

## (±)-2,3,2",3"-Tetrahydroochnaflavone 合成研究

张应鹏\* 林森森 石爱红 杨云裳 谭伟

(兰州理工大学石油化工学院 兰州 730050)

**摘要** 来源于 *Quintinia* 树叶中提取 2,3,2",3"-Tetrahydroochnaflavone 的天然双黄酮首次被全合成。该化合物包含 naringenin 和 eriodictyol 分子单元,以 4-羟基苯甲醛和 2,4,6-三羟基苯乙酮为原料,关键步骤是通过 Ullmann 反应形成二芳醚单元和对醚键连接的双查尔酮进行环化得到目标产物。新化合物的结构经过  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR 和 HRMS 确认。

**关键词** (±)-2,3,2",3"-Tetrahydroochnaflavone; 双黄酮; Ullmann 反应; 全合成

## First Total Synthesis of (±)-2,3,2",3"-Tetrahydroochnaflavone

Zhang, Yingpeng\* Lin, Sensen Shi, Aihong Yang, Yunshang Tan, Wei

(School of Petrochemical Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050)

**Abstract** The first total synthesis of (±)-2,3,2",3"-tetrahydroochnaflavone has been achieved, which was isolated from the leaf of *quintinia*. The target molecular is consisting of naringenin and eriodictyol moieties, which was synthesized using 2,4,6-trihydroxyacetophenone and 4-hydroxybenzaldehyde as starting materials. The key steps in the synthesis of 2,3,2",3"-tetrahydroochnaflavone were the formation of a diaryl ether and cyclization of an ether-linked bichalcone to assemble the dihydroflavone, and the key synthetic intermediates are detailed.

**Keywords** (±)-2,3,2",3"-tetrahydroochnaflavone; bioflavonoids; Ullmann reaction; total synthesis

双黄酮是一类植物代谢中产物<sup>[1~3]</sup>,它们一般都有着很强的生物活性,如抗癌<sup>[4~6]</sup>、抗氧化<sup>[6~8]</sup>、抗炎<sup>[9~11]</sup>、抗病毒<sup>[12~17]</sup>性。还有一部分黄酮有着特殊的活性抑制,如抗利什曼病<sup>[18~20]</sup>、抗疟原虫病<sup>[21~23]</sup>、 $\beta$ -分泌酶抑制剂等<sup>[24~27]</sup>。研究表明,双黄酮类化合物比其单体有着更高的生物活性<sup>[28]</sup>。双黄酮分子一般由二个黄酮类分子通过 C—C 键或 C—O—C 连接构成。这两分子黄酮可以是黄酮-黄酮、黄酮-黄烷酮、黄酮-双氢黄酮醇、双氢黄酮醇-双氢黄酮醇、查尔酮-查尔酮、查尔酮-黄酮类等六种形式的结合<sup>[29]</sup>。多数情况下,双黄酮分子结构中都含有一个氧原子,如 Ochnaflavone<sup>[30]</sup>, Lanaraflavone<sup>[31]</sup>, Verbenachalcone<sup>[32]</sup>等。

科学家对于双黄酮类的研究产生了极大的兴趣,并采用新方法合成了一系列的双黄酮类化合物<sup>[33]</sup>。2004 年 Weavers 小组<sup>[34]</sup>首次从 *Quintinia* 树叶中分离了 (±)-2,3,2",3"-Tetrahydroochnaflavone 双黄酮(图 1),此化合物有良好的抗菌性,其全合成至今无文献报道。本实验首次以 2,4,6-三羟基苯乙酮和 4-羟基苯甲醛为原料,

首次报道(±)-2,3,2",3"-tetrahydroochnaflavone 的全合成。

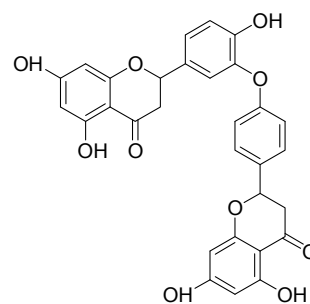


图 1 (±)-2,3,2",3"-tetrahydroochnaflavone 的结构  
Figure 1 Structure of (±)-2,3,2",3"-tetrahydroochnaflavone

