·综　述·

单羰基姜黄素类似物的结构改造及药理作用研究进展

肖文杰[a]，任淑慧[b]，万屏南[a]，陈佳青[a]，崔汉峰[a*]，林艳[a*](江西中医药大学，a.药学院，b.临床医学院，江西 南昌 330004)

摘要：姜黄素是中药姜黄的主要活性成分，具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等多种药理活性。临床前研究发现，姜黄素具有体内代谢速度快、溶解度不高、生物利用度低等缺陷，因此，其临床应用受到了限制。近年来国内外科学家以姜黄素为先导化合物，设计合成了大量的单羰基姜黄素类似物，并对其药理活性进行了评价，以解决姜黄素存在的缺陷。本文从单羰基姜黄素类似物连接链的角度进行分类，分别对 1, 4-戊二烯-3-酮类、环酮类和查尔酮类姜黄素类似物的设计合成、活性测试和构效关系等方面进行综述，并对未来姜黄素类似物的设计合成进行展望，为开发更为高效的姜黄素类新药提供参考。

关键词：姜黄素；单羰基姜黄素类似物；抗肿瘤；结构改造；构效关系
中图分类号：R284.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2019)17-2217-05
DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.17.021
引用本文：肖文杰，任淑慧，万屏南，等. 单羰基姜黄素类似物的结构改造及药理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2217-2221.

Research Progress of Structural Modification and Pharmacological Action of Monocarbonyl Curcumin Analogues

XIAO Wenjie[a], REN Shuhui[b], WAN Pingnan[a], CHEN Jiaqing[a], CUI Hanfeng[a*], LIN Yan[a*] (*Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, a.School of Pharmacy, b.School of Clinical Medicine, Nanchang 330004, China*)

ABSTRACT: Curcumin is the main active ingredient of *Curcuma longa*, which has been reported to possess many pharmacological activities, such as anti-tumor, anti-inflammatory and anti-oxidation. Unfortunately, curcumin has a weak pharmacokinetic profile *in vivo*, which significantly inhibits its clinical application. In recent years, with curcumin as the lead compound, a large number of monocarbonyl curcumin analogues have been synthesized, and the pharmacological activities were evaluated. This article briefly outlines the synthetic method, activity test and structure-activity relationship of three kinds of curcumin analogues from the perspective of spacers, respectively. At last, the design and synthesis of novel curcumin analogues are prospected, which was expected to develop many efficient curcumin analogues.
KEYWORDS: curcumin; monocarbonyl curcumin analogues; anti-tumor; structural modification; structure-activity relationship

姜黄素主要存在于莪术和姜黄等姜黄属药用植物中，是一种含二苯基烯和二酮结构单元的黄色多酚类提取物。姜黄素于 1870 年首次被分离出来，直到 1910 年，Milobedzka 等确定了其化学结构。姜黄素一直被广泛用于食品着色剂和增香剂，现代医学研究表明姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等多种药理作用[1-3]，且毒性较低，具有良好的临床应用潜力。但在临床实际应用中，姜黄素还存在一定的缺陷，如体内溶解度低、代谢过快、半衰期短、生物利用度低、需要多次长时间口服等[4-7]，从而限制了其在医学方面的作用。目前，以姜黄素为先导化合物，在保留其药物安全性的基础上，以提高生物利用度和稳定性为目的的研究引起了诸多研究者的关注。

姜黄素主要包含芳环(A 环和 B 环)和中间连接桥链(1,6-庚二烯-3,5-二酮)2 个结构片段。文献调研发现，姜黄素在体内代谢与其连接桥链中 β-二酮的结构有关。β-二酮结构是导致姜黄素不稳定、代谢过快和生物利用度低的主要原因之一。基于此，人们对姜黄素的 β-二酮结构进行了一系列的改造，当把 β-二酮结构改造为单酮时，除稳定性增加外，还可以明显改善其药理活性[8-11]，如对白血病 K562 细胞抑制的活性增强，对阴性乳腺癌细胞有较强的杀伤作用。Weber 等[12-14]设计合成了中间连接链碳数为 7，5，3 的单羰基姜黄素类似物，研究发现药理活性的强弱与中间连接链的长短关系不大。本文

