

葡萄白藜芦醇主要衍生物的研究进展

王俊芳^{1,2}, 李瑞国³, 刘文¹, 刘春艳¹, 奚慧芬¹, 马苓¹, 李绍华^{1,*},
王利军^{1,*}

(¹ 中国科学院植物研究所, 北京 100093; ² 中国科学院研究生院, 北京 100049; ³ 中国生物技术发展中心, 北京 100036)

摘要: 葡萄白藜芦醇的衍生物都源于白藜芦醇, 但结构又不同于白藜芦醇, 其中有些化合物具有与白藜芦醇相同或相似的药理活性, 有些甚至强于白藜芦醇, 在医学以及植物抗病等研究领域备受关注。因此, 综述了这些物质的抗病作用、保健功能、检测方法以及诱导合成等方面的研究进展, 以期为进一步研究奠定基础。

关键词: 葡萄; 白藜芦醇; 衍生物

中图分类号: S 663.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-353X (2011) 04-0790-09

Progress on the Major Derivatives of Resveratrol

WANG Jun-fang^{1,2}, LI Rui-guo³, LIU Wen¹, LIU Chun-yan¹, XI Hui-fen¹, MA Ling¹, LI Shao-hua^{1,*},
and WANG Li-jun^{1,*}

(¹*Institute of Botany, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100093, China;* ²*Graduate University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;* ³*China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100036, China*)

Abstract: The derivatives of resveratrol are derived from resveratrol, but they have different structures from resveratrol. Some of the compounds have similar or stronger pharmacological activity compared with the resveratrol. Therefore, more attention from medical and plant were paid on them in recent years. In order to lay the foundation for the further research, this paper give a brief introduction on the research of anti-disease, health protection, detection and induction synthesis of these compounds.

Key words: grape; resveratrol; derivatives

白藜芦醇(resveratrol, 简称 Res), 化学名称为 3,5,4'-三羟基二苯乙烯(3,5,4'-trihydroxystilbene), 又名芪三酚。研究发现, Res 在葡萄体内的各个部位都有分布, 且具有器官和组织特异性 (Wang et al., 2010)。Res 具有预防心脏病、抑制血小板凝聚、调控脂质和脂蛋白代谢、抗氧化等作用 (Siemann & Creasy, 1992; Suh et al., 1995), 特别是其对癌症的起始、增进和扩展过程都有较强的抑制作用 (Jang et al., 1997)。因此, 近 20 年来, Res 的研究与应用已经引起科学界和企业界的极大重视 (李晓东 等, 2011)。但是, 在植物体中 Res 含量较低, 不能满足人们的需求, 不过由于 Res 衍生物具有和 Res 相似的结构和功能, 这引起人们极大的兴趣, 成为近些年的研究热点。作者综述了 Res 各

收稿日期: 2010-12-09; **修回日期:** 2011-03-21

基金项目: 北京市自然科学基金项目 (5082014); 中国科学院知识创新工程重要方向项目 (KSCX2-YW-G-075-24)

* 通信作者 Author for correspondence (E-mail: shhli@ibcas.ac.cn; ljwang@ibcas.ac.cn)

类衍生物的研究进展, 以期为深入研究和应用提供参考。

1 白藜芦醇天然的衍生物

所谓衍生物是指母体化合物分子中的原子或原子团被其他原子或原子团取代所形成的化合物。即对其一种物质而言, 其衍生物和该物质有相同的母体结构, 整体的结构和功能相似。目前报道较多的 Res 衍生物主要是其聚合类衍生物, 而且对其结构、药理活性等方面研究的比较清楚。此外, 对其甲基化衍生物也研究较多。

1.1 白藜芦醇天然的低聚体衍生物——葡萄素

葡萄素(viniferin)属于芪化物的一种, 是葡萄和葡萄酒中的一种很重要的功能性成分, 是继 Res 之后, 新发现的源于 Res 而功效又高于 Res 的化合物。它是以 Res 为基本单元, 通过脱氢聚合反应合成的 Res 聚合体。目前研究较多的主要有二聚体 ϵ -葡萄素(ϵ -viniferin)和 δ -葡萄素(δ -viniferin)以及三聚体 α -葡萄素(α -viniferin)的顺式和反式异构体。葡萄素和 Res 产生的机制相似, 也是在葡萄受到病菌侵染或逆境胁迫后产生的, 其本质作用仍然是葡萄抗毒素(王琴飞等, 2008a)。

1.1.1 葡萄素在植物体内的抗病活性

研究发现, 葡萄感染真菌后, 会有大量的 Res 和葡萄素积累(Langcake, 1981; Dercks & Creas, 1989), 然而由于 Res 具有亲水性, 在葡萄感染葡萄霉菌后, Res 对其孢子并没有毒性(Dercks & Creas, 1989; Pezet & Pont, 1995), 其氧化聚合后形成的葡萄素才是真正对葡萄霉菌孢子有毒害作用的物质。因此也可以推测, 植物的抗病过程是由于葡萄素的形成所产生的作用。当葡萄感染霜霉病 7 h 后无论是抗病植株还是感病敏感植株都有 Res 合成, 48 h 后抗性植株中积累了大量的 ϵ -viniferin 和 δ -viniferin, 而敏感性植株中, Res 代谢成了不具抗菌性的 Res 苷(Pezet et al., 2004)。其中 δ -viniferin 对葡萄霉菌孢子的毒性较高。葡萄遭受不同的真菌侵染时, ϵ -viniferin、 δ -viniferin、 α -viniferin 等主要葡萄素的含量也不同, 由此可见, 不同类型的侵染造成的抗病性也不相同。

