

槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展

李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 邵香敏, 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, 河南 郑州 450041

摘要: 槲皮素是蔬菜、水果、中药中常见的黄酮类化合物, 是天然的抗氧化剂, 具有抗癌、抗糖尿病、抗菌、抗炎、抗病毒等生物活性。由于槲皮素生物利用度低, 限制了其在临床上的应用。通过各种方法设计和合成新的槲皮素衍生物, 以改善其缺点, 进而发挥预防和治疗疾病的作用。通过对槲皮素衍生物的合成及其抗癌、抗糖尿病、抗炎、抗菌和抗病毒活性进行综述, 并对其构效关系进行分析, 为天然化合物的开发和利用奠定基础。

关键词: 槲皮素; 羟基修饰; 羰基修饰; 衍生物; 抗癌; 抗糖尿病; 构效关系

中图分类号: R282.710.85 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)05-1636-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.030

Research progress on structural modification and biological activity of quercetin

LI Yang-jie, CAO Rui-mei, MAO Ya-jun, SHAO Xiang-min, FENG Ya-li, ZHAI Guang-yu

School of Pharmacy and Chemical Engineering, Zhengzhou Institute of Technology, Zhengzhou 450041, China

Abstract: Quercetin is a common flavonoid found in vegetables, fruits and traditional Chinese medicine. It is a natural antioxidant with anti-cancer, anti-diabetes, antibacterial, anti-inflammatory, anti-virus and other biological activities. The low bioavailability of quercetin limits its clinical application. New quercetin derivatives were designed and synthesized by various methods to improve their shortcomings and thus play a role in the prevention and treatment of diseases. By reviewing the synthesis and anti-cancer, anti-diabetes, anti-inflammatory, antibacterial and antiviral activities of quercetin derivatives, and analyzing their structure-activity relationship, we lay a foundation for the development and utilization of natural compounds.

Key words: quercetin; hydroxyl modification; carbonyl modification; derivatives; anticancer; antidiabetic; structure-activity relationship

槲皮素为广泛存在于蔬菜(番茄、甘蓝、芦笋等)、水果(苹果、杏、草莓等)、中药(槐米、绞股蓝、银杏叶等)中的黄酮类化合物^[1-2], 具有抗氧化、抗炎、降糖、抗癌、预防和治疗心脑血管疾病等药理作用^[3-10]。随着科学技术的发展, 人们逐渐认识到, 从天然产物中获得的化学成分应用于防病治病效果更好。因此, 利用植物中的化学物质促进健康, 已成为研究者广泛关注的热点^[11]。

槲皮素是具有多种生物活性的天然抗氧化剂, 可调节众多与疾病进展有关的细胞内、外信号通路。越来越多的研究也表明通过合成新的槲皮素衍生物可以改善槲皮素较低的溶解度和生物利用度。为了使槲皮素发挥其预防和治疗疾病的作用, 尽快应用

于临床, 研究学者对槲皮素进行结构修饰, 主要包括对羟基的修饰生成醚和酯, 对羰基的修饰生成羰基氧被取代的产物, 对槲皮素 A、B 环的修饰等。通过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^[12-14], 如图 1 所示。本文通过对槲皮素衍生物的结构修饰以及其抗癌、抗糖尿病、抗菌、抗炎、抗病毒等生物活性进行综述, 并对其构效关系进行分析, 为天然产物的研究、开发及利用提供参考。

1 槲皮素的结构修饰与生物活性

1.1 槲皮素抗癌衍生物的合成

1.1.1 羟基的结构修饰 前列腺癌是美国男性最常见的浸润性癌症, 也是癌症相关死亡的第 2 大原

收稿日期: 2022-08-25

基金项目: 郑州市高等学校名师技术技能工作室(郑教高[2015]70号); 教育部产学研协同育人项目(202102028026)

作者简介: 李阳杰(1986—), 男, 副教授, 硕士, 从事中药化学与药品质量标准研究。E-mail: 1053857029@qq.com

*通信作者: 翟广玉(1954—), 男, 从事天然产物的结构优化研究。E-mail: zhaiguangyu1@sina.com

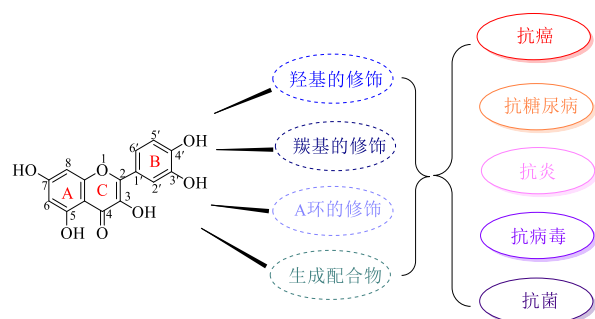


图 1 槲皮素的结构修饰及生物活性

Fig. 1 Structural modification of quercetin

因。虽然有几种疗法在治疗早期取得了成功,但由于多靶点一线治疗的耐药性问题,目前对晚期转移性前列腺癌的治疗仍然无效。Al-Jabban 等^[15]采用水溶性四唑盐 (water-soluble tetrazole salt, WST-1) 细胞增殖实验检测了 18 个合成槲皮素衍生物对人前列腺癌 LNCaP、DU145、PC-3 细胞的抗增殖作用,结果表明槲皮素中 C-3、C-4' 和 C-7 羟基与短链烷基 (如甲基或乙基) 的烷基化略微增加了对 3 种人前列腺癌细胞的抗增殖活性。然而,当支链烷基 (1p 异丙基和 1q 异戊基) 或长链烷基 (1j 丙基、1l

丁基、1n 戊基、1o 己基) 引入到这 3 个位置时,其生物活性减弱。此外,4 种 3,7-二烷基槲皮素 (1b、1e、1i、1k) 对 3 种前列腺癌细胞的抑制率都明显高于槲皮素,其半数抑制浓度 (half inhibitory concentration, IC₅₀) 是槲皮素的 2~11 倍。构效关系表明:①槲皮素的 C-3、C-4' 和 C-7 羟基同时引入 3 个或较长的烷基导致前列腺癌细胞的抗增殖活性显著丧失;②在槲皮素的 C-3 和 C-7 羟基中,化合物 1b 结合 2 个甲基,1e 结合 2 个乙基,1i 结合 2 个丙基,1k 结合丁基的衍生物前列腺癌细胞的抗增殖活性更强。即 3,7-O-二烷基槲皮素比 3,4',7-O-三烷基槲皮素对前列腺癌细胞的抑制作用更强。

槲皮素溶于甲醇,加入无水 K₂CO₃ 的 N,N-二甲基甲酰胺 (N,N-dimethylformamide, DMF) 溶液,加入适当的卤代烷;反应混合物在室温下搅拌 12~48 h,然后用乙醚-醋酸乙酯 (1:1) 稀释。用盐水冲洗,有机层在无水硫酸镁上干燥,滤过后在真空中浓缩,得到相应的粗品。对粗品进行柱色谱纯化,用醋酸乙酯-正己烷 (3:7) 作洗脱剂,得到化合物 1a~1r,见图 2。

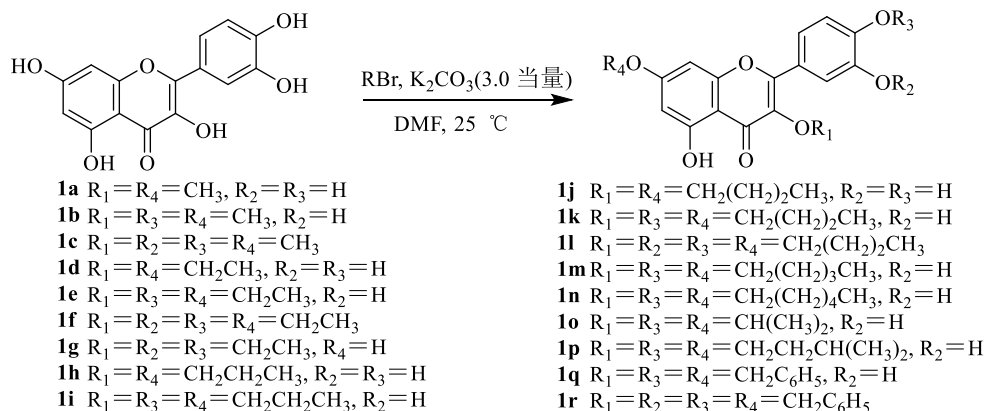


图 2 槲皮素烷基醚的合成

Fig. 2 Synthesis of quercetin alkyl ether

为了获得具有良好细胞毒性的新型槲皮素衍生物, Bao 等^[16]使用 MTT 法测定评估 2a~2f 和母体化合物槲皮素对人乳腺癌 MCF-7 细胞和人结肠癌 Caco-2 细胞的细胞毒性。结果显示 2a 和 2f 对 MCF-7 和 Caco-2 细胞的 IC₅₀ 值低于槲皮素。进一步评估了 2f 对人肺癌 NCI-H446、A549 细胞、人胃癌 MGC-803 和 SGC-7901 细胞的细胞毒性,并与槲皮素进行了比较。结果表明 2f 对这 4 种癌细胞系均表现出强烈的细胞毒性,并且强于槲皮素,有望成为癌症化疗药物。

槲皮素溶于吡啶,加入乙酸酐反应,在丙酮中重结晶得到五乙酰槲皮素。将五乙酰槲皮素溶于 18-冠-6 和 CH₃CN 与卤代烃 (正丁基溴、烯丙基氯、肉桂酰氯、香叶基) 反应,滤过,将滤液用石油醚萃取,浓缩,过色谱柱,以石油醚-醋酸乙酯 (4:6) 洗脱,旋蒸,得到 2a~2g,见图 3。

为了通过化学修饰来设计具有更高效力的槲皮素衍生物,以达到治疗前列腺癌的目的。Rajaram 等^[17]使用 WST-1 法测定 24 个 O-四甲基槲皮素含氮衍生物对 PC-3、DU-145 和 LNCaP 细胞的体外抗

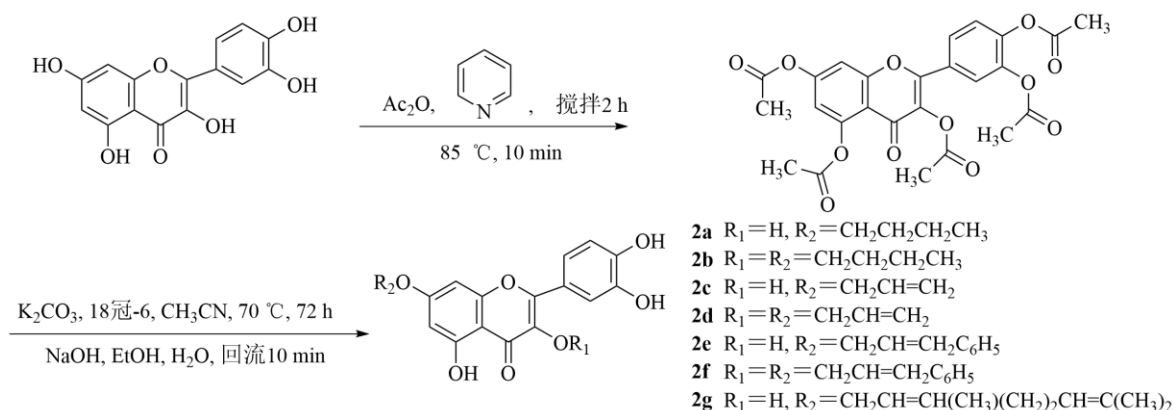


图 3 槲皮素-3,7-烷基醚的合成

Fig. 3 Synthesis of quercetin-3,7-alkyl ethers

增殖活性。以菲斯汀、槲皮素为阳性对照，二甲苯亚砷为阴性对照，结果表明 **3a~3x** 均比槲皮素和菲斯汀具有更高的抗增殖活性。其中，在 DU145 细胞中，有 15 个衍生物活性明显高于阳性对照药，衍生物 **3j** 和 **3k** 被确定为 2 个最佳衍生物， IC_{50} 值分别为 1.73、6.53 $\mu\text{mol/L}$ 。*N,N*-二戊氨基是 3-*O*-氨基烷基-3',4',5,7-*O*-四甲基槲皮素抗增殖活性的最佳含氮基团。同时，24 个衍生物在抑制 PC-3 和 LNCaP 细胞增殖方面比抑制 DU145 细胞增殖更有效。其中，**3j** 抑制 PC-3 细胞的增殖活性是槲皮素的 35~182 倍，可以显著诱导 PC-3 细胞凋亡，有望作为抗前列腺癌药物进一步开发。

