

白藜芦醇的结构修饰与生物活性研究进展

韩 丽, 李鸿鹏, 李文玲*

(兰州交通大学化学与生物工程学院, 甘肃 兰州 730070)

摘要: 天然白藜芦醇具有抗癌、抗氧化、诱导细胞凋亡等广泛的生物活性, 但其成药性差、代谢快、靶点的选择性和生物利用度低, 使其应用价值受到限制。研究表明, 对天然活性先导化合物进行结构修饰以改善其药理作用, 是目前开发药物的一种新策略。为了提高白藜芦醇的生物利用度, 许多研究者致力于白藜芦醇衍生物和类似物的合成及活性的评价, 对白藜芦醇分子结构中的酚羟基、双键和苯环等进行化学修饰, 揭示各官能团之间的相互作用和构效关系。本文综述了近10年来白藜芦醇单体衍生物的化学结构、合成方法、生物作用机制和相关治疗应用, 尤其是抗癌方面的作用, 对此类新药的研发具有一定参考价值。

关键词: 白藜芦醇; 结构修饰; 白藜芦醇衍生物; 抗癌; 生物活性

中图分类号: R916 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)11-2558-12

Research advances on structural modifications to resveratrol and their effect on biological activities

HAN Li, LI Hong-peng, LI Wen-ling*

(College of Chemical and Biological Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou 730070, China)

Abstract: Resveratrol possesses a wide range of biological activities, such as anti-cancer, anti-oxidation, induction of apoptosis, etc., but its poor drug properties, rapid metabolism, low target selectivity and bioavailability limit its application value. Studies have shown that modification of the structure of natural compounds can improve their pharmacological activities. To improve the bioavailability of resveratrol, many researchers have undertaken the synthesis and activity evaluation of resveratrol derivatives and analogues. They have modified the phenolic hydroxyl groups, double bonds and benzene ring of resveratrol so as to further understand the interactions among functional groups and its structure-activity relationship. In this paper, we review the chemical structures, synthetic methods and mechanisms of biological activity of resveratrol monomer derivatives as well as their related therapeutic applications, especially in the anticancer area over the last decade. This will provide some reference value for the further research and development of resveratrol-related drugs.

Key words: resveratrol; structural modification; resveratrol derivative; anticancer; biological activity

近年来, 研究者发现从植物中提取的天然先导化合物可以作为癌症药物的辅助治疗, 在许多生物活性分子中, 白藜芦醇 **1** (resveratrol, 3,5,4'-三羟基二苯乙烯) 是一类存在于虎杖、葡萄等植物中的天然非黄酮类多酚^[1], 具有抗氧化、抗癌、抗炎、抗休克等多种生物

活性, 对心血管、神经系统等有着良好的保护作用, 尤其是抗肿瘤作用备受关注, 是一种具备开发潜力的先导化合物^[2,3]。然而, 由于 **1** 的生物半衰期短、水溶性差、靶点较多、生物利用度低等缺点^[4,5], 使其潜在的应用受到极大的限制。因此, 近年来研究人员对其结构进行修饰, 以期得到高活性的白藜芦醇衍生物用于各种疾病的治疗。

白藜芦醇衍生物, 包括天然和人工合成的两种类型。其中天然来源又分为白藜芦醇单体衍生物和低聚物, 占

收稿日期: 2020-05-13; 修回日期: 2020-06-09.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21462024).

*通讯作者 E-mail: liwl@mail.lzjtu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0745

比为1:3^[6,7]。人工合成的单体衍生物主要是以二苯乙烯为基本骨架,利用化学方法对其结构进行修饰,采用一些保护基团来修饰酚羟基,如酯基、氨基、苯磺酰基、糖苷等;或者在其苯环上引入新的取代基,如羟基、含氮的杂环和烷氧基等基团。当然还可在两个苯环之间通过三键、苯环、咪唑、亚胺等来修饰烯键,从而增加白藜芦醇结构的稳定性,改善溶解性,并提高其生物活性。

通过对单体结构的修饰,可以更加深入地了解各官能团之间的相互作用和构效关系,为白藜芦醇衍生物的进一步开发提供新的思路。目前,已有研究者对其药理活性进行了综述^[8-11],本文在其基础上,综述了近几年来白藜芦醇单体衍生物及类似物的合成方法以及相关生物活性。

1 白藜芦醇的结构修饰

1.1 对酚羟基的修饰

化合物**1**(图1)中的3个酚羟基极易被氧化,所以尝试通过一些保护基对其酚羟基进行修饰来使其更为稳定,并研究其生物活性的变化。到目前为止,由于简单的合成和较高的药效,**1**的甲基化修饰引起了广泛的关注。Kerem等^[12]从植物中首次分离出两种**1**的甲基化衍生物,5,4'-二羟基-3-甲氧基二苯乙烯(**2**,又称松芪, pinostilbene)和3,5-二羟基-4'-甲氧基二苯乙烯(**3**),分别测试了TEAC值,均具有良好的抗氧化作用,且**2**比**3**的抗氧化能力更高,说明**1**的4'-羟基具有更强的清除自由基活性^[13,14]。**2**还可显著抑制6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的人神经母细胞瘤SH-SY5Y的神经毒性^[15],能剂量依赖性降低6-OHDA引起的乳酸脱氢酶(LDH)的释放和caspase-3的活性,且生物利用度高于**1**。而当甲氧基取代位置和数量不同时,对人体前列腺癌细胞毒性也不同^[16],**1**、**4**、**5**的IC₅₀分别为24.09、12.24、2.92 μmol·L⁻¹,**5**诱导癌细胞凋亡的能力更强。**5**还可通过抑制AP-1的DNA结合和转录活性来抑制胆固醇的摄取,调节胆固醇稳态来抑制动脉粥样硬化^[16,17]。

紫檀芪**6**(pterostilbene),是一种天然白藜芦醇二甲基类似物,在生物与药理活性方面与**1**有许多相

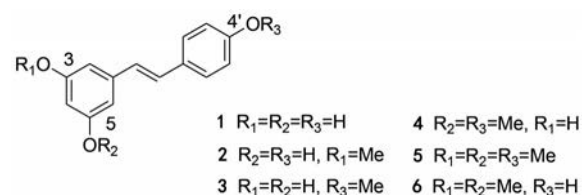
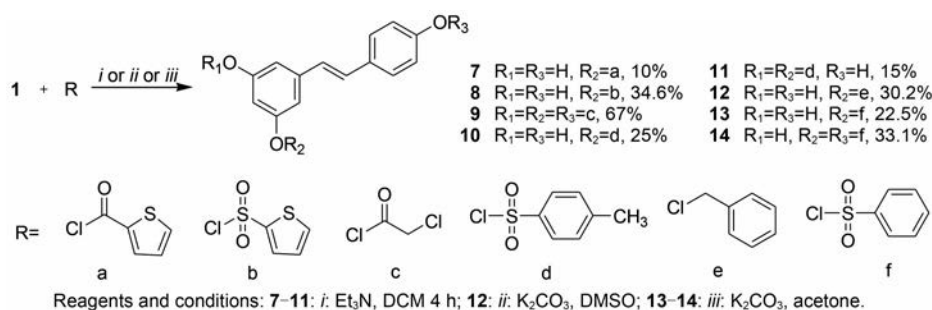


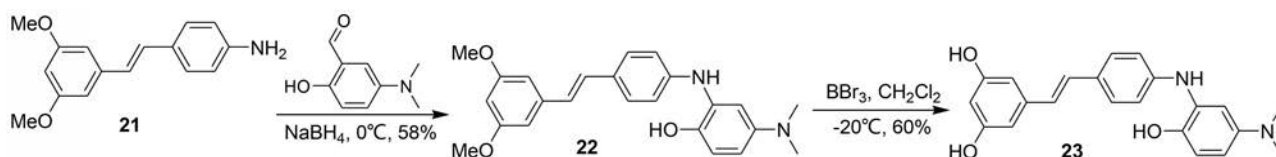
Figure 1 Resveratrol **1** and its derivatives **2-6**