## 1 结果与讨论

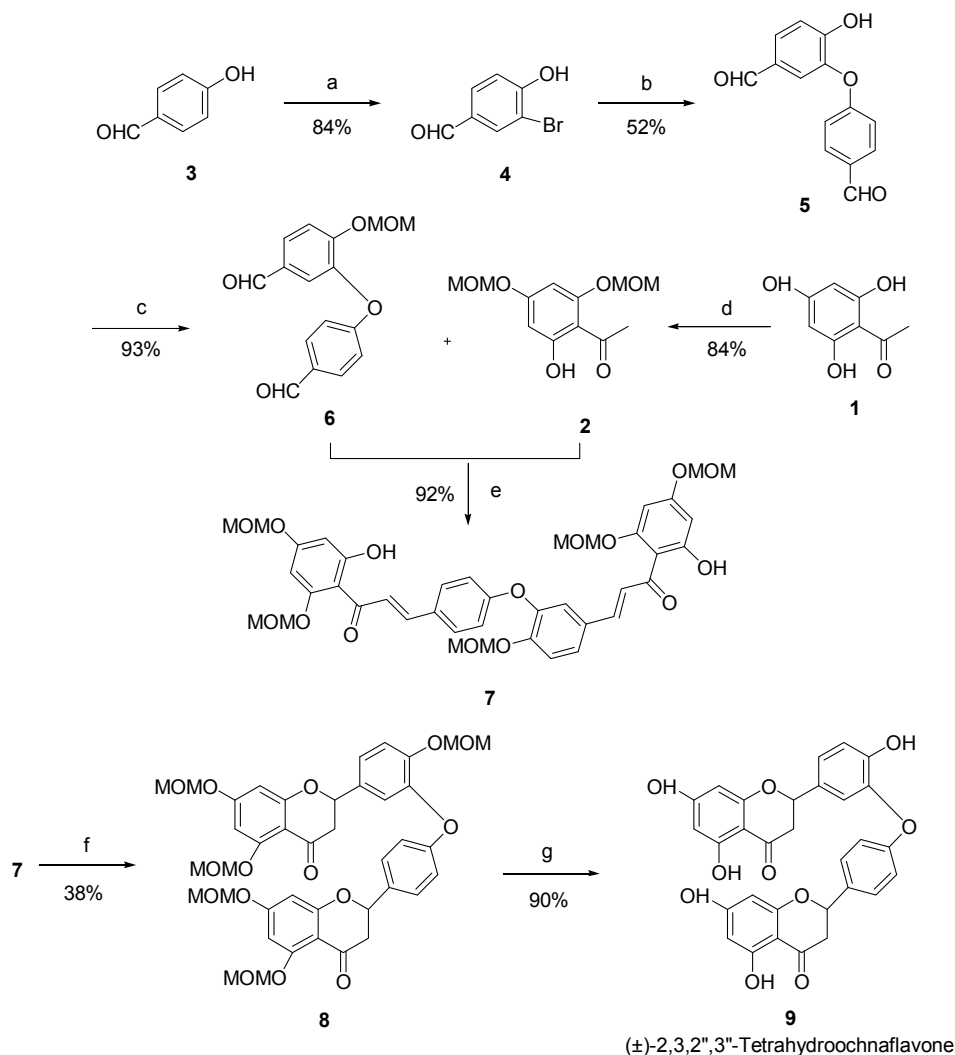
以原料 4-羟基苯甲醛和 2,4,6-三羟基苯乙酮为原料,合成目标分子 9, 见 Scheme 1。其中,二芳基醚 5 的合成是我们遇到的第一个关键步骤。二芳基醚结构是许多天然产物体现生物活性的关键部位<sup>[35,36]</sup>,研究人员已经报

\* E-mail: yingpengzhang@126.com

Received March 31, 2015; revised May 6, 2015; published online June 16, 2015.

Project supported by the the Gansu Province Natural Science Fund Project (No: 2014GS03265).

甘肃省自然科学基金(No. 2014GS03265)资助项目。



Reagents and conditions: (a)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 6.5 h, 84%; (b)  $\text{CuO-Fe}_3\text{O}_4$ , TBAB,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $145^\circ\text{C}$ , 24 h, Ar, 52%; (c)、(d) anhydrous  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetone, MOMCl, reflux, 93%, 84%; (e)  $\text{KOH-H}_2\text{O-EtOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 24 h,  $\text{N}_2$ , 92%; (f)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 24 h, 38%; (g)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $65^\circ\text{C}$ , 0.5 h, 90%

