

8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物抗肿瘤和抗菌活性研究进展

覃姣兰^{1,2}, 曹倩倩¹, 覃其品¹, 梁宏^{1*}, 陈振锋^{1*}

1. 省部共建药用资源化学与分子工程国家重点实验室, 广西师范大学化学与药学学院, 桂林 541004

2. 广西百色职业学院, 百色 533000

*通讯作者, E-mail: hliang@gxnu.edu.cn; chenzf@gxnu.edu.cn

收稿日期: 2016-07-25; 接受日期: 2016-12-05; 网络版发表日期: 2017-01-12

国家自然科学基金(编号: 21431001, 81473102, 21271051)、教育部创新团队(IRT_16R15)、广西“八桂学者”项目和广西自然科学基金创新团队项目(2016GXNSFGA380005)资助

摘要 铂类抗癌药物在临床上的成功应用, 极大推动了金属药物化学的发展. 寻找新型作用机制金属药物已成为药物化学研究领域的热点之一. 本文就8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物在抗肿瘤和抗菌方面的研究进展进行综述, 从金属配合物的合成、结构、活性、作用机制、构效关系等总结了8-羟基喹啉及其衍生物金属抗肿瘤配合物的最新研究进展. 对8-羟基喹啉及其衍生物金属抗菌配合物的研究也进行了总结, 从中发现了一些活性基团及卤代效应的趋势, 为设计和开发具有应用前景的8-羟基喹啉及其衍生物金属抗肿瘤、抗菌药物提供了重要的参考.

关键词 8-羟基喹啉, 衍生物, 金属配合物, 抗肿瘤, 抗菌

1 引言

铂类抗癌药物在临床上的成功应用, 极大推动了金属药物化学的发展, 寻找新型作用机制的金属药物已成为药物化学研究领域的热点. 喹啉类(quinolines)生物碱是一类以喹啉环为基本母核的生物碱, 如抗疟药奎宁、抗癌药物喜树碱. 而8-羟基喹啉衍生物是多种药物的中间体(如喹碘仿、氯碘喹啉等), 具有广泛的药理活性, 如抗癌、抗艾滋病、抗真菌、抗血吸虫、抗氧化和神经保护活性等^[1,2]. 8-羟基喹啉(8-hydroxyquinoline, OX)是一类很好的金属螯合剂, 在分析检测中, 常作为金属离子的萃取螯合剂或荧光测定

试剂. 自从1987年美国柯达公司以8-羟基喹啉铝作为发光层, 获得了性能极佳的有机电致发光器件, 8-羟基喹啉金属配合物在光电材料方面的应用研究成为热点^[3-6]. 相比较而言, 8-羟基喹啉的抗肿瘤活性研究起点较晚, Shaw等^[7]分析不同类型的8-羟基喹啉衍生物的构效关系, 发现8-羟基喹啉是抗肿瘤的主要药效基团. 此外, 在8-羟基喹啉的卤代衍生物中, 5-氯-7-碘-8-羟基喹啉(clioquinol, CQ)最初是用于抗真菌感染、细菌感染、皮脂溢出等疾病, 但因它具有多种副作用而被禁止使用. 而CQ对神经退行性疾病治疗的II期临床试验结果表明, CQ在适合的剂量下与维生素联合给药治疗阿尔兹海默症(AD)并未表现出明显的毒副作

引用格式: 覃姣兰, 曹倩倩, 覃其品, 梁宏, 陈振锋. 8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物抗肿瘤和抗菌活性研究进展. 中国科学: 化学, 2017, 47: 172-182
Qin JL, Cao QQ, Qin QP, Liang H, Chen ZF. Progress on antitumor and antibacterial activity of 8-hydroxyquinoline and its derivatives' metal complexes. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 172-182, doi: [10.1360/N032016-00152](https://doi.org/10.1360/N032016-00152)

用^[8]. 另外, 还有研究表明, CQ可抑制肺癌A549细胞及恶性胶质瘤A172细胞生长^[9], 诱导肿瘤坏死因子释放^[10], 引起细胞自噬性死亡^[11].

随着8-羟基喹啉及其衍生物的药理活性的发现, 近年来, 其金属配合物的抗肿瘤活性、抗微生物感染等常有报道, 部分配合物表现出了极大的开发潜力. 本文就近年来8-羟基喹啉及其衍生物的金属配合物在抗肿瘤和抗菌方面的研究进展进行综述, 将为设计和开发具有应用前景的8-羟基喹啉及其衍生物金属抗肿瘤、抗菌药物提供重要的参考.

2 抗肿瘤活性配合物

铂类药物虽然在治疗癌症临床应用上取得巨大的成功, 但铂类药物存在严重的毒副作用和易产生耐药性的缺点, 因此, 药物化学家一直在寻找高效、低毒的非典型铂类和非铂类药物. 8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物由于其强的抗肿瘤活性和多样的作用机制, 近年来引起了药物化学研究者的广泛兴趣, 现对其合成、结构、抗肿瘤活性、作用机制及构效关系的研究进行总结.

2.1 Cu(II)、Zn(II)、Fe(II/III)、Co(II)配合物

8-羟基喹啉(OX)及其衍生物5-氯-7-碘-8-羟基喹啉(CQ)是Cu(II)、Zn(II)、Fe(III)等离子的螯合剂. 早期, 因其具有抗菌、抗神经性退行疾病等作用被广泛研究, 而有关抗肿瘤活性近10年才见报道. Ding等^[12]研究发现CQ可以抑制8种不同人肿瘤细胞的增殖, 在体内能抑制移植肿瘤的生长, 而加入Zn(II)后能促进CQ对肿瘤细胞的毒性. Park等^[13]也发现CQ对A549和A172肿瘤细胞均具有明显的毒性, 阻滞肿瘤细胞于G₂/M期, 并诱导肿瘤细胞自噬. Daniel等^[14,15]在预先用CuCl₂孵育肿瘤细胞中再加OX和CQ进行作用, 能显著抑制白血病细胞和乳腺癌细胞蛋白酶体糜蛋白酶样活性, 从而诱导白血病细胞凋亡. 而单纯将CuCl₂、OX、CQ作用于肿瘤细胞, 则表现出很小的细胞毒性. Chen等^[10,16]也进一步证实了这一结果, CQ与CuCl₂混合后, 抑制大鼠20S糜蛋白酶样的活性比单纯CuCl₂增强(IC₅₀值为2.5 μm/L, CuCl₂的IC₅₀为5.1 μm/L). 同时运用X射线近边吸收光谱法(XANES)及扩展X射线吸收精细结构光谱法(EXAFS)对复合物进行结构验证, 进一步证明了CQ和Cu(II)形成了稳定的配合物. 国内也有

相似的研究结果报道^[17], OX单独作用于NCI-H460细胞, IC₅₀为18.83 μM, 而与Cu(II)混合后, IC₅₀降到11.74 μM, 运用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测定细胞中Cu(II)的含量, 结果表明, OX与Cu(II)混合后作用的细胞中Cu(II)含量比用相同浓度的Cu(II)作用的细胞高. CQ、OX与Cu(II)和Zn(II)等离子混合, 使其对肿瘤细胞的毒性增大, 初步推测CQ可能是金属的离子载体^[18], 但后来通过比较Cu(II)和Zn(II)的离子载体吡咯烷二硫代甲酸铵盐(PDTC)与CQ发现, 两种不同的离子载体在细胞中表现出的生物作用是不同的, 因此CQ作为金属离子载体的假设不能成立^[19], CQ的抗肿瘤活性的机制有待深入研究.

