齐墩果酸的结构修饰与生物活性研究进展

唐 初^a 陈 玉^b 柏 舜^b 杨光忠^{*,a}^(a) 中南民族大学药学院 武汉 430074)^(b) 中南民族大学化学与材料科学学院 武汉 430074)

摘要 齐墩果酸属于五环三萜化合物, 广泛分布在多种植物中, 并具有多种生物活性. 主要对齐墩果酸近 15 年来的结构修饰及抗糖尿病、抗炎、抗肿瘤作用研究进展进行综述, 其中一些齐墩果酸衍生物具有优良的活性.

关键词 齐墩果酸; 结构修饰; 抗糖尿病活性; 抗炎活性; 抗肿瘤活性

Advances in the Study of Structural Modification and Biological Activities of Oleanolic Acid

Tang, Chu^a Chen, Yu^b Bai, Shun Yang, Guangzhong^{*,a}^(a) College of Pharmacy, South Central University for Nationalities, Wuhan 430074)^(b) College of Chemistry and Material Sciences, South Central University for Nationalities, Wuhan 430074)

Abstract Oleanolic acid is a kind of pentacyclic triterpenoid widely found in natural plants and has various biological activities. In this paper, the research advances of the structural modification of oleanolic acid, as well as anti-diabetes, anti-inflammation, anti-cancer activities in recent fifteen years are reviewed, and many derivatives with excellent biological activity are obtained.

Key words oleanolic acid; anti-diabetes activity; anti-inflammation activity; anti-cancer activity

齐墩果酸(Oleanolic acid, OA, 图 1)又名庆四素, 五环三萜类化合物, 以游离或结合成苷的形式广泛存在多种植物中, 如人参、甘草、丁香、女贞子、三七等. 齐墩果酸具有抗 HIV^[1,2]、抗菌^[3]、抗癌^[4,5]、抗溃疡^[6]、治疗骨质疏松症^[7-9]等广泛的药理作用和生物活性. 目前在针对抗糖尿病、抗炎活性和抗肿瘤活性的结构修饰研究中, 表明齐墩果酸是一个极具有前途的先导化合物. 在针对抗糖尿病的结构修饰中, 齐墩果酸衍生物通过抑制小肠上段的 α -葡萄糖苷酶, 能够延迟碳水化合物中双糖和寡糖水解成葡萄糖, 减少葡萄糖的吸收到达降低血糖的作用^[10]; 通过抑制糖原磷酸化酶, 活化糖原合酶, 使葡萄糖合成糖原来降低血糖^[10]; 通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)调节胰岛素信号转导, 增加胰岛素靶组织对胰岛素的敏感性, 降低对葡萄糖的利用而降低血糖^[11]. 在针对抗炎的结构修饰中, 齐墩果酸衍生物抑制 γ -干扰素诱导生产的 NO, 而抑制巨噬细胞中 NO 起抗炎作用^[12]. 除了降糖和抗炎作用外, 齐墩果酸衍生

物也具有较强的抗肿瘤活性, 能抑制多种肿瘤细胞的增殖, 如抑制人肺癌细胞增殖和侵袭、抑制慢性粒细胞白血病 K562 细胞、抑制人宫颈癌 Hela 细胞、人乳腺癌 MCF 细胞、肝癌细胞株 HepG2 等^[13]. 然而, 由于齐墩果酸抗糖尿病、抗炎和抗肿瘤的活性较弱, 并存在着药代动力学指标未达到临床标准, 水溶性差等缺陷, 影响了其在临床上的应用. 因此, 为了提高抗糖尿病、抗炎和抗肿瘤的活性, 改善其药代动力学性质, 以齐墩果酸为先导化合物进行结构修饰展开了大量的工作, 并取得了重大的研究进展.

1 齐墩果酸的结构修饰与抗糖尿病的活性

1.1 齐墩果酸的结构修饰与抑制 α -葡萄糖苷酶活性

目前针对齐墩果酸抑制 α -葡萄糖苷酶活性的结构修饰主要是对其 C-3 羟基、A 环、C-12, 13 位双键和 C-28 位羧基的修饰(化合物 1~4).

* E-mail: yanggz888@126.com; Tel.: 027-67841196.

Received July 16, 2012; revised September 8, 2012; published online September 12, 2012.

Project supported by the National Key Technology R&D Program in the 12th Five Year Plan of China (No. 2012BAI27B06).

国家科技支撑计划(No. 2012BAI27B06)资助项目.

1.1.1 C-3 及 C-28 位的修饰

对 C-3 的修饰主要是形成醋酸酯, 然而对此位点修饰后得到的衍生物较 C-3 位保留 OH 活性下降. 对 C-28 位的修饰主要是形成酯或酰胺, 然而 C-28 羧基形成甲酯后活性下降; C-28 位羧基与哌嗪 N-1 形成酰胺, 哌嗪 N-4 与含取代基的肉桂酸形成酰胺得到的衍生物活性降低, 而在 C-3 和 C-28 位同时引入肉桂酰胺衍生物, 得到数个活性较强的衍生物; 肉桂酰胺苯环上的取代基对活性影响甚大, 含吸电子基的活性较给电子基优良, 以 2,3-二氯取代的化合物 **1** ($IC_{50}=1.9 \mu\text{mol/L}$) 活性最好, 其较 OA ($IC_{50}=98.5 \mu\text{mol/L}$) 抑制 α -葡萄糖苷酶活性的提高了近 50 倍^[14]; 将 C-3 位羟基氧化成羰基或将 A 环并合吲哚环后, 在 C-28 引入查尔酮得到了一系列缀合物, 其中 C-28 羧基与含硝基的查尔酮成酯得到化合物 **2** 丧失了活性, 而 C-28 羧基位与含呋喃环查尔酮成酯得到化合物 **3** ($IC_{50}=47.5 \mu\text{mol/L}$, Scheme 1) 的活性最佳, 说明缀合物中查尔酮部分对活性影响甚大, 以含呋喃等杂环查尔酮活性最佳. 然而, OA 的 C-28 羧基空间位阻较大, 接查尔酮时需采用 DMAP 将羧基活化, 缀合物的产率为 20%~38%, 该类缀合物是酯类化合物, 其水溶性较差, 生物利用度较低^[15].

