

## 四氢蒽醌类化合物结构及其生物活性研究进展

冯世秀\*, 许静, 陈涛

深圳市中科院仙湖植物园 深圳市亚热带植物多样性重点实验室, 深圳 518004

**摘要:**四氢蒽醌类化合物是一类比较少见的天然结构,以微生物次生代谢产物居多,少量来源于植物,具有细胞毒活性、抗菌活性、抗疟原虫等生物活性。本文主要从四氢蒽醌类化合物及其衍生物的结构和生物活性两方面来对天然四氢蒽醌化合物进行综述,共综述了54个四氢蒽醌类化合物,45个来源于微生物,9个来源于植物南山花的根中,其中 altersolanol A 具有很好的抗肿瘤活性,是一个有很大吸引力的抗癌先导化合物。通过对四氢蒽醌类化合物的综述,为四氢蒽醌类化合物的进一步研究和开发提供依据。

**关键词:**四氢蒽醌类化合物;细胞毒活性;抗菌活性;抗疟原虫活性;研究进展

中图分类号:O629

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)4-0731-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.4.027

## The structure and biological activity of tetrahydroanthraquinone compounds

FENG Shi-xiu\*, XU Jing, CHEN Tao

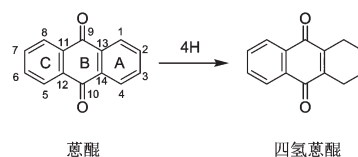
Key Laboratory of Southern Subtropical Plant Diversity, Shenzhen Fairy Lake Botanical Garden,  
Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518004, China

**Abstract:** Tetrahydroanthraquinone, mostly found in microorganisms and a small found in plant, is a kind of important microbial secondary metabolites, with cytotoxic activity, antibacterial activity and antimalarial activity. In this paper, the structure and biological activity of tetrahydroanthraquinone compounds are reviewed, included 54 tetrahydroanthraquinone compounds, of which there are 45 tetrahydroanthraquinone compounds from microorganisms and 9 tetrahydroanthraquinone compounds from the root of *Prismatomeris connate*. Among them, altersolanol A has the good antitumor activity and is a highly attractive anticancer precursor compound. The review of the tetrahydroanthraquinone compounds provides the basis for the further research and development of tetrahydroanthraquinone compounds.

**Key words:** tetrahydroanthraquinone; cytotoxic activity; antibacterial activity; antimalarial activity; research progress

蒽醌类化合物是一类广泛存在于自然界中的重要次生代谢产物,是各种天然醌类化合物中数量最多的一类化合物,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、抗病毒、抗肿瘤、抗衰老、抗诱变、保肝利胆、明目、促睡眠、降血脂、增加免疫功能等多种药理作用。蒽醌类化合物均有芳香平面大共轭结构,具有很好的脂溶性和较差的水溶性<sup>[1]</sup>。四氢蒽醌是蒽醌类化合物的衍生物,是指蒽醌中A环上的双键发生四氢加成之后形成的萘醌骈环己烯结构(见图1),其结果大大增加了蒽醌类化合物的手性结构,使其生物活性也相应增加,水溶性也得到改善提高。

据文献报道,大多数的四氢蒽醌都是从植物内生菌中分离得到。植物内生菌是指生活史中一定阶段生活在活体植物细胞或组织间隙内而不引起植物病害的微生物。植物体内存在内生菌是一种普遍现象,内生菌定植于植物组织内部,能够适应这特殊的生态位,对植物产生有益的效应。一方面植物体为内生菌提供其生长必需的能量和营养;另一方面,内生菌又可通过自身的代谢产物或借助于信号传导作用对植物体产生影响<sup>[2]</sup>。



蒽醌

四氢蒽醌

图1 四氢蒽醌化合物结构

Fig. 1 The structure of Tetrahydroanthraquinone

收稿日期:2017-10-10 接受日期:2018-05-08

基金项目:国家自然科学基金(31500284)

\* 通信作者 Tel:86-013425110017; E-mail:fengshixiu@scbg.ac.cn

四氢蒽醌类化合物是一类重要的微生物次生代谢产物,在自然界中的含量比较低,但其结构特殊,具有强烈的细胞毒活性、抗菌活性、抗疟原虫活性等。本文将主要从四氢蒽醌类化合物及其衍生物的天然来源、化学结构和生物活性几方面来进行综述,为该类别物质的后续研究提供依据。

## 1 从微生物中分离得到的四氢蒽醌类化合物

四氢蒽醌类化合物大多都是从植物内生菌及真菌中分离得到的,蒽醌和氢化蒽醌衍生物是真菌链格孢属、镰刀菌属中常见的次生代谢产物。目前从植物内生菌及真菌中发现的四氢蒽醌类化合物主要有四氢蒽醌类化合物、四氢氧化蒽醌类化合物、四氢1,2-蒽醌类化合物、二聚四氢蒽醌类化合物等。

### 1.1 四氢蒽醌类化合物

四氢蒽醌类化合物是蒽醌类化合物 A 环上的不饱和双键被四个氢氢化的一类化合物。目前从各种植物内生菌及其他菌种中分离得到 17 个四氢蒽醌类化合物,化合物名称和结构见表 1 和图 2。其中 altersolanol A(1) 是一个重要的 altersolanol 型四氢蒽醌类化合物,具有强烈的抗肿瘤活性,它被 Liu 等<sup>[3]</sup>、Huang 等<sup>[4]</sup>、Debbab 等<sup>[5]</sup>、Yagi 等<sup>[6]</sup>、Wheeler 等<sup>[7]</sup> 和 Chen 等<sup>[8]</sup> 多人从不同的内生菌中都分离得到该化合物。Altersolanol A(1) 和 altersolanol B(2) 最早由 Stoessl 等<sup>[9]</sup> 在 1969 年从 *Alternaria solani* 中分离的到,也由此发现了四氢蒽醌这种类型的天然结构。后来在 1978 年,Becker 等<sup>[10]</sup> 人再次从真菌 *Dactylaria lutea* 中分离出化合物 1 和 2,同时还分离出 altersolanol C(3) (当时命名为 dactylariol,后更名为 altersolanol C)。自此之后,这些化合物被从不同的植物内生菌或其他菌种中分离得到,同时越来越

