

# 槲皮素酯类衍生物研究进展

周敬 冯爽 冯亚莉 翟广玉\*

(郑州工业应用技术学院药学与化学工程学院 郑州 451100)

**摘要** 健康生活方式特别强调食物质量,多酚在这方面发挥了关键作用。槲皮素是一种天然多酚,是多种植物性食品中发现最丰富的黄酮类化合物之一。槲皮素是天然的抗氧化剂,可以保护细胞免受自由基造成的损害。槲皮素是一种亲脂性化合物,能够穿过细胞膜,可调节众多与疾病进展、化学预防有关的细胞内和细胞外信号通路,具有广泛的药理活性,能抗炎、抗菌、抗病毒、抗癌和预防或治疗心脑血管疾病等,但是它低溶解度和生物利用度限制了在临床上的应用。对槲皮素的结构进行优化修饰获得了溶解性能好、生物利用度高、活性明显改善、抗癌活性增强的槲皮素衍生物。本文重点综述了近年来槲皮素酯衍生物的研究进展,为槲皮素衍生物的进一步开发提供参考。

**关键词** 槲皮素 酯 衍生物 抗氧化 抗炎 抗癌

## Research Progress in Quercetin Ester Derivatives

Zhou Jing, Feng Shuang, Feng Yali, Zhai Guangyu\*

(College of Pharmacy and Chemical Engineering, Zhengzhou Institute of Industrial Application Technology, Zhengzhou, 451100)

**Abstract** Healthy lifestyles place special emphasis on food quality, and polyphenols play a key role in this regard. Quercetin is a kind of natural polyphenols and one of the most abundant flavonoids found in many plant foods. Quercetin is a natural antioxidant that protects cells from damage caused by free radicals. Quercetin is a lipophilic compound, which can pass through the cell membrane and regulate many intracellular and extracellular signal pathways related to disease progression and chemical prevention. It has a wide range of pharmacological activities. It can resist inflammation, antibacterial, antiviral, anticancer and prevent or treat cardio-cerebrovascular diseases, but its low solubility and bioavailability limit its clinical application. Quercetin derivatives with good solubility, high bioavailability, improved activity and enhanced anticancer activity were obtained by optimizing the structure of quercetin. This paper focuses on the research progress in quercetin ester derivatives in recent years, in order to provide reference for the further development of quercetin derivatives.

**Keywords** Quercetin, Ester, Derivatives, Anti oxidation, Anti inflammation, Anti cancer

在人体代谢过程中,不断有自由基产生。自由基是带有未成对电子的原子或基团,非常活泼,很容易对组织造成破坏,导致各种疾病,如心脑血管疾病、代谢紊乱、糖尿病、肾脏疾病、动脉粥样硬化及癌症等。抗氧化剂可以保护细胞免受自由基造成的损害,减少氧化应激,抑制低密度脂蛋白氧化和血小板聚集,减少低密度脂蛋白氧化物和血小板聚集物在血管中的沉积<sup>[1]</sup>。

健康生活方式特别强调食物质量,多酚在这

方面发挥了关键作用。许多研究证实,多酚类化合物对健康有积极的影响<sup>[2]</sup>。槲皮素(图式 1)是一种天然多酚,是多种植物性食品如洋葱、芹菜、西兰花、葡萄、柑橘等中发现的最丰富的黄酮类化合物之一。槲皮素具有多种药理活性,如抗氧化<sup>[3]</sup>、抗炎<sup>[4]</sup>、抗菌<sup>[5]</sup>、抗病毒<sup>[6]</sup>、抗癌<sup>[7-9]</sup>。槲皮素是一种亲脂性化合物,能够穿过细胞膜,启动与化学预防相关的多种细胞内信号通路<sup>[10]</sup>。补充槲皮素可增强抗氧化、抗炎、免疫保护作用、抗

\* 联系人,翟广玉 E-mail: zhaiguangyu1@sina.com

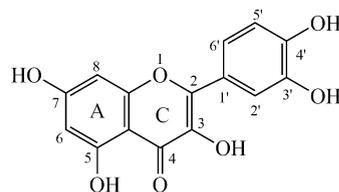
癌、抗糖尿病,可预防许多慢性病,此外还能抑制脂质过氧化、血小板聚集、毛细血管通透性,并刺激线粒体生成。

槲皮素分子中有4个酚羟基、1个烯醇式羟基、1个羰基,是天然的抗氧化剂,具有广泛的药理活性,可调节众多与疾病进展有关的细胞内和细胞外信号通路。然而,低溶解度和较低的生物利用度限制了在临床上应用。但槲皮素的低分子质量和易修饰的化学基团,使其具有药物开发的吸引力。槲皮素具有多个官能团,修饰的方法很多,最常用的方法是使用羧酸或酰卤修饰羟基生成酯。槲皮素酯在体内脂溶性好、生物利用度高、活性明显改善、抗癌活性增强<sup>[11-13]</sup>。本文综述了近年来槲皮素酯类衍生物的研究进展,为槲皮素衍生物的进一步开发提供参考。

## 1 抗癌衍生物

### 1.1 抗结肠癌和乳腺癌

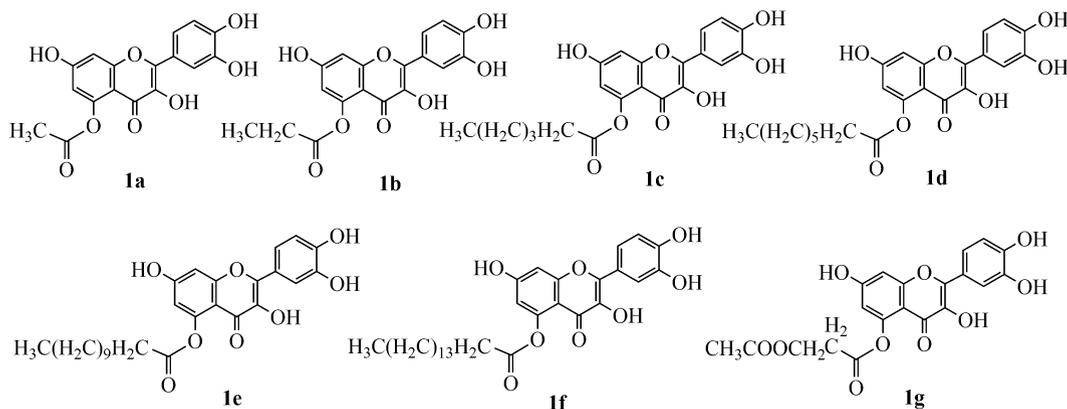
研究表明,通过增加类黄酮的亲脂性,可使其具有更好的生物活性及生物利用度。槲皮素的3、3'和4'位上的羟基对自由基清除活性有显著的



