

# 去氢枞酸结构修饰与生物活性研究的新进展

王 秀, 庞富华, 李芳耀\*

桂林医学院药学院, 桂林 541004

**摘要:** 去氢枞酸是一种天然三环二萜树脂酸, 具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗病毒等多种生物活性。为了寻找潜在的生物活性化合物, 对其骨架结构修饰开展了大量的研究工作, 本文对去氢枞酸近年来结构修饰及生物活性的研究进行总结, 旨在为去氢枞酸的深入研究提供参考。

**关键词:** 去氢枞酸; 结构修饰; 生物活性

中图分类号: O629

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.9.028

## Review on the Structural Modification and Biological Activities of Dehydroabietic Acid

WANG Xiu, PANG Fu-hua, LI Fang-yao\*

College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541004, China

**Abstract:** Dehydroabietic acid is a natural occurring tricyclic diterpenic resin acid exhibiting a wide range of biological activities, such as anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer and antiviral effects. Much modification on the skeleton of dehydroabietic acid in order to obtain new bioactive molecules has been reported. In this paper, the research progress of the structural modification and biological activities of dehydroabietic acid is reviewed for providing a reference for in-depth study.

**Key words:** dehydroabietic acid; structural modification; biological activity

天然产物在药物发现中起主导作用, 1981-2014 年被批准上市的 1211 个药物小分子新化学实体约有 65% 直接或间接来源于天然产物<sup>[1]</sup>。因此, 对活性天然产物的结构修饰, 是发现潜在活性分子、先导化合物及新药行之有效的途径。去氢枞酸又名脱氢枞酸或脱氢枞酸(结构见图 1), 是一种重要的天然三环二萜类树脂酸, 具有与许多活性天然产物相似或相近的结构骨架, 在松香中含量约 5%, 松香歧化反应后含量提高到 50% 左右, 其性质稳定, 抗氧化能力强, 具有良好的生物相容性和生物可降解性, 其本身具有抗炎、抗菌和抗肿瘤等生物活性, 是一个极具潜力的先导化合物。近年来, 其多种衍生物已用于助焊剂<sup>[2]</sup>、自由基引发剂<sup>[3]</sup>、荧光探针<sup>[4]</sup>、表面活性剂等<sup>[5-7]</sup>, 尤为重要, 大部分衍生物具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒、除草和杀虫等多种生物活性。因此, 以去氢枞酸为先导化合物, 在结构上进行修

饰, 寻找活性更高的前体药或新化学实体成为当前药学及相关学科的研究热点之一。本文从化学结构修饰和生物活性两个方面对去氢枞酸的研究进展进行综述, 为去氢枞酸的深入研究提供参考。

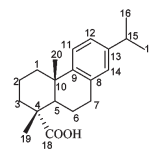


图 1 去氢枞酸的结构

Fig. 1 Chemical structure of dehydroabietic acid

## 1 抗菌活性去氢枞酸衍生物的研究

随着抗生素的广泛使用, 细菌对抗生素的耐药性尤其是多重药物耐药性已成为全球关注的医学与社会问题, 严重地威胁着感染性疾病的治疗, 因此寻找新型抗菌药物是亟须解决的问题。去氢枞酸本身具有良好的抗菌和抗真菌活性<sup>[8]</sup>, 同时具有良好的生物膜靶向性, 既可阻止细菌增殖能力, 又可抑制现有的生物膜, 是一种天然的细菌生物膜抑制剂<sup>[9]</sup>,