图式 1 (±)-2,3,2'',3''-Tetrahydrochnaflavone 的合成  
Scheme 1 Synthesis of (±)-2,3,2'',3''-tetrahydrochnaflavone

道了, 以金属 Pd 和 Cu 作为催化剂, 使卤代芳烃化合物与苯酚发生 Ullmann 偶联反应<sup>[37-42]</sup>. 本实验中, 我们在本课题组之前研究基础上<sup>[46]</sup>, 以  $\text{CuO-Fe}_3\text{O}_4$  作为催化剂,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 四丁基溴化铵(TBAB)作为相转移剂合成化合物 5, 产率 52%. 我们发现, 如果化合物 5 和 2,4,6-三羟基苯乙酮直接反应, 无法在后者羰基  $\beta$ -位置发生羟醛缩合. 对此, 我们选择氯甲基甲醚将 5 和 2,4,6-三羟基苯乙酮的羟基保护起来, 分别得到化合物 6 和 2. 在  $\text{N}_2$  保护, 碱性条件下, 2 和 6 发生 Claisen-Schmidt 缩合, 得到黄色液体双查酮 7, 产率 92%. 对于化合物 7→8 的关环反应, 是本实验的另外一个关键步骤, 按照文献报道的方法是在无水醋酸钠作为碱, 甲醇作为溶液,  $65^\circ\text{C}$  下反应<sup>[43]</sup>. 但是, 本次实验中, 在此条件下, 我们没有得到

预期产物 8, 无论是延长反应时间至 48 h, 还是升高反应温度. 然而, 当我们以无水乙醇代替无水甲醇作为溶剂, 将温度设置在  $80^\circ\text{C}$ , 反应 24 h, 最终得到产物 8. 化合物 8 有一对对映异构体 C-2 和 C-2'', 它由两组对映异构体构成, 产率 38%, 在酸性条件下直接对 8 进行去保护, 最终获得目标分子 9, 产率 90%. 目标产物 9 也含有两组对映异构体, 通过  $^1\text{H}$  NMR 积分比较, 我们可以得出, 两组对映异构体含量比为  $dr=5:1$ , 难以分离.

## 2 结论

我们首次以 4-羟基苯甲醛和 2,4,6-三羟基苯乙酮为原料, 经过溴化、氯甲基甲醚保护、Ullmann 反应、羟醛缩合、关环以及最后的羟基的去保护等步骤, 最终合

成目标产物 **9**. 本实验的两大关键步骤是形成二芳基醚 **5** 的 Ullmann 反应过程和形成化合物 **8** 的关环过程. 这也是许多研究人员, 在研究此类双黄酮双化合物需要解决的难点. 这里, 我们以  $\text{CuO-Fe}_3\text{O}_4$  作为 Ullmann 反应催化剂, 以醋酸钠, 无水乙醇为关环反应条件, 合成目标产物. 这是对传统 Ullmann 反应的改进, 同时也为合成类似双黄酮类化合物提供了一条新的途径.

### 3 实验部分

#### 3.1 仪器与试剂

NMR 用 Bruker (600、400、150 和 100 MHz) 型核磁共振仪测定 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$  作溶剂, TMS 为内标); HRMS 用 Thermo Orbitrap Elite 测定; 昆山市超声仪器有限公司 SQ-5200 型超声波清洗器; 200~300 目及 GF254 硅胶 (青岛海洋化工厂生产). 试剂均为分析纯.

#### 3.2 实验方法

##### 3.2.1 2-羟基-4,6-二甲氧基苯乙酮(**2**)的合成

合成方法参考文献[44]. 在 100 mL 的三口烧瓶中依次加入 2,4,6-三羟基苯乙酮 800 mg (4.8 mmol), 无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  1400 mg (10 mmol), 丙酮 30 mL, 室温搅拌 30 min. 然后在  $\text{N}_2$  保护下缓慢地加入氯甲基甲醚 0.76 mL (10 mmol), 60 °C 下回流 2 h. 待反应完全后, 冷却反应液, 过滤, 减压除去丙酮. 粗产物经硅胶柱层析, 得 1020 mg 淡黄色液体 **2**, 产率 84%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.64 (s, 1H, OH), 6.12 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H, ArH), 5.14 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.05 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.53 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 202.94 [C-(1-C=O)], 166.55 (C-2), 163.24 (C-4), 160.15 (C-6), 106.61 (C-1), 96.79 (C-3), 94.26 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 93.74 (C-5), 56.42 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.12 ( $\text{OCH}_3$ ), 32.67 [C-(1-Me)] 数据与参考文献[44], 基本一致.

