

## B 环 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮的研究进展

杨进华, 黄初升\*, 刘红星

广西师范学院化学与材料科学学院, 南宁 530001

**摘要:** 多甲氧基黄酮(PMFs) 由于具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗动脉粥样硬化等生理活性而备受青睐。到目前为止, 国内外报道的多甲氧基黄酮(PMFs) 近 80 种其广泛分布于芸香科、茜草科等科属植物中。本文对分离提取比较多的 B 环 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮的结构特征、生物活性、A 环或 C 环不同甲氧基、羟基取代对 B 环上 H 化学位移变化进行了初步总结, 为开发多甲氧基黄酮(PMFs) 资源的开发利用提供初步的参考。

**关键词:** 多甲氧基黄酮; 生物活性; 核磁

中图分类号: O629.9

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2015.03.035

## Research Progress of Polymethoxyflavones with 3',4'-Dimethoxy

YANG Jin-hua, HUANG Chu-sheng\*, LIU Hong-xing

Academy of Chemistry and Materials Science, Guangxi Teachers' Education University, Nanning 530001, China

**Abstract:** PMFs were found to have anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-cancer, anti-atherosclerotic and other biological activity. Up to now, about 80 PMFs have been reported home and abroad, and they were found widely distributed in the plants species of family Rutaceae and Rubiaceae. This paper described the research progress of structural features, biological activity, different methoxy or hydroxyl substituted on the ring A or C for the  $^1\text{H}$  NMR change of the 3',4'-dimethoxy PMFs, to provide useful references for the research of PMFs.

**Key words:** polymethoxyflavones; biological activity;  $^1\text{H}$  NMR

黄酮类化合物主要指母核为 2-苯基苯- $\gamma$ -吡喃酮类化合物, 其基本骨架为  $\text{C}_6\text{-C}_3\text{-C}_6$ 。黄酮类化合物多以羟基、甲氧基、糖基取代的衍生物存在于自然界, 由于 PMFs 甲基化程度高, 相对于多羟基黄酮类化合物和糖苷类黄酮化合物其脂溶性较好, 口服生物利用度高<sup>[1]</sup>。多甲氧基黄酮(PMFs) 是 2-苯基苯- $\gamma$ -吡喃酮骨架结构上 3,4,5,6,7,8,2',3',4',5',6' 位置上有四个或者四个以上甲氧基黄酮化合物的通俗用语<sup>[2]</sup>, 是一类具有低极性平面结构的化合物。它们被发现主要存在于柑橘和甜橙的果皮中。多甲氧基黄酮(PMFs) 被广泛的关注主要是因为其广泛的生物活性, 主要包含抗炎症<sup>[3,4]</sup>、抗氧化<sup>[5]</sup>、抗癌<sup>[6,7]</sup>、抗动脉粥样硬化<sup>[8,9]</sup>等生物活性。本文主要介绍了近年来人们从植物中分离提取得到的 B 环 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮、B 环 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮的抗癌、抗炎症、抗动脉粥样硬化活性以及 A 环和 C 环不同甲氧基或羟基取代 H 谱核磁

数据变化。

## 1 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮已分离提取成分

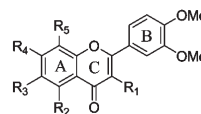


图 1 B 环 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮骨架

Fig. 1 Chemical structures of 3',4'-dimethoxy polymethoxyflavones

## 2 B 环 3',4'-甲氧基多甲氧基黄酮的生物活性

## 2.1 抗癌活性

Mitsuo Miyazawa<sup>[25]</sup> 等人从酸橙的甲醇浸膏中用二氯甲烷提取得到 sinensetin、nobiletin 两种 B 环 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮, 其发现两种化合物能抑制糖酰胺诱导的 SOS 反应, 其对鼠伤寒沙门氏菌(浓度为 0.6  $\mu\text{mol/mL}$ ) 的基因表达抑制率分别为 45% 和 25%, 对色氨酸-P-1 诱导的 SOS 反应在浓度

