蒽醌-多胺缀合物的合成及生理活性研究

甘莹 何利华 张亚宏 王建红* 赵瑾*

(河南大学 河南省天然药物与免疫工程重点实验室 开封 475004)

摘要 设计合成 7 个蒽醌-多胺缀合物, 化合物结构经 ^1H NMR, APCI-MS 和元素分析确认. 利用 MTT(噻唑蓝)法测试 7 个目标化合物对 K562, HepG2, MB231, Hela, HCT-116 五种肿瘤细胞的体外细胞毒性, 结果表明所合成的化合物对测肿瘤细胞均具有明显的生长抑制作用. DNA 结合实验表明 **11b** 和 **14c** 以嵌入方式作用于 DNA, 使鲑鱼精 DNA-EB 体系的荧光产生猝灭现象.

关键词 蒽醌衍生物; 合成; 生理活性; DNA 嵌入剂

Synthesis and Biological Activity of Anthraquinone-polyamine Derivatives

Gan, Ying He, Lihua Zhang, Yahong Wang, Jianhong* Zhao, Jin*

(Key Laboratory of Natural Medicines and Immunotechnology of Henan Province, Henan University, Kaifeng 475004)

Abstract Seven anthraquinone-polyamine derivatives were designed and synthesized. The structures of the synthesized compounds were confirmed by ^1H NMR, APCI-MS and elemental analysis. Preliminary antitumor activity was investigated on K562, HepG2, MB231, Hela and HCT-116 cell lines by MTT (thiazolyl blue) assay. The results indicated that the target compounds obviously exhibited antitumor activity against the tested cell lines. Compounds **11b** and **14c** can intercalate to DNA with intensively fluorescence quenching in herring sperm DNA-EB system.

Keywords nitrogen mustard derivatives; synthesis; biological activity; DNA intercalator

蒽醌类化合物具有重要的药理作用, 如抗菌、抗肿瘤、抗氧化等多种活性^[1~4]. 众多的文献报道表明蒽醌衍生物在心血管疾病、癌症、老年痴呆、艾滋病等重大疾病治疗领域应用广泛. 尤其是在抗肿瘤药物研究方面^[5~7], 以蒽醌结构作为药效团的药物已经成为一类重要的临床抗癌药物. 如经典的阿霉素(Adriamycin)、米托蒽醌(Mitoxantrone), 以及近年来开发的表柔比星(Epriubicin)、佐柔比星(Zorubicin)、阿柔比星(Aclacinomycin)等(Scheme 1).

研究表明, 蒽醌母核对 DNA 及拓扑异构酶具有较强的嵌入能力, 蒽醌作为嵌入剂能影响 DNA 的合成、转录等过程, 从而表现出独特的抗肿瘤作用. 然而, DNA 嵌入剂通常具有骨髓抑制和心脏毒性等严重的副作用. 因此, 基于蒽醌类抗肿瘤药物的显著疗效及广泛的抗癌谱, 特别是阿霉素及其结构衍生物米托蒽醌所表

现出来的良好临床疗效, 围绕蒽醌结构对其进行结构修饰进而研究开发新型抗肿瘤药物的工作日益活跃^[8~16].

通过结构修饰阿霉素的蒽醌母核及侧链结构开发出的抗肿瘤药物表柔比星(Epriubicin)和阿柔比星(Aclacinomycin), 与阿霉素相比均显示出较低的骨髓抑制和心脏毒性. 研究发现, 在蒽醌结构母核上引入氨基或羟氨基侧链不仅能够保留母核的 DNA 嵌入作用, 还能够加强化合物与生物大分子的相互作用, 从而有助于增强抗肿瘤活性以及降低心脏毒性^[17~19]. 另外, 多胺骨架修饰蒽醌结构化合物还可以增强化合物的水溶性以及对肿瘤细胞的靶向作用. 本文围绕 1-氨基-9,10-蒽醌母核结构设计合成了一系列蒽醌-多胺化合物, 重点研究缀合不同氨基(多胺)侧链的蒽醌衍生物的抗肿瘤活性及其 DNA 作用能力, 以期发现具有显著生理活性的新型蒽醌衍生物.

