

天然二氢黄酮醇类化合物及其衍生物的研究进展

刘懿锋, 林汝娟, 周琢强*

(华南农业大学 材料与能源学院, 广东 广州 510642)

摘要: 二氢黄酮醇即 3-羟基二氢黄酮, 在植物界中广泛存在, 是黄酮类化合物的重要组成部分, 具有抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、抗菌等多种生物活性, 备受医药、食品等多个领域的关注。二氢黄酮醇类化合物的生物活性与其结构具有紧密的联系, 通过结构修饰还可改善或改变其活性。因此对二氢黄酮醇类化合物结构、生物活性及结构修饰等方面进行综述, 期望为其今后的进一步开发提供帮助。

关键词: 二氢黄酮醇; 生物活性; 结构修饰; 研究进展; 衍生物

中图分类号: R914 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)02-0022-11

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0697

Progress in Natural Products and Derivatives of Flavanonol LIU Yi-feng, LIN Ru-juan, ZHOU Zhuo-qiang* (College of Materials and Energy, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract: Flavanonol, namely 3-hydroxyflavanone, widely exists in the plant kingdom and is an important part of flavonoid. It has various biological activities such as antioxidant, antiviral, antitumor and antibacterial, and has attracted much attention in many fields such as medicine and food. The biological activity of flavanons is closely related to their structure, and their activity can be improved or changed by structural modification. Therefore, the structure, biological activity and structural modification of flavanons were reviewed in this paper, hoping to support their further development.

Key words: flavanons; biological activities; structural modification; research progress; derivatives

随着人们对天然化合物的关注日益增长, 具有低毒、多功效的天然二氢黄酮醇类化合物, 备受各领域的关注。二氢黄酮醇 (Flavanonol) 即 3-羟基二氢黄酮 (结构见图 1), 广泛存在于植物界中, 在双子叶植物, 特别是豆科中分布较为普遍, 在少数裸子植物和单子叶植物中也存在^[1]。研究表明, 二氢黄酮醇类化合物具有抗氧化^[2]、抗癌^[3-6]、调血脂^[7]、保肝^[8-10]、抗炎^[11-14]、抑菌^[15, 16]等作用, 且这些生物活性与它们的结构具有一定的联系。为进一步开发利用二氢黄酮醇类化合物提供帮助, 本文对二氢黄酮醇类化合物结构、来源及生物活性和结构修饰作一综述。

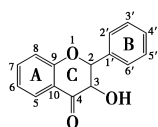


图 1 二氢黄酮醇的结构骨架

Fig.1 Structural framework of flavanons

1 二氢黄酮醇类化合物的结构及来源

1.1 取代基仅为羟基的二氢黄酮醇类化合物

天然二氢黄酮醇类化合物中常见的简单结构有二氢山奈酚、二氢槲皮素、二氢桑色素和二氢杨

梅素等 (结构见图 2), 它们的取代基仅为羟基。

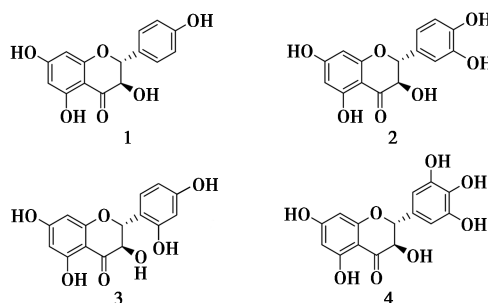


图 2 取代基仅为羟基的二氢黄酮醇类化合物

Fig.2 Chemical structural of flavanons whose substituents are only hydroxyl groups

二氢山奈酚 (Dihydrokaempferol, 1) 存在于三叉刺^[17]、鬼箭羽^[18]等中。二氢槲皮素 (Dihydroquercetin, 2) 又名花旗松素 (Taxifolin), 最早在花

收稿日期: 2022-09-16; 网络首发日期: 2022-11-09

作者简介: 刘懿锋 (1998-), 女, 广东佛山人, 硕士生, 主要研究方向为有机药物合成。

通讯作者: 周琢强, E-mail: zqzhou@scau.edu.cn。

引用本文: 刘懿锋, 林汝娟, 周琢强. 天然二氢黄酮醇类化合物及其衍生物的研究进展 [J]. 化学试剂, 2023, 45(2): 22-32。

旗松的树皮中提取所得^[19],在长白落叶松、水飞蓟、红蓼等中也存在。二氢桑色素(Dihydromorin, 3)被报道在桑科植物桑中有存在^[20]。二氢杨梅素(Dihydromyricetin, 4)是显齿蛇葡萄的主要活性物质,据报道含量可高达 30%~40%,是少见的在植物单体中含量高的天然产物^[21,22]。

1.2 二氢黄酮醇糖苷类化合物

天然二氢黄酮醇的羟基衍生物和甲氧基衍生物在植物中常作为配糖体,以糖苷形式存在。其糖苷衍生物一般为 O-糖苷类型,取代位置多为 C-3 位, C-7、C-5 位取代也有相关报道。二氢黄酮醇糖苷类化合物连接的糖基类型除葡萄糖、阿拉伯糖、鼠李糖等单糖外还有双糖、三糖;有的糖基还有乙酰化或有其他取代基的现象。以下介绍部分天然二氢黄酮醇糖苷类化合物。

Astilbin(5)最早在落新妇中分离得到,在中药土茯苓、菝葜等中也有存在^[23]。Engeletin(6)在土茯苓中也可分离提取得到^[24]。Seo 等^[25]在龙牙草(*Agrimonia pilosa* Ledeb.)的气生部分提取分离得两个新二氢黄酮醇糖苷化合物(2*R*,3*S*)-dihydrokaempferol-3-O- β -D-glucoside(7)、(2*S*,3*R*)-dihydrokaempferol-3-O- β -D-glucoside(8)。Huang 等^[26]从野鸢尾(*Iris dichotoma* Pall.)的根茎中提取出 Irisdichotins B(9)、Irisdichotins C(10);Zheng 等^[27]从柘树(*Cudrania tricuspidata* (Carr.) Bur.)的细枝中分离得(2*S*,3*S*)-2,3-trans-dihydromorin-7-O- β -D-glucoside(11)。Zhao 等^[28]从核桃(*Juglans regia* L.)果核内的木质隔膜分离得(2*S*,3*S*)-taxifolin-3-O- α -D-arabinofuranoside(12)、(2*S*,3*S*)-taxifolin-3-O- α -L-arabinofuranoside(13),这是首次在核桃属植物中同时发现具有 α -D 和 α -L 的花旗松素-3-O-阿拉伯呋喃糖苷。Wang 等^[29]从黄药大头茶(*Gordonia chrysandra*)的根部中提取出两种二氢黄酮醇糖苷化合物 Chrysandrosides A(14)、Chrysandrosides B(15)。Xin 等^[30]从黄杞叶(*Engelhardtia roxburghiana*)中分离得二氢黄酮醇糖苷化合物 Roxburghianaside A(16)、B(17)、C(18)。Wungsintaweekul 等^[31]从菝葜科菝葜属植物筐条菝葜(*Smilax corbularia* Kunth)分离提取出 5 种二氢黄酮醇糖苷类化合物(2*R*,3*R*)-2''-acetylasterilbin(19)、(2*R*,3*R*)-3''-acetylasterilbin(20)、(2*R*,3*R*)-4''-acetylasterilbin(21)、(2*R*,3*R*)-3''-acetylengelenitin(22)。化合物结构见表 1。

