

甘草次酸 C₃、C₁₁、C₃₀ 衍生物的合成及其体外抗肿瘤活性研究

孟艳秋, 杨 哲, 张 萌, 丁 一

沈阳化工大学 制药与生物工程学院, 辽宁 沈阳 110142

摘要: 目的 对甘草次酸 C₃、C₁₁、C₃₀ 进行结构改造及其体外抗肿瘤活性研究。方法 甘草次酸经锌汞齐还原为 11-脱氧甘草次酸, 然后 C₃₀-羧基与卤代烃发生酯化反应, C₃-羟基与甲基磺酰氯在 0 °C 冰浴条件下发生甲基磺酰化反应, 最后在 104 °C 回流条件下与叠氮钠发生消除反应, 从而得到目标产物; 通过 SRB 法对上述合成的甘草次酸衍生物进行体外抗肿瘤活性研究。结果 设计并合成了 7 个目标产物 5a~5g, 利用 IR、MS 和 ¹H-NMR 确证了结构; 抗肿瘤活性筛选结果表明 5a 对 MCF-7 的抑制率比母体显著提高, 5a、5c、5e 对 A549 的抑制率均比母体有所提高。结论 结构改造合理, 对进一步开展甘草次酸衍生物的结构改造和抗肿瘤活性研究具有一定的参考价值。

关键词: 甘草次酸; 11-脱氧甘草次酸; 结构改造; 抗肿瘤活性

中图分类号: R284.3; R287.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)01-0006-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.01.002

Synthesis of glycyrrhetic acid C₃, C₁₁, and C₃₀ derivatives and their antitumor activity *in vitro*

MENG Yan-qiu, YANG Zhe, ZHANG Meng, DING Yi

College of Pharmaceutical and Biological Engineering, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China

Abstract: Objective To modify the structures of glycyrrhetic acid C₃, C₁₁, and C₃₀ and to study their antitumor activities *in vitro*.

Methods Glycyrrhetic acid was reduced to 11-deoxy-glycyrrhetic acid by Zn-Hg. Then the carboxyl group at C₃₀ reacted with halogenated hydrocarbons via esterification reaction, and the hydroxyl group at C₃ reacted with methyl sulfonyl chloride via methyl sulfonic acid reaction at 0 °C. The target product was obtained after the elimination reaction with sodium azide at 104 °C. The antitumor activities of the compounds were tested by SRB assay. **Results** Seven target products 5a–5g were synthesized, and were characterized by IR, MS and ¹H-NMR. The antitumor activity screening results showed that compound 5a exhibited higher inhibitory rate against MCF-7 cells than glycyrrhetic acid, and compounds 5a–5g all exhibited higher inhibitory rates against A549 cells than glycyrrhetic acid. **Conclusion** The structure modification of glycyrrhetic acid is reasonable, and provides some practical reference value for the further development on the structure modification of glycyrrhetic acid derivatives and study on anti-tumor activity.

Key words: glycyrrhetic acid; 11-deoxy-glycyrrhetic acid; structure modification; antitumor activity

甘草次酸, 化学名为(3β,20β)-3-羟基-11-氧代-齐墩果烷型-12-烯-30-酸, 属于五环三萜类化合物, 广泛存在于自然界中, 具有治疗心血管疾病、抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节、抗氧化、肾上腺皮质激素样作用等药理活性^[1-4]。目前, 对其药理作用的研究主要集中在抗肿瘤活性方面, 其抗肿瘤作用主要表现为对肿瘤的起始、促进和发展 3 个阶段均有抑制作用^[5]。同时可以将多种药物的相互抵触转化为癌症化

疗药物, 可发展成为一种更有效和低毒性癌症化疗药物。但是, 长期大剂量服用该类药物可引起类醛固酮增多等毒副作用^[6]。为此, 需要对其进行结构改造, 合成出结构新颖的衍生物^[7-10]。本实验通过对 C₃-羟基、C₁₁-羰基、C₃₀-羧基进行改造, 设计并合成了 7 个 3β-叠氨基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸酯化合物, 经 IR、MS 和 ¹H-NMR 确证了结构; 并通过 SRB 法对其进行了体外抗肿瘤活性研究。

