中国科学: 化学 2025 年 第 55 卷 第 5 期: 1126 ~ 1141
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 资源化学专刊

若干植物来源的萜类化合物的结构、生物活性与合成研究进展

周志萍, 赵勤实*

植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 中国科学院昆明植物研究所, 昆明 650201
*通讯作者, E-mail: qinshizhao@mail.kib.ac.cn

收稿日期: 2024-11-27; 接受日期: 2025-01-10; 网络版发表日期: 2025-02-25
国家自然科学基金(编号: U1502223)资助项目

摘要 天然产物与创新药存在巨大的关联性, 从植物类群中发现先导化合物, 对于创新药的研发至关重要. 我国植物资源蕴藏丰富, 其次生代谢产物结构复杂多样, 生物活性多样. 萜类化合物是植物中数量最多、结构类型最为丰富多样的天然产物, 也是天然先导化合物发现的重要源泉. 多年来, 本课题组以萜类先导化合物发现为研究目标, 对24种植物开展化学成分研究, 发现了450余个结构多样萜类化合物, 其中222个为新化合物, 包括新骨架、新颖结构化合物47个, 发现抗肿瘤、代谢性疾病、神经保护等相关的重要活性化合物28个. 本综述对上述工作进行了系统总结, 以期为后续相关研究提供参考.

关键词 萜类, 植物来源, 植物化学, 生物活性, 结构修饰与合成, 研究进展

1 引言

新型先导化合物的发现是创新药研究的基石, 从植物类群中发现先导化合物, 对创新药研发至关重要. 从1981年到2019年为止, 获得药物治疗批准的新化学实体中, 有超过400个是直接来源于植物的天然产物或由天然产物经修饰而来. 在过去的五年中, 美国FDA对天然产物衍生药物的批准率达到了20%到40%之间[1]. 萜类化合物(terpenoids)是天然产物中数量最多的一类, 迄今已分离鉴定55000余个分子[2], 其骨架以异戊二烯(C_5单元)为基本结构单元. 萜类化合物在植物界分布广泛, 在被子植物中最为丰富, 其骨架复杂多样, 具有抗菌、抗真菌、抗病毒、抗肿瘤、降糖、抗炎、抗炎症、抗氧化, 抗寄生虫, 免疫调节等多种生物活性, 具有广泛的应用前景, 是天然药物生物活性成分的重要来源[3,4]. 多年来, 随着科学技术的飞速发展, 萜类化合物的相关研究取得了巨大进展, 如治疗疟疾耐药性效果最好的药物之一青蒿素[5]; 高效、低毒、广谱的天然抗癌药物紫杉醇[6]和最有临床应用前景的天然血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂的银杏内酯[7]等萜类先导化合物的发现极大促进了创新药物发展, 并且使萜类化合物受到了植物学家、化学家、药理学家、分子生物学家的青睐, 使其成为多个领域的研究重点. 多年以来我们课题组以萜类化合物发现为研究目的, 对若干植物来源萜类化合物结构、生物活性和合成开展系统研究, 有机合成同行对我们

引用格式: Zhou Z, Zhao Q. Research progress on structure, bioactivity and synthesis of some plant-derived terpenoids. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 1126–1141, doi: 10.1360/SSC-2024-0271

© 2025 《中国科学》杂志社

分离得到的部分新骨架化合物进行全合成研究，本综述对上述工作进行了系统总结，以期为后续相关研究提供参考.

2　萜类化合物在植物类群中的分布

植物通过物质代谢和生物合成产生次生代谢产物，来实现维持生命体征、自身防御、繁衍后代和适应特定的生态条件. 萜类化合物参与了植物体的初级代谢和光合能量的捕获和转移，其中高挥发性的单萜类，是植物发挥防御作用的有效武器；在其进化过程中，植物产生的萜类化合物具有化感作用，阻碍其立地周围的竞争性植物的生长，继而影响植物群落分布; 同时萜类化合物在植物中能保护其免受病原菌的侵害, 部分二萜类作为植保素存在, 具有抑菌和杀菌的效果，特征性分布在一些植物类群中[8,9]. 从植物进化历程分析，在藻类(Algae)中没有发现萜类化合物[10]. 苔藓植物(Bryophytes)中的苔纲(Liverworts)植物含有大量结构多样的萜类化合物, 迄今为止已报道了700多个化合物, 包括多种单萜类、倍半萜类和二萜类[11], 相比之下，角苔纲(Hornworts)[12]和藓纲(Moss)植物中[13]萜类化合物含量较少，是由于苔纲(Liverworts)植物中出现了分泌器官-油体, 其作为一种分泌和储存结构促进了苔纲植物中萜类化学成分多样性[14]. Hirano等人[15]在江南卷柏(*Selaginella moellendorffii*)中发现了赤霉素的存在，这表明石松纲(Lycopods)是第一个进化出合成这些萜类激素能力的谱系之一；随后Li等人[16]发现*S. moellendorffii*的基因组中包含一个大的萜烯合成酶基因家族. 这些研究解释了石松属植物中萜类结构的多样性. 在现存的裸子植物和被子植物中也含有大量的萜类物质，这些植物具有多种类型的亲脂性分泌结构，例如在冷杉(*Abies fabri* (Mast.) Craib)和杉木(*Cunninghamia lanceolata* (Lamb.) Hook.)等植物茎中的油树脂积聚在称为树脂泡的囊状结构中，而在云杉(*Picea asperata* Mast.)等植物茎和针的维管组织中存在管状树脂管[17]. 此外，萜类化合物是一些被子植物类群中腺状毛状体的常见成分. 在这些维管植物中，含有分泌结构，如树脂管、乳汁管和维管束，以及皮下分泌腔和表皮腺毛状体，这些结构的存在是植物分泌储藏萜类化合物的物质基础[10]. Boutanaev等人[18]通过对多个测序植物基因组的分析，揭示了萜烯多样化的主要驱动因素是萜类合成酶(TS)“特征”酶(产生骨架多样性)和细胞色素P450 (CYPs) (进一步修饰这些骨架).

3　若干植物来源的结构新颖活性萜类化合物的研究进展

多年以来，本课题组以萜类先导化合物发现为研究目标，对24种植物开展化学成分研究，发现结构多样萜类化合物450余个，其中新化合物222个，包括新骨架、新颖结构化合物47个，发现抗肿瘤、代谢性疾病、神经保护等相关的重要活性化合物28个. 研究结果为创新天然药物的研究开发奠定物质基础，并为相关植物资源开发利用提供科学依据.

3.1　荚蒾属(*Viburnum*)中的Vibsane型二萜

Vibsane型二萜是一类结构罕见的二萜类化合物, 特征性存在于忍冬科荚蒾属(*Viburnum*)少数物种中, vibsanin A (**1**)、B (**2**)、C (**3**)是其中代表性化合物, 早期只在日本和中国产的珊瑚树(*V. odoratissimum*)、日本珊瑚树(*V. awabuki*)、琉球荚蒾(*V. suspensum*)和*V. sieboldii*四种植物中. 迄今，我们团队对5种荚蒾属植物开展了化学成分研究，报道了Vibsane型二萜的分离与结构鉴定，从珊瑚树[19]、地中海荚蒾(*V. tinus* cv. *Variegatus*)[20]和漾濞荚蒾(*V. chingii*)[21]3种植物中共分离鉴定vibsane型二萜32个，新化合物15个；在水红木(*V. cylindricum*)和臭荚蒾(*V. foetidum*)[22]未发现此类二萜化合物. 地中海荚蒾(*V. tinus* cv. *Variegatus*)是一种观赏植物，研究首次发现该植物中存在vibsane型二萜，其中vibsatin A (**4**)和vibsatin B (**5**)为新骨架化合物, vibsatin A (**4**)具有促进NGF (nerve growth factor)诱导的PC12细胞分化作用. 本研究团队与上海交通大学陈竺和陈赛娟团队合作[23]，发现vibsanin B (**2**)具有较强的体外细胞毒活性, 可以抑制间质白细胞迁移, 基于活性的蛋白质分析显示，vibsanin B (**2**)优先靶向HSP 90β; 与从玉文团队合作[24]，发现vibsanin A (**1**)具有诱导白血病细胞分化活性，其可以有效地诱导AML (acute myeloid leukemia)细胞系和原代细胞的分化. 从机制上讲, vibsanin A (**1**)介导的蛋白激酶C(PKC)活化诱导c-Myc和ERK通路的表达减少. 在AML小鼠异种移植模型中，通过注射vibsanin A (**1**)，PKC介导的炎

症反应被抑制, 宿主的存活时间延长. 此外, 在发现的vibsane型二萜化合物中, 有16个化合物显示出不同程度的细胞毒活性, 其中vibsanin L (**7**)对HL-60、A-549、SMMC-7721、MCF-7和SW480五株肿瘤细胞有显著细胞毒活性, 半抑制浓度IC_{50}值在2.12~4.26 μM之间; 并发现vibsanin K (**6**)为Hsp90抑制剂IC_{50}值为19.16 μM[25] (荚蒾属植物中的代表性Vibsane型二萜结构见图1).

3.2 枪刀药属(*Hypoestes*)中半日花烷(Labdane)型二萜

半日花烷(Labdane)型二萜是植物来源次生代谢产物的重要结构类型之一, 具有抗炎、抗菌、抗肿瘤等多样生物活性[26]. 穿心莲内酯(andrographolide)[27]和鞘蕊花素(forskolin)[28]是半日花烷(Labdane)型二萜代表性活性化合物. 本课题组对爵床科枪刀药属的枪刀药(*Hypoestes*)红点草的2个不同的栽培品种玫红斑枪刀药(*H. phyllostachys* 'Rosea')和白斑枪刀药(*H. phyllostachys* 'Alba'), *H. purpurea* 、裸子植物水杉(*Metasequoia glyptostroboides*)和福建柏(*Fokienia hodginsii*)开展了化学成分研究, 从中分离二萜类化合物104个, 其中新结构半日花烷型二萜43个. 从玫红斑枪刀药中发现的3个新骨架化合物hypophyllins A~C (**8~10**)和1个具有氧杂笼状的新颖二萜hypophyllin D (**11**). 通过活性评价发现, hypophyllin D (**11**)和hypophyllin E (**12**)对氯化钾诱导大鼠主动脉预收缩的血管具有显著舒张作用[29], 玫红斑枪刀药中高含量新化合物8-*epi*-hypophyllin E (**13**)可显著降低2型糖尿病db/db小鼠血糖, 显著改善db/db小鼠的糖耐量和胰岛素耐量[30]; 粉斑枪刀药中发现的新化合物hypofolin A (**14**)对人肝癌细胞SMMC-7721有一定的细胞毒活性[31]. 吴兴德等人[32]从*H. purpurea*中分离得到4个fusicoccane型新骨架化合物hypoestins A~D (**15~18**), 其中化合物**15**和**16**是一类有5/8/5/3-四环碳骨架的环丙二萜, 化合物**17**和**18**是重排的5/7/5-三环骨架二萜, hypoestin D (**18**)是一类新的Cav3.1钙通道抑制剂, IC_{50}值为10.35 μM, 此外还从中分离得到14个Labdane型二萜, 部分化合物具有抗炎和细胞毒活性[33,34].