收稿日期: 2017-04-25 接受日期: 2017-07-06

基金项目: 广西自然科学基金(2015GXNSFAA139035); 广西教育厅科研项目(YB2014278); 广西脑与认知神经科学重点实验室开放课题

\* 通信作者 Tel: 86-773-2303428; E-mail: lifangyao2006@163.com

近年来,对其结构进行改造得到一系列抗菌、抗生物膜活性衍生物,某些衍生物抗菌活性显著提高。

Zhang 等<sup>[10]</sup>通过对去氢枞酸 7 位和 12 位进行结构改造,分别合成了一系列 12-溴去氢枞酸-7-*N*-酰氨基乙基/丙基脒类化合物,并研究了对金黄色葡萄球菌和多重耐药菌株(NRS-1、NRS-70、NRS-100、NRS-108 和 NRS-271)的抗菌活性。构效关系研究表明,具有三氟甲基苯基/苄基,卤素取代的噻吩基,苯并噻吩基或吡咯基的产物活性较好,其中,化合物 1~3 对五种多药耐药金黄色葡萄球菌显示高度抗菌活性,最小抑菌浓度(MIC)值为 1.25~3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Liu 等<sup>[11]</sup>合成了系列去氢枞酸-12-脒/脒醚并进行抗菌活性研究,研究发现,母体去氢枞酸对金黄色葡萄球菌表现中度的抗菌作用,大多数脂肪族脒衍生物显示弱的抗菌活性,只有丁醛脒醚与去氢枞酸抗菌效果相当。芳香族衍生物的抗菌活性与取代基的位置和性质有关,在邻位和间位引入三氟甲基时,

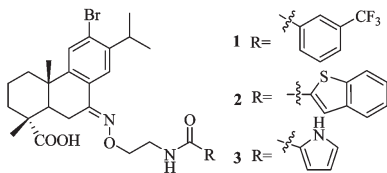


图 2 化合物 1~3 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of compounds 1-3

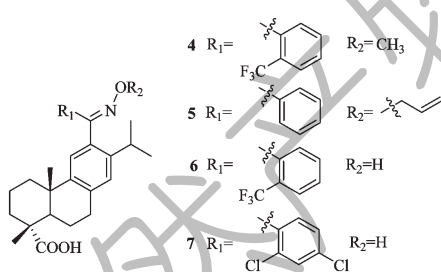


图 3 化合物 4~7 的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of compounds 4-7

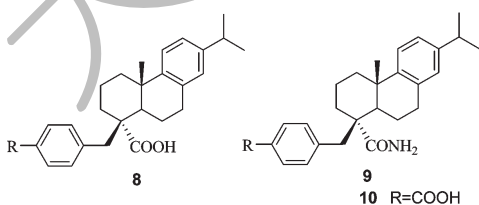


图 4 化合物 8~10 的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of compounds 8-10

黄色葡萄球菌具有最高活性, MIC 为 0.39~0.78  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 5~7 对五种多重耐药性的金黄色葡萄球菌显示出最强的抗菌活性, MIC 值为 1.25~3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Berger 等<sup>[12]</sup>首次报道了通过活化去氢枞酸中 C-19 的 C-H 键,合成一系列去氢枞酸类似物(8~9),测试了目标化合物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药株(ATCC43300)活性,特别是化合物 10 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的(MIC)为 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

陈乃源等<sup>[13]</sup>以去氢枞酸为原料,经甲酯化、氧化得中间体 6-溴-7-羰基去氢枞酸甲酯,然后与硫脲成环等反应,得到 20 个去氢枞酸基 B 环并噻唑-酰胺化合物,对 5 种植物病原菌初步的抗菌活性测试表明,化合物对黄瓜枯萎病菌、番茄早疫病菌、花生褐斑病菌和小麦赤霉病菌活性较低,部分化合物对苹果轮纹病菌有一定抑制活性,其中化合物 11 对苹果轮纹病菌的抑制率达到 90.0%。Chen 等<sup>[14]</sup>合成 16 个去氢枞酸的 1,3,4-噻二唑-噻唑烷酮化合物,在 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下,目标化合物 12 和 13 对玉米赤霉菌表现出优异的抑制活性,抑制率达到 91.3%,与阳性对照药物噻菌酯活性相当,引入硝基和甲氧基时,活性中等。

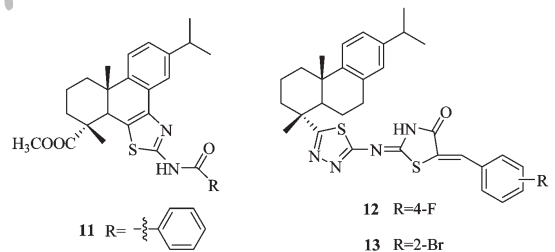


图 5 化合物 11~13 的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of compounds 11-13

