

· 综述 ·

依布硒的生理活性及合成方法研究进展

刘晓盈^a, 孙一鸣^a, 赵宇亭^a, 吴显东^a, 马鹏程^b, 杨超^a, 郑灿辉^a (第二军医大学, a.药学院; b.学员旅, 上海 200433)

[摘要] 有机硒类化合物是一类具有广泛生理活性的生物活性物质。依布硒是其代表化合物,它作为谷胱甘肽过氧化物酶的小分子模拟物可以被用于心脑血管疾病、炎症和噪声致听力损伤等多种疾病的治疗。笔者简要综述了依布硒的生理活性和合成方法的研究进展。

[关键词] 依布硒;有机硒类化合物;谷胱甘肽过氧化物酶;生理活性;合成方法

[中图分类号] R914 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)01-0005-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.002

Progress on physiological activities and synthetic methods of ebselen

LIU Xiaoying^a, SUN Yiming^a, ZHAO Yuting^a, WU Xiandong^a, MA Pengcheng^b, YANG Chao^a, ZHENG Canhui^a (a.School of Pharmacy, b. Cadet Brigade, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Organoselenium compounds are bioactive substances with extensive physiological activities. As a representative compound, ebselen could be used as mimics of glutathione peroxidase, and in the treatment of many diseases, such as cardiovascular and cerebrovascular diseases, inflammation and noise-induced hearing loss. The research progress in physiological activities and synthetic methods of ebselen were reviewed in this paper.

[Key words] ebselen; organoselenium compounds; glutathione peroxidase; physiological activities; synthetic methods

有机硒类化合物是一类具有广泛生理活性的生物活性物质^[1]。依布硒是其中研究最为深入的一个代表化合物^[2],它被用于心脑血管疾病、炎症和噪声致听力损伤等多种疾病的治疗研究。本文主要对依布硒的生理活性和合成方法的研究进展进行简要综述。

1 依布硒的生理活性

依布硒(ebselen),化学名为2-苯基-1,2-苯并异硒唑-3(2H)-酮,分子式为C₁₃H₉N₂OSe,其结构如图1所示,为淡黄色晶体。依布硒属于硒唑酮类化合物,含有特殊的Se-N键,Se原子与周围依布硒或其他结构中的“O”原子发生分子间作用力,使得Se-N键周围电子云密度降低,具有亲电性,极容易断裂。一旦遇上活泼的氧自由基(ROS)或氮自由基(RNS),Se-N键断裂并与自由基发生反应消耗掉自

由基,故依布硒具有很好的抗氧化性^[3]。

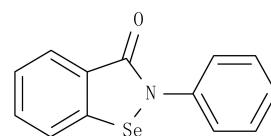


图1 依布硒的化学结构

因此,依布硒进入生物体内以后,能够作为一种谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)模拟物,参与到谷胱甘肽(GSH)还原过氧化物过程。以H₂O₂为例,依布硒的Se-N键断裂,其中Se原子结合一个GSH并与另外一个GSH反应,2个GSH氧化为氧化型谷胱甘肽(GSSG),同时将H₂O₂还原为H₂O,Se原子与-OH连接。依布硒脱去一分子水,Se-N键再次形成,回到依布硒的最初结构^[4](图2)。该过程周而复始,使依布硒起到催化作用,促进ROS和RNS等高活性物质在生物体内的分解代谢,从而保护细胞免受其损伤^[5]。

基于该作用机制,依布硒被用于多种疾病治疗,包括心脑血管疾病治疗、抗炎和噪声致听力损伤防治的研究。依布硒通过清除自由基,减少氧化应激以保护受损的心脑血管;依布硒通过抑制血管或组织中的肿瘤坏死因子(TNF-α)、干扰素-γ(IFN-γ)等