图式1 槲皮素的结构

Scheme 1 Structure of quercetin

贡献。认为槲皮素的5-O位是亲脂性衍生化的理想位置。Lo等<sup>[14]</sup>将槲皮素与二苯二氯甲烷反应,加入溴化苄,再与酰氯反应,最后脱去保护基,合成了7个槲皮素-5-O-酰基酯(**1a**~**1g**,图式2),评估了对HCT116结肠癌和MDA-MB-231乳腺癌细胞系的抗增殖活性及其针对1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基清除活性。MTT实验显示:在对两种癌细胞的抗增殖活性研究中,**1c**、**1d**、**1e**、**1g**的 $IC_{50}$ 值分别为4.29和3.60  $\mu\text{mol/L}$ 、2.47和2.65  $\mu\text{mol/L}$ 、1.53和1.51  $\mu\text{mol/L}$ 、3.36和2.82  $\mu\text{mol/L}$ 。**1d**、**1e**和**1g**对自由基的清除活性与槲皮素没有显著差异,而**1a**、**1b**和**1c**在一定浓度下的活性略有降低。因此,**1d**、**1e**和**1g**具有较好的总体活性。

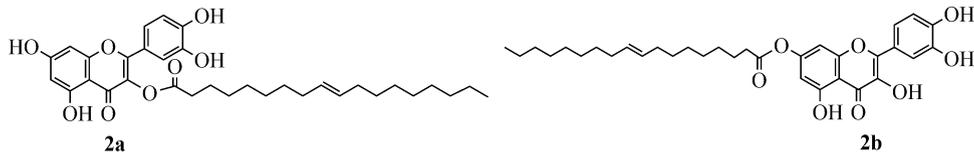


图式2 槲皮素-5-酰基酯

Scheme 2 Quercetin-5-acyl esters

长期以来,饮食在人类癌症中的细胞增殖、迁移和肿瘤发生中起着重要的作用。流行病学和临床研究报道食用脂肪摄入与某些癌症之间存在潜在相关性。食用脂肪酸,特别是长链单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸,已被证明在影响各种人类癌症的生长中发挥重要作用。流行病学研究表明,食用多酚和橄榄油可预防许多癌症。橄榄油是一种复杂的脂肪酸混合物,主要成分是油酸(OLAC),是游离脂肪酸受体1(FFA1)和FFA4的

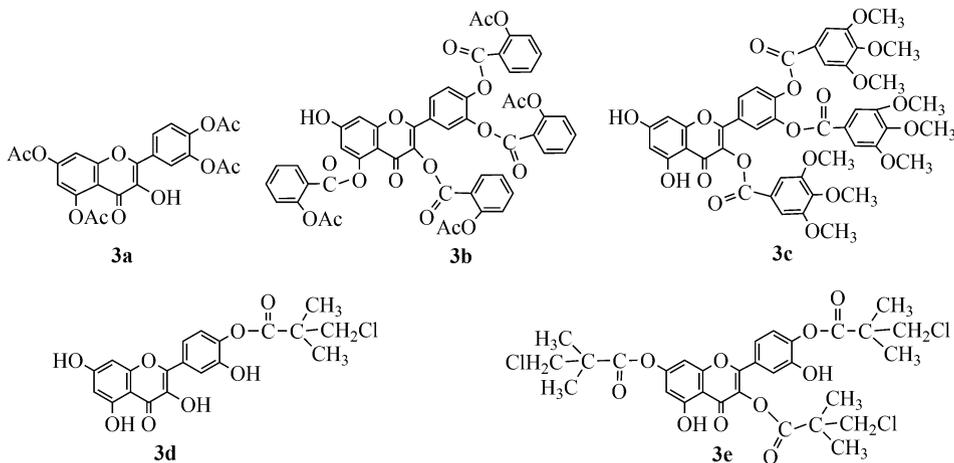
内源性配体,与多种人类癌症的发病机制有关<sup>[15,16]</sup>。含有油酸结构的槲皮素会有什么特性?Carullo等<sup>[17]</sup>以猪胰脂肪酶(PPL)为催化剂,使槲皮素与油酸在37℃反应,以较高产率获得了槲皮素-3-油酸酯和槲皮素-7-油酸酯(**2a**和**2b**,图式3)。MTT实验显示:对于HCT116(人结肠癌细胞),**2a**的 $IC_{50}$ 为22.4  $\mu\text{mol/L}$ ,**2b**的 $IC_{50}$ 为0.34  $\mu\text{mol/L}$ ,槲皮素 $IC_{50}$ 为43.5  $\mu\text{mol/L}$ ,**2b**适合开发成新的结直肠癌治疗的药物。

图式3 槲皮素-3或7-*O*-油酸酯Scheme 3 Quercetin 3 or 7-*O*-oleate

## 1.2 抗宫颈癌

多项研究表明,槲皮素在抑制乳腺、结肠、前列腺、卵巢、子宫内膜和肺癌细胞生长方面具有显著作用,其作用高度依赖于穿透细胞膜的能力。抗癌性能的改善主要见于类黄酮结构的脂亲和作用<sup>[18]</sup>。槲皮素的生物利用度不高, Danihelová等<sup>[19]</sup>试图通过用不同极性的基团修饰槲皮素结构克服这一缺点。在这项研究中,合成了5个新的具有不同酰基供体的槲皮素衍生物。评估了它

们的体外抗氧化和细胞毒活性。实验显示,在清除自由基方面,**3a**~**3e**(图式4)的抗氧化能力与槲皮素相当。MTT实验显示,**3a**对人宫颈癌细胞HeLa的细胞毒活性较好,IC<sub>50</sub>为29.6 μmol/L(槲皮素 IC<sub>50</sub> = 35.5 μmol/L)。对于非癌小鼠成纤维细胞NIH-3T3,**3a**的IC<sub>50</sub>为15.5 μmol/L,**3d**的IC<sub>50</sub>为26.8 μmol/L,**3e**的IC<sub>50</sub>为20.3 μmol/L(槲皮素 IC<sub>50</sub> = 20.9 μmol/L)。这些结果表明,适当的脂化可以改善其细胞毒作用。



