

九节龙皂苷 I 衍生物的合成及细胞毒活性研究

党欢, 武锋, 王鹏远, 王晓娟*

第四军医大学口腔医院 药剂科, 军事口腔医学国家重点实验室, 陕西 西安 710032

摘要: **目的** 对九节龙皂苷 I 进行结构修饰得到新的结构类似物, 并对其抗肿瘤活性进行研究。 **方法** 通过对九节龙皂苷 I 的 30 位醛基进行氧化、还原或氨基化合物的缩合得到一系列新的化合物, 并采用 MTT 法对合成的衍生物进行 9 种人癌细胞毒活性研究, 通过 IC_{50} 来评价其抗肿瘤活性。 **结果** 得到的新化合物 **a**、**b**、**d** 和中间体 **c**, 分别为氢化九节龙皂苷 I、加氧九节龙皂苷 I、九节龙皂苷缩 4-苄基-3-氨基硫脲和九节龙皂苷缩胍基二硫代甲酸甲酯; 其中化合物 **a** 和中间体 **c** 对常见的 9 种人癌细胞 IC_{50} 相比原皂苷均降低 ($P < 0.05$), 说明其对肿瘤细胞的抑制能力较原皂苷增强。 **结论** 通过对九节龙皂苷 I 进行结构修饰, 能够使其抗肿瘤活性增强。

关键词: 九节龙; 九节龙皂苷 I; 抗肿瘤活性; 结构修饰; 氢化九节龙皂苷 I; 加氧九节龙皂苷 I; 九节龙皂苷缩 4-苄基-3-氨基硫脲; 九节龙皂苷缩胍基二硫代甲酸甲酯

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)16-2316-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.16.007

Synthesis and cytotoxic activities of ardisipusilloside I derivatives

DANG Huan, WU Feng, WANG Peng-yuan, WANG Xiao-juan

State Key Laboratory of Military Stomatology, Department of Pharmacy, Stomatology Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: **Objective** To seek novel compounds with better antineoplastic activities by modifying the structure of ardisipusilloside I (ADS I) isolated from *Ardisia pusilla*. **Methods** A series of ADS I derivatives were synthesized through oxidation, reduction, and condensation on C-30 aldehyde group, and the antineoplastic activities of these compounds against nine kinds of human cancer cells were evaluated by MTT assay. **Results** Four derivatives **a**, **b**, **d**, and **c** were respectively named as hydrogenated ardisipusilloside I, ardisipusilloside I oxide, ardisipusilloside 4-benzyl-3-thiosemicarbazide, ardisipusilloside methyl hydrazinecarbodithioate. Compound **a** and **c** had lower IC_{50} than the lead compound on nine kinds of human cancer cells ($P < 0.05$), which indicated that they could enhance the antineoplastic activities when compared with ADS I. Four derivatives of ADS I were synthesized, among which compounds **a** and **c** had lower IC_{50} than the lead compound ($P < 0.05$). **Conclusion** Through structural modification of ADS I, the antineoplastic activities are enhanced.

Key words: *Ardisia pusilla* A. DC.; ardisipusilloside I; antineoplastic activity; structure modifying; hydrogenated ardisipusilloside I; ardisipusilloside I oxide; ardisipusilloside 4-benzyl-3-thiosemicarbazide; ardisipusilloside methyl hydrazinecarbodithioate

川产九节龙 *Ardisia pusilla* A. DC. 系紫金牛科紫金牛属植物的全草, 九节龙皂苷 (ardipusilloside, ADS) 是从该全草中分离出的单体, 分子式为 $C_{53}H_{86}O_{22} \cdot 2H_2O$, 相对分子质量为 1 074^[1], 经初步药理实验研究表明 ADS 具有提高免疫功能和抑制肿瘤细胞增殖和转移的作用^[2]。