[基金项目] 第二军医大学大学生创新能力培养基金(MS2014059)资助

[作者简介] 刘晓盈,药学本科2013级学员.E-mail:1070076491@qq.com

[通讯作者] 郑灿辉,副教授.研究方向:药物合理设计与合成.Tel:(021)81871240;E-mail:canhuizheng@smmu.edu.cn

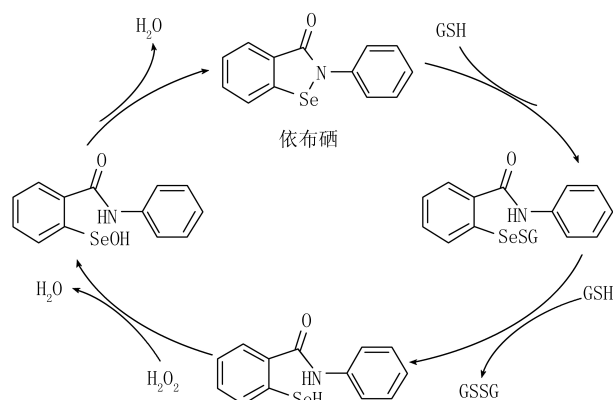


图2 依布硒模拟谷胱甘肽过氧化物酶的作用机制

细胞因子的释放并促进白细胞介素-10(IL-10)的释放以取得抗炎效果^[6]。噪声暴露后导致耳部 ROS/RNS 的产生和堆积,促发级联生化反应,最终损害毛细胞和其他耳蜗结构,会导致听力损伤^[7,8]。该药物在临床前研究的多个动物模型中表现出对暂时性和永久性听阈偏移的防治效果,且由于本品发挥的是催化作用,低剂量就能起到很好的效果^[2,5,8,9]。该药物目前正在开展人体临床试验,初步展现出良好前景^[10,11]。

2 依布硒的合成方法

依布硒具有较为特殊的硒唑酮结构骨架,合成具有一定难度。目前已报道的常用合成方法有3种,分别为通过 N-苯基苯甲酰胺邻位锂化、通过过渡态金属 Cu 催化和通过双邻苯甲酸二硒中间体构建硒唑酮类骨架。

2.1 N-苯基苯甲酰胺邻位锂化法 Chang 等^[12]报道用苯甲酸作为原料,与二氯亚砷、苯胺在干燥无水环境中反应得到 N-苯基苯甲酰胺,在无水无氧 0 °C 环境中加入正丁基锂反应半小时,再加入硒粉反应半小时,降温至零下 78 °C 加入溴化铜反应半小时,放置室温下进行一系列分离纯化即可得到最终产物依布硒(图3)。文献中显示产率为 14%。此方法中所需条件无水无氧以及零下 78 °C 较为苛刻,正丁基锂极为活泼易燃烧爆炸,危险性增加,且产率不理想。

2.2 过渡态金属 Cu 催化法 Balkrishna 等^[13]报道该方法中以 2-碘-N-苯基苯甲酰胺和硒粉为原料,以碘化铜、邻菲罗啉、碳酸钾为催化剂,N,N-二甲基甲酰胺(N,N-Dimethylformamide,DMF)为溶剂,油浴并隔绝空气和水分的条件下反应得到依布硒(图4)。具体方法为首先将等摩尔比的碘化铜与邻菲罗啉在适量 DMF 溶液中搅拌溶解,再将原料 2-碘-N-苯基苯甲酰胺、硒粉等摩尔比(硒粉可适当过

