

Recent Research Progress on the Synthesis of Curcumin-Based Metal Complexes and Their Applications in Medical Field

Qiuru Chen, Yaxing Guo, Shan Jiang, Qingye Lin, Weiming Sun*

School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou Fujian
Email: *sunwm@fjmu.edu.cn

Received: Nov. 16th, 2019; accepted: Dec. 4th, 2019; published: Dec. 11th, 2019

Abstract

Curcumin, as a natural polyphenolic substance, is widely distributed in the curcuma. Curcumin can be stabilized by the combination of its enol isomer with various metal ions to enhance its original biological activity. The curcumin-based metal complexes have great application potential in medical treatment. In this paper, the recent research progress on the synthesis of curcumin-based metal complexes and their applications in medical field has been reviewed to provide useful reference for future relevant researches.

Keywords

Curcumin, Metal Complexes, Synthetic Method, Application

姜黄素金属配合物的合成及其在医药领域的应用研究进展

陈秋如, 郭亚星, 江珊, 林清叶, 孙伟明*

福建医科大学药学院, 福建 福州
Email: *sunwm@fjmu.edu.cn

收稿日期: 2019年11月16日; 录用日期: 2019年12月4日; 发布日期: 2019年12月11日

摘要

姜黄素是一种广泛分布在姜黄属植物中的天然多酚类物质, 因其可以通过烯醇式异构体与金属离子结合

*通讯作者。

文章引用: 陈秋如, 郭亚星, 江珊, 林清叶, 孙伟明. 姜黄素金属配合物的合成及其在医药领域的应用研究进展[J]. 药物化学, 2020, 8(1): 1-6. DOI: 10.12677/hjmce.2020.81001

而稳定,从而可以提高其原有的生物活性,在医学治疗上表现出较为广泛的应用潜力。因此,本文综述了姜黄素形成的金属配合物在医学上的应用方面的研究工作,以期对相关研究者提供参考。

关键词

姜黄素, 金属配合物, 合成方法, 应用

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

姜黄素是一种天然的多酚类物质,广泛分布在姜黄属植物中如姜黄、莪术、郁金等。自1910年姜黄素的化学结构首次被鉴定以来,因其毒性小且具有抗癌[1]、抗炎[2]、抗菌[3]、抗氧化[4]等多种药理学活性,该化合物在医药领域得到了广泛的应用。然而,姜黄素也存在一些缺点,如自身抗肿瘤作用较弱、生物利用度低、水溶性差等[5]。鉴于姜黄素分子存在烯醇式互变异构体(见图1),可以将其与金属离子进行配位,合成更加稳定易溶的金属配合物,从而提高姜黄素生物利用度和改善其的生物活性,为新药物的研发提供参考。本文将对姜黄素金属配合物的合成及其在医药领域的应用进行综述,为进一步开发基于姜黄素的抗癌配合物提供参考。

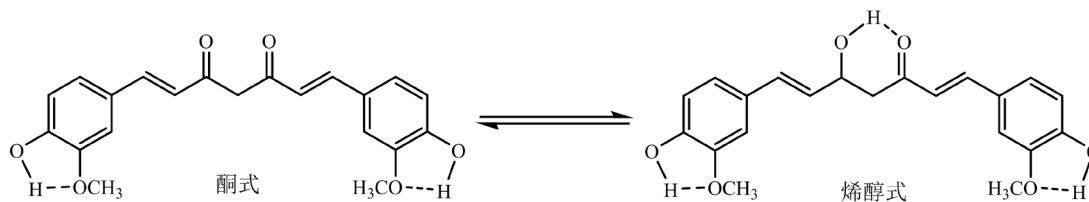


Figure 1. The keto-enol tautomerism of curcumin

图1. 姜黄素的酮式 - 烯醇式互变异构[8]

2. 姜黄素金属配合物的合成方法

2.1. 回流法

将姜黄素、 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 与乙醇混合,在黑暗的地方室温下搅拌1.0小时后,回流3.0小时,冷却至室温。溶剂蒸发,姜黄素-铝(III)配合物溶于纯水,过滤。然后将水在氮气蒸汽的作用下在黑暗的环境中去除,并在 40°C 的真空条件下干燥得到图2所示的姜黄素-铝(III)配合物(化合物1)[6]。

