

合成齐墩果烷型皂苷的结构、生物活性及其构效关系

霍光华^{1*}, 惠亚勇¹, 刘称福², 黄建平³, 陈明辉¹, 张宝¹, 邓昌晞³

¹江西农业大学生物科学与工程学院, 南昌 330045;

²赣南医学院药学院, 赣州 341000; ³江西农业大学理学院, 南昌 330045

摘要: 齐墩果酸是一个分布广泛、含量丰富的五环三萜类化合物, 具有显著的生物活性, 通过糖基化在 C₃-OH、C₁₇-COOH 和 C₁₂-C₁₃ 等活性部分进行修饰合成其皂苷, 不仅可以改善其极性小、水溶性差, 生物利用度低的不足, 而且还可以大大增强或增添新的生物活性, 其中所合成皂苷的糖链结构和某些特定基团是活性的关键部位。本文从糖基、含功能基团糖链等糖基化修饰, 齐墩果酸苷元改造等综述了已经人工合成的 205 种齐墩果烷型皂苷的结构特点及其生物活性, 探讨了皂苷中糖基的种类、数量、连接方式、连接位置, 以及特殊基团与 α -葡萄糖苷酶抑制活性、溶血活性、癌细胞抑制活性、抗菌活性等的构效关系, 以期齐墩果烷型皂苷的新药(包括农用化学品)开发提供分子设计的思路。

关键词: 齐墩果酸; 皂苷结构; 生物活性; 构效关系

中图分类号: R284

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.S.033

Structure, Biological Activities and Structure-Activity Relationships of Synthetic Oleanane-type Saponin

HUO Guang-hua^{1*}, HUI Ya-yong¹, LIU Chen-fu², HUANG Jian-ping³,

CHEN Ming-hui¹, ZHANG Bao¹, DENG Chang-xi³

¹College of Bioscience and Engineering of Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China;

²School of Medicine of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China;

³Science College of Jiangxi agricultural University, Nanchang 330045, China

Abstract: Oleanolic acid is a pentacyclic triterpenoids widely distributed in the nature which possesses various important bioactivities. Glycosylated modifications of oleanolic acid at C₃-OH, C₁₇-COOH and C₁₂ = C₁₃, can not only improve its low polarity, poor solubility in water, and low bioavailability, but also greatly enhance or increase biological activity. The structure of sugar chain groups in synthetic saponin and certain specific groups are key parts of the activities. In this paper, the structure and biological activities of 205 synthetic oleanane type saponins were reviewed, and the structure-activity relationships were discussed between glycosylation type, quantity, connection, location, and special groups and α -glucosidase inhibitory activity, hemolytic activity, cancer inhibitory activity, antimicrobial activity. It is insight into molecular design ideas to develop new oleanane type drugs (including agrochemicals).

Key words: oleanolic acid; saponin structure; biological activity; structure-activity relationship

齐墩果酸(Oleanolic acid, OA)是一种天然存在的五环三萜类化合物, 广泛分布于植物界, 有 1260 余种植物中含有齐墩果酸^[1], 如女贞子、青叶胆、山楂、大枣、丁香、牛膝、西洋参、苏合香、连翘、青叶胆、琵琶叶、柿叶、景天三七、人参、关木通、甘草、东北龙胆、雪胆、摠木、小茴香、夏枯草等。它是以游离态或

结合成皂苷的形式存在。齐墩果酸具有多种生物活性, 如抗癌、护肝、降糖脂、抗菌等, 是一种具有开发潜力的先导化合物。

由于齐墩果酸极性小, 水溶性差(25 °C 时水中溶解度为 4161 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 37 °C 时为 17159 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 导致其生物利用度低, 大大限制了它的实用价值^[2]。齐墩果酸与糖链相连接而形成皂苷时, 不但其水溶性有较大的改善而且还出现了一些齐墩果酸所不具备的生物活性, 因此齐墩果烷型皂苷的结构修饰成为近年来研究的热点。本文综述了齐墩果酸

收稿日期: 2015-09-22 接受日期: 2015-11-25

基金项目: 国家自然科学基金(21266010); 江西省自然科学基金(20132BAB204028, 20142BAB2014023); 南昌市科技平台项目{2012-sys-04(洪财企[2012]81号)}

* 通讯作者 E-mail: hgh3828079@sohu.com

的结构修饰,生物活性及其构效关系,以期提供齐墩果烷型皂苷开发的分子设计思路。

天然齐墩果酸皂苷的生物活性大都和糖链结构密切相关,然而,天然皂苷分离难度大,成本高,且得到的皂苷种类有限。它具有3个易被修饰的活性部位,分别是C₃-OH、C₁₇-COOH和C₁₂-C₁₃孤立双键。其中,C₃-OH和C₁₇-COOH是潜在的糖基化修饰位点,与单糖或寡糖模块相连接可形成3-糖链皂苷、28-糖链皂苷和3,28-双糖链皂苷。

1 糖基直接修饰合成的齐墩果烷型皂苷及其生物活性

Seebacher等人^[3-5]对齐墩果酸的C₃-OH进行了糖基化修饰,得到了一系列含二糖、三糖基的3-糖链齐墩果烷型皂苷,并测定了其溶血活性,研究发现皂苷溶血活性的大小主要受糖链结构以及糖分子之间的连接方式影响,二糖皂苷活性大于三糖皂苷,并且1→3、1→4的连接方式是高活性的结构需求。Qian等人^[6]合成了一系列3-糖链齐墩果烷型皂苷,包含4种单糖基皂苷和2种二糖基皂苷,结果表明这六种皂苷对α-葡糖苷酶的抑制活性差别不大,但比其母体OA的活性有明显提高。

自从齐墩果烷型皂苷的抗肿瘤活性被发现之后,已经有大量的研究者投入到其对肿瘤细胞的构效关系研究中。Cheng等人^[7]合成了2种3-糖链齐墩果酸皂苷,分别是β-hederin(15)和Hederacolchiside A₁(16),它们都承载着一个独特的二糖结构α-L-Rha-(1→2)-α-L-Ara。研究表明这个二糖结构能

够强烈地诱发齐墩果烷型皂苷的抗肿瘤活性。Liu等人^[8]首次合成了两种来自白头翁根部的三萜皂苷,即含四糖、五糖基的3-糖链齐墩果酸皂苷,它们对HL-60细胞具有显著的抑制活性,IC₅₀分别为2.6 μg/mL(28)和2.7 μg/mL(29)。另外,Liu等人^[9]还合成了16种连接有鼠李糖分子的齐墩果烷型三萜皂苷,并测定了对人类癌细胞HL-60、A549和A375的抑制活性,大部分皂苷都表现出较高的抑制活性。α-L-Rha结构对提高皂苷的细胞毒活性具有重要作用,尤其当齐墩果酸C₃-OH连接的第一个单糖分子(β-D-Glc,β-D-Gal,β-D-Xyl或α-L-Ara)和C₂-OH连接α-L-Rha分子时,更有利于提高皂苷的细胞毒活性。Ren等人^[10]第一次合成了天然三萜皂苷Patrinia-glycoside B-II(31)及其构象异构体,其中PB-II对不同肿瘤细胞系均表现较强的抑制活性,其IC₅₀分别为:HeLa(5.4 μmol/L,后同),HepG2(4.2),HT1080(18.0),A549(27.9),A375-S2(15.8),K562(6.2),HL-60(6.6),U937(5.5)。Cheng等人^[11]合成了一种源于地乌(*Anemone flaccida*)的双糖链齐墩果烷型三萜皂苷flaccidoside II(61);Huang等人^[12]模仿地乌皂苷的结构,采用一锅法策略合成了4种双糖链齐墩果烷型三萜皂苷,它们均具有强烈的抗肿瘤活性。Guo等人^[13]合成了源于中草药山萝卜(*Sachiosa tschiliensis*)的3种天然双糖链齐墩果烷型三萜皂苷scabiosaponins E(64)、F(65)和G(66),具有强烈的胰脂酶抑制活性,但对癌细胞没有抑制活性^[9]。合成的仅含糖链的齐墩果烷型皂苷及其生物活性如表1。

