

## 雷公藤内酯醇结构修饰和构效关系研究进展

李 唯, 陈阿虹, 阙慧卿, 郭舜民, 林 绥\*

福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室, 福建 福州 350001

**摘要:** 雷公藤中的雷公藤内酯醇具有抗肿瘤、免疫抑制等多种生物活性, 但是副作用大等特点限制了临床的使用。为了获得高效低毒的雷公藤内酯醇衍生物, 对其结构进行了改造。近5年来对雷公藤内酯醇的结构改造又有了新进展, 包括对其14位羟基、饱和五元内酯环、B环、13位异丙基和10位甲基的结构改造, 得到一系列衍生物。其中对14位羟基进行前药设计, 从而降低了雷公藤内酯醇的毒性, 14位羟基改造为 $\alpha$ -羟基衍生物后发现了与雷公藤内酯醇活性相当的衍生物。综述了近5年来对雷公藤内酯醇的结构改造及构效关系研究进展。

**关键词:** 雷公藤内酯醇; 结构修饰; 衍生物; 抗肿瘤; 构效关系

中图分类号: R284.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 08-1651-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.031

## Research progress on triptolide structural modification and structure-activity relationship

LI Wei, CHEN Ahong, QUE Huiqing, GUO Shunmin, LIN Sui

Fujian Provincial Key Laboratory of Medical Analysis, Fujian Academy of Medical Sciences, Fuzhou 350001, China

**Abstract:** Triptolide, an ingredient of *Tripterygium wilfordii*, has been demonstrated to possess many biological activities such as immunosuppressive activity, antitumor activity and so on. However due to its severe toxicity, triptolide limited its clinical use. To obtain derivatives with high efficacy and low toxicity, structural modifications were conducted. A new progress was made on triptolide structural modifications in recent five years, including C-14-hydroxyl group, the lactone ring, B ring, C-13 isopropyl group and C-10 methyl group modified derivatives, and a series of derivatives were obtained. C-14-hydroxyl prodrug design reduced the toxicity of triptolide; An epi-triptolide derivative by introducing of the indazole aminomethyl group showed comparable potency with triptolide. This review will focus on structural modification and structure-activity relationship of triptolide in recent five years.

**Key words:** triptolide; structural modification; derivatives; antitumor; structure-activity relationship

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 系卫矛科 Celastraceae 雷公藤属木质藤本植物, 生长于山地林缘阴湿处, 分布于长江流域以南各地及西南地区<sup>[1]</sup>。雷公藤是我国资源比较丰富的传统中药, 民间长期以来用于治疗类风湿性关节炎、红斑狼疮、慢性肾炎等自身免疫系统性疾病。雷公藤中化学成分主要有倍半萜、二萜、三萜及生物碱等<sup>[2-3]</sup>, 其中以二萜类化合物研究最为深入, 而雷公藤内酯醇作为二萜化合物是雷公藤中的主要活性成分之一。

雷公藤内酯醇 (triptolide) 又名雷公藤甲素, Kupchan 等于 1972 年首次从台湾产的雷公藤中分

离得到<sup>[4]</sup>。实验证明雷公藤内酯醇具有显著和独特的抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等药理作用<sup>[5-6]</sup>。但是急性毒性试验表明小鼠静脉注射的半数致死剂量(LD<sub>50</sub>)仅为 0.8 mg/kg<sup>[7]</sup>。所以其治疗指数低, 大大限制了雷公藤内酯醇的临床应用。因此获得高效低毒的雷公藤内酯醇衍生物就成为近期的研究热点。

国内外许多学者做了大量研究, 针对其化学结构的不同部位进行修饰, 获得了大量关于雷公藤内酯醇的构效关系信息。已有多篇综述对雷公藤内酯醇的结构改造进行了报道<sup>[8-11]</sup>。以往的构效关系

收稿日期: 2019-05-05

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2017J01141); 福建省省属公益类科研院所基本科研专项(2015R1031-1)

第一作者: 李 唯(1988—), 男, 硕士, 研究方向为抗肿瘤小分子化合物的合成。Tel: (0591)87544545 E-mail: 258291562@qq.com

\*通信作者: 林 绥, 研究员, 研究方向为中药与天然药物。Tel: 13605948318 E-mail: linsui\_syy@sina.com

总结见图1:不饱和五元内酯环是活性必需基团,但是可被内酰胺环替代;C12,C13位环氧开环后免疫活性丧失,仅保留一定抗炎活性;C5,C6位的改造会引起细胞毒活性与免疫抑制活性的降低,但是治疗指数显著提高;C14位羟基并非活性必需,羟基被F替代后活性显著增加。

近5年来又有许多的雷公藤内酯醇类似物被合成出来,发表了大量文章。本文对近年来雷公藤内酯醇结构改造的研究概况进行综述,以期为新药开发提供先导化合物。

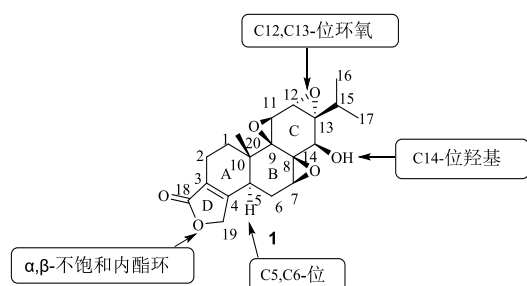


图1 雷公藤内酯醇修饰位点

Fig. 1 Modifications of different functional groups on triptolide

### 1 14位羟基的结构改造及修饰

醌氧化还原酶1(NQO1)在肿瘤组织中过表达,参与醌类物质的解毒。利用NQO1激活醌类物质是一个有前景的基于NQO1的抗肿瘤前药设计策略。近期,Liu等<sup>[12]</sup>设计合成了一类醌丙酸雷公藤内酯醇结合物CX-23(图2)。

在体外实验中CX-23没有抑制XPB的ATP酶的活性。抑瘤实验表明CX23对于肝细胞肿瘤HepG<sub>2</sub>的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为54.3 nmol/L,与雷公藤内酯醇(IC<sub>50</sub>为43.3 nmol/L)相当。CX-23有1个宽的治疗窗。在体外的代谢稳定性实验显示CX-23的酯键不会被羧基酯水解酶水解。在制作的HepG<sub>2</sub>裸鼠模型,CX-23剂量在0.3 mg/kg可有效抑制肿瘤

的生长,与雷公藤内酯醇的治疗剂量相当,并且没有观察到明显的毒性症状。

肾靶向的药物载体主要有低相对分子质量蛋白质、低相对分子质量壳聚糖、乙烯基吡咯烷酮、甲基马来酸共聚物、叶酸等,这些化合物大多是大分子载体。其结构不明确,载药量低,制备工艺复杂,具免疫原性,生物相容性差,因而成药性较差。葡萄糖胺是壳聚糖的基本结构单元,几乎分布于人体的所有组织中,且价格便宜、生产工艺简单。葡萄糖胺是一种高效、低毒的肾近曲小管 megalin 受体的小分子配体。为了使雷公藤内酯醇具有肾靶向作用和水溶性,Zhou等<sup>[13-14]</sup>设计合成了雷公藤内酯醇和葡萄糖胺的结合物(TPG)。体外实验显示TPG在生理条件下稳定,并具有水溶性高和毒性低的特点;体内数据显示TPG有很好的肾靶向作用,肾细胞对于TPG的摄取量比雷公藤内酯醇要高。重要的是,比起雷公藤内酯醇,TPG显示出较低的细胞毒性、肝毒性和免疫毒性,并且展示对肾脏缺血-再灌注损伤有很好的保护作用。

