

β -紫罗兰酮结构的改造及其衍生物抗癌活性研究^Δ

张华磊^{1*}, 杨杰¹, 刘国运¹, 郭尚敬^{2#}(1.聊城大学药学院, 山东聊城 252000; 2.聊城大学农学院, 山东聊城 252000)

中图分类号 R284.3; R914.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2733-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.31

摘要 目的: 为 β -紫罗兰酮衍生物的结构开发及其抗癌活性的研究提供参考。方法: 以“ β -紫罗兰酮衍生物”“抗癌活性”“ β -ionone”“Terpenoid compound”“Derivative”“Anticancer”等为关键词, 组合查询2009年1月—2018年7月在中国知网、万方数据、Elsevier、PubMed、ScienceDirect等数据库中的相关文献, 对 β -紫罗兰酮结构的改造成果以及其衍生物抗癌活性的研究进行论述。结果与结论: 共检索到相关文献1 589篇, 其中有效文献37篇。通过对 β -紫罗兰酮结构中的三甲基环己烯基、丁烯酮侧链的结构改造及活性亚结构拼接得到 β -紫罗兰酮衍生物, 包括查耳酮类、姜黄素类、内过氧化物、环丁酮类、多环 γ -内酯类以及缩氨基硫脲类等衍生物。生物活性测定显示, 所得衍生物对前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、肝癌、肺癌、白血病、神经母细胞瘤等肿瘤细胞都有抑制作用。但是, β -紫罗兰酮衍生物构效关系对其抗癌活性的影响还未有明确的结论; 现阶段对其抗癌活性的研究基本只停留在细胞试验水平, 对肿瘤细胞内信号通路具体调节机制研究尚不够明确, 需要进一步探究。

关键词 β -紫罗兰酮; 衍生物; 抗癌活性

癌症是全球范围内严重威胁人类生命健康的疾病, 化学药治疗是目前最为成熟的癌症治疗方法之一, 而寻找更强抗癌活性的化学药一直是抗癌药物研究的热点^[1-2]。 β -紫罗兰酮具有环化类异戊二烯结构, 广泛存在于果蔬、牛奶以及谷物等动植物食品中^[3-5]。药理研究表明, β -紫罗兰酮是具有抑制癌细胞增殖、转移和诱导癌细胞凋亡等良好抗癌活性的天然萜类化合物^[6-9], 但水溶性差、生物利用度低的特点限制了 β -紫罗兰酮作为抗癌药物的开发, 因此对 β -紫罗兰酮进行结构优化, 提高其活性及成药性成为该类药物的研究重点。

天然产物可通过剂型、载药方式的改变以及结构改造等方式提高生物利用度^[10-16], β -紫罗兰酮结构简单, 易于优化改造, 笔者分析了 β -紫罗兰酮分子的主要结构, 结构见图1。

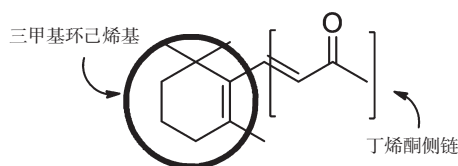


图1 β -紫罗兰酮分子的主要化学结构

笔者发现可通过化学方法对 β -紫罗兰酮主要的2个结构单元进行结构优化, 以提高 β -紫罗兰酮的抗癌活性。为总结 β -紫罗兰酮结构的改造成果以及其衍生物抗癌活性, 笔者以“ β -紫罗兰酮衍生物”“抗癌活性”“ β -ionone”“Terpenoid compound”“Derivative”“Anticancer”等为关键词, 组合查询2009年1月—2018年7月在中国知网、万方数据、Elsevier、PubMed、ScienceDirect等数据库

中的相关文献。结果, 共检索到相关文献1 589篇, 其中有效文献37篇。现对 β -紫罗兰酮结构的改造成果以及其衍生物抗癌活性的研究进行论述, 以为 β -紫罗兰酮衍生物的结构开发及其抗癌活性的研究提供参考。

1 对 β -紫罗兰酮结构中三甲基环己烯基的改造

β -紫罗兰酮中的环己烯基可通过环氧化反应生成三元环, 使该类结构的抗癌活性得到提升。早在1978年, Wertz PW等^[17]通过将 β -紫罗兰酮的三甲基环己烯基部分双键氧化, 得到化合物2, 结构见图2。