本课题组前期已从川产九节龙中分离得到了 3 个新的结构相似的三萜皂苷^[1,3], 分别命名为九

节龙皂苷 I (ardipusilloside I, ADS I)、九节龙皂苷 II (ardipusilloside II, ADS II)、九节龙皂苷 III (ardipusilloside III, ADS III), 属于齐墩果烷型五环三萜类化合物, 结构见图 1。前期研究表明 ADS I 和 ADS III 有良好的抗肿瘤活性, ADS I 能明显抑制人脑胶质瘤 U87 细胞 (IC_{50} 为 4.05 $\mu\text{mol/L}$)^[4]、SHG-44 细胞 (IC_{50} 为 9.12 $\mu\text{mol/L}$)^[5] 的生长, 可引起胶质瘤细胞凋亡, 且不影响脑内正常胶质细胞;

收稿日期: 2013-12-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (30973952); 陕西省资源主导型产业关键技术 (链) 项目 (2011KTCL03-01)

作者简介: 党欢, 女, 在读研究生, 研究方向为九节龙皂苷及其衍生物抗癌活性研究。Tel: (029)84773998 E-mail: danghuan1226@126.com

*通信作者 王晓娟 Tel: (029)84776189 E-mail: wxjyh231@fmmu.edu.cn

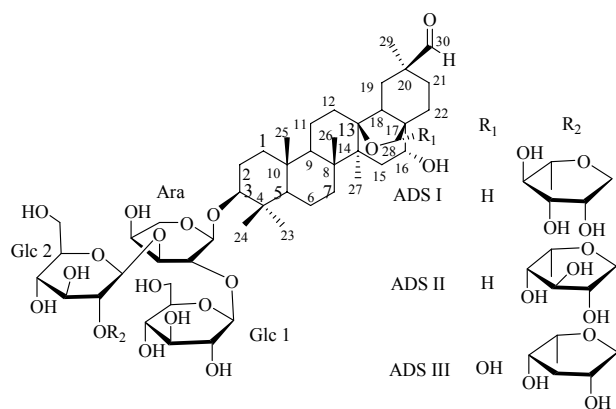


图1 九节龙皂苷 I~III 的结构式

Fig. 1 Structures of ADS I—III

ADS I、ADS II 和 ADS III 能同时诱导 U251 细胞 (IC_{50} 分别为 1.55、2.20、3.33 $\mu\text{mol/L}$) 凋亡^[3]。

然而皂苷类化合物普遍存在溶血、难以透过血脑屏障、在肠道内难以吸收等缺陷^[6-7]，因此丰富皂苷化合物库，寻找到理化性质和生物活性更好的皂苷有重要意义。本课题组以 ADS I 为先导化合物，对其 30 位醛基进行结构修饰，设计引入含有氧、氮和硫等极性原子的基团，合成了新的化合物 **a**、**b**、**d** 和中间体 **c**，分别为氢化九节龙皂苷 I、加氧九节龙皂苷 I、九节龙皂苷缩 4-苄基-3-氨基硫脲和九节龙皂苷缩脒基二硫代甲酸甲酯。体外筛选结果发现化合物 **a** 和中间体 **c** 的抗肿瘤作用强于原皂苷。

1 仪器与试剂

Bruker AV—400 型核磁共振仪 (瑞士 Bruker 公司); Q-TOF 质谱仪 (Micromass 公司); Synergy HT 多功能酶标检测仪 (美国 BioTek 公司); HEPA Class 100 型二氧化碳培养箱 (Thermo Electron 公司); TE—2000 型倒置显微镜 (Nikon 公司); 洁净工作台 (苏净集团苏州安泰空气技术有限公司); 2~100 μL 单道可调微量移液枪 (德国 Brand 公司)。