1.1.2 葡萄素对人体的主要保健作用

葡萄素和 Res 一样具有抗菌、抗炎、抗癌等活性(Szekeres et al., 2010), 且其活性和稳定性都高于 Res(王琴飞等, 2008a)。目前, 葡萄素的生理活性及其作用机理研究较多的主要是其抗癌活性, 而且主要集中在葡萄素对几种酶的作用上。P450 酶是癌症发生过程中的一个关键酶, 它的激活是癌症发生的一个重要诱因。研究表明, ϵ -viniferin 对细胞色素 P450 酶活性的抑制效果比 Res 更强(Piver et al., 2003)。此外, 一些研究发现, 与 Res 相比, 两种二聚体葡萄素对环氧酶抑制的 IC_{50} 值(IC_{50} 指导致肿瘤细胞半致死的药剂剂量浓度, IC_{50} 值越小, 表明抗癌活性越高)分别为 $26 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $49 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 比 Res 的作用更强(Cichewicz et al., 2000)。另外, 也有研究发现, α -viniferin 是一种较好的前列腺素 H_2 合成酶抑制剂, 对蛋白激酶也有抑制作用(Kulanthaivel et al., 1995), 而这两种酶与癌症发生有着密切联系, 因此, α -viniferin 也具有抗癌活性。

从山葡萄(*V. amurensis*)的叶片和茎中分离出来了 9 种 Res 及其相关的衍生物, 其中 Trans- ϵ -viniferin 对变形链球菌(*Streptococcus mutans*)和血链球菌(*Streptococcus sanguis*)具有很高的抗性, 它们的最小抑制浓度分别是 25 和 $12.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 而这两种球菌分别与龋齿和牙周病有关(Yim et al., 2009)。从葡萄酒中提取的(-)-trans- ϵ -viniferin 可以抑制去甲肾上腺素([H-3] noradrenaline)和血清素(5-hydroxytryptamine)的吸收, 以及抑制单胺氧化酶(monoamine oxidase)的活性, 从而为选择抗抑郁药提供了新的模型(Yanez et al., 2006)。Riviere 等(2009)比较了天然产物中的

20 种芪类衍生物和桑辛素 (moracin M) 抑制 $A\beta$ -蛋白多肽的聚合反应, 其中, ϵ -viniferin 糖苷具有较强的抑制作用, 从而可以推测它可以抑制一些与疾病相关酶的形成与活性。

除了在葡萄和葡萄酒中分离出来的衍生物, Saroyobudiono 等 (2008) 从婆罗双属 (*Shorea gibbosa*) 的树皮中分离出来的 6 种 Res 衍生物中的 (-) - α -viniferin, 对小鼠的 P-388 细胞的生殖有很高的毒性。而 Muhtadi 等 (2006) 从古云香属植物的树皮中分离出来的 6 种 Res 衍生物中的 ϵ -viniferin 和 α -viniferin 同样对小鼠的 P-388 细胞有很高的毒性。

这 3 种葡萄素都具有不同程度的抗氧化作用 (Privat et al., 2002), 因此也在防治心血管等疾病中发挥重要的作用 (Lin & Tsai, 1999)。Ngoc 等 (2008) 从大黄中提取的两种白藜芦醇的寡聚体, ampelopsine B 和 ϵ -viniferin 都可以抑制脂蛋白的氧化作用, 从而可以预防心脑血管疾病的发生。但是目前关于葡萄素对人体的生理活性的研究, 主要集中在 ϵ -viniferin 和 δ -viniferin 以及三聚体 α -viniferin 上, 对其他高聚体的研究相对较少。

1.1.3 葡萄和葡萄酒中葡萄素诱导与合成的相关研究

研究表明, 不同种类的真菌能诱导出不同结构和类型的聚合物, 其生物活性也有所不同 (Langcake, 1981)。外界刺激 (如 UV-C 辐射、真菌诱导) 植物叶片都可以产生 Res 以及葡萄素, 且各种葡萄素的含量各不相同, 但是在健康的植物叶片中, 葡萄素含量极低 (Jeandet et al., 1997; Pezet & Perret, 2003)。紫外诱导可以促进叶片中 Res (Wang et al., 2010) 和葡萄素 (主要是 ϵ -viniferin) 的大量合成 (Langcake & Pryce, 1977; Langcake, 1981; Dercks & Creas, 1989)。目前, 葡萄叶片中葡萄素的研究主要集中在不同品种和诱导方式上 (Douillet-Breuil et al., 1999)。另外, 育种学家也将葡萄素的含量作为选育抗病性葡萄品种的一个标准 (Pezet et al., 2004; Gindro et al., 2006)。

