AgOAc 为氧化剂制备活性白藜芦醇二聚体衍生物

张元^{a,b} 王先分^a 侯琦^a 林明宝^a 姚春所^{*,a} 石建功^{*,a}^(a) 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 北京 100050)^(b) 河北师范大学化学与材料科学学院 石家庄 050024)

摘要 以白藜芦醇为原料, 醋酸银为氧化剂在甲醇中进行氧化偶联反应获得了 7 个白藜芦醇二聚体衍生物 **1**~**7**. 以光谱分析的方法分别确定了它们的结构和相对构型, 并讨论了它们可能的形成机理. 其中, 化合物 **3**, **4** 和 **5** 为新的二苯乙烯二聚体衍生物, 化合物 **6** 和 **7** 为首次人工合成的天然产物. 所得化合物均进行了体外抗炎活性测试.

关键词 醋酸银; 氧化偶联反应; 白藜芦醇二聚体衍生物; 抗炎活性

Preparation of Active Resveratrol Dimeric Derivatives by Oxidative Coupling Reaction Using AgOAc as Oxidant

Zhang, Yuan^{a,b} Wang, Xianfen^a Hou, Qi^a Lin, Mingbao^aYao, Chunsuo^{*,a} Shi, Jiangong^{*,a}^(a) State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050)^(b) College of Chemistry & Material Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024)

Abstract Oxidative coupling reaction of resveratrol in methanol using silver acetate as oxidant gave seven resveratrol dimeric derivatives **1**~**7**. Their structures and relative configurations were determined on the basis of spectral analysis, and their formation mechanisms were discussed, respectively. Among them, compounds **3**, **4** and **5** were determined as new stilbene dimers, and compounds **6** and **7** were synthesized as natural compounds for the first time. All the compounds were evaluated for anti-inflammatory activities.

Keywords silver acetate; oxidative coupling reaction; resveratrol dimeric derivatives; anti-inflammatory activities

Resveratrol (*E*)-dehydrodimer (**1**)是一个从葡萄以及买麻藤等多种植物中分离出来的一个天然的白藜芦醇二聚体^[1~3]. 近年研究发现, 它们表现出了较好的生物活性, 如环氧酶抑制活性^[4,5]、微生物抑制活性^[1]、5 α -还原酶抑制活性以及细胞毒活性等^[6]. 然而, 该化合物在植物中含量不高, 从自然界难以获得足够的样品量进行深入的药理活性研究. 因此, 研究其合成制备方法显得尤其重要. 由于该类化合物结构较复杂, 进行全合成研究步骤较多, 合成困难较大. 因此, 选择适当的氧化剂, 用氧化偶联反应的方法进行仿生合成, 是获得该样品的一条方便快捷的路线. 近年来, 陆续有文献报道以漆酶或辣根过氧化物酶进行 4-羟基二苯乙烯衍生物的氧化偶联反应, 能成功地获得化合物 **1** 及其衍生物^[7~9], 但是产率均不是很理想. 2004 年, Sako 等^[10]报道, 以醋

酸银为氧化剂, 在无水甲醇溶液中对白藜芦醇进行氧化偶联反应, 高产率(97%)地获得了 **1** 的消旋体混合物. 文献还报道, 在同样条件下, 以另一个白藜芦醇二聚体 *ε*-viniferin 为原料, 通过偶联反应获得了相应的白藜芦醇四聚体. 在我们对低聚芪类化合物进行研究的过程中, 为了获得足够量的化合物 **1** 进行深入的药理活性研究, 以醋酸银为氧化剂, 在同样的条件下重复了该反应. 结果发现, 在该反应中, 除了生成主产物 **1** 外, 还产生了一组较高含量的化合物以及一组微量产物. 为了进一步阐明该反应, 并获得不同结构类型的白藜芦醇二聚体进行药理活性研究, 我们对该反应进行了深入的研究. 反应产物经制备和半制备 HPLC 色谱分离, 除了获得化合物 **1** 及其顺式双键衍生物 resveratrol (*Z*)-dehydrodimer (**2**)-之外, 还得到了 3 个新结构的链式二聚体化合物 **3**, **4**

* E-mail: yaocs@imm.ac.cn; shijg@imm.ac.cn

Received February 5, 2014; revised March 19, 2014; published online April 1, 2014.

和 **5**, 以及两个茛型结构的天然产物 parthenostilbenin A (**6**)和 parthenostilbenin B (**7**, 图 1). 本文报道以 AgOAc 为氧化剂的白藜芦醇氧化偶联反应, 以及不同结构反应产物的分离、结构鉴定和相关反应机理的探讨.

