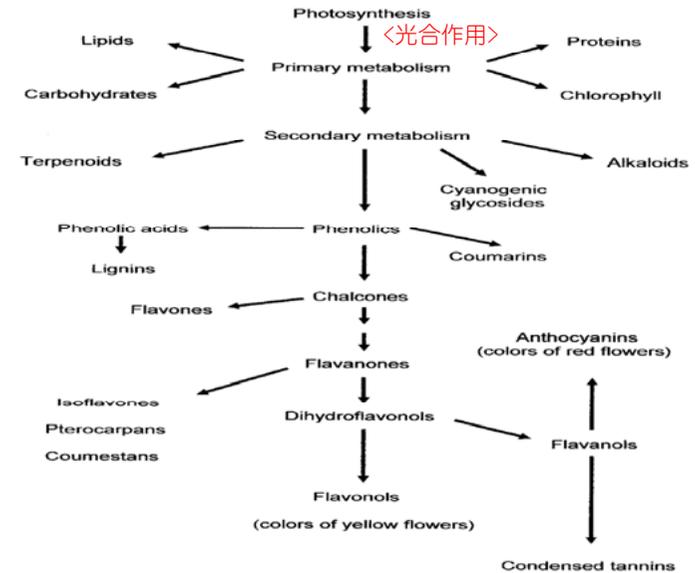


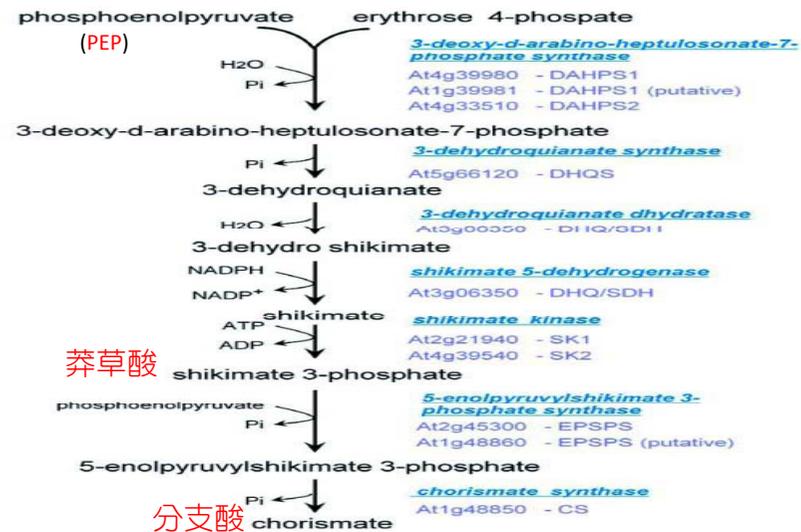
酚類物質：從化學至生物學 (Phenolics: From chemistry to biology. Pereira, D.M., Valentao, P., Pereira, J.A., and Antrade, P.B., 2009. Molecules, 14: 2202-2211)