1.1.2 C 环的修饰

对 C 环的修饰主要是针对 C-12,13 位双键环氧化后再开环形成 12 α ,13 β -二羟基衍生物. 将 13 β -OH 与 C-28 羧基形成内酯得到的衍生物活性并没有显著提高^[16], 化合物 **4** ($IC_{50}=7.97 \mu\text{mol/L}$, Scheme 2) 较 OA 抑制 α -葡萄糖苷酶活性仅提高了近 1.5 倍, 而将化合物 **4** 的 3 β ,12 α -二羟基成酯或氧化成羰基, 得到的衍生物活性显著的降低, 说明 12 α -OH 对活性影响较大.

1.2 齐墩果酸的结构修饰与抑制糖原磷酸化酶活性

以提高抑制糖原磷酸化酶活性为目的的齐墩果酸

Scheme 1

结构修饰主要是在其 C-2, C-3, C-28 位的修饰. 这些位点与降糖靶点糖原磷酸化酶较相关, 对这些位点修饰得到了数个活性较好的化合物(化合物 **5**~**38**).

1.2.1 C-2 位的修饰

对 C-2 位的修饰主要是引入羟基、羰基、酯. 将 C-3 位羟基移到 C-2 位, 得到 2 α -羟基的化合物 **5** ($IC_{50}=8.5 \mu\text{mol/L}$) 和 2 β -羟基的化合物 **6** ($IC_{50}=3.5 \mu\text{mol/L}$, Scheme 3) 均增加了活性^[17]; 将 C-2 位羟基氧化成酮或成酯也增加了活性; 将 C-2 位羟基与酸成酯后活性降低, 而芳酸酯较脂肪酸酯活性高; 将 C-3 氧化得到酮, C-2 位引入含取代基的酯, 取代基对活性影响甚大, 以 2,4-二

Scheme 2

氯苄基为取代基的甾类化合物 **7** ($IC_{50}=8.0\ \mu\text{mol/L}$) 活性最佳, 同时 C-28 位为游离的羧基较其酯增加了活性, 且 C-28 位为游离的羧基, 具有较好的水溶性^[18]. 化合物 **7** 具有较好的活性可能是其 2 个氯原子与酶形成了亲水性的氢卤键, 因此不宜在 C-2 位引入疏水性基团.

1.2.2 C-3 位的修饰

对 C-3 位的修饰主要是将 β -羟基转变为 α -羟基、成酯、氧化成羰基、成酮. 将 3β -羟基转变为 3α -羟基后得到化合物 **8**, 其活性显著的降低; 将 C-3 位 β -羟基保留,

Scheme 3

在 C-2 位引入 α -羟基与 β -羟基得到化合物 **9** 和 **10**, 其活性保留^[19,20], 说明 C-2 位的取代基空间构型对活性影响不大; 将 C-2 羟基保留, 而 3β -羟基转变为 3α -羟基后得到化合物 **11**, 其活性降低了十倍, 说明 C-3 位的取代基空间构型对活性影响甚大^[21]. 将 C-3 位羟基氧化成酮, 成酮活性降低, 同时在将 C-28 羧基成酯活性较 C-28 位为游离羧基降低了近 2 倍; 将 C-2, C-3-二羟基同时氧化成酮或成酐, 保留活性; 在 A 环引入噁二唑得到化合物 **12** (Scheme 4), 异噁唑得到化合物 **13** (Scheme 5), 保留了活性, 而将 C-28 位羧基酯化后活性降低, 化合物 **12** 成酯后活性降低了 100 倍; 将 C-3 修饰成脂肪酯, 活性降低, 而与含取代基的肉桂酸酯化得到的衍生物活性保留或增加, 以对氯肉桂酸酯(化合物 **14**, $IC_{50} = 3.3 \mu\text{mol/L}$)活性最佳, 较 OA 增加了 5 倍^[18]; 将 C-2 位引入羟基后, 再在 24 位甲基引入羟基的到化合物 **15** ($IC_{50} = 103 \mu\text{mol/L}$, Scheme 6), **16** ($IC_{50} = 68 \mu\text{mol/L}$, Scheme 6), 其活性显著降低, 而将 C-3 位羟基氧化成羰基后, 在 23,24 位引入羟基得到化合物 **17** ($IC_{50} = 54 \mu\text{mol/L}$), **18** ($IC_{50} = 62 \mu\text{mol/L}$), 其活性仍然降低, 说明 23,24 位甲基是活性的关键部位, 引入取代基将降低甚至失去活性^[22]; Zhang 等^[23]合成了齐墩果酸 C-3 位偶联生物素化合物 **19** ($IC_{50} = 41.1 \mu\text{mol/L}$), **20** ($IC_{50} = 114.9 \mu\text{mol/L}$), 其活性较 OA 降低; Wen 等^[24]合成了齐墩果酸 A 环并合吡啶环、喹啉环和吡嗪环化合物 **21~26** (Scheme 7), 其

活性较 OA 降低, 而 C-28 位羧基被酯化活性较 C-28 位是游离的羧基活性更低.