* E-mail: hdky@henu.edu.cn

Received September 16, 2013; revised October 24, 2013; published online November 20, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272056) and the Key Scientific and Technological Projects of Henan Province (Nos. 112300413224, 132300410228).

国家自然科学基金(No. 21272056)、河南省科技厅(Nos. 112300413224, 132300410228)资助项目.

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 化学合成部分

本文用两种方法合成多胺侧链: 以二胺作为起始原料, Boc 或 Mes 为氨基保护基, 采用经典的 Gabriel 反应合成(Scheme 2). 其中 Boc 路线副反应多, 产率较低, 但易于脱保护; Mes 路线副反应少, 产率高, 但脱保护需要用强酸. 本文依据目标产物的性质, 采用了 Mes 路线合成了末端含有甲基和丙基的二胺侧链(3); 用 Boc 路线合成了末端为含 Boc 的仲胺的三胺侧链(7).

目标化合物 11a 和 11b 在合成过程中脱去 Mes 保护

基较为困难, 文献报道的反应条件下产率低于 10%. 本文改进了文献方法, 在脱除保护基过程中增加了 HBr/HOAc 的用量, 同时延长反应时间, 使产率提高到 20% 以上.

中间体 12 合成是合成目标化合物 14 的关键步骤, 易出现双蒽醌的现象, 合成过程中加大多胺的用量, 使 $n(1\text{-氯蒽醌}):n(\text{多胺})=1:5$ 时单蒽醌的产率较高, 反应完毕水洗即可除去多余的多胺.

合成的目标化合物结构均经 $^1\text{H NMR}$, APCI-MS 和元素分析确认.

Scheme 2

Scheme 3

Scheme 4

1.2 体外生理活性评价

以米托蒽醌为参照化合物, 采用 MTT 法对目标化合物进行体外生理活性测试, 实验结果见表 1.

由表 1 可以看出, 目标化合物对所测试的肿瘤细胞均有一定的细胞生长抑制作用(除化合物 **14d** 外). 化合物 **11b** 对 K562 细胞的生长抑制作用强于参照化合物米托蒽醌; **11a**, **14a** 和 **14c** 对 HepG2 细胞的作用优于米托蒽醌. 对于 K562 和 HepG2 细胞, 支链多胺缀合物的细胞生长抑制活性弱于直链多胺缀合物. 从化合物 **11a**~**11c** 对三种肿瘤细胞(K562, HepG2 和 MB231)的测试结果来看, 随着多胺链的延长, 化合物的细胞毒性有所降低; 化合物 **14a**~**14d** 对四种肿瘤细胞的测试结果表明,

N 原子数相同时, 多胺链中 N 与 N 原子之间的 C 原子数目增多, 缀合物对细胞的生长抑制活性降低.

1.3 与 DNA 的相互作用

DNA 是抗肿瘤药物的重要靶点, DNA 结合实验是评价化合物对 DNA 作用的有效手段. 溴化乙锭(EB)是经典的 DNA 嵌入剂, 能够以嵌入方式作用于 DNA. 由于 DNA 溶液自身的荧光很弱, 当加入 EB 后, 混合体系在 602.9 nm 处有较强的荧光发射, 这是因为 EB 能专一地嵌入双螺旋 DNA 的碱基对之间, 形成复合物而使荧光增强. 当化合物加入到 DNA-EB 溶液中, 如果荧光强度减弱则表明该化合物是以嵌入方式作用于 DNA.

表 1 目标化合物的体外细胞毒性(IC_{50} , $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
Table 1 Cytotoxicity of target compounds *in vitro* (IC_{50} , $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