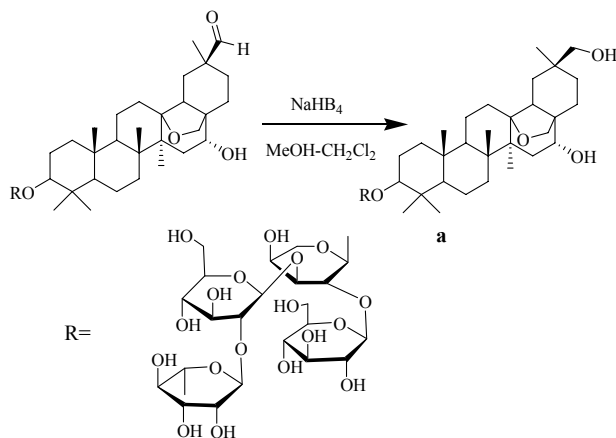
ADS I 由本实验室提供 (质量分数 > 98%)。柱色谱用硅胶、薄层色谱硅胶板 (青岛海洋化工有限公司)。DMEM 高糖培养基、胎牛血清购自美国 HyClone 公司，胰蛋白酶和青链霉素混合液购自北京 Solarbio 公司，噻唑蓝 (MTT) 购自美国 Amersco 公司。其他试剂均为市售分析纯。

2 衍生物的合成

2.1 化合物 **a** 的合成

ADS I (200 mg, 0.19 mmol) 加入甲醇 (4 mL) 及二氯甲烷 (6 mL) 混合溶液中。NaBH₄ (7 mg, 0.19 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中，冰浴下加入九节

龙皂苷 I 溶液中，0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 h。停止反应后，加入 1 mol/L 盐酸使溶液 pH 值为 7，旋转蒸发去除溶剂，粗品经柱色谱分离 (三氯甲烷-甲醇 5:1)，得到化合物 **a** (120 mg)，产率 57%。合成路线见图 2。ESI-MS m/z : 1 099.6 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.35 (1H, s, 30-OH), 5.13 (1H, s, 16-OH), 5.09 (1H, s, Rha-H-1), 4.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, Glc1-H-1), 4.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Glc2-H-1), 4.87 (1H, m, Rha-H-5), 4.75~4.71 (2H, m, Rha-H-2~3), 4.73~4.66 (1H, m, Ara-H-1), 4.56~4.49 (4H, m, Ara-H-2~3, Glc2-H-6a, Glc1-H-6a), 4.44~4.39 (4H, m, Ara-H-4, 5a, Glc1-H-3, 6b), 4.32~4.26 (4H, m, Rha-H-4, Glc2-H-2, 6b, Glc1-H-4), 4.18 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, Glc2-H-3), 4.00~3.98 (1H, m, Glc2-H-4), 3.98~3.93 (2H, m, Glc1-H-2, 5), 3.86~3.78 (2H, m, Ara-H-5b), 3.75 (2H, s, H-28), 3.48 (2H, s, H-30), 3.15 (1H, m, H-16), 3.34~2.98 (2H, m, H-3, Glc2-H-5), 1.79~1.72 (4H, t, $J = 6.1$ Hz, H-18, Rha-H-6), 1.57~1.51 (6H, m, H-2, 12, 15), 1.46~1.41 (6H, m, H-6, 11), 1.36~1.30 (20H, m, H-1, 5, 9, 19), 1.16~1.06 (18H, m, H-23~27, 29); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 207.1 (Rha-C-4), 102.7 (Rha-C-5), 97.1 (Ara-C-1), 94.6 (Rha-C-1), 94.6 (Glc2-C-1), 92.5 (Glc1-C-1), 90.9 (Glc1-C-5), 89.1 (C-13), 77.8 (Rha-C-3), 77.1 (Rha-C-2), 77.1 (C-3), 74.0 (Glc1-C-4), 72.8 (C-30), 72.1 (Glc1-C-2), 71.1 (Glc2-C-5), 70.0 (Glc2-C-2), 67.8 (Ara-C-2), 67.4 (Glc2-C-4), 67.2 (Ara-C-3), 67.1 (Ara-C-4), 67.1 (Glc2-C-3), 65.6 (Ara-C-5), 65.2 (Glc1-C-6), 65.0 (Glc1-C-3), 62.5 (Glc2-C-6), 61.2 (C-16), 60.9 (C-28), 51.3 (C-17), 50.1