表1 糖基化的齐墩果烷型皂苷种类及其生物活性

Table 1 Oleanolic acid-glycosylation saponins and their biological activities

No.	* R ₁	* R ₂	Biological Activities	Reference
1	β-D-Glc-(1→2)-β-D-Glc	H	HI(<10000);IC ₅₀ (umol/L):HL-60(12.5), A549(15.3),A375(10.3)	Seebacher ^[5] Liu, 2013 ^[9]
2	β-D-Glc-(1→3)-β-D-Glc	H	HI(150000)	Seebacher
3	β-D-Glc-(1→4)-β-D-Glc	H	HI(80350)	Seebacher
4	β-D-Glc-(1→6)-β-D-Glc	H	HI(37500)	Seebacher
5	β-D-Glc-(1→2)-β-D-Glc-(1→6)-β-D-Glc	H	HI(22000)	Seebacher,1999 ^[4]
6	β-D-Glc-(1→3)-β-D-Glc-(1→6)-β-D-Glc	H	HI(11000)	Seebacher,1999
7	α-D-Glc-(1→4)-β-D-Glc-(1→6)-β-D-Glc	H	HI(19500)	Seebacher,1999
8	β-D-Glc-(1→4)-β-D-Glc-(1→6)-β-D-Glc	H	HI(<2000)	Seebacher,1999
9	β-D-Gal-(1→3)-β-D-Glc	H	HI(100100)	Seebacher ^[3]
10	β-D-Gal-(1→4)-β-D-Glc	H	HI(150700),IR(5 ug/mL): α-Glu(14.38%)	SeebacherSha,2008 ^[14] ; Qian,2010 ^[6]

11	α -D-Gal-(1 \rightarrow 2)- α -D-Glc	H	HI(3400)	Seebacher
12	β -D-Gal-(1 \rightarrow 2)- α -D-Glc	H	HI(3400)	Seebacher
13	α -D-Gal-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	H	HI(22000)	Seebacher
14	β -D-Gal-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	H	HI(35000)	Seebacher
15	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (ug/mL);HL-60(4.4);IC ₅₀ (umol/L): HL-60(9.2),A549(15.8),A375(8.4)	Cheng,2006 ^[7] ;Liu,2013 ^[9]
16	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)-[β -D- Glc-(1 \rightarrow 4)]- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (ug/mL);HL-60(<4.4)	Cheng,2006
17	β -D-Glc	H	IR(5 ug/mL); α -Glu(11.35%)	Sha,2008 ^[14] ;Qian,2010 ^[6]
18	β -D-Gal	H	IR(5 ug/mL); α -Glu(15.49%)IR(50 ug/mL);S. sclerotiorum (78.27%),R. Solani(95.29%),B. cinerea(68.42%), P. parasitica(67.24%)	Sha,2008;Qian,2010; Zhao,2011 ^[15]
19	β -D-Xyl	H	IR(5 ug/mL); α -Glu(14.71%)	Sha,2008;Qian,2010
20	α -L-Ara	H	IR(5 ug/mL); α -Glu(9.04%)	Sha,2008;Qian,2010
21	α -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	H	-	Sha,2008
22	α -L-Rha	H	IR(50 ug/mL);S. sclerotiorum(71.9%), R. Solani(96.05%),B. cinerea(75.41%), P. parasitica(79.21%)	Sha,2008;Zhao,2011 ^[15]
23	6-deoxy- α -L-Tal	H	IR(50 ug/mL);S. sclerotiorum(67.35%), R. Solani(93.24%),B. cinerea(77.29%), P. parasitica(83.54%)	Zhao,2011
24	α -D-Man	H	IR(50 ug/mL);S. sclerotiorum(65.16%), R. Solani(96.17%),B. cinerea(74.59%), P. parasitica(63.55%)	Zhao,2011
25	β -D-Xyl-(1 \rightarrow 4)-6-deoxy- α -L-Tal	H	IR(50 ug/mL);S. Sclerotiorum(73.47%), R. Solani(93.86%),B. cinerea(71.73%), P. parasitica(52.57%)	Zhao,2011
26	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- α -L-Rha	H	IR(50 ug/mL);S. sclerotiorum(71.90%), R. Solani(95.93%),B. cinerea(71.44%), P. parasitica(69.72%)	Zhao,2011
27	β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)- β -D-Xyl-(1 \rightarrow 4)-6-deoxy- α -L-Tal	H	IR(50 ug/mL);S. sclerotiorum(71.10%), R. Solani(88.48%),B. cinerea(67.17%), P. parasitica(70.06%)	Zhao,2011
28	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 3)- α - L-Rha-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (ug/mL):HL-60(2.6) IC ₅₀ (umol/L):HL-60(3.5),A549(7.9),A375(5.9)	Liu,2009 ^[8] ;Liu,2013 ^[9]
29	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 3)- α -L- Rha-(1 \rightarrow 2)-[β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)]- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (ug/mL):HL-60(2.7) IC ₅₀ (umol/L): HL-60(3.1),A549(6.2),A375(3.5)	Liu,2009;Liu,2013
30	β -D-Glc-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara	H	IR(5 ug/mL); α -Glu(12.32%)	Qian,2010
31	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)-[β -D- Glc-(1 \rightarrow 3)]- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (umol/L):HeLa(5.4),HepG2(4.2), HT1080(18),A549(27.9), A375-S2(15.8),K562(6.2),HL-60(6.6),U937(5.5)	Ren,2013 ^[10]
32	β -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (umol/L):HL-60(4.2),A549(17.5),A375(7.7)	Liu,2013
33	β -D-Xyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (umol/L):HL-60(3.4),A549(15.4),A375(8.9)	Liu,2013
34	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Xyl- (1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (umol/L):HL-60(4.2),A549(>20),A375(22.1)	Liu,2013
35	β -D-Xyl-(1 \rightarrow 3)- α -L- Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	H	IC ₅₀ (umol/L):HL-60(4.5),A549(11.5),A375(6.3)	Liu,2013
36	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	H	IC ₅₀ (umol/L):HL-60(2.5),A549(7.8),A375(6.1)	Liu,2013

