

- (中国植物志) [M]. Beijing: Science Press, 1980.
- [3] The Commission of Chinese Woody Plants. *Record Chinese Woody Plants* (中国树木志) [M]. Beijing: Chinese Forestry Press, 1982.
- [4] Yook C S. *Medicinal Herbs of Acanthopanax in Asia* [M]. Seoul: Kyung Won Media, 2001.
- [5] Kim C H, Sun B Y. New taxa and combinations in *Eleutherococcus* (Araliaceae) from eastern Asia [J]. *Novon*, 2000, 10 (3): 209-214.
- [6] Park S Y. Studies on RAPD analysis and triterpenoid constituents of *Acanthopanax* species [A]. *Doctor Degree Thesis of Kumamoto University* [D]. Kumamoto: Kumamoto University, 2002.
- [7] Liu X Q, Chang S Y, Yook C S, et al. Essential oils of *Acanthopanax gracilistylus* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(12): 1074-1075.
- [8] Liu X Q. Studies on the active constituents of *Acanthopanax gracilistylus* W. W. Smith [A]. *Doctor Degree Thesis of KyungHee University* [D]. Korea: KyungHee University, 2003.
- [9] Yook C S, Liu X Q, Chang S Y, et al. Lupane triterpene glycosides from the leaves of *Acanthopanax gracilistylus* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(10): 1383-1385.
- [10] Liu X Q, Chang S Y, Park S Y, et al. A new lupane triterpene glycosides from the leaves of *Acanthopanax gracilistylus* [J]. *Arch Pharm Res*, 2002, 25(6): 831-836.
- [11] Matsumoto K, Kasai R, Kanamaru F, et al. 3, 4-seco-Lupane-type triterpenes glycoside esters from leaves of *Acanthopanax divaricatus* SEEM [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(1): 413-415.
- [12] Oh O J, Chang S Y, Yook C S, et al. New 3,4-seco-lupane type triterpene glycosides from *Acanthopanax senticosus* forma *inermis* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12): 1630-1633.
- [13] Oh O J, Chang S Y, Yook C S, et al. Two 3,4-seco-lupane triterpenes from leaves of *Acanthopanax divaricatus* var. *albofructus* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(6): 879-881.
- [14] Miyakoshi M, Shirasuna K, Hiray Y, et al. Triterpene glycosides from the leaves of *Acanthopanax nipponicus* leaves [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(3): 445-448.
- [15] Park S Y, Chang S Y, Oh O J, et al. Nor-oleanane type triterpene glycosides from the leaves of *Acanthopanax japonicus* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(1): 379-384.
- [16] Park S Y, Chang S Y, Yook C S, et al. Triterpene glycosides from *Acanthopanax senticosus* forma *inermis* [J]. *Nat Med*, 2000, 54(1): 43.
- [17] Miyakoshi M, Ida Y, Shoji J. 3 $\alpha$ -Hydroxy-oleanane-type triterpene glycosyl esters from leaves of *Acanthopanax spinosus* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 34(6): 1599-1602.
- [18] Miyakoshi M, Ida Y, Shoji J. 3-Epi-oleanane-type triterpene glycosyl esters from leaves of *Acanthopanax spinosus* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 33(3): 891-895.
- [19] Cai X F, Lee J J, Kim Y H, et al. A new 24-nor-lupane-glycoside of *Acanthopanax trifoliatum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(9): 706-708.
- [20] Kim Y H, Ryu J H, Chung B S. Diterpene glycosides from *Acanthopanax koreanum* [J]. *Kor J Pharm*, 1990, 21(1): 49-51.
- [21] Cai X F, Shen G H, Kim Y H, et al. Inhibitory effect of kaurane type diterpenoids from *Acanthopanax koreanum* on TNF- $\alpha$  secretion from trypsin-stimulated HMC-1 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(9): 731-734.
- [22] Liu X Q, Yook C S, Chang S Y. Chemical constituents of *Acanthopanax gracilistylus* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(3): 250-252.
- [23] Miyakoshi M, Shurasuna K, Shoji J, et al. Constituents of *Acanthopanax divaricatus* and *A. sieboldianus* roots [J]. *Nat Med*, 1995, 49(2): 218.
- [24] Chang Q, Chen D, ZHU Z, et al. Chemical constituents of *Acanthopanax giraldii* Harms var. *Hispidus* Hoo [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1993, 18(3): 162-164.
- [25] Liu X Q, Chang S Y, Park S Y, et al. Studies on the constituents of the stem barks of *Acanthopanax gracilistylus* [J]. *Nat Prod Sci*, 2002, 8(1): 23-25.
- [26] Liu X Q, Chang S Y, Yook C S. Constituents of *Acanthopanax gracilistylus* W. W. Smith [J]. *Nat Med* 2002, 56 (5): 215.
- [27] Oh O J, Chang S Y, Yang K S, et al. Constituents of *Acanthopanax divaricatus* var. *albofructus* [J]. *Nat Med*, 2000, 54(1): 29-32.
- [28] Jiangsu New Medical College. *Dictionary of Materia Medica* (中国大辞典) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1977.
- [29] Zheng H Z. *Modern Research and Application of Chinese Materia Medica* (中药现代研究与应用) [M]. Beijing: Xueyuan Press, 1998.
- [30] Wang Z R, Lin J M, Zhang Z Y. The chemical composition and pharmacological research progress of *Acanthopanax senticosus* [J]. *J Chin Mater Med* (中药材), 2003, 26(8): 603-606.

