基于花单酰亚胺-野尻霉素的自组装多效价糖苷酶抑制剂研究

李仁凤^{1,2,3}, 杨建星^{1,2}, 张慧妍^{1,2}, 王克让^{1,2*}, 李小六^{1,2*}

1. 河北大学化学与环境科学学院, 保定 071002

2. 药物化学与分子诊断教育部重点实验室, 河北省化学生物学重点实验室, 保定 071002

3. 青岛大学附属医院(平度)药剂科, 青岛 266700

*通讯作者, E-mail: kerangwang@hbu.edu.cn; lixl@hbu.cn

收稿日期: 2021-05-28; 接受日期: 2021-06-21; 网络版发表日期: 2021-08-30

国家自然科学基金(编号: 21778013, 22077024)、河北省生物医药联合基金重点项目(编号: B2020201092)和河北大学多学科交叉项目(编号: DXK202004)资助

摘要 糖尿病是糖苷酶代谢异常导致的慢性疾病。近年来多效价糖苷酶抑制剂研究为新型降糖药物的研发开辟了新的途径和策略。如何构筑多效价糖苷酶抑制剂是多效价糖苷酶抑制剂研究存在的关键科学问题。本文合成了花单酰亚胺-野尻霉素分子PMI-DNJ, 经自组装构筑了多效价糖苷酶抑制剂, 其对 α -甘露糖苷酶的抑制活性为1.41 μ M, 与米格列醇和单体相比分别提高24倍和65倍, 具有多价效应。PMI-DNJ对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性为10.98 μ M, 与米格列醇和单体相比分别提高1.88倍和5.6倍。小鼠体内降糖效果显示, 给药量分别为0.5和1.0 mg/kg时, PMI-DNJ在30 min时的相对降糖率分别为27.36%和30.08%, 折合摩尔降糖效果, 比米格列醇具有更好的降糖作用, 具有多价效应。

关键词 花单酰亚胺, 自组装, 1-脱氧野尻霉素, 糖苷酶抑制剂, 多效价

1 引言

糖苷酶可选择性地水解寡糖和糖缀合物中的糖苷键^[1,2], 在细胞代谢和病毒识别中发挥着重要作用。糖苷酶的异常与糖尿病^[3]、戈谢病^[4]、病毒感染^[5,6]、癌症^[7,8]和溶酶体障碍^[9]等疾病密切相关。因此, 糖苷酶抑制剂的研究一直是人们关注的焦点。近年来, 研究发现多效价糖苷酶抑制剂与单体相比, 具有更好的糖苷酶抑制活性^[10,11], 在糖苷酶抑制剂方面展现了广阔的应

用前景。目前, 构筑多效价糖苷酶抑制剂的方法主要分为树枝状分子或聚合物多效价糖苷酶抑制剂^[12], 以及自组装多效价糖苷酶抑制剂^[13]。树枝状分子或聚合物多效价糖苷酶抑制剂的代表性分子包括以富勒烯^[14]、环糊精^[15]、环肽或链状支架^[16]为母体的1-脱氧野尻霉素衍生物, 其对 α -甘露糖苷酶(*jack bean*)具有突出的抑制活性。目前, 关于自组装多价糖苷酶抑制剂的研究相对较少。Lecommandoux课题组^[13]利用多肽-脱氧野尻霉素分子自组装构筑了自组装多效价糖苷酶

引用格式: Li RF, Yang JX, Zhang HY, Wang KR, Li XL. Self-assembled multivalent glycosidase inhibition effect based on perylene monoimide-deoxynojirymycin conjugates. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 1276–1282, doi: 10.1360/ssc-2021-0128

抑制剂, 其对 α -甘露糖苷酶的抑制作用比单体高206倍. 本课题组在基于苄酰亚胺-野尻霉素类^[17]和脂肪胺-野尻霉素^[18,19]两亲类自组装多效价糖苷酶抑制剂方面进行了系列工作, 并将其用于小鼠体内降糖研究, 实现了41%的降糖效果^[20].