##### 3.2.2 3-溴-4-羟基苯甲醛(**4**)的合成

250 mL 圆底烧瓶中, 向 4-羟基苯甲醛 6100 mg (50 mmol), 75 mL  $\text{CHCl}_3$  溶液中, 缓慢滴入 2.8 mL  $\text{Br}_2$  (55 mmol) 和 13 mL  $\text{CHCl}_3$ , 约 30 min 滴完. 40 °C 下搅拌 6.5 h, 反应完全. 减压除去  $\text{CHCl}_3$ . 向剩余液体中加入 300 mL 水, NaOH 调 pH 至 6. 将溶液加热至沸腾, 趁热过滤, 结晶, 析出白色晶体. 过滤、烘干, 得 8500 mg 白色固体 **4**, 产率为 84%. m.p. 124~126 °C (lit.<sup>[45]</sup> 122~124 °C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.82 (s, 1H, CHO), 8.04 (s, 1H, H-2), 7.75 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, H-6), 7.15 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, H-5), 6.45 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 189.57 [C-(1-C=O)], 157.64 (C-4),

134.11 (C-2), 131.39 (C-1), 130.98 (C-6), 116.56 (C-3), 111.16 (C-5) 数据同参考文献[46].

##### 3.2.3 3-(4'-甲酰苯氧基)-4-羟基苯甲醛(**5**)的合成

合成方法参考文献[47]. 向 50 mL 烧瓶中加入化合物(**4**) 244 mg (2 mmol), 化合物(**3**) 440 mg (2.20 mmol),  $\text{CuO-Fe}_3\text{O}_4$  63 mg (0.2 mmol), TBAB 65 mg (0.2 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  32.6 mg (1.0 mmol), DMF 15 mL, 在 145 °C 搅拌下反应 24 h, 氩气保护. 待反应完全后, 用磁铁移出催化剂  $\text{CuO-Fe}_3\text{O}_4$ . 剩余混合液用乙酸乙酯萃取 (20 mL  $\times$  3), 合并有机相, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 减压除去溶剂. 粗产物经硅胶柱层析, 得到 250 mg 褐色固体 **5**, 产率 52%. m.p. 134~136 °C (lit.<sup>[48]</sup> 133~135 °C);  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.83 (s, 1H, CHO), 9.80 (s, 1H, CHO), 8.02 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, H-6), 7.79 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, H-5), 7.75 (dd,  $J=8.4$ , 1.9 Hz, 2H, H-2',6'), 7.13 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, H-3',5'), 6.97 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H, H-2), 6.47 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.25 (CHO), 189.66 (CHO), 161.90 (C-4'), 157.66 (C-4), 134.10 (C-1'), 132.49 (C-1), 131.39 (C-2',6'), 130.89 (C-6), 116.54 (C-2), 116.00 (C-3',5'), 111.14 (C-5).

##### 3.2.4 3-(4-甲酰苯氧基)-4-甲氧基苯甲醛(**6**)的合成

合成方法参考文献[44]. 在  $\text{N}_2$  保护下, 向化合物 **5** 480 mg (2 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  280 mg (2 mmol), 10 mL 丙酮溶液中, 逐滴加入氯甲基甲醚 0.15 mL (2 mmol), 加热回流, 反应完全. 冷却反应液, 过滤, 减压蒸出溶剂. 粗产物经硅胶柱层析, 得到 530 mg 黄色液体 **6**, 产率 93%.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.89 (s, 1H, CHO), 9.85 (s, 1H, CHO), 8.08 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H, H-2), 7.80~7.86 (m, 2H, H-3,4), 7.78 (dt,  $J=8.5$  Hz, 4.4 Hz, 1H, H-2'), 7.26 (dd,  $J=8.8$  Hz, 6.4 Hz, 1H, H-3'), 7.11~7.18 (m, 2H, H-5',6'), 5.33 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 3.52 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

