

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES

N-苯丙烯酰氨基酸类化合物的研究进展

林俊, 胡晓龙, 李君彦, 吕先宇, 汪豪*

(中国药科大学天然药物化学教研室, 江苏 南京 210009)

[摘要] N-苯丙烯酰氨基酸类化合物是氨基酸的N-苯丙烯酰化产物, 具有抗氧化、抗微生物、抑制酪氨酸酶、抑制 α -葡萄糖苷酶和抗神经炎症等多方面的活性。在医药、食品和化妆品等领域具有良好的应用前景。综述N-苯丙烯酰氨基酸类化合物的合成方法和药理活性研究进展, 旨在为该类化合物的构效关系深入研究和开发应用提供参考。

[关键词] N-苯丙烯酰氨基酸; 合成; 药理活性

[中图分类号] R914.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 01-0052-08

Research Progress in N-Phenylpropenoyl-L-amino Acids

LIN Jun, HU Xiaolong, LI Junyan, LYU Xianyu, WANG Hao

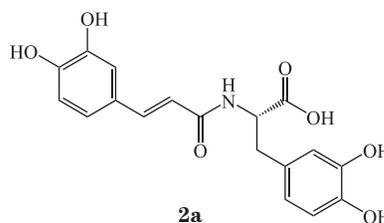
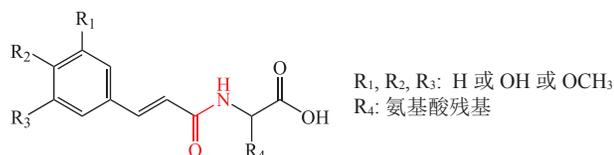
(Department of Natural Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] N-phenylpropenoyl-L-amino acids (NPAs) are phenylpropenoyled products of amino acids with multiple pharmacological activities, such as anti-oxidative, anti-microbial, tyrosinase-inhibiting, α -glucosidase-inhibiting, and anti-neuroinflammatory activities. NPAs have very promising application prospect in the fields of medicine, food and cosmetics. This paper reviewed recent advances in synthetic methods and pharmacological activities of NPAs, so as to provide references for further study of their structure-activity relationship and development of NPAs.

[Key words] N-phenylpropenoyl-L-amino acid; synthesis; pharmacological activity

N-苯丙烯酰氨基酸类化合物 (N-phenylpropenoyl-L-amino acids, NPAs, **1**) 是氨基酸的N-苯丙烯酰化产物, 是一类结构特殊的植物次级代谢成分, 主要存在于植物的生殖器官中。1974年首次在红三叶草 (*Trifolium pratense*) 中发现该类结构的化合物N-咖啡酰-L-多巴 (*E/Z*-clovamide) ^[1] (**2a**, **2b**)。此后从非洲黑黄檀 (*Dalbergia melanoxylon*)、可可 (*Theobroma cacao*)、绿咖啡豆、毛鸡骨草 (*Abrus mollis* Hance)、药蜀葵 (*Althaea officinalis*) 等植物中发现咖啡酸、阿魏酸、肉桂酸、对香豆酸与氨基酸结合的结构多样的该类化合物 (**3a**, **3b**, **4a**~**4d**, **5a**, **5b**) ^[2-7]。NPAs 作为一种小分子多酚类化合物, 结构具有显著的特征, 由1分子肉桂酸类化合物和1分子氨基酸通过酰胺键连接而成。

肉桂酸类化合物安全无毒, 具有多种生物活性, 在医药、食品等领域被广泛应用; 氨基酸与人类生命活动相关, 具有重要生理作用。因此, NPAs 被认为是具有潜在药用前景的化合物, 受到国内外学者持续关注, 并被证实具有良好的多样生物活性, 在未来有望成为多种疾病领域的有效治疗药物。本文就其合成方法的相关研究和药理作用研究进展作一综述, 旨在为扩大该类化合物的来源途径, 进行构效关系深入研究和开发利用提供参考。



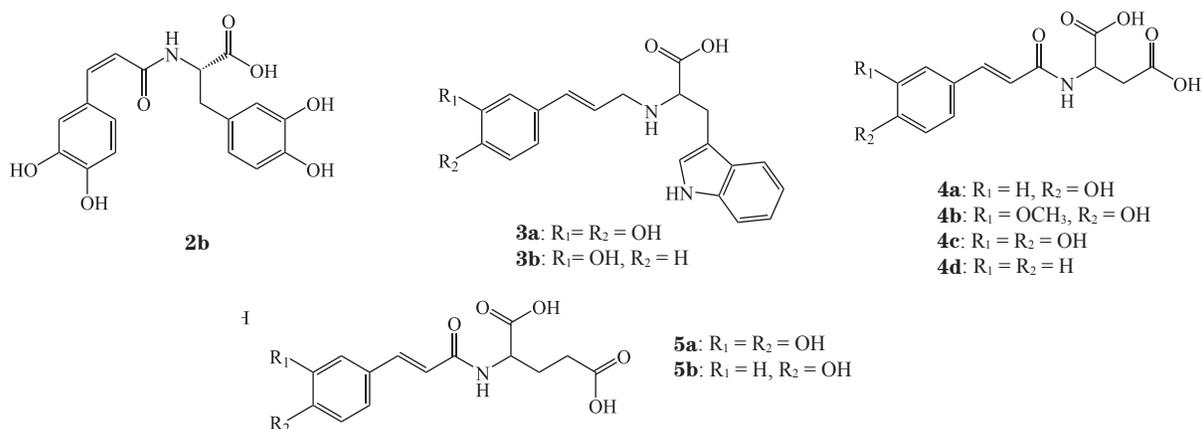
接受日期: 2017-05-15

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81573309)