似之处,如抗氧化、抗炎、抗癌、改善高血糖和降血脂等^[18]。由于两个甲氧基的存在,比**1**有更好的生物利用度、亲脂性和口服吸收性,毒性小且半衰期更长,对多种癌细胞和癌干细胞(如白血病、乳腺癌、宫颈癌等)有显著的抑制活性,在临床试验中具有潜在应用前景^[19,20]。**1**和**6**可通过下调HPV癌蛋白E6的表达,诱导caspase-3活化,上调p53蛋白水平,靶向抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移,IC₅₀分别为83.5和42.3 μmol·L⁻¹,**6**的效果是**1**的两倍^[21]。在**6**的4'-OH位置连接一些疏水性氨基酸可增加其吸收、降低其代谢的速度^[22]。

成酯拼合(合成路线1)也是目前新药的修饰方法,可提高药物的稳定性,通常的成酯试剂有酸酐、酰氯等^[23]。而引入杂环可提高分子的生物活性,**1**与不同的酰氯如2-噻吩甲酰氯、磺酰氯、苄氯等,在不同的条件下进行酯化,合成一系列酯化衍生物。化合物**7-9**表现出较好的凝血酶抑制活性^[24],IC₅₀值分别为10.43、18.31、10.90 μmol·L⁻¹,均优于**1**(IC₅₀ 25.87 μmol·L⁻¹),有望成为凝血酶抑制剂。表明在**1**的3-OH位置引入杂环化合物可能是提高其抗凝活性的一种可行策略。**9-11**对宫颈癌HeLa肿瘤细胞的抑制活性明显高于**1**(IC₅₀ 114 μmol·L⁻¹),IC₅₀值分别为22.7、70、18.0 μmol·L⁻¹,且**9**在150 μmol·L⁻¹浓度下的抑制率可达95.5%^[23]。**12**在HeLa细胞系中的IC₅₀值显示为1.41 μmol·L⁻¹,是**1**(IC₅₀ 66.25 μmol·L⁻¹)的90倍,并且毒性接近多柔比星;**13**在A549细胞中的IC₅₀值为4.38 μmol·L⁻¹,**14**在LAC细胞系中的IC₅₀值显示为5.55 μmol·L⁻¹,活性均高于**1**。而且**13**和**14**与含有芳香核的基团醚化后,其细胞毒性强于其他衍生物^[25]。



Scheme 1 Esterification of phenol groups of resveratrol



Scheme 3 Synthesis of compound 23

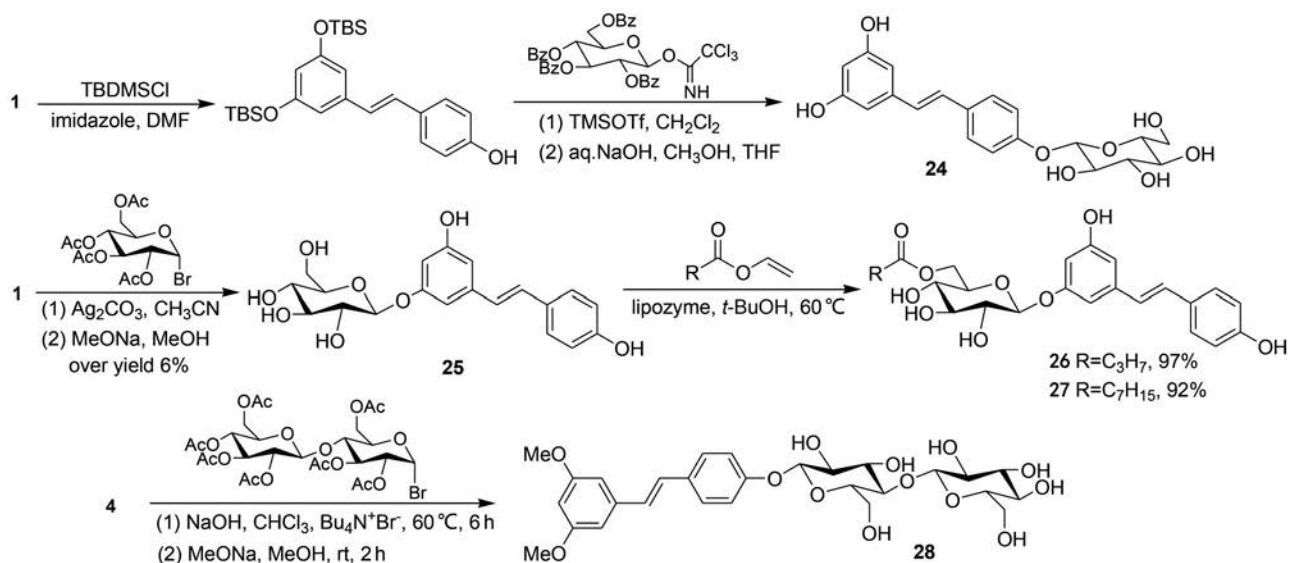
吸光度分别为4.72和4.70。同时具有更好的抗氧化活性和较低的神经毒性,是潜在的抗氧化剂和生物金属螯合剂,为阿尔茨海默症多靶点药物的开发提供参考。

由于大多数糖基的水溶性好、种类多、连接位置和方式的多样性导致其具有广泛的生物活性,因此,糖苷的修饰也被广泛地应用于各种先导化合物中^[38]。白藜芦醇糖苷是葡萄糖取代白藜芦醇单体中的酚羟基衍生出来的一类化合物,具备与白藜芦醇类似的药理作用,在保护心血管、降血脂、保肝等方面尤为突出。Larrosa等^[39]对**1**的3,5位酚羟基采用TBS进行选择保护,在4'位引入糖苷,然后脱去所有保护基合成白藜芦醇苷**24**(合成路线4),其抗炎活性强于母体**1**。而Bao等^[40]在**1**的3-OH位置引入糖苷,以乙腈为溶剂,**1**与 α -溴代四乙酰葡萄糖进行糖苷化反应,甲醇钠水解脱除乙酰基,合成了天然产物虎杖甙**25**(piceid)(合成路线4),但产率较低。文献报道^[41]**25**可通过激活MAPKs-ERK1/2或ERK5和抑制caspase-3/7活性,保护人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞免受氧化应激;其抗氧化活性在一些神经退行性疾病,如帕金森病中具有潜在的治疗潜力^[42],在运动行为和DA神经元细胞方面可达到与左旋多巴(L-dopa)相似的治疗效果。**25**进一步的衍生物**26**和**27**(合成路线4)可以阻止**1**的快速代谢,减少黏膜屏障失衡,防止腹泻,从而促进了**1**在结肠黏膜中

的作用^[39]。也可采用具有与肿瘤细胞表面受体定向结合特性的双糖来取代**1**的羟基,在红磷和溴的存在下将乙酰化麦芽糖的异头碳溴化,然后以四丁基溴化铯为相转移催化剂,期间注意温度控制在60℃,引入甲氧基取代的白藜芦醇的4'-OH位置,最后甲醇钠去除乙酰基得到双糖衍生物**28**^[43](合成路线4),可提高**1**作用肿瘤细胞的靶向性。

1.2 对双键的修饰 白藜芦醇的结构基础在于3个酚羟基,酚羟基之间能够通过C=C与2个苯环形成的共轭体系来实现相互影响,换句话说,共轭体系是二苯乙烯结构的特点。因此,在白藜芦醇结构衍生化的研究中,考虑采用其他结构来替代C=C,实现白藜芦醇衍生物的化学合成。白藜芦醇中的碳碳双键为反式构型,而将其异构化转化为顺式结构**29**(图3),在抑制 α -糖苷酶的活性方面不及反式^[44],甲基取代的互为顺反异构的**3**和**30**的抑制作用强于**1**。钯催化加氢还原**1**的双键后得到类似物**31**,在抑制TRPA1离子通道受体的表达高于**1**。而去除**1**中的双键,由3,5-二甲氧基苯基硼酸与对甲氧基溴苯,在钯催化下发生Suzuki-Miyaura偶联反应,然后脱保护得到的联苯化合物**32**并没有这种抑制活性,说明**1**中的 α,β -不饱和双键在酶抑制活性中起着重要作用。