2.2. 机械混合

硫酸锌在砂浆中与姜黄素机械搅拌,直至粉体均匀。然后在混合液中加入甘油/水溶液,再在 25°C 中进行机械搅拌。然后,在 50°C 下干燥,直到水分蒸发。用蒸馏水洗涤,去除游离甘油,最终可制备得到图2的 Zn^{2+} -姜黄素粉体(化合物2)。用同样的方法可以从另一种离子硫酸源得到了如图2所示的其他配合物(化合物3~4)[7][8]。

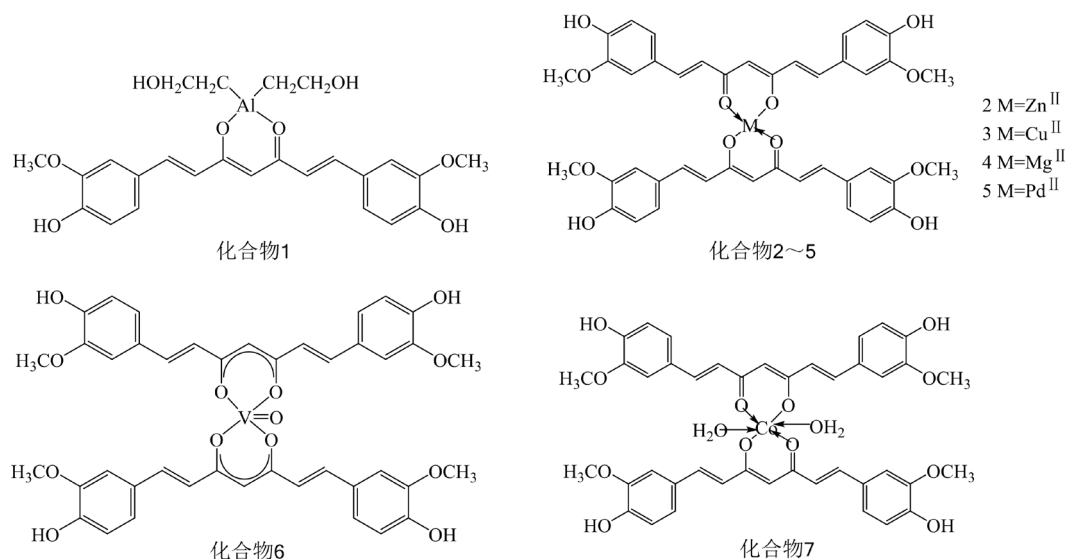


Figure 2. Structure of curcumin metal complexes 1~7

图 2. 姜黄素金属配合物 1~7 的结构[6] [7] [8] [9]

2.3. 常规合成法

第一步通常是用合适的碱，如氨、氢氧化钠、甲氧基钠、碳酸钠、乙酸钠或乙酸银，使游离的姜黄素衍生物脱去质子。第二步是以适当的摩尔比用金属卤化物处理得到配位化合物产品[9]。如图 2 所示，通过这种方法，Beck 等人获得了钯的金属配合物 5。

2.4. 温和加热搅拌法

将姜黄素或衍生物中加入脱气的甲醇或丙酮中，或者在甲醇中溶解姜黄素衍生物，温和加热搅拌，滴加乙酰丙酮钒，在脱气甲醇中，回流 2 小时，然后冷却到室温。固体产物经真空过滤分离，用冷甲醇洗涤，于室温真空中干燥得到化合物 6 (见图 2) [10]。

2.5. 化学法

在氯化钴水溶液和柠檬酸溶液的混合溶液中加入硼氢化钠(NaBH_4)作为还原剂。这样形成的钴纳米粒子悬浮在 30 ml 的双蒸馏水中，与姜黄素溶液混合在乙醇中，pH 为 6。由于姜黄素部分溶于水，用乙醇和水的混合溶剂提高了其溶解度。将混合物置于摇瓶中，真空条件下保存 24 小时，形成棕色共轭的化合物 7 (见图 2) [11]。