上述研究中, 配合物的结构只是通过元素分析、紫外可见光谱、热重等表征手段推断化合物的可能结构, 并没有测定配合物的晶体结构和阐明配体的配位方式. 直到2004年, Di Vaira等^[20]报道了CQ的Cu(II)、Zn(II)配合物的晶体结构, 确认了配体CQ的配位方式, 为OX及其衍生物的作用机制的研究提供了分子结构信息.

为了获得更多具有精确结构和高抗肿瘤活性的8-羟基喹啉金属配合物, 近年来, 许多研究者投入了大量的精力, 取得了重要进展. 梁宏、陈振锋课题组^[21]通过双卤代8-羟基喹啉与CuCl₂、ZnCl₂在醇-水体系中反应得到系列产物**1a**、**1b**、**2a**、**2b**; 通过5-溴-8-羟基喹啉与ZnCl₂反应得到**1c**^[22], 结构如图1所示.

1a~**1c**属于单核配合物, 具有相似的结构式, 而**2a**和**2b**属于双核配合物. 这些配合物对BEL-7404、SK-OV-3、NCI-H460肿瘤细胞和HL-7702正常肝细胞的毒性实验结果表明, 配合物对肿瘤细胞的毒性远强于配体, 能有效抑制细胞的增殖. **1b**和**2b**对NCI-H460的IC₅₀值为1.4和44 μM, 抗肿瘤作用比顺铂强得多(10.73 μM), 对BEL-7404的IC₅₀值为0.62和0.20 μM, 抗肿瘤活性远大于顺铂(IC₅₀=25.28 μM); 配合物**1a**、**1b**、**2b**对SK-OV-3的IC₅₀值<1.0 μM, **2b**的IC₅₀值为3.22 μM, 抗肿瘤活性比顺铂好(IC₅₀=8.53 μM). 同时, 配合物对正常肝细胞HL-7702的毒性比相应配体和顺铂大.

初步的作用机制研究表明, 配合物与DNA的结合作用较强, 主要以插入方式为主. 配合物把肿瘤细胞阻滞在S期, 抑制p53基因, 下调Bcl-2蛋白, 上调Bax蛋白, 最后引起肿瘤细胞凋亡.

陈振锋课题组^[23]运用5-硝基-8-羟基喹啉、5-溴-8-

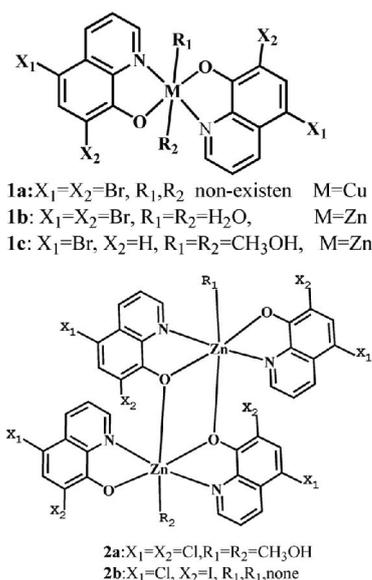


图1 配合物1a~1c、2a、2b的结构

羟基喹啉、5-氨基-8-羟基喹啉和 $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ 在乙醇-水体系中,吡啶调节反应溶液pH,反应得到3个Co配合物3a~3c,结构如图2所示.3a~3c对所选的肿瘤细胞株表现出比配体强的细胞毒性,其中对T-24膀胱癌细胞的毒性最大,IC₅₀在7.00~16.70 μM,而顺铂对T-24的IC₅₀为15.93 μM.相对于Cu(II)、Zn(II)配合物,Co(II)配合物的抗肿瘤活性相对较低,可能与硝基(NO₂)和氨基(NH₂)取代基有关.初步的作用机制研究表明,3a把细胞阻滞在G₁期,诱导活性氧(ROS)过表达,使线粒体膜电位下降,激活caspase-3、caspase-9,推测配合物可能通过线粒体通路诱导肿瘤细胞凋亡.

Tardito等^[24]运用 $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ 与一系列8-羟基喹啉衍生物反应得到了系列Cu(II)配合物,通过构效关系分析不同的取代基对抗肿瘤活性的影响.研究发现,配合物作用于HeLa和PC3细胞后,其细胞毒性随着配体的亲脂性增加呈弧形曲线,如图3所示.由此可见,配体的水溶性过强或亲脂性太大,都会影响配合物对肿瘤细胞生长的抑制作用.通过细胞死亡形态发现,用CQ-Cu(II)处理过的HeLa和PC3癌细胞,胞内呈现大量的胞浆空泡化,内质网肿胀,说明CQ-Cu(II)诱导HeLa和PC3细胞非凋亡性细胞程序性死亡.此外,用CQ-Cu(II)处理过的细胞没有出现激活的DNA修复酶降解产物(cleaved-PARP),说明CQ-Cu(II)诱导细胞死亡不需要也不涉及caspase (PARP是caspase-3的底物).该

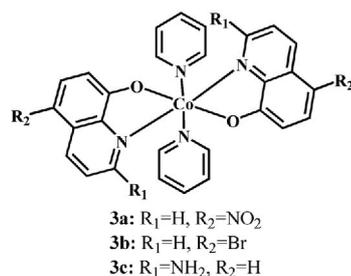


图2 配合物3a~3c的结构

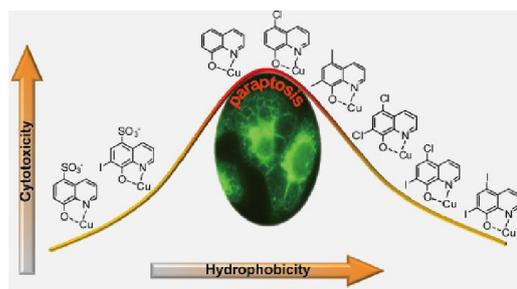


图3 8-羟基喹啉及其衍生物Cu(II)配合物的细胞毒性与配合物疏水性的关系^[24](网络版彩图)

研究阐明了8-羟基喹啉衍生物金属配合物新的抗肿瘤作用机制.

考虑到肿瘤细胞中的多胺运输系统(PTS)高表达,Corcé等^[25]用一系列多胺分子对8-羟基喹啉2-位进行结构修饰,合成了系列多胺-8-羟基喹啉衍生物,其中HQ1-44对癌细胞具有很好的抗增殖活性.该化合物与Fe(III)离子的螯合作用比Cu(II)、Zn(II)强,形成的配合物4(图4)具有很好的抗肿瘤活性和较低的毒性,这与肿瘤细胞中多胺运输系统的选择性吸收有关.