收稿日期: 2014-09-04 接受日期: 2014-12-02

基金项目: 广西自然科学基金(2013GXNSFAA019041); 广西研究生教育创新计划(201211106030703M02); 西南民族大学药协同创新中心资助课题(CICSEM2013-B6)

\* 通讯作者 Tel: 86-771-2913850; E-mail: huangcs@gxtc.edu.cn

表 1 已分离提取的 B 环 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮

Table 1 Isolated 3',4'-dimethoxy polymethoxyflavones

编号 No.	化合物 Compound	R1	R2	R3	R4	R5	参考文献 Ref
1	5,7,3',4'-tetramethoxyflavone		OMe		OMe		[10,11]
2	3-hydroxy-5,7,3',4'-tetramethoxyflavone	OH	OMe		OMe		[12]
3	5-hydroxy-3,7,3',4'-tetramethoxyflavone	OMe	OH		OMe		[11,13,14]
4	5-hydroxy-7,8,3',4'-tetramethoxyflavone		OH		OMe	OMe	[15]
5	5,7-dihydroxy-6,8,3',4'-tetramethoxyflavone		OH	OMe	OH	OMe	[13]
6	3,7,3',4'-tetramethoxyflavone	OMe			OMe		[15]
7	5,6,3',4'-tetramethoxyflavone		OMe	OMe			[16]
8	5-hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone		OH	OMe	OMe		[12,17,18]
9	5,6,7,3',4'-pentamethoxyflavone (sinensetin)		OMe	OMe	OMe		[13,17,19,20]
10	6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone			OMe	OMe	OMe	[12,13]
11	5,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone		OMe		OMe	OMe	[12,13,16]
12	3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone	OMe	OMe		OMe		[11,12]
13	5-hydroxy-3,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone	OMe	OH		OMe	OMe	[12,14,15]
14	5-hydroxy-6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone		OH	OMe	OMe	OMe	[13,14,17]
15	5-hydroxy-3,6,7,3',4'-pentamethoxyflavone	OMe	OH	OMe	OMe		[15,21]
16	7-hydroxy-3,5,6,3',4'-pentamethoxyflavone	OMe	OMe	OMe	OH		[18,19]
17	5,7-dihydroxy-3,6,8,3',4'-pentamethoxyflavone	OMe	OH	OMe	OH	OMe	[15,18]
18	5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone (nobiletin)		OMe	OMe	OMe	OMe	[13,17,19]
19	3-hydroxy-5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	[13,18,22]
20	3,5,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone	OMe	OMe		OMe	OMe	[12,13]
21	7-hydroxy-3,5,6,8,3',4'-hexamethoxyflavone	OMe	OMe	OMe	OH	OMe	[13,16,18]
22	5-hydroxy-3,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone	OMe	OH	OMe	OMe	OMe	[13,14,19]
23	3,5,6,7,3',4'-hexamethoxyflavone (heptamethoxyflavone)	OMe	OMe	OMe	OMe		[13,18]
24	3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone (natsudaikai)	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	[12,19,22]
25	6-hydroxy-5,7,3',4'-tetramethoxyflavone		OMe	OH	OMe		[23]
26	3,5,6,8,3',4'-hexamethoxyflavone	OMe	OMe	OMe		OMe	[13]
27	7-hydroxy-5,6,8,3',4'-pentamethoxyflavone		OMe	OMe	OH	OMe	[13]
28	5,8-hydroxy-3,7,3',4'-tetramethoxyflavone	OMe	OH		OMe	OH	[12]
29	5,7-dihydroxy-6,8,3',4'-tetramethoxyflavone		OH	OMe	OH	OMe	[15]
30	5,6-dihydroxy-7,8,3',4'-tetramethoxyflavone		OH	OH	OMe	OMe	[24]
31	5-hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone		OH	OMe	OMe		[24]
32	5,7-hydroxy-3,8,3',4'-tetramethoxyflavone	OMe	OH		OH	OMe	[24]

