M, LIU M Y, WANG Y, et al. Icaritin induces anti-tumor immune responses in hepatocellular carcinoma by inhibiting splenic Myeloid-derived suppressor cell generation [J]. *Front. Immunol.*, 2021, **12**: 609 295.
- [15] WEI Q S, WANG B, HU H L, et al. Icaritin promotes the osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via the regulation of sclerostin expression [J]. *Int. J. Mol. Med.*, 2020, **45**(3): 816-824.
- [16] HUANG F Y, ZHANG Y D, XU Y F, et al. Analgesic, anti-inflammatory and sedative/hypnotic effects of Icaritin, and its effect on chloride influx in mouse brain cortical cells [J]. *Cell. Mol. Biol.*, 2019, **65**(7): 99-104.
- [17] SONG Y H, CAI H, ZHAO Z M, et al. Icaritin attenuated oxidative stress induced-cardiac apoptosis by mitochondria protection and ERK activation [J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2016, **83**: 1 089-1 094.
- [18] TIONG C T, CHEN C, ZHANG S J, et al. A novel prenylflavone restricts breast cancer cell growth through AhR-mediated destabilization of ER $\alpha$  protein [J]. *Carcinogenesis*, 2012, **33**(5): 1 089-1 097.
- [19] LI K X, XIAO K M, ZHU S, et al. Chinese herbal medicine for primary liver cancer therapy: Perspectives and challenges [J]. *Front. Pharmacol.*, 2022, **13**: 889 799.
- [20] MEI Q G, WANG C, ZHAO Z G, et al. Synthesis of icaritin from kaempferol through regioselective methylation and para-Claisen-Cope rearrangement [J]. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, **11**: 1 220-1 225.
- [21] 孟坤, 方芳, 张彦重, 等. 一种淫羊藿素的合成方法: 201 710 565 481.4 [P]. 2017-09-15.
- [22] 李毅林, 朱轶才, 张洁, 等. 一种天然产物淫羊藿苷类化合物的全合成方法: 200 610 165 354.7 [P]. 2008-06-25.
- [23] 牟关敏, 蒲文臣, 周敏, 等. 淫羊藿素的合成 [J]. 有机化学, 2013, **33**(6): 1 298-1 303.
- [24] NGUYEN V S, SHI L, LI Y, et al. Total synthesis of icaritin via microwave-assistance claisen rearrangement [J]. *Lett. Org. Chem.*, 2014, **11**: 677-681.
- [25] TONG J, LIU C, WANG B. Improved synthesis of icaritin and total synthesis of  $\beta$ -anhydroicaritin [J]. *Chem. Res. Chin. Univ.*, 2019, **35**(4): 616-620.
- [26] 张国林, 王淳, 熊伟, 等. 一种简便高效的淫羊藿素及其衍生物的全合成方法: 201 910 939 978.7 [P]. 2020-01-14.
- [27] 隋月波, 王本利. 一种脱水淫羊藿素中间体化合物: 202 011 334 477.5 [P]. 2022-05-27.
- [28] 李毅林, 朱轶才, 张洁, 等. 一种左旋精氨酸衍生物淫羊藿黄酮结合物及其制备方法: 201 010 003 415.6 [P]. 2010-09-22.
- [29] 龚琳慧, 宿冬远, 顾健, 等. 淫羊藿素衍生物的合成及其体外抗肝癌活性研究 [J]. 中药材, 2019, **42**(5): 1054-1058.

- [30] 李毅林, 朱轶才, 张洁. 一种 RDG 肽-淫羊藿黄酮结合物、及其制备方法和应用; 201 010 194 808. X [P]. 2010-12-29.
- [31] DONG W W, WANG X H, QIAN S, et al. Regio-selective synthesis and activity research on 7-icariitin norcantharidin conjugates [J]. *Nat. Prod. Res.*, 2022, DOI: 10.1080/14786419.2022.2121828.
