

# 蒽醌类似物的合成及其生物活性研究进展<sup>Δ</sup>

魏泽英\*, 虎春艳, 李树全<sup>#</sup>(云南中医学院药学院, 昆明 650500)

中图分类号 R962 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3581-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.41

**摘要** 目的:综述蒽醌类似物的合成及其生物活性研究进展,为合成具有新颖结构和生物活性的蒽醌类似物提供理论依据。方法:利用逆查法、循环法等文献检索方法,以“Anthraquinone”“蒽醌”“合成”“生物活性”等为关键词,查询2004—2014年美国《化学文摘》(网络版)、中国知网等数据库中蒽醌类似物合成修饰、生物活性研究相关的文献,对其合成修饰的主要方法及生物活性进行综述。结果:共检索到相关文献60余条,其中有效文献29条。常通过4种途径合成蒽醌类似物,即以蒽醌为前体,共轭母核中引入卤素原子、含氮基团、阳离子等取代基;利用傅-克反应合环制备 $\beta$ -取代化合物;与金属离子配合形成配合物;利用狄尔斯-阿尔德反应等方法合成具有特殊光物理、光化学性质的蒽醌类似物。蒽醌类似物主要具有抗菌和抗肿瘤活性。结论:蒽醌类化合物是一种潜在的抗肿瘤分子,对其结构进行优化,可为筛选出高效的抗肿瘤药物提供一定的参考依据。

**关键词** 蒽醌类化合物;金属配合物;生物活性

蒽醌类化合物主要有大黄素、大黄酚、大黄素甲醚等,是一类广泛存在于自然界中的重要次生代谢产物,主要分布在茜草科、蓼科、玄参科和百合科等植物中,具有止血、抗菌、抗肿瘤等多种生物活性<sup>[1]</sup>。该类化合物均有芳香平面大共轭结构,具有很好的脂溶性,但水溶性较差。受限于此结构,仅有少量的临床药物上市。据研究报道,对蒽醌母核进行化学修饰,引入氨基、羟基、取代氨基或者阳离子成盐后其水溶性大大提高,药性增强<sup>[2-5]</sup>。这些结构修饰均是在母核中的一个端环引入取代基,即在 $\alpha$ -或 $\beta$ -位进行单取代,或同环进行双取代。合成具有新颖结构和较好生物活性的蒽醌类似物成为近年来的研究热点。故笔者利用逆查法、循环法等文献检索方法,以“Anthraquinone”“蒽醌”“合成”“生物活性”等为关键词,查询2004—2014年美国《化学文摘》(网络版)、中国知网等数据库中蒽醌类似物合成修饰、生物活性研究相关的文献,共检索到相关文献60余条,其中有效文献29条。对其合成修饰的主要方法及生物活性进行综述。蒽醌母核结构见图1。

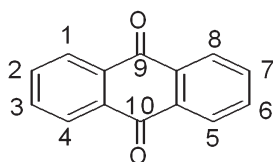


图1 蒽醌母核结构

## 1 以蒽醌为前体,共轭母核中引入取代基

蒽醌是醌类化合物中数量最多的一类,最初被用作天然染料,后来因其具有多种药用价值,如抗菌、抗病毒、抗衰老、防紫外线等而受到重视。最早发现生物活性较强的是羟基蒽醌衍生物,如甲氧基柔红霉素等。蒽醌类化合物具有相同的化学结构母核,表现出一些相同的生物活性,但因取代基的不同或位置差异而表现出不同的活性强度。由于蒽醌类化合物

<sup>Δ</sup> 基金项目:云南省应用基础研究计划项目(No. 2012FB169; 2014FZ091)

\* 副教授,硕士。研究方向:合成化学。E-mail: janewei7@hotmail.com

<sup>#</sup> 通信作者:讲师,博士。研究方向:药物化学。E-mail: shuquanli@163.com

水溶性较差,与DNA等靶点作用较弱,对其结构进行优化筛选,合成高效、低毒、水溶性好的蒽醌类似物是化学家、药学家和生物化学家的共同兴趣所在。若以蒽醌为前体,可通过在其母核结构上引入卤素原子、含氮基团、阳离子等改善其生物活性。

