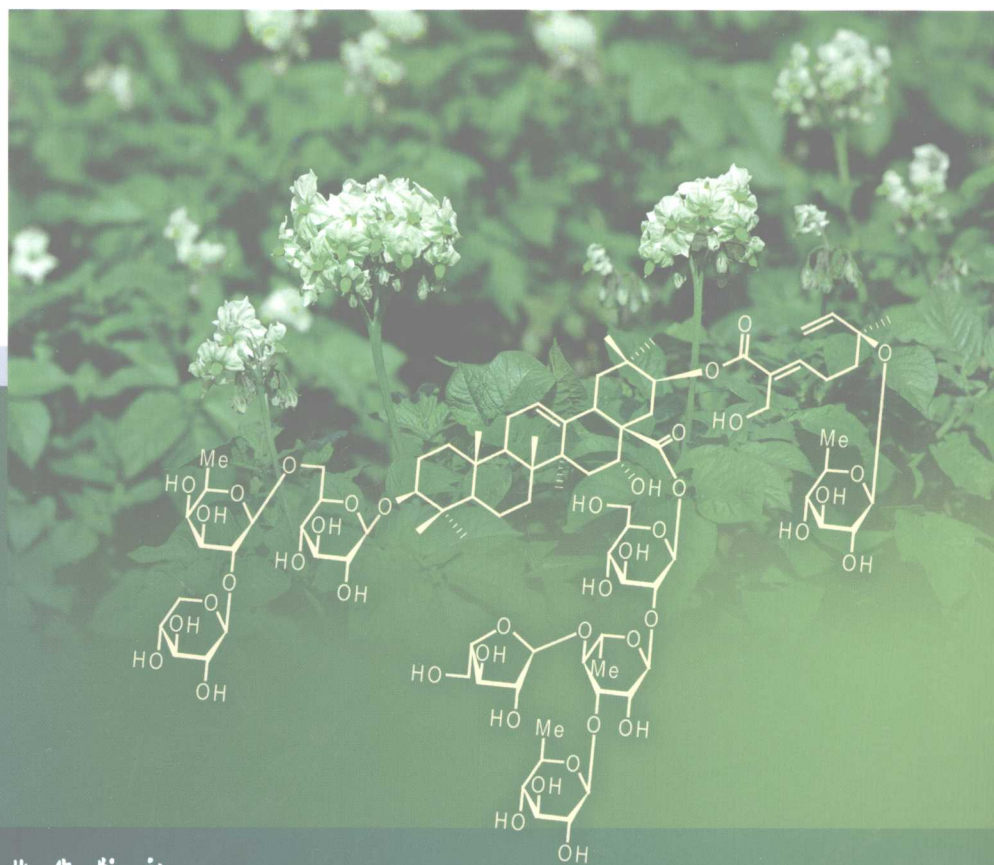


天然产物化学 丛书

三萜化学

庾石山 主编



化学工业出版社

天然产物化学 丛书

三萜化学



庾石山 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书系统阐述了三萜化合物的基础与主要研究内容及发展动态,充分展示了该类化合物结构和活性的多样性与特征性。内容包括三萜化合物的生物合成途径、结构类型、理化性质、提取分离、结构表征、生物活性以及全合成。详细阐述了重要三萜结构类型的生物合成途径;并根据生物合成途径,对三萜类化合物进行了结构分类,每种结构类型都列有近年文献报道的典型的新颖复杂的化合物实例;介绍了三萜及其苷常用的基本性质、化学反应与提取分离方法,包括经典方法和最新的分离技术;在结构解析方面,重点介绍了各种三萜骨架以及复杂三萜苷的结构测定方法,着重体现新技术、新方法在结构解析中的应用;列举了大量的实例介绍三萜及三萜苷类化合物的合成与结构改造。

本书作为《天然产物化学丛书》分册之一,可用作天然产物化学、天然药物化学、有机合成化学等专业的教学参考书,同时又适合化学、医药学、生物学、植物学、食品科学等专业技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

三萜化学/庚石山主编. —北京:化学工业出版社,
2008.6
(天然产物化学丛书)
ISBN 978-7-122-03331-4

I. 三… II. 庚… III. 三萜-研究 IV. O629.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 103629 号

责任编辑:梁虹 李晓红

责任校对:边涛

装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印装:化学工业出版社印刷厂

787mm×1092mm 1/16 印张16 字数366千字 2008年10月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:48.00元

版权所有 违者必究

《天然产物化学丛书》编委会

主 任 于德泉

副主任 孙汉董

委 员 (按姓氏汉语拼音排列)

