

综合评述

氨基二硫代甲酸酯类化合物生物活性研究进展

王晓娟* 李高伟 孟团结 刘澜涛 赵文献*

(商丘师范学院化学化工学院 河南 商丘 476000)

摘 要 氨基二硫代甲酸酯类化合物由于其独特的分子结构,使其具有明显的抗肿瘤、抗菌、抗氧化以及杀虫等多种生物活性,已经成为近年来药物化学领域研究的重点。本文评述了近年来文献报道的氨基二硫代甲酸酯类化合物以及它们的主要生物活性,并对其今后的发展方向、应用前景做出展望。

关键词 氨基二硫代甲酸酯;生物活性

中图分类号:O626

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2015)02-0123-11

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2015.02.140187

氨基二硫代甲酸酯类化合物(dithiocarbamates, DTCs)作为一类广泛存在的有机分子,具有多种官能团和杂原子,使其具有较强的金属键合能力,能够有效地螯合重金属和清除体内 NO 自由基^[1],还可以作为单功能性诱导物,选择性增强二相酶活性,对生物系统产生深远的影响^[2-3]。因此,不同的 DTCs 衍生物表现出诸多生物学和药学等方面的特性,例如不仅具有优秀的抗炎^[4]、抗菌^[5-6]、抗氧化^[7]、抑制心脏过度肥大^[8]等活性,最近还被报道为有效的抗癌药物和细胞凋亡的抑制剂。由于该类化合物高效、低毒等特点目前已成为药物化学领域研究的热点。本文评述了近年来文献报道的氨基二硫代甲酸酯类化合物及其主要生物活性,包括抗肿瘤、抗菌、抗结核杆菌以及对放射性药物的组织缺氧成像能力等,并对其今后的发展方向做出展望。

1 吡啶氨基二硫代甲酸酯类化合物及其抗肿瘤活性

广泛存在于花椰菜、甘蓝菜、萝卜和白菜等十字花科蔬菜中的吡啶氨基二硫代甲酸酯类化合物,已经证明能够有效地抑制肺癌、结肠癌、乳腺癌的形成,是该类食物防癌抗癌作用的关键成分。主要代表性的化合物包括:Brassinin(**1**,吡啶碱类氨基二硫代甲酸酯)、1-Methoxybrassinin(**2**,1-甲氧基吡啶碱类氨基二硫代甲酸酯)、4-Methoxybrassinin(**3**,4-甲氧基吡啶碱类氨基二硫代甲酸酯)和 Cyclobrassinin(**4**,吡啶碱类环状氨基二硫代甲酸酯)(Scheme 1)^[9]。其中化合物**1**和**4**,能够有效地阻止乳腺癌和白血病的前期形成,调节动物模型中的化疗预防活动,是一种有效地化学防癌抗癌化合物^[10-11]。该类化合物之所以具有防癌、抗癌活性,一方面,它们不仅可以降低致癌物质的活性,降低癌症的发生率,还可以增强机体对致癌物质的抵抗能力;另一方面它们能够有效地诱导第二相解毒酶,提高酶的活性,阻断许多致癌物(例如亚硝胺等)的肿瘤诱导作用,减缓肿瘤细胞的生长速度。

最近一些研究表明,吡啶胺酶——2,3-二氧酶(indole amine 2,3-dioxygenase, IDO)在抑制肿瘤免疫反应中表现出一定的作用。因此,人们开始专注于识别新的、潜在的 IDO 抑制剂作为癌症治疗的新方法。为了寻找新的 IDO 抑制剂,不同的吡啶碱基分子被筛选,有趣的是,发现天然产物 Brassinin(**1**, Scheme 1)具有中等的抑制活性^[12]。这些发现,进一步促使将它们作为先导化合物制备各种其类似物并进行抗肿瘤活性研究。

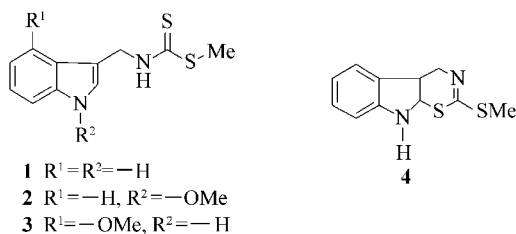
Péter 课题组在成功合成 Brassinin、Cyclobrassinin 和它们衍生物的基础上,2006 年报道了 Brassinin 的位置异构体 Isobrassinin(**5**)和 Cyclobrassinin 异构体 Isocyclobrassinin(**6**, Scheme 2)的合成,并评价了

2014-05-23 收稿,2014-08-11 修回,2014-09-28 接受

国家自然科学基金(21172139, 21202095)、河南省教育厅科学技术研究重点项目(13A150835, 14A150055)资助

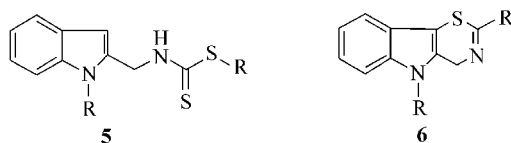
通讯联系人:赵文献,教授; Tel/Fax:0370-2595126; E-mail:zhwx5126@gmail.com; 研究方向:有机合成方法学和药物化学

共同通讯联系人:王晓娟,讲师; Tel/Fax:0370-2595126; E-mail:juanzi409e@126.com; 研究方向:药物合成及药物构效关系



Scheme 1 Brassinin and its analogues

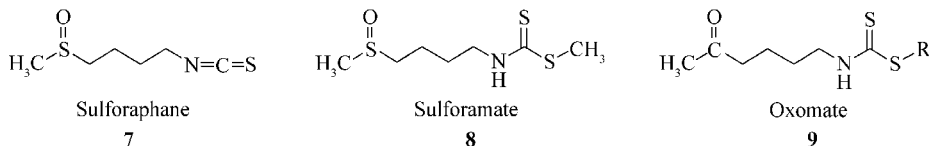
它们对宫颈癌、乳腺癌和肺癌等肿瘤细胞的抑制作用,发现当 $R = Me$ 和 Bz 时,化合物 **5** 对肿瘤细胞抑制作用要远远高于 Brassinin;当 $R = Ph$ 时,同等浓度条件下,化合物 **6** 对宫颈癌和乳腺癌具有非常优秀的抑制作用,被证明也是一类新型的抗肿瘤细胞增殖剂^[13]。