图式4 槲皮素不同酰基酯

Scheme 4 Different acyl esters of quercetin

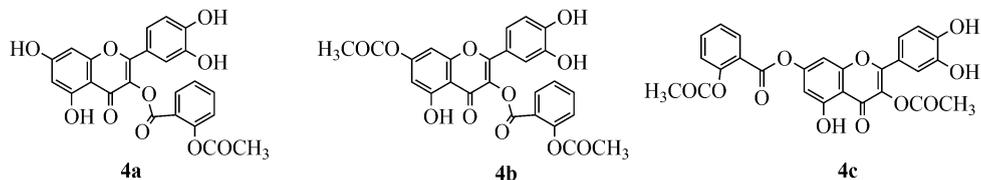
## 1.3 抗肝癌

在药物开发中,将不同天然产物不同部分组合在一起,是获得新化合物方法之一,因为一些新化合物的生物活性可能超过母体。槲皮素中存在多个羟基,易于与羧基发生酯化反应,以及针对心血管疾病的生理活性,与著名的药物阿司匹林相似,这两种化合物的组合可能显示出更好的生物活性。出于对这一想法的兴趣,Lu等<sup>[20]</sup>合成了槲皮素阿司匹林衍生物,并对其生物活性进行了筛选。槲皮素与二苯二氯甲烷反应,在4-二甲氨基吡啶(DMAP)、*N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC)作用下与阿司匹林反应,加入钯炭,与氢气反应,得到**4a**、**4b**和**4c**(图式5)。采用MTT法测定了这3个化合物对肝癌HepG2细胞株的抑制活性。

结果显示,**4a**、**4b**和**4c**的IC<sub>50</sub>值分别为54.22、38.49和55.80 μmol/L,槲皮素IC<sub>50</sub>>100 μmol/L。值得进一步研究**4a**、**4b**和**4c**的生物活性。

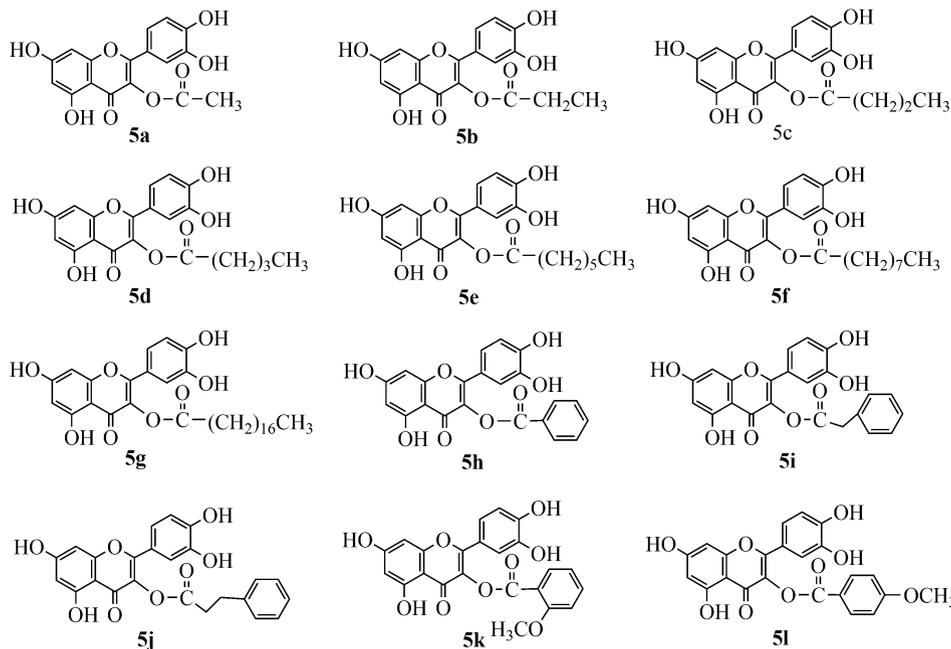
## 1.4 抗前列腺癌、胃癌、食道癌

研究者尝试在槲皮素的结构中引入不同的酰基,研究其抗癌活性。翟广玉等<sup>[21,22]</sup>以廉价的芦丁为原料,经苄基化保护、酸水解、酯化反应,再经Pd/C催化加氢脱苄基得到12种槲皮素-3-*O*-酰基酯,使用IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、ESI-MS测定其结构,采用DPPH法初步评价了12个槲皮素酰基酯衍生物(图式6)的抗氧化活性。12个化合物的半数清除率(SC<sub>50</sub>)为8.48~28.55 μmol/L,与槲皮素的SC<sub>50</sub>相当(18.81 μmol/L),说明3-OH不是槲皮素抗氧化活性所必需的活性基团。采用



图式5 槲皮素阿司匹林酯

Scheme 5 Quercetin aspirin esters



图式6 槲皮素-3-O-酰基酯

Scheme 6 Quercetin 3-O-acyl esters

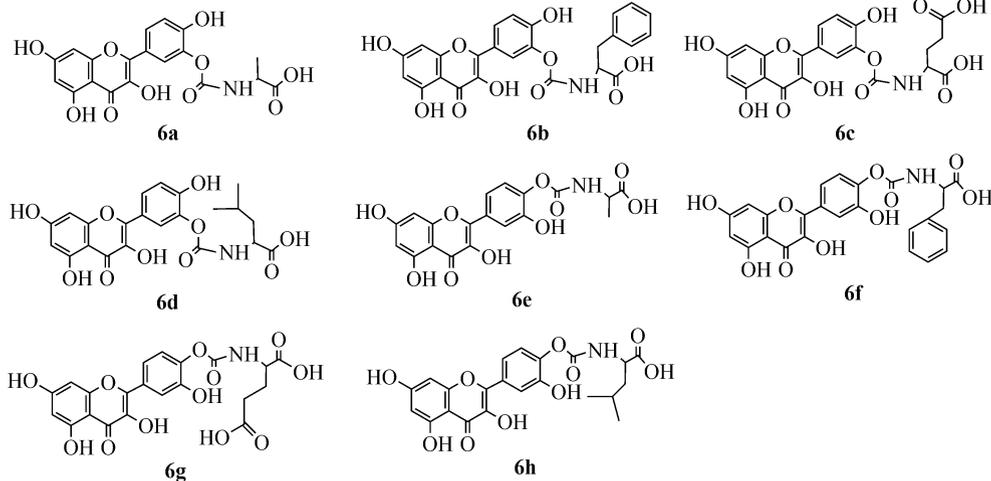
MTT法初步评价了12个槲皮素酰基酯衍生物对四种肿瘤细胞(人食管鳞癌细胞EC109、人食管鳞癌细胞EC9706、人胃癌细胞MGC-803及人前列腺癌细胞PC-3)的体外抗肿瘤活性。结果显示,通过化学方法对槲皮素进行结构修饰后,其体外抗肿瘤活性增强。11种槲皮素酯类衍生物对MGC-803细胞具有很好的抑制作用,IC<sub>50</sub>值均小于55 μmol/L,明显优于槲皮素(>142.188 μmol/L);化合物5g、5k和5l对于四种癌细胞都表现出相对较好的抑制作用。化合物5b和5k对人前列腺癌PC-3的IC<sub>50</sub>值分别达18.561和14.228 μmol/L,远小于槲皮素(>423.841 μmol/L)。