## 异喹啉类生物碱的生物活性和构效关系研究进展

程轩轩<sup>1,2</sup>, 王冬梅<sup>1</sup>, 杨得坡<sup>1\*</sup>

(1. 中山大学药学院, 广东 广州 510080; 2. 中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275)

**摘要:** 异喹啉类生物碱在自然界中分布广泛。由于其结构多样因此具有广泛的生理活性, 包括抗菌、抗肿瘤、镇痛、抗心律失常、抗血小板聚集、降压、调节免疫等功能。此类生物碱的药理活性以及构效关系研究一直为科研人员所关注。主要综述了近 10 年来异喹啉类生物碱在抗菌、抗氧化、抗疟、抗肿瘤、抗 HIV 方面的生理活性以及构效关系等研究的新进展, 旨在发掘新的特征性基团或结构, 为寻找活性先导化合物、合理设计药物分子提供依据。

**关键词:** 异喹啉类生物碱; 抗菌; 抗氧化; 抗肿瘤; 抗 HIV; 构效关系

中图分类号: R282.710.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)12-1900-05

## Advances in studies on biological activity and structure-activity relationships of isoquinoline alkaloids

CHENG Xuan-xuan<sup>1,2</sup>, WANG Dong-mei<sup>1</sup>, YANG De-po<sup>1</sup>

收稿日期: 2006-05-08

作者简介: 程轩轩(1978—), 女, 辽宁省抚顺市人, 在读博士研究生, 研究方向为药用植物有效成分分离与分析。

Tel: (020)87333159 E-mail: chengxuanxuan\_78@163.com

\* 通讯作者 杨得坡 E-mail: lsswmdm@mail.sysu.edu.cn

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2. School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

**Key words:** isoquinoline alkaloids; antibiotic activity; antioxidation; antitumor; anti-HIV; structure-activity relationship

异喹啉类生物碱在植物界分布广泛, 主要分布在防己科、毛茛科、小檗科、罂粟科等数 10 种植物类群中。异喹啉类生物碱从结构上可分为简单异喹啉类、苄基异喹啉类、苯并菲啶类、萘基异喹啉类、阿朴非类、原小檗碱类、普托品类、吗啡类等 20 余种, 总数已达千余种。异喹啉类生物碱由于其结构多样性, 具有较广泛的生理活性, 包括抗菌、抗肿瘤、镇痛、抗心律失常、抗血小板聚集、降压、调节免疫等功能, 多年来, 人们对此类化合物的生理活性研究一直比较活跃。本文对近 10 年来异喹啉类生物碱在抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗 HIV 方面的生理活性与构效关系研究进行简要综述。

**1 抗菌作用**

在从植物中寻找具有抗真菌活性的次生代谢产物过程中发现, 有些含生物碱的植物可以免受致病性真菌、昆虫的攻击<sup>[1,2]</sup>。Ma 等<sup>[3]</sup>对罂粟科紫堇属植物刻叶紫堇 *Corydalis incisa* Pers. 和延胡索 *C. ambigua* Cham et Schlecht 进行生物活性的初步筛选时, 发现二者的甲醇提取物具有抗植物致病性真菌——草本支孢霉 *Cladosporium herbarum* 的作用, 经进一步的分离纯化得到两个抗真菌活性很强的苯并菲啶类生物碱: 紫堇醇灵碱 (corynoline, I) 和乙酰紫堇醇灵碱 (acetylcorynoline, II)。此外, corynicine (III) 虽然与紫堇醇灵碱、乙酰紫堇醇灵碱具备类似的母核结构, 却无抗真菌活性, 主要系因氮原子的存在状态不同所致 (结构式见图 1)。

