5'-位羟基异戊烯基查尔酮类天然产物的合成及其抗菌活性研究

付林^{†,a} 孙炳夏^{†,a} 翟佳黛^b 李媛媛^a 刘信强^a 宋如^a
石冠群^a 李娇娜^a 宋远霞^a 桑锋^{*,a}

(^a 山东理工大学生命科学院 山东淄博 255049)

(^b 天津大学药物科学与技术学院 天津 300072)

摘要 首次合成了 Bartericin A (1), 2',6'-二羟基-5'-(2"-羟基-3"-甲基-3"-丁烯基)-4'-甲氧基查尔酮(2), Xanthohumol D (3) 和 Angusticornin B (4) 4个羟基异戊烯基查尔酮类天然产物. 为了探讨天然产物中不同官能团对其核心骨架结构抗菌活性的影响, 设计合成了衍生物 6. 所合成的目标产物和未知中间体化合物经过 ¹H NMR、¹³C NMR、IR、HRMS 进行了确证. 选取大肠杆菌[CMCC(B)44102]、绿脓杆菌[CMCC(B)10104]、金黄色葡萄球菌[CMCC(B)260003]和枯草芽孢杆菌[CMCC(B)63 501], 采用稀释点样法对所合成的 4 个天然产物及 1 个新型衍生物进行了抗菌活性评估. 结果显示, 天然产物 1、4 和衍生物 6 对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌表现出了一定的抑制活性. 天然产物 3 对枯草芽孢杆菌表现出了较为明显的抑制活性, 但对其他 3 种菌株无抑制活性(最小抑菌浓度>200 μg/mL).

关键词 羟基异戊烯基; 查尔酮; 天然产物; 抗菌活性

Synthesis and Antibacterial Activity Study of Natural 5'-Hydroxyisoprenyl Chalcones

Fu, Lin^{†,a} Sun, Bingxia^{†,a} Zhai, Jiada^b Li, Yuanyuan^a Liu, Xinqiang^a
Song, Ru^a Shi, Guanqun^a Li, Jiaona^a Song, Yuanxia^a Sang, Feng^{*,a}

(^a School of Life Science, Shandong University of Technology, Zibo, Shandong 255049)

(^b School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract Four natural chalcones, bartericin A (1), 2',6'-dihydroxy-5'-(2"-hydroxy-3"-methyl-3"-butenyl)-4'-methoxychalcone (2), xanthohumol D (3) and angusticornin B (4) were synthesized for the first time and all of them shared 5'-hydroxyisoprenyl group in common. One of their derivative, compound 6, was also prepared in order to investigate the effect of different functional group in natural products on antibacterial activity of the core structure. After confirming their structures by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and HRMS, 1~4 and 6 were evaluated for their antibacterial activities against *Bacillus subtilis* [CMCC(B)63 501], *Staphylococcus aureus* [CMCC(B)260003], *Escherichia coli* [CMCC(B)44102] and *Pseudomonas aeruginosa* [CMCC(B)10104]. In this assay micro-dilution method was employed. The results showed that compounds 1, 4 and 6 exhibited moderate activity against gram-positive bacteria *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus*. Meanwhile compound 3 showed significant activity towards *Bacillus subtilis* but no activity to the other 3 strains even in 200 μg/mL concentration.

Keywords hydroxyisoprenyl; chalcone; natural product; antibacterial activity

查尔酮类天然产物广泛存在于多种药用植物中, 具有特殊的 1,3-二芳基丙烯酮骨架结构^[1]. 因其具有多种重要的生物活性^[2~9], 包括抗菌、抗肿瘤、杀虫、消炎

以及治疗糖尿病等, 在过去的几十年中, 新型天然产物的提取分离和对其进行结构修饰研究从未间断^[10,11]. 2016 年, Shaffer 等从美国德克萨斯原生植物中提取分离

* Corresponding author. E-mail: fengsang@sdut.edu.cn

Received July 19, 2019; revised September 1, 2019; published online September 25, 2019.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2016HQ04), the National Natural Science Foundation of China (No. 81602962) and the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2019M652461).

山东省自然科学基金(No. ZR2016HQ04)、国家自然科学基金(No. 81602962)和中国博士后科学基金(No. 2019M652461)资助项目.