抗凋亡蛋白,如Bcl-2家族蛋白,是重要的治疗癌症药物靶点。它们的活性是通过中和促凋亡蛋白对应物的相互作用来协调的,从而导致癌细胞的死亡。因此,合成针对这些蛋白质的化合物具有巨大的治疗意义<sup>[23]</sup>。Kellici等<sup>[24]</sup>利用氨基

酸与乙酸叔丁酯反应生成氨基酸叔丁酯,用槲皮素进行醇解,通过非水水解脱去叔丁基保护基团,合成了8个槲皮素-3'-或-4'-O-氨基酸酯(6a~6h,图式7),通过NMR、MS和IR进行了结构表征。采用MTT法测定了化合物对前列腺癌DU-145和PC-3细胞株的抑制活性。结果显示,对于DU-145,6a的GI<sub>50</sub>(50%生长抑制浓度)为42 μmol/L;对于PC-3,6g的GI<sub>50</sub>为6 μmol/L,6e的GI<sub>50</sub>为7 μmol/L。总的来说,槲皮素-谷氨酸(6c和6g)和槲皮素-丙氨酸(6a和6e)具有较高的细胞抑制活性。槲皮素-亮氨酸(6d和6h)和槲皮素-苯丙氨酸(6b和6f)细胞抑制活性较低。

## 2 抗炎

醋氯芬酸是一种强效解热、镇痛、抗关节炎药物,副作用是不适合消化道溃疡,偶有出血。Rasheed等<sup>[25]</sup>将芦丁甲基化,水解脱糖,再与醋氯芬酰氯反应合成了槲皮素醋氯芬酸酯(7,图式8),

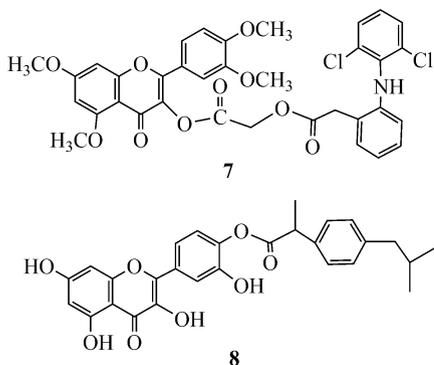


图式 7 槲皮素-3'-或-4'-*O*-氨基酸酯

Scheme 7 Quercetin-3'-or-4'-*O*-amino acid esters

研究了它的理化性质和药理评价,旨在开发无溃疡副作用的新型非甾体抗炎药。结果表明,化合物 **7** 化学稳定,生物不溶性,具有较好的亲脂性;保留了抗炎活性,降低了溃疡性,胃肠道副作用更少。与母药相比,其蛋白质结合量小,吸收能力强,各项生化指标均表现出较好的效果。

布洛芬(对异丁苯丙酸)为非甾体类消炎镇痛药,其消炎、镇痛、解热作用效果良好,不良反应较小。Theodosis 等<sup>[26]</sup>等将槲皮素与布洛芬在碱性条件下脱水合成了槲皮素布洛芬酸酯(**8**,图式 8)。实验结果显示,与母体药物相比,化合物 **8** 是一种有效的抗氧化剂,抑制环氧合酶和脂氧合酶活性,使角叉菜胶引起的足肿胀减少 61%,甘油三酯和总胆固醇水平分别降低 69% 和 48%。本研究的结果表明,对非甾体抗炎药进行适当的分子修饰,可能为获得有效的抗炎药提供一条有效的途径。



图式 8 槲皮素醋氯芬酸酯和槲皮素布洛芬酸酯

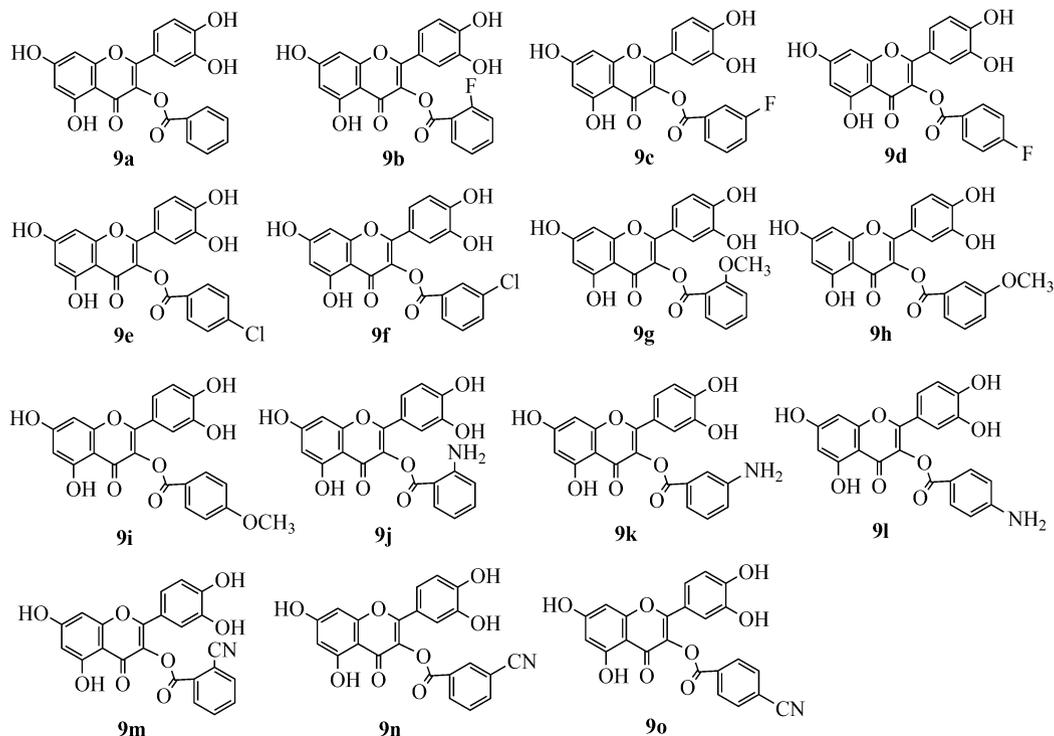
Scheme 8 Quercetin acetoclofenate and quercetin ibuprofen ester