很多抗肿瘤金属配合物在体外表现出显著的细胞毒性,但往往由于水溶性太差,限制其在动物体内实验的给药剂量而达不到预期的效果.水溶性差已成为制约挖掘此类金属配合物抗肿瘤潜力的瓶颈.对有机配体进行结构修饰增加亲水基团,或是引入水溶性强的第二配体,改善金属配合物的水溶性,可以加快药物的吸收、排泄,降低药物在组织内积累而引起的多种毒副作用.

Oliveri等^[26]用β-葡萄糖修饰8-羟基喹啉(OX)和5-氯7-碘-8-羟基喹啉(CQ)的8-位羟基得到GluOX和GluCQ,结构如图5所示.研究发现,当CQ和OX的8-位羟基被β-葡萄糖修饰取代后,水溶性增加,但抗肿瘤活性下

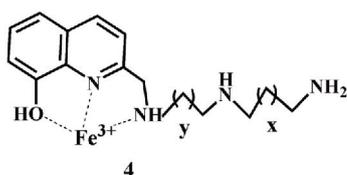
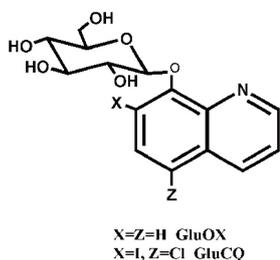


图4 配合物4的结构

图5 β -葡萄糖修饰OX和CQ

降. GluOX和GluCQ与Cu(II)、Zn(II)离子混合后, 抗肿瘤活性虽有所改善, 但还是弱于CQ和OX与Cu(II)、Zn(II)形成的配合物对癌细胞的毒性, 表明8-羟基是化合物发挥活性的重要因素.

祁铭华^[17]用小分子烷烃和*N*-取代氯乙酰胺对8-羟基喹啉及其3种衍生物的8-位羟基进行结构修饰, 合成了70个衍生物, 结构通式如图6所示. 细胞毒性研究表明, 63个衍生物对NCI-H460细胞没有毒性, 只有17个衍生物表现出弱毒性, 但均比CQ和OX弱. 与Cu(II)离子混合后, 只有6个衍生物的 IC_{50} 在24~33 μ M, 均比CQ、OX与Cu(II)混合后的作用弱. 结果同样表明, CQ和OX对肿瘤细胞的毒性与8-位羟基相关. 孙颖^[27]也进一步证实了8-位羟基被烷烃取代后, 与Cu(II)离子螯合能力弱, 对肿瘤细胞不产生毒性.

2.2 Pt(II)、Ru(II)、Rh(III)、Pd(II)、Ag(I)配合物

2.2.1 Pt(II)配合物

因经典铂类药物在癌症治疗中的成功应用, 铂配合物成为研究开发抗肿瘤金属药物的首要选择. 陈振锋课题组^[28]合成了8-羟基喹啉(OX)的Pt(II)配合物[Pt(OX)₂] (**5a**)和2-甲基-8-羟基喹啉(MQ)的Pt(II)配合物[Pt(MQ)₂] (**5b**), 结构如图7所示, **5a**和**5b**有相同的配位结构, 都是正方形的平面结构, 2个配体互为反式, 没有类似铂类药物的离去基团. 配体及配合物**5a**和**5b**对

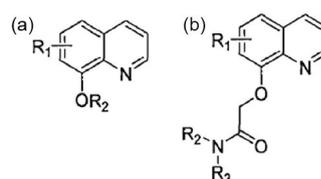
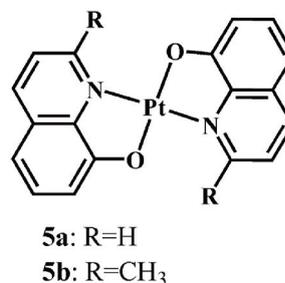
图6 小分子烷烃(a)和*N*-取代氯乙酰胺(b)对8-羟基喹啉及其衍生物8-位羟基的修饰

图7 配合物5的结构

所选肿瘤细胞 BEL-7404、HepG2、NCI-H460、T-24、A549的毒性实验结果显示, OX对上述癌细胞的 IC_{50} >68.23 μ M, MQ的 IC_{50} >100 μ M, 而**5a**和**5b**对癌细胞的抑制增殖作用均比相应配体强, **5b**的抗增殖作用尤为明显, 对上述5株细胞的毒性比顺铂强, IC_{50} 在7.9~10.5 μ M之间, 且对正常肝细胞7702的毒性相对较小. **5a**和**5b**分别将HepG2细胞阻滞在G₁期和S期, 刺激细胞内ROS释放, 抑制p53基因, 引起线粒体功能障碍, 触发caspase级联反应, 最终导致细胞凋亡.

Martín Santos等^[29]运用PtCl₂(DMSO)₂与8-羟基喹啉及其卤代衍生物反应得到了系列铂配合物**6a**~**6d**, 结构如图8所示. 研究发现, 配合物**6a**~**6d**对HBL-100癌细胞的活性为**6d**>**6a**>**6b**>**6c**, 对HeLa癌细胞的活性为**6a**>**6b**>**6c**>**6d**, 对SW1573癌细胞的活性为**6d**>**6a**>**6b**>**6c**. 总体上看, 无卤素取代基的配合物**6a**对所选的肿瘤细胞表现出较高活性, 其次是单取代配合物**6b**, 双卤素取代的配合物**6c**和**6d**对肿瘤细胞的毒性有一定选择性. 此外, 还比较了OX的Pt(II)配合物**6d**和未形成环状螯合的Pt(II)配合物**7**对HBL-100、HeLa、SW1573癌细胞的毒性, 配合物**7**对所选的细胞的毒性均比**6a**小, 表明Pt(II)的刚性配位结构和可旋转N-Pt键结构是影响活性的关键因素. 平面结构的Pt(II)配合物不仅能与DNA发生反应, 而且与其他生物大分子也能发生很强的反应而产生毒性作用.