自然界分佈最廣的代謝物 (metabolites) 中，**多酚類 (polyphenols)** 幾乎是無所不在。

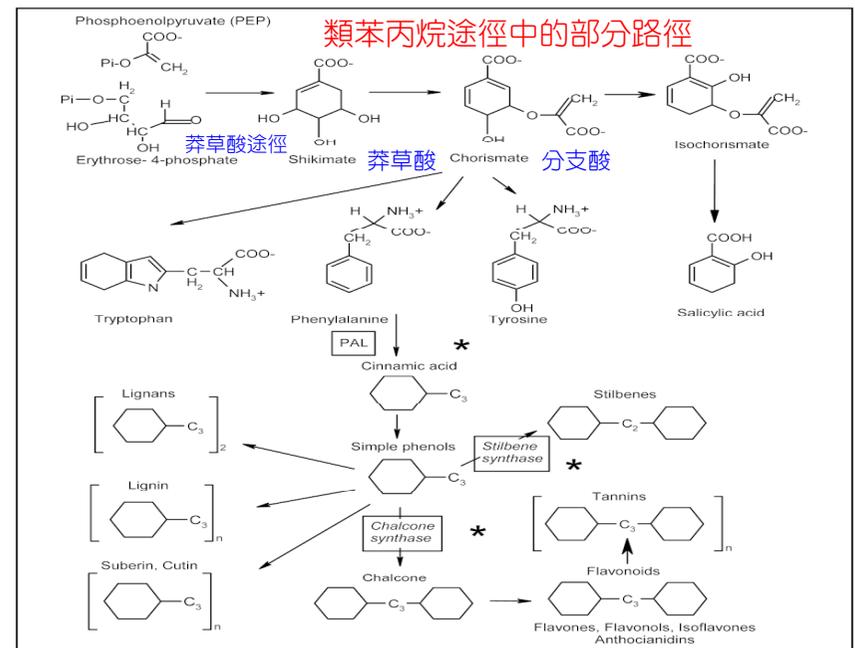
推估二次代謝物達10至20萬種，由光合作用所固定的碳約20%進入**苯丙烷途徑 (phenylpropanoid pathway)**，生成天然存在的**酚類物質 (phenolics)** 譬如**(類)黃酮類 (flavonoids)** 與**二苯乙烯 (stilbenes)**，嚴格地說，雖然**單酚類 (monophenols)** 例如**p-香豆酸 (p-coumaric acid)** 並不是多酚類，卻具有許多它們的性質與特性，因而稱為「**功能性多酚類**」。

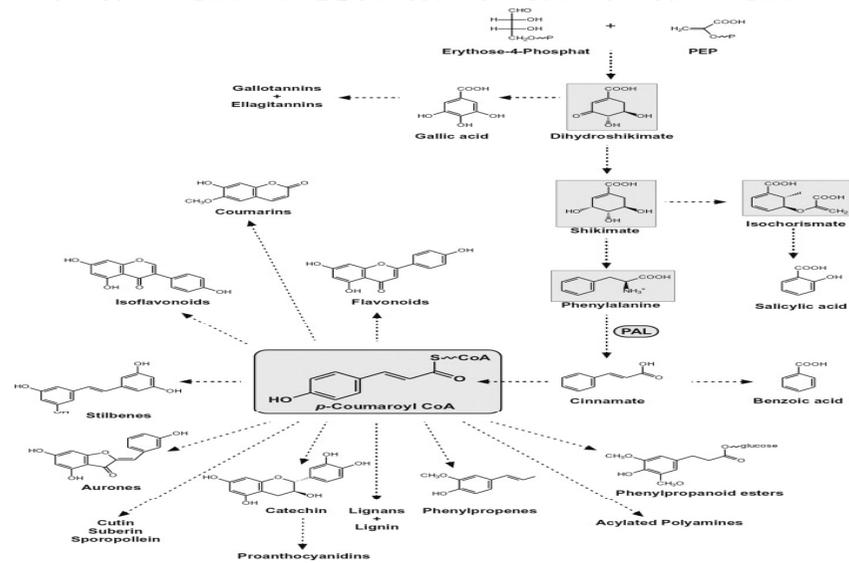


植物中一級與二級代謝 (the primary and secondary metabolism) 之間的交互關聯



莽草酸途徑 (shikimic acid pathway) 是細菌、真菌、藻類及寄生生物和植物中的一個代謝途徑，**生合成芳香族胺基酸 (苯丙胺酸 phenylalanine、酪胺酸 tyrosine 和色胺酸 tryptophan)**





Diversification of Phenylpropanoids Based on the General Phenylpropanoid Pathway. The metabolites of the shikimate pathway and the central metabolite, 4-coumaroyl CoA, are shaded in gray.