选择 3',4',5,7-*O*-四甲基槲皮素 (**3A**) 作为母体化合物，因为在 3-OH 上连接烷基，可以在一定程度上克服槲皮素中酚羟基引起的药动学限制。**3A** 是以芦丁为原料，通过甲基化和糖苷水解合成。**3A** 通过与二溴烷烃的 *O*-烷基化反应，得到 3-*O*-溴代烷基-3',4',5,7-*O*-四甲基槲皮素 (**3B~3D**)，再与胺发生 *N*-烷基化反应，得到 24 个 3-*O*-氨基烷基-3',4',5,7-*O*-四甲基槲皮素 (**3a~3x**)，见图 4。

Mukherjee 等^[18]通过在槲皮素 C-3'和 C-5 位用不同的取代基修饰，考察 10 个槲皮素衍生物脂溶性、水溶性和抗肿瘤活性。为了解决溶解性问题，在化合物 **4a** 的 C-3'位选择性引入乙酸酯官能团，化合物 **4d** 在人结直肠癌 HCT116 细胞中的 IC_{50} 值为 3.03 $\mu\text{mol/L}$ ，在化合物 **4b** 的 C-5 位引入酯基，化合物 **4j** 的 IC_{50} 值为 0.34 $\mu\text{mol/L}$ 。与槲皮素相比，在 C-5 位引入酯基提高了 **4j** 的溶解性 (约为 380 倍) 和细胞毒性 (约为 150 倍)。相应的酯水解物 **4e** (IC_{50} 值为 2.69 $\mu\text{mol/L}$) 与其酯类 **4d** 显示出相似的

活性，细胞毒性约为槲皮素 (IC_{50} 值为 45.32 $\mu\text{mol/L}$) 的 15 倍，**4k** 的活性比其酯衍生物 **4j** 降低了 4 倍，而 **4a** 的二取代酯衍生物 **4g** (IC_{50} 值为 57.5 $\mu\text{mol/L}$) 和它的水解衍生物 **4h** (IC_{50} 值为 7.34 $\mu\text{mol/L}$) 都失去了活性，表明 C-5 和 C-3'的双取代可能不是很理想，C-5 或 C-3'与酯和相应的游离酸基团的单取代物其细胞毒性显著增加。在 C-5 和 C-3'位引入含有弱碱基的脂肪族连接物，如 *N*-甲基哌嗪和吡咯烷，单一取代得到 **4o**、**4p** 和 **4v**。与槲皮素相比，含吡咯烷的化合物 **4o** 细胞毒性 ($IC_{50} = 1.98 \mu\text{mol/L}$) 增加 22 倍，溶解度增加 325 倍；含 *N*-甲基哌嗪的化合物 **4p** 中的 C-3'位使其活性显著升高， IC_{50} 值为 0.48 $\mu\text{mol/L}$ ，增加了 90 倍，同时溶解度增加约 400 倍。而 **4p** 没有显示对外周血单个核细胞的毒性，表明 **4p** 对癌细胞有选择性毒性。**4v** 中 C-5 位 *N*-甲基哌嗪部分产生类似的效力， IC_{50} 值为 0.55 $\mu\text{mol/L}$ 。

进一步研究显示，与槲皮素相比，化合物 **4p** 在 HCT116 细胞中的细胞毒性增加了 96 倍。此外，在 CT-26 荷瘤小鼠实验中表明，与槲皮素相比，**4p** 可增加荷瘤小鼠的存活率并使肿瘤体积减小 (60%)，说明槲皮素衍生物应用于临床具有较大的潜力。

槲皮素、溴化苄、 K_2CO_3 在 DMF 溶液中反应，通过柱色谱分离出 **4a** 和 **4b**。**4a** 与 1.5 当量的溴乙酸甲酯反应，得到 C-3'位的单乙酸酯取代物 **4c**。**4a** 与 3.0 当量的溴乙酸甲酯反应，得到二取代物 **4f**。化合物 **4c** 用氢氧化钡脱苄得到化合物 **4d**，碱作用下水解得到化合物 **4e**。化合物 **4f** 脱苄后得到 **4g**，酯水解得到化合物 **4h**。**4b** 与 1.5 当量的溴乙酸甲酯反应，得到 C-5 位的单取代物 **4i**。**4i** 脱苄后得到 **4j**，酯水解得到化合物 **4k**。用 1.5 当量的 1-溴-3-氯丙烷

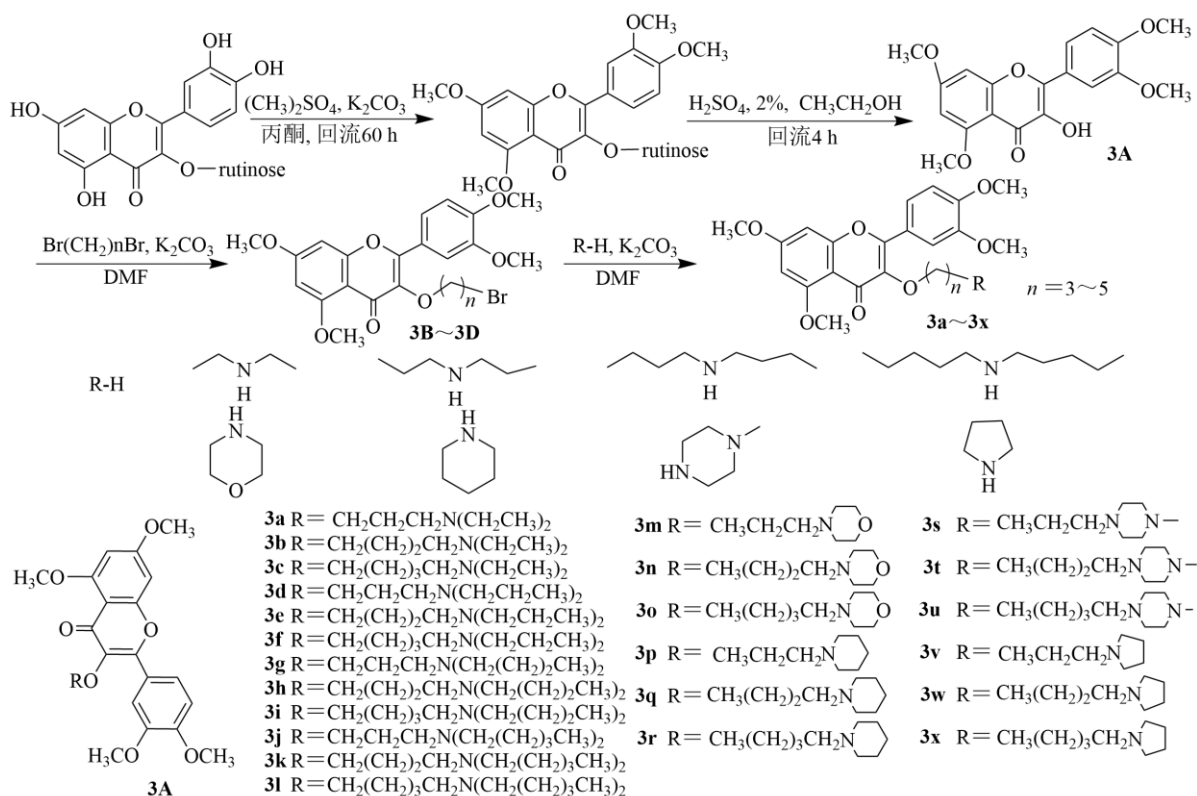


图 4 槲皮素四甲基烷基氨基醚的合成

Fig. 4 Synthesis of quercetin tetramethyl alkyl amino ether

处理 4a, 转化为 4l, 与吡咯烷和 *N*-甲基哌嗪反应得到化合物 4m 和 4n。去苄基得到化合物 4o 和 4p。4a 用过量的 1-溴-3-氯丙烷处理, 转化为 4q, 与吡咯烷反应得到化合物 4r。去苄基得到二取代产物 4s。4b 用 1-溴-3-氯丙烷处理, 转化为 4t, 与 *N*-甲基哌嗪反应得到化合物 4u, 去苄基得到化合物 4v, 见图 5。

由于对氧化应激的不稳定性, 槲皮素在细胞培养液中分解, 细胞中的槲皮素浓度低于最初添加的浓度。Kim 等^[19-20]将其代谢和化学敏感的羟基 7-OH 和 3-OH 分别用新戊氧甲基 (pivaloxymethyl, POM) 暂时封闭, 得到 2 种新的槲皮素衍生物 5a 和 5b。其中 5a 孵育后的半衰期延长至 4 h, 通过共聚焦活细胞成像和高效液相色谱分析表明, 5a 能有效地被细胞摄取, 5a 及其水解产物在细胞内的浓度可维持 12 h, 优于槲皮素。同时, 5a 能有效被细胞摄取, 其稳定性和胞内积累表现为不依赖于稳定剂的细胞抑制作用和诱导细胞凋亡。5b 比 5a 更稳定, 但它不能穿透细胞膜。

乙酸酐加入到槲皮素的吡啶溶液中反应得到白色粉末 5c。硫代苯酚缓慢加入到 5c 和咪唑的 *N*-

甲基吡咯烷酮 (*N*-methyl pyrrolidone, NMP) 溶液中反应得到白色粉末 5d。碳酸钾和 POM-碘 (POM-I) 添加到 5d 的丙酮溶液中反应, 通过硅胶柱色谱纯化 (己烷-醋酸乙酯 1:1) 得到黄色粉末 5a。

槲皮素与二氯二苯基甲烷反应得到 5e, 在吡啶中与过量的 Ac₂O 反应得到 5f。用硫酚 (PhSH)、NMP 和咪唑混合物选择性除去化合物 5f 7-O 位的乙酰基基团得到 5g, 再用苄基重新保护, 得到关键中间体 5h。为了选择性地在 3-O 位引入 POM 促进剂, 用甲醇氨处理去除乙酰基, 在槲皮素的 C-3 和 C-5 得到具有游离酚羟基的 5i。羰基氧和 5-OH 之间的分子内氢键阻止了 5-OH 的化学反应, 这导致 POM-I 处理时 5i 在 3-O 位的区域选择性烷基化。在氢解条件下, 二苯甲缩酮和苄基同时脱保护, 以 67% 的产率得到所需的 5b, 见图 6。

Yuan 等^[21]合成了 15 种槲皮素衍生物, 并评价其对肿瘤细胞株糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 和多药耐药相关蛋白 1 (multidrug resistance-related protein 1, MRP1) 的调节活性, 结果表明合成的槲皮素衍生物具有良好的 P-gp 和 BCRP 介导

