

· 综述 ·

槲皮素甲基化衍生物的半合成及构效关系

郭瑞霞^{1,2}, 李力更², 霍长虹², 李 鹭³, 史清文^{2*}

1. 石家庄学院化工学院, 河北 石家庄 050017

2. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

3. 安徽大学化学化工学院, 安徽 合肥 230601

摘要:天然黄酮类化合物槲皮素在自然界分布广泛, 且具有非常广泛的生物活性。但是由于其脂溶性差、生物利用度低使其应用受到了限制, 通过对槲皮素的结构进行修饰以期开发出活性更好、生物利用度更高的衍生物。对槲皮素不同位置甲基化衍生物的半合成方法进行了总结并简要介绍了其生物活性及构效关系。

关键词:槲皮素; 甲基化; 半合成; 构效关系; 结构修饰

中图分类号: R284.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)03-0359-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.03.025

Semisynthesis and structure-activity relationship of *O*-methylated derivatives of quercetinGUO Rui-xia^{1,2}, LI Li-geng², HUO Chang-hong², LI Zhi³, SHI Qing-wen²

1. College of Chemical Engineering, Shijiazhuang College, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Medicinal Natural Product Chemistry, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

3. College of Chemistry & Chemical Engineering, Anhui University, Hefei 230601, China

Key words: quercetin; methylation; semisynthesis; structure-activity relationship; structural modification

目前在自然界发现的天然黄酮类化合物已超过 6 000 余种^[1], 槲皮素 (quercetin, 3, 5, 7, 3', 4'-pentahydroxyflavone, 图 1) 是一种分布较广泛的黄酮类化合物, 有 100 多种植物中含有槲皮素。研究发现槲皮素具有广泛的药理作用和生物活性^[2-6], 如抗氧化和清除氧自由基、降低血压、保护心肌缺血、保护缺血再灌注损伤、增强免疫功能及抗癌、抗菌、抗病毒及镇痛作用等, 同时槲皮素对人卵巢癌、乳腺癌、白细胞、胃肠道肿瘤细胞的增殖均有抑制作用, 因此槲皮素及其衍生物的生物活性研究越来越受到关注。然而槲皮素脂溶性差、生物利用度低, 这使其开发利用受到了限制。槲皮素-*O*-甲基化衍生物是在

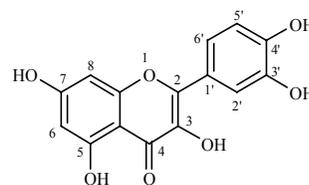


图 1 槲皮素的化学结构

Fig. 1 Structure of quercetin

体内代谢的中间体并被认为是最有生物活性的结构^[7-8]。为进一步探讨其生物代谢作用机制、开发新的高效低毒的活性化合物, 研究人员对槲皮素进行了结构修饰, 合成了许多槲皮素的衍生物^[9-11]。

收稿日期: 2012-09-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81072551); 河北省自然科学基金资助项目 (08B032, C2010000489); 河北医科大学教育科学研究重点课题资助项目 (2012yb-19)

作者简介: 郭瑞霞 (1978—), 女, 河北石家庄人, 讲师, 在读博士, 主要研究方向为天然产物的结构修饰以及活性研究, 已在国内公开发表论文 10 余篇。Tel: (0311)86265634 E-mail: ggrrxx123@126.com

*通信作者 史清文 (1964—), 男, 河北沧州人, 教授、博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。

Tel: (0311)86265634 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

网络出版时间: 2013-01-21 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120121.1616.006.html>

槲皮素结构中共有 5 个羟基，它们在结构中所处位置不同，应该共有 31 个 *O*-甲基化衍生物（一甲基化物 5 个，二甲基化物 10 个，三甲基化物 10 个，四甲基化物 5 个，五甲基化物 1 个）。结构中 5 个羟基中的 4 个羟基是酚羟基，另一个是醇羟基，它们的酸性各不相同，反应活性也不相同。所以，要想获得不同的甲基化衍生物要采用不同的设计方法和实验技术。以下仅对槲皮素甲基化衍生物的半合成方法及其部分生物活性与构效关系进行总结。

1 一甲基槲皮素的半合成

Mohamed 等^[12]通过对槲皮素不同位置的酚羟基进行连续保护的方法半合成了全部 5 个一甲基槲皮素衍生物。先采用槲皮素(1)与溴化苄(benzyl

bromide) 反应(图 2)，主要得到苄基化产物 3, 7, 3', 4'-四苄基槲皮素(2)和 3, 7, 4'-三苄基槲皮素(3)；然后再通过氢化等方法得到 5-*O*-甲基槲皮素(5-*O*-methylquercetin, 4)和 3'-*O*-甲基槲皮素(3'-*O*-methylquercetin, 5)(图 3、4)，并获得了较高的产率。5-*O*-甲基槲皮素俗称杜鹃黄素(azaleatin)，具有止咳、祛痰、治疗心血管疾病等活性^[13]；3'-*O*-甲基槲皮素俗称异鼠李素(isorhamnetin)，有较好的抗心肌缺氧、缺血、缓解心绞痛、抗心律失常、清除氧自由基、降低血清胆固醇、促进血流通畅等多种生物活性^[14]；近年研究发现异鼠李素对多种肿瘤细胞具有增殖抑制和诱导凋亡作用^[15]。