多的四氢蒽醌化合物被分离得到。Yagi 等<sup>[6]</sup> 在 1993 年从患病的番茄 (*Lycopersicon esculentum*) 中分离的菌种 *Alternaria solani* 中分离得到同类化合物 altersolanol D(4)、altersolanol E(5) 和 altersolanol F(6); Chen 等<sup>[8]</sup> 从菌株 *Alternaria* sp. XZSBG-1 中分离得到化合物 altersolanol O(8); Ondeyka 等<sup>[11]</sup> 人从一种 *Hypocreales* 菌中分离得到化合物 altersolanol P(7); Zhou 等<sup>[12]</sup> 从菌株 *Stemphylium* sp. 33231 中分离得到 auxarthrol C(9) 和 2-*O*-acetylaltersolanol B(13); Uzor 等<sup>[13]</sup> 从菌株 *Nigrospora oryzae* 中分离得到化合物 4-dehydroxyaltersolanol A(12); Liu 等<sup>[3]</sup> 从内生菌 *Stemphylium globuliferum* 中分离得到二羟基四氢蒽醌类化合物 dihydroaltersolanol B(10) 和 dihydroaltersolanol C(11); Khamthong 等<sup>[14]</sup> 从菌株 *Trichoderma aureoviride* PSU-F95 中分离得到化合物 trichodermaquinone(14) 和 coniothranthraquinone 1(15); Klaiklay 等<sup>[15]</sup> 从菌株 *Phomopsis* sp. PSU-MA214 中分离得到化合物 phomopsanthraquinone(16); Xie 等<sup>[25]</sup> 从海洋植物内生菌 fungus No. 1403 中分离得到化合物 SZ-685C(17)。

### 1.2 四氢氧化蒽醌类化合物

四氢氧化蒽醌类化合物是四氢蒽醌类化合物 9 位或 10 位上的羰基被氢化成羟基的一类化合物。目前从各种植物内生菌及其他真菌中分离得到 8 个氧化蒽醌类化合物,化合物名称和结构分别见表 2 和图 3。Höller 等<sup>[16]</sup> 在 2002 年首次从一株未被鉴定的真菌 NRRL 29097 中分离得到 altersolanol J(18),并通过测定核磁数据的方法鉴定出其结构。Aly 等<sup>[17]</sup> 在 2008 年对化合物 18 及从 *Urospermum picroides* 内生菌 *Ampelomyces* sp. 中分离得到的化合

表 1 四氢蒽醌类化合物的名称

Table 1 The name of tetrahydroanthraquinone compounds

化合物编号 Compound No.	化合物名称 Compound name	报道人 Author	年份 Year	文献 Literature
1	Altersolanol A	Stoessl	1969	9
2	Altersolanol B	Stoessl	1969	9
3	Altersolanol C	Becker	1978	10
4	Altersolanol D	Yagi	1993	6
5	Altersolanol E	Yagi	1993	6
6	Altersolanol F	Yagi	1993	6
7	Altersolanol P	Ondeyka	2014	11
8	Altersolanol O	Chen	2014	8

续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物编号 Compound No.	化合物名称 Compound name	报道人 Author	年份 Year	文献 Literature
9	Auxarthrol C	Zhou	2014	12
10	Dihydroaltersolanol B	Liu	2015	3
11	Dihydroaltersolanol C	Liu	2015	3
12	4-Dehydroxyaltersolanol A	Uzor	2015	13
13	2-O-Acetylaltersolanol B	Zhou	2014	12
14	Trichodermaquinone	Khamthong	2012	14
15	Coniothrantraquinone 1	Khamthong	2012	14
16	Phomopsantraquinone	Klaiklay	2012	15
17	SZ-685C	Xie	2010	25

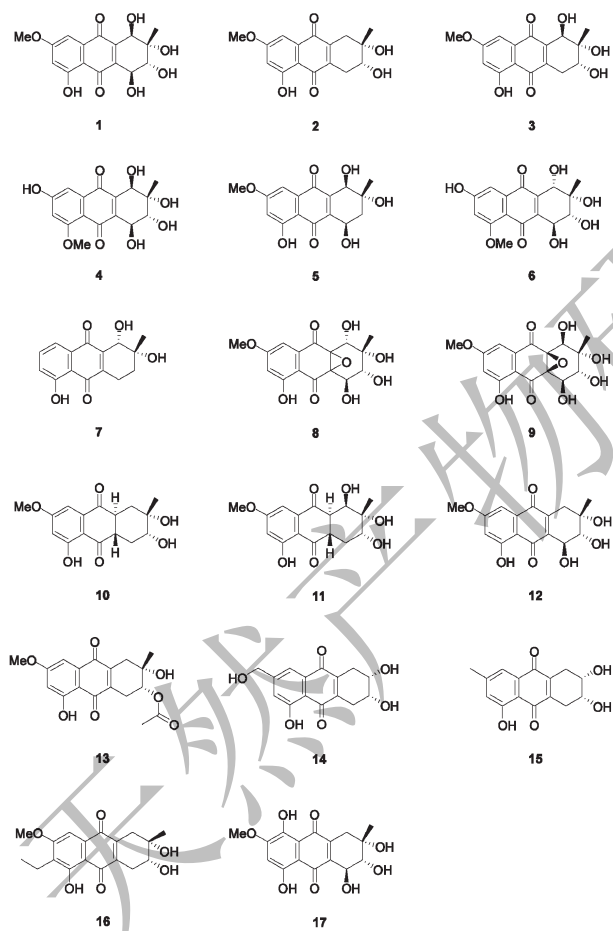


图 2 四氢蒽醌类化合物的结构

Fig. 2 The structure of tetrahydroanthraquinone compounds

物 ampelanol(**23**)的细胞毒活性测试中发现化合物**18**和**23**都只表现为对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 中等的细胞毒活性,比四氢蒽醌类化合物的活性弱,这与 Debbab 等<sup>[5]</sup>在对从唇萼薄荷 (*Mentha pulegium*)