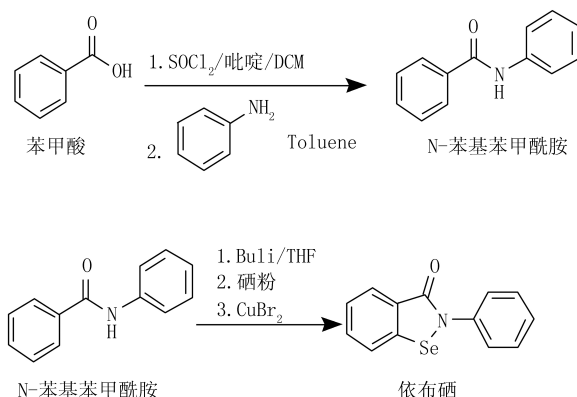


图3 N-苯基苯甲酰胺邻位锂化法合成路线

量)和 1.5 当量的碳酸钾投入,在 110 °C、氮气保护条件下回流加热反应,8 h 左右即可反应完全,再通过萃取、过柱、旋蒸等分离纯化的方法得到依布硒。文献中此方法的产率为 84%。

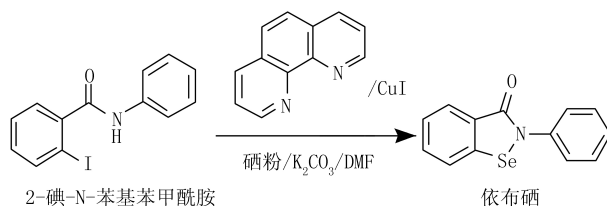


图4 过渡态金属 Cu 催化法合成路线

2.3 双邻苯甲酸二硒中间体法 该方法以邻氨基苯甲酸、硒粉为原料经多步反应生成依布硒。其关键是用新制备的邻氨基苯甲酸重氮盐生成中间产物 2,2'-二硒化双苯甲酸。然后加入二氯亚砷反应使二硒键断开生成活泼的酰氯,再与苯胺反应脱去氯化氢得到最终产物^[14](图5)。

有较多研究者尝试寻找简便且能提高产率的 2,2'-二硒化双苯甲酸制备方法^[14,15]。有研究者^[14]用 Se-KBH₄-NaOH(8:1:10 摩尔比)体系和聚乙二醇 600(PEG-600)催化剂来参与合成 K₂Se₂,并在制备依布硒步骤中用乙醚-水混合溶液作为溶剂,用碳酸氢钠代替三乙胺作为除酸剂除去反应中生成的盐酸,在 0~5 °C 温度下得到依布硒。改进后,中间体 2,2'-二硒化双苯甲酸收率达 90.7%,最后一步产率达 89.4%,总收率达 65.4%。不仅提高了产率,而且节约成本,减少污染,反应条件温和,易操作且更为安全。另有文献报道用水合肼与硒粉在碱性条件下合成 K₂Se₂使中间体 2,2'-二硒化双苯甲酸收率达 90.1%,并在制备依布硒最后一步反应过程中室温条件下控制加入上一步反应产物 2-氯硒苯甲酰氯的滴速,该条件下最后一步产率达 92.6%,总收率为 68.4%^[16]。

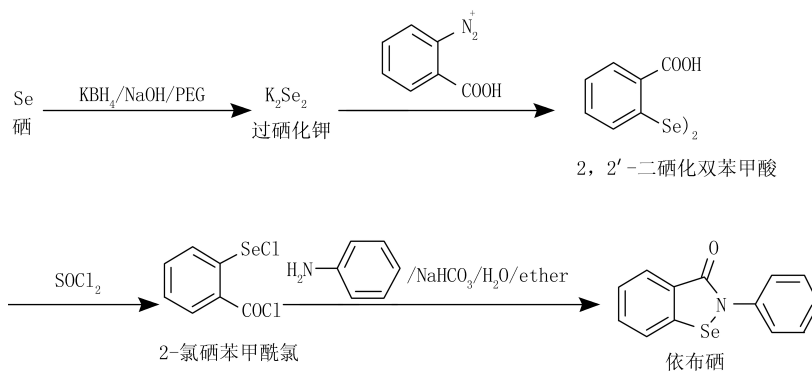


图5 双邻苯甲酸二硒中间体法合成路线

综上所述,第一种方法利用正丁基锂锂化 N-苯基苯甲酰胺,该反应路线试剂较昂贵,反应条件较苛刻,且收率不是很理想。第二种方法利用较新的过渡态金属催化方法,具有反应试剂催化量、条件温和、路线短以及利于衍生物合成等优点。而第三种方法经过 4 步来合成目标化合物,路线较长,但是产率较高、反应条件适合放大生产,是目前工业化生产的主要方法。依布硒第三种合成方法的改进被报道相对较多^[14~17]。