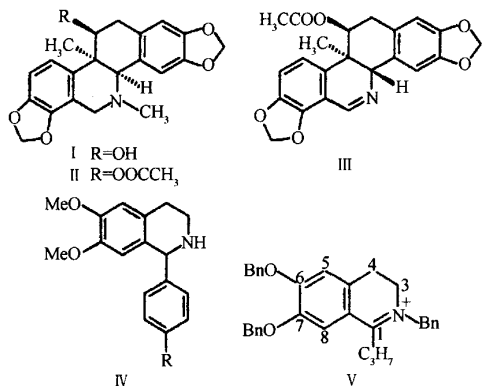


图 1 化合物 I ~ V 的结构式

Fig. 1 Structures of compounds I — V

Tiwari 等<sup>[4]</sup>合成一系列新的 1-芳基四氢异喹啉衍生物, 通过体外抗菌试验确定 1-芳基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (图 1-IV) 是抗菌的活性结构 (MIC 3.5~20 μg/mL)。该母核中游离-NH 基团具有显著的生理活性, N 原子上的 H 被亲核基团取代会使活性降低。

Iwasa 等<sup>[5]</sup>对数 10 个简单异喹啉碱、苄基异喹啉碱的抗菌活性构效关系进行分析, 多数化合物的抑菌作用较微弱 (MIC > 500 μg/mL)。在简单异喹啉、双氢异喹啉的季铵

碱结构中, N 原子的烷基化 (季铵化), C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub> 位烷氧基是增加活性的重要因素 (烷氧基对活性的贡献: 苄氧基 > 丙氧基); C<sub>1</sub> 位连接的烷烃链的延长也可起到增效作用。经过筛选, O, N-tribenzyl-1-propyl-3, 4-dihydroisoquinoline (图 1-V) 的抗菌活性最强 (MIC 3.9~15.6 μg/mL), 较之对照物——硫酸卡那霉素 (kanamycia sulfate) (MIC 3.9~62.5 μg/mL) 更具优势, 可作为开发抗菌药物的先导化合物。苄基异喹啉的活性普遍偏低, N 原子烷基化和 C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>3'</sub>、C<sub>4'</sub> 位烷基化会使活性增加。

**2 抗疟作用**

双钩叶科 (Dioncophyllaceae) 和钩枝藤科 (Ancistrocladaceae) 为热带藤蔓植物, 两种植物的特征性次生代谢产物萘基异喹啉类化合物<sup>[6]</sup> (图 2-VI~X), 大多是轴向的手性双芳基化合物。Dioncopeltine A (VI)、dioncophylline B (VII)、dioncophylline C (VIII) 在体内外试验中均有良好的抗疟原虫作用。Habropetaline A (IX) 和 dioncophylline E (X) 是从植物 *Dioncophyllum thollonii* Baill. 和三叶木 *Triphyophyllum peltatum* (Hutch. & Dalz.) Airy Shaw. 中得到的新化合物, 它们对于氯喹敏感菌株 *Plasmodium falciparum* NF54 和耐氯喹菌株 *P. falciparum* K1 均有良好的抑制效果, 提示这类具有萘基异喹啉骨架结构的化合物有望成为新型的抗疟先导化合物<sup>[7,8]</sup>。

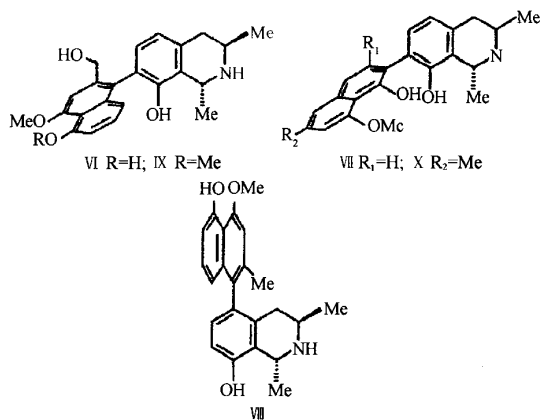


图 2 化合物 VI ~ X 的结构式

Fig. 2 Structures of compounds VI — X

**3 抗氧化作用**

已有报道, 原小檗碱类生物碱可有效抑制叶绿素激活的亚油酸光氧化过程, 并且在大鼠肝微粒体中也显出抗过氧化活性<sup>[9]</sup>。Rackova 等<sup>[10]</sup>从亮叶十大功劳 *Mahonia aquifolium* (Pursh.) Nutt. 中分离得到小檗碱、药根碱和木兰碱 (图 3-XI~XIII), 并从化合物的结构, 尤其是羟基的存在位置、孤对电子的离域程度和空间条件、亲脂性和水合能参数等方面对 3 个生物碱的抗氧化作用进行了评价。抗自由基活性是通过