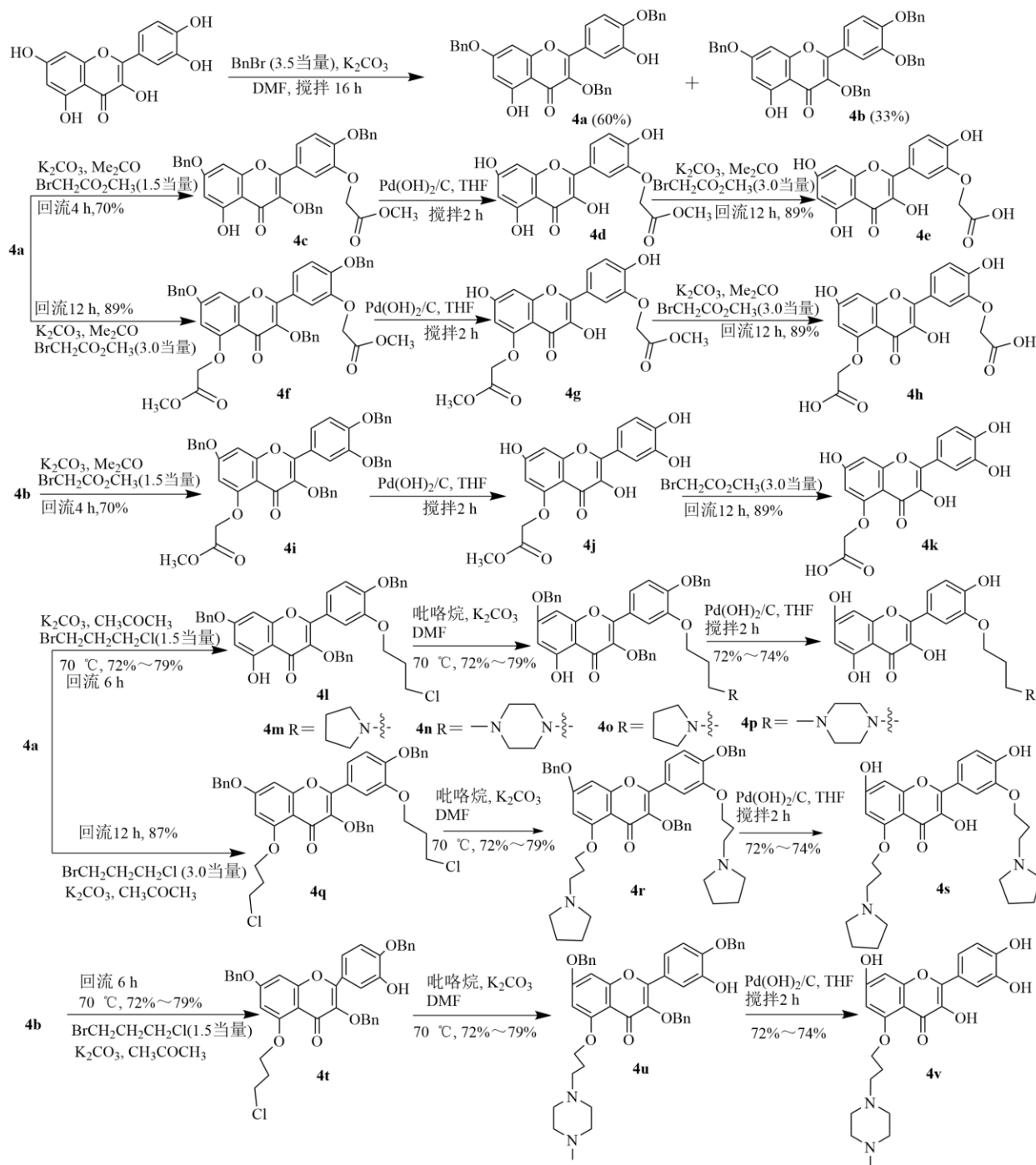


图5 槲皮素-5或-3'-醚基乙酸衍生物的合成

Fig. 5 Synthesis of quercetin-5 or -3'-ether acetic acid derivatives

的多药耐药逆转活性。末端苯环上的甲氧基数目和 O-3 侧链上的连接基类型是决定槲皮素衍生物 P-gp 调节活性的 2 个关键结构特征。化合物 6l 具有较高的 P-gp 调节活性。化合物 6d、6i、6l 显示出良好的 BCRP 调节活性。此外, 化合物 6l 对 P-gp 和 BCRP 具有等效性。由于其双重调节活性, 可能是一种很好的多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 逆转

剂。以上研究表明, 槲皮素衍生物可作为 P-gp 或 BCRP 介导的癌细胞耐药安全有效的调节剂。

芦丁与甲基碘反应生成四甲基芦丁 (6a), 酸性水解得到 6b。6b 在 K₂CO₃ 存在下与 2-溴乙醇回流得到化合物 6c。在 K₂CO₃ 存在下, 槲皮素与甲基碘在 DMF 中反应, 得到化合物 6d 和 6e。6b 与 3,4,5-三甲氧基苄基甲磺酸酯生成化合物 6g, 与 2-溴-1-

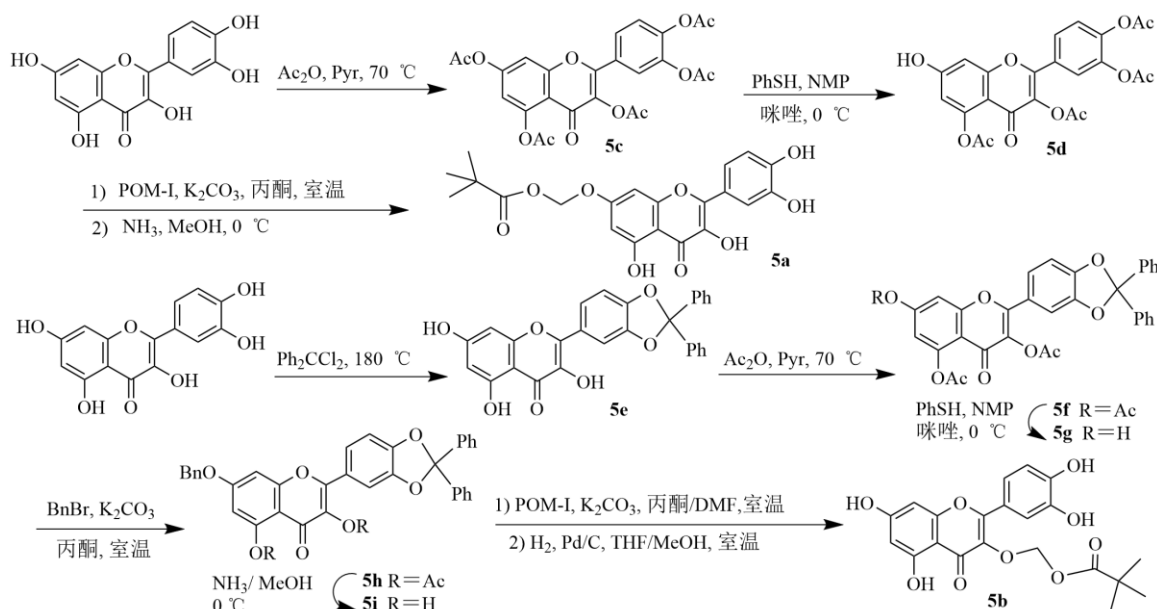


图 6 槲皮素-3-或-7-O-新戊氧甲基醚的合成

Fig. 6 Synthesis of quercetin-3- or -7-O-neopentyloxymethyl ether

(3,4-二甲氧基苯基)乙酮反应得到化合物 **6h**，与 3,4,5-三甲氧基苯甲酸反应得化合物 **6f**。中间体 **6c** 与 (*E*)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙烯酸、3,4,5-三甲氧基苯甲酸、3,4-二甲氧基苯甲酸或 4-甲氧基苯甲酸进行酯化反应，得到化合物 **6i~6l**。为了研究含杂环的槲皮素衍生物，制备了 3 个新化合物，即化合物 **6b** 与 9-(2-溴乙基)-6-氨基嘌呤、9-(2-溴乙基)-1,3-二甲基-2,6-羰基嘌呤或 6-(2-溴乙氧基)-4-(3-氯-4-氟苯氨基)-7-甲氧基-喹唑啉反应，分别得到化合物 **6m~6o**，见图 7。

为了给筛选靶向表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的新药提供依据，Huang 等^[22]合成了 15 个槲皮素-3-*O*-氨基酸酯，采用酶联免疫吸附法测定它们对 EGFR 和酪氨酸蛋白激酶 (sarcoma, Src) 的抑制活性，结果表明槲皮素-3-*O*-氨基酸酯对 EGFR 激酶的抑制率 < 43%，而对 Src 激酶的抑制率高达 76%。表明槲皮素-3-*O*-氨基酸酯对 Src 激酶抑制活性比 EGFR 激酶更高。因此，在槲皮素中引入氨基酸基团可以逆转 EGFR 对 Src 激酶的高选择性抑制作用。为了证实其生物活性，进一步测定了化合物 **7a~7c**、**7g**、**7k** 和 **7m** 对 Src 激酶的 IC₅₀ 值大于 50%，结果表明，6 个化合物均具有显著的抑制活性，IC₅₀ 值为 3.2~9.9 μmol/L。因此，为进一步开发以 Src 激酶为靶点的新型抗癌药物提供了一个有前景的新型结构。

芦丁和 K₂CO₃ 溶解在 DMF 中，搅拌。加入苯基溴，在 60 °C 搅拌，将混合物用 10% 醋酸调节 pH 为 5，收集沉淀。沉淀物加到乙醇和浓盐酸溶液中，在 70 °C 搅拌 2 h。混合物冷却至室温，沉淀滤过并用水洗涤。粗产物用二氯甲烷-乙醇重结晶得到 **7**。*N,N*-二环己基碳二亚胺 (dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、4-二甲氨基吡啶 (4-dimethylaminopyridine, DMAP)、叔丁氧羰基亮氨酸、化合物 **7** 加入四氢呋喃 (tetrahydrofuran, THF) 溶液中，在室温下搅拌。滤过混合物，滤液通过快速柱色谱 (二氯甲烷-甲醇) 纯化得到 **7a**，加入乙醇-二恶烷混合液，10% 钯碳，混合物在 H₂ 气氛中，室温下搅拌 3 h。所得混合物通过硅藻土滤过，用乙醇洗涤并通过快速柱色谱纯化 (二氯甲烷-甲醇)，得 **7a**。使用与 **7a** 相同的方法，从叔丁氧羰基丙氨酸 (tert-butoxycarbonyl-alanine-OH, Boc-Ala-OH) 得到 **7b**。相同的方法可以得到 **7c~7n**，见图 8。

Kim 等^[23]采用 MTT 法测定槲皮素 3-*O* 或 7-*O* 位的丙氨酸或谷氨酸衍生物 (**8a~8f**) 对 HCT116 细胞、LNCaP 细胞和人包皮成纤维 HS27 细胞的细胞毒性，结果表明，**8a** 和 **8b** 显示出最强的逆转 MDR 活性 (IC₅₀ = 0.41、0.14 μmol/L)，分别为槲皮素的 20.0 和 58.6 倍。**8c** 和 **8d** 显示出中等的调节活性 (IC₅₀ = 1.21、1.10 μmol/L)，与槲皮素 (1.92 μmol/L) 相比，略有增加。**8e** 和 **8f** 的 MDR 逆转活性 (IC₅₀ = 0.78、

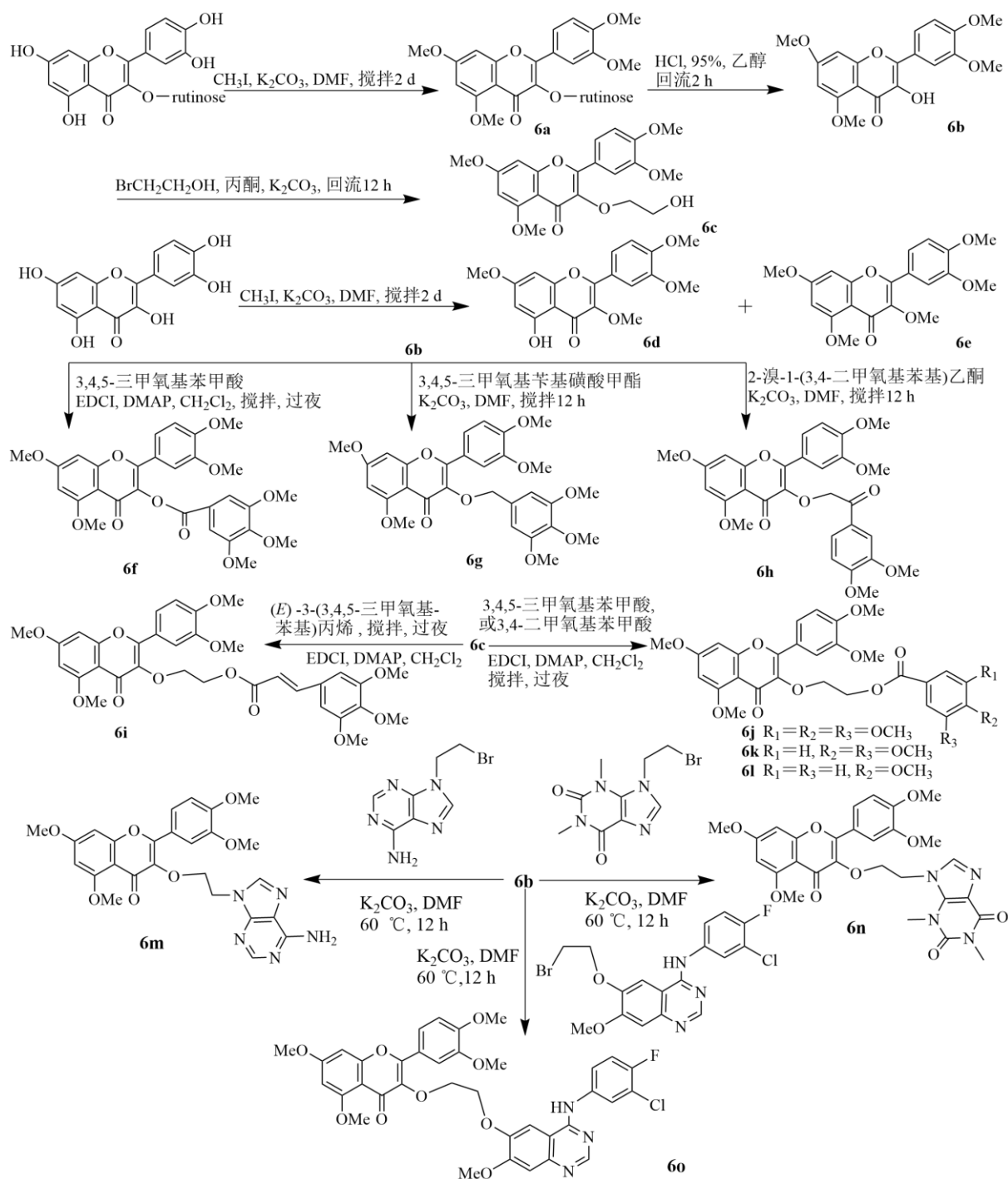


图 7 槲皮素-3-乙基醚衍生物的合成

Fig. 7 Synthesis of quercetin-3-ethyl ether derivatives

0.71 $\mu\text{mol/L}$) 分别为槲皮素的 10.5、11.5 倍。**8b** 是逆转子宫肉瘤 MES-SA/Dx5 细胞对阿霉素耐药性最有效的药物, 也能增强同一耐药细胞系中其他抗癌药的细胞毒作用, 其半数有效浓度 (half effective concentration, EC_{50}) 为 0.8~0.9 $\mu\text{mol/L}$ 。**8b** 可抑制 P-gp 的药物外排, P-gp ATP 酶分析表明 **8b** 可与

