

生化与药用试剂

三萜类化合物结构修饰及活性研究进展

何诗能^a, 张清^a, 谭珍媛^b, 谢云峰^a, 邱莉^a, 谢集照^{*a}

(广西医科大学 a.药学院; b.高等职业技术学院, 广西南宁 530021)

摘要:三萜类化合物在天然产物中广泛存在, 含量丰富, 是许多药用植物的主要活性成分之一。早在上世纪 30 年代就有关于三萜的研究, 该类物质以其显著的活性与广泛的药理作用受到研究者的青睐。近年来关于三萜及其衍生物的合成是受人关注的研究热点。三萜的结构修饰多以四环三萜及五环三萜为起始物, 针对四环三萜的修饰位点主要在 A 环 C-2、C-3 位及 D 环上的侧链, 多引入羟基、酯基或含氮基团等。针对五环三萜的修饰主要在 A 环 C-2、C-3 位及 C-28 位, 主要有酯化、酰胺化及引入含氮结构等修饰, 还有部分非常见的修饰位点同样对活性有重要影响。综述了三萜及其衍生物的结构修饰与活性变化研究进展, 为三萜的合成修饰与进一步开发利用提供参考。

关键词:四环三萜; 五环三萜; 结构修饰; 活性; 衍生物

中图分类号: R96 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)05-0041-10

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0811

Research Progress on Structural Modification and Biological Activity of Triterpenes HE Shi-neng^a, ZHANG Qing^a, TAN Zhen-yuan^b, XIE Yun-feng^a, QIU Li^a, XIE Ji-zhao^{*a} (a. College of Pharmacy, b. Higher Vocational College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Triterpenes are widely found in natural products and are abundant in content. They are one of the main active components of many medicinal plants. Studies on triterpenes have been started as early as the 1930s, which are favored by researchers because of their remarkable biological activity and extensive pharmacological effects. In recent years, the synthesis of triterpenoids and their derivatives has attracted much attention. Structural modification on triterpenes mainly begins with tetracyclic and pentacyclic triterpenes. The modification sites of tetracyclic triterpenes focus on the C-2, C-3 position of ring-A and the side chain of ring-D, mainly introducing hydroxyl, ester or nitrogen-containing groups. Modifications of pentacyclic triterpenes are C-2, C-3 position of ring-A and C-28 position, including esterification, amidation and introduction of nitrogen-containing structure. Besides, some unusual modification sites also show an important effect on biological activity. The progress of structural modification and changes in biological activity of triterpenes and their derivatives were reviewed, in order to provide references for the synthesis, modification and further development and utilization of triterpenes.

Key words: tetracyclic triterpenes; pentacyclic triterpenes; structural modification; activity; derivative

三萜类化合物是一类结构丰富、种类繁多的天然活性成分, 广泛存在于各类植物、菌类、藻类及海洋生物中, 因其显著的抗炎、抗肿瘤、抗病毒及免疫调节等药理活性^[1] 备受关注, 同时其结构与合成方面也是研究者们长期关注的热点。近年来对植物三萜的生物合成途径及其调控机制的研究已有较详细报道^[2], 相较之下其化学合成与结构修饰的相关综述尚不多见。已报道的相关研究主要为萜类与甾体的半合成方法^[3,4] 及三萜的抗癌活性^[5,6] 等。三萜类型多变、结构较为复杂, 目前大多是通过天然产物提取分离获得, 通过

化学全合成获取的尚为少数。从天然产物中提取的三萜类皂苷通常存在含量较低、活性不高、选择性差等特点, 适当的结构修饰可提高其生物活性及成药性, 因此开展三萜的合成及结构

收稿日期: 2022-11-03; 网络首发日期: 2023-02-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81560627)。

作者简介: 何诗能(1996-), 男, 广东湛江人, 硕士生, 主要研究方向为天然药物化学。

通讯作者: 谢集照, E-mail: xiejizhao@gxmu.edu.cn。

引用本文: 何诗能, 张清, 谭珍媛, 等. 三萜类化合物结构修饰及活性研究进展[J]. 化学试剂, 2023, 45(5): 41-50。

修饰研究十分必要。基于此,研究三萜皂苷的合成与结构修饰逐渐成为天然药物化学的热点。本文对三萜的结构修饰及其衍生物构效关系进行了综述,重点讨论了四环与五环三萜衍生物各修饰位点的改造对其生物活性的影响,以期对三萜的结构修饰与活性研究提供进一步的参考。

1 四环三萜结构衍生研究

以天然三萜为原型,通过开展局部的结构修饰制备衍生物,是获取具有良好生物活性化合物的重要方法之一。如对三萜骨架上的基团进行修饰^[7,8],在羟基、羧基或其他官能团上并入前药或类前药片段^[9,10],以及引入新的药效团或活性杂环^[7]等。四环三萜在自然界中广泛分布,具有抗炎、抗病毒及抗肿瘤等药理活性。其中羊毛脂烷型三萜及达玛烷型三萜是结构衍生最常见的研究对象。

1.1 羊毛脂烷型三萜衍生物

羊毛脂烷型四环三萜是一类富有潜力的抗癌药候选物,其衍生物已被证明具有细胞毒性和诱导细胞凋亡的作用^[11]。Ukiya 等^[12]首次报道了天然四环三萜羊毛甾醇的结构修饰,通过对 C-25 位进行改造合成了一系列羊毛脂烷型三萜 N-糖苷。该研究通过合成羊毛甾烷型三萜胺,后与 6 种 D 型单糖进行糖基化得到一系列终产物 1、2。活性方面,产物 1b、1c、1e 对白血病细胞株 HL-60 表现出较强的细胞毒性 (IC_{50} 分别为 9.4、

2.8 和 0.002 $\mu\text{mol/L}$),活性均优于其前体三萜胺 ($IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$),产物 1e 的活性甚至优于参照物顺铂 ($IC_{50} = 1.3 \mu\text{mol/L}$)。产物 1b、1c 比产物 1a 具有更强的细胞毒性,表明 C-2' 位上羟基会使活性降低。相较于产物 1e,产物 1a、1d、1g 及 1f、1i 对 HL-60 无细胞毒作用,表明羊毛脂烷侧链 N-糖苷上 C-1'、C-2' 和 C-4' 位的立体空间构型以及 C-6' 位羟亚甲基是杀伤 HL-60 细胞的关键因素。同时相较于细胞毒性最强的产物 1e,产物 2 (C-3 位羟基化的产物 1e) 细胞毒作用大大降低,证明 C-3 位乙酰氧基有增强细胞毒性的作用。产物 1c 对 HL-60、A549、MKN45 等多个癌细胞系及人体肺细胞 WI-38 都具有细胞毒作用,而产物 1e 仅对 HL-60 及 MKN45 细胞有明显的细胞毒性,表现出特异性杀伤作用,这一特性来源于 C-4' 位羟基的立体构型以及 C-2' 位所连基团。