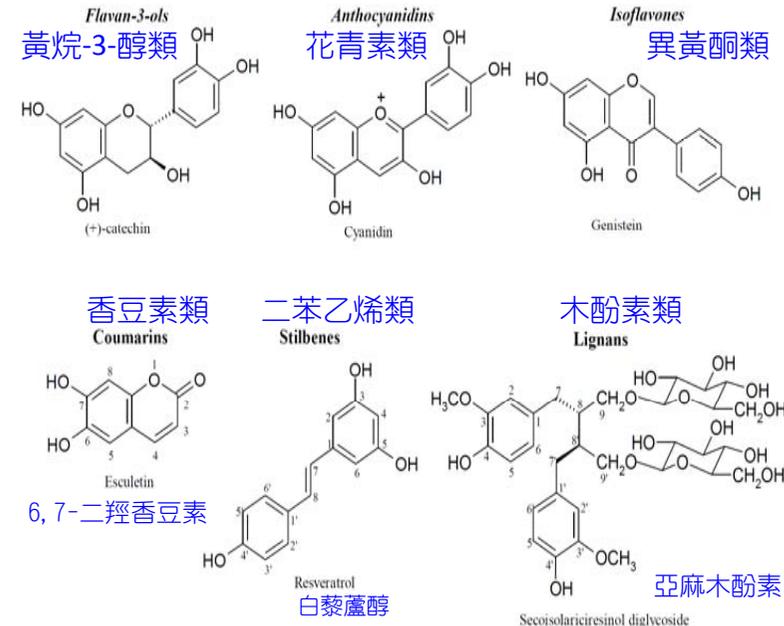
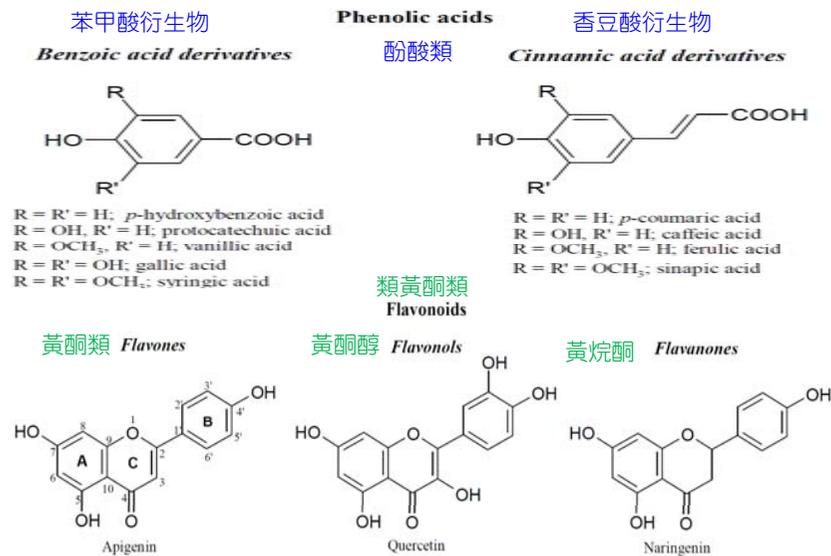
- 植物酚類的種類雖多，大多數都來自共通的起源：胺基酸的**苯丙胺酸(phenylalanine)**或**酪胺酸(tyrosine)**。
- 這些胺基酸脫胺後成為**肉桂酸類(cinnamic acids)**，再進入**類苯丙烷途徑**。生成途徑中的一主要步驟是在苯基環上導入一個或多個羥基，這使這些化合物都是源自一個共通的碳骨架構建模塊：**C6-C3類苯丙烷單位(phenylpropanoid unit)**。

由此途徑產生種類眾多的植物酚類：
 肉桂酸類(cinnamic acids; C6-C3)、
 苯甲酸類(benzoic acids; C6-C1)、
 類黃酮類(flavonoids; C6-C3-C6)、
 原花色素類[proanthocyanidins; (C6-C3-C6)_n]、
 香豆素類(coumarins; C6-C3)、
 二苯乙烯類(stilbenes; C6-C2-C6)、
 木酚素類(lignans; C6-C3-C3-C6)和
 木質素類[lignins; (C6-C3)_n]。
 主要的酚類結構顯示在圖2。