收稿日期: 2013-09-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21372156)

作者简介: 孟艳秋 (1963—), 女, 辽宁省义县人, 教授, 主要从事新药研究工作。Tel: 15940588671 E-mail: mengyanqiu@hotmail.com

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Nicolet 470 傅里叶变换红外光谱仪 (Thermo 公司); ARX-300 型核磁共振波谱仪 (Bruker 公司); LCQ 型质谱仪 (Finnigan 公司); CL-200 型集热式恒温加热磁力搅拌器 (巩义市英峪予华仪器厂); RE-52 型旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器厂); 电子天平 (沈阳杰龙仪器有限公司); 红外灯 (上海通用电气照明有限公司); 37 °C、5% CO₂ 恒温培养箱 (日本 Sanoy 公司); Model 550 酶标仪 (Bio-Rad 公司)。

1.2 试剂

甘草次酸 (质量分数 >98%, 上海融禾医药科技有限公司); 叠氮钠 (质量分数 >99%, 天津市恒兴化学试剂制造有限公司); *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、甲基磺酰氯 (天津市博迪化工有限公司); 三乙胺 (TEA, 沈阳新西试剂厂); 石油醚 (沸程 60~90 °C)。所有试剂均为分析纯, 使用时根据需要进一步纯化。

胎牛血清 (杭州四季青公司); RPMI-1640 培养液 (Gibco 公司); 紫杉醇 (批号 100382-200301, 上海静荣生物科技有限公司); 吉非替尼 (批号 J20070047, 阿斯利康制药有限公司); 人乳腺癌细胞株 MCF-7、肺癌细胞株 A549 均购自 ATCC; 磺基罗丹明 B (SRB) 购自 Sigma 公司。

2 方法与结果

2.1 11-脱氧甘草次酸的制备

按文献方法制备^[11], 干燥后即为 11-脱氧甘草次酸。收率 80.84%, mp 329~331 °C。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.66 (3H, s), 0.67 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.93 (2H, m), 1.01 (3H, m), 1.05 (3H, s), 1.35 (5H, m), 1.55 (8H, m), 1.85 (8H, m), 3.01 (1H, m), 5.15 (1H, s)。IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 438, 2 945, 2 855, 1 707, 1 465, 1 384, 1 228, 1 176, 1 027, 996。以上数据与文献报道^[11]基本一致。

2.2 3β-羟基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸酯的制备

2.2.1 3β-羟基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸乙酯 (3a) 的制备 将 11-脱氧甘草次酸 (100 mg, 0.21 mmol)、无水碳酸钾 0.06 g、DMF 4 mL 混合, 缓慢向上述混合物中滴加溴乙烷 10 滴 (0.88 mmol), 室温反应 5 h。反应结束后, 加入饱和氯化钠 10 mL, 醋酸乙酯 (25 mL×3) 萃取, 合并有机相水洗至中

性后, 无水硫酸镁干燥, 然后抽滤、浓缩, 无需进一步处理并可进行下一步反应, 得白色固体 **3a** (90.6 mg), 收率 89%。ESI-MS m/z : 484.4 [M+H]⁺; IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 519 (OH), 2 972, 2 928, 1 727 (C=O), 1 610, 1 458, 1 387, 1 171, 1 104, 1 048, 997。

2.2.2 3β-羟基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸苄酯 (3b) 的制备 由 11-脱氧甘草次酸 (100 mg, 0.21 mmol) 与溴苄 3 滴 (0.56 mmol) 反应, 得到化合物 **3b** (95.4 mg), 收率 83%。ESI-MS m/z : 546.4 [M+H]⁺; IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 546 (OH), 2 968, 2 911, 1 724 (C=O), 1 611, 1 485, 1 364, 1 169, 1 109, 1 043, 995。