针对羊毛甾烷型三萜侧链糖苷上的修饰主要集中在 C-1'、C-2'、C-4' 和 C-6' 位,C-6' 位羟亚甲基是杀伤 HL-60 癌细胞的关键因素,C-1'、C-2' 和 C-4' 位的立体空间构型对细胞毒性有直接影响作用。其中 C-2'、C-4' 位的修饰及空间构型会直接影响衍生物的活性范围,C-2' 位为羟基时,细胞毒性的特异性更高。除此之外,四环骨架上 A 环 C-3 位乙酰氧基的存在对细胞毒性有增强作用,但该部位羟基化后活性会降低。这些结果将有助于其他四环三萜衍生物或固醇类 N-糖苷的合成研究,在增加细胞毒性和诱导凋亡活性方面具有一定的指导意义。

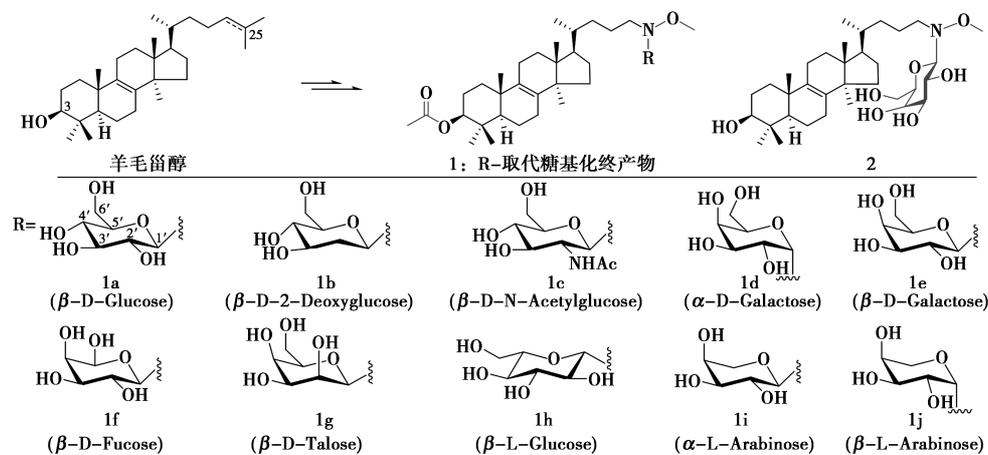


图 1 羊毛脂烷型三萜衍生物 1、2

Fig.1 Lanosterane triterpene N-glycosides derivatives 1 and 2

1.2 达玛烷型三萜衍生物

达玛烷型四环三萜也是一类常见的药用成

分,具有抗癌、抗疲劳、抗 HIV 和抗氧化等生物活性。AD-2(20(R)-dammarane-3 β ,12 β ,20,25-tetrol

(25-OH-PPD))是从人参(*Panax Ginseng*)中分离得到的一种达玛烷型人参皂苷,能抑制不同类型肿瘤细胞的增殖,但存在低浓度下活性不高的缺陷。研究表明三萜 C-2 或 C-3 位修饰的衍生物对癌细胞具有较强的细胞毒性,修饰部位多为吸电子、亲脂性基团或苯环、含氮杂环等大体积基团^[13]。Ma 等^[14]通过在 C-2 位引入亚苄基、通过酯键及酰胺键在 C-3 位引入含氮杂环,分别合成了两类 AD-2 衍生物(产物 3~5)。在亚苄基衍生物中,衍生物 3a~3e 比母体 AD-2 表现出更强的抗增殖活性,表明亚苄基部分在 C-3 位羟基被氧化后能使活性提高。间位取代的衍生物 3b、3d 比对位取代的衍生物 3a、3c 表现出更高的抗增殖活性,而邻位和对位双取代的衍生物 3e 对 5 种癌细胞的抑制作用更强,其活性是 AD-2 的 3~8 倍。C-3 位的变化使得衍生物 4a~4d 对大部分受试癌细胞株的抗细胞增殖活性均有不同程度的下降。对于 C-2 位取代的亚苄基衍生物,C-3 位含 α,β -不饱和羰基比含酮基的衍生物具有更好的细胞毒作用。衍生物中活性最强的是 AD-2 酯类衍生物 5c,活性为 AD-2 的 5~28 倍。衍生物 5c 对 5 种癌细胞株均具有较强的抑制活性,尤其对 A549 人癌细胞抗增殖活性最强 ($IC_{50} = (1.07 \pm 0.05) \mu\text{mol/L}$)。此外,含有吡啶甲酸的酯类衍生物

5a、5b 比含 N-BoC-哌啶酸的衍生物 5a、5b 的活性强,表明暴露的 NH 基团有助于提高生物活性。氨基在哌啶甲酸中的位置也能使活性产生变化,C-4 位对抗细胞增殖活性的影响大于 C-3 位(5c>5d)。

此外,Liao 等^[15]也报道了达玛烷型人参皂苷的结构修饰,另外还有对葫芦烷型四环三萜以及含氧杂环四环三萜进行修饰的研究^[16,17]。不难看出,对四环三萜的修饰主要集中在 D 环上的侧链,通过对其延长、酯化或引入含氮基团等,可增强其活性及改善脂水分配系数。C-2、C-3 位是碳环骨架上修饰的重要部位,对活性变化起着直接的影响,常在该部位引入羟基、亚苄基及含氮基团等。当 C-2 位为亚苄基时,其取代基在间位比在对位表现出更好的活性,邻对位存在双取代基时比单取代拥有更高的活性。此外其相邻的 C-3 位羟基氧化后活性有所提高,且 C-3 位为不饱和酮基时活性优于酮基。C-2 位为酯基取代时得到的酯类衍生物多具有较强的活性,酯基上裸露的 NH 基团有助于提高生物活性,这一特性可能与其电子云密度较高有关。这些结果对于四环三萜类衍生物结构修饰位点的选择及其抗氧化、抗细胞增殖等作用机制的研究具有一定参考意义。