[†] 共同第一作者(The authors contributed equally to this work).

到一个新型羟基异戊烯基查尔酮类天然产物 Sanjuanolid (5)^[12], 并发现其具有较为显著的生物活性. 在我们前期的工作中, 研究了 5 及其衍生物的合成, 并初步探讨了其抗肿瘤构效关系^[13]. 刘志国等^[14]完成了 5 的两个对映异构体的手性合成, 并研究了其抗炎活性.

天然产物 5 及其衍生物中的羟基异戊烯基位于查尔酮的 3' 位(如图 1 所示). 经数据库搜索后不难发现, 5' 位含有羟基异戊烯基的查尔酮类天然产物主要包括 Bartericin A (1)^[15], 2',6'-二羟基-5'-(2"-羟基-3"-甲基-3"-丁烯基)-4'-甲氧基查尔酮(2)^[16], Xanthohumol D (3)^[17]和 Angusticornin B (4)^[18], 其化学合成工作目前尚未见报道. 前期初步研究发现, 天然产物 Sanjuanolid (5) 具有较为显著的抑菌活性, 因此合成 4 个 5' 位含有羟基异戊烯基的查尔酮类天然产物, 并探究其抗菌活性, 具有较为重要的研究意义.

图 1 查尔酮类天然产物及其衍生物 1~6 的结构

Figure 1 Structures of natural chalcone and their derivatives 1~6

1 结果与讨论

1.1 目标化合物的合成

天然产物 1 的合成由已知化合物 7^[19]作为起始原料, 在可见光的催化下发生 Schenckene 反应, 得到化合物 8, 8 再与已知化合物 9^[20]在碱性条件下发生 Claisen-Schmidt 缩合反应, 得到化合物 10. 化合物 10 在对甲苯磺酸的作用下加热脱去两个保护基得到目标产物 1.

天然产物 2 的合成以化合物 11^[21]为起始原料. 首先

引入甲氧基甲基(MOM)保护得到化合物 12, 12 再与苯甲醛发生 Claisen-Schmidt 缩合反应得到化合物 13. 化合物 13 再经过 Schenckene 反应得到化合物 14, 最后脱去保护得到目标产物 2.

图式 1 天然产物 1 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of natural product 1

同样, 根据文献方法得到的化合物 15^[22], 经过 Schenckene 和脱保护两步反应得到天然产物 3. 天然产物 4 可以由已知天然产物 Stipulin (17)^[23]直接通过 Schenckene 反应制得.

以化合物 7 作为起始原料, 与苯甲醛发生 Claisen-Schmidt 缩合反应得到化合物 18, 18 先脱去 MOM 保护基, 再经过 Schenckene 反应后得到目标化合物 6.

1.2 抗菌活性测试

以氨苄西林作为阳性对照, 以大肠杆菌[CMCC(B)-44102]、绿脓杆菌[CMCC(B)10104]、金黄色葡萄球菌[CMCC(B)260003]和枯草芽孢杆菌[CMCC(B)63 501]为待测菌株, 采用稀释点样法测定目标化合物对待测菌株的抑制活性, 结果见表 1. 测试结果表明, 化合物 1、4、6 对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌表现出一定的抑制活性(25~75 $\mu\text{g/mL}$). 天然产物 3 对枯草芽孢杆菌表现出较为明显的选择性抑制活性(12.5 $\mu\text{g/mL}$), 而对其他 3 种菌株无抑制活性(MIC > 200 $\mu\text{g/mL}$).

由表 1 中的数据分析可知, 查尔酮 3 位上异戊烯基被氧化为羟基异戊烯基后, 抗菌活性略有下降(1 和 4 相

表 1 天然产物 1~4 和衍生物 6 的抗菌活性(最小抑菌浓度, $\mu\text{g/mL}$)Table 1 Inhibitory activity (MIC, $\mu\text{g/mL}$) of natural products 1~4 and derivative 6 against bacteria

Compd.	<i>E. coli</i> 44102	<i>P. aeruginosa</i> 10104	<i>S. aureus</i> 260003	<i>B. subtilis</i> 63 501
1	>200	>200	25	25
2	>200	>200	>200	>200
3	>200	>200	>200	12.5
4	>200	>200	50	50
6	>200	>200	75	75
Ampicillin	62.5	62.5	3.125	6.25