Class	Structure
Simple phenolics, benzoquinones	C ₆
Hydroxybenzoic acids	C ₆ -C ₁
Acetophenones, phenylacetic acids	C ₆ -C ₂
Hydroxycinnamic acids, phenylpropanoids (coumarins, isocoumarins, chromones, chromenes)	C ₆ -C ₃
Naphthoquinones	C ₆ -C ₄
Xanthenes	C ₆ -C ₁ -C ₆
Stilbenes, anthraquinones	C ₆ -C ₂ -C ₆
Flavonoids, isoflavonoids	C ₆ -C ₃ -C ₆
Lignans, neolignans	(C ₆ -C ₃) ₂
Biflavonoids	(C ₆ -C ₃ -C ₆) ₂
Lignins	(C ₆ -C ₃) _n
Condensed tannins (proanthocyanidins or flavanols)	(C ₆ -C ₃ -C ₆) _n

Figure 2. Main classes of phenolics (from [4]).

圖2- 酚類的主要分級



酚類的一般抗氧化機制 General antioxidant mechanisms of phenolics

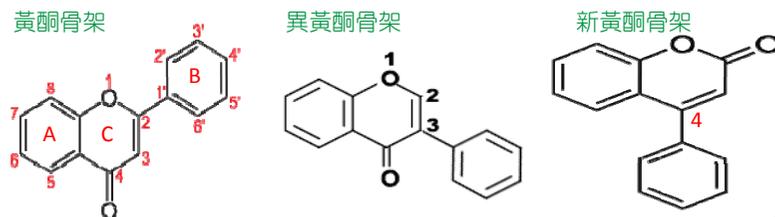
酚類物質作為抗氧化劑有多種方式：

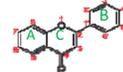
1. 酚類的羥基是很好的氫提供者(hydrogen donor)：在終止反應，氫提供型抗氧化劑和活性氧、活性氮分子反應，中斷新自由基的連鎖生成。當和最初的反應性分子交互作用，該抗氧化物的自由基生成，比作用的自由基更穩定。酚類的羥基和苯環上π-電子的交互作用賦予特別的性質，最醒目的是產生離域化(delocalization)而穩定自由基的能力，這些較長壽命自由基的形成能夠修飾自由基所介導的氧化進程。
2. 酚類化合物的抗氧化力也歸因於自由基產生中涉及的螯合金屬離子之能力，但酚類可作為促氧化劑，透過螯合金屬而維持或提高其催化活性的方式或者透過還原金屬，故而提高其形成自由基的能力。

3. 酚類結構常可能強烈交互作用於蛋白質，藉助其疏水性苯環和酚羥基的氫鍵結潛力。這使酚類當作抗氧化劑且憑藉這些能力抑制涉及自由基生成的一些酵素，譬如各種的細胞色素P450異構型(cytochrome P450 isoforms)、脂氧合酶(lipoxygenases)、環氧合酶(cyclooxygenase)與黃嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)。
4. 此外，酚類和其它抗氧化劑異抗壞血酸、β-胡蘿蔔素與α-生育醇之間的協同作用(synergistic effects)，以及調節細胞內的穀胱甘肽濃度。

依照 IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) 的命名，(類)黃酮類(flavonoids)分類為：