为 0.3  $\mu\text{mol/mL}$  时抑制率分别为 63% 和 54%。Satorn Kawai<sup>[22]</sup> 等从柑橘属的果汁中分离出四种多甲氧基黄酮其中包含三种 B 环 3',4'-二甲氧基多甲氧基黄酮分别为 nobiletin、heptamethoxyflavone、natsudaikai 其分别对 HL-60 细胞的  $\text{IC}_{50}$  为 13.4、12.7、

8.0  $\mu\text{M}$ 。Juvale K<sup>[26]</sup> 等人对合成的一系列黄酮化合物进行 Hoechst 33342 和 pheophorbide A 在抗药性的乳腺癌细胞积累试验得到化合物 3 和化合物 12 的  $\text{IC}_{50}$  分别为 0.540、0.822  $\mu\text{M}$ ，并通过实验数据得到 B 环 3',4' 位被甲氧基同时取代时能增加活性。

## 2.2 抗炎活性

Satoshi Okuyama<sup>[27]</sup>等人从柑橘属果汁中分离的到化合物 24, 其对 LPS 引起的人体单核细胞炎症和注射 LPS 引起的小鼠炎症有抑制作用。化合物 22<sup>[3]</sup>能抑制在 TPA 诱导下 NOS 和 COX-2 在小鼠皮肤表达。在 TPA 刺激下 (10 nM) 导致皮肤水肿  $21.2 \pm 0.8 \mu\text{m}$ , 皮肤增厚  $113.2 \pm 8.5 \mu\text{m}$ , 当化合物 22 (1  $\mu\text{M}$ ) 加入到 TPA 中是皮肤水肿  $13.7 \pm 1.8 \mu\text{m}$ , 皮肤增厚  $81.0 \pm 11.3 \mu\text{m}$ , 而且当用量加大到 3  $\mu\text{M}$  时皮肤水肿  $11.8 \pm 1.7 \mu\text{m}$ , 皮肤水肿  $61.5 \pm 7.8 \mu\text{m}$ 。Chutha Sae-wong<sup>[28]</sup>从 *Kaempferia parviflora* 的乙醇浸膏中提取得到化合物 2, 通过 LPS 诱导的 iNOS 和 COX-2 基因表达实验可知化合物 2 减少细胞中 iNOS mRNA 水平同时能够抑制 COX-2 mRNA 的表达。

## 2.3 抗动脉粥样硬化活性

Elzbieta M<sup>[29]</sup>将仓鼠饮食中加入 10% 的 Tan/

Nob (1:1) 能明显的观察到仓鼠血脂和 VLDL + LDL 胆固醇各自显著减少 19% 和 23%。Tankeshi Saito<sup>[30]</sup>等研究发现 nobiletin 提高了 30  $\mu\text{M}$  的细胞内脂滴的积累, 最多的时候能达到 60  $\mu\text{M}$ , 由此表明川陈皮素可以刺激脂肪细胞的分化。同时通过测定体系中甘油在 6 h 和 9 h 的变化得到川陈皮素不仅能够分化脂肪细胞同时还能促进脂肪细胞的分解。Azuma Toshiaki<sup>[31]</sup>等从 *Kaempferia parviflora* 的二氯甲烷浸膏中提取得到 14 种甲氧基黄酮化合物, 其中包含三种 B 环 3',4'-二甲氧基黄酮, 通过对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制率的测定得到化合物 12 和化合物 1 抑制率分别为  $\text{IC}_{50}$  64.3  $\mu\text{M}$ 、20.4  $\mu\text{M}$ , 并与其他甲氧基黄酮的抑制率进行对比得到 3',4'-二甲氧基黄酮比 4'-甲氧基黄酮对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性好。