基金项目：国家自然科学基金项目(81560625)；江西省教育厅科技项目(160829)；江西省卫生厅中医药科技项目(2016B017)；江西中医药大学研究生创新项目(JZYC18S05)
作者简介：肖文杰，男，硕士生　Tel: (0791)87118908　E-mail: 1369363698@qq.com　***通信作者：**崔汉峰，男，博士，副教授　Tel: (0791)87118908　E-mail: cuihanfeng@126.com　林艳，女，博士，副教授　Tel: (0791)87118908　E-mail: linyan9945@sina.com

从近年来国内外报道较多的单羰基姜黄素类似物出发，从中间连接链的角度分为 1,4-戊二烯-3-酮、环酮和查尔酮 3 大类，对单羰基姜黄素类似物的设计合成、活性测试和构效关系等相关方面进行综述。单羰基姜黄素类似物的结构修饰见图 1。

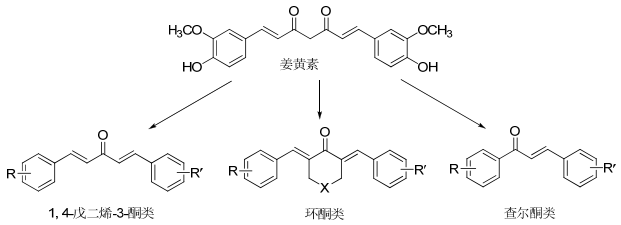


图 1　单羰基姜黄素类似物的结构修饰

Fig. 1　Structure modification of monocarbonyl curcumin analogues

1　1,4-戊二烯-3-酮类单羰基姜黄素类似物

由于姜黄素 β-二酮结构中 2 个羰基的吸电子作用，使亚甲基上氢原子的酸性增强，同时由于姜黄素结构的高度共轭，脱去质子后的负电荷高度分散，因此，姜黄素在碱性环境下的稳定性较差。Sardjiman 等[15]通过实验证实了姜黄素在 pH>6.5 的环境下不稳定，这与分子中的活泼亚甲基有直接的关系。研究发现，将姜黄素的 1,6-庚二烯-3,5-二酮结构改造为 l,4-戊二烯-3-酮类单羰基类似物后，其生物利用度得到显著改善。此外，这类单羰基姜黄素类似物的抗肿瘤活性不仅比姜黄素强，且安全性也优于卡铂，在广谱抗肿瘤细胞活性试验中，同样展现出显著的细胞毒性。

1.1　具有对称结构的单羰基姜黄素类似物

最常见的改造为直接去掉姜黄素分子中的一个丙酮结构单元，变为具有对称结构的单羰基姜黄素类似物，这种改造往往能增加化合物的抗肿瘤活性。Adams 等[16]设计合成了 6 个对称的单羰基姜黄素类似物(**1a**~**1f**)，并对它们进行了体外抗肿瘤活性研究。发现大部分化合物表现出中等抗肿瘤活性，尤其是化合物 **1a** 对黑素瘤 RPMI7951 细胞以及乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的生长有显著的抑制作用。化合物 **1a**~**1f** 的结构见图 2。

近年来，国内外多个研究小组进行了以 NF-κB 为靶点的姜黄素结构改造工作[17-18]。Weber 等主要研究了单羰基姜黄素类似物的 NF-κB 抑制活性，研究发现连接链碳原子数为 7，5，3 的类似物都具有 NF-κB 抑制活性，其中碳原子数为 5 时活性较高。此外，烯酮结构不是产生活性必需的，但活性最好的化合物是具有烯酮结构的。活性最好的化合物 **1g** 在抑制 TNF-α 诱导的 NF-κB 信号通路激活活性上比姜黄素活性提高了 1~2 倍。化合物 **1g** 的结构见图 3。

