

DOI: 10.3969/j.issn.2096-8248.2024.02.007

海洋天然产物 Anithiactins C 类似物的合成 及胆碱酯酶抑制活性研究*

孙洋^a, 马晓冬^a, 邹靖培^a, 张笑清^a, 李瑞^a, 张钊源^a, 刘玮炜^a, 史大华^{a,b}

(江苏海洋大学 a. 药学院; b. 江苏省海洋生物资源与环境重点实验室, 江苏 连云港 222005)

摘要: 设计并合成了3个海洋天然产物 Anithiactins C 类似物, 利用核磁共振、X-单晶衍射技术以及红外光谱确认了化合物结构。单晶衍射结果表明, 化合物 2-(4-(苄氧基)苯基)-*N,N*-二丙基噻唑-4-甲酰胺属于三斜晶系, *P*-1 空间群, 化合物 2-(4-(苄氧基)苯基)-*N*-环己基噻唑-4-甲酰胺属于单斜晶系, *P*2₁/*c* 空间群。利用 Ellman 法检测了化合物的胆碱酯酶抑制活性, 在此系列化合物中, 化合物 2-(4-(苄氧基)苯基)-*N*-环己基噻唑-4-甲酰胺表现出较好的乙酰胆碱酯酶抑制活性, IC₅₀ 值为 (53.99 ± 0.13) μmol/L。分子对接结果表明该化合物同时作用于乙酰胆碱酯酶的远端阴离子结合位点和催化位点, 可以作为双位点作用的乙酰胆碱抑制剂进一步开发。

关键词: Anithiactins C 类似物; 合成; 表征; 胆碱酯酶抑制活性

中图分类号: R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-8248(2024)02-0046-07

引用格式: 孙洋, 马晓冬, 邹靖培, 等. 海洋天然产物 Anithiactins C 类似物的合成及胆碱酯酶抑制活性研究[J]. 江苏海洋大学学报(自然科学版), 2024, 33(2): 46-52.

Synthesis and Cholinesterase Inhibitory Activities of Analogues of Marine Product Anithiactins C

SUN Yang^a, MA Xiaodong^a, ZOU Jingpei^a, ZHANG Xiaoqing^a, LI Rui^a,
ZHANG Zhaoyuan^a, LIU Weiwei^a, SHI Dahua^{a,b}

(a. School of Pharmacy; b. Jiangsu Key Laboratory of Marine Bioresources and Environment,
Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China)

Abstract: Three analogues of Marine natural product Anithiactins C were designed and synthesized. The structures of the compounds were confirmed using NMR, X-single crystal diffraction techniques and infrared spectroscopy. The single crystal diffraction results showed that the compound 2-(4-(benzyloxy)phenyl)-*N,N*-dipropylthiazole-4-carboxamide belonged to the trigonal crystal system, *P*-1 space group, and the compound 2-(4-(benzyloxy)phenyl)-*N*-cyclohexylthiazole-4-carboxamide belonged to the monoclinic character, *P*2₁/*c* space group. The cholinesterase inhibitory activity of the compounds was assayed using the Ellman method, among this series, compound 2-(4-(benzyloxy)phenyl)-*N*-cyclohexylthiazole-4-carboxamide showed the best acetyl cholinesterase inhibitory activity with an IC₅₀ value of (53.99 ± 0.13) μmol/L. The molecular docking results indicated that the compound acted on both the acetyl cholinesterase PAS and CAS sites, and could be further developed as a dual-site binding acetylcholine inhibitor.

* 收稿日期: 2023-04-11; 修订日期: 2023-05-19

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程项目(PAPD)

作者简介: 孙洋(1993—), 男, 江苏连云港人, 硕士研究生, 研究方向为药物合成, (E-mail) 1255899041@qq.com。

通信作者: 史大华(1977—), 男, 江苏连云港人, 教授, 博士, 研究方向为药物化学, (E-mail) shidahua@jou.edu.cn。

Key words: analogue of Anithiactins C; synthesis; characterization; cholinesterase inhibitory activities

海洋天然产物具有抗癌、抗菌及神经保护等作用,目前被广泛分离纯化。2021 年全球可分离纯化的海洋天然产物高达 1 425 个^[1]。截至 2022 年,已有 23 个海洋来源的药物被批准上市^[2]。我国报道具有抗阿尔茨海默病活性的海洋天然产物也越来越多^[3-4]。