1 结果与讨论

根据文献报道^[10], 以 AgOAc 为氧化剂在甲醇中进行白藜芦醇的氧化偶联反应, 制备其二聚体 **1** 的产率可达 97%. 为了制备更多的化合物 **1** 进行结构改造研究和药理活性筛选, 我们重复了该实验. 将白藜芦醇与 AgOAc 在无水甲醇中加热至 50 °C 反应, 反应结果经分析发现, 用薄层层析(TLC)检测时, 反应很干净, 得到了一个主产物. 然而, 当同样的样品用反相 C₁₈ HPLC 检测时, 发现主产物为 3 组化合物, 其中含化合物 **1** 约 50%, 另一组未知的化合物含量约 30%, 另外还有一组极性较大的微量产物含量约为 10%(图 2). 经重复实验, 该反应在 HPLC 谱中重现性很好, 而且其他副产物的含量较小, 反应效率较高. 为了进一步阐明反应中产生的其他化合物的结构, 同时获得不同结构类型的白藜芦醇聚合物进行药理活性筛选, 对该反应进行了深入的研究. 将白藜芦醇在 1 equiv. AgOAc 中, 以无水甲醇为溶剂在 50 °C 条件下进行氧化偶联反应, 反应产物经硅胶柱层析分离, 结合制备及半制备反相 HPLC 分离, 共获得 7 个白藜芦醇二聚体衍生物 **1**~**7**. 其中化合物 **1** 为主产物, **2** 为 **1** 的异构体; **6** 和 **7** 为茛型二聚体, 其结构与相应的天然产物完全一致; 化合物 **3**, **4** 和 **5** 为首次合成的新结构白藜芦醇开链二聚体衍生物.

化合物 **3**, 白色无定形粉末. 高分辨质谱 HRESIMS 观察到分子离子峰 472.1531 (calcd for C₂₈H₂₄O₇: 472.1522), 显示其分子组成为 C₂₈H₂₄O₇, 提示该化合物为白藜芦醇的二聚体. UV 光谱显示在 $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) 305.6 (4.25) nm 有较强的吸收, 显示分子中有较强的共轭系统存在; IR 光谱显示有羟基(3316 cm⁻¹)、双键(1698 cm⁻¹)和苯环(1602, 1510, 1453 cm⁻¹)的吸收. 其 ¹H NMR 谱(500 MHz, acetone-d₆, 表 1)显示有两套 AB₂ 系统的氢信号[δ : 6.15 (t, J =2.0 Hz, 1H, H-12a), 6.18 (d, J =2.0 Hz, 2H, H-10a, 14a); 6.24 (t, J =2.0 Hz, 1H, H-12b), 6.50 (d, J =2.0 Hz, 2H, H-10b, 14b)], 两套 A₂B₂ 系统的氢信号[δ : 7.06 (d, J =8.5 Hz, 2H, H-2a, 6a), 6.70 (d, J =8.5 Hz, 2H, H-3a, 5a); 7.38 (d, J =8.5 Hz, 2H, H-2b, 6b), 6.90 (d, J =8.5 Hz, 2H, H-3b, 5b)], 一对反式双键氢信号[δ : 6.96 (d, J =16.0 Hz, 1H, H-7b), 6.86 (d, J =16.0 Hz, 1H, H-8b)], 以及两个相互偶合的脂肪氢信号[δ : 4.83 (dd, J =7.5, 3.0 Hz, 1H, H-7a), 5.05 (d, J =7.5 Hz, 1H, H-8a)], 结合 ¹³C NMR (125 MHz, acetone-d₆)谱中相应的碳信号, 提示该

化合物为一个开链的白藜芦醇二聚体, 其结构与文献[7, 8]中的开链化合物结构相似. 比较它们的光谱数据, 初步确定该化合物的结构为两分子的白藜芦醇通过 C-8a 和 OH-4b 相连成为醚键的开链化合物. 同时, 结合其分子式推断, 其 C-7a 位应为一个羟基取代. 在 HMBC 谱中(图 3), H-8a 与 C-4b 的远程相关信号证实 C-8a 和 OH-4b 相连; H-8a 与 C-1a, C-7a, C-10a, C-14a 的相关信号进一步证实了该结构的正确性.