*** 通讯作者:** 汪豪, 教授;

研究方向: 天然药物与中药的活性成分研究;

Tel: 025-86185376; **E-mail:** wanghao@cpu.edu.cn



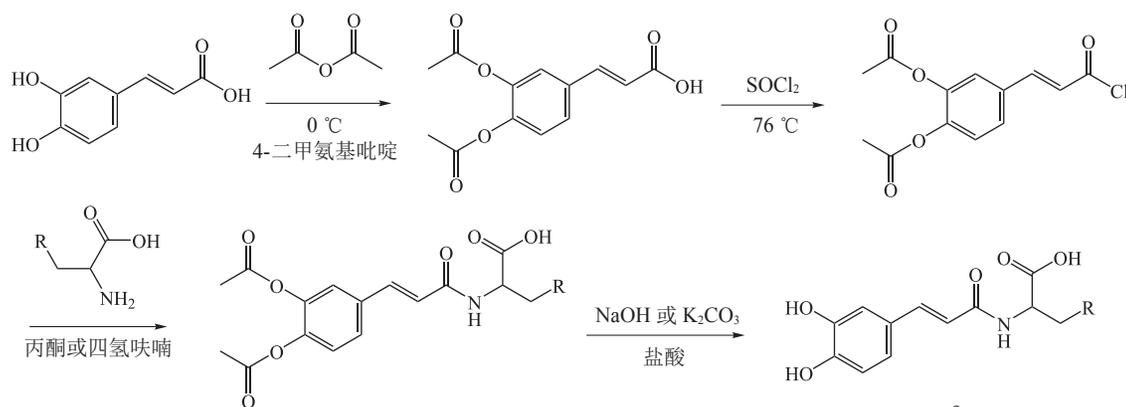
1 *N*-苯丙烯酰氨基酸类化合物的合成

1.1 化学合成方法

合成 NPAs 的关键在于酰胺键的形成, 可参照酰胺键合成方法, 结合氨基酸的特殊性质对合成途径进行改进。酰胺键的传统化学合成方法包括酰氯法、酸酐法、碳二亚胺类缩合剂法、硼酸催化法和铈盐类缩合剂法等, 通用机制为对羧酸进行活化得到活性中间体, 再与胺经过亲核取代形成酰胺^[8]。目前报道的合成 NPAs 的化学方法主要为酰氯法和碳二亚胺类缩合剂法。

1.1.1 酰氯法 酰氯法是合成酰胺的传统方法。采用

Schotten-Baumann 反应, 酰氯与胺发生亲核取代反应得到酰胺; 使用氯化亚砷、草酰氯等试剂将肉桂酸类化合物活化成相应的酰氯, 与各类氨基酸反应得到 NPAs (6), 原料为羟基取代的肉桂酸, 活化成酰氯前需对酚羟基进行保护, 合成路线见图 1。Stark 等^[5,9]通过该法合成了 16 种 NPAs。张建勋等^[10]采用该方法合成了 32 个肉桂酰氨基酸酯类化合物。Liu 等^[11]依据此法, 用 14 种必需氨基酸与阿魏酸、对香豆酸和 4-甲氧基肉桂酸合成 42 种 NPAs。该方法常用简便, 但由于酰氯的性质活泼, 需严格控制在无氧无水干燥条件下进行反应。



R = H, COOH, CH₂COOH, C₆H₄OH, C₆H₃(OH)₂, C₆H₅, SH, CH₂SCH₃ 等

图 1 酰氯法合成 NPAs^[5, 9-11]

Figure 1 Synthesis of NPAs by acid chloride method

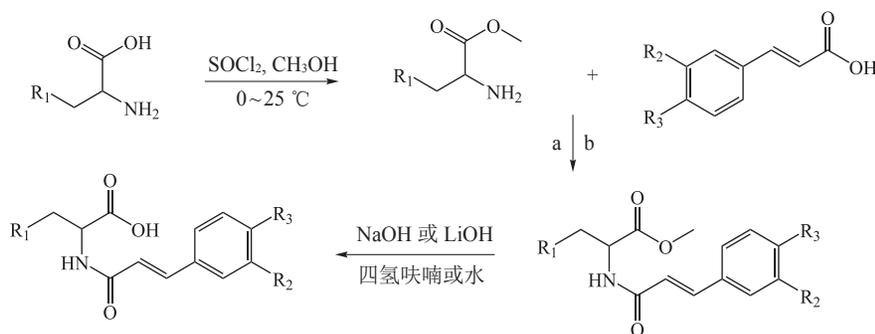
1.1.2 碳二亚胺类缩合剂法 碳二亚胺类缩合剂也广泛应用于酰胺的缩合反应中。使用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (EDCI) 和二环己基碳二亚胺 (DCC) 合成 NPAs (7) 的方法已有报道^[12-16] (见图 2)。肉桂酸经 EDCI 活化, 通过 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 保护形成稳定的活性中间体, 与氨基酸酯反应得到 *N*-苯丙烯酰氨基酸酯, 再经碱水解得到 *N*-苯丙烯酰氨基酸。

Spasova 等^[12]通过该方法, 合成了 *N*-阿魏酰-L-酪氨酸甲酯等 15 种 *N*-苯丙烯酰氨基酸酯。Georgiev 等^[13]通过类似途径合成了 22 个 *N*-苯丙烯酰氨基酸酯。Wei 等^[14]通过该方法合成了 8 个 *N*-苯丙烯酰氨基酸酯。此外, Chochkova 等^[15]也用 EDCI/HOBt 缩合法合成出一系列由羟基肉桂酸和氟化氨基酸酯结合成的新型化合物。Arlorio 等^[16]用 DCC 活化咖啡酸, 与 L-多巴甲酯