图2 化合物 **a** 的合成路线Fig. 2 Synthetic route of compound **a**

(C-5), 49.8 (C-9), 43.0 (C-14), 42.8 (C-18), 34.7 (C-8), 33.9 (C-4), 32.6 (C-10), 32.0 (C-7), 31.3 (C-21), 29.1 (C-20), 28.8 (C-1), 28.0 (C-12), 27.8 (C-15), 25.9 (C-19), 22.6 (C-2), 19.4 (C-25), 19.3 (C-29), 18.9 (C-23), 18.6 (C-24), 18.3 (C-26), 18.2 (C-22), 17.6 (C-6), 16.3 (C-11), 16.2 (C-27)。

2.2 化合物 b 的合成

叔丁醇 (62 mL) 及 85% 磷酸 (20 mL) 加入 250 mL 烧瓶中, 75 °C 下回流, 收集 38 °C 馏份, 得 2-甲基-2-丁烯。于 25 mL 烧瓶中依次加入 ADSI (100 mg, 0.09 mmol)、叔丁醇 (2 mL)、四氢呋喃 (1 mL) 及 2-甲基-2-丁烯 (2 mL), 冰浴下往其中滴加新制的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{NaClO}_2/\text{H}_2\text{O}$ (0.10 g/0.10 g/1 mL), 滴加完后继续搅拌 15 min, 置于室温下反应 45 min。停止反应后, 分离出有机相, 用正丁醇 (1 mL) 萃取水相后合并有机相, 旋转蒸发去除溶剂, 粗品经柱色谱分离 (三氯甲烷-甲醇 1:1), 得到化合物 **b** (91 mg), 产率 90%。合成路线见图 3。ESI-MS m/z : 1 090.6 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.13 (1H, s, 30-OH), 5.09 (1H, s, Rha-H-1), 4.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, Glc1-H-1), 4.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Glc2-H-1), 4.77 (1H, m, Rha-H-5), 4.72~4.67 (1H, m, Ara-H-1), 4.61~4.56 (2H, m, Rha-H-2~3), 4.53~4.43 (2H, m, Ara-H-2~3, Glc2-H-6a),

4.41~4.36 (4H, m, Ara-H-4, 5a, Glc1-H-3, 6b), 4.35 (1H, s, 16-OH), 4.32~4.21 (4H, m, Rha-H-4, Glc2-H-2, 6b, Glc1-H-4), 4.18 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, Glc2-H-3), 4.10~3.98 (1H, m, Glc2-H-4), 3.96~3.86 (2H, m, Glc1-H-2, 5), 3.82~3.72 (3H, m, Ara-H-5b), 3.69 (2H, s, H-28), 3.67 (1H, s, H-16), 3.11 (1H, s, H-3), 2.89 (1H, s, H-18), 2.02 (1H, s, H-2), 1.53~1.39 (8H, m, H-5, 6, 9, 11, 12, 15), 1.36~1.32 (10H, m, H-1, 7, 19, 21~22), 1.16~0.67 (18H, m, H-23~27, 29); ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 208.3 (Rha-C-4), 174.5 (C-30), 102.7 (Rha-C-5), 97.7 (Ara-C-1), 95.7 (Rha-C-1), 94.3 (Glc2-C-1), 92.5 (Glc1-C-1), 91.0 (Glc1-C-5), 89.0 (C-13), 78.1 (Rha-C-3), 77.3 (C-3), 77.1 (Rha-C-2), 73.8 (Glc1-C-4), 72.0 (Glc1-C-2), 70.1 (Glc2-C-5), 70.0 (Glc2-C-2), 69.9 (C-16), 68.8 (C-28), 67.7 (Ara-C-2), 67.3 (Glc2-C-4), 67.2 (Ara-C-3), 67.0 (Ara-C-4), 67.0 (Glc2-C-3), 65.6 (Ara-C-5), 65.2 (Glc1-C-6), 65.0 (Glc1-C-3), 62.4 (Glc2-C-6), 51.3 (C-17), 50.1 (C-5), 49.8 (C-9), 42.8 (C-14), 36.4 (C-18), 36.0 (C-20), 35.6 (C-8), 34.7 (C-4), 34.0 (C-10), 32.6 (C-7), 32.0 (C-21), 31.0 (C-1), 29.1 (C-12), 28.8 (C-15), 25.9 (C-19), 25.8 (C-2), 19.4 (C-25), 19.3 (C-29), 18.9 (C-23), 18.6 (C-24), 18.3 (C-26), 17.9 (C-6), 17.6 (C-22), 16.2 (C-11), 16.2 (C-27)。