37	α -L-Rha-(1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(9.3) , A549(16.2) , A375(8.4)	Liu,2013
38	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(3.6) , A549(10.7) , A375(5.0)	Liu,2013
39	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -L-Ara	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(>20) , A549(>20) , A375(>20)	Liu,2013
40	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Gal	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(2.5) , A549(12.4) , A375(5.1)	Liu,2013
41	α -L-Rha-(1 \rightarrow 3)- β -D-Gal	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(>20) , A549(15.2) , A375(15.4)	Liu,2013
42	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Glc	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(12.9) , A549(23.5) , A375(11.6)	Liu,2013
43	α -L-Rha-(1 \rightarrow 3)- β -D-Glc	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(>20) , A549(>20) , A375(>20)	Liu,2013
44	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)-[α -L-Rha-(1 \rightarrow 3)]- β -D-Glc	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(>20) , A549(>20) , A375(>20)	Liu,2013
45	β -D-Glc-(1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(6.1) , A549(16.7) , A375(12.1)	Liu,2013
46	β -D-Glc-(1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(4.6) , A549(14.7) , A375(5.5)	Liu,2013
47	β -D-Glc-(1 \rightarrow 2)- β -D-Gal	H	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(10.1) , A549(17.9) , A375(9.7)	Liu,2013
48	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara	H	IR(10 ug/mL) : HDACs(30.2%) α -Glu(19.67%)	Qian,2014 ^[16]
49	H	β -D-Gal	IR(2uM) : OCLs(98.2 \pm 5.2%)	Sha,2008 ; Li,2009
50	H	β -D-Xyl	IR(20uM) : OCLs(54.7 \pm 3%) IR(2uM) : OCLs(95.5 \pm 5.0%)	Sha,2008 ^[14] ; Li,2009 ^[17]
51	H	α -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	-	Sha,2008
52	H	α -L-Rha	-	Sha,2008
53	H	β -D-Glc	IR(20uM) : OCLs(1.3 \pm 0.2%) IR(2uM) : OCLs(98.7 \pm 5.2%)	Li,2009
54	H	β -D-Ara	IR(20uM) : OCLs(5.7 \pm 0.5%) IR(2uM) : OCLs(99.3 \pm 5.2%)	Li,2009
55	β -D-Glc-(1 \rightarrow 3)- α -L-Ara	β -D-Glc	-	Li,2006 ^[18]
56	β -D-Glc-(1 \rightarrow 2)-[α -L-Ara-(1 \rightarrow 3)]- α -L-Ara	β -D-Glc	-	Li,2006
57	β -D-Gal	β -D-Glc	-	Sha,2008
58	α -L-Ara	β -D-Glc	-	Sha,2008
59	β -D-Gal	β -D-Xyl	-	Sha,2008
60	β -D-Xyl	α -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	-	Sha,2008
61	α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	α -L-Rha-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	IC ₅₀ (ug/mL) : HL-60(2.7) IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(3.2) , A549(10.5) , A375(7.3)	Cheng,2008 ^[11] ; Liu,2013 ^[9]
62	α -L-Rha	α -L-Rha-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	IC ₅₀ (ug/mL) : HL-60(3.0)	Huang,2009 ^[12]
63	α -L-Rha	α -L-Rha	IC ₅₀ (ug/mL) : HL-60(20.1)	Huang,2009
64	β -D-Xyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	IC ₅₀ (umol/L) : HL-60(>20) , A549(>20) , A375(>20)	Guo,2009 ^[13] Liu,2013

65	β -D-Glc-(1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	IC ₅₀ (umol/L): HL-60 (>20), A549 (>20), A375 (>20)	Guo, 2009; Liu, 2013
66	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 3)- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- β -D-Xyl	β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	IC ₅₀ (umol/L): HL-60 (>20), A549 (>20), A375 (>20)	Guo, 2009; Liu, 2013
67	β -D-Xyl	Rha-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc- (1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	IC ₅₀ (umol/L): HL-60 (5.7), A549 (11.9), A375 (13.5)	Liu, 2013
68	α -L-Ara	α -L-Rha-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc- (1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	-	Yu, 1999 ^[19]
69	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	β -D-Glc	IC ₅₀ (ug/mL): α -Glu (125.27)	Sun, 2012 ^[20]
70	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	β -D-Glc	IC ₅₀ (ug/mL): α -Glu (102.35)	Sun, 2012
71	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	IC ₅₀ (ug/mL): α -Glu (166.33)	Sun, 2012
72	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	IC ₅₀ (ug/mL): α -Glu (131.49)	Sun, 2012
73	β -D-Xyl	β -D-Glc	IC ₅₀ (ug/mL): α -Glu (183.65)	Sun, 2012

* Note: C₃- β -O-R₁; C₁₇-COO-R₂, 后同。

2 含它种功能基糖链合成的齐墩果烷型皂苷及其生物活性

为了提高皂苷的某些生物活性或者引入新的生物活性,一种策略是在皂苷合成中向糖基供体引入某些特殊的功能基团。

研究发现天然承载有 N-乙酰氨基葡萄糖的三萜皂苷,大多数具有显著的肿瘤细胞抑制活性。Wang 等人^[21]合成了 14 种含有 N-乙酰氨基葡萄糖的熊果酸和齐墩果酸皂苷(77 ~ 83),分别包含单糖、二糖、三糖或四糖,通过(1 \rightarrow 4)或(1 \rightarrow 6)的方式相连,只有单糖皂苷(77)对肿瘤细胞 HL-60 和 BGC-823 表现出显著地抑制活性。Zeng 等人^[22]合成了 24 种通过(1 \rightarrow 3)、(1 \rightarrow 4)或(1 \rightarrow 6)连接到 C₃ 位承载有 N-乙酰氨基葡萄糖的齐墩果酸皂苷(76, 84 ~ 106),抑制肿瘤细胞 HL-60 和 HT-29 的活性受修饰糖基的位置影响即 3' > 4' > 6'; 而当 N-乙酰氨基葡萄糖的 3' 或 4' 位连接(D/L)-Xyl 和 L-Ara 时,比连接其他糖具有更强的活性。

当今,糖尿病已成为影响人类健康的重要疾病之一。抑制糖原磷酸化酶(GP)的活性是降低血糖含量,治疗 II 型糖尿病的有效措施。考虑到齐墩果酸能够结合 GP 的别构部位,葡萄糖类似物能够结合 GP 的催化部位,以及唑类分子在药物开发方面广泛的应用。Cheng 等人^[23]合成了一系列连有葡萄糖复合物的齐墩果烷型皂苷,齐墩果酸和葡萄糖复合物之间是通过三唑基团或酯链相连接的,并测定了对兔肌肉糖原磷酸化酶 a (RMGPa)的抑制活性,化合物

(113)表现出最大的抑制活性,其 IC₅₀ = 1.14 μ M。

蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B (PTP1B) 对胰岛素受体及其底物的磷酸化水平起着重要的负调控作用,通过抑制 PTP1B 的活性,有助于提高外周组织对胰岛素的敏感性,这对于治疗糖尿病和肥胖症具有广阔的前景。为了寻找对 PTP1B 有抑制作用的新颖小分子药物, Liu 等人^[24]合成了 16 种齐墩果酸三萜皂苷(128 ~ 143),在它们某一个糖基的 6' 位置都连有一个独特的苯二甲酰亚胺基,当齐墩果酸 C-3 和 C-28 位的该类糖取代基团大大提高了皂苷对 PTP1B 的抑制活性,其中化合物 1h (135)、1i (136) 和 1j (137) 表现出强烈地抑制活性, IC₅₀ 分别是 1.03 μ M、0.78 μ M 和 3.12 μ M; 对 TCPTP 的抑制活性, 化合物 1h 表现出 4 倍强的选择性。