内生菌 *Stemphylium globuliferum* 中分离得到的化合物**18**,altersolanol K(**19**)、altersolanol L(**20**)的活性测定结果一致,都只表现为中等的细胞毒活性,说明对苯醌的骨架结构对于四氢蒽醌类化合物的细胞毒活性具有重要的作用。从内生菌及真菌中分离得到的四氢蒽醌类化合物还有 Klaiklay 等<sup>[15]</sup>从 *Phomopsis* sp. PSU-MA214 中分离得到的 tetrahydroaltersolanol B(**21**)和 tetrahydroaltersolanol C(**22**)、Zhou 等<sup>[12]</sup>从 *Stemphylium* sp. 33231 中分离得到的 2-O-acetylaltersolanol L(**25**)、Huang 等<sup>[4]</sup>从 *Xylaria* sp. 2508 中分离得到的 Xylanthraquinone(**24**)。

### 1.3 四氢 1,4-蒽醌类化合物

天然蒽醌类化合物有 1,2-蒽醌、1,4-蒽醌和 9,10-蒽醌类化合物,由于 9,10 位氧化产物较为稳定,所以 9,10-蒽醌类化合物较为常见,相应的也以四氢 9,10-蒽醌类化合物较为常见。尽管如此,在之前的分离工作中还是分到了 5 个四氢 1,4-蒽醌类化合物,分别为 (1*S*,3*R*)-austrocortirubin(**26**)、(1*S*,3*S*)-austrocortirubin(**27**)、1-deoxyaustrocortirubin(**28**)、deoxybostrycin(**29**)和 bostrycin(**30**),结构和名称见表 3 和图 4。化合物**26**是最早由 Elsworth 等<sup>[18]</sup>在 1999 年从真菌 *Dermocybe splendida* 中分离得到的红色四氢 1,4-蒽醌类化合物,Choomuenwai 等<sup>[19]</sup>测定了它对疟原虫 *Plasmodium falciparum* line (3D7) 的活性,结果显示化合物**26**和从 *Cortinarius* sp. 中同时分离出来的化合物**27**、**28**都表现出显著的抗虫作用。Huang 等<sup>[4]</sup>于 2014 年从 *Xylaria* sp. 2508 分离出了化合物**29**和**30**,在对结核分枝杆菌蛋白磷酸酶 B 的抑制活性测试中发现化合物**29**和**30**的 IC<sub>50</sub> 值都大于 100 μmol/L,没有表现出对结核分枝杆菌

表 2 四氢化蒽醌类化合物的名称

Table 2 The name of hydroxyphenanthrene compounds

化合物编号 Compound No.	化合物名称 Compound name	报道人 Author	年份 Year	文献 Literature
18	Altersolanol J	Höller	2002	16
19	Altersolanol K	Debbab	2009	5
20	Altersolanol L	Debbab	2009	5
21	Tetrahydroaltersolanol B	Klaiklay	2012	15
22	Tetrahydroaltersolanol C	Klaiklay	2012	15
23	Ampelanol	Aly	2008	17
24	Xylanthraquinone	Huang	2014	4
25	2-O-Acetylaltersolanol L	Zhou	2014	12

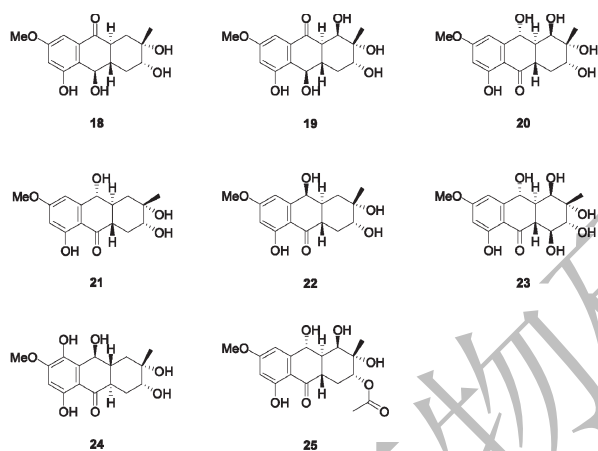


图 3 四氢化蒽醌类化合物的结构

Fig. 3 The structure of hydroxyphenanthrene compounds

蛋白磷酸酶 B 有效的抑制活性。

#### 1.4 二聚四氢蒽醌类化合物

二聚四氢蒽醌类化合物是指两个四氢蒽醌类化合物的二聚体或一个四氢蒽醌类化合物和一个蒽醌类化合物形成的二聚体。目前从各种植物内生菌及其他真菌中共分离得到 15 个二聚四氢蒽醌类化合物,它们分别是 alterporriol A、B、D、E、G、H、F、N、S、T、U、V、W (31-43) 和 aetylalterporriol D、E (44-45), 结构和名称分别见表 4 和图 5。其中化合物 31 和 32、33 和 34、35 和 36 是构象异构体。它们每对的核磁数据都非常的相似,其中,化合物 33 和 34 在  $CD_3OD$  和  $THF-d_8$  中最大化学位移的差值只有 0.04 ppm<sup>[20]</sup>。关于化合物 33 和 34 的立体结构, Kanamaru 等<sup>[20]</sup> 通过分析它们的光谱数据<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、NOESY、CD 谱等确定化合物 33 为 aS, 34 为