3. 姜黄素金属配合物在医药方面的应用

3.1. 抗肿瘤

铂、钨、镓等金属配合物都具有良好的抗癌活性。如图 3，周双生等[12]设计并合成了新型的姜黄素类铂(II)配合物(化合物 8)，并对它们在体内以及体外的抗肿瘤活性及其毒性进行了试验。研究发现合成得到的 4 种姜黄素类铂配合物对人肺腺癌 A549、子宫颈癌 HeLa 和乳腺癌 MCF-7 均有较强的抑制作用，体内药效试验还表明该配合物在体内显示出良好的抗肿瘤作用，虽然其抑制效果不及顺铂，但其毒性较低，安全系数高，不仅为以后的研究和结构改造确定了方向，而且对于探索该类化合物成为一种高效低毒的新型抗肿瘤药物也有重要的指导意义。

化疗药物向肿瘤细胞的转运和选择性递送是药物设计和研发的重要方面。Hambley 和同事[13]已经证明,姜黄素钴配合物 **9** (见图 3)可用于释放姜黄素,增强药物稳定性和肿瘤靶向性,对缺氧肿瘤细胞有更高的疗效。钴(III)络合物是一种前药,通过将钴(III)化合物还原为钴(II),释放姜黄素。有趣的是,该工作发现细胞的死亡是由于姜黄素的释放,而不是由钴(III)复合物的毒性导致的。与钴配合物相比,类似的钇(II)配合物更稳定,释放姜黄素的量更少,细胞毒性更好。

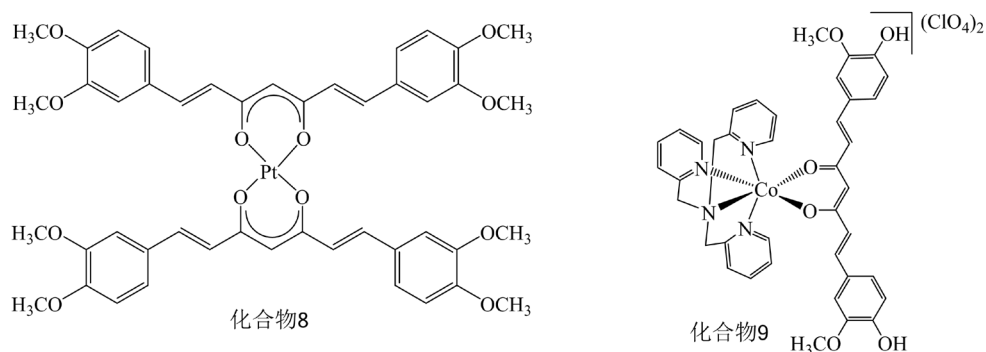


Figure 3. Structures of curcumin metal complexes **8~9**
图 3. 姜黄素金属配合物 **8~9** 的结构[12] [13]

3.2. 治疗阿尔兹海默病

阿尔茨海默病(AD)是一种进行性神经退行性衰老疾病,对阿尔茨海默病发病率的研究表明,阿尔茨海默病可由铝等遗传和环境因素相互作用发展而来。使用螯合剂和抗氧化配体降低 Al³⁺与 DNA 的结合亲和力可以有效地治疗阿尔茨海默病,由于姜黄素具有治疗 AD 的功能以及对金属离子的螯合能力,Ahmadi 等[6]合成了一个图 2 所示的“姜黄素-铝(III)复合物(ACC)”(化合物 **1**),并利用多光谱和伏安技术探究了其 DNA 的相互作用,以更好地了解姜黄素作为 AD 治疗模型对 Al³⁺与 DNA 结构还原亲和力的影响。