而Docherty等^[45]将白藜芦醇的双键换成了三键,



Scheme 4 Synthesis of resveratrol glycoside derivatives 24–28

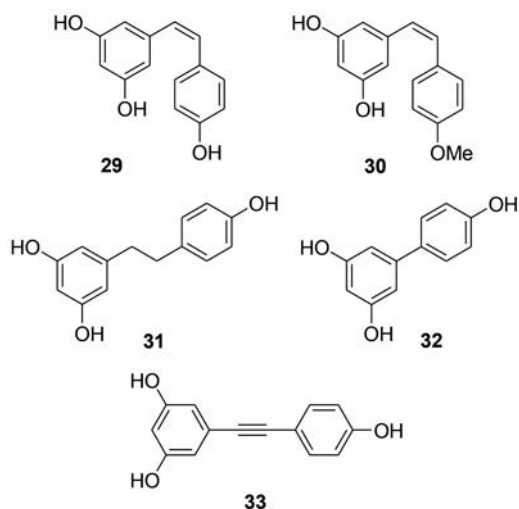


Figure 3 Structures of compounds 29–33

以 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$ 为催化剂, 二异丙基胺为溶剂的体系中, 通过两次 Sonogashira 反应交叉耦合后脱甲基得到了三键类似物 **33**, 其对 LPS 刺激的原始巨噬细胞有较好的抗炎作用^[46]。与 **1** 相比, **33** 具有较弱的抗氧化活性和较强的抑制 NF- κ B 活化和 COX-2、TNF- α 和 IL-6 生成的作用。还可以防止 LPS 诱导的线粒体膜去极化, 增加 c-Jun N 端和 p38 丝裂原激活蛋白激酶的磷酸化作用。

三苯基支架被证明是一种多用途的结构, 可用于识别小分子和研究细胞的功能和机制。Roberti 等^[47] 采用苯环替代白藜芦醇中的碳碳双键, 在四三苯膦钯和四丁基氟化铵的催化下, 通过两次 Suzuki 偶联反应后脱保护得到白藜芦醇三联苯衍生物 **34**~**36** (图 4)。其中 **36a** 和 **36** 的促凋亡活性最好, 表明三苯基结构中的邻位取代基起着重要作用。**34** 可通过阻断 G0~G1 期的细胞周期, 并诱导急性骨髓性白血病 HL60 细胞的分化, 而目前只有一种药物 (全反式维甲酸, ATRA) 可用于急性早幼粒细胞白血病 (APL) 的分化治疗。**34** 的分化作用在一定程度上不同于 ATRA, 因为后者诱导粒细胞分化, 在治疗 48 h 后不能诱导 HL60 细胞凋亡; 而 **34** 则诱导粒细胞和单核细胞分化, 可在治疗 24 h 后诱导细胞凋亡。此外, 对于 ATRA, 还没有关于巨噬细胞能够吞噬凋亡细胞地方面的报道。鉴于这些特点, **34** 为治疗急性白血病提供了线索。此外, **34** 还具有抗 HIV-1 活性, EC_{50} 为 $8.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 效果比 **1** ($\text{EC}_{50} > 75 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 显著^[48]。

越来越多的证据表明, **1** 需要较高的剂量和频繁的注射才能发挥其抑制肿瘤生长的作用, 这是因为它的生物利用度低、肠道吸收率低、半衰期短。此外, **1** 的生物活性受到其光敏性和代谢不稳定性的限制。文献报道, 用萘环取代双键得到的类似物 **37** (图 4) 可改善

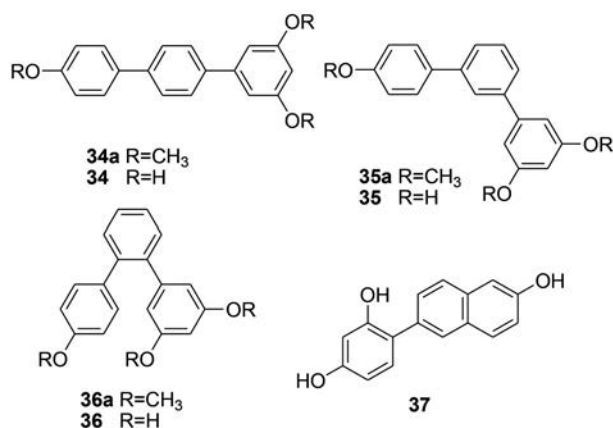


Figure 4 Structures of compounds 34–37

其光敏性和稳定性^[49], 且对多种癌细胞如前列腺癌^[50]、乳腺癌^[51]、白血病^[49]和结肠癌^[49]等发挥抗癌活性。**37** 由格氏试剂苯基溴化镁与芳卤 2-碘-6-甲氧基萘, 发生 Kumada 交叉偶联反应, 后脱甲基所得。**37** 还可抑制低氧诱导的乳腺癌细胞中 VEGF 的 mRNA 表达和分泌, 经 **37** 处理的乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 (IC_{50} 分别为 26.3 和 $48.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 表现出比 **1** (IC_{50} 分别为 88.2 和 $90.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 更高的活性, 抗增殖作用分别是 **1** 的 3.3 倍和 1.9 倍^[52]。此外, 大多数动物对 **37** 的耐受性都非常好, 有望应用于人类乳腺癌的治疗。

Bellina 等^[53] 通过过渡金属催化的区域选择性芳基化反应, 利用咪唑来取代白藜芦醇的碳碳双键, 通过苄基三乙基氯化铵作为相转移催化剂, 使溴代咪唑和芳基硼酸发生 Suzuki-Miyaura 偶联反应, 得到的产物与溴苯通过过渡金属催化的区域选择性芳基化反应, 得到化合物 **40** 及异构体 **41** (图 5), 最后脱去甲基保护得到咪唑类似物 **38** 和 **39**。比较其在抗白血病和肾癌细胞中的活性, **38** (GI_{50} 分别为 4.1 、 $8.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 表现出比 **1** (GI_{50} 分别为 15.9 、 $33.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 更高的活性, 而且抑制活性要强于其异构体 **39**, 表明咪唑在两个芳环之间的连接位置不同会使其活性不同。Vergara 等^[54] 在其基础上, 检测了 12 种白藜芦醇咪唑类似物对人卵巢癌细胞株 SKOV-3 的增殖抑制作用, 发现均可通过抑制 Akt 和 MAPK 信号、减少 IL-6 和 EGF 处理细胞的迁移, 以剂量和时间依赖性方式特异性地抑制肿瘤细胞的生长, 而不会影响正常细胞的增殖。其中, 类似物 **41** ($\text{IC}_{50} 18.21 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 **42** ($\text{IC}_{50} 24.29 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 在治疗 72 h 后显示出更好的抗增殖作用。

上文提到 **1** 的抗氧化活性主要取决于 4' 位置的羟基, 4'-羟基位置是 **1** 的主要活性位点, 3,5 位羟基的活性较小。根据价键理论, 键长越长越容易断裂, 反应活性越好。而 4' 羟基的键长最长, 因此羟基上的 H 原子

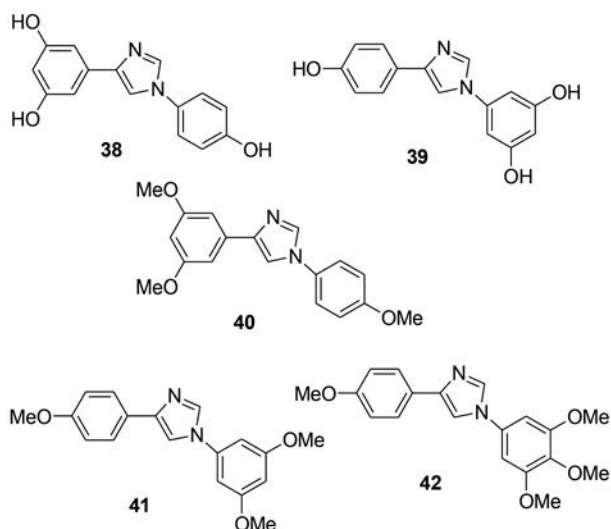


Figure 5 Structures of resveratrol imidazole analogues 38-42

更容易离去,越容易与自由基发生抽氢反应^[55]。众所周知,硒本身具有清除自由基的作用,其抗氧化、活化免疫系统和保护视力等特性引起了广泛关注。硒可通过激活人体最重要的抗氧化酶-谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),从而提高机体的抗氧化能力。尝试通过构造苯并硒杂环,得到3种白藜芦醇苯并硒衍生物43~45(图6),首次表明3种衍生物还原铁离子/抗氧化的能力均强于1,43的抗氧化活性和断链能力与水溶性维生素E相当,44在人结肠黏膜肌成纤维细胞中的抗氧化作用最强^[56]。经过对O-H键离解焓(BDE)的密度泛函法DFT计算表明,Se原子的引入使得3,5位羟基的BDE显著降低^[57]。BDE越小键就越弱,苯氧自由基能量越低越稳定,清除自由基能力越强,抗氧化性活性也就越强^[55]。