从水杉中发现18位甲基到C-3位的重排半日花烷型二萜metasequoic acid C (**19**)[35,36]. 从福建柏中半日花烷二萜fokihodgin I (**20**)对HL-60 和SMMC-7721细胞株具有显著细胞毒活性[37]. 枪刀药属植物中代表性Labdane型二萜化合物结构见图2.

3.3 鼠尾草属(*Salvia*)中的二萜

鼠尾草属(*Salvia*)是唇形科(Lamiaceae Martino)中所含植物最多的属, 所含化学成分类型多样, 二萜化合物是其特征成分之一. 多年来, 本研究团队研究了8种中国原产鼠尾草属植物: 甘西鼠尾草(*Salvia. Przewalskii* Maxim)[38~42]、云南鼠尾草(*S. yunnanensis* C. H. Wright)[43]、绒毛栗色鼠尾草(*S. castanea* f. *tomentosa*)[44~46]、栗色鼠尾草柔毛变型(*S castanea* f. *pubescens*)[47,48]、三叶鼠尾草(*S. trijuga*)[49]、毛地黄鼠尾草(*S. digitaloides* Diels)[50]、红根草(*S. prionitis*

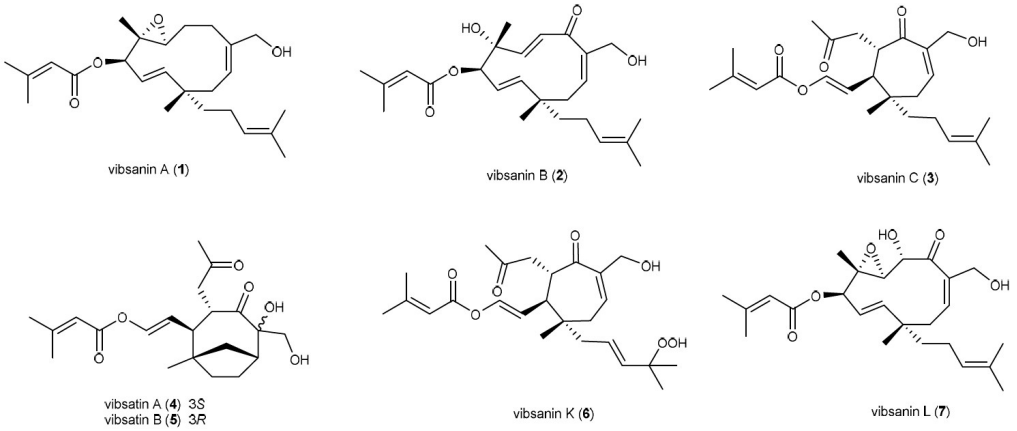


图 1 荚蒾属植物中的代表性Vibsane型二萜
Figure 1 Representative vibsane diterpenoid in *Viburnum*.

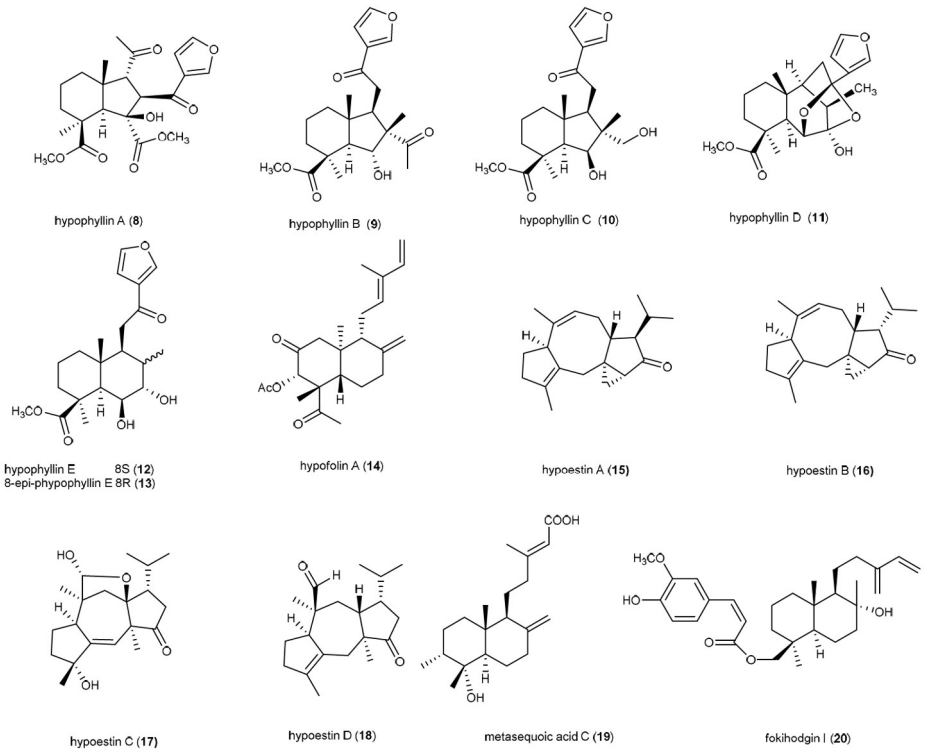


图 2　枪刀药属植物中代表性Labdane型二萜化合物
Figure 2　Representative Labdane diterpenoid in *Hypoestes*.

Hance)[51]、黄花鼠尾草(*S. flava* Forrest ex Diels); 和5种外来植物: 椴叶鼠尾草(*S. tiliifolia* Vahl)[52,53]、墨西哥鼠尾草(*S. leucantha* Cav.)[54,55]、一串红 (*S. splendens*)[56]、一串蓝(*S. farinacea*)[57]和茨欧鼠尾草(*S. hispanica*)[58~60]. 研究共发现131个新化合物, 并报道150余已知化合物, 其中8个新化合物为骨架新颖的化合物, 17个活性化合物, 涉及抗病毒、细胞毒活性和神经保护活性, 为进一步研究提供了重要基础.

许刚等人[38]从甘西鼠尾草中分离鉴定了3个新骨架结构二萜化合物przewalskin A (**21**)、przewalskin B (**22**)[37]和przewalskone (**23**)[43], 并首次在甘西鼠尾草中报道Icetexane型二萜[39], 活性研究表明, przewalskin A (**21**)和przewalskin B(**22**)具有抗HIV活性(半数效应剂量EC_{50}分别为41和30 μg/mL); przewalskone (**23**)具有显著的细胞毒活性, 对6个肿瘤细胞株HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW480和Beas-2B抑制IC_{50}在0.69~2.35 μM之间. 潘争红等人[48]对采自云南香格里拉的绒毛栗色鼠尾草全草进行研究, 分离鉴定了2个骨架新颖化合物castanolide (**24**)和*epi*-castanolide (**25**). 在红根草中也发现2个具有新奇骨架二萜化合物(+)-salviaprione (**26**)和(-)-salviaprione (**27**). 椴叶鼠尾草中的主要特征化合物为克罗登烷(clerdane)及新克罗登烷(neo-clerodane)二萜, 其中tiliifolin E (**28**)具有显著的神经细胞保护效应[53]. 范敏等人[57]从一串蓝中分离得到了一个6/5/7环系的新颖骨架克罗烷型二萜化合物salvifarinin A (**29**), 并分离鉴定了3个开环型二萜新化合物, 5个二萜苷新化合物; 并从茨欧鼠尾草中分离得到27个克罗烷型二萜新化合物, 两个C19–C20成氧桥的结构新颖的hispanin B (**30**)和hispanin C (**31**), 和多个重排型克罗烷型二萜, 并对部分化合物开展活性研究, 其中salvihispin H (**32**)和salvifaricin (**33**)能显著降低空腹血糖水平, 改善胰岛素抵抗, salvihispin H比二甲双胍发挥降糖作用更快, 且这两个化合物均能降低db/db小鼠血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)水平[58]; 此外部分化合物显示出显著的心脏保护作用[59,60] (图3).

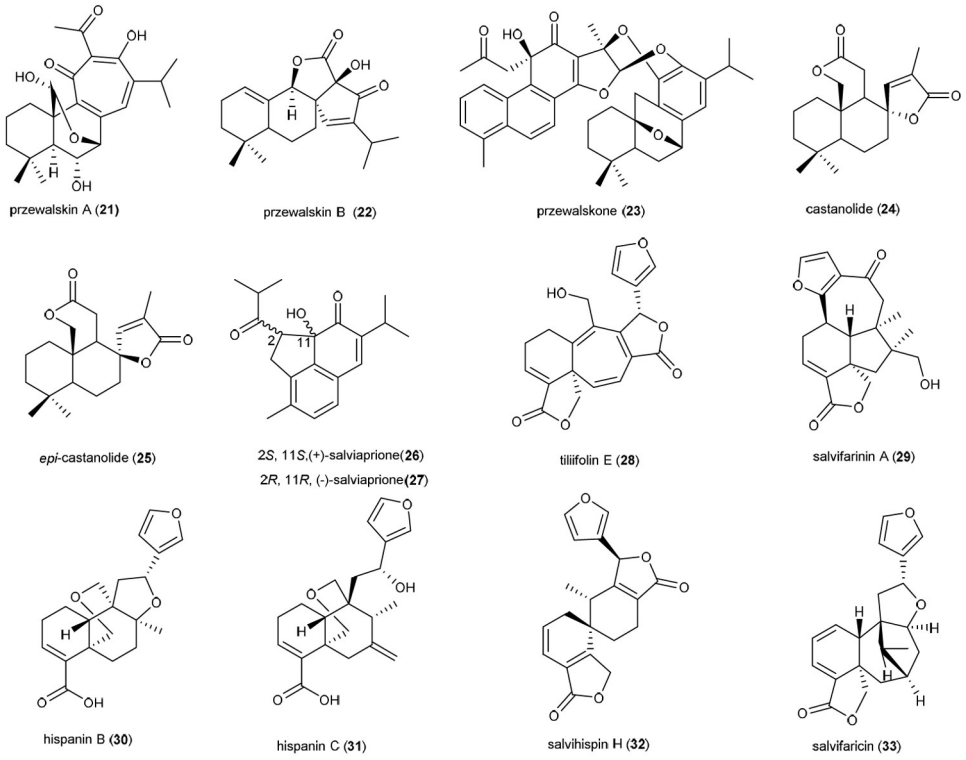


图 3 鼠尾草属植物中的代表性二萜化合物
Figure 3 Representative diterpenoids in *Salvia*.