1.2.3 C-28 位的修饰

对 C-28 位的修饰主要是形成酯. 将其形成脂肪酸酯时, 活性较游离羧基活性降低, 同时活性是 OA 的 15 倍, 随着碳链的增加活性逐渐降低; C-28 位形成的脂肪酸酯含 Br, OH, NR^1R^2 等亲水性取代基时活性仍降低, 说明不宜在 C-28 位引入疏水性基团; 在 C-28 位引入含三唑的糖基得到化合物 **27~30**, 活性随 C-28 位酯基与三唑之间碳链的延长而降低, 含长链三唑糖基的羟基被酯化后活性较未酯化的活性佳, 同时糖上的羟基增加了化合物的水溶性, 而短链的三唑糖基的羟基被酯化后活性较活性降低, 化合物 **27** 糖羟基被醋酸酯化后失去活性, 而化合物 **28** ($IC_{50} = 1.14 \mu\text{mol/L}$)活性是 OA 的 15 倍, 说明延长 C-28 酯基的碳链使活性降低甚至丧失, 同时长链三唑糖基的 C-6 位修饰对活性影响甚大. 化合物 **29** 没有活性, 但在化合物 **29** 糖基的 C-6 位上引入羰基得到化合物 **30** ($IC_{50} = 11.6 \mu\text{mol/L}$, Scheme 8), 其活性较化合物 **29** 提高了 12 倍; 将糖基中的三氮唑取代基失去得到化合物 **31~34** 活性显著的降低, 说明糖基的三氮唑基团是活性的一个关键部分; 将糖基引入 C-3 位得到化合物 **35~38**, 其活性较糖基在 C-28 的活性显著的降低^[25,26].

Scheme 4

Scheme 5

Scheme 6

Scheme 7

Scheme 8

1.3 齐墩果酸的结构修饰与抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 活性

抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的活性是目前针对齐墩果酸抗糖尿病的结构修饰的主要策略, 其结构修饰主要

是对 C-3、A 环、C 环和 C-28 位的修饰(化合物 39~64).

1.3.1 C-3 位的修饰

对 C-3 位的修饰主要是将羟基氧化成酮、3 β -羟基转变为 3 α -羟基、脱去羟基、成酯、成醚. 研究显示将

羟基氧化成酮后活性降低; 将 3β -羟基转变为 3α -羟基后活性保留; 将化合物 **39** ($IC_{50}=2.61 \mu\text{mol/L}$) C-3 位羟基消去得到 **40** ($IC_{50}=2.85 \mu\text{mol/L}$, Eq. 1) 活性提高了 1.5 倍; 将 C-3 羟基与二元羧酸成酯得到的衍生物活性保留或降低, 芳香二元酸较脂肪二元酸成酯得到的衍生物活性优良, 而 C-3 位羟基与含支链的脂肪二元酸成酯得到的衍生物较 C-3 位羟基与直链脂肪二元酸成酯得到的衍生物活性好; 将 C-3 位羟基与含取代基的苄基成醚得到的衍生物活性显著的提高, 化合物 **41~43** 为含羧基取代的苄醚, 羧基的取代位置对活性影响较大, 间对位取代较邻位活性提高了 5 倍, 是 OA 的 22 倍^[27].

Scheme 9

Scheme 10

1.3.2 A 环及 C 环的修饰

对 A 环的结构修饰主要是扩环或开环. 在 A 环上引入六环和五元含氮杂环得到了化合物 **22**, **24**, **26**, **44~53** (Scheme 9~11), 除含噻唑环的化合物 **48** ($IC_{50}=1.92 \mu\text{mol/L}$) 和含异噻唑环化合物 **13** ($IC_{50}=2.60 \mu\text{mol/L}$) 外, 其活性较 OA 显著的提高, 含五元环的化合物较六元环活性优良, 而五元环吡唑 1 位上的取代基对活性影响较大, 吡啶甲酰基类取代的化合物 **52** ($IC_{50}=0.64 \mu\text{mol/L}$), **53** ($IC_{50}=0.81 \mu\text{mol/L}$) 活性最佳, 是 OA 的 5 倍^[28]. 将 A 环开环形成在 2 位引入 CHO, 3 位引入 COOH, C-28 位为甲酯或游离羧基的到化合物 **54**, **55** (Scheme 12) 活性较 OA 提高了 1.5 倍; 将 A 环环氧化得到七元内酯酯得到化合物 **56** 活性降低, 然而将七元内酯酯水解得到 3-羧基-4-羟基化合物 **57** 活性保留. 将 C 环 12, 13 位双键环氧化后开环得到 12α -羟基和 13β -羟基后, 氧化 C-3 羟基成酮或同时氧化 C-3, C-12 羟基后活性较保留 C-3 位羟基显著降低; 将 C 环 12, 13 位双键环氧化后开环得到 12α -羟基和 13β -羟基后, 13β -羟基与 C-28 羧基形成内酯, 再将 A 环环氧化得到七元内酯酯化合物 **58** 活性降低, 而七元内酯酯水解形成 3-羧基-4-羟基化合物 **59** (Scheme 13) 后活性是 OA 的 7 倍; 将 A 环开环得到的 3-羧基-4-羟基, C 环 12, 13 位双键氧化成 12 羰基, C-28 位羧基保留得到化合物 **60**, 活性较 OA 降低了近 10 倍, 说明 A 环 C 环的修饰对活性至关重要^[29].