aR。化合物 33 和 34 的<sup>1</sup>H NMR 谱几乎可以重叠, C-1 的羟基信号还是表现出不同,且 CD 谱表现出相反的关系,说明化合物 33 和 34 是一对立体异构体。通过对化合物 33 和 34 的苯甲酰衍生物进行分析,发现苯甲酰化影响了化合物 33 和 34 中环己烯 C1-C4 的构象变化,然后通过对其构象的分析,以及对化合物 33 CD 谱的计算等确定化合物 33 为 aS, 而化合物 34 为 aR<sup>[20]</sup>。而化合物 31 和 32 的立体结构是 Zhou 等<sup>[12]</sup> 根据核磁数据和 CD 谱对照已经确定的化合物 34 的立体结构确定为 aS 和 aR, 而化合物 35 和 36 的立体结构 Debbab 等<sup>[5]</sup> 从唇萼薄荷 (*Mentha pulegium*) 内生菌 *Stemphylium globuliferum* 中分离出来时并未进行探讨。其他化合物分别是由 Zhou 等<sup>[12]</sup> 从 *Stemphylium* sp. 33231 中分离得到的化合物 40、41、43, 其中化合物 41 对 *B. cereus* 的最小抑制浓度为 8.3  $\mu M$ ; 由 Chen 等<sup>[8]</sup> 从菌株 *Alternaria* sp. XZSBG-1 中分离得到化合物 38、39、42; 由 Kanamaru 等<sup>[20]</sup> 从真菌 *Pleospora herbarum* 中分离得到的化合物 37; Liu 等<sup>[3]</sup> 从内生菌 *Stemphylium globuliferum*

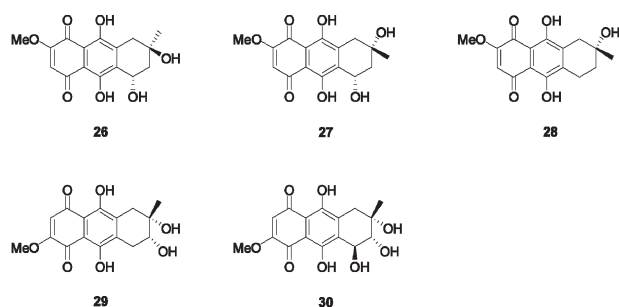


图 4 四氢 1,4-蒽醌类化合物的结构

Fig. 4 The structure of tetrahydro-1,4-anthraquinone compounds

中分离得到的化合物 **44** 和 **45**, 其中化合物 **45** 对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 的  $IC_{50}$  值为  $10.4 \mu M$ , 而化合物 **44** 对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 没有细胞毒活性。

## 2 从植物中分离得到的四氢蒽醌类化合物

目前从植物中分离得到的四氢蒽醌类化合物有 9 个, 分别是 Feng 等<sup>[21]</sup> 在 2011 年从南山花 *Prismatomeris connata* 中分离的 2 个化合物 prisconnatanones A (**46**) 和 prisconnatanones B (**47**) 以及 Wang 等<sup>[22]</sup> 在 2015 年继续从该植物中分离得到 7 个化合物 prisconnatanones C-I (48-54), 它们的结构和名称分别见表 5 和图 6。从微生物分离出的四氢

蒽醌类化合物 C 环上多具有 5-OH 和 7-OCH<sub>3</sub> 的结构, 变化较多的是 A 环的取代基; 而从植物南山花中分离中出的四氢蒽醌类化合物以 A 环 2-OH 和 3-CH<sub>3</sub> 为基本结构, 手性为 2*R*, 3*R*, B 环则多有酚羟基和甲氧基取代, 形成了多种衍生物。

## 3 四氢蒽醌类的生物活性

随着人们对四氢蒽醌类化合物的研究, 越来越多的四氢蒽醌类化合物被分离出来, 对它的活性的研究也取得了一些进展, 四氢蒽醌类化合物主要有细胞毒活性、抗菌活性、抗疟原虫活性等。其中以 altersolanol A (1) 活性的研究最为深入。

表 3 四氢 1,4-蒽醌类化合物的名称

Table 3 The name of tetrahydro-1,4-anthraquinone compounds

化合物编号 Compound No.	化合物名称 Compound name	报道人 Author	年份 Year	文献 Literature
26	(1 <i>S</i> , 3 <i>R</i> )-Austrocortirubin	Elsworth	1999	18
27	(1 <i>S</i> , 3 <i>S</i> )-Austrocortirubin	Choomuenwai	2012	19
28	1-Deoxyaustrocortirubin	Choomuenwai	2012	19
29	Deoxybostrycin	Huang	2014	4
30	Bostrycin	Huang	2014	4

表 4 二聚四氢蒽醌类化合物的名称

Table 4 The name of polytetrahydroanthraquinone compounds

化合物编号 Compound No.	化合物名称 Compound name	报道人 Author	年份 Year	文献 Literature
31	Alterporriol A	Zhou	2014	12
32	Alterporriol B	Zhou	2014	12
33	Alterporriol D	Kanamaru	2012	20
34	Alterporriol E	Kanamaru	2012	20
35	Alterporriol G	Debbab	2009	5
36	Alterporriol H	Debbab	2009	5
37	Alterporriol F	Kanamaru	2012	20
38	Alterporriol N	Chen	2014	8
39	Alterporriol S	Chen	2014	8
40	Alterporriol T	Zhou	2014	12
41	Alterporriol U	Zhou	2014	12
42	Alterporriol V	Chen	2014	8
43	Alterporriol W	Zhou	2014	12
44	Acetylalterporriol D	Liu	2015	3
45	Acetylalterporriol E	Liu	2015	3