## 3 A 环 C 环不同甲氧基、羟基取代 H 谱核磁变化

表 2 化合物<sup>1</sup>H NMR 数据

Table 2 <sup>1</sup>H NMR data of compounds with different substituents

No.	H-3	H-5	H-6	H-8	H-2'	H-5'	H-6'	OCH <sub>2</sub> -H	Ref
1	6.62(s)		6.39 (d, J=2 Hz)	6.58 (d, J=2 Hz)	7.33 (d, J=2 Hz)	6.97 (d, J=8 Hz)	7.52 (dd, J=8, 2 Hz)	3.93 3.96 3.97 3.98	[7]
5	6.60 (s)				7.40 (d, J=2.4 Hz)	7.10 (d, J=8.5 Hz)	7.52 (dd, J=8.5, 2.4 Hz)	4.10 3.99 3.97 3.94	[9]
10	6.78 (s)	7.20 (s)			7.54 (d, J=2.0 Hz)	7.11 (d, J=8.5 Hz)	7.65 (dd, J=8.5, 2.0 Hz)	3.81 3.96 3.77 3.89 3.85	[9]
12			6.33 (d, J=1.8 Hz)	6.49 (d, J=1.8 Hz)	7.73 (m)	6.97 (d, J=8.8 Hz)	7.73 (m)	3.86 3.89 3.95 3.95	[7]
14	6.61 (s)				7.42 (d, J=2.1 Hz)	6.99 (d, J=9.0 Hz)	7.58 (dd, J=2.1, 9.0 Hz)	4.12 3.99 3.99 3.97 3.96	[9]
18	6.61 (s)				7.40 (d, J=2.0 Hz)	7.00 (d, J=8.0 Hz)	7.57 (dd, J=2.0, 8.0 Hz)	3.96 3.96 3.97 3.98 4.04 4.10	[9]

					4.11	
					4.03	
19		7.90	7.03	7.91	3.98	[9]
		(d, J=2.0 Hz)	(d, J=9.0 Hz)	(dd, J=9.0, 2.0 Hz)	3.97	
					3.96	
					3.95	
					3.90	
					3.94	
20	6.43	7.84	7.01	7.86	3.97	[9]
	(s)	(d, J=2.0 Hz)	(d, J=8.0 Hz)	(dd, J=2.0, 8.0 Hz)	3.97	
					4.01	
					4.02	
					3.87	
					3.92	
23	6.75	7.70	6.89	7.71	3.97	[9]
	(s)	(d, J=2.0 Hz)	(d, J=9.0 Hz)	(dd, J=2.0, 9.0 Hz)	3.97	
					3.98	
					4.01	
					4.10	
					4.00	
					3.97	
24		7.80	7.01	7.84	3.97	[15]
		(d, J=2.4 Hz)	(d, J=8.4 Hz)	(dd, J=2.4, 8.4 Hz)	3.97	
					3.95	
					3.89	

### 3.1 3位取代

化合物 **18** 和化合物 **19** 的核磁数据可知当 3 位 H 被 OH 取代时, B 环 2' 位 H 化学位移由 7.40 ppm 移向 7.90 ppm 化学位移向低场移动, 5' 位 H 由 7.00 ppm 向 7.03 ppm 移动化学位移向低场移动, 6' 位 H 由 7.57 ppm 向 7.91 ppm 移动化学位移向低场移动, 由此可知当 3 位 H 被 OH 取代 B 环 2', 5', 6' 化学位移向低场移动, 且 2', 6' 位 H 化学位移比 5' 位明显。化合物 **1** 和化合物 **12** 核磁数据可知当 3 位 H 被 OCH<sub>3</sub> 取代时 2' 位 H 化学位移由 7.33 ppm 移向 7.73 ppm 化学位移向低场移动, 5' 位 H 化学位移无变化, 6' 位 H 化学位移由 7.52 ppm 移向 7.73 ppm 化学位移向低场移动, 由此可知当 3 位 H 被 OCH<sub>3</sub> 取代时 B 环 2', 6' 化学位移向低场移动。