虽然, 多效价糖苷酶抑制剂的研究已有十几年时间, 取得了丰硕研究成果. 然而, 一些关键科学问题仍需要解决: 如何有效构筑多效价糖苷酶抑制剂分子; 如何有效提高其对 α -糖苷酶的抑制活性^[21]. 与树枝状分子或聚合物多效价糖苷酶抑制剂相比, 自组装多效价糖苷酶抑制剂具有相对合成简单、结构明确、自身可调控性强和最接近自然界相互作用模式等优点, 并具有显著提高的糖苷酶抑制活性. 因此, 自组装多效价糖苷酶抑制剂为解决以上问题提供了有效途径.

基于此, 我们设计合成了苄单酰亚胺-野尻霉素分子(PMI-DNJ), 研究了其自组装行为、糖苷酶抑制活性和小鼠体内降糖活性. PMI-DNJ自组装形成纤维状组装体, 具有好的糖苷酶抑制活性, 对 α -甘露糖苷酶、 α -半乳糖苷酶和 α -葡萄糖苷酶活性的 K_i 值分别为1.41、11.76和10.98 μM . 给药量为1.0 mg/kg时, 15和30 min时体内降糖率分别为27.36%和30.08%.

2 实验部分

2.1 试剂

α -甘露糖苷酶、 α -半乳糖苷酶、 α -葡萄糖苷酶、 β -甘露糖苷酶、 β -半乳糖苷酶和 β -葡萄糖苷酶购自Sigma-Aldrich (美国). 米格列醇(miglitol)购自TCI公司(美国). 麦芽糖和葡萄糖(分析纯)购自萨恩化学技术有限公司. C57BL-6J小鼠, 4~5周龄, 雄性, 18~20 g, 购自北京维通利华实验动物有限公司(中国).

2.2 仪器

紫外-可见分光光度计(Carry-5000, 美国安捷伦仪器); 透射电子显微镜(Tecna G2 F20 S-TWIN, 美国FEI公司); 圆二色谱仪(J-1500, 日本JASCO公司); 血糖仪和血糖试纸(德国Roche公司).

2.3 实验方法

糖苷酶活性测定: 配置不同的糖苷酶溶液(α -甘露糖苷酶、 α -半乳糖苷酶、 α -葡萄糖苷酶、 β -甘露糖苷

酶、 β -半乳糖苷酶和 β -葡萄糖苷酶), 实验分为空白组、对照组、样品空白组和样品组, 不同剂量的反应物在96孔板中进行加样, 每组3个平行. 依次加入CPBS缓冲液、抑制剂溶液和酶溶液, 混合均匀3 min, 于37 $^{\circ}\text{C}$ 保温10 min, 结束后, 取出, 加入不同浓度底物, 充分混匀3 min, 于37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温20 min, 结束后加入100 μL 1 mol/L的 Na_2CO_3 溶液中止反应, 测定405 nm处吸光度.

体内降糖研究: C57BL-6J雄性小鼠25只, 随机分成5组, 每组5只, 分别为空白组、米格列醇低剂量组(0.5 mg/kg)、米格列醇高剂量组(1.0 mg/kg); PMI-DNJ低剂量组(0.5 mg/kg)和PMI-DNJ高剂量组(1.0 mg/kg). 灌胃给药, 灌胃前, 小鼠禁食不禁水15 h, 按体重计算给药量, 空白组: 2.0 g/kg麦芽糖, 低剂量组: 0.5 mg/kg待测样品+2.0 g/kg麦芽糖, 高剂量组: 1.0 mg/kg待测样品+2.0 g/kg麦芽糖, 分别在给药0、30、60、120和180 min后尾静脉取血测量血糖水平.