P-gp 的药物结合位点相互作用, 刺激其 ATP 酶活性。对 **8b** 的理化分析表明, 谷氨酸的引入可显著改善槲皮素的溶解性、稳定性和细胞摄取, 使槲皮素氨基酸结合物成为安全的 MDR 调节剂。

为了区域选择性地引入氨基酸到槲皮素的结构中, 需要对其 5 个羟基进行选择性保护。首先, 槲

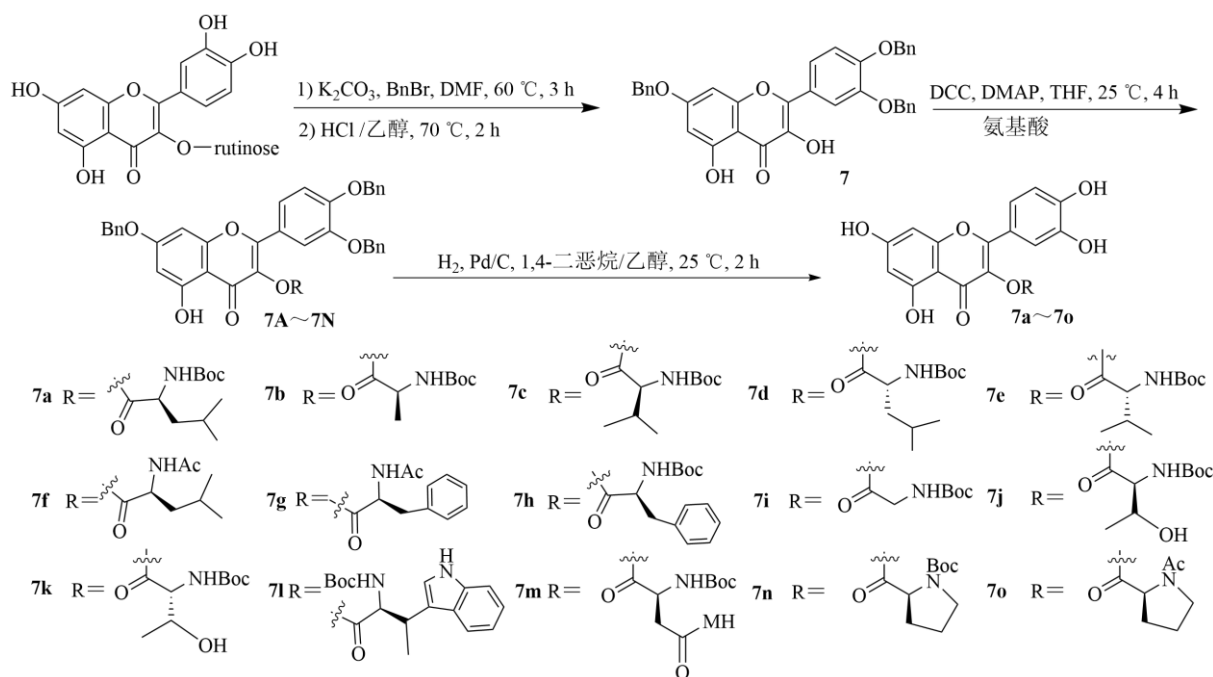


图 8 槲皮素-3-*O*-氨基酸衍生物的合成

Fig. 8 Synthesis of quercetin-3-*O*-amino acid derivatives

皮素在 180 °C 下与二氯二苯甲烷反应得到相应的二苯甲基酮, 其余 3 个羟基在吡啶中与过量的乙酸酐乙酰化, 得到化合物 **8g**。**8g** 在 NMP 中与 PhSH 和咪唑反应得到 7-*O*-单脱乙酰化产物 **8h**。由于在碱性条件下乙酰基不稳定。因此, **8h** 的 3,5-二乙酰基被替换为碱稳定的醚保护基团。通过顺序保护-去保护策略, 用甲氧甲基 (methoxymethyl, MOM) 保护 **8h** 的游离 7-OH, 得到关键中间体 **8i**。将 **8i** 的 3-OH 基团保护为苄基醚, 然后在酸性条件下裂解 7-甲氧基醚键, 得到 **8j**, 再与 **8o** 或 **8p** 偶联, 得到相应的槲皮素 7-氨基甲酸酯。二苯甲基缩酮和苄基保护基同时氢解, 然后使用三氟乙酸 (trifluoroacetic acid, TFA) 促进叔丁酯的裂解, 得到 **8a** 和 **8b**。将 **8i** 与 (*S*)-*N*-Boc-Ala 或 (*S*)-*N*-Boc-Glu(OtBu) 进行 1-乙基-3-[3-(二甲氨基)丙基]-碳二亚胺偶联, 然后去除 7-*O*-MOM 官能团 (**8k**), 得到 **8l**。去掉 **8k** 和 **8l** 的二苯基甲缩酮和叔丁酯, 分别得到游离的槲皮素 3-酯 (**8c** 和 **8d**), *N*-Boc 保护的 **8k** 或 **8j** 与 **8o** 或 **8p** 进一步偶联, 随后的去保护反应得到槲皮素 7-氨基甲酰基-3-酯 (**8e** 和 **8f**), 见图 9。

Kellici 等^[24-25]使用 MTT 法测定槲皮素-3'-或-4'-*O*-氨基酸酯类物质对 DU-145、PC-3 细胞的细胞抑制活性和细胞毒活性, 结果表明槲皮素-谷氨酸 (**9g**、**9o**) 和槲皮素-丙氨酸 (**9e**、**9m**) 是最有效的

结物, 具有较高的细胞抑制活性。槲皮素-亮氨酸 (**9f**、**9n**) 和槲皮素-苯丙氨酸 (**9h**、**9p**) 细胞抑制活性较低。

氨基酸在密闭容器中与高氯酸和乙酸叔丁酯反应生成氨基酸叔丁酯。使用双(4-硝基苯基)碳酸酯和 *N,N*-二异丙基乙胺 (*N,N*-diisopropylethylamine, DIPEA) 在 THF 中将氨基酸叔丁酯转化为活性氨基酸甲酸酯, 然后用槲皮素进行醇解。通过非水水解 (TFA/二氯甲烷) 实现了叔丁基保护基团的最终脱保护, 得到槲皮素氨基酸酯。

将 DIPEA 添加到氨基酸叔丁酯的溶液中, 加入双(4-硝基苯基)碳酸酯、THF, 在室温氮气环境下, 搅拌 12 h, 加入槲皮素并搅拌反应, 混合物在室温下再放置 12 h。经薄层层析验证, 直到槲皮素完全消失。旋蒸, 粗品柱色谱, 二氯甲烷-甲醇 (8:2) 洗脱, 洗脱液旋蒸得黄色固体化合物 (**9a~9d** 和 **9i~9l**)。加入二氯甲烷、TFA, 在 0 °C 下搅拌 4 h。反应完成后, 加入己烷, 滤过, 得黄色沉淀, 用己烷洗 2 次, 加入二氯甲烷溶解, 柱色谱, 二氯甲烷-甲醇 (7:3) 洗脱, 旋蒸得黄色固体化合物 (**9e~9h** 和 **9m~9p**)。所的化合物用核磁、质谱和红外光谱进行表征, 可得到主要的异构体 3'-*O*-取代的槲皮素 (**9a~9d**、**9e~9h**) 以及次要的异构体 4'-*O*-取代的槲皮素 (**9i~9l**、**9m~9p**), 见图 10。