Chen 等人^[25]设计合成了一氧化氮供体的氧化咪唑杂环基齐墩果酸衍生物,具有显著的体外抑制人肝癌细胞(HCC)活性。但该衍生物的水溶性非常差(<1 mg/mL, pH 6.5 ~ 7.8),这就限制了它的临床应用。为了提高它的水溶性和抗癌活性, Huang 等人^[26]以该齐墩果酸衍生物为母体,对其 C-28 进行糖基化修饰,得到 13 种齐墩果酸皂苷衍生物(144 ~ 157),仅有衍生物(145)表现出比母体更强的抑制癌细胞活性,并且具有良好的水溶性,低的细胞毒性,潜在人类肝癌临床治疗的价值。

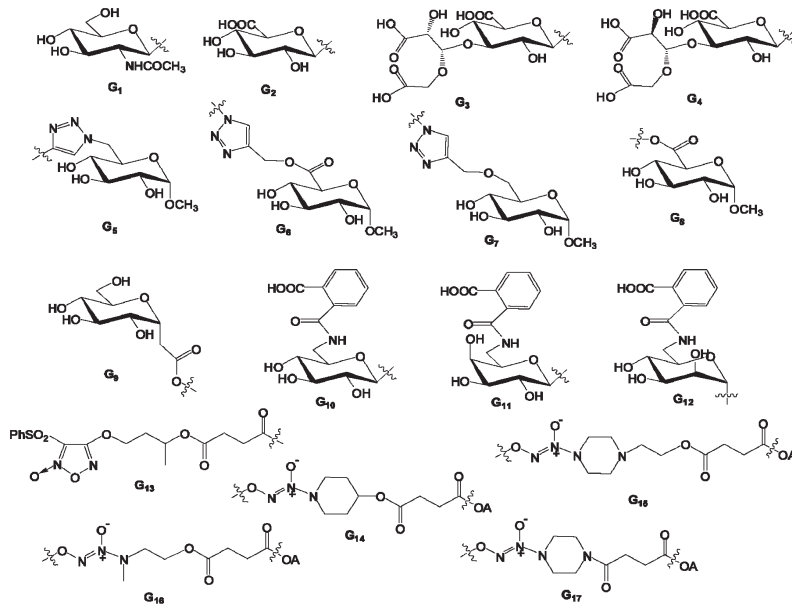
二醇二氮烯翁基作为一氧化氮供体是另一种有吸引力的选择类型,在生理条件下它能够释放高水平的一氧化氮(每分子的二醇二氮烯翁基能释放 2 个分子的 NO)。为了筛选对人肝癌细胞(HCC)具

有更强选择性和抑制活性的皂苷衍生物, Huang 等人^[27]合成了一系列的 O²-糖基化的二醇二氮烯翁基齐墩果酸衍生物(158 ~ 174), 其中化合物(160)能够选择性地抑制 HCC。这种抑制活性正是由于在

HCC 细胞中高水平的 NO 释放量, 并且该皂苷具有较低的毒力和有效的体内抑制活性(在小鼠体内), 是一种有前景的候选药物。糖链含它种功能基的齐墩果烷型合成皂苷及其生物活性见表 2。

表 2 糖链含它种功能基的齐墩果烷型合成皂苷及其生物活性

Table 2 Synthetic oleanane saponins with the sugar chain containing the extra-functional group and their biological



NO.	R ₁	R ₂	Biological Activities	Reference
74	α -L-Ara-(1→2)- α -L-Ara-(1→6)-G ₁	H	IC ₅₀ (ug/mL): A2780 (0.8), M109 (1.0)	Sun, 2003 ^[28]
75	β -D-Gal-(1→3)-[β -D-Glc-(1→4)]-G ₁	H	IC ₅₀ (uM): HeLa (2.74)	Yan, 2006 ^[29]
76	β -D-Gal-(1→3)-G ₁	H	IC ₅₀ (uM): HeLa (>10)	Yan, 2006; Zeng, 2014 ^[22]
77	G ₁	H	IR (10 uM): HL-60 (82.62), BGC-823 (68.99), HeP (23.34)	Wang, 2010 ^[21]
78	G ₁ -(1→4)-G ₁	H	IR (10 uM): HL-60 (31.70), BGC-823 (39.17), HeP (23.64)	Wang, 2010
79	G ₁ -(1→4)-G ₁ -(1→4)-G ₁	H	IR (10 uM): HL-60 (18.17), BGC-823 (22.55), HeP (13.30)	Wang, 2010
80	G ₁ -(1→4)-G ₁ -(1→4)-G ₁ -(1→4)-G ₁	H	IR (10 uM): HL-60 (48.31), BGC-823 (35.46), HeP (37.84)	Wang, 2010
81	G ₁ -(1→6)-G ₁	H	IR (10 uM): HL-60 (12.81), BGC-823 (16.29), HeP (2.02)	Wang, 2010
82	G ₁ -(1→6)-G ₁ -(1→6)-G ₁	H	IR (10 uM): HL-60 (4.31), BGC-823 (8.42), HeP (10.47)	Wang, 2010
83	G ₁ -(1→6)-G ₁ -(1→6)-G ₁ -(1→6)-G ₁	H	IR (10 uM): HL-60 (6.52), BGC-823 (14.78), HeP (21.80)	Wang, 2010
84	α -D-Man-(1→3)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (29), HT-29 (5)	Zeng, 2014 ^[22]
85	β -D-Gal-(1→4)- β -D-Glc-(1→3)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (-16), HT-29 (0)	Zeng, 2014
86	β -D-Xyl-(1→3)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (61), HT-29 (10) IC ₅₀ (uM): HL-60 (13)	Zeng, 2014
87	β -L-Xyl-(1→3)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (73), HT-29 (20) IC ₅₀ (uM): HL-60 (10)	Zeng, 2014
88	α -L-Ara-(1→3)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (85), HT-29 (25) IC ₅₀ (uM): HL-60 (7.0)	Zeng, 2014
89	α -L-Rha-(1→3)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (43), HT-29 (6)	Zeng, 2014
90	β -L-Fuc-(1→3)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (2), HT-29 (7)	Zeng, 2014
91	β -D-Gal-(1→4)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (2), HT-29 (10)	Zeng, 2014
92	α -D-Man-(1→4)-G ₁	H	IR (30 uM): HL-60 (9), HT-29 (6)	Zeng, 2014