##### 3.2.5 2,2''-二羟基-4,6,4'',6'',4'-五甲氧基-3'-氧-4'''-双查尔酮(**7**)的合成

合成方法参考文献[49]. 在  $\text{N}_2$  保护, 冰水浴搅拌下, 向化合物 **6** 110 mg (0.38 mmol), **2** 195 mg (0.76 mmol), 10 mL 甲醇溶液中, 加入 2 mol/L 的氢氧化钾溶液 7.60 mL (7.6 mmol), 反应 24 h, 将反应液移至 200 mL 冰水中, 并用 3 mol/L 的盐酸溶液将 pH 值调至 3, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL  $\times$  3), 合并有机层, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 减压蒸出溶剂. 粗产物经硅胶柱层析, 得到 268 mg 黄色固体 **7**, 产率 92%. m.p. 69~73 °C;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.86 (s, 1H, OH), 13.77 (s, 1H, OH), 7.82 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, H- $\beta$ ), 7.79 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, H- $\beta''$ ), 7.75 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, H-a), 7.65 (d,  $J=15.6$

Hz, 1H, H-a), 7.53 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.45 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H, H-5'), 7.24 (s, 1H, H-2'), 7.15 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, H-2'',6'''), 7.00 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, H-3'',5'''), 6.29 (d,  $J=2.4$  Hz, 2H, H-3,3''), 6.22 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, H-5), 6.20 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, H-5''), 5.30 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.27 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 192.78 (C=O), 192.47 (C=O), 167.32 (C-7), 167.25 (C-7''), 163.48 (C-5'), 163.28 (C-5), 159.77 (C-9), 158.93 (C-9''), 155.11 (C-4'''), 143.02 (C-4'), 142.37 (C-1''), 140.49 (C-1), 132.79 (C-3'), 130.65 (C-1'''), 129.91 (C-3''',5'''), 129.81 (C-2), 129.17 (C-2''), 128.94 (C-1'), 126.76 (C-2''',6'''), 125.41 (C-6'), 116.49 (C-2'), 115.73 (C-5'), 107.51 (C-4), 107.41 (C-4''), 97.44 (OCH<sub>2</sub>O), 95.20 (C-8''), 95.12 (C-8), 94.87 (OCH<sub>2</sub>O), 94.71 (OCH<sub>2</sub>O), 94.66 (OCH<sub>2</sub>O), 94.16 (C-6), 94.10 (C-6''), 94.02 (OCH<sub>2</sub>O), 56.94 (OCH<sub>3</sub>), 56.83 (OCH<sub>3</sub>), 56.48 (OCH<sub>3</sub>), 56.43 (OCH<sub>3</sub>), 56.12 (OCH<sub>3</sub>). Anal. calcd for C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>O<sub>15</sub>: C 62.91, H 5.59; found C 62.99, H 5.55.

### 3.2.6 (±)-5,7,5'',7'',4'-五甲氧基-3'-氧-4''-双黄酮(8)的合成

合成方法参考文献<sup>[50]</sup>. 向化合物 7 220 mg (0.29 mmol)的 7 mL 无水乙醇液中, 加入无水醋酸钠 660 mg (8.0 mmol), 80 °C, 搅拌反应 24 h 后, 冷却至室温, 加入少量水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 减压除去溶剂. 粗产物经硅胶柱层析得到 84 mg 黄色液体 8, 产率 38%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.68 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, H-2'), 7.38 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, H-2'',6'''), 7.30 (dd,  $J=8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H, H-5'), 7.18 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, H-6'), 7.08 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H, H-3''',5'''), 6.44 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, H-6''), 6.43 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H, H-6), 6.39 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, H-8), 6.38 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H, H-8''), 5.38~5.31 (m, 2H, H-2,2''), 5.28~5.17 (m, 10H, OCH<sub>2</sub>O), 3.53~3.47 (m, 15H, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (dd,  $J=13.2, 16.4$  Hz, 1H, H<sub>trans</sub>-3''), 2.98 (dd,  $J=13.0, 16.4$  Hz, 1H, H<sub>trans</sub>-3), 2.78 (dd,  $J=2.8, 16.4$  Hz, 2H, H<sub>cis</sub>-3,3''); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 189.00 (C-4''), 188.44 (C-4), 164.37 (C-7), 164.07 (C-7''), 163.17 (C-5), 163.09 (C-5''), 159.44 (C-4'), 159.42 (C-8a,8a''), 157.38 (C-4'''), 153.80 (C-3'), 133.52 (C-1'''), 131.92 (C-1'), 131.15 (C-2'), 127.46 (C-2''',6'''), 126.19 (C-6'), 116.32 (C-3''',5'''), 115.93 (C-5'), 112.99 (C-8,8''), 107.25 (C-4a, 4a''), 94.94 (OCH<sub>2</sub>O), 94.26 (OCH<sub>2</sub>O), 93.98

(OCH<sub>2</sub>O), 78.68 (C-2,2''), 56.40 (OCH<sub>3</sub>), 56.38 (OCH<sub>3</sub>), 56.29 (OCH<sub>3</sub>), 45.50 (C-3), 45.46 (C-3''); ESI-MS  $m/z$ : 831.28 [M+3Na]<sup>+</sup>. Anal. calcd for C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>O<sub>15</sub>: C 62.71, H 5.86; found C 62.99, H 5.55.