### 3 抗病毒

丙型肝炎病毒(HCV)感染可转化为肝癌,开发抗丙型肝炎病毒药物是当务之急。丙型肝炎病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp),也被称为蛋白质 NS5B,是合成基因组 RNA 的关键酶。通过高通量筛选, $\alpha$ 、 $\gamma$ -二酮酸(DKA)已被确定为 NS5B 的选择性抑制剂。槲皮素被鉴定为具有中等抗病毒活性的丙型肝炎病毒抑制剂( $EC_{50} = 19.8 \mu\text{mol/L}$ )。槲皮素 A 环和 C 环上相邻羰基和羟基使其成为一种 DKA 模拟结构。那么,在槲皮素的 3 位引入另一个羰基,其抗丙型肝炎病毒活性将如何? Zhong 等<sup>[27]</sup>以芦丁为底物,与溴化苄反应,用盐酸和乙醇除去 C(3)-芸香糖,再与不同取代的苯甲酸反应,得到相应的槲皮素-3-*O*-苯甲酸酯衍生物;最后通过氢解脱去苄基,合成了 15 个槲皮素-3-*O*-苯甲酸酯衍生物(**9a**~**9o**,图式 9),并对其抗 HCV 性能进行了评价。实验结果显示,**9f** 的抗丙型肝炎病毒活性最强( $EC_{50}$  为  $9.0 \mu\text{mol/L}$ ),药效比槲皮素( $EC_{50}$  为  $19.7 \mu\text{mol/L}$ )提高了一倍多,**9i** 活性最差( $EC_{50}$  为  $23.8 \mu\text{mol/L}$ ),其他 13 个化合物的  $EC_{50}$  在  $9.0 \sim 23.8 \mu\text{mol/L}$  之间。

### 4 抗菌

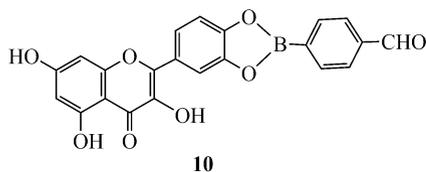
糖尿病足溃疡(DFU)高发,死亡率高。糖尿病足感染是多菌的,金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和伤寒沙门氏菌是 DFU 中最常见的病原体。由于定期使用抗生素,上述菌株已经进化并对最常用的治疗药物表现出抗药性。DFU 患者的多药耐药是一个严重的共同问题;因此,有必要



图式 9 槲皮素-3-O-苯甲酰酯衍生物

Scheme 9 Quercetin 3-O-benzoyl ester derivatives

研究抗菌剂的替代品<sup>[28]</sup>。槲皮素具有抗菌和抗炎作用。甲酰基苯硼酸 (FPBA) 具有抗菌作用<sup>[29]</sup>。Abid 等<sup>[30]</sup>将槲皮素与对甲酰基苯硼酸在  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ - $\text{NaHPO}_4$  缓冲溶液中反应得到了槲皮素硼酸酯(10,图式 10)。实验显示,10 对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有抑制作用,最低抑菌浓度较纯槲皮素降低 2 倍以上。铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的扫描电镜图像显示,与 10 孵育 3h 后,它们仍被完全破坏。感染糖尿病大鼠使用 10 治疗,创面愈合性能比未治疗的糖尿病大鼠的提高了 64%~99%。组织病理学评估显示,糖尿病大鼠 10 天后创面愈合、再生上皮化、成纤维细胞和血管生成显著增强。总之,主要刺激指数 (PDII) 的降低以及抗菌和伤口愈合性能的改善,使 10 成为治疗糖尿病足溃疡的理想选择;并且,其还可提供现有耐药抗生素的替代选择。



图式 10 槲皮素硼酸酯

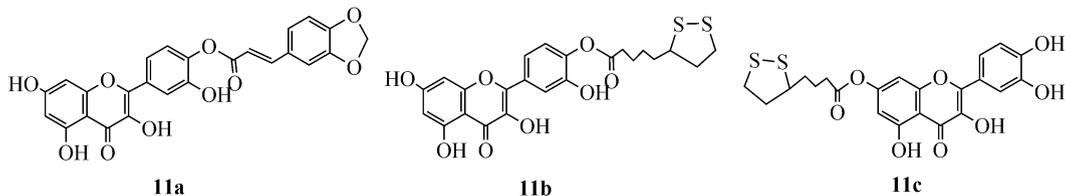
Scheme 10 Quercetin borate

## 5 舒张血管

槲皮素与许多其他黄酮类化合物一样,能够激活  $\text{K}_{\text{Ca}}1.1$  通道。 $\text{K}_{\text{Ca}}1.1$  通道功能表达降低会导致血管收缩,与许多病理情况有关,包括高血压、II 型糖尿病、脑损伤、出血性休克和动脉粥样硬化。因此, $\text{K}_{\text{Ca}}1.1$  通道是治疗干预的重要靶点。Carullo 等<sup>[2]</sup>为寻找更具有选择性的  $\text{K}_{\text{Ca}}1.1$  通道刺激剂,以槲皮素为底物,与 3,4-(亚甲二氧基)肉桂酸或  $\alpha$ -硫辛酸(1,2-二硫戊环-3-戊酸)反应,或者与乙酸酐反应后再与  $\alpha$ -硫辛酸反应,合成了 3 种槲皮素硫辛酸酯衍生物(11a~11c,图式 11)。实验结果显示,11a 具有钙拮抗剂特性,11b 和 11c 具有  $\text{K}_{\text{Ca}}1.1$  通道刺激活性和血管舒张作用。这些发现为槲皮素衍生物利用开辟了新途径。

## 6 其他

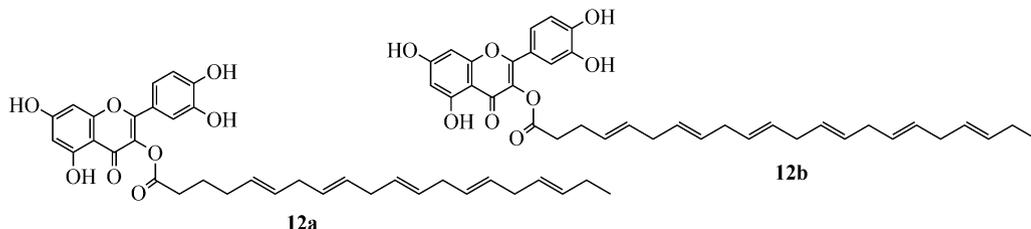
长链  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸,主要是二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),因其具有预防疾病和促进健康的特性而越来越受到人们的欢迎。流行病学研究表明,摄入  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸有助于婴儿大脑的发育,并降低心血管疾病、炎症性疾病、癌症和代谢性疾病的风险。鱼油被