表 1 天然二氢黄酮醇糖苷类化合物

化合物	结构	来源	文献
5,6		<i>Smilax glabra</i> Roxb., <i>Smilax china</i> L.	[23,24]
7		<i>Agrimonia pilosa</i> Ledeb.	[25]
8		<i>Agrimonia pilosa</i> Ledeb.	[25]
9,10		<i>Iris dichotoma</i> Pall.	[26]
11		<i>Cudrania tricuspidata</i> (Carr.) Bur.	[27]
12		<i>Juglans regia</i> L.	[28]
13		<i>Juglans regia</i> L.	[28]
14		<i>Gordonia chrysandra</i>	[29]
15		<i>Gordonia chrysandra</i>	[29]

续表

化合物	结构	来源	文献
16, 17		<i>Engelhardtia roxburghiana</i>	[30]
18		<i>Engelhardtia roxburghiana</i>	[30]
19~22		<i>Smilax corbularia</i> Kunth	[31]

1.3 异戊烯基二氢黄酮醇类化合物

异戊烯基黄酮类化合物是黄酮类化合物的重要一类,异戊烯基的存在通常能增加类黄酮的亲脂性,改善对生物膜的亲和性,有效提高生物活性。在异戊烯基黄酮类化合物中,异戊烯基的取代位点多在黄酮 A 环,常为 A-6 位和 A-8 位,异戊烯基具有多种异构体,在母核中,可在不同位置上连接不同结构类型的取代基。取代基的结构、数量及取代位点的不同使得异戊烯基二氢黄酮醇类化合物结构多样复杂。以下介绍部分天然异戊烯基二氢黄酮醇类化合物。

Lukaseder 等^[32]从泰国以及马来西亚采集的山小橘属植物叶子提取液中分离出 3 种二氢黄酮醇化合物,分别为 Chlorospermin (23)、Glysapinol (24)、Puyanol (25)。Muiva-Mutisya 等^[33]从肯尼亚东南部特有植物 *Tephrosia subtriflora* 的气生部分中提取出两种二氢黄酮醇化合物,包括首次报道的 Subtriflavanonol (26) 以及已知的 Flavanonols MS-II (27)。Chepkirui 等^[34]对豆科植物 *Mundulea sericea* 风干成粉末的叶子进行提取,发现了一种新的二氢黄酮醇类化合物 3-hydroxyerythrinenegalone (28) 以及已知的 Isomundulinol (29)。化合物结构见表 2。

表 2 异戊烯基二氢黄酮醇类化合物

化合物	结构	来源	文献
23		<i>Glycosmis species</i>	[32]
24		<i>Glycosmis species</i>	[32]
25		<i>Glycosmis species</i>	[32]
26, 27		<i>Tephrosia subtriflora</i>	[33]
28, 29		<i>Mundulea sericea</i>	[34]

1.4 其他结构

Liu 等^[35]在泡桐属的白花泡桐 (*Paulownia fortunei*) 的果实中提取分离得新化合物 Fortunones A (30)、Fortunones B (31)。Liaqat 等^[36]在丛卷毛荆芥 (*Nepeta floccosa Benth*) 中提取出一种新的二氢黄酮醇类化合物并命名为 Nepetavanol (32)。

Son 等^[37]从几内亚格木 (*Erythrophleum suaveolens*) 的茎中分离出未报道过的 Suaveolensone B (33)。化合物化学结构见图 3。

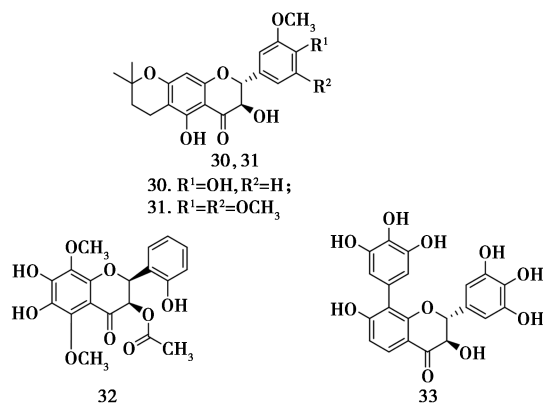


图 3 其他二氢黄酮醇类化合物的化学结构

Fig.3 Chemical structures of other flavanone

2 二氢黄酮醇类化合物的生物活性

大量报道表明二氢黄酮醇类化合物具有多样的生物活性,在抗癌、抗炎、抗疟原虫、抗氧化、抗病毒等方面具有突出的价值。

2.1 抗癌作用

全球癌症统计报告 2020 年版(Global Cancer Statistics 2020)中统计了全球 185 个国家、26 种癌症的发病率以及死亡率,报道显示 2020 年全球新诊断癌症 1 930 万,癌症的死亡人数预计可达 1 000

万人^[38],防癌治癌的方法备受关注,而在众多的预防癌症及治疗癌症的方案中,利用植物提取的天然化合物来防癌和抗癌是大众接受度较高的方案。

多项报道表明二氢黄酮醇类化合物具有广泛的抗癌、抗肿瘤活性且对正常细胞的毒性较低。目前关于化合物 2、4 的抗癌活性的研究报道较多,包括肺癌、乳腺癌、胃癌等多种癌种,作用机制主要为促进癌细胞的凋亡、抑制癌细胞的增殖、侵袭和转移等(具体见表 3)。

表 3 化合物 2、4 抗癌作用机理研究

Tab.3 Studies on anticancer mechanism of compound 2 and compound 4

化合物	病症模型	实验对象	作用机制	作用分子靶	参考文献
2	肺癌	A549	抑制癌细胞增殖并促进其凋亡	促进内质网应激和细胞内 ROS 的产生	[39]
	宫颈癌	Hela	诱导细胞凋亡	升高 P53 和 P21 mRNA 表达	[40]
	结直肠癌	HCT116	抑制细胞生长、促进细胞凋亡	抑制 β -catenin、Akt 表达	[41]
	皮肤癌	SSCC cell line	诱导细胞凋亡、引起细胞周期阻滞	MMP-2、MMP-9 $\downarrow$	[42]
4	胃癌	AGS	抑制癌细胞的增殖、迁移并诱导其凋亡	caspase-9、caspase-3 $\uparrow$; 抑制 Akt/stat3 信号途径的活化以及 HMGB1 的表达	[43,44]
	乳腺癌	MCF-7	抑制癌细胞增殖并促进凋亡	ADAM17、JAK2、STAT3 $\downarrow$	[45]
	喉癌	Hep-2	促进癌细胞凋亡	CXCR4 $\downarrow$	[46]
	卵巢癌	A2780	诱导癌细胞凋亡	激活 ERS 通路	[47]