孔令义 林瑞超 陆 阳 师彦平 石建功 孙汉董

谭仁祥 屠鹏飞 王锋鹏 于德泉 庾石山 张东明

张培成 再帕尔·阿不力孜

序

过去半个多世纪,天然产物化学快速发展,取得了举世瞩目的成就,主要体现在以下方面:首先,天然产物化学结构多样性充分展现。发现并拓展了许多具有重要理论意义和应用价值的分子结构骨架体系并衍化成众多复杂天然产物结构,极大丰富了天然产物化学的内容,促进有机化学发展。多发色团吲哚生物碱和异喹啉生物碱,复杂环系萜类化合物,特异取代基的黄酮、香豆素和木脂素衍生物以及植物环肽、聚酮类等天然产物,结构奇异,变化万千,显示了大自然造就结构艺术的无穷魅力。

再者,复杂结构全合成艺术日臻完善并达到了新的高峰。数以百计的复杂结构天然化合物成功地被手性全合成,且反应收率及光学选择性不乏达到实际应用水平。逆合成原理应运而生,开创了合成设计新纪元。多项研究成果获得世界化学最高奖——诺贝尔奖。有机合成伟大艺术独特魅力得到空前完美展现。

第三,生物活性多样性紧伴化学结构多样性。过去半个多世纪,国际上研发成功的不少原创性重量级新药,多源于天然产物或其衍生物。在1982—2002年全球上市的小分子药物中,6%直接来自天然产物,其余55%亦与天然产物紧密关联。在天然产物化学发展中,色谱、波谱等物理学方法的应用起到关键作用。以HPLC为代表的色谱学方法极大提高了分离纯化的效率,使一些往常难以分离的成分达到了高效纯化目的。波谱学方法包括MS, NMR, CD, X-ray等,开创了新的结构测定思维和手段,一个复杂天然产物结构仅需毫克级样品、耗时数日,便可完成结构研究包括立体构型测定。

我国是天然药物资源丰富的国家,药用植物有万余种,且有数千年民间用药经验,为从中发现生物活性物质、研发创新药物提供了广阔研究空间。在过去半个多世纪,我国天然药物化学研究取得了快速发展,成绩显著,研制成功了青蒿素等一系列天然创新药物。我国已形成了一支学科齐全、人员结构组成较合理、仪器设备基本达国际水平、从事天然药物化学研究的科研创新群体,正在为国家创新药物的研发而努力奋斗。

天然产物化学出版物,国内外已有不少版本,有大型系列参考书,亦有专论编著,篇幅有大有小,内容各有侧重与特点。但关于天然产物化学的系列图书,国内尚无版本面世。我国天然产物化学研究虽取得了显著成绩,但与国际先进水平相比,总体看还存在较大差距。为增强我国天然产物化学研究创新能力,提高研究水平,适应我国中草药大国的国际地位,化学工业出版社高瞻远瞩,决定推出这套《天然产物化学丛书》(以下简称《丛书》),以使广大从事天然产物化学研究的科学工作者系统了解掌握这一学科的系统知识和该领域的现状和未来发展,提高我国天然产物化学研究水平和创新能力,适应时代的需求。

《丛书》共有《天然产物研究方法和技术》、《生物碱化学》、《单萜和倍半萜化学》、《二萜化学》、《三萜化学》、《甾体化学》、《香豆素化学》、《黄酮化学》、《木脂素化学》、《醌类化学》、《酚酸化学》、《天然糖化学》、《蛋白质类化学》13个分册,涵盖了天然产物化学的主要内容,各分册由主编组织国内本领域专家编写,他们大多为正从事教学和科研

的中青年学术骨干。《丛书》涉及面广，内容丰富，工作量浩瀚。《丛书》的出版工程浩大，得到各方鼓励与帮助，尤其是化学工业出版社领导和编辑的大力支持方可完成。参与《丛书》编写的各位主编和数以百计的专家、学者，在繁重的教学科研中，耗费大量时间与精力不辞辛苦地完成编著，在此对他们表示衷心感谢。化学工业出版社的编辑同志认真审阅和修改，精心排版，做了大量工作，在此对他们的辛勤努力表示诚挚的谢意。

由于科研教学任务繁重，时间紧迫，书中难免有不当和错误之处，还望读者不吝批评指正。

于德泉，孙汉董

2007年12月

前 言

各种色谱分离技术、波谱测定技术、分子和细胞水平的生物活性测试技术等迅速发展,大大地加快了三萜及其苷类成分的研究进展。分离鉴定的三萜及其苷类化合物结构更为复杂多样,尤以一些结构复杂新颖的降三萜类化合物更为突出,是三萜类成分研究中较为活跃的领域之一。同时,三萜及其苷类化合物具有广泛的生物活性和药理作用,尤其在抗肿瘤、抗炎以及机体免疫调节等方面显现出令人关注的药理作用。随着研究的不断深入,一些三萜及其苷类化合物进入临床应用,并获得令人满意的疗效。在此前提下,编写一本三萜及其苷的最新研究进展和实用价值的专著就十分必要。三年前,在德泉院士和孙汉董院士的主持和指导下,作为大型专著《天然产物化学丛书》的分册之一,《三萜化学》编著工作正式启动,经过十余位编者的努力,终于完成并出版了。