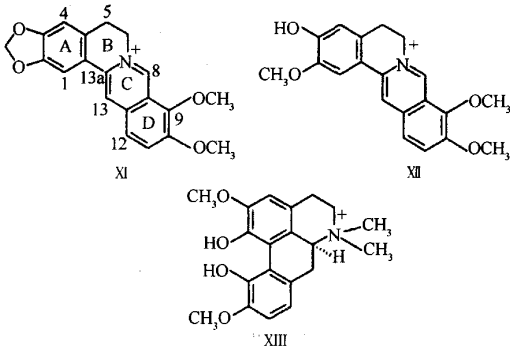


图 3 化合物 XI~XIII 的结构式

Fig. 1 Structures of compounds XI—XIII

与稳定的游离自由基 DPPH ( $\alpha, \alpha'$ -diphenyl- $\beta$ -picrylhydrazyl radical) 的反应来评价。抗氧化活性的考察选择偶氮启动因子 AAPH (2, 2'-azobis (2-amidinopropane) hydrochloride) 诱导、过氧化损伤的 DOPC (dioleoyl phosphatidylcholine) 脂质的非均质膜系统中进行。药根碱和木兰碱在两个反应系统中均表现出良好的活性。与抗氧化剂 Stobadine 和 Trolox 相比, 木兰碱对自由基的清除能力与 Stobadine 接近, 比药根碱更有效, 而小檗碱只是显示出边缘效应。在抗脂质过氧化方面, 木兰碱的活性显著高于 Trolox, 与 Stobadine 强度相当, 而小檗碱活性最弱。

Martinez<sup>[11,12]</sup> 采用化学诱导剂 ( $Fe^{2+}$ -半胱氨酸) 诱导微粒体的脂质过氧化模型, 研究考察了阿朴非类生物碱的抗氧化活性。在若干阿朴非碱 (表 1) 中, 波尔丁 (boldine) 的活性 (半数抑菌浓度  $IC_{50}$  20  $\mu\text{mol/L}$ ) 几乎是异波尔丁 (isoboldine) 的 2 倍, 这说明  $C_1$ -OH 对活性影响至关重要。球紫堇碱 (bulbocapnine) 和番荔枝碱 (anonaine) 结构相似, 但

表 1 阿朴非碱结构式

Table 1 Structures of aporphines

名称	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	N	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>
波尔丁	OH	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H
海罂粟碱	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
异波尔丁	OCH <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H
球紫堇碱		-O-CH <sub>2</sub> -O-	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OH
番荔枝碱		-O-CH <sub>2</sub> -O-	H	H	H	H	H
阿朴吗啡	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	OH
N-methylglaucinium	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
N-methylboldinium	OCH <sub>3</sub>	OH	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H

表 2 苜基异喹啉碱结构

Table 2 Structures of benzylisoquinolines

名称	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	N	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>
牛心果碱	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH
乌药碱	OH	OCH <sub>3</sub>	H	OH	H
N-甲四氢罂粟碱	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
laudanoline	OH	OH	CH <sub>3</sub>	OH	OH