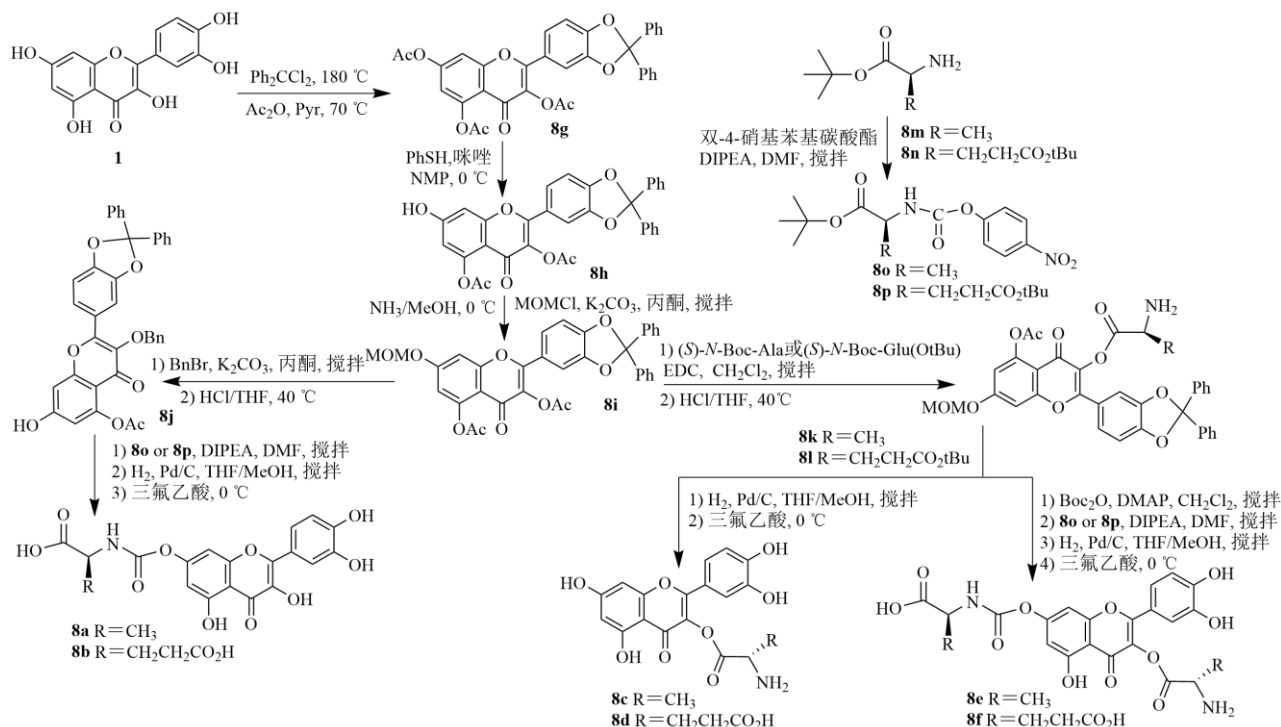


图 9 槲皮素-3-O-或-7-O-氨基酸酯的合成

Fig. 9 Synthesis of quercetin-3-O- or -7-O-amino acid ester

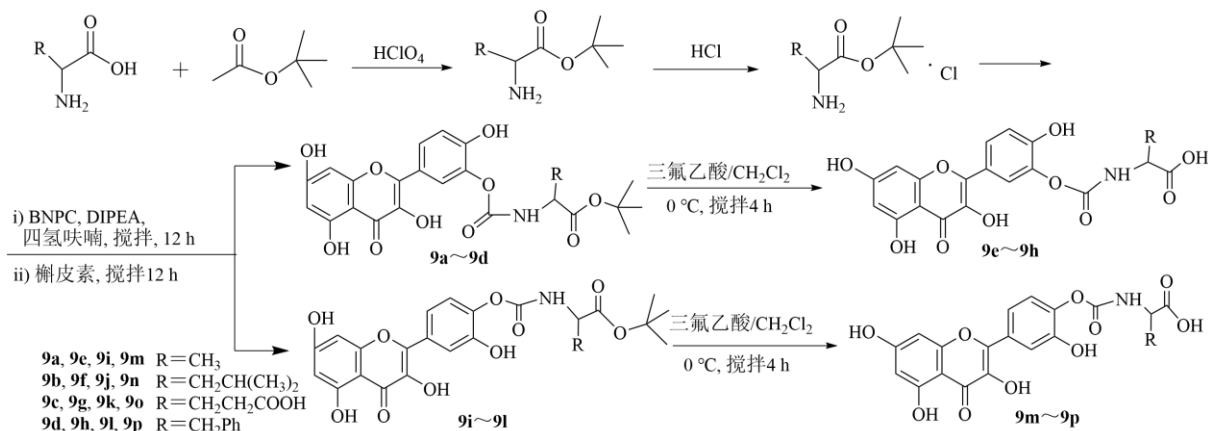


图 10 槲皮素-3'-或-4'-O-氨基酸酯的合成

Fig. 10 Synthesis of quercetin-3'- or -4'-O-amino acid esters

Lo 等^[26]评估了槲皮素-5-O-酰基酯 (10a~10g) 对 HCT116 细胞和人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的抗增殖活性, 及其针对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl radical, DPPH) 自由基清除活性, 结果表明 10d、10e 和 10g 具有较好的活性, 其中衍生物 10e 对受试癌细胞的 IC₅₀ 值最低, 分别为 (1.53±0.02)、(1.51±0.01) μmol/L, 对自由基清除活性没有改变。通过比较发现长酰基衍生物比短酰基衍生物具有更好的整体活性, 表明亲脂性的增加会导致生物利用度和活性的提高。一般来

说, 具有长酰基槲皮素衍生物比短酰基槲皮素衍生物显示出更好的抗 HCT116 和 MDA-MB-231 细胞的活性。5-O-酰基碳链较长的衍生物对 DPPH 自由基的清除活性与槲皮素相当, 而酰基碳链较短的衍生物活性略有降低。

槲皮素溶于二苯醚中, 加入二苯二氯甲烷, 搅拌, 加入石油醚, 沉淀粗产物。滤过沉淀, 溶解在 EtOAc 中, 真空除去溶剂。所得粗产物通过快速色谱法 (石油醚-EtOAc 4:1) 得到黄色固体状化合物 10h。10h 和 K₂CO₃ 在 DMF 中搅拌溶解, 室温下加

入溴化苄，搅拌，所得混合物用二氯甲烷萃取。合并萃取液，真空除去溶剂。粗产物经纯化快速色谱法（石油醚-EtOAc 9:1）得到黄色固体化合物 **10i**。将 **10i** 溶于三乙胺和二氯甲烷中，搅拌，加入乙酰氯，搅拌，用二氯甲烷萃取，合并有机层，真空除

去溶剂，闪蒸提纯色谱得到白色固体化合物 **10A**。相同方法可得到 **10B~10G**。**10A** 和 20% Pd(OH)₂/C，搅拌，快速色谱法（石油醚-EtOAc 1:1）纯化，得到黄色固体状化合物 **10a**。相同方法可得到 **10b~10g**，见图 11。

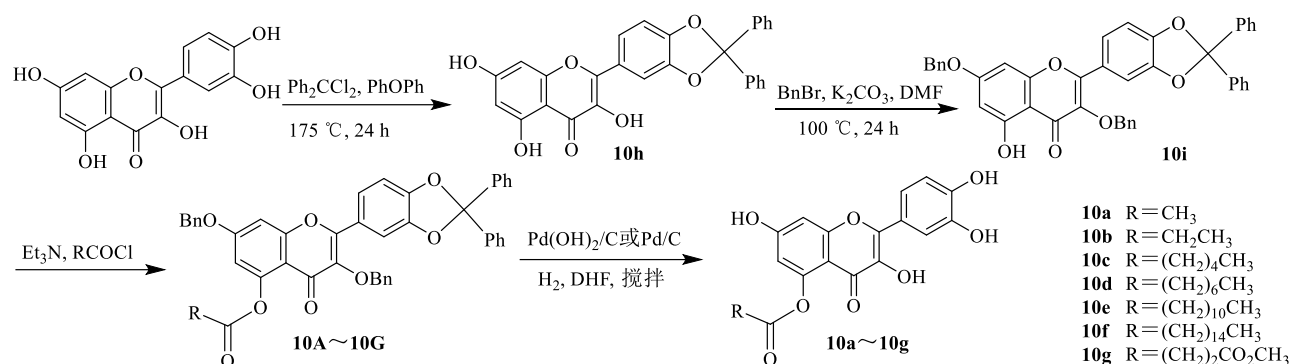


图 11 槲皮素-5-酰基酯的合成

Fig. 11 Synthesis of quercetin-5-acyl ester

1.1.2 羰基的结构修饰 MDA-MB-231 细胞与其他类型的乳腺癌细胞不同，由于缺乏雌激素、孕激素以及 EGFR2 的激素受体，故其不适合激素治疗。Adnan 等^[27]使用 MTT 法测定了 6 个槲皮素衍生物抗肿瘤细胞增殖活性，实验显示，化合物 **11a** 和 **11d** 都使细胞活力显著降低，分别降至 43.7%和 38.1%（其他化合物分别为 **11b** 68.6%，**11c** 58.0%，**11e**、**11f** 无降低）。化合物 **11a** 和 **11d** 的 IC₅₀ 值分别为 2.042、1.838 μmol/L，表明其具有针对三阴性乳腺癌类型的潜在抗癌活性。

槲皮素加入丙酮、K₂CO₃，搅拌，加入硫酸二甲酯，加热回流，滤过，热丙酮洗 3 次，滤液旋蒸，甲醇重结晶，得到化合物 **11a**。**11a** 溶于甲苯，加热至 110 °C，加入 Lawesson 试剂 [2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻二磷-2,4-二硫化物]，回流，将反应混合物冷却至室温，滤过，沉淀二氯甲烷溶解，柱色谱，氯仿洗脱得到化合物 **11b**。**11b** 溶于乙醇中，滴加水合肼，搅拌至深绿色溶液变为橙黄色。加入胺后 5 min 内通入硫化氢。0.5 h 后，停止通入硫化氢，冷水加入到反应混合物中并放于冰箱中冷藏 24 h。滤过，洗涤得化合物 **11c**。室温下 **11b** 与过量的碘甲烷反应，反应混合物颜色从深绿色变为红色，沉淀从溶液中结晶出来，24 h 后收集，乙醚洗涤得到化合物 **11d**。苯胺与 **11d** 在热乙醇中反应，15 min 加入甲硫醇，产物通过硅胶柱分离，二氯甲烷-甲醇 9:1 洗脱，收集洗脱液，旋蒸得到化合物

11e。将 **11d** 悬浮在温甲醇中，加入 3,4,5-三甲氧基苯胺的甲醇溶液，溶液的红色消失，反应 3 h 产生黄色沉淀，沉淀物用氯仿洗涤，得到化合物 **11f**，见图 12。

Martins 等^[28]应用 MTT 法测定了 3 个槲皮素硫或硒羰基衍生物对肿瘤细胞的生长抑制作用。对人结直肠癌 HCT-15 细胞、MCF-7 细胞、多药耐药 MCF-7-ADR 细胞、人宫颈腺癌 A431 细胞活性进行测试，结果表明硒羰基衍生物 **12c** 的细胞毒性高于其他硫族衍生物 [对于 MCF-7 细胞，IC₅₀ 值分别是 **12a** > 100 μmol/L，**12c** (3.08 ± 1.98) μmol/L，**12b**、**12d** 无]，充分证明硒羰基在细胞活性中的关键作用。对 **12c** 与 MCF-7 细胞的细胞毒性机制的初步研究表明，它们具有有效抑制克隆扩增的能力以及抑制硫氧蛋白还原酶活性导致细胞凋亡。与它们的羰基和硫代类似物相比，**12c** 显示出更高的细胞毒性，还具有克服 MDR 的能力。此外，**12c** 对恶性肿瘤细胞具有抑制作用，而对其他细胞无毒性。与硫属元素衍生物和顺铂相比，它们表现出更高的选择性。因此，**12c** 可作为开发潜在的癌症化疗候选化合物。

槲皮素与硫酸二甲酯反应，得到化合物 **12a**。**12a** 与五硫化二磷在 THF 中反应，室温放置 3 d，得到化合物 **12b**。将 **12b** 放入含有过量三溴化硼的二氯甲烷溶液中，室温下反应，脱去保护基，得到化合物 **12d**。为了制备硒衍生物，使用微波，2,4-双(苯基)-1,3-二噻二磷烷-2,4-二硒化物 (Woollins' 试

剂, WR) 作为硒源^[29], 有效把羰基转化为硒羰基。槲皮素、乙腈、WR 在 175 W 微波辐照 5 min 条件下得到化合物 **12c**。然而, 尽管成功地完成了硫衍生物 **12b** 的脱保护, 得到了 **12d**, 硒衍生物 **12c** 脱保护没有得到 **12e**, 见图 13。

1.2 槲皮素抗糖尿病衍生物的合成

金属及其配合物的药用和临床上的应用具有重要意义。Refat 等^[30]通过注射链脲佐菌素诱导大鼠糖尿病模型, 探讨槲皮素锌 (II) (**13a**) 配合物的抗糖尿病作用, 结果表明 **13a** 和骨髓间充质干细

胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 联用可显著改善胰岛素分泌, 减少细胞炎症, 并有助于改善胰腺和糖代谢并发症, 比单独使用 MSCs 或 **13a** 时效果更好。结果证实 **13a** 对治疗高血糖、遗传毒性非常有效, 为治疗糖尿病及其相关并发症提供了新方向。向溶解在甲醇中的槲皮素中加入 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 加入氨水调 pH 为 8, 室温下搅拌 4 h。滤过所得黄色产物室温下缓慢蒸发过夜, 然后用少量 MeOH 洗涤, 在干燥器中用无水 CaCl_2 干燥得到 **13a**, 见图 14。

