

# 拟提名 2023 年度云南省科学技术奖项目公示内容

## 一、项目名称:

若干植物来源萜类化合物结构与生物活性研究

## 二、提名者及提名等级

提名者: 中国科学院昆明分院

提名等级: 云南省自然科学奖二等奖

## 三、项目简介

萜类化合物是中药和天然药物中数量最多、结构类型最为丰富多样的天然产物,在植物生长发育、抵御天敌、吸引有益生物过程中发挥重要功能,也是香精香料的重要来源。尤为重要的是萜类化合物具有广泛的生物活性,是创新药物发现的源泉,抗疟疾药物青蒿素和抗肿瘤药物紫杉醇都来源于萜类化合物。该项目在 NSFC-云南联合基金、国家自然科学基金面上项目等资助下,开展云南特色药用植物中萜类化合物的结构和生物活性研究,新颖结构和药物先导化合物的发现取得重要进展。主要创新性成果如下:

**1、药用植物中新颖结构萜类化合物和新活性萜类成分取得创新性发现:** 从 10 种药用植物中发现萜类化合物 181 个,其中新化合物 83 个,包括新骨架、新颖结构化合物 20 个,发现抗糖尿病、细胞毒活性、神经营养、舒张血管等重要活性化合物 35 个。从**莪术**属地中

海荚蒾 (*Viburnum tinus* cv. *variegatus*) 中发现 2 个新骨架 vibsane 二萜；从枪刀属红点草 (*Hypoestes Phyllostachys*) 中发现 3 个结构重排的新骨架半日花烷型二萜；从荚蒾属珊瑚树 (*V. odoratissimum*) 中发现 hupehenol B 和 hupehenol E 是天然产物中活性最好的 11 $\beta$ -HSD1 选择性抑制剂。研究结果为创新天然药物的研究开发奠定物质基础，并为相关植物资源开发利用提供科学依据。

**2、药用植物中萜类化合物作用机制研究取得重要进展：**首次发现药用植物苏木中卡山烷二萜 phanginin A 具有抑制肝糖异生和降低糖尿病 ob/ob 小鼠血糖的新型药理活性，并揭示 phanginin A 不同于现有糖尿病治疗药物的独特新机制，主要通过激活肝脏中 SIK1 增加 PDE4 活性并进而抑制 cAMP/PKA/CREB 信号通路来抑制糖异生。研究结果为抗糖尿病原创新药研发提供先导化合物，具有进一步研究价值。

**3、重要萜类化合物的结构修饰与优化取得重要进展：**对具有重要活性的萜类化合物 vibsantin B、hupehenol B、hupehenol E、ent-kaur-16-en-19-oic acid、雪胆甲素开展结构修饰与优化，合成衍生物 150 个，发现细胞毒活性、抗糖尿病和神经营养等活性显著衍生物 43 个，阐明了活性化合物的构效关系，并发现其中 3 个化合物具有进一步抗肿瘤和抗糖尿病开发价值。以三七中原人参二醇为原料，实现抗糖尿病活性成分 hupehenol A、hupehenol B 和 hupehenol E 的立体选择性合成。通过中药雪胆中雪胆甲素的化学转化研究，采用多样性导向策略合成骨架多样的化合物，为天然产物结构修饰策略提供了参考。

该项目研究成果在 *J. Med. Chem.*、*Org. Lett.*、*Eur. J. Med. Chem.*、*Mol. Metab.* 等国际著名期刊发表。20 篇核心论文累计影响因子 91.055，他引 220 次；8 篇代表性论文累计影响因子 53.802，他引 96 次。获得授权专利 6 项。培养 10 名博士研究生和 2 名硕士研究生，其中 3 名博士研究生已经晋升为正高级职称，4 名博士生晋升为副高级职称；2 人入选中国科学院青年创新促进会、中科院“西部之光”计划、云南省“兴滇英才支持计划”青年人才。