根据文献报道^[11,12], 对于由苄羟基和苯氧基组成的 8-O-4'新木脂素结构类型的能形成分子内氢键的非对映立体异构体, 若其 H-7 和 H-8 之间为一个大的偶合常数, 则其对应的结构为苏式构型(*threo* form); 相反, 若其 H-7 和 H-8 之间为一个小的偶合常数, 则其对应的结构为赤式构型(*erythro* form). 构象分析表明, 化合物 **3** 的结构与上述的 8-O-4'新木脂素结构相似, 由苄羟基和苯氧基组成. 根据该规则, 在其 ¹H NMR 谱中观察到 $J_{7,8}$ =7.5 Hz, 为一个较大偶合常数, 揭示其构型为苏式(*threo*). 另外, 在 NOESY 谱中, H-7a 和 H-8a 之间 NOE 效应较弱, 以及 H-7a/2(6)a, 10(14)a 显示有 NOE 效应, 进一步证实了该构型. 从反应机理分析, 两个自由基相连后使得 C-7a 位为平面构型, H₂O 分子从位阻较小的一面进攻, 形成了 *threo* 构型的化合物. 据此确定了化合物 **3** 的结构如图 1 所示.

化合物 **4**, 无定形粉末, 高分辨质谱给出分子离子峰 486.1686 (calcd for C₂₉H₂₆O₇: 486.1679), 显示其分子组成为 C₂₉H₂₆O₇, 揭示该化合物也为白藜芦醇的二聚体. IR 光谱显示有羟基(3354 cm⁻¹)、双键(1699 cm⁻¹)和苯环(1603, 1511, 1453 cm⁻¹)的吸收. 其 ¹H NMR 谱(500 MHz, acetone-d₆, 表 1)显示有两套 AB₂ 系统, 两套 A₂B₂ 系统, 一对相互偶合的双键氢信号, 一对相互偶合的脂肪氢信号, 以及一个甲氧基单峰信号. 结合碳谱中相应的碳信号, 显示化合物 **4** 与化合物 **3** 具有相同的分子骨架, 比较它们的 NMR 谱发现它们结构相似, 差别在于化合物 **3** 的 C-7a 位为一个羟基信号, 而化合物 **4** 的 C-7a 位为一个甲氧基信号. 同时, 化合物 **4** 中观察到 C-7a 的化学位移较化合物 **3** 中相应的碳信号向低场位移了 δ 9.31, 显示甲氧基取代在 C-7a 位. 同时, HMBC 谱(图 3)显示 H-7a 的信号与甲氧基的碳信号有相关, 进一步证实了甲氧基取代在 C-7a 位. 另外, HMBC 谱还显示 H-8a 与 C-4b 有相关信号, 证实两个白藜芦醇单体通过 C-8a 和 OH-4b 形成醚键相连. 根据以上推断, 初步确定了化合物 **4** 的平面结构.

化合物 **5**, 无定形粉末, 高分辨质谱显示其分子离子峰为 486.1681 (calcd for C₂₉H₂₆O₇: 486.1679), 对应的分子组成为 C₂₉H₂₆O₇, 揭示 **5** 与 **4** 一样, 也是一个白藜

图1 化合物1~7的结构

Figure 1 Structures of compounds 1~7

图2 白藜芦醇氧化偶联反应产物色谱分析图

Figure 2 Analysis of resveratrol oxidation products by AgOAc
52% CH₃OH/H₂O, $\lambda = 230$ nm

芦醇的二聚体. 比较化合物 **5** 与 **4** 的 IR, UV 以及 NMR 谱(包括 1D, 2D NMR 谱), 发现它们结构相同, 在光谱上没有明显区别. 因此确定两个化合物具有相同的平面结构. 反相 C-18 HPLC 检测发现这两个化合物为保留时间相差较小的色谱峰, 结合以上信息推断两个化合物可能为 C-7a, C-8a 位构型不同的异构体.

应用与化合物 **3** 相同的方法进行构象分析, 观察到在化合物 **4** 与 **5** 中, 虽然甲氧基取代了羟基, 不能形成具有氢键的刚性结构, 但是两个不对称碳上均具有体积较大的取代基. 据此推测, 它们与化合物 **3** 应该有相似的优势构象. 在化合物 **4** 和化合物 **5** 的 ¹H NMR 谱中观察到 H-7a 和 H-8a 的耦合常数分别为 $J_{7,8} = 6.5$ Hz 和 $J_{7,8} = 6.0$ Hz, 即化合物 **4** 的耦合常数较化合物 **5** 大, 由此可以初步推断化合物 **4** 为苏式构型(*threo* form), 化合物 **5** 为赤式构型(*erythro* form). 另外, 根据文献报道^[12], 对于该类构型化合物中的相应不对称碳原子, 苏式比赤

图3 化合物3, 4和5分子中关键的 HMBC 相关信号

Figure 3 Significant HMBC correlations of 3, 4 and 5

式化合物的碳信号化学位移移向更低场. 在化合物 **4** 和 **5** 的 ¹³C NMR 谱中观察到化合物 **4** 的 C-7a 和 C-8a 位的化学位移 [δ_c : 87.56 (C-7a), 84.27 (C-8a)] 比化合物 **5** 中相应碳的化学位移 [δ_c : 87.26 (C-7a), 83.49 (C-8a)] 位于更低场, 从而进一步证实了该结构推断的正确性. 在这两个化合物中, 由于 C-7a 位的甲基取代了羟基, 不能形成氢键以稳定其优势构象, 因此苏式和赤式结构中相应氢的耦合常数以及相应碳的化学位移差别较小.