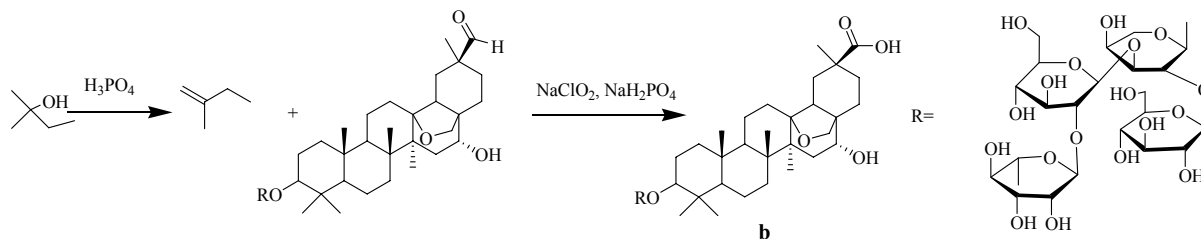


图3 化合物 b 的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of compound b

2.3 化合物 d 的合成

在 250 mL 烧瓶中加入 KOH (9.00 g, 0.16 mol)、乙醇 (50 mL)。冰浴条件下加入水合肼 (6.0 mL, 0.15 mol), 搅拌至 KOH 溶解。保持冰浴向反应瓶中缓慢滴加二硫化碳 (9.0 mL, 0.15 mol), 生成黄色混浊物, 滴加时间约为 1 h。反应液静置, 待其分层后除去上层液体, 向下层反应液中加入 40% 乙醇/水溶液 (35 mL), 在冰浴条件下向反应液中缓缓加入碘化钾 (18 g, 0.11 mol), 产生大量白色沉淀。反应停止后用布氏漏斗抽滤, 少量乙醇水溶液冲洗滤饼。粗品干燥后重结晶 (乙醇, 45 °C), 得到 6.5

g 淡黄色固体 (胍基二硫代甲酸甲酯)。ADSI (215 mg, 0.2 mmol) 溶于异丙醇 (5 mL) 中, 搅拌下加入胍基二硫代甲酸甲酯 (50 mg, 0.4 mmol), 升温至 50 °C 搅拌反应 3 h。反应停止后, 旋转蒸发去除溶剂, 粗品经柱色谱分离 (三氯甲烷-甲醇 10:3), 得到中间体 **c** (227 mg), 产率 96%。

中间体 **c** (116.5 mg, 0.1 mmol) 加入甲醇 (2 mL) 中溶解, 搅拌下加入苄氨 (30 μL , 0.2 mmol), 加热至 60 °C 反应 5 h。旋转蒸发去除溶剂, 粗产品经柱色谱分离 (三氯甲烷-甲醇 10:3) 得到 91 mg 化合物 **d**, 产率 73%。合成路线见图 4。ESI-MS m/z :