目前,阿尔茨海默病具体的发病机制尚不明确,已提出的发病机制主要有胆碱能假说、氧化假说、 β -淀粉样蛋白聚集假说、tau 蛋白磷酸化假说和神经细胞炎症假说等^[5]。基于这些假说,目前合成了很多具有抗阿尔兹海默病活性的化合物,但临床上使用最广泛的药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂^[6],例如他克林(tacrine)、多奈哌齐(donepezil)、里斯的明(rivastigmine)和加兰他敏(galantamine)。有些海洋天然产物也具有很好的抗阿尔茨海默病活性。2021 年 Ghoran^[4]综述显示共有 233 个海洋天然化合物具有对抗阿尔茨海默病的功能,其中有 102 个化合物具有对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的抑制活性。综上所述,海洋天然产物在抗阿尔茨海默症药物研发方面具有较好的开发前景^[7]。

Anithiactins C(见图 1)是从韩国海底沉积物的放线菌中分离纯化得出的 2-苯基噻唑衍生物。该化合物具有特定的乙酰胆碱酯酶抑制活性,其 IC_{50} 值为 $68 \mu\text{mol/L}$ ^[8]。由于具有较好的生物学活性,该化合物已被人工合成^[9]。现有研究数据表明,Anithiactins C 虽然具有一定的乙酰胆碱酯酶抑制活性,但其酶抑制活性相对不高。基于此,为获得活性更好地乙酰胆碱酯酶抑制剂,本研究合成了 3 个 Anithiactins C 类似物并利用 Ellman 法检测了化合物的胆碱酯酶抑制活性。

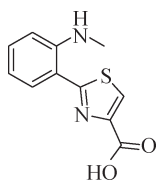


图 1 化合物 Anithiactins C 的结构

Fig. 1 Structure of compound Anithiactins C

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

红外光谱仪(Tensor 27, Bruker);核磁共振波

谱仪(Avance 500 MHz, Bruker);熔点仪(SWG X-4B, 申光);单晶衍射仪(SMART APEX II, Bruker);多功能酶标仪(Synergy Neo2, BioTek)。

4-羟基硫代苯甲酰胺(纯度 98%,阿拉丁试剂),3-溴丙酮酸乙酯(纯度 80%,阿拉丁试剂),苄溴(纯度 99%,阿拉丁试剂),氯化亚砷(纯度 99%,麦克林试剂),二正丙胺(纯度 99%,阿拉丁试剂);环己胺(纯度 99%,阿拉丁试剂);四氢吡咯(纯度 99%,阿拉丁试剂);电鳗乙酰胆碱酯酶(Sigma 公司),马血清丁酰胆碱酯酶(Sigma 公司),碘化硫代乙酰胆碱(Sigma 公司),碘化硫代丁酰胆碱(Sigma 公司),5,5'-二硫代双-2-硝基苯甲酸(Sigma 公司)。其余所使用的为分析纯试剂,且全部来自国药集团试剂有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 化合物的合成路线 以对羟基硫代苯甲酰胺(1)和 3-溴丙酮酸乙酯为起始原料合成乙基 2-(4-羟基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯,按照图 2 所示合成路线合成目标化合物。

1.2.2 目标化合物的合成 (1) 乙基 2-(4-羟基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯(2)的合成。称取对羟基硫代苯甲酰胺 1.96 g,并量取 25 mL 无水乙醇于 50 mL 圆底烧瓶中,搅拌溶解。然后加入 2.5 g 3-溴丙酮酸乙酯,在 80°C 反应 4 h。反应结束后,反应液冷却至室温。在反应液中加入 100 mL 蒸馏水,搅拌析出黄色固体产物。过滤水洗后干燥得到淡黄色粉末,即为乙基 2-(4-羟基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯。

(2) 2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(3)的合成。先将 2-(4-羟基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯 1 g 溶解于 10 mL 无水二甲基甲酰胺(DMF)中,然后加入无水碳酸钾 1.63 g 在室温下搅拌 15 min 使碳酸钾充分溶解。之后加入溴化苄 1.42 mL 在 80°C 搅拌反应 8 h。反应结束后再加入 80 mL 冰水析出产物,过滤,得到白色固体,产率 91%。

(3) 2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酸(4)的合成。将 0.8 g 2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯加入至 20 mL 无水甲醇中,然后加入 0.83 g 无水氢氧化钾, 80°C 条件下反应 9 h。反应结束后,先把反应液 pH 调至 5~6,之后倒入 100 mL 冰水中,析出产物固体进行抽滤。得到中间产物 2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酸。