2.2.3 3β-羟基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸正丙酯 (3c) 的制备 由 11-脱氧甘草次酸 (100 mg, 0.21 mmol) 与溴代正丙烷 10 滴 (0.77 mmol) 反应, 得到化合物 **3c** (81.8 mg), 收率 80%。ESI-MS m/z : 498.4 [M+H]⁺; IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 527 (OH), 2 966, 2 909, 1 723 (C=O), 1 616, 1 479, 1 352, 1 143, 1 105, 1 043, 991。

2.2.4 3β-羟基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸异丙酯 (3d) 的制备 由 11-脱氧甘草次酸 (100 mg, 0.21 mmol) 与溴代异丙烷 10 滴 (0.77 mmol) 反应, 得到化合物 **3d** (75.6 mg), 收率 76%。ESI-MS m/z : 498.4 [M+H]⁺; IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 524 (OH), 2 958, 2 897, 1 721 (C=O), 1 615, 1 466, 1 348, 1 124, 1 105, 1 043, 992。

2.2.5 3β-羟基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸异丁酯 (3e) 的制备 由 11-脱氧甘草次酸 (100 mg, 0.21 mmol) 与溴代异丁烷 10 滴 (0.69 mmol) 反应, 得到化合物 **3e** (79.4 mg), 收率 78%。ESI-MS m/z : 512.4 [M+H]⁺; IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 519 (OH), 2 952, 2 910, 1 728 (C=O), 1 595, 1 398, 1 348, 1 157, 1 105, 1 023, 985。

2.2.6 3β-羟基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸正丁酯 (3f) 的制备 由 11-脱氧甘草次酸 (100 mg, 0.21 mmol) 与溴代正丁烷 10 滴 (0.69 mmol) 反应, 得到化合物 **3f** (77.8 mg), 收率 76%。ESI-MS m/z : 512.4 [M+H]⁺; IR ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 522 (OH), 2 948, 2 904, 1 723 (C=O), 1 588, 1 402, 1 357, 1 157, 1 098, 1 023, 989。

2.2.7 3β-羟基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸乙氧甲酰基甲酯 (3g) 的制备 将甘草次酸 (100 mg, 0.21 mmol) 溶于丙酮 (5 mL) 中, 加热回流使其充分溶解, 待溶液澄清后停止加热, 加入无水碳酸钾 0.05 g,

室温搅拌溶液成乳白色后, 将微量的 KI 加入到该溶液中, 缓慢滴加氯乙酸乙酯 10 滴 (0.78 mmol), 室温反应 4 h, TLC 监测反应结束后, 加入饱和氯化钠 10 mL, 醋酸乙酯 (25 mL×3) 萃取, 合并有机相水洗至中性后, 无水硫酸镁干燥, 滤过、浓缩, 无需进一步处理可进行下一步反应, 得到化合物 **3g** (86.5 mg), 收率 80%。ESI-MS m/z : 542.4 $[M+H]^+$; IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 528 (OH), 2 956, 2 904, 1 721 (C=O), 1 578, 1 407, 1 367, 1 145, 1 088, 1 043, 992。

2.3 3 β -甲基磺酰氧基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸酯的制备

将化合物 **3a~3g** (0.18 mmol) 溶解在 5 mL CH_2Cl_2 和 1.5 mL TEA 中, 冰浴条件下滴加甲基磺酰氯 (1 mL, 0.54 mmol), 搅拌 3 h, TLC 检测反应终点。滤过, 滤液以 1 mol/L 盐酸溶液洗涤至微酸性, 再水洗至中性, 无水硫酸镁干燥, 滤过、旋蒸, 分别得到化合物 **4a~4g**。

化合物 **4a** 收率: 85%, mp 131~133 °C。ESI-MS m/z : 562.4 $[M+H]^+$ 。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 429, 2 954, 1 726, 1 463, 1 355 (S=O), 1 332, 1 217, 1 173 (S=O), 1 159, 1 088, 942。