Scheme 11

Scheme 12

Scheme 13

1.3.3 C-28 位的修饰

对 C-28 位的修饰主要将 C-28 羧基还原成醇、烷烃及取代烃、延长羧酸链、成酯、与氨基酸形成酰胺。将 C-28 羧基还原成醇, C-3 位羟基氧化成酮或形成半缩醛活性降低; 将 C-3 位羟基氧化成酮, C-28 羧基还原成烷烃、取代烷烃或磺酰基后活性降低; 将 C-28 羧基还原成乙醇后与二元羧酸形成的酯(化合物 **61a~61e**, Scheme 14)较二元羧酸单酯反应形成酯(**62a~62e**)活性更佳, 而二元羧酸的碳链的长度($n=1\sim4, 8$)对活性影响甚大, 为乙二酸和丙二酸时活性提高了 10 倍, 将 C-28 乙醇与 2,3-苯二酸时得到化合物 **63** 活性较 OA 提高了 10 倍; 将 C-28 位羧基的碳链($n=2\sim4, 6, 8, 10, 12$)延长得到化合物 **64a~64f** (Scheme 15), 活性随碳链的延伸增加, 考虑到了合成的效率和活性的关系, 含有 4~6 个碳原子较经济; 将 C-28 位引入不同的氨基酸时, 对活性影响甚大, 以苯丙氨酸及其衍生物形成酰胺活性更佳, 而为其他的氨基酸活性降低甚至丧失^[29]。

2 齐墩果酸的结构修饰与抗炎活性

以提高抗炎为目的对齐墩果酸的结构修饰进行了大量的研究, 其结构修饰主要集中在 C-2 位、C 环、A 环。对这些位点的修饰取得了重大的进步, 获得了数个活性优良的化合物(化合物 **65~89**)。

2.1 C-2 位的修饰

对 C-2 位的修饰主要是形成 1,2 双键后再在 C-2 位引入不同的取代基。将 C-3 羟基氧化成羰基后活性没有显著的增加, 再在 1,2 位引入双键形成不饱和共轭体系的到化合物 **65** ($IC_{50}=5.6 \mu\text{mol/L}$)后抗炎活性较 OA ($IC_{50}>40 \mu\text{mol/L}$)提高了 10 倍^[30]; 化合物 **65** 的 C-2 取代基对活性影响甚大, 在 C-2 上引入 OH, OCH₃, Cl, Br, CONH₂, CHO 等给电子基时活性较化合物 **65** 降低甚至消失, 而引入 C=O, CH₃OCO, COOH, CN 等吸电子团时活性较化合物 **65** 显著的增加, 而含 CN 取代的化合物 **66** ($IC_{50}=0.6 \mu\text{mol/L}$, Scheme 16)活性最佳, 其较化合物

Scheme 14

Scheme 15

Scheme 16

65 提高了近 10 倍, 而 C-28 羧基成酯与否对活性影响不大^[31,32]; 将 C-3 羟基氧化成酮, 并在 1,2 位, 3,4 位同时引入双键得到化合物 **67** (Scheme 17) 活性降低; 而修饰成 4(5)-烯-3-酮得到的化合物 **68** (Scheme 17) 活性较化合物 **65** 低^[33]; Rao 等^[34]在化合物 **17** 的基础上合成了化合物 **69**, 其活性较化合物 **17** 提高了近 15 倍, 说明 α,β -不饱和和酮及 C-2 上有强吸电子基是其抗炎的药效团。

2.2 C 环的结构修饰

对 C 环的修饰是以化合物 **65** 为先导化合物进行结构修饰。将 12,13 位双键还原后得到化合物 **70** 活性较化

合物 **65** 降低; 将 12,13 位双键氧化成 C-12 羰基活性保留; 将 12,13 位双键移至 11,12 位得到化合物 **71** 活性降低; 将 12,13 位双键移至 9,11 位得到化合物 **72** 活性保留, 继续将 9,11 位双键氧化成环氧环后活性显著的降低; C-2 位 CN 基, 并在 C-11 位引入羰基, 13,18 位引入双键得到化合物 **73** ($\text{IC}_{50}=0.07 \mu\text{mol/L}$) 活性提高了 80 倍; 在 C 环形成 12(13)-烯-11-酮共轭体系活性显著的增加, 同时 C-2 位 CN 基得到的化合物 **74** ($\text{IC}_{50}=0.04 \mu\text{mol/L}$) 活性较化合物 **65** 提高了 140 倍; 然而在 C 环形成的 9(11)-烯-12-酮的到的衍生物较 12(13)-烯-11-酮的衍生物活性

Scheme 17

更强, 同时 C-2 位引入 COOH 得到化合物 **75** ($IC_{50} = 0.008 \mu\text{mol/L}$), C-2 引入 CN 基得到化合物 **76** ($IC_{50} = 0.0002 \mu\text{mol/L}$) 活性成指数增加, 说明 9(11)-烯-12-酮也是一个药效团; 综合上述 2 个药效团的研究得到了抗炎活性最佳的先导化合物 **76**^[35~37], 在后来的研究一直以化合物 **76** 为先导化合物进行结构改造, 而将其改造成酸酐得到化合物 **77** (Scheme 18)^[38], 其活性是化合物 **76**

的 2 倍, 其活性强度是阳性对照物地塞米松($IC_{50} = 0.0003 \mu\text{mol/L}$) 的 3 倍; Honda 等^[39]在先导化合物 **76** 的基础上对 C-28 位进行结构修饰发现: 将 C-28 位羧基与咪唑基或 2 或 3 位引入炔基的咪唑基形成酰胺得到了得到化合物 **78~83**, 其活性较先导化合物 **76** 显著的提高了, 然而咪唑上的取代基并没有增加活性, 化合物 **76** 与咪唑形成酰胺得到化合物 **83**, 其活性较化合物 **53** 提高

Scheme 18

了 20 倍, 说明 C-28 引入咪唑基能增加活性, 即 C-28 羧基的结构修饰成含氮化合物可能会增加其抗炎活性; Honda 等^[40]继续对 C-28 位羧基进行修饰, 将羧基还原得到 CN, 再在 C-2 位用烷烃、烯烃、脂肪酰胺、芳香酰胺、CN 等进行取代, 得到数个活性优良的化合物, 其中化合物 **84** ($IC_{50}=0.0035$ nmol/L, Scheme 19)活性较先导化合物 **76** 提高了 125 倍, 是阳性对照物地塞米松的 286 倍, 说明 C-2, C-28 位的 CN 能显著的增强活性。

2.3 A 环的结构修饰

对 C 环的修饰主要是对 C-23, C-24 甲基的修饰. 将 3-酮齐墩果酸经 Beckmann 重排得到七元内酰胺化合物 **85** (Eq. 2) 和 C-24 甲基消除消除 4,24 位双键化合物 **86** (反应机理 Scheme 20), 并修饰得到 4,5 位双键化合物 **87**; 将 A 环修饰成五元环得到化合物 **88**, **89**, 对这些位点的修饰主要是探讨 23,24 位甲基对抗炎活性的影响, 但其活性仍未增加甚至降低, 说明保留 23,24 位甲基可增加

其抗炎活性^[41].