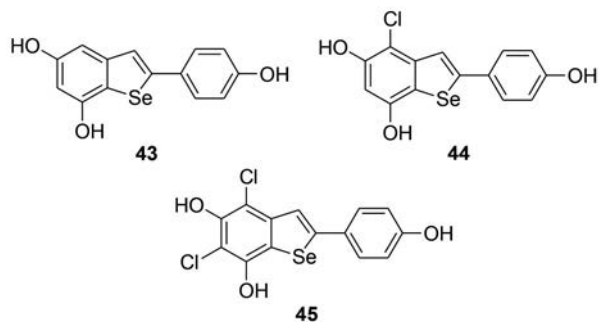


Figure 6 Structures of compounds 43-45

李文玲小组以3,5-二甲氧基-苯甲醛为原料,与不同取代基取代的对甲氧基苯乙腈通过Knoevenagel缩合、 BBr_3 脱除甲基保护得到 α -氰基白藜芦醇衍生物46、47(图7)。46具有强的抑制醌还原酶2(QR2)活性,可保护细胞免受醌类物质代谢过程中间体的损伤^[58]。

1的光稳定性差,光照条件下易转换成顺式结构,在保留3个酚羟基的基础上,尝试用酰胺键取代其双键。将3,5-二羟基苯甲酸乙酰化,三乙醇胺作碱在四氢呋喃中经甲磺酰氯处理,生成羧酸-磺酸的混合酸酐,然后与4-氨基苯酚反应,后水解得到酰胺衍生物48,可通过抑制紫外线照射降低人皮肤成纤维细胞MMP-1在蛋白水平上的表达,而1则没有活性^[59]。在添加48($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和维甲酸(RA, $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)后,MMP-1的表达水平分别比紫外光照射对照低40.6%和21.8%。由于3个羟基未被取代,所以在清除自由基和抗衰老方面与1类似。

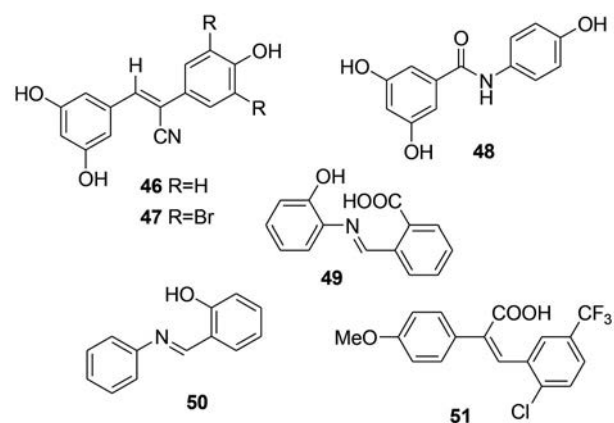


Figure 7 Structures of compounds 46-51

以乙醇为溶剂,利用碳-氮双键来连接苯环,将2-羟基苯胺、苯胺等与几种不同的芳香醛缩合,可得到一系列白藜芦醇亚胺类似物。其中类似物49能更好地抑制利什曼原虫前鞭毛体和无鞭毛体的活性, IC_{50} 分别为 <3.0 、 $15.9 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[60]。对亚胺基而言,在邻位呈现羟基对利什曼原虫更为有效,说明羟基取代对生物活性至关重要。而50具有神经保护和抗抑郁等作用^[61]。Yang等^[62]采用Perkin反应在碳-碳双键上引入羧基,以获得更好的水溶性,并对其进行了抗癌活性评价。大多数化合物对3种人癌细胞株(HepG2、A549和HeLa)具有明显的抗增殖活性。其中,51表现出最强的抑制活性和较低的细胞毒活性,通过阻断微管聚合诱导细胞凋亡,导致细胞周期阻滞于S期,对3种癌细胞的 IC_{50} 分别为 7.49 、 3.77 、 $4.79 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

1.3 对苯环的修饰 在保留白藜芦醇酚羟基的基础上,将二苯乙烯结构中的苯环以其他芳环或非芳香环替代,或者直接向白藜芦醇的苯环上引入一些其他的附加基团,可以增加分子的空间位阻,提高其抗癌、诱导细胞凋亡等活性和生物利用度,是进一步深入研究白藜芦醇结构衍生化的方向^[63]。

白藜芦醇结构中苯环上羟基数量的多少和连接位

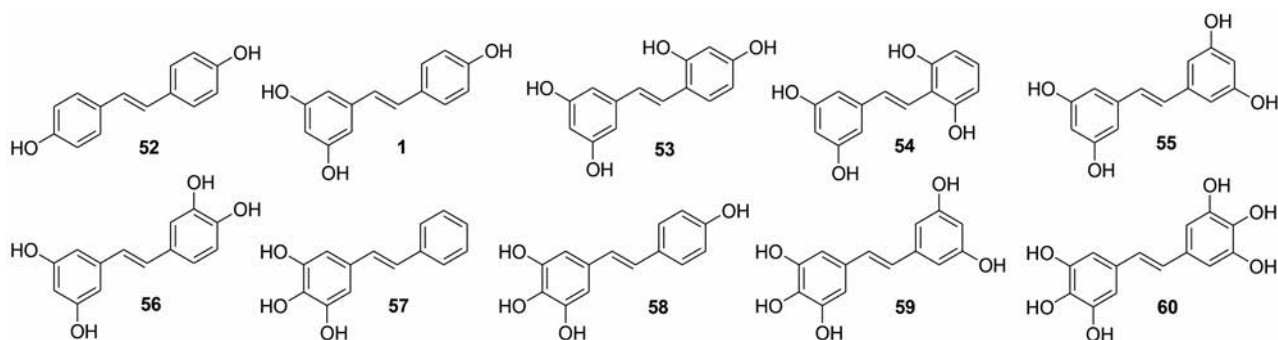


Figure 8 Structures of compounds 52–60

置的不同对清除自由基和抗氧化能力有很大的影响^[64]。通过量子化学计算方法-DFT法计算白藜芦醇多羟基衍生物 **52**~**60** (图8) 的前线轨道 E_{HOMO} 和 E_{LUMO} 以及能级差 ΔE 。羟基中氧原子 π 电子云密度越大, 吸电子能力越强, 越容易在 H 原子上吸取电子发生脱氢反应。所以抗氧化活性 4,4' 位羟基最强, 3,3' 位次之, 5,5' 位最低。 $\Delta E = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$, ΔE 越小, 电子越容易跃迁, 分子的反应活性越强。所以抗氧化性 **60** > **58** > **56** > **59** > **57** > **1** > **55**, 3,3',4,4',5,5'-六羟基二苯乙烯 **60** 的抗氧化活性最强, 说明抗氧化性和羟基的数量和取代位置有一定的关系。

研究发现由 4-羟基苯甲醛和 4-羟基苯乙酸在醋酸酐和三乙胺作用下经 Perkin 缩合而成的类似物 **52**^[65], 可有效抑制黑色素瘤细胞的迁移和侵袭, 在 G1 期诱导细胞周期阻滞和凋亡。与 **1** 和 **56** 不同的是, 治疗 48 h 后 **52** (IC_{50} 9.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对小鼠 B16-F10 黑色素瘤细胞株具有细胞毒性, 相同条件下高于 **1** (IC_{50} 64.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。除 B16-F10 黑色素瘤细胞外, 还可显著抑制 B16-F0 (小鼠黑色素瘤) 和 A375 (人类恶性黑色素瘤) 细胞的克隆生长, 且 A375 对 **52** 更敏感^[66]。

许多研究表明 **1** 具有抗 HIV 活性, 或与其他药物 (如地司他滨) 协同作用以增强其抗 HIV-1 活性, 而增加二苯乙烯环上羟基的数量可显示出比 **1** 本身更高的抗 HIV-1 活性, 如衍生物 **56**、**60**^[67]。在 130 °C 下, 3,4,5-三甲氧基苄溴与亚磷酸三乙酯经 Michaelis-Arbuzov 重排反应得到膦盐, 然后与 3,4,5-三甲氧基苯甲醛进行 Wittig-Horner 反应, 后用三溴化硼在室温下成功脱除酚醚上的甲基, 得到 **60**^[68]。**60** 可抑制病毒对宿主细胞的附着, 在 HIV 生命周期的早期阶段, 阻断早期 HIV-1