基于 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 光谱分析(包括 NOESY 谱)结合相应的文献对照, 化合物 **1**, **2**, **6** 和 **7** 分别被鉴定为 resveratrol (*E*)-dehyrodimer^[13], resveratrol (*Z*)-dehyrodimer^[6,7], parthenostilbenin A^[14]和 parthenostilbenin B^[14], 四个化合物均与天然产物结构一致.

根据该反应所得化合物的结构, 参考文献相关报道^[7,8], 对化合物 **1**~**7** 可能的形成机理推测如下: 在单电子氧化剂 AgOAc 的作用下, 白藜芦醇首先形成 4-OH 自由基[A](图 4), 该自由基通过电子的离域化重排进一步产生了相应的自由基[B]和[C]. 在此基础上, 不同的(或相同的)自由基以不同方式偶联形成了不同结构类型的白藜芦醇二聚体衍生物. 首先, 自由基[B]和[C]偶联形成的醌式中间体通过进一步的互变异构重排和分子内亲核进攻形成了化合物 **1**. 化合物 **1** 的反式双键异构化为顺式双键产生了相应的化合物 **2**. 其次, 甲醇或水对自由基[A]和[C]偶联形成的醌式中间体进行亲核进攻, 形成了甲氧基或羟基取代的开链式产物 **3**, **4** 和 **5**.

图 4 白藜芦醇产生的关键自由基中间体
Figure 4 Important radicals of resveratrol

最后, 两分子自由基[C]发生自身偶联后进一步进行分子内环合形成醌式中间体, 作为溶剂的甲醇进一步对该中间体进行亲核进攻最终生成了化合物 **6** 和 **7**(图 5). 显然, 在这些反应中, 由于发生在自由基间的偶联是随机的, 甲醇或水对相应醌式中间体的亲核进攻既可以发生在 *Re* 面, 也可以发生在 *Si* 面, 因此所形成的化合物包括了构型不同的立体异构体. 另外, 根据文献报道^[7],

图 5 化合物 **1**~**7** 可能的偶联机理
Figure 5 Proposed coupling mechanism for compounds **1**~**7**

表 1 化合物 **3**, **4** 和 **5** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据^a
Table 1 ^1H NMR and ^{13}C NMR spectral data of **3**, **4** and **5**

Position	3		4		5	
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1a	132.52s		130.88s		130.19s	
2(6)a	129.45d	7.06 (d, 8.5)	130.10d	7.02 (d, 8.5)	130.28d	7.19 (d, 8.5)
3(5)a	115.22d	6.70 (d, 8.5)	115.45d	6.70 (d, 8.5)	115.39d	6.78 (d, 8.5)
4a	157.48s		157.80s		157.87s	
7a	78.25d	4.83 (dd, 7.5, 3.0)	87.56d	4.43 (d, 6.5)	87.26d	4.35 (d, 6.0)
8a	86.06d	5.05 (d, 7.5)	84.27d	5.17 (d, 6.5)	83.49d	5.17 (d, 6.0)
9a	141.63s		141.58s		142.32s	
10(14)a	106.95d	6.18 (d, 2.0)	107.10d	6.19 (d, 2.0)	106.99d	6.34 (d, 2.0)
11(13)a	159.02s		158.90s		159.02s	
12a	102.74d	6.15 (t, 2.0)	102.71d	6.13 (t, 2.0)	102.72d	6.23~6.24 (m)
1b	131.04s		129.87s		131.00s	
2(6)b	128.74d	7.38 (d, 8.5)	128.30d	7.37 (d, 9.0)	128.24d	7.32 (d, 8.5)
3(5)b	117.06d	6.90(d, 8.5)	116.94d	6.88 (d, 9.0)	116.91d	6.75 (d, 8.5)
4b	159.98s		159.16s		158.78s	
7b	128.74d	6.96 (d, 16.0)	128.77d	6.97 (d, 16.0)	128.71d	6.95 (d, 16.5)
8b	127.55d	6.86 (d, 16.0)	127.45d	6.87 (d, 16.0)	127.52d	6.84 (d, 16.5)
9b	140.68s		140.72s		140.67s	
10(14)b	105.67d	6.50 (d, 2.0)	105.70d	6.50 (d, 2.0)	105.67d	6.49 (d, 2.0)
11(13)b	159.56s		159.54s		159.54s	
12b	102.81d	6.24 (t, 2.0)	102.71d	6.24 (t, 2.0)	102.81d	6.23~6.24 (m)
3a-OCH ₃			57.13q	3.22 (s)	56.94q	3.12 (s)