3 齐墩果酸的结构修饰与抗肿瘤活性

齐墩果酸的抗肿瘤研究成为近几年的研究热点, 并获得了数个活性优良的化合物, 其结构修饰主要是在 C-3 位、A 环、C-28 位的修饰(化合物 **90**~**117**).

3.1 C-3 位的结构修饰

对 C-3 位的修饰主要是与酸反应成酯、与糖形成皂苷、与苯肼反应成苯腙. 将 C-3 羟基与 *N*-乙酰氨基葡萄糖形成皂苷得到化合物 **90**, **91** 对宫颈癌 Hela 细胞的抑制活性较 OA 显著提高^[42]. 将 *N*-芳基-*N'*-羟基胍杂合物与琥珀酸基偶联到齐墩果酸 C-3 位羟基得到一系列的衍生物, 芳香基上的取代基对活性影响甚大, 而以 F 取代活性最佳, 当浓度 $c=10$ μ mol/L 时, 芳基为对 F 取代的化合物 **92** (Scheme 21)活性最佳, 其对人肝癌细胞

Scheme 19

Scheme 20

SMMC-7721 的抑制率为 95.26%, 对人肺腺癌细胞株 A549 的抑制率为 92.30%^[43]. Chen 等^[44]将苯磺酰基呋喃氧化物和苯基呋喃氧化物与琥珀酸基偶联到齐墩果酸 C-3 位羟基得到 20 个衍生物, 其中 C-28 位为游离的羧基对肝癌细胞株 HepG2 的抑制活性较佳, 但是呋喃氧化物与琥珀酸之间的碳链长度对活性影响甚大, 以异丁基连接得到化合物 **93** 活性最佳, 当 $c=1$ mol/L 时, 对肝癌细胞株 HepG2 的抑制率为 100.00%; 而将苯磺酰基呋喃氧化物和苯基呋喃氧化物与齐墩果酸 C-28 位羧基偶联得到的衍生物活性降低甚至丧失, 说明 C-3 位的修饰对活性影响甚大. Huang 等^[45]在 Cheng 的研究基础上对肝癌细胞株 HepG2 的抑制活性最佳化合物 **93** 进一步的改造, 在 C-28 位引入糖基得到化合物 **94**, 其对肝癌细胞株 HepG2, SMMC-7721, BEL-7402 的抑制率较化合物 **93** 提高了, 而将化合物 **94** 的 C-28 位糖基上羟基进行取代却降低了活性, 说明 C-28 糖基上的羟基对活性影响甚大. Huang 等^[46]以化合物 **94** 为先导化合物继续对其修饰, 将糖基与含氨基的二氮烯糖苷化后再与琥珀酸偶联到 C-3 位得到了一系列的衍生物, 其对肝癌细胞 SMMC-7721 的抑制活性较阳性对照物 5-氟尿嘧啶提高, 而二氮烯糖与琥珀酸之间的取代氨基对活性影响甚大, 活性顺序是 4-羟基哌啶 > *N*-(2-羟乙基)哌啶 > *N*-甲基乙醇胺, 其中化合物 **95**~**97** ($IC_{50}=3.45\sim4.21$ $\mu\text{mol/L}$) 与化合物 **93**, **94** 的活性强度基本相当, 化合物 **97** ($IC_{50}=3.13$ $\mu\text{mol/L}$) 对肝癌细胞株 HepG2 的抑制活性较化合物 **93** ($IC_{50}=15.37$ $\mu\text{mol/L}$), **94** ($IC_{50}=5.71$ $\mu\text{mol/L}$) 分别提高了 5 倍和 3 倍, 说明 C-3 位的结构修饰对治疗肝癌有

重要的意义. 将 OA 的 C-3 羟基和 12, 13 位双键氧化成酮后, 再将 C-3 位形成羟肟得到化合物 **98** ($IC_{50}=0.0150$ $\mu\text{mol/L}$) 对人乳腺癌细胞株 MCF-7 的抑制活性较 OA ($IC_{50}=0.1395$ $\mu\text{mol/L}$) 提高了近 10 倍; 将 C-3, C-28 位形成甲酯, C-12 引入含不同取代基的肟, C-12 位为羟肟得到化合物 **99** ($IC_{50}=0.0134$ $\mu\text{mol/L}$) 对人宫颈癌 Hela 细胞的抑制活性最佳, 化合物 **100** ($IC_{50}=0.0072$ $\mu\text{mol/L}$) 对口腔上皮癌 KB 细胞抑制活性最佳^[47]. Wang 等^[48]在 OA 的 C-3 位修饰合成了 3-(2',4'-二硝基)-苯胺齐墩果酸 (**101**), 然而其对肺癌细胞 LTP- α -2 的抑制作用较 OA 降低. 臧等^[49]将 4 种单糖葡萄糖、半乳糖、木糖、阿拉伯糖与齐墩果酸的 C-3 羟基进行糖苷化反应合成了皂苷, 其对肝癌细胞株 A549 的抑制活性并没有提高, 说明 C-3 位不宜直接与糖形成皂苷.