本书共分8章,生物合成一章详细介绍了文献报道的关于三萜及其苷类化合物的生物合成的研究内容,对重要三萜结构类型的生物合成途径进行了详细的阐述;根据该类化合物的生物合成途径,对三萜类化合物进行了结构分类,每种结构类型都列出了近年文献报道的典型的新颖复杂的化合物实例,力求突出结构的新颖性,并单独列出降三萜一节,从而使读者了解三萜结构研究的最新成果;在理化性质章节中,介绍了三萜类化合物所具有的重要的并在研究工作中经常用到的物理化学性质;进一步介绍了三萜及其苷的常用的提取分离方法,包括三萜提取分离研究的经典方法和最新的分离技术;三萜及其苷结构解析一章重点介绍了各种三萜骨架以及复杂三萜苷的结构测定方法,着重体现新技术、新方法(如MS, 1D-NMR, 2D-NMR等)在结构解析中的应用;为方便读者,书中还列出重要三萜类型化合物的 ^{13}C NMR数据,以便于研究工作者查阅对照,提高结构解析的效率。三萜类化合物结构复杂多样,对其进行全合成和结构改造是有机化学家和药物化学家非常感兴趣的研究课题。20世纪早期,为了验证三萜化合物的结构,化学家们对其进行了艰苦的全合成研究。近年来,虽然波谱技术的发展能够解决大多数结构的解析问题,但有机合成学者仍将复杂结构天然产物的全合成作为对自己的挑战。三萜合成一章我们从三萜化合物的全合成、三萜苷的合成、三萜化合物的结构改造与修饰、降三萜和裂环三萜的合成、生物合成与仿生合成等方面加以详细的介绍。

总之,本书努力反映三萜及其苷类化合物国内外研究的新成果、新技术、新进展以及相关学科新方法与新技术在三萜及其苷研究中的应用,积极引入前沿知识和内容;充分注意实用性,在保证知识的系统性、完整性的基础上,所介绍的内容尽可能符合当今实际工作的需要。希望本书能成为从事中药和天然药物研究、开发、教学、生产等专业人员的有益工具和参考,为科技人员研究天然产物中三萜及其苷类成分提供新的启示,加快天然产物化学的研究步伐。

由于编者的水平和掌握资料的局限,错漏之处在所难免,欢迎广大读者对本书的不足之处提出宝贵意见,以便改进。

庾石山
2008年4月于北京

目 录

第1章 绪论	1
参考文献	3
第2章 三萜类化合物的生物合成	4
2.1 概述	4
2.2 单环三萜的生物合成	5
2.3 双环三萜的生物合成	5
2.4 三环三萜的生物合成	5
2.5 四环三萜类化合物的生物合成	9
2.5.1 羊毛脂烷型和环阿屯烷型三萜的生物合成	9
2.5.2 葫芦烷型三萜的生物合成	11
2.5.3 达玛烷型和甘遂烷型三萜的生物合成	12
2.5.4 四环三萜类化合物的生物合成实例	12
2.6 五环三萜类化合物的生物合成	17
2.6.1 齐墩果烷型、乌苏烷型和羽扇豆烷型五环三萜的生物合成	17
2.6.2 何帕烷型五环三萜的生物合成	18
2.6.3 多羟基五环三萜的生物合成	19
2.6.4 五环三萜类化合物的生物合成实例	19
2.7 降三萜类化合物的生物合成	23
2.7.1 楝烷型降三萜类化合物的生物合成	23
2.7.2 苦木素型降三萜类化合物的生物合成	23
2.7.3 环阿屯烷型降三萜类化合物的生物合成	24
参考文献	25
第3章 三萜类化合物的结构与分类	27
3.1 概述	27
3.2 鲨烯	27
3.2.1 直链鲨烯	27
3.2.2 简单环系三萜（单环、双环、三环三萜）	29
3.3 四环三萜类化合物	29
3.3.1 达玛烷型	29
3.3.2 羊毛脂烷型	31
3.3.3 甘遂烷型	33
3.3.4 环阿屯烷型	34
3.3.5 葫芦烷型	36
3.4 降四环三萜类化合物	37
3.4.1 环阿屯烷型降三萜	37