Scheme 2 Isobrassinin and isocyclobrassinin

2 萝卜硫素及其衍生物的化学防癌活性

同样从十字花科植物中发现的脂肪族异硫氰酸酯——Sulforaphane(**7**, 萝卜硫素, Scheme 3)^[14]与吡啶碱的氨基二硫代甲酸酯——Brassinin(**1**, Scheme 1)均能选择性地增强二相酶活性,被证明具有很好的化学防癌作用。Gerhäuser 等将化合物 Sulforaphane 的甲基亚砷正丁烷部分与 Brassinin 的氨基二硫代甲酸酯部分相拼合,设计合成了 Sulforamate(**8**, Scheme 3)^[15]。药理实验表明, Sulforamate 的活性较 Sulforaphane 提高了两倍而毒性却降低了 2/3,是一种非常具有潜在研究价值的化学防癌化合物^[16]。



Scheme 3 Sulforamate and its derivatives

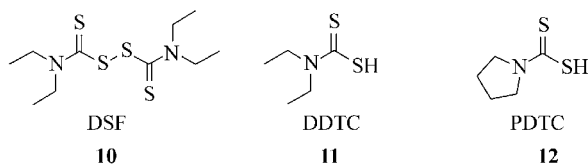
Hirschelman 课题组研究发现,将 Sulforamate 结构中甲基亚砷替换为甲基酮基,即 Oxomate(**9**),也是一种潜在的二级酶诱导剂,可用做化学防癌药物使用^[17-19]。

3 氨基二硫代甲酸类化合物及其生物活性

双硫仑(Disulfiram, DSF, **10**, Scheme 4)作为一种不可逆转的醛基脱氢酶抑制剂,是被 FDA 批准用作治疗酒精中毒的两个药物之一,临床试验也验证了 DSF 的生物活性,并发现该化合物没有毒性^[20]。最近 Dou 等研究表明,DSF 与铜的配合物,能够通过抑制蛋白酶活性诱导乳腺癌细胞等肿瘤细胞凋亡^[21]。同时,临床也验证二乙基二硫代氨基甲酸(diethyldithiocarbamate, DDTC (**11**, Scheme 4)被用于 HIV-1 感染的病人,能够延迟 AIDS 的发病过程^[22]。研究结果表明,该类化合物除了能够使致癌物质活性降低,增加二相解毒酶——谷胱甘肽 S-转移酶和 UDP 葡萄糖醛酸转移酶的含量外,DDTC 还能够作为烷化剂,清除体内形成的致癌物质或者类似致癌物质。

吡咯烷二硫代氨基甲酸(pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC (**12**, Scheme 4)作为一种稳定的氨基二硫代甲酸酯的吡咯烷衍生物,是一种可以通透细胞膜的 NF- κ B 活化抑制剂,可以在多种细胞中抑制 NF- κ B 的激活。在细胞毒研究中,PDTC 常被用作抗氧化剂和金属离子螯合剂,可以诱导大鼠平滑肌细胞发生凋亡,也可以抑制白血病细胞 HL-60 发生凋亡^[23]。另有文献报道^[24],PDTC 的毒性直接与可利用的金属离子,例如铜、锌等相关。除此之外,有文献报道^[25],PDTC 除了可以抑制紫外线诱导细胞凋亡,也

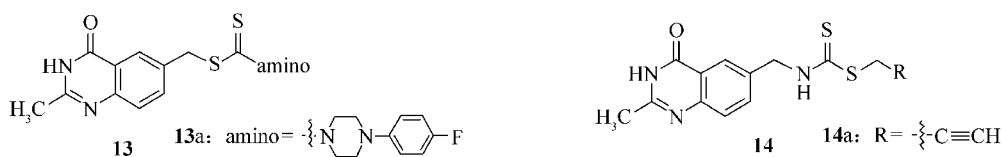
能够减少由细胞毒性药物诱导细胞凋亡的范围。



Scheme 4 DSF, DDTC and PDTC

4 含喹唑啉酮结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物及其抗肿瘤活性

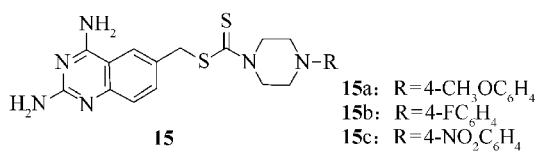
2005年, Cao等^[26-27]设计合成了一系列在2-甲基-4(3*H*)-喹唑啉酮的6位连有不同氨基二硫代甲酸酯侧链的化合物**13**(Scheme 5), 并发现当化合物**13**中胺基为不同的哌嗪基时, 对白血病 K562 细胞株具有较好的抑制作用, 其中4-对氟苯基哌嗪基取代的化合物**13a**活性最强($IC_{50}=0.5\ \mu\text{mol/L}$)。



Scheme 5 Dithiocarbamates containing quinazolinone

为了进一步研究含喹唑啉酮结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物, 2010年, Cao等^[28]在化合物**13**的结构基础上, 将原来的喹唑啉酮的二硫代甲酸酯部分进行结构改造, 合成一系列化合物**14**(Scheme 5), 但抗肿瘤活性研究表明, 除了R为乙炔基(**14a**, Scheme 5)外, 其余大部分化合物的抗肿瘤活性较化合物**13**明显降低。

2013年, Cao等^[29]根据化合物**13**的构效关系特点, 用2,4-二氨基喹唑啉替代化合物**13**中2-甲基-4(3*H*)-喹唑啉酮单元, 合成了一系列4-苯基哌嗪基取代的化合物**15**(Scheme 6), 发现该类化合物对肺癌(A549)、乳腺癌(MCF-7)、宫颈癌(HeLa)和结肠腺癌(HT29, HCT-116)肿瘤细胞均具有优秀的细胞毒活性($IC_{50}=1.47\sim11.83\ \mu\text{mol/L}$), 特别是当R为对甲氧基苯基、对氟苯基、对硝基苯基(**15a**, **15b**, **15c**, Scheme 6)时, 对被测的5种肿瘤细胞的抑制活性最强(**16a** $IC_{50}=1.58\sim2.27\ \mu\text{mol/L}$; **16b** $IC_{50}=1.84\sim3.27\ \mu\text{mol/L}$; **16c** $IC_{50}=1.47\sim4.68\ \mu\text{mol/L}$)。