(4) 2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酰胺类衍生物(5)的合成。先将0.4 g中间产物2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酸溶解至15 mL二氯甲烷中,然后在冰浴条件下加入5 mL氯化亚砷和3滴DMF。之后将反应液置于50 °C回流反应10 h得到2-(4-

(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酰氯。反应结束后,将反应液蒸干后溶解至20 mL二氯甲烷中,然后加入0.45 mol的胺类化合物和0.30 mol的三乙胺。反应液于50 °C回流反应5~6 h。用硅胶层析得到2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酰胺类衍生物(5)。

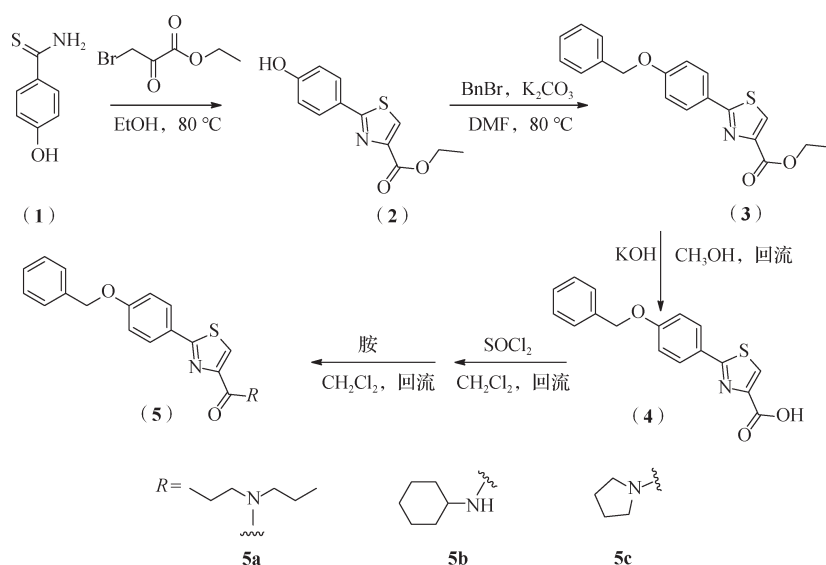


图2 目标化合物的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of the target compounds

2-(4-(苄氧基)苯基)-*N,N*-二丙基噻唑-4-甲酰胺(5a): 产率66%,白色固体,熔点113~116 °C。IR (KBr): 3 068, 2 960, 2 928, 2 865, 1 618, 1 458, 1 417, 1 240, 1 176, 1 023 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*), δ : 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 1.78~1.69 (m, 4H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*), δ : 166.6, 163.6, 160.5, 152.1, 136.4, 128.7, 128.2, 128.0, 127.5, 126.6, 123.1, 115.2, 70.1, 50.9, 48.7, 22.6, 20.8, 11.6, 11.2。

2-(4-(苄氧基)苯基)-*N*-环己基噻唑-4-甲酰胺(5b): 产率61%,白色固体,熔点140.5~142.3 °C。IR (KBr): 3 447, 3 260, 2 932, 2 884, 2 852, 1 639, 1 607, 1 545, 1 521, 1 450, 1 260, 1 227 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*), δ : 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.07~3.89

(m, 1H), 2.09~1.98 (m, 2H), 1.80~1.76 (m, 2H), 1.48~1.40 (m, 2H), 1.36~1.30 (m, 2H), 1.29~1.22 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*), δ : 167.8, 160.7, 160.2, 151.0, 136.4, 128.7, 128.2, 128.2, 127.5, 126.1, 121.9, 115.3, 70.2, 53.4, 48.1, 33.2, 25.6, 24.9。

2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酰胺(5c): 产率65%,熔点140~142 °C。IR (KBr): 3 086, 2 960, 2 879, 1 614, 1 573, 1 497, 1 451, 1 251, 1 174, 1 036 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*), δ : 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.00~1.92 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*), δ : 166.8, 161.7, 160.5, 152.2, 136.4, 128.7, 128.2, 128.1, 127.5, 126.6, 123.7, 115.3, 70.2, 49.2, 47.1, 26.7, 24.0。