的逆转录, 阻止病毒进入细胞^[44,69-71]。**55**、**58**、**60** 对白血病细胞 Jurkat 显示出较好的细胞毒性^[69], IC_{50} 分别为 48.1、33.4、13.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 强于 **1** (58.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

氧化白藜芦醇 **53** (oxyresveratrol)、买麻藤醇 **54** (gnetol)、白皮杉醇 **56** (piceatannol)、异丹叶大黄素 **61** (isorhapontigenin) 和丹叶大黄素 **62** (rhapontigenin) (图9) 均为白藜芦醇的天然衍生物, 主要是通过带有保护基的醛或酮与磷叶立德经 Wittig 反应构建二苯乙烯骨架, 然后脱掉保护基实现其全合成。**56** 可显著降低餐后血糖的浓度, 与降糖药 acarbose 相似^[44]。**61** 和 **62** 分别脱掉 3' 位和 4' 位甲基保护可得到 **56**, **61** 的口服生物利用度高于 **1**, 可选择性抑制 ADP 诱导的血小板凝集, 其 IC_{50} 为 1.85 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而且在高达 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度下对血小板没有任何细胞毒性^[71]。

当二苯乙烯骨架上存在 3 个甲氧基时, 可提高其生物利用度和抗氧化剂活性^[72], 同时提高抗增殖活性和细胞凋亡^[73]。3 个甲氧基取代苯环的位置不同时, **63** 和 **5** 在抑制直肠癌细胞 HCT116 生长和凋亡中的能力也不同^[74]。**63** 可在较低剂量下显示出比 **5** 更强的抗增殖作用, 而且在相同抑制浓度下, **63** 可诱导 HCT116 细胞凋亡, **5** 并未观察到明显的细胞凋亡。可见邻位构型的修饰对 γ -微管蛋白有更高的特异性, 显示更强的抗癌活性。

1 可通过多种途径靶向参与调节多种细胞分子的增殖和诱导细胞凋亡^[75]。最近的一项研究表明, **1** 通过抑制大肠癌细胞 HCT116 的增殖从而诱导大肠癌细胞的凋亡。Okamoto 等^[76]发现 **1** 与咖啡酸结合的衍生物 **64** (IC_{50} 9.52 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对 HCT116 细胞的抑制作用是

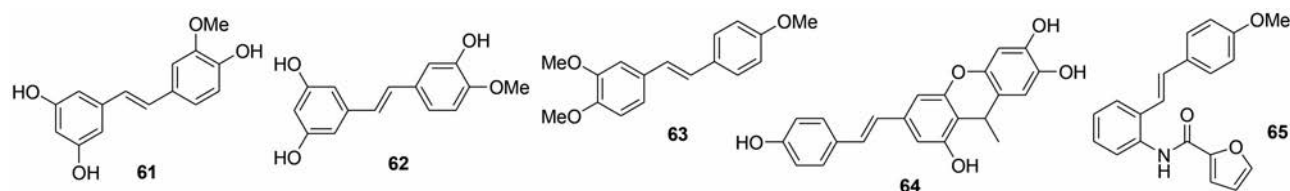


Figure 9 Structures of compounds 61–65

1 (IC_{50} 35.66 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的 4 倍, 与抗癌药物 5-氟尿嘧啶 (IC_{50} 2.39 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 几乎相同的抑制效果, 而且没有不良反应。为了探讨对结肠癌细胞的细胞毒作用的机制, 通过二苯乙烯与不同取代基连接的酰胺结合合成系列化合物^[77]。比如, 以对甲氧基苯甲醛为原料, 通过 Wittig 缩合得到的苯乙烯与杂环取代的邻碘苯酰胺发生 Heck 交叉偶联反应得到的衍生物 **65** 对结肠癌细胞 HT-29 和 HCT116 细胞表现出较好的抑制作用, IC_{50} 值分别为 11.40、2.02 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而对正常结肠细胞无细胞毒作用。其作用机制是通过激活 Fas 死亡受体、FADD、caspase 8、caspase 3、caspase 9 和 PARP 等的凋亡, 从而引起对 HCT116 细胞的细胞毒性。

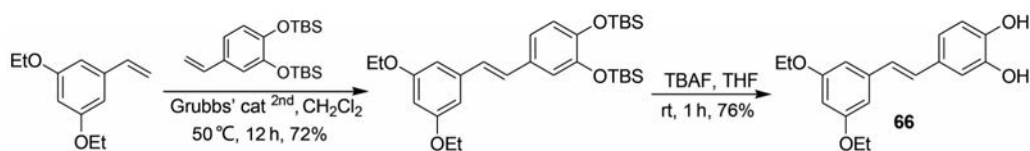
采用甲氧基取代 **1** 的 3 个酚羟基, 能显著提高其生物活性, 而 Park 等^[78]将两个苯乙烯在 Grubbs 二代催化剂的参与下发生交叉复分解反应, 后经四丁基氟化铵脱除 TBS 保护基得到二乙氧基白藜芦醇衍生物 **66** (合成路线 5)。**66** 诱导 HepG2 肝癌细胞的凋亡活性比 **1** 更好 (IC_{50} 值分别为 67.2 和 354.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 比正常人肝细胞 THLE-2 中的 IC_{50} 值 (139.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 低约 2 倍, 通过激活内质网应激和产生活性氧, 导致线粒体功能紊乱从而诱导人肝癌 HepG2 细胞死亡。

合成二苯乙烯衍生物常见的反应有: Wittig、Wittig-Horner 反应、Heck 反应、Perkin 反应、Suzuki 偶联反应等, 而 Xin 等^[79]用甲基化策略在双 (三叔丁基膦) 钯催化下, 三丁基乙烯基锡和 4-溴苯酚发生 Stille 交叉偶联反应, 氟化铯作为碱, 以几乎定量的产率得到相应的偶联产物 **67**~**70** (合成路线 6)。与 **1** 相比, 在芳香环上引

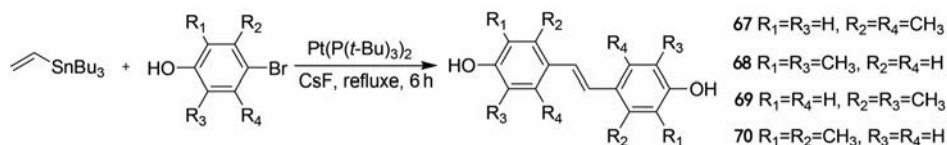
入 4 个甲基能明显改善亲油性, 有利于药物分子的吸收和代谢, 提高生物利用度。采用 MTT 法检测其在不同细胞系中的抗增殖活性, 其中化合物 **67** 的活性最好, 有更高的选择性和细胞毒性, 而且在肿瘤细胞 (MCF-7、HeLa 和 H1299) 中的抗增殖活性约为正常细胞 (MRC-5 和 UC2) 的两倍, 这证明它可以选择性地杀死肿瘤细胞。大量研究表明, 癌细胞的异常增殖与细胞周期的控制、信号转导等有关, 这可能为癌症治疗提供了潜在的靶点^[63]。而高水平的活性氧 ROS 可能通过诱导癌细胞凋亡或阻滞细胞周期, 从而抑制肿瘤的增殖, **67** 可能会增加细胞内 ROS 水平。

Puksasook 等^[80]合成了一系列烷基取代的衍生物, 发现 *C*-烷基衍生物表现出比 *O*-烷基衍生物更高的活性。其中以碳酸锂作为催化剂, 在苯环中引入 3,3-二甲基丙烯溴和顺式 2,6-二甲基-2,6-辛二烯, 合成的 *C*-烷基白藜芦醇衍生物 **71**~**76** (合成路线 7), 均表现出比 **1** 更好的抗 $A\beta$ 聚集性、抗氧化性和抗 BACE1 活性。3 种活性中 IC_{50} 最高的化合物分别为 **72** (1.06 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、**75** (20.71 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 **76** (24.99 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。然而, **74**~**76** 对 P19 衍生的神经元细胞均表现出神经毒性, 而 **72** 没有这种神经毒性, 且 **72** 的神经保护作用优于 **1**, 同时具有更强的抑制氧化应激的能力, 可作为先导化合物用于 AD 新药的开发。