葡萄果实在受到紫外线诱导后, 不仅促进了 Res 的积累, 同时也刺激了多酚氧化酶和过氧化物酶活性的增加 (Gonzalez-Barrio et al., 2005)。王琴飞等 (2008b) 研究了葡萄 ‘赤霞珠’ (*Vitis vinifera* L. ‘Cabernet Sauvignon’) 果实发育过程中 5 种主要芪化物的紫外 (UV) 诱导过程, 结果表明, 在果实发育过程中, Res 和 Res 的二聚体 (ϵ -viniferin 和 δ -viniferin) 都呈上升趋势; 经紫外诱导后, Res、Res 苷和两种 Res 二聚体 (ϵ -viniferin 和 δ -viniferin) 都大量积累, Res 和 Res 二聚体在花后 50 d 为积累的最高峰, 且变化趋势基本一致, Res 苷的含量变化与 Res 和 Res 二聚体均呈现负相关。因此可以推测, 多酚氧化酶和过氧化物酶可能会使 Res 聚合成为二聚体或多聚体。Calderón 等 (1994) 利用细胞悬浮培养, 用一种诱导子诱导未成熟的葡萄果皮细胞壁, 发现碱性的过氧化物酶 B_3 (basic peroxidase) 能氧化 Res 生成 Res 氧化产物 (ROPs)。后来, Morales 等 (1997) 在葡萄果实的果皮细胞中也发现了碱性的过氧化物酶 B_3 能氧化 Res 生成二聚体。随后, Pezet (1998) 在葡萄用灰霉菌 (*Botrytis cinerea*) 诱导的培养基中分离纯化到一种漆酶 (Laccase), 它能催化 Res 反应生成 ϵ -viniferin。最近, Takaya 等 (2005) 在利用不同过氧化物酶的生物合成试验中发现, 过氧化物酶都能使 Res 反应生成不同的产物, 其中主要的产物是 δ -viniferin。王琴飞等 (2008a) 的研究发现, 赤霞珠葡萄根中葡萄素含量丰富, 其中 ϵ -viniferin 的含量达到了 $250 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ FW。Rayne 等 (2008) 发现黑比诺葡萄的茎中含有丰富的 ϵ -viniferin, 达到了 $1.30 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ DW。在葡萄酒中, 葡萄素的含量研究报道较少, 但是由于葡萄素具有较高的生理活性, 最近几年对葡萄酒中葡萄素的研究也成了一个热点, 但是葡萄酒中的 Res 衍生物一般都是 ϵ -viniferin 和 δ -viniferin, 而三聚体 α -viniferin 含量较少甚至检测不到。Adrian 等 (2000) 首次在红葡萄酒中检测到了一种 Res 衍生物。随后, Vitrac 等 (2005) 在巴西的美乐、赤霞珠等不同品种和不同酒龄的葡萄酒中检测到了反式 ϵ -viniferin 和 δ -viniferin, 但是不同品种、不同酒龄的葡萄酒中两种葡萄素的含量不一。王蕾等 (2008) 用 HPLC 法在河北怀来产区葡萄酒中检测到了 Res 及其两种二聚体, 其中两种二聚体约占 3 种芪化物总量的 80%, 并发现在发酵期间不同果胶酶、不同酵母的发酵液对果皮的浸渍作用不同, 发酵过程中 Res

及其二聚体的浸出量也不相同。王琴飞等(2008a)分析我国怀涿盆地产区的赤霞珠葡萄酒,发现干红葡萄酒中 ϵ -viniferin、 δ -viniferin 的最高含量分别达到 $3.07 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $3.65 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 而且不同果胶酶和酵母处理会对葡萄素产生不同的浸提效果。

1.1.4 葡萄素的检测与含量测定

大量研究表明,葡萄的各个部位不仅含有 Res (Park et al., 2009; Wang et al., 2010), 也含有葡萄素,目前在葡萄的叶片、果实、根茎及葡萄酒中都已经检测到了葡萄素。葡萄素的检测方法主要是高效液相色谱(HPLC)法,但是富集和纯化方法不同。最早,Langcake(1981)利用薄层层析(TLC)法对葡萄叶片中的多种芪化物进行初步分离,再用 HPLC 法进行定量检测,从而发现了 ϵ -viniferin 和 α -viniferin。Jeandet 等(1997)利用固相萃取(SPE)方法对样品进行初步除杂,再采用 HPLC 法对不同葡萄品种叶片的 Res 衍生物进行了定性定量检测,并第一次对紫外诱导后的葡萄叶片中 Res 及其多种衍生物(包括 ϵ -viniferin)含量的积累变化进行了检测。在此研究基础上,Adrian 等(2000)利用该方法对葡萄酒中 Res 和 ϵ -viniferin 等多种芪化物进行了定性定量检测。随后,Pezet 等(2003)利用高效液相色谱—质谱联用(HPLC-MS)技术,结合荧光、紫外等多种检测器进行辅助定性,对 Res 的 10 种衍生物进行了定性定量检测,并第一次对两种葡萄素(ϵ -viniferin, δ -viniferin)的顺反异构体进行了定性。在此基础上,JeanDenis 利用液相色谱—大气压光离子质谱(LC-APPI-MS)法发现了受霜霉菌侵染的葡萄叶片中除 ϵ -viniferin、 δ -viniferin 和 α -viniferin 之外,还有 3 种 II-A 类 Res 聚合物。王琴飞等(2008c)采用最常用的 HPLC 技术,建立了一种同时检测葡萄中 Res、Res 苷和两种 Res 二聚体葡萄素以及紫檀芪等 5 种芪化物的检测方法,该方法简单、快捷、准确。

1.2 白藜芦醇天然的甲基化衍生物——紫檀芪

紫檀芪(pterostilbene)是 Res 的 3, 5 - 二甲基化产物(3, 5 - 二甲基 - 4' - 羟基二苯乙烯),是目前研究较多的 Res 天然衍生物,它广泛存在于葡萄、广西血竭和蜂胶中。在体外,紫檀芪的抗真菌特性比 Res 高 5 ~ 10 倍。研究表明,紫檀芪具有抗癌、降血脂、抗糖尿病的特性。另外,Res 甲基化转移酶(resveratrol O-methyltransferase, ROMT)可以在体内或体外使 Res 合成紫檀芪。ROMT 的基因可以通过不同胁迫,如真菌侵染、紫外线照射以及 AlCl_3 等刺激在葡萄叶片中表达(Schmidlin et al., 2008)。