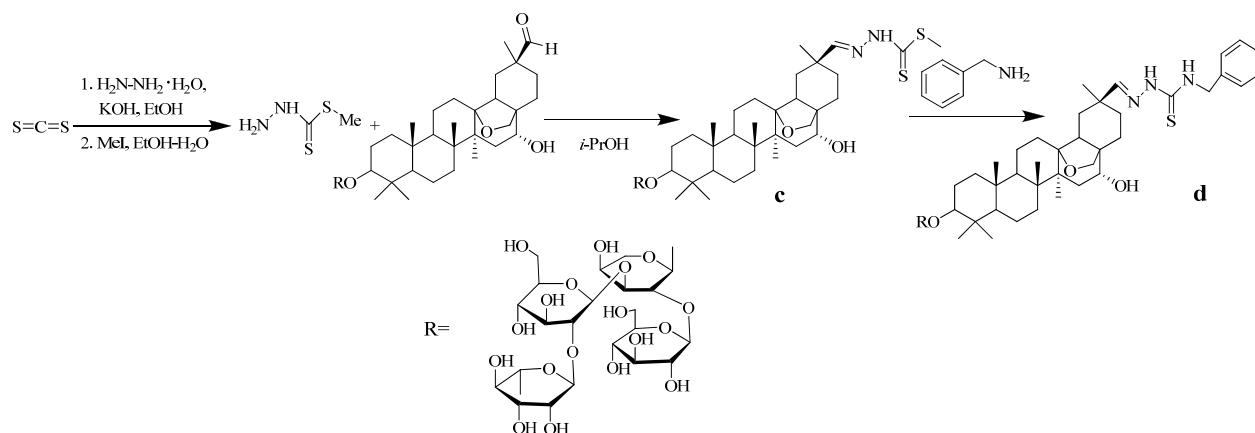


图 4 化合物 d 的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of compound d

1 236.6 [M+Na]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.32 (1H, s, H-30), 7.36~7.31 (2H, m, H-3', 5'), 7.30~7.25 (2H, m, H-2', 6'), 7.24 (1H, s, H-4'), 5.47 (2H, s, H-35), 5.13 (1H, s, Rha-H-1), 5.09 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, Glc1-H-1), 4.98 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, Glc2-H-1), 4.91 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, Rha-H-5), 4.90 (2H, s, H-28), 4.87 (1H, s, H-16), 4.87~4.73 (1H, m, Ara-H-1), 4.72~4.57 (2H, m, Rha-H-2~3), 4.61~4.56 (2H, m, Ara-H-2~3, Glc2-H-6a, Glc1-H-6a), 4.53~4.43 (4H, m, Ara-H-4, 5a, Glc1-H-3, 6b), 4.41~4.21 (4H, m, Rha-H-4, Glc2-H-2, 6b, Glc1-H-4), 4.19 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, Glc2-H-3), 3.96 (1H, s, H-3), 3.96~3.86 (1H, m, Glc2-H-4), 3.82~3.62 (2H, m, Glc1-H-2, 5), 3.66~3.41 (3H, m, Ara-H-5b), 2.81 (1H, s, H-18), 1.57~1.50 (6H, m, H-2, 12, 15), 1.40~1.38 (9H, m, H-5, 9, 11, 16, 19, 21), 1.36~1.30 (6H, m, H-1, 7, 22), 1.16~1.06 (18H, m, H-23~27, 29); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 207.8 (Rha-C-4), 170.5 (C-33), 146.5 (C-30), 129.7 (C-1'), 118.5 (C-3'), 118.5 (C-5'), 103.8 (C-2'), 103.8 (C-6'), 102.8 (C-4'), 102.1 (Rha-C-5), 98.2 (Ara-C-1), 94.3 (Rha-C-1), 93.6 (Glc2-C-1), 92.8 (Glc1-C-1), 90.3 (Glc1-C-5), 89.0 (C-13), 77.8 (Rha-C-3), 77.5 (C-3), 76.9 (Rha-C-2), 74.3 (Glc1-C-4), 72.5 (Glc1-C-2), 71.1 (Glc2-C-5), 70.2 (Glc2-C-2), 69.9 (C-16), 69.8 (C-28), 67.9 (Ara-C-2), 67.4 (Glc2-C-4), 67.2 (Ara-C-3), 67.0 (Ara-C-4), 66.7 (Glc2-C-3), 65.6 (Ara-C-5), 65.1 (Glc1-C-6), 65.0 (Glc1-C-3), 62.4 (Glc2-C-6), 56.3 (C-35), 51.9 (C-17), 50.1 (C-5), 49.8 (C-9), 42.8 (C-14), 42.3 (C-18), 36.4 (C-8), 36.0 (C-4), 35.9