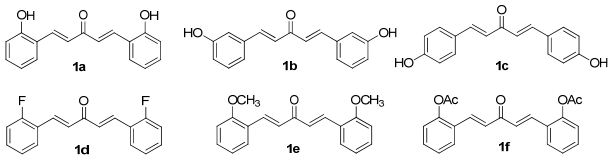


图 2　化合物 **1a**~**1f** 的结构

Fig. 2　Structure of compound **1a**-**1f**

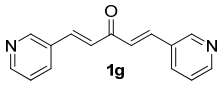


图 3　化合物 **1g** 的结构

Fig. 3　Structure of compound **1g**

1.2　具有非对称结构的单羰基姜黄素类似物

在单羰基姜黄素类似物的基础上以芳杂环取代芳环，能在一定程度上增强其抗肿瘤活性[19-20]。Woo 等[21]报道也证实了这一观点，他们发现这类化合物对 MCF-7、SH-SY5Y、Hep-G2 和 H460 细胞增殖有较强的抑制作用，大部分化合物展现的抗肿瘤活性高于姜黄素，其中化合物 **2b** 具有最强的抗肿瘤活性。随后 Ai 等[22]用吡嗪环代替苯环，设计合成化合物 **2a**，并测定其对 A549 肿瘤细胞的抑制活性。通过体外 DTNB 实验数据表明，化合物 **2a** 的活性比姜黄素高出 30 倍以上，显示出显著的细胞毒性。化合物 **2a** 和 **2b** 的结构见图 4。

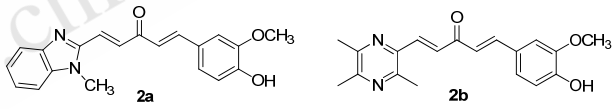


图 4　非对称结构单羰基姜黄素类似物 **2a**，**2b**

Fig. 4　Asymmetric monocarbonyl curcumin analogues **2a**, **2b**

通过以上的构效关系研究表明，链状单羰基姜黄素类似物可以从以下方面进行结构改造：①对具有对称结构的单羰基姜黄素类似物而言，主要的改造在脂肪链方面，缩短脂肪链的长度至 5 个碳，化合物的稳定性显著增强，其抗肿瘤活性也有一定程度的增强。但芳环上必须要有取代基存在，通常烷氧基或羟基能使活性增加。②对具有非对称结构的单羰基姜黄素类似物而言，芳杂环的引入可以有效地提高生物活性，解决姜黄素存在的多种不足，这或许会成为单羰基姜黄素类似物改造的方向之一。

2　环酮类单羰基姜黄素类似物

研究人员对姜黄素的连接链进行进一步修饰，

进而改造出环酮类姜黄素类似物。这种改造限制了连接羰基的 2 个单键的旋转，增加了分子刚性，并保留了姜黄素的 α, β-不饱和酮的结构。

2.1 环己酮类单羰基姜黄素类似物

早在 1992 年，Markaverich 等[23]研究发现环己酮类单羰基姜黄素类似物 **BDHPC(3a)** 和 **BMHPC(3b)**能够通过与细胞核的Ⅱ型位点结合来抑制人体内 MCF-7 乳腺癌细胞的增殖，同时也能够抑制口腔癌细胞的增殖。化合物 **3a** 和 **3b** 的结构见图 5。

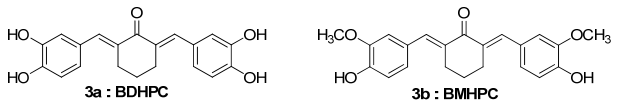


图 5 环己酮类单羰基姜黄素类似物 **3a**，**3b**

Fig. 5 Cyclohexanone monocarbonyl curcumin analogues **3a, 3b**

随后，Robinson 等[24]以血管系统作为潜在靶标，合成了一系列环己酮类姜黄素类似物，通过测定其对离体内皮细胞(SVR)的抑制率来评价抑制血管生成的活性。实验研究表明，在 3，6 μg·mL^{-1} 浓度下，化合物 **3b**，**3c** 和 **3d** 对 SVR 细胞的抑制率均>90%，说明此类化合物具有较强的抑制细胞增殖的活性。之后，Tan 等[25]设计合成了一系列环己酮类姜黄素类似物，并研究了芳环上不同取代基对姜黄素类似物活性的影响。构效关系表明，当芳环上连有羟基、甲氧基以及间位氟基团取代时，能够增强其对急性早幼粒细胞白血病(APL)细胞增殖的抑制作用，尤其是当用吡啶杂环代替苯环结构时，化合物的活性明显提高，其中化合物 **3d** 的活性最高，IC_{50} 是姜黄素的 30 倍左右。化合物 **3c** 和 **3d** 的结构见图 6。