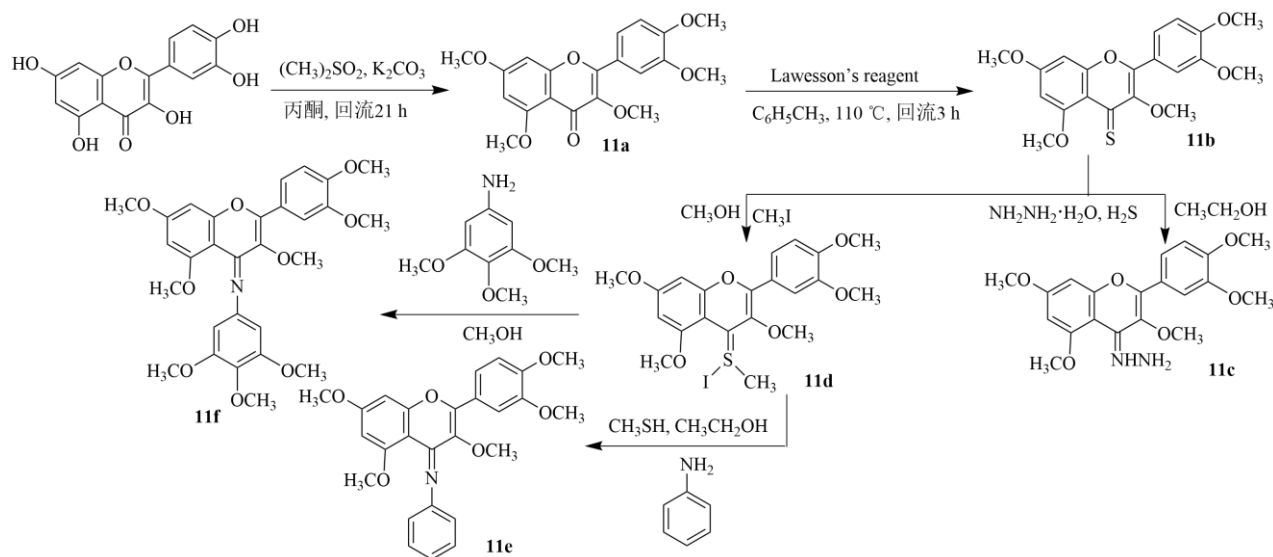


图 12 槲皮素羰基衍生物的合成

Fig. 12 Synthesis of quercetin carbonyl derivatives

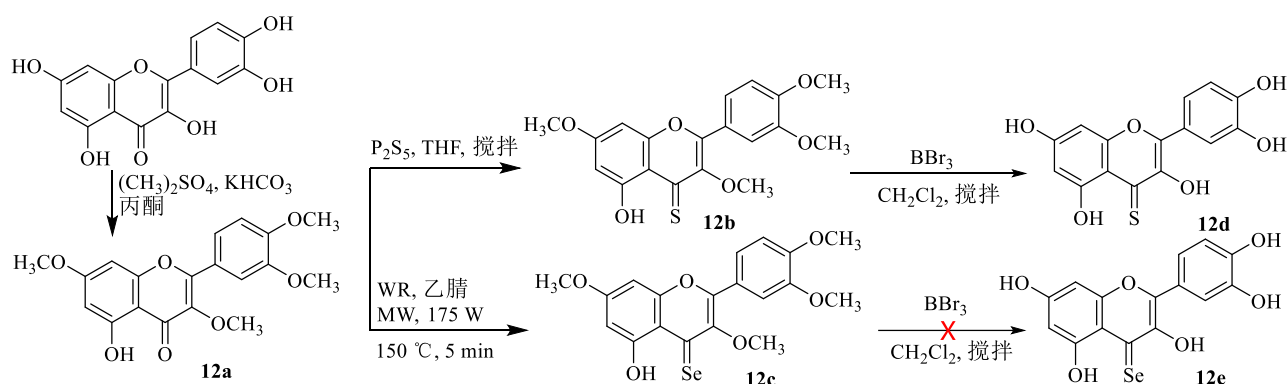


图 13 槲皮素硫或硒羰基衍生物的合成

Fig. 13 Synthesis of quercetin sulfur or selenium carbonyl derivatives

Lee 等^[31]报道了一系列可激活过氧化物酶受体 γ 的新型取代槲皮素衍生物。部分槲皮素衍生物的过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂活性可与目前临床使用的噻唑烷二酮类抗糖尿病药物相媲美, 结

果表明取代槲皮素的噻唑烷二酮衍生物, 如 **14i**~**14k** 表现出良好的激动活性。化合物 **14k** 具有不受保护的槲皮素单元, 是该系列化合物中活性最强的, 而甲氧甲基化的槲皮素衍生物 **14j** 与丙二酸衍生物

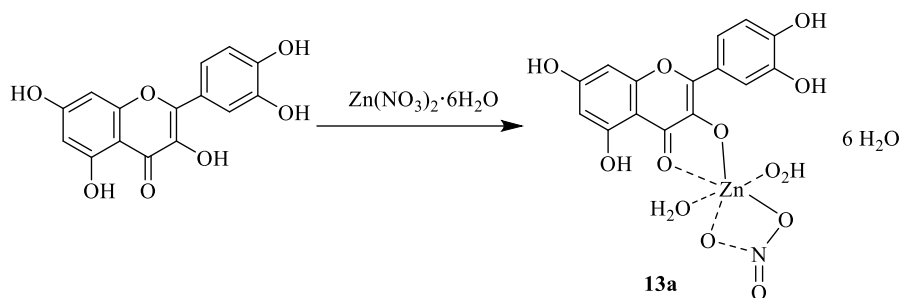


图 14 槲皮素锌配合物的合成

Fig. 14 Synthesis of quercetin zinc complex

14m 和 14n 不同,其活性较低。14m 和 14k 将作为抗糖尿病药物进一步研究。

槲皮素在 DMF 中用过量的苄基溴,在 K_2CO_3 存在下得到 14f。14f 在 KH 存在下与 14a 烷基化得到化合物 14i。由于酚羟基需要不同的脱保护方法,因此选用甲氧甲基保护基团代替苄基保护酚羟基。以槲皮素和过量氯甲基甲醚为原料,合成了 14g,并与 14b 在 KH 和 NaI 存在下偶联,合成了 14j。在微量盐酸存在下,14j 在甲醇中回流,被裂解得到 14k。14f 和 1-溴-3-氯丙烷在 KH 和 NaI 存在下反应得到 14h。由 14h 与 14d 反应生成 14l。14g 与 14e 反应生成 14m。用微量的盐酸在甲醇中除去 14m 的甲氧甲基保护基,得到 14n。用大于 5 当量的 2 mol/L 氢氧化锂水解 14m,得到丙二酸衍生物 14o。由 14m 在氢氧化铵存在下制备联胺 14p。14l 和 14m 与碘甲烷甲基化分别得到 α -甲基丙二酸酯类似物 14q 和 14r,见图 15。

1.3 槲皮素抗菌衍生物的合成

槲皮素与金属离子配位后生物活性增加,溶解度和生物利用度增多^[32]。铜是一种生物活性金属,在生物过程中具有多种作用,例如催化大量生化反应并在线粒体中运输电子起关键作用。铜(II)配合物显示出多种生物活性,可以用作抗菌、抗炎、抗肿瘤和抗病毒作用,铜(II)配合物可作为潜在的治疗药物。槲皮素具有与多种金属离子结合以增加其生物活性的能力。Moodi 等^[33]使用槲皮素、乙醇胺和醋酸铜合成了槲皮素铜配合物,通过红外光谱、氢谱和碳谱图谱进行表征。光谱数据显示槲皮素 3-OH 和亚胺与金属离子配位,结果表明该配合物对伯、仲醇的氧化表现出显著的催化活性,对大肠杆菌(革兰阴性菌)和金黄色葡萄球菌(革兰阳性菌)有抗菌活性。由于细胞结构的差异金黄色葡萄球菌

的抗菌活性高于大肠杆菌。

槲皮素溶于乙醇,冰醋酸、乙醇胺滴加到反应混合物中。在 60 °C 下搅拌回流。将所得深红色溶液浓缩冷却,得到橙色结晶沉淀用热乙醇溶液重结晶并干燥得到 15a。将 15a 溶解在去离子水中,加入 NaOH 室温搅拌,得到橙色溶液。滴加 $Cu(OAc)_2$ 去离子水溶液,超声处理 30 min。产生的棕色混合物后进行离心,并置于 80 °C 的真空烘箱中 6 h,得深橙色化合物 15b,见图 16。

1.4 槲皮素抗炎衍生物的合成

Rasheed 等^[34]通过研究槲皮素醋氯芬酸酯(16b)理化性质和药理作用,旨在开发无溃疡不良反应的新型非甾体抗炎药。在模拟胃液、肠液和大鼠粪便中进行水解动力学研究,测定生化指标(胃壁黏液、己糖胺)、氧化参数(全血脂过氧化物、谷胱甘肽、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和蛋白质含量,结果表明,合成的 16b 化学稳定,生物不溶性,具有较好的亲脂性,同时保留了抗炎活性,溃疡降低,胃肠道不良反应减少。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。

醋氯芬酸(16x)加入氯化亚砷,室温搅拌,减压除去多余的氯化亚砷,得到黄色无定形固体醋氯芬酰氯(16a)。将芦丁加入丙酮中,加入无水碳酸钾和硫酸二甲酯,回流,滤过,减压除溶剂,产物用乙醇硫酸回流,减压脱除溶剂,乙醇重结晶得到 16y。16y 溶解在含有三乙胺和 4-二甲基氨基吡啶的二氯甲烷中,反应混合物冷却至 -10 °C,将 16a 溶于二氯甲烷,并将其在 1 h 内逐滴加入,反应混合物搅拌过夜,减压除去溶剂,乙醇重结晶获得棕色 16b,见图 17。

Buravlev 等^[35]通过曼尼希反应合成了 4 个槲皮

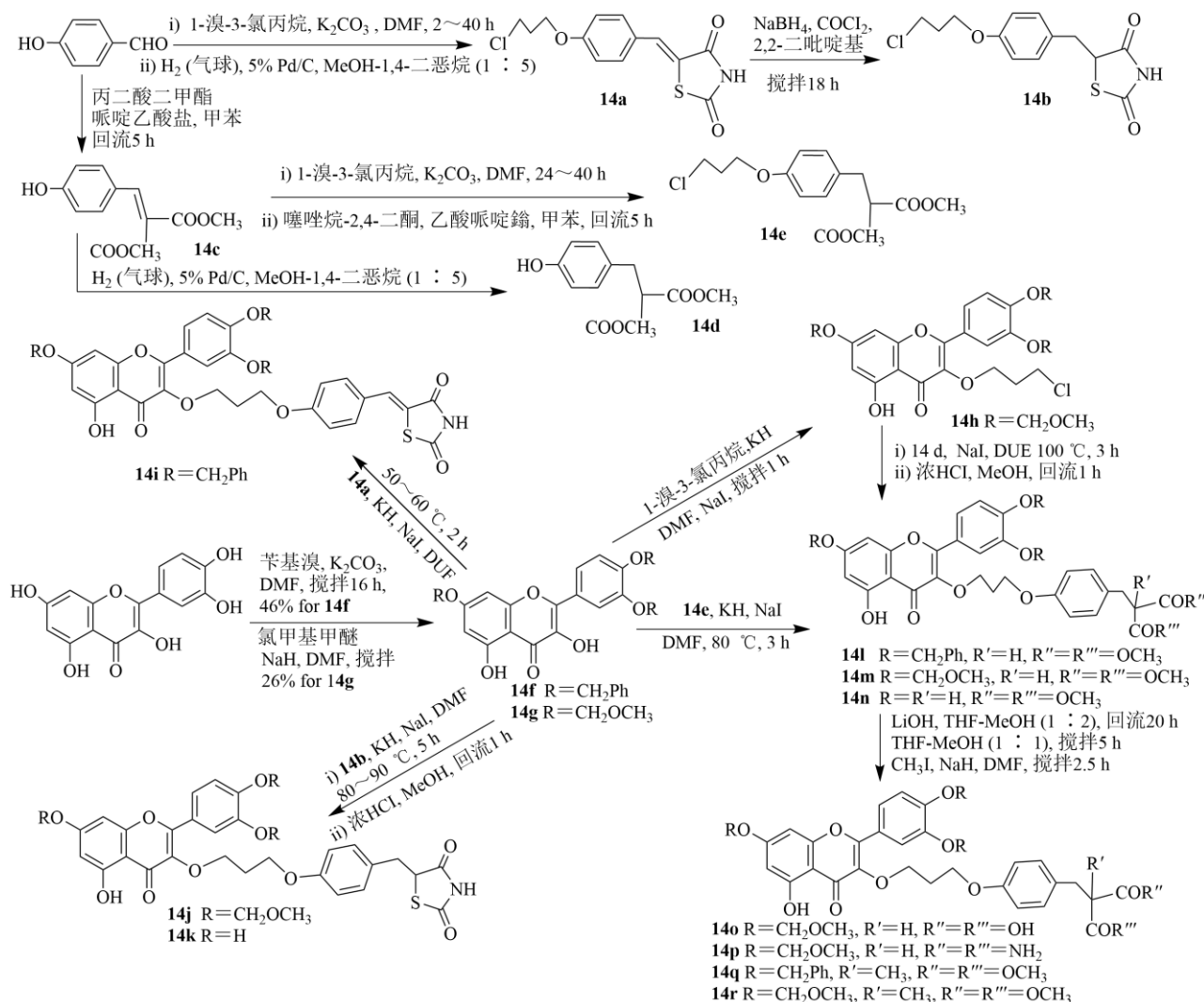


图 15 槲皮素-3-丙基醚衍生物的合成

Fig. 15 Synthesis of quercetin-3-propyl ether derivatives

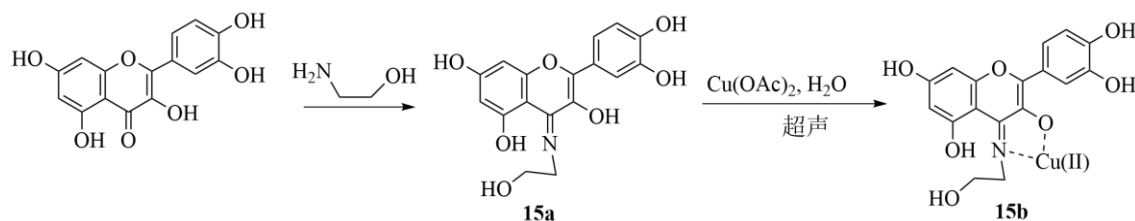


图 16 槲皮素铜配合物的合成

Fig. 16 Synthesis of quercetin copper complex

素-8-甲基氨基衍生物 (17a~17d)。结果显示, 在抗坏血酸/Fe²⁺β 诱导的脑匀浆脂质过氧化模型中, 所有衍生物均具有较高的抗氧化活性, 17c 在低浓度下显示出最高的活性。小鼠红细胞氧化性溶血研究表明, 具有吗啉代甲基或硫代吗啉代甲基的槲皮素衍生物具有保护原始细胞免受急性氧化应激和抗自