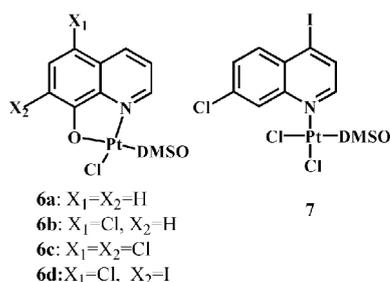


图8 配合物6、7的结构

2.2.2 Ru(II)配合物

目前, 钌配合物被认为最具有开发潜力成为非铂类抗肿瘤金属药物应用于临床治疗. Heidary等^[30]以8-羟基喹啉衍生物为第一配体, 以邻菲罗啉为第二配体, 合成了系列Ru(II)配合物**8a~8c**, 以2,2'-联吡啶为第二配体合成了3个Ru(II)配合物**9a~9c**, 结构如图9所示. 当在5-和7-位为卤素取代时, 配合物(**8c**、**8d**)活性显著提高, IC_{50} 在0.03~1.1 μM , 是相对应配体对该肿瘤细胞的毒性的86倍, 且在肿瘤球体模型中(3-D tumor), Ru(II)配合物的抗肿瘤增殖率比CQ的大100倍, 其活性可与目前用于实体瘤的化疗药物相媲美. 而5-位取代基为硝基(NO_2)和磺酸基(SO_3)时(**8e**、**8f**), 配合物的活性比CQ降低近220倍. 可见, 卤代8-羟基喹啉金属配合物的抗肿瘤活性比硝化/磺化的8-羟基喹啉金属配合物的抗肿瘤活性高. 此外, 比较第二配体对抗肿瘤活性的影响发现, 邻菲罗啉作为第二配体, 其配合物**8c**、**8d**、**8f**的抗肿瘤活性是2,2'-联吡啶作为第二配体的配合物**9a~9c**活性的50倍, 推测可能是由于邻菲罗啉具有更大的平面性, 所以对DNA的插入作用更强.

对8-羟基喹啉衍生物Cu(II)和Zn(II)配合物的抗肿瘤作用机制研究表明, 配合物通过抑制糜蛋白酶样的活性导致癌细胞死亡. 但通过研究[Ru(II)CQ(dmphen)₂](**8d**)的作用机制发现, 30倍 IC_{50} 值的**8d**作用于细胞后才能观察到对蛋白酶体的抑制作用, 可见配合物诱导肿瘤细胞死亡与蛋白酶体无关.

离去基团离去后, 带电荷的金属配合物中配位不饱和的金属中心离子可以与DNA发生配位形成共价结合, 从而发挥抗肿瘤活性, 因此, 离去基团失去的难易程度直接影响到配合物的抗肿瘤活性. 为了增加有机钌配合物的抗肿瘤活性, Kubanik等^[31]选择了8-羟基喹啉衍生物作为第二活性配体, 通过系统改变8-羟基喹啉的5-和7-位卤素, 改变离去配体, 合成了系列有机

钌配合物**10**, 结构如图10所示. 配合物**10**对CT116、NCI-H460、SiHa肿瘤细胞的毒性研究表明, 当第二配体是8-羟基喹啉时, 离去配体 X_3 的改变对有机钌配合物的抗肿瘤活性有显著影响, 而当第二配体是卤代-8-羟基喹啉时, 离去配体 X_3 的改变对有机钌配合物的活性只表现出轻微的影响.

由于2,2'-联吡啶具有平面结构, 能够与DNA分子发生嵌插作用, 被广泛应用于金属抗肿瘤药物的设计. 且8-羟基喹啉及其衍生物为配体的金属配合物具有良好的电子传输能力, 可合成对肿瘤细胞具有高效光杀伤能力的新型光敏药物. 为了发挥这一优点, 王雪松课题组^[32]用8-羟基喹啉及其衍生物作为光电调节配体修饰吡啶Ru(II)配合物, 合成了具有高效光杀伤能力的新型光敏药物**11**(图11). 具有强供电子能力的5-氯/溴-8-羟基喹啉提高了Ru(II)配合物的还原能力, 在光照条件下, 容易产生超氧自由基, 最后产生羟基自由基, 引起DNA损伤. 而5-位没有取代基或取代基为甲基时, 相应的配合物失去产生羟基自由基和DNA切割的能力. 这些发现为光动力疗法(PDT)在医学应用提供基础.

2.2.3 Rh(III)、Pb(II)、Ag(I)配合物

$RhCl_3 \cdot 3H_2O$ 在1953年被发现具有抗肿瘤活性, 比

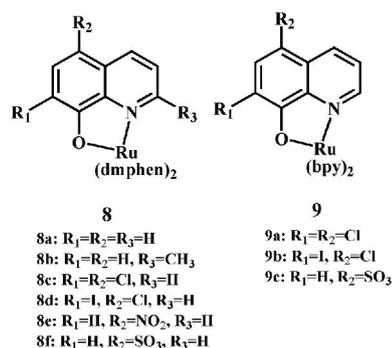


图9 配合物8、9的结构

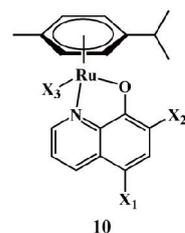


图10 配合物10的结构

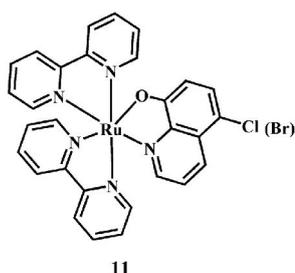


图 11 配合物11的结构

顺铂早十几年^[33], 此后科学家对Rh金属配合物的抗肿瘤活性研究也屡见报道. 8-羟基喹啉与5-溴-8-羟基喹啉与Rh(III)反应生成的配合物12和13(图12)对膀胱癌T-24的增殖抑制作用明显, 其IC₅₀分别为13.42、18.91 μM, 远高于配体对该肿瘤细胞的增殖抑制作用, 且12的活性比顺铂好(IC₅₀=15.93 μM). 12可以把细胞周期阻滞在G₂期, 诱导活性氧(ROS)过度表达, 促进细胞内Ca²⁺增加, 线粒体膜电位下降, 激活caspase-3, 可见, 配合物可能介导线粒体诱导细胞凋亡^[34].

具有特定活性或生物靶向的官能团是药物发挥其疗效的重要因素, 联合运用具有不同生物靶向的活性配体, 通过发挥协同作用可以提高药物的选择性和生物靶向性. 众多研究表明, DNA是金属抗肿瘤药物主要靶向之一, 而小分子容易与DNA的沟槽结合导致DNA损伤, 引起肿瘤细胞凋亡. Saeidfar等^[35]用8-羟基喹啉为第一配体, 乙二胺作为第二配体, 合成了乙二胺-8-羟基喹啉Pd(II)配合物[Pd(en)(OX)](14), 结构如图13所示. 通过光谱分析表明, 配合物14以插入方式与DNA结合. 受到庚铂的启发, Saeidifar等^[36]合成了一个8-羟基喹啉Pd(II)丙二酸钠盐Na[Pd(OX)(mal)](15). 配合物15能够显著抑制T47肿瘤细胞的生长, IC₅₀为0.5±0.2 μM, 与DNA具有很强的结合作用.