3.4.2	苦木素型降三萜	38
3.4.3	楝烷型降三萜	40
3.5	五环三萜类化合物	45
3.5.1	齐墩果烷型	45
3.5.2	乌苏烷型	50
3.5.3	羽扇豆烷型	53
3.5.4	何帕烷型	55
3.5.5	木栓烷型	57
3.6	三萜苷类化合物	58
3.7	含三萜苷的中药实例	60
3.7.1	人参	60
3.7.2	柴胡	61
3.7.3	五味子	63
	参考文献	67
第4章	三萜类化合物的理化性质和常见反应	74
4.1	概述	74
4.2	常见理化性质	74
4.2.1	基本性质	74
4.2.2	颜色反应	75
4.3	三萜苷的苷键裂解反应	75
4.3.1	酸水解法	76
4.3.2	两相酸水解法	77
4.3.3	Smith降解法	77
4.3.4	酶解法	79
4.3.5	碱水解法	80
4.4	三萜类化合物常见的化学反应	81
4.4.1	达玛烷型	81
4.4.2	甘遂烷型	82
4.4.3	环阿屯烷型	83
4.4.4	葫芦烷型	83
4.4.5	楝烷型	84
4.4.6	齐墩果烷型	85
4.4.7	乌苏烷型	86
4.4.8	羽扇豆烷型	86
4.4.9	木栓烷型	87
	参考文献	87
第5章	三萜类化合物的提取分离	89
5.1	概述	89
5.2	三萜及其苷类化合物的提取分离新技术	90
5.2.1	三萜类化合物的新提取技术	90

5.2.2 三萜类化合物的分离方法	92
5.3 联用技术在三萜及其苷类化合物研究中的应用	100
参考文献	103
第6章 三萜类化合物的结构解析	104
6.1 概述	104
6.2 四环三萜的波谱特征	104
6.2.1 达玛烷型三萜	104
6.2.2 羊毛甾烷型三萜	106
6.2.3 甘遂烷型三萜	109
6.2.4 环阿屯型三萜	110
6.2.5 葫芦烷型三萜	113
6.3 降四环三萜的波谱特征	114
6.3.1 环阿屯烷型降三萜	114
6.3.2 苦木素型降三萜	117
6.3.3 楝烷型降三萜	118
6.4 五环三萜波谱特征	119
6.4.1 齐墩果烷型三萜	120
6.4.2 乌苏烷型三萜	123
6.4.3 羽扇豆烷型三萜	126
6.4.4 木栓烷型三萜	127
6.5 三萜苷的结构解析	128
6.5.1 结构解析方法	128
6.5.2 电喷雾 (ESI)、快原子轰击 (FAB) 和串联质谱在三萜苷结构解析中的 应用	131
6.5.3 核磁共振 (NMR) 新技术在三萜苷结构解析中的应用	133
6.5.4 结构研究实例	135
参考文献	147
第7章 三萜类化合物的生物活性	150
7.1 概述	150
7.2 三萜及其苷类化合物的生物活性	151
7.2.1 抗肿瘤活性	151
7.2.2 抗炎活性	162
7.2.3 抗病毒活性	164
7.2.4 护肝效应	174
7.2.5 抗菌作用	175
7.2.6 抗氧化作用	175
7.2.7 对免疫系统的作用	176
7.2.8 抗糖尿病作用	176
7.2.9 其他生物活性	177
7.3 特殊三萜及其苷类化合物的生物活性	178

7.3.1 降三萜及其苷的生物活性	178
7.3.2 裂环三萜及其苷的生物活性	182
参考文献	183
第8章 三萜类化合物的合成及结构改造	186
8.1 概述	186
8.2 三萜全合成	187
8.2.1 链状三萜——鲨烯	187
8.2.2 三环三萜——马拉巴醇	188
8.2.3 四环三萜—— α -芒柄花萜醇	189
8.2.4 五环三萜——齐墩果烷	189
8.2.5 其他三萜	192
8.3 三萜苷的合成	196
8.4 三萜化合物的结构修饰与改造	199
8.4.1 固相合成与组合化学	199
8.4.2 液相合成	201
8.4.3 同位素标记三萜化合物的合成	210
8.5 降三萜和裂环三萜的合成	210
8.6 酶催化合成、基因工程与仿生合成	213
8.6.1 基于鲨烯环合酶的合成及仿生合成	214
8.6.2 基于环氧鲨烯环合酶的合成	215
8.6.3 基于环氧鲨烯环合酶的仿生合成	217
8.6.4 抗体催化的碳正离子关环	220
8.6.5 基因工程催化合成	222
参考文献	225
化合物名称中英文对照表	229
生物体名称中文拉丁文对照表	231
索引	235

第1章 绪论

刘云宝, 庾石山

(中国医学科学院药物研究所)

多数三萜类 (triterpenoids) 化合物是一类基本母核由 30 个碳原子组成的萜类化合物, 其结构根据异戊二烯规则可视为六个异戊二烯单位聚合而成, 是一类重要的天然产物化学成分。

三萜及其苷类化合物在植物中分布广泛, 菌类、蕨类、单子叶和双子叶植物、动物及海洋生物中均有分布, 尤以双子叶植物中分布最多。三萜主要来源于菊科、豆科、大戟科、楝科、卫矛科、茜草科、橄榄科、唇形科等植物; 三萜苷类在豆科、五加科、桔梗科、远志科、葫芦科、毛茛科、石竹科、伞形科、鼠李科、报春花科等植物中分布较多。Jean-Paul Vincken 等^[1]统计整理了从不同植物中分离得到的三萜, 发现其在双子叶植物纲约 220 余种植物中以及单子叶植物纲约 50 种植物中都有分布。1927 年, Kofler^[2]就已经列出了 472 种含有三萜苷类的植物。许多药用植物富含三萜苷类化合物, 且多为有效成分, 如人参三萜苷、三七三萜苷、重楼三萜苷、黄芪三萜苷等。