### 1.1 引入卤原子

蒽醌类化合物抗肿瘤机制主要是通过增加细胞核凝聚、膜联蛋白黏合及DNA断裂而抑制肿瘤细胞DNA合成并诱导其凋亡。卤素原子的引入可以增强蒽醌母体结构与细胞膜蛋白的结合能力。 $\beta$ -位取代蒽醌较其他蒽醌衍生物断裂DNA效率更高,活性更强<sup>[6-8]</sup>。Abu N等<sup>[7]</sup>研究发现,3-溴-1-羟基-9,10-蒽醌对乳腺癌细胞系(MCF-7和MDA-231)的生长、转移有明显抑制作用,并且结构中的溴原子增加了其脂溶性,同时羟基增强了水溶性。可见,卤素原子的引入可以明显提高蒽醌的生物活性,尤其是抗肿瘤活性。

### 1.2 引入含氮基团

围绕蒽醌展开的结构改造较多<sup>[9-14]</sup>,也有将具有抗肿瘤活性的基团(如氨基等)引入蒽醌母核结构中,优化反应条件,以合成高效低毒的新型抗肿瘤化合物。

取代氨基修饰的蒽醌化合物是一类潜在的抗肿瘤化合物,多年来化学家们致力于合成该类型的化合物,以期筛选出高效活性抗肿瘤化合物。有学者证实,以 $\alpha$ -氨基蒽醌为起始原料,与环氧丙烷发生N-烷基化反应得到的取代氨基蒽醌是一类潜在的抗癌药物<sup>[15]</sup>。氨基的酰化反应也是在蒽醌母核结构上引入取代氨基的重要方法,此方法具有收率高、易提纯的特点<sup>[16]</sup>。以羟基蒽醌与有机胺进行缩合反应也可制得取代氨基蒽醌<sup>[17]</sup>,如1,4-二[2-(二甲胺基)乙胺基]-5,8-二羟基蒽醌。姜伟等<sup>[12]</sup>以大黄素为原料,合成了4种含脂肪胺侧链的大黄素衍生物,其抗肿瘤活性(白血病细胞、肺癌细胞、人结肠癌细胞)的抑制活性比大黄素均有所提高。双效结构的设计与合成也是提高生物活性的重要途径,陶敏莉等<sup>[18]</sup>以5-对羟基苯基-10,15,20-三萘基卟啉为原料,合成了一种新型萘基卟啉-蒽醌化合物及相应的金属Cu(II)配合物,其抗肿瘤活性明显升高。

### 1.3 引入阳离子

普遍认为蒽醌类化合物的抗菌机制是抑制糖代谢过程中的氧化和脱氢环节,与DNA结合,进而抑制蛋白质及核酸的合成。研究表明,亲脂性结构的大黄素、大黄素甲醚等具有更好的抗菌活性,设计合成中应综合考虑分子的亲脂性与生物活性的关系,同时也要考虑分子的亲水性,以便制成适用的临床药物<sup>[19]</sup>。

蒽醌结构中引入阳离子不仅可增强化合物的水溶性和成药性,而且可以增强与细胞的结合力从而增强生物活性<sup>[20-21]</sup>。阳离子的引入还可以加强母核的吸电子能力,使其抗菌、抗肿瘤及抗氧化作用更加明显。而在母体结构中引入的大极性基团(羧基等)同样增强了其生物活性。Shrestha JP等<sup>[20]</sup>在1-位上引入含氮基团,使得生物活性由抗菌向抗肿瘤活性转变,同时发现结构中引入芳香环同样可以增强抗肿瘤活性。Zhang JJ等<sup>[21]</sup>利用一锅法合成了一系列结构类似的阳离子蒽醌类似物,个别化合物表现出了对革兰阳性细菌的高选择性抑制作用(MIC<1 μg/ml)。多项研究表明,蒽醌类化合物的抗肿瘤作用机制是诱导肿瘤细胞凋亡、酶抑制、影响肿瘤细胞增殖、抑制代谢等。阐明该作用机制,可以为开发蒽醌化合物作为高效抗肿瘤药物提供理论基础。