Manner 等<sup>[15]</sup>将去氢枞酸骨架与不同的氨基酸偶联得到一种新型的杂合物,其对金黄色葡萄球菌细胞膜具有靶向性,能在短时间内破坏生物膜,比常规的抗生素更为有效,其中,活性最高的是化合物 14 和 15。Helfenstein 等<sup>[16]</sup>将氨基酸甲酯引入去氢枞酸结构中,其中,化合物 16 具有快速破坏生物膜作用,对金黄色葡萄球菌 ATCC25923 的 MIC<sub>90</sub> 为 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,对抗甲氧西林金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、链球菌的 MIC<sub>90</sub> 为 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

## 2 抗肿瘤活性去氢枞酸衍生物的研究

癌症是死亡的第二大原因,目前与此相关的死

活性显著增强,其中,2-三氟甲基苯脒醚 4 对金

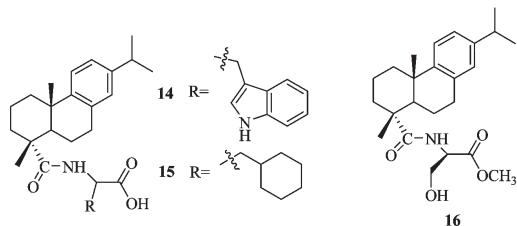


图6 化合物14~16的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of compounds 14-16

亡率在全球呈现升高趋势<sup>[17]</sup>。化疗是各种癌症治疗的重要的策略,但抗癌药物通常对非恶性组织引起毒性并导致耐药性,因此,迫切需要寻找更高选择性和更有效抗癌活性的新型分子。天然产物在药物发现中起着主导作用,特别是大约60%的抗癌药物来源于天然产物<sup>[1]</sup>。近年来,抗肿瘤活性去氢枞酸衍生物的研究取得了丰硕的成果。

Jin等<sup>[18]</sup>设计合成了一系列新型去氢枞酸酰基硫脲衍生物,对Hela、SK-OV-3、MGC-803等瘤株显示较强的细胞毒性,而对HL-7702细胞毒性较低,尤其是化合物17对Hela细胞活性( $IC_{50} = 6.58 \pm 1.11 \mu\text{M}$ )强于市售抗肿瘤药物5-FU( $IC_{50} = 36.58 \pm 1.55 \mu\text{M}$ ),研究发现化合物17通过线粒体途径诱导Hela细胞凋亡。构效关系研究表明,酰基硫脲是必需的活性基团,对HeLa、SK-OV-3和MGC-803细胞株的抗肿瘤活性,邻位取代比对位取代好, $R_1$ 为苯环时抗肿瘤活性明显增强。将去氢枞酸的羧基成酯,在B环引入含氮杂环后得N-取代1H-二苯并[a,c]咪唑衍生物18(QC4),通过诱导细胞膜和细胞器的损伤,导致胃癌细胞SGC-7901和MGC80-3凋亡,有进一步研究的前景<sup>[19]</sup>。去氢枞酸经酰化、取代、缩合、加成后得含硫脲的二磷酸酯的衍生物,对SK-OV-3、BEL-7404、A549、HCT-116和NCI-H460五种细胞株进行抗肿瘤活性测试,其中,化合物19( $IC_{50}$ 为 $1.79 \pm 0.43 \mu\text{M}$ )显示出对SK-OV-3细胞株抗癌活性最佳<sup>[20]</sup>;徐武双等<sup>[21]</sup>合成的以插入模式与鲑鱼精DNA发生作用的去氢枞基苯甲酰胺衍生物,当浓度在25和50  $\mu\text{mol/L}$ 下,化合物20和21对4种细胞株Hela、MCF-7、HL-60和HepG2的抑制率为73.9~92.3%,均接近或超过阳性对照药顺铂。Gu等<sup>[22]</sup>设计并合成了一系列去氢枞酸1H-苯并[d]咪唑衍生物,体外细胞毒性测定结果表明,大多数化合物对SMMC-7721和HepG2两种肝癌细胞株显示出显著的细胞毒性。特别是化合物22对