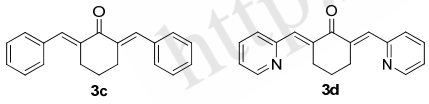


图 6 化合物 **3c**，**3d** 的结构

Fig. 6 Structure of compound **3c**, **3d**

2.2 哌啶酮类单羰基姜黄素类似物

在环己酮的基础上，Mosley 等[26]将环己酮类姜黄素类似物改造成哌啶酮类姜黄素类似物。其中代表性化合物 **EF24(4a)**近年来得到广泛研究。该化合物已被证实在体外实验和动物模型实验中都有明显的抗肿瘤活性，且活性明显高于姜黄素。目前该化合物在进行抗肿瘤 0 期临床实验。Lagisetty 等[27]为了明确 **EF24** 及其类似物的构效关系，合成了 28 个以 **EF24** 为母体的类似物，并进行了活性研究。研究发现这类化合物中的 **CLEFMA(4b)**的活性高于 **EF24**，生物实验证实其机制可能为 **CLEFMA** 和 **EF24** 上的 3-甲基腺嘌呤能作为一种特定的自噬性细胞抑制剂，进而诱导自噬性细胞死亡。Adams 等[16]对 **EF24** 进行了进一步的研究，将其中的仲胺转化为水溶性更好的铵盐，合成了化合物 **4c**。体外抗肿瘤活性测试表明该化合物与抗癌药物 TNP-470 的活性相当，且安全性高于顺铂，是一个非常值得研究的方向。化合物 **4a**，**4b** 和 **4c** 的结构见图 7。

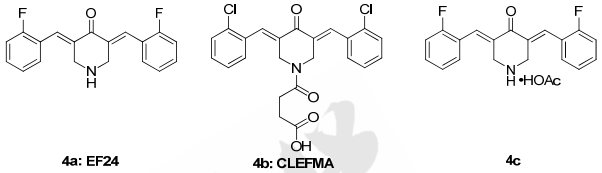


图 7 哌啶酮类单羰基姜黄素类似物 **4a**，**4b**，**4c**

Fig. 7 Piperidone curcumin analogues **4a**, **4b**, **4c**

Xie 等[28]对哌啶酮衍生姜黄素类似物的哌啶酮单元进行了进一步改造，合成了一系列 *N*-取代哌啶酮类姜黄素类似物，并进行了体外抗炎活性实验。在 LPS 构建的 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型中，多种 N-烷基和 N-酰基类似物均能抑制 TNF-α、IL-6、IL-1b、PGE2 和 NO 等炎症因子的表达，尤其是当取代基为乙基、间甲基苯甲酰基和邻氯苯甲酰基时，其抑制作用较强。此外，化合物 **4e** 和 **4f** 能显著降低卡拉胶引起的大鼠足肿胀，其抗炎活性显著高于其父系化合物。药动学研究证明化合物 **4e** 较姜黄素有更好的生物利用度。化合物 **4d**，**4e** 和 **4f** 的结构见图 8。

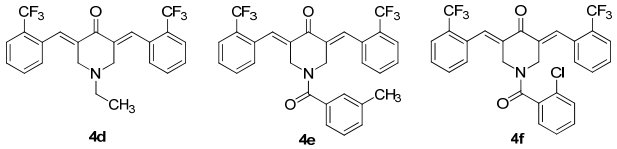


图 8 *N*-烷基和酰基类哌啶酮姜黄素类似物 **4d**，**4e**，**4f**

Fig. 8 *N*-Substituted piperidone curcumin analogues **4d**, **4e**, **4f**

2.3 其他环酮类姜黄素类似物

韦星船等[29]为了系统研究单羰基姜黄素类似物的构效关系，寻找其构效关系规律，合成了 3 个系列 61 种姜黄素类似物，其中包含噻喃酮类和吡喃酮类姜黄素类似物，并对这些化合物进行了体外抗肿瘤活性研究。发现大部分化合物对人前列腺癌细胞株 PC-3、人胰腺癌细胞株 Panc-1 和人结肠癌细胞株 HT-29 均有较强的抑制作用，肿瘤

细胞株的增殖受到不同程度的抑制。其中化合物 **5a** 和 **5b** 对人前列腺癌细胞株 PC-3 的抑制活性是姜黄素的 73 倍，这对单羰基姜黄素类似物的改造来说具有重要意义。化合物 **5a** 和 **5b** 的结构见图 9。