3.4 中国红豆杉(*Taxus chinensis* (Pilger.) Rehd.)中的紫杉烷型(Taxane)二萜

红豆杉属(*Taxus*)植物为裸子植物门(Gymnospermae)红豆杉科(Taxaceae)常绿乔木或灌木, 由于其树皮和枝叶中含有较为丰富的具有特异抗癌机制和高活性的紫杉醇(paclitaxel)及其类似物, 曾经在八九十年代成为全世界的研究热点. 本研究团队从采于四川的我国特有种中国红豆杉(*Taxus chinensis* (Pilger.) Rehd.)中, 共分离得到62个紫杉烷(Taxane)二萜, 其中24个新化合物, 得到了6个结构新颖的化合物, 包括C-14位被氧化且含四元氧环的14*β*-hydroxy accatin VI (**34**)、14*β*-benzoyloxybaccatin IV (**35**)、14*β*-benzoyloxy-13*α*-deacetylbaccatin IV (**36**)和14*β*-benzoyloxy-2*α*-deacetylbaccatin VI (**37**), 四元氧环5/7/6型-13,15-环氧紫杉烷二萜13,15-epoxy-13-*epi*-taxayunnasin A (**38**); 在C-4, 5, 20和C-2位含*α*, *β*不饱和内酯的taxchinin N (**40**)[61~64]; 并对新化合物抗T-24和QGY-7701细胞毒活性筛选, 结果发现部分化合物具有微弱的抑制作用 (图4).

3.5 苏木(*Caesalpinia sappan*)中的卡山烷(Cassane)二萜

卡山烷(Cassane)二萜主要在豆科云实属(*Caesalpinia*)植物中分布[65], 在豆科格木属(*Erythrophleum*)[66]、老虎刺属(*Pterolobium*)[67]和真菌*Paraconiothyrium*属[68]中也有少量报道. 我们团队对苏木(*Caesalpinia sappan*)种子开展系统化学成分研究, 分离得到卡山烷二萜类化合物27个, 包括3个结构新颖的卡山烷二萜二聚体caesalpanins A~C (**41~43**), 活性评价发现caesalpanin B (**42**)对MCF-7细胞具有中等强度的细胞毒活性[69]. 研究还表明phanginin A (**44**)作为其中的大量化合物, 具有抑制肝糖异生和降低糖尿病ob/ob小鼠血糖的药理活性, 并揭示phanginin A (**44**)不同于现有糖尿病治疗药物的独特新机制, 主要通过激活肝脏中SIK1增加PDE4活性并进而抑制cAMP/PKA/CREB信号通路来抑制糖异生, 研究结果为抗糖尿病原创新药研发提供先导化合物, 具有进一步研究价值[70] (图5).

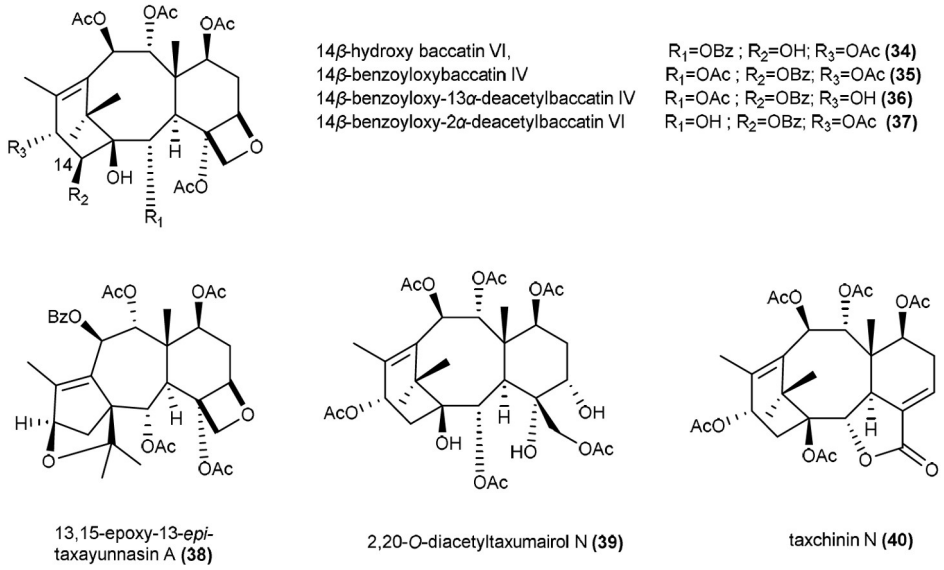


图 4　中国红豆杉中结构新颖的紫杉烷型二萜

Figure 4　Taxanediterpenoids from *Taxus chinensis* with novel structures.

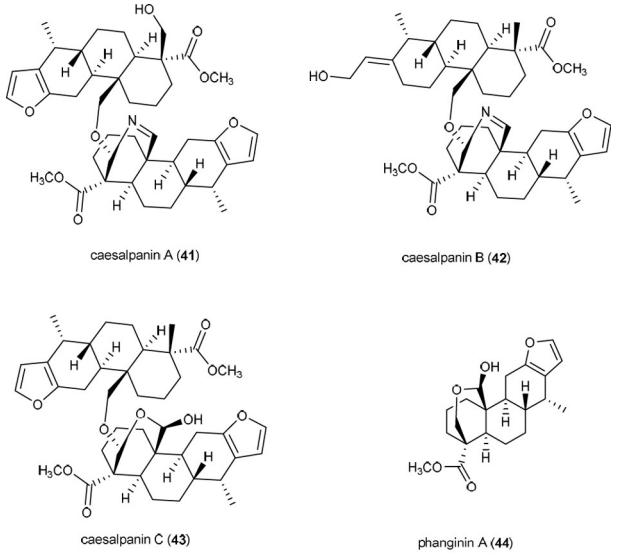


图 5　苏木中结构新颖的卡山烷二萜二聚体

Figure 5　Novel cassane diterpenoid dimer in *Caesalpinia sappan*.

3.6　忍冬科荚蒾属(*Viburnum*)中的达玛烷(Dammarane)型三萜

达玛烷(Dammarane)型三萜是四环三萜中的重要类型之一，主要在五加科(Araliaceae)、鼠李科(Rhamnaceae Juss.)、忍冬科(Caprifoliaceae)、橄榄科(Burseracea)等高等植物中分布[71,72]．本研究团队对忍冬科荚蒾属(*Viburnum*)植物湖北荚蒾(*V. hupehense*)和水红木(*V. cylindricum*)开展化学成分研究，分离鉴定达玛烷型三萜类化合物14个，其中新化合物11个．从湖北荚蒾中发现5个结构新颖的八降达玛烷三萜hupehenols A~E (**45~49**)[73]；从水红木中发现5个结构新颖的三降达玛烷三萜cylindrictones B~F (**50~54**)[74]．通过活性评价，发现八降达玛烷三萜hupehenols A~E (**45~49**)对代谢综合征靶点11β-HSD1具有显著抑制活性，其IC_{50}值分别为194.4、15.3、75.5、395.2、34.1 nM；并且发现hupehenol B (**46**)和hupehenol E (**49**)是天然产物中活性最好的11β-HSD1选择性抑制剂，其选择性指数(11β-HSD2/11β-HSD1)分别为2660.6和330.4[73] (图6).

3.7　金钱松(*Pseudolarix kaempferi*)和中药茯苓中的羊毛甾烷(Lanosterane)三萜

羊毛甾烷型(Lanosterane)三萜在多孔菌科(Polyporaceae)真菌灵芝(*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.)[75]和茯苓(*poria cocos* (SchW) Wolf)[76]中广泛分布，在松科(Pinaceae Spreng. ex F. Rudolphi)冷杉属(*Abies*)[77]、金钱松属(*Pseudolarix*)[78,79]和五味子科(Schisandraceae Blume)南五味子属(*Kadsura*)[80]等植物中也比较丰富．吴兴德等人[81]对松科金钱松属植物金

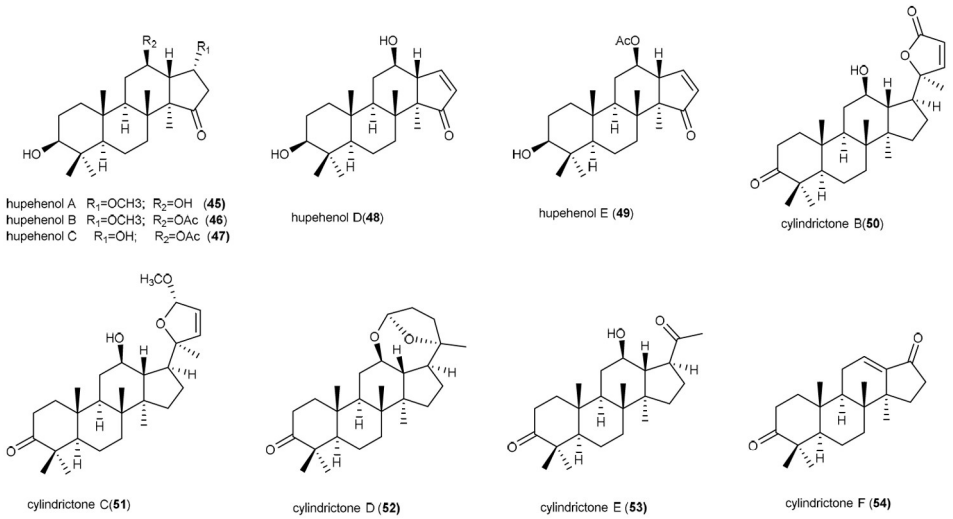


图 6 荚蒾属植物中结构新颖的达玛烷型三萜
Figure 6 Novel Dammarane triterpenes in *Viburnum*.

钱松(*Pseudolarix kaempferi*)开展系统的化学成分研究, 从中分离鉴定羊毛甾烷三萜4个, 包括3个具有新骨架结构的羊毛甾烷三萜和降碳羊毛甾烷三萜pseudoferic acids A~C (**55~57**). 通过活性评价发现, 得到的pseudoferic acid B (**56**)和pseudoferic acid C (**57**)对11β-HSD1具有显著抑制作用, IC_{50}值分别为0.44和0.75 μM. 此外, 课题组对传统中药白茯苓和茯苓皮开展化学成分研究, 从中分离鉴定了33个羊毛甾烷性二萜, 其中含新化合物7个, 首次发现2个四降羊毛甾烷型三萜化合物poricolides A (**58**)和B (**59**)[82], 对A549、SMMC-7721、MCF-7和SW480等肿瘤细胞均有一定的抗增殖作用(图7).