1.2.3 衍射数据的收集和晶体结构的测定 称量化合物5a或5b 50 mg溶于V(二氯甲烷):V(甲醇)=10:1的混合溶液中,避光静置,产物随溶液缓慢

挥发得到单晶。选择规则形状的晶体,使用 Bruker SMART APEX-II CCD 型的检测器,用 $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) 射线,在 296(2) K 的条件下进行扫描收集,得到相关单晶衍射数据。利用 SAINT 软

件程序将测试对得到的单晶衍射数据进行还原,利用 SADABS 软件程序得到晶体结构。最后利用 Olex2 软件程序^[10]完成晶体结构的精修。化合物 **5a** 和 **5b** 的主要晶体学数据如表 1 所示。

表 1 化合物 **5a** 和 **5b** 的晶体参数
Table 1 Crystallographic data of compound **5a** and **5b**

参数类型	5a	5b
分子式	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
相对分子质量	394.52	392.50
温度/K	296(2)	296(2)
晶系	triclinic	monoclinic
空间群	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	9.713 1(14)	18.684(7)
<i>b</i> /Å	10.418 2(15)	11.043(4)
<i>c</i> /Å	11.861 1(18)	9.950(4)
α /(°)	80.117(2)	90.000
β /(°)	69.618(2)	91.241(6)
γ /(°)	69.543(2)	90.000
晶胞体积/Å ³	1 052.5(3)	2 052.5(13)
晶胞中分子个数	2	4
晶胞密度/(g·cm ⁻³)	1.245	1.270
μ /mm ⁻¹	0.174	0.178
晶胞中电子数目 <i>F</i> (000)	420.0	832.0
晶体大小/(mm×mm×mm)	0.24×0.21×0.18	0.22×0.21×0.19
波长	$\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$)	$\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71073$)
衍射点	5 776	10 877
独立衍射点个数	4 044 [Rint=0.018 6, Rsigma=0.040 5]	3 971 [Rint=0.037 5, Rsigma=0.050 1]
拟合优度	1.020	1.006
最终精修值 $R[I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.044 2, wR_2 = 0.106 2$	$R_1 = 0.049 8, wR_2 = 0.121 4$
最终精修值 $R[\text{all data}]$	$R_1 = 0.066 5, wR_2 = 0.121 1$	$R_1 = 0.089 6, wR_2 = 0.143 9$

注:1 Å=0.1 nm。

1.2.4 胆碱酯酶抑制活性 采用 Ellman 比色法,测量测试化合物 **5a**~**5c** 的乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶抑制活性^[11]。使用多奈哌齐为阳性对照。结果表示为平均值±标准差。

1.2.5 分子对接研究 乙酰胆碱酯酶蛋白质序列来自蛋白质数据库(PDB ID 是 2CMF)。分子对接采用 Autodock Tool 软件。按照以前报道的方法进行分子对接^[12]。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物的合成

目标化合物按照图 2 合成路线进行合成。以对羟基硫代苯甲酰胺(**1**)为起始原料合成乙基 2-(4-羟

基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯(**2**)。合成的乙基 2-(4-羟基苯基)噻唑-4-羧酸乙酯(**2**)再与溴化苄反应合成 2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-羧酸乙酯(**3**)。2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-羧酸乙酯(**3**)用氢氧化钾水解得到 2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酸(**4**)。2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酸(**4**)和氯化亚砷进行反应生成相应的酰氯 2-(4-(苄氧基)苯基)噻唑-4-甲酰氯。得到的高反应活性酰氯,再与胺反应制备本文需要的目标产物(**5a**~**5c**)。化合物 **5a**~**5c** 结构都用核磁共振光谱和红外光谱进行了表征。

2.2 晶体结构解析

晶体结构由直接法解出,用全矩阵的最小二乘法对目标化合物 **5a** 和 **5b** 进行修正。化合物 **5a** 属于三斜晶系,*P*-1 空间群,晶胞参数为: $a = 9.713 1$

(14) Å, $b = 10.4182(15)$ Å, $c = 11.8611(18)$ Å, $\alpha = 80.117(2)^\circ$, $\beta = 69.618(2)^\circ$, $\gamma = 69.543(2)^\circ$, $V = 1052.5(3)$ Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.245$ g/cm³, $\mu = 0.174$ mm⁻¹, $F(000) = 420.0$ 。化合物 **5b** 属于单斜晶系 + 晶体结构, $P2_1/c$ 空间群, 晶胞参数为: $a = 18.684(7)$ Å, $b = 11.043(4)$ Å, $c = 9.950(4)$ Å, $\alpha = 90.000^\circ$, $\beta = 91.241(6)^\circ$, $\gamma = 90.000^\circ$, $V = 2052.5(13)$ Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.270$ g/cm³, $\mu = 0.178$ mm⁻¹,