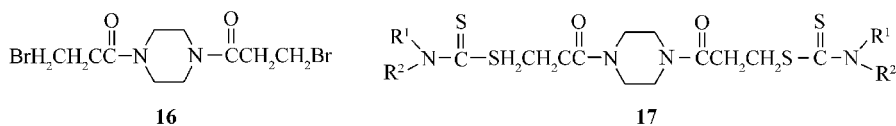


Scheme 6 Dithiocarbamates containing 2,4-diaminoquinazoline

5 哌嗪基二硫代甲酸酯类化合物及抗肿瘤活性

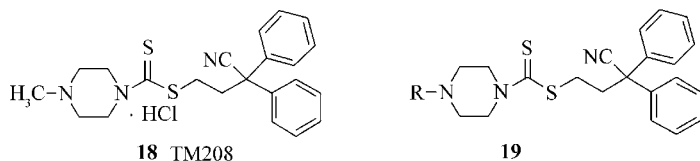
1,4-二(3-溴丙酰基)哌嗪**16**(Scheme 7)是一种烷化剂类抗血液病药, 它对血小板增多症, 红细胞增多症和慢性粒细胞白血病有明显治疗作用, 但由于毒性较大已被淘汰。Guo等^[30]对化合物**16**进行结构改造, 合成了1,4-二[3-(氨基硫代甲酰硫基)丙酰基]哌嗪类化合物**17**(Scheme 7), 并进行抗癌活性对比实验, 以期获得低毒高效的药用化合物。体外抗肿瘤实验结果表明该类化合物对白血病细胞具有很好的选择性, 与仲胺相比, 多数伯胺形成的化合物具有更强的抗白血病活性。

同时该课题组还合成了另一类哌嗪基二硫代甲酸酯类化合物——4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-(3-氰基-3,3-二苯基)丙酯盐酸盐(**18**, TM208, Scheme 8), 该化合物虽然没有明显的体外抗肿瘤活性, 但体内抗肿瘤活性很强, 体内实验结果显示, 连续灌胃给药后, 化合物**18**对小鼠移植性肿瘤S180、H22、异种移植肿瘤BGC生长均有明显的抑制作用, 且几乎无毒性^[31-33]。因此, 该课题组^[34-35]以化合物**18**为先导化



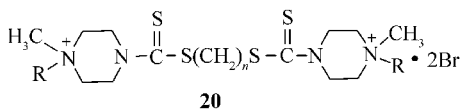
Scheme 7 Dithiocarbamates containing piperazine

合物,又合成了一系列 *N*-连有不同取代基的衍生物(**19**, Scheme 8),发现当 $R=H$ 时,化合物活性明显好于先导化合物 **18**,但是在氮原子上引入大体积取代基,会严重影响的它们的抗肿瘤活性。作为一类结构新颖、抗肿瘤作用强、毒性反应小的氨基二硫代甲酸酯类化合物,该类化合物有望成为一种新的抗肿瘤药物。



Scheme 8 TM208 and its analogues

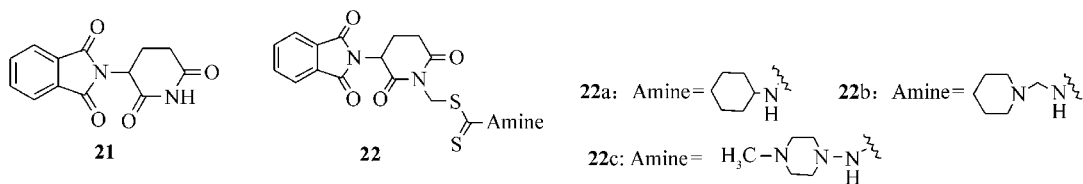
除此之外,该课题组^[36]还合成一些别的哌嗪基二硫代甲酸酯类化合物,例如,哌嗪盐化合物 **20** (Scheme 9),并发现该类化合物具有显著镇痛作用。



Scheme 9 Dithiocarbamates containing dipiperazines

6 含二硫代氨基甲酸酯的沙利度胺类似物的抗肿瘤活性

沙利度胺(**21**, Scheme 10),1950 年已经被注册用于治疗失眠和呕吐,目前仍被用于麻风病、类风湿关节炎和移植物抗宿主病(GVHD)等引起的疼痛炎症。为了寻找具有抗肿瘤活性的新化合物,Zahran 等^[37]合成了一系列含沙利度胺结构的氨基二硫代氨基甲酸酯类化合物(**22**, Scheme 10),并评价了这些化合物的抗肿瘤活性、脂质过氧化、抗氧化、细胞凋亡、坏死,抗有丝分裂、抗细胞增殖和抗血管生成等活性,以及对瑞士白化小鼠的反应停作用和对由艾氏腹水瘤诱导的小鼠实体瘤的抑制作用。



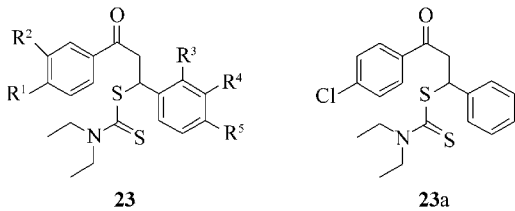
Scheme 10 Dithiocarbamates containing thalidomide

其中化合物 **22a** 和 **22c** 不仅对艾氏腹水癌细胞(EAC cells)表现出优秀的抑制活性((95.2 ± 3.3)%, (100 ± 0.0)%, $c=10$ mmol/L, 30 μL)),且对肝脏没有毒副作用,但是用化合物 **23b** 处理小鼠,能导致肝脏变性。另外,根据研究结果,该课题组还推测该类化合物有可能通过抗氧化途径诱导自由基减少和抗氧化酶增加,从而抑制肿瘤增殖。

7 含查尔酮骨架的氨基二硫代甲酸酯类化合物的抗肿瘤活性

以 1,3-二苯基丙烯酮为基本骨架结构的查尔酮类化合物,是多种药用植物的有效成分,具有广泛的生物学活性。2010 年,Qian 等^[38]设计并合成了一系列含有查尔酮结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物 **23** (Scheme 11),并评价了它们作为抗增殖剂和微管蛋白抑制剂的活性。其中化合物 **23a** 不仅表现出