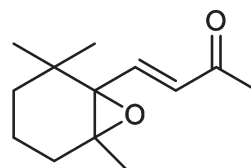


图2 化合物2化学结构式

环氧基团的引入显著增加了 β -紫罗兰酮作为12-氧-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯(TPA)拮抗药的活性, 降低了TPA对淋巴细胞的抑制作用, 维持了淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤功效。

2 对 β -紫罗兰酮结构中丁烯酮侧链的改造

β -紫罗兰酮的丁烯酮侧链可以与不同芳香苯甲醛通过Claisen-Schmidt缩合反应, 制备 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物和 β -紫罗兰酮的查耳酮类衍生物。

2.1 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物

姜黄素作为多酚类化合物具有良好的抗炎、抗氧化、抗癌活性^[18-21]。研究者通过 β -紫罗兰酮与姜黄素的杂合体来寻找具有抗癌活性的化合物。Zhou J等^[22]通过 β -紫罗兰酮与不同取代基的芳香苯甲醛反应, 制备了一系列的 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物3~10, 结构见图3。

抗癌活性测定结果显示, 化合物3~6和7~10抑制人前列腺癌细胞系(LNCaP、PCa-2b、22Rv1和C4-2B)的半数抑制浓度(IC₅₀值)分别为6.2~52.2 μ mol/L和1.3~

^Δ 基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(No. ZR2018LH022)

* 硕士研究生。研究方向: 小分子药物的设计合成及其活性。电话: 0635-8239528。E-mail: 1016618815@qq.com

通信作者: 教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 基因工程药物、植物生物反应器。电话: 0635-8239528。E-mail: 8663000607@163.com

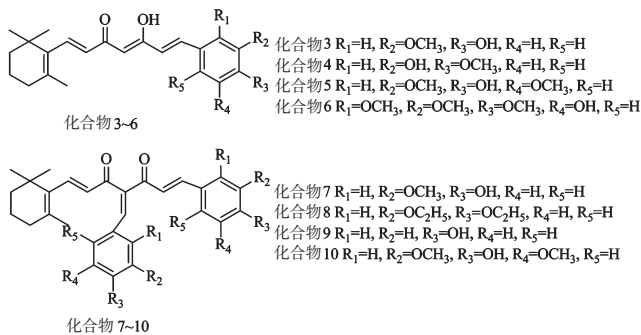


图3 化合物3~10化学结构式

17.6 $\mu\text{mol/L}$,因化合物7~10能与苯环形成更多氢键,使其稳定性与极性增大,IC₅₀低于姜黄素的6.1~29.5 $\mu\text{mol/L}$,化合物3~6和7~10的IC₅₀都低于 β -紫罗兰酮的151 $\mu\text{mol/L}$ 。尤其化合物7可以与苯环的主链形成多个氢键呈“Y”形构象,活性最高。

2.2 β -紫罗兰酮的查耳酮类衍生物

β -紫罗兰酮和查耳酮都具有良好的抗癌活性,并且查耳酮的单烯基二烯酮结构可以提升母体药物的生物利用度^[23-24]。因此,将 β -紫罗兰酮结构改造为查耳酮类衍生物可以制备具有抗癌活性的化合物。Zhou JM等^[25]将 β -紫罗兰酮与不同取代基的芳香苯甲醛通过Claisen-Schmidt缩合反应得到查耳酮衍生物,将其作用于人前列腺癌细胞系(LNCaP、MDA-PCa-2b、22Rv1、C4-2B和PC-3),发现对LNCaP的IC₅₀值(IC₅₀=2.8~26.8 $\mu\text{mol/L}$)低于 β -紫罗兰酮的151 $\mu\text{mol/L}$,对PC-3的IC₅₀值(IC₅₀=7.2~50 $\mu\text{mol/L}$)也低于 β -紫罗兰酮。