黎玉兰等^[37]用8-羟基喹啉、2-甲基-8-羟基喹啉、5-氯-8-羟基喹啉与硝酸银反应得到3个Ag(I)配合物16a~16c, 结构如图14所示. 配合物16a和16b对所选的肿瘤细胞毒性具有一定的选择性, 16a对HepG2、BEL-7404、HeLa肿瘤细胞的IC₅₀在3.5~6.6 μM, 16b对HepG2和NCI-H460肿瘤细胞的IC₅₀在7.8~9.9 μM, 而16c对所选的肿瘤细胞HepG2、NCI-H460、BEL-7404、HeLa的IC₅₀值在1.7~7.8 μM, 且对每株肿瘤细胞的抑制生长活性都比16a和16b强, 说明卤素取代可以增加8-羟基喹啉的抗肿瘤活性. 从细胞凋亡可以看出16c的抗

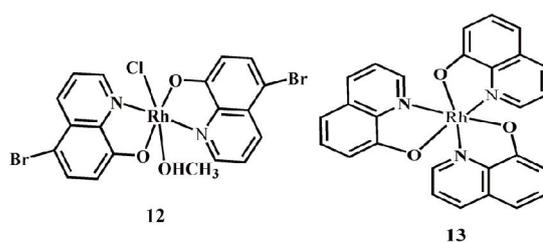


图 12 配合物12、13的结构

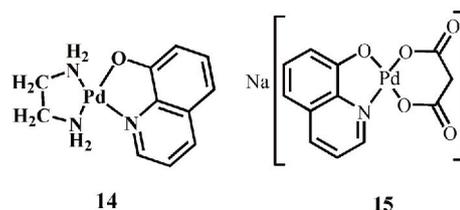


图 13 配合物14、15的结构

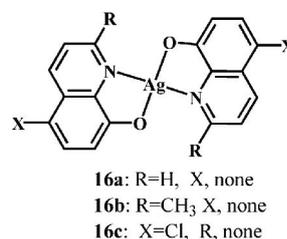


图 14 配合物16的结构

肿瘤作用比16a和16b强, 10 μM的16c可以诱导70.3%的HepG2肿瘤细胞死亡, 而相同浓度的16a、16b促使肿瘤细胞凋亡率分别是26.5%和22.6%. 16c使HepG2细胞周期阻滞在G₁期, 而16a和16b使HepG2细胞周期阻滞在S期, 说明卤代的16c对肿瘤细胞的作用机制与16a和16b不同.

2.3 Sn(IV)、Sb(III)配合物

自从1980年Crowe等^[38]报道了某些二烷基锡衍生物的抗癌活性比顺铂好后, 许多研究者对Sn(IV)配合物的抗肿瘤活性研究产生了浓厚的兴趣. 陈振锋课题组^[39]用SnCl₄·5H₂O和5,7-二氯-8-羟基喹啉、5,7-二溴-8-羟基喹啉、5-氯-7-碘-8-羟基喹啉反应得到3个锡配合物17a~17c(图15), 锡与两个配体和两个Cl⁻形成变形的六配位几何构型. 配合物17a~17c对所选的3株肿瘤细胞具有很好的抑制生长作用. 17a和17c对所选的

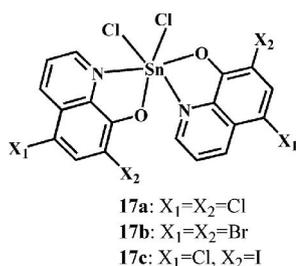


图 15 配合物17的结构

肿瘤细胞BEL-7404、SK-OV-3、NCI-H460的毒性均比相应配体强, IC_{50} 值在20 nM~5.11 μ M. **17a**对NCI-H460肺癌细胞的 IC_{50} 值为20 nM, 活性远高于配体(IC_{50} 值为43.60 μ M), **17c**对SK-OV-3卵巢癌细胞的 IC_{50} 值为38 nM, 活性高于配体(IC_{50} 值为3.61 μ M). 然而, **17a~17c**对正常肝细胞的毒性也很大, IC_{50} 分别是0.99、2.32 μ M、25 nM, 说明配合物对细胞的杀伤作用选择性不强. Reis等^[40]合成了8-羟基喹啉(OX)、5-氯-8-羟基喹啉(QC)、5-氯-7-碘-8-羟基喹啉(CQ)的Sb(III)配合物: $[Sb(OX)_2Cl]$ 、 $[Sb(QC)_2Cl]$ 、 $[Sb(CQ)_2Cl]$. 这些配合物对HL60和Jurkat细胞毒比配体强, IC_{50} 值在2.34~6.63 μ M, 但活性比顺铂小.

2.4 镧系配合物

自从1975年Anghileri^[41]报道了氨基酸稀土配合物的抗肿瘤作用后, 人们对稀土金属配合物的抗肿瘤作用的研究与日俱增. 稀土与具有一定抗肿瘤活性的配体配位后, 往往通过协同作用发挥其抗肿瘤作用, 且毒性有所减小. 研究表明稀土对肿瘤组织具有较大的亲和性^[42], 因此研究稀土配合物的抗肿瘤作用对开发稀土抗肿瘤药物具有重要意义.

梁宏、陈振锋课题组^[43,44]利用5,7-二溴-8-羟基喹啉与 $Ln(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ 反应合成了5个镧系配合物**18a~18e**, 结构如图16所示; 利用5,7-二氯-8-羟基喹啉与 $Ln(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ 反应得到6个镧系配合物**19a~19f**^[44,45], 结构如图17所示; 利用双卤代8-羟基喹啉衍生物与 $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ 反应得到3个双卤素取代的Ce(III)配合物**20a**、**20b**、**21**^[46], 结构如图18和图19所示. 用单晶X射线衍射分析测定了这些配合物的晶体结构. 配合物**18a~18e**, **19a~19f**具有相同的配位结构, 镧系金属离子与3个卤代-8-羟基喹啉配体和两个水分子形成六配位结构. **20a**和**20b**具有相同的配位结构, 与4个配体配位形成八配位结构, 而**21**是5个配体与Ce(III)形成了双

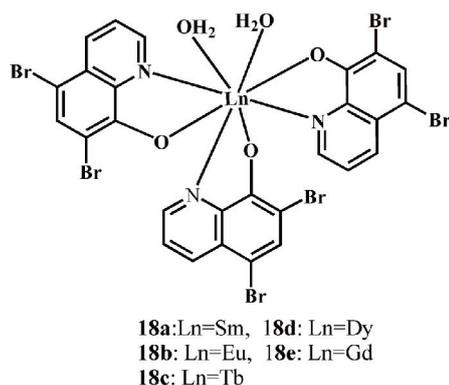


图 16 配合物18的结构

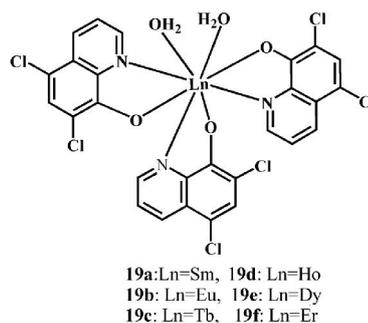


图 17 配合物19的结构

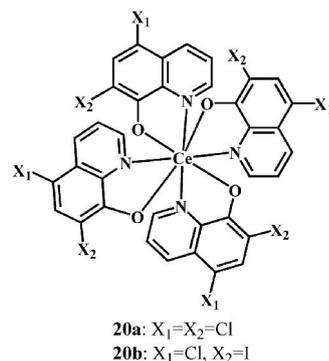


图 18 配合物20的结构

核配合物.