Compd.	K562	HepG2	MB231	Hela	HCT-116
11a	7.66 ± 0.22	3.49 ± 0.37	14.33 ± 0.61	—	—
11b	4.03 ± 0.71	15.63 ± 2.32	19.07 ± 1.30	—	—
11c	5.63 ± 1.43	15.43 ± 2.45	18.27 ± 1.67	—	—
14a	5.13 ± 0.80	9.80 ± 0.01	—	10.05 ± 0.24	14.47 ± 0.54
14b	11.55 ± 0.18	15.00 ± 0.53	—	9.30 ± 0.70	3.82 ± 0.20
14c	13.23 ± 0.20	11.80 ± 0.12	—	4.40 ± 0.42	9.94 ± 0.31
14d	42.50 ± 0.10	>50	—	>50	>50
MTX	4.55 ± 1.95	15.33 ± 2.92	17.60 ± 3.34	2.35 ± 0.05	6.38 ± 0.54

根据细胞实验结果, 本文选取化合物 **11b** 和 **14c** 测试其对鲑鱼精 DNA-EB 的荧光影响, 由图 1 和图 2 可以看出, 化合物 **11b**, **14c** 逐渐加入 DNA-EB 溶液中, 加入少量的化合物时鲑鱼精 DNA-EB 体系的荧光强度骤减, 随着加入化合物浓度的增加, 鲑鱼精 DNA-EB 体系的荧光强度变化逐渐减弱, 化合物 **11b**, **14c** 均能够使鲑鱼精 DNA-EB 体系产生荧光猝灭现象. 该结果表明 **11b**, **14c** 通过嵌入方式与 DNA 作用, 从而产生细胞毒性. 另外, **14c** 比 **11b** 对鲑鱼精 DNA-EB 体系的荧光强度变化更加显著, 可能是 **14c** 与 DNA 的结合强于 **11b**, 表现出更强的 DNA 嵌入作用.

图 1 DNA-EB 体系与 **11b** 的相互作用

Figure 1 The interaction of **11b** on DNA-EB system
[DNA] = 4.15×10^{-5} mol/L, [EB] = 1.52×10^{-5} mol/L, [**11b**] = 0.00 (a), 0.20 (b), 0.30 (c), 0.40 (d), 0.50 (e), 0.60 (f), 0.80 (g) ($\times 10^{-5}$ mol/L)

2 结论

本文以 1-氯蒽醌为原料合成一系列蒽醌-多胺衍生物, 采用 MTT 法研究了化合物对 K562(人白血病细胞)、HepG2(人体肝癌细胞)、MB231(乳腺癌细胞)、Hela(人宫颈癌细胞)和 HCT-116(人大肠癌细胞)五种肿瘤细胞的生长抑制活性, 并测试了化合物与 DNA 的相互作用. 结果表明, 目标化合物对五种肿瘤细胞均有一定的生长抑制作用, 尤其是化合物 **11b**, **11a**, **14a** 和 **14c** 分别对

图 2 DNA-EB 体系与 **14c** 的相互作用

Figure 2 The interaction of **14c** on DNA-EB system
[DNA] = 4.15×10^{-5} mol/L, [EB] = 1.52×10^{-5} mol/L, [**14c**] = 0.00 (a), 0.20 (b), 0.30 (c), 0.40 (d), 0.50 (e), 0.60 (f), 0.80 (g) ($\times 10^{-5}$ mol/L)

K562 细胞和 HepG2 细胞的生长抑制作用强于参照化合物米托蒽醌. 化合物 **11b** 和 **14c** 能与 DNA 结合使鲑鱼精 DNA-EB 体系的荧光产生猝灭现象, 表明该类化合物是较强的 DNA 嵌入剂. 本研究为蒽醌类化合物的进一步研究提供了实验与理论基础, 将具有一定的指导意义.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Esquire 3000 型 LC-MS 质谱仪(德国 Bruker 公司); Bruker AV-400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); Vario EL III 型元素分析仪(美国 PE 公司); 970 CRT 荧光分光光度计(上海精密仪器有限公司); Unicam UV 500 紫外分光光度计(美国 Unicam 公司).

1-氯蒽醌(国药集团上海有限责任公司), **3** 和 **7** 的合成参见文献[20~22], 乙二醇二乙醚(天津天泰精细化学品有限公司), 硅油(常州市武进常新有机硅材料厂). 其它试剂均为市售分析纯.