### 3.2.7 (±)-2,3,2'',3''-Tetrahydroochnaflavone(9)的合成

合成方法参考文献[51]. 向化合物 8 36 mg (0.047 mmol), 2 mL 无水甲醇溶液中, 搅拌下, 缓慢加入 3 mol/L 盐酸 1 mL, 在 65 °C 下反应 30 min, 向反应液中加入 1 mL 水. 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机层并依次用饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压除去溶剂. 粗产物经硅胶柱层析, 得到 23 mg 黄色固体 9, 产率 90%. m.p. 245~247 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.07 (s, 1H, OH), 12.04 (s, 1H, OH), 10.44 (s, 1H, OH), 10.40 (s, 1H, OH), 10.09 (s, 1H, OH), 7.58 (s, 1H, H-2'), 7.27 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, H-2'',6'''), 7.24 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, H-5'), 7.00 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, H-6'), 6.83 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, H-3''',5'''), 5.92 (d,  $J=2.0$  Hz, 2H, H-8,8''), 5.91~5.90 (m, 2H, H-6,6''), 5.35~5.31 (m, 2H, H-2,2''), 3.12 (dd,  $J=13.2, 17.2$  Hz, 1H, H<sub>trans</sub>-3''), 3.05 (dd,  $J=12.8, 16.8$  Hz, 1H, H<sub>trans</sub>-3), 2.72 (dd,  $J=2.8, 17.2$  Hz, 1H, H<sub>cis</sub>-3''), 2.70 (dd,  $J=2.8, 16.8$  Hz, 1H, H<sub>cis</sub>-3); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Acetone-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 194.00 (C-4''), 193.45 (C-4), 165.55 (C-7), 165.50 (C-7''), 162.50 (C-5,5''), 161.60 (C-8a''), 161.40 (C-8a), 156.44 (C-4'''), 153.20 (C-4'), 129.82 (C-3'), 129.40 (C-1'''), 128.53 (C-1'), 126.51 (C-2''',6'''), 125.42 (C-6'), 115.10 (C-2',5'), 114.22 (C-3''',5'''), 100.72 (C-4a), 100.70 (C-4a''), 95.11 (C-8), 95.00 (C-8''), 93.98 (C-6''), 93.92 (C-6), 77.40 (C-2''), 77.31 (C-2), 41.40 (C-3), 41.38 (C-3''). Anal. calcd for C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>: C 66.49, H 3.63; found C 66.42, H 4.09. HRMS calcd for C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 543.0503, found 543.0586.

**辅助材料(Supporting Information)** 化合物 2~9 的 <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

## References

- [1] Li, S. G.; Zhao, M. F.; Li, Y. X.; Sui, Y. X.; Yao, H.; Huang, L. Y.; Lin, X. H. *Phytochem Anal.* **2014**, 25, 127.
- [2] Kim, H. P.; Park, H.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, 31, 265.
- [3] Lin, Y. M.; Flavin, M. T.; Cassidy, C. S.; Mar, A.; Chen, F. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2101.
- [4] Li, Y.; Fang, H.; Xu, W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7(7), 663.
- [5] Wada, S. I.; Hitomi, T.; Tokuda, H.; Tanaka, R. *Chem. Biodiversity* **2010**, 7, 2303.
- [6] Kim, J. K.; Shin, S.; Lee, J. Y.; Lee, S.; Lee, E.; Jin, Q.; Lee, J.;