表 1 达玛烷型三萜衍生物 3~5

Tab.1 Damarane triterpenoid derivatives 3~5

Codes	R ²	R ³	Codes	R ²	R ³	Codes	R ²	R ³
3a			4a			5a		
3b			4b			5b		
3c			4c			5c		
3d			4d			5d		
3e								

2 五环三萜结构衍生研究

五环三萜类衍生物结构多样,活性丰富,多具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、护肝及保护神经等

作用^[18]。对五环三萜类结构的修饰多以三萜酸为起始物,引入杂环^[19]、改造 A、E 环^[20],或引入一些活性药效基团等方式,改善脂水分配系数,实

现活性的显著提升。

2.1 三萜酸类衍生物

齐墩果酸、科罗索酸及积雪草酸等五环三萜酸具有广泛的药理活性。但天然三萜酸多存在活性较低及亲脂性差的缺陷,对其特定部位进行结构修饰是行之有效的活性改善方法。Xu 等^[21]发现三萜结构中甲氧基取代相较羟基取代具有更好的抗癌活性,据此对五环三萜酸进行酯化修饰,以化合物 4 为酯基来源,合成一系列三萜衍生物 5~7,修饰位置为 A 环 C-3、C-4 位及五元环 C-17 位。活性实验显示大部分衍生物的抗纤维化作用及抗增殖作用都得到增强。脂溶性的提高增强了药物透过细胞膜的能力,可见酯基的引入能提高三萜的抗癌活性。此外还有研究表明,在 C-28 位引入酰胺键、在 C-11 位引入羰基同样可提高三萜酸抗肿瘤活性^[22]。Heise 等^[23]对齐墩果酸衍生物进行改造得到了两种结构特殊的内酯类三萜(衍生

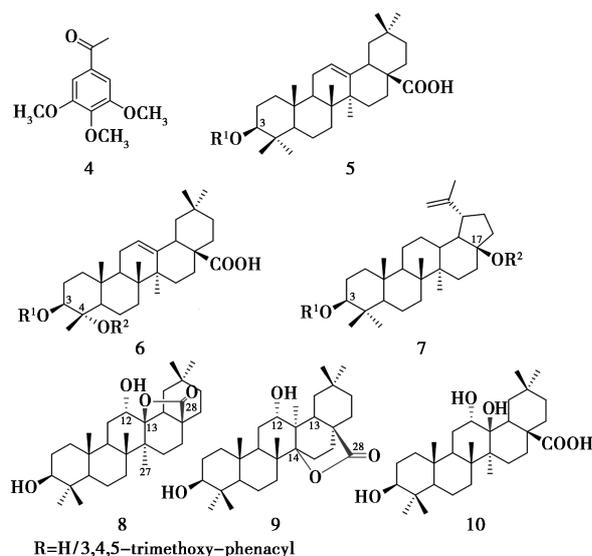


图 2 三萜酸衍生物 4~10

Fig.2 Triterpene acid derivatives 4~10

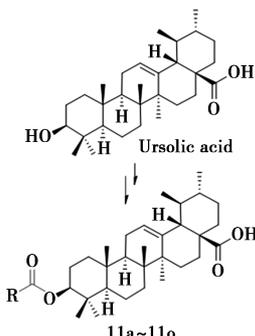
物 8~10) 及含三羟基的齐墩果酸衍生物(10)。其中衍生物 8 对所有细胞株均无细胞毒作用,而衍生物 9 对 MCF-7 和 FaDu 两种癌细胞有一定的选择性。三羟基化合物 10 对 MCF-7 细胞的毒作用最强,毒性约为对非恶性成纤维细胞的 5.5 倍。这类特殊结构为增强三萜抗癌活性及选择性研究提供了新的选择。

除上述所述,三萜酸还有降血脂、降血糖及消炎镇痛等生物活性。Chen 等^[24]合成了一系列熊果酸 3- β 酯类衍生物(11a~11o),活性实验表明含邻苯二甲酸酯或间苯二甲酸酯的化合物 11a、11b 对胆固醇酯转移蛋白酶(CETP)有中度抑制作用,含对苯二甲酸酯衍生物 11c 抑制作用消失。进一步比较衍生物 11b、11d、11e 可知骨架链上羧基是提高抑制活性的必需基团。与衍生物 11g 相比,含戊二酸酯的衍生物 11j 和 11k 对 CETP 的抑制作用完全丧失,可能原因来自甲基的空间位阻。含 1,2-环丙二羧酸酯的衍生物 11l 具有最强的 CETP 抑制活性,其 IC_{50} 达到 2.4 $\mu\text{mol/L}$ 。骨架链末端的羧基和骨架链的长度是维持或增强 CETP 抑制作用的关键因素,这类 3- β 酯类三萜酸衍生物(如衍生物 11l)有望设计为具有高效 CETP 酶抑制活性的先导化合物。Xu 等^[25]发现糖基化的科罗索酸衍生物具有一定的 α -葡萄糖苷酶抑制活性及较好的水溶性,其水溶性的改善与其结构中 C-2、C-3 位羟基的存在有关。该活性还与 C-28 位取代基密切相关^[26,27]。Rali 等^[28]的研究表明齐墩果酸的 C-3、C-28 位用醋酸酯修饰所得的三萜衍生物具有较好的镇痛作用。王璇等^[29]通过酯化及酰胺反应合成了具有良好抗肿瘤活性的新型齐墩果酸-川芎嗪衍生物,且对正常细胞几乎无毒。

表 2 三萜酸衍生物 11a~11o

Tab.2 Triterpene acid derivatives 11a~11o

Codes	R								
a		c		f		j		m	
b		d		g		k		n	
		e		h		l		o	
				i					



上述众多研究表明,针对三萜酸的结构修饰主要集中在 A 环 C-3 位羟基及 C-28 位羧基上。对 C-3 位的修饰多有助于改善细胞毒性,其活性也因修饰基团的不同而产生不同的变化,主要有酯化、酰胺化、糖基化及氧化成酮等。部分三萜类衍生物 C-2 位引入羟基、醛基等基团可使活性提高。C-28 位羧基是活性必需基团,可进行酯化、酰胺化等修饰,该部位未被酯化的衍生物通常活性较高。此外,氨基酸或糖基的引入除了对活性有所影响外,还能在一定程度上改善药物水溶性及药代动力学性质。对五环三萜酸进行酯化修饰可增强抗癌活性,酯基的修饰位点多选择在 A 环 C-3 位、C-4 位、五元环 C-17 位及 C-30 位,其中 C-30 位酯化后对化合物极性有一定影响,酰胺化后可产生一定的靶向作用。部分三萜酸 C 环 C-9、C-11 位上也存在修饰位点,如甘草次酸 C-11 位 α 、 β -不饱和酮羰基。C-9 位引入双键、C-11 位脱氧后能提高抗溃疡、抗癌等活性,但针对 C 环的改造多作为辅助修饰出现。这些修饰位点与基团的选择对于三萜酸类乃至大部分五环三萜可能是普遍适用的。此外,针对三萜酸的强疏水性,可考虑将其制成钠盐,已有研究表明齐墩果酸钠盐能通过口服给药提高生物利用度^[30],且同样具有良好的降酶和保肝作用。天然三萜酸与适当的修饰分子连接可得到活性优良的半合成衍生物,这些衍生物多具有治疗癌症或病毒感染的潜力,且对于在分子水平上研究三萜类天然产物的作用机制意义重大。