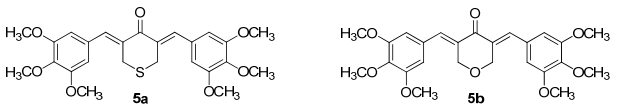


图 9　化合物 **5a**，**5b** 的结构

Fig. 9　Structure of compound **5a**, **5b**

在噻喃酮类姜黄素类似物的基础上，2014 年，Tan 等[25]设计合成了一系列二氧化噻喃酮类姜黄素类似物，其活性在 2 个 APL 细胞系 NB4 和 NB4-R1 上进行评价。当苯环具有氟取代和三甲氧基取代时，其活性最高(IC_{50}=0.05~0.08 μmol·L^{-1})。化合物 **5c** 和 **5d** 的结构见图 10。

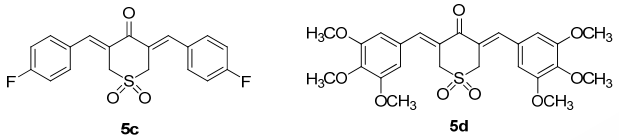


图 10　化合物 **5c**，**5d** 的结构

Fig. 10　Structure of compound **5c**, **5d**

通过以上构效关系分析发现，环状单羰基姜黄素可从以下几方面进行结构改造：①在芳环或芳杂环上引入羟基、甲氧基等基团，或在芳环邻位引入脂溶性较强的卤素原子。②芳香环为苯环、吡啶环和噻吩环的姜黄素类似物大多数比姜黄素具有更强的抗肿瘤活性，其中吡啶环类姜黄素类似物的抗肿瘤活性最强。③就中间连接链而言，六元环姜黄素类似物的活性高于五元环；*N*-取代哌啶酮的活性高于环己酮，说明环中的氮原子对增强活性发挥了重要作用。

3　查尔酮类单羰基姜黄素类似物

目前，链状单羰基姜黄素类似物中间连接链多为 5 个碳原子，而对 3 个碳原子连接链的类似物研究较少，这种类似物又称为查尔酮类化合物，是将姜黄素中两芳环间的距离缩短，使分子更容易进入某些靶点的活性区域，同时分子保留了姜黄素典型的 α，β-不饱和酮结构，未丧失姜黄素的特点。

研究发现姜黄素在碱性条件下水解代谢生成阿魏酸、阿魏酰甲烷和香草酸。而阿魏酰甲烷表现出抗氧化、抗疟疾、抗肿瘤、抗炎等多种生物活性。在此基础上，Guantai 等[30]设计合成了含氨基喹啉和核苷结构单元的查尔酮类姜黄素类似物，并对这些化合物进行了抗疟疾活性研究。研究表明，多种查尔酮-氯喹啉类化合物具有显著的活性，尤其是化合物 **6b** 对恶性疟原虫的 D10、Dd2 和 W2 菌株显示超高的活性，其 IC_{50} 值可达到亚微摩尔级别。化合物 **6a**，**6b** 和 **6c** 的结构见图 11。

Wu 等[31]为了研究查尔酮类单羰基姜黄素类似物的构效关系，合成了 54 种查尔酮类单羰基姜黄素类似物，并对它们进行了抗炎活性研究。研究发现 **7a**~**7d** 化合物对 LPS 诱导 TNF-α 和 IL-6 表达都有显著抑制作用，尤其是化合物 **7c** 表现出最强的抑制作用。通过同系列之间规律的变化发现，①当与羰基相连的苯环上存在供电子基团时，其抗炎活性较强；②芳环上取代基的影响顺序为：3,4,5-$(OCH_3)_3$>3,4-$(OCH_3)_2$>4-OCH_3>4-NH_2>5-NH_2>2-OH>H>3,5-F_2；③甲氧基能够稳定芳香环共轭体系，使得活性显著增强，且含甲氧基的数量越多，活性越强。化合物 **7a~7d** 的结构见图 12。