93	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(0),HT-29(0)	Zeng,2014
94	β -D-Xyl-(1 \rightarrow 4)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(33),HT-29(16)	Zeng,2014
95	β -L-Xyl-(1 \rightarrow 4)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(25),HT-29(5)	Zeng,2014
96	α -L-Ara-(1 \rightarrow 4)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(18),HT-29(9)	Zeng,2014
97	α -L-Rha-(1 \rightarrow 4)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(-5),HT-29(0)	Zeng,2014
98	β -L-Fuc-(1 \rightarrow 4)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(41),HT-29(0)	Zeng,2014
99	β -D-Gal-(1 \rightarrow 6)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(-2),HT-29(8)	Zeng,2014
100	α -D-Man-(1 \rightarrow 6)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(-3),HT-29(3)	Zeng,2014
101	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(-1),HT-29(55)	Zeng,2014
102	β -D-Xyl-(1 \rightarrow 6)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(1),HT-29(0)	Zeng,2014
103	β -L-Xyl-(1 \rightarrow 6)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(-10),HT-29(0)	Zeng,2014
104	α -L-Ara-(1 \rightarrow 6)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(-5),HT-29(4)	Zeng,2014
105	α -L-Rha-(1 \rightarrow 6)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(-7),HT-29(0)	Zeng,2014
106	β -L-Fuc-(1 \rightarrow 6)-G ₁	H	IR(30 μ M);HL-60(4),HT-29(3)	Zeng,2014
107	α -L-Rha	(CH ₂) ₆ -O- α -L-Rha	IC ₅₀ (μ g/mL);HL-60(14.5)	Huang,2009 ^[12]
108	β -D-Glc-(1 \rightarrow 2)-G ₂	β -D-Glc	-	Peng,2004 ^[30]
109	H	G ₂	IR(20 μ M);OCLs(19.3 \pm 1.1%) IR(2 μ M);OCLs(16.0 \pm 0.8%)	Li,2009 ^[17]
110	G ₃	β -D-Glc	-	Zhu,2008 ^[31]
111	G ₄	β -D-Glc	-	Zhu,2008
112	H	CH ₂ -(CH ₃ CO-G ₅)	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(no activity)	Cheng,2009 ^[23]
113	H	CH ₂ -G ₅	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(1.14)	Cheng,2009
114	CH ₂ -(CH ₃ CO-G ₅)	Bn	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(466.9)	Cheng,2009
115	CH ₂ -(CH ₃ CO-G ₅)	H	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(no activity)	Cheng,2009
116	CH ₂ -G ₅	Bn	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(no activity)	Cheng,2009
117	CH ₂ -G ₅	H	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(66.2)	Cheng,2009
118	H	(CH ₂) ₆ -(Bn-G ₆)	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(11.6)	Cheng,2009
119	H	(CH ₂) ₆ -G ₆	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(no activity)	Cheng,2009
120	H	(CH ₂) ₆ -(Bn-G ₇)	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(136.5)	Cheng,2009
121	H	(CH ₂) ₆ -G ₇	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(no activity)	Cheng,2009
122	H	(CH ₂) ₆ -(Bn-G ₈)	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(50.4)	Cheng,2009
123	H	(CH ₂) ₆ -G ₈	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(no activity)	Cheng,2009
124	COO-(CH ₂) ₂ -(Bn-G ₈)	Bn	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(no activity)	Cheng,2009
125	COO-(CH ₂) ₂ -G ₈	H	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(62.6)	Cheng,2009
126	H	(CH ₂) ₆ -(Bn-G ₉)	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(41.6)	Cheng,2009
127	H	(CH ₂) ₆ -G ₉	IC ₅₀ (μ M);RMGPa(no activity)	Cheng,2009
128	β -D-Glc	G ₁₀	IC ₅₀ (μ M);PTP1B(17.23 \pm 2.11),TCPTP(30.51 \pm 2.97)	Liu,2014 ^[24]
129	α -D-Man	G ₁₀	IC ₅₀ (μ M);PTP1B(15.87 \pm 1.73)	Liu,2014
130	β -D-Gal	G ₁₀	IC ₅₀ (μ M);PTP1B(6.53 \pm 0.71),TCPTP(14.57 \pm 1.59)	Liu,2014
131	β -D-Xyl	G ₁₀	IC ₅₀ (μ M);PTP1B(16.56 \pm 1.24),TCPTP(15.49 \pm 1.71)	Liu,2014
132	α -L-Ara	G ₁₀	IC ₅₀ (μ M);PTP1B(5.67 \pm 0.83),TCPTP(12.39 \pm 1.31)	Liu,2014
133	α -L-Rha	G ₁₀	IC ₅₀ (μ M);PTP1B(26.49 \pm 2.32)	Liu,2014
134	α -L-Fuc	G ₁₀	IC ₅₀ (μ M);PTP1B(10.36 \pm 0.97),TCPTP(8.73 \pm 0.97)	Liu,2014

135	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	G ₁₀	IC ₅₀ (uM) ; PTP1B(1.03 \pm 0.16) , TCPTP(4.11 \pm 0.34)	Liu, 2014
136	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	G ₁₀	IC ₅₀ (uM) ; PTP1B(0.78 \pm 0.09) , TCPTP(2.16 \pm 0.43)	Liu, 2014
137	β -D-Glc-(1 \rightarrow 6)- β -D-Glc	G ₁₀	IC ₅₀ (uM) ; PTP1B(3.12 \pm 0.53) , TCPTP(2.98 \pm 0.62)	Liu, 2014
138	H	G ₁₀	IC ₅₀ (uM) ; PTP1B(20.37 \pm 1.96) , TCPTP(24.42 \pm 3.01)	Liu, 2014
139	H	G ₁₁	-	Liu, 2014
140	H	G ₁₂	-	Liu, 2014
141	G ₁₀	H	-	Liu, 2014
142	G ₁₁	H	-	Liu, 2014
143	G ₁₂	H	-	Liu, 2014
144	G ₁₃	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (2.7-8.2)	Huang, 2010 ^[26]
145	G ₁₃	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (1.18)	Huang, 2010
146	G ₁₃	G ₂	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (90-100)	Huang, 2010
147	G ₁₃	G ₁	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (20-30)	Huang, 2010
148	G ₁₃	2-deoxy- β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (30-40)	Huang, 2010
149	G ₁₃	2-deoxy- β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (60)	Huang, 2010
150	G ₁₃	β -D-Xyl	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (40-50)	Huang, 2010
151	G ₁₃	β -D-Ara	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (2.7-8.2)	Huang, 2010
152	G ₁₃	α -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (2.7-8.2)	Huang, 2010
153	G ₁₃	β -D-Glc-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (80-90)	Huang, 2010
154	G ₁₃	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (20-30)	Huang, 2010
155	G ₁₃	CH ₂ CONH-2-(2-deoxy- β -D-Glc)	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (20-30)	Huang, 2010
156	G ₁₃	CH ₂ CONH-2-(2-deoxy- β -D-Gal)	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (70)	Huang, 2010
157	CO(CH ₂) ₂ COOH	β -D-Gal	-	Huang, 2010
158	G ₁₄ - β -D-Glc	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (3.4-4.3)	Huang, 2012 ^[27]
159	G ₁₄ - β -D-Glc	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (3.4-4.3)	Huang, 2012
160	G ₁₄ - β -D-Gal	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (3.4-4.3)	Huang, 2012
161	G ₁₄ - β -D-Gal	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (15-20)	Huang, 2012
162	G ₁₅ - β -D-Glc	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (35)	Huang, 2012
163	G ₁₅ - β -D-Glc	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (25-30)	Huang, 2012
164	G ₁₅ - β -D-Gal	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (25-30)	Huang, 2012
165	G ₁₅ - β -D-Gal	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (40)	Huang, 2012
166	G ₁₆ - β -D-Glc	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (40-45)	Huang, 2012
167	G ₁₆ - β -D-Glc	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (15-20)	Huang, 2012
168	G ₁₆ - β -D-Gal	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (35-40)	Huang, 2012
169	G ₁₆ - β -D-Gal	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (35-40)	Huang, 2012
170	G ₁₇ - β -D-Glc	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (35-40)	Huang, 2012
171	G ₁₇ - β -D-Glc	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (35-40)	Huang, 2012
172	G ₁₇ - β -D-Gal	β -D-Glc	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (> 100)	Huang, 2012
173	G ₁₇ - β -D-Gal	β -D-Gal	IC ₅₀ (uM) ; SMMC-7721 (> 100)	Huang, 2012
174	CO(CH ₂) ₂ COOH	β -D-Glc	-	Huang, 2012
175	2,3-di-O-(α -L-Rha)-4,6-di-O-Bz- β -D-Gal	H	IC ₅₀ (uM) ; HL-60(> 20) , A549(> 20) , A375(> 20)	Liu, 2013 ^[9]
176	β -D-Glc	-CONH(CH ₂) ₅ COOH	-	Qu, 2003 ^[32]
177	β -D-Gal	-CONH(CH ₂) ₅ COOH	-	Qu, 2003
178	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- β -D-Glc	-CONH(CH ₂) ₅ COOH	-	Qu, 2003
179	G ₂	-CONH(CH ₂) ₅ COOH	-	Qu, 2003