3 结果与讨论

3.1 苄单酰亚胺-野尻霉素衍生物(PMI-DNJ)的合成

如图S1(网络版补充材料)所示, 苄单酰亚胺-野尻霉素化合物PMI-DNJ (图1)经八步反应合成. 首先以Boc保护的苯丙氨酸为原料, 经五氟苯酚活化后与苯丙氨酸反应合成苯丙氨酸二肽中间体2^[22]. 进而, 化合物2与炔基修饰Tris中间体3反应制备中间体化合物4, 再与Boc保护的甘氨酸缩合生成6. 化合物6与叠氮基野尻霉素分子7经click反应制备了糖肽化合物8, 脱除Boc保护基, 与苄二甲酸酐^[18]反应制备苄单酰亚胺衍生物PMI-AcDNJ, 脱除乙酰基制备苄单酰亚胺-野尻霉素分子PMI-DNJ. 目标化合物和中间体经核磁共振氢谱、碳谱(^1H NMR、 ^{13}C NMR)和高分辨质谱(HRMS)等表征(图S1~S15, 网络版补充材料).

3.2 PMI-DNJ的自组装行为研究

通过溶剂相关的UV-Vis谱研究了化合物PMI-DNJ的自组装行为. 如图2a所示, 在二甲基亚砜(DMSO)溶液中, 化合物PMI-DNJ在400~600 nm区间具有强的吸收峰, 最大吸收峰在500 nm处, 随着 H_2O 的加入, 吸收峰强度显著降低. 在 H_2O 溶液中, PMI-DNJ

图1 茈单酰亚胺-野尻霉素化合物PMI-DNJ的结构

Figure 1 The structure of perylene monoimide-deoxynojirimycin derivative PMI-DNJ.

的吸收峰变宽, 最大吸收峰蓝移到494 nm处, 并在550 nm处有一肩峰出现. 这说明化合物PMI-DNJ在DMSO溶液中以单体形式存在, 而在H₂O溶液中由于分子间强的 π - π 堆积作用形成自组装体^[23,24].

由于PMI-DNJ分子中1-脱氧野尻霉素衍生物中含有N原子, 容易在酸性条件下质子化, 减弱分子间 π - π 堆积作用, 因此, 我们研究了化合物PMI-DNJ与HCl作用的UV-Vis谱. 如图2b所示, 当加入 $1 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-3}$ M的不同量的HCl时, 化合物PMI-DNJ的吸收峰强度稍微

上升, 说明由于N原子的质子化作用导致分子间斥力增强, 分子间 π - π 堆积作用减弱, 而PMI-DNJ仍以自组装体形式存在. 上述研究结果说明PMI-DNJ在水溶液中形成超分子自组装体, 并在酸性条件下稳定, 这为体内降糖研究奠定了基础.

由于PMI-DNJ分子间存在强的 π - π 堆积作用, 1-脱氧野尻霉素具有多个手性碳, 可能存在手性传递作用使PMI-DNJ形成手性自组装体. 因此, 通过圆二色谱(CD)研究了不同浓度下PMI-DNJ的手性自组装行为. 如图2c所示, PMI-DNJ在400~650 nm区间的圆二色信号从低波长到高波长呈先负后正的特征, 并随着浓度的增大而逐渐增强. 最大负的Cotton效应位于442 nm处, 最大正的Cotton效应分别位于518和555 nm处, 这说明由于野尻霉素分子的手性诱导作用, PMI-DNJ形成右手特征的自组装体^[25]. 进而, 通过透射电子显微镜(TEM)研究了PMI-DNJ自组装体的形貌特征. 如图2d所示, PMI-DNJ形成纤维状组装体.

3.3 PMI-DNJ的糖苷酶抑制活性研究

鉴于PMI-DNJ在水溶液中形成稳定的手性自组装体, 可能具有多效价糖基组装体的性质. 因此, 我们

图2 (a) 化合物PMI-DNJ (1×10^{-5} M)在不同比例的DMSO-H₂O溶剂中的紫外-可见光谱图; (b) 化合物PMI-DNJ (1×10^{-5} M)与不同量的HCl作用的紫外-可见光谱图; (c) 化合物PMI-DNJ在不同浓度下($1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}$ M)的圆二色谱图; (d) 化合物PMI-DNJ在50 μ M时的透射电子显微镜图(网络版彩图)

Figure 2 Solvent-dependent (a) and HCl-dependent (b) UV-Vis spectra of PMI-DNJ (1×10^{-5} M); circular dichroism spectra (c, from 1×10^{-5} M to 1×10^{-4} M) and TEM image (d, 50 μ M) of PMI-DNJ in water (color online).