图式 2 天然产物 2 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of natural product 2

图式 3 天然产物 3 的合成路线

Scheme 3 Synthetic route of natural product 3

图式 4 天然产物 4 的合成路线

Scheme 4 Synthetic route of natural product 4

图式 5 化合物 6 的合成路线
Scheme 5 Synthetic route of compound 6

比较), 当查尔酮 b 环上无取代基时, 抗菌活性再次下降(衍生物 6)。查尔酮 a 环上有 3 个羟基取代基时, 2'位甲氧基取代且 b 环 4 位羟基取代的活性要明显优于 4'位甲氧基取代而 b 环无取代的天然产物(2 和 3 相比较)。化合物 3 具有较好的选择性抑制作用, 为该类化合物的构效关系研究提供了参考。

2 结论

通过组合化学原理, 以碱性条件下的 Claisen-Schmidt 缩合为关键反应, 首次合成了 4 个羟基异戊烯基查尔酮类天然产物(1~4)和一个新型衍生物 6, 其结构经过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、HRMS 进行了确证。采用稀释点样法对所合成的 4 个天然产物 1~4 和 1 个新型衍生物 6 进行了抗菌活性测试(大肠杆菌 44102、绿脓杆菌 10104、金黄色葡萄球菌 260003 和枯草芽孢杆菌 63 501)。结果表明: 1、4 和衍生物 6 对革兰氏阳性菌表现出了一定的抑制活性, 天然产物 3 对枯草芽孢杆菌表现出了较为明显的选择性抑制作用, 可作为先导化合物进行抗菌构效关系研究。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE III 400 MHz 核磁共振仪(以 TMS 为内标, 氘代氯仿或氘代丙酮为溶剂), Varian 7.0T FTMS 高分辨质谱仪, 傅立叶变换红外光谱仪(Nicolet

5700)。本实验所用柱层析硅胶(200~300 目)和薄层板均为烟台江友化工有限公司生产。所用药品均购自上海萨恩化学科技有限公司, 试剂均为市售分析纯试剂。除特别说明外, 所用溶剂未经无水处理。

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 1-(2-羟基-5-(2-羟基-3-甲基丁基-3-烯-1-基)-4-(甲氧甲氧基)苯基)乙烷-1-酮(8)的合成

5 °C 下, 向化合物 7 (1.0 g, 3.78 mmol)的二氯甲烷(210 mL)溶液中加入四苯基卟啉(186 mg, 0.3 mmol)。立即使用 500 W 卤灯照射存有氧气的上述反应体系, 冰水浴控制温度 5 °C 以下搅拌过夜(12 h)。加入三苯基膦(1.09 g, 4.15 mmol)后, 升至室温再搅拌 3 h。将反应体系旋干, 浓缩物通过硅胶柱色谱[V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:9]分离得到 614 mg 黄色油状物 8, 产率 58%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.96 (dd, J =13.9, 4.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, J =13.9, 8.6 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.84 (d, J =2.7 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 202.95, 163.93, 161.61, 147.25, 133.39, 118.85, 114.26, 111.01, 102.27, 94.36, 75.25, 56.64, 36.50, 26.51, 18.26; IR (KBr) ν : 3538, 3274, 1635, 1559, 1246, 975 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 279.1238, found 279.1236。

3.2.2 中间体(E)-1-(2-羟基-5-(2-羟基-3-甲基丁基-3-烯-1-基)-4-(甲氧甲氧基)苯基)-3-(4-(甲氧甲氧基)-3-(3-甲基丁基-2-烯-1-基)苯基)丙烷-2-烯-1-酮(10)的合成

