

新型有机锗倍半氧化物的合成及体外抑癌活性研究*

赵颖 张黎丽 随蓓蓓 上官国强[△]

(济宁医学院生物科学学院,日照 276826)

摘要 目的 合成更强抗癌活性的有机锗化合物,分析其分子结构和抗癌活性之间的关系。方法 通过一系列化学反应合成了 4 种含氧苄酰胺或菲酯基团的新型有机锗倍半氧化物(4a,4b,5a,5b),用 IR、¹H NMR 和元素分析确定它们的结构。用 MTT 方法检测 4 种化合物对人前列腺癌细胞(PC-3M)和人白血病癌细胞(K562)的抑制作用。结果 4a,4b,5a 和 5b 对 2 种体外培养癌细胞均显示了较强的抑制作用,对 PC-3M 的 IC₅₀ 分别为 10.6,20.8,7.4 和 12.5 μmol/L,对 K562 的 IC₅₀ 分别为 8.5,15.6,5.7 和 9.8 μmol/L。对 2 种肿瘤细胞株,不含甲基基团的化合物(4a 和 5a)比含甲基的化合物(4b 和 5b)具有更强的抑癌活性($P < 0.05$);菲酯有机锗类化合物(5a 和 5b)的 IC₅₀ 明显低于相应的氧苄酰胺有机锗类化合物(4a 和 4b) ($P < 0.05$);化合物 4a,4b 和 5b 对 K562 的抑制作用明显高于 PC-3M ($P < 0.05$),化合物 5a 对 2 种肿瘤细胞株的抑制作用没有明显差异($P > 0.05$)。结论 合成的新型有机锗倍半氧化物能够显著抑制体外培养癌细胞的增殖,研究结果对设计合成新型有机锗抗癌药物具有一定的指导意义。

关键词 有机锗倍半氧化物;氧苄;菲;合成;细胞毒性

中图分类号:R914;R965 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2017)08-282-05

Synthesis and cytotoxicity of novel organogermanium sesquioxides

ZHAO Ying, ZHANG Lili, SUI Beibei, SHANGGUAN Guoqiang[△]

(School of Biological Science, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

Abstract: Objective To synthesize novel organogermanium compounds with stronger cytotoxic activities, and study the relationship between the structure and anticancer activity. **Methods** Four novel organogermanium compounds with dibenzofuran or phenanthrene moiety were synthesized by a series of chemical reaction, and their structures were determined by IR, ¹H NMR, and elemental analysis. The cytotoxicities of the novel compounds against prostate cancer cells (PC-3M) and human chronic myeloid leukemia cells (K562) were measured by MTT assay. The experiments were repeated for three times. **Results** Four compounds (4a, 4b, 5a, and 5b) presented strong anticancer activity against PC-3M and K562 cell lines. For PC-3M, IC₅₀ was 10.6, 20.8, 7.4 and 12.5 μmol/L, respectively. For K562 cells, IC₅₀ was 8.5, 15.6, 5.7 and 9.8 μmol/L, respectively. The inhibition was not only aromatic chromophore moiety dependent, but also methyl substitution was related. The compounds without methyl group (4a and 5a) shown stronger inhibition effect than those with methyl group (4b and 5b) ($P < 0.05$). The compounds with phenanthrene moiety (5a and 5b) had lower IC₅₀ values than those with dibenzofuran moiety (4a and 4b) ($P < 0.05$). **Conclusion** The anticancer activities of organogermanium compounds were enhanced obviously by the modification of the parent compound, Ge-132. These results offered a new important guidance for the design and synthesis of organogermanium compounds with stronger anticancer activities.

Keywords: Organogermanium Sesquioxide; Dibenzofuran; Phenanthrene; Synthesis; Cytotoxic activity

* [基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2011HL003)