## 2 利用傅-克反应合成蒽醌类似物

多数蒽醌类似物结构简单、合成方便,但是对于有些难以直接在蒽醌母环上引入取代基的化合物(β-取代化合物),往往采用傅-克(Friedel-Crafts)反应<sup>[22]</sup>,经催化合环得到。此反应为合成不易得到的蒽醌类似物(如2-溴蒽醌)提供了重要方法。

以氨基蒽醌为原料合成蒽醌衍生物,大多数是在氨基上进行烷基化,反应困难,收率较低。此类衍生物可以邻苯二甲酸酐为原料,利用傅-克反应,与单取代苯反应得到产物酸性条件下合环制得。蒽醌化合物常通过抑制拓扑异构酶而发挥其抗肿瘤活性作用。具有该作用的蒽醌化合物除了具有一个平面多环结构,环外要连有取代基外,环上还要引入必要数量的氮、氧原子以利于与DNA结合。此类化合物往往难以直接在蒽醌结构上引入取代基而得到,而傅-克反应为合成此类结构提供了有效方法。

## 3 与金属离子配位合成配合物

天然药物中的有效成分往往以配合物形式在人体内发挥作用。生物活性成分的作用(如协同、拮抗等)发生改变,经常也是因其与金属离子形成配合物所致<sup>[5]</sup>。卟啉金属配合物是当前一个研究热点,典型的是1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌-钌(II)配合物<sup>[23]</sup>,有很好的水溶性和脂溶性,与G-四联体有很强的键合作用。

卟啉化合物因其独特的生物活性和光学性能,被广泛用于癌症等疾病的诊断和治疗。蒽醌母核上引入卟啉形成二元体系,卟啉产生单线态氧,而蒽醌对DNA具有光切割作用,对癌细胞有杀伤作用。陈年友等<sup>[24]</sup>利用分子拼接原理,合成了卟啉-蒽醌二元金属配合物,由于结构中二肽链的柔性使得卟啉和蒽醌形成面-面构象,此二元化合物对DNA断裂具有良好效果。其断裂机制可能是卟啉环在DNA表面发生堆积,而蒽醌插入DNA分子碱基对中,使DNA双螺旋链断裂。此协同作用为研发二元配合物体系提供了有益启示。

笔者试图利用9,10-蒽醌类似物直接在9-或/和10-位上氧

原子直接与金属离子配位,未获成功。原因可能是由于氧原子的p轨道构型与环平面呈现一定夹角,致使金属离子配位受限。将易于配位的化学结构引入蒽醌环,间接与金属离子进行配位是发挥双效结构活性的重要途径,该研究思路将为进一步阐述和完善药效理论及作用机制提供参考。

## 4 新型合成方法为合成新型蒽醌类似物提供前提

蒽醌型药物大多毒性较低,同时蒽醌类化合物具有大平面结构、易修饰改造的特点。以蒽醌环为化合物母核,环上有8个位置可连接各类结构单元,为化合物结构和性能调节提供了可能<sup>[25-26]</sup>。考虑到该类化合物中引入含氮芳香杂环平面结构可以增强化合物对肿瘤细胞的亲合性,促进放疗时肿瘤细胞对放射线的吸收,有利于提高抗癌效果,Püenner F等<sup>[25]</sup>在金属钴催化条件下以取代芳香丙酸盐为原料,利用狄尔斯-阿尔德反应(Diels-Alder)合成了一系列发光的蒽醌衍生物,为从中发掘抗肿瘤药物提供了试验基础。

由于蒽醌具有大共轭结构,有研究者合成具有特殊光物理、光化学性质的蒽醌类似物,从中发现具有较好生物活性的蒽醌类似物进行开发,这也是发现新药的一个重要途径<sup>[27]</sup>。也有研究通过生物活性和构效关系分析,采用分子拼接原理,合成蒽醌类似物或金属配合物,从中找到全新结构药物先导化合物<sup>[28-29]</sup>。