3.3 A 环的结构修饰

对 A 环的结构修饰主要是将 A 环开环. Finlay 等^[50]将 A 环开环形成 4, 24 位双键, C-3 位为不同的取代基的化合物 **102**~**105** (Scheme 22), 这些开环化合物对前列腺细胞 NRP.152 的抑制活性强于 OA, 说明 OA 开环后能增加活性, 但是, C-3 位上的取代基对活性影响甚大, 当 C-3 位为 CN, COOH, NH_2 等活性显著提高, C-3 位为 NH_2 取代的化合物 **104** ($IC_{50}=0.7$ $\mu\text{mol/L}$) 活性最佳, 其较 OA 提高了 7 倍.

3.4 C-28 位的结构修饰

对 C-28 位的修饰主要是与含羟基类化合物成酯、与氨基酸形成酰胺. Honda 等^[51]在先导化合物 **76** 的基础

Scheme 21

Scheme 22

上对其继续研究,设计合成了 C-28, C-27, C-23 位偶联生物素的衍生物,以化合物 **106**~**109** (Schemes 23, 24) 对乳腺癌细胞 MCF 的抑制活性较佳,而这些衍生物较其先导化合物 **76** 的活性降低,对化合物 **106**~**109** 的继续改造可能会得到活性最佳的衍生物。Chen 等^[52]设计合成了 C-28 位连接苯乙炔酸和香草酸的衍生物,研究发现 C-3 位为 OH 时对肝癌细胞株 HepG2 的抑制活性较 OA 降低, C-3 位为三氟醋酸酯增加了活性,而 C-28 位连接苯乙炔酸衍生物的活性较连接香草酸衍生物的活性优良,而苯乙炔酸的碳链长度对活性影响甚大,以 3 个碳原子连接的化合物 **110** (Scheme 25) 活性最佳,说明 C-28 取代基适当的碳链长度有利于增强活性。将 C-28 位羧基与不同的氨基酸及氨基酸甲酯形成酰胺得到的衍生物对小鼠黑色素瘤 B16 细胞的抑制活性较 OA ($IC_{50}=99.7 \mu\text{mol/L}$) 提高了活性,但 C-28 位羧基与氨基酸甲酯形成形成酰胺得到的衍生物活性更好,以化合物 **111** ($IC_{50}=39.6 \mu\text{mol/L}$) 的活性最佳,说明氨基酸的羧基对活性影响甚大,将氨基酸羧基酯化有利于提高活性^[53]。孙华等^[54]为研究齐墩果酸衍生物的水溶性与抗癌活性之间的关系,设计合成了一系列 3-羰基齐墩果酸与氨基酸的偶合物,发现 C-28 位酰胺侧链具有羟基和羧基取代化合物 **112**~**114** 保留了对人口腔鳞癌 KB 细

胞和抗长春新碱的人口腔鳞癌细胞 KB/V 的抑制活性,而 C-28 位酰胺侧链为其他基团丧失活性,这说明具有极性取代基的偶合物能改善化合物的水溶性和抗人口腔鳞癌活性,也说明水溶性与活性可能具有一定的关系。赵龙铉等^[55]合成了 2 α -羟基-11-羰基齐墩果酸甲酯 (**115**, Scheme 26) 对人宫颈癌 Hela 细胞和人乳腺癌 MCF-7 细胞的抑制明显优于 OA。孟艳秋等^[56]将 C-3 位修饰成羟酯后再与肉桂酸成酯, C-28 位羧基与氨反应得到一系列的酰胺化合物,其活性较 OA 降低;将 OA 的 11 位氧化成羰基, C-28 羧基与环己氨反应得到化合物 **116** ($IC_{50}=12.50 \mu\text{mol/L}$) 对肝癌细胞株 HepG2 的抑制活性较阳性对照物吉非替尼 ($IC_{50}=20.73 \mu\text{mol/L}$) 提高了 2 倍,而 C-28 位羧基葡萄糖形成糖苷得到化合物 **117** ($IC_{50}=20.73 \mu\text{mol/L}$) 对人宫颈癌 Hela 细胞的抑制活性与阳性对照物吉非替尼 ($IC_{50}=17.12 \mu\text{mol/L}$) 活性相当,说明对 C-28 位羧基的修饰可以得到广谱的抗癌药。

4 前景与展望

齐墩果酸在自然界中广泛分布,具有抗糖尿病、抗炎、抗肿瘤等多种生物活性,在临床上用于治疗肝炎取得了较好的药效,具有巨大的潜在应用价值。通过结构修饰提高其活性,如在抗炎研究中得到化合物 **84** 活性

Scheme 23

Scheme 24

Scheme 25

Scheme 26

是阳性对照物地塞米松抗炎活性的 286 倍, 所以对齐墩果酸的结构修饰越来越受到重视, 其结构修饰主要在 C-3 位、A 环、C 环和 C-28 位, 并获得了数个活性优良的化合物。然而, 对齐墩果酸的结构修饰也面临着一些困难: 针对齐墩果酸抗糖尿病的结构修饰国内外学者主要是以糖原磷酸化酶和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 为靶点进行结构修饰, 而针对 α -葡萄糖苷酶靶点的齐墩果酸结构修饰和构效关系的研究甚少; 在抗炎、抗肿瘤活性的研究中得到的齐墩果酸衍生物大部分水溶性较差, 因而影响其生物利用度, 虽然部分齐墩果酸衍生物的活性优于齐墩果酸, 但是能应用于临床的齐墩果酸衍生物甚少。尽管齐墩果酸的结构修饰面临着一些困难, 在针对齐墩果酸的抗糖尿病、抗炎、抗肿瘤研究中, 获

得了一些活性优良的衍生物, 并对抗糖尿病、抗炎、抗肿瘤的一些作用靶点和作用机制研究较深, 得出了一定的构效关系, 为设计出活性更佳的衍生物提供了指导。随着对齐墩果酸衍生物的开发, 齐墩果酸的结构修饰成为研究的热点, 因此, 对齐墩果酸结构修饰的探索来寻找活性高效低毒的衍生物是一项非常有价值、有前景的研究工作。

References

- [1] Wei, Y.; Ma, C. M.; Hattori, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4112.
- [2] Kashiwada, Y.; Nagao, T.; Hashimoto, A.; Ikeshiro, Y.; Okabe, H.; Cosentino, L. M.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1619.
- [3] Hichri, F.; Jannet, H. B.; Cheriaa, J.; Jegham, S.; Mighri, Z. *C. R. Chim.* **2003**, *6*, 473.