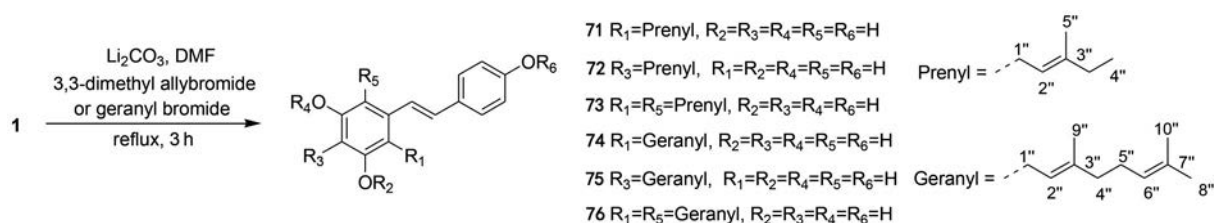
实验室通常使用 Reimer-Tiemann 反应与 Vilsmeier-Hack 反应将醛基引入酚类化合物。Reimer-Tiemann 反应采用的是碱性介质, 而 **1** 的 3 个酚羟基在碱性介质中极易被氧化, 所以 Bao 等^[40]采用后者引



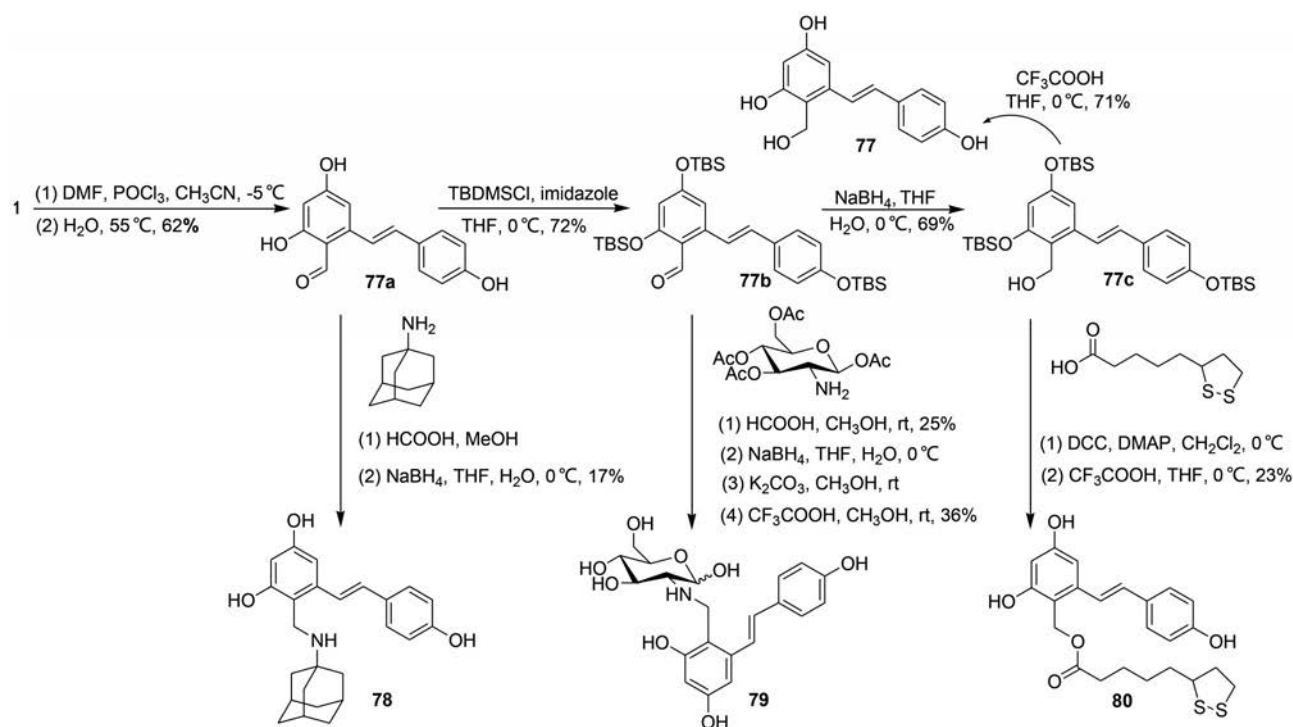
Scheme 5 Synthesis of compound **66**



Scheme 6 Synthesis of compounds **67**~**70**



Scheme 7 Synthesis of compounds **71**~**76**



Scheme 8 Synthesis of compounds 77–80

入醛基。在三氯氧磷和乙腈的混合液中对 **1** 进行甲酰化, 水解得到白藜芦醇醛 **77a** (合成路线 8); 然后在咪唑的存在下, 对 **77a** 的酚羟基进行 TBS 保护, 之后用 NaBH_4 还原, 三氟乙酸脱除 TBS 保护基得到白藜芦醇苄醇衍生物 **77**。在 **1** 的 C-2 位引入醛基后会使得 3 个酚羟基的活性降低, 因此考虑在保留酚羟基的基础上, 引入其他基团来提高其抗氧化活性。金刚烷胺具有良好的抗病毒活性, 可治疗流感^[81]以及帕金森^[82]等疾病, 其特殊的位阻效应扩大了其应用范围。胺与醛基反应可生成亚胺, 所以采用金刚烷胺与 **77a** 在甲酸存在下形成 Schiff 碱, NaBH_4 还原得到胺类衍生物 **78**, 探索形成的复合结构的抗氧化活性。

由于 **1** 的水溶性差、生物利用度低, 可在其结构中引入葡萄糖, 利用葡萄糖的水溶性提高其生物利用度, 同时保持了葡萄糖渗透生物膜的能力^[39]。然而在 **1** 的酚羟基位置引入糖基, 会影响到其淬灭自由基的性能。所以通过 **77b** 与葡萄糖胺形成糖苷化合物 **79**, 由此达到保留 **1** 的 3 个酚羟基和引入糖基的目的。硫辛酸的羧基可以连接其他化学分子, 形成含有硫辛酸片段的复合结构, 从而表现出更好的抗氧化活性。在 DCC/DMAP 催化体系中, 采用酯化反应将硫辛酸与白藜芦醇苄醇 **77c** 结合, 三氟乙酸脱除保护基得到酯类衍生物 **80**, 研究两者的协同抗氧化活性。然后比较了 3 个衍生物抑制 AAPH 引发 DNA 氧化反应的活性, 其抗氧化分子的有效计量因子 n 分别为: **1** (3.7)、**78** (3.55)、**79**

(4.97)、**80** (2.04), 说明硫辛酸只能降低而不能抑制 AAPH 引发 DNA 氧化损伤, 并没有协同效应; 而金刚烷基的引入增加了分子的位阻, 使得抗氧化分子比表面积增加, 产生了额外的抑制作用, 改善了抗氧化性能; 而引入葡萄糖胺, 其抑制活性明显高于 **1**, 增加了与 DNA 的相互作用, 产生了协同抗氧化性。由此表明: 在 **1** 的 C-2 位引入大分子基团增加其位阻对今后研究其衍生物的抗氧化作用具有很大的潜力。

2 前景与展望

综上所述, 白藜芦醇单体衍生物和白藜芦醇具有相似的生理活性和药理作用, 它们有着较高的生物利用度和较低的毒性, 在抗癌等方面的活性甚至高于母体。近年来, 对白藜芦醇衍生物及其类似物的探索研究已成为热点, 从白藜芦醇的酚羟基酯化, 到采用给电子基团如氨基、甲基等取代; 从 $\text{C}=\text{C}$ 的消除、反式到顺式的转化, 到采用吸电子基团如三键、氰基、苯环、羧基等替代 $\text{C}=\text{C}$; 从取代苯环上羟基数量的多少和连接位置的不同, 到苯环上引入其他取代基如烷基、卤素、糖苷、杂环大分子等。期望通过不同的位点修饰, 形成毒性低、较高利用度、抗癌效果更好的单体衍生物。但目前对其衍生物的研究主要集中在与单体的活性对比上, 具体的构效关系、作用机制和临床应用领域的报道相对较少。因此, 要加强衍生物药理活性在临床方面的研究, 发挥其在医学、保健护肤等领域的药用价值和治疗潜力。希望本文的总结能对相关新药的研究和开

发提供思路。

作者贡献: 韩丽是综述的主要撰写人, 完成相关文献的搜集、分析和论文初稿的撰写; 李鸿鹏参与文献的分析和整理; 李文玲是文章的构思者及通讯作者, 指导论文的写作。全体作者都阅读并同意最终的文本。