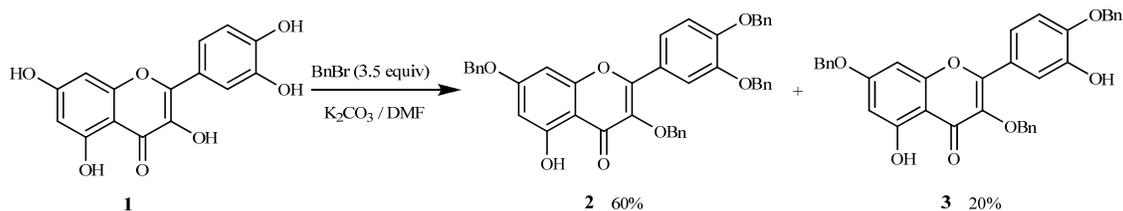


图 2 苄基槲皮素的半合成

Fig. 2 Semisynthesis of benzylquercetin

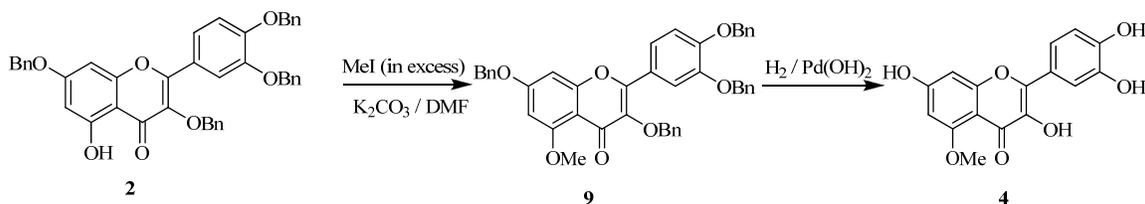


图 3 5-*O*-甲基槲皮素的半合成

Fig. 3 Semisynthesis of 5-*O*-methylquercetin

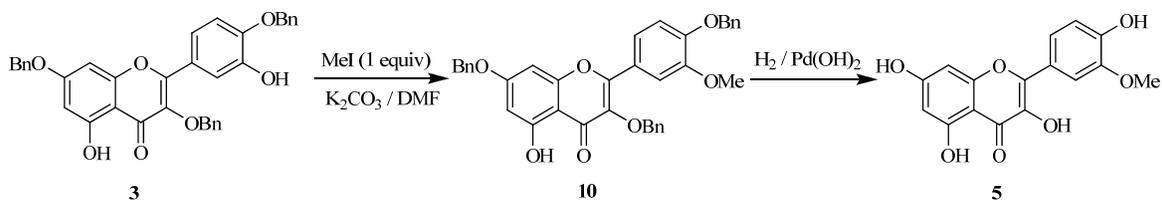


图 4 3'-*O*-甲基槲皮素的半合成

Fig. 4 Semisynthesis of 3'-*O*-methylquercetin

Yannai 等^[16]采用二氯二苯基甲烷(diphenyldichloromethane)对槲皮素 B 环上邻二酚羟基进行保护等方法，合成了 4'-*O*-甲基槲皮素(4'-*O*-methylquercetin, 6)、7-*O*-甲基槲皮素(7-*O*-methylquercetin, 7)和 3-*O*-甲基槲皮素(3-*O*-methylquercetin, 8)(图 5~7)，缺点是二氯

二苯基甲烷毒性较强、不稳定、沸点高、难蒸除。4'-*O*-甲基槲皮素俗称怪柳黄素(tamarixetin)，有抗氧化、清除体内自由基、抗癌、强心等作用。3-*O*-甲基槲皮素是一种天然黄酮类化合物，存在于许多动植物体内。研究表明，其具有显著地抗病毒、抗炎、抗氧化和调节免疫功能等生物活性，并能抑制

过氧化物的生成, 清除氧自由基^[17-18]。

Li 等^[19]采用与 Yannai 基本相同的合成路线也得到了 4'-*O*-甲基槲皮素, 所不同的是采用甲氧基甲基醚 (MOM) 保护化合物 **11** [2-(2, 2-diphenylbenzo[1, 3]dioxol-5-yl)-3, 5, 7-trihydroxychromen-

4-one] 的 3 和 7 位羟基, 该保护基的引入和脱去都比较容易。

Jurd^[20]从 3, 7, 3', 4'-四乙酰槲皮素出发, 通过碘甲烷甲基化、脱保护基的合成路线首次成功合成了 5-*O*-甲基槲皮素 (**4**), 见图 8。

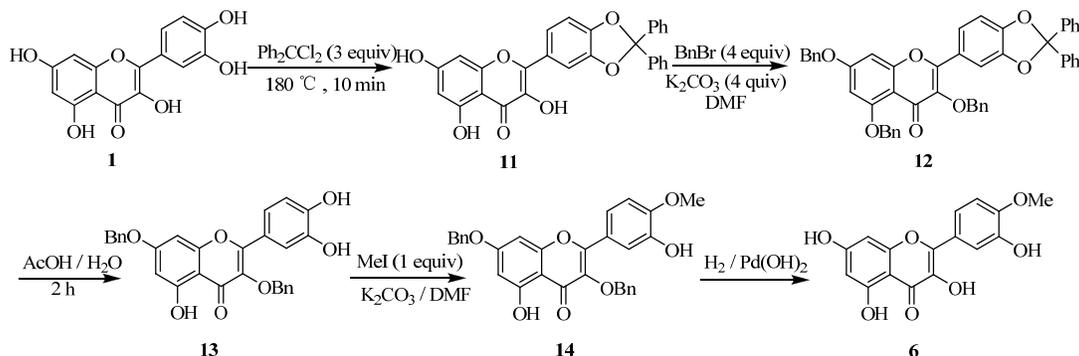


图 5 4'-*O*-甲基槲皮素的半合成

Fig. 5 Semisynthesis of 4'-*O*-methylquercetin

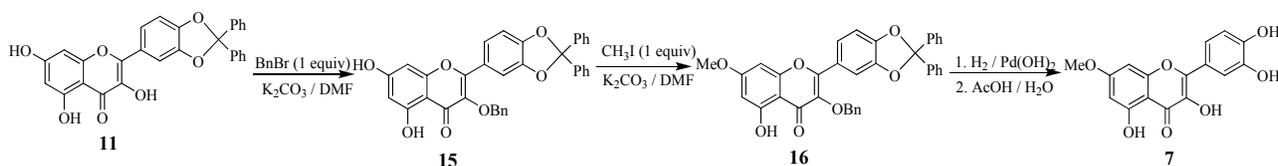


图 6 7-*O*-甲基槲皮素的半合成

Fig. 6 Semisynthesis of 7-*O*-methylquercetin

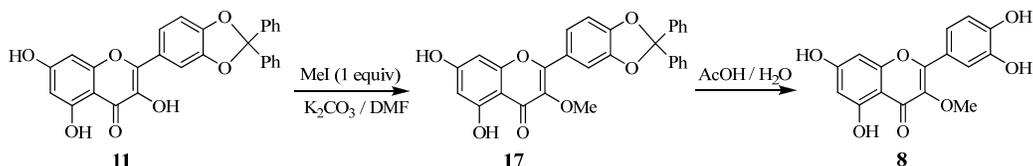


图 7 3-*O*-甲基槲皮素的半合成

Fig. 7 Semisynthesis of 3-*O*-methylquercetin

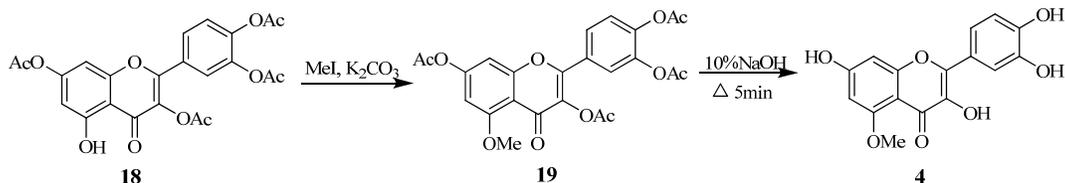


图 8 5-*O*-甲基槲皮素的半合成

Fig. 8 Semisynthesis of 5-*O*-methylquercetin

20 世纪 90 年代, Pachaly 等^[21]合成 5-*O*-甲基槲皮素的方法与 Mohamed 的方法类似, 只是第一步不同, 选择 2, 2-二甲基丙酰氯作为酚羟基的保护试剂。从整个反应路线来看, 收率比较高, 操作难度不大, 但是 Mohamed 所采用的溴化苄更廉价、易得。

1958 年, Jurd^[22]在对多羟基黄酮化合物进行 7-位烷基化的研究过程中, 由槲皮素五乙酸酯第 1 次成功合成了 3'-*O*-甲基槲皮素 (**5**)。研究发现在干燥的丙酮中对槲皮素五乙酸酯甲基化或苄基化, 7-位的乙酰基会被取代, 将槲皮素全乙酰化, 然后用苄基分别置换掉 7