0 °C 下, 向化合物 8 (370 mg, 1.32 mmol)和 9 (371 mg, 1.58 mmol)的乙醇(12 mL)溶液中加入 5 mol·L $^{-1}$ NaOH (12 mL, 60 mmol), 缓慢升至室温后搅拌 36 h。加入乙酸乙酯(30 mL)和饱和食盐水(20 mL)进行分液, 水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥 0.5 h。对有机相进行减压浓缩, 所得粗产品通过硅胶柱色谱分离[V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:9]得到 249 mg 黄色油状物 10, 产率 38%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.39 (s, 1H), 7.83 (dd, J =14.9, 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53~7.39 (m, 3H), 7.16~7.05 (m, 1H), 6.71~6.62 (m, 1H), 5.37~5.28 (m, 1H), 5.28~5.16 (m, 4H), 4.99 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.33 (dd, J =8.3, 3.5 Hz, 1H), 3.54~3.43 (m, 6H), 3.38 (d, J =7.2 Hz, 2H), 3.07~2.98 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.21, 165.35, 161.52, 157.30, 147.29, 144.97, 133.25, 132.24, 131.52, 130.42, 128.31, 128.14, 122.02, 118.65, 118.09,

114.53, 113.89, 110.98, 102.53, 94.38, 94.16, 75.25, 56.66, 56.29, 36.75, 28.82, 25.94, 18.34, 17.99; IR (KBr) ν : 3227, 2930, 1639, 1371, 1267, 1152, 957 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 495.2388, found 495.2384.

3.2.3 Bartericin A (1)的合成

向化合物 **10** (314 mg, 0.63 mmol) 的 THF-MeOH (16 mL, $V:V=1:1$) 溶液中加入对甲苯磺酸 (218 mg, 1.26 mmol), 反应体系在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 8 h. 加入乙酸乙酯 (30 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 进行分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL $\times 2$) 萃取. 合并有机层, 无水硫酸钠干燥 0.5 h. 对有机相进行减压浓缩, 所得残余物通过硅胶柱色谱分离 [V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:8] 得到 193 mg 黄色油状物 Bartericin A, 产率 75%. ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ : 13.49 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.00 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 7.61~7.50 (m, 2H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.39~5.34 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.41 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.95~2.90 (m, 1H), 2.86~2.80 (m, 1H), 1.81 (d, $J=8.3$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J=12.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, Acetone- d_6) δ : 192.46, 165.97, 164.19, 158.37, 148.07, 145.04, 134.01, 132.66, 131.52, 129.36, 128.73, 127.37, 122.95, 118.78, 117.90, 116.04, 114.08, 110.49, 104.10, 76.28, 37.81, 28.75, 25.62, 18.03, 17.61; IR (KBr) ν : 3343, 1632, 1430, 1256, 1137 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 407.1864, found 407.1865.

3.2.4 中间体 1-(2-羟基-4-羟基-6-(甲氧甲氧基)-3-(3-甲基丁基-2-烯-1-基)苯基)乙烷-1-酮(12)的合成

20 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向化合物 **11** (2.19 g, 8.75 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (5.7 mL, 35.0 mmol) 的二氯甲烷 (80 mL) 溶液中加入氯甲基甲醚 (1.33 mL, 17.5 mmol). 温度升至 50 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 8 h 后冷却至室温, 向反应体系中缓慢加入水 (30 mL). 用二氯甲烷 (80 mL $\times 3$) 萃取, 合并有机相, 依次使用饱和 NH_4Cl 溶液 (30 mL) 和水 (20 mL) 各洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩的粗产品通过硅胶柱色谱分离 [V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:50] 得到 1.54 g 黄色油状物 **12**, 产率 60%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.79 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.17 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=8.6$ Hz, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.27 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 203.37, 163.27, 159.40, 131.59, 122.66, 110.76, 106.41, 94.60, 88.93, 56.60, 55.70, 33.26, 25.93, 21.45, 17.87; IR (KBr) ν : 2925, 1619, 1420, 1270, 1113 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M}-$

$\text{H}]^-$ 293.1394, found 293.1397.