△ [通信作者] 上官国强, E-mail: gqhanguan@mail.jnmc.edu.cn

β -羧基乙基锗倍半氧化物 (Ge-132) 及其衍生物因具有众多的生物活性和较小的毒副作用而成为有机锗抗癌药物研发的重要内容^[1-5], 已有的研究表明某些 Ge-132 衍生物表现出较强的抗癌活性^[6-8]。结构-活性关系研究显示, 有机锗倍半氧化物中的 Ge-O-基团发挥关键作用, 但引入的功能基团对整体的抗癌活性也有重要影响。在保留有机锗倍半氧化物基本结构的基础上, 引入药物活性基团, 协同作用的产生而使新化合物具有更好的抗癌活性^[5-9]。以杂环类化合物为基本原料合成的抗癌药物已有很多报道, 其中柔红霉素 (daunomycin) 和阿霉素 (adriamycin) 为主要代表。蒽环类化合物、菲环类化合物, 以及氮杂菲环类化合物是目前研究的重要抗癌活性化合物^[10-12]。基于上述杂环化合物的重要功能和有机锗倍半氧化物的抗癌活性, 我们通过分子设计, 保留有机锗倍半氧化物的基本结构, 引入菲、氧芴等有机基团, 合成了 4 种含氧芴酰胺或菲酯基团的新型有机锗倍半氧化物, 用 IR、¹HNMR 和元素分析确定了它们的组成和结构; 用 MTT 方法检测了 4 种化合物对体外培养癌细胞人前列腺癌细胞 (PC-3M) 和人白血病癌细胞 (K562) 的抑制作用, 探讨了 4 种化合物的分子结构与抗癌活性关系, 取得了一些有意义的研究成果。

1 材料和方法

1.1 材料

所有化学试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。溶剂在使用前均经过干燥处理。

PC-3M、K562 和胎牛血清购自上海素尔生物科技有限公司; IMDM 培养基 (Gibco) 购自上海北诺生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 4 种化合物的合成路线 4 种新型有机锗化合物 (4a, 4b, 5a 和 5b) 的合成路线见图 1。首先按文献方法合成三氯锗基丙酰氯 (1), $\text{Cl}_3\text{GeCH}_2\text{CHRCOCl}$ ($\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$)^[7]。1 与 3-氨基-2-甲氧基氧芴反应得中间产物 2, 1 与 9-菲酚反应得中间产物 3, 2 和 3 分别水解便得到最终产物 4 和 5。

所有化合物的红外光谱 (IR, vcm^{-1}) 在 BIO-RAD FTS 135 上完成, KBr 压片; 核磁共振谱 (¹H NMR, δppm) 由 Bruker Avance 600 MHz 测定, DM-

SO-d⁶ 为溶剂, TMS 为内标; 元素分析 (C, N, O) 由 Vario EL 测定, Ge 含量用化学分析法测定; 熔点由 Büchi B-540 测出。

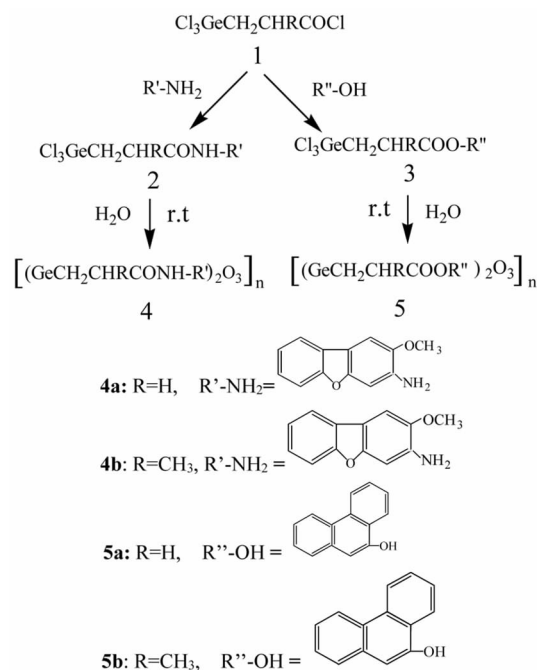


图 1 4 种化合物的合成路线

1) β -(N-3-甲氧基-2-氧芴)-酰胺基-乙基锗倍半氧化物的合成 (4a) 室温搅拌下, 向含 0.005mol 3-氨基-2-甲氧基氧芴的 30ml 三氯甲烷溶液中滴加含 0.005mol 三氯锗基丙酰氯的三氯甲烷溶液 25ml 和 1.5ml 三乙基胺, 升温至 40℃ ~ 50℃, 氮气保护下搅拌反应 4h, 产生大量棕色沉淀, 过滤, 滤液旋转蒸发得黏稠状剩余物, 用乙醚洗涤后, 加 10ml 丙酮溶解, 丙酮溶液快速搅拌于滴加至 50ml 蒸馏水中, 产生浅黄色沉淀, 继续搅拌 2h, 滤集沉淀, 依次用蒸馏水、乙醇、乙醚洗涤, 60℃ 真空干燥 2h, 得产品 (4a)。收率: 55%, 熔点: 172℃ ~ 174℃。IR: 1679 (s, -CO-N-), 866 (s, Ge-O), 572 (m, Ge-C), 3053 (m, =C-H), 1516 (ms, -C=C-), 1424 (m, -C-N-), 3412 (s, -N-H-)。¹HNMR (DMSO-d₆), δ : 1.49 (t, 2H, -CH₂); 2.76 (t, 2H, -CH₂-); 3.86 (s, 3H, -OCH₃); 7.2-8.4 (m, 6H, HAr), 9.2 (s, 1H, -CO-NH-)。元素分析: 按 $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9\text{Ge}_2$ ($M = 729.21$) 计算值, C 52.66, H 3.84, N 3.84, Ge 19.91; 实测值, C 52.42; H 3.63; N 4.01; Ge 20.18。