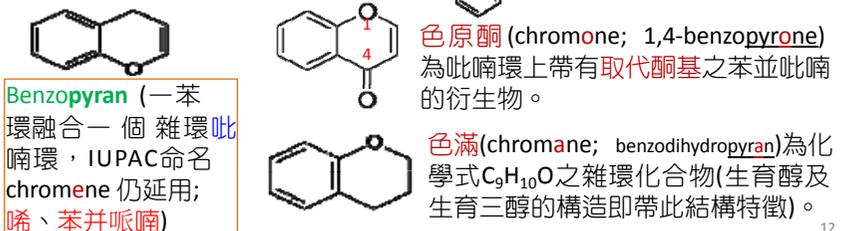
- 黃酮類(flavones)來自於 2-phenylchromen-4-one (2-phenyl-1,4-benzopyrone) 結構，例如槲皮素(quercein)、芸香素(rutin)。
- 異(類)黃酮類(isoflavonoids)來自於 3-phenylchromen-4-one (3-phenyl-1,4-benzopyrone) 結構。
- 新(類)黃酮類(neoflavonoids)來自於 4-phenylchromen-4-one (4-phenyl-1,4-benzopyrone) 結構。



類黃酮類 Flavonoids  黃酮骨架; flavone backbone (2-phenyl-1,4-benzopyrone)

類黃酮類以一個苯基苯並吡喃 (phenylbenzopyran) 結構為特徵，一般是包括15碳(C6-C3-C6)骨架連接一個色滿環(chroman ring; benzopyran moiety)，雜環之苯並吡喃環稱C環，所融合的芳香族環稱A環，苯基組成物部分稱B環。

A環有二種型式：間三羥基化的間苯三酚型(phloroglucinol type)或間二羥基化的間苯二酚型(resorcinol type)。B環可單羥基化、鄰-二羥基化或連位三羥基化，中央雜環的最常見型式：吡喃(pyran)、吡喃鎗(pyrilium)  或γ-吡喃酮(γ-pyrone)。



- 根據苯並吡喃基團上的芳香族環位置，類黃酮類可分四群：主要類黃酮類 (major flavonoids; 2-phenylbenzopyrans)、異類黃酮類 (isoflavonoids; 3-benzopyrans)、新類黃酮類 (neoflavonoids; 4-benzopyranes) 與少量類黃酮類 (minor flavonoids)。
- 這些化合物幾乎存在所有的植物種類，由於通常都可屏蔽紫外線，故能保護植物。
- 類黃酮類的鑑定與定量技術是多樣的，譬如HPLC-DAD 或 LC-MS，有些探討紫外光吸收性質，這常用來區分不同的種類。可取得標準物質的化合物在HPLC-DAD時，透過已知的滯留時間與紫外光吸收圖譜作比對，就足以直接鑑定，但無市售標準品是很平常，這就需要能提供結構資料之技術，譬如或 LC-MS。

- 愈多的類黃酮類成為醫學研究的材料，已報告許多有用的性質，包括抗發炎、雌激素、酵素抑制、抗菌、抗過敏、血管和細胞毒性的抗腫瘤等活性，抗氧化性無疑是類黃酮類被研究最多的一項，部分歸因於預防氧化緊迫對健康是有益的。例如，一些化合物的抗癌活性是基於清除自由基之能力，故而避免早期的癌細胞轉進，此外，也有報告指類黃酮類可作為抗癌劑，經由細胞生長與增生的訊息轉變途徑的控制，抑制致癌基因與腫瘤形成，誘導細胞凋亡，調控和去毒、氧化與還原、免疫系統與DNA修護等相關的酵素活性，以及荷爾蒙代謝的調節。
- 在前幾年，和抗氧化物性質無關的病症治療上，也看到類黃酮以外的種類也是強效的分子，一些異黃酮類具有類雌激素的能力。這些化合物的活性與其類似於雌二醇雌激素 (estradiol estrogen) 有關，在用於促使雌激素受體激動的作用為有益的，如停經之情況下，已證明 genistein 及 daidzein 是期待的分子。
 - 類黃酮類對靜脈保護性質也被探討，當功能性損害的病理條件下，可促進微循環。