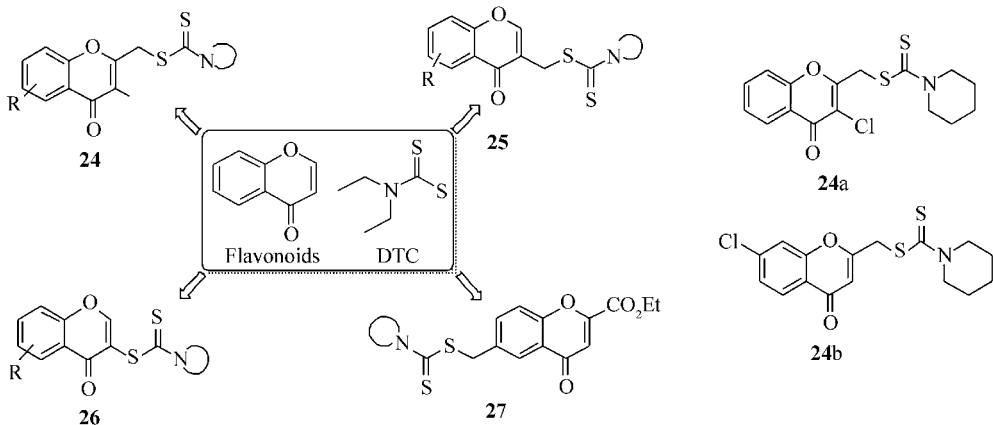
最强的体外抗肿瘤活性 ($IC_{50} = 0.04 \mu\text{mol/L}$, MCF-7), 对微血管也表现出较强的抑制作用 ($IC_{50} = 6.8 \mu\text{mol/L}$)。



Scheme 11 Dithiocarbamates containing chalcone scaffold

8 含类黄酮结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物及其抗肿瘤活性

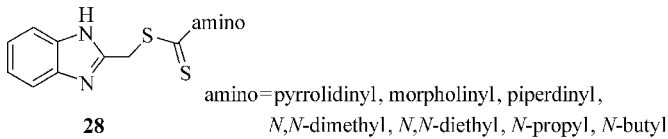
黄酮类化合物作为一类植物次生代谢物,其生理生化功能同样是天然产物研究的重点。Huang 等^[39]将黄酮母核和氨基二硫代甲酸酯单元结合,设计合成了一系列不同取代的含黄酮母核的氨基二硫代甲酸酯化合物(24,25,26,27, Scheme 12),并研究了他们的抗肿瘤活性。构效关系研究结构表明,DTC取代在类黄酮 2 位的化合物 25 抗肿瘤活性明显优于其余位点取代的化合物,其中化合物 24a 和 24b (Scheme 12) 由于优秀和广谱的抗肿瘤活性,被认为是最具有活力的候选化合物。



Scheme 12 Dithiocarbamate containing chromones

9 含苯并咪唑结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物及其抗肿瘤活性

2012 年, Bacharaju 等^[40]报道用一系列含苯并咪唑结构的氨基二硫代甲酸酯化合物 28 (Scheme 13), 活性评价表明虽然该类化合物的抗有丝分裂能力 ($IC_{50} = 1.66 \sim 2.29 \mu\text{mol/L}$) 略小于顺铂 ($IC_{50} = 1.21 \mu\text{mol/L}$), 但毒性相对顺铂较小, 有望成为一类新型的抗有丝分裂试剂。

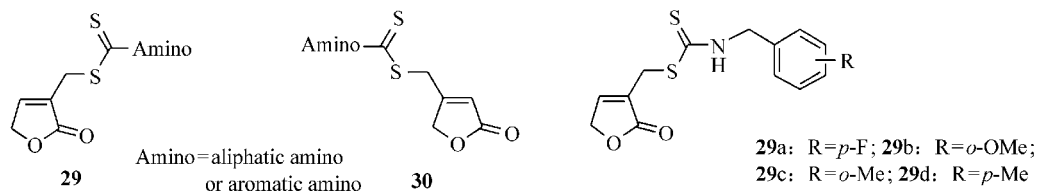


Scheme 13 Dithiocarbamates containing benzimidazole

10 含 γ -丁烯内酯结构的氨基二硫代甲酸酯化合物及抗肿瘤活性

γ -丁烯内酯又叫 2(5H)-呋喃酮, 是一类广泛存在于天然产物中的重要化学单元, 大部分该类化合物都表现出抗真菌、抗细菌、抗病毒和抗肿瘤等生物活性。2011 年, Wang 等完成了完成了 γ -丁烯内酯 C-3, C-4 位被不同氨基二硫代甲酸酯链取代的化合物 29 和 30 (Scheme 14) 的合成, 通过抗肿瘤活性评价及构效关系研究发现, C-3 位被氨基二硫代甲酸酯链取代的化合物 29 抗肿瘤活性明显优于 C-4 位取

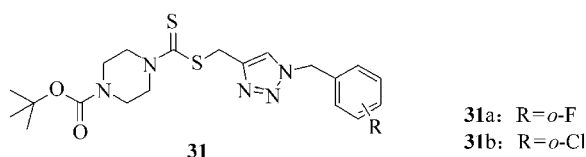
代产物 **30**, 其中 C-3 位苄胺基二硫代甲酸酯取代的化合物 **29a** ~ **29d** 活性最为突出, 对人前列腺癌细胞 (PC-3) 和人宫颈癌细胞 (HeLa) 等均有较好的抑制活性 ($IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$), 而且该类化合物对小鼠 S180 实体瘤抑瘤率与 5-Fu 相当, 毒性却明显小于 5-Fu^[41-42]。