2) β -(N-3-甲氧基-2-氧芴)-酰胺基- β -甲基-

乙基锗倍半氧化物的合成(4b) 用 α -甲基三氯锗基丙酰氯代替三氯锗基丙酰氯,重复以上合成操作,得产品(4b)。收率:41%,熔点:147℃ ~ 150℃。IR:1684(s, -CO-N-), 863(s, Ge-O), 530(m, Ge-C), 3057(m, =C-H), 1513(ms, -C=C-), 1424(m, -C-N-), 3420(s, -N-H-)。¹HNMR(DMSO-d₆), δ : 1.14(b, 3H, -CH₃); 1.23-1.50(db, 2H, -CH₂-); 3.0-3.1(m, 1H, -CHCO-); 3.9(s, 3H, -OCH₃); 7.3-8.3(m, 6H, HAr), 9.14(s, 1H, -CO-NH-)。元素分析:按 C₃₄H₃₂N₂O₉Ge₂(M=757.84)计算值, C 53.84, H 4.22, N 3.69, Ge 19.16; 实测值, C 53.63; H 4.11; N 3.80; Ge 18.93。

3) β -(9-菲)-酯基-乙基锗倍半氧化物的合成(5a) 室温下,于 0.01mol 9-菲酚的 40ml 三氯甲烷溶液中滴加含 0.01mol 三氯锗基丙酰氯的三氯甲烷溶液 20ml 和 1.5ml 三乙基胺,搅拌 1h 后升温至 40℃,氮气保护下继续搅拌反应 3h,产生大量白色沉淀,过滤,滤液旋转蒸发得红棕色黏稠物,用 20~30ml 乙醚洗涤,加 20ml 丙酮溶解,快速搅拌下将丙酮溶液滴加至 70ml 蒸馏水中,产生红棕色沉淀,继续搅拌 2h,滤集沉淀,依次用蒸馏水、乙醇、丙酮、乙醚洗涤,60℃ 真空干燥 2h,得产品(5a)。产率:76%;熔点:162℃ ~ 165℃。IR:1758(vs, -CO-O-), 1222(s, C-O-C), 883 and 811(s, Ge-O), 510(m, Ge-C), 3074(m, =C-H), 1633、1604、1498(ms, -C=C-)。¹HNMR(DMSO-d₆), δ : 1.51(t, 2H, -CH₂-); 2.68(t, 2H, -CH₂-); 6.7-7.8(m, 9H, HAr)。元素分析:按 C₃₄H₂₆O₇Ge₂(M=691.32)计算, C 59.02, H 3.76, Ge 21.00; 实测值, C 58.83; H 3.95; Ge 21.26。

4) β -(9-菲)-酯基- β -甲基-乙基锗倍半氧化物的合成(5b) 用 α -甲基三氯锗基丙酰氯代替三氯锗基丙酰氯,重复上述合成操作,得产品(5b)。产率:58%;熔点:173℃ ~ 175℃。IR:1755(vs, -CO-O-), 1220(s, C-O-C), 886(s, Ge-O), 508(m, Ge-C), 3075(m, =C-H), 1633、1603、1498(ms, -C=C-)。¹HNMR(DMSO-d₆), δ : 1.21(b, 3H, -CH₃); 1.42-1.67(db, 2H, -CH₂-); 2.8(m, 1H, -CHCO-); 6.6-7.8(m, 9H, HAr)。元素分析:按 C₃₆H₃₀O₇Ge₂(M=719.53)计算值, C 60.04, H 4.17, Ge 20.18; 实测值, C 59.76; H