化合物 16~18 处理人结肠癌细胞 HT-29 72 h 后显示有抗增殖作用,其中化合物 18 的抗增殖作用最高,在浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 下,处理 96 h 后细胞生长减少 50%;3 种化合物对人肝癌细胞 HepG2 也具有抑制作用,在浓度 $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ 时,化合物 16 处理 96 h 后细胞生长能减少 50%,化合物 17 减少 46%,但化合物 18 的抑制活性相比较低,在 100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下,仅减少 35%,化合物 16 抗增殖效果最好。可见三者选择性地抑制不同类型的癌细胞,化合物 18 对人结肠癌细胞 HT-29 具有最好的效果,而化合物 16 则对人肝癌细胞 HepG2 具有最好的效果,这种选择性作者认为可能是化合物对不同细胞具有不同的渗透能力或是在不同细胞系中有不同的细胞过程^[30]。化合物 26 对人喉鳞癌细胞 HEp2 具有细胞毒性,CC₅₀ 值为 16.9 $\mu\text{mol/L}$ ^[33]。

2.2 抗炎作用

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),是一种在老年人群中十分常见的神经退行性疾病。炎症是造成 AD 的原因之一,现已有不少的二氢黄酮醇类化合物被证实具有一定的抗炎活性。化合物 4 可通过调控 NF- κ B 信号通路,降低 TNF- α 、iNOS、COX-2 等炎症因子的表达,还可通过抑制治疗 AD 的有效靶点 NLRP3 的表达和激活,从而

起到抗炎作用^[48]。化合物 2、4 在结构上区别仅为化合物 4 的 B 环上比化合物 2 多一个羟基,两者均具有良好的体外抗炎作用,但活性却具有差异,在 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞的体外炎症模型下,王佳奇等^[49]对两者的抗炎活性进行了对比,结果显示化合物 2 的抗炎活性比化合物 4 更高,可见 B 环上更多羟基数量在抗炎活性中不一定起积极作用。

在 LPS 诱导的 J774A.1 炎症模型下,化合物 5、6 具有良好的抗炎活性,化合物 16~18 也具有一定的抗炎活性,但效果远低于化合物 5、6,可见糖基上 C-3"位的基团取代可能对抗炎活性带来消极影响,同时化合物 17、18 的抗炎活性也具有区别,两者从结构上分析,区别仅为糖基上取代基的不同,可见糖基上不同取代基的取代对抗炎活性具有不同的影响^[30]。

2.3 抗疟原虫作用

部分天然二氢黄酮醇类化合物被报道具有良好的抗疟活性。化合物 27 对恶性疟原虫 D6 虫株、3D7 虫株、F32-TEM 虫株、KSM 009 虫株的 IC₅₀ 分别为 4.6、1.7、1.4、1.5 $\mu\text{mol/L}$,具有良好的抗疟活性。化合物 26、27 结构区别仅为化合物 26 的 B 环上有一个羟基,化合物 27 则无,但化合物 26 活性大不如化合物 27,对 D6 虫株 IC₅₀ 为

12.5 $\mu\text{mol/L}$, 对 3D7 虫株 IC_{50} 为 24.2 $\mu\text{mol/L}$, 对 F32-TEM 虫株 IC_{50} 为 18.7 $\mu\text{mol/L}$ ^[33], 可见 B 环上羟基的取代可能对抗疟活性带来消极影响。化合物 28 对恶性疟原虫 W2、3D7 虫株具有良好抑制活性, 对 W2 虫株的 IC_{50} 为 2.0 $\mu\text{mol/L}$, 对 3D7 虫株的 IC_{50} 为 6.6 $\mu\text{mol/L}$ ^[34]。

2.4 抗病毒作用

包括正在流行的新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 在内, 目前已知 7 种可感染人的冠状病毒。3CL^{Pro} 是位于冠状病毒非结构蛋白 nsp5 上的半胱氨酸蛋白酶, 与病毒转录复制相关, 是目前广谱抗病毒药物的重要靶点^[50]。Su 等^[51] 使用基于 FRET 的蛋白酶测定法分析化合物 4 对 SARS-CoV-2 3CL^{Pro} 的抑制活性时发现, 当浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时, 化合物 4 对其抑制率超 90%, IC_{50} 为 1.14 $\mu\text{mol/L}$; 在抑制 SARS-CoV-2 在细胞中复制效果测定中, EC_{50} 为 13.56 $\mu\text{mol/L}$, 是治疗 COVID-19 感染的潜在药物。

2.5 抗氧化作用

多酚化合物普遍具有良好的抗氧化活性, 大部分天然二氢黄酮醇类化合物具有多个酚羟基, 在抗氧化上具有极大的应用潜力。

卢怡雯等^[52] 采用微量光度滴定法研究化合物 2 清除 DPPH 自由基活性, 结果显示其具有良好的清除活性, 清除 DPPH 自由基的能力要强于芦丁。化合物 4 对 $\cdot\text{OH}$ 、 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 、DPPH 自由基也具有良好清除活性^[53]。化合物 6 是具有清除 $\cdot\text{OH}$ 自由基能力的天然抗氧化剂, 具有保护 DNA 氧化损伤的活性, 保护的机制可能为其可直接消除 ROS (活性氧簇) 以及间接消除 ROS^[54]。在 DPPH 自由基清除活性测定下, 化合物 32 具有较好的自由基清除活性, IC_{50} 为 99.793 mmol/L ^[36]。Son 等^[37] 通过密度泛函理论 (DFT) 中 B3LYP/6-311++G(d,p) 方法, 研究化合物 33 的分子结构与抗氧化能力关系, 研究结论为化合物 33 通过断裂 O—H 键而起抗氧化作用, 其中 7-OH 是自由基攻击的良好活性位点。

2.6 其他作用

酪氨酸酶在动植物、微生物以及人体中广泛存在, 能直接影响黑色素的合成, 与果蔬的褐化以及人雀斑、褐斑等黑色素沉积有关^[55]。报道显示部分二氢黄酮醇类化合物具有酪氨酸酶抑制活性, 在食品、化妆品领域有应用前景。反式化合物 3 在以 L-酪氨酸为底物时, 酪氨酸酶抑制活性优

于曲酸, IC_{50} 为 21.54 $\mu\text{mol/L}$, 而化合物 11 即反式化合物 3 的糖苷衍生物活性则要低于其苷元, IC_{50} 为 93.17 $\mu\text{mol/L}$, 可见在 A 环 C-7 位上糖苷化会降低酪氨酸酶抑制活性。文章还报道, 在酪氨酸酶抑制活性对比中, 化合物 11 > 二氢山奈酚-7-O- β -D-葡萄糖苷 > 花旗松素-7-O- β -D-葡萄糖苷, 从结构上分析三者区别仅为 B 环上羟基的数量、取代位置不同, 根据活性对比可得知羟基的取代位置在酪氨酸酶抑制活性中起更重要的作用^[27]。

3 二氢黄酮醇类化合物的结构修饰

二氢黄酮醇类化合物功效多样但实际应用并不多, 原因之一为部分二氢黄酮醇化合物存在溶解性差、稳定性低等问题, 限制了其实际应用。针对该点原因利用结构修饰对分子结构进行适当的改造, 可改善存在的问题。目前结构修饰的方法主要有酶法、微生物法、化学法, 且大多围绕相对容易获取的化合物 2、4、5 进行, 即二氢槲皮素 (花旗松素)、二氢杨梅素、落新妇苷。下文主要介绍用化学法对它们进行结构修饰并进行简要的分析。