3.3. 抗菌和抗氧化

Song 等[14]通过元素分析、热重法、摩尔电导率法、红外光谱、紫外-可见光谱等方法对稀土金属与姜黄素形成的配合物进行了表征。该类复合物的抗菌活性强于姜黄素配体,且均对枯草芽孢杆菌和大肠杆菌有较强的抑制作用。Hatamie 等[11]采用直接还原法制备了 10 纳米钴纳米粒子,对样品进行了大肠杆菌等革兰氏阴性菌和抗菌活性的研究。结果表明,钴与姜黄素复合物的抑菌活性明显提高。此外,姜黄素锰络合物(CpCpx)(化合物 **10**)和二乙酰姜黄素锰络合物(AcylCpCpx)(化合物 **11**)均是低分子量的合成化合物(见图 4),具有较大的 SOD 活性和抑制脂质过氧化的作用。其中,AcylCpCpx 对 NG108-15 细胞中 H₂O₂ 诱导的细胞损伤(氧化应激)的抑制活性最高,这比姜黄素和乙酰姜黄素更有效[15]。

3.4. 抗血管生成

据报道,姜黄素治疗可抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)向基质细胞的血管分化,抑制内皮细胞在基质细胞栓内的浸润和血管形成,显示抗血管生成活性[16]。此外,它还能抑制由碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)诱导的小鼠角膜新生血管形成[17]。如图 4 所示,带有 PTA 配体的简单钇(II)芳烃化合物 **12~14** 在体内显示出抗转移活性,以及内在的抗血管生成活性和降低某些原发肿瘤生长的能力[18] [19]。

3.5. 医药方面的其他应用

近年来,有研究发现姜黄可减少纤维组织的形成。其中,He 等[20]假设在种植体表面添加姜黄素可

有效抑制纤维包裹而不影响成骨细胞的功能。将姜黄素以聚多巴胺为锚点加载到钛表面,研究了姜黄素修饰的成纤维细胞和成骨细胞的行为。结果表明,纤维标志物表达及胶原合成明显减少,这可能是由于表面姜黄素诱导的成纤维细胞凋亡的增强。相比之下,姜黄素修饰的基质上成骨细胞功能未见明显降低。Mei 等[21]通过实验证实锌-姜黄素复合物可以有效地保护胃粘膜,预防胃溃疡。此外, Mawani 等[22]采用常规柱层析和制备薄层色谱相结合的方法,实现了三种姜黄素:姜黄素、去甲氧基姜黄素和双甲氧基姜黄素的分离,合成新型钪系姜黄素配合物,具有抗骨质疏松的潜质。作为滑膜细胞增殖的抑制剂,钪-姜黄素配合物的作用效果比姜黄素要好,这也体现了该姜黄素配合物对关节炎的治疗潜力[23]。

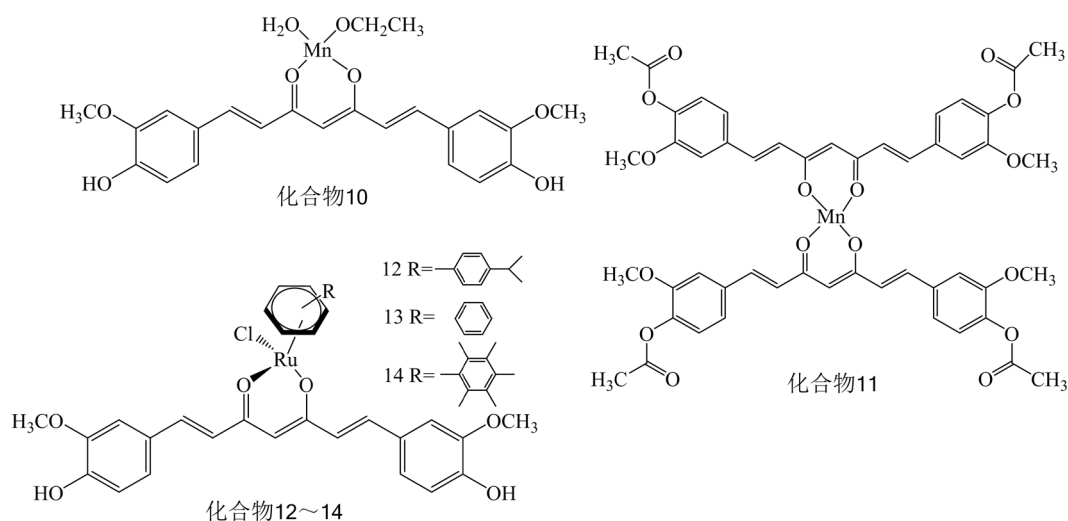


Figure 4. Structures of curcumin metal complexes 10~14
图 4. 姜黄素金属配合物 10~14 的结构[15] [19]