3 结语

依布硒作为高抗氧化活性的一类有机硒类化合物,在临床试验中已被证实其安全性,因此在心脑血管疾病治疗、抗炎和噪声致听力损伤防治药物开发方面有着较高的应用价值与前景。与此同时,依布硒也存在水溶性差、作用选择性不够高和作用分子机制仍不够明确等缺点^[18]。因此,依布硒衍生物的合成和生物活性评价,及该类化合物作用分子机制的深入研究值得研究者进一步探索。该领域的持续研究,有望推动有机硒类化合物最终应用于临床,为人类健康做出贡献。

【参考文献】

[1] Mugesh G, Singh HB. Synthetic organoselenium compounds as antioxidants: glutathione peroxidase activity [J]. Chem Soc Rev, 2000, 29, 347-357.

[2] Pourbakht A, Yamasoba T. Ebselen attenuates cochlear damage caused by acoustic trauma [J]. Hear Res, 2003, 181(1-2): 100-108.

[3] Thomas SP, Satheshkumar K, Mugesh G, et al. Unusually short chalcogen bonds involving organoselenium: insights into the Se-N Bond cleavage mechanism of the antioxidant Ebselen and Analogues [J]. Chem Eur, 2015, 21(18): 6793-6800.

[4] Oriani L, Toppo S. Organochalcogen peroxidase mimetics as potential drugs: a long story of a promise still unfulfilled [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 66: 65-74.

[5] Lynch ED, Gu R, Pierce C, et al. Ebselen-mediated protec-

tion from single and repeated noise exposure in rat [J]. Laryngoscope, 2004, 114(2): 333-337.

[6] Azad GK, Tomar RS. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways [J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(8): 4865-4879.

[7] Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss [J]. Drug Discov Today, 2005, 10(19): 1291-1298.

[8] Kil J, Pierce C, Tran H, et al. Ebselen treatment reduces noise induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxidase [J]. Hear Res, 2007, 226(1-2): 44-51.

[9] Yamasoba T, Pourbakht A, Sakamoto T, et al. Ebselen prevents noise-induced excitotoxicity and temporary threshold shift [J]. Neurosci Lett, 2005, 380(3): 234-238.

[10] Lynch ED, Kil J. Development of ebselen, a glutathione peroxidase mimic, for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss [J]. Semin Hear, 2009, 30(1): 47-55.

[11] Kil J, Lynch ED, Griffiths S, et al. Efficacy of SPI-1005 for prevention of noise-induced hearing loss: phase 2 clinical trial results [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 151(1 suppl): 83-84.

[12] Chang TC, Huang ML, Hsu WL, et al. Synthesis and biological evaluation of ebselen and its acyclic derivatives [J]. Chem Pharm Bull, 2003, 51(12): 1413-1416.

[13] Balkrishna SJ, Bhakuni BS, Chopra D, et al. Cu-catalyzed efficient synthetic methodology for ebselen and related Se-N heterocycles [J]. Org Lett, 2010, 12(23): 5394-5397.

[14] 肖颖歆, 刘秀芳, 徐汉生. 依布硒合成的改进 [J]. 中国医药工业杂志, 1997, 28(12): 535-537.

[15] 孙青龔, 刘超美, 吴秋叶, 等. 依布硒林的合成 [J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(4): 459-460.

[16] 韩秀丽, 李红萍, 马晓健. 依布硒的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(7): 391-392.

[17] 陈宝泉, 马宁, 曾海霞, 等. 依布硒的合成工艺研究 [J]. 西北药学杂志, 2003, 18(1): 45.