- [4] Chen, L.; Zhang, Y. H.; Konag, X. W.; Huang, Z. J.; Peng, S. X.; Kaufman, D. L.; Tian, J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4834.
- [5] Finlay, H. J.; Honda, T.; Gribble, G. W.; Danielpour, D.; Benoit, N. E.; Suh, N.; Williams, C.; Sporn, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1769.
- [6] Farina, C.; Pinza, M.; Pifferi, G. *Farmaco* **1998**, *53*, 22.
- [7] Li, J. F.; Chen, S. J.; Zhao, Y.; Li, J. X. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 599.
- [8] Zhang, Y.; Li, J. X.; Zhao, J. W.; Wang, S. Z.; Pan, Y.; Tanaka, K.; Kadota, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1629.
- [9] Li, J. F.; Zhao, Y.; Cai, M. M.; Li, X. F.; Li, J. X. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2796.
- [10] Qian, S.; He, Y. X.; Wu, Y. *Lishizhen Med. Mater. Med. Res.* **2012**, *23*, 1233 (in Chinese).
(钱珊, 何宇新, 吴勇, 时珍国医国药, **2012**, *23*, 1233.)
- [11] Sun, H. B. *J. China Pharm. Univ.* **2006**, *37*, 1 (in Chinese).
(孙宏斌, 中国药科大学学报, **2006**, *37*, 1.)
- [12] Liu, D.; Meng, Y. Q.; Zhao, J. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *70*(1), 14 (in Chinese).
(刘丹, 孟艳秋, 赵娟, 化学通报, **2007**, *70*(1), 14.)
- [13] Tian, L. T.; Ma, L.; Du, N. S. *China J. Chin. Mater. Med.* **2002**, *27*, 884 (in Chinese).
(田丽婷, 马龙, 堵年生, 中国中药杂志, **2002**, *27*, 884.)
- [14] Nie, W.; Luo, J. G.; Wang, X. B.; Wang, X. B.; Yin, H.; Sun, H. B.; Yao, H. Q.; Kong, L. Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1051.
- [15] Tang, C.; Zhu, L. H.; Li, J.; Qin, R.; Liu, C.; Yang, G. Z. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 236.
- [16] Ali, M. S.; Jahangir, M.; Hussan, S. S.; Choudhary, M. I. *Phytochemistry* **2002**, *60*, 295.
- [17] Zhang, P.; Hao, J.; Liu, J.; Lu, Q.; Sheng, H. M.; Zhang, L. Y.; Sun, H. B. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1414.
- [18] Chen, J.; Liu, J.; Zhang, L. Y.; Wu, G. Z.; Hua, W. Y.; Wu, X. M.; Sun, H. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2915.
- [19] Wen, X. A.; Sun, H. B.; Liu, J.; Wu, G. Z.; Zhang, L. Y.; Wu, X. M.; Ni, P. Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4944.
- [20] Cheng, K. G.; Zhang, P.; Liu, J.; Xie, J.; Sun, H. B. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1877.
- [21] Wen, X. A.; Sun, H. S.; Liu, J.; Cheng, K. G.; Zhang, P.; Zhang, L. Y.; Hao, J.; Zhang, L. Y.; Ni, P. Z.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Alexacou, K. M.; Gimisis, T.; Hayes, J. M.; Oikonomakos, N. G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3540.
- [22] Wen, X. A.; Liu, J.; Zhang, L. Y.; Ni, P. Z.; Sun, H. B. *Chin. Nat. Med.* **2010**, *8*, 441.
- [23] Zhang, L. Y.; Zhang, Y. X.; Dong, J. Z.; Liu, J.; Zhang, L. Y.; Sun, H. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1036.
- [24] Wen, X. A.; Zhang, L. Y.; Liu, J.; Zhang, L. Y.; Ni, P. Z.; Sun, H. B. *J. China Pharm. Univ.* **2009**, *40*, 491 (in Chinese).
(温小安, 张迎霞, 柳军, 张陆勇, 倪沛洲, 孙宏斌, 中国药科大学学报, **2009**, *40*, 491.)
- [25] Cheng, K. G.; Liu, J.; Liu, X. F.; Li, H. L.; Sun, H. B.; Xie, J. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 841.
- [26] Liang, Z. J.; Zhang, L. Y.; Li, L. C.; Liu, J.; Li, H. L.; Zhang, L. Y.; Chen, L. M.; Cheng, K. G.; Zheng, M. Y.; Wen, X. A.; Zhang, P.; Hao, J.; Gong, Y. C.; Zhang, X.; Zhu, X. Y.; Chen, J.; Liu, H.; Jiang, H. L.; Luo, C.; Sun, H. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2011.
- [27] Zhang, Y. N.; Zhang, W.; Hong, D.; Shi, L.; Shen, Q.; Li, J. Y.; Li, J.; Hu, L. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8697.
- [28] Qiu, W. W.; Shen, Q.; Yang, F.; Wang, B.; Zou, H.; Li, J. Y.; Li, J.; Tang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6618.
- [29] Qian, S.; Li, H. J.; Chen, Y.; Zhang, W. Y.; Yang, S. Y.; Wu, Y. J. *Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1743.
- [30] Honda, T.; Finlay, H. J.; Gribble, G. W.; Suh, N.; Sporn, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1623.