利益冲突: 本文不存在利益冲突。

References

- [1] Keylor MH, Matsuura BS, Stephenson CR. Chemistry and biology of resveratrol-derived natural products [J]. *Chem Rev*, 2015, 115: 8976-9027.
- [2] Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 493-506.
- [3] Athar M, Back JH, Kopelovich L, et al. Multiple molecular targets of resveratrol: anti-carcinogenic mechanisms [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 486: 95-102.
- [4] Zupančič Š, Lavrič Z, Kristl J. Stability and solubility of *trans*-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 196-204.
- [5] Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32: 1377-1382.
- [6] Mattio LM, Marengo M, Parravicini C, et al. Inhibition of pancreatic α -amylase by resveratrol derivatives: biological activity and molecular modelling evidence for cooperativity between viniferin enantiomers [J]. *Molecules*, 2019, 24: 3225.
- [7] Yu J, Qi J, Zhang L, et al. Using the relative abundance of characteristic product ions in UHPLC-ESI-QTOF-MS² methods to identify isomers of resveratrol oligomers in extracts of Xinjiang winegrape stems [J]. *J Chromatogr B*, 2018, 1096: 88-94.
- [8] Giancchetti E, Fierabracci A. Insights on the effects of resveratrol and some of its derivatives in cancer and autoimmunity: a molecule with a dual activity [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9: 91.
- [9] Latruffe N, Vervandier-Fasseur D. Strategic syntheses of vine and wine resveratrol derivatives to explore their effects on cell functions and dysfunctions [J]. *Diseases*, 2018, 6: 110.
- [10] Li C, Xu X, Tao Z, et al. Resveratrol derivatives: an updated patent review (2012-2015) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26: 1189-1200.
- [11] Nawaz W, Zhou Z, Deng S, et al. Therapeutic versatility of resveratrol derivatives [J]. *Nutrients*, 2017, 9: 1188.
- [12] Kerem Z, Regev-Shoshani G, Flaishman MAS, et al. Resveratrol and two monomethylated stilbenes from Israeli *Rumex bucephalophorus* and their antioxidant potential [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 1270-1272.
- [13] Stivala LA, Savio M, Carafoli F, et al. Specific structural determinants are responsible for the antioxidant activity and the cell cycle effects of resveratrol [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 22586-22594.
- [14] Marié T, Willig G, Teixeira ARS, et al. Enzymatic synthesis of resveratrol α -glycosides from β -cyclodextrin-resveratrol complex in water [J]. *ACS Sustainable Chem Eng*, 2018, 6: 5370-5380.
- [15] Chao J, Li H, Cheng KW, et al. Protective effects of pinostilbene, a resveratrol methylated derivative, against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21: 482-489.
- [16] Cardile V, Lombardo L, Spatafora C, et al. Chemo-enzymatic synthesis and cell-growth inhibition activity of resveratrol analogues [J]. *Bioorg Chem*, 2005, 33: 22-33.
- [17] Hong M, Li J, Li S, et al. Resveratrol derivative, *trans*-3,5,4'-trimethoxystilbene, prevents the developing of atherosclerotic lesions and attenuates cholesterol accumulation in macrophage foam cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64: 1901115.
- [18] Tsai HY, Ho CT, Chen YK. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene [J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25: 134-147.
- [19] Shin HJ, Han JM, Choi YS, et al. Pterostilbene suppresses both cancer cells and cancer stem-like cells in cervical cancer with superior bioavailability to resveratrol [J]. *Molecules*, 2020, 25: 228.
- [20] Lin WS, Leland JV, Ho CT, et al. Occurrence, bioavailability, anti-inflammatory, and anticancer effects of pterostilbene [J]. *J Agric Food Chem*, 2020. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b07860.
- [21] Chatterjee K, AlSharif D, Mazza C, et al. Resveratrol and pterostilbene exhibit anticancer properties involving the downregulation of HPV oncoprotein E6 in cervical cancer cells [J]. *Nutrients*, 2018, 10: 243.
- [22] Azzolini M, Mattarei A, La Spina M, et al. New natural amino acid-bearing prodrugs boost pterostilbene's oral pharmacokinetic and distribution profile [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 115: 149-158.
- [23] Jin L, Ren YJ, Du C. Synthesis and antitumor activities of resveratrol derivatives on cervical cancer HeLa cells [J]. *Chem Nat Compd*, 2015, 51: 652-655.
- [24] Yang HJ, Ren YJ, Du C, et al. Synthesis and anticoagulant bioactivity of heterocyclic derivatives of resveratrol [J]. *Chem Nat Compd*, 2018, 54: 864-868.
- [25] Hong T, Jiang W, Dong HM, et al. Synthesis and cytotoxic activities of *E*-resveratrol derivatives [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13: 375-382.
- [26] Peng W, Ma YY, Zhang K, et al. Synthesis and biological evaluation of novel resveratrol-NSAID derivatives as anti-inflammatory agents [J]. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64: 609-615.
- [27] Peterson JA, Doughty HP, Eells AJ, et al. The effects of 4'-esterified resveratrol derivatives on calcium dynamics in breast cancer cells [J]. *Molecules*, 2017, 22: 1968.
- [28] Peterson JA, Crowther CM, Andrus MB, et al. Resveratrol derivatives increase cytosolic calcium by inhibiting plasma membrane

- ATPase and inducing calcium release from the endoplasmic reticulum in prostate cancer cells [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2019, 19: 100667.
- [29] Crowell JAKP, Morrissey RL, Booth TD, et al. Resveratrol-associated renal toxicity [J]. *Toxicol Sci*, 2004, 82: 614-619.
- [30] Rocha KKR, Souza GA, Ebaid GX, et al. Resveratrol toxicity: effects on risk factors for atherosclerosis and hepatic oxidative stress in standard and high-fat diets [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47: 1362-1367.
- [31] Galati G, Sabzevari O, Wilson JX, et al. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics [J]. *Toxicology*, 2002, 177: 91-104.
- [32] Fava A, Pirritano D, Plastino M, et al. The effect of lipoic acid therapy on cognitive functioning in patients with Alzheimer's disease [J]. *J Neurodegener Dis*, 2013, 2013: 454253.
- [33] Michikoshi H, Nakamura T, Sakai K, et al. α -Lipoic acid-induced inhibition of proliferation and met phosphorylation in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 335: 472-478.
- [34] Saleh MC, Connell BJ, Rajagopal D, et al. Co-administration of resveratrol and lipoic acid, or their synthetic combination, enhances neuroprotection in a rat model of ischemia/reperfusion [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e87865.
- [35] Zheng X, Yu LY, Yao X, et al. New resveratrol derivatives containing trifluoromethyl groups including *E*-3,5-dimethoxy-2'-dimethyldiphenyl ethylene, and -3,5-dihydroxy-2'-dimethyldiphenyl ethylene, useful for adjusting immune response and protecting liver: CN, 103965027-A [P]. 2014-08-06.
- [36] Sun B, Hoshino J, Jermihov K, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of resveratrol analogues as aromatase and quinone reductase 2 inhibitors for chemoprevention of cancer [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18: 5352-5366.
- [37] Lu C, Guo Y, Yan J, et al. Design, synthesis, and evaluation of multitarget-directed resveratrol derivatives for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Med Chem*, 2013, 56: 5843-5859.
- [38] Zhu X, Schmidt RR. New principles for glycoside-bond formation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48: 1900-1934.
- [39] Larrosa M, Tome-Carneiro J, Yanez-Gascon MJ, et al. Preventive oral treatment with resveratrol pro-prodrugs drastically reduce colon inflammation in rodents [J]. *J Med Chem*, 2010, 53: 7365-7376.
- [40] Bao LL, Liu ZQ. Hybrid of resveratrol and glucosamine: an approach to enhance antioxidant effect against DNA oxidation [J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, 31: 936-944.
- [41] Potdar S, Parmar MS, Ray SD, et al. Protective effects of the resveratrol analog piceid in dopaminergic SH-SY5Y cells [J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92: 669-677.
- [42] Chen Y, Zhang D, Liao Z, et al. Anti-oxidant polydatin (piceid) protects against substantia nigral motor degeneration in multiple rodent models of Parkinson's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 4.
- [43] Sun L. Studies on the Synthesis and Biological Activity of Resveratrol Analogues and New Resveratrol Glucosides (白藜芦醇类及其新型糖苷类化合物的合成与生物活性研究) [D]. Changsha: Hunan University, 2010.
- [44] Zhang AJ, Rimando AM, Mizuno CS, et al. α -Glucosidase inhibitory effect of resveratrol and piceatannol [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 47: 86-93.
- [45] Docherty J, Tsai CC. Methods for treating subjects infected with a herpes virus: US, 6599945B2 [P]. 2003-07-29.
- [46] Antus C, Radnai B, Dombovari P, et al. Anti-inflammatory effects of a triple-bond resveratrol analog: structure and function relationship [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 748: 61-67.
- [47] Roberti M, Pizzirani D, Recanatini M, et al. Identification of a terphenyl derivative that blocks the cell cycle in the G0-G1 phase and induces differentiation in leukemia cells [J]. *J Med Chem*, 2006, 49: 3012-3018.
- [48] Clouser CL, Chauhan J, Bess MA, et al. Anti-HIV-1 activity of resveratrol derivatives and synergistic inhibition of HIV-1 by the combination of resveratrol and decitabine [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 6642-6646.
- [49] Jeong SH, Jo WS, Song S, et al. A novel resveratrol derivative, HS1793, overcomes the resistance conferred by Bcl-2 in human leukemic U937 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77: 1337-1347.
- [50] Jeong NY, Yoon YG, Rho JH, et al. The novel resveratrol analog HS-1793-induced polyploid LNCaP prostate cancer cells are vulnerable to downregulation of Bcl-xL [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38: 1597-1604.
- [51] Kim JA, Kim DH, Hossain MA, et al. HS-1793, a resveratrol analogue, induces cell cycle arrest and apoptotic cell death in human breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44: 473-480.
- [52] Kim DH, Sung B, Kim JA, et al. HS-1793, a resveratrol analogue, downregulates the expression of hypoxia-induced HIF-1 and VEGF and inhibits tumor growth of human breast cancer cells in a nude mouse xenograft model [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51: 715-723.
- [53] Bellina F, Guazzelli N, Lessi M, et al. Imidazole analogues of resveratrol: synthesis and cancer cell growth evaluation [J]. *Tetrahedron*, 2015, 71: 2298-2305.
- [54] Vergara D, De Domenico S, Tinelli A, et al. Anticancer effects of novel resveratrol analogues on human ovarian cancer cells [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13: 1131-1141.
- [55] Pei L, Zhang XN. Density function altheory study on the free radical scavenging of resveratrol [J]. *J Mol Sci (分子科学学报)*, 2016, 32: 346-352.
- [56] Domazetovic V, Fontani F, Tanini D, et al. Protective role of benzoselenophene derivatives of resveratrol on the induced oxidative stress in intestinal myofibroblasts and osteocytes [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 275: 13-21.