#### 四、代表性论文专著目录

1. Shao, Li-Dong<sup>#</sup>; Su, Jia<sup>#</sup>; Ye, Baixin<sup>#</sup>; Liu, Jiang-Xin<sup>#</sup>; Zuo, Zhi-Li; Li, Yan; Wang, Yue-Ying<sup>\*</sup>; Xia, Chengfeng<sup>\*</sup>; Zhao, Qin-Shi<sup>\*</sup>, Design, synthesis, and biological activities of vibsantin B derivatives: a new class of HSP90 C-terminal inhibitors. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 9053-9066.
2. Wu, Xing-De; Luo, Dan; Tu, Wen-Chao; Deng, Zhen-Tao; Chen, Xue-Jiao; Su, Jiao; Ji, Xu<sup>\*</sup>; Zhao, Qin-Shi<sup>\*</sup>, Hypophyllins A-D, labdane-type diterpenoids with vasorelaxant activity from *Hypoestes phyllostachya* "Rosea". *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6484-6487.
3. Ren, Jian; Shi, Xin; Li, Xiao-Nian; Li, Lai-Wei; Su, Jia; Shao, Li-Dan<sup>\*</sup>; Zhao, Qin-Shi<sup>\*</sup>, Synthesis of a small-molecule library with skeletal diversity from hemslecin A via the reaction-discovery strategy. *Org Lett* **2016**, *18*, 3948-3951.
4. Gao, Xiu; Shao, Li-Dong; Dong, Liao-Bin; Cheng, Xiao; Wu, Xing-De; Liu, Fei; Jiang, Wei-Wei; Peng, Li-Yan; He, Juan<sup>\*</sup>; Zhao, Qin-Shi<sup>\*</sup>, Vibsatins A and B, Two new tetranorvibsane-type diterpenoids from *Viburnum tinus* cv. *variegatus*. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 980-983.
5. Liu, Siwen; Huang, Suling; Wu, Xingde; Feng, Ying; Shen, Yu; Zhao,

Qin-Shi\*; Leng, Ying\*, Activation of SIK1 by phanginin A inhibits hepatic gluconeogenesis by increasing PDE4 activity and suppressing the cAMP signaling pathway. *Mol. Metab.* **2020**, *41*, 101045.

6. Shao, Li-Dong; Bao, Ying; Shen, Yu; Su, Jia; Leng, Ying\*; Zhao, Qin-Shi\*, Synthesis of selective 11 $\beta$ -HSD1 inhibitors based on dammarane scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *135*, 324-338.
7. Deng, Xu; Shen, Yu; Yang, Jing; He, Juan; Zhao, Yu; Peng, Li-Yan; Leng, Ying\*; Zhao, Qin-Shi\*, Discovery and structure-activity relationships of ent-Kaurene diterpenoids as potent and selective 11 $\beta$ -HSD1 inhibitors: potential impact in diabetes. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 403-414.
8. Chen, Xuan-Qin<sup>#</sup>; Shao, Li-Dong<sup>#</sup>; Pal, Mahesh; Shen, Yu; Cheng, Xiao; Xu, Gang; Peng, Li-Yuan; Wang, Kou; Pan, Zheng-Hong; Li, Ming-Ming; Leng, Ying; He, Juan\*; Zhao, Qin-Shi\*, Hupehenols A-E, selective 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1) inhibitors from *Viburnum hupehense*. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 330-334.

## 五、主要完成人基本情况

姓名	职称	职务	工作单位（完成单位）
赵勤实	研究员	无	中国科学院昆明植物研究所
冷颖	研究员	无	中国科学院上海药物研究所
夏成峰	教授	副主任	云南大学（中国科学院昆明植物研究所）
吴兴德	副研究员	无	云南民族大学（中国科学院昆明植物研究所）
邵立东	研究员	无	云南中医药大学（中国科学院昆明植物研究所）

邓旭	副教授	无	中南大学（中国科学院昆明植物研究所）
何隽	副教授	无	中南民族大学（中国科学院昆明植物研究所）