3.2 合成部分

3.2.1 1-(3-羟基丙氨基)-萸醌(**8**)的合成

取 3 g (12.3 mmol) 1-氯萸醌于 250 mL 圆底烧瓶中, 再加入 1.85 g (24.6 mmol) 正丙醇胺和 50 mL 乙二醇二乙醚. 搅拌回流 12 h. 稍冷后将产物加入到 300 mL 冷水中, 抽滤得化合物 **8**^[23]. 红色固体, 产率 89.2%.

3.2.2 1-(3-甲磺酰基丙氨基)-萸醌(**9**)的合成

取 0.5 g (1.78 mmol) 化合物 **8** 溶于适量 CH₂Cl₂, 冰浴下加入 1.8 mL 三乙胺和 0.9 mL 甲基磺酰氯. 室温搅拌 4 h. 反应后的溶液依次用 1 mol/L 的 NaOH 溶液, 10% 的 HCl 溶液, 蒸馏水和饱和 NaCl 溶液萃取. 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸馏溶剂得到中间体 **9**^[24]. 红色固体, 产率 90%.

3.2.3 目标化合物 **11** 的合成

30 mL 乙醇中依次加入 0.7 g (1.95 mmol) 化合物 **9**, 1 g (2.92 mmol) 化合物 **3** 和 3.6 g (36 mmol) 三乙胺, 回流反应 6 h. 用水萃取反应液, 柱层析得化合物 **10a**~**10b**.

将得到的化合物 **10** 加入到 20 mL CH₂Cl₂ 中, 冰浴下依次加入 0.7 g 苯酚和 2 mL HBr/HOAc, 反应稳定后撤下冰浴. 室温反应 60 h, 期间再加入少量 HBr/HOAc, 并通过薄层层析跟踪反应进程. 反应完毕将反应液冷却至 0 °C, 缓慢加入 100 mL 水, CH₂Cl₂ 洗涤 3 次, 于 70 °C 减压蒸馏, 剩余物先用 1 mol/L 的 NaOH 溶液调节 pH 值至碱性, 然后用 19 mol/L 的 NaOH 调节 pH 值至 13. CH₂Cl₂ 萃取, 无水 K₂CO₃ 干燥. 将所得的粗产品溶于少量无水乙醇中, 用 4 mol/L 盐酸醇溶液成盐得到目标化合物 **11a**~**11b**.

30 mL 乙醇中依次加入 0.75 g (2.1 mmol) 化合物 **9**, 1.5 g (4.2 mmol) 化合物 **6b** 和 5 g (49.5 mmol) 三乙胺, 回流搅拌 12 h. 减压蒸除溶剂, 柱层析得化合物 **10c**.

将得到的化合物 **10c** 溶于适量乙醇中, 冷却至 0 °C, 加入 4 mol/L 的盐酸乙醇溶液, 自然升至室温, 搅拌过夜至有大量红色固体生成, 过滤, 用重蒸无水乙醇洗涤 3 次, 干燥得固体目标化合物 **11c**.

1-[3-(4-甲氨基丁氨基)丙基氨基]-9,10-萸醌盐酸盐 (**11a**): 浅红色固体, 产率 20%. m.p. 194~195 °C; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 1.83 (t, $J=3.6$ Hz, 4H), 1.87~1.92 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.92~2.95 (m, 2H), 3.11~3.18 (m, 6H), 6.44~6.48 (m, 1H), 6.69~6.75 (m, 1H), 6.94~7.00 (m, 1H), 7.36 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=2.8$ Hz, 3H); MS (APCI) m/z : 366.3 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₂H₂₇Cl₂N₃O₂•0.2H₂O: C 59.78, H 6.87, N 9.51; found C 59.51, H 6.92, N 9.70.

1-[3-(4-丙氨基丁氨基)丙基氨基]-9,10-萸醌盐酸盐 (**11b**): 红色固体, 产率 19.1%. m.p. 198~199 °C; ¹H

NMR (400 MHz, D₂O) δ : 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.65~1.74 (m, 2H), 1.81 (t, $J=3.6$ Hz, 4H), 1.92~2.00 (m, 2H), 3.01 (t, $J=5.8$ Hz, 4H), 3.08~3.18 (m, 6H), 6.52 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.02~7.07 (m, 1H), 7.43 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.54~7.60 (m, 3H); MS (APCI) m/z : 394.3 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₄H₃₃Cl₂N₃O₂•0.3H₂O: C 61.09, H 7.18, N 8.91; found C 61.07, H 6.90, N 8.84.