18a~18e对肿瘤细胞的毒性研究表明, 这些配合物对肿瘤细胞有选择性毒性, 并且配合物对细胞的毒性远大于配体($IC_{50}>150 \mu$ M), 尤其是**18a**、**18c**、**18e**对BEL-7404的 IC_{50} 值为4.8~10.1 μ M, 配合物**18d**对SGDC7901, A549的 IC_{50} 值均约为7.5 μ M, 配合物**18b**对所选肿瘤细胞的 IC_{50} 值均 $>29 \mu$ M. 镧系金属与卤代-8-羟基喹啉配位后, 抗肿瘤活性增强, 说明金属离子起

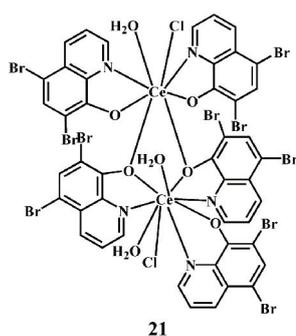


图 19 配合物21的结构

到了关键的调控作用. 光谱分析结果表明, 配合物与DNA间存在插入作用, 并且配合物与DNA的结合作用比配体强, 这可能是配合物抗肿瘤活性比配体强的原因, 此外配合物对拓扑异构酶I (TOPOI)有抑制作用.

19a~19f对所选癌细胞的毒性都比5,7-二氯-8-羟基喹啉强, 19a~19d对HeLa的 IC_{50} 值在3.5~5.3 μM , 活性强于配体($IC_{50}=11.8 \mu\text{M}$); 对A549的 IC_{50} 值为10.8~15.6 μM , 配体的 IC_{50} 值为32.9 μM ; 对BEL-7404的 IC_{50} 值在1.2~6.2 μM , 配体 IC_{50} 值为4.8 μM . 令人兴奋的是, 19e和19f对BEL-7404有很强细胞毒性, IC_{50} 值分别为18.3和31.5 nM. 光谱分析和凝胶电泳结果表明, 这些配合物与DNA间的结合作用比配体强, 插入作用是主要作用方式.

20a、20b、21对SK-OV-3的 IC_{50} 值在0.09~0.10 μM , BEL-7404的 IC_{50} 在0.10~5.23 μM , 对NCI-H460的 IC_{50} 值在1.16~9.51 μM , 同时对正常肝细胞HL-7702的毒性也比较大, IC_{50} 值在1.35~6.03 μM . 运用紫外可见光谱、荧光光谱、圆二色光谱、黏度实验、琼脂糖凝胶电泳实验等研究了这些配合物与DNA的相互作用. 结果表明, 这些配合物与DNA存在插入作用, 且比配体的作用强.

综合上述卤代-8-羟基喹啉铜系金属配合物对癌细胞的毒性可以看出, 氯取代的8-羟基喹啉的铜系金属配合物的细胞毒性比溴取代的强, 说明8-羟基喹啉的氯代比溴代更有利于提高其抗肿瘤活性.

3 抗菌活性配合物

8-羟基喹啉及其衍生物具有较好的抗微生物活性, 包括抗菌活性、抗病毒活性、抗疟活性及抗寄生虫活性等. 在早期, 就有8-羟基喹啉Cu(II)盐抗菌活性的相

关报道^[47-49], 随后8-羟基喹啉铜作为杀菌剂被Gamma化学公司和Benzol Product公司开发上市^[50], 用于预防和控制真菌引起的农业病害. 而后来研究发现, 动物经注射8-羟基喹啉Cu(II)配合物有致癌作用^[51-53]. 为了获得更有效、更安全的杀菌剂, 研究者对8-羟基喹啉进行结构修饰, 合成更多的金属配合物, 以便获得更有潜力的抗菌药物.

因为有机配体活性的多样性, 一般来讲, 混合配体的配合物都具有更好的生物活性. Anjaneyulu等^[54]以8-羟基喹啉为主配体, 水杨酸衍生物为辅配体, 与醋酸铜反应得到了相应Cu(II)配合物22 (图20). 用元素分析、红外光谱、电导ESR电子光谱等确定了化合物的结构. 抗菌活性研究表明, 所合成的Cu(II)配合物对桔青霉的抑制作用与8-羟基喹啉相近, 而对黑曲霉、红色毛癣菌、烟曲霉的抑制作用都弱于8-羟基喹啉.

Kharadi等^[55]用CQ和邻菲罗啉在乙醇-水溶液中与硝酸盐反应得到其Cu(II)、Ni(II)、Co(II)、Mn(II)配合物, 用红外光谱、质谱、元素分析、电子光谱、重量分析等确定了它们的结构为 $[\text{M}(\text{CQ})(\text{Ph})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]$ (23), 结构如图21所示. 以制霉菌素和灰黄霉素作为阳性对照研究了配合物对白色念珠菌、黑曲霉、棒曲霉的抑制作用. 对于所选的3种菌株, Mn(II)配合物对白色念珠菌的活性比灰黄霉素好, 与制霉菌素活性相当, 而对于黑曲霉和棒曲霉, Mn(II)配合物的活性与所选的两个阳性对照药相当, 是一个具有潜在能力的抗菌药物.

Bodkhe等^[56]以8-羟基喹啉为主配体(OX), 用苏氨酸、异亮氨酸、丝氨酸等作为第二配体(L)合成了系列Cu(II)配合物 $[\text{Cu}(\text{OX})(\text{L})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (24), 并用元素分析、热重分析、红外光谱分析、电导、室温磁化率进行结构表征, 结构如图22所示, 并测定了这些配合物对金黄色葡萄球菌、白喉杆菌、铜绿假单胞菌和大肠杆菌的抑制作用. 相比之下, 所合成的配合物对大肠杆菌的活性较强, 与阳性药四环素相近, 而对另外3株菌种的活性都比较弱.

此外, Patil等^[57]以8-羟基喹啉为主配体, 赖氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸为第二配体, 合成了钆(IV)配合物25, 结构通式如图23所示, 这些配合物对金黄色葡萄球菌、白喉棒状杆菌、伤寒沙门菌和大肠杆菌的抑制作用弱于抗菌药物四环素.