$F(000) = 832.0$ 。这两个化合物的分子结构椭球图如图 3 所示、晶胞结构图如图 4 所示。由图 4 可知, 化合物 **5b** 的酰胺键上有氢原子, 可与另外一个分子酰胺键的氧原子形成分子间氢键, 其键长为 $2.877(3)$ Å(见表 2)。由于化合物 **5a** 的酰胺键上没有氢原子, 因此, 化合物 **5a** 没有分子间的氢键。化合物 **5a** 和 **5b** 的晶体结构进一步验证了本研究合成的化合物的结构是正确的。

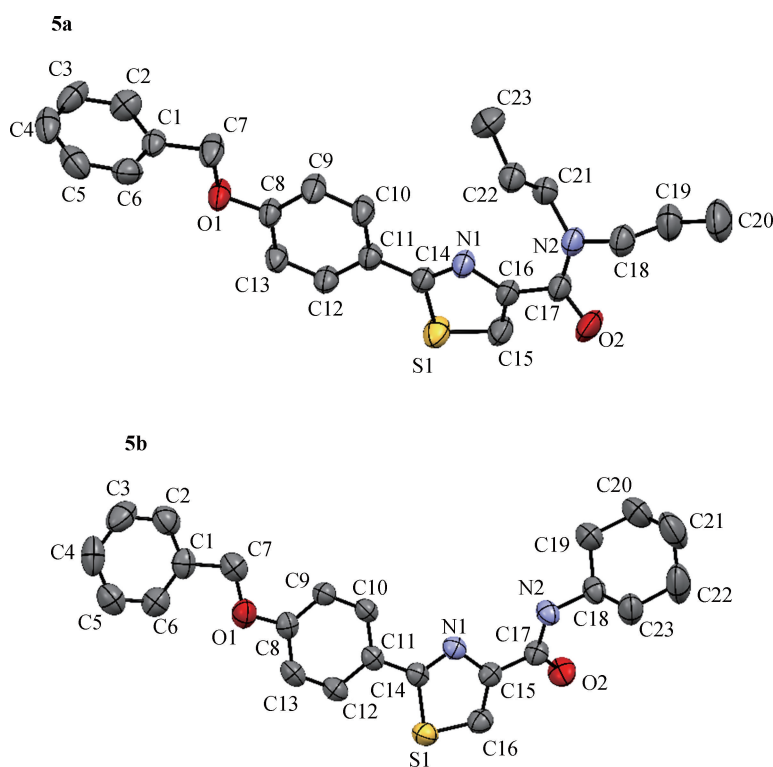


图 3 化合物 5a 和 5b 的分子结构椭球图

Fig. 3 Molecular structure ellipsoids of compound 5a and 5b

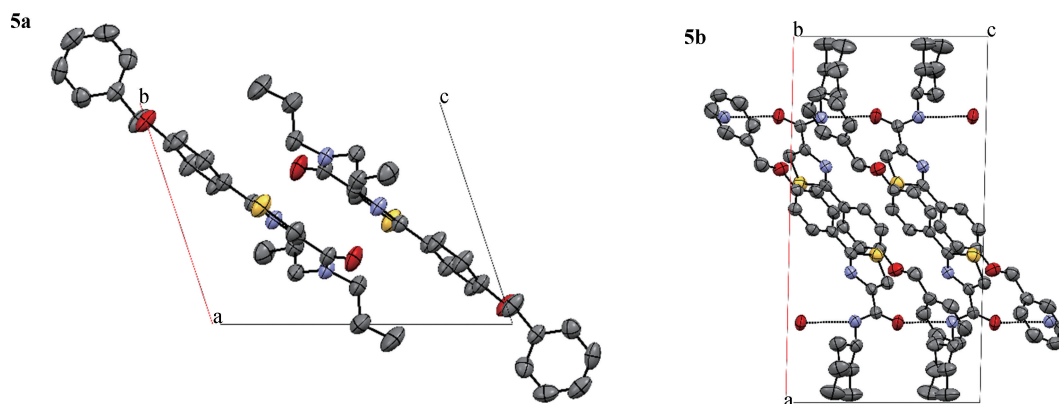


图 4 化合物 5a 和 5b 的晶胞结构示意图

Fig. 4 Crystal cell structure of compound 5a and 5b

表 2 化合物 5b 的氢键数据

Table 2 Geometrical parameters for hydrogen bonds of compound 5b

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	D(D-A)/Å	D-H-A/°
N2	H2A	O2 ^{#1}	0.96(2)	1.97(2)	2.877(3)	157.7(19)