虽然TPG显示出很好的减毒作用,但是仍然存在一些缺陷,如存在易水解的氨基甲酸酯会使雷公藤内酯醇提前释放出来,产生毒性作用。因此Qi等<sup>[15]</sup>开发了雷公藤内酯醇和2-氨基葡萄糖经过O-糖苷碱结合的化合物(TPAG)。进一步的稳定性考察、组织分布实验、药动学性质和体内的毒性实验显示TPAG具有很好的肾靶向作用,并且具有很好的药物代谢动力学性质。更重要的是,TPAG显示比雷公藤内酯醇更好的对肾缺血-再灌注损伤的保护作用,并且仅有较低的肾、生殖、肝和免疫系统毒性。TPG和TPAG的结构见图3。

葡萄糖是多数哺乳动物的主要能量来源,细胞必须摄取葡萄糖来获得能量。肿瘤细胞比起普通细胞需要更多的葡萄糖来维持肿瘤细胞的无限生长和代谢。葡萄糖在细胞内外的转运主要依靠葡

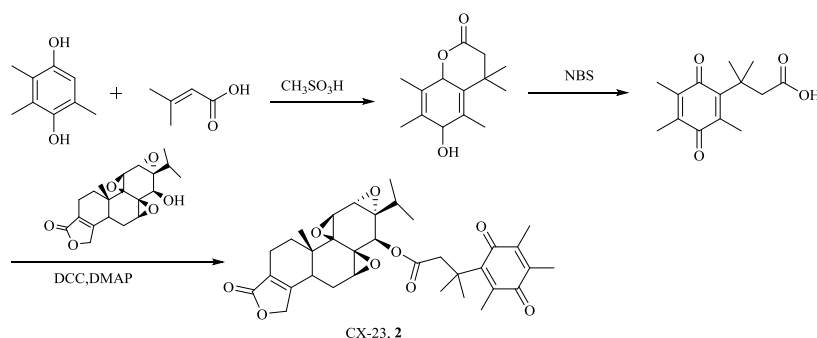


图2 CX-23的合成路线

Fig. 2 Synthesis of CX-23

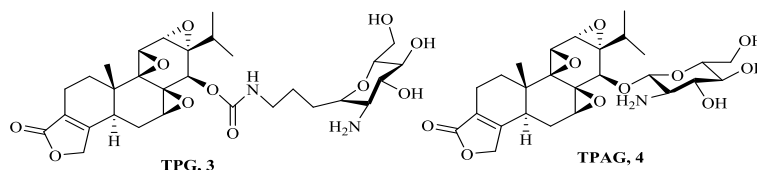


图3 TPG和TPAG的化学结构

Fig. 3 Structures of TPG and TPAG

葡萄糖转运蛋白(GLUTS)。肿瘤细胞则过度地表达 GLUTS,以便摄取更多的葡萄糖。因此可以利用这种肿瘤细胞的特异性,将药物与葡萄糖相连,使药物靶向肿瘤细胞上的 GLUTS,作用于肿瘤细胞,减少对正常组织的作用。He 等<sup>[16]</sup>采用琥珀酸酐为连接子,将雷公藤内酯醇和葡萄糖连接起来,合成出具有高水溶性的衍生物7和8,选择性地作用于肿瘤细胞中过度表达的 GLUTS(图4)。雷公藤内酯醇与琥珀酸酐在碱性的条件下发生酰化反应,生成衍生物5。5在4-二甲氨基吡啶(DMAP)和二环己基碳二亚胺(DCC)的作用下与被保护基保护的葡萄糖缩合生成中间体6,脱去葡萄糖上的苄基通过在钯碳存在下的氢化反应实现,得到化合物 glutriptide(7和8),其中化合物7的得率比8高。HEK293T 细胞增殖实验结果表明化合物7和8的 IC<sub>50</sub>值分别为268、615 nmol/L。化合物7展现出很好的抗肿瘤活性,并且与雷公藤内酯醇相比,在给药4周后在转移性前列腺癌小鼠模型上未见肿瘤复发。研究其作用机制,发现化合物7并不抑制XPB的活性,而抑制RNA聚合酶II介导的转录。

由于雷公藤内酯醇的毒性大,而且水溶性差,因此其摄入和治疗的有效性受到了很大限制。为

了提高雷公藤内酯醇在水中的溶解度,改善雷公藤内酯醇在生物体内的分布与代谢,Patil 等<sup>[17]</sup>通过三步反应,在14位引入磷酸氧基甲基,得到化合物9(图5),显示出很好的水溶性和稳定性,并且在体内和体外实验中证明化合物9可以转换为母体药物发挥抗肿瘤作用。给HT-29人结肠癌模型小鼠 ip 化合物9 0.3 mg/kg 观察到移植瘤的减小。化合物9可以腹腔或口服给药,在人卵巢癌小鼠模型表现出良好的耐受与有效性,其单药用于胰腺癌的治疗具有很好的应用前景,目前正在进行I期临床实验。

胺基是羟基的生物电子等排体,将雷公藤内酯醇14位的羟基转换为胺基可以改善化合物的理化性质、增加水溶性。有多种方法可以将羟基转换为胺基,但是大部分都不能运用到雷公藤内酯醇上。首先试图将雷公藤内酯醇14位羟基磺化,再用氨或是叠氮取代得到胺基。但是实验发现没有得到预期目标化合物,而是得到1个重排产物。其次,可以用雷公藤内酯醇通过还原胺化的方法合成最终产物,然而最后得到的产物是雷公藤内酯醇,并没有得到胺基雷公藤内酯醇。将羟基转换为胺基还可以使用 Ritter 反应得到,但是雷公藤内酯醇的三环氧对酸敏感,Ritter 反应不适合该底物。经过多种尝

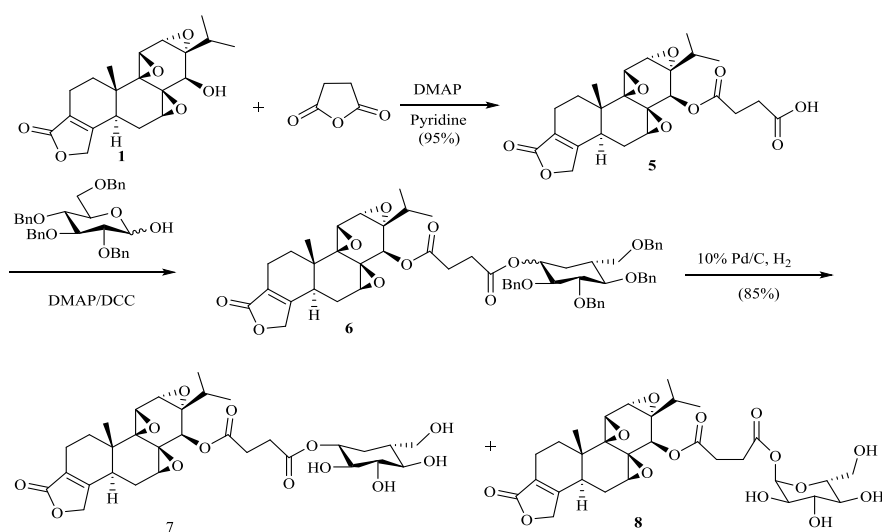


图4 Glutriptide的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of glutriptide