研究了PMI-DNJ的糖苷酶抑制活性. 如图3和表1所示, 我们研究了PMI-DNJ对 α -甘露糖苷酶(*jack bean*)、 β -甘露糖苷酶(*Helix pomatia*)、 α -半乳糖苷酶(*green coffee beans*)、 β -半乳糖苷酶(*E. coli*)、 α -葡萄糖苷酶(*Aspergillus niger*)和 β -葡萄糖苷酶(*almonds*)的抑制作用. PMI-DNJ对 α -糖苷酶(α -甘露糖苷酶、 α -半乳糖苷酶和 α -葡萄糖苷酶)具有选择性抑制作用, 而对 β -糖苷酶(β -甘露糖苷酶、 β -半乳糖苷酶和 β -葡萄糖苷酶)没有抑制作用. PMI-DNJ对 α -甘露糖苷酶、 α -半乳糖苷酶和 α -葡萄糖苷酶的抑制活性的 K_i 值分别为 (1.41 ± 0.04) μM 、 (11.76 ± 0.04) μM 和 (10.98 ± 0.05) μM , 好于阳性对照分子米格列醇和单体DNJ-1(结构如图S16所示)的抑制活性.

与米格列醇和单体DNJ-1相比, PMI-DNJ对 α -甘

露糖苷酶的抑制活性的 K_i 值提高了74倍和196倍, 折合每一个DNJ分子的效果为24倍和65倍, 说明PMI-DNJ对 α -甘露糖苷酶具有显著的多价效应. 另外, PMI-DNJ对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性 K_i 值为 (10.98 ± 0.05) μM , 好于米格列醇(20.64 ± 0.04 μM)和单体DNJ-1 (61.61 ± 0.34 μM)的活性, 活性分别提高1.88倍和5.6倍, 折合每一个DNJ结构的活性分别为0.63倍和1.8倍, 说明折合每一DNJ结构后PMI-DNJ的活性低于米格列醇, 但好于DNJ-1.

这些研究结果说明PMI-DNJ对 α -糖苷酶具有选择性抑制活性, 尤其是对 α -甘露糖苷酶, 并且其对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性可达 (10.98 ± 0.05) μM , 与单体DNJ-1相比显示了多价效应.

图3 化合物PMI-DNJ与 α -甘露糖苷酶(*jack bean*, a)、 α -半乳糖苷酶(*green coffee beans*, b)和 α -葡萄糖苷酶(*green coffee beans*, c)作用的Lineweaver-Burk曲线; 插图: K_i 值曲线(网络版彩图)

Figure 3 Lineweaver-Burk plots and K_i (Inset) determination plots of PMI-DNJ against α -mannosidase (*jack bean*, a), α -galactosidase (*green coffee beans*, b), and α -glucosidase (*Aspergillus niger*, c) (color online).

表1 化合物PMI-DNJ、米格列醇和DNJ-1与 α -甘露糖苷酶(*jack bean*)、 β -甘露糖苷酶(*Helix pomatia*)、 α -半乳糖苷酶(*green coffee beans*)、 β -半乳糖苷酶(*E. coli*)、 α -葡萄糖苷酶(*Aspergillus niger*)和 β -葡萄糖苷酶(*almonds*)作用的糖苷酶抑制活性的 K_i 值

Table 1 Glycosidase inhibitory activities (K_i , μM) of PMI-DNJ, miglitol and DNJ-1 against α -mannosidase (*jack bean*), β -mannosidase (*Helix pomatia*), α -galactosidase (*green coffee beans*), β -galactosidase (*E. coli*), α -glucosidase (*Aspergillus niger*) and β -glucosidase (*almonds*)

