

杂环类白藜芦醇衍生物的合成及其药理作用研究综述

唐宗军, 刘海平, 马文晋

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2021年11月2日; 录用日期: 2022年6月10日; 发布日期: 2022年6月17日

摘要

白藜芦醇是众所周知的一种天然非黄酮类化合物, 存在于多种植物中, 并且具有丰富的药理作用。近年来, 受到了广大研究人员广泛的研究。尤其是以白藜芦醇为基本骨架的衍生物, 通过对其酚羟基, 苯环, 双键不同结构的修饰, 进而研究其不同药理作用的变化。含有氮、氧、硫等杂原子的杂环具有特殊的药理性质, 杂环化合物种类繁多, 在自然界中分布广泛。因此, 本文主要综述了恶唑、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑等杂环对白藜芦醇不同位置修饰的衍生物的合成及药理作用的研究。

关键词

杂环, 白藜芦醇, 合成, 活性

Synthesis and Pharmacological Action of Heterocyclic Resveratrol Derivatives: A Review

Zongjun Tang, Haiping Liu, Wenjin Ma

College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Nov. 2nd, 2021; accepted: Jun. 10th, 2022; published: Jun. 17th, 2022

Abstract

Resveratrol is a well-known natural non flavonoid compound, which exists in a variety of plants

文章引用: 唐宗军, 刘海平, 马文晋. 杂环类白藜芦醇衍生物的合成及其药理作用研究综述[J]. 有机化学研究, 2022, 10(2): 69-77. DOI: 10.12677/jocr.2022.102007

and has rich pharmacological effects. In recent years, it has been widely studied by the majority of researchers. Especially for the derivatives with resveratrol as the basic skeleton, through the modification of different structures of phenolic hydroxyl, benzene ring and double bond, we can study the changes of their different pharmacological effects. Heterocycles containing heteroatoms such as nitrogen, oxygen and sulfur have special pharmacological properties. There are many kinds of heterocyclic compounds, which are widely distributed in nature. Therefore, this paper mainly reviews the synthesis and pharmacological effects of heterocycles such as oxazole, furan, thiophene, pyrrole and imidazole on resveratrol derivatives modified at different positions.

Keywords

Heterocyclic, Resveratrol, Synthesis, Activity

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

白藜芦醇 1 (见图 1)是一种具有生物活性的天然存在的化合物,它以顺式和反式构型存在,两者都具有生物活性,尽管反式白藜芦醇的活性被认为比其顺式异构体更具潜力。有趣的是,当反式白藜芦醇暴露在紫外光下时,它会转化为顺式异构体[1]。白藜芦醇于 1940 年从白藜芦醇的根中分离出来[2]。它也存在于葡萄藤、松树、石榴、大豆和花生中[3],并表现出不同的药理活性,如抗癌、抗炎、抗菌、保护心脏、抗病毒、雌激素、保肝、保护神经等[4]-[11]。

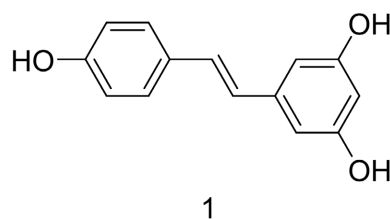


Figure 1. Structure of resveratrol
图 1. 白藜芦醇的结构

白藜芦醇作为一种天然存在的植物抗毒素,长期以来被认为在细胞生理学中具有重要的关键功能调节作用。从发现到现在,合成化学科研人员试图修饰白藜芦醇来增强生物效应,尤其包括它们的抗癌特性。如今,杂环化合物在新治疗药物的设计、发现和开发中有着重大的意义。除此之外,多种杂环化合物显示出对人类癌细胞系具有很高的抗癌活性[12] [13] [14] [15]。另一方面,一类小杂环化合物,因其显著的生物活性而受到许多研究者的关注。

何山等人[16]报告说,白藜芦醇衍生物显示出比白藜芦醇更高的抗氧化活性,可能具有预防脑和心血管疾病的潜力。合成了一系列白藜芦醇香豆素杂化衍生物,其中一些衍生物表现出比白藜芦醇更高的抗血小板聚集活性[17]。因此,白藜芦醇及其衍生物是预防或治疗某些疾病的潜在治疗剂[18]。

以下主要对恶唑、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑等杂环对白藜芦醇不同位置修饰的衍生物的合成及药理作用进行了简单的综述。

2. 杂环类白藜芦醇衍生物

2.1. 恶唑类白藜芦醇衍生物

Venakata Naresh Vemaa 等人[19],合成了一系列新的 1, 3, 4-恶二唑连接的白藜芦醇 5(a-h), 合成路线如图 2 所示。化合物 2 与溴乙酸乙酯在 DMF、 K_2CO_3 条件下得到化合物 3, 该中间体与盐酸肼在乙醇条件下, 得到酸酐肼中间体 4, 然后该中间体与不同类型的芳香酸在磷酰氯条件下, 得到高收率的不同化合物 5。