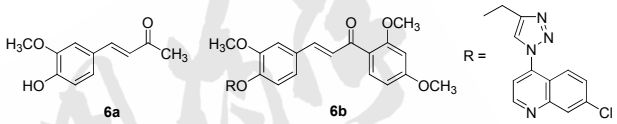


图 11　查尔酮类黄素类似物 **6a**，**6b**，**6c**

Fig. 11　Chalcone curcumin analogues **6a**, **6b**, **6c**

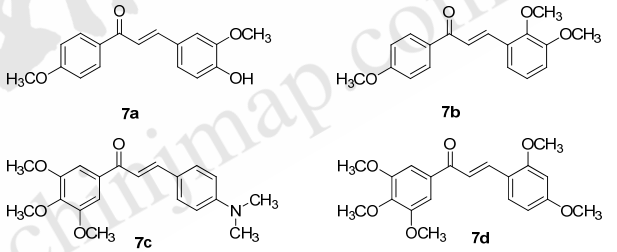


图 12　查尔酮类黄素类似物 **7a~7d**

Fig. 12　Chalcone curcumin analogues **7a-7d**

因此，查尔酮类单羰基姜黄素类似物存在以下构效关系：①药理活性与甲氧基有关，通常芳环上甲氧基的数量越多，活性越强；②一般来说，供电子基团存在时，活性增强；而吸电子基团存在时，活性减弱。上述构效关系表明，对于查尔酮类单羰基姜黄素类似物而言，结构的改造主要基于芳环上的取代基，合成出高活性化合物，从而解决姜黄素的缺陷。

4　总结与展望

姜黄素作为一种天然产物，在抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗血管生成等方面表现出确切的药理活性。基于其药理和结构特点，是具有一定开发前景的先导化合物。本文从姜黄素中间连接链的角度出发，分别对 1,4-戊二烯-3-酮类姜黄素类似物、环酮类姜黄素类似物和查尔酮类姜黄素类似物的结

构特征、药理活性及构效关系进行了分析总结。

姜黄素在体内代谢过快和生物利用度低等问题一直是阻碍其在医药方面发展的重要原因。目前，经多种类型、多个角度改造后的姜黄素类似物，其生物活性评价大都还集中在体外，并没有真正涉及到药代组学的研究。因此，在后续的姜黄素结构改造及构效关系研究中，应更加注重其药物代谢学和药代动力学，引入定量构效关系，从而提高新药合成效率。

REFERENCES

[1] RUBY A J, KUTTAN G, BABU K D, et al. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids [J]. Cancer Lett, 1995, 94(1): 79-83.

[2] ANTO R J, GEORGE J, BABU K V D, et al. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of natural and synthetic curcuminoids [J]. Mutation Research/Genetic Toxicology, 1996, 370(2): 127-131.

[3] KUTTAN R, BHANUMATHY P, NIRMALA K, et al. Potential anticancer activity of turmeric (Curcuma longa) [J]. Cancer Lett, 1985, 29(2): 197-202.

[4] HSU C H, CHENG A L. Clinical studies with curcumin [M]//ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. Boston, MA: Springer US, 471-480. DOI: 10.1007/978-0-387-46401-5_21

[5] Tonnesen H H, Arrieta A F, Lerner D A, et al. Studies on curcumin and curcuminoids. XXIV. Characterization of the spectroscopic properties of the naturally occurring curcuminoids and selected derivatives [J]. Pharmazie, 1995, 50(10): 689-693.

[6] PAN M H, HUANG T M, LIN J K. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice [J]. Drug Metab Dispos, 1999, 27(4): 486-494.

[7] SHOBA G, JOY D, JOSEPH T, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers [J]. Planta Med, 1998, 64(4): 353-356.

[8] ANAND P, THOMAS S G, KUNNUMAKKARA A B, et al. Biological activities of curcumin and its analogues(Congeners) made by man and Mother Nature [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 76(11): 1590-1611.

[9] MAHESHWARI R K, SINGH A K, GADDIPATI J, et al. Multiple biological activities of curcumin: a short review [J]. Life Sci, 2006, 78(18): 2081-2087.

[10] Li X K, Liang G, Xiao J, et al. Synthesis and biological evaluation of curcumin analogues without the beta-diketone moiety [J]. Faseb J, 2008, 22(1): 720.

[11] LIANG G, YANG S L, JIANG L J, et al. Synthesis and anti-bacterial properties of mono-carbonyl analogues of curcumin [J]. Chem Pharm Bull, 2008, 56(2): 162-167.

[12] WEBER W M, HUNSAKER L A, ABCOUWER S F, et al. Anti-oxidant activities of curcumin and related enones [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(11): 3811-3820.