4 重要萜类活性化合物结构修饰与合成

多年来, 本研究团队对具有重要活性的萜类化合物vibsanin B (**2**)、vibsanin C (**3**)、hupehenol B (**46**)、hupehenol E (**49**)、*ent*-kaur-16-en-19-oic acid (**87**)、hemslecin A (**90**)和taxchinin A (**91**)开展结构修饰与优化, 合成衍生物171个, 发现肿瘤、代谢性疾病、神经保护等相关活性显著衍生物43个, 阐明了活性化合物的构效关系, 并发现其中3个化合物具有进一步抗肿瘤和抗糖尿病开发价值. 以三七中原人参二醇为原料, 实现抗糖尿病活性成分hupehenol A (**45**)、hupehenol B (**46**)和hupehenol E (**49**)的立体选择性合成. 通过雪胆甲素hemslecin A (**90**)的化学转化研究, 采用多样性导向策略合成骨架多样的化合物, 建立了结构多样的化合物库, 并设计合成了一个双功能类紫杉烷型二萜, 为先导化合物发现提供基础.

4.1 Vibsanin型二萜的结构修饰与合成

Vibsanin A (**1**)、B (**2**)、C (**3**)是从珊瑚树(*V. odoratissimum*)中发现vibsane型二萜, 其中Vibsanin B (**2**)含量最高, 且药理活性研究表明其具有较强的体外细胞毒活性, 可以抑制间质白细胞迁移, 基于活性的蛋白质分析显示, vibsanin B (**2**)优先靶向 HSP 90β[23]. 本课题组开展了vibsanin B (**2**)的结构优化与活性评价研究, 基于前期的研究基础, 我们尝试对其C-18位引入酯基、醚、卤素、醛、酸、酰胺、胺、氨基甲酸酯、叠氮、三唑以及肟等官能团, 并尝试对vibsanin B的C4位, C5/C6双键, C7位, C8位, C14/C15双键进行改造, 以探索C18位对vibsanin B体外抗肿瘤活性的影响, 并探究vibsanin B的热稳定与构象稳定性, 共合成衍生物56个, 并对这些衍生物进行体外抗肿瘤活性筛选, 活性评价发现24个衍生物具有显著细胞毒活性, 其中18-(*N*-methylpiperazinyl)-vibsanin B (**60**) (图8)比母体化合物的细胞毒活性提升10倍. 该化合物对肿瘤细胞株HL-60、A-549、SMMC-7721、MCF-7、SW480的细

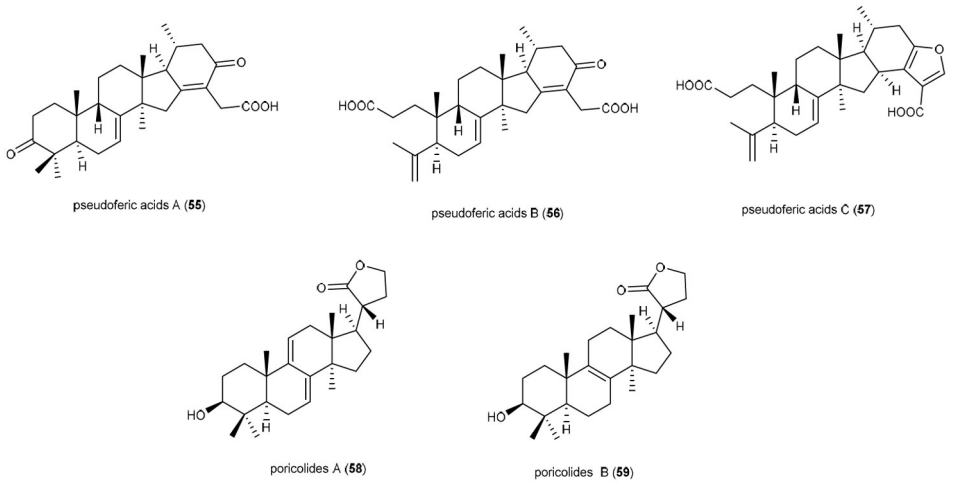


图 7　结构新颖的羊毛甾烷型三萜
Figure 7　Lanostan-type triterpenes with novel structures.

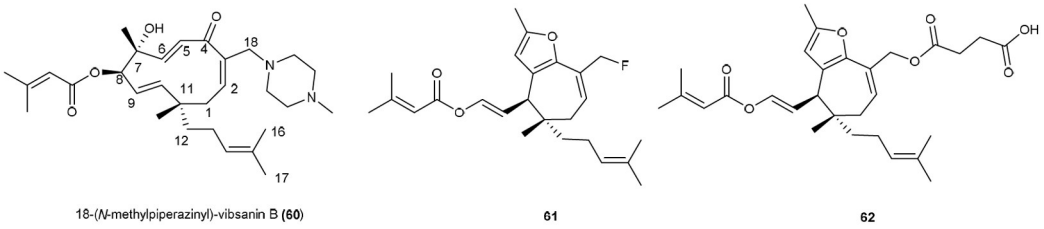


图 8　Vibsanin型二萜活性衍生物
Figure 8　Active derivative of Vibsanin-type diterpenes.

胞毒活性IC_{50}值在0.55~2.94 μM之间. 进一步研究发现, 18-(*N*-methylpiperazinyl)-vibsanin B (**60**)的作用靶点为Hsp90*β*, 并且结合在其C末端, 是一类全新的Hsp90C端抑制剂, 是具有成药前景的先导化合物, 有进一步研究价值. 总结vibsanin B的构效关系: C18位是活性位点, 若引入空间位阻太大的基团, 活性会发生明显减低, 同时电性因素也会影响该位置衍生物的活性; vibsanin B分子骨架中C4/C6 micheal受体片段是活性的必须基团, 且该片段可以转移但不能除去; 另外C7羟基不是活性必须基团, 但是与热稳定性与构象稳定性密切相关[83]. 基于上述研究成果, 我们团队还对vibsanin C (**3**)开展了结构修饰及其活性研究, 我们先尝试对vibsanin C的多个位点进行改造, 并对这些衍生物进行HSP90抑制活性测试, 并使用活性较好的衍生物与HSP90蛋白进行分子对接, 结果显示, C18位的氧可作为氢键受体与HSP90蛋白的A链精氨酸338具有氢键作用, 基于以上结果, 我们集中修饰vibsanin C的C18位置, 共设计并合成41个系列衍生物, 并对全部化合物进行了Hsp90依赖性荧光素酶重折叠抑制实验. 从中发现了2个vibsanin C衍生物(**61**, **62**)对Hsp90 抑制活性较强, IC_{50}值分别为0.39和0.26 μM, 机制研究表明, 化合物**62**通过线粒体介导的凋亡途径促进HL-60细胞凋亡. 此外, 化合物**62**在H22荷瘤小鼠模型中抑制肿瘤生长, 对小鼠显示低急性毒性(半数致死量LD_{50} > 500 mg/kg), 提示其有进一步研究潜力[84].

我们团队进一步对vibsanin B (**2**)开展化学转化研究, 通过较短的路线合成了6种不同骨架Vibsanin型二萜: vibsanin C型(7元环)、5/7环系型、5/7/6/6环类型、vibsanin E型、furanvibsane型、2,3-seco-vibsanin B型. 我们通过将vibsanin B (**2**, 0.1 M)在甲苯中回流, 实现了克级的规模高产率制备vibsanin C (**3**), 之后将其在碱性条件下转化为5/7环系型二萜aldolvibsanins (**63**), 然后尝试用IBX将C18位羟基氧化为醛基, 该醛基中间体能自发经分子内的hetero-DA反应生成5/7/6/6

环类型二萜 (**64**), 该转化避免了使用强Lews酸, 反应条件温和且可实现以克级规模进行; 采用同样的办法, 我们将vibsanin C (**3**)转化为vibsanin E型二萜(**66**, **67**); 然后我们用$NaCNBH_3$在不同溶剂中处理化合物**66**得到了两个furanvibsane型二萜(**72**, **73**), 这是首次对furanvibsane型二萜的合成报道; 我们还通过逆羟醛缩合反应首次获得2,3-seco-vibsanin B型二萜衍生物(**68**~**70**). 活性评价发现, 合成的5/7环系型vibsane二萜 (**63**)对NGF诱导的PC12细胞神经突起生长具有诱导作用[85] (图9).

4.2 达玛烷型三萜的半合成

11β-羟基类固醇脱氢酶1 (11β-HSD1)是糖尿病和代谢综合征的重要靶点, 从天然产物中发现11β-HSD1选择性抑制具有重要的研究价值. 课题组从湖北荚蒾(*V. hupehense*)中发现5个降达玛烷三萜hupehenols A~E (**45~49**), 其中hupehenol B (**46**)和hupehenol E (**49**)是天然产物中活性最好的11β-HSD1抑制剂. 我们团队利用云南特色中药材三七中的主要成分原人参二醇protopanaxadiol (**77**)为原料, 通过半合成的方式实现hupehenol A (**45**)、hupehenol B (**46**)和hupehenol E (**49**)的立体选择性合成. 我们以三七总皂苷为原料, 采用$POCl_3$/pyridine消除其C20位羟基, 可以达到20 g的规模, 以85%的产率得到$\triangle^{20(22)}$三取代与$\triangle^{20(21)}$二取代双键的混合物, 其中$\triangle^{20(22)}$三取代双键产物占70%. 由于两个消除产物无法实现柱层析分离, 通过臭氧解后得到化合物**81a**和**81b**, 并在$NaBH_4$, tetrahydrofuran (THF)/H_2O (10 eq)条件下, 将化合物**81b**的甲基酮羰基还原为羟基, 然后采用Burgess试剂在甲苯中回流的条件, 消除C20位羟基成双键得到单一的目标产物, 并将其臭氧解得到环戊酮化合物**82a**, 然后在其C17羰基的α,β位引入双键合成关键中间体环戊烯酮**83**. 后续采用Luche条件将中间体**83**的C17酮羰基还原, 接着用3-chloroperbenzoic acid处理将C15/16的双键环氧化, 再用Red-Al和$LiAlH_4$在加热回流条件下将环氧选择性打开, 同时脱除了Piv保护基得到了**84**, 并通过采用AcCl/pyridine的条件选择性将化合物**84**的C12羟基乙酰化, 得到化合物**85**以后, 我们用Dess-Martin periodinane/di-