^a Data (δ) were measured in CD_3COCD_3 for ^1H NMR at 500 MHz, and for ^{13}C NMR at 125 MHz. The assignments were based on DEPT, ^1H - ^{13}C HSCY, gHSQC, and HMBC experiments.

在二苯乙烯单体的氧化偶联反应中, 二聚体的产生是不同自由基偶联的结果, 而不是自由基进攻中性分子产生的. 在本反应中, 自由基[A]和[B]位阻较小, 容易与自由基[C]偶联形成呋喃型衍生物和开链式二聚体. 相反, 两分子的自由基[C]相偶联时位阻较大, 偶联几率较小. 因此, 呋喃型二聚体和开链式二聚体产率较高, 茛型衍生物的产率较低. 化合物 **3** 仅为微量产物, 原因在于反应是在无水条件下进行的, 仅有极少量的水分子参与了反应.

对所得 7 个化合物进行了 LPS 诱导小鼠腹腔巨噬细胞炎症因子 NO 生成的抑制活性测试. 实验结果显示, 在浓度为 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 化合物 **1** 和 **4** 对小鼠腹腔巨噬细胞分泌的 NO 具有一定的抑制活性, 抑制率分别为 14.8 和 21.6%(阳性对照药地塞米松为 82.2%), 其余 5 个化合物在该模型上均没有显示明显的活性.

2 结论

对以 AgOAc 为氧化剂的白藜芦醇氧化偶联反应进行了深入研究. 结果表明, 该反应可以产生三种不同结构类型的化合物: 呋喃型二聚体, 开链式二聚体以及茛型二聚体; 反应中, 溶剂分子会参与反应. 所得产物中, 呋喃型二聚体和开链式二聚体为主产物, 茛型二聚体为微量产物. 化合物 **3**, **4** 和 **5** 为新结构化合物; 化合物 **6**

和 **7** 为首次人工合成的天然产物. 以 AgOAc 为氧化剂进行白藜芦醇的氧化偶联反应所得副产物较多, 该反应不是制备化合物 **1** 的理想条件. 本研究首次以非酶氧化剂进行二苯乙烯单体的氧化偶联反应获得了链式结构的白藜芦醇二聚体.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

旋光用 Jasco P-2000 旋光仪(日本 Jasco 公司)测定. ESI 和 HRESIMS 质谱用 AccuToFCS JMST100CS 质谱仪(美国 Agilent 公司)测定. UV 光谱用 JASCO650 紫外光谱仪(JASCO)测定. IR 用美国 Thermo 公司 Nicolet 5700 FT-IR 显微红外光谱仪测定. 1D 和 2D NMR 用美国 Varian INOVA 500 型核磁共振光谱仪(美国 Varian 公司)和德国 Bruker AVANCE III HD 600 型核磁共振光谱仪(德国 Bruker 公司)测定. HPLC 为 Waters 515 高压液相色谱泵(美国 Waters 公司)配备 Waters 2487 双波长紫外吸收检测器(美国 Waters 公司). 制备色谱柱为 Rp-18 ($5\ \mu\text{m}$, $250\ \text{mm}\times 20\ \text{mm}$, YMC 公司), 半制备色谱柱为 Rp-18 ($5\ \mu\text{m}$, $250\ \text{mm}\times 10\ \text{mm}$, YMC 公司). 色谱用硅胶和硅胶预制板为青岛海洋化工集团公司生产. 所用试剂若无特别说明均购自北京化工厂, 级别为分析纯或色谱纯.