2.2 含氮杂环类三萜衍生物

研究表明,在五环三萜中引入含氮杂环可以显著提高生物活性,与碳环类似物相比,杂环衍生物通常更稳定,更能抵抗代谢降解^[31]。芳香族杂环衍生物在紫外光照射下通常有明显的吸收带,更便于体内研究和临床试验中对它们的检测,也有助于药物生产中杂质的去除^[32]。杂环衍生物的诸多优点使其具有巨大的应用潜力,是三萜结构修饰的一个重要方向。

五元含氮杂环类三萜最为常见,多为芳香族化合物,杂环通常连接在 A 环 C-2、C-3 位上。Kumar 等^[33]以白桦酸为原料合成了一系列含五元含氮杂环的衍生物(12~14)。其中衍生物 12 活性几近消失,而 N-1 位未取代的吡啶衍生物 13a 对 SW620、PA-1 和 MIAPaCa 等癌细胞具有广

谱细胞毒作用,在 N-1 位引入给电子甲基后得到的衍生物 13b 对 MIAPaCa 癌细胞具有一定的选择性。此外在吡啶环上引入吸电子卤素基团可产生较强的细胞毒性,如衍生物 13c 对 3 种癌细胞均具有较强杀伤作用。当在 C-5' 位用氟取代氯时,衍生物 13d 活性显著下降。在将吡啶环中卤原子的位置从 C-5' 改变为 C-7' 时,氯取代衍生物 13e 得到较为显著的抗癌活性。吡啶环上双卤素吸电子基团取代得到衍生物 13f,对 A549 癌细胞也出现选择性,而用给电子基团甲氧基取代吸电子基团没有使活性出现实质性变化(衍生物 13g)。C-28 位羧基被取代后活性完全丧失。但对氨基酸酯类衍生物进行水解后得到的衍生物 14 恢复了良好的活性。

针对三萜酸 C-3、C-8 位引入含氮基团也可得到活性衍生物,如具有良好糖原磷酸化酶抑制活性的含氮衍生物(15~17)^[34]。A 环羟基取代后的衍生物 15 相比母体科罗素酸活性降低,提示 A 环上羟基为活性必需基团。C-28 位引入脂肪族氨基酸的衍生物 17a 活性高于引入相应的氨基酸酯衍生物 16a,而引入芳香族氨基酸的衍生物 17c 和 17d 活性则弱于引入相应的氨基酸酯类衍生物 16c 和 16d。表明科罗素酸 C-28 位引入基团的体积、电性均会影响衍生物的活性。

含有 3 个以上杂原子的五元杂环三萜类衍生物也有报道,如以齐墩果酸为原料合成的噁二唑衍生物(18)和三唑衍生物(19)^[35,36]等。含六元杂环的三萜类衍生物也不多见,该类衍生物主要是吡嗪、嘧啶、三嗪和喹啉类,仅含单个 N 原子的吡啶或喹啉类杂环亦较为少见。六元杂环衍生物大多通过 C-2、C-3 位融合到 A 环上,少部分通过 C-1、C-2 位融合(如吡嗪),另有部分修饰部位在 E 环 C-21、C-22 位上(如吡嗪和喹啉)。含七元杂环或内酰胺的三萜类衍生物也较为罕见,七元杂环可通过脲类化合物在 A 环上的 Beckmann 重排反应得到,如衍生物 20^[37]。

三萜类天然产物普遍存在活性低、口服生物利用度不高的缺陷,含氮结构的加入可以提高其药物活性、改善药物的水溶性和稳定性。多数杂环三萜的修饰部位为 A 环 C-2、C-3 位,如卤代吡啶环、吡啶环等含氮杂环的取代可得到高效的细胞毒性衍生物。对于吡啶环上的修饰,一般卤素等吸电子基团优于给电子基团,可改善活性或产