(C-10), 34.2 (C-7), 34.0 (C-21), 32.6 (C-1), 32.0 (C-12), 31.0 (C-15), 29.1 (C-19), 28.8 (C-2), 26.0 (C-20), 25.9 (C-25), 19.4 (C-29), 19.3 (C-23), 18.9 (C-24), 18.6 (C-26), 18.3 (C-6), 17.7 (C-22), 16.3 (C-11), 16.2 (C-27)。

3 抗肿瘤作用研究

采用 MTT 法对脑胶质瘤细胞 U251、肺癌细胞 A549、鼻咽癌细胞 5-8F、肝癌细胞 Bel7402、白血病细胞 K562、乳腺癌细胞 MCF-7、胃癌细胞 SGC7901、宫颈癌细胞 HeLa、结肠癌细胞 SW480 共 9 种人肿瘤细胞系进行体外活性筛选。

培养以上肿瘤细胞至生长对数期后, 0.25% 的胰蛋白酶消化 2 min 左右, 用 DMEM 高糖培养液制备单细胞悬液, 调整细胞密度为 5×10^4 个/mL, 每孔 100 μL 接种于 96 孔培养板, 37 °C、5% CO₂ 下培养。24 h 后对照组加入 100 μL 培养液, 给药组加入 100 μL 各浓度药物, 每个药物浓度设 6 个复孔, 37 °C、5% CO₂ 下继续培养。2 d 后每孔加入 5 mg/mL MTT 溶液 20 μL, 继续培养 4 h, 弃上清, 加 DMSO 150 μL, 室温震荡 10 min, 使 MTT 结晶完全溶解, 酶联免疫检测分析仪测定 490 nm 的吸光度 (*A*₄₉₀) 值。每个肿瘤细胞株实验重复 3 次。按下列公式计算抑制率。

$$\text{抑制率} = 1 - A_{\text{给药组}} / A_{\text{对照组}}$$

以给药组药物浓度的对数为横坐标, 细胞抑制率为纵坐标绘制剂量效应曲线, 求得各化合物半数抑制浓度 (IC₅₀), 结果见表 1。

MTT 结果显示, 化合物 a 和中间体 c 的 IC₅₀ 与原皂苷相比均有所降低, 说明化合物 a 和中间体 c 对肿瘤细胞的抑制率增强; 其中中间体 c 的抗肿

表1 ADSI 及其结构类似物对9种肿瘤细胞系的 IC_{50} ($n=3$)
Table 1 IC_{50} of ADSI and its analogues on nine kinds of tumor cell lines ($n=3$)

化合物	$IC_{50} / (mg \cdot L^{-1})$								
	U251	A549	5-8F	Bel7402	K562	MCF-7	SGC7901	HeLa	SW480
a	5.41	7.18	8.24	6.54	4.13	7.11	6.89	7.42	7.81
b	54.30	80.85	38.80	40.53	24.60	43.60	21.25	43.75	21.08
c	3.45	5.78	6.79	4.18	4.98	3.67	6.86	7.14	7.47
d	100.46	163.87	164.45	66.24	90.70	79.00	71.05	69.86	35.64
ADSI	8.80	19.72	26.55	13.41	10.78	25.77	26.20	43.11	35.92

瘤活性较原皂苷明显增加 ($P<0.05$)。反之, 化合物 **b** 和化合物 **d** 的 IC_{50} 与原皂苷相比明显增加, 说明化合物 **b** 和化合物 **d** 的抗肿瘤活性减弱。