表 5 Prisconnatanones 类化合物的名称

Table 5 The name of prisconnatanones compounds

化合物编号 Compound No.	化合物名称 Compound name	报道人 Author	年份 Year	文献 Literature
46	Prisconnatanones A	Feng	2011	21
47	Prisconnatanones B	Feng	2011	21
48	Prisconnatanones C	Wang	2015	22
49	Prisconnatanones D	Wang	2015	22
50	Prisconnatanones E	Wang	2015	22
51	Prisconnatanones F	Wang	2015	22
52	Prisconnatanones G	Wang	2015	22
53	Prisconnatanones H	Wang	2015	22
54	Prisconnatanones I	Wang	2015	22

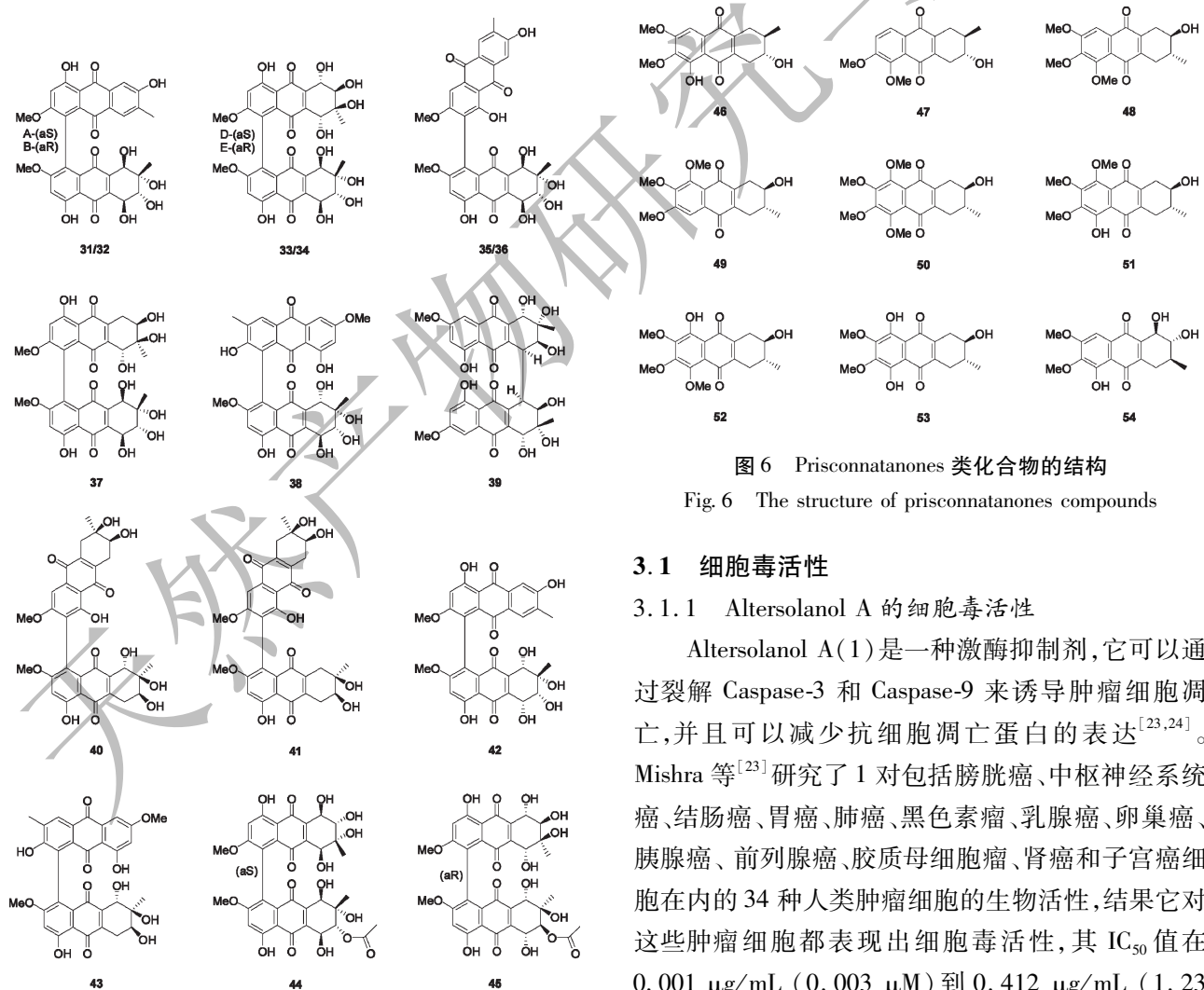


图 6 Prisconnatanones 类化合物的结构

Fig. 6 The structure of prisconnatanones compounds

### 3.1 细胞毒性

#### 3.1.1 Altersolanol A 的细胞毒性

Altersolanol A (1) 是一种激酶抑制剂, 它可以通过裂解 Caspase-3 和 Caspase-9 来诱导肿瘤细胞凋亡, 并且可以减少抗细胞凋亡蛋白的表达<sup>[23,24]</sup>。Mishra 等<sup>[23]</sup> 研究了 1 对包括膀胱癌、中枢神经系统癌、结肠癌、胃癌、肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、肾癌和子宫癌细胞在内的 34 种人类肿瘤细胞的生物活性, 结果它对这些肿瘤细胞都表现出细胞毒性, 其  $IC_{50}$  值在  $0.001 \mu\text{g/mL}$  ( $0.003 \mu\text{M}$ ) 到  $0.412 \mu\text{g/mL}$  ( $1.23 \mu\text{M}$ ) 之间, 其平均的  $IC_{50}$  为  $0.005 \mu\text{g/mL}$  ( $0.015 \mu\text{M}$ ), 其中有 17 种癌细胞的  $IC_{50}$  值小于等于  $0.001$