和3、5、4'位的乙酰基，碱性条件下水解得3'-位羟基，再经甲基化、脱苄基即可得到目标化合物，见图9。

20世纪80年代，金初琿等^[23]采用以槲皮素为原料，经保护性甲基化反应制备了3'-O-甲基槲皮素(5)。合成路线由乙酰化、苄基化、再次乙酰化、甲基化和脱苄基5步反应完成。从整条反应路线来看，收率比较高，只有苄基化和甲基化两步收率相对较

低，见图9。

Jurd^[22]还根据槲皮素结构中酚羟基酸性的强弱，直接从槲皮素五乙酸酯出发，先在碱性条件下用等摩尔量的碘甲烷进行甲基化，控制甲基仅置换掉7位上的乙酰基，然后再脱去其余4个位置的乙酰基，得到7-O-甲基槲皮素(7)(图10)，其俗称鼠李素(rhamnletin)，具有较强的抗氧化能力^[24]。

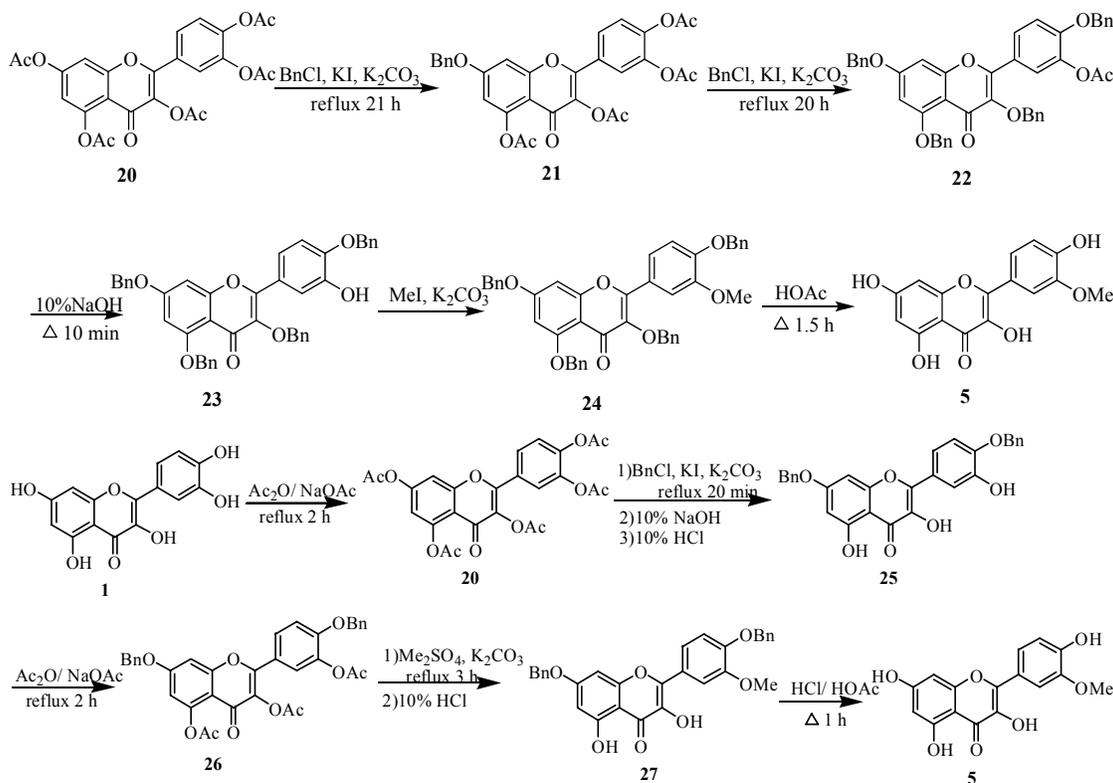


图9 3'-O-甲基槲皮素的半合成

Fig. 9 Semisynthesis of 3'-O-methylquercetin

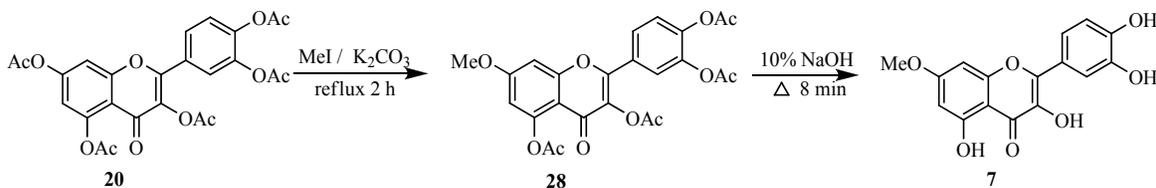


图10 7-O-甲基槲皮素的半合成

Fig. 10 Semisynthesis of 7-O-methylquercetin

李化军等^[25]从芦丁出发，获得很高收率的三苄基中间体，其在3、5位各有1个羟基，5位羰基与4位羰基间存在分子内氢键缔合作用，因而不活泼，烷基化反应一般选择性地发生在该化合物的3位羟基上，最后脱去苄基得3-O-甲基槲皮素(8)，总收率76%，见图11。芦丁为槲皮素的芸香糖苷，在黄酮母体结构中3位羟基

与芸香糖成苷，在自然界大量存在，很容易获得。

2 二甲基槲皮素的半合成

2.1 3, 7-O-二甲基槲皮素

3-O-甲基槲皮素(8)^[11,26](图7)与等比例碘甲烷反应时，同时会有相当比例的7-OH被甲基化，因此可以制备3, 7-O-二甲基槲皮素(3, 7-O-

dimethylquercetin, 2-1), 图 12。研究表明具有 3-甲氧基结构的黄酮有较好的抗氧化能力^[27], 在 3-*O*-甲基槲皮素的基础上, 5 和 7 位羟甲基化, 所得化合物仍保持相当的抗氧化能力。如以 1, 1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)法测定 3-*O*-甲基槲皮素、3, 7-*O*-二甲基槲皮素、3, 5, 7-*O*-三甲基槲皮素的 IC₅₀ 值分别为 3.76、4.12、4.20 μg/mL。

2.2 7, 4'-*O*-二甲基槲皮素

Jurd^[28]先将槲皮素全乙酰化, 然后再在碱性条件下用硫酸二甲酯进行甲基化, 比较活泼的 7 和 4'位发生反应, 然后在碱性条件下水解脱去乙酰基, 得 7, 4'-*O*-二甲基槲皮素 (7, 4'-*O*-dimethyl-quercetin, 2-2), 见图 13。7, 4'-*O*-二甲基槲皮素俗称商陆黄素(ombuin), 存在于商陆科植物的根中。槲皮素的抗氧化能力与 B 环上的两个酚羟基有很大关系, 3'和 4'

位的羟基甲基化后, 其抗氧化能力显著降低^[29]。

3 三甲基槲皮素的半合成

3.1 3, 5, 7-*O*-三甲基槲皮素

Wang 等^[30]以 3, 7-*O*-二甲基槲皮素为原料, 先用乙酰基保护 B 环上的 2 个羟基, 然后用硫酸二甲酯甲基化 5 位羟基, 最后将保护基脱去得 3, 5, 7-*O*-三甲基槲皮素 (3, 5, 7-*O*-trimethyl-quercetin, 3-1), 见图 14。