图式 11 槲皮素硫辛酸酯  
Scheme 11 Quercetin lipoylates

认为是  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的主要来源,特别是 EPA 和 DHA。许多国家允许用鱼油强化食品,如冰淇淋、牛奶和面包,以确保足够的  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸的摄入量<sup>[31]</sup>。槲皮素已被证明是一种有效的抗氧化剂,可抑制大豆油、棕榈油和鱼油中的脂肪氧化<sup>[32]</sup>。在槲皮素的结构中引入长链  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸会有什么样的生物活性? Liu 等<sup>[33]</sup>合成了槲皮素  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸酯, EPA

和 DHA 与亚硫酰氯反应,加入槲皮素反应,分离得到槲皮素-3-O-二十碳五烯酸酯 (**12a**) 和槲皮素-3-O-二十二碳六烯酸酯 (**12b**, 图式 12)。实验显示, **12a**、**12b** 对 DPPH 和 ABTS 自由基阳离子的清除活性较弱,但亲脂性大大提高,细胞膜亲和力较高,从而增强了细胞抗氧化活性。新形成的槲皮素-多不饱和脂肪酸酯可能会对人体产生更好的生物活性。

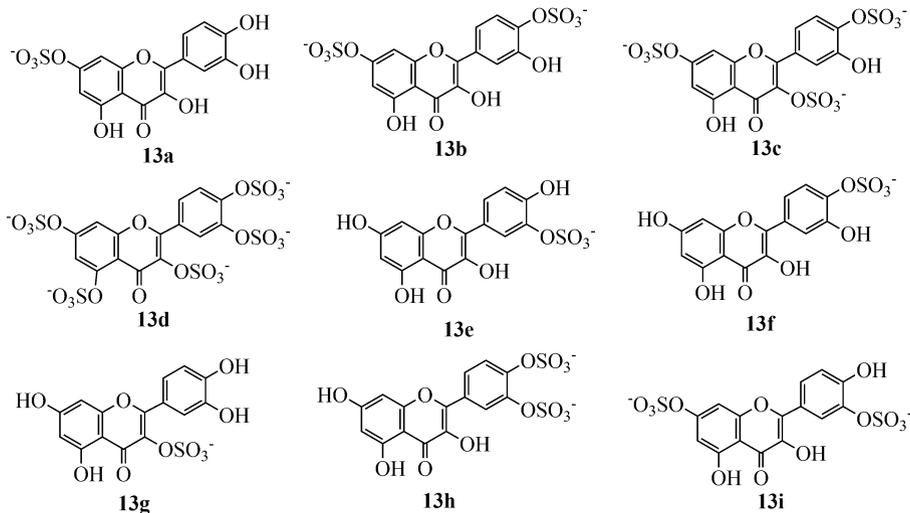


图式 12 槲皮素  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸酯  
Scheme 12 Quercetin  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid esters

类黄酮硫酸酯是植物中常见的一类化合物。槲皮素硫酸酯具有抗凝血、抗病毒、抑制脂质过氧化和抗自由基活性,生物利用度高<sup>[34]</sup>。槲皮素磺化常见的方法是使用三氧化硫化合物,得到一至三硫酸酯的混合物。Barron 等<sup>[35]</sup>使用硫酸四丁

基铵 (TBAHS) 代替硫酸作为黄酮类化合物的磺化剂,通过调节 TBAHS 和 DCC 的比例,得到了单取代、双取代和三取代槲皮素硫酸酯衍生物 **13a**~**13c**(图式 13)。

蛋白质二硫键异构酶(PDI)作为血管损伤部



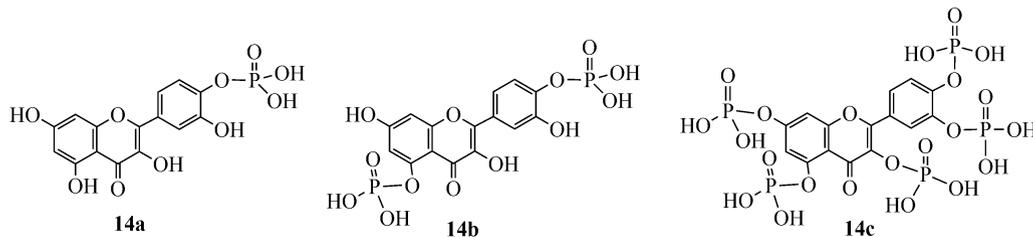
图式 13 槲皮素硫酸酯  
Scheme 13 Quercetin sulfates

位血栓形成的重要调节因子的发现,开辟了靶向血栓形成的新领域<sup>[36]</sup>。Khan等<sup>[37]</sup>设计并合成一种新型的蛋白质二硫键异构酶激活剂3,3',4',5,7-*O*-五硫酸酯(**13d**)。当加入外源性PDI和**13d**时,人血浆中的凝血率增加,结果表明,**13d**是一种新型的PDI活性增强剂,可以影响血浆中的凝血率,具有控制出血的治疗潜力。

Valentová等<sup>[38]</sup>将槲皮素和对硝基苯磺酸与对硝基苯酚在常温和pH=8.9下,利用哈夫尼斯(*D. hafniense*)硫酸转移酶合成了槲皮素-3'-*O*-硫酸盐(**13e**)、槲皮素-4'-*O*-硫酸盐(**13f**)、槲皮素-3-*O*-硫酸盐(**13g**)以及槲皮素-二硫酸盐混合物(槲皮素3',4'-二*O*-硫酸盐(**13h**)、槲皮素-7,3'-二*O*-硫酸盐(**13i**))。对纯化的单硫酸盐和二硫酸盐进行了DPPH和*N,N*-二甲基对苯二胺(DMPD)

自由基清除活性测试。在DPPH检测中,**13e**比**13f**效率更高。**13f**也是最好的铁还原剂和脂质过氧化抑制剂。

黄酮类磷酸酯溶解度高,抗肿瘤效果好。研究者合成了一些对人类恶性肿瘤细胞具有较好活性的磷酸化槲皮素糖苷<sup>[39]</sup>,并进行了其作为胰腺胆固醇酯酶和乙酰胆碱酯酶抑制剂的体外研究。结果表明,与母体分子相比,修饰后的黄酮类化合物对这些靶标活性显著,磷酸基团的位置对抑制活性有影响,其中7-磷酸衍生物的抑制活性最强。Osonga等<sup>[40]</sup>合成了3个槲皮素磷酸衍生物。槲皮素与亚磷酸二苄酯反应,加入钨碳,催化氢化得到**14c**。槲皮素与溴化苄反应,再与亚磷酸二苄酯反应,与三甲基硅烷脱去苄基得4'-槲皮素单磷酸酯(**14a**)和5,4'-槲皮素二磷酸酯(**14b**,图式14)。