4. 结语

姜黄素具有抗癌、抗氧化、抗菌等药理活性,但由于其存在自身抗肿瘤作用较弱、生物利用度低、水溶性差等缺点,使得科研工作者尝试将其与金属离子配位,以期在克服姜黄素不足的前提下增加姜黄素的活性。目前报道了许多有关姜黄素金属配合物的合成及应用方面的工作,随着合成技术的不断进步,必将出现越来越多具有药理活性的姜黄素金属配合物。

基金项目

福建省科技创新联合资金项目资助(项目编号: 2017Y9201), 福建医科大学大学生创新创业训练计划资助项目(项目编号 201910392012)。

参考文献

- [1] Kuttan, R., Bhanumathy, P., Nirmala, K. and George, M.C. (1985) Potential Anticancer Activity of Turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Letters*, **29**, 197-202. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(85\)90159-4](https://doi.org/10.1016/0304-3835(85)90159-4)
- [2] Srimal, R.C. and Dhawan, B.N. (1973) Pharmacology of Diferuloyl Methane (Curcumin): A Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **25**, 447-452. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1973.tb09131.x>
- [3] Schraufstatter, E. and Bernt, H. (1949) Antibacterial Action of Curcumin and Related Compounds. *Nature*, **164**, 456-457. <https://doi.org/10.1038/164456a0>
- [4] Sharma, O.P. (1976) Antioxidant Activity of Curcumin and Related Compounds. *Biochemical Pharmacology*, **25**, 1811-1812. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(76\)90421-4](https://doi.org/10.1016/0006-2952(76)90421-4)