3.98; Ge 20.37。

1.2.2 细胞培养及 4 种化合物对 PC-3M 和 K562 细胞的抑制作用观察 应用 MTT 法研究化合物对肿瘤细胞株的抑制作用。实验用细胞为人前列腺癌细胞(PC-3M)和人白血病癌细胞(K562),所用化合物为 4a, 4b, 5a 和 5b。化合物首先溶解于二甲基亚砜(DMSO)中,根据需要于 2h 前用培养液稀释到所需的浓度。

将 PC-3M 细胞接种于培养瓶中,用含 10% 胎牛血清的 IMDM 培养基(Gibco)在 37℃, 5% CO₂ 的培养箱中培养。取生长良好的 PC-3M 细胞,稀释成 2×10^6 个细胞/ml,接种于 96 孔培养板,每孔 100 μ l,置于 37℃, 5% CO₂ 的培养箱中培养,24h 后,每孔加入不同浓度的有机锗化合物(分别为 4a, 4b, 5a 和 5b) 100 μ l(用 IMDM 稀释),使最终浓度分别为 5, 15, 30, 60, 120, 和 250 μ mol/L。继续培养 48h,弃去上清液收集细胞,每孔加 MTT(5.0mg/ml)溶液 20 μ l,置孵箱中培养 4h,弃掉上清液,每孔加酸化异丙醇 200 μ l 终止反应。置酶标仪(Labsystem)中测定 570nm 波长的吸光度(A)。每个样品重复 3 次,取平均值。以不加化合物、其他条件同实验组的为对照组。K562 细胞组实验按照 PC-3M 细胞组相同的方法进行。

根据下式计算化合物对癌细胞的抑制百分率:

抑制率% = (对照组 A 均值 - 实验组 A 均值) / 对照组 A 均值 $\times 100\%$

利用 Origin 7.5 软件将化合物的抑制率% 与化合物的浓度进行 S 曲线拟合,计算相应化合物的 IC₅₀ 值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 化合物的结构

4a, 4b, 5a 和 5b 对两种癌细胞均表现出较强的抑制作用,对 PC-3M 的 IC₅₀ 分别为 10.6, 20.8, 7.4 和 12.5 μ mol/L,对 K562 的 IC₅₀ 分别为 8.5, 15.6, 5.7 和 9.8 μ mol/L。4 种新型有机锗倍半氧化物 IR 光谱共同的特点是 800 ~ 900cm⁻¹ 均出现强 Ge-O 振动吸收峰,为 -Ge-O-Ge-O-Ge-O-聚合网络结构的基本特征^[13],说明新合成的有机锗化合物具有同 Ge-132 相似的空间结构,基本骨架仍有 Ge-O 环构成,结构简式为 (GeCH₂

CHRCOOR')₂O₃ 或 (GeCH₂CHR CONHR")₂O₃。

2.2 4 种化合物对体外培养癌细胞的抑制作用

2.2.1 抑癌作用结果比较 化合物 4a, 4b 和 5b 对 K562 的抑制作用明显高于 PC-3M ($P < 0.05$), 化合物 5a 对 2 种肿瘤细胞株的抑制作用无明显差异 ($P > 0.05$), 说明所有酰胺类有机锗化合物对 2 种癌细胞具有显著的识别作用。见表 1。

表 1 4 种化合物对体外培养肿瘤细胞的抑制作用结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

细胞株	IC ₅₀ /μmol · L ⁻¹			
	4a	4b	5a	5b
PC-3M	10.6 ± 1.6	20.8 ± 2.1	7.4 ± 1.9	12.5 ± 2.0
K562	8.5 ± 1.5	15.6 ± 1.8	5.7 ± 1.6	9.8 ± 1.7
<i>t</i>	2.71	5.32	1.94	2.91
<i>P</i>	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2.2 甲基基团对抑癌作用的影响 不含甲基的酯类有机锗化合物 (5a) 对癌细胞没有明显的识别差异, 而含甲基的酯类有机锗化合物 (5b) 对癌细胞则有显著的识别差异。对 2 种肿瘤细胞株, 不含甲基基团的化合物 (4a 和 5a) 比含甲基的化合物 (4b 和 5b) 均具有更强的抑癌活性 ($P < 0.05$), 说明有机链中甲基的存在不利于抗癌活性的发挥, 这与文献^[7]一致, 同时也预示上述化合物可能与喹啉有机锗相似, 与 DNA 也具有插入方式的结合作用, 甲基基团对有机锗药物小分子与 DNA 的插入结合具有一定的空间阻碍作用。见表 2。

表 2 甲基基团对体外培养 PC-3M 和 K562 细胞的抑制作用结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