- [31] Honda, T.; Gribble, G.; Suh, N.; Finlay, H. J.; Round, B. V.; Bore, L.; Favalaro, F. G.; Wang, Y. P.; Sporn, M. B. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1866.
- [32] Honda, T.; Round, B. V.; Bore, L.; Finlay, H. J.; Favalaro, F. G.; Suh, N.; Wang, Y. P.; Sporn, M. B.; Gribble, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4233.
- [33] Honda, T.; Round, B. V.; Bore, L.; Favalaro, F. G.; Gribble, G. W.; Suh, N.; Wang, Y. P.; Sporn, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3429.
- [34] Rao, S. G. S. R.; Kondaiah, P.; Singh, S. K.; Ramanan, P.; Sporn, M. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11541.
- [35] Honda, T.; Round, B. V.; Gribble, G. W.; Suh, N.; Wang, Y. P.; Sporn, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2711.
- [36] Sporn, M. B.; Liby, K. T.; Yore, M. M.; Fu, L. F.; Lopchuk, J. M.; Gribble, G. W. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 537.
- [37] Couch, R. D.; Browning, R. G.; Honda, T.; Gribble, G. W.; Wright, D. L.; Sporn, M. B.; Anderson, A. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2215.
- [38] Honda, T.; Padegimas, E. M.; David, E.; Sundararajan, C.; Liby, K. T.; Williams, C.; Sporn, M. B.; Visnick, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2275.
- [39] Honda, T.; Honda, Y.; Favalaro, F. G.; Gribble, G. W.; Suh, N.; Place, A. E.; Rendi, M. H.; Sporn, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1027.
- [40] Honda, T.; Dinkova-Kostova, A. T.; David, E. Padegimas, E. M.; Sundararajan, C.; Visnick, M.; Bumeister, R.; Wigley, W. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2188.
- [41] Honda, T.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4846.
- [42] Yan, M. C.; Liu, Y.; Chen, H.; Ke, Y.; Xu, Q. C.; Cheng, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4200.
- [43] Chen, L.; Zhu, Z. F.; Meng, F. Xu, C. S.; Zhang, Y. H. *Chin. J. Nat. Med.* **2010**, *8*, 436.
- [44] Chen, L.; Zhang, Y. H.; Kong, X. W.; Lan, E.; Huang, Z. J.; Peng, S. X.; Kaufman, D. L.; Tian, J. D. *J. Med. Chem.* **2008**, *5*, 4834.
- [45] Huang, Z. J.; Zhang, Y. H.; Zhao, L.; Jing, Y. W.; Lai, Y. S.; Zhang, L. Y.; Guo, Q. L.; Yuan, S. T.; Zhang, J. J.; Chen, L.; Peng, S. X.; Tian, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 632.
- [46] Huang, Z. J.; Fu, J. J.; Liu, L.; Sun, Y. J.; Lai, Y. S.; Ji, H.; Knaus, E. E.; Tian, J. D.; Zhang, Y. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3882.
- [47] Bednarczyk-Cwynar, B.; Zaprutko, L.; Ruszkowski, P.; Hladon, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2201.
- [48] Wang, D. D.; Ge, W. Z. *J. Heilongjiang August First Land Reclam. Univ.* **2010**, *22*, 84 (in Chinese).
(王丹丹, 葛文中, 黑龙江八一农垦大学学报, **2010**, *22*, 84.)
- [49] Zhang, J.; Li, Y. X.; Li, C. X.; Song, N.; Yue, C. L. *Periodical Ocean Univ. China* **2005**, *35*, 635 (in Chinese).
(臧静, 李英霞, 李春霞, 宋妮, 岳彩立, 中国海洋大学学报, **2005**, *35*, 635.)
- [50] Finlay, H. J.; Honda, T.; Gribble, G. W.; Danielpour, D.; Benoit, N.; Suh, N.; Williams, C.; Sporn, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1769.
- [51] Honda, T.; Janosik, T.; Honda, Y.; Han, J.; Liby, K. T.; Williams, C. R.; Couch, R. D.; Anderson, A. C.; Sporn, M. B.; Gribble, G. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4923.
- [52] Chen, L.; Zhang, Y. H.; Wen, X. W.; Peng, S. X.; Tian, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2979.
- [53] Lu, X. M.; Yi, H. W.; Xu, J. L. Xu, J. L.; Sun, Y.; Li, X. J.; Cao, S. X.; Xu, Q. J. *Porphyrines Phthalocyanines* **2007**, *59*, 1087.
- [54] Sun, H.; Hu, C.; Fang, W. S. *Chin. J. Med. Chem.* **2008**, *18*, 11 (in

- Chinese).
- (孙华, 胡春, 方唯硕, 中国药物化学杂志, **2008**, *18*, 11.)
- [55] Zhao, L. X.; He, X. L.; Jin, L. J.; Tian, M. Z.; Shen, P.; Zhang, X. C.; Tang, Y. *J. Liaoning Normal Univ.* **2010**, *33*, 476 (in Chinese).
(赵龙铉, 贺兴隆, 金礼吉, 田明珠, 沈平, 张晓翠, 唐尧, 辽宁师范大学学报, **2010**, *33*, 476.)
- [56] Meng, Y. Q.; Nie, H. H.; Wang, X. C.; Li, D.; Ge, C. X.; Zhao, N.; Chen, H.; Cao, B. *Acta Pharm. Sin.* **2011**, *46*, 1215 (in Chinese).
(孟艳秋, 聂慧慧, 王晓晨, 李丹, 葛崇勋, 赵娜, 陈虹, 曹波, 药学学报, **2011**, *46*, 1215.)

(Li, L.)