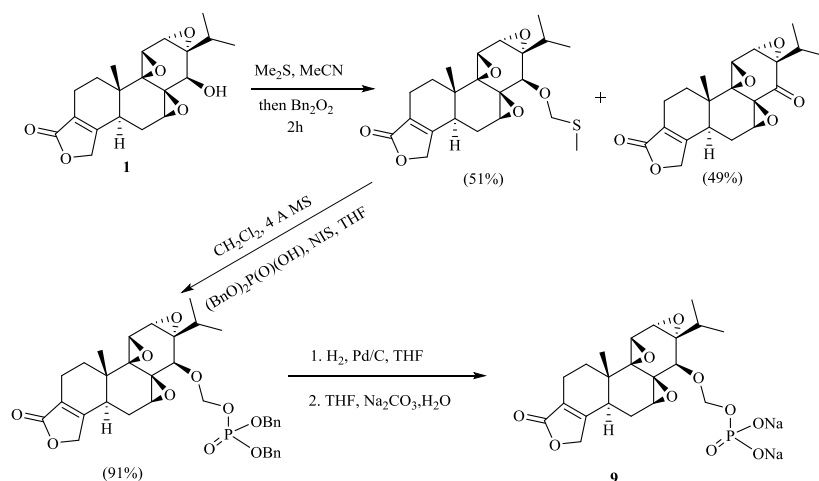


图5 化合物9的合成路线

Fig.5 Synthetic route of compound 9

试之后, Kaloun 等<sup>[18]</sup>使用控制的 Borch 还原胺化条件成功将雷公藤内酯醇的 14 位羟基转换成氨基, 收率为 16%, 另外得到 35% 的雷公藤内酯醇。随后他们又对所获得的化合物 7 做了初步的化学衍生得到化合物 11~16(图 6), 并测试了抗肿瘤活性。研究发现 14 位引入胺基后, 使化合物的水溶性提高, 但是活性降低。在体外细胞实验中, 仅观察到 14-氨基雷公藤内酯醇 10(HCT-116: IC<sub>50</sub>=772 nmol/L) 和 *N*-甲酰基-14-氨基雷公藤内酯醇 11(HCT-116: IC<sub>50</sub>=356 nmol/L) 能保持一定的细胞毒活性, 但是它们的细胞活性比起雷公藤内酯醇(HCT-116: IC<sub>50</sub>=4.7 nmol/L) 下降了很多。特别是引入较大基团后形成化合物 12~16, 观察到活性丧失。

C14 位羟基在过去相当长的一段时间里被认为是活性必须基团, 对其进行修饰可能会使雷公藤内

酯醇的生物活性降低, 所以对于 14 位羟基的修饰都是以引入水溶性基团, 增加雷公藤内酯醇的水溶性为主。但是随着将 14 位羟基由 F 替代<sup>[19]</sup>, 或者用环氧化修饰成功之后<sup>[20]</sup>, 雷公藤内酯醇的 14 位逐渐成为活性非必需基团, 可以在 14 位进行结构修饰。Xu 等<sup>[21]</sup>设计合成了两类含有  $\alpha$ -羟基的衍生物。其中化合物 23~42 的合成路线见图 7, 化合物 17 溶解于四氢呋喃(THF)中, 往溶液中加入(异丙氧基二甲基硅基)甲基氯化镁, 回流条件下得到中间体 18 和 19。化合物 18 和 19 经 Tamao 氧化得到相应的醇, 随后在 TEMPO 和三氯异氰尿酸存在下将伯醇氧化为酮, 最后还原胺化得到目标化合物 23~42, 其结构见图 8。