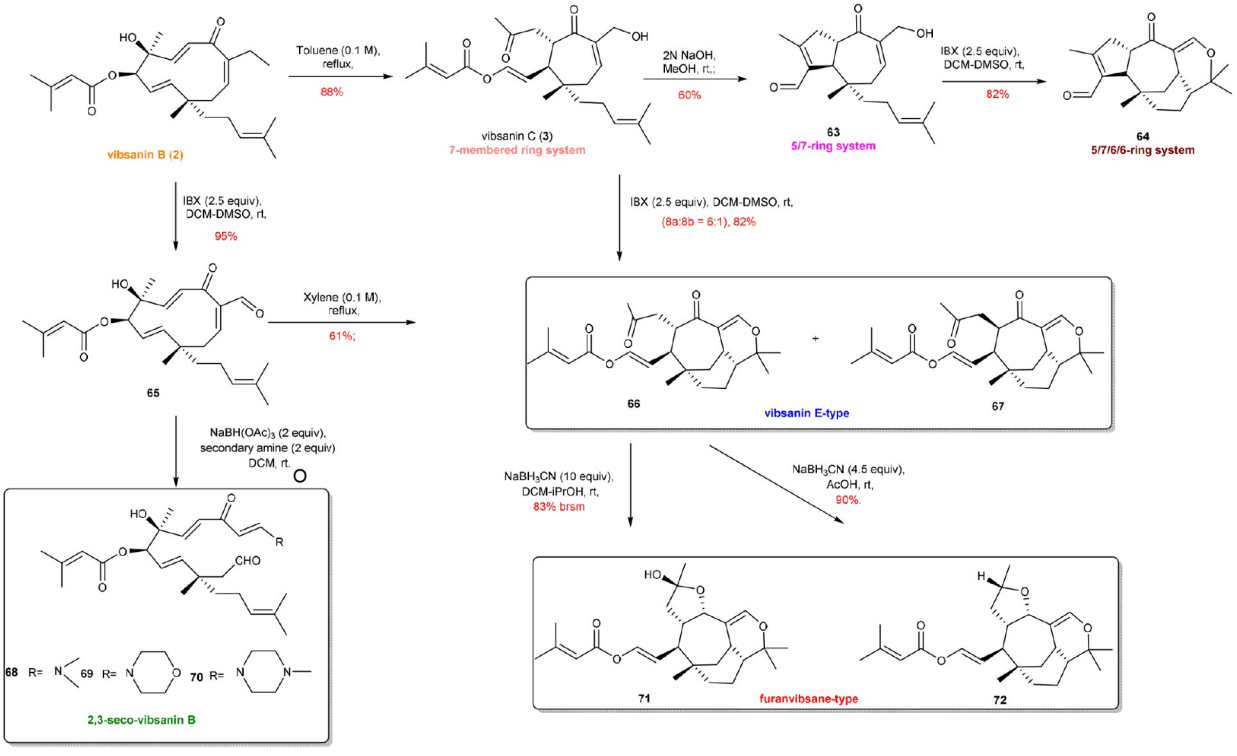


图 9 (网络版彩图) Vibsanin 型二萜衍生物的合成

Figure 9 (Color online) Synthesis of vibsane-type diterpenoid derivative.

chloromethane体系将C15位羟基氧化为羰基得到化合物**86**，然后将化合物**86**加催化量的*p*-toluenesulfonamide在回流的甲苯中反应2 h顺利得到了将C17位甲氧基消除并脱除C3位TBS的目标产物hupehenol D (**49**)，分别将hupehenol D (**49**)在甲醇中浓盐酸处理，得到目标产物hupehenol B (**46**)和副产物17-*epi*-hupehenol B (**46a**)；在K_2CO_3/MeOH体系中脱除C12位的乙酰基得到目标产物hupehenol A (**45**)和副产物17-*epi*-hupehenol A (**45a**). 对合成中间体进行11*β*-HSD1抑制活性评价，结果发现17-*epi*-hupehenol B (**46a**)与hupehenol B (**46**)相比，两个化合物对人源11*β*-HSD1的抑制作用相当，IC_{50} 值分别为44.0和26.0 nM；17-*epi*-hupehenol B (**46a**)对鼠源11*β*-HSD1的抑制作用较hupehenol B (**46**)提高了10倍，IC_{50}值分别为0.41和3.3 μM[86,87] (图10).

4.3　对映贝壳杉烷二萜的结构修饰

本课题组前期研究发现4个对映贝壳杉烷二萜类化合物对11*β*-HSD1抑制作用，活性最显著的是*ent*-kaur-16-en-19-oic acid (**87**)，IC_{50}值为357 nM. 根据课题组前期的工作以及分子对接实验的结果预测，C19位可以设计为既可作为氢键受体也可作为氢键供体的官能团(如羧基，酰胺和脲等)；C11的羟基对化合物的活性影响较大；在C15位引入极性官能团可能增强活性. 基于以上结果，我们利用栌菊木中高含量化合物11*β*,15*β*-dihydroxy-ent-kaur-16-en-19-oic acid (**88**)为起始原料，首先通过化学转化敲除C11位羟基，证明了该羟基对活性的贡献，同时设计合成了氟代、胺代、磺酰胺代、醚代、叠氮取代、环结构变换以及酮羰基化系列衍生物；此外还针对C16/17位的双键，设计合成了不同性质的生物电子等排体；并对C15的羟基进行结构改造，将其选择性氧化为羰基，以及尝试在该位点引入溴原子；还针对C18位的羧基设计合成了系列羧基的生物电子等排体脲类和酰胺类衍生物等，并尝试将该位点的羧基转化为非极性官能团甲基等或单纯的氢键受体、供体官能团酯基、羟基和氟原子等，共合成对映贝壳杉烷二萜衍生物53个. 这些衍生物进一步评价对人源或鼠源11*β*-HSD1的抑制作用，结果发现其中7个化合物对人源11*β*-HSD1具有显著抑制活性，IC_{50}值在0.55~2.94 μM之间. 化合物*N*-(phenyl)-*N*-(11*β*,15*β*-dihydroxy-kaur-16-ene-4a-yl) urea (**89**)对人源11*β*-HSD1的抑制活性最为显著，其IC_{50}值为9.4 nM，选择性指数(11*β*-HSD2/11*β*-HSD1)高于10649[88] (图11).

4.4　葫芦烷三萜雪胆甲素的结构修饰

雪胆甲素(hemslecin A，**90**)是高氧化度的四环葫芦烷型三萜，具有抗炎、抗肿瘤、抗乙肝病毒活性.

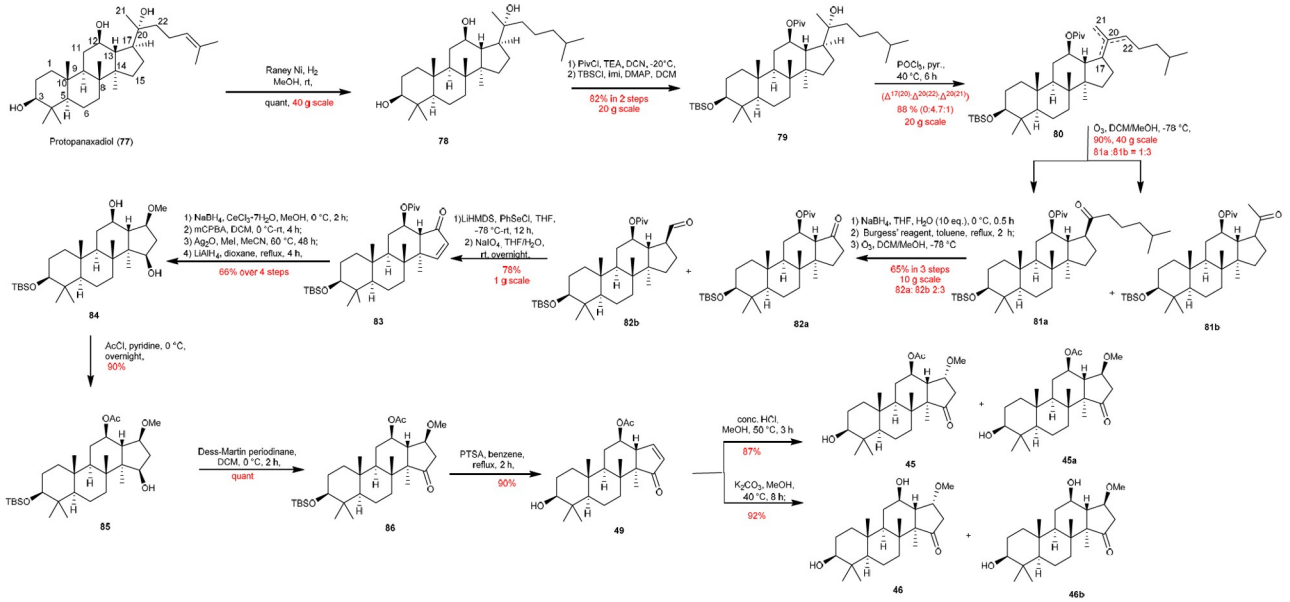


图 10　(网络版彩图) Hupehenols A、B和E的合成路线
Figure 10　(Color online) Syntheses of hupehenols A, B, and E.

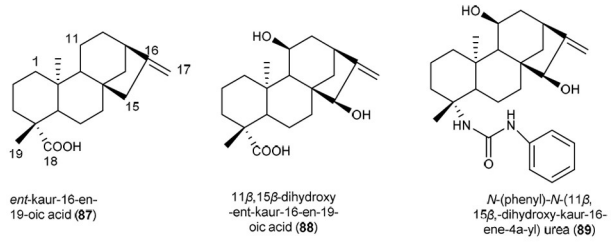


图 11 代表性活性贝壳杉烷二萜化合物
Figure 11 Representative active kaurane diterpenes.

本团队对中药雪胆(*Hemsleya chinensis*)主要成分雪胆甲素开展结构转化研究. 在合成中间体的基础上, 通过多样性导向策略(DOS)合成重排骨架衍生物7类结构化合物, 反应涉及酸催化的半频哪醇重排、Wagner–Meerwein重排、环丙基正离子重排, 研究还发现基于高价锰的C–H的氧化新方法[89]. 通过研究, 建立了结构多样的化合物库, 为先导化合物发现提供基础(图12).