糖苷酶	米格列醇	DNJ-1	PMI-DNJ	RIP ^{b)}	RIP/n ^{c)}
α -甘露糖苷酶	105.13 ± 2.12	277.32 ± 0.02	1.41 ± 0.04	74 196	24 65
β -甘露糖苷酶	NI ^{a)}	NI ^{a)}	NI ^{a)}	—	—
α -半乳糖苷酶	NI ^{a)}	13.95 ± 0.04	11.76 ± 0.04	1.19	0.3
β -半乳糖苷酶	NI ^{a)}	NI ^{a)}	NI ^{a)}	—	—
α -葡萄糖苷酶	20.64 ± 0.04	61.61 ± 0.34	10.98 ± 0.05	1.88 5.6	0.63 1.8
β -葡萄糖苷酶	NI ^{a)}	NI ^{a)}	NI ^{a)}	—	—

a) NI: 在1 mM未检测到; b) 对米格列醇/PMI-DNJ或DNJ-1/PMI-DNJ的相对抑制率. c) 米格列醇/单位DNJ或DNJ-1/单位DNJ的相对抑制率

3.4 PMI-DNJ的小鼠体内降糖活性研究

进而, 我们研究了化合物PMI-DNJ对小鼠餐后血糖水平(PBG)^[26]的影响, 以米格列醇为阳性对照药物. 实验采用C57BL-6J小鼠, 4~5周龄, 雄性, 18~20 g, 随机分成5组, 每组5只, 分别为空白组, 米格列醇低剂量组(0.5 mg/kg)、米格列醇高剂量组(1.0 mg/kg)、PMI-DNJ低剂量组(0.5 mg/kg)和PMI-DNJ高剂量组(1.0 mg/kg). 通过灌胃给药, 尾静脉取血, 研究小鼠餐后血糖水平.

如图4所示, 控制组(麦芽糖, 2.0 g/kg)小鼠的平均血糖值为67.16 mg/dL, 麦芽糖2.0 g/kg灌胃, 15和30 min的血糖值分别上升到321.84和343.44 mg/dL, 180 min后血糖降到正常水平. 麦芽糖2.0 g/kg灌胃给药的同时, 增加PMI-DNJ的给药量为0.5 mg/kg, 小鼠15和30 min的血糖值分别285.30和288.72 mg/dL (图4a). 而阳性对照米格列醇组的小鼠血糖值在15和30 min时, 分别为282.88和240.12 mg/dL (图4b). 研究结果说明, PMI-DNJ组和米格列醇组都可使小鼠血糖

值降低, 并呈现浓度依赖关系, 给药量增加, 降糖效果增强.

进而, 我们通过相对降糖率比较了PMI-DNJ组和米格列醇组的降糖效果. 如图4c所示, 15 min时, 0.5和1.0 mg/kg给药量的PMI-DNJ组的降糖率分别为11.35%和27.36%, 比米格列醇组(20.80%和38.47%)低. 而在相同给药量时, 30 min的PMI-DNJ组的降糖率分别为15.93%和30.08%. 0.5 mg/kg给药量的降糖率好于米格列醇(11.21%), 但1.0 mg/kg给药量时, 低于米格列醇的结果(37.21%). 考虑到PMI-DNJ的分子量为1628.73, 而米格列醇的分子量为207.11, 分子量相差近8倍, 在相同给药量时, 米格列醇的摩尔量是PMI-DNJ的8倍, 而30 min 1.0 mg/kg给药量时, PMI-DNJ和米格列醇的降糖率分别为30.08%和37.21%, 相差仅1.23倍. 因此, 如表S1和图S17所示, 经摩尔量折算, 化合物PMI-DNJ的折合摩尔降糖效果^[27]在0.5和1.0 mg时都好于米格列醇, 尤其是在1.0 mg/kg时, 折合摩尔降糖效果提高2倍以上, 说明PMI-DNJ具有更好的小鼠体内降糖效果, 具有多价效应.