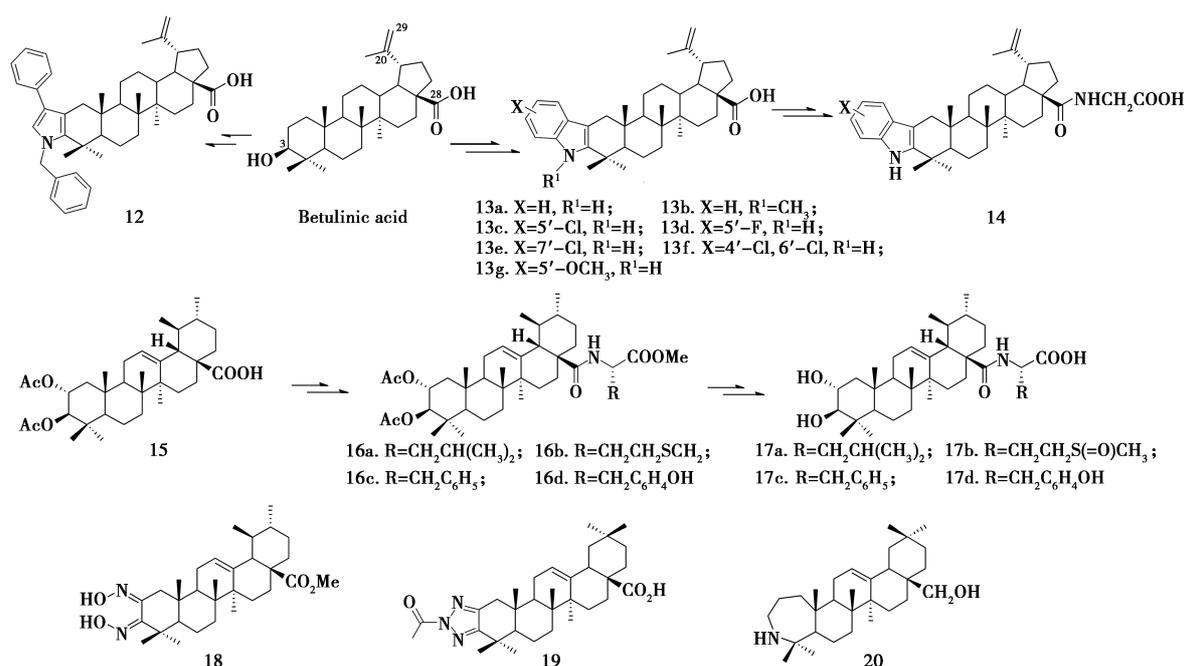


图 3 含氮杂环三萜衍生物 12~20

Fig.3 Nitrogen-containing heterocyclic triterpene derivatives 12~20

生一定的靶向作用。环上卤原子的位置及个数也会对活性产生影响。多数情况下, C-20 (29) 位双键的氢化会降低细胞毒性。C-28 位羧基是活性的必需基团, 羧基被酯或酰胺酯取代会产生非活性化合物, 而酰胺酯的水解可生成具有高效活性的化合物。经过结构改造的三萜类含氮衍生物是三萜类化学合成的重要对象, 同时也是一类潜力巨大的新药开发候选物。部分非常见部位修饰或含多元杂环的三萜衍生物虽不多见, 但其仍存在一定的生物活性, 这类衍生物的出现不仅拓宽了三萜结构修饰位点及修饰基团的选择, 也为三萜类潜在活性的研究提供了更多可能。

2.3 拼接活性分子的三萜类衍生物

拼接原理是将两种或两种以上活性物质组合在一种药物中, 这不仅可以用来发挥多种药物的协同作用, 克服耐药性, 提高药效, 还能减少不良反应的发生。这种策略同样被应用于三萜类衍生物的结构修饰中, 如五环三萜与活性分子的拼接产物可提高三萜母体的活性, 这类结构的出现可给三萜药物的合成开发提供新的选择。

Dang 等^[38,39] 将三萜酸与 AZT (叠氮胸苷) 相连合成一系列三萜类衍生物 (21a、21b), 对两种人肿瘤细胞系表现出良好的细胞毒性。Bori 等^[40] 依托三氮唑结构在白桦酸 C-3、C-28 位与 AZT 相连得到一系列三萜衍生物 (22、23), 衍生

物 23 显示出很强的抗 HIV 活性。还有部分三萜类与氨基酸的拼接产物被发现具有抗 HIV 活性, 如白桦酸与氨基酸相连得到的衍生物 (24)^[41]。这类化合物在 C-28 位被取代, 氨基酸的引入不仅能增强活性, 还有改善水溶性以增加生物利用度的效果。拼接活性分子的三萜衍生物是一类非常具有潜力的抗 HIV 活性化合物。针对这一活性的衍生物主要改造位置在 C-3、C-28 位上, 如 C-28 位引入酰胺键或含氮侧链, C-3 位引入 O-酰基等。部分含异丙烯基团的三萜衍生物还可在 C-30 位上进行修饰, 这是提高抗 HIV 活性的一个潜在修饰位点。

除此之外, 三萜类化合物还能与一些活性小分子相连。如齐墩果酸与 β -环糊精相连的衍生物 (25), 这类新型的环糊精五环三萜衍生物具有抑制丙型肝炎病毒的活性, 且改善了三萜母体的亲水性, 同时还发现 β -环糊精的引入使得三萜昔元的溶血活性消失^[42,43], 这一特性使得 β -环糊精与三萜的衍生物在提高抗病毒活性、降低毒副作用方面拥有令人期待的前景。类似地, 与 L-抗坏血酸相连的三萜衍生物 (26)^[44] 被发现具有良好的抗流感病毒活性及选择性, 这与 L-抗坏血酸中加入 O-苄基取代基有关, O-苄基修饰增强了抗流感病毒的潜力, 且几乎没有细胞毒性, 是一类活性优良的抗流感病毒进入抑制剂。齐墩果酸 (OA)