图 5 二聚四氢蒽醌类化合物的结构

Fig. 5 The structure of polytetrahydroanthraquinone compounds

$\mu\text{g}/\text{mL}$ 。特别敏感的细胞系是膀胱癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤和胶质母细胞瘤。因此化合物 **1** 是一个有很大吸引力的抗癌先导化合物<sup>[23]</sup>。

Teiten 等<sup>[24]</sup> 研究报道化合物 **1** 对人类慢性白血病细胞 K562 和非小细胞肺癌细胞 A549 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 4.2 和 29.5  $\mu\text{M}$ , 细胞周期分析显示用化合物 **1** 处理的 K562 细胞阻滞在 G1 阶段, 在 4  $\mu\text{M}$  处理 48 小时后 K562 细胞在 G1 阶段累积达到 65%, 进一步分析发现化合物 **1** 能够诱导 caspase-3 和 caspase-9 蛋白的裂解, 并可明显减少抗凋亡蛋白 Mcl-1, XIAP 和 Bcl-xL 的表达。Altersolanol A 还能够抑制肿瘤坏死因子 NF- $\kappa$ B 的激活。同时发现化合物 **1** 可以影响 A562 细胞的增殖和转移, 化合物 **1** 影响细胞的增殖和入侵可能与激活的肿瘤坏死因子 NF- $\kappa$ B 信号通路被抑制有关, NF- $\kappa$ B 信号通路可通过引起上皮细胞间质转型程序来增强肿瘤细胞的转移与繁殖。NF- $\kappa$ B 在肿瘤细胞的迁移、扩散、入侵、转移的基质金属蛋白酶(MMPs)的调控中扮演着重要的角色。因此, 化合物 **1** 是一个潜在的抗肿瘤化合物, 它可通过抑制 NF- $\kappa$ B 的转移活性来影响凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的表达<sup>[24]</sup>。

### 3.1.2 细胞毒活性与化合物结构的关系

Debbab 等<sup>[5]</sup> 测试了多个四氢蒽醌类化合物在 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 生长的影响, 结果显示化合物 **1**、**18**、**19**、**20** 处理的生长率分别为 1.5%、20.1%、41.4% 和 51.4%, 其中化合物 **18**、**19**、**20** 为四氢氧化蒽醌类化合物, 说明四氢蒽醌类化合物的细胞毒活性明显强于四氢氧化蒽醌类化合物, 即说明 9,10-对苯醌结构对于四氢蒽醌类化合物的细胞毒活性具有重要的作用。Liu 等<sup>[3]</sup> 用 MTT 法测试了多个四氢蒽醌类化合物对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 的活性, 结果显示化合物 **1** ~ **3** 对 L5178Y 细胞都表现出有效的细胞毒活性, 并且相互之间差别不大, 其  $\text{IC}_{50}$  值分别为 2.53、3.78、4.68  $\mu\text{M}$ , 说明 A 环上的羟基对 altersolanol 型化合物的细胞毒活性没有贡献<sup>[3]</sup>。化合物 **11** 的  $\text{IC}_{50}$  值为 3.4  $\mu\text{M}$ , 而与其结构在 1 位少一个 OH 的化合物 **10** 却没有活性, 说明 1-OH 对 13,14-dihydroaltersolanol 型结构活性具有重要的作用<sup>[3]</sup>。

Feng 等<sup>[21]</sup> 测试了四氢蒽醌类化合物 **46** 和 **47**

对人非小细胞肺癌细胞 A549 和 LAC 的细胞毒活性, 结果显示化合物 **46** 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 4.5 和 7.8  $\mu\text{M}$ , 而化合物 **47** 则没有细胞毒活性。Wang 等<sup>[22]</sup> 测试了化合物 **48** ~ **54** 对人非小细胞肺癌细胞 H1229、HTB179、A549 和 H520 的活性, 结果显示化合物 **48** ~ **50** 不表现细胞毒活性; 化合物 **51** ~ **53** 显示出较弱的细胞毒活性, 其  $\text{IC}_{50}$  值都  $\geq 8 \mu\text{M}$ ; 化合物 **54** 显示出明显的细胞毒活性, 其对 H1229、HTB179、A549、H520 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 3.0、2.7、3.0 和 3.9  $\mu\text{M}$ 。结果表明, 四氢蒽醌 C 环的 5-OH 和 8-OH 对于细胞毒活性起关键作用, 而 C 环酚基数目越多, 细胞毒活性越强, 随着酚基数目的减少, 细胞毒活性逐渐减弱。

具有 aR 手性结构的化合物 **45** 和 **34** 对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 的细胞毒活性的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 10.4 和 6.9  $\mu\text{M}$ , 然而与它们为立体异构的 aS 型的化合物 **44** 和 **33** 却没有活性, 说明四氢蒽醌二聚衍生物双芳基的手性对这些化合物的活性起着重要的作用。而化合物 **45** 的活性较化合物 **34** 的略好, 说明 6-乙酰基对四氢蒽醌二聚衍生物的活性没有显著贡献<sup>[3]</sup>。

### 3.1.3 其他化合物的细胞毒活性

此外, Uzor 等<sup>[13]</sup> 研究发现化合物 **12** 对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 的  $\text{IC}_{50}$  为 9.4  $\mu\text{M}$ 。Xie 等<sup>[25]</sup> 测试了化合物 **17** 对人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-435、前列腺腺癌细胞 PC-3、神经胶质瘤细胞 LN-444、肝癌细胞 Hep-3B 和 Huh-7 的活性, 其  $\text{IC}_{50}$  值分别为 7.5、3.0、4.1、7.8、3.2 和 9.6  $\mu\text{M}$ 。Chen 等<sup>[8]</sup> 发现化合物 **3** 对人结肠癌细胞 HCT-116 和人宫颈癌细胞 HeLa 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 3.03 和 8.09  $\mu\text{M}$ 。