在吡啶溶剂中反应, 经碱水解得到 clovamide。与酰氯法相比, 该法省去酚羟基保护和脱保护, 进一步简化了合成步骤。

1.1.3 酰胺键的新型形成方法 近年来, 陆续开发出新的酰胺键形成方法, 节约成本, 且更加环保^[17], 可为开发 NPAs 的新型化学合成方法提供参考。Zambron 等^[18] 先用亚磺酸三甲基硅烷与羧酸反应得到羧酸三甲基硅烷盐, 在 70 °C 条件下与亚硫酸酐反应得到混合酸酐, 再和胺在缚酸剂四氟硼酸银存在的条件下室温反应生成相应酰胺。Gabriel 等^[19] 开发了一种用 (2-肟基-氨基乙酸乙酯)-*N,N*-二甲基-吗啉基脲六氟磷酸酯 (COMU)

作为缩合剂的酰胺合成方法, 在 2, 6-二甲基吡啶和表面活性剂 TPGS-750-M 作用下, 羧酸与胺的盐酸盐在水性胶束介质中反应, 短时间高收率得到酰胺, 且避免使用 DMF 等极性非质子溶剂, 水性胶束介质可回收, 对环境友好。Al-Azani 等^[20] 通过组合试剂 BrCCl_3 和 PPh_3 的作用, 将羧酸和胺反应得到相应酰胺, 避免使用 SOCl_2 对环境有害的试剂来活化羧酸。此外, Islam 等^[21] 和 Hong 等^[22] 提出了醇和胺构建酰胺的新方法, Lenstra 等^[23] 设计了酯和胺为底物合成酰胺的新型途径, 提示未来以肉桂醇和肉桂酯类化合物作为底物与氨基酸缩合合成 NPAs 的可能性。



R₁: 氨基酸残基; R₂, R₃: OH 或 H 或 OCH₃; a: DCC, 吡啶; b: EDCI/HOBt, DCM 或 DMF, NMM 或 TEA; DCC: 二环己基碳二亚胺; EDCI: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺; HOBt: 1-羟基苯并三唑; DCM: 二氯甲烷; DMF: 二甲基甲酰胺; NMM: *N*-甲基吗啡啉; TEA: 三乙胺

图 2 碳二亚胺缩合法合成 NPAs^[12-16]

Figure 2 Synthesis of NPAs with coupling reagents

1.2 生物合成方法

最新的研究揭示了通过生物合成获得 NPAs 的方法。Sullivan 等^[24] 研究发现羟基肉桂酰辅酶 A:L-多巴/酪氨酸羟基肉桂酰转移酶 (hydroxycinnamoyl-CoA:L-DOPA/tyrosine hydroxycinnamoyl transferase, HDT) 可以催化羟基肉桂酰辅酶 A 和酚氨基酸化合物反应产生 clovamide (**8a**) 和相关的羟基肉桂酰胺 (**8b~8d**)

(见图 3)。他们从红三叶草中分离出可以编码该酶的 2 种基因 *HDT1* 和 *HDT2* 的新型 cDNA 并进行测序; 通过 DNA 重组等技术, 引入可以编码 *HDT1* 和 *HDT2* 的 cDNA 表达载体, 对苜蓿植物进行遗传修饰; 苜蓿植物得到遗传改变可以内源性生成 clovamide 及相关羟基肉桂酰胺。

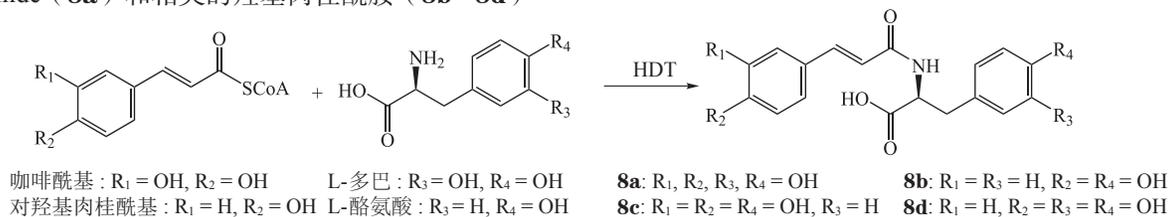


图 3 NPAs 的生物合成^[24]

Figure 3 Biosynthesis of NPAs

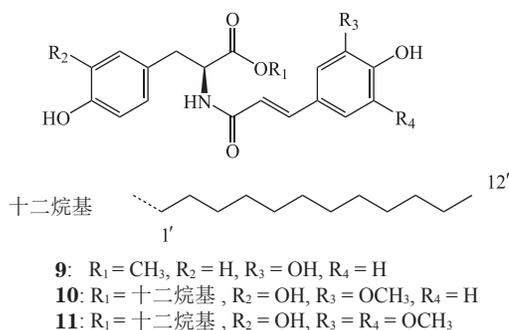
2 *N*-苯丙烯酰氨基酸类化合物的药理作用

2.1 抗氧化作用

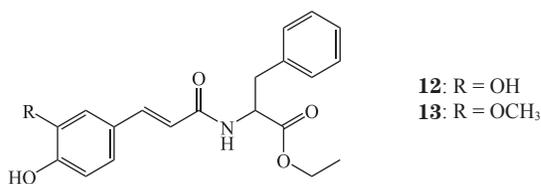
氧对于所有生物的代谢过程都是必要的, 为生物代谢供能的同时, 氧化过程会产生各种活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 包括超氧阴离子、羟基自由