目标化合物 46~48 的合成则是通过化合物 43 为起始原料, 先利用叠氮化钠进攻环氧环得到化合

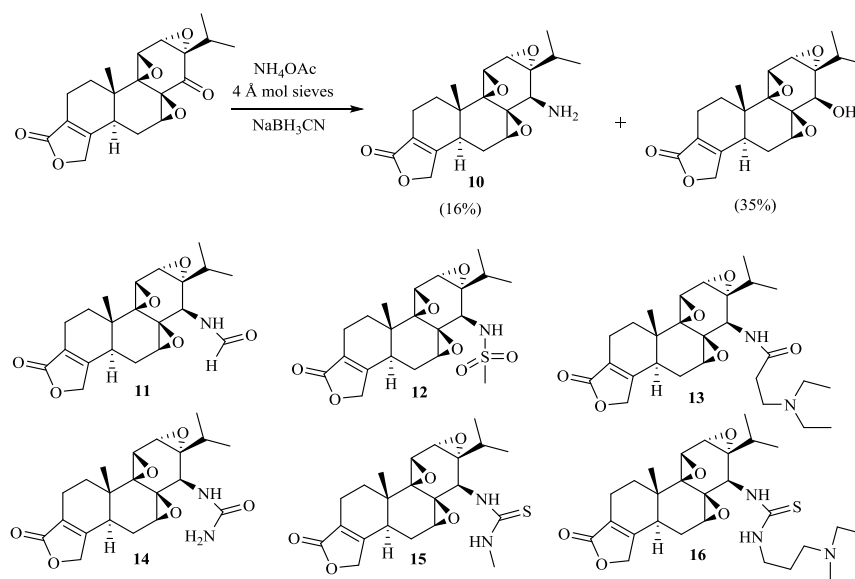


图6 化合物10~16的化学结构

Fig. 6 Structures of compounds 10-16

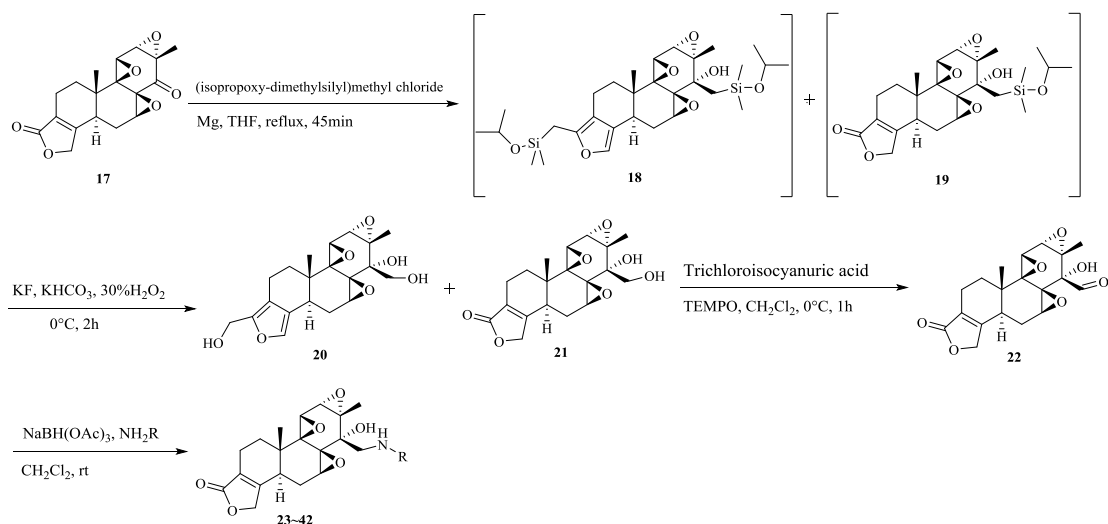


图7 化合物23~42的合成路线

Fig.7 Synthetic route of compounds 23-42

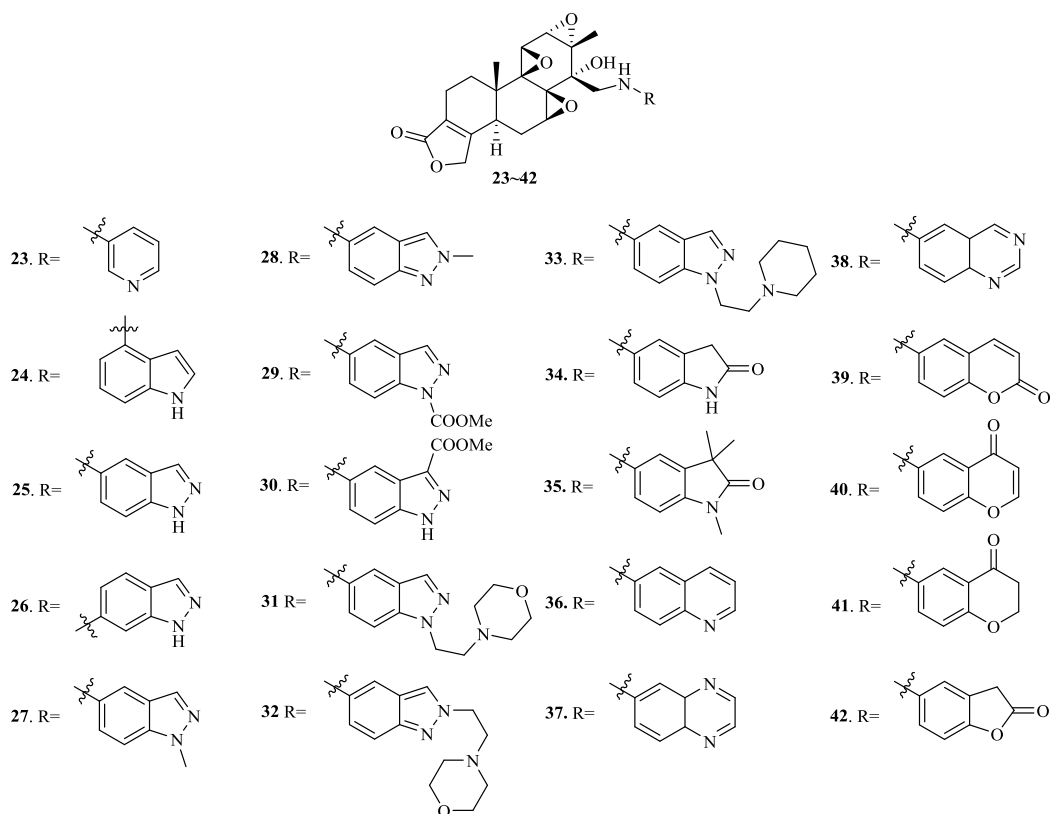


图8 化合物23~42的结构式

Fig.8 Structures of compounds 23-42

物44,再与各种炔烃作用得到1*H*-1,2,3-三唑衍生物46~48(图9)。他们在C14位引入了1个和甲基相连的杂环之后,测试了化合物对卵巢癌细胞株(SKOV-3)和前列腺癌细胞株(PC-3)的抗肿瘤活性。与Kaloun等的实验相比,同样是引入了大体积基团,Xu等改造后的雷公藤内酯醇衍生物保留了雷公藤内酯醇的抗肿瘤活性。一系列C-14β-芳杂环

胺甲基取代衍生物23~42对所测试的两个细胞株均有活性,其IC<sub>50</sub>值为11.7~2 807 nmol/L。其中活性最强的衍生物与雷公藤内酯醇的活性相当(SKOV-3:IC<sub>50</sub>=11.7 nmol/L)。总的来说缺电子的杂环胺甲基取代的活性较富电子的杂环胺甲基的活性弱。三氮唑甲基取代的衍生物46~48均失去了抗肿瘤活性。值得注意的是,化合物31(SKOV-



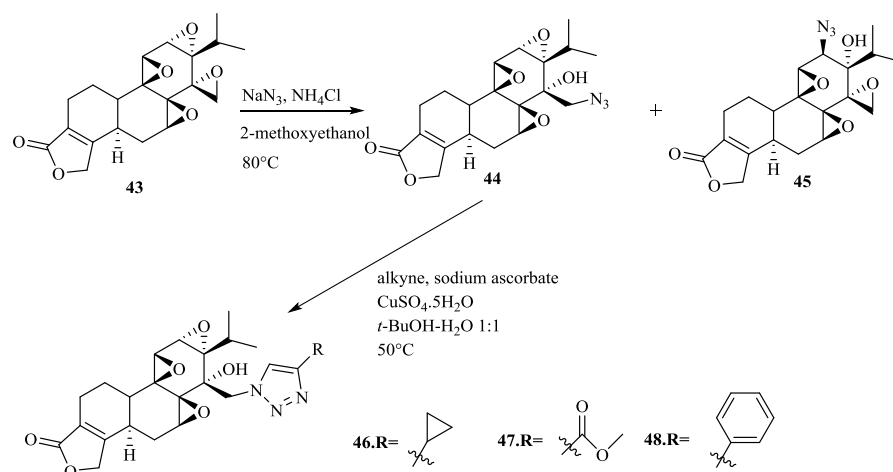


图9 化合物46~48的合成路线

Fig. 9 Synthetic route of compounds 46-48

3:IC<sub>50</sub>=36.4 nmol/L; PC-3:IC<sub>50</sub>=36.6 nmol/L)在细胞实验和体内实验中对多种肿瘤细胞和人前列腺癌小鼠移植瘤展现出很好的抑制效果<sup>[22]</sup>。

## 2 不饱和五元内酯环的结构改造和修饰

在最初的构效关系研究中,不饱和五元内酯环被认为是雷公藤内酯醇的活性基团之一。结构改造主要是为了改善雷公藤内酯醇的水溶性,所合成的化合物被认为在体内可以重新转换为雷公藤内酯醇发挥抗肿瘤作用。

为了探索不饱和五元内酯环的作用,有必要研究3,4位不饱和双键的作用,五元环19位取代的性质以及用不同环系取代五元内酯环的效果。因此

Xu等<sup>[23]</sup>改造了五元内酯环,合成了4种不同类型的雷公藤内酯醇衍生物49~63(图10),并且评价了其对人卵巢癌细胞和前列腺癌细胞的抑制活性。结果显示,五元内酯环是雷公藤内酯醇的必需基团,维持着分子的空间结构,定义了整个分子的电子性质,但是并不是不可以对五元内酯环进行修改。饱和的五元内酯环衍生物49/50, C3羰基柔性空间衍生物51/52还有化合物53与对照相比显示较弱的或无活性的细胞毒性。但是除了化合物56,呋喃环衍生物54、55和57显示出一定的细胞毒活性。将五元内酯环改造为18位连有氢键供体或受体的呋喃环54~57仍保持着中等的抗肿瘤活性。19位取代