## 3.2 抗菌活性

Yagi 等<sup>[6]</sup> 发现化合物 **1** ~ **3** 和 **5** 对铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* IF0 3080、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* IF0 I2732、藤黄微球菌 IF0 3333 的 MIC 值在 12.5 ~ 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之间, 而化合物 **4** 和 **6** 在 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时都没有表现出抑菌活性, 说明 C 苯环上 5-OH 的结构对于 altersolanol 型化合物的抗菌活性是必须的。Khamthong 等<sup>[14]</sup> 发现化合物 **15** 对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (SA) 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* SK1 (MRSA) 都具有明显的抗菌活性,

其 MIC 值分别为 16 和 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 而化合物 **14** 对 SA 没有抗菌活性, 对 MRSA 的 MIC 值为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 说明 7- $\text{CH}_3$  和 5-OH 对四氢蒽醌类化合物的抗菌活性具有重要的作用。Liu 等<sup>[3]</sup>在对化合物 **10** 和 **11** 的抗菌活性测试中发现化合物 **11** 对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 表现了一定的抗菌活性, 其 MIC 值为 49.7  $\mu\text{M}$ , 而化合物 **10** 却没有活性, 说明 1-OH 在 dihydroaltersolanol 型化合物的抗菌活性方面起着一定的作用。

此外, Zhou 等<sup>[12]</sup>发现化合物 **13** 对大肠杆菌、金黄色葡萄菌和枯草芽孢杆菌的 MIC 值都为 3.9  $\mu\text{M}$ 。Ondeyka 等<sup>[11]</sup>测试了化合物 **7** 对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、枯草芽孢杆菌、粪肠球菌、流感嗜血杆菌、白色念珠菌和大肠杆菌的抑菌活性, 结果显示化合物 **7** 除了对大肠杆菌的活性较弱外 (MIC 值为 32  $\mu\text{M}$ ), 对其他菌株的 MIC 值都在 1~8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之间。

### 3.3 抗虫活性

Choomuenwai 等<sup>[19]</sup>测定了化合物 **26**、**27** 和 **28** 对疟原虫 *Plasmodium falciparum* line (3D7) 的活性, 结果显示三个化合物都表现出很好的活性, 对 3D7 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 4.7、1.9 和 4.5  $\mu\text{M}$ ; 对抗氯喹的疟原虫 *Plasmodium falciparum* line (Dd2) 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 11.1、2.2 和 5.2  $\mu\text{M}$ 。

## 4 结语

四氢蒽醌类化合物是蒽醌类化合物中一类重要的微生物代谢产物, 在少数植物中也有分布, 具有抗肿瘤、抗菌和抗虫等重要的生物活性。本文共综述了 54 个四氢蒽醌类化合物, 其中 45 个来源于微生物, 9 个来源于植物南山花根中。其中从南山花根中分离到的 9 个四氢蒽醌类成分均属于微量成分, 因此也有可能是南山花根中内生菌的代谢产物, 具体是南山花根的成分还是南山花根中内生菌的代谢产物有待进一步的研究。

四氢蒽醌类化合物是蒽醌类化合物中 A 环上的双键发生四氢加成之后形成的萘醌骈环己烯结构, 从而改变了原有蒽醌类化合物的平面结构, 增加了化合物的手性结构, 使得化合物与蛋白的靶向结合能力增强, 进而提高了四氢蒽醌类化合物的生物活性, 尤其是细胞毒活性。在四氢蒽醌类化合物的细胞毒活性研究中发现, 四氢蒽醌类化合物的活性

明显强于四氢化蒽醌类化合物, 即说明 9, 10-对苯醌结构对于四氢蒽醌类化合物的细胞毒活性具有重要的作用。而 A 环上的羟基对 altersolanol 型化合物的细胞毒活性没有贡献, 因此 A 环上的羟基可以进行衍生化, 为四氢蒽醌类化合物的结构修饰提供了方便; 但是当 13, 14 位的双键被氢化后, 1-OH 羟基就对其细胞毒活性起着关键的作用。研究还发现四氢蒽醌 C 环的 5-OH 和 8-OH 对于细胞毒活性起关键作用, 随着 C 环酚羟基数目的减少, 细胞毒活性逐渐减弱。因此可在 C 环上进行一些结构修饰, 以提高四氢蒽醌类化合物的细胞毒活性。四氢蒽醌二聚衍生物有 aR 和 aS 型, 而只有 aR 型表现出细胞毒活性, 因此在研究这类药物时要将 2 种手性异构体分开。

四氢蒽醌类化合物是一类非常有潜力的抗肿瘤药物, 其中化合物 **1** 对 34 种人类肿瘤细胞的  $\text{IC}_{50}$  值在 0.001  $\mu\text{g}/\text{mL}$  到 0.412  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之间, 其平均的  $\text{IC}_{50}$  为 0.005  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[23]</sup>, 具有非常好的细胞毒活性。化合物 **1** 早在 1969 年就由 Stoessl 等<sup>[9]</sup>发现, 但是到目前为止还未成为临床药物, 而且对其活性的研究也不够深入, 尤其是作用机制研究方面, 文献报道较少。推测可能是因化合物 **1** 对正常细胞也有毒杀作用, 更有可能是因为四氢蒽醌类化合物的获得量少, 合成难度较大, 从而没有引起人们的重视。

四氢蒽醌类化合物是一类有很大吸引力的抗癌先导化合物, Choomuenwai 等<sup>[19]</sup>在 2012 年的时候就以化合物 **27** 为先导化合物在 C 环进行结构修饰, 得到有 11 个化合物, 但其细胞毒活性并未得到显著提高。目前对四氢蒽醌类化合物结构修饰的研究还远远不够, 根据之前测得的数据可以优先考虑在 1, 4, 5 和 8-OH 处进行结构修饰, 对四氢蒽醌类化合物结构修饰是未来四氢蒽醌类化合物的一个重要的研究方向。通过结构修饰与改造, 提高四氢蒽醌类化合物的抗肿瘤活性, 改善水溶性, 增强成药性, 有望筛选出高效的抗肿瘤药物, 将具有良好的市场前景和开发价值。