[18] 刁明芳, 孙建军. 感音性耳聋的药物治疗进展 [J]. 中华耳科学杂志, 2010, 8(2): 174-178.

· 综述 ·

辐射防护相关信号通路研究现状

王 静¹, 章越凡², 李铁军^{1,2} (1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 第二军医大学药学院药理教研室, 上海 200433)

[摘要] 人们在生活中接触到各种辐射, 长期或者大剂量的辐射能够导致组织损伤, 其机制通常与细胞凋亡、坏死、炎症等相关。目前关于辐射防护的研究越来越多, 其中涉及多条通路, 代表性的通路有: NF κ B 通路、MAPK 通路、PI3K/Akt 通路、p53 通路以及 STAT3 通路。笔者综述了上述通路在辐射防护领域的作用与研究现状。

[关键词] 电离辐射; 辐射防护; 信号通路

[中图分类号] R81

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)01-0008-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.003

Signaling pathways involved in radioprotection

WANG Jing¹, ZHANG Yuefan², LI Tiejun^{1,2} (1. College of Pharmacology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] People do have some risks of exposing to the radiation during their daily life. Longtime or megadose ionizing radiation can induce tissue damage, which is related to cell apoptosis, necrosis and inflammation, etc. Currently, more and more radio protective agents were developed and several signaling pathways were involved. NF κ B, MAPK, PI3K/Akt, p53 and STAT3 signaling pathways were reviewed in this article.

[Key words] ionizing radiation; radioprotection; signaling pathway

1 辐射与辐射防护

辐射是指具有能量的粒子(如 α 粒子、 β 粒子或质子)或波(如X射线、 γ 射线)通过媒介在空间传导的过程,按照分类方法不同分为:自然产生的辐射和人为产生的辐射或电离辐射和非电离辐射。自然辐射通常来自于光、空气、水以及土壤中的放射性元素。人为产生的辐射最主要的来源是辐射在医学诊断治疗中的应用,如X射线、核医学以及放射性疗法,人为产生辐射的其他来源包括核事故以及恐怖袭击等。一般人们常说的辐射是指电离辐射,不管哪种来源的辐射,长期或者大剂量的辐射均会造成人体损伤^[1]。其中电离辐射会对人体代谢、造血、免疫系统造成显著的影响,当人们短时间内接触到大量剂量的离子辐射会出现一系列的急性症状,诱发

急性放射性综合征。造血综合征、胃肠综合征以及神经血管综合征是三大典型的急性放射性综合征^[2]。加强辐射防护,预防或减轻放射病已成为当今医药卫生领域亟待解决的重要课题。为了提高放射性治疗对癌症患者的治疗效果,减轻辐射的副作用,目前包括抗氧化类、细胞因子类、中草药类等在内的多种辐射防护剂被发现与研究^[2,3]。辐射防护剂会激活众多的信号通路,启动机体的防护机制,来抵消辐射产生的毒性作用,本文总结近期的文献报道,对参与辐射防护的生物信号通路研究现状进行综述。

2 辐射防护相关信号通路研究现状

目前,与辐射防护相关的生物信号通路主要有: NF κ B 通路、Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) 通路、PI3K/Akt 通路、p53 通路以及 STAT3 通路。

2.1 NF κ B 信号通路 1986年, NF κ B 作为 B 细胞上的转录因子首次被发现。NF κ B 基本存在于所有的细胞上,并且与细胞的增殖、分化、免疫与炎症反应有关。在哺乳动物细胞中, NF κ B 作为一个转录

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项: 军队特需药品发现技术平台(2011ZXJ09201-012)

[作者简介] 王 静, 硕士研究生. Tel: 18202158661; E-mail: wangjing93w@126.com

[通讯作者] 李铁军, 博士, 副教授. 研究方向: 心脑血管药理. Tel: (021)81870236; E-mail: ltj204@163.com