SMMC-7721细胞株的 $IC_{50}$ 值为 $0.36 \pm 0.13 \mu\text{M}$ ,化合物23对HepG2细胞株的 $IC_{50}$ 值为 $0.12 \pm 0.03 \mu\text{M}$ 。细胞周期分析表明,化合物22引起SMMC-7721细胞的细胞周期停滞在G2/M期。

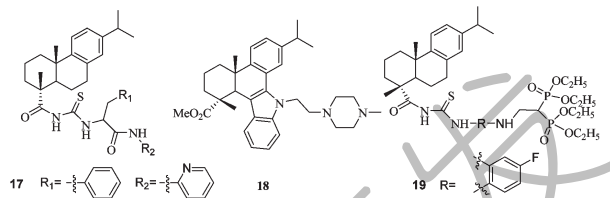


图7 化合物17~19的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of compounds 17-19

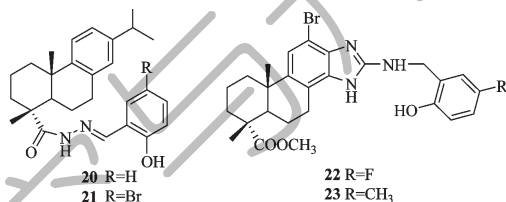


图8 化合物20~23的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of compounds 20-23

### 3 除草活性去氢枞酸衍生物的研究

杨小洪等<sup>[23]</sup>以去氢枞酸为原料,通过对羧基的酯化、脲解、关环和亲核取代反应得到了2-取代硫醚-5-脱氢松香基-1,3,4-噁二唑和2-取代硫醚-5-去氢枞基-1,3,4-噁二唑类化合物(24和25)。采用油菜平皿法和稗草小杯法对目标化合物进行除草活性测定,当化合物取代基相同时,1,3,4-噁二唑化合物比1,3,4-噁二唑化合物的除草活性较强;同一系列化合物中,有卤素原子取代基的化合物的活性比其他化合物的活性更强。

史伯安等<sup>[24]</sup>设计合成了6个新型的脱氢松香基-1,2,4-三氮唑类化合物,浓度为10  $\mu\text{g/mL}$ 时,化合物对油菜的胚根生长和稗草幼苗的生长都有一定的抑制作用,浓度为100  $\mu\text{g/mL}$ 时,抑制率明显提

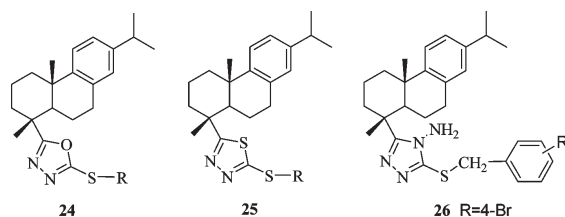


图9 化合物24~26的化学结构

Fig. 9 Chemical structures of compounds 24-26

高。其中 **26** 的活性明显强于其他化合物,构效关系研究表明,苯环上有卤素原子取代可提高除草活性。

## 4 杀虫活性去氢枞酸衍生物的研究

Li 等<sup>[25]</sup> 将去氢枞酸羧合成酰氯,再与醇反应,合成的去氢枞酸酯类衍生物 **27**,生物活性测定结果表明,化合物对粘虫具有良好的拒食活性,乙酯和丙酯化合物活性强于甲酯化合物。莫启进等<sup>[26]</sup> 设计合成了含有去氢枞酸骨架的 1,3,4-噻二唑衍生物,目标化合物对棉铃虫、玉米螟虫和小菜蛾进行杀虫活性测试,研究表明,化合物对棉铃虫具有显著的杀虫活性,浓度为 200 mg/L 时,化合物 **28** 的抑制率高达 93.3%,化合物 **29** 的抑制率为 83.3%,硫脲基团的引入有效地提高药物的杀虫活性。