## 5 结语

蒽醌是一类重要的天然产物,在多种植物中有分布,也是一类重要的微生物代谢产物,具有抗菌、抗肿瘤等重要的生物活性,具有重要的研发价值。对其结构进行优化,筛选出具有良好生物活性的蒽醌类似物是近年来的研究热点。蒽醌的结构改造及修饰,目前主要是在母核中的单个端环修饰,而同时对两个端环进行修饰是一种新颖的研究思路。将其他具有抗肿瘤、抗病毒等活性的结构引入以发挥结构的双效特点、提高生物活性是将来的研究趋势。蒽醌类化合物是一类潜在的抗肿瘤分子,经过结构优化,有望筛选出高效的抗肿瘤药物,具有良好市场前景和开发价值。

## 参考文献

- [1] Liang ZJ, Ai J, Ding X, *et al.* Anthraquinone derivatives as potent inhibitors of c-Met kinase and the extracellular signaling pathway[J]. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 4(4): 408.
- [2] 刘金彪,辛春伟,陈晓彤,等. 1,4-二(2-异烟酰氨基-乙氨基)-5,8-二羟基蒽醌的合成与结构表征[J]. *天津理工大学学报*, 2009, 25(3): 25.
- [3] 朴光春,全哲山,金光洙. 2-[1-(4-甲酰氨基苯基乙酰氧)烷基]-1,4-二羟基-9,10-蒽醌类衍生物的合成及其抗肿瘤作用研究[J]. *有机化学*, 2009, 29(4): 564.
- [4] 赵磊,王安邦,王维坤. 氨基蒽醌衍生物的合成及其用作锂电池正极材料的电化学性能[J]. *物理化学学报*, 2012, 28(3): 596.
- [5] Martyanov TP, Ushakov EN, Klimentenko LS. Effect of interchromophoric stacking interactions on the stability of the sandwich-type complexes of 1-hydroxy-9,10-anthraquinone-9-iminobenzo-15-crown-5 ether with metal cat-