### 3.2 5位取代

化合物 **10** 和化合物 **14** 核磁数据可知 2' 位 H 化学位移由 7.54 ppm 移向 7.42 ppm 化学位移向高场移动, 5' 位 H 化学位移由 7.11 ppm 移向 6.99 ppm 化学位移向高场移动, 6' 位 H 化学位移由 7.65 ppm 移向 7.58 ppm 化学位移向高场移动, 由此可知当 A 环 5 位 H 被 OH 取代, B 环 2', 5', 6' 化学位移向高场移动。

### 3.3 6位取代

化合物 **12** 和化合物 **23** 核磁数据可知 6 位 H 被 OCH<sub>3</sub> 取代 2' 位 H 化学位移由 7.73 ppm 移向 7.70

ppm 化学位移向高场移动, 5' 位 H 由 6.97 ppm 移向 6.99 ppm 化学位移向高场移动, 6' 位 H 化学位移由 7.73 ppm 移向 7.71 ppm 化学位移向高场移动。化合物 **20** 和化合物 **24** 当 6 位 H 被 OCH<sub>3</sub> 取代 2' 位 H 化学位移由 7.84 ppm 移向 7.80 ppm 化学位移向高场移动, 5' 位 H 化学位移没有变化, 6' 位 H 化学位移由 7.86 ppm 移向 7.84 ppm 化学位移向高场移动。由两组化合物 H 核磁数据可知当 A 环 6 位 H 被 OCH<sub>3</sub> 取代 B 环 2', 5', 6' 位 H 化学位移变化不明显。

### 3.4 7位取代

化合物 **14** 和化合物 **5** 核磁数据可知当 7 位 OCH<sub>3</sub> 被 OH 取代 2' 位 H 化学位移由 7.42 ppm 移向 7.40 ppm 化学位移向高场移动, 5' 位 H 化学位移由 6.99 ppm 移向 7.10 ppm 化学位移向低场移动, 6' 位 H 化学位移由 7.58 ppm 移向 7.52 ppm 化学位移向高场移动。由此可知当 A 环 7 位 OCH<sub>3</sub> 被 OH 取代 B 环 2', 6' 位 H 化学位移向高场移动变化不明显, 但 5' 位 H 化学位移向低场移动。

### 3.5 8位取代

化合物 **23** 和化合物 **24** 核磁数据可知当 8 位 H 被 OCH<sub>3</sub> 取代 2' 位 H 化学位移由 7.70 ppm 移向 7.80 ppm 化学位移向低场移动, 5' 位 H 化学位移由 6.99 ppm 移向 7.01 ppm 化学位移向低场移动, 6' 位 H 化学位移由 7.71 ppm 移向 7.84 ppm 化学位移向

低场移动,由此可见当A环8位H被甲氧基取代后B环2',5',6'位H化学位移向低场移动但2',6'位H化学位移比5'位H化学位移移动明显。

## 4 结语

多甲氧基黄酮在植物中广泛分布,不同科属的多甲氧基黄酮有不同的结构特性。现代药理研究表明多甲氧基黄酮在抗炎,抗氧化,抗动脉硬化,抗突变,抗癌等方面有显著地生物活性,因此多甲氧基黄酮作为人类的抗癌剂,抗诱变剂,抗氧化剂等方面有很好的前景。本文对目前分离得到最多的B环3',4'多甲氧基黄酮的生物活性及其A环,C环不同甲基或羟基取代对B环上氢的化学位移变化进行了初步总结。以期多甲氧基黄酮的分离、开发提供参考。