三萜类化合物结构复杂多样, 这是由其生物合成途径的多样性决定的^[3,4]。目前已发现的三萜类化合物, 多为四环三萜和五环三萜, 少数为链状、单环、双环和三环三萜类化合物。常见四环三萜主要有达玛烷型、羊毛脂烷型、甘遂烷型、环阿屯烷型、葫芦烷型等; 五环三萜包括齐墩果烷型、乌苏烷型、羽扇豆烷型、何伯烷和木栓烷型等主要结构类型。近年来, 越来越多的结构复杂新颖的三萜类化合物被发现, 目前对三萜类化合物的研究热点集中在具有高氧化程度和复杂取代基以及由于氧化、环裂解、甲基转位、重排及降解等产生的结构复杂的新骨架类型降三萜类化合物。降三萜类化合物, 其骨架少于 30 个碳原子, 包括一降三萜、二降三萜、三降三萜、五降三萜、多降等类型。常见的降三萜类化合物主要有: ①以甘遂烷或者大戟烷为生物前体生物合成而来的楝烷型; ②由阿朴大戟醇或其差向异构体阿朴甘遂醇生物合成而来的苦木素型; ③由环阿屯醇型通过降解而成的降阿屯型三萜。三萜苷是三萜通过某些位置上的羟基与不同种类、不同数量的糖体缩合而成的一类化合物。三萜苷类化合物分子量大, 极性较大, 不易结晶, 采用普通柱色谱和制备薄层色谱方法很难分离得到三萜苷单体化合物。因此, 必须使用一些先进的分离技术和方法方能达到分离单体三萜苷化合物的目的。多种现代色谱技术, 如闪柱色谱、液滴逆流色谱 (DCCC)、低压液相色谱、中压液相色谱以及高效液相色谱 (HPLC), 被广泛用于三萜苷的分离。

在三萜及其苷类化合物分离后, 更为重要的工作是其复杂结构的测定问题。三萜及其苷的结构测定中经常应用的波谱学方法主要有 IR、UV、X-ray、CD、MS、NMR 等, 其中核磁共振在三萜苷类化合物结构解析中起着关键的作用, 从一维 (1D: ^1H NMR、 ^{13}C NMR、NOE、DIFNOE、1D-relay 等) 和二维 (2D: ^1H - ^1H COSY、HMQC 或 HSQC、HOHAHA 或 TOCSY、RCT、HMBC 等) 核磁共振谱分析中可以获得比其他任

何物理分析方法更多的结构信息。通过一维和二维核磁共振谱的综合分析,可以快速确定三萜苷的苷元类型,糖链的结构(包括糖链中单糖基数量、连接顺序、连接位置、苷键的相对构型和糖的构象等),糖链与苷元相连的位置等。各种软电离质谱(FAB, ESI-MS等)和MS/MS技术在三萜及其苷类化合物分子量测定的灵敏度、准确性以及相应的结构分析方面均有了显著的改善,大大拓宽了质谱技术在该类化合物分析中的应用。将这些技术应用于三萜及其苷类化合物的研究,可以快速、准确地实现微量成分的结构鉴定及有效成分的定量分析,并在此基础上建立高效、快速、微量的分析方法。这些方法与传统的提取分离、结构鉴定以及活性筛选等方法合理配合,有助于更高效地实现分析微量活性成分、寻找先导化合物等目标。而在实际工作中,各种色谱和光(波)谱联用技术(LC-UV, LC-MSⁿ, LC-NMR, LC-NM-MS)已越来越多地应用于三萜及其苷类化合物的研究,可以快速、微量、针对性的对提取物中目标化合物进行识别、锁定和获取,从而达到化学筛选的目的,提高命中率,减少工作的盲目性和重复性。

色谱分离方法和波谱结构测定技术的迅速发展,使得对结构复杂的三萜及其苷的结构研究取得很大进步。仅2000—2004年5年间报道的三萜就有1690余个。近10年来,利用现代分离纯化技术和波谱分析方法从天然资源中发现了700多个新的三萜苷,其中主要为五环三萜苷,有640余个。五环三萜苷中又以齐墩果烷型三萜苷为主,有550余个;乌苏烷型三萜苷60余个;羽扇豆烷型、何帕烷型等三萜苷30余个。四环三萜苷的达玛烷型有40余个,羊毛脂烷型有17个。分离得到的化合物的种类越来越丰富,结构更具新颖性,极大地丰富了三萜及其苷类天然产物化学的内涵。