基、过氧化氢等, 从而损伤细胞, 破坏 DNA、脂质和蛋白质等。大量临床和实验数据表明, 自由基介导的膜脂质过氧化和 DNA 氧化损伤与多种慢性疾病相关。NPAs 被证实是一种良好的抗氧化剂, 对氧化应激诱导的相关疾病具有显著的治疗意义。通过 1, 1-二苯基-2-

苦基肼 (DPPH) 自由基清除, 超氧阴离子淬灭, 抑制脂质过氧化 (LPO) 试验, 人红细胞 (red blood cells, RBCs) 溶血评价等抗氧化剂测定系统, Ley 等^[25] 发现 *N*-咖啡酰-L-酪氨酸甲酯 (**9**) 和 *N*-肉桂酰-L-DOPA 烷基酯 (**10**, **11**) 显示出优于或相当于标准抗氧化剂抗坏血酸和生育酚的自由基清除活性, 其结构中的儿茶酚 (邻苯二酚) 结构对于自由基清除活性非常重要。通过脂质的加速自动氧化测定, 发现 *N*-咖啡酰-L-酪氨酸甲酯对于体脂过氧化的抗氧化潜力大于或相当于标准抗氧化剂。



不同化合物在不同乳液中抗氧化潜力与两亲性相关。Georgiev 等^[13] 和 Wei 等^[14] 分别测定了一系列羟基肉桂酰胺的抗氧化活性, 发现含 *N*-咖啡酰基结构的化合物 (代表性结构为化合物 **12**) 表现出最高的 DPPH 清除活性, *N*-阿魏酰氨基酸酯 (代表性结构为化合物 **13**) 对人红细胞 (RBCs) 溶血有着最好的抑制作用。羟基肉桂酰胺的脂质过氧化抑制能力强于相应的游离酸。他们通过构效关系研究发现, DPPH 自由基清除活性的结构特征为邻苯二酚结构, 邻位电子给体羟基 (甲氧基) 的存在使苯酚的 H 原子更易转移至过氧自由基, 形成苯氧基过氧自由基中间体, 由于邻位羟基 (甲氧基) 的存在, 分子内氢键作用更加稳定。

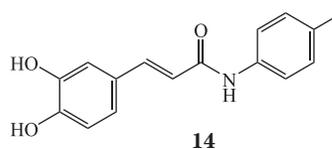


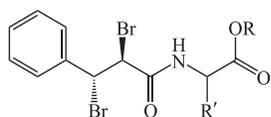
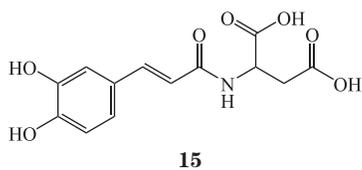
此外, 邻羟基取代的氧化中间体与邻二羟基自由基阴离子更容易进一步氧化形成终产物正醌, 但邻甲氧基取代的氧化中间体却不能形成最终的氧化产物醌。因此, 含邻苯二酚结构的化合物 DPPH 清除活性最强。在生物膜系统中, 抗氧化活性不仅取决于芳环取代基团, 还与化合物的溶解度、疏水性相关。因此, 羟基

肉桂酰胺的抑制脂质过氧化的能力强于相应的游离酸。Slivia 等^[26] 合成了咖啡酸、3, 4-二羟基苯乙酸等酚类化合物与半胱氨酸、甲硫氨酸、酪氨酸的共轭产物, 进行抗氧化实验, 发现芳环部分与羰基直接共轭, 会降低分子转移 H 原子的能力, 降低抗氧化活性。因此, 苯丙烯酰基部分芳环与酰胺键的羰基之间存在的饱和和双键, 作为重要的间隔基团, 也是影响抗氧化活性的关键结构。

2.2 抗微生物作用

多种致病微生物易引起食源性疾病和食物腐败, 是食品安全和健康领域不可忽视的问题。抗生素的大量应用使得微生物的耐药性也随之产生。因此, 开发结构不同于常规抗生素的新型抑菌药物极有必要。Fu 等^[27] 通过 MTT 法测定了 23 种合成咖啡酸酰胺的抗细菌活性 (针对枯草芽孢杆菌、大肠杆菌等) 和抗真菌活性 (针对黑曲霉、白色念珠菌等), 发现 5 个化合物对枯草芽孢杆菌具有很强的抑菌作用 (代表性结构为化合物 **14**)。构效关系分析表明咖啡酰基中的邻二酚羟基和结构中的酰胺键对抗菌活性有重要影响。Niehues 等^[28] 在流式细胞术检测中发现 24 种同源 NPAs 对幽门螺旋杆菌与人胃癌 AGS 细胞的黏附效应有着潜在的抗黏连作用; 其中 11 个 NPAs 化合物表现出良好的防黏性 (代表性结构为化合物 **15**)。具有相同氨基酸的 NPAs, 苯丙烯酰基部分的芳环 3', 4' 位被邻二酚羟基取代为最优结构; 随着羟基数目的减少和甲氧基数目的增加, 抗黏连作用显著降低; 对位单羟基取代优于邻位和间位。相同的苯丙烯酰基, 极性氨基酸的防黏作用强于非极性氨基酸; 极性氨基酸酯化, 则抗黏连活性完全消失, 表明高极性的官能团的必要性。游离酸没有抗黏连活性, 说明 NPAs 中酰胺键的重要性。因此, 开发具有强抗黏连性的 NPAs 应通过酰胺键将 3, 4-二羟基芳族酸与极性氨基酸连接以获得优化结构。Stoykova 等^[29] 采用超声辅助的绿色合成方法, 溴化 NPAs 的侧链双键, 得到 4 种 α , β -二溴化肉桂酰氨基酸酰胺 **16**~**19**, 其中 2 个化合物 (**16**, **19**) 显示高抗细菌活性, 且观察到含苯丙氨酸的溴化 NPAs, 苯丙氨酸间位被氟取代后的化合物 **18**, 抗菌活性提高至化合物 **17** 的 1.7 倍。