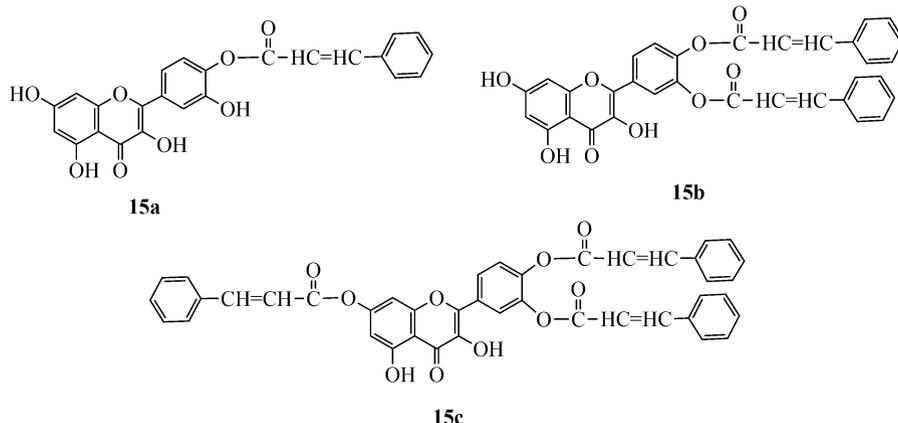


图式 14 槲皮素磷酸酯

Scheme 14 Quercetin phosphate

肉桂酸是一种天然存在于肉桂和树脂中的芳香酸,具有抗癌和抗氧化性能<sup>[41]</sup>。肉桂酸与槲皮素结合后会有什么样的生物活性? Saik等<sup>[42]</sup>研究了南极洲假丝酵母脂肪酶B(CAL-B)和洋葱假单胞菌脂肪酶C(PCL-C)催化的槲皮素与肉桂酸的酰化反应。合成了3个新的酰化槲皮素肉桂酸

衍生物:槲皮素-4'-肉桂酸酯(**15a**)、槲皮素-3',4'-二肉桂酸酯(**15b**)和槲皮素-7,3',4'-三桂酸酯(**15c**,图式15)。实验显示,三个酰化的槲皮素衍生物具有比槲皮素更高的亲脂性。研究表明,**15a**和**15b**可能是具有口服活性的药物,在医药和食品工业中具有巨大的应用潜力。



图式 15 槲皮素肉桂酸酯衍生物

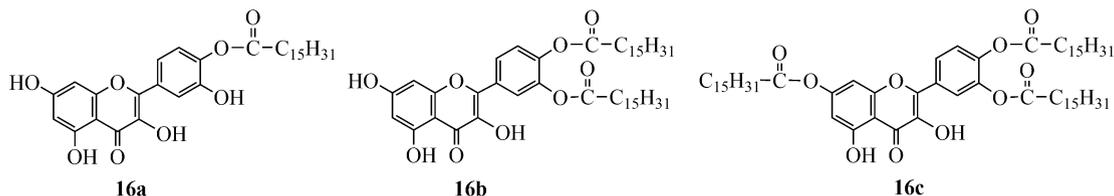
Scheme 15 Quercetin cinnamate derivatives

Saik等<sup>[43]</sup>将槲皮素与棕榈酸在洋葱假单胞

菌脂肪酶C(PCL-C)催化下反应得到三种溶解度

提高的槲皮素棕榈酸酯。在胃肠道模拟过程中,槲皮素棕榈酸酯消化后回收率为 71.03% ~ 79.36%,显著高于槲皮素。槲皮素 4'-棕榈酸酯

(**16a**,图式 16)在储存 28d 内很稳定。由于改善的亲脂性、溶解度和稳定性,**16a**将有广阔的应用前景<sup>[44]</sup>。



图式 16 槲皮素棕榈酸酯

Scheme 16 Quercetin palmitate

## 7 小结和展望

槲皮素具有 C6-C3-C6 碳骨架的苯并( $\gamma$ )-吡喃酮结构,由两个苯环 A 和 B 组成,并通过三碳吡喃环 C 连接。在槲皮素分子中,B 环存在邻二酚结构,A 环有间二酚结构,C 环有一个烯醇式,羟基酮结构,这些结构使得槲皮素具有一些特殊的生物活性。槲皮素的三个环是平面的,在该体系中,分子间形成三个氢键:两个氢键通过羰基基团建立,另一个在 B 环的 OH 基团之间形成。槲皮素的 5 个羟基同时修饰,比较容易。5-OH 因为它与 4-羰基之间形成有氢键,这个位置比较特殊。根据区域选择性原则,要想修饰某一个羟基,必须首先把其他羟基保护起来,等修饰完成后再

脱去保护基。槲皮素因其显著的抗氧化和抗癌活性而被广泛研究,修饰不同基团,得到的衍生物具有不同的生物活性和功效。

通过比较槲皮素及其衍生物的活性可以发现,衍生物的构效关系主要取决于取代基的位置和性质。对于槲皮素酯类衍生物而言,对槲皮素的 3-OH 进行修饰,可提高其抗病毒、抗氧化、抗癌能力<sup>[20,21,27,33]</sup>;对槲皮素的 5-OH 进行修饰,可提高抗癌能力<sup>[14]</sup>;对 7-OH 进行修饰,可提高抗癌和扩张血管能力<sup>[2,17]</sup>;对 3'-OH 进行修饰,可舒张血管<sup>[2]</sup>、抗癌<sup>[24]</sup>;对 4'-OH 进行修饰,可提高抗癌和抗炎能力<sup>[24]</sup>;在槲皮素中引入长链不饱和基团,可提高脂溶性、生物利用度。较具有前途的槲皮素衍生物及其抗癌活性<sup>[33]</sup>见表 1。

表 1 与槲皮素相比最有前途的槲皮素衍生物的抗癌活性

Tab.1 Anticancer activity of the most promising quercetin derivatives compared to quercetin [ $IC_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )]

细胞系	$IC_{50}/(\mu\text{mol/L})$						
	槲皮素	1e	2b	3a	4b	5k	6g*
结肠癌 HCT116	5.79	1.53	0.34				
乳腺癌 MDA-MB231	5.81	1.51					
宫颈癌 HeLa	35.50			29.60			
肝癌 HepG2	>100				38.49		
前列腺癌 PC-3	>100					14.23	6.00