4 讨论

寻找高效低毒的天然植物成分是抗肿瘤药物研究的重要方向。近年来报道包括九节龙皂苷在内的多种皂苷具有显著的抗癌活性^[8]。但由于多数皂苷具有溶血作用, 难以通过循环系统给药, 限制了其应用。本研究以 ADSI 为先导化合物对其 30 位的醛基进行结构修饰, 共合成了包括中间体在内的 4 个新化合物, 并通过体外筛选发现化合物 **c** 对所有细胞均表现出很好的抑制活性, 对 MCF-7 细胞最为敏感; 化合物 **b** 对 SGC7901 和 SW480 细胞有抑制作用; 化合物 **d** 对 U251 细胞表现出的活性最差, 比较发现对 MCF-7 细胞活性最好的化合物 **c** 修饰后是原 ADSI 活性的 7 倍左右。同时, 本实验也揭示了一定的构效关系: C-30 位引入较大基团时, 由于其空间位阻效应可显著降低皂苷的抗肿瘤活性, 例如化合物 **d** 对 U251 细胞的抑制活性降低至原 ADSI 的 1/11 左右; C-30 位引入强吸电子基团对抗肿瘤活性不利, 而供电子基团可以提高其抗肿瘤效果。尤其是引入醛基缩氨基硫脲的结构后, 活性增加比较明显。据推测, 这可能与此硫脲结构易与拓扑异构酶 II 的口袋结合有关^[9-10], 具体的原因正在进一步研究中。通过本研究, 证明了九节龙皂苷类衍生物还有巨大的开发潜力。期待在未来可以通过合成方法学的研究构建九节龙皂苷衍生物库, 通过计算机辅助药物设计总结化合物与靶点的构效关系, 为以后设计更好活性的化合物提供指导。

参考文献

[1] 张清华, 王晓娟, 缪振春, 等. 川产九节龙皂苷的化学

研究 [J]. 药学学报, 1993, 28(9): 673-678.

- [2] 陶小军, 龙静雯, 贺建宇, 等. 九节龙皂苷 I 的抗肿瘤作用和免疫调节作用 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(9): 1070-1073.
- [3] Tang H F, Yun J, Lin H W, *et al.* Two new triterpenoid saponins cytotoxic to human glioblastoma U251MG cells from *Ardisia pusilla* [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(9): 1443-1452.
- [4] Xiong J, Cheng G, Tang H T, *et al.* Ardipusilloside I induces apoptosis in human glioblastoma cells through a caspase-8-independent FasL/Fas-signaling pathway [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2009, 27(2): 264-270.
- [5] 玉石, 李娟, 张晓楠. 九节龙皂苷诱导胶质瘤 SHG-44 细胞凋亡的实验观察 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(14): 2616-2618.
- [6] Han M, Sha X, Wu Y, *et al.* Oral absorption of ginsenoside Rb₁ using *in vitro* and *in vivo* models [J]. *Planta Med*, 2006, 72(5): 398-404.
- [7] 汤海峰, 马宁, 田冶, 等. 抗神经胶质瘤——皂苷类抗癌新药开发的突破口? [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(6): 851-863.
- [8] 吴夏慧, 胡文静, 薛娇, 等. 六种天然皂苷抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(10): 2113-2116.
- [9] Bender R P, Jablonksy M J, Shadid M, *et al.* Substituents on etoposide that interact with human topoisomerase II alpha in the binary enzyme-drug complex: contributions to etoposide binding and activity [J]. *Biochemistry*, 2008, 47(15): 4501-4509.
- [10] Siwek A, Staczek P, Wujec M, *et al.* Cytotoxic effect and molecular docking of 4-ethoxycarbonylmethyl-1-(piperidin-4-ylcarbonyl)-thiosemicarbazide—a novel topoisomerase II inhibitor [J]. *J Mol Model*, 2013, 19: 1319-1324.