与人血清白蛋白 (HSA) 的多价衍生物 (27、28)^[45] 可以通过与病毒粒子表面的血凝素相互作用发挥抗流感病毒作用。

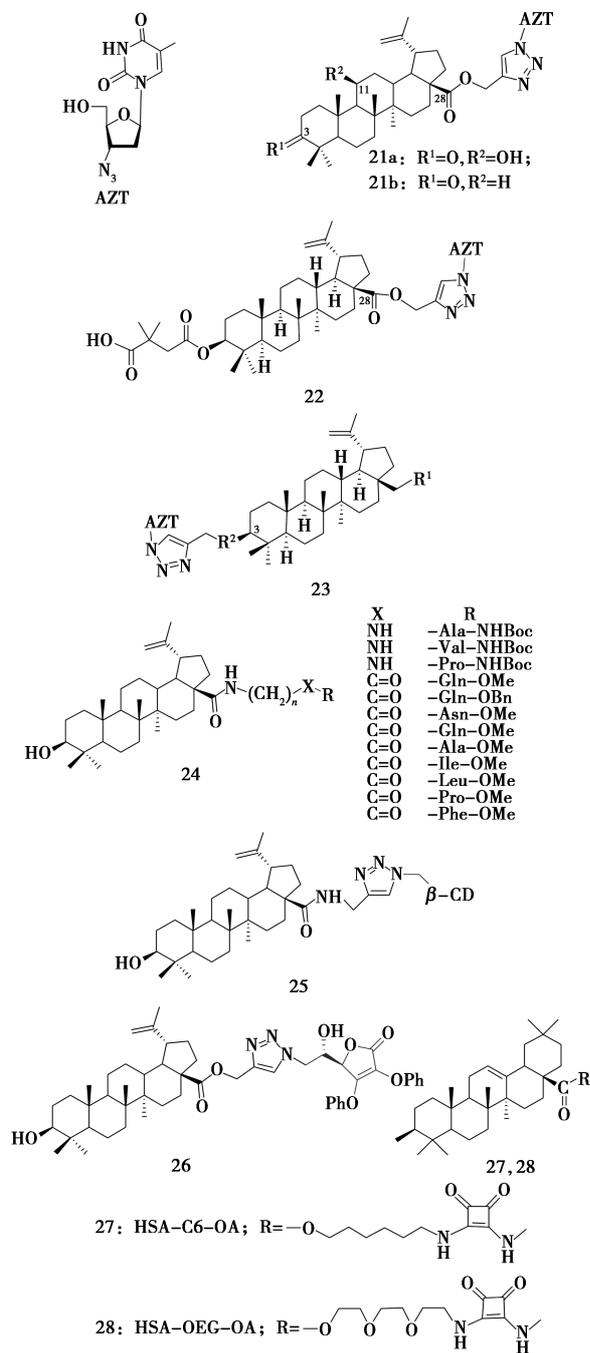


图 4 拼接活性分子的三萜类衍生物 21~28

Fig.4 Triterpenoid conjugants 21~28

部分五环三萜能够破坏癌细胞中的线粒体并促使其凋亡,发挥抗癌作用^[46]。这种机制应用在三萜类衍生物的合成中同样值得探究,如用于合成线粒体靶向分子。有研究通过哌嗪基接头将三萜羧酸盐与 Rhodamine 相连,得到的衍生物 (29、30) 在 5 种癌细胞株中表现出很高的细胞毒

性与选择性^[47,48],这类三萜衍生物对癌细胞具有高选择性。类似的还有与三苯基膦 TPP (Triphenylphosphonium) 相连的衍生物 (31)^[49]。TPP 常见的连接位点有 C-2、C-3、C-28 及 C-30 位,一般通过 C—C 键或酯键与三萜分子相连,同时引入两个 TPP 基团有增强细胞毒性的作用^[50]。还有白桦酸衍生物与铂配合物制备的三萜类衍生物 (32)^[51],白桦酸、青蒿酸与百里香醌合成的衍生物 (33)^[52]等。此外,荧光标记三萜的合成也为三萜类天然成分的应用提供了新的可能。Turkmen 等^[53]首次报道了齐墩果酸与 3-羟基黄酮的荧光衍生物 (34),该衍生物是由齐墩果酸与相应的溴化物在碱性条件下反应得到,是一种适合于生物膜可视化的探针。同样研究这一新型衍生物的还有 Krajcovicova 等^[54]的报道。

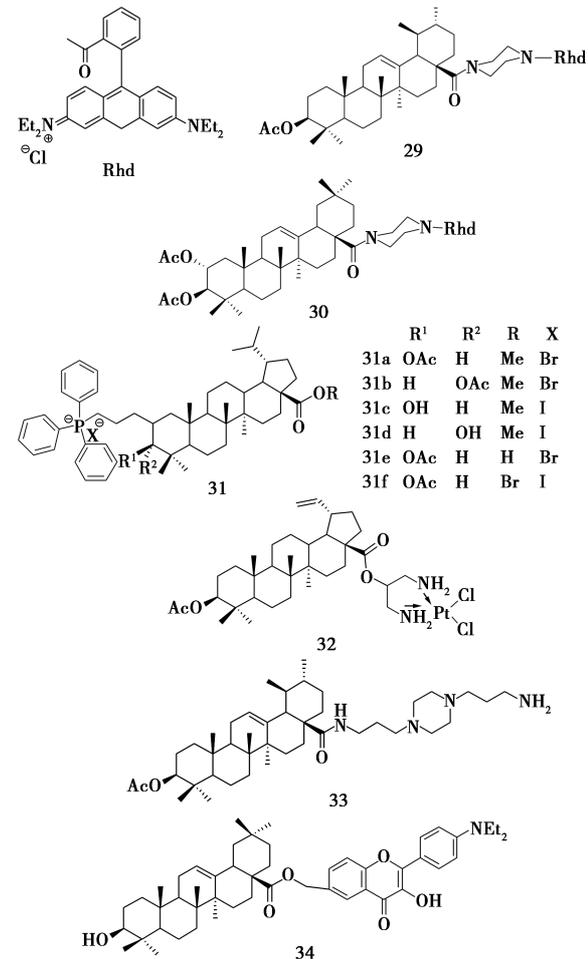


图 5 拼接活性分子的三萜类衍生物 29~34

Fig.5 Triterpenoid conjugants 29~34

拼接活性分子的三萜类衍生物潜力巨大,其中代表性的 AZT-三萜类衍生物是一类新型的抗 HIV 活性化合物。五环三萜酸多作为起始物与

AZT 相连,当 E 环为五元环时,修饰部位多在 C-3、C-11 位,C-3 位可为羟基或短碳链,C-11 位一般为羰基。E 环为六元环时,修饰部位多在 C-19、C-20 位,多为甲基取代。衍生物连接部位多选择 C-28 位,通过三氮唑、2,2-二甲基丁二酰基等结构相连接,所得衍生物多为 5'-叠氨基三萜衍生物。此外还有与氨基酸、环糊精、抗坏血酸及 HSA 等分子相连的例子,合成的大多数衍生物拥有更强的活性,同时可以改善母体亲水性差、代谢速度快等缺陷。通过合理设计,将三萜与修饰分子合成结合物,是研究潜在治疗药物的重要方法之一。同时,利用合成拼接活性分子的三萜类衍生物改善生物活性或制备探针等的研究正逐步受到重视,对于天然产物合成修饰及实际临床应用具有重大意义。

3 结论与展望

过去数十年对天然产物的广泛研究表明,三萜及其衍生物是一类潜力巨大的活性化合物,尤其是具有广泛药理活性的五环三萜,是进一步开发新型抗癌抗病毒药物最重要的先导化合物之一。三萜的合成与修饰在天然产物研究中占据着重要地位,目前已有上千个不同类型的三萜衍生物被合成,这些衍生物骨架上有着不同的结构修饰,表现出不同的生物活性,具有种类丰富及作用广泛的特点,但其同时存在的选择性低、活性不高及亲水性差等缺陷需要通过化学方法进行修饰改造。如三萜类分子普遍存在疏水性的刚性骨架,针对这一特性的改造多是引入亲水性基团。需要注意的是通过结合亲水基团改善疏水性的化合物进入体内后是否依然能发挥效果。此外,限制三萜活性研究潜力的因素还包括其 ADME 性质。通过已有的研究不难发现,针对三萜的结构改造大多在于如何提升分子活性与选择性,普遍忽略了其药代动力学性质。这一弊端可能导致结构改造后的衍生物只能停留在“活性化合物”阶段,距离成为“药物”依然有距离。在后续的结构改造中,三萜的 ADME 性质是不可忽视的一环。天然三萜类小分子独特的骨架结构及其众多修饰位点使其在多个领域表现出巨大潜力,如以三萜分子为材料的组装结构被证实拥有高效的抗癌活性及生物安全性^[55]。近年来,计算机辅助药物设计及合成生物学的兴起也进一步拓宽了人们对于三萜