Scheme 14 Dithiocarbamates containing butenolide

11 含 1,2,3-三氮唑结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物及抗肿瘤活性

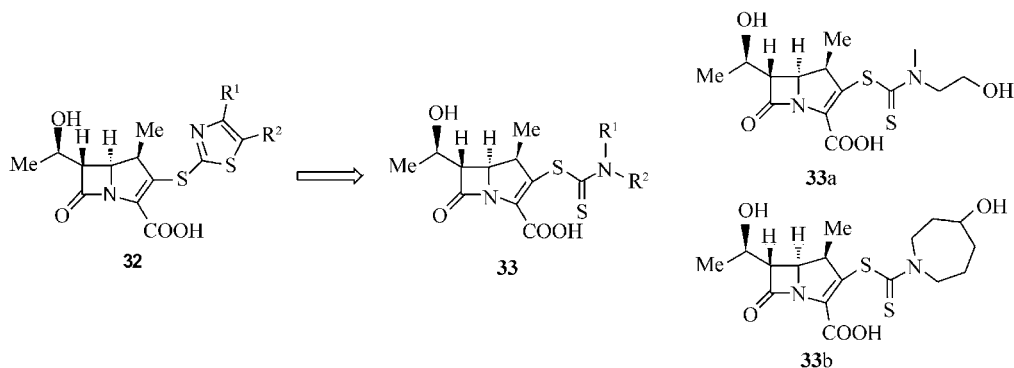
2013 年, Duan 等^[43-46]报道了一系列含 1,2,3-三氮唑结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物的合成及抗肿瘤活性研究。发现化合物 **31** (Scheme 15) 表现出广谱的抗肿瘤活性, 特别是当 R 为 *o*-F 和 *o*-Cl 时, 化合物 **31a** 和 **31b** 对被测的 4 种细胞株 (MGC-803, MCF-7, SMMC-7721, EC-9706) 的 IC_{50} 值分别为 0.73 ~ 11.61 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.49 ~ 12.45 $\mu\text{mol/L}$, 明显优于阳性对照药 5-氟尿嘧啶。另外, 流式细胞仪分析表明, 化合物 **31b** 与人胃癌细胞 MGC-803 作用, 能够使细胞周期阻滞在 G2/M 期, 从而导致胃癌细胞凋亡。



Scheme 15 Dithiocarbamates containing 1,2,3-triazole

12 含碳青霉素烯的氨基二硫代甲酸酯类化合物和抗菌活性

β -内酰胺结构具有较好的抗菌活性, 特别是 3-位有噻唑环的 β -内酰胺抗菌剂 **32** (Scheme 16)。Ohtake 等^[47]将化合物 **32** 中噻唑结构变为氨基二硫代甲酸酯结构 (**33**, Scheme 16), 合成了一系列该类化合物并评价了它们的抗菌活性, 发现化合物 **33a** 和 **33b** 对金黄色葡萄球菌和上皮葡萄球菌等表现出明显优于万古霉素的活性。

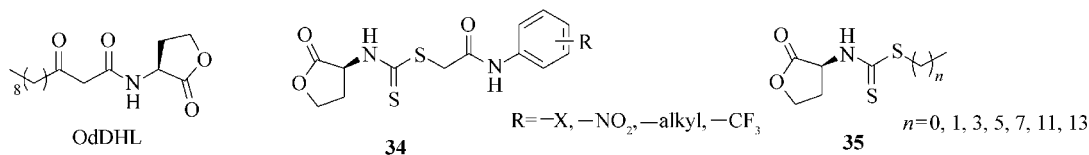


Scheme 16 Dithiocarbamates containing β -lactams

13 含高丝氨酸内酯结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物及其抗菌活性

近年来, 小分子介导的微生物群体感应调节受到广泛关注, 其中 *N*-酰化高丝氨酸内酯类化合物 (OdDHL, Scheme 17) 是菌群感应系统中最重要的一类信号分子, 能够调控许多生理特性的表达, 是目

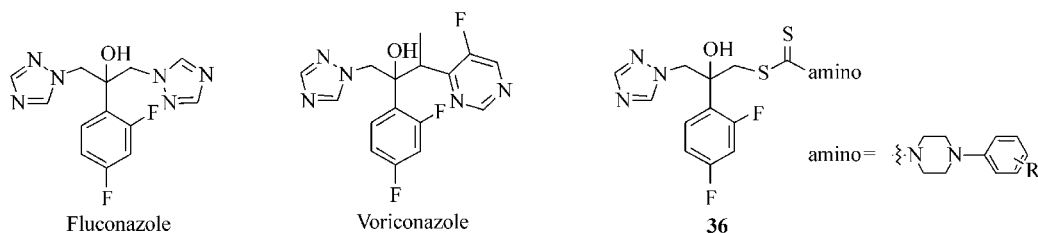
前研究的热点。2013年, Liu等^[48]报道了含高丝氨酸内酯结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物 **34**, **35** (Scheme 17), 其中化合物 **34** 系列化合物对革兰氏阳性菌表现较好的抑制作用(例如 $R = -CF_3$, $MIC_{50} = 1.443 \mu g/mL$), 而化合物 **35** 系列化合物除了 n 为 0 和 1 时, 对绿脓杆菌和大肠杆菌等革兰氏阴性菌表现出中等的抑制活性外, 其余化合物抗菌活性并不明显。



Scheme 17 Dithiocarbamates as analogs of AHL

14 含三氮唑结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物及其抗真菌活性

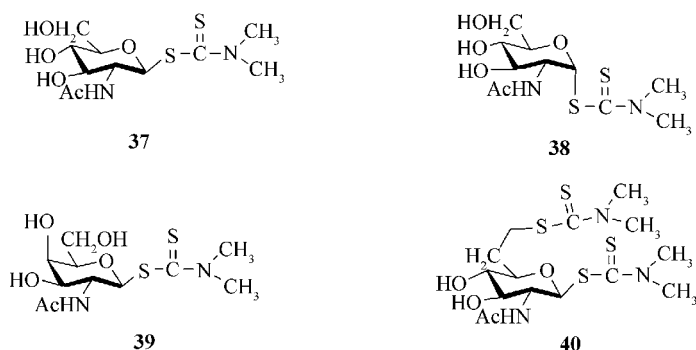
康唑类药物, 例如, 氟康唑, 伏立康唑, 是目前临床上最有效的抗真菌药物。然而, 该类药物由于毒性和耐药性等问题, 一定程度上限制了其临床应用。2014年, Zou等^[49]根据康唑类化合物的结构特点, 设计合成了一系列含氨基二硫代甲酸酯链的化合物(**36**, Scheme 18), 并考察了它们的体外抗真菌活性。结果显示, 氨基二硫代甲酸酯侧链的引进能够有效的增加对该类化合物除曲霉菌以外大多数测试真菌的抑制活性, 特别是对念珠菌的抑制活性最好。通过改变化合物 **36** 中的氨基, 发现二级胺比一级胺抗真菌活性普遍要好, 特别是当氨基为不同苯基取代的哌嗪基时, 抗真菌活性最好, 大部分活性优于对照药氟康唑和酮康唑。