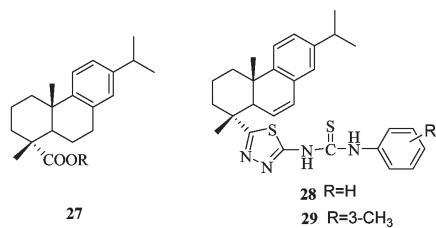


图 10 化合物 **27** ~ **29** 的化学结构

Fig. 10 Chemical structures of compounds **27-29**

## 5 其他生物活性去氢枞酸衍生物的研究

去氢枞酸依次通过酯化、乙酰化和四组分串联反应合成了 11 个新型含吡啶环的去氢枞酸衍生物,化合物对人体单纯疱疹病毒 I 型(HSV-1)有一定的抗病毒活性,EC<sub>50</sub> 在 10 ~ 25 μmol/mL 之间,其中化合物 **30** (EC<sub>50</sub> = 12.1 μmol/mL) 的抗病毒活性最强<sup>[27]</sup>。Pertino 等<sup>[28]</sup> 利用“点击化学”合成了一系列去氢枞酸三氮唑 **31** 和 **32**,结果发现这类化合物具有良好的抗寄生虫活性。

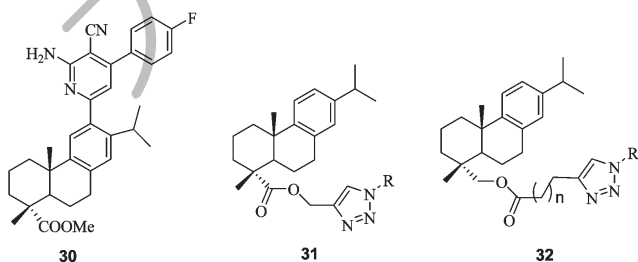


图 11 化合物 **30** ~ **32** 的化学结构

Fig. 11 Chemical structures of compounds **30-32**

## 6 展望

近年来研究去氢枞酸衍生物的生物活性主要集中在抗菌、抗肿瘤、除草、杀虫、抗病毒和抗寄生虫。特别是有些衍生物具有抗细胞生物膜活性,有望开发出针对被膜态细菌的抗菌药物。较多衍生物具有抗肿瘤活性,抗肿瘤的作用机制及作用靶点研究是一个重要发展趋势。19 位 C-H 键的活化,可引入多种活性基团,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌有较好的抑制效果,成为去氢枞酸结构修饰的一个亮点。寻找去氢枞酸衍生物新的药理活性,也将成为去氢枞酸研究的新方向。

### 参考文献

- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*, 2016, 79:629-661.
- Qi F (齐帆), et al. Synthesis and soldering ability of maleic acid monodehydroabietyl ester. *Chem Ind Forest Prod* (林产化学与工业), 2016, 36(2):94-98.
- Yu J (俞娟), et al. Synthesis and characterization of dehydroabietic acid derived ATRP initiator. *Chem Ind Forest Prod* (林产化学与工业), 2016, 36(2):87-93.
- Lv JF (吕九芳), et al. Application properties as fluorescent probe for metal ions of dehydroabietic acid-based arylamines. *Chem Res App* (化学研究与应用), 2015, 9:1317-1321.
- Xu ZG (徐志刚), et al. Synthesis of dehydroabietylamine glycidyl chitooligosacchrides nonionic surfactant. *Chem Reagents* (化学试剂), 2016, 38:729-734.
- Song BL (宋冰蕾), et al. Synthesis and properties of rosin-based gemini surfactants with amide group. *Chem Ind Forest Prod* (林产化学与工业), 2015, 35(6):39-46.
- Zheng JQ (郑建强), et al. Synthesis and antibacterial activity of rosinyl choline quaternary ammonium surfactants. *Chem Ind Forest Prod* (林产化学与工业), 2015, 35:98-104.
- Kusumoto N, et al. Antifungal properties of terpenoids in *Picea abies* against *Heterobasidion parviporum*. *Forest Pathol*, 2014, 44:353-361.
- Fallarero A, et al. (+)-Dehydroabietic acid, an abietane-type diterpene, inhibits *Staphylococcus aureus* biofilms *in vitro*. *Int J Mole Sci*, 2013, 14:12054-12072.
- Zhang WM, et al. The synthesis and antistaphylococcal activity of dehydroabietic acid derivatives; modifications at C12 and C7. *Eur J Med Chem*, 2017, 127:917-927
- Liu ML, et al. The synthesis and antistaphylococcal activity of dehydroabietic acid derivatives; Modifications at C-12. *Bioorg*