化合物 **4b** 收率: 81%。ESI-MS m/z : 624.4 $[M+H]^+$ 。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 421, 2 946, 1 725, 1 462, 1 353 (S=O), 1 328, 1 216, 1 171 (S=O), 1 158, 1 087, 938。

化合物 **4c** 收率: 79%。ESI-MS m/z : 576.4 $[M+H]^+$ 。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 423, 2 945, 1 724, 1 459, 1 350 (S=O), 1 319, 1 213, 1 173 (S=O), 1 156, 1 086, 933。

化合物 **4d** 收率: 76%。ESI-MS m/z : 576.4 $[M+H]^+$ 。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 420, 2 948, 1 742, 1 446, 1 347 (S=O), 1 322, 1 221, 1 169 (S=O), 1 155, 1 082, 934。

化合物 **4e** 收率: 73%。ESI-MS m/z : 590.4 $[M+H]^+$ 。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 425, 2 950, 1 738, 1 449, 1 352 (S=O), 1 317, 1 219, 1 166 (S=O), 1 152, 1 078, 936。

化合物 **4f** 收率: 72%。ESI-MS m/z : 590.4 $[M+H]^+$ 。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 422, 2 948, 1 734, 1 452, 1 355 (S=O), 1 324, 1 209, 1 171 (S=O), 1 157, 1 083, 935。

化合物 **4g** 收率: 69%。ESI-MS m/z : 620.4 $[M+H]^+$ 。IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 427, 2 954, 1 726, 1 463,

1 355 (S=O), 1 332, 1 217, 1 173 (S=O), 1 152, 1 083, 942。

2.4 3 β -叠氮基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸酯的制备

2.4.1 3 β -叠氮基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸乙酯 (**5a**) 的制备 取 50 mL 三口瓶, 加入化合物 **4a** (100 mg, 0.20 mmol) 并向其中加入 DMF 6 mL 使其完全溶解, 再加入叠氮钠 (0.18 mmol), 搅拌下加热到 104 °C, 控制保温反应 5 h, 溶液由无色澄清变为黄色混浊液, TLC 监测反应进程, 反应结束冷却后, 加入饱和氯化钠 10 mL, 醋酸乙酯 (25 mL×3) 萃取, 合并有机相水洗至中性后, 无水硫酸镁干燥, 滤过、浓缩, 经硅胶柱色谱纯化, 洗脱剂为石油醚-醋酸乙酯 (30:1), 得白色无定形固体 **5a**, 收率 52%。ESI-MS m/z : 465.4 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.31 (1H, m, H-12), 4.88 (1H, m, H-3), 4.17 (1H, m), 2.13 (1H, m, H-21); IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 435, 2 957, 2 094, 1 727, 1 458, 1 382, 1 313, 1 239, 1 215, 1 162, 1 085, 1 029, 727。

2.4.2 3 β -叠氮基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸苄酯 (**5b**) 的制备 化合物 **4b** (100 mg, 0.18 mmol) 与叠氮钠 (0.18 mmol) 反应得到化合物 **5b**, 收率 47%。ESI-MS m/z : 571.4 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (2H, m, H-A1), 5.31 (1H, s), 5.26 (1H, m, H-12), 4.91 (1H, m, H-3), 2.11 (1H, m, 21-H); IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 426, 2 953, 2 091, 1 726, 1 454, 1 385, 1 317, 1 296, 1 279, 1 165, 1 084, 1 029, 733。

2.4.3 3 β -叠氮基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸正丙酯 (**5c**) 的制备 化合物 **4c** (100 mg, 0.19 mmol) 与叠氮钠 (0.18 mmol) 反应得到化合物 **5c**, 收率 48%。ESI-MS m/z : 523.4 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.32 (1H, m, H-12), 4.97 (1H, m, CH), 4.87 (1H, m, H-3), 2.17 (1H, m, H-21); IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 429, 2 960, 2 097, 1 725, 1 459, 1 383, 1 327, 1 282, 1 210, 1 169, 1 079, 1 030, 726。