图4 化合物PMI-DNJ (a)和米格列醇(b)的小鼠体内血糖水平, 控制组为麦芽糖(2.0 g/kg), 给药组分别为麦芽糖(2.0 g/kg)和0.5 mg/kg或1.0 mg/kg的PMI-DNJ, 每个数据为5次的平均值, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. 控制组结果; 化合物PMI-DNJ和米格列醇分别在15 min (c)和30 min (d)与控制组相比的降糖率(%), 每个数据为5次的平均值(网络版彩图)

Figure 4 The hypoglycemic effects of PMI-DNJ (a) and miglitol (b) on blood glucose level in mice, maltose (2.0 g/kg of body weight) was orally administered to mice along with miglitol (0.5 and 1.0 mg/kg of body weight), each value represents the mean $\pm$ SEM ($n=5$), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ vs. the control results; the percentage of the PBG levels of PMI-DNJ and miglitol groups against the control group (maltose group) at 15 min (c) and 30 min (d). Each value represents the mean $\pm$ SEM ($n=5$) (color online).

4 结论

本文合成了茛单酰亚胺-野尻霉素衍生物**PMI-DNJ**, 化合物结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR和HRMS等表征. 进而, 研究了**PMI-DNJ**的自组装行为, **PMI-DNJ**在水溶液中形成纤维状手性自组装体, 并在不同的HCl条件下具有很好的稳定性. 糖苷酶抑制活性结果显示,

PMI-DNJ对 α -糖苷酶具有选择性抑制作用, 对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性 K_i 值为 $(10.98 \pm 0.05) \mu\text{M}$, 与单体相比具有多价效应. 小鼠体内降糖结果显示, 给药量为0.5和1.0 mg/kg时, 30 min **PMI-DNJ**的相对降糖率分别为27.36%和30.08%, 折合摩尔降糖效果, 比米格列醇具有更好的降糖作用, 具有多价效应. 该研究对自组装多效价降糖分子研发具有重要指导作用.

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- Bornscheuer U, Buchholz K, Seibel J. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 10876–10893
- González-Cuesta M, Ortiz Mellet C, García Fernández JM. *Chem Commun*, 2020, 56: 5207–5222
- Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. *Cochrane Db Syst Rev*, 2005, 18: CD003639
- Kato A, Nakagome I, Sato K, Yamamoto A, Adachi I, Nash RJ, Fleet GWJ, Natori Y, Watanabe Y, Imahori T, Yoshimura Y, Takahata H, Hirono S. *Org Biomol Chem*, 2016, 14: 1039–1048
- Illescas BM, Rojo J, Delgado R, Martín N. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 6018–6025
- Kiappes JL, Hill ML, Alonzi DS, Miller JL, Iwaki R, Sayce AC, Caputo AT, Kato A, Zitzmann N. *ACS Chem Biol*, 2018, 13: 60–65
- Pili R, Chang J, Partis RA, Mueller RA, Chrest FJ, Passaniti A. *Cancer Res*, 1995, 55: 2920–2926
- Wang RJ, Yang CH, Hu ML. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 8988–8993
- Nash RJ, Kato A, Yu CY, Fleet GW. *Future Med Chem*, 2011, 3: 1513–1521
- Compain P, Bodlénner A. *ChemBioChem*, 2014, 15: 1239–1251
- Mellet CO, Nierengarten JF, Fernández JMG. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 6428–6436
- Kanfar N, Bartolami E, Zelli R, Marra A, Winum JY, Ulrich S, Dumy P. *Org Biomol Chem*, 2015, 13: 9894–9906
- Bonduelle C, Huang J, Mena-Barragán T, Ortiz Mellet C, Decroocq C, Etamé E, Heise A, Compain P, Lecommandoux S. *Chem Commun*, 2014, 50: 3350–3352
- Trinh TMN, Holler M, Schneider JP, García-Moreno MI, García Fernández JM, Bodlénner A, Compain P, Ortiz Mellet C, Nierengarten JF. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 6546–6556
- Decroocq C, Joosten A, Sergeant R, Mena Barragán T, Ortiz Mellet C, Compain P. *ChemBioChem*, 2013, 14: 2038–2049
- Lepage ML, Schneider JP, Bodlénner A, Meli A, De Riccardis F, Schmitt M, Tarnus C, Nguyen-Huynh NT, Francois YN, Leize-Wagner E, Birck C, Cousido-Siah A, Podjarny A, Izzo I, Compain P. *Chem Eur J*, 2016, 22: 5151–5155
- Li JJ, Wang KR, Li RF, Yang JX, Li M, Zhang HX, Cao ZR, Li XL. *J Mater Chem B*, 2019, 7: 1270–1275
- Li M, Wang KR, Yang JX, Peng YT, Liu YX, Zhang HX, Li XL. *J Mater Chem B*, 2019, 7: 1379–1383
- Li M, Liu MH, Wang Q, Wang KR, Li XL. *Chin J Org Chem*, 2019, 39: 3446–3453 (in Chinese) [李敏, 刘茂华, 王琪, 王克让, 李小六. 有机化学, 2019, 39: 3446–3453]
- Li RF, Yang JX, Liu J, Ai GM, Zhang HY, Xu LY, Chen SB, Zhang HX, Li XL, Cao ZR, Wang KR. *J Med Chem*, 2021, 64: 5863–5873
- Compain P. *Chem Rec*, 2020, 20: 10–22
- Wang YN, Wang C, Qi YM, Li GK, Li XL, Wang KR. *Chin J Org Chem*, 2021, 41: 702–707 (in Chinese) [王雅楠, 王冲, 祁禹鸣, 李国凯, 李小六, 王克让. 有机化学, 2021, 41: 702–707]
- Wang W, Li LS, Helms G, Zhou HH, Li ADQ. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 1120–1121
- Wang JF, Zhao CM, Yang JX, He X, Li XL, Li JM, Wang KR. *Chem Commun*, 2021, 57: 2776–2779
- Wang KR, Han D, Cao GJ, Li XL. *Chem Asian J*, 2015, 10: 1204–1214