1.3 白藜芦醇的高聚体衍生物以及一些非聚合类衍生物

Guebailia 等(2006)利用反相半制备 HPLC 并结合柱层析法从美乐葡萄酒中分离出 6 种多酚化合物,包括 trans-res, trans-pd, trans- ϵ -viniferin, pallidol, astilbin 和 hopeaphenol。其中 hopeaphenol 是首次在葡萄酒中分离出来的一种 Res 四聚体。Muhtadi 等(2006)从古云香属植物(*Dipterocarpus hasseltii*)的树皮中也分离出了除 ϵ -viniferin, laevifonol, α -viniferin 和 vaticanol B 寡聚体之外的两种 Res 四聚体(-)-hopeaphenol 和 diptoindonesin E, 都对小鼠的 P-388 细胞有很高的毒性。

最近有人从葡萄(*Vitis chunganensis*)中分离出一种具有较高抗氧化活性的 Res 六聚体(chunganenol),其化学结构已经得到分析,是目前在葡萄属植物中发现的 Res 聚合程度最高的寡聚体。该物质能够高效并选择性地猝灭单线态氧,因此可能对植物体的抗氧化防御系统具有很重要的作用(He et al., 2009a)。此后,利用高速逆流色谱法(high-speed counter-current chromatography, HSCCC)从葡萄(*Vitis chunganensis*)中成功分离并纯化得到 3 种 Res 寡聚体 hopeaphenol, amurensin G 和 vitisin A。此 3 种物质的结构已经通过质谱和核磁共振的检测。此外,通过 DPPH radical assay 分析得知, hopeaphenol 和 amurensin G 具有一般的抗氧化活性,其 $\text{IC}_{50} > 100 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, vitisin A 的抗氧化活性较高,其 $\text{IC}_{50} = 42.4 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 并且高于 Res, 但略低于维生素 E。通过进一步带有旋

转俘获技术的电子顺磁共振 (Electron Paramagnetic Resonance, EPR) 试验证明, vitisin A 是一种强有效选择性的单线态氧的猝灭器, 因此, vitisin A 对单线态氧导致的疾病的治疗具有很重要的作用 (He et al., 2009b)。另外, Yim 等 (2009) 也在山葡萄中检测到了 amurensin G, 并对其抗菌活性进行了研究。

随着研究的深入, 各种聚合体及其正反异构体不断发现并分离出来。Yim 等 (2009) 从山葡萄 (*V. amurensis*) 中分离出 (+)-ampelopsin A 和 (+)-ampelopsin F, 这两种物质对变形链球菌 (*Streptococcus mutans*) 和血链球菌 (*Streptococcus sanguis*) 具有一定的抗性。Saroyobudiono 等 (2008) 从 *Shorea gibbosa* 的树皮中分离出来 (-)-ampelopsin A, ampelopsin E, diptoindonesin F, (-)-vaticanol B 和 (-)-hemsleyanol D, 这些物质对小鼠 P-388 细胞有很高的毒性。Ngoc 等 (2008) 从大黄中提取出来的 ampelopsine B, 可以抑制脂蛋白的氧化。Ha 等 (2009) 从山葡萄 (*V. amurensis*) 的叶片和茎中分析得到 11 种 Res 的衍生物, 其中包括一种新的白藜芦醇寡聚体 Cis-amurensin B, 具有抗癌和抗氧化活性。

此外, Ito 等 (2009) 从龙脑香科植物 (Dipterocarpaceae) 中分离出来了两种 Res 二聚体的 C-苷 (uliginoside A 和 hemsleyanoloside B) 及其对应体, 以及两种 Res 三聚体的 C-苷 (uliginosides B 和 C) 及其对应体, 其结构已经得到验证。

除了在植物体内发现的白藜芦醇聚合类衍生物之外, 也发现了一些其他衍生物, 都和 Res 具有相同或相似的特性。Chiou 等 (2009) 等在细本葡萄 (*Vitis thunbergii*) 的根中发现了 3 种 Res 衍生物 vitisinols E-G (1-3), 其结构已经通过核磁共振分析证实。

2 白藜芦醇人工合成衍生物

2.1 甲基化衍生物

由于 Res 分子中有 3 个酚羟基, 使 Res 很不稳定, 极易被氧化, 所以研究者试图用多种化学手段对酚羟基进行修饰并加以保护, 以增加其稳定性, 其中甲基化衍生物是目前报道最多的 Res 合成类衍生物。

Kerem 等 (2003) 从酸模属植物 (*Rumex bucephalophorus*) 中提取分离到 Res 部分甲基化产物 5, 4'-二羟基-3-甲氧基二苯乙烯和 3, 5-二羟基-4'-甲氧基二苯乙烯均有较好的抗氧化作用。Li 等 (2009) 发现 Res 的 2, 3', 4, 4', 5'-五甲基二苯乙烯 (2, 3', 4, 4', 5'-Pentamethoxy-trans-stilbene) 衍生物可以诱导结肠癌细胞的死亡。

此外, 3, 5, 2', 4'-四甲氧基二苯乙烯具有很强的抑制癌细胞生长和诱导分化的作用, 其作用强于 Res (Nam et al., 2001; Lee et al., 2003)。Cardile 等 (2005) 研究了 18 个 Res 甲基化衍生物对人前列腺癌细胞的抑制作用, 结果发现这些衍生物与 Res 相比, 其活性相似或较强。童敏等 (2007) 合成了 Res 甲基化衍生物 (BTM), 以探讨 BTM 对骨关节炎的作用机制, 其结果表明, BTM 能够降低骨关节炎模型兔关节液及血清中的 NO 和 iNOS 的水平, 抑制关节炎的发生和发展。