细胞株	IC ₅₀ /μmol · L ⁻¹					
	PC-3M	<i>t</i>	<i>P</i>	K562	<i>t</i>	<i>P</i>
4a	10.6 ± 1.6	-10.93	<0.05	8.5 ± 1.5	-8.57	<0.05
4b	20.8 ± 2.1			15.6 ± 1.8		
5a	7.4 ± 1.9	-5.23	<0.05	5.7 ± 1.6	-4.97	<0.05
5b	12.5 ± 2.0			9.8 ± 1.7		

2.2.3 不同类别的化合物对抑癌作用的影响 菲酯有机锗类化合物 (5a 和 5b) 的 IC₅₀ 明显低于相应的氧苄酰胺有机锗类化合物 (4a 和 4b) ($P < 0.05$), 说明酯类化合物比酰胺类化合物具有更强的抑癌作用。很可能是有机锗酯类化合物比有机锗酰胺类化合物对 DNA 具有更强的结合作用。见表 3。

表 3 菲酯有机锗与氧苄酰胺有机锗化合物对体外培养 PC-3M 细胞的抑制作用结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

细胞株	IC ₅₀ /μmol · L ⁻¹					
	PC-3M	<i>t</i>	<i>P</i>	K562	<i>t</i>	<i>P</i>
4a	10.6 ± 1.6	3.64	<0.05	8.5 ± 1.5	3.61	<0.05
5a	7.4 ± 1.9			5.7 ± 1.6		
4b	20.8 ± 2.1	8.10	<0.05	15.6 ± 1.8	6.63	<0.05
5b	12.5 ± 2.0			9.8 ± 1.7		

3 结论

合成的具有氧苄酰胺或菲酯基团的新型有机锗倍半氧化物能够显著抑制体外培养癌细胞的增殖, 甲基的存在不利于抗癌作用的发挥, 有机锗酯类化合物抗癌活性更强。这些研究结果对进一步揭示有机锗化合物的结构活性关系、明确抗癌作用机理、设计合成高效低毒的新型抗癌药物提供了重要的参考资料。

参考文献:

- [1] Thayer JS. Germapharmaca: Some recent studies on biologically active organogermanium compounds [J]. Applied Organometallic Chemistry, 1987, 1 (3): 227-234. DOI: 10.1002/aoc.590010303.
- [2] Rice LM, Wheeler JW, Geschickter CF. Spirans XXII. Synthesis of 4, 4-dialkyl-4-germacyclohexanone and 8, 8-dialkyl-8-germaazaspiro[4.5] decanes [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1974, 11 (6): 1041-1047. DOI: 10.1002/jhet.5570110634.
- [3] Ye Y, Zeng Q, Wang QM. Synthesis and crystal structure of O, O-dimethyl-N-(β-triphenyl germanyl) propionyl-α-amino-benzyl phosphonates [J]. Chinese J Struct Chem, 2001, 20 (3): 195-198.
- [4] 上官国强, 曲晓刚. 有机锗葱醌酰胺和有机锗茶酚酯倍半氧化物与 DNA 的相互作用 [J]. 济宁医学院学报, 2013, 36 (3): 157-161. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2013.03.002.
- [5] Choi S, Oh C, Han J, et al. Synthesis and biological evaluation of water-soluble organogermanium [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45 (4): 1654-1656. DOI: 10.1016/j.ej-mech.2009.12.069.
- [6] Yang F, Jin H, Pi J, et al. Anti-tumor activity evaluation of novel chrysin-organogermanium (IV) complex in MCF-7 cells [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23 (20): 5544-5551. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.08.055.
- [7] Shangguan G, Xing F, Qu X, et al. DNA binding specificity and cytotoxicity of novel antitumor agent Ge132 derivatives [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15 (12): 2962-2965. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.04.053.

(下转第 290 页)

β -tubulin III 共表达于同一细胞,提示 NeuroD1 阳性细胞主要为神经细胞。RT-PCR 和 Western blot 结果同样发现,与同窝野生型鼠比较,ALS 转基因鼠脊髓内 NeuroD1 mRNA 和蛋白表达在 95d、108d 和 122d 均降低,表明 NeuroD1 在 ALS 发病过程中的表达降低。