2.4.4 3 β -叠氮基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸异丙酯 (**5d**) 的制备 化合物 **4d** (100 mg, 0.19 mmol) 与叠氮钠 (0.18 mmol) 反应得到化合物 **5d**, 收率 47%。ESI-MS m/z : 524.4 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.27 (1H, m, H-12), 4.87 (1H, m, H-3), 4.05 (1H, m, COOCH), 2.15 (1H, m,

H-21), 2.09 (1H, m, H-18), 1.77 (1H, m, H-11); IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 424, 2 932, 2 096, 1 727, 1 458, 1 379, 1 330, 1 279, 1 208, 1 155, 1 084, 1 029, 727。

2.4.5 3 β -叠氨基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸正丁酯 (**5e**) 的制备 化合物 **4e** (100 mg, 0.19 mmol) 与叠氮钠 (0.18 mmol) 反应得到化合物 **5e**, 收率 48%。ESI-MS m/z : 537.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.29 (1H, m, H-12), 4.95 (1H, m, H-3), 4.07 (2H, m, COOCH_2), 2.15 (1H, m, H-21), 1.73 (1H, m, H-11); IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 424, 2 947, 2 095, 1 728, 1 448, 1 385, 1 317, 1 280, 1 220, 1 165, 1 078, 1 027, 733。

2.4.6 3 β -叠氨基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸异丁酯 (**5f**) 的制备 化合物 **4f** (100 mg, 0.19 mmol) 与叠氮钠 (0.18 mmol) 反应得到化合物 **5f**, 收率

45%。ESI-MS m/z : 537.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.24 (1H, m, H-12), 4.88 (1H, m, H-3), 2.12 (1H, m, H-21), 1.77 (1H, m, H-11); IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 425, 2 960, 2 097, 1 726, 1 454, 1 384, 1 323, 1 277, 1 209, 1 166, 1 084, 1 026, 727。

2.4.7 3 β -叠氨基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸乙氧甲酰基甲酯 (**5g**) 的制备 化合物 **4g** (100 mg, 0.18 mmol) 与叠氮钠 (0.18 mmol) 反应得到化合物 **5g**, 收率 44%。ESI-MS m/z : 567.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.31 (1H, m, H-12), 5.05 (2H, s, OCH_2CO), 4.92 (1H, m, H-3), 4.15 (2H, m, COOCH_2), 2.15 (1H, m, H-21), 2.07 (1H, m, H-18), 1.76 (1H, m, H-11); IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 426, 2 953, 2 095, 1 723, 1 447, 1 385, 1 320, 1 283, 1 216, 1 168, 1 079, 1 029, 732。