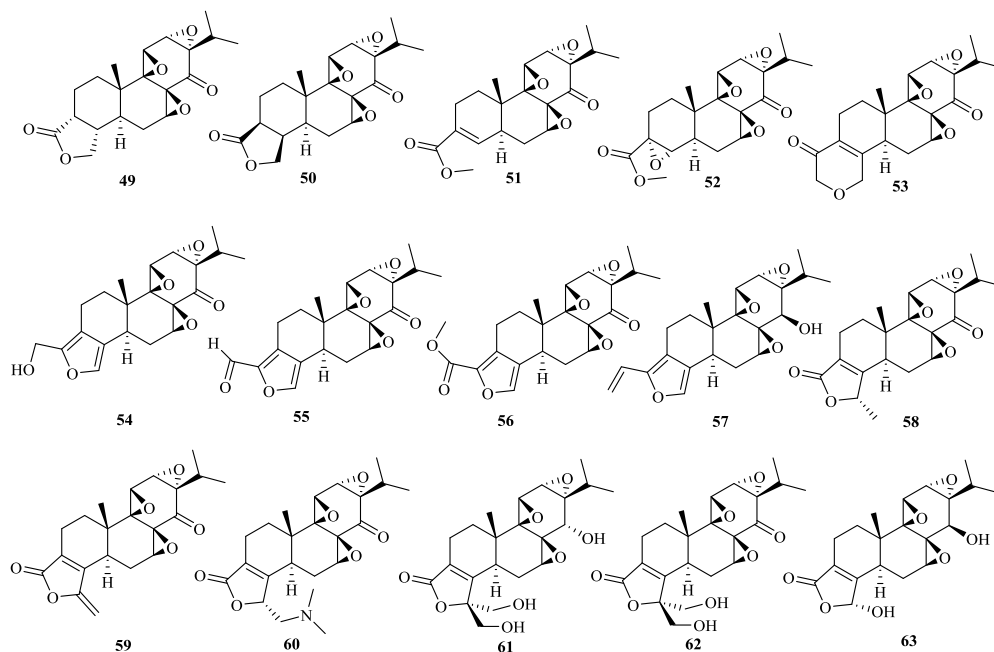


图10 化合物49~63的化学结构

Fig.10 Structures of compounds 49-63

基的极性对活性影响非常显著,连上极性基团后发现活性的消失(化合物 **61** 和 **62**),而 C19 位甲基,甲烯基和二甲基氨基甲基取代的化合物 **58~60** 显示出中等强度的抗肿瘤活性。

### 3 B 环的结构改造和修饰

由于雷公藤内酯醇的 B 环缺乏可以用于修饰改造的活性基团,对于 B 环的构效关系研究报道较少<sup>[24]</sup>。Xu 等<sup>[25]</sup>在 5 位,6 位引入羟基、环氧环、卤素,将 7 位,8 位改为烯键和  $\alpha$ -环氧环,设计了一系列雷公藤内酯醇衍生物 **64~82**(图 11)。二氧化硒与底物加入到二氧六环中回流 24 h 后,选择性地 5 位引入羟基(**64**、**66** 和 **70**)。使用 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)或 *N*-氯代琥珀酰亚胺(NCS)在偶氮二异丁腈(AIBN)的作用下得到 5 位氯代或者是 5 位溴代的目标产物(**65**、**68**、**69**、**71** 和 **72**)。由于化合物 **1** 在 NCS 和 AIBN 的条件下反应,不能得到化合物 **83**。随后试图采用将化合物 **68** 的酮羰基还原的方法获得化合物 **83**,但是结果得到的化合物是 **74** 和 **75**(图 12)。化合物 **67**、**73** 和 **76~80** 的合成方法见图 13。使用二甲基基三氟化硫(DAST)反应得到 5 位氟化的化合物 **67** 和化合物 **73**。在催化量的 CuCl 存在下,使用间氯过氧苯甲酸将化合物 **73** 转换为化合物

**76**。随后在稀释的硫酸和回流条件下,化合物 **76** 的 5,6 位环氧环开环得到顺式和反式构象的 2 个二醇化合物 **77** 和 **78**。最后化合物 **75** 通过硼氢化钠还原得到化合物 **79** 和 **80**。化合物 **1** 在硼氢化锂和三氟化硼乙醚条件下开环得到 8 位,14 位二醇中间体,中间体通过乙酸酐和吡啶选择性的保护 14 位羟基得到化合物 **85**,随后经过脱氢,脱保护和环氧化反应得到化合物 **82** 和化合物 **1**(图 14)。

抗肿瘤活性研究显示该系列衍生物在 5 位、6 位引入羟基,环氧环,卤素或者烯键后,在用人胶质瘤细胞 U251 和前列腺癌细胞 PC-3 进行的研究中均能保持一定的细胞毒活性,衍生物 **77~80** 的细胞毒活性较弱。在 PC-3 细胞的增殖实验中,5 位被氯取代化合物 **68** 的 IC<sub>50</sub> 为 85 nmol/L。对于 7 位,8 位修饰后的化合物(**81** 和 **82**)的活性测试结果表明 7 位,8 位的  $\beta$ -环氧环是一个必要基团,维持整个分子的空间构型。

### 4 基于 13 位异丙基的改造和修饰

为了探索 13 位异丙基是否为活性必需基团。16-羟基雷公藤内酯醇被全合成出来。有人利用 2-甲氧基肉桂酸为原料,通过多步反应得到关键中间体 **87**<sup>[26]</sup>。利用硝酸铈和 Jones 试剂,使得化合物 **87**