3.2 3, 7, 3'-*O*-三甲基槲皮素

Kaulich 等^[31]报道用过量的重氮甲烷在热的丙酮-氯仿 (1:1) 溶液中对槲皮素进行甲基化, 可获得 3, 7, 3'-*O*-三甲基槲皮素 (3, 7, 3'-*O*-trimethyl-quercetin, 3-2), 而用硫酸二甲酯在丙酮-氯仿 (1:1) 溶液中对槲皮素进行甲基化, 则得到 3, 7, 3'-*O*-三甲基槲皮素 (3-2) 和 3, 7, 3', 4'-*O*-四甲基槲皮素 (4-2) 的混合物, 见图 15。

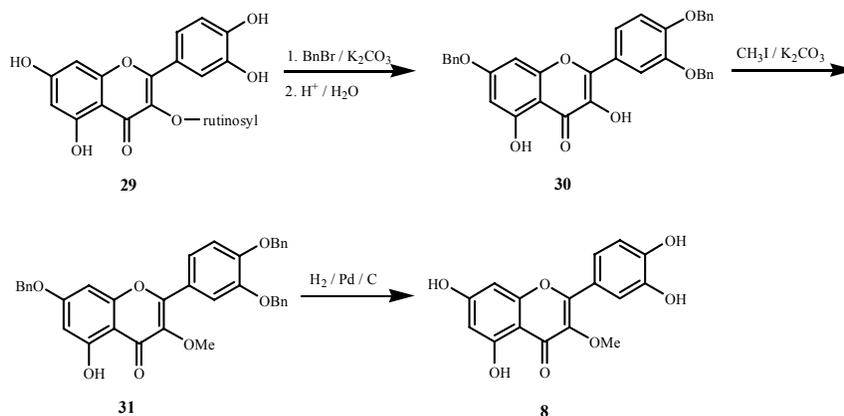


图 11 3-*O*-甲基槲皮素的半合成

Fig. 11 Semisynthesis of 3-*O*-methylquercetin

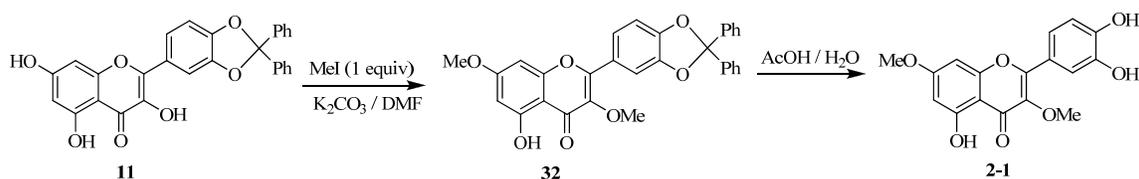


图 12 3, 7-*O*-二甲基槲皮素的半合成

Fig. 12 Semisynthesis of 3, 7-*O*-dimethylquercetin

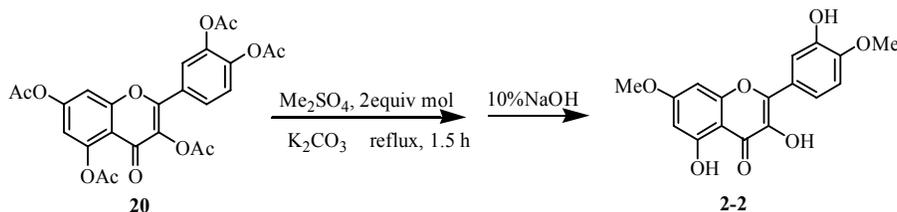


图 13 7, 4'-*O*-二甲基槲皮素的半合成

Fig. 13 Semisynthesis of 7, 4'-*O*-dimethylquercetin

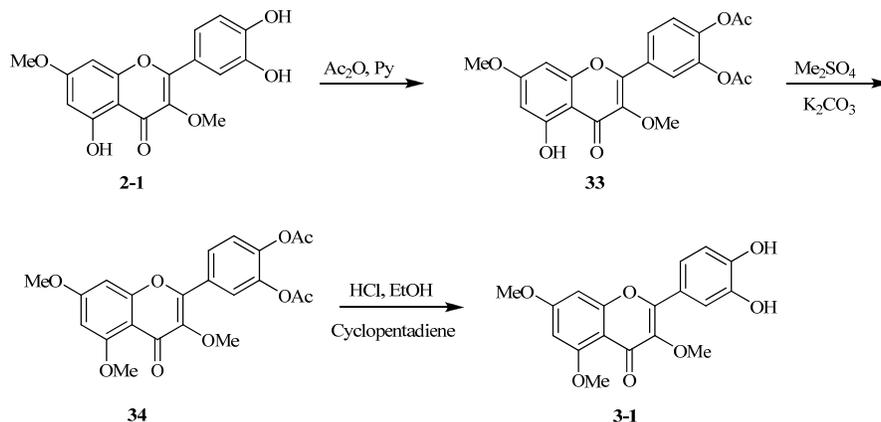


图 14 3, 5, 7-O-三甲基槲皮素的半合成

Fig. 14 Semisynthesis of 3, 5, 7-O-trimethylquercetin

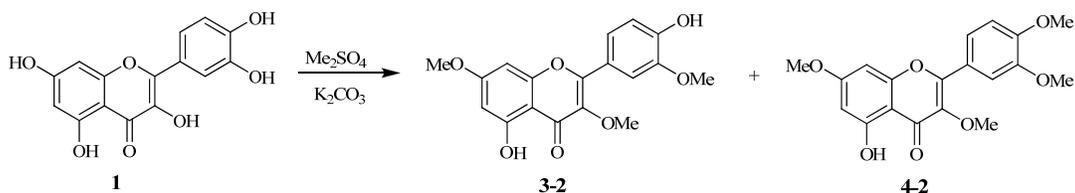


图 15 3, 7, 3'-O-三甲基槲皮素的半合成

Fig. 15 Semisynthesis of 3, 7, 3'-O-trimethylquercetin

3.3 3, 7, 4'-O-三甲基槲皮素

橙皮苷 (hesperidins) 是一种广泛存在于柑橘类水果中的类黄酮物质, 在自然界中大量存在。Lewin 等^[32]以橙皮苷为原料, 经水解、卤代、甲基化脱卤得 3, 7, 4'-O-三甲基槲皮素 (3, 7, 4'-O-trimethyl-quercetin, 3-3, 图 16)。3, 7, 4'-O-三甲基槲皮素又俗称阿亚黄素 (ayanin), 主要存在于裸花紫珠植物中, 由于 B 环的一个酚羟基甲基化, 其抗氧化能力有所降低^[29]。

3.4 7, 3', 4'-O-三甲基槲皮素

Jurd^[22]先将槲皮素全乙酰化, 然后在碱性条件下用硫酸二甲酯和硫酸二甲酯进行 2 次甲基化, 最后在酸性条件下水解脱去乙酰基, 得 7, 3', 4'-O-二甲基槲皮素 (3-4, 图 17)。该化合物 B 环两个羟基全部甲基化, 其抗氧化能力大大降低^[29]。

4 四甲基槲皮素的半合成

4.1 3, 5, 3', 4'-O-四甲基槲皮素

Jurd^[22]在对黄酮化合物 7 位研究过程中, 从槲皮素五乙酸酯出发, 经过苯基化、去乙酰基、甲基化和脱苯基 4 步得到与鼠李素甲基化位置相反的结构即 3, 5, 3', 4'-O-四甲基槲皮素 (3, 5, 3', 4'-O-tetramethylquercetin, 4-1, 图 18)。