该小组经生物学研究表明, 化合物 5(a-h)显著阻止了乳腺癌细胞(MCF-7、A549、MDA-MB-231)的增殖。具体而言, 化合物 5a、和 5h 针对 MCF-7 (IC_{50} 分别为 1.56 μm 、0.45 μm)、A549 (IC_{50} 分别为 0.11 μm 、1.11 μm)和 MDA-MB-231 (IC_{50} 分别为 1.22 μm 、1.98 μm) 显示出有效抗癌活性。用吸电子取代基如 4-氯、4-溴、4-氟、4-硝基和 4-甲氧基在所有癌细胞系上显示较低活性。在苯环上有 4-氰基取代基的化合物 5h 显示出最高的抗癌活性(MCF-7 IC_{50} = 0.45 μm ; A549 IC_{50} = 1.11 μm , MDA-MB-231 IC_{50} = 1.98 μm)。

Martina Gobec 等人[20], 如图 3 所示, 研究了 9 个 1, 2, 4-恶二唑为基础的结构类似物白藜芦醇, 白藜芦醇支架的二苯乙烯桥被 1, 2, 4-恶二唑取代, 以保持这些苯环的反式二苯乙烯结构。两个芳环上取代基的修饰提供了一系列类似物。该小组还使用叔丁基过氧化氢试验评价了它们的抗氧化能力, 并通过它们对 THP-1(人体单核细胞白血病)细胞系的作用评价它们对 NF- κ B (细胞核因子 b)的抗炎作用。其中一些化合物显示出显著的抑制 NF- κ B 和 ROS (活性氧)产生的活性。具体来说, 化合物 7 结合了由 1, 2, 4-恶二唑环连接的两个对羟基苯基部分, 活性最高, 其抑制 NF- κ B 活化和清除活性氧的能力超过白藜芦醇 1。但与白藜芦醇相反, 化合物 7 显著减少了脂多糖诱导的促炎细胞因子的释放, 表明其显著的抗炎潜力。

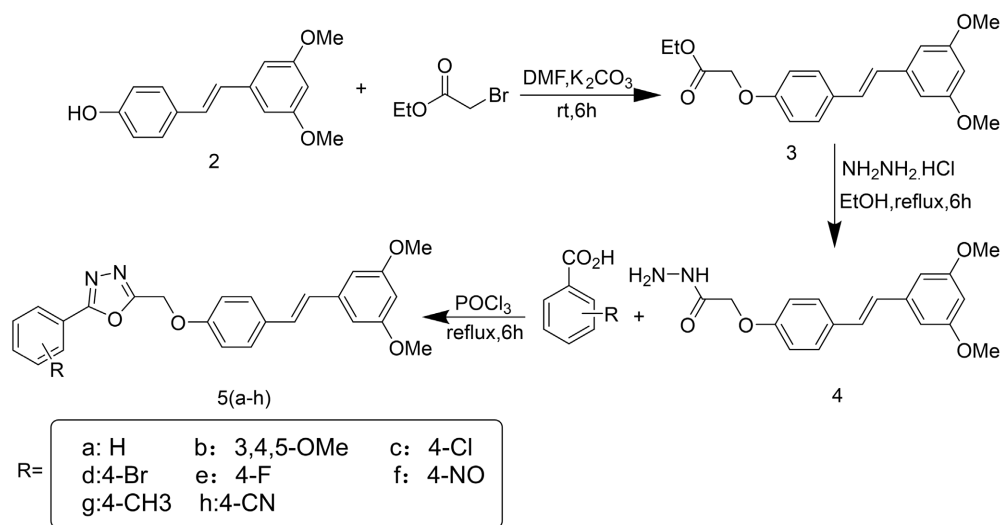


Figure 2. Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole linked Resveratrol derivatives

图 2. 1,3,4-恶二唑联白藜芦醇衍生物的合成

2.2. 咪喃、噻吩类白藜芦醇衍生物

Lu Jin 等人[21], 为了寻找具有抗癌活性的良好候选化合物, 研究了具有抗肿瘤活性的白藜芦醇分子的二苯乙烯结构骨架, 主要对苯环上的酚羟基进行了修饰; 同时, 2-咪喃甲酸是一种在细胞繁殖季节具有杀菌作用的抗生素; 2-噻吩羧酸是合成抗癌药物雷替曲塞的重要中间体。该研究小组通过在白藜芦醇

分子中引入 2-噻吩酰基和 2-咪唑甲酰基杂环结构, 如图 4 所示, 合成了五种新的白藜芦醇衍生物。白藜芦醇具有一定活性的酚羟基, 因此需要碱或酸作为催化剂与酰氯反应生成酯。当使用三乙胺作为催化剂和缚酸剂时, 二氯甲烷作为溶剂将温度控制在 25℃ 反应最佳。