2.2 酯类衍生物

Cardile 等 (2005) 合成了 10 个 Res 的酯, 它们对人前列腺肿瘤细胞的抑制活性与 Res 相当, 其中一些酯类衍生物的活性还略强于 Res。张学景等 (2004) 利用 3, 5-二甲氧基苯甲醛与对甲氧基苯甲醇的三甲基硅醚, 经过一系列反应得到 Res, 然后将 Res 与烟酰氯反应得到 Res 烟酸酯, 并通过 KHSO_4 的脱水作用得到其反式产物。刘耀武和金传山 (2010) 也以烟酸、Res 为原料, 经过酰

氯化、DMAP 催化成酯等反应, 合成 Res 烟酸酯。且有研究表明, Res 烟酸酯具有和 Res 相似的细胞毒性, 而且其抗肿瘤作用高于 Res (樊慧婷 等, 2006)。

3 白藜芦醇其他衍生物的研究

Lee 等 (2004) 通过溴代、碘代、氟代等, 合成了 9 种 Res 衍生物, 都具有较高的自由基清除活性。陈波等 (2007) 自行合成了一些 Res 衍生物。结果表明, 这些 Res 衍生物都具有一定的抗氧化和抗肿瘤活性, 其中反式结构比顺式结构作用强。朱玉松等 (2006) 在 Res 原分子中的乙烯单元上引入具有吸电子效应的基团氰基和羧酸基, 从而改变药效团的活性, 其中一些衍生物的毒性较低但对癌细胞却表现出较好的抑制作用。赖宜天等 (2007) 以对硝基甲苯和 3, 4 - 二甲氧基苯甲醛为起始原料, 经过缩合、还原、重氮化、亲核取代反应和酰化反应, 最终合成新的 5 种目标化合物, 并用元素分析、红外光谱、HNMR、¹³CNMR 及多种二维核磁共振谱确定了目标化合物的结构, 目的是期望筛选出比 Res 活性更高的物质。汪秋安等 (2009) 以没食子酸为原料, 通过甲基化、还原、溴代、Arbuzov 重排等反应, 以总收率 30% ~ 35% 合成了 6 种新型的 Res 类衍生物 1a, 1b, 2a ~ 2d, 且所合成的化合物已通过相应的波谱方法进行了结构确证, 但是并没有对其药理活性进行研究。

4 展望

由于 Res 的衍生物对植物抗病有很重要的作用, 而且对人体具有很好的保健作用, 所以是葡萄属和其他植物中, 以及葡萄酒和化学合成的一个研究热点。同时, 随着新的分离检测方法的不断更新发展, 更多的芪类化合物将会从葡萄以及其他更多的植物中被发现和利用。因此, 发现更多的 Res 衍生物以及对植物抗病和人体保健的作用是将来的重要研究方向。

References

- Adrian M, Jeandet P, Breuil A C, Levite D, Debord S, Bessis R. 2000. Assay of resveratrol and derivative stilbenes in wines by direct injection high performance liquid chromatography. *American Journal of Enology and Viticulture*, 51 (1): 37 - 41.
- Calderón A A, Zapata J M, Ros-Barceló A. 1994. Peroxidase-mediated formation of reveratrol oxidation products during the hypersensitive-like reaction of grapevine cells to an elicitor from *Trichoderma viride*. *Phytopathological and Molecular Plant Pathology*, 44 (4): 289 - 299.
- Cardile V, Lombardo L, Spatafora C, Tringali C. 2005. Chemo-enzymatic synthesis and cell-growth inhibition activity of resveratrol analogues. *Bioorganic Chemistry*, 33 (1): 22 - 33.
- Chen Bo, Yu Hui-xin, Tan Cheng, Zhu Yu-song, Lin Xiu-feng. 2007. Research of resveratrol and its derivatives activity on antioxidant and anti-tumor. *Food and Machinery*, 23 (4): 52 - 55. (in Chinese)
- 陈 波, 俞惠新, 谭 成, 朱玉松, 林秀峰. 2007. 白藜芦醇及其衍生物抗氧化抗肿瘤活性研究. *食品与机械*, 23 (4): 52 - 55.
- Chiou W F, Shen C C, Chen C C, Lin C H, Huang Y L. 2009. Oligostilbenes from the roots of *Vitis thunbergii*. *Planta Medica*, 75 (8): 856 - 859.
- Cichewicz R H, Kouzi S A, Hamann M T. 2000. Dimerization of resveratrol by the grapevine pathogen *Botrytis cinerea*. *Journal of Natural Products*, 63: 29 - 33.
- Dercks W, Creas Y L L. 1989. The significance of stilbene phytoalexins in the *Plasmopara viticola*-grapevine interaction. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 34 (3): 189 - 202.
- Douillet-Breuil A C, Jeandet P, Adrian M, Bessis N. 1999. Changes in the phytoalexin content of various *Vitis* spp. in response to ultraviolet C elicitation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47: 4456 - 4461.
- Fan Hui-ting, Xiong Xiao-yun, Cao Wei, Li Xiao-qiang, Zou Yong, Zhang Xue-jing, Mei Qi-bing. 2006. Effect of resveratrol trinitrocinatate versus resveratrol against tumors *in vitro* and *in vivo*. *Chinese Journal of New Drugs*, 15 (11): 874 - 878. (in Chinese)