Sharma V等^[26]通过 β -紫罗兰酮与不同取代基的芳香苯甲醛的缩合,合成了一系列查耳酮类衍生物11~27,结构见图4。

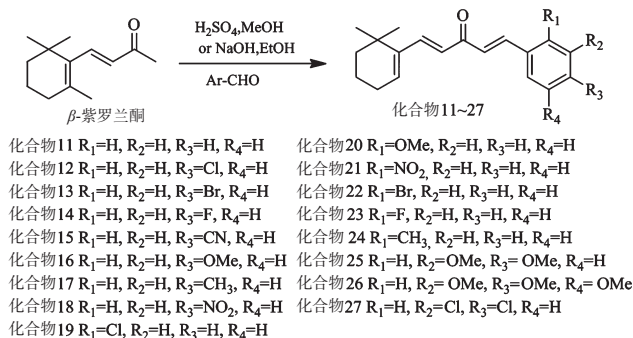


图4 化合物11~27化学结构式

抗癌活性测定结果显示,化合物11~27的抗癌活性还受到芳环取代基电负性、位置因素的影响。(1)芳环取代基电负性的影响:带有吸电子取代基化合物活性(IC₅₀<88.8 $\mu\text{mol/L}$)优于带供电子取代基(IC₅₀<100 $\mu\text{mol/L}$);(2)芳环取代基位置的影响:由于对位取代比邻位取代有更明显的共轭电子效应,对位取代的化合物14和18比邻位取代的化合物21和23对肿瘤细胞具有更有效的抑制作用,结果见表1。

取代基变为杂环醛的化合物28~30,其抗癌活性同电负性也有一定的关系,结构见图5。

表1 化合物14、18、21、23对肿瘤细胞的IC₅₀值($\mu\text{mol/L}$)

化合物序号	人前列腺癌 PC-3细胞	人乳腺癌 MCF-7细胞	人神经母细胞瘤 IMR-32细胞	人宫颈癌 HeLa细胞	人肝癌 HepG2细胞
14	8.2	6.2	7.4	32.2	55.8
18	1.9	5.5	3.2	28.7	55.5
21	9.5	10.1	13.5	36.1	44.9
23	3.4	11.0	15.6	41.9	23.6

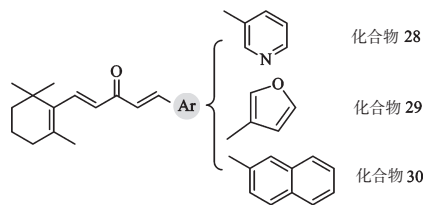


图5 化合物28~30化学结构式

Sharma V等^[26]报道,当杂环为具有吸电性的吡啶环时(化合物28),对于人前列腺癌PC-3细胞、人乳腺癌MCF-7细胞、人神经母细胞瘤IMR-32细胞、人宫颈癌HeLa细胞、人肝癌HepG2细胞等癌细胞的作用(IC₅₀<50 $\mu\text{mol/L}$)低于具有供电性的呋喃环(化合物29)和萘环(化合物30)(IC₅₀>50 $\mu\text{mol/L}$),化合物28的IC₅₀值的波动更小(IC₅₀=10.2~45.6 $\mu\text{mol/L}$)。

3 β -紫罗兰酮的其他类型结构改造以及亚结构拼接

随着对 β -紫罗兰酮衍生物探究的深入,对其结构的改造不再仅仅局限于对三甲基环己烯基或者丁烯酮侧链的改造,研究者选择将更多其他具有良好抗癌活性的优势结构加入到 β -紫罗兰酮的衍生物设计之中,以获得更多具有优异活性的化合物。

3.1 内过氧化物

包括1,2-二噁烷、1,2,4-三噁烷和1,2,4,5-四噁烷在内的内过氧化物构成具有细胞毒活性的药效团^[27-29]。Sharma V等^[30]通过光照将 β -紫罗兰酮查耳酮衍生物氧化得到一系列内过氧化物,化合物31~40结构见图6。

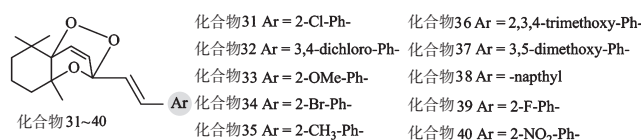


图6 化合物31~40化学结构式

活性测定结果证实,上述所有的化合物对人单核白血病THP-1细胞、人肺癌A549细胞、人前列腺癌PC-3细胞、人乳腺癌MCF-7细胞等癌细胞均表现出抑制作用,尤其是携带吸电子基团的化合物39(IC₅₀=0.003 $\mu\text{mol/L}$)和化合物40(IC₅₀=0.001 $\mu\text{mol/L}$)相较于其他内过氧化物(化合物31~38)(IC₅₀>0.02 $\mu\text{mol/L}$)对人肺癌A549细胞具有更强的杀伤作用。