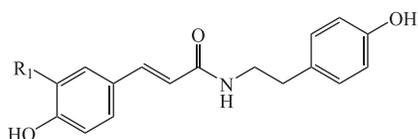
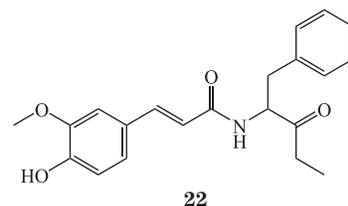
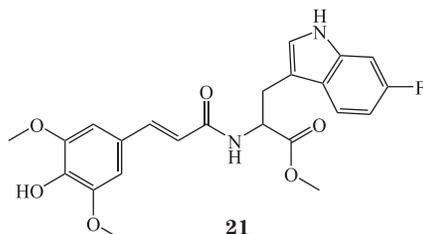
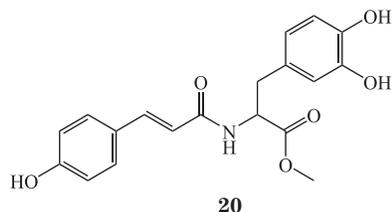




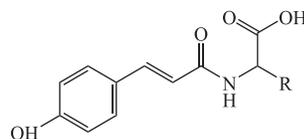
- 16: R' = CH₃, R = C(CH₃)₃
 17: R' = CH₂-C₆H₅, R = C(CH₃)₃
 18: R' = CH₂-C₆H₄(3-F), R = CH₃
 19: R' = CH(CH₃)₂, R = CH₃

2.3 酪氨酸酶抑制作用

酪氨酸酶是动、植物中黑色素生成的关键酶,抑制其活性可以治疗黑色素沉着过度相关疾病,如老年斑、黄褐斑等,另外,抑制酪氨酸酶活性还可用于防止果蔬褐变和提高化妆品的增白功效。近年来,多个研究发现多羟基肉桂酰胺是有效的酪氨酸酶抑制剂。Georgiev等^[13]先后研究了羟基肉桂酰胺和羟基肉桂酰氨基酸对蘑菇酪氨酸酶的抑制作用,结果显示,对羟基肉桂酸和多巴、酪氨酸甲酯、多巴胺、酪胺形成的酰胺类化合物显示出类似氢醌的酪氨酸酶抑制活性(代表性结构为化合物20),这可能是因为在结构中含有对羟基苯基片段,与L-酪氨酸的结构相似。Chochkova等^[15]也用该方法测定了一系列氟化氨基酸酯的*N*-羟基肉桂酰胺,其中芥子酸和6-氟-L-色氨酸甲酯结合形成的化合物SA-Trp(6-F)-OMe(21)是有效的酪氨酸酶抑制剂。Fan等^[30]通过肉桂酸、对香豆酸、阿魏酸和咖啡酸与氨基酸酯共轭合成了9种肉桂酰氨基酸酯类化合物,并以L-DOPA为底物,考察了这些化合物对酪氨酸酶的抑制作用,发现5个化合物的酪氨酸酶抑制活性高于酪氨酸酶的典型抑制剂曲酸(代表性结构为化合物22);构效关系研究发现,对酪氨酸酶的抑制作用随着氨基酸酯链长度增加而增强,且与苯丙烯基芳环取代基相关,3-甲氧基-4-羟基取代是优化选择,比3,4-二羟基和单羟基