3.2 实验方法

3.2.1 AgOAc 为氧化剂的氧化偶联反应

白藜芦醇固体 5000 mg (21.93 mmol) 搅拌下溶解于 200 mL 无水甲醇中, 加入 AgOAc 固体 3663 mg (21.93 mmol), 加热至 50 °C 搅拌反应 1 h. 反应混合物硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 浓缩物以 250 mL 乙酸乙酯溶解, 依次用饱和 NaHCO₃ 溶液、饱和 NaCl 溶液和蒸馏水洗涤, 有机相 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩至干. 所得混合物反相中压柱层析 [*V*(甲醇): *V*(水)=45:55] 分为 F-1~F-8 八段. F-2 部分 1815 mg, 取其中 100 mg 经硅胶柱层析 [*V*(氯仿): *V*(甲醇)=3.5:1] 分成 F-2-1 (76.6 mg) 及 F-2-2 (4.8 mg) 两部分; F-2-1 部分经反相 C-8 半制备柱分离 [*V*(甲醇): *V*(水)=25:75] 得化合物 **6** (31.8 mg) 和化合物 **7** (34.2 mg); F-2-2 (4.8 mg) 部分经反相 C-18 半制备柱分离 [*V*(甲醇): *V*(水)=45:55] 得化合物 **3** (2.61 mg); F-3 (1815 mg) 部分取 10 mg 经反相半制备分离得化合物 **4** (5.86 mg) 和 **5** (2.75 mg). F-4 (2015 mg) 部分经中压色谱进一步分离得到化合物 **1** (1885 mg). F-6 (166 mg) 部分经 52% 甲醇水反复纯化得化合物 **2** (5.46 mg).

5-[1(*E*)-2-[3-(3,5-二羟基苯基)-2,3-二氢-2-(4-羟基苯基)-5-苯并呋喃基]乙烯基]-1,3-苯二酚(resveratrol (*E*)-dehydromer, **1**): 无定形粉末; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ : 7.24 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H-2a,6a), 6.83 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H-3a,5a), 5.44 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-7a), 4.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-8a), 6.18 (d, *J*=2.0 Hz, 2H, H-10a,14a), 6.27 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H-12a), 7.25 (brs, 1H, H-2b), 6.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, H-5b), 7.42 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H, H-6b), 7.04 (d, *J*=16.5 Hz, 1H, H-7b), 6.89 (d, *J*=16.5 Hz, 1H, H-8b), 6.53 (d, *J*=2.0 Hz, 2H, H-10b,14b), 6.27 (t, *J*=2.0 Hz, 1H, H-12b); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ : 131.71 (C-1a), 128.57 (C-2a,6a), 116.08 (C-3a,5a), 158.33 (C-4a), 94.03 (C-7a), 57.80 (C-8a), 145.21 (C-9a), 107.33 (C-10a), 159.66 (C-11a), 102.24 (C-12a), 159.66 (C-13a), 107.33 (C-14a), 132.10 (C-1b), 123.90 (C-2b), 132.52 (C-3b), 160.60 (C-4b), 110.12 (C-5b), 128.61 (C-6b), 129.09 (C-7b), 127.19 (C-8b), 140.76 (C-9b), 105.63 (C-10b,14b), 159.45 (C-11b,13b), 102.57 (C-12b); (+) ESI *m/z*: 455 [M+H]⁺, 477 [M+Na]⁺, 493 [M+K]⁺; (−) ESI *m/z*: 453 [M−H][−], 489 [M+Cl][−].

5-[(1*Z*)-2-[3-(3,5-二羟基苯基)-2,3-二氢-2-(4-羟基苯基)-5-苯并呋喃基]乙烯基]-1,3-苯二酚(resveratrol (*Z*)-dehydromer, **2**): 无定形粉末; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ : 7.22 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H-2a,6a), 6.83 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, H-3a,5a), 5.35 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, H-7a), 4.40

(d, *J*=8.5 Hz, 1H, H-8a), 6.11 (d, *J*=2.0 Hz, 2H, H-10a,14a), 6.22 (m, 2H, H-12a), 6.94 (brs, 1H, H-2b), 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, H-5b), 7.18 (brd, *J*=8.5 Hz, 1H, H-6b), 6.46 (d, *J*=12.5 Hz, 1H, H-7b), 6.33 (d, *J*=12.5 Hz, 1H, H-8b), 6.30 (d, *J*=2.0 Hz, 2H, H-10b,14b), 6.22 (m, 2H, H-12b); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ : 131.01 (C-1a), 128.74 (C-2a,6a), 116.11 (C-3a,5a), 158.43 (C-4a), 93.99 (C-7a), 57.79 (C-8a), 144.62 (C-9a), 107.14 (C-10a,14a), 159.63 (C-11a,13a), 102.37 (C-12a), 131.10 (C-1b), 127.08 (C-2b), 132.22 (C-3b), 159.99 (C-4b), 109.65 (C-5b), 130.17 (C-6b), 130.71 (C-7b), 129.34 (C-8b), 140.29 (C-9b), 108.17 (C-10b,14b), 159.06 (C-11b,13b), 102.58 (C-12b); (+) ESI *m/z*: 477 [M+Na]⁺, 493 [M+K]⁺; (−) ESI *m/z*: 453 [M−H][−], 489 [M+Cl][−].