三萜类化合物具有广泛的药理活性。通过对三萜类化合物的生物活性及毒性研究结果显示,其具有溶血、抗癌、抗炎、抗菌、抗病毒、降低胆固醇、杀软体动物、抗生育等活性。如乌苏酸为夏枯草等植物的抗癌活性成分,雪胆甲素是山苦瓜的抗癌活性成分;雷公藤提取物临床用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和肾炎等症,取得良好疗效,药理实验显示其提取物还有免疫调节、抗炎、抗肿瘤和男性抗生育等作用;人参和黄芪皂苷可增强机体的免疫功能等;赤芝为名贵滋补类药材,有扶正固本、延年益寿之功效,从其子实体中分离得到多种三萜类化合物,体外试验表明,部分三萜类化合物有抗HIV-1病毒及抗HIV-1蛋白酶活性、抑制ACE活性和抑制肿瘤细胞增殖等作用;柴胡皂苷a和柴胡皂苷d可降低由于饲喂胆固醇而引起的血浆胆固醇、三油酸甘油酯和磷脂的升高。一些重要的三萜及其苷类化合物进入临床应用,并获得令人满意的疗效,如2001年我国批准具有促智和抗衰老等作用的20(R)-人参三萜苷Rg3上市(商品名:参一胶囊)^[5];人参三萜苷Rg1(商品名:七生力片)^[6];德国开发上市的具有抗水肿、抗炎作用以及血管增强等多种药理作用的七叶三萜苷钠制剂:Reparil®、Venoplant®、Venostasin®、Venostasin N®、Veno-Reparil®、Aescusan®等^[7,8];日本在1948年开发的用于治疗慢性肝炎的复方甘草酸(SNMC,商品名:美能)等^[9]。随着对三萜及其苷类化合物研究的深入,其生物活性、药理作用以及应用范围将不断拓宽。近些年来,国内外学者围绕三萜及其苷类化合物的作用机制进行了大量的研究,并取得了丰硕的成果,展示了其广泛的应用前景。

由于三萜类化合物具有广泛的生物活性,经过结构修饰和改造,发现了一些活性较好的先导物。三萜类化合物结构复杂多样,其合成由早期的开环和简单结构的合成,发展到

今天多环系、多个手性中心、区域选择性和立体选择性的复杂合成；由合成外消旋化合物，到光学活性三萜化合物的不对称合成，取得了许多研究成果。

总之，新的分离技术和波谱解析方法的出现和成熟，加快了不同结构类型三萜及其苷类化合物的发现速度。可以想象，随着 LC-MS, LC-MSⁿ, LC-NMR 和 LC-NMR-MS 等结构分析技术的不断完善，以及新的药理筛选模型、筛选方法的发展，将会高效、快速、微量地从天然资源中发现更多结构新颖的具有活性的三萜及其苷类化合物，最大限度地满足药物化学家开展分子多样性的三萜及其苷类天然产物合成和创新药物研究的需要。

参 考 文 献

- [1] Vincken J P, Heng L, Groot A, et al. *Phytochem*, 2007, 68: 275.
- [2] Yukio K, Haruhisa K, Yukinori M, et al. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49: 635.
- [3] Ran Xu, Gia C, Fazio, et al. *Phytochem*, 2004, 56: 261.
- [4] Paul M Dewick. *Medicinal Natural Products-A Biosynthetic Approach* (Second edition), John Wiley and Sons, LTD. 214.
- [5] 张均田. *药学报*, 2005, 40: 385.
- [6] Cesare R S. *Pharmacol Res*, 2001, 44: 183.
- [7] 王绪英, 赵永芳. *唐山师范学院学报*, 2001, 23: 7.
- [8] 汪俊韬, 于少军, 肖炜. *中国药房*, 2002, 13: 500.
- [9] Honda T, Sundararajan C, Yoshizawa H, et al. *J Med Chem*, 2007, 50: 1731.

第2章 三萜类化合物的生物合成

刘云宝, 陈显宏, 庾石山

(中国医学科学院药物研究所)