该研究小组结果表明, 化合物 16 和 18 显示出比白藜芦醇更好的抗宫颈癌细胞活性, 但其他化合物 15、17 和 18 没有显示出明显的活性。在所有化合物中, 16 的抑制效果最好, 在浓度为 75 moL/L 其 IC_{50} = 26.7 moL/L 比白藜芦醇低 4.2 倍(IC_{50} = 112 moL/L)。

H. J. Yang 等人[22], 用含氧、氮和硫的不同杂环酯化白藜芦醇的羟基位置得到了白藜芦醇衍生物, 并评价了它们的抗凝血活性。一些杂环白藜芦醇衍生物表现出比白藜芦醇更好的凝血酶抑制作用。该研究为白藜芦醇杂环衍生物的合成及其凝血酶抑制作用的研究人员提供了新的指导。

白藜芦醇衍生物的合成路线如图 4 所示。以杂环羧酸和白藜芦醇为原料, 通过成酯反应制备了化合物 20-24。白藜芦醇与 2-(1H-咪唑)乙酸、2-吡啶甲酸和 2-吡嗪羧酸在 N,N-二甲基甲酰胺条件下, 以 EDCI (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)为酯化的缩合剂, DMAP (4-二甲氨基吡啶)为酯化的催化剂, 得到目标产物。化合物 25-27 是由 2-噻吩磺酰氯和白藜芦醇在室温下反应合成的。Et₃N (三乙胺)用作催化剂和缚酸剂。这些化合物的 IC_{50} 值显示出与白藜芦醇相比相对更好的抗凝血活性, 并且在化合物 17 中观察到最高的凝血酶抑制活性, IC_{50} 值为 $10.43 \pm 1.18 \mu\text{m}$, 这取决于取代基的种类和位置。含噻吩羧基和氯乙酰基(IC_{50} = $10.90 \pm 2.65 \mu\text{m}$)的白藜芦醇衍生物的抗凝血活性优于含苄基(IC_{50} = $17.72 \pm 3.17 \mu\text{m}$)和噻吩磺酰基(IC_{50} = $18.31 \pm 3.93 \mu\text{m}$)的白藜芦醇衍生物; 当 R1 的位置被噻吩取代时, 凝血酶抑制活性最佳。白藜芦醇的 R3 位置(IC_{50} = $25.87 \pm 6.66 \mu\text{m}$)在凝血酶抑制方面显示出较好的生物活性。当 R1 的位置被取代时, 该化合物表现出最高的抑制率。然而, 酚羟基取代的位置越多, 相应化合物的抑制率越低。