- Med Chem Lett*, 2016, 26; 5492-5496.
- 12 Berger M, *et al.* Synthesis and antimicrobial evaluation of novel analogues of dehydroabietic acid prepared by C H-Activation. *Eur J Med Chem*, 2017, 126; 937-943.
- 13 Chen NY(陈乃源), *et al.* Synthesis and antifungal activity of dehydroabietic acid-based B ring-fused-thiazole-amide compounds. *Fine Chem* (精细化工), 2016, 33; 811-819.
- 14 Chen NY, *et al.* Synthesis and antifungal activity of dehydroabietic acid-based 1, 3, 4-thiadiazole-thiazolidinone compounds. *Mol Divers*, 2016, 20; 897-905.
- 15 Manner S, *et al.* New derivatives of dehydroabietic acid target planktonic and biofilm bacteria in *Staphylococcus aureus* and effectively disrupt bacterial membrane integrity. *Eur J Med Chem*, 2015, 102; 68-79.
- 16 Helfenstein A, *et al.* Antibacterial profiling of abietane-type diterpenoids. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25; 132-137.
- 17 Stauss HJ, Xue SA. Enhancing immune responses for cancer therapy. *Cell Mol Immunol*, 2007, 4; 173-184.
- 18 Jin L, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel dehydroabietic acid derivatives conjugated with acyl-thiourea peptide moiety as antitumor agents. *Int J Mol Sci*, 2015, 16; 14571-14593.
- 19 Luo DJ, *et al.* Dehydroabietic acid derivative QC4 induces gastric cancer cell death via oncosis and apoptosis. *Biomed Res Int*, 2016, 3; 1-10.
- 20 Huang XC, *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of dehydroabietic acid thiourea derivatives containing bisphosphonate moiety as an inducer of apoptosis. *Eur J Med Chem*, 2016, 108; 381-391.
- 21 Xu WS(徐武双), *et al.* DNA binding and anticancer properties of dehydroabietyl benzoylhydrazone derivatives. *Chem Ind Forest Prod*(林产化学与工业), 2015, 35(2): 1-7.
- 22 Gu W, *et al.* Synthesis and *in vitro* cytotoxic evaluation of new 1H-benzo [d] imidazole derivatives of dehydroabietic acid. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27; 1296-1300.
- 23 Yang XH(杨小洪), *et al.* Synthesis and biological activities of 2-alkylthio-5-dehydroabietyl-1, 3, 4-oxadiazole/1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Chem Res App*(化学研究与应用), 2015, 27; 717-721.
- 24 Shi BA(史伯安), *et al.* Synthesis and herbicidal activities of dehydroabietyl-1, 2, 4-triazole derivatives. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2014, 26; 1912-1915.
- 25 Liu L, *et al.* Synthesis and antifeedant activities of rosin-based esters against armyworm. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2016, 19; 193-199.
- 26 Mo QJ(莫启进), *et al.* Synthesis and insecticidal activities of N-(5-dehydroabietyl-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl)-N'-substituted thioureas. *Chem Ind For Pro*(林产化学与工业), 2015, 35(2): 8-16.
- 27 Liao SL(廖圣良), *et al.* Synthesis and antiviral activity evaluation of novel dehydroabietic acid derivatives containing substituted pyridine group. *Mod Chem Ind*(现代化工), 2016, 8; 120-124.
- 28 Pertino MW, *et al.* Antiprotozoal activity of triazole derivatives of dehydroabietic acid and oleanolic acid. *Molecules*, 2017, 22; 369-378.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

广西壮族自治区药用植物园

广西科学院

重庆市药物种植研究所

中国科学院广西植物研究所

昆明医科大学药学院