4.2 3, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素

以槲皮素为原料, 用碘甲烷对其进行甲基化可以很容易地制备 3, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素 (3, 7, 3', 4'-O-tetramethylquercetin, 4-2)。在众多报道中, 反应溶剂除了常用的 *N,N*-二甲基甲酰胺和丙酮外, 还有报道用乙腈-甲醇 (2 : 1) 为溶剂半合成得到 3, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素和五甲基槲皮素^[33-34], 收率分别为 38% 和 56% (图 19)。槲皮素衍生物的抗氧化能力与酚羟基的活性密切相关。Chantal 等^[35-36]研究表明 3 位酚羟基具有最高的活性, 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素 (4-3) 由于保留了 3 位酚羟基, 所以其抗氧化能力大于化合物 4-2。Manthey 等^[37]对 6 种人类癌细胞的抗增殖活性实验发现, 化合物 4-2、4-3、五甲基槲皮素 (5-1) 中, 化合物 4-3 的活性最高。

Nguyen 等^[38]以槲皮素为原料, 通过分批加入硫酸二甲酯和氢氧化钾的方法制备了 3, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素, 收率 86%, 见图 19。Chu 等^[39]经硫酸二甲酯甲基化和三溴化硼脱甲基 2 步反应, 成功地实现了从 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素到 3, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素的转换, 见图 19。微波催化合成是有机合成的一种新方法, 具有能够大幅度地提高反应收率和缩短反应时间等优点。Ramesh 等^[40]从

五甲基槲皮素出发, 采用微波照射的方法, 以蒙脱石 (montmorillonite) 为固体酸催化剂, 可以选择性地脱去 5 位甲基, 得 3, 7, 3', 4'-*O*-四甲基槲皮素, 收率 60%, 该方法是合成 3, 7, 3', 4'-*O*-四甲基槲皮