3.1 羟基结构改造

3.1.1 酰化酯化

多酚化合物常用酰化酯化的手段对羟基进行结构修饰, 从而提高脂溶性及稳定性。研究人员利用月桂酰氯^[56]、葵酰氯^[57]、亚麻酰氯^[58]、十二酰氯^[59]、乙酸酐^[60] 或乙酰氯^[61] 等对二氢杨梅素的羟基进行结构修饰, 有效地提高了脂溶性以及稳定性。研究人员对这些衍生物还进行了抗氧化测试, 在自由基清除能力测试下, 结果显示衍生物的抗氧化活性随着酯化程度的提高而下降^[61], 这可能是由于酚羟基是黄酮类化合物发挥抗氧化作用的原因之一, 过度的羟基修饰会导致抗氧化活性的下降。因此可考虑选择性地对羟基进行修饰。如 Nifant'ev 等^[62] 以 5,7,3',4'-四苄基二氢槲皮素为中间体, 选择性对其 3 号位进行结构修饰。而脂质体系下, 由于溶解性的增强, 酯化修饰后衍生物抗氧化活性获得提高, 如二氢杨梅素的酯化物在铁离子-抗坏血酸诱导的卵磷脂过氧化反应体系中, 抗氧化活性显著高于二氢杨梅素^[56]; 孟思等^[58] 利用亚麻酰氯对二氢杨梅素进行修饰后大大提高其对火麻油的抗氧化效果, 这也说明了二氢杨梅素衍生物在粮油领域具有应用潜力。

Su 等^[51] 以二氢杨梅素为原料, 利用硫酸二

甲酯制得 7-O-甲基-二氢杨梅素,该衍生物在 SARS-CoV-2 3CL^{pro}抑制活性测定中,显示具有良好效果($IC_{50}=0.26 \mu\text{mol/L}$);在抑制 SARS-CoV-2 在细胞中复制效果测定中,该衍生物的 EC_{50} 值为 $11.50 \mu\text{mol/L}$,抑制活性优于母体二氢杨梅素,且根据口服药代动力学分析得其口服生物利用度为 18.1%,是治疗新型冠状病毒感染的潜在药物。

通过在分子中引入其他官能团和结构片段,有利于扩大化合物的生物活性、生物利用度以及多种病理学的选择性。叶建涛等^[63]合成得二氢杨梅素与 5-氟尿嘧啶的拼合物(见图 4),并采用 MTT 法检测其对人白血病细胞 K562 及其耐药株 K562/ADR 的抑制效果。如图 4 所示,作者利用氯乙酸作为连接桥梁,将抗代谢药物 5-氟尿嘧啶衍生成 5-氟尿嘧啶-1-乙酸,在缩合剂 N,N'-二环己基碳酰亚胺(DCC)下与二氢杨梅素的羟基反应,得衍生物 A、B。制备得的衍生物 A、B 对 K562、K562/ADR 细胞增殖具有良好的抑制效果,抑制作用在 48 h 达到最大值,对 K562 细胞 IC_{50} 值分别为 (11.62 ± 2.20) 和 $(10.34 \pm 0.60) \mu\text{mol/L}$,对 K562/ADR 细胞 IC_{50} 值分别为 (7.19 ± 0.51) 、 $(11.26 \pm 1.29) \mu\text{mol/L}$ 。

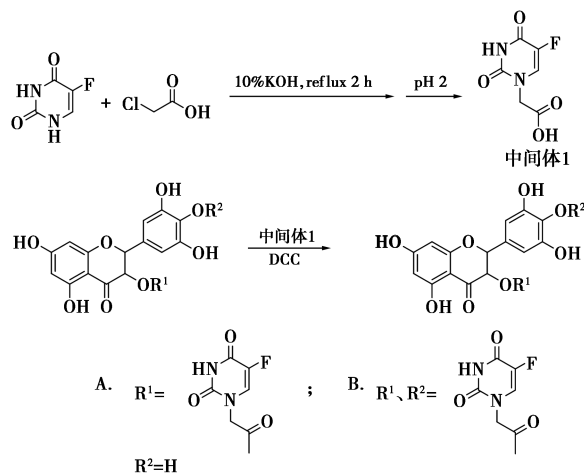


图 4 化合物 A、B 的合成路线

Fig.4 Synthetic route of compound A and B

Mamontova 等^[64]给二氢槲皮素引入琥珀酸基团,合成得化合物 DHQMS(C),并后续与 NH_3 、烷基胺、含氮基杂环化合物以及具有药理活性的植物生物碱形成缀合物(见图 5),并测定了这一系列衍生物的水溶性能和抗氧化性能。如图 5 所示,作者在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)、三乙胺存在下,合成具有琥珀酸基团的衍生物 C,并在 EtOAc 为溶剂下,与各种胺类化合物形成缀合物。所合

成的一系列化合物都具有良好水溶性以及高抗氧化活性,其中溶解度最高的化合物,水溶性约为二氢槲皮素的 400 倍。在 DPPH 自由基测定抗氧化活性测试中,化合物的 IC_{50} 值范围为 $6.4 \sim 10.9 \mu\text{mol/L}$,说明了化学修饰后仍具有高抗氧化活性。

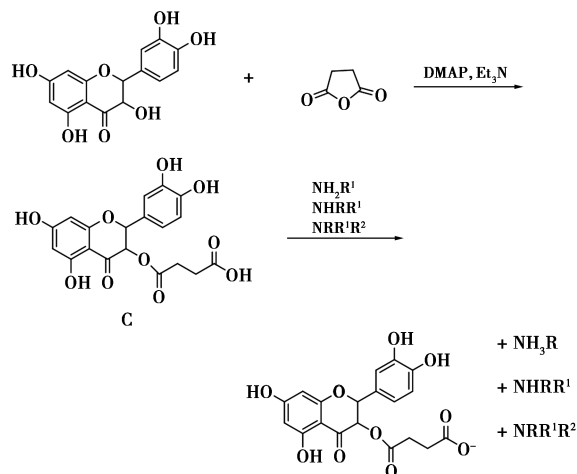


图 5 DHQMS 及其缀合物的合成路线

Fig.5 Synthetic route of DHQMS and conjugates of DHQMS

3.1.2 硒化衍生物

硒作为人体必需的微量元素之一,有多种生物学功能,是医药、农业等领域的关注对象之一。毛敏等^[65]利用亚硒酸钠作为硒源制备得硒化二氢杨梅素,经表征得 SeO_3^{2-} 基团取代位点为羟基的 H,作者还对制备的硒化衍生物进行了热稳定性及抗氧化活性测试,实验结果显示硒化衍生物的分解失重温度为 360°C ,而二氢杨梅素为 250°C ,热稳定性得到明显提高。抗氧化活性测试测定了对 $\cdot\text{OH}$ 自由基、DPPH 自由基的清除能力,在 $\cdot\text{OH}$ 自由基清除能力测试中,硒化衍生物的清除能力更强,但硒化衍生物对 DPPH 自由基的清除能力低于母体,这可能是由于羟基氢被取代而导致的。

3.2 金属配合物

黄酮类化合物分子具有较高的超离域度、大 π 键共轭体系、强配位氧原子以及合适的空间构型,是良好的金属离子螯合配体,生命过程中一些金属离子承担多种生物功能,与金属离子螯合形成配合物后,生物活性可能得到提高或具有新的药理活性。

Trofimova 等^[66]利用 ZnCl_2 、 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 在水作为溶剂下合成了二氢