2.1 概述

三萜类化合物结构复杂多样, 文献报道的三萜骨架超过 100 种。已发现的三萜类化

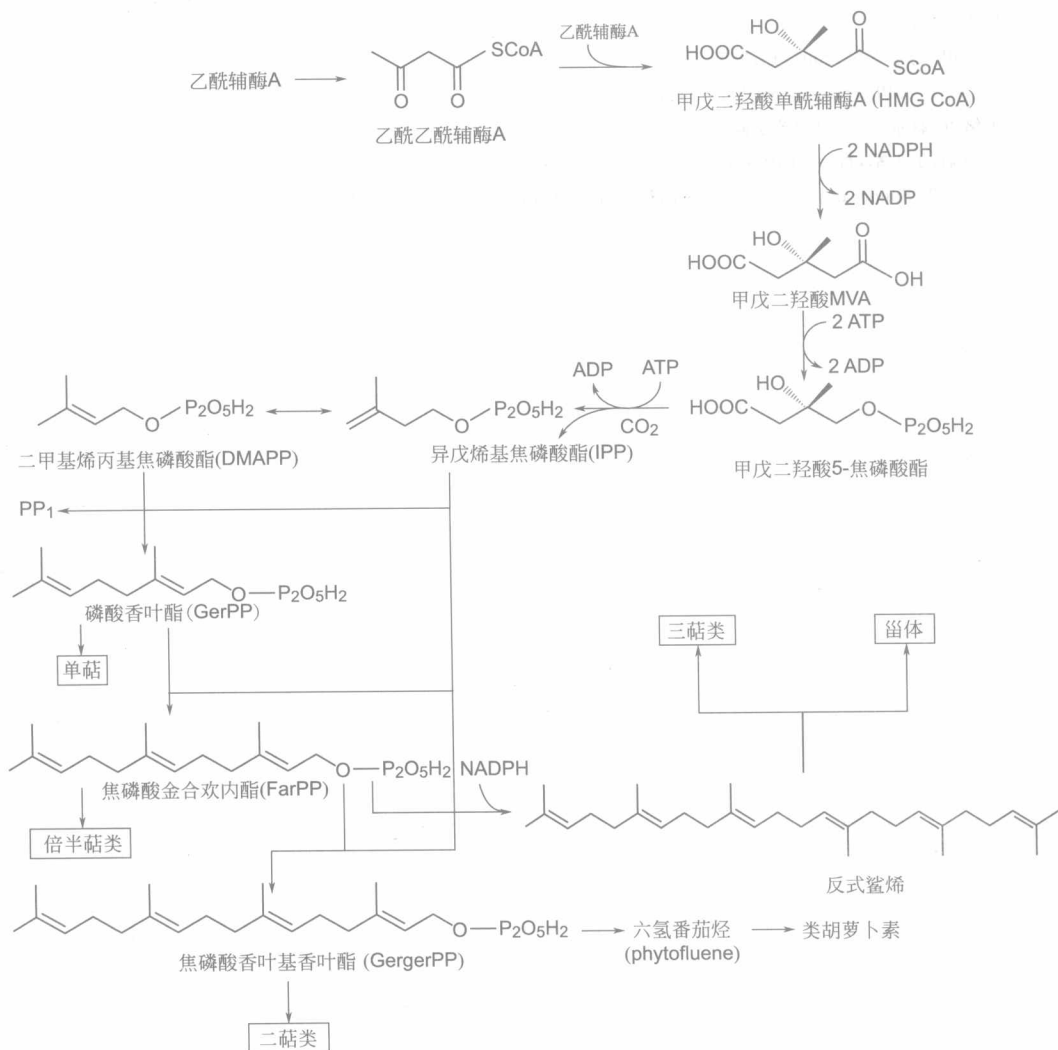


图 2-1 甲戊二羧酸途径

合物,多数为四环三萜和五环三萜,少数为链状、单环、双环和三环三萜。近几年来还发现了许多由于氧化、环裂解、甲基转位、重排及降解等而产生的结构复杂的新骨架类型的三萜类化合物。三萜类化合物结构多样性的原因是由其生物合成途径的多样性决定的^[1]。三萜类化合物的生物合成途径一般分为三个阶段:①活性异戊二烯单位焦磷酸 Δ^3 -异戊烯酯 (IPP) 和焦磷酸二甲基烯丙酯 (DMAPP) 的生物合成;②三萜碳环系统的生物合成;③环上复杂的官能化反应过程,最终形成完整的三萜类化合物^[2] (图 2-1)。

对三萜类化合物生物合成的研究表明,三萜是由鲨烯 (squalene) 经过甲戊二羟酸 (MVA) 途径合成的。2,3-环氧鲨烯是鲨烯转变为三环、四环和五环三萜的重要生源中间体。2,3-环氧鲨烯在环化酶 (从鼠肝中提得) 或弱酸性介质中很容易被环化。由乙酰辅酶 A 歧式聚合生成的甲戊二羟酸单酰辅酶 A,是植物体内生物合成各种萜类、甾类化合物的基本单位。显然,生物体内真正的异戊烯基单位为焦磷酸二甲基烯丙酯 (DMAPP) 及其异构体焦磷酸异戊烯酯 (IPP),它们均由 MVA 变化而来,在形成三萜时由两个倍半萜尾尾相接而成^[2]。

由于三萜结构复杂且类型众多,其生物合成具体步骤仍不十分明了,特别是三萜碳环骨架建立后环上复杂的官能化反应过程,使得现今利用代谢工程直接合成三萜还存在着一定的困难,并且利用该方法会遇到工艺流程复杂、成本高、易产生同分异构体及受环境污染等问题。随着分子生物学向各个学科领域的渗透及蛋白质组学和生物信息学的应用,找出生物合成途径中关键酶,实现其基因的定位、克隆及高效表达,将成为实现大规模生产植物有效成分最可行的办法^[2]。