进一步评估化合物31~40诱导凋亡机制发现,内过氧化物通过ROS途径诱导癌细胞凋亡,靶向促进ROS产生^[31]。

3.2 环丁酮类化合物和多环 γ -内酯类衍生物

多环 γ -内酯是一种天然代谢产物,而环丁酮是萜环型糖苷类抗生素衍生物阿霉素的核,两者在抗癌中都

有较高研究价值^[32-33]。Sharma V等^[34]通过光照将 β -紫罗兰酮查耳酮衍生物氧化为环丁酮类化合物41~46(结构见图7),再用 H_2O_2 -甲酸(Baeyer-Villiger氧化)将其氧化为多环 γ -内酯类化合物47~52,结构见图7。

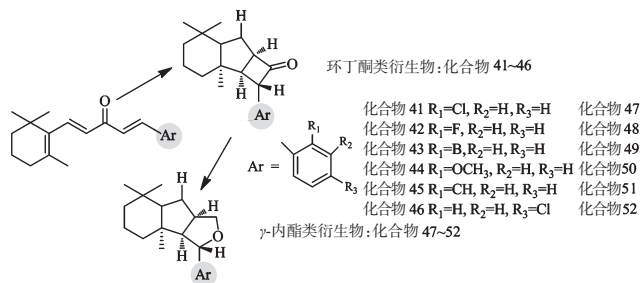


图7 化合物41~52化学结构式

将其进行磺酰罗丹明B比色法测定的结果显示,环丁酮类化合物(化合物41~46)和多环 γ -内酯类衍生物(化合物47~52)的抗癌活性优于查耳酮系列化合物。特别是与其他化合物相比,化合物44和50的2-甲氧基苯基衍生物对人单核白血病THP-1细胞、人肺癌A549细胞、人前列腺癌PC-3细胞、人结肠癌HCT116细胞等肿瘤细胞表现出更高的生物活性(化合物44: IC_{50} =8~12 μ mol/L, 化合物50: IC_{50} =10~18 μ mol/L),尤其对人肺癌A549细胞的抑制效果最佳。带有供电子基团时的两个系列化合物生物活性明显优于带有吸电子基团者,这一点与查耳酮类化合物具有明显区别。

3.3 缩氨基硫脲类衍生物

作为生物碱类的缩氨基硫脲衍生物具有较高的抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗疟疾、抗结核等生物活性,许多天然生物碱,如紫杉醇、长春花碱和喜树碱已经成功开发成化疗药,迄今共发现约379种生物碱类化合物^[35-36]。

刘长辉等^[37]合成了一系列新型含紫罗兰酮、查尔酮及氨基硫脲3种优势结构单元的杂化体53~60,结构见图8。

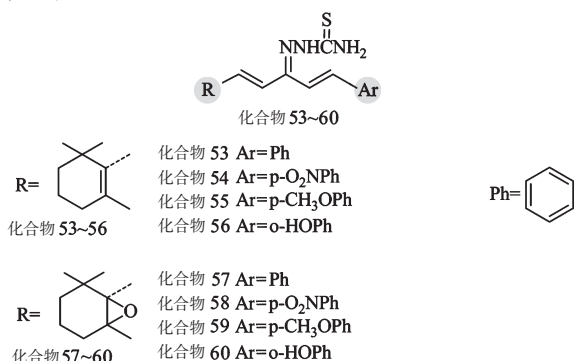


图8 化合物53~60化学结构式

对抗癌活性评价结果显示,查尔酮环上取代基电负性对抗癌活性有明显影响,并且吸电子基团的活性强于供电子基团。与化合物53和54相比,化合物57和58对人乳腺癌MCF-7细胞的抑制活性相对较差,但化合物57对人肺癌A549细胞的 IC_{50} 为13.36 μ mol/L,化合物58对人肝癌HepG2细胞的 IC_{50} 为8.55 μ mol/L,说明紫罗兰酮的不同结构也会影响其抑制活性。因此,化合物的生

物活性与紫罗兰酮结构及查尔酮环上的取代基电子效应有关。

4 结语

改造 β -紫罗兰酮得到的衍生物对癌细胞表现出了有效的抑制作用,但是, β -紫罗兰酮衍生物构效关系对抗癌活性的影响还未有明确的结论;现阶段对其抗癌活性的研究基本只停留在细胞试验水平,对癌细胞内信号通路具体调节机制研究不够明确。