- [5] Nandp, Thomassg, Kunnumakaraab, *et al.* (2008) Biological Activities of Curcumin and Its Analogues (Congeners) Made by Man and Mother Nature. *Biochemical Pharmacology*, **76**, 1590-1611. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.08.008>
- [6] Ahmadi, F., Alizadeh, A.A., Shahabadi, N. and Rahimi-Nasrabadi, M. (2011) Study Binding of Al-Curcumin Complex to ds-DNA, Monitoring by Multispectroscopic and Voltammetric Techniques. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **79**, 1466-1474. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.05.002>
- [7] Zebib, B., Mouloungui, Z. and Noiro, V. (2010) Stabilization of Curcumin by Complexation with Divalent Cations in Glycerol/Water System. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, **2010**, Article ID: 292760. <https://doi.org/10.1155/2010/292760>
- [8] Refat, M.S. (2013) Synthesis and Characterization of Ligational Behavior of Curcumin Drug towards Some Transition Metal Ions: Chelation Effect on Their Thermal Stability and Biological Activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **105**, 326-337. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.12.041>
- [9] Wanninger, S., Lorenz, V., Subhan, A. and Edelmann, F.T. (2015) Metal Complexes of Curcumin—Synthetic Strategies, Structures and Medicinal Applications. *Chemical Society Review*, **44**, 4986-5002. <https://doi.org/10.1039/C5CS00088B>
- [10] Mohammadi, K., Thompson, K.H., Patrick, B.O., Storr, T., Martins, C., Polishchuk, E., Yuen, V.G., McNeill, J.H. and Orvig, C. (2005) Synthesis and Characterization of Dual Function Vanadyl, Gallium and Indium Curcumin Complexes for Medicinal Applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **99**, 2217-2225. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.08.001>
- [11] Hatamie, S., Nouri, M., Karandikar, S.K., Kulkarni, A., Dhole, S.D., Phase, D.M. and Kale, S.N. (2011) Complexes of Cobalt Nanoparticles and Polyfunctional Curcumin as Antimicrobial Agents. *Materials Science & Engineering C*, **32**, 92-97. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.10.002>
- [12] 周双生, 薛璇, 姜波, 鲁传华, 田玉鹏, 蒋明华. 姜黄素类铂(II)配合物的合成及其抗肿瘤活性[J]. 化学学报, 2011, 69(19): 2335-2340.
- [13] Renfrew, A.K., Bryce, N.S. and Hambley, T.W. (2013) Delivery and Release of Curcumin by A Hypoxia-Activated Cobalt Chaperone: A Xanes and Flim Study. *Chemical Science*, **4**, 3731-3739. <https://doi.org/10.1039/c3sc51530c>
- [14] Song, Y.-M., Xu, J.-P., Ding, L., Hou, Q., Liu, J.-W. and Zhu, Z.-L. (2008) Syntheses, Characterization and Biological Activities of Rare Earth Metal Complexes with Curcumin and 1,10-Phenanthroline-5,6-Dione. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **103**, 396-400. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.12.001>
- [15] Yaowared, S., Yukihiisa, M., Michihisa, T., Opa, V., Kinzo, M. and Hiroshi, W. (2004) Evaluation of the Nitric Oxide Radical Scavenging Activity of Manganese Complexes of Curcumin and Its Derivative. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **27**, 170-173. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.170>
- [16] Thaloor, D., Singh, A.K., Sidhu, G.S., Prasad, P.V., Kleinman, H.K. and Maheshwari, R.K. (1998) Inhibition of Angiogenic Differentiation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Curcumin. *Cell Growth and Differentiation*, **9**, 305-312.
- [17] Arbiser, J.L., Klauber, N., Rohan, R., van Leeuwen, R., Huang, M.T., Fisher, C., Flynn, E. and Byers, H.R. (1998) Curcumin Is an *in Vivo* Inhibitor of Angiogenesis. *Molecular Medicine*, **4**, 376-383. <https://doi.org/10.1007/BF03401744>
- [18] Scolaro, C., Bergamo, A., Brescacin, L., Delfino, R., Cocchietto, M., Laurenczy, G., Geldbach, T.J., Sava, G. and Dyson, P.J. (2005) *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation of Ruthenium(II)-Arene Pta Complexes. *Medicinal Chemistry*, **48**, 4161. <https://doi.org/10.1021/jm050015d>
- [19] Bonfili, L., Pettinari, R., *et al.* (2012) Arene-Ru II Complexes of Curcumin Exert Antitumor Activity via Proteasome Inhibition and Apoptosis Induction. *ChemMedChem*, 1-12.
- [20] He, R.H., Hu, X.F., Tan, H.C., Feng, J., Steffi, C., Wang, K. and Wang, W. (2015) Surface Modification of Titanium with Curcumin: A Promising Strategy to Combat Fibrous Encapsulation. *Journal of Materials Chemistry B*, **3**, 2137. <https://doi.org/10.1039/C4TB01616E>
- [21] Mei, X.T., Xu, D.H., Xu, S.K., Zheng, Y.P. and Xu, S.B. (2011) Gastroprotective and Antidepressant Effects of a New Zinc(II)-Curcumin Complex in Rodent Models of Gastric Ulcer and Depression Induced by Stresses. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **99**, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.04.002>
- [22] Mawani, Y. and Orvig, C. (2014) Improved Separation of the Curcuminoids, Syntheses of Their Rare Earth Complexes, and Studies of Potential Antiosteoporotic Activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **132**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.12.004>
- [23] Thompson, K.H., Böhmerle, K., Polishchuk, E., Martins, C., Toleikis, P., Tse, J., Yuen, V., McNeill, J.H. and Orvig, C. (2004) Complementary Inhibition of Synoviocyte, Smooth Muscle Cell or Mouse Lymphoma Cell Proliferation by a Vanadyl Curcumin Complex Compared to Curcumin Alone. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **98**, 2063-2070. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.09.011>