- 樊慧婷, 熊晓云, 曹蔚, 李小强, 邹永, 张学景, 梅其炳. 2006. 白藜芦醇烟酸酯与白藜芦醇体内外抗肿瘤作用比较. 中国新药杂志, 15 (11): 874 - 878.
- Gindro K, Spring J L, Pezet R, Richter H, Viret O. 2006. Histological and biochemical criteria for objective and early selection of grapevine cultivars resistant to *Plasmopara viticola*. *Vitis*, 45 (4): 191 - 196.
- Gonzalez-Barrio R, Salmenkallio-Marttila M, Tomaa-Barveran F A, Cantos E, Espin J C. 2005. Etiology of UV-C-induced browning in var. Superior white table grapes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (15): 5990 - 5996.
- Guebailia H A, Chira K, Richard T, Mabrouk T, Furiga A, Vitrac X, Monti J P, Delaunay J C, Merillon J. M. 2006. Hopeaphenol: The first resveratrol tetramer in wines from North Africa. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 (25): 9559 - 9564.
- Ha D T, Kim H, Thuong P T, Ngoc T M, Lee I, Hung N D, Bae K. 2009. Antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity of oligostilbenes from the leaf and stem of *Vitis amurensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 125 (2): 304 - 309.
- He Shan, Jiang Li-yan, Wu Bin, Li Chang, Pan Yuan-jiang. 2009a. Chunganenol: An unusual antioxidative resveratrol hexamer from *Vitis chunganensis*. *Journal of Organic Chemistry*, 74 (20): 7966 - 7969.
- He Shan, Lu Yan-bin, Jiang Li-yan, Wu Bin, Zhang Fei-ying, Pan Yuan-jiang. 2009b. Preparative isolation and purification of antioxidative stilbene oligomers from *Vitis chunganensis* using high-speed counter-current chromatography in stepwise elution mode. *Journal of Separation Science*, 32 (14): 2339 - 2345.
- Ito T, Abe N, Oyama M, Iinuma M. 2009. Absolute structures of C-glucosides of resveratrol oligomers from *Shorea uliginosa*. *Tetrahedron Letters*, 50 (21): 2516 - 2520.
- Jang M S, Cai E N, Udeani G O, Slowing K V, Thomas C F, Beecher C W W, Fong H H S, Farnsworth N R, Kinghorn A D, Mehta R G, Moon R C, Pezzuto J M. 1997. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 275 (5297): 218 - 220.
- Jeandet P, Breuil A C, Adrian M, Weston L A, Debord S, Meunier P, Maume G, Bessis R. 1997. HPLC analysis of grapevine phytoalexins coupling photodiode array detection and fluorometry. *Analytical Chemistry*, 69 (24): 5172 - 5177.
- Kerem Z, Regev-Shoshani G, Flaishman M A, Sivan L. 2003. Resveratrol and two monomethylated stilbenes from Israeli Rumex bucephalophorus and their antioxidant potential. *Journal of Natural Products*, 66 (9): 1270 - 1272.
- Kulanthaivel P, Janzen W P, Ballas L M, Jiang J B, Hu C Q, Darges J W, Seldin J C, Cofield D J, Adams L M. 1995. Naturally-occurring protein-kinase-C inhibitors. 2. Isolation of oligomeric stilbenes from *Caragana sinica*. *Planta Medica*, 61: 41 - 44.
- Lai Yi-tian, Zhang Xi-quan, Guo Jian, Li Bao-lin. 2007. Synthesis of resveratrol analogues. *Chemical Agent*, 29 (5): 257 - 258, 262. (in Chinese)
- 赖宜天, 张喜全, 郭建, 李宝林. 2007. 白藜芦醇类似物的合成研究. *化学试剂*, 29 (5): 257 - 258, 262.
- Langcake P, Pryce R J. 1977. The production of resveratrol and the viniferins by grapevines in response to ultraviolet irradiation. *Phytochemistry*, 16: 1193 - 1196.
- Langcake P. 1981. Disease resistance of *Vitis* spp. and the production of the stress metabolites resveratrol, ϵ -viniferin, α -viniferin and pterostilbene. *Physiological Plant Pathology*, 18: 213 - 226.
- Lee S K, Nam K A, Hoe Y H, Min H Y, Kim E Y, Ko H, Song S, Lee T, Kim S. 2003. Synthesis and evaluation of cytotoxicity of stilbene analogues. *Archives of Pharmacol Research*, 26 (4): 253 - 257.
- Lee H J, Seo J W, Lee B H, Chung K H, Chi D Y. 2004. Syntheses and radical scavenging activities of resveratrol derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (2): 463 - 466.
- Li H T, Wu W K, Zheng Z P, Che C T, Yu L, Li Z J, Wu Y C, Cheng K W, Yu J, Cho C H, Wang M F. 2009. 2, 3', 4, 4', 5'-Pentamethoxy-trans-stilbene, a resveratrol derivative, is a potent inducer of apoptosis in colon cancer cells via targeting microtubules. *Biochemical Pharmacology*, 78 (9): 1224 - 1232.
- Li Xiao-dong, He Qing, Zheng Xian-bo, Dong Jian-guo, Fan Pei-ge. 2011. Advances in resveratrol research of grape. *Acta Horticulturae Sinica*, 38 (1): 171 - 184. (in Chinese)
- 李晓东, 何卿, 郑先波, 董建国, 范培格. 2011. 葡萄白藜芦醇研究进展. *园艺学报*, 38 (1): 171 - 184.
- Lin J K, Tsai S H. 1999. Chemoprevention of cancer and cardiovascular disease by resveratrol. *Proceedings of the National Science Council Republic of China Part B Life Sciences*, 23 (3): 99 - 106.