由基活性, 衍生物 17c 和 17d 在保护红细胞免受 H₂O₂ 诱导的急性氧化应激的能力上超过了槲皮素。因此, 17c 具有较好的抗炎作用, 可用于治疗胃溃疡。1,4-二氧六环的槲皮素溶液, 冰浴, 加入 37% 甲醛水溶液, 然后加入胺。将混合物升温至 25 °C, 搅拌 75 min (吡咯烷) 或 100 min (哌啶), 滤过, 用 1,4-

二氧六环洗涤干燥。在固体沉淀中加入 2 mol/L HCl 乙醇溶液，室温下搅拌 5 min。滤过，用 2 mol/L 盐酸乙醇溶液洗涤。真空中干燥，得黄色粉末产物 **17a** 或 **17b**。将 37% 甲醛水溶液加入槲皮素的乙醇溶液中，加入吗啉或硫代吗啉，混合物在 60 °C 加热 2 h，

然后冷却至室温，滤过，用乙醇洗涤干燥。在固体沉淀中加入 HCl 的乙醇溶液，搅拌后混合物在水浴中加热回流，冷却至室温，滤过，用盐酸的乙醇溶液洗涤，在真空中干燥，得到黄色粉末产物 (**17c** 或 **17d**)，见图 18。

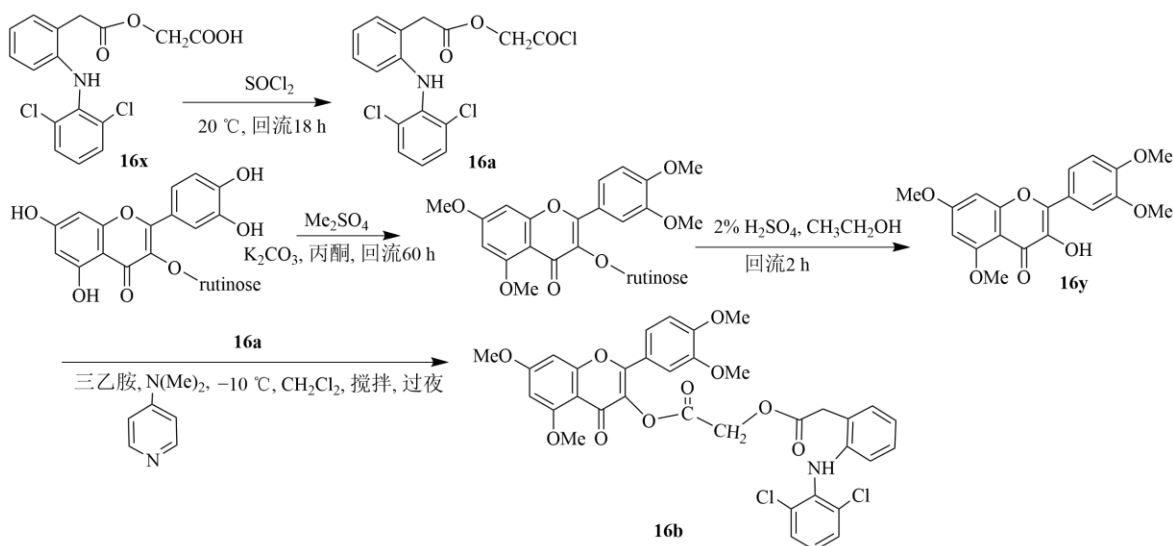


图 17 槲皮素醋氯苯酸酯的合成

Fig. 17 Synthesis of quercetin acetyl chlorphenate

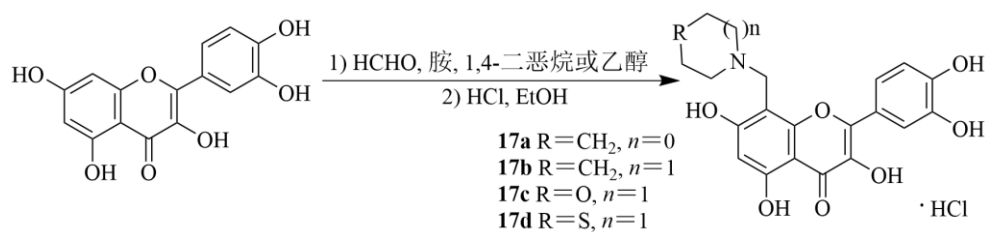


图 18 槲皮素-8-甲基氨基衍生物的合成

Fig. 18 Synthesis of quercetin-8-methylamino derivatives

1.5 槲皮素抗病毒衍生物的合成

为了寻找具有较高抗病毒活性的化合物，Han 等^[36]使用芦丁和 1,4-戊二烯-3-酮为原料合成了 20 个槲皮素衍生物，并通过半叶法评估其对烟草花叶病毒 (tobacco mosaic virus, TMV) 和黄瓜花叶病毒 (cucumber mosaic virus, CMV) 的抗病毒生物活性。结果表明 20 种化合物对烟草花叶病毒显示出良好的抗病毒活性。**18r** 对 CMV 的治疗活性高于其余化合物和宁南霉素。**18k**、**18q**~**18t** 表现出良好的灭活效果，优于芦丁，低于宁南霉素。由于 **18q**~**18t** 对 CMV 显示出良好的抑制活性，有望作为植物抗病毒剂得到进一步研究。实验发现这些衍生物的抑制活性很大程度上取决于取代基的性质，当取代

基为 2-呋喃基或 2-噻吩基时，相应的目标化合物对 CMV 和 TMV 表现出良好的抑制活性。

在芦丁、 K_2CO_3 和丙酮溶液中，逐滴加入硫酸二甲酯，得到黄色胶状固体 **18x**。将 **18x** 加入乙醇和盐酸反应得到 **18y**。**18y** 和 K_2CO_3 的混合物溶于 DMF 中，加入氯醋酸乙酯反应得到黄色粉末 **18z**；将 **18z** 的甲醇溶液中滴加 NaOH 溶液，得化合物 **18w**；**18w**、DCC、DMAP 和含不同的取代基的 1,4-戊二烯-3-酮 **18A**~**18T** 溶解在二氯甲烷中反应，过色谱柱，醋酸乙酯和石油醚洗脱，乙醇重结晶，得到目标化合物 **18a**~**18t**，见图 19。

丙型肝炎病毒二酮酸 (α,γ -diketoacid, DKA) 的类似物或异构体通过螯合活性位点上的 2 个镁离

子, 对丙型肝炎病毒 NS5B 聚合酶有很强的抑制作用。槲皮素的抗丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 活性部分归因于其是 DKA 的结构模拟物。为了揭示槲皮素抑制 HCV 活性所需的结构特征, 提高抗 HCV 活性, Zhong 等^[37]、Lee 等^[38]设计、合成了 19 种槲皮素-7-*O*-苄基衍生物 (19a~19s), 并在细胞检测中对其抗 HCV 性能进行评价, 结果表明合成的槲皮素衍生物均表现出强效抗 HCV 活性, 其 EC₅₀ 值范围为 3.8~8.7 μmol/L。在这些化合物中, 间氯取代衍生物具有最高的活性 (19i, EC₅₀=3.8 μmol/L)。槲皮素在 7-*O* 位的取代基可能类似于

DKA 的间位取代基, 从而增强抗 HCV 活性。分子对接研究表明, 槲皮素衍生物能够与 2 个镁离子建立关键配位, 并与丙型肝炎病毒 NS5B 活性位点的残基相互作用。

槲皮素与醋酸酐反应得 19x, 19x 在 NMP 中与硫酚和咪唑进行区域选择性脱乙酰化, 得到 19y。19y 与不同取代的苄基溴化物烷基化, 然后用甲醇氨处理脱乙酰基, 得到 19a~19s, 见图 20。

2 构效关系

具有核心类黄酮骨架的天然产物已被证明是生物活性化合物的良好来源。大量研究表明, 含有黄酮

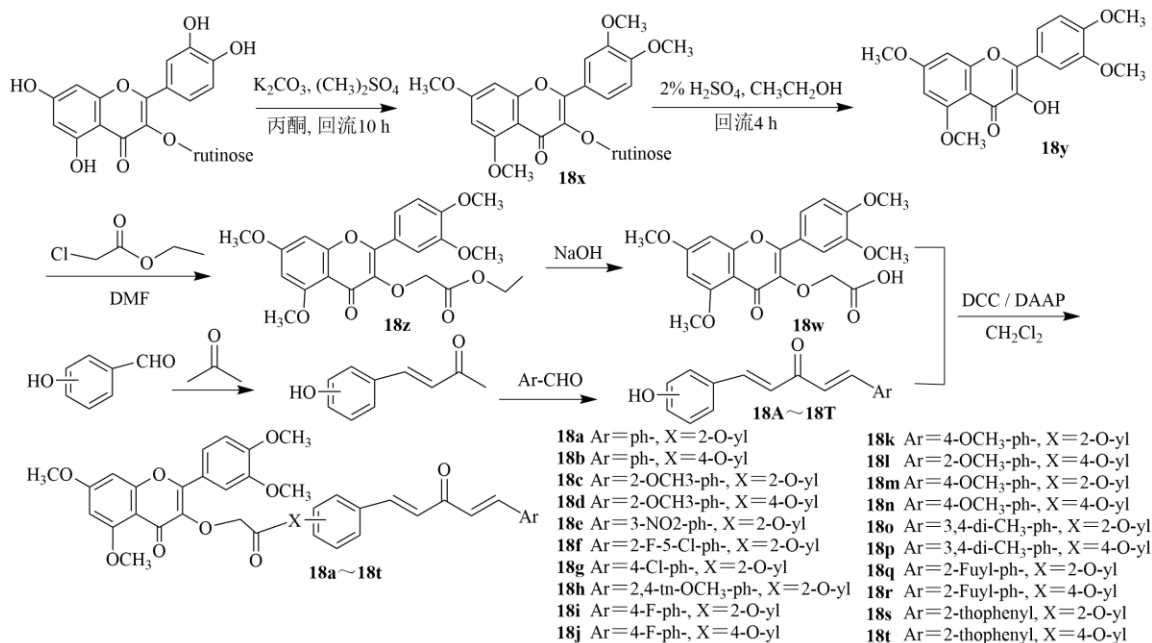


图 19 含有 1,4-戊二烯-3-酮槲皮素衍生物的合成

Fig. 19 Synthesis of quercetin derivatives containing 1,4-pentadien-3-one

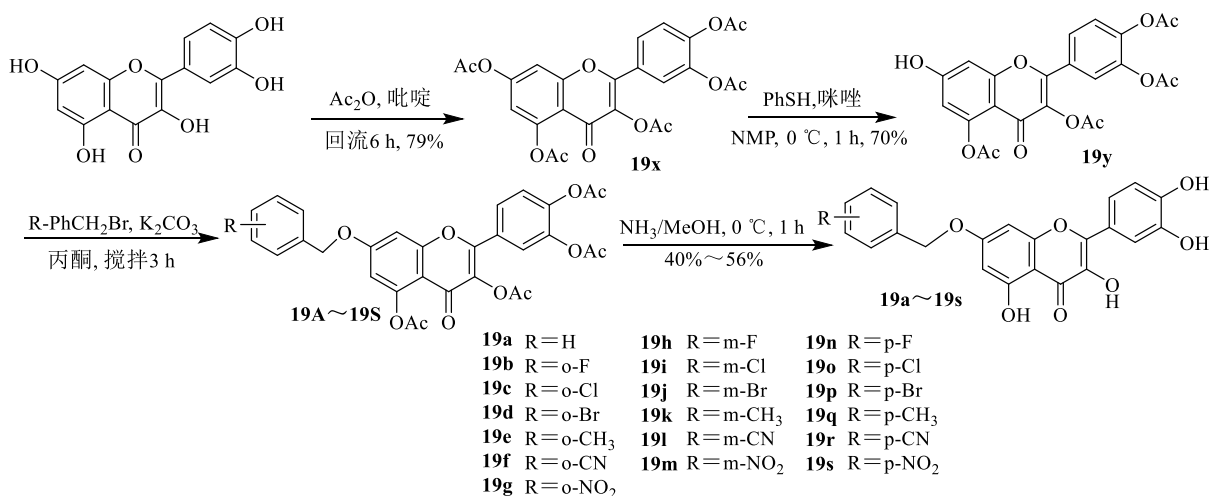


图 20 槲皮素-7-*O*-苄基衍生物的合成

Fig. 20 Synthesis of quercetin-7-*O*-benzyl derivatives

类化合物的天然产物可以克服多种 MDR 细胞^[39-40]。槲皮素具有 C₆-C₃-C₆ 碳骨架结构,由 2 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 1 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 3 个环是平面