- 肉桂酸類 Cinnamic acids
- 屬C6C3構建基塊的 L-苯丙胺酸 和 L-酪胺酸 是很多種天然產物的前驅物質。
- 在植物，常見的第一步驟為從側鏈反應脫氨而生成 *trans*-(E)-cinnamic acid，若苯丙胺酸就得到肉桂酸(cinnamic acid)，酪胺酸則產生4-香豆酸(4- or *p*-coumaric acid)。似乎所有植物都有透過苯丙胺酸氨解離酶(phenylalanine ammonia lyase; PAL) 酵素而將苯丙胺酸脫除氨之能力，但酪胺酸的轉變較受限制，主要限於禾本科植物。
- 最代表性的肉桂酸類為咖啡酸(caffeic acid)，存在水果、蔬菜和咖啡，主要是和奎寧酸(quinic acid)形成的酯(綠原酸 chlorogenic acid 或 5-caffeoylquinic acid) 的型式存在。

- 酚酸類的抗氧化性和分子中的羥基數目與位置有關。
- 單酚類(mono-phenols)的抗氧化效率受在鄰- (*ortho*-) 或對- (*para*-) 位置上導入第二個羥基的影響很大，相較於羥基，在鄰-位置上一或二個甲氧基取代可提高活性。
- 相對於類黃酮類顯現幾種物理性質而使二極管陣列偵測成為很有用的分析手段，酚酸類雖也可用HPLC-DAD與LC-MS鑑定，因有揮發性故最好是用GC-MS分析。和類黃酮類不同，很多酚酸類都可取得標準品，故能做明確的鑑定。但這樣的方法不適用於酚酸類和奎寧酸或酒石酸的衍生物或者糖苷化型式，這些化合物最好採用LC-MS。
 - 和大多數多酚類共存，肉桂酸類也顯現強抗氧化物性質。

• 木質素(lignin)和木酚素類 (lignans)

肉桂酸類也出現在以C6C3基塊的擴增方式而變成其它代謝物之途徑，重要一例為植物聚合物的木質素(lignin)，作為纖維素微纖維基質的形式強化植物細胞壁。

木質素代表芳香族物質的大儲存庫，要釋出這些代謝物有難度因而多未開發，利用木腐菌(wood-rotting fungi)的作用可能是最有效的方法。

木質素是羥基肉桂醇(hydroxycinnamoyl alcohol)單元體透過過氧化酶(oxidases) 酵素催化的酚氧化性耦合(phenolic oxidative coupling)而形成，最重要的單元體為4-hydroxycinnamoyl alcohol (p-coumaroyl alcohol)、coniferyl alcohol 和 sinapoyl alcohol，雖然植物不同所利用的單元體也變動。生物活性的研究甚少，抗氧化性以外的探討少，但酪胺酸的抑制活性有被提及。

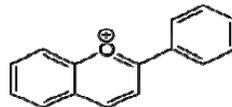
木酚素類 lignans 是兩分子1-苯基丙烷 (1-phenylpropane)衍生物(8-8' link)，在側鏈的β碳之間連結生成的有機化合物。

很多化合物都有抑制細胞生長和抗有絲分裂的活性，或許這是最瞭解的生物活性。然而僅 podophylotoxin (得自八角蓮 *Podophyllum peltatum* 根莖) 的半合成衍生物被開發用於治療。另木酚素類的其它性質如抑制 AMPc phosphodiesterase 與來自呼吸鏈及降血壓活性的酵素。



Podophyllum peltatum

• 花青素苷類 Anthocyanins



Flavylium skeleton of anthocyanidins

花青素苷類是水溶性植物色素，分子量通常介於400至1200，和許多植物組織的藍、紫和紅色有關。

這些化合物是 2-phenylbenzopyrylium (flavylium) 鹽的糖苷化多羥基與多甲氧基衍生物，常見的糖類為葡萄糖、半乳糖、鼠李糖和阿拉伯糖，通常連結在C環第3位置或B環第5及7位置，以單糖、二糖或三糖型式存在。雖很稀少，也可能在B環3'、4'、或5'位置糖苷化。