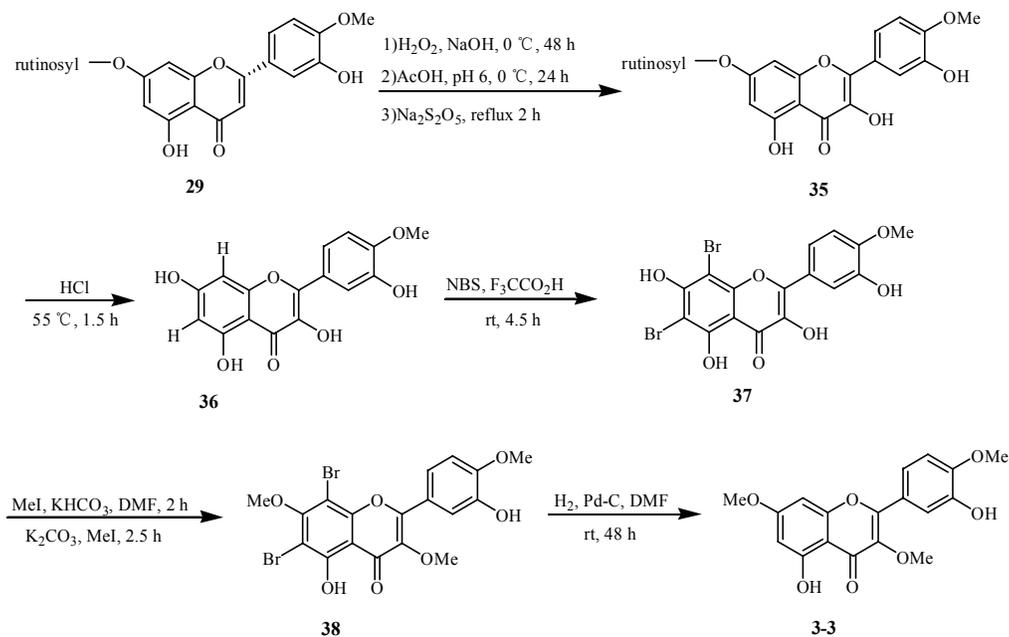


图 16 3, 7, 4'-*O*-三甲基槲皮素的半合成

Fig. 16 Semisynthesis of 3, 7, 4'-*O*-trimethylquercetin

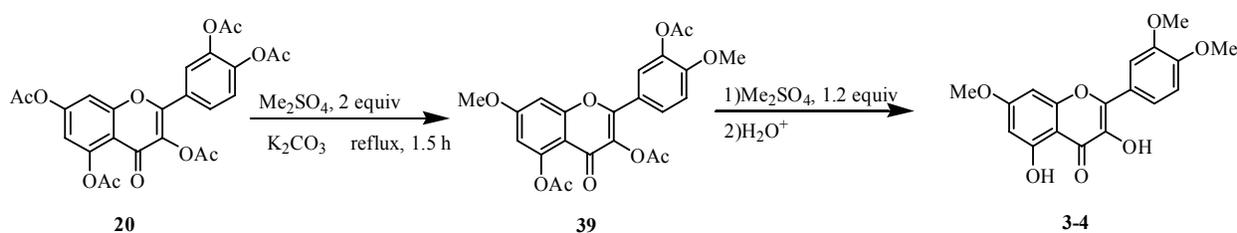


图 17 7, 3', 4'-*O*-三甲基槲皮素的半合成

Fig. 17 Semisynthesis of 7, 3', 4'-*O*-trimethylquercetin

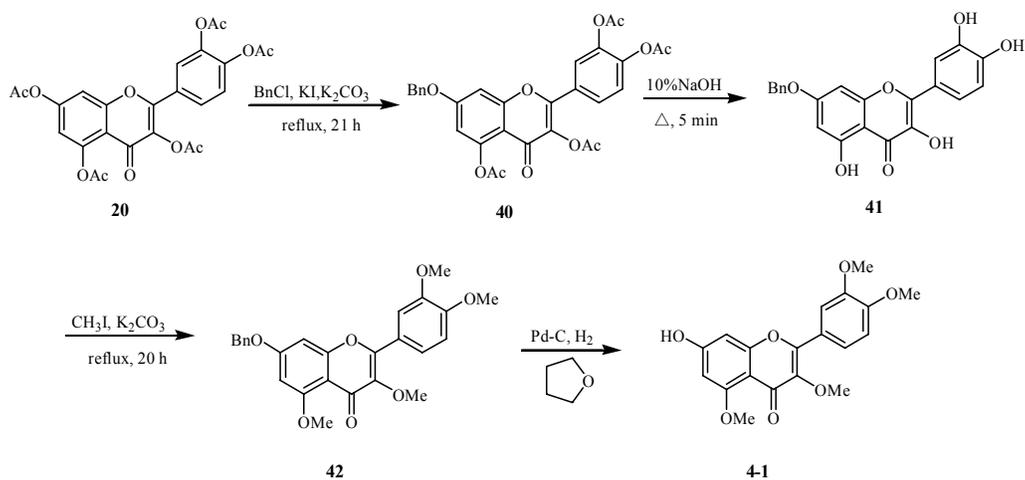


图 18 3, 5, 3', 4'-*O*-四甲基槲皮素的半合成

Fig. 18 Semisynthesis of 3, 5, 3', 4'-*O*-tetramethylquercetin

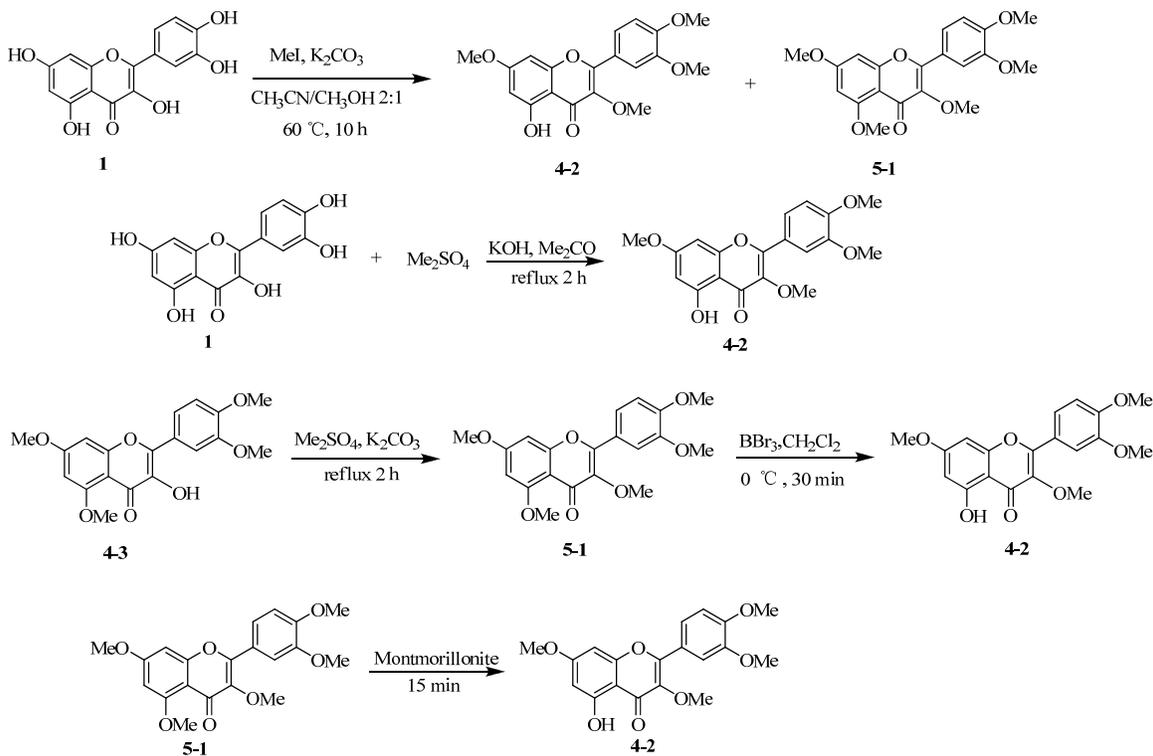


图 19 3, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素的半合成
Fig. 19 Semisynthesis of 3, 7, 3', 4'-O-tetramethylquercetin

素的一种简便、有效的方法，见图 19。

4.3 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素

制备 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素 (5, 7, 3', 4'-O-tetramethylquercetin, 4-3) 最常用的方法是从芦丁出发，经甲基化和水解 2 步反应制备。在甲基化一步反应中，有以丙酮为溶剂^[41-43]，也有以 *N,N*-二甲酰胺为溶剂^[44-45]。Madhukar 等^[41]用过量的硫酸二甲酯在碱性条件下、丙酮溶液中加热回流 60 h 得甲基化的芦丁，然后在 2% 的硫酸乙醇溶液中水解得 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素，2 步总收率 85%，该方法以低沸点的丙酮为溶剂，反应时间较长，但操作简便、收率较高 (图 20)。Roschek 等^[42]通过体外研究表明，5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素具有较好的抗人流感病毒 H1N1 的能力，其作用与抗流感病毒药物奥塞米韦 (oseltamivir) 相当。

Peng 等^[44]从芦丁出发也采用上述合成路线，所不同的是在甲基化反应中采用高沸点的 DMF 为溶剂，用过量的硫酸二甲酯在碱性条件下加热回流 3 h，得甲基化的芦丁，然后水解得 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素，2 步反应总收率 30%。该方法反应时间虽短，但收率较低。除了上述合成方法，还可

以用选择性脱甲基的方法来制备。有文献报道可以用很容易制备的五甲基槲皮素来通过三溴化铝^[34]或三氯化铝^[35]的脱甲基作用来制备 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素，收率分别为 47% 和 55%，见图 20。Chu 等^[39]从化合物 44 出发经硫酸二甲酯甲基化和二甲氧二氧环烷 (dimethyl dioxirane) 氧化 2 步制得 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素，见图 20。

5 五甲基槲皮素的半合成

五甲基槲皮素即全甲基化槲皮素 3, 5, 7, 3', 4'-O-五甲基槲皮素 (3, 5, 7, 3', 4'-O-pentamethylquercetin, 5-1)，其半合成是容易完成的。Chantal 等^[35]采用槲皮素与足量的碘甲烷 (iodomethane) 在碱性条件下反应即得到目的产物 (>50%，图 19)。另外，还可以采用硫酸二甲酯或重氮甲烷^[46]作为甲基化试剂，同样也能得到五甲基槲皮素。

6 构效关系

随着槲皮素衍生物甲基化数目的增加，其抗氧化能力逐渐降低。Moalin 等^[36]使用 2, 2'-联氮-双-(3-乙基苯并噻唑林-6-磺酸, ABTS) 法测定了槲皮素及其甲基化衍生物的抗氧化能力，其数值表示 1 分子被测化合物清除 ABTS⁺自由基的数目，结果见表 1。

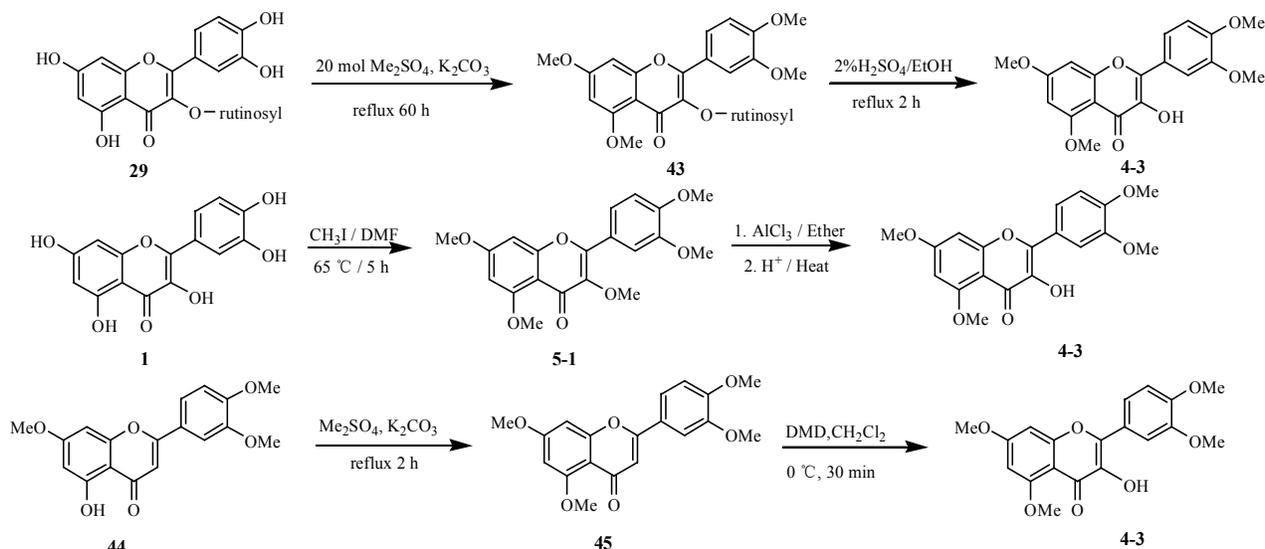


图 20 5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素的半合成
Fig. 20 Semisynthesis of 5, 7, 3', 4'-O-tetramethylquercetin