注:“#1”表示对称码+X,3/2-Y,1/2+Z。

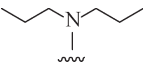
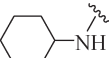

2.3 体外胆碱酯酶抑制活性

利用 Ellman 法检测了化合物 **5a**、**5b** 和 **5c** 的乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶抑制活性。化合物的胆碱酯酶抑制活性见表 3。化合物 **5a** 对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶都具有抑制作用,该化合物抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的 IC₅₀ 分别为 61.37 μmol/L 和 106.94 μmol/L。化合物 **5b** 仅对乙酰胆碱酯酶具有较好的抑制活性,该化合物抑制乙酰胆碱酯酶的 IC₅₀ 值为 53.99 μmol/L,优于海洋天然产物 Anithiactins C (IC₅₀ = 68 μmol/L)^[8]。

化合物 **5c** 只对丁酰胆碱酯酶具有抑制活性。该化合物抑制丁酰胆碱酯酶的 IC₅₀ 值为 117.93 μmol/L。由此可知,R 基团对化合物的胆碱酯酶的抑制活性具有较大影响。在 R 取代基为环己胺时,即化合物 **5b**,具有较好的乙酰胆碱酯酶抑制活性。该化合物对丁酰胆碱酯酶的抑制活性较弱,因此显示了良好的酶选择性。文献报道对乙酰胆碱酯酶具有较高选择性的酶具有较好的抗 AD 活性且毒副作用较低^[13-14]。因此,化合物 **5b** 可以作为抗 AD 的先导化合物。

表 3 化合物 5a~5c 对胆碱酯酶的体外抑制活性

Table 3 In vitro inhibitory activities of compounds 5a—5c against cholinesterase

化合物	R	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	
		乙酰胆碱酯酶 ^a	丁酰胆碱酯酶 ^b
5a		61.37 ± 0.09	106.94 ± 0.16
5b		53.99 ± 0.13	—
5c		—	117.93 ± 0.12
多奈哌齐	—	0.04 ± 0.10	13.10 ± 0.09

注:乙酰胆碱酯酶^a表示乙酰胆碱酯酶的 50% 抑制浓度(平均值±SD,n=3),丁酰胆碱酯酶^b表示丁酰胆碱酯酶的 50% 抑制浓度(平均值±SD,n=3)。

2.4 分子对接模拟结果

利用 Autodock 软件把化合物 **5b** 与乙酰胆碱酯酶(PDB:2CMF)进行分子对接,化合物 **5b** 与乙酰胆碱酯酶的 CAS 位点和酶的 PAS 位点都可以结合。化合物的两个苯环结合在乙酰胆碱酯酶的 PAS 位点。化合物的酰胺键和环己基结合到乙酰胆碱酯酶的 CAS 位点(见图 5a,图 5b)。与噻唑相连的苯环通过 π-π 相互作用于 Tyr124 和 Phe331 相互作用。化合物酰胺键上的氢原子和噻唑环上的氮原子分别通过氢键与 Tyr121 残基相互作用,化合物羰基上的氧原子可以与 Ser200 和 His440 残基相互作用(见图 5c)。因此,化合物 **5b** 是一个双位点作用的乙酰胆碱酯酶抑制剂。

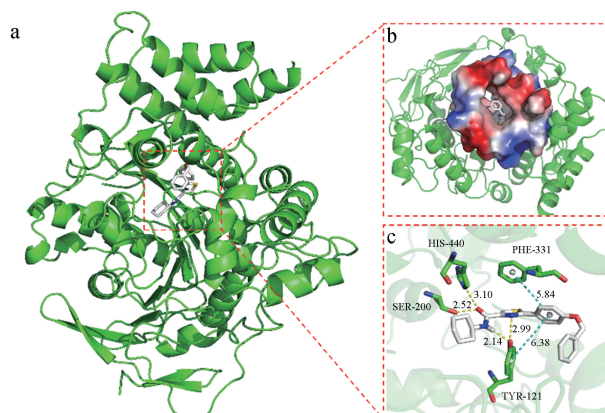


图 5 化合物 5b 与乙酰胆碱酯酶之间相互关系

Fig. 5 Correlation between compound 5b and acetyl cholinesterase

文献报道^[12],能与PAS位点结合的化合物可以抑制乙酰胆碱酯酶诱导的 β 淀粉样蛋白的聚集,具有更好地抗AD效果。因此,化合物**5b**可以作为先导化合物,开发设计活性更好地双位点作用的乙酰胆碱酯酶抑制剂。