槲皮素-Zn 配合物以及用 CuSO_4 、 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 在乙醇与水的混合溶剂下合成二氢槲皮素-Cu 配合物,两种配合物均具有抗流感病毒 H3N2 活性,且 Cu 配合物对抗病毒 H5N2 具有强活性,通过给药前后 H5N2 病毒的电镜显微镜图像观察到,这种活性可能来源于其可导致病毒包膜溶解。Wu 等^[67]用乙酸锌作为原料,合成得二氢杨梅素-Zn(II)配合物并测定其对 DPPH 自由基、 $\cdot\text{OH}$ 、 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的清除活性,结果显示,其自由基清除活性效果优于 Vc 及原结构二氢杨梅素。Li 等^[68]以氯化钴为钴源,合成二氢杨梅素-Co(II)配合物,并采用试管二倍稀释法研究得该配合物对白色念珠菌具有良好的抑制活性,抑制活性强于原结构二氢杨梅素。

3.3 糖苷化

在黄酮类化合物的结构修饰中,糖苷化是改善稳定性、溶解性、生物利用度的理想方法之一。杨淞瑞等^[69]以落新妇苷为原料,乙酸酐作为酰化剂,控制条件制备得裸露 5-OH 的乙酰化中间体,利用三氯乙酰亚胺酯糖基供体与中间体在三氟甲磺酸三甲基硅酯催化下进行糖苷化,最后利用甲醇钠脱除保护基,为落新妇苷引入了 D-半乳糖、D-葡萄糖、D-甘露糖和 D-阿拉伯糖这 4 种天然水溶性单糖(见图 6),引入了水溶性糖基后,水溶性得到大大的提高。

3.4 C=O 结构改造

酰肼类 Schiff 碱化合物是一类具有较好生物活性的药物配体,郭芳等^[70]利用二氢杨梅素与异烟肼以乙醇为溶剂、冰乙酸调节 pH 合成了二氢杨梅素异烟肼席夫碱化合物(见图 7),并采用正交试验,考察不同反应条件对产率的影响,最后得出的最优条件是:温度为 55 °C、pH 5.5、反应时间为 7 h。

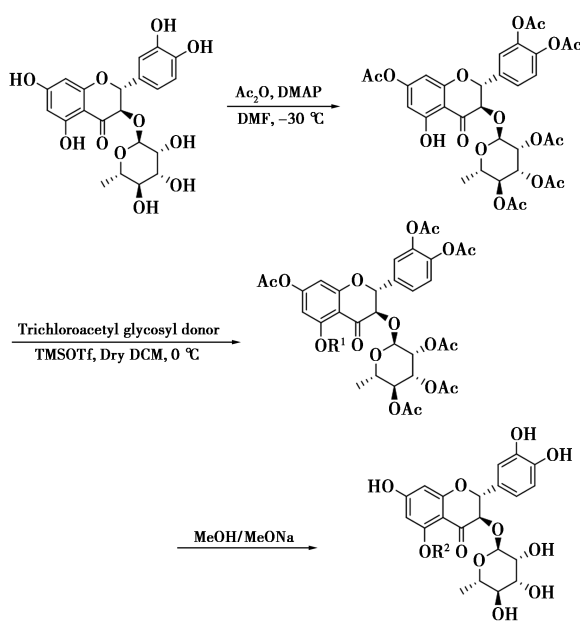


图 6 落新妇苷 C-5 位糖苷衍生物的合成路线

Fig.6 Synthetic route of C-5 glycosidic derivatives of Astilbin

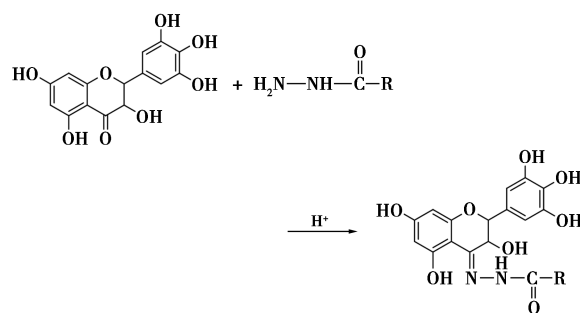


图 7 二氢杨梅素异烟肼席夫碱化合物的合成路线

Fig.7 Synthetic route of dihydromyricetin isoniazid hydrazine schiff base compounds

3.5 其他

有报道利用二氢槲皮素在甲醛与仲胺下发生曼尼希二烷基胺甲基化反应(Mannich dialkylaminomethylation),改善了其水溶性,Kukhareva 等^[71]

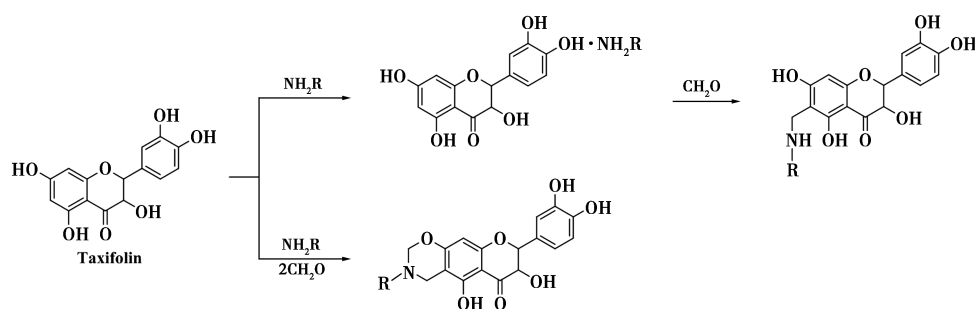


图 8 二氢槲皮素衍生物的合成路线

Fig.8 Synthetic route of dihydroquercetin derivatives

修改该合成方法,利用二氢槲皮素与伯胺进行反应得加合物,这些加合物在反应物等物质的量下短间接触后形成,并自发沉淀,后再用该加合物在异丙醇下与甲醛继续反应得 C-6 上连接胺的衍生物,且作者在两倍过量甲醛下使二氢槲皮素与伯胺反应时,发现形成了杂环片段(见图 8)。

Gogotov 等^[72]对二氢槲皮素进行亚硝化,在 B 环的 C-5' 位上引入亚硝基,得亚硝化衍生物 D (见图 9),作者首先是将原料二氢槲皮素溶解于热水中,再加入亚硝酸钠,在 2~4 °C 下,用盐酸酸化,使得 NaNO_2 转化为 HNO_2 ,在无氧条件下反应,直至溶液颜色转至红棕色。经抗氧化活性测试得亚硝化衍生物的抗自由基活性超过原结构 10%~15%。

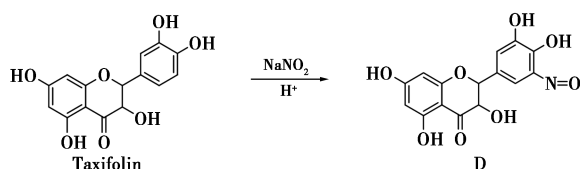


图 9 化合物 D 的合成路线

Fig.9 Synthetic route of compound D

Hurtova 等^[73]报道了一种利用 α,β 二溴氢肉桂酸温和、选择性地溴化黄酮类化合物的方法,并通过该方法对二氢槲皮素进行溴化,得单溴化衍生物 E、二溴化衍生物 F (见图 10),这些溴化衍生物是可用于进一步合成的有用中间体。该合成方法是在 DMF 为溶剂、反应物与碱的物质的量比为 1:0.5 进行的,其中单溴化使用 Cs_2CO_3 作碱,在