二者的  $IC_{50}$  分别为 12.5、27  $\mu\text{mol/L}$ , 说明  $C_{11}$ -OH 可明显增加抗氧化活性。二羟基取代的阿朴吗啡 (apomorphine) 活性最强 ( $IC_{50}$  3.3  $\mu\text{mol/L}$ ), 提示  $C_{10}$ ,  $C_{11}$ -双羟基的邻苯二酚是活性结构, 因其可以形成邻位半醌阴离子。Cassels 等<sup>[12,13]</sup> 用脑组织匀浆自氧化实验模型也得到了与上述一致的结果。  $Fe^{3+}$ -EDTA- $H_2O_2$  诱导的脱氧核糖降解模型中, 海罂粟碱 (glaucine) 的活性稍弱于波尔丁, 而在  $Fe^{2+}$ - $H_2O_2$ -抗坏血酸诱导的肝微粒体脂质过氧化模型和 AAPH 诱导的溶菌酶活性缺失模型中, 海罂粟碱的活性仅为波尔丁的一半<sup>[14,15]</sup>。波尔丁的  $C_3$  位发生卤代反应 (溴代、碘代) 并不影响其对溶菌酶的保护, 但在肝微粒体脂质过氧化模型中其抗氧化活性加倍<sup>[12]</sup>。在非酚性阿朴非碱中, 苜基  $C_{6a}$ -H 键是自由基攻击的初始位点, 而且邻近氮原子的孤对电子也通过扩展电子离域而稳定中间体自由基。与海罂粟碱相比, 其季铵盐 N-methylglaucinium 完全不具备抗氧化活性<sup>[12,13]</sup>; 同样, N-methylboldinium 的活性也仅为波尔丁的一半。由此说来无论在酚性、非酚性阿朴非碱中, 氮原子的孤对电子都是清除自由基的主要活性部位。

在苜基异喹啉碱的抗氧化活性构效分析中<sup>[11]</sup>, 牛心果碱 (reticuline) 和 N-甲四氢罂粟碱 (laudanoline) (表 2) 虽然与异波尔丁和海罂粟碱的结构相似, 但它们抗氧化活性很低。Laudanosoline 具备两个邻苯二酚结构, 其活性最强 ( $IC_{50}$  6.8  $\mu\text{mol/L}$ )。因此, 无论是阿朴非碱还是苜基异喹啉碱, 邻苯二酚结构对抗氧化活性都有重要贡献。值得指出的是, laudanoline 尽管有 2 个邻苯二酚结构, 但其活性也仅为阿朴吗啡的一半, 推断阿朴非碱的联苯结构增加了苯氧自由基的自旋离域, 从而使抗氧化活性增强<sup>[13]</sup>。苜基自由基在阿朴非碱结构中比苜基异喹啉碱更稳定, 也是由于联苯结构使共轭体系延长所致<sup>[12]</sup>。

4 抗肿瘤作用

拓扑异构酶 (topoisomerase, TOP) 是重要的核酶, 它可以

解决 DNA 复制、转录、重组、修复、染色质组配和染色体分离过程中的拓扑问题<sup>[16]</sup>。DNA 拓扑异构酶通过断裂和重组磷酸二

酯键来影响其拓扑构型。哺乳动物的 TOP1 通过断裂 DNA 的单链改变构型,而 TOP II 可引起 DNA 双链的断裂。目前寻找拓扑异构酶的抑制剂已经成为癌症化学治疗的新途径。

Coralyne (XIV) 是一个抗白血病的生物碱,具有与两面针碱(nitidine)相似的结构,而后者是 TOP I、II 的抑制剂。Makhey 等<sup>[17]</sup>以 coralyne 为先导化合物合成了系列化合物,并进行抗 TOP 活性的研究。这些化合物的药理活性与母核结构和取代基密切相关。普遍规律:coralyne 母核中芳环的刚性结构是产生药理活性的关键。C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> 不饱和键与 C<sub>8</sub> 烷基取代会维护或增强化合物的平面刚性<sup>[16,17]</sup>,因此与抗肿瘤活性密切相关。C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub> 的甲氧基,C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 的甲氧基,C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 的亚甲二氧基取代物中,以 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub> 的亚甲二氧基取代物具有普遍的抗 TOP 活性,它不仅保留了与 coralyne 相当的抗 TOP I 活性,还有显著的抗 TOP II 的活性。然而合成产物 5,6-dihydro-3,4-methylenedioxy-10,11-dimethoxyquinolizium chloride (XV) 却是一个特例,虽然其 C<sub>8</sub> 位无取代基,C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> 之间是 C-C 饱和键,却是良好的 TOP I 抑制剂,原因尚待进一步探讨<sup>[17]</sup>。