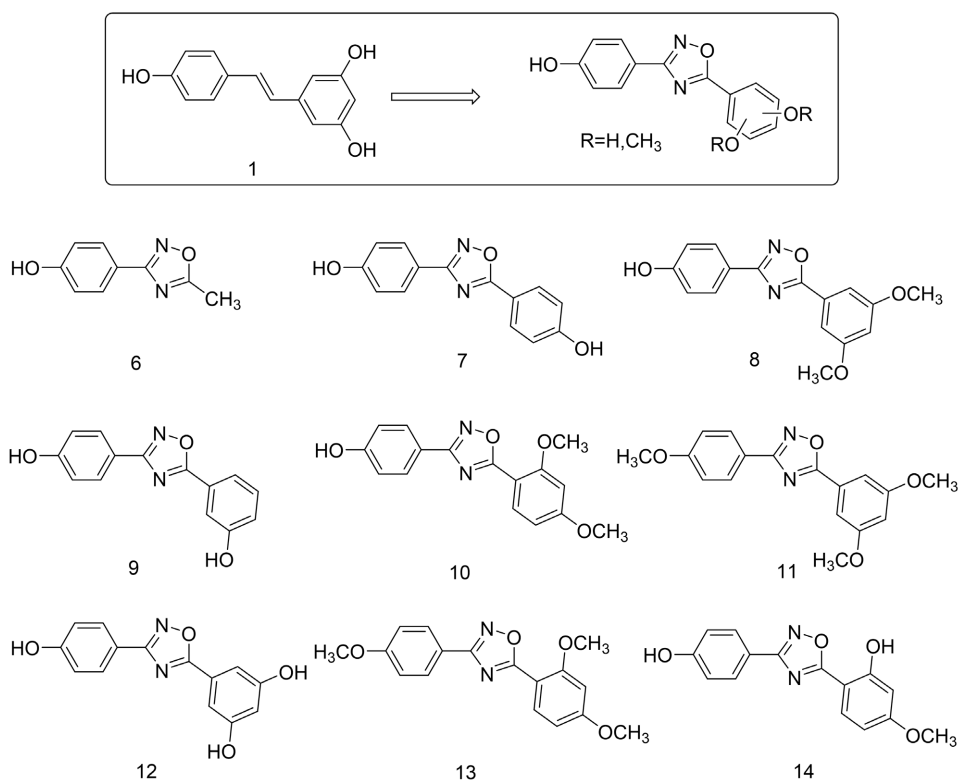


Figure 3. Structure of novel 1,2,4-oxadiazole resveratrol analogs

图 3. 新型 1,2,4-恶二唑白藜芦醇类似物的结构

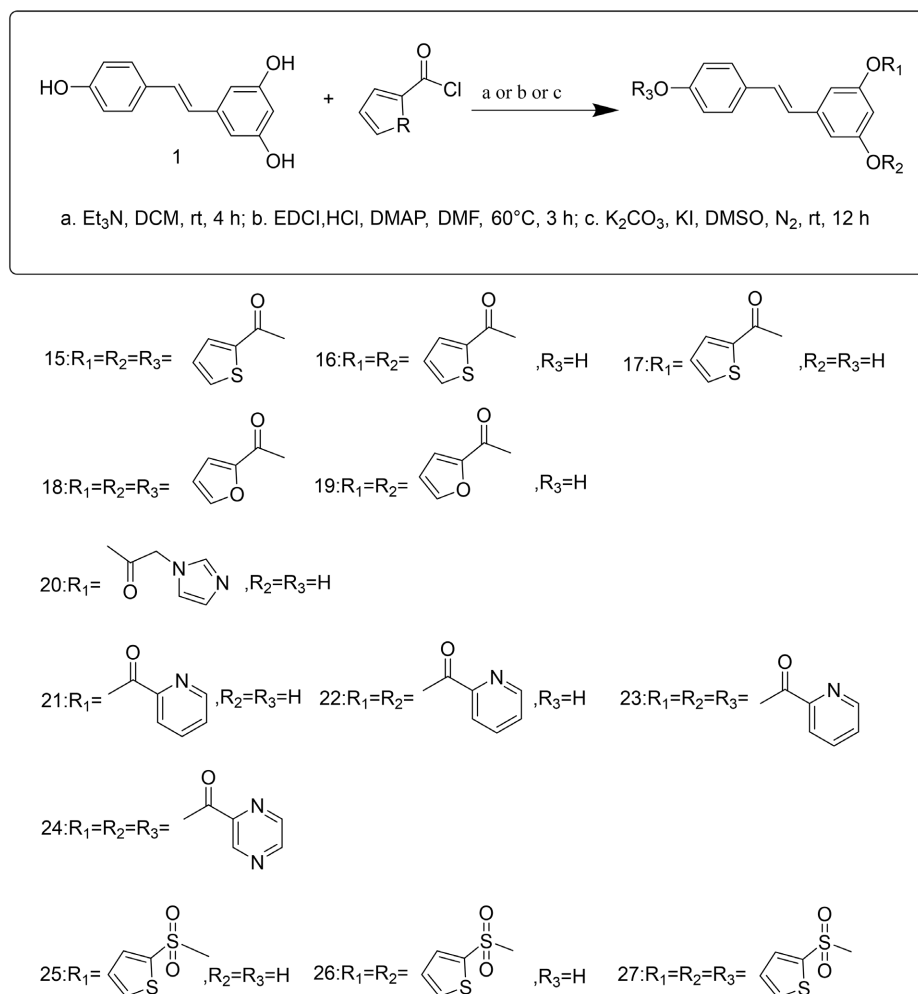


Figure 4. Derivatives of furan, thiophene, pyridine, pyrazine, imidazole and other heterocyclic rings modified with resveratrol hydroxyl groups

图 4. 呋喃、噻吩、吡啶、吡嗪、咪唑等杂环修饰白藜芦醇羟基的衍生物

2.3. 苯并吡咯类白藜芦醇衍生物

Areej Siddiqui 等人[23], 如图 5 所示, 合成了新的氮杂白藜芦醇类似物, 并评价了其对于乳腺癌细胞 (MDA-MB-231、T47D、MCF-10A) 的细胞毒活性, 其显示出优于白藜芦醇化合物的抑制活性。与 IC₅₀ 值分别为 66 μm 和 76 μm 的白藜芦醇相比, 化合物 28 在 50 μm 时对 T47D 细胞表现出 40% 的细胞毒性, 但对诱导 MDA-MB-231 细胞的细胞毒性无效。但在 50 μm 浓度下对 MCF-10A 细胞没有表现出任何细胞毒性作用, 表明其对正常乳腺细胞的安全性和对癌细胞的选择性。