表 1 槲皮素及其甲基衍生物的抗氧化能力
Table 1 Anti-oxidative capacities of quercetin and its methyl derivatives

化合物	抗氧化能力
槲皮素	8.6
3-O-甲基槲皮素	5.8
5-O-甲基槲皮素	7.0
7-O-甲基槲皮素	6.7
3'-O-甲基槲皮素	4.2
4'-O-甲基槲皮素	3.7
3, 7-O-二甲基槲皮素	4.0
5, 3'-O-二甲基槲皮素	2.6
3, 7, 4'-O-三甲基槲皮素	1.2
3, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素	0.6
5, 7, 3', 4'-O-四甲基槲皮素	1.3
五甲基槲皮素	0

槲皮素的抗氧化性主要表现在以下几个方面^[47]：
(1) 促进电子转移，清除自由基（活性氧/活性氮）；
(2) 具有螯合过渡金属离子的能力，如 Fe^{3+} 、 Cu^{2+} ；
(3) 对维生素 E 有维持和再生作用，从而保护维生素 E。构效关系研究表明：槲皮素及其甲基衍生物抗氧化的作用机制是通过酚羟基与自由基反应生成共振稳定的半醌式自由基结构，从而终止自由基链式反应。槲皮素的 5 个羟基赋予其具有显著的抗氧化活性，一般羟基越多提供氢质子的能力越强；甲氧基基团虽对化合物立体构效不利，但能增加分子亲脂性和在细胞膜中分配性能，更有利于分子发挥抗氧化性能。B

环 3', 4' 位羟基是抗氧化活性的重要基团，这两个位置甲基化后抗氧化活性显著降低；C 环 3 位羟基也具有强烈的抗氧化活性，该位置甲基化后对抗氧化能力有很大影响；5, 7 位羟基易于与过渡金属络合，且 7 位羟基有较强的酸性，这些都有利于槲皮素及其甲基衍生物发挥抗氧化活性，5, 7 位甲基化对抗氧化活性也有较大影响；同时 C 环双键与 4 位羰基是黄酮化合物清除氧自由基的关键活性部位，这与其分子上电子共轭和离域有关^[35,48]。槲皮素的抗肿瘤活性也与环上羟基数目密切相关^[49]，2~4 个羟基似乎是理想的羟基数目，羟基过少或过多都会使其抗肿瘤活性降低。A 环 7 位甲氧基并不能增强抑制效应，但在 5 位取代一个甲氧基，抑制癌细胞增殖能力明显增强。

7 结语

槲皮素具有广泛的生物活性，但其脂溶性差、生物利用度低、半衰期短、效价低，不利于开发利用。槲皮素甲基化衍生物亲脂性好、生物利用度高、具有明显的药动学和药效动力学优势^[50-51]。目前合成槲皮素甲基化衍生物的方法较多，直接甲基化的方法反应步骤少，但选择性差，可得到二甲基至五甲基取代的混合物，控制条件可得到收率较高的四甲基槲皮素和五甲基槲皮素；Mohamed 用苄基保护及二氯二苯甲烷对槲皮素 B 环羟基进行保护的方法，可得 5 个单甲基槲皮素，使得槲皮素单甲基化的研究得到一个满意的结果，但存在试剂毒性大、不稳定、产物处理困难等缺点；先将槲皮素全乙酰化，然后用甲基化试剂置换乙酰基的方法只适合于

活性较高的7位羟基的甲基化,对于其他甲基化衍生物合成路线较长、收率也比较低;此外,有少量报道用三氯化铝或三溴化铝对五甲基槲皮素选择性脱甲基,可制备四甲基槲皮素,收率中等,但是加酸水解时不易分层、颜色较黑、产物后处理相对困难。总之,槲皮素甲基化衍生物的半合成已进行较系统的研究,通过半合成的方法已经得到15个槲皮素甲基衍生物,但目前还有16个甲基槲皮素衍生物未能通过半合成的方法得到,有待于研究其合成方法和生物活性,进一步阐明槲皮素甲基衍生物的构效关系。部分槲皮素甲基化衍生物的合成路线长、条件苛刻、产率低,如何找到一条简洁高效的合成路线是今后研究的方向。随着槲皮素衍生物研究的深入和应用领域的扩大,还会有新的试剂和方法用于其合成,从而解决目前存在的问题。