结构修饰与合成途径的视野。相对于传统的分析方法及实验手段,这类新型的技术在很大程度上有助于发现三萜的重要作用靶点,对于结构改造中修饰基团的选择及受体连接位置具有重要指导意义,同时有着简便易控的流程及绿色高效的产出,这对探讨三萜类活性分子的作用机制及深入理解三萜的理化性质有很大帮助。三萜的半合成及改造有了很大的进步,活性研究也正蓬勃展开,各种新的合成方法路线及衍生物的出现大大推动了三萜的合成进展,但相关研究大多停滞在细胞水平,进入体外研究的仍为少数,距离其成药及进入临床依然有很长的路要走。

参考文献:

- [1]程晓华,熊玉卿.五环三萜皂苷的药理作用研究进展[J].中草药,2007,38(5):792-795.
- [2]谭贻,唐传红,冯杰,等.灵芝三萜生物合成及调控研究进展[J].食用菌学报,2019,26(3):125-140.
- [3]SUN J S, LIAO J X, HU Z N, et al. Advances in the semi-synthesis of triterpenoids [J]. *Synthesis*, 2021, 53(23): 4 389-4 4 08.
- [4]WANG Z, HUI C. Contemporary advancements in the semi-synthesis of bioactive terpenoids and steroids [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2021, 19(17): 3 791-3 812.
- [5]REN Y, KINGHORN A. Natural product triterpenoids and their semi-synthetic derivatives with potential anticancer activity [J]. *Planta. Med.*, 2019, 85(11/12): 802-814.
- [6]SALVADOR J, LEAL A, VALDEIRA A, et al. Oleanane-, ursane-, and quinone methide friedelane-type triterpenoid derivatives: Recent advances in cancer treatment [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 142: 95-130.
- [7]KVASNICA M, URBAN M, DICKINSON N, et al. Pentacyclic triterpenoids with nitrogen- and sulfur-containing heterocycles: Synthesis and medicinal significance [J]. *Nat. Prod. Rep.*, 2015, 32(9): 1 303-1 330.
- [8]TOLMACHEVA I, IGOSHEVA E, VIKHAREV I, et al. Synthesis and biological activity of 2, 3-secotriterpene acid mono- and diamides [J]. *Bioorg. Khim.*, 2013, 39(2): 212-220.
- [9]URBAN M, KVASNICA M, DICKINSON N, et al. Biologically active triterpenoids usable as prodrugs [M]. New York: Nova Science Publishers, 2015.
- [10]ZHOU M, ZHANG R H, WANG M, et al. Prodrugs of triterpenoids and their derivatives [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 131: 222-236.
- [11]O'KEEFFE R, KENNY O, BRUNTON N, et al. Synthesis

- of novel 24-amino-25, 26, 27-trinorlanost-8-enes: Cytotoxic and apoptotic potential in U937 cells [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, **23**(9): 2 270-2 280.
- [12] UKIYA M, HAYAKAWA T, OKAZAKI K, et al. Synthesis of lanostane-type triterpenoid N-glycosides and their cytotoxicity against human cancer cell lines [J]. *Chem. Biodivers.*, 2018, **15**(7): e1 800 113.
- [13] GRISHKO V, TOLMACHEVA I, NEBOGATIKOV V, et al. Preparation of novel ring-A fused azole derivatives of betulin and evaluation of their cytotoxicity [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **125**: 629-639.
- [14] MA L, WANG X, LI W, et al. Synthesis and anti-cancer activity studies of dammarane-type triterpenoid derivatives [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, **187**: 111 964.
- [15] LIAO J X, HU Z N, LIU H, et al. Advances in the semi-synthesis of triterpenoids [J]. *Synthesis*, 2021, **53**(23): 4 389-4 408.
- [16] WANG Z, HUI C. Contemporary advancements in the semi-synthesis of bioactive terpenoids and steroids [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**(17): 3 791-3 812.
- [17] REN Y, KINGHORN A. Natural product triterpenoids and their semi-synthetic derivatives with potential anti-cancer activity [J]. *Planta. Med.*, 2019, **85**(11/12): 802-814.
- [18] 刘蒲, 王国权. 五环三萜类化合物的药理作用研究进展 [J]. *海峡药学*, 2018, **30**(10): 1-6.
- [19] KVASNICA M, URBAN M, DICKINSON N, et al. Pentacyclic triterpenoids with nitrogen- and sulfur-containing heterocycles; Synthesis and medicinal significance [J]. *Nat. Prod. Rep.*, 2015, **32**(9): 1 303-1 330.
- [20] BORKOVA L, HODON J, URBAN M. Synthesis of betulinic acid derivatives with modified A-rings and their application as potential drug candidates [J]. *Asian. J. Org. Chem.*, 2018, **7**(8): 1 542-1 560.
- [21] XU J, WANG X, ZHANG H, et al. Synthesis of triterpenoid derivatives and their anti-tumor and anti-hepatic fibrosis activities [J]. *Nat Prod Res.*, 2020, **34**(6): 766-772.
- [22] LI J F, HUANG R Z, YAO G Y, et al. Synthesis and biological evaluation of novel aniline-derived asiatic acid derivatives as potential anticancer agents [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **86**: 175-188.
- [23] HEISE N, SIEWERT B, STRÖHL D, et al. A simple but unusual rearrangement of an oleanane to a taraxerane-28, 14 β -olide [J]. *Steroids*, 2021, **172**: 108 853.
- [24] CHEN C, SUN R, SUN Y, et al. Synthesis, biological evaluation and SAR studies of ursolic acid 3 β -ester derivatives as novel CETP inhibitors [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2020, **30**(2): 126 824.
- [25] XU J, NIE X, HONG Y, et al. Synthesis of water soluble glycosides of pentacyclic dihydroxytriterpene carboxylic acids as inhibitors of α -glucosidase [J]. *Carbohydr Res.*, 2016, **424**: 42-53.
- [26] ZENG Z, YIN X, WANG X, et al. Synthesis of water soluble pentacyclic dihydroxyterpene carboxylic acid derivatives coupled amino acids and their inhibition activities on α -glucosidase [J]. *Bioorg. Chem.*, 2019, **86**: 277-287.
- [27] LIU X, ZANG X, YIN X, et al. Semi-synthesis of C28-modified triterpene acid derivatives from maslinic acid or corosolic acid as potential α -glucosidase inhibitors [J]. *Bioorg. Chem.*, 2020, **97**: 103 694.
- [28] RALI S, OYEDEJI OO, AREMU OO, et al. Semisynthesis of derivatives of oleanolic acid from syzygium aromaticum and their antinociceptive and anti-inflammatory properties [J]. *Mediators Inflamm.*, 2016, **2 016**: 8 401 843.
- [29] 王璇, 姜晓晔, 黎七雄. 齐墩果酸-川芎嗪衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 [J]. *化学试剂*, 2022, **44**(2): 186-194.
- [30] 李志梅, 孙志勇, 刘华庆. 齐墩果酸钠盐对大鼠化学性肝损伤的保护作用 [J]. *贵州医药*, 2004, **28**(7): 582-583.
- [31] CUI H W, HE Y, WANG J, et al. Synthesis of heterocycle-modified betulinic acid derivatives as antitumor agents [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **95**: 240-248.
- [32] KVASNICA M, URBAN M, DICKINSON N, et al. Pentacyclic triterpenoids with nitrogen- and sulfur-containing heterocycles; Synthesis and medicinal significance [J]. *Nat. Prod. Rep.*, 2015, **32**(9): 1 303-1 330.
- [33] KUMAR V, RANI N, AGGARWAL P, et al. Synthesis and cytotoxic activity of heterocyclicring-substituted betulinic acid derivatives [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**: 5 058-5 062.
- [34] 李晶, 靳晓婷, 张丽颖. 五环三萜含氮衍生物的合成及糖原磷酸化酶抑制活性 [J]. *中国药科大学学报*, 2016, **47**(4): 422-428.
- [35] LI H, ZOU H, GAO L, et al. Synthesis and biological evaluation of oleanolic acid derivatives as novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Heterocycles*, 2012, **85**: 1 117-1 139.
- [36] KANG X, HU J, GAO Z, et al. Synthesis, anti-proliferative and proapoptotic activity of novel oleanolic acid aza-heterocyclic derivatives [J]. *Med. Chem. Commun.*, 2012, **3**: 1 245-1 249.