- [32] WANG C, WU P, SHI J F, et al. Synthesis and cancer cell growth inhibitory activity of icaritin derivatives [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **100**: 139-150.
- [33] 王晓军, 周平健, 阳传文, 等. 淫羊藿苷类化合物及其应用; 201 410 586 824.1 [P]. 2015-03-04.
- [34] LIN S M, KOH J J, AUNG T T, et al. Semisynthetic flavone-derived antimicrobials with therapeutic potential against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *J. Med. Chem.*, 2017, **60**: 6 152-6 165.
- [35] 王进欣, 关永霞, 齐长鹏. 一种淫羊藿苷元衍生物及其制备方法和用途; 201 810 253 229.4 [P]. 2019-10-22.
- [36] 刘接卿, 李婕, 张佩玺, 等. 淫羊藿素 PROTACs 及其制备方法和应用; 202 210 546 723.6 [P]. 2022-08-12.
- [37] LI J C, SHEN S, LIU Z J, et al. Synthesis and structure-activity analysis of icaritin derivatives as potential tumor growth inhibitors of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J. Nat. Prod.*, 2023, **86**: 290-306.
- [38] 石富国, 杨锋, 潘虹. 一种淫羊藿素甲基化结构修饰化合物及其制备方法和应用; 202 110 006 593.2 [P]. 2021-02-19.
- [39] 崔晗琦, 赵长阔, 董维维, 等. 选择性烷基化合成 5-取代的淫羊藿素衍生物 [J]. *遵义医科大学学报*, 2021, **44**(2): 183-187.
- [40] MARIO D A, GERMANA V G, ESTHER D C, et al. Potent inhibition of human phosphodiesterase-5 by icariitin derivatives [J]. *J. Nat. Prod.*, 2008, **71**: 1 513-1 517.
- [41] LIU D F, LI Y P, OU T M, et al. Synthesis and antimulti-drug resistance evaluation of icariitin and its derivatives [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**: 4 237-4 240.
- [42] 李祎亮, 石玉, 刘巍, 等. 3,5,7-三羟基黄酮类衍生物、其制备方法和用途; 200 810 053 272.2 [P]. 2009-12-02.
- [43] 蔡志明, 卞劲松, 吴海霞. S-淫羊藿素化合物、合成方法及用途; 201 110 258 374. X [P]. 2012-04-18.
- [44] 刘接卿, 林倩玉, 辛华, 等. 一类黄酮衍生物及其制备方法和医药用途; 201 910 406 930. X [P]. 2019-08-27.
- [45] 张贵民, 黄文波, 杨德亮, 等. 一种淫羊藿苷元衍生物及其制备方法和用途; 201 810 253 109.4 [P]. 2019-10-22.
- [46] 李靖, 孟坤. 水合淫羊藿素的制备方法; 200 710 179 673.8 [P]. 2008-06-18.
- [47] NGUYEN V S, SHI L, WANG S C, et al. Synthesis of icaritin and  $\beta$ -anhydroicaritin Mannich base derivatives and their cytotoxic activities on three human cancer cell lines [J]. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 2017, **17**: 137-142.
- [48] 孟坤, 张彦重, 方芳, 等. 氟可拉定的合成方法; 201 710 565 817.7 [P]. 2017-07-12.
- [49] CUI H Q, WANG X H, ZHAO C K, et al. Selective alkylation of  $\beta$ -anhydroicaritin and their biological evaluation on anticancer [J]. *Nat. Prod. Res.*, 2022, **36**(8): 2 032-2 036.
- [50] HOU Y, KUANG W B, MIN W J, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of icaritin derivatives as novel putative DEPTOR inhibitors for multiple myeloma treatment [J]. *J. Med. Chem.*, 2021, **64**: 14 942-14 954.
- [51] CUI H Q, WANG X H, QIAN S, et al. NBS promoted cascade reaction of  $\beta$ -anhydroicaritin and alcohols [J]. *Green Chem. Lett. Rev.*, 2023, **16**: 2 148 836.