NeuroD1 是重要的 bHLH 转录因子之一,在人和哺乳动物的神经系统发育和损伤修复的过程中,NeuroD1 作为激活型的 bHLH 因子促进神经元细胞分化,抑制神经胶质细胞分化。本实验结果显示 NeuroD1 在 ALS 发生发展过程中的表达均明显减少,在星形胶质细胞中表达少。对神经干细胞分化为神经元的激活作用减弱,对其向神经胶质细胞分化的抑制作用也减弱,同时也抑制了一系列下游 bHLH 转录因子促进神经细胞分化的作用。因此,推测在 ALS 转基因鼠发病的脊髓中神经元减少、星形胶质细胞大量增殖与 NeuroD1 的表达下调有关,导致了 ALS 转基因鼠脊髓病变的发展。从而得到 NeuroD1 表达的降低在 ALS 的发生和发展中起到重要的作用。但是 bHLH 信号通路在神经退行性疾病发病机制中的作用还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Couratier P, Corcia P, Lautrette G, et al. ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173 (5): 273-279. DOI:10.1016/j.neurol.2017.04.001.
 - [2] Mehrpour M, Mohebi N, Motamed MR, et al. Amyotrophic lateral sclerosis as a paraneoplastic manifestation in the neuroendocrine tumor of stomach; a case report [J]. *Acta Med Iran*, 2013, 51 (10): 724-726.
 - [3] Achsel T, Barabino S, Cozzolino M, et al. The intriguing case of motor neuron disease: ALS and SMA come closer [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41 (6): 1593-1597. DOI:10.1042/BST20130142.
 - [4] Keifer OP Jr, O'Connor DM, Boulis NM. Gene and protein therapies utilizing VEGF for ALS [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141 (3): 261-271. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.009.
 - [5] Liu ZJ, Lin HX, Liu GL, et al. The investigation of genetic and clinical features in Chinese patients with juvenile amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clinical Genetics*, 2017. DOI:10.1111/cge.13015.
 - [6] Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nature*, 1993, 362 (6415): 59-62. DOI:10.1038/362059a0.
 - [7] Marx J. Mouse model found for ALS [J]. *Science*, 1994, 264 (5166): 1663-1664. DOI: 10.1126/science.8209242.
 - [8] Acharya A, Baek ST, Huang G, et al. The bHLH transcription factor Tcf21 is required for lineage-specific EMT of cardiac fibroblast progenitors [J]. *Development*, 2012, 139 (12): 2139-2149. DOI: 10.1242/dev.079970.
 - [9] Ohashi-Ito K, Fukuda H. Functional mechanism of bHLH complexes during early vascular development [J]. *Current Opinion in Plant Biology*, 2016, 33: 42-47. DOI:10.1016/j.pbi.2016.06.003.
 - [10] Pataskar A, Jung J, Smialowski P, et al. NeuroD1 reprograms chromatin and transcription factor landscapes to induce the neuronal program [J]. *EMBO J*, 2016, 35 (1): 24-45. DOI:10.15252/embj.201591206.
- (收稿日期 2017-02-24)
(本文编辑:石俊强)
-
- (上接第 285 页)
- [8] Zhang CL, Li TH, Niu SH, et al. Synthesis and Evaluation of Novel Organogermanium Sesquioxides As Antitumor Agents [J]. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2009, 2009: 1-8. DOI:10.1155/2009/908625.
 - [9] Takakusaki K, Kakimoto N, Takeuchi Y, et al. Synthesis of germanium derivatives of uracil and 5-fluorouracil [J]. *Tetrahedron Letters*, 1983, 24 (16): 1707-1710. DOI:10.1016/S0040-4039(00)81750-5.
 - [10] Arcamone FM. From the pigments of the actinomycetes to third generation antitumor anthracyclines [J]. *Biochimie*, 1998, 80 (3): 201-206. DOI: 10.1016/S0300-9084(98)80003-5.
 - [11] Sami SM, Dorr RT, Solyom AM, et al. Amino-Substituted 2-[2-(Dimethylamino) ethyl]-1, 2-dihydro-3H-dibenz[de, h] isoquinoline-1, 3-diones. Synthesis, Antitumor Activity, and Quantitative Structure-Activity Relationship [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 38 (6): 983-993. DOI:10.1021/jm00006a018.
 - [12] Sami SM, Dorr RT, Alberts DS, et al. Analogues of amonafide and azonafide with novel ring systems [J]. *J Med Chem*, 2000, 43 (16): 3067-3073. DOI: 10.1021/jm9905817.
 - [13] Tsutsui M, Kakimoto N, Axtell D D, et al. Crystal structure of "carboxyethylgermanium sesquioxide" [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1976, 98 (25): 8287-8289. DOI:10.1021/ja00441a081.
- (收稿日期 2016-11-01)
(本文编辑:石俊强)