### 参考文献

- Zhou D, *et al.* UPLC/Q-TOFMS/MS as a powerful technique for rapid identification of polymethoxylated flavones in *Fructus aurantii*. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 50: 2-8.
- Ooghe WC, *et al.* Characterization of orange juice (*Citrus sinensis*) by polymethoxylated flavones. *J Agric Food Chem*, 1994, 42: 2191-2195.
- Lai C, *et al.* Inhibitory effect of citrus 5-hydroxy-3, 6, 7, 8, 3', 4'-hexamethoxyflavone on 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate-induced skin inflammation and tumor promotion in mice. *Carcinogenesis*, 2007, 28: 2581-2588.
- During A, Larondelle Y. The O-methylation of chrysin markedly improves its intestinal anti-inflammatory properties; Structure-activity relationships of flavones. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86: 1739-1746.
- Jakhar R, *et al.* 3, 5, 7, 3', 4'-pentamethoxyflavone, a quercetin derivative protects DNA from oxidative challenges; potential mechanism of action. *J Photochem Photobiol B*, 2014, 103: 96-103.
- Chirumbolo S. Anticancer properties of the flavone wogonin. *Toxicology*, 2013, 314: 60-64.
- Ko H, *et al.* Preparation of a polymethoxyflavone-rich fraction (PRF) of *Citrus sunki* Hort. ex Tanaka and its antiproliferative effects. *Food Chem*, 2010, 123: 484-488.
- Guo SS (郭珊珊). Anti-inflammatory effects and associated molecular mechanisms of polymethoxyflavones. ShanDong: Ocean University of China (中国海洋大学), PhD. 2012.
- Li S, *et al.* Chemistry and health effects of polymethoxyflavones and hydroxylated polymethoxyflavones. *J Funct Foods*, 2009, 1: 2-12.
- Kawaii S, *et al.* Relationship between structure and antiproliferative activity of polymethoxyflavones towards HL60 cells. *Anticancer Res*, 2012, 32: 5239-5244.
- Wongsrikaew N, *et al.* Supercritical CO<sub>2</sub> for efficient extraction of polymethoxyflavones in *Kaempferia parviflora*. *J Korean Soc*, 2011, 54: 1008-1011.
- Manthey JA, Guthrie N. Antiproliferative activities of citrus flavonoids against six human cancer cell lines. *J Agric Food Chem*, 2002, 50: 5837-5843.
- Uckoo RM, *et al.* Chromatographic Techniques for the Separation of Polymethoxyflavones from Citrus. Washington: ACS Symposium Series, 2012. Vol 1093, 3-15.
- Li S, *et al.* Hydroxylated polymethoxyflavones and methylated flavonoids in sweet orange. *J Agric Food Chem*, 2006, 54: 4176-4185.
- Song JL (宋家玲), *et al.* Advances on research of polymethoxylated flavones. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2012, 17: 308-313.
- Manthey JA, *et al.* Polymethoxylated flavones derived from citrus suppress tumor necrosis factor- $\alpha$  expression by human monocytes. *J Nat Prod*, 1999, 62: 441-444.
- Chen J, Montanari AM. Isolation and identification of new polymethoxyflavonoids from dancy tangerine leaves. *J Agric Food Chem*, 1998, 46: 1235-1238.
- Wang L (王磊), *et al.* Research progress on biological activities and applications of polymethoxyflavonoids from citrus. *Food Sci* (食品科学), 2009, 07: 285-290.
- Chen J, *et al.* Two New polymethoxylated flavones, a class of compounds with potential anticancer activity, isolated from cold pressed dancy tangerine peel oil solids. *J Agric Food Chem*, 1997, 45: 364-368.
- Yu B (于波), *et al.* Isolation and purification of six polymethoxyflavones from pericarpium citri reticulatae viride by high-speed counter-current chromatography. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2010, 03: 425-429.
- Sergeev IN, *et al.* Apoptosis-inducing activity of hydroxylated polymethoxyflavones and polymethoxyflavones from orange peel in human breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51: 1478-1484.
- Kawaii S, *et al.* Anticancer activity and flavonoid content of various citrus juices. Washington: ACS Symposium Series, 2003. Vol 871, 76-89.
- Wei G, *et al.* Identification of sinensetin metabolites in rat urine by an isotope-labeling method and ultrahigh-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 5016-5021.