目标化合物的合成路线图见图 1。

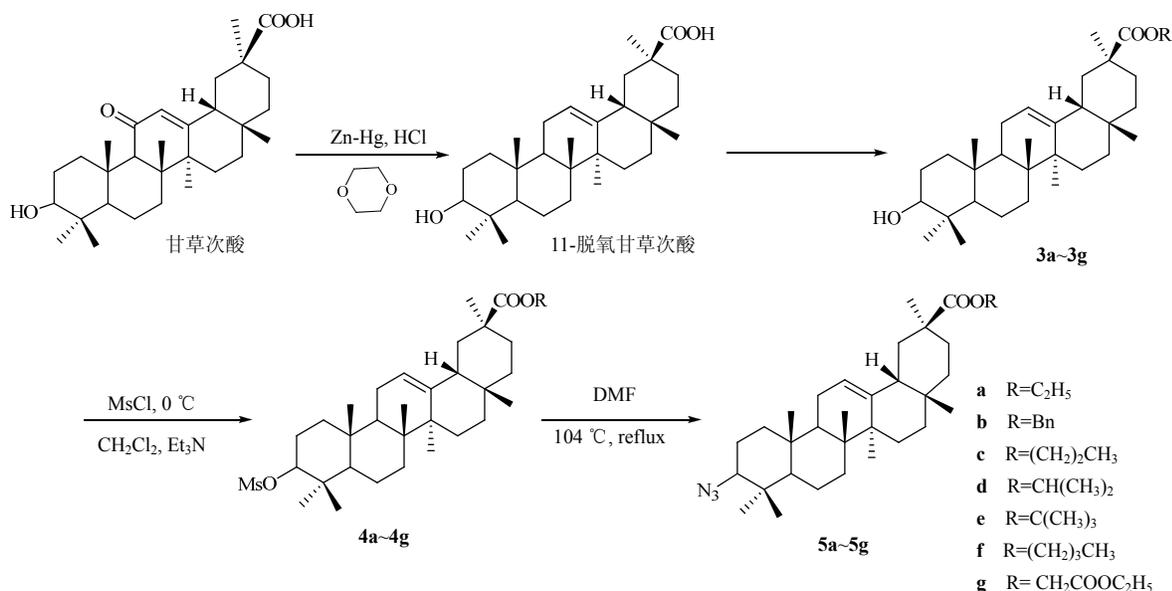


图 1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic routes of target compounds

3 体外抗肿瘤活性筛选实验

将人乳腺癌细胞 MCF-7、肺癌细胞 A549 接种于 96 孔板中, 每孔 100 μL , 于 37 °C、5% CO_2 孵箱中孵育 24 h。加药, 每个浓度 (10、5、2.5、1、0.5 $\mu\text{mol/L}$) 加 3 个复孔, 继续置于 37 °C、5% CO_2 的孵箱内培养 48 h。对照组加等体积含有 1% 二甲基亚砜的 PMI-1640 培养液; 空白组只有 PMI-1640 培养液不加细胞。每孔加入 100 μL 10% 预冷的三氯乙酸, 96 孔板置于 -4 °C 1 h, 冷水清洗 5 次, 室温晾干。37 °C 染色 30 min, 1% 醋酸洗除未结合的

SRB。室温晾干后使用 Tris-base 碱液 (10 mmol/L, pH 10.5) 溶解与细胞蛋白结合的染料, 采用酶标仪 570 nm 处测定吸光度 (A) 值, 计算抑制率。

$$\text{抑制率} = 1 - (A_{\text{加药组}} - A_{\text{空白组}}) / (A_{\text{对照组}} - A_{\text{空白组}})$$

本实验选取人乳腺癌细胞 MCF-7、肺癌细胞 A549 为测定的肿瘤细胞系, 对母体甘草次酸以及上述合成的甘草次酸化合物 **5a**、**5c**、**5e** 进行体外细胞毒活性测试。选用紫杉醇和吉非替尼作为阳性对照, 测试样品在 10 $\mu\text{mol/L}$ 下作用 48 h 的体外细胞毒活性, 试验重复 3 次, 取平均值。结果见表 1。

表 1 化合物 5a、5c、5e 对 MCF-7、A549 的细胞毒活性
Fig. 1 Cytotoxic effect of compounds 5a, 5c, and 5e against MCF-7 and A549 cells

测试 样品	抑制率/%		IC ₅₀ /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
	MCF-7	A549	MCF-7	A549
甘草次酸	22.86	18.82	>10	>10
5a	71.57	24.91	4.29±0.07	>10
5c	14.53	26.60	>10	>10
5e	22.02	19.97	>10	>10
紫杉醇	85.98	79.88	0.026±0.98	3.69±2.52
吉非替尼	21.64	30.27	38.75±3.23	28.65±1.76

由表 1 可知, 甘草次酸化合物 5a、5c、5e 对 MCF-7、A549 肿瘤细胞都有一定的抑制作用。化合物 5a、5c、5e 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时对 MCF-7 的抑制率分别为 71.57%、14.53%、22.02%。其中化合物 5a 对 MCF-7 的活性比母体甘草次酸显著提高, IC₅₀ 值为 (4.29±0.07) $\mu\text{mol/L}$; 化合物 5a、5c、5e 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时对 A549 的抑制率分别为 24.91%、26.60%、19.97%, 均比母体甘草次酸有所提高; 通过比较化合物 5a 和 5c 的数据可知, 当 3-叠氮基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸酯类化合物 C₃₀ 位的酯基不同时, 其对 MCF-7 的抑制作用明显不同。