- 23: R₁ = H
 24: R₁ = OH
 25: R₁ = OCH₃



- 26: R = CH₃
 27: R = CH₂CH(CH₃)₂
 28: R = CH₂CH₂SCH₃

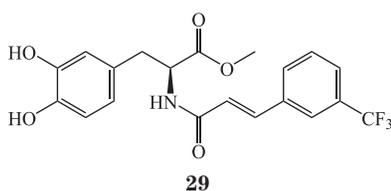
取代活性更强。

2.4 α-葡萄糖苷酶抑制作用

α-葡萄糖苷酶是位于小肠上皮的膜结合酶,可催化二糖和寡糖中糖苷键的切割,抑制α-葡萄糖苷酶的活性,这是延缓碳水化合物吸收和抑制餐后高血糖症的有效方法。因此,α-葡萄糖苷酶被认为是治疗2型糖尿病的重要靶点^[31]。此外,抑制α-葡萄糖苷酶还用于治疗癌症、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染等疾病。Song等^[32]从蒺藜(*Tribulus terrestris*)提取物中分离了3种肉桂酸酰胺衍生物(23~25),并确定它们具有良好的α-葡萄糖苷酶抑制作用。构效关系研究显示肉桂酰基部分的酚羟基和α,β-不饱和羰基是抑制α-葡萄糖苷酶的关键功能基团,肉桂酰基芳环单个羟基取代,比3,4-二羟基取代、3-甲氧基-4-羟基取代具有更好的抑制作用。该研究同时构建α-葡萄糖苷酶的同源结构进行分子模拟研究,结果表明肉桂酰基部分的酚羟基和不饱和羰基与所处体系的氨基酸残基和麦芽糖的还原末端具有氢键作用,且发现其中的不饱和双键对π-π相互作用的形成起重要作用,有助于抑制剂与酶结合的稳定,氢键作用和π-π相互作用决定α-葡萄糖苷酶抑制活性。该结论同样验证了肉桂酰基部分的酚羟基、α,β-不饱和羰基和双键对活性的重要影响。Liu等^[11]合成了一系列NPAs,评估了对酿酒酵母α-葡萄糖苷酶的抑制作用,发现所有化合物均显示较强的α-葡萄糖苷酶抑制活性(代表性化合物26~28);基于CoMFA的三维定量构效关系(3D-QSAR)研究表明,NPAs主要与α-葡萄糖苷酶活性位点中的氨基酸残基通过氢键和π-π共轭作用结合。NPAs的苯环上引入电子密度低、位阻小的取代基有助于增加活性;NPAs的氨基酸残基中电子密度高、体积较大的基团会使活性增强。

2.5 抗炎作用

2.5.1 抗神经炎症作用 中枢神经系统的炎症反应与多种神经性疾病的发病过程密切相关, 例如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、脑卒中和多发性硬化等。NPAs 显示出抗神经炎症作用, 有望进一步开发用于治疗各种神经炎症性病症。Fallarini 等^[33]建立了 SH-SY5Y 和 SK-N-BE 细胞的氧化应激、兴奋性毒性和缺血再灌注模型, 测量相关指标, 发现 clovamide 能通过降低氧化应激, 钙离子过载和诱导型基因表达从而保护神经元免受损伤, 与迷迭香酸具有相似的效力。过度的小胶质细胞活化与慢性神经炎症性疾病的进展有关^[34]。Lim 等^[35]发现 clovamide 的衍生物 *N*-(3'-三氟甲基-肉桂酰)-*L*-多巴甲酯 (DPTP) (**29**) 可抑制脂多糖 (LPS) 诱导的 BV-2 小胶质细胞中的神经炎症反应并证实了其对 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的神经炎症小鼠模型的体内神经有抗炎作用; 揭示 DPTP 通过抑制 c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 和胞外信号调节激酶 (ERK) 途径的磷酸化和降低核转录因子 (NF- κ B) 的 p65 亚基向核内转移, 从而降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧化酶 2 (COX-2) 的表达, 减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 的产生, 从而抑制 NO 的释放, 发挥神经抗炎作用的药理机制。



2.5.2 其他抗炎作用 人单核细胞在炎症和慢性疾病中起关键作用, 受到刺激时, 它们产生大量的超氧阴离子并释放炎症细胞因子和前列腺素等^[36]。过氧化物增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 属于核激素受体超家族, 是配体活化的转录因子, 通过与特异的 DNA 反应元件结合而调控靶基因的表达。PPARs 有 3 种亚型, 分别为 PPAR- α 、PPAR- β/δ 和 PPAR- γ 。PPAR- γ 可抵抗多种炎症介质引起的炎症反应^[37]。PPAR γ 受体激动剂的抗炎作用表现在抑制单核细胞活化和 TNF- α 、

IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的释放。Zeng 等^[38]评估了 clovamide、2 种可多酚提取物和迷迭香酸对丙二醇甲醚醋酸酯 (PMA) 刺激的人单核细胞的影响, 发现 clovamide 可作为潜在的 PPAR γ 受体激动剂增强受体活性, 能有效降低超氧阴离子和炎症细胞因子的含量, 抑制 NF- κ B 活化, 发挥抗炎作用。

2.6 HIV 病毒抑制作用

获得性免疫缺陷综合征 (AIDS, 俗称艾滋病) 在全球范围内的迅速蔓延加快了相关治疗剂的研究和发现。HIV-1 整合酶负责将病毒 DNA 整合到宿主 DNA, 可以作为中断病毒细胞周期的靶标^[39]。L-菊苣酸是已发现的最有效的 HIV-1 整合酶抑制剂之一。Lee 等^[40]简化了 L-菊苣酸的结构, 设计合成了一系列咖啡酰乙醇酸衍生物和一系列咖啡酰氨基酸衍生物, 发现 clovamide 显示出显著的 HIV-1 整合酶抑制活性 ($IC_{50}=12.0 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 活性与 L-菊苣酸相当 ($IC_{50}=15.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2.7 其他作用

N-苯丙烯酰氨基酸类化合物还具有抑制血小板聚集、抗癌和肝保护等多种生物活性。Park 等^[41-42]发现 clovamide 衍生物结构与一些 β 肾上腺素受体类似, 能通过介导环磷酸腺苷 (cAMP) 抑制血小板聚集。他们还发现 clovamide 可作为 p56 lck SH2 结构域的拮抗剂, 可抑制 T 细胞增殖, 有治疗癌症和自身免疫疾病的作用^[43]。Magoulas 等^[44]合成了咖啡酸的二聚体与 L-DOPA 结构的新型酰胺, 发现它们对 2 种乳腺癌细胞系 (MDA-MB-231 和 MCF-7) 均显示出抗增殖活性。Yuan 等^[6]从毛鸡骨草中分离出 *N*-对香豆酰-L-酪氨酸的多聚体, 并发现其具有肝保护作用。Wu 等^[45]证实了 *N*-咖啡酰多巴胺能有效缓解异烟肼和利福平治疗结核病时造成的肝损伤。