的,在该体系中,分子间形成 3 个氢键: 2 个氢键通过羰基团建立,另 1 个在 B 环的 OH 基团之间形成。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^[41-42],见图 21。

通过比较槲皮素及其衍生物的活性,可以发现

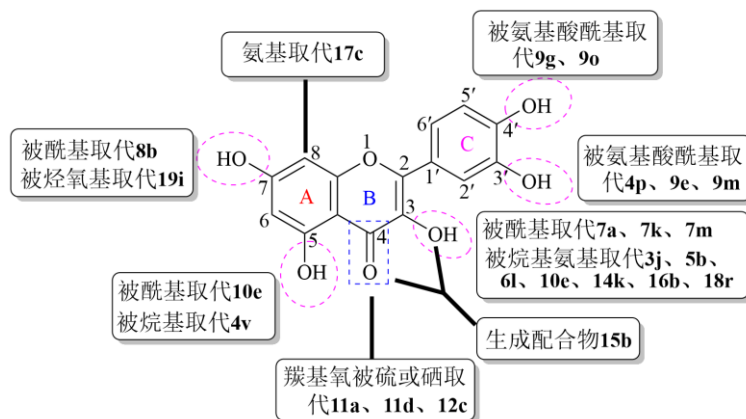


图 21 活性较好的槲皮素衍生物

Fig. 21 More active quercetin derivatives

衍生物的构效关系主要取决于取代基的位置和性质。槲皮素的 3'-OH 是非常重要的位置,引入 *N*-甲基-*N*-丙基哌嗪 (4p), 油水分配系数增大,水溶性提高,细胞穿透能力增强,细胞毒性活性增加了 96 倍, IC₅₀ 值为 0.48 μmol/L, 在结肠癌模型中, CT-26 荷瘤小鼠体内治疗 17 例,与槲皮素相比,显著提高了存活率并减轻了肿瘤重量 (60%)^[18]。槲皮素-3'-*O*-甘氨酸氨基甲酸酯是一种水溶性前药,仍需进一步的临床研究,以适合癌症患者使用^[43]。对槲皮素 3'-OH 进行修饰,抗癌活性显著增强^[24]。对槲皮素的 3-OH 或者 5-OH 进行修饰,可提高其抗病毒、抗糖尿病、抗癌和抗炎能力^[20-22,26,31,36]。在槲皮素中引入羧基或酯基,可提高脂溶性、生物利用度和抗肿瘤活性^[22-23];槲皮素的羰基氧被硫或硒取代,抗肿瘤活性增强^[27-28];槲皮素金属配合物有较好的抗菌、抗糖尿病活性^[30,33]。通过曼尼希反应,在槲皮素 8 位引入不同的基团,可以改善口服利用度,可开发为治疗胃溃疡的药物^[35]。

3 结语

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研究。由于槲皮素的低溶解性和生物利用度限制了其应用^[44-45]。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。希望更多的研究者积极参与其中,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。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kumar R, Vijayalakshmi S, Nadasabapathi S. Health benefits of quercetin [J]. *Defence Life Science Journal* 2017, 2(2): 142.
- [2] Ulusoy H G, Sanlier N. A minireview of quercetin: From its metabolism to possible mechanisms of its biological activities [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(19): 3290-3303.
- [3] Fuentes J, Atala E, Pastene E, *et al.* Quercetin oxidation paradoxically enhances its antioxidant and cytoprotective properties [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(50): 11002-11010.
- [4] Lesjak M, Beara I, Simin N, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 68-75.
- [5] Saakre M, Mathew D, Ravisankar V. Perspectives on plant

- flavonoid quercetin-based drugs for novel SARS-CoV-2 [J]. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2021, 10(1): 21.
- [6] Rauf A, Imran M, Khan I A, *et al.* Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(11): 2109-2130.
- [7] Kashyap D, Mittal S, Sak K, *et al.* Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: Recent advances [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10): 12927-12939.
- [8] Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3177.
- [9] Tang S M, Deng X T, Zhou J, *et al.* Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109604.
- [10] Patel R V, Mistry B M, Shinde S K, *et al.* Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 155: 889-904.
- [11] Salehi B, Machin L, Monzote L, *et al.* Therapeutic potential of quercetin: New insights and perspectives for human health [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(20): 11849-11872.
- [12] Massi A, Bortolini O, Ragno D, *et al.* Research progress in the modification of quercetin leading to anticancer agents [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1270.
- [13] Sharma A, Kashyap D, Sak K, *et al.* Therapeutic charm of quercetin and its derivatives: A review of research and patents [J]. *Pharm Pat Anal*, 2018, 7(1): 15-32.
- [14] 徐浩, 高艺璇, 王向涛. 槲皮素磺酸化衍生物合成及其体内外抗肿瘤研究 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(11): 1945-1950.
- [15] Al-Jabban S M, Zhang X J, Chen G L, *et al.* Synthesis and anti-proliferative effects of quercetin derivatives [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(12): 2113-2118.
- [16] Bao X R, Liao H, Qu J, *et al.* Synthesis, characterization and cytotoxicity of alkylated quercetin derivatives [J]. *Iran J Pharm Res*, 2016, 15(3): 329-335.
- [17] Rajaram P, Jiang Z R, Chen G L, *et al.* Nitrogen-containing derivatives of *O*-tetramethylquercetin: Synthesis and biological profiles in prostate cancer cell models [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 87: 227-239.
- [18] Mukherjee A, Mishra S, Kotla N K, *et al.* Semisynthetic quercetin derivatives with potent antitumor activity in colon carcinoma [J]. *ACS Omega*, 2019, 4(4): 7285-7298.
- [19] Kim M K, Park K S, Choo H, *et al.* Quercetin-POM (pivaloxymethyl) conjugates: Modulatory activity for *P*-glycoprotein-based multidrug resistance [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(7/8): 778-785.
- [20] Kim M K, Park K S, Lee C, *et al.* Enhanced stability and intracellular accumulation of quercetin by protection of the chemically or metabolically susceptible hydroxyl groups with a pivaloxymethyl (POM) promoity [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(24): 8597-8607.
- [21] Yuan J, Wong I L, Jiang T, *et al.* Synthesis of methylated quercetin derivatives and their reversal activities on *P*-gp- and BCRP-mediated multidrug resistance tumour cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 54: 413-422.
- [22] Huang H, Jia Q, Ma J G, *et al.* Discovering novel quercetin-3-*O*-amino acid-esters as a new class of Src tyrosine kinase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(5): 1982-1988.
- [23] Kim M K, Choo H, Chong Y. Water-soluble and cleavable quercetin-amino acid conjugates as safe modulators for *P*-glycoprotein-based multidrug resistance [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(17): 7216-7233.
- [24] Kellici T F, Chatziathanasiadou M V, Lee M S, *et al.* Rational design and structure-activity relationship studies of quercetin-amino acid hybrids targeting the anti-apoptotic protein Bcl-xL [J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 15(37): 7956-7976.
- [25] Kim M K, Park K S, Yeo W S, *et al.* *In vitro* solubility, stability and permeability of novel quercetin-amino acid conjugates [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(3): 1164-1171.
- [26] Lo S, Leung E, Fedrizzi B, *et al.* Synthesis, antiproliferative activity and radical scavenging ability of 5-*O*-acyl derivatives of quercetin [J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1608.
- [27] Adnan Al-Anssari R, Elias R S, Aljadaan S A N. Synthesis, ant proliferative activity and docking study of new quercetin derivatives against MDA-MB231 breast cancer cell lines [J]. *Am J Appl Sci*, 2019, 16(5): 143-161.
- [28] Martins I L, Charneira C, Gandin V, *et al.* Selenium-containing chrysin and quercetin derivatives: Attractive scaffolds for cancer therapy [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(10): 4250-4265.
- [29] Hua G X, Cordes D B, Slawin A M Z, *et al.* Novel five- and six-membered rings of phosphorus-selenium heterocycles from selenation of amido-schiff bases [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(20): 11737-11744.
- [30] Refat M S, Hamza R Z, Adam A M A, *et al.* Quercetin/Zinc complex and stem cells: A new drug therapy to ameliorate glycometabolic control and pulmonary dysfunction in diabetes mellitus: Structural characterization and genetic studies [J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0246265.
- [31] Lee J Y, Park W H, Cho M K, *et al.* Design and synthesis of novel antidiabetic agents [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(2): 142-150.

- [32] Shastrala K, Kalam S, Damerakonda K, *et al.* Synthesis, characterization, and pharmacological evaluation of some metal complexes of quercetin as P-gp inhibitors [J]. *Futur J Pharm Sci*, 2021, 7(1): 99.
- [33] Moodi Z, Bagherzade G, Peters J. Quercetin as a precursor for the synthesis of novel nanoscale Cu (II) complex as a catalyst for alcohol oxidation with high antibacterial activity [J]. *Bioinorg Chem Appl*, 2021, 2021: 8818452.
- [34] Rasheed A, Lathika G, Prasanna Raju Y, *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of mutual prodrugs of aceclofenac with quercetin, vanillin and l-tryptophan as gastrosparring NSAIDS [J]. *Med Chem Res*, 2016, 25(1): 70-82.
- [35] Buravlev E V, Shevchenko O G, Chukicheva I Y, *et al.* Synthesis and membrane-protective properties of aminomethyl derivatives of quercetin at the C-8 position [J]. *Chem Pap*, 2018, 72(1): 201-208.
- [36] Han Y, Ding Y, Xie D D, *et al.* Design, synthesis, and antiviral activity of novel rutin derivatives containing 1,4-pentadien-3-one moiety [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 92: 732-737.
- [37] Zhong D W, Liu M M, Cao Y, *et al.* Discovery of metal ions Chelator quercetin derivatives with potent anti-HCV activities [J]. *Molecules*, 2015, 20(4): 6978-6999.
- [38] Lee C, Lee J M, Lee N R, *et al.* Investigation of the pharmacophore space of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) NTPase/helicase by dihydroxychromone derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(16): 4538-4541.
- [39] Mohajeri M, Saghaei L, Ghanadian M, *et al.* Synthesis and *In vitro* leishmanicidal activities of six quercetin derivatives [J]. *Adv Biomed Res*, 2018, 7: 64.
- [40] Chen C, Zhou J, Ji C Y. Quercetin: A potential drug to reverse multidrug resistance [J]. *Life Sci*, 2010, 87(11/12): 333-338.
- [41] Alizadeh S R, Ali Ebrahimzadeh M. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 229: 114068.
- [42] Alizadeh S R, Ali Ebrahimzadeh M. O-substituted quercetin derivatives: Structural classification, drug design, development, and biological activities, a review [J]. *J Mol Struct*, 2022, 1254: 132392.
- [43] Mulholland P J, Ferry D R, Anderson D, *et al.* Pre-clinical and clinical study of QC12, a water-soluble, pro-drug of quercetin [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(2): 245-248.
- [44] 冯亚莉, 李珂, 刘金海, 等. 槲皮素-3-O-酰胺类衍生物的合成及其抗癌活性研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(16): 4133-4141.
- [45] 杨扬, 郭举. 具有抗肿瘤活性的槲皮素衍生物研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(6): 1468-1475.

[责任编辑 赵慧亮]