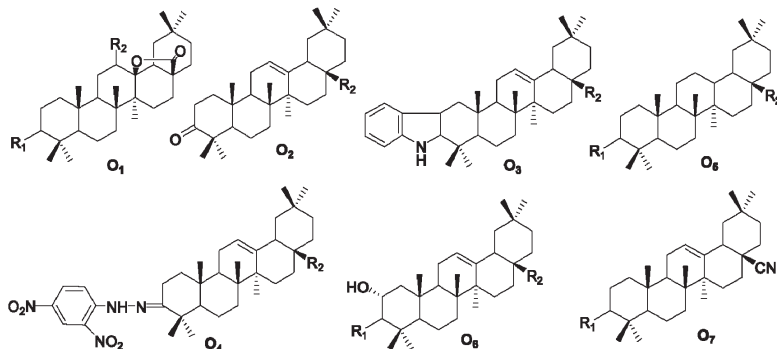
3 齐墩果酸苷元修饰所合成的皂苷及其生物活性

齐墩果酸苷元主要包括 C₁₃-C₂₈ 内酯的合成和 A/C 环上碳的修饰。Qian^[6] 等人合成了齐墩果酸 3,12-二羟基-内酯衍生物,并对两个羟基进行了糖基化修饰,得到了一系列的齐墩果酸皂苷及其衍生物,并测定了对 α 葡萄糖苷酶的抑制活性。其内酯结构比齐墩果酸活性更高,糖基化衍生物比母体苷元

活性更好,C-12 位连接亲水基团比疏水基团活性更好。Li 等人^[17] 采用相转移催化法合成了一系列新颖的齐墩果酸衍生物的糖苷化合物,测定了对破骨样多核细胞(OCLs)的抑制活性,结果显示部分化合物(109、188)在 2 μ M 水平表现出强烈的抑制活性,表明这类化合物在药理学研究和临床应用方面具有广阔的前景。修饰的齐墩果烷苷元合成皂苷及其生物活性见表 3。

表 3 被修饰的齐墩果烷苷元合成的皂苷及其生物活性

Table 3 Synthetic saponins with oleanane modified and their biological activities

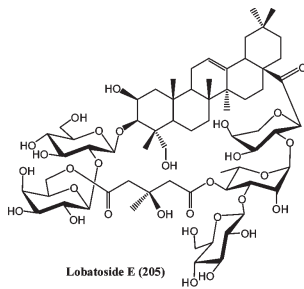


NO.	O	R ₁	R ₂	Biological Activities	Reference
180	O ₁	β -O-(CH ₃ CO- β -D-Glc)	H	-	Cheriti, 1994 ^[33]
181	O ₁	β -O-(Bz- β -D-Glc)	α -O-(Bz- β -D-Glc)	IR (5 μ g/mL); α -Glu (13.92%)	Qian, 2010 ^[6]
182	O ₁	β -O- β -D-Glc	α -O- β -D-Glc	IR (5 μ g/mL); α -Glu (16.8%)	Qian, 2010
183	O ₁	β -O-COCH ₃	α -O-(Bz- β -D-Glc)	IR (5 μ g/mL); α -Glu (15.83%)	Qian, 2010
184	O ₁	β -O-COCH ₃	α -O- β -D-Glc	IR (5 μ g/mL); α -Glu (17.17%)	Qian, 2010
185	O ₁	β -OH	α -O- β -D-Glc	IR (5 μ g/mL); α -Glu (15.79%)	Qian, 2010
186	O ₂	-	-COO- β -D-Gal	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (78.1 \pm 9.3%)	Li, 2009 ^[17]
187	O ₂	-	-COO- β -D-Glc	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (64.4 \pm 12.8%)	Li, 2009
188	O ₂	-	-COO- β -D-Xyl	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (30.2 \pm 10.7%)	Li, 2009
189	O ₂	-	-COO- β -D-Ara	IR (20 μ M); OCLs (9.5 \pm 5.0%) IR (2 μ M); OCLs (98.4 \pm 7.4%)	Li, 2009
190	O ₃	-	-COO- β -D-Gal	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (54.4 \pm 15.6%)	Li, 2009
191	O ₃	-	-COO- β -D-Glc	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (98.5 \pm 6.9%)	Li, 2009
192	O ₃	-	-COO- β -D-Xyl	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (61.3 \pm 13.7%)	Li, 2009
193	O ₃	-	-COO- β -D-Ara	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (96.7 \pm 10.9%)	Li, 2009
194	O ₄	-	-COO- β -D-Gal	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (99.0 \pm 6.7%)	Li, 2009
195	O ₄	-	-COO- β -D-Glc	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (91.3 \pm 12.2%)	Li, 2009
196	O ₄	-	-COO- β -D-Xyl	IR (20 μ M); OCLs (0) IR (2 μ M); OCLs (88.3 \pm 8.2%)	Li, 2009

197	O ₄	-	-COO-β-D-Ara	IR(20 uM):OCLs(0) IR(2 uM):OCLs(59.4 ± 18.3%)	Li,2009
198	O ₅	β-OH	-COO-β-D-Gal	IR(20 uM):OCLs(77.1 ± 4.1%) IR(2 uM):OCLs(87.2 ± 4.6%)	Li,2009
199	O ₅	β-OH	-COO-β-D-Glc	IR(20 uM):OCLs(0) IR(2 uM):OCLs(85.7 ± 4.5%)	Li,2009
200	O ₅	β-OH	-COO-β-D-Xyl	IR(20 uM):OCLs(60.3 ± 3.2%) IR(2 uM):OCLs(56.5 ± 3.0%)	Li,2009
201	O ₅	β-OH	-COO-β-D-Ara	IR(20 uM):OCLs(55.5 ± 2.9%) IR(2 uM):OCLs(90.9 ± 4.8%)	Li,2009
202	O ₅	β-OH	-COO-G ₂	IR(20 uM):OCLs(41.9 ± 2.2%) IR(2 uM):OCLs(54.6 ± 2.9%)	Li,2009
203	O ₆	β-O-α-L-Ara-(1→4)-β-D-Xyl-(1→2)-β-D-Glc	-COO-α-L-Rha	IC ₅₀ (mM):HeLa(3.6),A549(4.8),HepG(3.2), HL7702(>6.0),H9C2(>6.0)	Lv,2011 ^[34]
204	O ₇	β-O-α-L-Rha-(1→2)-α-L-Ara	-	-	Pei,2012 ^[35]