- Liu Yao-wu, Jin Chuan-shan. 2010. Synthesis of resveratrol nicotinate with DMAP as catalyst. Journal of Suzhou University, 25 (2): 39 - 41. (in Chinese)
- 刘耀武, 金传山. 2010. DMAP 催化合成白藜芦醇烟酸酯. 宿州学院学报, 25 (2): 39 - 41.
- Morales M, Alcántara J, Ros Barceló A. 1997. Oxidation of trans-resveratrol by a hypodermal peroxidase isoenzyme from Gamay rouge grape (*Vitis vinifera*) berries. American Journal of Enology and Viticulture, 48 (2): 33 - 38.
- Muhtadi, Hakim E H, Juliawaty L D, Syah Y M, Achmad S A, Latip J, Ghisalberti E L. 2006. Cytotoxic resveratrol oligomers from the tree bark of *Dipterocarpus hasseltii*. Fitoterapia, 77 (7-8): 550 - 555.
- Nam K A, Kim S, Heo Y H, Lee S K. 2001. Resveratrol analog, 3, 5, 2', 4'-tetramethoxy-trans-stilbene, potentiates the inhibition of cell growth and induces apoptosis in human cancer cells. Archives of Pharmacal Research, 24 (5): 441 - 445.
- Ngoc T M, Hung T M, Thuong P T, Na M, Kim H, Ha D T, Min B S, Minh P T H, Bae K. 2008. Inhibition of human low density lipoprotein and high density lipoprotein oxidation by oligostilbenes from rhubarb. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 31 (9): 1809 - 1812.
- Park H J, Ko J M, An N R, Kim Y S, Cha H C. 2009. Contents of trans-resveratrol in Korean grape cultivars, including "Kyoho". Journal of Plant Biology, 52 (4): 319 - 324.
- Pezet R, Pont V. 1995. Mode of toxic action of vitaceae stilbene on fungal cells. Handbook of phytoalexin metabolism and action. New York: Dekkar: 317 - 331.
- Pezet R. 1998. Purification and characterization of a 32-kDa laccase-like stilbene oxidase produced by *Botrytis cinerea* Pers.: Fr. Fems Microbiology Letters, 167 (2): 203 - 208.
- Pezet R, Perret C, Jean-Denis J B, Tabacchi R, Gindro K, Viret O. 2003. delta-viniferin, a resveratrol dehydromer: One of the major stilbenes synthesized by stressed grapevine leaves. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51 (18): 5488 - 5492.
- Pezet R, Gindro K, Viret O, Spring J L. 2004. Glycosylation and oxidative dimerization of resveratrol are respectively associated to sensitivity and resistance of grapevine cultivars to downy mildew. Physiological and Molecular Plant Pathology, 65 (6): 297 - 303.
- Piver B, Berthou F, Dreano Y, Lucas D. 2003. Differential inhibition of human cytochrome P450 enzymes by epsilon-viniferin, the dimer of resveratrol: Comparison with resveratrol and polyphenols from alcoholized beverages. Life Sciences, 73 (9): 1199 - 1213.
- Privat C, Telo J P, Bernardes-Genisson V, Vieira A, Souchard J P, Nepveu F. 2002. Antioxidant properties of trans-epsilon-viniferin as compared to stilbene derivatives in aqueous and nonaqueous media. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 50 (5): 1213 - 1217.
- Rayne S, Karacabey E, Mazza G. 2008. Grape cane waste as a source of trans-resveratrol and trans-viniferin: High-value phytochemicals with medicinal and anti-phytopathogenic applications. Industrial Crops and Products, 27 (3): 335 - 340.
- Riviere C, Papastamoulis Y, Fortin P Y, Delchier N, Andriamanarivo S, Waffo-Teguo P, Kapche Gdwf, Amira-Guebalia H, Delaunay J C, Merillon J M, Richard T, Monti J P. 2009. New stilbene dimers against amyloid fibril formation. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (11): 3441 - 3443.
- Saroyobudiono H, Juliawaty L D, Syah Y M, Achmad S A, Hakim E H, Latip J, Said I M. 2008. Oligostilbenoids from *Shorea gibbosa* and their cytotoxic properties against P-388 cells. Journal of Natural Medicines, 62 (2): 195 - 198.
- Schmidlin L, Poutaraud A, Claudel P, Mestre P, Prado E, Santos-Rosa M, Wiedemann-Merdinoglu S, Karst F, Merdinoglu D, Huguency P. 2008. A stress-inducible resveratrol O-methyltransferase involved in the biosynthesis of pterostilbene in grapevine. Plant Physiology, 148 (3): 1630 - 1639.
- Siemann E H, Creasy L L. 1992. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. American Journal of Enology and Viticulture, 43 (1): 49 - 52.
- Suh N, Luyengi L, Fong H H S, Kinghorn A D, Pezzuto J M. 1995. Discovery of natural product chemopreventive agents utilizing HL-60 cell differentiation as a model. Anticancer Research, 15 (2): 233 - 239.
- Szekeres Thomas, Fritzer-Szekeres Monika, Saiko Philipp, Jaeger Walter. 2010. Resveratrol and resveratrol analogues-structure-activity relationship. Pharmaceutical Research (Dordrecht), 27 (6): 1042 - 1048.
- Takaya Y, Terashima K, Ito J, He Y H, Tateoka M, Yamaguchi N, Niwa M. 2005. Biomimic transformation of resveratrol. Tetrahedron, 61 (43): 10285 - 10290.
- Tong Min, Gao Ge, Gao Jie-sheng, Xiang Da-xiong. 2007. The effect of resveratrol methylation derivatives to the level of NO and iNOS in synovial