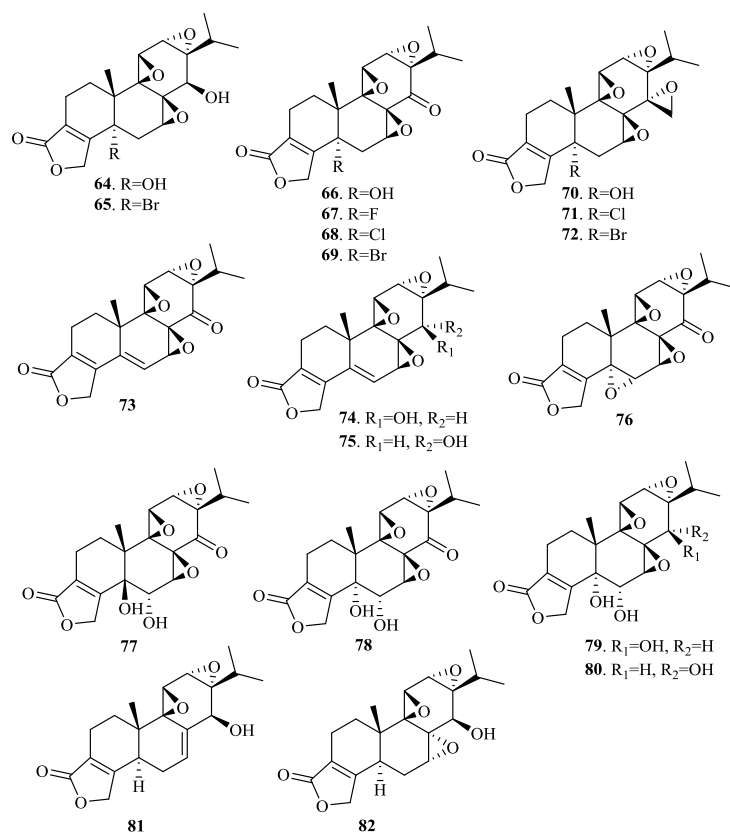


图 11 化合物 **64~82** 的化学结构  
Fig.11 Structure of compounds **64~82**

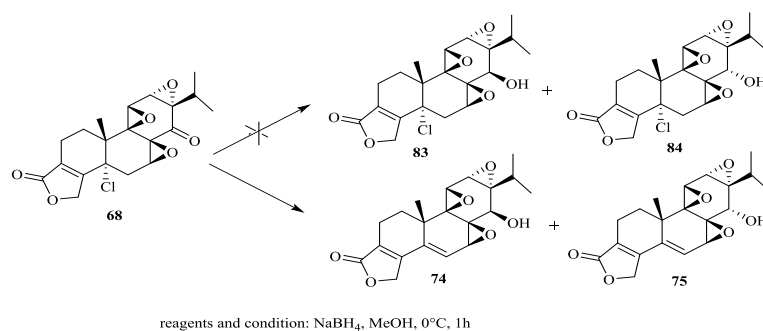


图12 化合物74和75的合成路线

Fig.12 Synthetic route of compounds 74 and 75

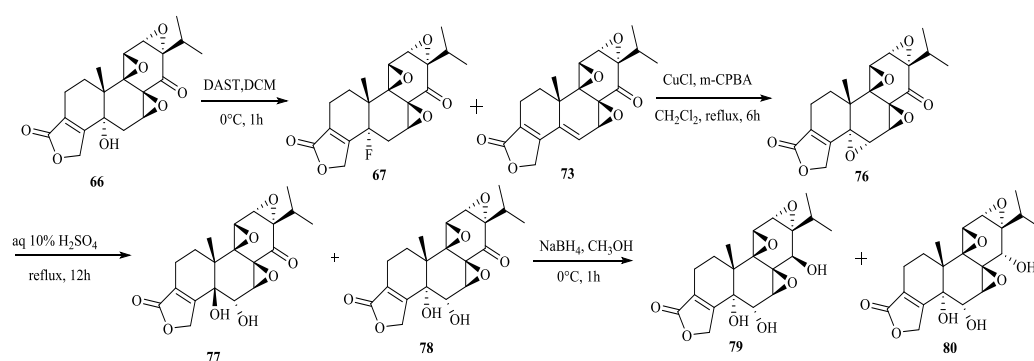


图13 化合物67,73和76~80的合成路线

Fig.13 Synthetic route of compounds 67,73 and 76-80

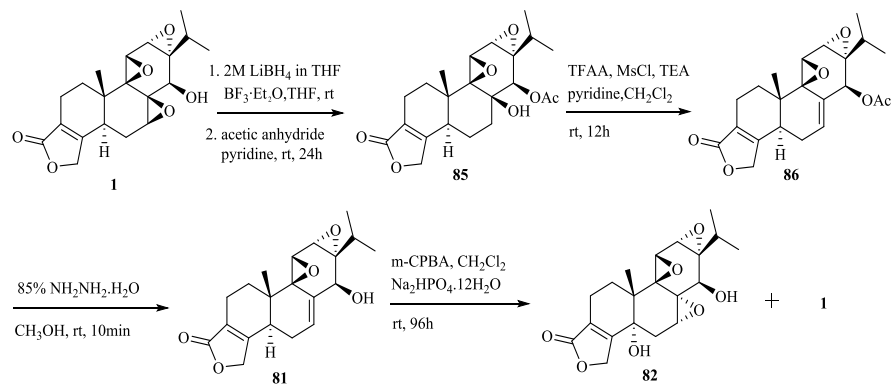


图14 化合物81和82的合成路线

Fig.14 Synthetic route of compounds 81 and 82

苯位氧化,继而用 $BBr_3$ 脱去甲基保护。1-溴-2-丁基与羟基反应取代得到烯丙基醚类化合物 $90$ ,通过Claisen重排得到化合物 $91$ 。 $91$ 末端的烯键在催化量的 $OsO_4$ 和 $NaIO_4$ 存在下被氧化切断得到醛类化合物 $92$ ,经硼氢化钠还原得到相应的醇。然后在高碘酸的作用下得到单环氧化中间体 $93$ 。随后引入9位,11位和12位,13位环氧环,酮羰基还原得到16-羟基雷公藤内酯醇 $96$ (图15)。13位结构改造( $97\sim 102$ )初步的构效关系研究表明在13位引入合适的基团可以保留抗肿瘤活性。

2016年, Yang等<sup>[27]</sup>也公布了一系列的13位修饰的雷公藤内酯醇,并测试了抗肿瘤活性(图16)。13位氢取代的衍生物 $103$ (HCT-116:  $IC_{50}=537$  nmol/L)和13位3-羧基丙基取代衍生物 $119$ (HCT-116:  $IC_{50}=560$  nmol/L)保持着细胞毒性,但是抑瘤效果略逊于雷公藤内酯醇。C13位(2-羟基乙基)取代衍生物 $105$ 和 $106$ , C13位(2-羟基丁基)取代衍生物 $120$ 和C13位(环丙基甲基)取代 $111$ 依然显示出较好的抗HCT-116肿瘤细胞株的活性。不同于过去的表雷公藤内酯醇的活性没有雷公藤内酯醇强的构效



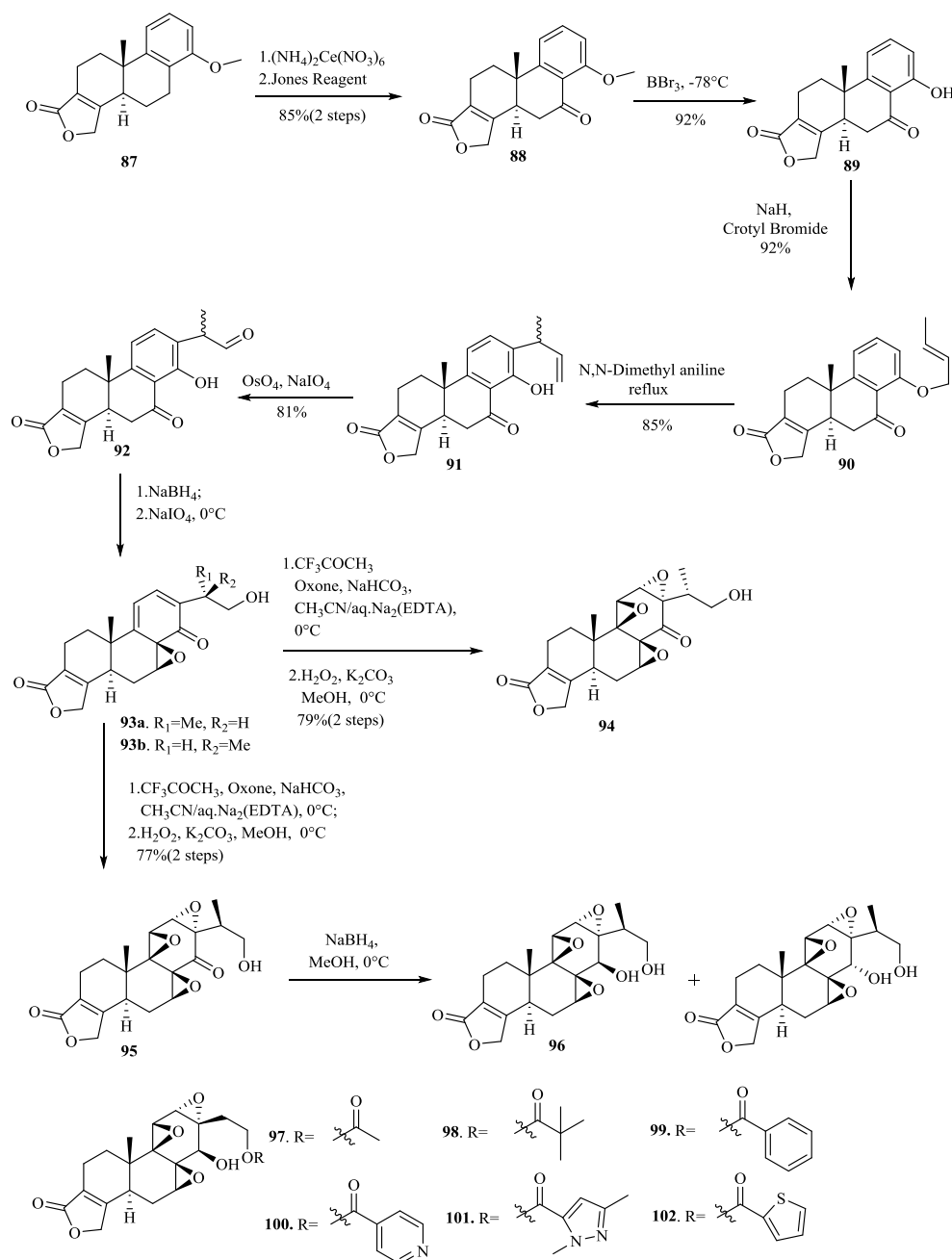


图15 化合物96的合成路线以及化合物97~102的化学结构

Fig.15 Synthetic route of compound 96 and structures of compounds 97-102

关系,C14位差向异构体 **105** 和 **106** 具有几乎相同的  $IC_{50}$  值(分别为 70.7、74.7 nmol/L)。C13 位(1-羟基丁基-2-基)取代衍生物 **117** 和 **118** 依然显示出较好的细胞毒活性。尤其是(15*S*)-(1-羟基丁基-2-基)衍生物 **118** (HeLa:  $IC_{50}$ =2 nmol/L, MDCK:  $IC_{50}$ =270 nmol/L, Jurkat:  $IC_{50}$ <40 nmol/L, NIH3T3:  $IC_{50}$ =10 nmol/L)比起雷公藤内酯醇(HeLa:  $IC_{50}$ =87 nmol/L, MDCK:  $IC_{50}$ =1 200 nmol/L, Jurkat:  $IC_{50}$ =140 nmol/L, NIH3T3:  $IC_{50}$ =50 nmol/L)有更强的活性。C13 位(1,3-丙二醇-2-基)取代衍生物 **112** 和(环氧乙烷-