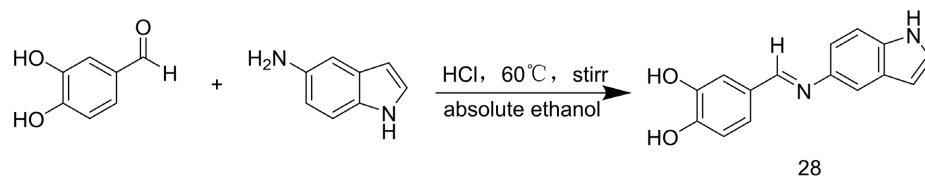


Figure 5. Synthetic scheme for Aza-resveratrol analogs

图 5. 氮杂白藜芦醇类似物的合成方案

2.4. 咪唑类白藜芦醇衍生物

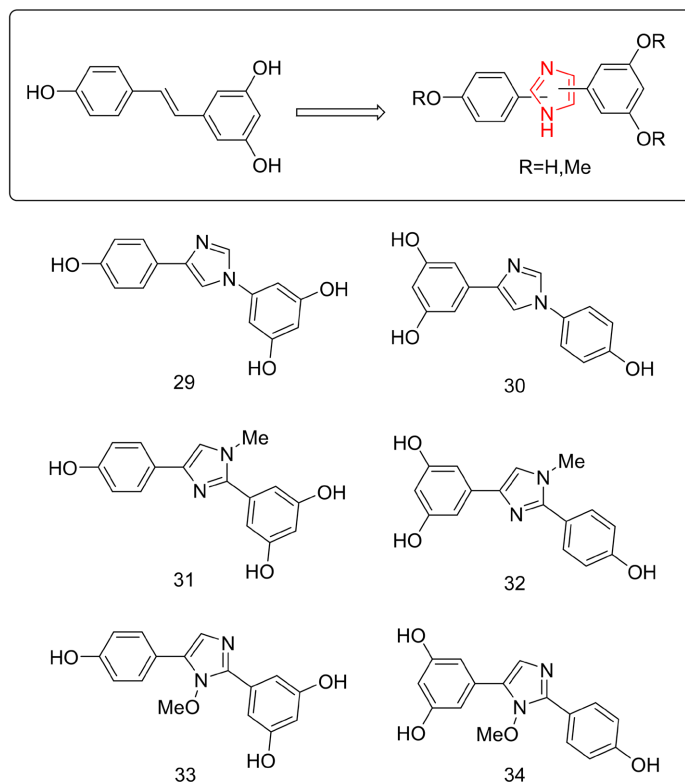


Figure 6. Structures of imidazole resveratrol derivatives

图 6. 咪唑类白藜芦醇衍生物的结构

Fabio Bellinaa 等人[24], 设计了新的白藜芦醇反式限制性类似物, 其中天然衍生物的碳碳双键被二芳基取代的咪唑类似物取代。通过涉及区域选择性过渡金属催化的碳碳和碳氮键形成, 高效地制备了一系列 1, 4-二芳基咪唑、2, 4-二芳基咪唑和 2-5-二芳基咪唑, 它们被认为是白藜芦醇的反式限制性类似物。其中两个芳基部分以 1, 3 方式连接到杂芳族核上, 以保持反式立体化学, 这种设计能提供具有改善的代谢稳定性的衍生物。

如图 6 所示, 这些结构模式(1, 4-二取代、2, 4-二取代和 2, 5-二取代)是唯一允许 4-羟基苯基和 3, 5-二羟基苯基环之间咪唑环的 1, 3 位相对空间关系的, 化合物 29-34 的合成策略是为了不仅允许制备三羟基苯基衍生物, 而且允许制备它们的甲基醚, 因为据报道羟基被甲氧基取代可能提高白藜芦醇类似物的细胞毒性和化学预防特性。该研究小组证明了用白藜芦醇双键的咪唑核心进行生物等排置换提供了一种提高体外对抗癌细胞系(NCI 60)的抗癌活性的方法, 但是这种改进在很大程度上依赖于咪唑支架上两个芳基环的相对位置。事实上, 在 NCI 选择的类似物中, 1, 4-二芳基取代的咪唑 30 对 NCI 选择的所有九种人类肿瘤细胞都具有较高的细胞毒活性, 然后是白藜芦醇本身, 事实上它比其区域异构体 29 更有效。此外, 该小组还发现 4-羟基苯基和 3, 5-二羟基苯基部分的存在本身不足以保证良好的生物活性。

Xue-Lian Meng 等人[25], 如图 7 所示, 研究比较了 15 种白藜芦醇衍生物与白藜芦醇抑制脂多糖激活的小胶质细胞产生一氧化氮的能力。该小组研究结果表明, 最有效的抑制一氧化氮产生的白藜芦醇衍生物在 α -环上具有 3, 5-二甲氧基。这种修饰可能会使化合物更亲脂性, 从而增加它们穿过细胞膜的能力。此外, 它们的高脂溶性可能会让这些化合物很容易穿过血脑屏障。这一特性表明它们可能对各种脑部疾