4.5 紫杉烷型二萜的结构修饰

以紫杉醇为代表的紫杉烷型二萜是红豆杉属植物中的特征化合物, 引发了各国科研工作者的关注与研究. 基于课题组前期对中国红豆杉的化学成分研究, 我们从中得到的两个大量化合物taxchinin A (**91**)和brevifoliol (**92**), 并尝试对其进行结构修饰, 便于充分利用植物资源. taxchinin A (**91**)和brevifoliol (**92**)的A环和C环中均存在烯丙醇结构, 利于在分子中构建α,β-不饱和酮单元, 我们尝试利用温和的PDC试剂在二氯甲烷中, 控制反应时间, 得到了C13位和C5/C13位均被氧化的系列衍生物; 并尝试选择性氧化C5位羟基, 以及通过硅醚保护的方式, 选择性得到C5氧化产物后, 我们试图合成C13,15-环氧, C环氧化的衍生物, 同时使用NaH消除taxchinin A的异丙醇基, 从而合成更多类型的含不饱和酮结构单元的衍生物, 共合成了一系列含不饱和酮结构的5/7/6环系紫杉烷衍生物21个, 通过活性筛选, 从中找到了一类具备C环环外不饱和酮结构单元的5/7/6环系活性紫杉烷二萜[90]; 并以

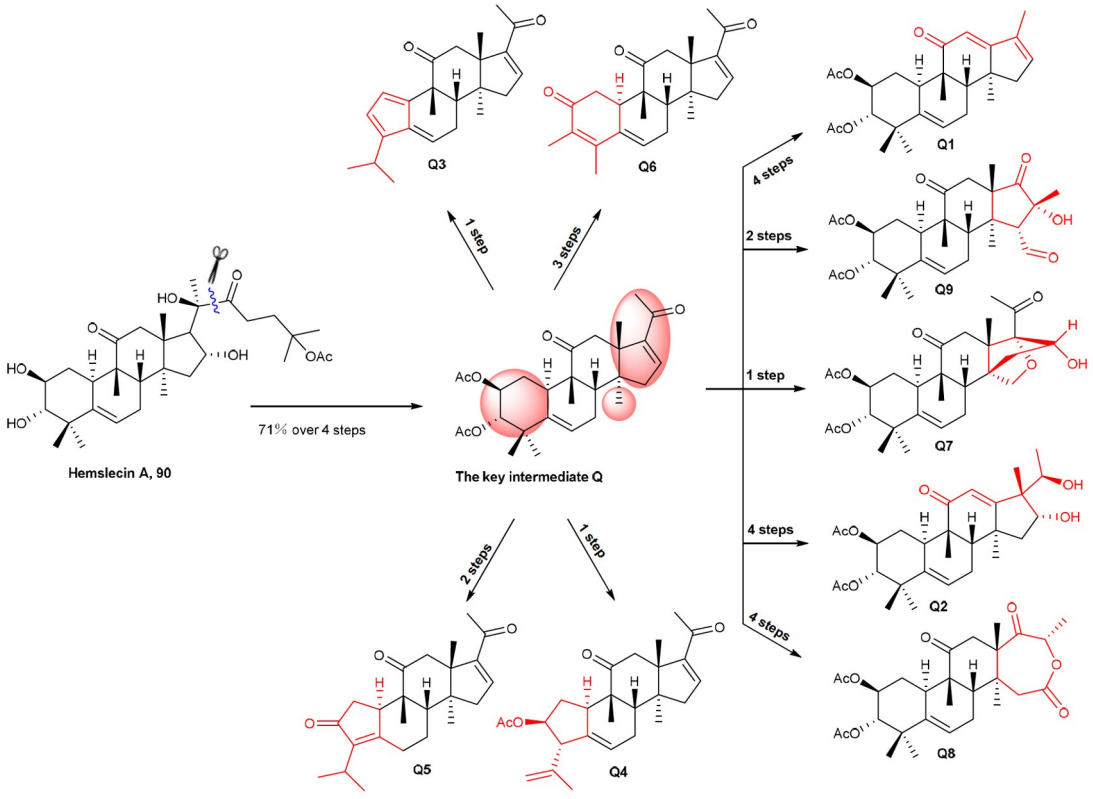


图 12 (网络版彩图)从雪胆甲素高效构建小分子库[89]
Figure 12 (Color online) Concise synthesis of a small-molecule library from hemslecin A [89].

taxchinin A为底物, 引入两个结构片段: 抗有丝分裂剂紫杉醇的活性基团*N*-acyl-3′-phenylisoserine侧链, 和NF-κB抑制剂parthenolide的活性基团*α*, *β*-不饱和酮, 对目标化合物进行NCI-60人类肿瘤细胞系细胞毒性评价, 结果显示其对肿瘤细胞系增殖具有广泛抑制作用, 其中对结肠癌、黑色素瘤和肾癌具有显著的选择性. 机制研究表明, 这种新型化合物既能破坏微管的稳定性, 又能抑制NF-κB的活化, 从而诱导肿瘤细胞凋亡. 这一双功能类紫杉烷型二萜的首次报道为未来基于天然紫杉烷二萜骨架的药物开发提供了参考(图13).

4.6　已报道的相关全合成研究进展

多年以来, 本研究团队分离得到许多结构新颖的活性萜类化合物, 引发了众多科研工作者的关注, 其中, 甘西鼠尾草(*S. Przewalskii* Maxim)中分离鉴定了新骨架结构二萜化合物przewalskin A (**17**)、przewalskin B (**18**)和przewalskin E (**94**)、从荚蒾属中分离得到的vibsatin A (**4**)和从枪刀药中分离得到的hypoestin A (**15**)由于结构新颖独特, 受到涂永强教授、厍学功教授、谢志翔教授和张洪彬教授等人的关注, 他们完成了5个化合物全合成.

2011年5月, 涂永强团队[91]率先成功完成了przewalskin B (**22**)的全合成工作. 发展了以分子间SN2′取代反应、有机小分子催化的立体专一性Aldol反应和醋酸铑促进的卡宾插入反应为关键反应的合成路线, 最终完成了(+)-przewalskin B (**22**)的全合成工作, 总共历经13步, 以0.9%的收率获得了最终产物(见图14); 同年厍学功教授研究团队[92]从已知的手性醇出发, 以分子内对酯基的亲核取代反应、分子内Aldol缩合反应为关键步骤, 经过11步化学反应, 以11%的总产率完成了(-)-przewalskin B (**22**)的不对称全合成, 并提出了生源合成路线; 2013年, 张洪彬教授团队[93]以环己酮为原料, 通过Reformatsky反应和碘内酯化反应构建*α*, *β*不饱和内酯环, 并以Nef 反应和Claisen酯缩合反应为关键步骤, 共计六步以17.9% 的总收率成功构建przewalskin B (**22**)的基本骨架. 2014年谢志翔教授团队[94]尝试以已合成的烯酮出发, 采用Claisen重排来构建螺环季碳, RCM关环完成了环戊烯酮环的构筑, 以12步反应完成了对przewalskin B (**22**)的消旋合成; 2018年

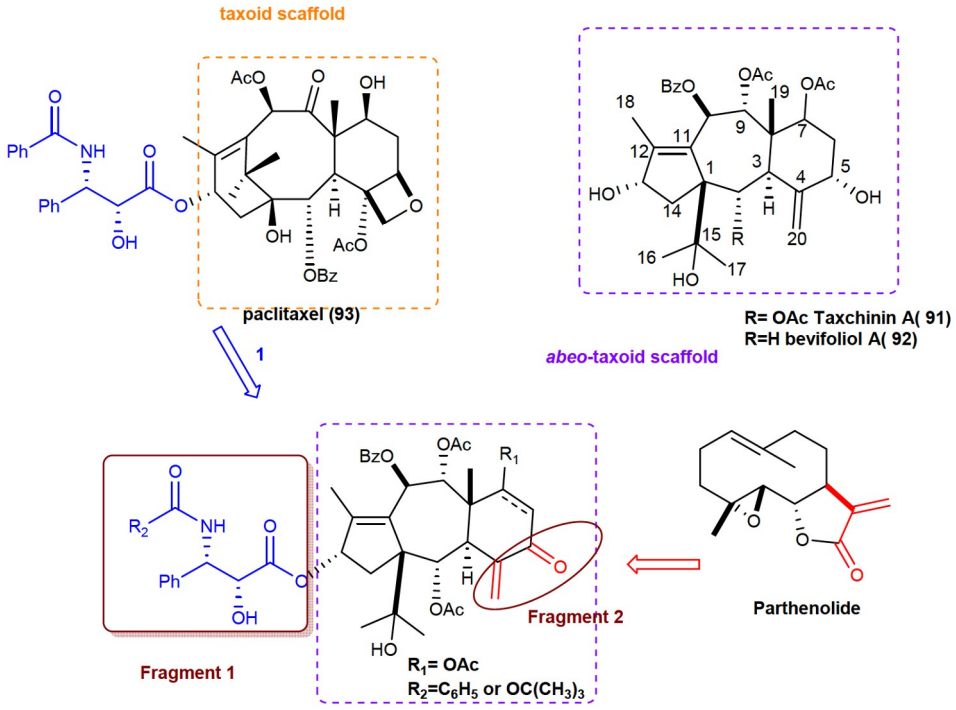


图 13　(网络版彩图)一种新颖的双功能abeo-紫杉烷二萜合成策略

Figure 13　(Color online) Design strategy for new dual-functional abeo-taxoid derivatives.

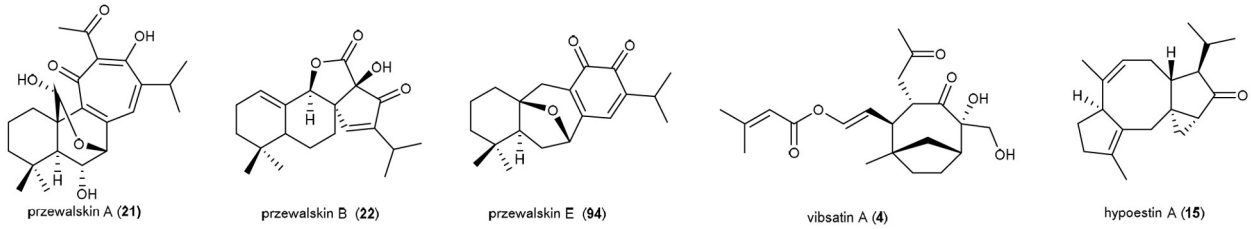


图 14 已有合成报道的代表性新骨架二萜

Figure 14 Representative new skeleton diterpenoids have been synthesized and reported.

该团队[95]继续开展了przewalskin A (**21**)的仿生合成, 以鼠尾草酸(carnosic acid)为起始原料, 一锅法(经环氧化、环氧开环和内酯化)为关键反应完成中间体天然产物isorosmanol的合成, 并对其进行化学修饰得到邻苯醌中间体, 并通过铋叶立德反应构建环庚三烯酚酮骨架, 经过10步反应首次仿生合成przewalskin A (**21**).

2014年, 涂永强团队[96]利用多年来团队研究发展的分子内串联氧化环化和semipinacol重排构架苯并氧杂[3.2.1]桥环结构的合成策略, 首次实现了przewalskin E (**94**)的仿生合成. 2017年, 苏黎世大学的Karl Gademann团队[97]尝试以迷迭香中的大量化合物鼠尾草酸(carnosic acid)为原料, 基于松香烷型二萜扩环生成Icetexanes型二萜的生源假说, 对关键中间体(+)-salvicanol成功实现一步仿生扩环, 合成了przewalskin E (**94**). 2021年, 周应军教授团队[98]报道了以PPh_3/DIAD-介导的重排反应为关键策略, 以鼠尾草酸为原料, 高效高选择性地合成了系列Icetexane二萜, 其中包括przewalskin E (**94**).