Scheme 18 Dithiocarbamates containing triazoles moiety

15 含氨基糖结构的氨基二硫代甲酸酯化合物和抗结核杆菌活性

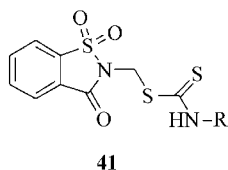
氨基糖苷类药物是一类抗菌谱广、应用广泛的一类抗生素, 例如链霉素是治疗肺结核的主要药物之一。为了寻找新的抗结核分支杆菌药物, Horita等^[50]分别以氨基葡萄糖, 氨基甘露糖和氨基半乳糖为原料, 合成了一些含糖环的氨基二硫代甲酸酯化合物(**37** ~ **40**, Scheme 19), 并评价它们的抗结核杆菌活性, 其中化合物 **37** 对结核杆菌表现出较好的抑制作用, 构效关系研究表明, 二甲氨基二硫代甲酸酯取代在糖环 1-位是影响活性的关键因素。



Scheme 19 Dithiocarbamates containing aminosugar

16 含邻苯甲酰磺酰亚胺结构的氨基二硫代氨基甲酸酯类化合物及其抗结核活性

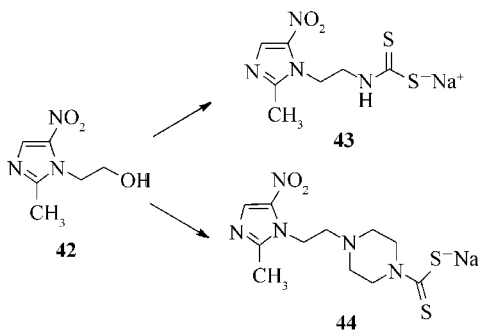
Güzel 等^[51]合成了一系列含邻苯甲酰磺酰亚胺结构的氨基二硫代氨基甲酸酯类化合物 **41** (Scheme 20), 并评价了它们的体外抗结核活性。结果表明, 大部分该类化合物均能表现出优秀抗结核活性, 是一类潜在的抗结核药物。另外, 该类化合物对白血病、卵巢癌和肺癌等也表现出较好的抑制作用。



Scheme 20 Dithiocarbamates containing saccharin

17 含 5-硝基咪唑结构的氨基二硫代甲酸酯类化合物及其放射性药物的缺氧组织成像能力

2-甲基-5-硝基咪唑-1-乙醇(甲硝唑)(**42**, Scheme 21), 临床主要用于预防和治疗厌氧菌引起的感染, 另外, 它还是治疗多种疾病的神奇多面手, 比如治疗酒糟鼻、疥疮、银屑病等。最近有文献报道, 甲硝唑能够对缺氧的肿瘤细胞有放射敏感作用, 被选做制备放射性药物。Giglio 等^[52]以甲硝唑(**42**)为母核, 合成了两个氨基二硫代甲酸钠配体——化合物 **43** 和 **44** (Scheme 21), 将其制备成钆配合物并评价了它们潜在的放射性药物的缺氧组织成像能力, 发现化合物 **43** 与钆的配合物能有效地使放射性药物成像。



Scheme 21 Dithiocarbamates containing 5-nitroimidazole

18 结语与展望

氨基二硫代甲酸酯类化合物由于其独特的分子结构、丰富多样的生物活性以及较简单的合成方法, 特别是近些年来, 作为有效的化学防癌、抗癌化合物已经成为药物化学领域研究的热点之一。但是关于该类化合物防癌、抗癌等生物活性的作用机制报道较少, 作用机理还不十分明确。进一步明确该类化合物的作用机制, 进而指导设计、合成毒副作用小、活性作用强的新型先导化合物, 将是该领域今后研究的主要目标。相信随着研究的不断深入, 作用机制会更加明确, 新的具有更高生物活性的氨基二硫代甲酸酯类化合物必将进一步被发现, 它们在现代药物化学中的应用必将进一步丰富和加强。

参 考 文 献

- [1] Lai C S, Vassilev V P, Wang T M. Method for *in Vivo* Reduction of Nitric Oxide Levels and Compositions Useful Therefor; US Pat. 5847004[P], 1998.
- [2] Hidaka S, Funakoshi T, Shimada H, *et al.* Comparative Effects of Diethyldithiocarbamate and *n*-Benzyl-*D*-Glucamine