综上所述,对 β -紫罗兰酮结构的改造及其衍生物抗癌活性的研究还不够完善,在结构改造方面,在增加 β -紫罗兰酮水溶性、提高生物活性的同时,还要对电子效应、位阻效应对化合物的影响作进一步探究,明确化合物构效关系以便更准确地找到 β -紫罗兰酮结构改造的依据;在抗癌活性研究方面,需要进一步探究 β -紫罗兰酮衍生物在抑制癌细胞增殖,癌细胞转移和诱导癌细胞凋亡等方面的作用以及具体的分子通路。

参考文献

- [1] LUZZATI T, PARENTI A, RUGHI T. Economic growth and cancer incidence[J]. *Ecol Econ*, 2018. DOI: 10.1016/j.ecolecon.2017.11.031.
- [2] HAMAGUCHI R, WADA H. Paradigm shift in cancer treatment: cancer treatment as a metabolic disease-fusion of eastern and western medicine[J]. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 2017, 4(4): 322-327.
- [3] ZHANG XS, PEI JJ, ZHAO LG, et al. Overexpression and characterization of CCD4 from *Osmanthus fragrans* and β -ionone biosynthesis from β -carotene in vitro[J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 2016. DOI: 10.1016/j.molcatb.2016.10.003.
- [4] GALLON CZ, FULLER SC, FANNING KJ, et al. Increase in β -ionone, a carotenoid-derived volatile in zeaxanthin-biofortified sweet corn[J]. *J Agr Food Chem*, 2013, 61(30): 7181-7187.
- [5] MA B, YOU X, LU F. Inhibitory effects of β -ionone on amyloid fibril formation of β -lactoglobulin[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.12.003.
- [6] KANG CH, CHOIB YH, MOON SK, et al. β -ionone attenuates LPS-induced pro-inflammatory mediators such as NO, PGE2 and TNF- α in BV2 microglial cells via suppression of the NF- κ B and MAPK pathway[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(2): 782-787.
- [7] NACKE C, HÜTTMANN S, ETSCHMANN MM, et al. Enzymatic production and in situ separation of natural β -ionone from β -carotene[J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2012, 39(12): 1771-1778.
- [8] DONG HW, ZHANG S, SUN WG, et al. β -ionone arrests cell cycle of gastric carcinoma cancer cells by a MAPK pathway[J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(10): 1797-1808.
- [9] ANSARI M, EMAMI S. β -ionone and its analogs as promising anticancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2016. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.037.
- [10] 寇卫政, 杨晓煜, 杨留中, 等. 叶酸修饰的长春新碱纳米脂

质体的制备及其对人肝、肺癌细胞的作用[J]. 中国药房, 2016, 27(19): 2690-2693.