Threo-5-[1-[4-[(1*E*)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]苯氧基]-2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基]-1,3-苯二酚(**3**): 无定形粉末; [α]_D²⁰ 0 (*c* 1.87, MeOH); UV-Vis (MeOH) $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 305.6 (4.25) nm; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) 和 ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) 数据见表 1; IR (film) $\nu_{\max}$: 3316, 2975, 2908, 1698, 1602, 1510, 1453, 1380, 1345, 1304, 1239, 1159, 1080, 1043, 1008, 966, 875, 837, 732, 695 cm^{−1}; (+) ESI *m/z*: 495 [M+Na]⁺, 511 [M+K]⁺; (−) ESI *m/z*: 471 [M−H][−], 507 [M+Cl][−]; HRESIMS calcd for C₂₈H₂₄O₇ 472.1522, found 472.1531.

Threo-5-[1-[4-[(1*E*)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]苯氧基]-2-甲氧基-2-(4-羟基苯基)乙基]-1,3-苯二酚(**4**): 无定形粉末; [α]_D²⁰ 0 (*c* 1.11, MeOH); UV-Vis (MeOH) $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 307.4 (4.05), 319.4 (4.048); ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) 和 ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) 数据见表 1; IR (film) $\nu_{\max}$: 3354, 2976, 2935, 2900, 2829, 1699, 1603, 1511, 1453, 1347, 1302, 1239, 1158, 1099, 1045, 1009, 974, 877, 837, 695 cm^{−1}; (+) ESI *m/z*: 509 [M+Na]⁺, 525 [M+K]⁺; (−) ESI *m/z*: 485 [M−H][−], 521 [M+Cl][−]; HRESIMS calcd for C₂₉H₂₆O₇ 486.1679, found 486.1686.

Erythro-5-[1-[4-[(1*E*)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]苯氧基]-2-甲氧基-2-(4-羟基苯基)乙基]-1,3-苯二酚(**5**): 无定形粉末; [α]_D²⁰ 0 (*c* 1.78, MeOH); UV-Vis (MeOH) $\lambda_{\max}$ (lg ϵ): 306.6 (4.20), 319.8 (4.19) nm; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) 和 ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) 数据见表 1; IR (film) $\nu_{\max}$: 3355, 3309, 2975, 2929, 1697, 1603, 1510, 1453, 1346, 1302, 1240, 1157, 1095, 1064, 1045, 1007, 968, 875, 836, 688 cm^{−1}; (+) ESI *m/z*: 509 [M+Na]⁺; (−) ESI *m/z*: 485 [M−H][−], 521 [M+Cl][−];

HRESIMS calcd for $C_{29}H_{26}O_7$ 486.1679, found 486.1681.

2-(3,5-二羟基苯基)-2,3-二氢-3-(4-羟基苯基)-1-[(4-羟基苯基)甲氧基甲基]-1-氢-茛-4,6-二醇(parthenostilbenin A, **6**): 无定形粉末; $[\alpha]_D^{20}$ -86.3 (*c* 1.07, MeOH); 1H NMR (500 MHz, CH_3OD) δ : 6.59 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-2a,6a), 6.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-3a,5a), 3.76 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, H-7a), 3.18 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-8a), 6.14 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H-12a), 6.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, H-14a), 6.69 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, H-2b,6b), 6.56 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, H-3b,5b), 4.07 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, H-7b), 2.60 (t, $J=3.0$ Hz, 1H, H-8b), 5.63 (d, $J=2.0$ Hz, 2H, H-10b,14b), 5.89 (t, $J=2.0$ Hz, 1H, H-12b), 2.96 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CH_3OD) δ : 132.63 (C-1a), 130.49 (C-2a,6a), 116.13 (C-3a,5a), 158.32 (C-4a), 89.19 (C-7a), 60.17 (C-8a), 150.00 (C-9a), 123.41 (C-10a), 155.63 (C-11a), 102.93 (C-12a), 159.39 (C-13a), 106.62 (C-14a), 138.37 (C-1b), 129.84 (C-2b,6b), 116.10 (C-3b,5b), 156.74 (C-4b), 50.15 (C-7b), 57.01 (C-8b), 151.61 (C-9b), 106.49 (C-10b,14b), 159.46 (C-11b, 13b), 101.46 (C-12b), 56.35 (OCH_3); (+) ESI m/z : 509 $[M+Na]^+$, 525 $[M+K]^+$; (-) ESI m/z : 485 $[M-H]^-$, 521 $[M+Cl]^-$.