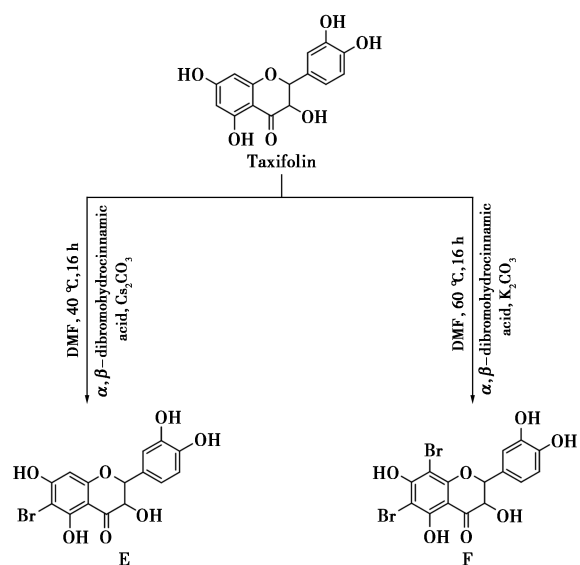
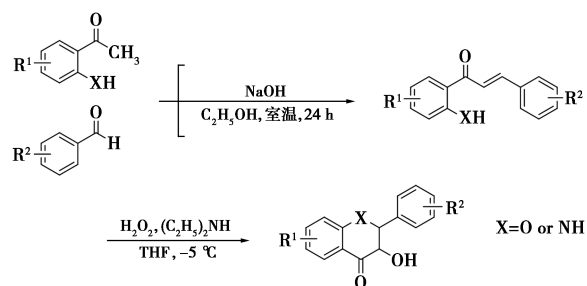


图 10 化合物 E、F 的合成路线

Fig.10 Synthetic route of compounds E and F

40 °C 下反应 16 h,而二溴化则是以 K_2CO_3 为碱,更高的温度(60 °C)下反应 16 h 得到。

胡春玲等^[74]从合成路线出发,以邻羟基苯乙酮衍生物和苯甲醛衍生物开始,得 A、B 环修饰的衍生物,又以邻氨基苯乙酮衍生物,苯甲醛衍生物开始,得 C 环结构改变的衍生物(见图 11),并利用 ELISA 法测定一系列衍生物作用于 LPS 诱导下 RAW264.7 细胞的 $\text{TNF-}\alpha$ 的分泌量来进行抗炎活性评价,测试结果显示,抗炎活性最显著的两个化合物分别为 A 环 C-6 位上 -OH 取代和 B 环 C-4' 位上 F 的取代,对比其他衍生物的抗炎效果可得 A 环上的酚羟基是发挥活性的原因之一,且羟基数量增多可对抗炎活性带来积极影响;对于 B 环来说,B 环 C-4' 位上取代基对活性具有较大影响,F 原子取代能增强抗炎活性;对于 C 环来说,C 环结构改变的衍生物抗炎活性比原结构要低,可得 C 环可能是发挥抗炎活性的原因之一,改变 C 环结构可能对抑制炎症因子带来消极影响。



$\text{R}^1 = \text{H}; 5\text{-OH-7OH}; 7\text{-OH}; 5\text{-OH}; 5\text{-OH-6-OH-7-OH}; 7\text{-Cl};$
 $5\text{-OCH}_3; 7\text{-OCH}_3$

$\text{R}^2 = \text{H}; 3'\text{-OH-4'-OH}; 3'\text{-OCH}_3; 4'\text{-OCH}_3; 3'\text{-OCH}_3\text{-4'-OCH}_3;$
 $4'\text{-OPh}; 4'\text{-F}; 4'\text{-Cl}; 4'\text{-i-Pr}$

图 11 A、B、C 环结构修饰的合成路线

Fig.11 Synthetic route of structural modification of ring A, B, C

4 结论与展望

从上述提及的二氢黄酮醇类化合物结构、生物活性及结构修饰可得,基团的数量、种类及取代位置不同都可造成生物活性的差异,即便是结构上较小的差异,其溶解性或生物活性都会有明显的差别。因此在未来天然二氢黄酮醇类化合物的研究中,需对二氢黄酮醇类化合物的结构特异性给予更多的关注,从而有利于它们在实际应用中的进一步开发。

目前使用化学法对二氢黄酮醇类化合物进行

结构修饰的报道并不多,其中对羟基进行结构改造占较大比重。结构修饰可在提高溶解能力及改善生物活性上提供帮助,但使用化学法进行结构修饰仍面临着反应位点多、区域选择性差、酸碱敏感等问题。随着人们对天然化合物的深入研究,相信不久后会有更简洁、高效、绿色的方法用于二氢黄酮醇类化合物的结构修饰,从而提高其生物利用度及改善其生物活性。

参考文献:

- [1] 张鞍灵,高锦明,王姝清. 黄酮类化合物的分布及开发利用[J]. 西北林学院学报, 2000, **1**: 69-74.
- [2] NGROUPAYO J, TABOPDA T K, ALI M S, et al. Antioxidant stilbenoid and flavanone from stem of *Erythrophleum suaveolens* (Guill. & Perr.) [J]. *Magn. Reson. Chem.*, 2015, **53**(8): 612-615.
- [3] HUANG H L, HU M, ZHAO R, et al. Dihydromyricetin suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing G2/M arrest through the Chk1/Chk2/Cdc25C pathway [J]. *Oncol. Rep.*, 2013, **30**(5): 2 467-2 475.
- [4] BEBOVÁ M, BOŠTÍKOVÁ Z, MOSEROVÁ M, et al. Modulation of xenobiotic conjugation enzymes by dihydromyricetin in rats [J]. *Monatsh. Chem.*, 2017, **148**(11): 2 003-2 009.
- [5] ABDEL-SALAM N A, GHAZY N M, SALLAM S M, et al. Flavonoids of *Alcea rosea* L. and their immune stimulant, antioxidant and cytotoxic activities on hepatocellular carcinoma HepG-2 cell line [J]. *Nat. Prod. Res.*, 2018, **32**(6): 702-706.
- [6] AJMAL ALI M. Molecular docking and molecular dynamics simulation of anticancer active ligand cular 7,3',5'-pentahydroxy-flavanone-3-O- α -L-rhamnopyranoside' from *Bauhinia strychnifolia* Craib to the cyclin-dependent protein kinase [J]. *J. King Saud. Univ. Sci.*, 2020, **32**(1): 891-895.
- [7] YAO M J, TENG H, LV Q Y, et al. Anti-hyperglycemic effects of dihydromyricetin in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Food Sci. Hum. Wellness*, 2021, **10**(2): 155-162.
- [8] CELIK H, KOSAR M. Inhibitory effects of dietary flavonoids on purified hepatic NADH-cytochrome b5 reductase: Structure-activity relationships [J]. *Chem. Biol. Interact.*, 2012, **197**(2/3): 103-109.
- [9] CHEN S H, ZHAO X L, WAN J, et al. Dihydromyricetin improves glucose and lipid metabolism and exerts anti-inflammatory effects in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial [J]. *Pharmacol. Res.*, 2015, **99**: 74-81.
- [10] XIE K, HE X, CHEN K Y, et al. Ameliorative effects and molecular mechanisms of vine tea on western diet-induced NAFLD [J]. *Food Funct.*, 2020, **11**(7): 5 976-5 991.
- [11] WENG L H, ZHANG H, LI X X, et al. Ampelopsin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response through the inhibition of the NF- κ B and JAK2/STAT3 signaling pathways in microglia [J]. *Int. Immunopharmacol.*, 2017, **44**: 1-8.
- [12] LI K K, SHEN S S, DENG X, et al. Dihydrofisetin exerts its anti-inflammatory effects associated with suppressing ERK/p38 MAPK and heme oxygenase-1 activation in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages and carrageenan-induced mice paw edema [J]. *Int. Immunopharmacol.*, 2018, **54**: 366-374.
- [13] LIN Y M, FAN J, RUAN L J, et al. Semi-preparative separation of dihydromyricetin enantiomers by supercritical fluid chromatography and determination of anti-inflammatory activities [J]. *J. Chromatogr. A*, 2019, **1 606**: 460 386.
- [14] LIANG X Q, HU C, LIU C Y, et al. Dihydrokaempferol (DHK) ameliorates severe acute pancreatitis (SAP) via Keap1/Nrf2 pathway [J]. *Life Sci.*, 2020, **261**: 118 340.
- [15] AN J, ZUO G Y, HAO X Y, et al. Antibacterial and synergy of a flavanone rhamnoside with antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Phytomedicine*, 2011, **18**(11): 990-993.
- [16] LIANG H Y, HE K K, LI T, et al. Mechanism and antibacterial activity of vine tea extract and dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus* [J]. *Sci. Rep.*, 2020, **10**(1): 21 416.
- [17] 周光雄,程燕,叶文才,等. 三叉刺中黄酮类化学成分研究[J]. 中草药, 2008, **4**: 510-512.
- [18] 陈云华,龚慕辛,卢旭然,等. 鬼箭羽的降糖有效部位的化学成分研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, **16**(7): 42-43.
- [19] FUKUI Y, NAKADOME K, ARIYOSHI H. Isolation of a new taxifolin glucoside from the leaves of *Chamaecyparis obtuse* Endlicher [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1966, **86**(3): 184-189.
- [20] 袁婷,郑甜碧,谢鲁灵枫,等. HPLC 法同时测定桑白皮中 5 种成分[J]. 中成药, 2019, **41**(7): 1 606-1 611.
- [21] 王岩,周莉玲,李锐,等. RP-HPLC 法测定不同药用部

- 位不同采收期藤茶中蛇葡萄素的含量[J]. 中药材, 2002, **1**: 23-24.
- [22] 张友胜, 杨伟丽, 熊皓平. 显齿蛇葡萄基本成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2001, **5**: 46-48.
- [23] 魏玉娇, 郭晓强, 杨淞瑞, 等. 基于响应面法的土茯苓中落新妇苷提取工艺研究[J]. 成都大学学报(自然科学版), 2019, **38**(3): 251-255.
- [24] 龙丽, 张亚莉, 杨琴, 等. HPLC 法测定莨菪药材中黄酮类成分的含量[J]. 中药材, 2019, **42**(12): 2 874-2 877.
- [25] SEO U M, NGUYEN D H, ZHAO B T, et al. Flavanonol glucosides from the aerial parts of *Agrimonia pilosa* Ledeb. and their acetylcholinesterase inhibitory effects[J]. *Carbohydr. Res.*, 2017, **445**: 75-79.
- [26] HUANG L, MA W H, LIU Y Z, et al. Irisdichotins A-C, three new flavonoid glycosides from the rhizomes of *Iris dichotoma* Pall [J]. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2011, **13**(8): 744-748.
- [27] ZHENG Z P, TAN H Y, CHEN J, et al. Characterization of tyrosinase inhibitors in the twigs of *Cudrania tricuspidata* and their structure-activity relationship study[J]. *Fitoterapia*, 2013, **84**: 242-247.
- [28] ZHAO H X, BAI H, JING Y C, et al. A pair of taxifolin-3-O-arabinofuranoside isomers from *Juglans regia* L. [J]. *Nat. Prod. Res.*, 2017, **31**(8): 945-950.
- [29] WANG K, YANG J Z, ZUO L, et al. Two new flavanonol glycosides from *Gordonia chrysandra* [J]. *Chinese Chem. Lett.*, 2008, **19**(1): 61-64.
- [30] XIN W B, HUANG H Q, YU L, et al. Three new flavanonol glycosides from leaves of *Engelhardtia roxburghiana*, and their anti-inflammation, antiproliferative and antioxidant properties [J]. *Food Chem.*, 2012, **132**(2): 788-798.
- [31] WUNGSINTAWEEKUL B, UMEHARA K, MIYASE T, et al. Estrogenic and anti-estrogenic compounds from the Thai medicinal plant, *Smilax corbularia* (Smilacaceae) [J]. *Phytochemistry*, 2011, **72**(6): 495-502.
- [32] LUKASEDER B, VAJRODAYA S, HEHENBERGER T, et al. Prenylated flavanones and flavanonols as chemical markers in *Glycosmis species* (Rutaceae) [J]. *Phytochemistry*, 2009, **70**(8): 1 030-1 037.
- [33] MUIVA-MUTISYA L M, ATILAW Y, HEYDENREICH M, et al. Antiplasmodial prenylated flavanonols from *Tephrosia subtriflora* [J]. *Nat. Prod. Res.*, 2018, **32**(12): 1 407-1 414.
- [34] CHEPKIRUI C, OCHIENG P J, SARKAR B, et al. Antiplasmodial and antileishmanial flavonoids from *Mundulea sericea* [J]. *Fitoterapia*, 2021, **149**: 104 796.
- [35] LIU H, JIA X H, WANG H C, et al. Flavanones from the fruit extract of *Paulownia fortunei* [J]. *Phytochem. Lett.*, 2021, **43**: 196-199.
- [36] LIAQAT A, SAMINA A, TANIA S R, et al. Antioxidant flavonoids from *Nepeta floccosa* Benth [J]. *Rec. Nat. Prod.*, 2015, **9**(4): 567-571.
- [37] SON N T, THUY P T, VAN TRANG N. Antioxidative capacities of stilbenoid Suaveolensone A and flavonoid Suaveolensone B: A detailed analysis of structural-electronic properties and mechanisms [J]. *J. Mol. Struct.*, 2021, **1 224**: 129 025.
- [38] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, **71**(3): 209-249.
- [39] 符小玲, 赵兴丹, 张倩, 等. 花旗松素对人非小细胞肺癌细胞 A549 的作用及其机制的研究[J]. 肿瘤药学, 2018, **8**(4): 519-523, 527.
- [40] 翟延君, 程飞, 王添敏, 等. 花旗松素对人宫颈癌 Hela 细胞的体外抗肿瘤活性及其机理研究[J]. 中成药, 2011, **33**(12): 2 052-2 055.
- [41] RAZAK S, AFSAR T, ULLAH A, et al. Taxifolin, a natural flavonoid interacts with cell cycle regulators causes cell cycle arrest and causes tumor regression by activating Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *BMC Cancer*, 2018, **18**(1): 1 043.
- [42] ZHOU W, LIU Z M, WANG M, et al. Taxifolin inhibits the scar cell carcinoma growth by inducing apoptosis, cell cycle arrest and suppression of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *J. Buon.*, 2019, **24**(2): 853-858.
- [43] 陆崇, 王承党. 二氢杨梅素通过 ERK 和 p38 途径抑制人胃癌 AGS 细胞的增殖并诱导其凋亡[J]. 福建医科大学学报, 2021, **55**(5): 390-394.
- [44] WANG S N, GE F, CAI T Y, et al. Dihydromyricetin inhibits proliferation and migration of gastric cancer cells through regulating Akt/STAT3 signaling pathways and HMGB1 expression [J]. *J. South Med. Univ.*, 2021, **41**(1): 87-92.
- [45] 李杨, 戴雪明, 王晔, 等. 二氢杨梅素通过抑制 ADAM 17 影响乳腺癌细胞 MCF-7 增殖和凋亡的研究[J]. 肿瘤药学, 2018, **8**(4): 528-530, 554.
- [46] 赵锐, 周米露, 刘海. 二氢杨梅素诱导喉癌 Hep-2 细胞凋亡的机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, **38**(14): 1 588-1 592.
- [47] 王凤杰, 王海静, 陈显兵, 等. 二氢杨梅素激活内质网应激促进卵巢癌 A2780 细胞凋亡[J]. 药学报, 2022, **43**(12): 2 052-2 055.