3 结语

NPAs 显示出多方面的药理作用, 未来在医药领域可以作为制备艾滋病、癌症、糖尿病以及炎症反应引起的慢性疾病和神经退行性疾病的药品, 也可以在食品、日化领域作为功能食品补充剂、抗氧化剂、抑菌剂和美白成分被应用, 其可以通过天然分离、化学合成和生物合成等多种途径获得, 来源丰富, 具有广泛的应用前景。

[参考文献]

- [1] Yoshihara T, Yoshikawa H, Sakamura S, *et al.* Clovamide; L-dopa conjugated with *trans*- and *cis*-caffeic acids in red clover (*Trifolium pratense*)[J]. *Agri Biol Chem*, 1974, 38(5): 1107-1109.
- [2] Van Heerden F R, Brandt E V, Roux D G. Isolation and synthesis of *trans*- and *cis*-(-)-clovamide and their deoxy analogues from the bark of *Dalbergia melanoxylon*[J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(10): 2125-2129.
- [3] Murata M, Okada H, Homma S. Hydroxycinnamic acid derivatives and *p*-coumaroyl-(L)-tryptophan, a novel hydroxycinnamic acid derivative, from coffee beans[J]. *Bios Biotechnol Biochem*, 1996, 59(10): 1887-1890.
- [4] Sanbongi C, Osakabe N, Natsume M, *et al.* Antioxidative polyphenols isolated from *Theobroma cacao*[J]. *J Agric Food Chem*, 1998, 46(2): 454-457.
- [5] Stark T, Hofmann T. Isolation, structure determination, synthesis, and sensory activity of *N*-phenylpropenoyl-L-amino acids from cocoa (*Theobroma cacao*)[J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(13): 5419-5428.
- [6] Yuan X J, Lin L, Zhang X Q, *et al.* Abrusamide A and B, two hepatoprotective isomeric compounds from *Abrus mollis* Hance[J]. *Phytochem Lett*, 2014, 7(2): 137-142.
- [7] Sendker J, Böker I, Lengers I, *et al.* Phytochemical characterization of low molecular weight constituents from marshmallow roots (*Althaea officinalis*) and inhibiting effects of the aqueous extract on human hyaluronidase-1[J]. *J Nat Prod*, 2017: 80(2): 290-297.
- [8] 李志成, 王辉辉, 买文鹏, 等. 酰胺的合成方法综述 [J]. *广东化工*, 2013, 40(3): 62-63.
- [9] Stark T, Justus H, Hofmann T. Quantitative analysis of *N*-phenylpropenoyl-L-amino acids in roasted coffee and cocoa powder by means of a stable isotope dilution assay[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(8): 2859-2867.
- [10] 张建勋, 张超, 江洪, 等. 肉桂酰氨基酸酯的合成及抑菌活性研究: 中国化学会第六届有机化学学术会议论文集 [C]. 西安: 陕西师范大学出版社, 2009.
- [11] Liu B, Ma J M, Chen H W, *et al.* The α -glucosidase inhibitory activities of phenolic acid amides with L-amino acid moiety[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(56): 50837-50845.
- [12] Spasoval M, Kortenska-Kancheva V, Totseva I, *et al.* Synthesis of cinnamoyl and hydroxycinnamoyl amino acid conjugates and evaluation of their antioxidant activity[J]. *J Pept Sci*, 2006, 12(5): 369-375.
- [13] Georgiev L, Chochkova M, Totseva I, *et al.* Anti-tyrosinase, antioxidant and antimicrobial activities of hydroxycinnamoylamides[J]. *Med Chem Res*, 2013, 22(9): 4173-4182.
- [14] Wei Y Q, Jiang H, Zhang J X, *et al.* Synthesis of *N*-hydroxycinnamoyl amino acid ester analogues and their free radical scavenging and antioxidative activities[J]. *Med Chem Res*, 2012, 21(8): 1905-1911.
- [15] Chochkova M, Stoykova B, Ivanova G, *et al.* *N*-Hydroxycinnamoyl amides of fluorinated amino acids: synthesis, anti-tyrosinase and DPPH scavenging activities[J]. *J Fluorine Chem*, 2013, 156(12): 203-208.
- [16] Arlorio M, Locatelli M, Travaglia F, *et al.* Roasting impact on the contents of clovamide (*N*-caffeoyl-L-DOPA) and the antioxidant activity of cocoa beans (*Theobroma cacao* L.)[J]. *Food Chem*, 2008, 106(3): 967-975.
- [17] 董浩, 侯梅芳. 酰胺类化合物合成的最新研究进展 [J]. *有机化学*, 2017, 37(2): 267-283.
- [18] Zambrón B K, Dubbaka S R, Markovic D, *et al.* Amide formation in one pot from carboxylic acids and amines via carboxyl and sulfinyl mixed anhydrides[J]. *Org Lett*, 2013, 15(10): 2550-2553.
- [19] Gabriel C M, Keener M, Gallou F, *et al.* Amide and peptide bond formation in water at room temperature[J]. *Org Lett*, 2015, 17(16): 3968-3971.
- [20] Al-Azami M, Al-Sulaibi M, Soom N A, *et al.* The use of BrCCl₃-PPh₃, in Appel type transformations to esters, *O*-acyloximes, amides, and acid anhydrides[J]. *CR Chim*, 2016, 19(8): 921-932.
- [21] Islam S M, Ghosh K. Polymer-anchored Ru(II) complex as an efficient catalyst for the synthesis of primary amides from nitriles and of secondary amides from alcohols and amines[J]. *ChemInform*, 2014, 28(12): 900-907.
- [22] Hong G, Wu S, Zhu X, *et al.* Peroxide-mediated direct synthesis of amides from aroyl surrogates[J]. *Tetrahedron*, 2015, 72(3): 436-441.
- [23] Lenstra D C, Nguyen D T, Mecinovic J. Zirconium-catalyzed direct amide bond formation between carboxylic esters and amines[J]. *Tetrahedron*, 2015, 71(34): 5547-5553.
- [24] Sullivan M L. Genetically altered alfalfa producing clovamide and/or related hydroxycinnamoyl amides: US, 20170088847[P]. 2017-03-30.
- [25] Ley J P, Bertram H J. Synthesis of lipophilic clovamide derivatives and their antioxidative potential against lipid peroxidation [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(16): 4596-4602.
- [26] Silvia V, Baldisserotto A, Scalambra E, *et al.* Novel molecular combination deriving from natural aminoacids and polyphenols: design,