- Dithiocarbamate on *cis*-Diamminedichloroplatinum-Induced Toxicity in Kidney and Gastrointestinal Tract in Rats[J]. *J Appl Toxicol*,1995,**15**(4):267-273.
- [3] Tandon S K, Singh S, Jain V K, *et al.* Chelation in Metal Intoxication XXXVIII: Effect of Structurally Different Chelating Agents in Treatment of Nickel Intoxication in Rat [J]. *Fundam Appl Toxicol*,1996,**31**(2):141-148.
- [4] Imamura H, Ohtake N, Jona, H, *et al.* Structure-activity Relationships of *trans*-3, 5-Disubstituted Pyrrolidinylthio- β -methylcarbapenems. Part 1: J-111,347 and Related Compounds[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2000,**10**(2):109-113.
- [5] Len C, Boulognermerlo A S, Posted D J. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Bis(dithiocarbamate) Derivatives of Glycerol[J]. *J Agric Food Chem*,1996,**44**(9):2856-2858.
- [6] Menezes D C, Vieira F T, de Lima G M, *et al.* Tin(IV) Complexes of Pyrrolidinedithiocarbamate: Synthesis, Characterisation and Antifungal Activity[J]. *Eur J Med Chem*,2005,**40**(12):1277-1282.
- [7] Schreck R, Meier B, Mannel D N, *et al.* Dithiocarbamates as Potent Inhibitors of Nuclear Factor Kappa B Activation in Intact Cells[J]. *J Exp Med*,1992,**175**:1181-1194.
- [8] Ha T, Li Y, Gao X, *et al.* Attenuation of Cardiac Hypertrophy by Inhibiting both mTOR and NF κ B Activation *in vivo*[J]. *Free Radic Biol Med*,2005,**39**(12):1570-1580.
- [9] Mehta G R, Liu J, Constantinou A, *et al.* Cancer Chemopreventive Activity of Brassinin, a Phytoalexin from Cabbage[J]. *Carcinogenesis*,1995,**16**(2):399-404.
- [10] Robert M M, Rajesh N, Jerome K, *et al.* Cancer Chemopreventive Activity of Sulforamate Derivatives[J]. *Eur J Med Chem*,2006,**41**(1):121-124.
- [11] Pedras M S, Loukaci A, Okanga F I. The Cruciferous Phytoalexins Brassinin and Cyclobrassinin are Intermediates in the Biosynthesis of Brassilexin[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,1998,**8**(21):3037-3038.
- [12] Gaspari P, Banerjee T, Malachowski W P, *et al.* Structure-Activity Study of Brassinin Derivatives as Indoleamine 2, 3-Dioxygenase Inhibitors[J]. *J Med Chem*,2006,**49**(2):684-692.
- [13] Péter C, István Z, Borbála R, *et al.* Isobrassinin and Its Analogues: Novel Types of Antiproliferative Agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2006,**16**(24):6273-6276.
- [14] Zhang Y, Kensler T W, Cho C G, *et al.* Anticarcinogenic Activities of Sulforaphane and Structurally Related Synthetic Norbornyl Isothiocyanates[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1994,**91**(8):3147-3150.
- [15] Gerhäuser C, You M, Liu J F, *et al.* Cancer Chemopreventive Potential of Sulforamate, a Novel Analogue of Sulforaphane That Induces Phase 2 Drug-metabolizing Enzymes[J]. *Cancer Res*,1997,**57**(2):272-278.
- [16] WEI Jun, CHENG Tieming, LI Runtao. Improved Synthesis of Sulforamate, a Cancer-chemopreventive Compound[J]. *Chinese J Med Chem*,2002,**47**(12):159-160(in Chinese).
卫军,程铁明,李润涛. 化学防癌化合物 sulforamate 的合成改进[J]. 中国药物化学杂志,2002,**47**(12):159-160.
- [17] Kosmeder II J W, Hirschelman W H, Song L S, *et al.* Cancer Chemopreventive Activity of Oxomate: A Monofunctional Inducer of Phase II Detoxification Enzymes[C]. 224th ACS National Meeting: Division of Medicinal Chemistry,2002:98.
- [18] Hirschelman W H, Kosmeder II J W, Song L S, *et al.* Design and Lead Optimization of Oxomate: A Novel Phase II Enzyme Inducer[C]. 224th ACS National Meeting: Division of Medicinal Chemistry,2002:178.
- [19] Hirschelman W H, Li Y M, van Breemen R B, *et al.* Synthesis of Oxomate Metabolites: Potential Chemopreventive Agents [C]. 225th ACS National Meeting: Division of Medicinal Chemistry,2003:86.
- [20] Chen D, Dou Q P. New Uses for Old Copper-binding Drugs: Converting the Pro-angiogenic Copper to a Specific Cancer Cell Death Inducer[J]. *Expert Opin Ther Targets*,2008,**12**(6):739-748.
- [21] Chen D, Cui Q C, Yang H J, *et al.* Disulfiram, a Clinically Used Anti-Alcoholism Drug and Copper-Binding Agent, Induces Apoptotic Cell Death in Breast Cancer Cultures and Xenografts *via* Inhibition of the Proteasome Activity[J]. *Cancer Res*,2006,**66**(21):10425-10433.
- [22] Pang H, Chen D, Cui Q C, *et al.* Sodium Diethyldithiocarbamate, an Aids Progression Inhibitor and a Copper-Binding Compound, Has Proteasome-Inhibitory and Apoptosis-Inducing Activities in Cancer Cells[J]. *Int J Mol Med*,2007,**19**(5):809-816.
- [23] Ziegler-Heitbrock H W, Sternsdorf T, Liese J, *et al.* Pyrrolidine Dithiocarbamate Inhibits Nf-Kappa B Mobilization and Tnf Production in Human Monocytes[J]. *J Immunol*,1993,**151**(12):6986-6993.
- [24] Cen D, Brayton D, Shahandeh B, *et al.* Disulfiram Facilitates Intracellular Cu Uptake and Induces Apoptosis in Human Melanoma Cells[J]. *J Med Chem*,2004,**47**(27):6914-6920.
- [25] Verhaegen S, McGowan A J, Brophy A R, *et al.* Inhibition of Apoptosis by Antioxidants in the Human HL-60 Leukemia Cell Line[J]. *Biochem Pharmacol*,1995,**50**(7):1021-1029.
- [26] Cao S L, Feng Y P, Jiang Y Y, *et al.* Synthesis and *in Vitro* Antitumor Activity of 4(3H)-Quinazolinone Derivatives with Dithiocarbamate Side Chains[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2005,**15**(7):1915-1917.