四氢蒽醌类化合物是一类比较少见的天然结构, 以微生物次生代谢产物居多, 少量来源于植物, 具有细胞毒活性、抗菌活性和抗疟原虫等生物活性。本文主要从四氢蒽醌类化合物及其衍生物的结构和生物活性两方面来对天然四氢蒽醌化合物进行综



述,其中 altersolanol A 是一个有很大吸引力的抗癌先导化合物。通过对四氢萘醌类化合物的综述,为四氢萘醌类化合物的进一步研究和开发提供依据。

### 参考文献

- 1 Wei ZY, et al. The progress of the synthesis and bioactivity of anthraquinone analogues[J]. China Pharmacy(中国药房), 2015, 26:3581-3583.
- 2 Kang HY, et al. Isolation and identification of two plant-growth promoting endophytes from alfalfa[J]. Microbiol China(微生物通报), 2015, 42:280-288.
- 3 Liu Y, et al. Tetrahydroanthraquinone derivatives from the endophytic fungus *stemphylium globuliferum*[J]. Eur J Org Chem, 2015, 2015:2646-2653.
- 4 Huang X, et al. Xylanthraquinone, a new anthraquinone from the fungus *Xylaria* sp. 2508 from the South China Sea[J]. Nat Prod Res, 2014, 28:111-114.
- 5 Debbab A, et al. Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Stemphylium globuliferum* isolated from *Mentha pulegium*[J]. J Nat Prod, 2009, 72:626-631.
- 6 Yagi A, et al. Antimicrobial tetrahydroanthraquinones from a strain of *Alternaria solani*[J]. Phytochemistry, 1993, 33:87-91.
- 7 Wheeler MM, et al. Anthraquinone pigments from the phytopathogen *Phomopsis juniperovora* Hahn[J]. Phytochemistry, 1975, 14:288-289.
- 8 Chen B, et al. The anthraquinone derivatives from the fungus *Alternaria* sp. XZSBG-1 from the saline lake in Bange, Tibet, China[J]. Molecules, 2014, 19:16529-16542.
- 9 Stoessl A. Some metabolites of *Alternaria solani*[J]. Can J Chem, 1969, 47:767-776.
- 10 Becker AM, et al. Metabolites of *Dactylaria lutea*[J]. J Antibiot, 1978, 31:324-329.
- 11 Ondeyka J, et al. Isolation, structure elucidation, and biological activity of altersolanol P using *Staphylococcus aureus* fitness test based genome-wide screening[J]. J Nat Prod, 2014, 77:497-502.
- 12 Zhou XM, et al. Bioactive anthraquinone derivatives from the mangrove-derived fungus *Stemphylium* sp. 33231[J]. J Nat Prod, 2014, 77:2021-2028.
- 13 Uzor PF, et al. Metabolites from *Combretum dolichopetalum* and its associated endophytic fungus *Nigrospora oryzae*—Evidence for a metabolic partnership[J]. Fitoterapia, 2015, 105:147-150.
- 14 Khamthong N, et al. Tetrahydroanthraquinone and xanthone derivatives from the marine-derived fungus *Trichoderma aureoviride* PSU-F95[J]. Arch Pharmacol Res, 2012, 35:461-468.
- 15 Klaiiklay S, et al. Anthraquinone derivatives from the mangrove-derived fungus *Phomopsis* sp. PSU-MA214[J]. Phytochem Lett, 2012, 5:738-742.
- 16 H?ller U, et al. Biologically active polyketide metabolites from an undetermined fungicolous hyphomycete resembling *Cladosporium*[J]. J Nat Prod, 2002, 65:876-882.
- 17 Aly AH, et al. Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Ampelomyces* sp. isolated from the medicinal plant *Urospermum picroides*[J]. Phytochemistry, 2008, 69:1716-1725.
- 18 Elsworth C, et al. Pigments of fungi. LXII. (1S, 3R)-austrocortirubin; Isolation from the fungus *Dermocybe splendida* and synthesis from (S)-citramalic acid[J]. Aust J Chem, 1999, 52:1115-1117.
- 19 Choomuenwai V, et al. Synthesis and antimalarial evaluation of a screening library based on a tetrahydroanthraquinone natural product scaffold[J]. Bioorganic Med Chem, 2012, 20:7167-7174.
- 20 Kanamaru S, et al. Absolute stereochemistry of altersolanol A and alterporriols[J]. Chirality, 2012, 24:137-146.
- 21 Feng SX, et al. A new anthraquinone and two new tetrahydroanthraquinones from the roots of *Prismatomeris connata*[J]. Helv Chim Acta, 2011, 94:1843-1849.
- 22 Wang C, et al. Seven new tetrahydroanthraquinones from the root of *Prismatomeris connata* and their cytotoxicity against lung tumor cell growth[J]. Molecules, 2015, 20:22565-22577.
- 23 Mishra PD, et al. Altersolanol A: A selective cytotoxic anthraquinone from a *Phomopsis* sp.[J]. Lett Appl Microbiol, 2015, 60:387-391.
- 24 Teiten MH, et al. Anticancer effect of altersolanol A, a metabolite produced by the endophytic fungus *Stemphylium globuliferum*, mediated by its pro-apoptotic and anti-invasive potential via the inhibition of NF- $\kappa$ B activity[J]. Bioorganic Med Chem, 2013, 21:3850-3858.
- 25 Xie G, et al. SZ - 685C, a marine anthraquinone, is a potent inducer of apoptosis with anticancer activity by suppression of the Akt/FOXO pathway[J]. Br J Pharmacol, 2010, 159:689-697.