花椒定(fagardine, XVI)是天然的酚性苯并菲啶类生物碱,临床疗效确切,其相关衍生物的合成与生物活性评价一直吸引人们注意。在合成苯并菲啶碱的研究过程中,发现了一个强抗癌剂—7,8-dimethoxy-2-methyl-3-(4,5-methylenedioxy-2-vinylphenyl)-isoquinoline-1(2H)-one (XVII) (IC<sub>50</sub> 0.2 nmol/L),可以认为是苯并菲啶结构中芳香 C 环的 C-C 键断裂而得的衍生物。化合物 XV ~ XVII 的结构式见图 4。化合物 XV 又是 3-芳基异喹啉的前体化合物。Cho 等<sup>[18]</sup>对系列 3-芳基异喹啉碱(结构见表 3)的抗肿瘤活性进行评价。对于 SKOV-3 肿瘤细胞株,未取代酰胺(a)的抑癌活性是 C 环取代酰胺(b~d)的 5~35 倍;对于 A549 细胞株,A 环取代的 6-甲

基酰胺(e)的活性又是未取代酰胺(a)的 4 倍。由此说明,A 环上的甲基取代可显著影响活性水平。此外,C<sub>5</sub> 上有取代基将使活性降低,C<sub>6</sub> 位甲基取代可以增加活性<sup>[19]</sup>。但是 A 环上二甲氨基取代物(i-l)则无抗癌活性。当系列 3-芳基异喹啉碱中的羰基被硫脲取代,则使活性显著降低。哌嗪衍生物中,无论取代基在 A 环或 B 环上,对大多数肿瘤细胞株均有抑制作用。综上所述,3-芳基异喹啉碱衍生物抗肿瘤活性虽弱于前体化合物 XVI,但与花椒定相当,有望开发为新型抗癌剂<sup>[18]</sup>。

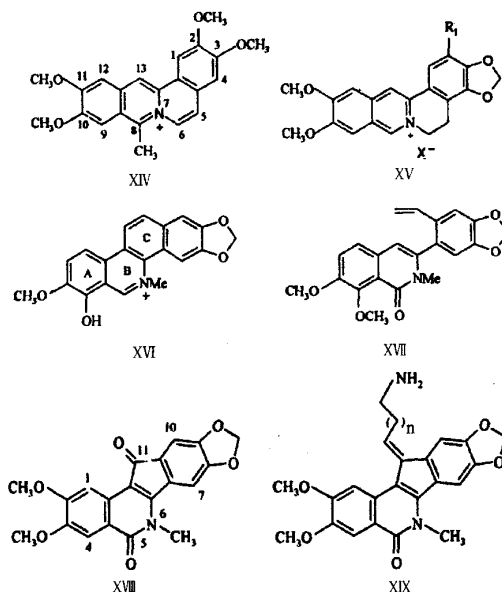


图 4 化合物 XIV ~ XIX 的结构式

Fig. 4 Structures of compounds XIV - XIX

表 3 3-芳基异喹啉碱结构

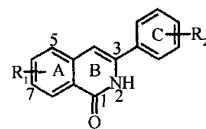
Table 3 Structures of 3-arylisquinolines

化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
a	H	H	g	C <sub>6</sub> -Me	C <sub>5</sub> -Me
b	H	-OCH <sub>2</sub> O-	h	C <sub>6</sub> -Me	C <sub>5</sub> -Cl
c	H	C <sub>4</sub> -CF <sub>3</sub>	i	C <sub>5</sub> -NMe <sub>2</sub>	H
d	H	C <sub>5</sub> -Me	j	C <sub>5</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> -Me
e	C <sub>6</sub> -Me	H	k	C <sub>5</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> -Br
f	C <sub>6</sub> -Me	C <sub>2</sub> -Me	l	C <sub>5</sub> -NMe <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> -OMe

苄并异喹啉生物碱(图 4)具有中度的抗肿瘤作用。它的作用机制与喜树碱抑制 TOP I 相似。尽管作用温和,但是其裂解产物具有化学稳定性和持久性,因此作为 TOP I 的新型抑制剂,值得深入探讨。已经发现一些苄并异喹啉类生物碱对于耐喜树碱的 TOP 变异肿瘤株有活性,提示它可以用于耐喜树碱的肿瘤治疗中。Xiao 等<sup>[16]</sup>用先导化合物 XVIII 合成系列苄并异喹啉类生物碱,相比之下后者的活性均高于前者。在系列单胺化合物(图 4-XX)中,C<sub>11</sub> 侧链长度减少(3 碳→2 碳)仅使细胞毒性稍微减弱,而碳链的延长(从 3 碳→4 碳)则使细胞毒性降低了 15 倍。在侧链长度从 2 碳→4 碳的变化中,对 TOP 的抑制作用没有显著影响。然而,碳链继续延长至 5 碳或 6 碳,将会使细胞毒性和抗 TOP 活性同时降低。C<sub>11</sub>