病具有治疗潜力。3, 5-二甲氧基修饰也可以使这些化合物比白藜芦醇更稳定, 能够发挥更持久的生物效应。研究小组给出的结果也表明用咪唑基取代白藜芦醇的 B 环, 例如在化合物 47、48 和 49 中, 增强了活性, 而通过用呋喃基、噻吩基取代 B 环(化合物 35 和 36)降低了生物活性。这表明白藜芦醇的咪唑取代衍生物可能是有效的抗炎剂。此外, 结果显示化合物 35-42 的 IC_{50} 值高于白藜芦醇, 化合物 35-39 的 IC_{50} 值高于 3,5-二羟基被甲氧基保护的白藜芦醇。这表明, 吡啶基取代的白藜芦醇衍生物抑制活化小胶质细胞产生一氧化氮的能力不如白藜芦醇。该小组进一步证实化合物 47 和 48 对小胶质细胞活化的抑制作用, 发现化合物 47 和 48 对肿瘤坏死因子 α 有更强的抑制作用, 比白藜芦醇抑制作用高。这些结果进一步证明了这些化合物对小胶质细胞活化的抑制作用。

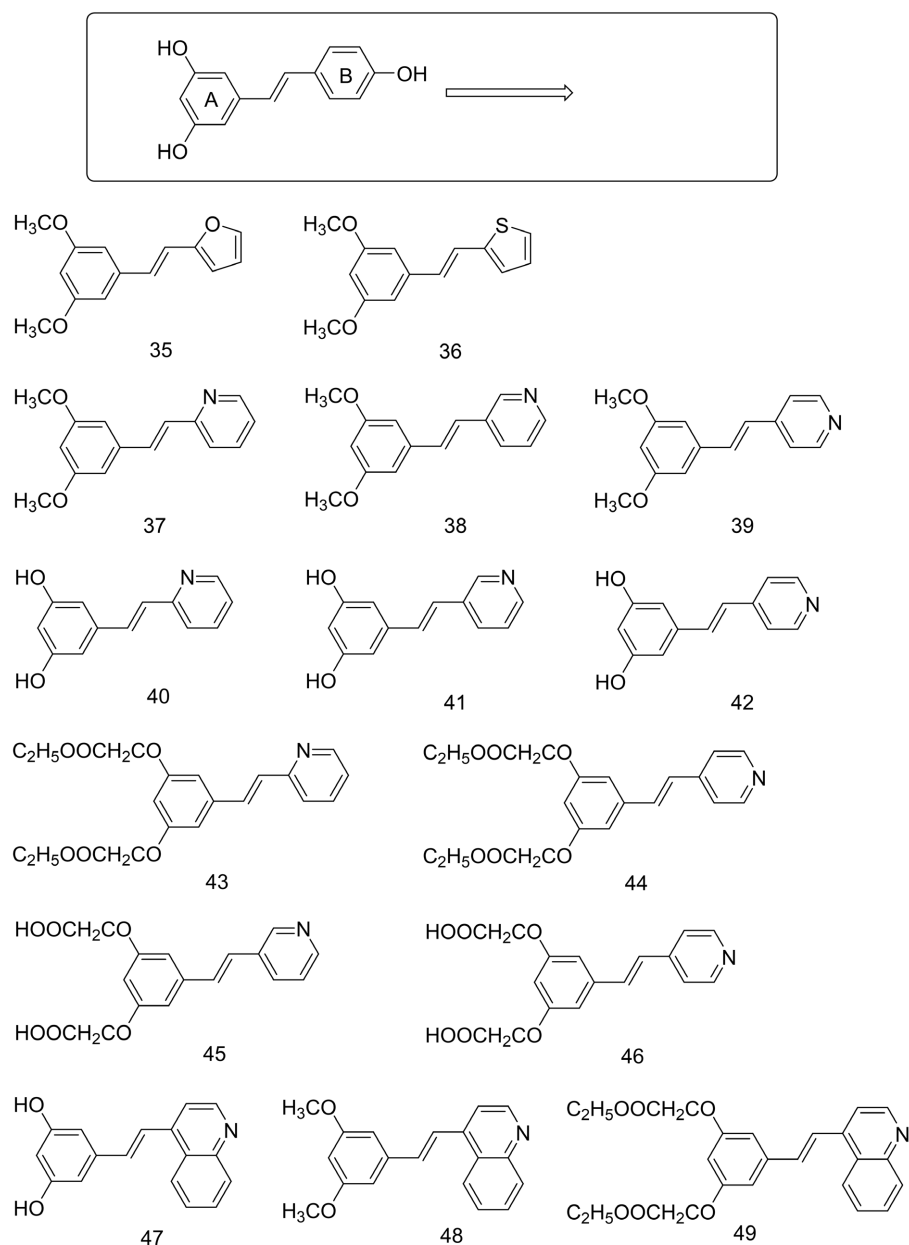


Figure 7. Structures of imidazole resveratrol derivatives

图 7. 咪唑类白藜芦醇衍生物的结构

3. 小结

大多数研究者主要集中在白藜芦醇的提取和生物功能[26], 而很少有研究者报道其亲脂性衍生物, 尤其是含有不同杂环结构的酯类, 白藜芦醇亲脂性衍生物的体外抗凝血活性研究未见报道。杂环具有化学柔性, 满足生化系统的要求。杂环中间体被广泛合成为保护基团, 可以容易地生成和去除[27]。杂环化合物因其多种生物活性而被发现是合成药物的关键结构之一[28]。白藜芦醇的化学预防特性主要归因于其抗氧化活性, 特别是其对活性氧的清除能力。众所周知, 这些自由基会对生物大分子造成氧化损伤, 导致各种疾病, 包括心血管疾病和癌症。然而, 并不是所有的生物活性都可以完全用它的抗氧化特性来解释。在本文综述的多项研究报道中, 在白藜芦醇分子中引入杂环基团后, 其衍生物的体外抗肿瘤活性强于白藜芦醇[29] [30], 这是因为白藜芦醇等芪类化合物可以抑制甚至逆转癌症[31]。

参考文献

- [1] Trela, B.C. and Waterhouse, A.L. (1996) Resveratrol: Isomeric Molar Absorptivities and Stability. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **44**, 1253-1257. <https://doi.org/10.1021/jf9504576>
- [2] Baur, J.A. and Sinclair, D.A. (2006) Therapeutic Potential of Resveratrol: The *in Vivo* Evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, **5**, 493-506. <https://doi.org/10.1038/nrd2060>
- [3] Aggarwal, B.B. and Shishodia, S. (2005) Resveratrol in Health and Disease. CRC Press, Boca Raton. <https://doi.org/10.1201/9781420026474>
- [4] Schneider, Y., Vincent, F., Duranton, B., *et al.* (2000) Anti-Proliferative Effect of Resveratrol, a Natural Component of Grapes and Wine, on Human Colonic Cancer Cells. *Cancer Letters*, **158**, 85-91. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00511-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00511-5)
- [5] Uenobe, F., Nakamura, S.I. and Miyazawa, M. (1997) Antimutagenic Effect of Resveratrol against Trp-P-1. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **373**, 197-200. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(96\)00191-1](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(96)00191-1)
- [6] Rizzoli, R., Bruyere, O., Cannata-Andia, J.B., *et al.* (2009) Management of Osteoporosis in the Elderly. *Current Medical Research & Opinion*, **25**, 2373-2387. <https://doi.org/10.1185/03007990903169262>