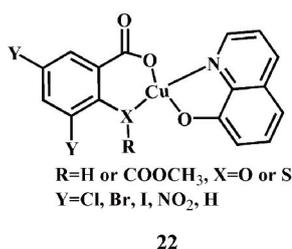


图 20 配合物22的结构

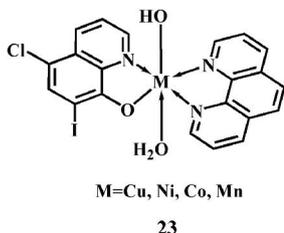


图 21 配合物23的结构

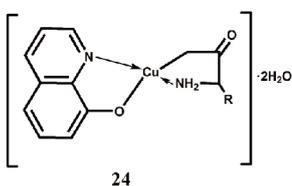


图 22 配合物24的结构

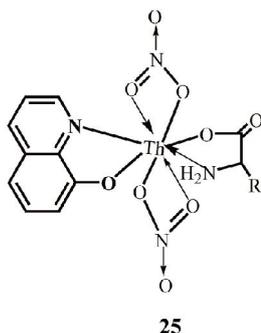


图 23 配合物25的结构

Patel等^[58]用5-苄氧甲基-8-羟基喹啉与Cu(II)、Co(II)、Ni(II)、Zn(II)、Mn(II)合成了系列配合物26, 结构如图24所示, 并研究了配合物作用于几种导致植物死亡的微生物, 如扩展青霉、S曲霉素等的抗菌活性。总体上看, 配合物的活性大小依次为Cu(II)>Zn(II)>Co(II)>Ni(II)>Mn(II)。Abuthahir等^[59]以2-甲基硫脲-8-羟基喹啉为配体, 合成了Cu(II)、Ni(II)、Co(II)配合物27, 用元素分析、红外光谱、紫外可见分

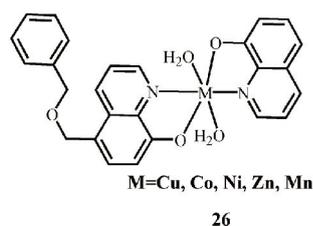


图 24 配合物26的结构

光光谱、循环伏安法、质谱和核磁共振光谱等对这些配合物进行了结构表征, 结构如图25所示。同时研究了这些配合物对大肠杆菌、黏质沙雷氏菌、铜绿假单胞菌、芽孢杆菌枯草等菌种的抑制作用。结果表明, 配体和配合物对大肠杆菌、和黏质沙雷氏菌、芽孢杆菌枯草的抑制作用与对照药环丙沙星相近, 而对铜绿假单胞菌的作用要比环丙沙星弱。

4 总结与展望

近年来, 8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物在抗肿瘤、抗菌活性领域取得了一些重要进展, 发现了若干高活性的金属配合物。通过对配体进行结构修饰和合成混配配合物, 以及构效关系的探讨, 发现了一些活性基团及卤代效应的规律, 为进一步研究和开发8-羟基喹啉及其衍生物金属抗肿瘤、抗菌药物提供了实验基础。但近年来, 对8-羟基喹啉及其衍生物的抗肿瘤、杀菌作用机制研究还不够深入, 如在抗肿瘤活性研究中, 对大多数配合物的作用机制仅停留在DNA的相互作用研究上, 有关这些配合物抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡的信号通路的研究很少见报道。此外, 配合物的体内活性和毒性的报道甚少, 这对8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物的抗肿瘤、抗菌药物的成药性研究缺少可靠的科学指导。对8-羟基喹啉其衍生物金属抗肿瘤、抗菌药物的研究开发应该注意以下5点: (1) 取代基和取代位置的影响; (2) 8-位-OH的重要作用; (3) 考虑引入合适的第二活性配体; (4) 利用8-羟

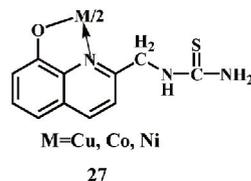


图 25 配合物27的结构

基喹啉的电致发光性质设计光敏剂药物; (5) 引入靶向基团, 设计靶向药物.

总之, 8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物在抗肿瘤、抗菌活性方面的研究将成为新的热点. 8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物有望开发成为一类具有新作用机制的高活性、低毒性的抗肿瘤、抗菌药物.

总之, 8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物在抗肿瘤、抗菌活性方面的研究将成为新的热点. 8-羟基喹啉及其衍生物金属配合物有望开发成为一类具有新作用机制的高活性、低毒性的抗肿瘤、抗菌药物.

参考文献

- 杜鼎, 方建新. 具有生物活性的喹啉类化合物的最新进展. 有机化学, 2007, 27: 1318–1336
- 刘长令. 世界农药大全: 杀菌剂卷. 北京: 化学工业出版社, 2006. 249–250
- 王华. 8-羟基喹啉金属配合物分子空间结构与材料性能关系研究. 博士学位论文. 太原: 太原理工大学, 2007
- Chen W, Peng Q, Li Y. *Cryst Growth Des*, 2008, 8: 564–567
- Pan H, Lin H, Shen Q, Zhu JJ. *Adv Funct Mater*, 2008, 18: 3692–3698
- Wang X, Shao M, Liu L. *Synth Met*, 2010, 160: 718–721
- Shaw AY, Chang CY, Hsu MY, Lu PJ, Yang CN, Chen HL, Lo CW, Shiau CW, Chern MK. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 2860–2867
- Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, Mastwyk M, MacGregor L, Kiers L, Cherny R, Li QX, Tammer A, Carrington D, Mavros C, Volitakis I, Xilinas M, Ames D, Davis S, Beyreuther K, Tanzi RE, Masters CL. *Arch Neurol*, 2003, 60: 1685–1691
- Nguyen T, Hamby A, Massa SM. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 11840–11845
- Chen D, Cui QC, Yang H, Barrea RA, Sarkar FH, Sheng S, Yan B, Reddy GPV, Dou QP. *Cancer Res*, 2007, 67: 1636–1644
- Du T, Filiz G, Caragounis A, Crouch PJ, White AR. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 324: 360–367
- Ding WQ, Liu B, Vaught JL, Yamauchi H, Lind SE. *Cancer Res*, 2005, 65: 3389–3395
- Park BC, Park SH, Paek SH, Park SY, Kwak MK, Choi HG, Yong CS, Yoo BK, Kim JA. *Toxicol Lett*, 2008, 178: 52–60
- Daniel KG, Gupta P, Harbach RH, Guida WC, Dou QP. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67: 1139–1151
- Daniel KG, Chen D, Orlu S, Cui QC, Miller FR, Dou QP. *Breast Cancer Res*, 2005, 7: R897
- Chen D, Cui QC, Yang H, Dou QP. *Cancer Res*, 2006, 66: 10425–10433
- 祁铭华. 8-羟基喹啉及其类似物抑制体外H460细胞增殖的机理研究. 博士学位论文. 济南: 山东大学, 2009
- Ding WQ, Liu B, Vaught JL, Palmiter RD, Lind SE. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5: 1864–1872
- Ding WQ, Yu HJ, Lind SE. *Cancer Lett*, 2008, 271: 251–259
- Di Vaira M, Bazzicalupi C, Orioli P, Messori L, Bruni B, Zatta P. *Inorg Chem*, 2004, 43: 3795–3797
- Liu YC, Wei JH, Chen ZF, Liu M, Gu YQ, Huang KB, Li ZQ, Liang H. *Eur J Med Chem*, 2013, 69: 554–563
- Zhang HR, Liu YC, Meng T, Qin QP, Tang SF, Chen ZF, Zou BQ, Liu YN, Liang H. *Med Chem Commun*, 2015, 6: 2224–2231
- Zhang HR, Huang KB, Chen ZF, Liu YC, Liu YN, Meng T, Qin QP, Zou BQ, Liang H. *Med Chem Commun*, 2016, 7: 806–812
- Tardito S, Barilli A, Bassanetti I, Tegoni M, Bussolati O, Franchi-Gazzola R, Mucchino C, Marchiò L. *J Med Chem*, 2012, 55: 10448–10459
- Corcé V, Morin E, Guihéneuf S, Renault E, Renaud S, Cannie I, Tripier R, Lima LMP, Julienne K, Gouin SG, Loréal O, Deniaud D, Gaboriau F. *Bioconjugate Chem*, 2012, 23: 1952–1968
- Oliveri V, Giuffrida ML, Vecchio G, Aiello C, Viale M. *Dalton Trans*, 2012, 41: 4530–4535
- 孙颖. 8-羟基喹啉衍生物化合物库的设计、合成与抗癌活性的初步研究. 硕士学位论文. 济南: 山东大学, 2009
- Qin QP, Chen ZF, Qin JL, He XJ, Li YL, Liu YC, Huang KB, Liang H. *Eur J Med Chem*, 2015, 92: 302–313
- Martín Santos C, Cabrera S, Ríos-Luci C, Padrón JM, López Solera I, Quiroga AG, Medrano MA, Navarro-Ranninger C, Alemán J. *Dalton Trans*, 2013, 42: 13343–13348
- Heidary DK, Howerton BS, Glazer EC. *J Med Chem*, 2014, 57: 8936–8946
- Kubanik M, Holtkamp H, Söhnel T, Jamieson SMF, Hartinger CG. *Organometallics*, 2015, 34: 5658–5668
- Zhang Y, Zhou Q, Zheng Y, Li K, Jiang G, Hou Y, Zhang B, Wang X. *Inorg Chem*, 2016, 55: 4296–4300
- Geldmacher Y, Oleszak M, Sheldrick WS. *Inorg Chim Acta*, 2012, 393: 84–102
- Zhang HR, Liu YC, Chen ZF, Meng T, Zou BQ, Liu YN, Liang H. *New J Chem*, 2016, 40: 6005–6014
- Saeidfar M, Masouri-Torshizi H, Behbehani GR, Divsalar A, Saboury AA. *Bull Korean Chem Soc*, 2009, 30: 1951–1955
- Saeidfar M, Mansouri-Torshizi H, Palizdar Y, Eslami-Moghaddam M, Divsalar A, Saboury AA. *Acta Chim Slov*, 2014, 61: 126–136
- Li YL, Qin QP, An YF, Liu YC, Huang GB, Luo XJ, Zhang GH. *Inorg Chem Commun*, 2014, 40: 73–77
- Crowe AJ, Smith PJ, Atassi G. *Chemico-Biol Interact*, 1980, 32: 171–178
- Chen ZF, Peng Y, Gu YQ, Liu YC, Liu M, Huang KB, Hu K, Liang H. *Eur J Med Chem*, 2013, 62: 51–58