- ions[J]. *Macroheterocycles*, 2013, 6(3):240.
- [ 6 ] Chang MY, Tai HY. Synthesis of 2-substituted 9, 10-anthraquinones[J]. *Synthetic Communications*, 2013, 43(24): 3 363.
- [ 7 ] Abu N, Akhtar MN, Ho WY, *et al.* 3-bromo-1-hydroxy-9, 10-anthraquinone (BHAQ) inhibits growth and migration of the human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-B231[J]. *Molecules*, 2013, 18(9):10 367.
- [ 8 ] Saha K, Lam KW, Abas F, *et al.* Synthesis of damnacanthal, a naturally occurring 9, 10-anthraquinone and its analogues, and its biological evaluation against five cancer cell lines[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22(5): 2 093.
- [ 9 ] 彭光耀, 王丽, 游梦云. 1, 5-二(3-羟丙氧基)蒽醌的合成及表征[J]. *燃料与染色*, 2011, 48(2):38.
- [10] 马玲, 贺春英, 吴谊群. 2, 6-双(对羟基苯基偶氮)-9, 10-蒽醌的合成[J]. *合成化学*, 2009, 17(2):205.
- [11] 朱玉兰, 尹起范, 马奎蓉, 等. 9-[4, 5-二硫十六烷基]-1, 3-二硫环戊烯-2-亚基]10(9H)-蒽醌的合成及光电性质研究[J]. *有机化学*, 2010, 30(6):865.
- [12] 姜伟, 伍晓春, 余勃, 等. 大黄素衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. *化学试剂*, 2009, 31(2):86.
- [13] Mo YY, Hou HX, Li DR, *et al.* Mitochondrial protein targets of radiosensitisation by 1, 8-dihydroxy-3-acetyl-6-methyl-9, 10anthraquinone on nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2014, doi: 10.1016/j.ejphar.2014.05.027.
- [14] Akhtar MN, Zareen S, Yeap SK, *et al.* Total synthesis, cytotoxic effects of damnacanthal, nordamnacanthal and related anthraquinone analogues[J]. *Molecules*, 2013, 18(8):10 042.
- [15] 张昱, 卢俊瑞. 作为潜在抗癌试剂的单取代(环氧丙烷氨基)蒽醌的合成[J]. *天津理工大学学报*, 2006, 22(1):13.
- [16] 马丽, 范丽芬, 黄昭亮, 等. 新型蒽醌衍生物的合成[J]. *化学试剂*, 2004, 26(3):175.
- [17] 康乐, 卢俊瑞, 李平, 等. 抗癌药 1, 4-二[2-(二甲氨基)乙胺基]-5, 8-二羟基蒽醌的合成研究[J]. *天津理工大学学报*, 2007, 23(1):4.
- [18] 陶敏莉, 刘东志, 周雪琴. 新型萘基卟啉-蒽醌化合物的合成[J]. *应用化学*, 2004, 21(5):479.
- [19] Karren DB, Razina R, Louisa G, *et al.* Antibacterial metabolites from Australia macrofungi from the genus[J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(8/9):948.
- [20] Shrestha JP, Fosso MY, Marina Y, *et al.* Synthesis and anticancer structure activity relationship investigation of cationic anthraquinone analogs[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 77(2):99.
- [21] Zhang JJ, Nathan R, Anthony PL, *et al.* Synthesis and antibacterial activity study of a novel class of cationic anthraquinone analogs[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19:498.
- [22] 何彦波, 曹迁永, 高希存. 2-[4-(9H-9-咪唑)-苯基]蒽醌的合成与表征[J]. *化学试剂*, 2010, 32(12):1 060.
- [23] Zhang Z, Wu XH, Sun FQ, *et al.* Synthesis, characterization of ruthenium( II ) complex of 1, 3, 8-trihydroxy-6-methyl-anthraquinone (emodin) and its binding behavior with c-myc G-quadruplex[J]. *Inorganica Chimica Acta*, 2014, doi:10.1016/j.ica.2014.04.014.
- [24] 陈年友, 程水明, 赵胜芳, 等. 二肽链键联的卟啉-蒽醌化合物及其金属配合物的合成及其对 DNA 断裂的性质研究[J]. *有机化学*, 2010, 30(11):1 677.
- [25] Püenner F, Schieven J, Hilt G, *et al.* Synthesis of fluorenone and anthraquinone derivatives from aryl- and aroyl-substituted propiolates[J]. *Organic Letters*, 2013, 15(18): 4 888.
- [26] Alves CC, Da C, Cristiane F, *et al.* Synthesis and evaluation of cytotoxicity and inhibitory effect on nitric oxide production by J774A.1 macrophages of new anthraquinone derivatives[J]. *Medicinal Chemistry*, 2013, 9(6): 812.
- [27] Giribabu L, Reeta PS, Kanaparthi RK, *et al.* Bis(porphyrin)-anthraquinone triads: synthesis, spectroscopy, and photochemistry[J]. *J Phys Chem A*, 2013, 117(14):2 944.
- [28] Mariappan K, Basa PN, Balasubramanian, *et al.* Synthesis, reactivity, catenation and X-ray crystallography of Ag<sup>+</sup> and Cu<sup>2+</sup> complexes of anthraquinone-based selenoethers: a luminescent chemodosimeter for Cu<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> [J]. *Polyhedron*, 2013, doi:10.1016/j.poly.2013.03.003.
- [29] Yan WH, Bao SS, Ding LL, *et al.* Syntheses and characterizations of two-dimensional lanthanide coordination polymers based on anthraquinone-1, 4, 5, 8-tetracarboxylic acid[J]. *Inorganic Chemistry Communications*, 2013, doi:10.1016/j.inoche.2012.11.012.

(收稿日期:2015-03-03 修回日期:2015-05-26)

(编辑:林 静)

《中国药房》杂志——WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 欢迎投稿、订阅