- [57] Tanini D, Panzella L, Amorati R, et al. Resveratrol-based benzo-selenophenes with an enhanced antioxidant and chain breaking capacity [J]. *Org Biomol Chem*, 2015, 13: 5757-5764.
- [58] Shao Z, Li X, Ran L, et al. Enzyme-mediated oxidative dimerization reactions of cyano-resveratrol analogues [J]. *Tetrahedron Lett*, 2019, 60: 151275.
- [59] Ho SR, Heung SB, Jae WY, et al. Biological activities of 3,5-dihydroxy-*N*-(4-hydroxyphenyl)benzamide: a mimic compound of *trans*-resveratrol [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2007, 28: 837-839.
- [60] Antinarelli LMR, Meinel RS, Coelho EAF, et al. Resveratrol analogues present effective antileishmanial activity against promastigotes and amastigotes from distinct *Leishmania* species by multitarget action in the parasites [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71: 1854-1863.
- [61] de Assis PM, Fávero A, Menegasso JF, et al. In silico, *in vitro* and *in vivo* studies indicate resveratrol analogue as a potential alternative for neuroinflammatory disorders [J]. *Life Sci*, 2020, 249: 117538.
- [62] Yang L, Qin X, Liu H, et al. Design, synthesis and biological evaluation of a series of new resveratrol analogues as potential anti-cancer agents [J]. *R Soc Open Sci*, 2019, 6: 190125.
- [63] Mikula Pietrasik J, Sosinska P, Wierzchowski M, et al. Synthetic resveratrol analogue, 3,3',4,4',5,5'-hexahydroxy-*trans*-stilbene, accelerates senescence in peritoneal mesothelium and promotes senescence-dependent growth of gastrointestinal cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 22483-22498.
- [64] Jiang W, Zhang L, Lu Y, et al. The study on the structure activity relationship of scavenging free radical activity of 7 kinds of natural antioxidants of resveratrols by quantum chemistry calculation [J]. *J Nanchang Univ (南昌大学学报)*, 2016, 40: 269-275.
- [65] Giada AL, Monica S, Luca F, et al. Inhibition of mammalian DNA polymerases by resveratrol: mechanism and structural determinants [J]. *Biochem J*, 2005, 389: 259-268.
- [66] Saha B, Pai GB, Subramanian M, et al. Resveratrol analogue, *trans*-4,4'-dihydroxystilbene (DHS), inhibits melanoma tumor growth and suppresses its metastatic colonization in lungs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1104-1114.
- [67] Han YS, Quashie PK, Mesplede T, et al. A resveratrol analog termed 3,3',4,4',5,5'-hexahydroxy-*trans*-stilbene is a potent HIV-1 inhibitor [J]. *J Med Virol*, 2015, 87: 2054-2060.
- [68] Murias M, Handler N, Erker T, et al. Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure-activity relationship [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 5571-5578.
- [69] Kucinska M, Piotrowska H, Luczak MW, et al. Effects of hydroxylated resveratrol analogs on oxidative stress and cancer cells death in human acute T cell leukemia cell line: prooxidative potential of hydroxylated resveratrol analogs [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 209: 96-110.
- [70] Murias M, Luczak MW, Niepsuj A, et al. Cytotoxic activity of 3,3',4,4',5,5'-hexahydroxystilbene against breast cancer cells is mediated by induction of p53 and downregulation of mitochondrial superoxide dismutase [J]. *Toxicol In Vitro*, 2008, 22: 1361-1370.
- [71] Ravishankar D, Albadawi DAI, Chaggar V, et al. Isorhapontigenin, a resveratrol analogue selectively inhibits ADP-stimulated platelet activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 862: 172627.
- [72] Rossi M, Caruso F, Antonioletti R, et al. Scavenging of hydroxyl radical by resveratrol and related natural stilbenes after hydrogen peroxide attack on DNA [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206: 175-185.
- [73] Traversi G, Fiore M, Percario Z, et al. The resveratrol analogue trimethoxystilbene inhibits cancer cell growth by inducing multipolar cell mitosis [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56: 1117-1126.
- [74] Traversi G, Staid DS, Fiore M, et al. A novel resveratrol derivative induces mitotic arrest, centrosome fragmentation and cancer cell death by inhibiting gamma-tubulin [J]. *Cell Div*, 2019, 14: 3.
- [75] Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises [J]. *J Nutr Biochem*, 2005, 16: 449-466.
- [76] Okamoto H, Matsukawa T, Doi S, et al. A novel resveratrol derivative selectively inhibits the proliferation of colorectal cancer cells with KRAS mutation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 442: 39-45.
- [77] Azmi MN, Din MF, Kee CH, et al. Design, synthesis and cytotoxic evaluation of *O*-carboxamido stilbene analogues [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 23369-23389.
- [78] Park JW, Choi WG, Lee PJ, et al. The novel resveratrol derivative 3,5-diethoxy-3',4'-dihydroxy-*trans*-stilbene induces mitochondrial ROS-mediated ER stress and cell death in human hepatoma cells *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38: 1486-1500.
- [79] Xin ZH, Yang HH, Gan YH, et al. Finding a resveratrol analogue as potential anticancer agent with apoptosis and cycle arrest [J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 3: 7.
- [80] Puksasook T, Kimura S, Tadtong S, et al. Semisynthesis and biological evaluation of prenylated resveratrol derivatives as multi-targeted agents for Alzheimer's disease [J]. *J Nat Med*, 2017, 71: 665-682.
- [81] Sakai Y, Kawaguchi A, Nagata K, et al. Analysis by metadynamics simulation of binding pathway of influenza virus M2 channel blockers [J]. *Microbiol Immunol*, 2018, 62: 34-43.
- [82] Elmer LW, Juncos JL, Singer C, et al. Pooled analyses of phase III studies of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for dyskinesia in Parkinson's disease [J]. *CNS Drugs*, 2018, 32: 387-398.