- 2020, **55**(9): 2 127-2 133.
- [48] JING N S, LI X N. Dihydromyricetin attenuates inflammation through TLR4/NF-kappaB pathway [J]. *Open Med. (Wars)*, 2019, **14**: 719-725.
- [49] 王佳奇, 陈凯, 王月亮, 等. 二氢槲皮素与二氢杨梅素抗炎活性对比研究[J]. 中国兽药杂志, 2016, **50**(7): 46-52.
- [50] 赵佩佩, 郑文慧, 步敏, 等. 冠状病毒抑制剂的研究进展[J]. 化学通报, 2020, **83**(8): 674-689.
- [51] SU H X, YAO S, ZHAO W F, et al. Identification of pyrogallol as a warhead in design of covalent inhibitors for the SARS-CoV-2 3CL protease[J]. *Nat. Commun.*, 2021, **12**(1): 3623.
- [52] 卢怡雯, 李晓芬, 高云涛, 等. 花旗松素清除 DPPH 自由基的微量光度滴定研究[J]. 食品科技, 2015, **40**(7): 286-289.
- [53] 张命龙, 彭密军, 杨秋玲, 等. 显齿蛇葡萄抗氧化活性与主要成分相关性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2019, **31**(3): 387-394.
- [54] 谢雨露, 黄毓珧, 李熙灿. 黄杞苷保护 DNA 氧化损伤的活性及其可能机制[J]. 中国现代应用药学, 2018, **35**(9): 1 333-1 336.
- [55] 何敏, 凡美艳, 杨维, 等. 曲酸类酪氨酸酶抑制剂研究进展[J]. 化学试剂, 2022, **44**(7): 1 001-1 011.
- [56] 李卫, 郑成, 宁正祥, 等. 酯化修饰对二氢杨梅素性能的影响[J]. 食品科学, 2011, **32**(1): 66-69.
- [57] 吴春, 李俊生, 车春波, 等. 脂溶性二氢杨梅素的制备及其抗氧化性研究[J]. 食品科学, 2011, **32**(20): 69-71.
- [58] 孟思, 肇立春, 吴隆坤, 等. 火麻油保质期二氢杨梅素的酯化修饰与抗氧化性研究[J]. 中国粮油学报, 2021, **36**(6): 87-90.
- [59] 李卫, 郑成, 宁正祥, 等. 二氢杨梅素的酯化及其抗氧化规律探讨[J]. 食品科技, 2007, **5**: 198-201.
- [60] LI W, BHADBHADE M, HOOK J, et al. Dihydro-myricetin hexa-acetate [J]. *Acta Cryst.*, 2010, **66**(Pt 10): o2627.
- [61] 蔡祯艳, 刘赫男, 王虹, 等. 二氢杨梅素乙酰化衍生物的合成及其抗氧化活性研究[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(1): 18-21.
- [62] NIFANT'EV E E, KOROTEEV A M, POZDEEV A O, et al. Acylation of 5, 7, 3', 4'-tetrabenzylidihydroquercetin with heterocyclic carboxylic acid chlorides [J]. *Dokl. Chem.*, 2015, **459**(2): 209-211.
- [63] 叶建涛, 伟明, 何蓉蓉, 等. 蛇葡萄素与 5-氟尿嘧啶拼合物的合成及其抗肿瘤活性[J]. 时珍国医国药, 2012, **23**(5): 1 143-1 145.
- [64] MAMONTOVA N V, CHERNYAK E I, AMOSOV E V, et al. First ionic conjugates of dihydroquercetin monosuccinate with amines [J]. *Chem. Nat. Compd.*, 2017, **53**(6): 1 045-1 051.
- [65] 毛敏, 李香香, 杨晶莹, 等. 二氢杨梅素硒化修饰及其理化性质研究[J]. 中成药, 2022, **44**(3): 902-907.
- [66] TROFIMOVA N N, BABKIN V A, KISELEV O I. Complex compounds of zinc and copper(II) ions with dihydroquercetin and their antiviral activity [J]. *Russ. Chem. B.*, 2016, **64**(6): 1 430-1 436.
- [67] WU C, ZHENG X P, CHEN L L. Study on Antioxidant activity of dihydromyricetin-zinc(II) complex [J]. *Adv. Mater.*, 2011, **183/185**: 863-867.
- [68] LI H X, YANG W, ZHAI R R, et al. Synthesis and antibacterial activity of dihydromyricetin-Co(II) [J]. *Asian J. Chem.*, 2014, **26**(19): 6 309-6 912.
- [69] 杨淞瑞, 郭晓强, 何源超, 等. 新型免疫抑制剂落新妇苷 C-5 位糖苷衍生物的合成研究[J]. 化学研究与应用, 2019, **31**(10): 1 818-1 825.
- [70] 郭芳, 李海霞, 任强强, 等. 二氢杨梅素异烟肼酰胺席夫碱的合成工艺研究[J]. 食品工业, 2017, **38**(8): 44-46.
- [71] KUKHAREVA T S, KRASNOVA V A, NIFANT'EV E E. Alkylaminomethylation of dihydroquercetin [J]. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2005, **75**(10): 1 553-1 555.
- [72] GOGOTOV A F, KANITSKAYA L V, HAI D T T, et al. Enhancement of antiradical properties of dihydroquercetin by nitrosation [J]. *Russ. J. Appl. Chem.*, 2015, **87**(12): 1 877-1 883.
- [73] HURTOVA M, BIEDERMANN D, KUZMA M, et al. Mild and selective method of bromination of flavonoids [J]. *J. Nat. Prod.*, 2020, **83**(11): 3 324-3 331.
- [74] 胡春玲, 周宗宝, 向远航, 等. 花旗松素衍生物的设计、合成及抗炎活性构效关系研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, **30**(10): 1 714-1 720.