参考文献

- [1] Harborne J B. *The Flavonoids Advances in Research Since 1986* [M]. London: Chapman and Hall, 1994.
- [2] Larocca L M, Maggiano N. Differential sensitivity of leukemic and normal hematopoietic progenitors to the killing effect of hyperthermia and quercetin used in combination, role of heat-shock protein-70 [J]. *Int J Cancer*, 1997, 73(1): 75-83.
- [3] Robert J N, van Nood E, van Hoorn D E C, et al. A review of probable mechanisms of action and potential applications [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(4): 418-425.
- [4] 金越, 吕勇, 韩国柱, 等. 槲皮素及其糖苷对缺氧缺糖损伤的 HEK293 细胞保护作用及其构效关系研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(4): 618-620.
- [5] 王艳芳, 王新华, 朱宇同. 槲皮素药理活性进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2003, 15(2): 171-173.
- [6] Okamoto T. Safety of quercetin for clinical application [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(2): 275-278.
- [7] 曾佑伟, 赵金莲, 彭永宏. 黄酮的吸收和代谢研究进展 [J]. *中草药*, 2008, 39(3): 460-464.
- [8] 裴利宽, 郭宝林. 黄酮类化合物吸收和代谢研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(8): 568-572.
- [9] Thapa M, Kim Y, Desper J, et al. Synthesis and antiviral activity of substituted quercetins [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(1): 353-356.
- [10] 李强, 李力更, 史清文. 槲皮素等黄酮类化合物的合成及其生物活性 [J]. *河北医科大学学报*, 2008, 29(1): 150-152.
- [11] Li N G, Shi Z H, Tang Y P, et al. Synthetic studies on the construction of 7-O-methylquercetin through region-selective protection and alkylation of quercetin [J]. *Chin Chem Lett*, 2011, 22(1): 5-8.
- [12] Mohamed B, Stephane L, Aziz A, et al. Semisynthesis of all the O-monomethylated analogues of quercetin including the major metabolites, through selective protection of phenolic functions [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58: 10001-10009.
- [13] Das S, Das K, Dubey V. Inhibitory activity and phytochemical assessment of ethno-medicinal plants against some human pathogenic bacteria [J]. *J Med Plants Res*, 2011, 5(29): 6536-6543.
- [14] Murakami A. Mutitargeted cancer prevention by isorhamnetin [J]. *Cancer Lett*, 2008, 3: 46-56.
- [15] Strazisar M, Mlakar V, Glavac D. The expression of COX-2, hTERT, MDM2, LATS2 and S100A2 in different types of non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2009, 14(3): 442-456.
- [16] Yannai S, Day A J, Williamson G, et al. Characterization of flavonoids as monofunctional or bifunctional inducers of quinone reductase in murine hepatoma cell lines [J]. *Food Chem Toxicol*, 1998, 36(8): 623-630.
- [17] Formica J V, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids [J]. *Food Chem Toxicol*, 1995, 33(12): 1061-80.
- [18] Lu H W, Sugahara K, Sagara Y, et al. Effect of three flavonoids, 5, 7, 3', 4'-tetrahydroxy-3-methoxy flavone, luteolin, and quercetin, on the stimulus-induced superoxide generation and tyrosyl phosphorylation of proteins in human neutrophil [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2001, 393(1): 73-77.
- [19] Li N G, Shi Z H, Tang Y P, et al. An efficient partial synthesis of 4'-O-methylquercetin via regioselective protection and alkylation of quercetin [J]. *J Org Chem*, 2009, 5(60): 1-5.
- [20] Jurd L. Plant polyphenols. IV. Migration of acetyl groups during alkylation of the partial acetates of flavonoid compounds [J]. *J Am Chem Soc*, 1958, 80: 5527-5531.
- [21] Pachaly P, Tan H L. Simple synthesis of azaleatin from quercetin [J]. *Arch Pharm*, 1994, 8: 535-537.
- [22] Jurd L. Plant polyphenols V. Selective alkylation of the 7-hydroxyl group in polyhydroxyflavones [J]. *J Am Chem Soc*, 1958, 80(20): 5531-5536.
- [23] 金初熔, 马敦早, 王宇辉, 等. 异鼠李素的合成 [J]. *华西药理学杂志*, 1986, 1(3): 152-154.
- [24] Miyake T, Shibamoto T. Antioxidative activities of natural compounds found in plants [J]. *J Agric Food Chem*, 1997, 45(5): 1819-1822.
- [25] 李化军, 栾新慧, 赵毅民. 3-O-甲基槲皮素的合成 [J]. *有机化学*, 2004, 24(12): 1619-1621.
- [26] Jurd L. Selective alkylation of polyphenols I. The use of

- diphenylmethane as a protective grouping for *O*-dihydroxy flavones [J]. *J Org Chem*, 1962, 27(3): 872-875.
- [27] Yoo H, Kim S H, Lee J, *et al.* Synthesis and antioxidant activity of 3-methoxyflavones [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2005, 26(12): 2057-2060.
- [28] Jurd L. Selective alkylation of polyphenols. II. Methylation of 7-, 4', and 3'-hydroxyl groups in flavonols [J]. *J Org Chem*, 1962, 27: 1294-1297.
- [29] Matsuda H, Morikawa T, Toguchida I, *et al.* Structural requirements of flavonoids and related compounds for aldose reductase inhibitory activity [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(6), 788-795.
- [30] Wang Y, Hamburger M, Gueho J, *et al.* Antimicrobial flavonoids from *Psiadia trinervia* and their methylated and acetylated derivatives [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(9): 2323-2327.
- [31] Kaulich M, Streicher F, Mayer R, *et al.* Flavonoids-novel lead compounds for the development of P₂Y₂ receptor antagonists [J]. *Drug Dev Res*, 2003, 59(1): 72-81.
- [32] Lewin G, Maciuk A, Thoret S, *et al.* Semisynthesis of natural flavones inhibiting tubulin polymerization, from hesperidin [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(4): 702-706.
- [33] de la Torre Maria D L, Tome Augusto C, Silva Artur M S, *et al.* Synthesis of fullerene-quercetin dyads [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 4617-4620.
- [34] de la Torre Maria D L, Rodrigues A G P, Tome A C, *et al.* Fullerene-flavonoid dyads [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(16): 3581-3592.
- [35] Chantal H, Guido H, Jef V, *et al.* Peroxynitrite scavenging of flavonoids: Structure activity relationship [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2001, 10: 199-206.
- [36] Moalin M, Strijdonck G P, Beckers M, *et al.* A planar conformation and the hydroxyl groups in the B and C rings play a pivotal role in the antioxidant capacity of quercetin and quercetin derivatives [J]. *Molecules*, 2011, 16: 9636-9650.
- [37] Manthey J A, Guhrie N. Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(21): 5837-5843.
- [38] Nguyen T K P, Nguyen K P P, Kamounah Fadhil S, *et al.* NMR of a series of novel hydroxyflavothiones [J]. *Magn Reson Chem*, 2009, 47(12): 1043-1054.
- [39] Chu H W, Wu H T, Lee Y J. Regioselective hydroxylation of 2-hydroxychalcones by dimethyldioxirane towards polymethoxylated flavonoids [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(11): 2647-2655.
- [40] Ramesh P, Srividhya C. Microwave-assisted clay-catalyzed selective demethylation of polymethoxy-flavones [J]. *Indian J Heterocyclic Chem*, 2005, 15(2), 157-160.
- [41] Madhukar M, Sawraj S, Sharma P D. Design synthesis and evaluation of mutual prodrug of 4-biphenylacetic acid and quercetin tetramethyl ether (BPA-QTME) as gastrosparring NSAID [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 2591-2596.
- [42] Roschek B, Fink R C, McMichael Matthew D, *et al.* Elderberry flavonoids bind to and prevent H₁N₁ infection *in vitro* [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(10): 1255-1261.
- [43] Rao Y K, Pal M, Sharma V M, *et al.* Preparation of chromenones, quinolones, and related compounds as modulators of inflammatory responses such as those resulting from AGE and glycated protein accumulation: WO, 2005/042712 [P]. 2005-05-12.
- [44] Peng W J, Han X W, Yu B. Synthesis of *C*-aryl-flavonoid derivatives via Suzuki-Miyaura coupling reaction [J]. *Chin J Chem*, 2006, 24(9): 1154-1162.
- [45] Alberte R S, Roschek W P. Antiinfective flavonol compounds and methods of use thereof: WO, 2009026166 [P]. 2009-02-26.
- [46] Chawla H M, Johny C J, Mittal RS. New phenolic components from *Dalbergia volubilis* [J]. *Bull Soc Chim France*, 1989, 1: 82-87.
- [47] Boots A W, Haenen G R M M, Bast A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 585(2-3): 325-337.
- [48] Husain S R, Cillard J, Cillard P. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(9): 2489-2491.
- [49] Pick A, Mueller H, Mayer R, *et al.* Structure-activity relationships of flavonoids as inhibitors of breast cancer resistance protein (BCRP) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(6): 2090-2102.
- [50] 张晓华, 刘祖梅, 何 婷, 等. 五甲基槲皮素对豚鼠心肌收缩力和电生理特性的影响 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2008, 37(6): 757-761.
- [51] Xia W, Thomas W. Methylated flavonoids have greatly improved intestinal absorption and metabolic stability [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(10): 1786-1792.