3.2.5 中间体(E)-1-(2-羟基-4-甲氧基-6-(甲氧甲氧基)-3-(3-甲基丁基-2-烯-1-基)苯基)-3-苯基丙烷-2-烯-1-酮(13)的合成

0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向化合物 **12** (1.5 g, 5.1 mmol) 和苯甲醛 (0.68 mL, 6.62 mmol) 的乙醇 (40 mL) 溶液中加入 5 mol $\cdot$ L^{-1} NaOH (40 mL, 204 mmol), 升至室温后搅拌 20 h. 加入乙酸乙酯 (40 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 进行分液. 水相用乙酸乙酯 (80 mL $\times 2$) 萃取. 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 0.5 h, 对有机相进行浓缩, 所得粗产品通过硅胶柱色谱分离 [V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:30] 得到 1.67 g 黄色油状物 **13**, 产率 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.77 (s, 1H), 7.90 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.66~7.54 (m, 2H), 7.40 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 193.27, 163.64, 163.36, 158.89, 142.03, 135.70, 131.66, 130.15, 129.04, 128.37, 127.92, 122.66, 111.25, 107.24, 95.44, 89.92, 56.82, 55.75, 25.95, 21.60, 17.91; IR (KBr) ν : 1630, 1559, 1333, 1048, 925 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 381.1707, found 381.1708.

3.2.6 中间体(E)-1-(2-羟基-3-(2-羟基-3-甲基丁基-3-烯-1-基)-4-甲氧基-6-(甲氧甲氧基)苯基)-3-苯基丙烷-2-烯-1-酮(14)的合成

5 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向化合物 **13** (1.29 g, 3.37 mmol) 的二氯甲烷 (350 mL) 溶液中加入四苯基卟啉 (166 mg, 0.27 mmol), 立即使用 500 W 卤灯照射存有氧气的上述反应体系, 冰水浴控制温度 5 $^{\circ}\text{C}$ 以下搅拌过夜 (12 h). 加入三苯基膦 (973 mg, 3.7 mmol) 后, 升至室温再搅拌 3 h. 将反应溶液旋干, 残余物通过硅胶柱色谱 [V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:10] 分离得到 738 mg 黄色固体 **14**, 产率 55%. m.p. 80~82 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14.12 (s, 1H), 7.90 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.67~7.48 (m, 2H), 7.47~7.32 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.24 (dd, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 3.53 (d, $J=8.9$ Hz, 3H), 2.97 (dd, $J=13.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=13.9, 9.0$ Hz, 1H), 1.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 193.35, 164.23, 163.86, 159.42, 148.02, 142.58, 135.57, 130.31, 129.07, 128.43, 127.61, 110.01, 108.42, 107.08, 95.38, 89.99, 76.01, 56.88, 55.87, 29.29, 18.25; IR (KBr) ν : 2921, 1636, 1563, 1234, 1104, 974 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 397.1657, found 397.1655.

3.2.7 天然产物 2',6'-二羟基-5'-(2"-羟基-3"-甲基-3"-丁烯基)-4'-甲氧基查尔酮(**2**)的合成

向化合物 **14** (644 mg, 1.62 mmol) 的 THF-MeOH (共 26 mL, $V:V=1:1$) 溶液中加入对甲苯磺酸(334 mg, 1.94 mmol), 在 50 °C 下搅拌 5 h, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯(30 mL)和饱和食盐水(20 mL)分液, 水相使用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 对有机相进行浓缩, 所得残余物通过硅胶柱色谱分离 [V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:12] 得到 453 mg 黄色固体 **2**, 产率 79%. m.p. 146~148 °C; ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ : 12.84 (brs, 1H), 11.65 (brs, 1H), 8.30 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 7.75~7.67 (m, 2H), 7.49~7.40 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.31 (dd, $J=8.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (dd, $J=14.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.76 (dd, $J=14.4, 8.3$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J=8.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Acetone- d_6) δ : 193.59, 165.11, 164.84, 161.75, 148.00, 142.40, 136.19, 130.64, 129.52, 128.88, 128.36, 110.05, 106.60, 106.54, 92.15, 77.02, 55.93, 29.61, 17.94; IR (KBr) ν : 3455, 2925, 1613, 1390, 1055, 971 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 353.1394, found 353.1396.