- [11] MAN LI, YANG YT, QIN HE, et al. Recent advances of nanocarriers in tumor immunotherapy[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2017, 52(12): 1839-1848.
- [12] HUSSIEN NA, ISKLAN N, TÜRK M. Aptamer-functionalized magnetic graphene oxide nanocarrier for targeted drug delivery of paclitaxel[J]. *Mater Chem Phys*, 2018. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2018.03.015.
- [13] NIU M, XU X, SHEN Y, et al. Piperlongumine is a novel nuclear export inhibitor with potent anticancer activity[J]. *Chem Biol Interact*, 2015. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.05.016.
- [14] THORNBURG CK, WALTER T, WALKER KD. Biocatalysis of a paclitaxel analogue: conversion of baccatin III to N-debenzoyl-N-(2-furoyl) paclitaxel and characterization of an amino phenylpropanoyl CoA transferase[J]. *Biochemistry*, 2017, 56(44): 5920-5930.
- [15] LUNDQVIST J, TRINGALI C, OSKARSSON A. Resveratrol, piceatannol and analogs inhibit activation of both wild-type and T877A mutant androgen receptor[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.08.016.
- [16] FAWZY IM, YOUSSEF KM, ISMAIL NSM, et al. Design, synthesis and biological evaluation of Novel Curcumin Analogs with anticipated anticancer activity[J]. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, 1(1): 22-31.
- [17] WERTZ PW, KENSLER TW, MUELLER GC. Inhibition of phorbol ester action in lymphocytes by 5, 6-epoxy-beta-ionone[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1978, 83(1): 138-143.
- [18] GUPTA AP, KHAN S, MANZOOR MM, et al. Anticancer curcumin: natural analogues and structure-activity relationship[J]. *Studies in Natural Products Chemistry*, 2017. DOI: 10.1016/B978-0-444-63929-5.00010-3.
- [19] 颜泉. 姜黄素对体内外骨肉瘤细胞增殖和侵袭的影响及其机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29(7): 918-922.
- [20] TAN L, WANG W, HE G, et al. Resveratrol inhibits ovarian tumor growth in an in vivo mouse model[J]. *Cancer*, 2016, 122(5): 722-729.
- [21] ZHANG HL, REN XL, YANG WH, et al. Synthesis and evaluation of anti-cancer activities of mono-carbonyl curcumin analogs[J]. *Lat Am J Pharm*, 2018, 37(5): 958-963.
- [22] ZHOU J, GENG G, SHI Q, et al. Design and synthesis of androgen receptor antagonists with bulky side chains for overcoming antiandrogen resistance[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(17): 5546-5550.
- [23] MAHAPATRA DK, BHARTI SK, ASATI V. Anti-cancer chalcones: structural and molecular target perspectives[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 98(32): 69-114.
- [24] CHINTHALA Y, THAKUR S, TIRUNAGARI S, et al. Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity[J]. *Eur J Med Chem*, 2015. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.02.027.
- [25] ZHOU J, GENG G, BATIST G, et al. Syntheses and potential anti-prostate cancer activities of ionone-based chalcones[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(4): 1183-1186.
- [26] SHARMA V, CHAUDHARY A, ARORA S, et al. β -ionone derived chalcones as potent antiproliferative agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2013. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.08.017.
- [27] HOSSAIN MI, ŚWITALSKA M, PENG W, et al. Design, synthesis, and in vitro cancer cell growth inhibition evaluation and antimalarial testing of trioxanes installed in cyclic 2-enoate substructures[J]. *Eur J Med Chem*, 2013. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.08.008.
- [28] BU M, CAO T, LI H, et al. Synthesis and biological evaluation of novel steroidal 5α , 8α -endoperoxide derivatives with aliphatic side-chain as potential anticancer agents[J]. *Steroids*, 2017. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.05.013.
- [29] NUTER F, DIMÉ AK, Chen C, et al. Access to new endoperoxide derivatives by electrochemical oxidation of substituted 3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-enes[J]. *Chemistry*, 2015, 21(14): 5584-5593.
- [30] SHARMA V, CHAUDHRY A, CHASHOO G, et al. β -ionone derived apoptosis inducing endoperoxides; discovery of potent leads for anticancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2014. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.09.049.
- [31] CHO HD, LEE JH, MOON KD, et al. Auricularin-induced ROS causes prostate cancer cell death via induction of apoptosis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018. DOI: 10.1016/j.fct.2017.12.007.
- [32] BRAHMACHARI G. *Green synthetic approaches for biologically relevant heterocycles*[M]. Netherlands: Elsevier, 2014: 1-6.
- [33] PARK JW, NAM SJ, YOON YJ. Enabling techniques in the search for new antibiotics: combinatorial biosynthesis of sugar-containing antibiotics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.10.009.
- [34] SHARMA V, CHAUDHARY A, CHASHOO G, et al. Induction of apoptosis by cyclobutanones and derived polycyclic γ -lactones: a preliminary analysis of antiproliferative activity[J]. *Med Chem Commun*, 2015, 6(9): 1626-1634.
- [35] 刘海彬, 吕萍, 宁宁, 等. 新型含缩氨基硫脲结构的唑啉衍生物的合成及体外抗癌活性[J]. 高等学校化学学报, 2014, 35(5): 981-988.
- [36] QING ZX, HUANG JL, YANG XY, et al. Anticancer and reversing multidrug resistance activities of natural isoquinoline alkaloids and their structure-activity relationship[J]. *Curr Med Chem*, 2017. DOI: 10.2174/0929867324666170920125135.
- [37] 刘长辉, 文瑞明, 贺淼, 等. 新型紫罗兰酮基双查尔酮缩氨基硫脲的合成及抗肿瘤活性[J]. 应用化学, 2017, 34(8): 899-904.

(收稿日期: 2018-04-23 修回日期: 2018-08-21)
(编辑: 余庆华)