26 King AJF. *Br J Pharmacol*, 2012, 166: 877–894

27 Han J, Zhou F, Fei Y, Chen X, Fu J, Qian H. *Bioconjugate Chem*, 2018, 29: 390–402

Self-assembled multivalent glycosidase inhibition effect based on perylene monoimide-deoxynojirimycin conjugates

Ren-Feng Li^{1,2,3}, Jian-Xing Yang^{1,2}, Hui-Yan Zhang^{1,2}, Ke-Rang Wang^{1,2*}, Xiao-Liu Li^{1,2*}

¹ College of Chemistry and Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002, China

² Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Molecular Diagnosis (Ministry of Education), Key Laboratory of Chemical Biology of Hebei Province, Baoding 071002, China

³ Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266700, China

*Corresponding authors (email: kerangwang@hbu.edu.cn; lixl@hbu.cn)

Abstract: Diabetes mellitus is a serious and chronic disease. Recently, multivalent glycosidase inhibitors were found and rapidly developed, but the key element for construction of multivalent glycosidase inhibitor remained a large challenge. In this article, a perylene monoimide derivative (**PMI-DNJ**) with 1-deoxynojirimycin conjugated was synthesized. Furthermore, its self-assembly behaviors and glycosidase inhibition effects were studied. **PMI-DNJ** showed very good glycosidase inhibition activity against α -mannosidase (*jack bean*) with a K_i value of 1.41 μ M, increased approximately 24-fold and 65-fold compared with the control drugs (miglitol and DNJ-1). Moreover, the K_i value of **PMI-DNJ** against α -glucosidase was 10.98 μ M, increased approximately 1.88-fold and 5.6-fold compared with the control drugs (miglitol and DNJ-1). In addition, **PMI-DNJ** exhibited potent hypoglycemic effects in mice with 27.36% and 30.08 % decreases in blood glucose under the drug dose of 0.5 and 1.0 mg/kg. This article introduced a new means to develop antihyperglycemic agents in the field of multivalent glycomimetics.

Keywords: perylene monoimide, self-assembly, 1-deoxynojirimycin, glycosidase inhibitor, multivalent

doi: [10.1360/ssc-2021-0128](https://doi.org/10.1360/ssc-2021-0128)