3.2.8 中间体(E)-1-(3-(2-羟基-3-甲基丁基-3-烯-1-基)-6-甲氧基-2,4-二(甲氧甲氧基)苯基)-3-(4-(甲氧甲氧基)苯基)丙烷-2-烯-1-酮(**16**)的合成

5 °C 下, 向化合物 **15** (830 mg, 1.71 mmol) 二氯甲烷 (180 mL) 溶液中加入四苯基卟啉(84 mg, 0.14 mmol), 立即使用 500 W 卤灯照射存有氧气的上述反应体系, 冰水浴控制温度 5 °C 以下搅拌过夜(12 h). 加入三苯基膦(493 mg, 1.88 mmol)后, 升至室温再搅拌 3 h. 将反应溶液旋干, 残余物通过硅胶柱色谱 [V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:6] 得到 360 mg 黄色固体 **16**, 产率 42%. m.p. 42~44 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.02~4.92 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 4.36~4.28 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.04~2.87 (m, 3H), 1.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 194.30, 159.27, 157.95, 156.99, 155.56, 148.33, 144.71, 130.26, 128.61, 127.01, 118.08, 116.59, 114.40, 109.99, 101.40, 95.14, 94.90, 94.29, 75.41, 57.64, 56.47, 56.29, 56.18, 30.73, 18.40; IR (KBr) ν : 3470, 2939, 1599, 1510, 1239, 1151 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 503.2276, found 503.2273.

3.2.9 Xanthohumol D (**3**)的合成

向化合物 **16** (260 mg, 0.52 mmol) 的 THF-MeOH (共 9 mL, $V:V=1:1$) 溶液中加入对甲苯磺酸(312 mg, 1.81 mmol), 反应体系在 50 °C 下搅拌 8 h. 加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)进行分液. 水相用乙酸乙酯(40 mL $\times$ 2)萃取. 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 有机相进行减压浓缩, 所得残余物通过硅胶柱色谱分离 [V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:8] 得到 168 mg 黄色固体 Xanthohumol D, 产率 76%. m.p. 215~217 °C; ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ : 14.99 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.91 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.39~4.31 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.04 (dd, $J=14.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=14.6, 8.1$ Hz, 1H), 1.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Acetone- d_6) δ : 193.32, 166.73, 165.05, 162.58, 160.67, 148.34, 143.34, 131.31, 128.12, 125.39, 116.84, 110.28, 106.68, 106.10, 92.73, 77.01, 56.24, 20.70, 18.50; IR (KBr) ν : 2923, 1599, 1435, 1199, 1103 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 369.1344, found 369.1347.

3.2.10 天然产物 Angusticornin B (**4**)的合成

向化合物 **17** (540 mg, 1.38 mmol) 的二氯甲烷(100 mL)溶液中加入四苯基卟啉(110 mg, 0.18 mmol), 立即使用 500 W 卤灯照射存有氧气的上述反应体系, 冰水浴控制温度 5 °C 以下搅拌 12 h. 加入三苯基膦(493 mg, 1.88 mmol), 升至室温再搅拌 3 h. 将反应溶液旋干, 残余物通过硅胶柱色谱 [V (乙酸乙酯): V (石油醚溶液)=1:8] 得到 321 mg 黄色固体 Angusticornin B, 产率 55%. m.p. 130~132 °C; ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ : 13.51 (s, 1H), 9.99 (brs, 1H), 9.48 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.47~4.35 (m, 2H), 2.98~2.81 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Acetone- d_6) δ : 192.78, 166.27, 164.48, 159.81, 148.35, 148.31, 145.24, 134.31, 133.87, 129.74, 127.57, 127.56, 119.09, 118.28, 117.54, 114.37, 110.82, 104.39, 76.67, 76.57, 38.65, 38.09, 18.29; IR (KBr) ν : 1634, 1554, 1367, 1260, 1112, 1017 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_6$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 423.1813, found 423.1813.

3.2.11 中间体(E)-1-(2-羟基-4-(甲氧甲氧基)-5-(3-甲基丁基-2-烯-1-基)苯基)-3-苯基丙烷-2-烯-1-酮(**18**)的合成

0 °C 下, 向化合物 **7** (150 mg, 0.57 mmol) 和苯甲醛

(78 mg, 0.74 mmol)的乙醇(5 mL)溶液中加入 $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH (5 mL, 25 mmol), 升至室温搅拌 20 h. 加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和食盐水(5 mL)进行分液. 水相用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥 0.5 h, 对有机相进行减压浓缩, 所得残余物通过硅胶柱色谱分离[V(乙酸乙酯): V(石油醚溶液) = 1 : 40]得到 146 mg 黄色油状物 **18**, 产率 73%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.23 (s, 1H), 7.88 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.68~7.62 (m, 3H), 7.58 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.48~7.40 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.30 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.03, 165.01, 161.64, 144.34, 134.97, 132.99, 130.74, 130.23, 129.12, 128.63, 122.45, 122.15, 120.57, 114.31, 102.27, 94.06, 56.47, 28.51, 25.92, 18.01; IR (KBr) ν : 2927, 1641, 1365, 1243, 1157, 1074, 979 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 351.1602, found 351.1603.