- [7] Shigekazu, T., Yukiko, M., Norifumi, K., *et al.* (1998) Extracellular Nucleotides Modulate the Portal Circulation with Generation of Nitric Oxide. *Hepatology Research*, **27**, 1265-1274.
- [8] Docherty, J.J., Fu, M.M.H., Stiffler, B.S., *et al.* (1999) Resveratrol Inhibition of Herpes Simplex Virus Replication. *Antiviral Research*, **43**, 145-155. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(99\)00042-X](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(99)00042-X)
- [9] Gehm, B.D., McAndrews, J.M., Chien, P.Y., *et al.* (1997) Resveratrol, a Polyphenolic Compound Found in Grapes and Wine, Is an Agonist for the Estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 14138-14143. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.14138>
- [10] Virgili, M. and Contestabile, A. (2000) Partial Neuroprotection of *in Vivo* Excitotoxic Brain Damage by Chronic Administration of the Red Wine Antioxidant Agent, Trans-Resveratrol in Rats. *Neuroscience Letters*, **281**, 123-126. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)00820-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)00820-X)
- [11] Kopp, P. (1998) Resveratrol, a Phytoestrogen Found in Red Wine. A Possible Explanation for the Conundrum of the 'French Paradox'? *European Journal of Endocrinology*, **138**, 619-620. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1380619>
- [12] Devi, E.R., Sreenivasulu, R., Rao, K.P., *et al.* (2019) Novel 1,3,4-Thiadiazole Linked Amide Derivatives of Pteridone: Synthesis and Study of Anticancer Activities. *Letters in Organic Chemistry*, **17**, 54-60. <https://doi.org/10.2174/1570178616666190528095548>
- [13] Spandana, Z., Sreenivasulu, R., Rekha, T.M., *et al.* (2019) Novel 1,3,4-Oxadiazole Fused Thiadiazole Derivatives: Synthesis and Study of Anticancer Activities. *Letters in Drug Design & Discovery*, **16**, 656-662. <https://doi.org/10.2174/1570180816666181031125946>
- [14] Kanth, B.S., Kumar, A.S., Shinde, D.B., *et al.* (2011) New Bioactive Macrocyclic Diterpenoids from *Jatropha multifida*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**, 6808-6810. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.09.032>
- [15] Sreenivasulu, R., Tej, M.B., Jadav, S.S., *et al.* (2020) Synthesis, Anticancer Evaluation and Molecular Docking Studies of 2,5-Bis(Indolyl)-1,3,4-Oxadiazoles, Nortopsentin Analogues. *Journal of Molecular Structure*, **1208**, Article ID: 127875. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127875>