4 其他齐墩果烷型皂苷合成及其生物活性

Lobatoside E(205)是一种结构新颖,从中药土贝母(*Bolbostemma paniculatum*)中分离得到的环状三萜皂苷。该化合物具有显著的抗肿瘤活性,它对肺癌细胞 A549、结肠癌细胞 SW620 和黑素瘤细胞 SK-MEL-5 的半数抑制浓度 IC₅₀在 0.14 ~ 0.36 μM。Zhu 等人^[36]以齐墩果酸、D-葡萄糖、D-半乳糖、L-阿拉伯糖和 L-鼠李糖等为原料,经过 73 步反应首次实现了对 Lobatoside E 的全合成,总产率为 1.2%。



5 齐墩果烷型合成皂苷与生物活性之间的构效关系

5.1 与 α-葡萄糖苷酶抑制活性的构效关系

Qian 等人^[6,16]先后合成了一系列齐墩果酸皂苷和齐墩果酸内酯皂苷,并测定了对 α-葡萄糖苷酶(α-Glu)的抑制活性,构效关系研究表明:①合成的皂苷比相应的齐墩果酸苷元,对 α-葡萄糖苷酶的抑制活性均有明显提高,同浓度下的抑制活性在 4 倍以上,且内酯皂苷衍生物活性更高(10、17 ~ 20、30、48、69 ~ 73、181 ~ 185);②齐墩果酸 C-28 位羧基连接一个单糖比二糖更有利于提高抑制活性(69vs71;70vs72);

③齐墩果酸 C-3 位羟基连接一个二糖基比单糖基更有利于提高抑制活性(69、70vs73);④皂苷糖链中含有半乳糖时更有利于活性的提高(18vs17,19,20;70vs69;72vs71)。

5.2 与溶血活性的构效关系

Seebacher 等人^[3-5]先后合成了一系列的 3-单糖链齐墩果烷型皂苷,并测定了对溶血作用的活性,构效关系分析表明:①合成的三糖基皂苷比相应的二糖基皂苷的溶血活性都有不同程度的减弱(5-8vs4);②二糖基皂苷的溶血活性主要受糖链中糖分子之间的连接方式影响,(1→3)、(1→4)的连接方式是高活性的结构要求(1~4,9~14);③二糖皂苷中单糖基连接方式相同时,Glc-Glc 组合的溶血活性均大于相应的 Gal-Glc 组合(2vs9;3vs10;4vs14);④糖链中末端糖分子的异头碳构型对皂苷溶血有影响,但无明显相关性(7vs8;11vs12;13vs14)。

5.3 与癌细胞抑制活性的构效关系

众所周知,癌症已成为影响人类健康最重要的疾病之一,并且到目前还没有一种能够完全克服癌症的临床药剂。齐墩果烷型皂苷抗癌活性的发现,为癌症患者的治愈带来了希望。因此,越来越多的人投入到齐墩果烷型皂苷及其衍生物对癌细胞抑制活性的构效关系研究中^[7-10,12],其构效关系研究表明:①齐墩果酸单糖链皂苷,自由的 C-28 羧酸有利于提高癌细胞毒活性;②改变齐墩果酸 C-3 位置的 L-Ara 残基的空间构型不利于提高抗癌活性;③与齐墩果酸 C₃-OH 相连的第一个单糖分子的种类对提高细胞毒活性没有明显的影响;④当齐墩果酸 C₃-OH 相连的第一个单糖分子有自由的 3'-OH,且 2'-OH 与 α-L-Rha 残基相连时,有助于改善皂苷的

细胞毒活性;⑤在齐墩果酸 C-3 位置引入更多糖分子如 3-*O*- α -L-Rha-(1 \rightarrow 2)- α -L-Ara 有利于改善抗癌活性;⑥对于齐墩果酸双糖链皂苷,在 C-3 和 C-28 位置都含有 α -L-Rha 残基是增强癌细胞毒活性的关键;⑦糖链中含有 2-acetamido-2-deoxy- β -D-Glc 时,对皂苷的抗癌活性具有重要影响^[21,22,28,29];⑧具有一氧化氮释放能力的氧化呋杂环和二醇二氮烯翁基等功能基团的引入,对改善皂苷的抗癌活性具有重要作用^[26,27]。

5.4 与抗菌活性的构效关系

Yadava 等人^[37]从 *Lactuca scariola* Linn 的种子中分离得到一种 3-单糖链齐墩果烷型三萜皂苷,其对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*), 大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 和指状青霉 (*Penicillium digitatum*), 黑曲霉 (*Aspergillus niger*) 都表现出广谱的抑制活性。为了从天然资源中开发抗真菌药剂,Zhao 等人^[15]设计并合成了 7 种 3-单糖链齐墩果烷型三萜皂苷(18, 22 ~ 27),对 4 种真菌的抑菌活性结果表明,在 50 μ g/mL 的浓度时,7 种皂苷对立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) 的抑制活性比其他真菌更强;对灰葡萄孢菌 (*Botrytis cinerea*) 和寄生疫霉 (*Phytophthora parasitica*),皂苷 22 和 23 比其他化合物具有更积极的抑制活性,表明皂苷连接的糖基种类对抑菌活性起着重要作用。为了开发葡萄糖胺-6-磷酸合酶抑制剂和抗真菌药剂,Zhao 等人^[38]又合成了 25 种齐墩果酸酯,活性结果表明合成的 25 种化合物普遍对立枯丝核菌,稻瘟病菌 (*Magnaporthe oryzae*) 和核盘菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*) 比其他真菌具有更好的抑制活性;其中,C-28 羧基被苄基保护的系列酯比相应的具有自由羧基的酯具有更强的抗真菌活性,表明 C-28 位的自由羧基不利于抗真菌活性的提高。Saha 等人^[39]研究了几种分别从无患子 (*Sapindus mukorossi*) 和藏榄 (*Diploknema butyracea*) 中分离得到的五环三萜类常春藤素皂苷,对植物病原真菌的抑制活性,构效关系表明:糖链部分是皂苷抗真菌活性所必需的,去除 C₂₈-酯链导致活性降低;C₃-OH 酯化能够改变皂苷的抑菌活性;通常,连接长的酰基链比短的展现出更好的抗真菌活性。

参考文献

- Fai YM, et al. A review of presence of oleanolic acid in natural products. *Nat Prod Med*, 2009, 2: 77-290.
- Zhang SY (张蜀艳), et al. Progress in oleanolic acid re-