侧链的末端无游离氨基,其抗 TOP 活性降低,但细胞毒性仍然高于化合物 XVIII。C<sub>11</sub> 侧链末端为甲氨基的衍生物,其细胞毒性和抗 TOP 作用均降低。这种趋势在二胺类衍生物中同样得到证实。综上所述,苄并异喹啉生物碱母核结构中,伯胺链长度适宜是保证细胞毒性和抗 TOP 活性的必要因素。在甲氨基取代物中,由于位阻存在会降低对 TOP 的抑制作用。由前述细胞毒性和抗 TOP 活性的差异可看出, TOP I 并不是苄并异喹啉生物碱抗肿瘤作用的唯一靶点。

Cui 等<sup>[20]</sup>对简单型异喹啉、1-苄基异喹啉、原小檗碱类天然生物碱及合成物进行了抗癌(抑制 TPA 诱导的 EBV-EA 活性)构效关系研究。简单型异喹啉碱中,1,2-烷基-6,7-烷氧基衍生物与对照物 β-胡萝卜素(化学抗癌剂)的活性相当;C<sub>1</sub> 取



代烷基长度的增加会导致活性下降;C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub> 上的羟基被二甲氧基取代后也会影响其活性。1-苄基异喹啉碱中,C<sub>3'</sub>、C<sub>4'</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub> 位为烷氧基的衍生物的活性均高于对照物β-胡萝卜素,某些化合物的活性甚至优于人参皂苷Rg<sub>1</sub>(强抗促癌剂)。从构效关系来看,芳香环上羟基数目的增加以及N的季铵化对活性的增强均有显著的贡献。原小檗型生物碱中(图3),C<sub>13</sub>、C<sub>8</sub> 取代基碳链的延长可引起活性下降。A、D芳香环上的甲氧基或羟基如果被亚甲二氧基取代,活性也会降低。因此,C<sub>13</sub>、C<sub>8</sub> 取代基的大小,A、D环上含氧取代基的类型和位置均会影响化合物的活性。

### 5 抗 HIV 作用

Iwassa 等<sup>[5]</sup>考察了 10 余种简单异喹啉碱、苄基异喹啉碱在 H9 淋巴细胞中抗 HIV-1 复制的作用。简单型异喹啉碱中,四氢异喹啉和 6,7-二羟基异喹啉季铵碱有抗 HIV 活性,salsolinol、6,7-dihydroxy-N-methyl-isoquinolinium、6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolinium(图 5-XX~XXII)是活性最强的化合物。在 6,7-二羟基四氢异喹啉碱中,随着 C<sub>1</sub> 位上烷基链的延长活性降低(1-甲基衍生物具活性,而 1-戊基衍生物不具活性)。异喹啉、双氧异喹啉季铵化有增强活性的作用。C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub> 位羟基如果苄基化可增加活性,然而丙基化只能略增加活性。苄基异喹啉碱抗 HIV 活性普遍很弱。

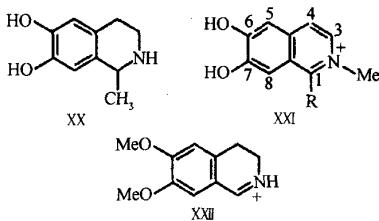


图 5 化合物 XX~XXII 的结构式

Fig. 5 Structures of compounds XX—XXII

### 6 结语

在简单异喹啉碱、苄基异喹啉碱结构中,N季铵化(烷基化)和C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>取代基的变化对活性的影响甚为显著。在其他类型的生物碱(苯并菲啶类、芳基异喹啉碱类、阿朴菲碱等)中,氮原子的存在方式和烷基化程度,芳香环上取代基数目与位置的变化同样对活性有着举足轻重的作用。值得指出的是,苄基异喹啉类化合物作为热带藤茎植物的特征性次生代谢产物,有望成为新型的抗疟先导化合物。茛苈异喹啉生物碱抗肿瘤作用机制与喜树碱抑制 TOP 1 相似,因此作为 TOP 1 的新型抑制剂,值得深入探讨。此外,一些茛苈异喹啉生物碱对于耐喜树碱的 TOP 变异肿瘤株有良好的抑制活性,提示它可以用于耐喜树碱的肿瘤治疗中。