- [27] Cao S L, Feng Y P, Zheng X L, *et al.* Synthesis of Substituted-benzylamino- and Heterocyclylmethylamino-carbodithioate Derivatives of 4(3*H*)-Quinazolinone and Their Cytotoxic Activity[J]. *Arch Pharm*, 2006, **339**(5): 250-254.
- [28] Cao S L, Wang Y, Zhu L, *et al.* Synthesis and Cytotoxic Activity of *N*-((2-Methyl-4(3*H*)-quinazolinon-6-yl) methyl) dithiocarbamates[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, **45**(9): 3850-3857.
- [29] Cao S L, Han Y, Yuan C Z, *et al.* Synthesis and Antiproliferative Activity of 4-Substituted- Piperazine-1-Carbodithioate Derivatives of 2,4-Diaminoquinazoline[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, **64**: 401-409.
- [30] Guo B B, Ge Z M, Cheng T M, *et al.* Synthesis and Anti-Tumor Activities of 1, 4-Bis [3-(Amino-Dithiocarboxy) Propionyl] Piperazine Derivatives[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2001, **36**(3): 185-187.
- [31] Li R T, Cheng T M, Cui J R. Study on the Synthesis and Anticancer Activity of Dithiocarbamate; US Pat. 1328999[P], 2002.
- [32] JIANG Xiaomei, LING Xiaomei, LI Runtao, *et al.* Analysis of Hydrochloride 4-Methyl-piperazine-1-carbodithioc Acid 3-Cyano-3,3-diphenyl-propyl Ester and Its Metabolites in Rats by HPLC-ESI/ITMSn[J]. *Acta Pharmaceut Sin*, 2006, **41**(11): 1084-1089 (in Chinese).
姜小梅, 凌笑梅, 李润涛, 等. HPLC-ESI/ITMSⁿ 法分析大鼠体内 4-甲基哌嗪-1-二硫代甲酸-(3-氰基-3,3-二苯基) 丙酯盐酸盐及其主要代谢物[J]. *药学报*, 2006, **41**(11): 1084-1089.
- [33] Zhang N, Guo W, Wang L, *et al.* Effect of TM208 on QGY-7703 Xenograft Tumor Growth[J]. *Anticancer Drugs*, 2008, **19**(6): 593-598.
- [34] Hou X L, Ge Z M, Wang T M, *et al.* Dithiocarbamic Acid Esters as Anticancer Agent. Part 1: 4-Substituted-Piperazine-1-Carbodithioic Acid 3-Cyano-3,3-Diphenyl-Propyl Esters[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(16): 4214-4219.
- [35] Ning M R, Li Liang, Li J. *In Vitro* Screening of Reversible and Time-Dependent Inhibition on Cyp3a by Tm208 and Tm209 in Rat Liver Microsomes[J]. *Acta Pharmaceut Sin B*, 2012, **2**(2): 181-187.
- [36] Kong D T, Ling, X M, Han F B, *et al.* Identification of the Metabolite and Cytochrome P450 Isoforms Involved in Rat Liver Microsomal Metabolism of TM208[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2008, **17**: 30-34.
- [37] Zahrana M A H, Salemb T A R, Samaka R M, *et al.* Design, Synthesis and Antitumor Evaluation of Novel Thalidomide Dithiocarbamate and Dithioate Analogs against Ehrlich Ascites Carcinoma-Induced Solid Tumor in Swiss Albino Mice[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, **16**(22): 9708-9718.
- [38] Qian Y, Ma G Y, Yang Y, *et al.* Synthesis, Molecular Modeling and Biological Evaluation of Dithiocarbamates as Novel Antitubulin Agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, **18**(12): 4310-4316.
- [39] Huang W, Ding Y, Miao Y, *et al.* Synthesis and Antitumor Activity of Novel Dithiocarbamate Substituted Chromones[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, **44**(9): 3687-3696.
- [40] Bacharaju K, Jambula S R, Sivan S, *et al.* Design, Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation of New Dithiocarbamates Substituted Benzimidazole and Chalcones as Possible Chemotherapeutic Agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(9): 3274-3277.
- [41] Wang X J, Xu H W, Guo L L, *et al.* Synthesis and *in Vitro* Antitumor Activity of New Butenolide-Containing Dithiocarbamates[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(10): 3074-3077.
- [42] Wang X J, Xu H W, Guo L L, *et al.* Synthesis of Various Substituted Spiro- and Bicycletiazolidine-2-Thiones by a Multicomponent Reaction and Biological Evaluation *in Vitro*[J]. *Heterocycles*, 2011, **83**(5): 1005-1012.
- [43] Duan Y, Ma Y, Zhang E, *et al.* Design and Synthesis of Novel 1, 2, 3-Triazole-Dithiocarbamate Hybrids as Potential Anticancer Agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, **62**: 11-19.
- [44] Duan Y, Zheng Y, Li X, *et al.* Design, Synthesis and Antiproliferative Activity Studies of Novel 1, 2, 3-Triazole Dithiocarbamate-Urea Hybrids[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, **64**: 99-110.
- [45] Zheng Y C, Duan Y C, Ma J L, *et al.* Triazole-Dithiocarbamate Based Selective Lysine Specific Demethylase 1 (Lsd1) Inactivators Inhibit Gastric Cancer Cell Growth, Invasion, and Migration[J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(21): 8543-8560.
- [46] Ye X W, Zheng Y C, Duan Y C, *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin-1, 2, 3-Triazole Dithiocarbamate Hybrids as Potent Lsd1 Inhibitors[J]. *Med Chem Comm*, 2014, **5**(5): 650-654.
- [47] Ohtake N, Imamura H, Kiyonaga H, *et al.* Novel Dithiocarbamate Carbapenems I with Anti-MRSA Activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, **7**(13): 1617-1622.
- [48] Ren J L, Zhang E, Ye X W, *et al.* Design, Synthesis and Antibacterial Evaluation of Novel AHL Analogues[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(14): 4154-4156.
- [49] Zou Y, Yu S, Li R, *et al.* Synthesis, Antifungal Activities and Molecular Docking Studies of Novel 2-(2,4-Difluorophenyl)-2-Hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) Propyl Dithiocarbamates[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, **74**: 366-374.
- [50] Horita Y, Takii T, Chiba T, *et al.* Synthesis of New Sugar Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial Activities Against Mycobacterium Tuberculosis[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(22): 6313-6316.

- [51] Güzel O, Salman A. Synthesis, Antimycobacterial and Antitumor Activities of New (1,1-Dioxido-3-Oxo-1,2-Benzisothiazol-2(3H)-Yl) Methyl *N,N*-Disubstituted Dithiocarbamate/*O*-Alkyldithiocarbonate Derivatives [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, **14**(23):7804-7815.
- [52] Giglio J, Fernandez S, Rey A, *et al.* Synthesis and Biological Characterisation of Novel Dithiocarbamate Containing 5-Nitroimidazole 99mTc-Complexes as Potential Agents for Targeting Hypoxia [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(1):394-397.

Research Progress in the Bioactivities of the Dithiocarbamates

WANG Xiaojuan^{*}, LI Gaowei, MENG Tuanjie, LIU Lantao, ZHAO Wenxian^{*}

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shangqiu Normal University, Shangqiu, He'nan 476000, China)

Abstract Dithiocarbamate compounds have become the focus of pharmaceutical chemistry in recent years due to their unique molecular structure with a variety of biological properties, such as anti-tumor, antibacterium, antioxidation and insecticidal activity. This article reviews recent progresses in the biological activities of dithiocarbamate compounds and gives prospects for their development and application.

Keywords dithiocarbamates; bioactivities

Received 2014-05-23; Revised 2014-08-11; Accepted 2014-09-28

Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172139, 21202095) and the Education Department of He'nan Province Science and Technology Research Projects (No. 13A150835, No. 14A150055)

Corresponding author: ZHAO Wenxian, professor; Tel/Fax: 0370-2595126; E-mail: zhwx5126@gmail.com; Research interests: organic methodology and medicinal chemistry

Co-corresponding author: WANG Xiaojuan, lecturer; Tel/Fax: 0370-2595126; E-mail: juanzi409e@126.com; Research interests: medicinal synthesis and structure-activity relationship