3.2.12 中间体(E)-1-(2,4-二羟基-5-(3-甲基丁基-2-烯-1-基)苯基)-3-苯基丙烷-2-烯-1-酮(**19**)的合成

向化合物 **18** (1.55 g, 4.4 mmol)的 THF-MeOH (20 mL, $V:V=1:1$)溶液中加入对甲苯磺酸(1.14 g, 6.6 mmol), 反应体系在 50°C 下搅拌 8 h. 加入乙酸乙酯(100 mL)和饱和食盐水(20 mL)进行分液. 水相用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥 0.5 h, 对有机相进行减压浓缩, 所得残余物通过硅胶柱色谱分离[V(乙酸乙酯): V(石油醚溶液) = 1 : 8]得到 1.07 g 黄色固体 **19**, 产率 79%. m.p. $142\sim 144^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.23 (s, 1H), 7.87 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.68~7.63 (m, 3H), 7.57 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.47~7.41 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.35 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.80 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 192.05, 165.10, 161.97, 144.48, 135.57, 134.95, 131.35, 130.79, 129.14, 128.66, 121.69, 120.55, 119.11, 114.38, 104.19, 29.32, 25.96, 18.11; IR (KBr) ν : 3317, 1633, 1568, 1362, 1252, 1161 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 307.1340, found 307.1342.

3.2.13 2',4'-二羟基-5'-(2"-羟基-3"-甲基-3"-丁烯基)查尔酮(**6**)的合成

5°C 下, 向化合物 **19** (700 g, 2.27 mmol)的二氯甲烷(120 mL)溶液中加入四苯基吡啶(140 mg, 0.227 mmol), 立即使用 500 W 卤灯照射存有氧气的上述反应体系, 冰水浴控制温度 5°C 以下搅拌 12 h, 加入三苯基膦(655 mg, 2.5 mmol), 升至室温再搅拌 3 h. 将反应溶液旋干, 残余物通过硅胶柱色谱[V(乙酸乙酯): V(石油醚溶液) = 1 : 8]得到 399 mg 黄色固体 **6**, 产率 54%. m.p.

$160\sim 162^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{Acetone}-d_6$) δ : 13.33 (s, 1H), 10.08 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.90~7.78 (m, 3H), 7.49~7.42 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.14 (brs, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.41 (dd, $J=8.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.94~2.78 (m, 2H), 1.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{Acetone}-d_6$) δ : 192.72, 166.43, 164.95, 148.35, 144.62, 136.00, 134.65, 131.45, 129.88, 129.64, 121.87, 119.41, 114.35, 110.85, 104.45, 76.59, 38.10, 18.34; IR (KBr) ν : 3425, 1638, 1566, 1363, 1288, 1141 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 323.1289, found 323.1288.

3.3 生物活性测定

实验所用菌株均从中国医学细菌菌种保藏管理中心获得, 分别为: *Bacillus subtilis* [CMCC(B)63 501], *Staphylococcus aureus* [CMCC(B)260003], *Escherichia coli* [CMCC(B)44102]和 *Pseudomonas aeruginosa* [CMCC(B)10104].

具体测试方法参照文献[24], 以氨苄西林作为阳性对照, 判定指标为最小抑制浓度(MIC, $\mu\text{g}/\text{mL}$), 最小抑制浓度通过三次试验取平均值得出.