2-(3,5-二羟基苯基)-2,3-二氢-3-(4-羟基苯基)-1-[(4-羟基苯基)甲氧基甲基]-1-氢-茛-4,6-二醇(parthenostilbenin B, **7**): 无定形粉末; $[\alpha]_D^{20}$ -52.5 (*c* 1.77, MeOH); 1H NMR (500 MHz, CH_3OD) δ : 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-2a,6a), 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-3a,5a), 3.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-7a), 3.30 (m, 2H, H-8a), 6.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, H-12a), 5.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, H-14a), 6.73 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, H-2b,6b), 6.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-3b,5b), 4.13 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, H-7b), 3.30~3.32 (m, 2H, H-8b), 6.02~6.03 (m, 3H, H-10b,14b), 6.02~6.03 (m, 3H, H-12b), 2.90 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CH_3OD) δ : 132.27 (C-1a), 130.97 (C-2a,6a), 116.11 (C-3a,5a), 158.51 (C-4a), 88.36 (C-7a), 61.75 (C-8a), 147.45 (C-9a), 124.10 (C-10a), 155.64 (C-11a), 102.88 (C-12a), 158.85 (C-13a), 106.48 (C-14a), 138.72 (C-1b), 129.81 (C-2b,6b), 116.07 (C-3b,5b), 156.64 (C-4b), 56.85 (C-7b), 60.70 (C-8b), 151.66 (C-9b), 106.90 (C-10b,14b), 159.68 (C-11a, 13b), 101.60 (C-12b), 56.46 (OCH_3); (+)

ESI m/z : 509 $[M+Na]^+$, 525 $[M+K]^+$, (-) ESI m/z : 485 $[M-H]^-$, 521 $[M+Cl]^-$.

3.2.2 抗炎活性测定

抗炎活性测试依据参考文献[15]提供的方法进行。

致谢 中国医学科学院药物研究所分析室代测 NMR, IR 谱, 李建北老师代测高分辨质谱, 在此一并致谢。

辅助材料(Supporting Information) 新化合物 **3**, **4** 和 **5** 的图谱。这些材料可以免费从本刊网站下载(<http://sioc-journal.cn>)。

References

- [1] Langcake, P.; Pryce, R. J. *Experientia* **1977**, *33*, 151.
- [2] Shikishima, Y.; Takaishi, Y.; Honda, G.; Ito, M.; Takeda, Y.; Kodzhimatov, O. K.; Ashurmetov, O. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 377.
- [3] Huang, K. S.; Wang, Y. H.; Li, R. L.; Lin, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 86.
- [4] Waffo-Teguo, P.; Lee, D.; Cuendet, M.; Merillon, J. M.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 136.
- [5] Cichewicz, R. H.; Kouzi, S. A.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 29.
- [6] Hirano, Y.; Kondo, R.; Skai, K. *J. Wood Sci.* **2002**, *48*, 64.
- [7] Rodriguez-Bonilla, P.; Mendez-Cazorla, L.; Lopez-Nicolas J. M.; Garcia-Carmona, F. *Phytochemistry* **2011**, *72*, 100.
- [8] Ponzoni, C.; Beneventi, E.; Cramarossa, M. R.; Raimondi, S.; Trevisi, G.; Pagnoni, U. M.; Riva, S.; Forti, L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1497.
- [9] Nicodotra, S.; Cramarossa, M. R.; Mucci, A.; Pagnoni, U. M.; Riva S.; Forti, L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 595.
- [10] Sako, M.; Hosokawa, H.; Ito, T.; Iinuma M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2598.
- [11] Huo, C. H.; L, H.; Zhao, Y. Y.; Wang, B.; Zhang, Q. Y. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 788.
- [12] Braga, A. C. H.; Zacchino, S.; Badano, H.; Sierra, M. G.; Ruveda, E. A. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2025.
- [13] Wilkens, A.; Paulsen, J.; Wray, V.; Winterhalter, P. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 6754.
- [14] Kim, H. K.; Saleem, M.; Seo, S. H.; Jin, C.; Lee, Y. S. *Planta Med.* **2005**, *71*, 973.
- [15] Bu, P. B.; Li, Y. R.; Jiang, M.; Wang, X. L.; Wang, F.; Lin, S.; Zhu, C. G.; Shi, J. G. *China J. Chin. Mater. Med.* **2013**, *38*, 13 (in Chinese).

(卜鹏滨, 里艳茹, 姜明, 王晓良, 王芳, 林生, 朱承根, 石建功, 中国中药杂志, **2013**, *38*, 13.)

(Lu, Y.)