- search. *Food Ferment Technol* (食品与发酵科技), 2010, 46: 20-24.
- Seebacher W, et al. Synthesis and hemolytic properties of arvensoside B Isomers. *Monatshefte für Chemie/Chem Monthl*, 2000, 131: 985-996.
- Seebacher W, et al. Synthesis and haemolytic activity of oleanolic acid trisaccharides. *Monatshefte für Chemie / Chem Monthl*, 1999, 130: 1383-1391.
- Seebacher W, et al. Synthesis and haemolytic activity of randinin isomers. *Monatshefte für Chemie / Chem Monthl*, 1999, 130: 887-897.
- Qian S, et al. Synthesis and α -glucosidase inhibitory activity of oleanolic acid derivatives. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12 (1): 20-29.
- Cheng M, et al. Synthesis of β -hederin and Hederacolchiside A1; triterpenoid saponins bearing a unique cytotoxicity-inducing disaccharide moiety. *Carbohydr Res*, 2006, 341 (1): 60-67.
- Liu Q, et al. Concise synthesis of two natural triterpenoid saponins, oleanolic acid derivatives isolated from the roots of *Pulsatilla chinensis*. *Carbohydr Res*, 2009, 344: 1276-1281.
- Liu Q, et al. Synthesis and antitumor activities of naturally occurring oleanolic acid triterpenoid saponins and their derivatives. *Eu J Med Chem*, 2013, 64: 1-15.
- Ren L, et al. Facile Synthesis of the naturally cytotoxic triterpenoid saponin patrinia-Glycoside B-II and its conformer. *Molecules*, 2013, 18: 15193-15206.
- Cheng S, et al. Synthesis of flaccidoside II, a bidesmosidic triterpene saponin isolated from Chinese folk medicine Di Wu. *Carbohydr Res*, 2008, 343: 462-469.
- Huang X, et al. Synthesis of oleanolic acid saponins mimicking components of Chinese folk medicine Di Wu. *Carbohydr Res*, 2009, 344: 1153-1158.
- Guo T, et al. Facile synthesis of three bidesmosidic oleanolic acid saponins with strong inhibitory activity on pancreatic lipase. *Carbohydr Res*, 2009, 344: 1167-1174.
- Sha Y, et al. Facile Synthesis of oleanolic acid monoglycosides and diglycosides. *Molecules*, 2008, 13: 1472-1486.
- Zhao H, et al. Synthesis and anti-fungal activity of seven oleanolic acid glycosides. *Molecules*, 2011, 16: 1113-1128.
- Qian S, et al. Synthesis and biological evaluation of Raddeanin A, a triterpene saponin isolated from *Anemone raddeana*. *Chem Pharm Bull*, 2014, 62: 779-785.
- Li J, et al. Glycoside modification of oleanolic acid derivatives as a novel class of anti-osteoclast formation agents. *Carbohydr Res*, 2009, 344: 599-605.
- Li C, et al. Synthesis of two natural oleanolic acid saponins.

- Chin J Chem*, 2006, 24: 509-517.
- 19 Yu B, *et al.* First Synthesis of a bidesmosidic triterpene saponin by a highly efficient procedure. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 12196-12197.
- 20 Sun J (孙婧). 几种齐墩果烷型三萜皂苷的合成及其生物活性研究. Xi'an: Northwest University (西北大学), MSc. 2012.
- 21 Wang P, *et al.* Synthesis and cytotoxic activity of the N-acetylglucosamine-bearing triterpenoid saponins. *Carbohydr Res*, 2010, 345: 607-620.
- 22 Zeng Y, *et al.* Synthesis and anti-cancer activity of a glycosyl library of -acetylglucosamine-bearing oleanolic acid. *Molecular Divers*, 2014, 18(1): 13-23.
- 23 Cheng K, *et al.* Synthesis of glucoconjugates of oleanolic acid as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Carbohydr Res*, 2009, 344: 841-850.
- 24 Liu Q, *et al.* Synthesis and evaluation of several oleanolic acid glycoconjugates as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors. *Eu J Med Chem*, 2014, 79: 34-46.
- 25 Chen L, *et al.* Design, synthesis, and antihepatocellular carcinoma activity of nitric oxide releasing derivatives of oleanolic acid. *J Med Chem*, 2008, 51: 4834-4838.
- 26 Huang Z, *et al.* Synthesis and anti-human hepatocellular carcinoma activity of new nitric oxide-releasing glycosyl derivatives of oleanolic acid. *Org Biomol Chem*, 2010, 8: 632-639.
- 27 Huang Z, *et al.* Glycosylated diazeniumdiolate-based oleanolic acid derivatives: synthesis, *in vitro* and *in vivo* biological evaluation as anti-human hepatocellular carcinoma agents. *Organ Biomol Chem*, 2012, 10: 3882.
- 28 Sun J, *et al.* Synthesis of a typical N-acetylglucosamine-containing saponin, oleanolic acid 3-yl α -l-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -l-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2-acetamido-2-deoxy- β -d-glucopyranoside. *Carbohydr Res*, 2003, 338: 827-833.
- 29 Yan M, *et al.* Synthesis and antitumor activity of two natural N-acetylglucosamine-bearing triterpenoid saponins: Lotoidoside D and E. *Bioorgan Med Chem Lett*, 2006, 16: 4200-4204.
- 30 Peng W, *et al.* Facile synthesis of ginsenoside Ro. *Synth Lett*, 2004, 2: 259-262.
- 31 Zhu S, *et al.* Synthesis of betavulgaroside III, a representative triterpeneseco-glycoside. *J Organ Chem*, 2008, 73: 4978-4985.
- 32 Qu F (曲峰), *et al.* Synthesis of oleanolic acid glycoconjugates. *Chin J Organ Chem (有机化学)*, 2003, 23: 249-257.
- 33 Cheriti A, *et al.* Preparation of lactone derivatives on glycosidation of oleanolic acid under triflic catalysis. *J Nat Prod*, 1994, 57: 1160-1163.
- 34 Lv X, *et al.* Synthesis of stryphnoside A, a triterpene saponin isolated from the pericarps of *Stryphnodendron fissuratum*. *Carbohydr Res*, 2011, 346: 1786-1791.
- 35 Pei SC, *et al.* Synthesis of oleanolic disaccharide derivatives. *Chin Chem Lett*, 2012, 23: 403-406.
- 36 Zhu C, *et al.* Total synthesis of lobatoside E, A potent antitumor cyclic triterpene saponin. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 5872-5873.
- 37 Yadava RN, *et al.* A new bioactive triterpenoid saponin from the seeds of *Lactuca scariola* Linn. *Nat Prod Res*, 2007, 21: 500-506.
- 38 Zhao H, *et al.* Efficient synthesis and anti-fungal activity of oleanolic acid oxime esters. *Molecules*, 2013, 18: 3615-3629.
- 39 Saha S, *et al.* Structure-biological activity relationships in triterpenic saponins: the relative activity of protobassic acid and its derivatives against plant pathogenic fungi. *Pest Manage Sci*, 2010, 66: 825-831.
-
- (上接第 126 页)
- 26 Maxia A, Frau MA, Marongiu B, *et al.* Biological assays and chemical composition of volatile oils of *Bupleurum fruticosum* L. (Apiaceae). *Rec Nat Prod*, 2011, 5(2): 92-99.
- 27 Bardakei H, Demirci B, Yesilada E, *et al.* Chemical composition of the essential oil of the Subterranean. *Rec Nat Prod*, 2012, 6(1): 89-92.
- 28 Owolabi MS, Ogundajo A, Lajide L, *et al.* Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Lippia multiflora* Moldenke from Nigeria. *Rec Nat Prod*, 2009, 3: 170-177.