已知 17 種 花色(青)素 (anthocyanidins; 花色苷配糖體 anthocyanin aglycones)，僅6種廣泛存在自然界：矢車菊 cyanidin、花翠素/飛燕草素 delphinidin、矮牽牛花素 petunidin、芍藥素 peonidin、天竺葵 pelargonidin 和錦葵素 malvidin。

除了3-去氧花色素類(3-deoxyanthocyanidins)與其衍生物為例外，C-3位置都接上一個糖基，意謂配糖體鮮少在自然界發現。

糖基團可被芳香族酸類(aromatic acids) 醯化(acylated)，大部分為羥基肉桂酸類(hydroxycinnamic acids) (咖啡酸 caffeic acid、綠原酸 ferulic acid、p-香豆酸 p-coumaric acid 或芥子酸 sinapic acid)，以及有時為脂肪族酸類，如丙二酸和醋酸。這些醯基部分通常連結至糖的C-3位置。

就特性與糖基及醯基位置，以及花色素(anthocyanidin) 骨架上羥基與甲氧基的位置及數目，結構變化就有多重的可能性，故產生數量很多的化合物，目前已知超過600種花青素苷類。

- 單寧類 tannins

單寧包括兩種不同化學基團的化合物：

1. 可水解單寧類(hydrolysable tannins; 鞣花酸 ellagic acid 的聚合物、或沒食子酸與鞣花酸結合葡萄糖) 和
2. 縮合型單寧類(condensed tannins)，黃烷-3-醇(flavan-3-ol) 單元體為單位的縮合而成。

單寧類乃能結合動物蛋白質而防止腐敗與轉變成皮革之物質，這能力包含所有蛋白質種類，也涵蓋酵素。

鑑於和酚酸類及類黃酮類的關連，單寧類無庸置疑具有抗氧化性：清除自由基能力、螯合金屬離子等抗氧化性，以及結合蛋白質和抑制酵素之活性。研究指出沒食子醯基(galloyl groups)數目與分子量的增加、以及鄰位二羥基(ortho-dihydroxy)的存在，使單寧類的清除力提高，而羥基是提供這些化合物的螯合力和自由基清除力之所在。

最近研究也提及單寧類促進葡萄糖的攝取和抑制脂肪生成之能力，因而對非胰島素依賴型糖尿病的治療，可能是潛在的藥物。

在前述之類黃酮類已提過，單寧類的抗氧化性質也同樣負責其它有趣的生物性質。黃烷-3-醇被認為透過幾種機制去干擾心血管疾病的發病：抗氧化、抗血栓與抗發炎，尤其，原花青素類和黃烷-3-醇單元體類協助降低血漿膽固醇濃度，抑制LDL氧化，以及活化內皮細胞氧化氮合成酶而防止導致血凝塊形成之血小板黏附與聚集。

- 香豆素類 Coumarins

至今已知約1300種香豆素類，全是5,6-benzo-2-pirone (α -chromone) (苯甲酸環上接 OH、OCH₃ 或 CH₃ 取代物)，除了簡單的香豆素類，也存在C-異戊烯基(C-prenylated)和O-異戊烯基(O-prenylated)型式。

簡單的香豆素類的衍生物，其它已知的化合物譬如呋喃香豆素類(furanocoumarins)，包括有呋喃環(furanic ring)、線狀吡喃香豆素類(linear pyranocoumarins)、夾角狀(angle)吡喃香豆素類、二量體香豆素類，其中，雙香豆素(dicoumarol)為一例，furanochromones也是。

很早即知雙香豆素的凝血抑制能力，後來也促使抗凝血藥 warfarin (商品名：Coumadin、Orfarin等，中文商品名：可邁丁、可化凝等) 的開發，這乃第一次報導這類化合物的生物性質。天然存在的香豆素類也有一些的生物活性，從光敏劑至血管擴張。最近，香豆素類的衍生物受重視，譬如氟化(fluorinated)和1-偶氮香豆素類(1-azo coumarins) 表現適度的鎮痛性質和很好的抗發炎及抗微生物性質。