1-[3-[4-(4-氨基丁氨基)丁氨基]丙基氨基]-9,10-萸醌盐酸盐 (**11c**): 红色固体, 产率 17%. m.p. 220~221 °C; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 1.73 (t, $J=3.6$ Hz, 4H), 1.77~1.79 (m, 4H), 1.84~1.89 (m, 2H), 2.92 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.05~3.14 (m, 8H), 6.44 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.67~6.70 (m, 1H), 6.93~6.97 (m, 1H), 7.32~7.33 (m, 1H), 7.48~7.52 (m, 3H); MS (APCI) m/z : 423.3 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₂₅H₃₇Cl₃N₄O₂•0.1H₂O: C 56.26, H 7.02, N 10.50; found C 56.54, H 7.25, N 10.44.

3.2.4 中间体 **12** 的合成

将 3.0 g (12.38 mmol) 1-氯萸醌和 4.58 g (61.98 mmol) 丙二胺加入到 100 mL 乙二醇二乙醚中, 130 °C 下反应 12 h, 溶液颜色由黄色变为红色, 稍冷, 加入 200 mL 水, 过滤, 干燥, 柱层析得红色固体 **12**.

3.2.5 目标化合物 **14** 的合成

将 0.64 g (2.28 mmol) 化合物 **12**、1.84 g (6.84 mmol) *N*-溴丙基邻苯二甲酰亚胺和 0.94 g (6.84 mmol) 无水 K₂CO₃ 于 30 mL CH₃CN 中, 90 °C 下反应 12 h, 蒸除溶剂后剩余物溶于 CHCl₃ 中, 水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物溶于 15 mL 无水乙醇, 加入 3 g (0.06 mol) 水合肼, 回流 12 h, 蒸除溶剂, 剩余物加入 20 mL 10% 的 NaOH, CHCl₃ 萃取 3 次, 干燥, 减压蒸除溶剂得化合物 **13**.

将化合物 **13** 溶于少量乙醇中, 冷却至 0 °C, 加入 4 mol/L 盐酸乙醇溶液, 自然升至室温, 搅拌过夜至有大量固体生成, 过滤, 用重蒸无水乙醇洗涤 3 次, 干燥得固体目标化合物 **14**.

1-[3-[二(3-氨基丙基)氨基]丙基氨基]-9,10-萸醌盐酸盐 (**14a**): 红色固体, 产率 62.3%. m.p. 146~147 °C; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ : 1.70~1.66 (m, 2H), 1.97~1.88 (m, 4H), 2.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.07~3.03 (m, 2H), 3.14 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 6.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02~7.00 (m, 1H), 7.20 (d, $J=4.0$ Hz, 3H); MS (APCI) m/z : 395.3 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₂₃H₃₅-Cl₃N₄O₃: C 52.93, H 6.76, N 10.73; found C 53.19, H 6.85,

N 10.45.

1-{3-[二(4-氨基)氨基]丙基氨基}-9,10-蒽醌盐酸盐(**14b**): 红色固体, 产率 67.5%. m.p. 189~190 °C; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ : 1.68~1.61 (m, 10H), 2.64~2.62 (m, 2H), 2.92 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.04~3.03 (m, 2H), 3.12 (t, $J=6.0$ Hz, 4H), 6.14~6.10 (m, 1H), 6.36~6.34 (m, 1H), 6.68~6.66 (m, 1H), 6.95~6.92 (m, 1H), 7.21 (s, 3H); MS (APCI) m/z : 423.3 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₂₅H₃₇Cl₃N₄O₂•H₂O: C 54.60, H 7.15, N 10.19; found C 54.82, H 7.37, N 10.15.