- Woo, E. R.; Lee, D. G.; Yoon, D. Y.; Kim, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 2717.
- [7] Okoko, T. *Food Chem. Toxicol.* **2009**, 47(10), 2620.
- [8] Gontijo, V. S.; Judice, W. A.; Codonho, B.; Pereira, I. O.; Assis, D. M.; Januário, J. P.; Carosellie, E. E.; Julianoe, M. A.; Dosattib, A. C.; Marquesc, M. J.; Juniora, C. V.; Henrique, D. S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 613.
- [9] Jeong, E. J.; Hwang, L.; Lee, M.; Lee, K. Y.; Ahn, M. J.; Sung, S. H. *Food Chem. Toxicol.* **2014**, 64, 397.
- [10] Ye, Y.; Guo, Y.; Luo, Y. T. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13, 12401.
- [11] Jia, B. X.; Zeng, X. L.; Ren, F. X.; Jia, L.; Chen, X. Q.; Yang, J.; Liu, H. M.; Wang, Q. *Food Chem.* **2014**, 155, 31.
- [12] Ayepola, O. R.; Cerf, M. E.; Brooks, N. L.; Oguntibeju, O. O. *Phytomedicine* **2014**, 21, 1785.
- [13] Zheng, J. X.; Zheng, Y.; Zhi, H.; Dai, Y.; Wang, N. L.; Fang, Y. X.; Du, Z. Y.; Zhang, K.; Li, M. M.; Wu, L. Y.; Fan, M. *Molecules* **2011**, 16, 6206.
- [14] Navarat, T.; Pyne, S. G.; Prawat, U.; Tuntiwachwuttikul, P. *Phytochem. Lett.* **2011**, 4, 383.
- [15] Chen, L. Y.; Chen, I. S.; Peng, C. F. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13, 1029.
- [16] Coulerie, P.; Eydoux, C.; Hnawia, E.; Stuhl, L.; Maciuk, A.; Lebouvier, N.; Canard, B.; Figaère, B.; Guillemot, J. C.; Nour, M. *Planta Med.* **2012**, 78, 672.
- [17] Huang, W. H.; Zhou, G. X.; Wang, G. C.; Chung, H. Y.; Ye, W. C.; Li, Y. L. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2012**, 14, 401.
- [18] Han, A. R.; Lee, N. Y.; Nam, J. W.; Wiryawan, A.; Seo, E. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34, 3147.
- [19] Wong, I. L.; Chan, K. F.; Chan, T. H.; Chow, L. M. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8891.
- [20] Hwang, C. H.; Lin, Y. L.; Liu, Y. K.; Chen, C. H.; Wu, H. Y.; Chang, C. C.; Chang, Y. K.; Chiu, Y. H.; Liao, K. W.; Lai, Y. K. *Phytother. Res.* **2012**, 26, 528.
- [21] Oubada, A.; García, M.; Alarcón, A. B.; Rubio, O. C.; Monzote, L. *Emir. J. Food Agric.* **2014**, 26, 807.
- [22] Dhooghe, L.; Maregesi, S.; Mincheva, I.; Ferreira, D.; Marais, J. P.; Lemièrre, F.; Matheussen, A.; Cos, P.; Maes, L.; Vlietinck, A.; Apers, S.; Pieters, L. *Phytochemistry* **2010**, 71, 785.
- [23] Weniger, B.; Vonthron-Senechateau, C.; Kaiser, M.; Brun, R.; Anton, R. *Phytomedicine* **2006**, 13, 176.
- [24] Sagrera, G.; Bertucci, A.; Vazquez, A.; Seoane, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 3060.
- [25] Sasaki, H.; Miki, K.; Kinoshita, K.; Koyama, K.; Juliawaty, L. D.; Achmad, S. A.; Hakim, E. H.; Kaneda, M.; Takahashi, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4558.
- [26] Sasaki, H.; Kitoh, Y.; Miki, K. *Heterocycles* **2012**, 85, 2749.
- [27] Cox, C. J.; Choudhry, F.; Peacey, E.; Perkinson, M. S.; Richardson, J. C.; Howlett, D. R.; Lichtenthaler, S. F.; Francis, P. T.; Williams, R. J. *Neurobiol. Aging* **2015**, 36, 178.
- [28] Thapa, A.; Woo, E. R.; Chi, E. Y.; Sharoar, M. G.; Jin, H. G.; Shin, S. Y.; Park, I. S. *Biochemistry* **2011**, 50, 2445.
- [29] Fidelis, Q. C.; Ribeiro, T. A.; Araujo, M. F.; Carvalho, M. G. D. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2014**, 24, 1.
- [30] Makhafola, T. J.; Samuel, B. B.; Elgorashi, E. E.; Eloff, J. N. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, 7, 1601.
- [31] Velandia, J. R.; Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R.; Werle, A. A. *Phytochem. Anal.* **2002**, 13, 283.