4 讨论

对于天然产物甘草次酸, 母体中虽然含有 C₃-羟基、C₃₀-羧基, 但作为五环三萜类大分子, 其反应活性相对不高^[12]。而叠氮类是一类化学性质活泼, 在有机合成及机理研究中具有重要作用的化合物。甘草次酸 C₃-N₃ 位的结构确定有利于系列甘草次酸衍生物的合成。根据日本学者 Shibata 等的研究结构分析, 甘草次酸由于分子结构中的共轭系统 C₁₁=O- Δ ^{12,13} (烯键) 的存在, 可与某些甾体激素 A 环 3-氧化还原酶活性部位互相竞争, 从而产生伪醛甾酮样副作用, 而当甘草次酸 C₁₁-羰基被还原后此副作用减弱^[13]。因此本课题组在已知甘草次酸类似物构效关系的基础上, 对甘草次酸 C₃、C₁₁ 和 C₃₀ 位进行结构改造, 设计并合成了 7 个 3 β -叠氮基-齐墩果烷型-12-烯-30-羧酸酯化合物, 经 IR、MS 和 ¹H-NMR 确证了结构; 并通过 SRB 法对其进行了体外抗肿瘤活性研究。本实验在合成甘草次酸类似物时, 先把甘

草次酸上羧基反应生成酯基保护起来, 再在 C₃ 位引入叠氮基, 这样做主要是为了减少副产物, 反应更容易进行。通过设计改造, 以期在甘草次酸母体结构上引入一个较稳定的亲水基团, 从而改善甘草次酸在各项应用中的性质, 为进一步开展甘草次酸衍生物的结构改造和抗肿瘤活性研究提供了一定的实际参考价值。

参考文献

- [1] 金敏, 吴红金. 甘草次酸药理作用的研究进展 [J]. 医学综述, 2009, 15(11): 1712-1714.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其昔元甘草次酸的盐皮质激素样作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(6): 448-452.
- [3] 刘卉, 单进军, 康安, 等. 甘草酸和甘草次酸对芍药苷在大鼠体内药动学参数的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1610-1614.
- [4] 靳如芳, 刘静, 张金晓, 等. 甘草次酸及其衍生物 TY501 对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 增殖的影响 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(4): 255-257.
- [5] Chan H T, Chan C, Ho J W. Inhibition of glycyrrhizic acid on aflatoxin B1-induced cytotoxicity in hepatoma cells [J]. *Toxicology*, 2003, 188(2/3): 211-217.
- [6] Wu P, Zhang Y, Liu Y. Effects of glycyrrhizin on production of vascular aldosterone and corticosterone [J]. *Horm Res*, 1999, 51(4): 189-192.
- [7] 马红艳, 木合布力·阿布力孜, 郑大成. 5 种甘草次酸衍生物的制备 [J]. 西北药学杂志, 2012, 7(3): 254-258.
- [8] 雍建平. 甘草次酸衍生物的合成 [J]. 合成化学, 2011, 19(4): 542-544.
- [9] 谢凯, 韩冬梅, 金玲. 甘草次酸衍生物的合成研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1997, 10(2): 21-25.
- [10] 韩永生, 彭宇, 王彩兰. 11-脱氧甘草次酸衍生物的合成 [J]. 合成化学, 1995, 3(4): 18-322.
- [11] Maruzea Pharmaceutical Co. Ltd. 11-deoxyglycyrrhetic acid [P]. JP: 58180455, 1983-10-21.
- [12] 高鸿霞, 韶世和, 王国庆. 中药甘草研究进展 [J]. 井冈山医学学报, 2004, 11(5): 8-11.
- [13] Taira Z, Yabe K, Hamaguchi Y, et al. Effects of Sho-saiko-to extract and its components, Baicalin, baicalein, glycyrrhizin and glycyrrhetic acid, on pharmacokinetic behavior of salicylamide in carbon tetrachloride intoxicated rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(5): 803-807.