辅助材料(Supporting Information) 文中所有目标化合物和中间体的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 7762.
- [2] (a) Rozmer, Z.; Perjési, P. N. *Phytochem. Rev.* **2016**, *15*, 87.
(b) Zhou, B.; Xing, C. *Med. Chem.* **2015**, *5*, 388.
- [3] Zhang, E.; Wang, M.; Xu, S.; Wang, S.; Zhao, D.; Bai, P.; Cui, D.; Hua, Y.; Wang, Y.; Qin, S.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.*, **2017**, *37*, 959 (in Chinese).
(张恩, 王铭铭, 徐帅民, 王上, 赵娣, 白鹏燕, 崔得运, 化永刚, 王亚娜, 秦上尚, 刘宏民, 有机化学, **2017**, *37*, 959.)
- [4] (a) Sheng, Q.; Zhao, W.; Zeng, M.; Xie, Z.; Xia, Y.; Cui, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 703 (in Chinese).
(盛琦威, 赵婉秋, 曾明, 谢中袍, 夏雅平, 崔冬梅, 有机化学, **2019**, *39*, 703.)
(b) Gao, Hui.; Zheng, X.; Qi, Y.; Wang, S.; Wan, C.; Rao, G.; Mao, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 648 (in Chinese).
(高慧, 郑喜, 祁燕, 王斯, 万春平, 饶高雄, 毛泽伟, 有机化学, **2018**, *38*, 648.)
- [5] Yan, Y.; Xu, Q.; Gao, Y.; Liu, H.; Tang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1763 (in Chinese).
(严映坤, 徐侨, 高扬, 刘辉, 唐孝荣, 有机化学, **2018**, *38*, 1763.)
- [6] Gao, H.; Zheng, X.; Zhu, P.; Wang, S.; Wan, C.; Rao, G.; Mao, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 684 (in Chinese).
(高慧, 郑喜, 朱萍, 王斯, 万春平, 饶高雄, 毛泽伟, 有机化学, **2018**, *38*, 684.)
- [7] Fu, Y.; Sheng, L.; Gao, L.; Li, J.; Sun, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1029 (in Chinese).
(付洋, 盛丽, 高立信, 李佳, 孙良鹏, 有机化学, **2019**, *39*, 1029.)
- [8] Cushnie, T. P. T.; Lamb, A. J. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *38*, 99.

- [9] Ávila, H. P.; Smânia, E. D. F. A.; Delle Monache, F.; Júnior, A. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9790.
- [10] Wang, S.; Dong, G.; Sheng, C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4180.
- [11] Maier, M. E. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5302.
- [12] Shaffer, C. V.; Cai, S.; Peng, J.; Robles, A. J.; Hartley, R. M.; Powell, D. R.; Du, L.; Cichewicz, R. H.; Mooberry, S. L. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 531.
- [13] Zhai, J.; Fu, L.; Li, Y.; Zhao, R.; Wang, R.; Deng, H.; Liu, H.; Kong, L.; Chen, Z.; Sang, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 326.
- [14] Fang, B.; Xiao, Z.; Qiu, Y.; Shu, S.; Chen, X.; Chen, X.; Zhuang, F.; Zhao, Y.; Liang, G.; Liu, Z. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 748.
- [15] Ngameni, B.; Ngadjui, B. T.; Folefoc, G. N.; Watchueng, J.; Abegaz, B. M. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 427.
- [16] Ren, Z.; Qi, H.; Shi, Y. *Planta Med.* **2008**, *74*, 859.
- [17] Stevens, J. F.; Taylor, A. W.; Nickerson, G. B.; Ivancic, M.; Henning, J.; Haunold, A.; Deinzer, M. L. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 759.
- [18] Ngadjui, B. T.; Watchueng, J.; Keumedjio, F.; Ngameni, B.; Simo, I. K.; Abegaz, B. M. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 687.
- [19] Dong, X.; Zhou, X.; Jing, H.; Chen, J.; Liu, T.; Yang, B.; He, Q.; Hu, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5949.
- [20] Maiti, A.; Cuendet, M.; Croy, V. L.; Endringer, D. C.; Pezzuto, J. M.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2799.
- [21] Grayfer, T. D.; Grellier, P.; Mouray, E.; Dodd, R. H.; Dubois, J.; Cariou, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 708.
- [22] Khupse, R. S.; Erhardt, P. W. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1507.
- [23] Damodar, K.; Kim, J. K.; Jun, J. G. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 698.
- [24] Zhuang, W.; Liu, H.; Li, J.; Chen, L.; Wang, G. *Front. Microb.* **2017**, *8*, 2573.

(Li, L.; Fan, Y.)