法国巴黎大学Janick Ardisson团队[99]认为vibsatin A (**4**)是结构独特的活性化合物, 具有双环[4.2.1]壬烷骨架. Janick Ardisson团队以高对映选择性过量百分比的TIPS烯醇硅醚为底物, 通过类似Conia-ene的7-oxo-dig环化反应构建了vibsatin A(**4**)的双环[4.2.1]壬烷骨架.

李闯创教授团队[100]于2022年以(*R*)-柠檬烯为原料, 发展了铑催化的分子内Pauson-Khand反应, 一步构建具有合成挑战性的[X-8-5]三环体系, 并首次将其应用于三个含八元环的天然产物高效不对称全合成, 最终以15步反应实现了天然产物hypoestin A (**15**)的首次全合成.

5 总结与展望

萜类化合物具有结构类型丰富和生物活性多样的特点, 是创新药物发现的重要源泉. 迄今为止, 我们研究团队对24种植物中萜类化学成分与生物活性开展研究, 从中发现了结构多样的萜类化合物, 包括47个新颖结构、新骨架化合物, 丰富了萜类化合物的骨架结构类型; 通过活性评价发现了抑制Hsp90的vibsanin B类二萜、抑制11β-HSD1的贝壳杉烷二萜*ent*-kaur-16-en-19-oic acid(**87**)和降达玛烷三萜类成分、具有抗HIV活性的przewalskin A (**21**)和przewalskin B (**20**)以及抑制糖异生的卡山烷二萜phanginin A (**44**), 发现了一些具有重要应用价值萜类化合物; 同时对重要活性的萜类化合物vibsanin B (**2**)、vibsanin C (**3**)、hupehenol B (**46**)、hupehenol E (**49**)、*ent*-kaur-16-en-19-oic acid (**87**)、hemslecin A (**90**)开展结构修饰与优化, 发现3个具有抗肿瘤和抗糖尿病开发价值的化合物; 并成功完成vibsanin型二萜hupehenol B (**46**)和hupehenol E (**49**)的合成; 设计合成了双功能abeo-紫杉烷二萜. 同时我们发现的多个新骨架化合物也受到一些有机化学家的关注, 并开展了相关的全合成以及仿生半合成工作. 然而具有开发潜力的化合物能否进入临床研究, 还需要开展大量的候选药物成药性评价和临床前研究, 还有许多工作需要进一步探讨. 作者殷切期望更多的化学同仁关注和参与植物来源的萜类化合物结构, 生物活性与合成研究.

致谢 特别感谢所有为此篇论文付出实验工作努力的研究生和研究人员, 他们的名字均在本文所引用的文献之中, 在此一并致谢.

参考文献

1 Luo Z, Yin F, Wang X, Kong L. *Chin J Nat Meds*, 2024, 22: 195–211
2 Maimone TJ, Baran PS. *Nat Chem Biol*, 2007, 3: 396–407
3 Clardy J, Walsh C. *Nature*, 2004, 432: 829–837
4 Jahangeer M, Fatima R, Ashiq M, Basharat A, Qamar SA, Bilal M, Iqbal HMN. *J Pure Appl Microbiol*, 2021, 15: 471–483
5 Ma N, Zhang Z, Liao F, Jiang T, Tu Y. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107658
6 Gallego-Jara J, Lozano-Terol G, Sola-Martínez RA, Cánovas-Díaz M, de Diego Puente T. *Molecules*, 2020, 25: 5986
7 Sarkar C, Quispe C, Jamaddar S, Hossain R, Ray P, Mondal M, Abdulwanis Mohamed Z, Sani Jaafaru M, Salehi B, Islam MT, Faizal Abdull Razis A, Martorell M, Pastene-Navarrete E, Sharifi-Rad J. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110908
8 Peng SL, Nan P, Zhong Y. *Chinese J Ecol*, 2002, 21: 33–38. (in Chinese) [彭少麟, 南蓬, 钟扬, 生态学杂志, 2002, 21, 33–38.]
9 Gershenzon J, Dudareva N. *Nat Chem Biol*, 2007, 3: 408–414
10 Asakawa Y, Nagashima F, Ludwiczuk A. *J Nat Prod*, 2020, 83: 756–769
11 Zhang JZ, Lou HX. World Sci Tech-Mod Tradit Chin Med Mater Medica, 2019, 21: 1203–1208. (in Chinese) [张教真, 娄红祥. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21: 1203–1208]
12 Klavina L, Springe G, Nikolajeva V, Martsinkevich I, Nakurte I, Dzabijeva D, Steinberga I. *Molecules*, 2015, 20: 17221–17243
13 Asakawa Y, Ludwiczuk A, Nagashima F. *Phytochemistry*, 2013, 91: 52–80
14 He X, Sun Y, Zhu RL. *Crit Rev Plant Sci*, 2013, 32: 293–302
15 Hirano K, Nakajima M, Asano K, Nishiyama T, Sakakibara H, Kojima M, Katoh E, Xiang H, Tanahashi T, Hasebe M, Banks JA, Ashikari M, Kitano H, Ueguchi-Tanaka M, Matsuoka M. *Plant Cell*, 2007, 19: 3058–3079
16 Li G, Köllner TG, Yin Y, Jiang Y, Chen H, Xu Y, Gershenzon J, Pichersky E, Chen F. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 14711–14715
17 Fahn A. *New Phytol*, 2006, 108: 229–257
18 Boutanaev AM, Moses T, Zi J, Nelson DR, Mugford ST, Peters RJ, Osbourn A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: E81–E88
19 He J, Peng LY, Tu L, Wu XD, Dong LB, Pan ZH, Chen XQ, Su J, Zhao Y, Xu G, Cheng X, Li Y, Zhao QS. *Fitoterapia*, 2016, 109: 224–229
20 Gao X, Shao LD, Dong LB, Cheng X, Wu XD, Liu F, Jiang WW, Peng LY, He J, Zhao QS. *Org Lett*, 2014, 16: 980–983
21 Chen XQ, Li Y, He J, Cheng X, Wang K, Li MM, Pan ZH, Peng LY, Zhao QS, *Chem Pharm Bulletin*, 2011, 59: 496–498
22 Chen XQ, Li Y, He J, Wang K, Li MM, Pan ZH, Peng LY, Cheng X, Zhao QS. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57: 1129–1131
23 Ye BX, Deng X, Shao LD, Lu Y, Xiao R, Liu YJ, Jin Y, Xie YY, Zhao Y, Luo LF, Ma S, Gao M, Zhang LR, He J, Zhang WN, Chen Y, Xia CF, Deng M, Liu TX, Zhao QS, Chen SJ, Chen Z. *J Immunol*, 2015, 194: 4489–4497
24 Yu ZY, Xiao H, Wang LM, Shen X, Jing Y, Wang L, Sun WF, Zhang YF, Cui Y, Shan YJ, Zhou WB, Xing S, Xiong GL, Liu XL, Dong B, Feng JN, Wang LS, Luo QL, Zhao QS, Cong YW. *Cancer Res*, 2016, 76: 2698–2709
25 Zhu QF, Qi YY, Zhang ZJ, Fan M, Bi R, Su J, Wu XD, Shao LD, Zhao QS. *Chem Biodiversity* 2018, 15: 1800049
26 Frija LMT, Frade RFM, Afonso CAM. *Chem Rev*, 2011, 111: 4418–4452
27 Mussard E, Cesaro A, Lespessailles E, Legrain B, Berteina-Raboin S, Toumi H. *Antioxidants*, 2019, 8: 571
28 Shah V, Bhat S, Bajwa B, Dornauer H, de Souza N. *Planta Med*, 1980, 39: 183–185
29 Wu XD, Luo D, Tu WC, Deng ZT, Chen XJ, Su J, Ji X, Zhao QS. *Org Lett*, 2016, 18: 6484–6487
30 Zhao Q, Su J, Wu X, Peng L, Shao L. 8-epi-Hypophyllin E and its derivatives and pharmaceutical compositions thereof and their applications in pharmaceuticals. China Patent, CN201710019196. 2, 2019-04-26. (in Chinese) [赵勤实, 苏佳, 吴兴德, 彭丽艳, 邵立东. 8-epi-Hypophyllin E及其衍生物和其药物组合物与其在制药中的应用. 中国专利, CN201710019196. 2, 2019-04-26.]
31 Cheng B, Ding LF, Yan T, Xie ZQ, Zhang ZJ, Song LD, Wu XD, Zhao QS. *Chem Biodiversity*, 2018, 15: e1800124
32 Wu XD, Ding LF, Li WY, Cheng B, Lei T, Zhou HF, Zhao QS. *Org Chem Front,* 2022, 911: 3075–3083
33 Ding LF, Cheng B, Lei T, Liu ZX, Zhao XY, Song LD, Zhao QS. *Chem Biodiversity*, 2022, 19: e202200183
34 Ding LF, Hu M, Song LD, Wang QH, Zhao QY, Feng WY, Wu XD. *Fitoterapia*, 2024, 177: 106096
35 Tu WC, Qi YY, Ding LF, Yang H, Liu JX, Peng LY, Song LD, Gong X, Wu XD, Zhao QS. *Phytochemistry*, 2019, 161: 86–96
36 Dong LB, He J, Wang YY, Wu XD, Deng X, Pan ZH, Xu G, Peng LY, Zhao Y, Li Y, Gong X, Zhao QS. *J Nat Prod*, 2011, 74: 234–239