3 结论

本实验设计合成了3个海洋天然产物Anithiactins C类似物并通过核磁共振光谱和红外光谱进行了结构表征。利用单晶衍射进一步分析确证了化合物**5a**和**5b**的结构。利用Ellman法研究了3个化合物的胆碱酯酶抑制活性。在合成的3个化合物中,化合物**5b**具有较好的乙酰胆碱酯酶抑制活性,其活性优于海洋天然产物Anithiactins C。该化合物既能与乙酰胆碱酯酶的催化位点结合又能与远端阴离子结合位点结合,是个双结合位点的乙酰胆碱酯酶抑制剂。化合物**5b**可以作为先导化合物进一步优化得到高活性的乙酰胆碱酯酶抑制剂。

参考文献:

- [1] CARROLL A R, COPP B R, DAVIS R A, et al. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2023, 40(2): 275-325.
- [2] LIU Mingyu, ZHANG Xingwang, LI Guoqiang. Structural and biological insights into the hot-spot marine natural products reported from 2012 to 2021[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2022, 40(15): 1867-1889.
- [3] BANERJEE P, MANDHARE A, BAGALKOTE V. Marine natural products as source of new drugs: an updated patent review (July 2018—July 2021)[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2022, 32: 317-363.
- [4] GHORAN S H, KIJJOA A. Marine-derived compounds with anti-Alzheimer's disease activities[J]. *Marine Drugs*, 2021, 19(8): 410.
- [5] JU Yaojun, TAM K Y. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease[J]. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(3): 543-549.
- [6] GIACOBINI E, CUELLO A C, Fisher A. Reimagining cholinergic therapy for Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(7): 2250-2275.
- [7] DI Hu, JIN Yating, HOU Xiangqi, et al. Application of marine natural products against Alzheimer's disease: past, present and future[J]. *Marine Drugs*, 2023, 21(1): 43.
- [8] KIM H, YANG I, LEE J, et al. Anithiactins A-C, modified 2-phenylthiazoles from a mudflat-derived *Streptomyces* sp. [J]. *Journal of Natural Products*, 2014, 77(12): 2716-2919.
- [9] LIU Yi, MA Zhanwei, ZHAO Xiangyun, et al. Simple and efficient synthesis of Anithiactins A-C, thiasporine a and their potent antitumor 2, 4-linked oligothiazole derivatives[J]. *ChemistrySelect*, 2019, 4(2): 742-746.
- [10] DOLOMANOV O V, BOURHIS L J, GILDEA R J, et al. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program[J]. *Journal of Applied Crystallography*, 2009, 42: 339-341.
- [11] SHI Dahua, HUANG Wei, LI Chao, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of aloe-emodin derivatives as new acetylcholinesterase inhibitors[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, 21(5): 1064-1073.
- [12] SONG Mengqiu, MIN Wei, WANG Jing, et al. Design, synthesis and biological evaluation of new carbazole-coumarin hybrids as dual binding site inhibitors of acetylcholinesterase[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2021, 1229(1): 129784.
- [13] LUO Li, SONG Qing, LI Yan, et al. Design, synthesis and evaluation of phthalide alkyl tertiary amine derivatives as promising acetylcholinesterase inhibitors with high potency and selectivity against Alzheimer's disease[J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2020, 28(8): 115400.
- [14] SUN Xiaona, WANG Yujin, LEI Zhichao, et al. Development of 5-hydroxy-1-azabenzanthrone derivatives as dual binding site and selective acetylcholinesterase inhibitors[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 234: 114210.
- [15] 钱晶晶,武文龙,吉敬,等. 2-苯基噻唑衍生物的合成、表征及其抗肿瘤活性[J]. *江苏海洋大学学报(自然科学版)*, 2022, 31(4): 68-73.

(责任编辑:李琴,秦海明 实习编辑:张昌保)