- [37] KAZAKOVA O, GINIYATULLINA G, MEDVEDEVA N, et al. Synthesis and cytotoxicity of triterpene seven-membered cyclic amines [J]. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2014, **40**: 198-205.
- [38] DANG T T, KIM T N, PHAM T C, et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel amide-triazole-linked triterpenoid-AZT conjugates [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**: 218-224.
- [39] DANG T T, KIM T N, PHAM T C, et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel ester-triazole-linked triterpenoid-AZT conjugates [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**(22): 5 190-5 194.
- [40] BORI I, HUNG H, QIAN K, et al. Anti-AIDS agents 88. Anti-HIV conjugates of betulin and betulinic acid with AZT prepared via click chemistry [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**(15): 1 987-1 989.
- [41] DANG Z, QIAN K, HO P, et al. Synthesis of betulinic acid derivatives as entry inhibitors against HIV-1 and bevirimat-resistant HIV-1 variants [J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**(16): 5 190-5 194.
- [42] XIAO S, WANG Q, SI L, et al. Synthesis and anti-HCV entry activity studies of β -cyclodextrin-pentacyclic triterpene conjugates [J]. *Chem. Med. Chem.*, 2014, **9**(5): 1 060-1 070.
- [43] XIAO S, WANG Q, SI L, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pentacyclic triterpene α -cyclodextrin conjugates as HCV entry inhibitors [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, **124**: 1-9.
- [44] WANG H, XU R, SHI Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel L-ascorbic acid-conjugated pentacyclic triterpene derivatives as potential influenza virus entry inhibitors [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, **110**: 376-388.
- [45] YANG Y, HE H J, CHANG H, et al. Multivalent oleanolic acid human serum albumin conjugate as nonglycosylated neomucin for influenza virus capture and entry inhibition [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **143**: 1 723-1 731.
- [46] TANG X L, YANG X Y, JUNG H J, et al. Asiatic acid induces colon cancer cell growth inhibition and apoptosis through mitochondrial death cascade [J]. *Biol. Pharm. Bull.*, 2009, **32**(8): 1 399-1 405.
- [47] SOMMERWERK S, HELLER L, KERZIG C, et al. Rhodamine B conjugates of triterpenic acids are cytotoxic mitocans even at nanomolar concentrations [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, **127**: 1-9.
- [48] KAHNT M, WIEMANN J, FISCHER L, et al. Transformation of asiatic acid into a mitocanic, bimodal-acting rhodamine B conjugate of nanomolar cytotoxicity [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **159**: 143-148.
- [49] ZIELONKA J, JOSEPH J, SIKORA A, et al. Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: Syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications [J]. *Chem. Rev.*, 2017, **117**(15): 10 043-10 120.
- [50] GRYMEL M, ZAWOJAK M, ADAMEK J. Triphenylphosphonium analogues of betulin and betulinic acid with biological activity: A comprehensive review [J]. *J. Nat. Prod.*, 2019, **82**(6): 1 719-1 730.
- [51] EMMERICH D, VANCHANAGIRI K, BARATTO L, et al. Synthesis and studies of anticancer properties of lupane-type triterpenoid derivatives containing a cisplatin fragment [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **75**: 460-466.
- [52] ACKERMANN A, KARAGÖZ AÇ, GHOOCHANI A, et al. Cytotoxic profiling of artesunic and betulinic acids and their synthetic hybrid compound on neurons and gliomas [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(37): 61 457-61 474.
- [53] TURKMEN Z, KLYMCHENKO A, ONCUL S, et al. A triterpene oleanolic acid conjugate with 3-hydroxyflavone derivative as a new membrane probe with two-color ratiometric response [J]. *J. Biochem. Biophys Methods.*, 2005, **64**(1): 1-18.
- [54] KRAJCOVICOVA S, STANKOVA J, DZUBAK P, et al. A synthetic approach for the rapid preparation of BODIPY conjugates and their use in imaging of cellular drug uptake and distribution [J]. *Chemistry*, 2018, **24**(19): 4 957-4 966.
- [55] 程建军, 杨鑫. 三萜天然小分子自组装机制及其协同抗癌应用研究 [J]. *药学学报*, 2021, **56**(8): 2 102-2 111.