1-{4-[二(3-氨基)氨基]丁基氨基}-9,10-蒽醌盐酸盐(**14c**): 红色固体, 产率 64.5%. m.p. 192~194 °C; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ : 2.01~1.97 (m, 4H, 2CH₂), 2.58 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.12 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J=8.0$ Hz, 4H), 6.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 3H); MS (APCI) m/z : 409.4 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₂₄H₃₅Cl₃N₄O₂•0.7H₂O: C 54.33, H 6.92, N 10.56; found C 54.38, H 7.10, N 10.24.

1-{4-[二(4-氨基)氨基]丁基氨基}-9,10-蒽醌盐酸盐(**14d**): 红色固体, 产率 66.3%. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ : 1.37 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.64~1.60 (m, 6H), 1.73~1.66 (m, 4H), 2.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=6.0$ Hz, 4H), 3.15 (t, $J=4.0$ Hz, 6H), 6.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 3H); MS (APCI) m/z : 437.4 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₂₆H₃₉Cl₃N₄O₂•2.5H₂O: C 52.84, H 7.50, N 9.48; found C 52.89, H 7.20, N 9.39.

3.3 体外生理活性测试

以市售的米托蒽醌作为阳性对照, 采用 MTT 法对合成的目标化合物对 K562(人白血病细胞)、HepG2(人体肝癌细胞)、MB231(乳腺癌细胞)、Hela(人宫颈癌细胞)和 HCT-116(人大肠癌细胞)五种肿瘤细胞分别进行了体外抗肿瘤活性的初步筛选. 取对数生长周期的肿瘤细胞, 调整细胞数为 5×10^3 个/mL 加于 96 孔培养板中, 每孔 100 μ L. 分样品组、对照组(不加样品)和空白组(只有培养基和元细胞), 每组设定 4 个复孔. 于饱和湿度、5% CO₂, 37 °C 条件下培养 48 h, 每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 10 μ L, 继续培养 4 d 后每孔加入 10% 十二烷基硫酸钠溶液(悬浮细胞)或 DMFO(贴壁细胞)100 μ L, 过夜, 于 570 nm 处测吸光度值. 由公式: 抑制率 = $(A_{\text{对照}} - A_{\text{样品}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}}) \times 100\%$ 来计算不同浓度的抑制率.

3.4 目标化合物与 DNA 的相互作用

称取 12.08 g 三羟甲基氨基甲烷(Tris), 用蒸馏水溶

解并稀释至大约 900 mL, 然后用 1:1(体积比)的盐酸调节 pH=7.4, 配成 Tris-HCl 缓冲溶液约 1000 mL; 称取溴化乙锭(EB) 3 mg, 用缓冲溶液配制成 50 mL; 称取鲑鱼精 DNA 6 mg, 用缓冲溶液配制成 100 mL; 称取化合物适量, 用缓冲溶液配成浓度为 2.0×10^{-4} mol/L 的水溶液 50 mL.

选择合适的激发波长, 保持 DNA-EB 体系的浓度不变, 改变化合物的浓度, 测定 DNA-EB 体系特征荧光强度的变化, 考察样品对鲑鱼精 DNA-EB 体系的 FL 影响.