[13] WEBER W M, HUNSAKER L A, GONZALES A M, et al. TPA-induced up-regulation of activator protein-1 can be inhibited or enhanced by analogs of the natural product curcumin [J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(8): 928-940.

[14] WEBER W M, HUNSAKER L A, ROYBAL C N, et al. Activation of NFkappaB is inhibited by curcumin and related enones [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(7): 2450-2461.

[15] SARDJIMAN S S, REKSOHADIPRODJO M S, HAKIM L, et al. 1,5-Diphenyl-1,4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationship [J]. Eur J Med Chem, 1997, 32(7/8): 625-630.

[16] ADAMS B K, FERSTL E M, DAVIS M C, et al. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents [J]. Bioorg Med Chem, 2004, 12(14): 3871-3883.

[17] PADHYE S, YANG H J, JAMADAR A, et al. New difluoro Knoevenagel condensates of curcumin, their Schiff bases and copper complexes as proteasome inhibitors and apoptosis inducers in cancer cells [J]. Pharm Res, 2009, 26(8): 1874-1880.

[18] KASINSKI A L, DU Y H, THOMAS S L, et al. Inhibition of IkappaB kinase-nuclear factor-kappaB signaling pathway by 3, 5-bis(2-flurobenzylidene)piperidin-4-one (EF24), a novel monoketone analog of curcumin [J]. Mol Pharmacol, 2008, 74(3): 654-661.

[19] SHARMA S, GUPTA M K, SAXENA A K, et al. Triazole linked mono carbonyl curcumin-isatin bifunctional hybrids as novel anti tubulin agents: Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies [J]. Bioorg Med Chem, 2015, 23(22): 7165-7180.

[20] MANOHAR S, KHAN S I, KANDI S K, et al. Synthesis, antimalarial activity and cytotoxic potential of new monocarbonyl analogues of curcumin [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(1): 112-116.

[21] WOO H B, EOM Y W, PARK K S, et al. Synthesis of substituted benzimidazolyl curcumin mimics and their anticancer activity [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(2): 933-936.

[22] AI Y, ZHU B, REN C P, et al. Discovery of new monocarbonyl ligustrazine-curcumin hybrids for intervention of drug-sensitive and drug-resistant lung cancer [J]. J Med Chem, 2016, 59(5): 1747-1760.

[23] MARKAVERICH B M, SCHAUWEKER T H, GREGORY R R, et al. Nuclear type II sites and malignant cell proliferation: inhibition by 2, 6-bis-benzylidenecyclohexanones [J]. Cancer Res, 1992, 52(9): 2482-2488.

[24] ROBINSON T P, EHLERS T, HUBBARD R B, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of angiogenesis inhibitors: aromatic enone and dienone analogues of curcumin [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2003, 13(1): 115-117.

[25] TAN K L, ALI A, DU Y H, et al. Synthesis and evaluation of bisbenzylidenedioxotetrahydrothiopranones as activators of endoplasmic reticulum (ER) stress signaling pathways and apoptotic cell death in acute promyelocytic leukemic cells [J]. J Med Chem, 2014, 57(14): 5904-5918.

[26] MOSLEY C A, LIOTTA D C, SNYDER J P. Highly active anticancer curcumin analogues [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 595: 77-103.

[27] LAGISETTY P, VILEKAR P, SAHOO K, et al. CLEFMA-an anti-proliferative curcuminoid from structure-activity relationship studies on 3, 5-bis(benzylidene)-4-piperidones [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18(16): 6109-6120.

[28] XIE Z X, ZHANG Z K, YU S F, et al. Synthesis and Evaluation of Anti-inflammatory N-Substituted 3, 5-Bis(2-(trifluoromethyl)benzylidene)piperidin-4-ones [J]. Chem Med Chem, 2017, 12(4): 327-336.

[29] WEI X C. Synthesis and antitumer activities of curcumin analogues [D]. Guangzhou: Guangdong University of Technology, 2011.

[30] GUANTAI E M, NCOKAZI K, EGAN T J, et al. Design, synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18(23): 8243-8256.

[31] WU J Z, LI J L, CAI Y P, et al. Evaluation and discovery of novel synthetic chalcone derivatives as anti-inflammatory agents [J]. J Med Chem, 2011, 54(23): 8110-8123.

收稿日期：2018-12-18

(本文责编：曹粤锋)