37 Wu XD, He J, Li XY, Dong LB, Gong X, Song LD, Li Y, Peng LY, Zhao QS. *J Nat Prod*, 2013, 76: 1032–1038
38 Xu G, Hou AJ, Wang RR, Liang GY, Zheng YT, Liu ZY, Li XL, Zhao Y, Huang SX, Peng LY, Zhao QS. *Org Lett*, 2006, 8: 4453–4456
39 Xu G, Peng LY, Zhao Y, Li XL, Tu L, Zhao QS, Sun HD. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53: 1575–1576
40 Xu G, Hou AJ, Zheng YT, Zhao Y, Li XL, Peng LY, Zhao QS. *Org Lett*, 2007, 9: 291–293
41 Xu G, Peng LY, Tu L, Li XL, Zhao Y, Zhang PT, Zhao QS. *Helv Chim Acta*, 2009, 92: 409–413
42 Xu G, Yang XW, Wu CY, Li XN, Su J, Deng X, Li Y, Qin HB, Yang LX, Zhao QS. *Chem Commun*, 2012, 48: 4438–4440
43 Xu G, Peng LY, Lu L, Weng ZY, Zhao Y, Li XL, Zhao QS, Sun HD. *Planta med*, 2006, 72: 84–86
44 Xu G, Peng LY, Li XL, Zhao Y, Tu L, Zhao QS, Sun HD, Lu Y, Mao L, Zheng QT. *HCA*, 2005, 88: 2370–2374
45 Xu G, Peng LY, Hou AJ, Yang J, Han QB, Xu HX, Zhao QS. *Tetrahedron*, 2008, 64: 9490–9494
46 Xu G, Peng LY, Shen XL, Zhao QS. *Helvetica Chim Acta*, 2010, 93: 1773–1778
47 Pan ZH, He J, Li Y, Zhao Y, Wu XD, Wang K, Peng LY, Xu G, Zhao QS. *Tetrahedron Lett*, 2010, 51: 5083–5085
48 Pan ZH, Li Y, Wu XD, He J, Chen XQ, Xu G, Peng LY, Zhao QS. *Fitoterapia*, 2012, 83: 1072–1075
49 Pan ZH, Wang YY, Li MM, Xu G, Peng LY, He J, Zhao Y, Li Y, Zhao QS. *J Nat Prod*, 2010, 73, 1146–1150
50 Xu G, Yang J, Wang YY, Peng LY, Yang XW, Pan ZH, Liu ED, Li Y, Zhao QS. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 12157–12161
51 Jiang YJ, Zhang Y, He J, Wu XD, Shao LD, Li XN, Su J, Peng LY, Li RT, Zhao QS. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56: 5457–5459
52 Xu G, Peng L, Niu X, Zhao Q, Li R, Sun H. *Helvetica Chim Acta*, 2004, 87: 949–955
53 Fan M, Bao Y, Zhang ZJ, Zhang HB, Zhao QS. *Fitoterapia*, 2017, 123: 44–50
54 Jiang YJ, Su J, Shi X, Wu XD, Chen XQ, He J, Shao LD, Li XN, Peng LY, Li RT, Zhao QS. *Tetrahedron*, 2016, 72: 5507–5514
55 Li LW, Qi YY, Liu SX, Wu XD, Zhao QS. *Fitoterapia*, 2018, 127: 367–374
56 Pan ZH, Wang YY, Li MM, Xu G, Peng LY, He J, Zhao Y, Li Y, Zhao QS. *J Nat Prod*, 2010, 73: 1146–1150
57 Fan M, Chen XJ, Wu XD, Shao LD, Ji X, Zhao QS. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59: 3065–3068
58 Fan M, Wang T, Peng LY, Huang JS, Wu XD, Wang HY, Zhao QS. *Chem Biodiversity*, 2021, 18: e2100517
59 Fan M, Luo D, Peng LY, Li XN, Wu XD, Ji X, Zhao QS. *Phytochemistry*, 2019, 166: 112065
60 Fan M, Luo D, Peng LY, Wu XD, Ji X, Zhao QS. *Fitoterapia*, 2020, 146: 104672
61 Wang FS, Peng LY, Zhao Y, Xu G, Zhao QS, Sun HD. *J Nat Prod*, 2004, 67: 905–907
62 Wang FS, Peng LY, Zhao Y, Gu K, Zhao QS, Sun HD. *Acta Bot Yunnanica*, 2003, 25: 369–376
63 Xia ZH, Peng LY, Zhao Y, Xu G, Zhao QS, Sun HD, *Chem Biodiversity*, 2005, 2: 1316–1319
64 Zhao Y, Wang FS, Peng LY, Li LY, Xu G, Luo XX, Lu Y, Li L, Zheng QT, Zhao QS. *J Nat Prod*, 2006, 69: 1813–1815
65 Jing W, Zhang XX, Zhou H, Wang Y, Yang M, Long L, Gao H. *Fitoterapia*, 2019, 134: 226–249
66 Kablan LA, Dade JME, Say M, Okpekon TA, Yapo KD, Ouffoue SK, Koffi AP, Retailleau P, Champy P. *PhytoChem Lett*, 2014, 10: 60–64
67 Raksat A, Choodej S, Aree T, Nejad Ebrahimi S, Pudhom K. *Phytochemistry*, 2022, 196: 113074
68 Wang J, Shao S, Liu C, Song Z, Liu S, Wu S. *Crit Rev Microbiol*, 2021, 47: 781–810
69 Wang DS, Nie W, Jiang TT, Ding LF, Song LD, Wu XD, Zhao QS. *Chem Biodiversity*, 2020, 17: e2000103
70 Liu S, Huang S, Wu X, Feng Y, Shen Y, Zhao Q, Leng Y. *Mol Metab*, 2020, 41: 101045
71 Bhandari P, Sendri N, Devidas SB. *Phytochemistry*, 2020, 172: 112276
72 Cao J, Zhang X, Qu F, Guo Z, Zhao Y. *Expert Opin Ther Patents*, 2015, 25: 805–817
73 Chen XQ, Shao LD, Pal M, Shen Y, Cheng X, Xu G, Peng LY, Wang K, Pan ZH, Li MM, Leng Y, He J, Zhao QS. *J Nat Prod*, 2015, 78: 330–334
74 Tu L, Zhao Y, Yu ZY, Cong YW, Xu G, Peng LY, Zhang PT, Cheng X, Zhao QS. *Helvetica Chim Acta*, 2008, 91: 1578–1587
75 Wang L, Li J, Zhang J, Li Z, Liu H, Wang Y. *RSC Adv*, 2020, 10: 42084–42097
76 Guo ZY, Wu X, Zhang SJ, Yang JH, Miao H, Zhao YY. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 0: 1–16
77 Kim J, Park EJ. Chemical and Biological Properties of the Genus Abies. In: Jayaprakasha GK, Patil BS, Gattuso G (eds.). ACS Symposium Series, *Advances in Plant Phenolics: From Chemistry to Human Health*. Texas: American Chemical Society, 2018, 1286: 225−236
78 Chen GF, Li ZL, Pan DJ, Tang CM, He X, Xu GY, Chen K, Lee KH. *J Nat Prod*, 1993, 56: 1114–1122
79 Chen GF, Li ZL, Chen K, T CM, He X, Pan DJ, Hu CQ, McPhail DR, McPhail AT, Lee KH. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1990: 1113–1114
80 Xu HN, Wang W, Li XZ, Sun Y, Li YZ, Deng C, Song XM, Zhang DD. *Chem Biodiversity*, 2023, 20: e202301298

81 Wu XD, He J, Shen Y, Dong LB, Pan ZH, Xu G, Gong X, Song LD, Leng Y, Li Y, Peng LY, Zhao QS. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53: 800–803
82 Asakawa Y, Ludwiczuk A. *J Nat Prod*, 2018, 81: 641–660
83 Shao LD, Su J, Ye B, Liu JX, Zuo ZL, Li Y, Wang YY, Xia C, Zhao QS. *J Med Chem*, 2017, 60: 9053–9066
84 Li M, She X, Ou Y, Liu J, Yuan Z, Zhao Q. *Eur J Med Chem*, 2022, 244: 114844
85 Shao LD, Xu J, Gao X, He J, Zhao Y, Peng LY, Luo HR, Xia C, Zhao QS. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 3414–3417
86 Shao LD, Xu J, Li XN, Zhang ZJ, Shi X, Ren J, He J, Zhao Y, Leng Y, Xia C, Zhao QS. *RSC Adv*, 2016, 6: 35792–35803
87 Révész L, Hiestand P, La Vecchia L, Naef R, Naegeli HU, Oberer L, Roth HJ. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9: 1521–1526
88 Deng X, Shen Y, Yang J, He J, Zhao Y, Peng LY, Leng Y, Zhao QS. *Eur J Med Chem*, 2013: 65, 403–414
89 Ren J, Shi X, Li XN, Li LW, Su J, Shao LD, Zhao QS. *Org Lett*, 2016, 18: 3948–3951
90 Zhao Y, Su J, Goto M, Morris-Natschke SL, Li Y, Zhao QS, Yao ZJ, Lee KH. *J Med Chem*, 2013, 56: 4749–4757
91 Zhuo X, Xiang K, Zhang FM, Tu YQ. *J Org Chem*, 2011, 76: 6918–6924
92 Zheng J, Xie X, Zhao C, He Y, Zheng H, Yang Z, She X. *Org Lett*, 2011, 13: 173–175
93 Liu JP, Wang LQ, Zhao Y, Zhao Y, He YH, Wang ZR, Zhang HB. *J Heterocyclic Chem*, 2016, 53: 1412–1415
94 Xiao M, Wei L, Li L, Xie Z. *J Org Chem*, 2014, 79: 2746–2750
95 Li Z, Zhang X, Yang Z, Zhang Y, Xie Z. *J Org Chem*, 2018, 83: 437–442
96 Jiao ZW, Tu YQ, Zhang Q, Liu WX, Zhang SY, Wang SH, Zhang FM, Jiang S. *Nat Commun*, 2015, 6: 7332
97 Thommen C, Neuburger M, Gademann K. *Chem Eur J*, 2016, 23: 120–127
98 Cao W, Liu T, Yang S, Liu M, Pan Z, Zhou Y, Deng X. *J Nat Prod*, 2021, 84: 2012–2019
99 Allievi L, Dhambri S, Sun R, Selkti M, Lannou MI, Sorin G, Ardisson J. *Org Lett*, 2021, 23: 5218–5222
100 Wang YQ, Xu K, Min L, Li CC. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 10162–10167

Research progress on structure, bioactivity and synthesis of some plant-derived terpenoids

Zhiping Zhou, Qinshi Zhao*

State Key Laboratory of Phytochemistry and Sustainable Utilization of Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China
**Corresponding author (email: qinshizhao@mail.kib.ac.cn)*

Abstract: The discovery of natural products provides the material basis for the development of innovative drugs. Plant resources in China are abundant, in which the structure of secondary metabolites is complex and diverse, exhibiting distinct biological activities and drug-like properties. Terpenoids, the most abundant and diversified natural products in plants, are important sources for the discovery of natural lead compounds. In recent years, our research team has made remarkable progress in studying the structure, bioactivity and synthesis of several plant-derived terpenoids. We found more than 450 terpenoids with diverse structures from 24 plant species, including 222 new compounds, 47 novel structural compounds, and 28 active compounds with the activity of anti-tumor, antimetabolic and neuroprotection. The total synthesis of some compounds was studied by organic synthesizers. This review provides a systematic summary of these efforts to provide a reference for follow-up related research.

Keywords: terpenoids, plant-derived, structure, bioactivity, synthesis, research progress

doi: 10.1360/SSC-2024-0271