- 40 Reis DC, Pinto MCX, Souza-Fagundes EM, Rocha LF, Pereira VRA, Melo CML, Beraldo H. *Biometals*, 2011, 24: 595–601
- 41 Anghileri LJ. *Arzneim Forsch*, 1975, 25: 793
- 42 Hirano S, Suzuki KT. *Environ Health Perspect*, 1996, 104: 85–95
- 43 Liu YC, Chen ZF, Song XY, Peng Y, Qin QP, Liang H. *Eur J Med Chem*, 2013, 59: 168–175
- 44 Chen ZF, Song XY, Peng Y, Hong X, Liu YC, Liang H. *Dalton Trans*, 2011, 40: 1684–1692
- 45 Chen ZF, Gu YQ, Song XY, Liu YC, Peng Y, Liang H. *Eur J Med Chem*, 2013, 59: 194–202
- 46 Chen ZF, Wei JH, Liu YC, Liu M, Gu YQ, Huang KB, Wang M, Liang H. *Eur J Med Chem*, 2013, 68: 454–462
- 47 Albert A, Gibson MI, Rubbo SD. *Brit J Exptl Pathol*, 1953, 34: 119
- 48 Block SSJ. *Agric Food Chem*, 1955, 3: 229
- 49 Zentmyer GA, Rich S, Horsfall JG. *Phytopathology*, 1960, 50: 421
- 50 宋宝安. 新杂环农药——杀菌剂. 北京: 化学工业出版社, 2009. 283
- 51 You BY, Wang YH, Kuo ML. *Plant Prot Bull*, 1999, 41: 119–132
- 52 Anon S. *J Pest Sci*, 1991, 16: 563–567
- 53 BIBRA working group. Copper 8-quinolate. Toxicity profile. The British Industrial Biological Research Association, 1987
- 54 Anjaneyulu Y, Swamy RY, Rao RP. *Proc Indian Acad Sci*, 1984, 93: 131–138
- 55 Kharadi GJ, Patel JR, Dholakiya BZ. *Appl Organometal Chem*, 2010, 24: 821–827
- 56 Bodkhe AS, Patil SS, Shaikh MM. *Acta Pol Pharm*, 2012, 69: 871–877
- 57 Patil SS, Thakur GA, Shaikh MM. *Acta Pol Pharm*, 2012, 69: 1087–1093
- 58 Patel KB, Patel YM, Patel RB. *Res J Recent Sci*, 2013, 2: 55–60
- 59 Abuthahir SS, Nasser AJA, Rajendran S, Brindha G. *Chem Sci Trans*, 2014, 3: 303–313

Progress on antitumor and antibacterial activity of 8-hydroxyquinoline and its derivatives' metal complexes

Jiao-Lan Qin^{1,2}, Qian-Qian Cao¹, Qi-Pin Qin¹, Hong Liang^{1*}, Zhen-Feng Chen^{1*}

¹ State Key Laboratory for Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, School of Chemistry and Pharmacy, Guangxi Normal University, Guilin 541004, China

² Baise Vocational College, Baise 533000, China

*Corresponding authors (e-mail: hliang@gxnu.edu.cn; chenzf@gxnu.edu.cn)

Abstract: Platinum-based anticancer drugs have been successfully applied in clinical, which greatly promoted the development of metal-based medicinal chemistry. Currently, seeking for metal-based drugs with new action mechanism has become one of the hot topics in medicinal chemistry. Herein, we review the research progress on antitumor and antibacterial activity of 8-hydroxyquinoline and its derivatives' metal complexes. From synthesis, structure, activity, action mechanism and structure-activity relationship, the recent progress of 8-hydroxyquinoline and its derivatives' metal complexes with antitumor activity have been summarized. Also, the advances of 8-hydroxyquinoline and its derivatives' antibacterial metal complexes have been reviewed. Basing the facts mentioned-above, we find some active groups and some trends of halo-substituted effect, which may afford important references for designing and developing new antitumor and antibacterial 8-hydroxyquinoline and its derivatives' metal-based drugs.

Keywords: 8-hydroxyquinoline, derivatives, metal complexes, antitumor, antibacterial

doi: [10.1360/N032016-00152](https://doi.org/10.1360/N032016-00152)