\*  $GI_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )

槲皮素是一种有价值的天然黄酮类化合物,由于能够调节多种靶点和信号通路而得到了广泛的研究。然而,槲皮素的低溶解性和生物利用度限制了其应用。因此,设计和合成新的槲皮素衍生物来改变其局限性势在必行。目前,对槲皮素的结构进行优化修饰,已经合成了许多溶解性能好、生物利用度高的槲皮素衍生物,在抗癌/抗增殖、抗氧化/抗衰老、抗病毒、抗炎、降糖等方面有许多优势,应用前景广阔。希望国内的学者积极参与其中,使天然药物经过优化修饰后早日进入

临床,发挥天然药物的作用,为患者解除痛苦,造福人类健康。

## 参 考 文 献

- [1] Xu D, Hu M J, Wang Y Q, et al. *Molecules*, 2019, 24(6): 1123.
- [2] Carullo G, Ahmed A, Trezza A, et al. *Bioorg. Chem.*, 2020, 105: 104404.
- [3] Jocelyn F, Elias A, Edgar P, et al. *J. Agr. Food Chem.*, 2017, 65(50): 11002 ~ 11010.
- [4] Spagnuolo C, Moccia S, Russo G L. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, 153: 105 ~ 115.

- [ 5 ] Alizadeh S R, Ebrahimzadeh M A. *Phytother. Res.*, 2022, 36(2): 778~807.
- [ 6 ] Di Petrillo A, Orrù G, Fais A, et al. *Phytother. Res.*, 2022, 36(1): 266~278.
- [ 7 ] Shafabakhsh R, Asemi Z. *J. Ovarian Res.*, 2019, 12(1): 55.
- [ 8 ] Molani G R, Kheirouri S. *Nutr. Cancer*, 2022, 74(2): 405~422.
- [ 9 ] Zhao X, Wang J, Deng Y, et al. *Phytother. Res.*, 2021, 35(9): 4727~4747.
- [ 10 ] Massi A, Bortolini O, Ragno D, et al. *Molecules*, 2017, 22(8): 1270.
- [ 11 ] Alizadeh S R, Ebrahimzadeh M A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 229: 114068.
- [ 12 ] Alizadeh S R, Ebrahimzadeh M A. *J. Mol. Struct.*, 2022: 132392.
- [ 13 ] Septembre M A, Boumendjel A, Seteyen A L S, et al. *Phytomedicine Plus*, 2022: 100220.
- [ 14 ] Lo S, Leung E, Fedrizzi B, et al. *Molecules*, 2021, 26: 1608.
- [ 15 ] Storniolo C E, Martínez H N, Martínez H M, et al. *J. Agr. Food Chem.*, 2019, 67(41): 11420~11427.
- [ 16 ] Takahashi K, Fukushima K, Onishi Y, et al. *Exp. Cell Res.*, 2018, 369: 54~60.
- [ 17 ] Carullo G, Mazzotta S, Koch A, et al. *Antioxidants*, 2020, 9: 1077.
- [ 18 ] Baghel S S, Shrivastava N, Baghel R S, et al. *World J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2012, 1: 146~160.
- [ 19 ] Danihelová M, Veverka M, Šturdík E, et al. *Interdiscip. Toxicol.*, 2013, 6(4): 209~216.
- [ 20 ] Lu C, Huang F, Li Z, et al. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2014, 35: 518~520.
- [ 21 ] 曹瑞梅, 李珂, 冯亚莉, 等. *中国药学杂志*, 2022, 57(18): 1518~1527.
- [ 22 ] 翟广玉, 朱玮, 朱卫民, 等. CN: 102093323A.
- [ 23 ] Lessene G, Czabotar P E, Colman P M. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2008, 7(12): 989~1000.
- [ 24 ] Kellici T F, Chatziathanasiadou M V, Lee M S, et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15(37): 7956~7976.
- [ 25 ] Rasheed A, Lathika G, Raju Y P, et al. *Med. Chem. Res.*, 2016, 25(1): 70~82.
- [ 26 ] Theodosios N P, Tziona P, Poptsis A, et al. *Med. Chem. Res.*, 2017, 26(2): 461~472.
- [ 27 ] Zhong D, Liu M, Cao Y, et al. *Molecules*, 2015, 20(4): 6978~6999.
- [ 28 ] Bus S A, Lavery L A. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2020, 36(S1): e3269.
- [ 29 ] Adamczyk W A, Gozdalik J T, Wieczorek D, et al. *Molecules*, 2020, 25(4): 799.
- [ 30 ] Abid H M U, Hanif M, Mahmood K, et al. *ACS Omega*, 2022, 7(28): 24415~24422.
- [ 31 ] Solomando J C, Antequera T, Pérez-palacios T. *LWT-Food Sci. Technol.*, 2020, 120: 108946.
- [ 32 ] Huber G M, Rupasinghe H P V. *Food Chem.*, 2009, 117(2): 290~295.
- [ 33 ] Liu S, Zhu Y, Liu N, et al. *J. Agr. Food Chem.*, 2021, 69(3): 1057~1067.
- [ 34 ] Zhang H, Zhang M, Yu L, et al. *Food Chem. Toxicol.*, 2012, 50(5): 1589~1599.
- [ 35 ] Barron D, Ibrahim R K. *Tetrahedron*, 1987, 43(22): 5197~5202.
- [ 36 ] Chiu J, Passam F, Butera D, et al. *Protein disulfide isomerase in thrombosis//Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers, 2015, 41(07): 765~773.
- [ 37 ] Khan A B, Gupta N, Rashid Q, et al. *Med. Drug Discov.*, 2020, 6: 100029.
- [ 38 ] Valentová K, Káňová K, Di Meo F, et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, 18(11): 2231.
- [ 39 ] Wei Y, Peng A, Wang B, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 74: 751~758.
- [ 40 ] Osonga F J, Onyango J O, Mwilu S K, et al. *Tetrahed. Lett.*, 2017, 58(15): 1474~1479.
- [ 41 ] Li Q F, Shi S L, Liu Q R, et al. *Int. J. Biochem. Cell B.*, 2008, 40(9): 1918~1929.
- [ 42 ] Saik A Y H, Lim Y Y, Stanslas J, et al. *Biocatal. Biotransfor.*, 2016, 34(1): 33~43.
- [ 43 ] Saik A Y H, Lim Y Y, Stanslas J, et al. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 2020, 97(9): 977~988.
- [ 44 ] Peng H, Shahidi F. *J. Agr. Food Chem.*, 2022, 70(43): 14073~14083.