2-基)乙基取代衍生物 **109** 和 **110** 也能保留细胞毒活性,但是效果略低于雷公藤内酯醇,除了 C13 位(1*S*)-1((*R*)环氧乙烷-2-基)乙基取代衍生物 **110** 对于 NIH3T3 的  $IC_{50}$  为 40 nmol/L,强于雷公藤内酯醇对于 NIH3T3 的  $IC_{50}$ 。C13 位氨基甲酸酯取代的衍生物 **108**, **113**~**116** 总体而言显示出相近的或者略强于雷公藤内酯醇的细胞毒活性,在这几个化合物中 C-13 位 3-((丙基氨基甲酰)氧基)丙基取代衍生物 **113** 显示出很强的抗肿瘤活性(HCT-116:  $IC_{50}$ =8.4 nmol/L)。

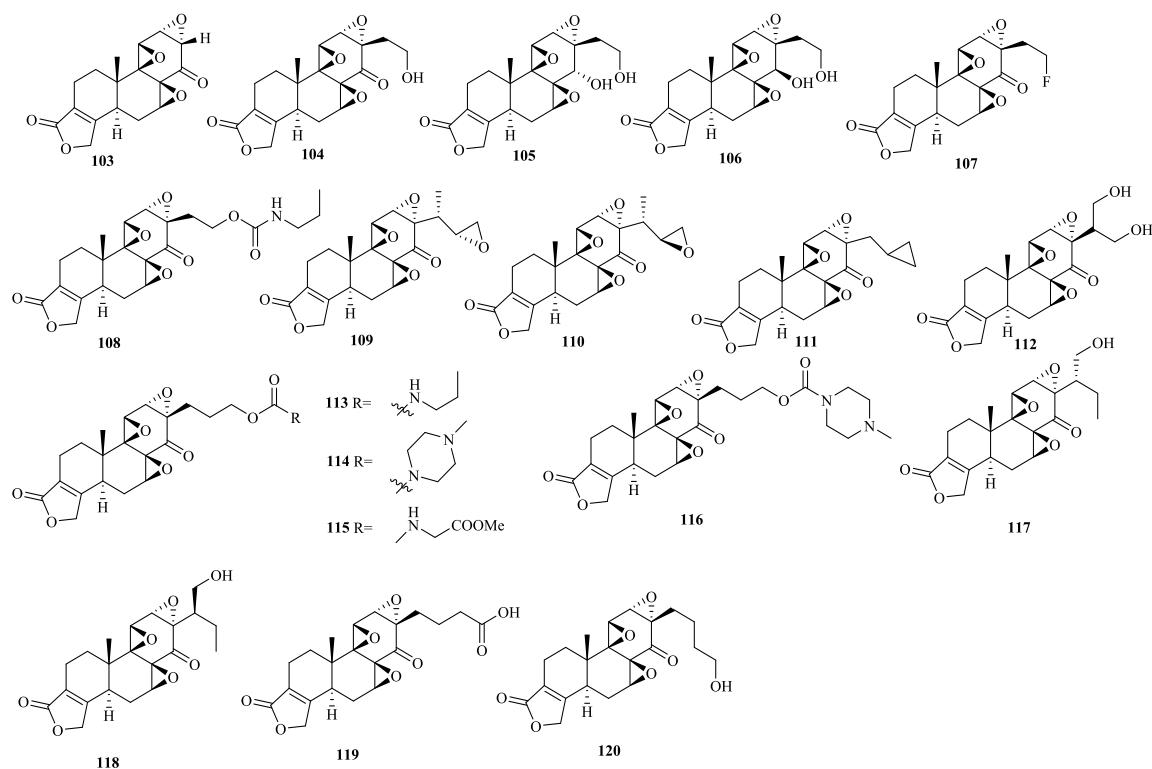


图16 化合物102~120结构式  
Fig.16 Structures of compounds 102-120

## 5 基于10位甲基的改造和修饰

Xu等<sup>[28]</sup>以松香酸为原料,通过22步反应获得了20位引入羟基的雷公藤内酯醇衍生物。初步的构效关系研究显示,20位引入羟基或是乙酰氧基的雷公藤内酯醇衍生物(121和123)的活性显著降低(图17)。比较20-羟基雷公藤内酯醇和雷公藤内酯醇的X射线晶体衍射发现:二者的分子空间结构基本重合,区别在于20位的甲基上。这说明20位甲基引入新的取代基时,极大程度地影响了整个分子的电子性质,从而使活性降低。

## 6 结语

雷公藤内酯醇以其独特的结构类型以及很强的生物活性一直以来吸引着众多有机化学家和药物化学家们的关注。但是它的水溶性差以及严重的毒性限制了其临床使用,有人通过剂型改造增加其水溶性<sup>[29]</sup>。因此,为了克服这些问题,一些简洁高效的雷公藤内酯醇衍生物的全合成或是半合成路线被开发出来。得益于这些合成进展,各种雷公藤内酯醇衍生物被合成出来,并测试了生物活性,以期获得高效、低毒的结构类似物。

近五年来对雷公藤内酯醇衍生物的开发主要针对14位羟基、不饱和五元内酯环、B环、13位异丙基和10位甲基的结构改造。通过对这些官能团的

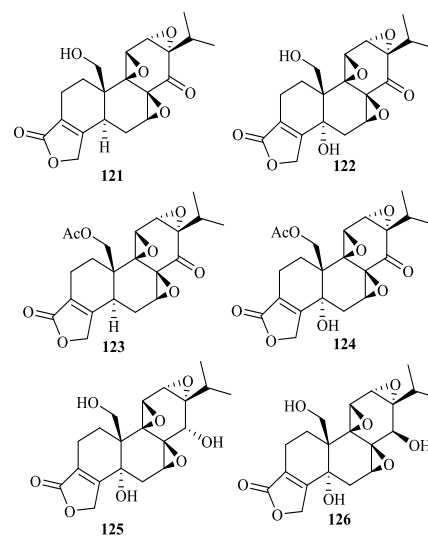


图17 化合物121~126的化学结构  
Fig.17 Structures of compounds 121-126

修饰,合成了若干雷公藤内酯醇的前药和具有不同可能活性基团的雷公藤内酯醇衍生物。大部分衍生物的活性与雷公藤内酯醇相比都有不同程度的降低,毒性也相应减小,表明毒性和活性存在一定的关系。但是与此同时也发现了几个具有良好开发前景的雷公藤内酯醇衍生物,例如化合物31和化合物9。