异喹啉类生物碱的生理活性与其结构有着密切的关系。通过对其抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗 HIV 的构效关系研究,为确定先导化合物、合理进行药物分子设计,合成新化合物提供了有力的依据,并可以结合现代药理、生化方法进行活性筛选,以发现特色新药,使我国新药研发由仿制为主发展到以活性为基础、创新为目标的新方向上来。

### References:

- [1] Grayer R J, Harborn J B. A survey of antifungal compounds from higher plants, 1982-1983 [J]. *Phytochemistry*, 1994, 37(1): 19-42.
- [2] Zhao W M, Wolfender J L, Hostettmann K, et al. Antifungal alkaloids and limonoid derivatives from *Dictamnus dasycarpus* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 47(1): 7-11.
- [3] Ma W G, Fukushi Y, Tahara S. Fungitoxic alkaloids from Hokkaido *Corydalis* species [J]. *Fitoterapia*, 1999, 70(3): 258-265.
- [4] Tiwari R K, Singh D, Singh J, et al. Synthesis, antibacterial activity and QSAR studies of 1,2-disubstituted-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines [J]. *Eur J Med Chem*, 2006, 11(1): 40-49.
- [5] Iwassa K, Moriyasu M, Tachibana Y, et al. Simple isoquinoline and benzyloisoquinoline alkaloids potential antimicrobial, antimalarial, cytotoxic, and anti-HIV agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(11): 2871-2884.
- [6] Bringmann G, Messer K, Wolf K, et al. Dioncophylline E from *Dioncophyllum thollonii*, the first 7,3'-coupleddioncophyllaceous naphthylisoquinoline alkaloid [J]. *Phytochemistry*, 2002, 60(4): 389-397.
- [7] Bringmann G, Feineis D. Novel antiparasitic biaryl alkaloids from Westafrica Dioncophyllaceae plants [J]. *Actual Chim Therap*, 2000, 26: 151-171.
- [8] Bringmann G, Messer K, Schwobel B, et al. Habropetaline A, an antimalarial naphthylisoquinolin alkaloid from *Triphyophyllum peltatum* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(3): 345-349.
- [9] Kim J P, Jung M Y, Kim J P, et al. Antiphototoxic activity of protoberberine derived from *Coptis japonica* makino in the chlorophyll-sensitized photooxidation of oil [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(4): 1058-1063.
- [10] Rackova L, Majekova M, Kostalova D, et al. Antiradical and antioxidant activities of alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium*. structural aspects [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(17): 4709-4715.
- [11] Martinez L A, Rios J L, Paya M, et al. Inhibition of nonenzymic lipid peroxidation by benzyloisoquinoline alkaloids [J]. *Free Rad Biol Med*, 1992, 12(4): 287-292.
- [12] Brien P, Pozo C C, Speisky H. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 159(1): 1-17.
- [13] Cassels B K, Asencio M, Conget P, et al. Structure-antioxidative activity relationships in benzyloisoquinoline alkaloids [J]. *Pharmacol Res*, 1995, 31(2): 103-107.
- [14] Ubada A, Montesinos C, Paya M, et al. Iron-reducing and free-radical-scavenging properties of apomorphine and some related benzyloisoquinolines [J]. *Free Rad Biol Med*, 1993, 15(2): 159-167.
- [15] Loghin F, Chagraoui M, Asencio E, et al. Effects of some antioxidative aporphine derivatives on striatal dopaminergic transmission and on MPTP-induced striated dopamine depletion in B6CBA mice [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 18(2): 133-140.
- [16] Xiao X S, Antony S, Kohlhagen G, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of cytotoxic 11-aminoalkenylindenoisoquinoline and 11-diaminoalkenylindenoisoquinoline topoisomerase I inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(19): 5147-5160.
- [17] Makhay D, Gatto B, Yu C, et al. Coralyne and related compounds as mammalian topoisomerase I and topoisomerase II poisons [J]. *Bioorg Med Chem*, 1996, 4(6): 781-791.
- [18] Cho W J, Park M J, Chung B H, et al. Synthesis and biological evaluation of 3-aryloisoquinolines as antitumor agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8(1): 41-46.
- [19] Cho W J, Kim E K, Park Y, et al. Molecular modeling of 3-aryloisoquinoline antitumor agents active against A-549. A comparative molecular field analysis study [J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10(9): 2953-2961.
- [20] Cui W H, Iwasa K, Tokuda H, et al. Potential cancer chemopreventive activity of simple isoquinolines, 1-benzyloisoquinolines, and protoberberines [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(1): 70-79.