辅助材料(Supporting Information) 提供了目标化合物的 ¹H NMR 和 APCI-MS 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Liang, Z. J.; Ai, J.; Ding, X.; Peng, X.; Zhang, D. Y.; Zhang, R. H.; Wang, Y.; Liu, F.; Zheng, M. Y.; Jiang, H. L.; Liu, H.; Geng, M. Y.; Luo, C. *Med. Chem. Lett.*, **2013**, 4, 408.
- [2] Carroll, A. R.; Nash, B. D.; Duffy, S.; Avery, V. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1206.
- [3] Yang, K. L.; Wei, M. Y.; Shao, C. L.; Fu, X. M.; Guo, Z. Y.; Xu, R. F.; Zheng, C. J.; She, Z. G.; Lin, Y. C.; Wang, C. Y. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 935.
- [4] Yan, Y. Y.; Zheng, L. S.; Zhang, X.; Chen, L. K.; Singh, S.; Wang, F.; Zhang, J. Y.; Liang, Y. J.; Dai, C. L.; Gu, L. Q.; Zeng, M. S.; Talele, T. T.; Chen, Z. S.; Fu, L. W. *Mol. Pharm.* **2011**, 8, 1687.
- [5] Igarashi, Y.; Trujillo, M. E.; Martínez-Molina, E.; Yanase, S.; Miyayama, S.; Obata, T.; Sakurai, H.; Saiki, I.; Fujita, T.; Furumai, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3702.
- [6] Cherng, J. M.; Chiang, W.; Wang, J. H.; Lin, C. M.; Lee, C. Y.; Shih, C. M.; Chiang, L. C. *Food. Chem.* **2008**, 107, 1576.
- [7] Rachel, E.; Airley, M.; Jane, E. *Pharm. J.* **2000**, 264, 666.
- [8] Karapcho, A. P.; Maresch, M. J.; Hacker, M. P.; Hazelhurst, L.; Menta, E.; Oliva, A.; Spinelli, S.; Beggiolin, G.; Giuliani, F. C.; Pezzoni, G.; Tognella, S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, 2, 803.
- [9] de Isabella, P.; Palumbo, M.; Sissi, C.; Carenini, N.; Capranico, G.; Menta, E.; Oliva, A.; Spinelli, S.; Krapcho, A. P.; Giuliani, F. C.; Zunino, F. *Biochem. Pharmacol.* **1997**, 53, 161.
- [10] Krapcho, A. P.; Menta, E.; Oliva, A.; Domenico, R. D.; Fiocchi, L.; Maresch, M. E.; Gallagher, C. E.; Hacker, M. P.; Beggiolin, G.; Giuliani, F. C.; Pezzoni, G.; Spinelli, S. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5429.
- [11] Sissi, C.; Moro, S.; Richter, S.; Gatto, B.; Menta, E.; Spinelli, S.; Krapcho, A. P.; Zunino, F.; Palumbo, M. *Mol. Pharmacol.* **2000**, 59, 96.
- [12] Hsin, L. W.; Wang, H. P.; Kao, P. H.; Lee, O.; Chen, W. R.; Chen, H. W.; Guh, J. H.; Chan, Y. L.; His, C. P.; Yang, M. S.; Li, T. K.; Lee, C. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1006.
- [13] Adnan, N.; Buck, D. P.; Evison, B. J.; Cutts, S. M.; Phillips, D. R.; Collins, J. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5359.
- [14] Raschi, E.; Vasina, V.; Ursino, M. G.; Boriani, G.; Martoni, A.; De Ponti, F. *Pharmacol. Ther.* **2010**, 125, 196.
- [15] Cavalletti, E.; Crippa, L.; Mainardi, P.; Oggioni, N.; Cavagnoli, R.; Bellini, O.; Sala, F. *Invest. New. Drugs* **2007**, 25, 187.
- [16] Ruiz, J.; Vicente, C.; de Haro, C.; Espinosa, A. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 2151.

- [17] Gore, P. H.; Rahim, A.; Waters, D. N. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 202.
- [18] Tam, M. N.; Nam, N. H.; Jin, G. Z.; Song, G. Y.; Ahn, B. Z. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, 333, 189.
- [19] Cardia, M. C.; Begala, M.; DeLogu, A.; Maccioni, E. *Farmaco* **2001**, 56, 549.
- [20] Kuang, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Wei, L.-L. *Chem. Reag.* **2001**, 23, 359 (in Chinese).
(匡永清, 张生勇, 蔚琳琳, 化学试剂, **2001**, 23, 359.)
- [21] Jasys, V. J.; Kelbaugh, P. R.; Nason, D. M.; Phillips, D.; Rosnack, K. J.; Saccomano, N. A.; Stroh, J. G.; Volkmann, R. A.; Forman, J. T. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1814.
- [22] Chong, H. S.; Torti, S. V.; Ma, R.; Torti, F. M.; Brechbiel, M. W. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5230.
- [23] Hay, M. P.; Wilson, W. R.; Moselen, J. W.; Palmer, B. D.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 381.
- [24] Tan, J. H.; Zhang, Q. X.; Huang, Z. S.; Chen, Y.; Wang, X. D.; Gu, L. Q.; Wu, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1041.

(Qin, X.)