- [16] He, S. and Yan, X.J. (2013) From Resveratrol to Its Derivatives: New Sources of Natural Antioxidant. *Current Medicinal Chemistry*, **20**, 1005-1017. <https://doi.org/10.2174/092986713805288941>
- [17] Quezada, E., Delogu, G., Picciau, C., *et al.* (2010) Synthesis and Vasorelaxant and Platelet Antiaggregatory Activities of a New Series of 6-Halo-3-Phenylcoumarins. *Molecules*, **15**, 270-279. <https://doi.org/10.3390/molecules15010270>
- [18] Azzolini, M., Mattarei, A., Spina, M.L., *et al.* (2015) Synthesis and Evaluation as Prodrugs of Hydrophilic Carbamate Ester Analogues of Resveratrol. *Molecular Pharmaceutics*, **12**, 3441-3454. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00464>
- [19] Vema, V.N., Kumari, B., Mandava, V.B.R., *et al.* (2020) Synthesis, Anticancer Evaluation and Molecular Docking Studies of 1,3,4-Oxadiazole Linked Resveratrol Derivatives. *Chemical Data Collections*, **30**, Article ID: 100570. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100570>
- [20] Gobec, M., Tomašič, T., Markovic, T., *et al.* (2015) Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of 1,2,4-Oxadiazole Analogs of Resveratrol. *Chemico-Biological Interactions*, **240**, 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.08.018>
- [21] Jin, L., Ren, Y.J. and Du, C. (2015) Synthesis and Antitumor Activities of Resveratrol Derivatives on Cervical Cancer Hela Cells. *Chemistry of Natural Compounds*, **51**, 652-655. <https://doi.org/10.1007/s10600-015-1377-6>
- [22] Yang, H.J., Ren, Y.J., Du, C., *et al.* (2018) Synthesis and Anticoagulant Bioactivity of Heterocyclic Derivatives of Resveratrol. *Chemistry of Natural Compounds*, **54**, 864-868. <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2500-2>
- [23] Siddiqui, A., Dandawate, P., Rub, R., *et al.* (2013) Novel Aza-Resveratrol Analogs: Synthesis, Characterization and Anticancer Activity against Breast Cancer Cell Lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 635-640. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.002>
- [24] Bellina, F., Guazzelli, N., Lessi, M., *et al.* (2015) Imidazole Analogues of Resveratrol: Synthesis and Cancer Cell Growth Evaluation. *Tetrahedron*, **71**, 2298-2305. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.02.024>
- [25] Meng, X.L., Yang, J.Y., Chen, J.L., *et al.* (2008) Effects of Resveratrol and Its Derivatives on Lipopolysaccharide-Induced Microglial Activation and Their Structure-Activity Relationships. *Chemico-Biological Interactions*, **174**, 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.04.015>
- [26] Pawlikowska-Pawlega, B., Kapral, J., Gawron, A., *et al.* (2018) Interaction of a Quercetin Derivative-Lenoside A β with Liposomal Membranes. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1860**, 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.10.027>
- [27] Majumdar, P., Pati, A., Patra, M., *et al.* (2014) ChemInform Abstract: Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. *ChemInform*, **45**, 2942-2977. <https://doi.org/10.1002/chin.201422237>
- [28] Eftekhari-Sis, B., Zirak, M. and Akbari, A. (2013) Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Chemical Reviews*, **113**, 2958-3043. <https://doi.org/10.1021/cr300176g>
- [29] Zhang, X.J., Zhu, J., Xiong, X.Y., *et al.* (2004) Synthesis of Resveratrol and Resveratrol Trinicotinate. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, **13**, 10-13.
- [30] Fan, H.T., Xiong, X.Y., Cao, W., *et al.* (2006) Effect of Resveratrol Trinicotinate versus Resveratrol against Tumors *in Vitro* and *in Vivo*. *Chinese Journal of New Drugs*, **15**, 874-878.
- [31] Liu, H.C., Dong, A.J., Gao, C., *et al.* (2008) The Design, Synthesis, and Anti-Tumor Mechanism Study of *N*-Phosphoryl Amino Acid Modified Resveratrol Analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 10013-10021. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.022>