- fluid and serum of the rabbit osteoarthritis model. Journal of Traditional Chinese Medical University of Hunan, 27 (5): 44 - 46. (in Chinese)
- 童 敏, 高 戈, 高洁生, 向大雄. 2007. 白藜芦醇甲基化衍生物对兔骨关节炎模型关节液及血清中 NO 和 iNOS 水平的影响. 湖南中医药大学学报, 27 (5): 44 - 46.
- Vitrac X, Bornet A, Vanderlinde R, Valls J, Richard T, Delaunay J C, Merillon J M, Teissedre P L. 2005. Determination of stilbenes (delta-viniferin, trans-astringin, trans-piceid, cis- and trans-resveratrol, epsilon-viniferin) in Brazilian wines. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53 (14): 5664 - 5669.
- Wang Lei, Liu Xing-zhi, Wang Qin-fei, Li Jing-ming. 2008. The effects of different pectinases and yeasts to the content of resveratrol and dimerization in wine. Food Science and Technology, 10: 41 - 44. (in Chinese)
- 王 蕾, 刘行之, 王琴飞, 李景明. 2008. 不同果胶酶和酵母菌对葡萄酒中白藜芦醇及其二聚体的影响. 食品科技, 10: 41 - 44.
- Wang Qin-fei, Li Jing-ming, Huang Mian-jia. 2008a. Study on the biological activity of viniferin. Sino-overseas Grapevine and Wine, 4: 46 - 50. (in Chinese)
- 王琴飞, 李景明, 黄绵佳. 2008a. 葡萄素的生物活性研究. 中外葡萄与葡萄酒, 4: 46 - 50.
- Wang Qin-fei, Wang Lei, Li Jing-ming, Pan Qiu-hong, Huang Mian-jia. 2008b. Induction of stilbenes in response of grape berries at different developmental stages to ultraviolet C. Journal of Tropical Crops, 29 (5): 557 - 561. (in Chinese)
- 王琴飞, 王 蕾, 李景明, 潘秋红, 黄绵佳. 2008b. 葡萄果实发育过程中 Res 衍生物的诱导合成. 热带作物学报, 29 (5): 557 - 561.
- Wang Qin-fei, Ma Li-yan, Huang Mian-Jia, Wang Lei, Luo Kui, Li Jing-ming. 2008c. Determination of five stilbenes composition in grape leaves by high performance liquid chromatography. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 36 (10): 1359 - 1363. (in Chinese)
- 王琴飞, 马丽艳, 黄绵佳, 王 蕾, 罗 奎, 李景明. 2008c. 高效液相色谱法测定葡萄叶中 5 种芪化物. 分析化学, 36 (10): 1359 - 1363.
- Wang Qiu-an, Wang Li, Zou Liang-hua, Zhang Zhuo-jia. 2009. Studies on the synthesis of new resveratrol derivatives. Journal of Hunan University: Natural Sciences, 36 (7): 59 - 62. (in Chinese)
- 汪秋安, 王 力, 邹亮华, 张卓佳. 2009. 新型白藜芦醇类衍生物的合成研究. 湖南大学学报: 自然科学版, 36 (7): 59 - 62.
- Wang Wei, Tang Ke, Yang Hao-ru, Wen Peng-fei, Zhang Ping, Wang Hui-ling, Huang Wei-dong. 2010. Distribution of resveratrol and stilbene synthase in young grape plants (*Vitis vinifera* L. cv. Cabernet Sauvignon) and the effect of UV-C on its accumulation. Plant Physiology and Biochemistry, 48 (2 - 3): 142 - 152.
- Yanez M, Fraiz N, Cano E, Orallo F. 2006. (-)-Trans-epsilon-viniferin, a polyphenol present in wines, is an inhibitor of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine uptake and of monoamine oxidase activity. European Journal of Pharmacology, 542 (1-3): 54 - 60.
- Yim N, Do T H, Trung T N, Kim J P, Lee S, Na M, Jung H, Kim H S, Kim Y H, Bae K. 2009. The antimicrobial activity of compounds from the leaf and stem of *Vitis amurensis* against two oral pathogens. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (3): 1165 - 1168.
- Zhang Xue-jing, Zhu Jie, Xiong Xiao-yun, Zou Yong, Lin Hui-zhen. 2004. Synthesis of resveratrol and resveratrol tricinotinate. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 13 (1): 10 - 13. (in Chinese)
- 张学景, 朱 杰, 熊晓云, 邹 永, 林慧贞. 2004. 白藜芦醇及白藜芦醇烟酸酯的合成. 中国药学, 13 (1): 10 - 13.
- Zhu Yu-song, Luo Shi-neng, Shen Yong-jia, Yu Hui-xin, Chen Bo, Zhang Lai-guo. 2006. Synthesis of resveratrol analogues. Journal of Organic Chemistry, 26 (7): 958 - 962. (in Chinese)
- 朱玉松, 罗世能, 沈永嘉, 俞惠新, 陈 波, 张来国. 2006. 白藜芦醇类似物的合成. 有机化学, 26 (7): 958 - 962.