2.2 单环三萜的生物合成

目前文献报道的单环三萜较少,它们可能是由鲨烯 (环氧鲨烯) 通过环化形成 C-6 位碳正离子,然后经过脱氢、氧化等反应形成单环三萜类化合物 **1~5**^[3~6] (图 2-2)。

2.3 双环三萜的生物合成

环氧鲨烯在环化酶的作用下形成 A-B 两个六元环,在 B 环形成 C-8 位碳正离子。该离子分别经过脱氢、羟基化、甲基转位等反应形成双环三萜 **6**^[7]、**7**^[8]、**8**^[9]、**9**^[6]、**10**^[10]、**11**^[10] 和 **12**^[5] (图 2-3)。

2.4 三环三萜的生物合成

鲨烯环化形成 A-B 两个六元环,并形成 C-8 位碳正离子后,该离子分别经过脱氢、羟基化、甲基转位等反应形成双环三萜。一些双环三萜在鲨烯的另一端也可同时发生环化并形成另外一个碳正离子,形成双双环三萜化合物 **13**^[11] (图 2-4)。

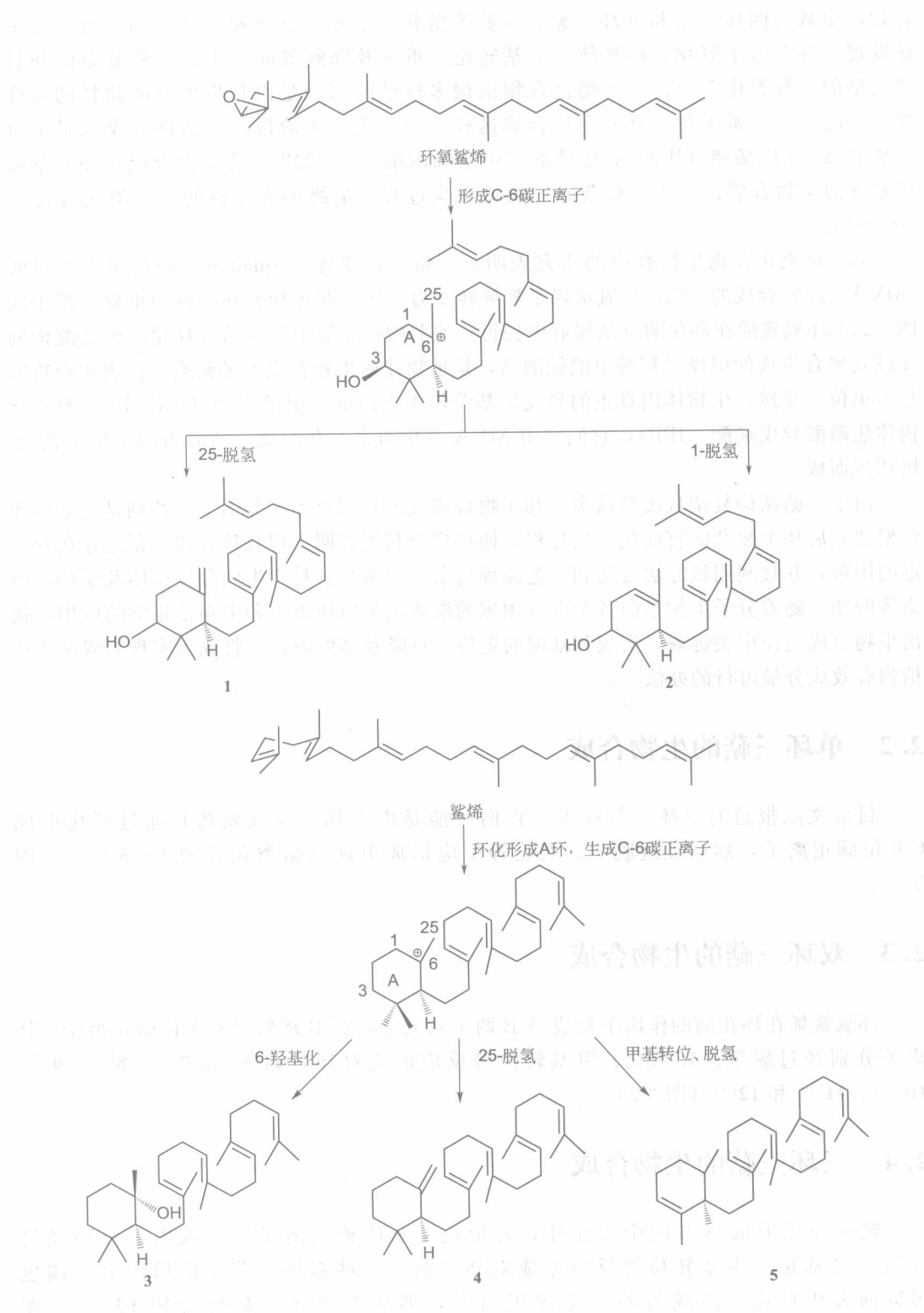


图 2-2 单环三萜的生物合成