总结这些结果可以发现以下5点:(1)对14位

羟基进行前药设计可以增加雷公藤内酯醇的水溶性,肿瘤靶向性,同时可以降低毒性。14位 $\beta$ -羟基并非活性必需基团,在 $\beta$ 位引入杂环胺甲基后仍能保留抗肿瘤活性。14位 $\beta$ -羟基被 $\beta$ -胺基取代后,活性和毒性均下降。(2)五元内酯环是雷公藤内酯醇的必需基团,维持该分子的空间结构。C18-位取代基的氢键效应可能是保持活性的关键因素,五元内酯环C18位被具有氢键给体或受体的呋喃环取代后仍可保持活性,C19位对取代基的极性因素非常敏感。(3)5位引入卤素后仍能保持抗肿瘤活性。7,8位环氧环被改造为双键或 $\alpha$ -环氧环后活性明显降低,但是7,8位环氧的还原开环会使雷公藤内酯醇的活性略为降低,而明显降低毒性。(4)C13-位异丙基被合适基团取代后仍可保持活性。(5)10位甲基连上羟基之后,活性丧失。

上述新的构效关系研究有的改变了对雷公藤内酯醇构效关系的原来认识,有的丰富了传统的构效理论,使人们对雷公藤内酯醇的构效关系有了更深刻的了解,指导今后对雷公藤内酯醇衍生物的研发。可以总结为以下几点收获:(1)合理地设计具有高水溶性、高生物活性、良好的ADME性质并且毒性较低的新型雷公藤内酯醇衍生物。例如设计对XPB的ATP酶抑制作用小的新型雷公藤内酯醇衍生物,以避免这个既产生生物活性又产生系统性毒性的靶点。(2)引入氮原子或是含氮杂环是一个对雷公藤内酯醇进行结构修饰的有效策略。引入氮原子可以成盐、提高水溶性,控制脂水分配系数、提供H键供体或受体。(3)雷公藤内酯醇许多位点缺少活性官能团,导致构效关系研究不够充分。所以要设计更多全合成或半合成的新路线,引入活性基团,合成出新的雷公藤内酯醇衍生物。

为了寻找特异性高,治疗窗宽的雷公藤内酯醇衍生物,医药工作者们将继续对雷公藤内酯醇进行探索。相信随着其作用机制的深入研究,构效关系的不断丰富,将会有更多能被临床应用的雷公藤内酯醇衍生物被开发出来。

#### 参考文献

- [1] 中华本草编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999: 4134.
- [2] 夏焱, 段宏泉, 张铁军, 等. 雷公藤属药用植物的研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36(7): 1093-1096.
- [3] 张亮, 张正行, 安登魁. 雷公藤属植物化学成分研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 1990(4): 251-256.
- [4] Kupchan S M, Court W A, Daily R G, et al. Triptolide and triptolide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from *Tripterygium wilfordii* [J]. J Am Chem Soc, 1972, 94(20): 7194-7195.
- [5] 徐晓昱, 郑伟娟, 华子春. 雷公藤内酯醇抗肿瘤作用机理研究进展 [J]. 中国医药生物技术, 2009, 4(5): 367-369.
- [6] 梅之南, 杨祥良, 徐辉碧. 雷公藤内酯醇的药理研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(9): 557-558.
- [7] Cheng Y L, Ye J R, Lin D J, et al. Some toxicities of triptolide in mice and dogs [J]. Acta pharmacol. Sin, 1981, 2(1):70.
- [8] 黄晓威, 林友文, 陈晓春. 雷公藤内酯醇C14位羟基结构修饰及抗肿瘤活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 26(10):1719-1722.
- [9] 张凡, 李援朝. 雷公藤内酯醇的结构修饰研究进展[J]. 药学学报, 2004, 39(10):857-864.
- [10] Zhou Z L, Yang Y X, Ding J, et al. Triptolide: structural modifications, structure-activity relationships, bioactivities, clinical development and mechanisms [J]. Nat Prod Rep, 2012, 29(4): 457-475.
- [11] 李征, 李援朝. 结构多样性与构效关系——雷公藤新药研究与开发[J]. 化学进展, 2009, 21(12): 2483-2491.
- [12] Liu M, Song W, Du X, et al. NQO1-Selective Activated Prodrug of Triptolide: Synthesis and Antihepatocellular Carcinoma Activity Evaluation [J]. ACS Med Chem Lett, 2018, 9: 1253-1257.
- [13] Zhou P, Sun X, Gong T, et al. Conjugating glucosamine to triptolide to enhance its protective effect against renal ischemia-reperfusion injury and reduce its toxicity [J]. J Drug Target, 2014, 22(3): 200-210.
- [14] Fu Y, Lin Q, Gong T, et al. Renal-targeting triptolide-glucosamine conjugate exhibits lower toxicity and superior efficacy in attenuation of ischemia/reperfusion renal injury in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(11): 1467-1480.
- [15] Qi B, Wang X, Zhou Y, et al. A renal-targeted triptolide aminoglycoside (TPAG) conjugate for lowering systemic toxicities of triptolide [J]. Fitoterapia, 2015, 103: 242-251.
- [16] He Q L, Minn I, Wang Q, et al. Targeted delivery and sustained antitumor activity of triptolide through glucose conjugation [J]. Angew Chem, 2016, 128(39): 12214-12218.
- [17] Patil S, Lis L G, Schumacher R J, et al. Phosphonoxyethyl prodrug of triptolide: Synthesis, physicochemical characterization, and efficacy in human colon adenocarcinoma and ovarian cancer xenografts [J]. J Med Chem, 2015, 58(23): 9334-9344.
- [18] Kaloun E B, Long C, Molinier N, et al. Partial synthesis

- of 14-deoxy-14-aminotriptolide [J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57(17): 1895-1898.
- [19] Aoyagi Y, Hitotsuyanagi Y, Hasuda T, et al. Fluorination of triptolide and its analogues and their cytotoxicity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 2459-2463.
- [20] Li Z, Zhou Z L, Miao Z H, et al. Design and synthesis of novel C14-hydroxyl substituted triptolide derivatives as potential selective antitumor agents [J]. *J Med Chem*, 2009, 52: 5115-5123.
- [21] Xu H, Tang H, Feng H, et al. Design, synthesis and anticancer activity evaluation of novel C14 heterocycle substituted epitriptolide [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 73: 46-55.
- [22] Xu H, Fan X, Zhang G, et al. LLDT-288, a novel triptolide analogue exhibits potent antitumor activity in vitro and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1004-1009.
- [23] Xu H, Tang H, Feng H, et al. Design, synthesis and structure - activity relationships studies on the D ring of the natural product triptolide [J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9(2): 290-295.
- [24] Li Y C, Zuo J P, Zhang F, et al. Triptolide derivatives and their uses [P]. US2007/0197476. 2007-01-29.
- [25] Xu H, Chen Y, Tang H, et al. Semisynthesis of triptolide analogues: Effect of B-ring substituents on cytotoxic activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(24): 5671-5674.
- [26] Xu H, Tang H, Feng H, et al. Divergent total synthesis of triptolide, triptonide, triptidiolide, 16-hydroxytriptolide, and their analogues [J]. *J Org Chem*, 2014, 79(21): 10110-10122.
- [27] Yang D, Gao Q, Xue J J, et al. Polycyclic epoxides and compositions thereof with anti-cancer activities [P]. WO2016/181312 A1. 2016-11-17.
- [28] Xu H, Tang H, Yang Z, et al. Synthesis and biological evaluation of 20-hydroxytriptonide and its analogues [J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(19): 3107-3115.
- [29] 阙慧卿, 陈洪, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇纳米脂质体温敏凝胶的制备与鼻腔黏膜渗透性考察 [J]. *中草药*, 2017, 48(17): 3517-3522.