- [32] Li, Y. S.; Matsunaga, K.; Kato, R.; Ohizumi, Y. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 806.
- [33] (a) Rahman M.; Riaz M.; Desai U. R. *Chem. Biodiversity* **2007**, 4, 2495.
- (b) Chen, J.; Chang, H. W.; Kim, H. P.; Park, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2373.
- (c) Che, H.; Park, B. K.; Lim, H.; Kim, H. P.; Chang, H. W.; Jeong, J. H.; Park, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 74.
- (d) Zhang, Z. T.; Gao, R. L.; Zhuang, S. K. *Acta Pharm. Sin.* **2009**, 44, 873 (in Chinese).
- (张尊听, 高润莉, 庄素凯, 药学报, **2009**, 44, 873.)
- (e) Sagrera, G.; Bertucci, A.; Vazquez, A.; Seoane, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 19, 3060.
- (f) Sagrera, G.; Seoane, G. *Synthesis* **2010**, 2276.
- (g) Oizumi, Y.; Mohri, Y.; Hirota, M.; Makebe, H. *J. Org. Chem.* **2012**, 75, 4884.
- (h) Nadirow, R. K.; Nadirov, K. S.; Esimova, A. M.; Nadirova, Z. K. *Chem. Nat. Compd.* **2014**, 50, 735.
- (i) Zembower, D. E.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9300.
- (j) Zheng, X.; Meng, W. D.; Qing, F. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8083.
- (k) Nadirova, R. K.; Nadirov, K. S.; Esimova, Z. K. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, 49, 108.
- (l) Muller, D.; Fleury, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2229.
- [34] Ariyasena, J.; Baek, S. H.; Perry, N. B.; Weavers, R. T. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 693.
- [35] Boger, D. L.; Patane, M. A.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8544.
- [36] Bedos-Belva, F.; Rouch, A.; Vanucci-Bacqué, C.; Baltas, M. *Med. Chem. Comm.* **2012**, 3, 1356.
- [37] Hennings, D. D.; Iwama, T.; Rawal, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1205.
- [38] Salvi, L.; Davis, N. R.; Ali, S. Z.; Buchwald, L. S. *Org. Lett.* **2011**, 14, 170.
- [39] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337.
- [40] Xia, N.; Taillefer, M. *J. Chem. Eur.* **2008**, 14, 6037.
- [41] Liu, W. J.; Mei, D. S.; Duan, W. H. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 515.
- [42] Cheung, C. W.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3998.
- [43] Urgaonkar, S.; La Pierre, H. S.; Meir, I.; Lund, H.; Raychaudhuri, D.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5609.
- [44] Marion, T.; Elisabeth, M.; Philippe, G.; Joëlle, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 14, 2986.
- [45] Qiu, G. R. *J. Weifang Univ.* **2003**, 4, 26 (in Chinese).
- (邱国荣, 潍坊学院学报, **2003**, 4, 26.)
- [46] Jiang, J. A.; Du, J. L.; Liao, D. H.; Wang, Z. G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55(8), 1406.
- [47] Zhang, Y. P.; Shi, A. H.; Yang, Y. S.; Li, C. L. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 141.
- [48] Zhang, Y. P.; Zhang, W. N.; Yang, Y. S.; Qiao, M. *Chem. J. Chin. Univ.* **2013**, 34, 2734 (in Chinese).
- (张应鹏, 张伟娜, 杨云裳, 乔明, 高等学校化学学报, **2013**, 34, 2734.)
- [49] Rao, G. V.; Swamy, B. N.; Chandregowda, V.; Reddy, G. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2239.
- [50] Yang, J. H.; Xie, Y. M.; Feng, S. B.; Zuo, W. B.; Chen, B. B.; Ma, X. Q.; Feng, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2155 (in Chinese).
- (杨金会, 谢一民, 冯尚彪, 左武标, 陈兵兵, 马晓琴, 冯尧, 有机化学, **2013**, 33, 2155.)
- [51] Zhang, Y. P.; Chen, Y. T.; Yang, Y. S.; Guan, X. *Chem. J. Chin. Univ.* **2010**, 31, 1342 (in Chinese).
- (张应鹏, 陈宇涛, 杨云裳, 关晓, 高等学校化学学报, **2010**, 31, 2155.)

(Cheng, F.)