- synthesis and free-radical scavenging activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 50(6): 383-392.
- [27] Fu J, Cheng K, Zhang Z M, *et al.* Synthesis, structure and structure-activity relationship analysis of caffeic acid amides as potential antimicrobials[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(6): 2638-2643.
- [28] Niehues M, Stark T, Keller D, *et al.* Antiadhesion as a functional concept for prevention of pathogens: *N*-phenylpropenoyl-L-amino acid amides as inhibitors of the *Helicobacter pylori* BabA outer membrane protein[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(7): 1104-1117.
- [29] Stoykova B, Chochkova M, Ivanova G, *et al.* Ultrasound-assisted green bromination of *N*-cinnamoyl amino acid amides-structural characterization and antimicrobial evaluation[J]. *J Mol Struct*, 2017, 1135: 144-152.
- [30] Fan Q, Jiang H, Yuan E, *et al.* Tyrosinase inhibitory effects and antioxidative activities of novel cinnamoyl amides with amino acid ester moiety[J]. *Food Chem*, 2012, 134(2): 1081-1087.
- [31] Wang G C, Wang J, Xie Z Z, *et al.* Discovery of 3,3-di(indolyl)indolin-2-one as a novel scaffold for α -glucosidase inhibitors: in silico studies and SAR predictions[J]. *Bioorg Chem*, 2017, 72: 228-233.
- [32] Song Y H, Kim D W, Curtislong M J, *et al.* Cinnamic acid amides from *Tribulus terrestris* displaying uncompetitive α -glucosidase inhibition[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 114: 201-208.
- [33] Fallarini S, Miglio G, Paoletti T, *et al.* Clovamide and rosmarinic acid induce neuroprotective effects in *in vitro* models of neuronal death[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(6): 1072-1084.
- [34] Young, Park, Young, *et al.* Anti-neuro-inflammatory effects of *Nardostachys chinensis* in lipopolysaccharide- and lipoteichoic acid-stimulated microglial cells[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(5): 343-353.
- [35] Lim H W, Park J I, More S V, *et al.* Anti-neuroinflammatory effects of DPTP, a novel synthetic clovamide derivative in *in vitro* and *in vivo* model of neuroinflammation[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 112: 25-34.
- [36] Amoruso A, Bardelli C, Gunella G, *et al.* Quantification of PPAR-gamma protein in monocyte/macrophages from healthy smokers and non-smokers: a possible direct effect of nicotine[J]. *Life Sci*, 2007, 81(11): 906-915.
- [37] Chen X, Ding H W, Li H D. *et al.* Hesperetin derivative-14 alleviates inflammation by activating PPAR- γ in mice with CCl₄-induced acute liver injury and LPS-treated RAW264.7 cells[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 274: 51-63.
- [38] Zeng H W, Locatelli M, Bardelli C. Anti-inflammatory properties of clovamide and theobroma cacao phenolic extracts in human monocytes: evaluation of respiratory burst, cytokine release, NF- κ B activation, and PPAR γ modulation[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(10): 5342-5350.
- [39] Zhang X, Neamati N, Lee Y K, *et al.* Arylisothiocyanate-containing esters of caffeic acid designed as affinity ligands for HIV-1 integrase[J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(7): 1649-1657.
- [40] Lee S U, Shin C G, Lee C K, *et al.* Caffeoylglycolic and caffeoylamino acid derivatives, halfmers of L-chicoric acid, as new HIV-1 integrase inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 42(10): 1309-1315.
- [41] Park J B. *N*-coumaroyldopamine and its analogues found in cocoa (*Theobroma cacao* L.) are potent beta-adrenoceptor agonists suppressing platelet activation via increasing cAMP production[J]. *FASEB Journal*, 2005, 19(4): A967-A968.
- [42] Park J B. *N*-coumaroyldopamine and *N*-caffeoyldopamine increase cAMP via beta 2-adrenoceptors in myelocytic U937 cells[J]. *FASEB Journal*, 2005, 19(6): 497-502.
- [43] Park S, Oh H M, Cho H, *et al.* The structure-activity relationship of the series of non-peptide small antagonists for p56lck SH2 domain[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(11): 3938-3950.
- [44] Magoulas G E, Rigopoulos A, Piperigkou Z, *et al.* Synthesis and antiproliferative activity of two diastereomeric lignan amides serving as dimeric caffeic acid-L-DOPA hybrids[J]. *Bioorg Chem*, 2016, 66: 132-144.
- [45] Wu Z R, Bai Z T, Sun Y, *et al.* Protective effects of the bioactive natural product *N*-*trans*-caffeoyldopamine on hepatotoxicity induced by isoniazid and rifampicin[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(22): 5424-5426.